



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт
общей генетики им. Н.И. Вавилова российской академии наук

«Генетические биотехнологии через призму Микробиом».

д.б.н., проф. Даниленко Валерий Николаевич
зав. лаб. генетики микроорганизмов

valerid@vigg.ru

*Ученый совет ИОГен РАН
16 июня 2022 г., Москва*

**Раздел 1. Человек и окружающий мир
многофакторное взаимодействие, опосредованное
микробиотой, важным компонентом суперорганизма.**

Глобальные вызовы для человечества в современную эпоху – место биомедицинской науки и смежных дисциплин в их решении.

- Рост численности населения и глобализация.
- Ухудшающаяся экология.
- Изменение климата.
- Недостаточность запасов пищевых и водных ресурсов .
- Существующие и ожидаемые пандемии инфекционных заболеваний.
- Критическое для психики повышение фона стрессовых воздействий различной этиологии и как следствие увеличение невро-депрессивных состояний и других неврологических заболеваний.

Адекватные ответы на существующие вызовы. *Есть ли они у современной цивилизации?*

- Как минимум вызовы необходимо правильно оценивать (экспертным группам сообщества).
- Ставить и решать те проблемы, на которые можно дать ответ, исходя из современного состояния знаний, науки и общественно-социального сознания.
- Научно – технологический прогресс создал ряд из перечисленных проблем и наука обязана онлайн и превентивно решать существующие проблемы.
- Только совместное консолидированное действие государства, бизнеса при ведущей роли науки способно решить обозначенные проблемы .
- Что это за наука?

Современная генетика, разработавшая многофункциональные генетические технологии, – наука, интегрирующая взаимодействие в области культуры, истории, биомедицины и биобезопасности человека.

- Социальная этно-генетика помогает укрепить культурные связи между близкими и не очень явно близкими этносами.
- Генеалогическая генетика позволяет установить родство с предками, жившими сотни лет назад, и установить чье захоронение было обнаружено.
- Медицинская генетика позволяет выявить у нас предрасположенность к определенным заболеваниям.
- Фармакомикробиомика позволяет персонализировать применение лекарства.
- Нутригеномика микробиом подобрать необходимую диету.

**Биологическая безопасность человека –
законодательное обеспечение в РФ.
№ 492-ФЗ от 30 декабря 2020 г. «О
биологической безопасности в РФ».**

**Статья 1.12 Основные понятия, используемые в настоящем
Федеральном законе**

Микробиота - совокупность сообществ микроорганизмов (симбиотических, условно-патогенных и (или) патогенных), населяющих различные участки живых организмов с однородными условиями существования.

Статья 8.5 Основные биологические угрозы (опасности)

Нарушение нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, приводящее к возникновению и распространению связанных с этим заболеваний.

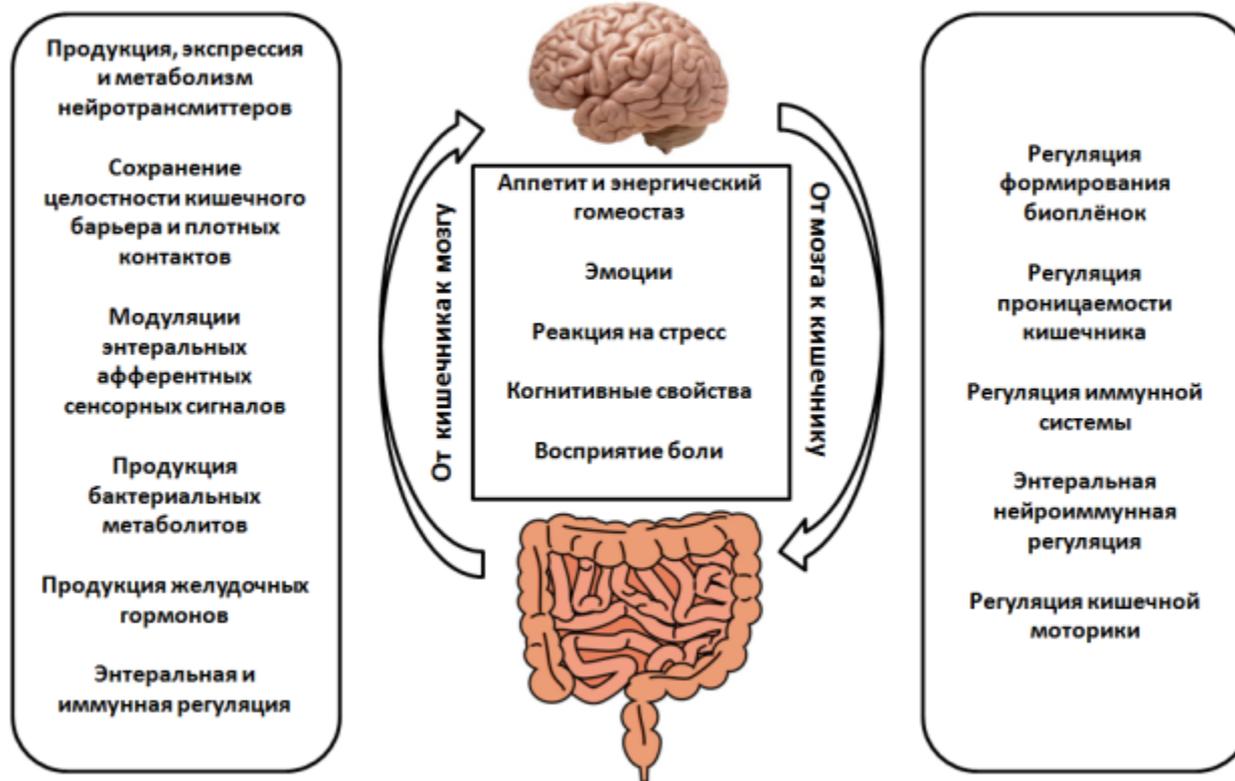
Постановление Правительства Российской Федерации № 676 от 16.04.2022.

Биологическое разнообразие микробиоты подлежит сохранению в целях:

1. Обеспечения научных исследований микробиоты и ее влияния на состояние здоровья человека, сельскохозяйственных животных и растений;
2. Разработки средств и методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, а также средств и методов охраны окружающей среды;
3. Использование генетического и биохимического потенциалов микробиоты человека, животных и растений при разработке новых средств и биологических технологий, в том числе персонифицированных продуктов питания и лекарственных препаратов.

**Раздел 2. Микробиом – второй мозг человека,
обеспечивающий взаимодействие с
материальными и социальными элементами
внешнего мира.**

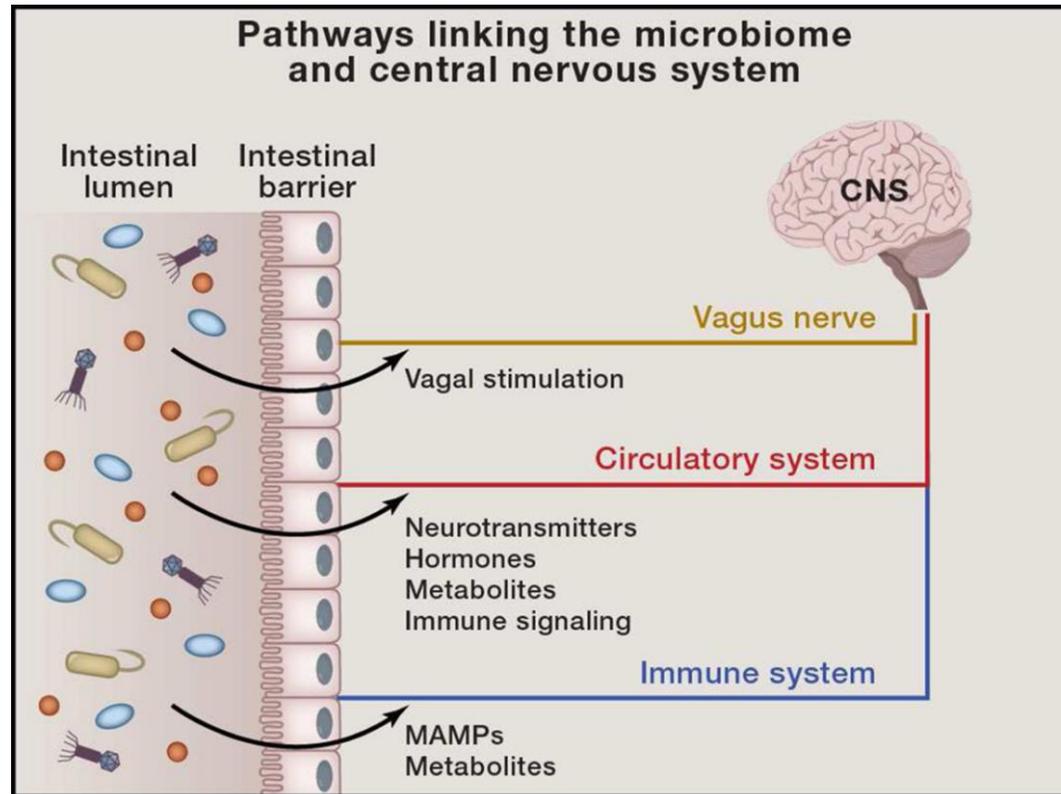
Микробиота – новый полифункциональный орган.



- Симбиотическая связь с организмом хозяина
- Ось микробиота-кишечник-мозг
- Воздействует не только на клетки кишечного эпителия и энтеральную нервную систему, но и на функционирование различных органов и систем, включая центральную нервную систему (ЦНС).
- Микробиота представлена более 50 родами бактерий способными синтезировать вещества с иммуномодулирующей и нейромодулирующей активностью
- Микробиота – источник фармакологически активных ингредиентов.

Пути связи микробиом с ЦНС.

- Недавнее открытие: экзосомы клеток человека и везикулы кишечных бактерий переносчики разнообразного биологического и генетического материала.



- Иммунная система за счет врожденного и адаптированного ответа определяет взаимодействие с патогенными и комменсальными бактериями Микробиом. Иммунная система - хаб для коммуникации ЦНС и ЖКТ.

Микробиота кишечника оказывает влияние на организм хозяина благодаря своей способности синтезировать различные биологически активные соединения.

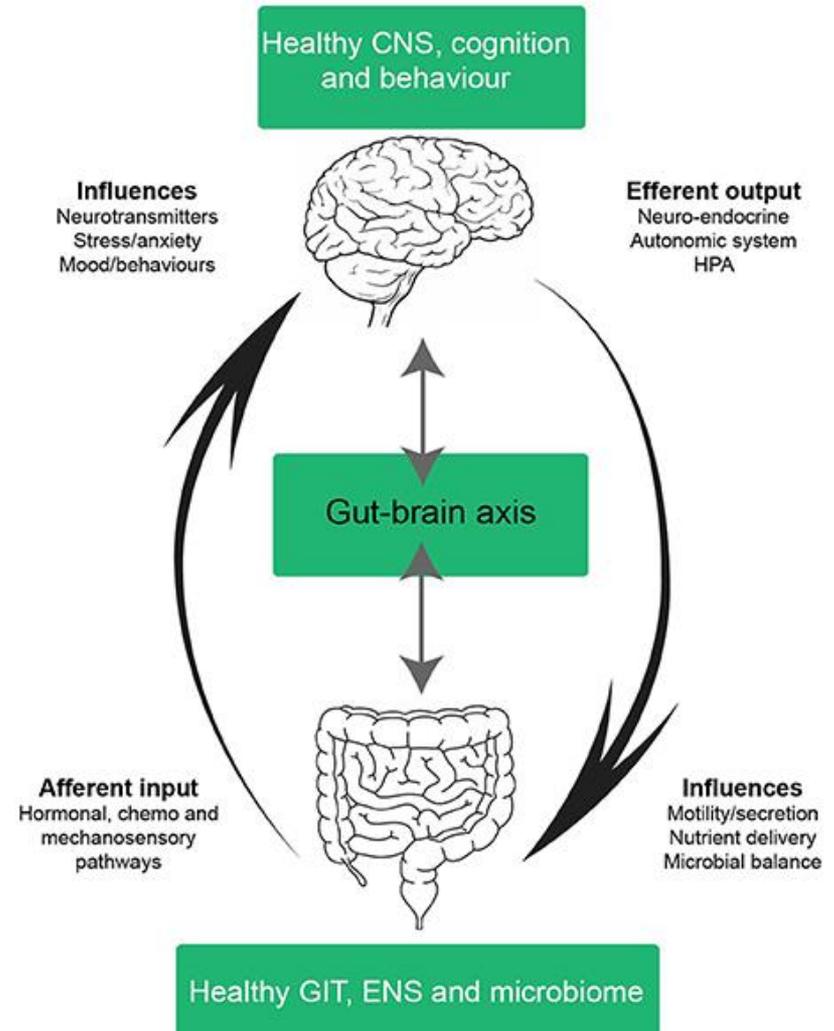


- **Вся система функционирует, как единая сеть**
- **Нарушение в одном звене приводит к сбою всей системы**

Danilenko V.N. et al., 2021. Common Inflammatory Mechanisms in COVID-19 and Parkinson's Diseases: The Role of Microbiome, Pharmabiotics and Postbiotics in Their Prevention. Journal of Inflammation Research Nov 30;14:6349-6381.

Вклад микробиом в формирование когнитом человека на протяжении его жизни.

1. Когнитом: набор способностей, разум, когнитивные свойства человека.
2. Мозг, психический орган человека – развивающийся на протяжении его жизни.
3. Развитие мозга осуществляется путем формирования гиперсети нервных клеток мозга.
4. Классическая ось микробиом- мозг динамично (сопряженно) развивается на протяжении жизни.
5. Стрессы (особенно в первые три года жизни) критично влияют на формирование когнитом.



Алгоритмы и возможные механизмы формирования КОГНИТОМ человека.

1. Формирование когнитом на протяжении жизни отражает эволюцию развития мозга, разума и возникновения человека как вида.
2. Коэволюция микробиом и мозга в период формирования человека, как вида, в сжатой форме повторяются при его развитии от рождения до старости.
3. Алгоритмы теории Дарвина работают и в развитии когнитом человека.
4. Нам предстоит выяснить вклад в развитие когнитом
 - Генетической предрасположенности (генома);
 - Эпигенетические механизмы;
 - Формирование гиперсети нервных клеток мозга с возрастом;
 - Формирование микробиом, как второго мозга, т.е. части когнитом.
5. Много вопросов? Все они решаемы на современном уровне развития науки.

Возможная роль нейрометаболического потенциала микробиомом на формирования когнитом ребенка.

1. Микробиом коэволюционирует со своим хозяином. Развитие микробиомом происходит параллельно с динамическим развитием мозга и оба имеют сходные критические периоды развития.
2. Клинические исследования свидетельствуют о значительном воздействии микробиомом на широкий спектр поведения и когнитивных свойств.
3. Композиция микробиомом может влиять на формирование нейронных сетей в период развития ребенка.
4. Сравнивали нейромодулирующие метагеномные сигнатуры детей в возрасте 3-5 лет и подростков 15 лет жителей г. Москвы.
5. Построены коровая нейрометаболическая сигнатура кишечной микробиоты здоровых детей младшего возраста, включающая виды *Bacterioides uniformis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Lachnospiraceae bacterium* и гены, участвующие в синтезе уксусной, пропионовой и масляной кислоты, глутамата и ферментов с антиоксидантной активностью.
6. Сравнение метагеномов детей различных возрастов показало значимые изменения для 8 родов и 18 видов бактерий и сопряженных с ними генов короткоцепочечных жирных кислот, глутаматы, триптофаны, ферменты с антиоксидантной активностью и деградации гистидина.

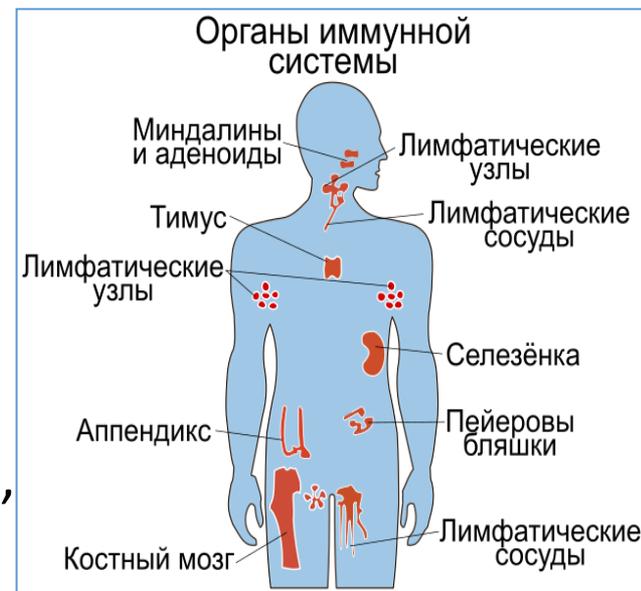
Раздел 3. Микробиом, метамикробиомика и потенциал его использования для генетических технологий.

Микробиом - источник биологически активных компонентов.

- Изучение микробиома кишечного тракта человека является глобальным междисциплинарным направлением исследований в мировой науке последнего десятилетия.
- В последние годы стало очевидно, что микробиом здорового человека может служить источником получения фармабиотиков для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии, в первую очередь характеризующихся нарушением функционирования иммунной системы и сопровождающихся локальными и генерализованными воспалительными процессами.
- Установлены белковые и пептидные внеклеточные компоненты лакто- и бифидобактерий, потенциально ответственные за иммуномодулирующий и антиоксидантный потенциал.
- В ИОГен РАН создана и функционирует коллекция образцов микробиом и основных пробиотических компонентов лакто- и бифидобактерий.

Здоровый микробиом – нормально функционирующие ЦНС, иммунная, нейроэндокринные системы.

- **Метагеномная сигнатура** – совокупность важных родов бактерий целевых генов, в них локализованных и кодируемых ими, ферментов
- Сигнатуры могут быть разными (нейромодуляторов, иммуномодуляторов, антиоксидантов и т.д.)
- Изменения в таксономическом составе ⇔ изменения сигнатуры
- Изменения сигнатуры можно фиксировать
- Необходимо знать сигнатуру в норме
- Важно иметь параметры характеризующие микробиом в норме – иммуномодулирующие, Антиоксидантные, нейромодулирующие.



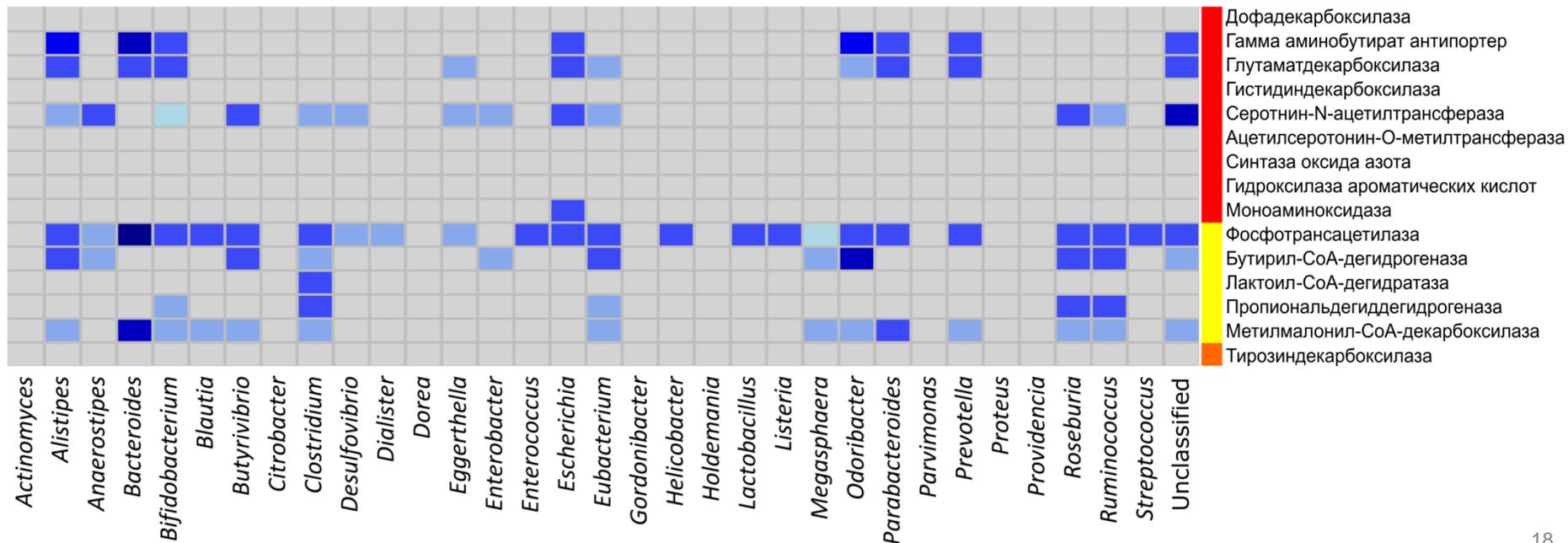
Averina O. V. et al. Biomarkers and Utility of the Antioxidant Potential of Probiotic Lactobacilli and Bifidobacteria as Representatives of the Human Gut Microbiota. Biomedicines 2021, 9, 1340.

Kovtun A.S. et al. In silico Identification of Metagenomic Signature Describing Neurometabolic Potential of Normal Human Gut Microbiota. Russian Journal of Genetics, 2018, 54(9), 1101-1110.

Метагеномная сигнатура-ключевой параметр микробиом.

Метагеномная сигнатура – матрица, описывающая, какие гены и в каком количестве содержатся в каждой бактерии микробиоты. Может рассматриваться на различных таксономических уровнях, для различных групп генов.

Пример: метагеномная сигнатура, описывающая нейромодулирующий потенциал МК взрослого человека в норме (Ковтун и др., 2018).



Алгоритм поиска нужных генов, продуктов и штаммов в микробиоме.

- На первом этапе проводится подробный анализ опубликованных данных с целью получения наиболее достоверного набора референсных бактериальных генов и создания каталога.
- Каталоги могут быть использованы для описания определенных функциональных свойств микробиоты, например, ее нейромодулирующего, иммуномодулирующего, антиоксидантного потенциала, а также поиск в микробиоме нужных генов и продуктов.
- Метагеномная сигнатура – один из способов описания метагенома, представляющая собой матрицу, содержащую в себе информацию не только о генах, но и в каких бактериях они присутствуют.
- В совокупности такой подход позволяет обнаружить и выделить из нужного метагенома требуемый штамм и далее его охарактеризовать с использованием омиксных технологий.

Averina O. V. et al. Biomarkers and Utility of the Antioxidant Potential of Probiotic Lactobacilli and Bifidobacteria as Representatives of the Human Gut Microbiota. Biomedicines 2021, 9, 1340.

Даниленко В.Н. и др. Исследование микробиома человека и животных как источника генетических и фармакологических ресурсов для развития инновационных биотехнологий в медицине, животноводстве и агропромышленном комплексе. Успехи современной биологии. 2022, том 142, № 4, с. 1–19

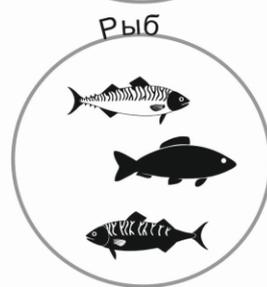
Раздел 4. От пробиотиков к фармабиотикам – требования времени, медицины и правового регулирования. Что делает ИОГен РАН в этом направлении?

От пробиотиков к фармабиотикам.

- **Пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах (По определению рабочей группы ФАО/ВОЗ, 2001).
- **Постбиотики** — это препараты неживых микроорганизмов и/или их компонентов, приносящих пользу здоровью хозяина (Salminen et al., 2021).
- **Живые биотерапевтические препараты (LBP)** — Согласно FDA, препарат можно отнести к категории LBP если он применен для профилактики и лечения конкретного заболевания и прошли необходимые клинические исследования.
- **Фармабиотики** - препараты на основе LBP и постбиотиков с установленными фармакологически активными ингредиентами и механизмом действия и применяемые в медицинской практике (*Danilenko et.al 2021; Юнес Р.А. и др. 2022; Даниленко и др. 2022*).

Полезные бактерии из микробиом человека и животных, возможность их использования в качестве фармабиотиков в терапии заболеваний различной этиологии, основа концепции проекта Союзного государства.

МИКРОБИОМЫ



каталаза CAT
 глутатион пероксидаза GPX
 супероксиддисмутаза SOD
 тиоредоксин редуктаза TRX
 жирные кислоты SCFAs
 хелаторы Fe²⁺ и Cu²⁺

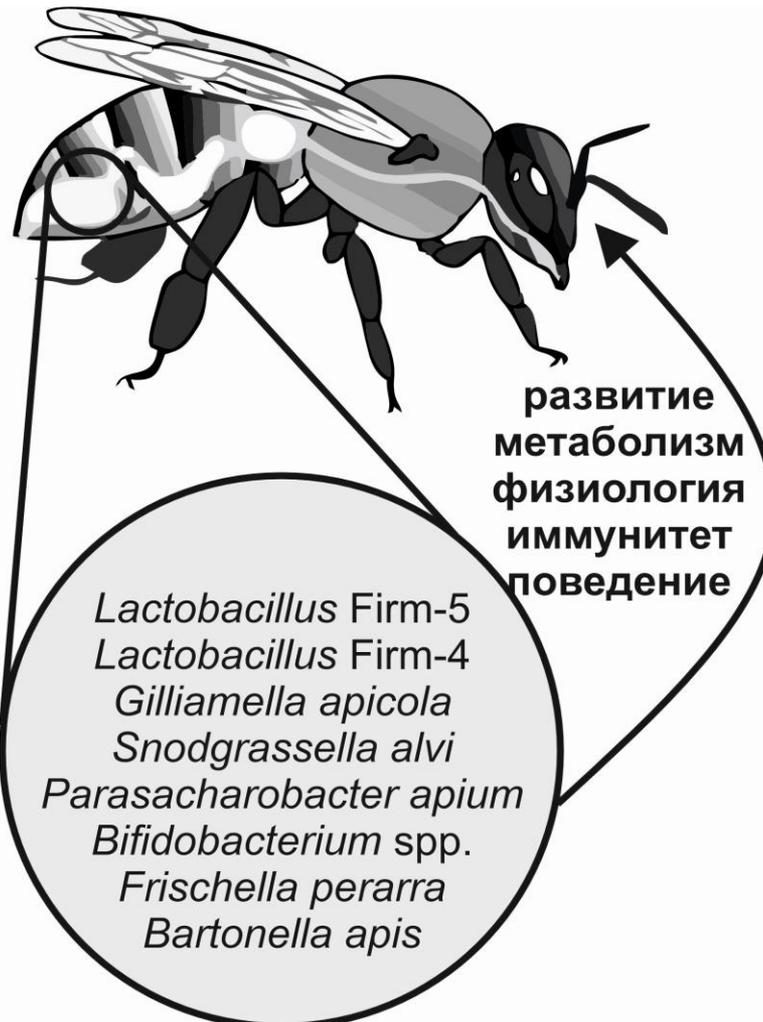


пероксиредоксин PRDX
 сульфоредаксин SRX
 параоксоназа PON
 глутатион S-трансфераза GST
 альдегид дегидрогеназа ALDH
 внеклеточные везикулы EV

ЗАБОЛЕВАНИЯ



Микробиом кишечника медоносной пчелы и особенности взаимодействия микроорганизмов с хозяином. Совместный проект с Башкирским аграрным университетом.



Синтез микробиомом или изменение экспрессии генов пчел:

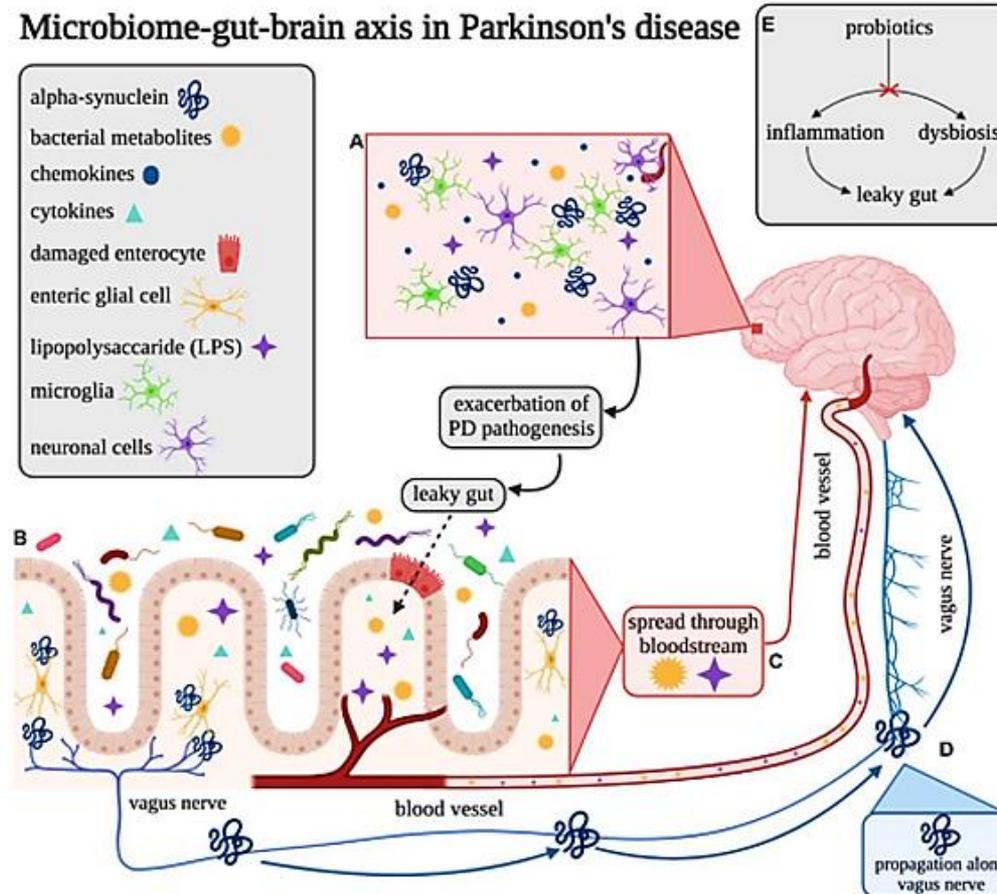
- **антимикробных пептидов** (дефенсин, гименоптецин, роялизин, апидацин),
- **антиоксидантных ферментов** (пероксидаза, каталаза, глутатион S-трансфераза),
- **нейропептидов** (аллатостатин, аллатотропин, оркокинин, коразонин и др.),
- **стресс-связанных гормонов** (дофамин, октопамин, 20-гидроксиэкдизон, ювенильный гормон),
- **сигнальных путей развития** (холестерин-гидроксиэкдизон-вителлогениновый путь),
- **сигнальных путей иммунного ответа** (Toll, Imd, JAK/STAT),
- **сигнальных путей метаболизма** (ILP, IGF, TOR).

Раздел 5. Препарат фармабиотик на основе штамма *Limosilactobaccillus fermentum U-21*. Потенциал использования при терапии Паркинсонизма. Совместный проект с Институтом мозга ФГБНУ ИЦН.

Препарат «Супербакт» на основе штамма *Limosilactobacillus (Lactobacillus) fermentum* U-21.

- Штамм *L.fermentum* U-21 выделен в 2010 г из фекалий, охарактеризован по ряду микробиологических, генетических и биотехнологических параметров.
- Фармакокинетика - штамм обнаруживался в фекалиях получавших его животных (мышей)
- Штамм *L.fermentum* U-21 отобран на системе «*E.coli*-паракват», по высокой способности нейтрализовать оксидативный стресс вызванный супероксид-анионом.
- На модели «нематода *C.elegans* – паракват», установлено, что препарат Супербакт увеличил медианную продолжительность жизни почвенной нематоды на 25%
- На стандартной модели «Мыши линии C57BL6 – паракват» показано, что препарат Супербакт:
 - в поведенческом тесте «спуск с шеста» полностью восстанавливает двигательную активность
 - оказывает протекторное действие в отношении допаминергических нейронов черной субстанции мозга мышей.
- С использованием омиксных технологий **установлены гены, белки и ферменты**, потенциально участвующие в рефолдинге нарушенных белков.

Лечение паркинсонизма: ключевой предмет приложения препарата «Супербакт».

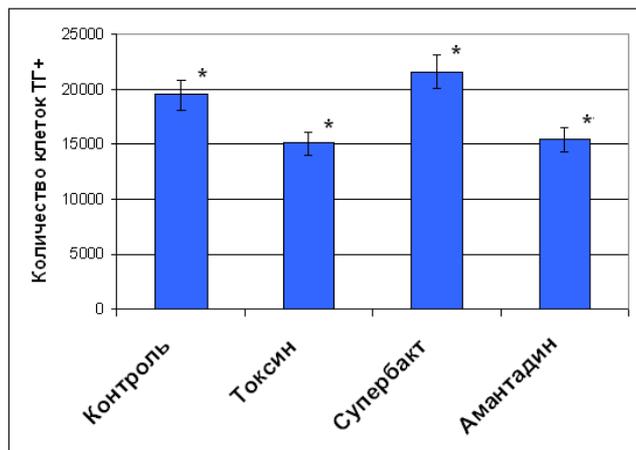


Оксидативный стресс с образованием РОС в митохондриях нейронов триггер Паркинсонизма. Образование α -синуклеинов молекулярный индикатор Паркинсонизма.

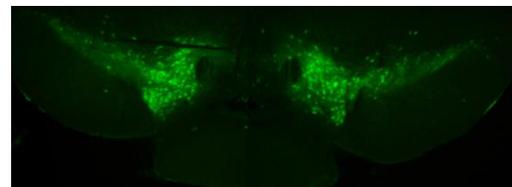
Препарат «Супербакт».

Гистохимический анализ черной субстанции головного мозга.

Поражение головного мозга мышей при развитии БП, оценивали посредством подсчета допаминэргических нейронов



- **Тирозингидроксилаза (ТГ)** – ключевой фермент биосинтеза катехоламинов
- При развитии **паркинсонизма** количество ТГ-позитивных клеток в мозге **уменьшается**
- **Количество ТГ-позитивных** клеток определяли подсчетом иммуногистохимически окрашенных моноклональными мышиными антителами фронтальных срезов черной субстанции



Группы (Условия)	Контроль (NaCl /NaCl)	Токсин (Паракват/ NaCl)	Супербакт Паракват/ <i>L.fermentum</i>	Амантадин (Паракват/ Амантадин)
Кол-во ТГ+ клеток *	19 520	15 104	21 600	15 424

*Различия достоверны по Манну-Уитни ($p < 0,05$)

Подсчет клеток осуществляли с использованием программы "Cell"

Работа выполнена совместно с Институтом биологии гена РАН

Предполагаемые механизмы протектинового и антиоксидантного действия препарата «Супербакт»

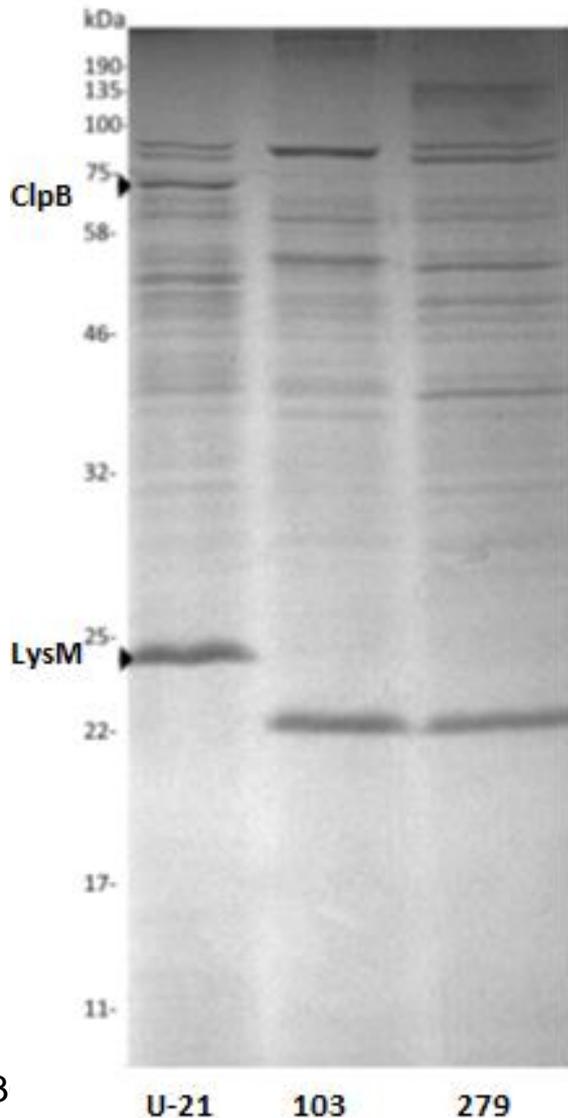
- Нейтрализацией радикалов и активных форм кислорода белками тиоредоксинового комплекса;
- Хелатированием токсичных ионов железа (Fe^{2+}) и меди (Cu^{2+});
- Регуляцией внутренних систем сигнальной трансдукции эукариотических клеток (Nrf2-Keap1-ARE, NFkB) и активацией транскрипции ферментов, нейтрализующих свободные радикалы;
- Восстановлением кишечного барьера, модуляцией состава кишечной микрофлоры и снижением системного воспаления;
- ✓ Рефолдингом деградированных белков, образовавшихся в результате оксидативного стресса.
- Мы используем мультиомиксные технологии для установления механизмов действия препарата.

Изменение экспрессии генов штамма *Limosilactobacillus fermentum*, потенциально способных обуславливать протективное свойство в моделях паркинсонизма.

Группа ферментов	Ферменты	Гены	Изменение экспрессии генов под действием H ₂ O ₂
Тиоредоксиновый комплекс Всего 5 белков	Тиоредоксин	trxA(1) trxA(2) trxA(3) trxB	+1,8 +3,3 +3,5 +2,3
	Тиоредоксин редуктаза	trxC	+8,1
Молекулярные шапероны* GroEL, DNAJ, ClpB, ClpA, ClpX, DnaK, GroES, Hs10, YidC, RumR, Tig	Шаперонин GroEL	groEL	+2,0
	Шаперон DNAJ	dnaJ	+2,4
Белки транспорта и метаболизма Fe ²⁺ и Cu ²⁺ Всего 20 белков	Медь транслоцирующая АТФ-аза Р-типа		+2,8
	Медь-транслоцирующая АТФаза Р-типа		+3,5
	Переносчик тяжелых металлов АТФаза Р-типа		+3,9
	Белок, содержащий ассоциированный с тяжелыми металлами домен		+5,6
	Репрессор транспорта меди CopY/TcrY семейства		+3,6
Транспортный белок В двухвалентного железа		-1,4	

*Изменение экспрессии при окислительном стрессе произошли только у 2-х шаперонов
В процессе исследований влияние провосполительных цитокинов на уровень экспрессии целевых генов.

Протеомный анализ. Сравнение белков культуральной жидкости штаммов *L. fermentum* U-21



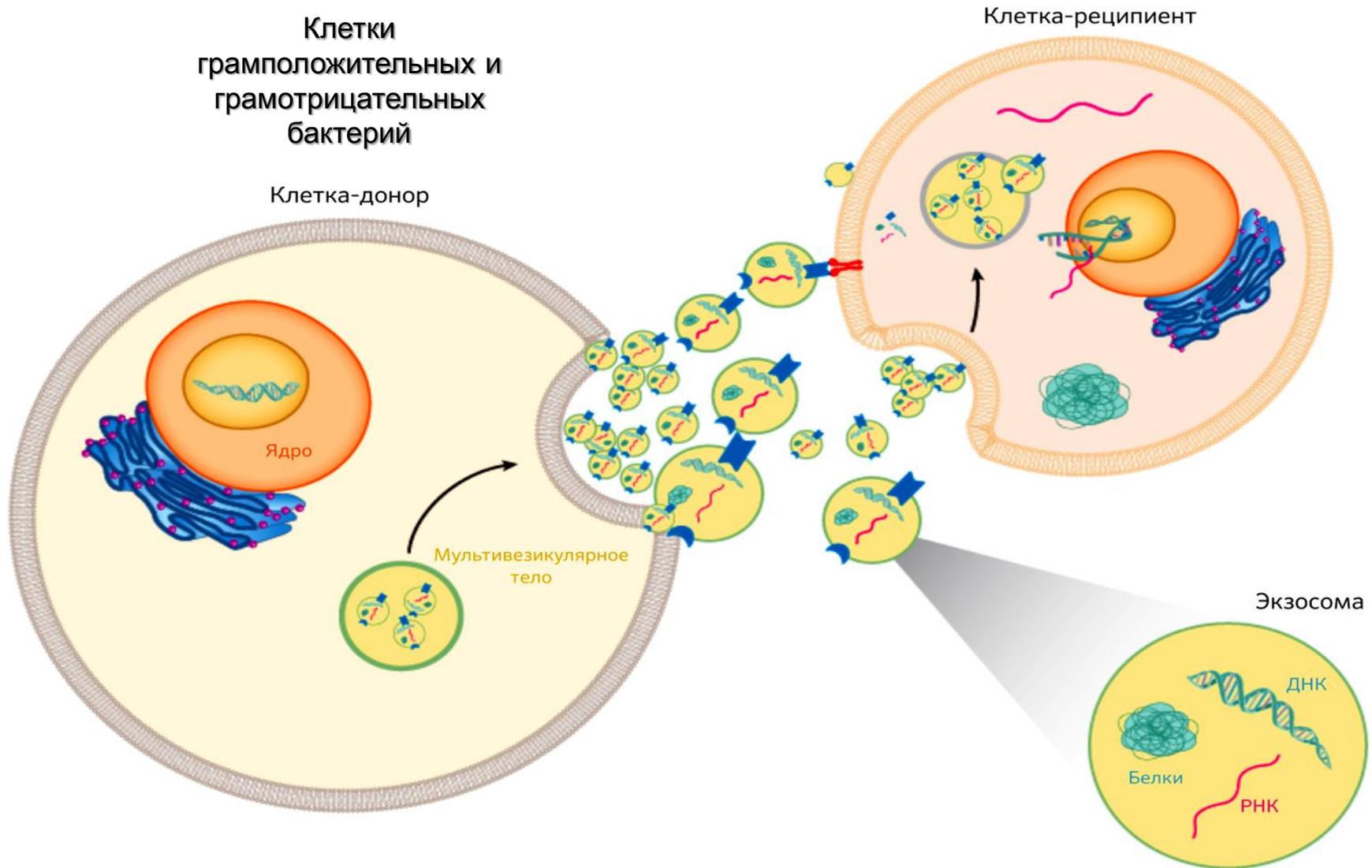
Бактериальный белок ClpB - гомолог казеинолитической пептидазы В - играет определяющую роль при выживании бактерий в условиях различных форм стресса.

Белок, содержащий LysM домен связывания с пептидогликаном.

Белок LysM штамма *L. fermentum* U-21 содержит вставку короткого полипептида из 8 аминокислот.

Раздел 6. Экзосома (везикулы) – новые горизонты осознания процессов коммуникации в организме человека и фантастические возможности их применения в медицине и фармакологии.

Возникновение экзосом / везикул и их транспортная функция.



Везикулы – универсальные переносчики конкретного биоматериала в заданную точку.

- Внеклеточные везикулы лактобацилл способны проникать в ткани, органы и системы организма, через клетки эпителия кишечника и через кровь попадают в том числе в мозг (*Nishiyama et al., 2020; Rubio D. et al., 2022*).
- Экзосомы, образуемые клетками человека, могут проникать в клетки бактерий микробиома кишечника, оказывая на них модулирующее действие (*Tzipilevich et al., 2017; Briaud and Carrolla 2020*).
- Использование внеклеточных везикул полезных бактерий, способных достигать любые органы и ткани человека, может быть прорывным направлением в использовании потенциала микробиом.
- Нами разрабатываются технологии получения и исследуется фармакологический потенциал везикул *L.fermentum* U-21 для лечения паркинсонизма.

Mavletova et.al 2022.

Везикулы *L. fermentum* U-21: потенциал для лечения паркинсонизма

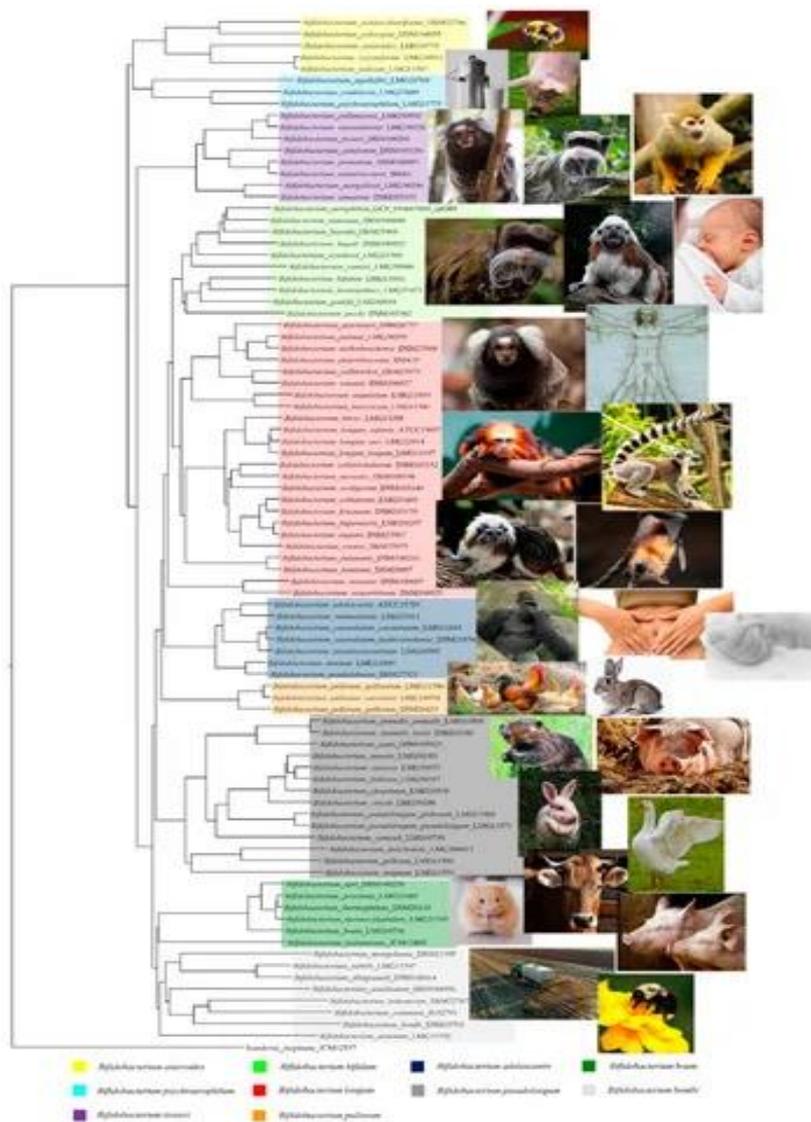
- Содержат 769 белков, пептидов и ферментов 16 различных функциональных групп.
- Содержат 9 белков-шаперонов, среди которых присутствуют потенциально способные осуществлять дезагрегацию телец Леви (α -синуклеиновых):
ATP-dependent Clp protease ATP-binding subunit ClpX(*clpX*), Hsp33 family molecular chaperone HslO(*hslO*), chaperonin GroEL(*groL*), co-chaperone GroES(*groES*), molecular chaperone DnaJ(*dnaJ*), molecular chaperone DnaK(*dnaK*), nucleotide exchange factor GrpE(*grpE*).
- Осуществляется идентификация белков, пептидов, малых РНК и других метаболитов и сигнальных молекул, отвечающих за антипаркинсоническое действие штамма.

Раздел 7. Видоопределяющий PFNA оперон бифидобактерий – фундаментальная наука, модель эволюции и видообразования, перспективы создания препаратов с селективными иммуномодулирующими свойствами.

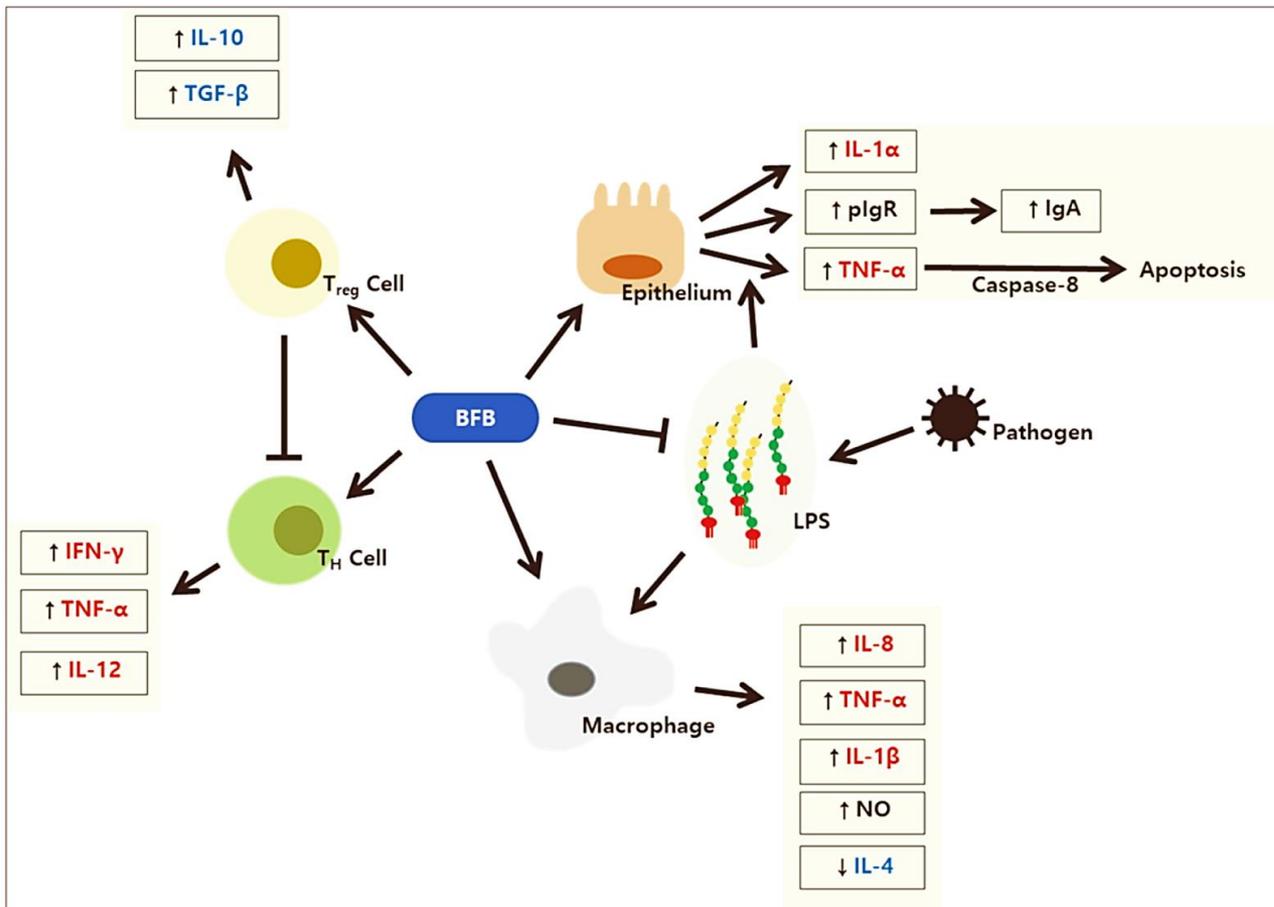
Предмет комплексных междисциплинарных исследований ИОГен РАН в течение последних 10 лет.

Филогенетическое дерево рода *Bifidobacterium* на основе 191 коровых аминокислотных последовательностей.

- Бифидобактерии – базовый компонент микробиом формулирующий его иммунную систему
- Бифидобактерии наиболее древние заселившие кишечник животных от насекомых до человека
- Какие механизмы и генетические системы сформировали симбиотические бифидобактерии для взаимодействия с иммунной системой хозяина?



Механизмы иммуномодуляции, используемые бифидобактериями.

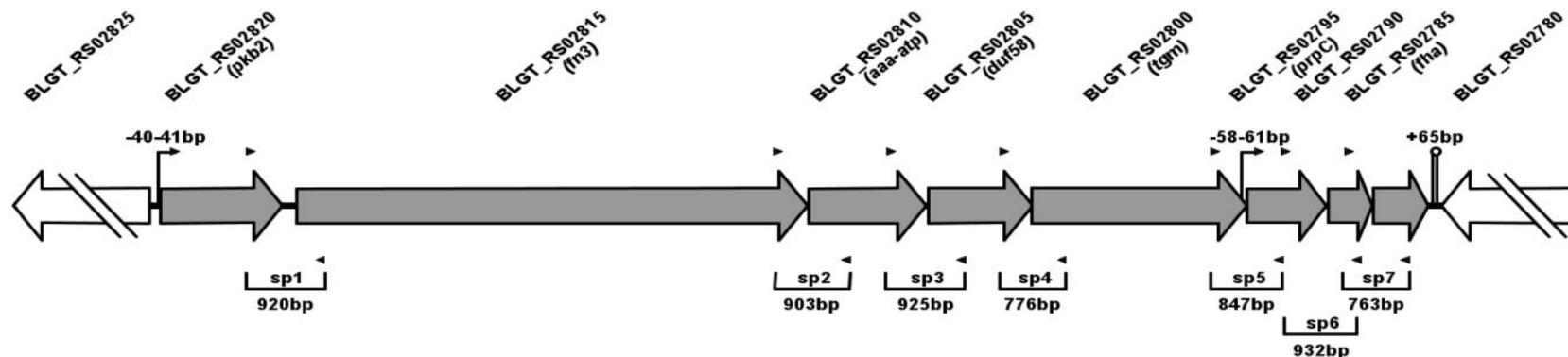


- **Что известно?**
Определенные компоненты клетки бактерии в штаммоспецифической манере через Tol-рецепторы вызывают изменения синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.
- **Что неизвестно?**
Каким образом бифидобактерии получают сигнал от элементов иммунной системы хозяина?
- **Догма:** Процесс всегда двунаправленный.

Коэволюция микробиоты и ассоциированной с хозяином врожденной иммунной системы.

- Анаэробные бактерии (например, бифидобактерии) заселили животных хозяев 2,2 – 2,4 миллиарда лет назад
- Компоненты иммунной системы эволюционируют более 500 млн. лет
- Врожденная иммунная система (антимикробные пептиды и репертуар узнающих рецепторов) эволюционировала в ответ на необходимость контролировать колонизацию эпителиального слоя организма микробиотой
- Комменсальная микробиота, в первую очередь бифидобактерии, основной фактор определяющий, становления у новорожденных и по-видимому поддержания у взрослых иммунной системы.
- В нашей лаборатории обнаружен и охарактеризован кластер генов «PFNA», отвечающий за адаптацию конкретных видов бифидобактерий к иммунной системе определенного хозяина (насекомые, птицы, млекопитающие, человек).

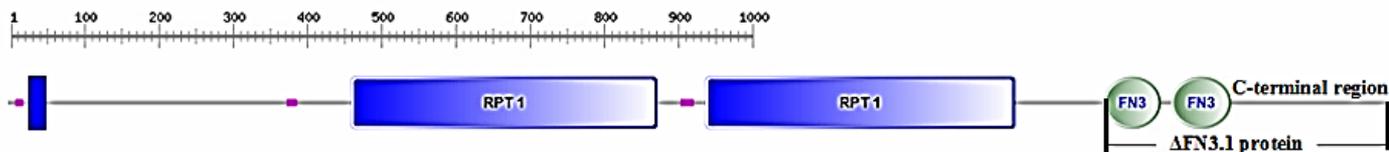
Оперонная организация кластера генов PFNA у *B. longum* subsp. *longum* GT15



- ✓ *pkb2* — серин-треониновая протеинкиназа Pkb2,
- ✓ *fn3* — FN3 белок, содержащий домен фибронектина типа III,
- ✓ *aaa-atp* — AAA-ATPase – шаперон,
- ✓ *duf58* — гипотетический белок имеющий домен DUF58,
- ✓ *tgm* — трансглутаминаза.
- ✓ *prpC* — протеинфосфатаза,
- ✓ BLGT_RS02790 — гипотетический белок,
- ✓ *Fha* — белок, содержащий домен FHA

Структура и функции FN3 белка PFNA оперона штамма *B. longum* subsp. *longum* GT15.

С помощью Программы SMART (<http://smart.embl-heidelberg.de/>)



Размер белка – 1994 а/к.

Доменная структура белка:

- Сигнальный пептид - 1-45 а/к;
- Трансмембранный регион - 29-51 а/к;
- Регион RPT1 (1) – 468-885 а/к;
- Регион RPT1 (2) – 951-1373 а/к;
- Регион FN3 (1) – 1494-1581 а/к;
- Регион FN3 (2) – 1586-1671 а/к.

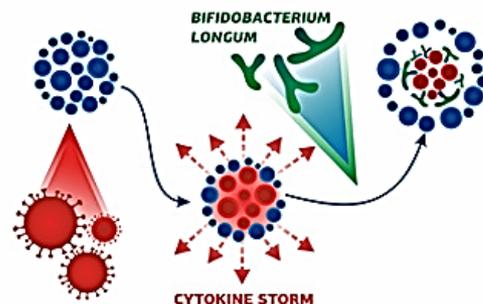
RT1 (Internal repeat 1) — это внутренние повторы, обнаруженные программой ProSpero. Гомология между RT1 (1) и RT1 (2) у штамма *B. longum* GT15 низкая и составляет: идентичность 21,7%, сходство 54,2%. Сходство с повторами из FN3 белков других видов бифидобактерий 76-77%.

Белок ΔFN3.1 – 1494-1994 а/к.

С-терминальный регион – 1672-1994 а/к.

Мотивы цитокиновых рецепторов в FN3 (1) и FN3 (2):

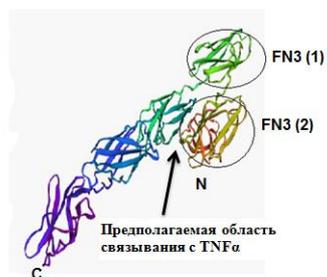
- У FN3-белка штамма *B. longum* GT15- WSXPS и WSXES;
- У FN3-белка штамма *B. bifidum* 791- WSXPS и EGXPS;
- У FN3-белка штамма *B. angulatum* GT102: WSXYS и SGXQA.



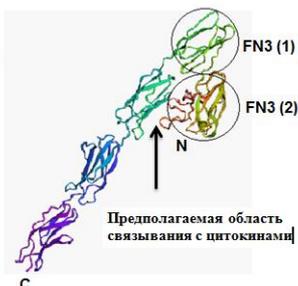
Бифидобактерии могут быть использованы для создания противовоспалительных препаратов при лечении COVID-19 и других заболеваний.

Предсказание 3D структур ΔFN3.1 белков бифидобактерий с помощью программы trRosetta (Alekseeva et al., 2022)

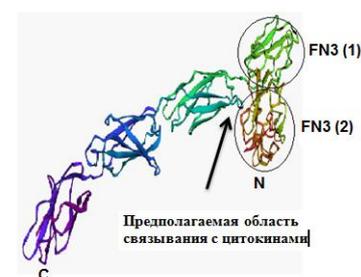
ΔFN3.1 *B. longum* GT15



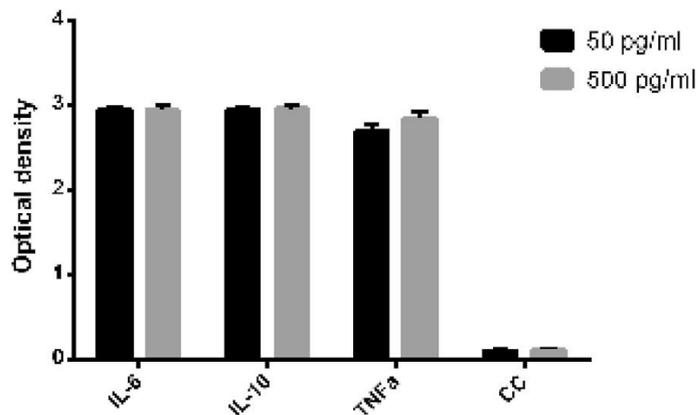
ΔFN3.1 *B. bifidum* 791



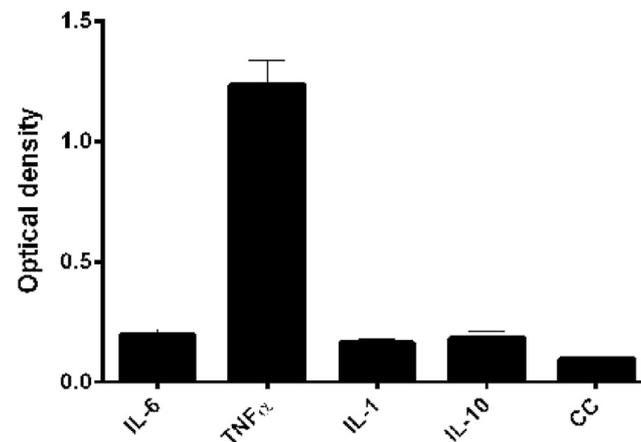
ΔFN3.1 *B. angulatum* GT102



Специфическое взаимодействие фрагмента Δ FN3.1 белка *Bifidobacterium longum* GT15 с цитокинами



Взаимодействие белка Δ FN3.1 с цитокинами, адсорбированными на полистирольных пластинах.

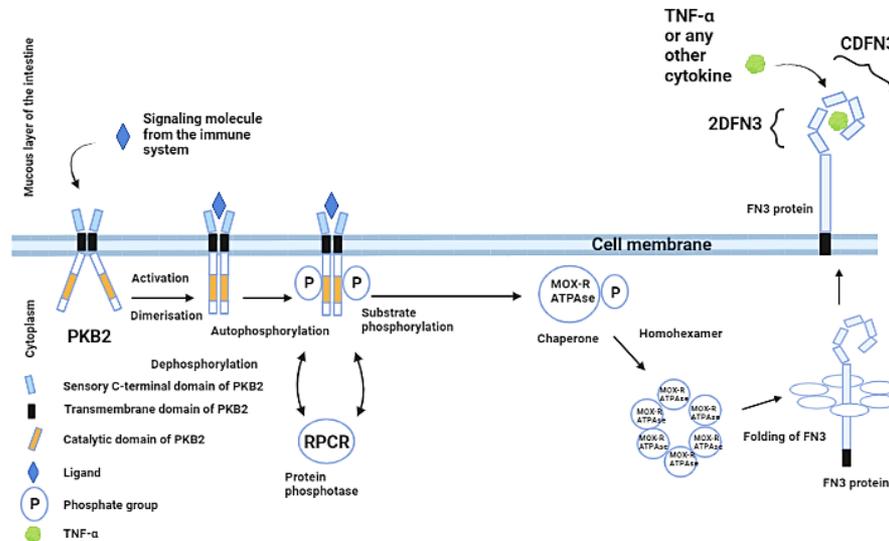


Специфическое взаимодействие белка Δ FN3.1 с цитокинами.

Dyakov I.N. et.al, Anaerobe, 2020.

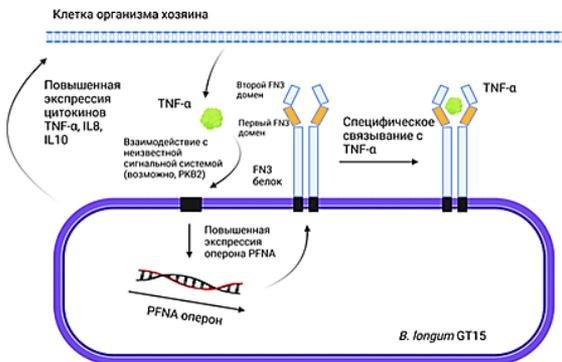
Гипотетическое изображение роли оперона PFNA во взаимодействии бифидобактерий с иммунной системой хозяина.

A



(A) Активация сигнальной системы PKB2. Серин-треониновая протеинкиназа (PKB2), активация неизвестным лигандом с последующим автофосфорилированием и фосфорилирование целевых субстратов.

B



(B) Штамм *B. longum* GT15 увеличивает экспрессию цитокинов TNF- α , IL8 и IL10 в клетках человека
Nezametdinova et al., 2021, IMS.
Alekseeva et al., 2022, Cells.

У бифидобактерий большое будущее в создании иммунобиологических препаратов и изучения роли в функционирование иммунной системы.

- У бифидобактерий коровых обитателей микробиоты человека впервые обнаружен уникальный кластер генов PFNA отвечающий за видоспецифическое взаимодействие с организмом хозяина.
- Установлена способность фрагмента белка FN3, содержащего фибронектиновые домены, селективно связываться с фактором некроза опухоли TNF-alpha.
- Показана высокая межвидовая дивергентность FN3 белка и вариабельность цитокин- связывающих мотивов в их составе.
- Предполагается, что FN3 фибронектиновые домены различных видов бифидобактерий могут взаимодействовать с различными про и противовоспалительными цитокинами.
- Предполагается использовать фрагменты белков содержащие фибронектиновые домены FN3 бифидобактерий для создания препаратов, способных регулировать уровень цитокинов в организме хозяина при различных заболеваниях обусловленных воспалительными процессами.

Частично проект ведется совместно с НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова.

Заключение

1. В ИОГен РАН сформированы и практически апробирована новая парадигма создания биотехнологических продуктов с использованием генетических технологий на основе микробиом человека и животных.
2. Создан биобанк образцов микробиом человека, животных и уникальная коллекция культур лактобацилл, и бифидобактерии, ориентированный на проведение фундаментальных исследований микробиом и создание препаратов фармабиотиков различной направленности.
3. Отобраны штаммы лактобацилл и бифидобактерий, на основе которых разрабатываются препараты фармабиотиков с противовоспалительный антиоксидантной, нейромодулирующей и иммуномодулирующей активностями для лечения неврологических и иммунных заболеваний.
4. У бифидобактерий (организмов определяющих формирование иммунной системы у новорождённого ребёнка) открыт и охарактеризован уникальный видоспецифический PFNA оперон, отвечающий за взаимодействие с элементами иммунной системы человека.
5. Создан Консорциум «Нитригеномика Микробиом человека и животных», включающий более 10 профильных организаций.

Перспективы проекта «Микробиом».

1. Формирование программы «Микробиом: от насекомых до человека».
2. Участие в проекте Союзного государства «Исследование микробиома человека и животных как источника генетических ресурсов для развития инновационных биотехнологий».
3. Совместно с Минпромторгом РФ создание на базе ИОГен РАН опытно-экспериментальной установки по отработке технологии и производству партий фармабиотиков.
4. ИОГен РАН имеет все основания (научные, технологические, кадровый и организационные) для того, чтобы занять одно из лидирующих мест в области создания и внедрение в практику генетических биотехнологий.



Благодарю за внимание!