

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-4-83-92

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА И ИНДУКЦИИ МУТАГЕНЕЗА В СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

ДРУЖИНИН В.Г.¹, БУСЛАЕВ В.Ю.¹, БАРАНОВА Е.Д.¹, НАЧЕВА Л.В.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

THE ROLE OF MICROBIOTA IN CELLULAR HOMEOSTASIS AND MUTAGENESIS

VLADIMIR G. DRUZHININ¹, VLADISLAV YU. BUSLAEV¹, ELIZAVETA D. BARANOVA¹, LYUBOV V. NACHEVA²¹Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Бактерии, населяющие наш организм, составляют сложнейшее сообщество микроорганизмов, называемое микробиотой. В связи с этим организм человека следует рассматривать как «мета-организм», имея в виду многообразие эволюционно закрепленных в организме человека бактерий. Развитие современных методов молекулярной биологии позволило накопить достаточное количество фактов влияния микробиоты в поддержании жизнедеятельности организма человека преимущественно через синтез биологически-активных соединений. Вместе с тем в процессе исследования микробиома было установлено, что некоторые бактерии способны к продукции генотоксинов, вызывающих мута-

ции в ДНК клетках организма-хозяина. Негативное влияние некоторых факторов внешней среды приводит к дисбалансу состава микробиоты в конкретных органах, что, в свою очередь, способствует возникновению ряда патологических процессов. Выявляются новые связи состава бактериальной микрофлоры с различными заболеваниями, в том числе со многими формами рака. Целью данного обзора является обобщение основных фактов влияния микробиоты на поддержание нормальных физиологических процессов в организме человека и на развитие различных патологических состояний, вызванных продуктами метаболизма бактерий.

Ключевые слова: микробиота, генотоксичность, мутагенез, канцерогенез, гомеостаз.

Abstract

The human body is currently considered as a meta-organism, evolutionarily inhabited by numerous microbes which populations evolve and adapt according to the changing conditions. The advent of high-throughput genomic and metabolomic approaches uncovered the complexity of interactions between the host and its microbiota, primarily mediated by synthesis of microbial bioactive compounds including mutagens. Alter-

ations in microenvironment may disturb homeostasis of microbiota leading to the increased production of hazardous metabolites that, in turn, may initiate or promote disease development. Here we evaluate existing data on the role of human microbiota in physiological and pathological processes, with a particular focus on metabolomics.

Keywords: microbiota, genotoxicity, mutagenesis, carcinogenesis, homeostasis.

[◀ English](#)

Введение

Организм человека и населяющий его бактериальный состав образуют вместе «супер-организм», в котором существуют многочисленные отношения, такие, как комменсализм, симбиоз и паразитизм. Микробные сообщества в ходе длительного эволюционного процесса выработали иммунологическую толерантность и заняли стабильную экологическую нишу в составе организма-хозяина. Под действием внешних факторов среды может происходить трансформация таксономического состава микробиоты, что может нарушать характер взаимосвязей между бактериями и организмом хозяина и способствовать развитию заболеваний различного генеза. Возможен и другой вариант, когда на фоне конкретной болезни нормальная микрофлора становится агрессивной, провоцируя аномальные воспалительные реакции, а также дегенеративные и злокачественные эффекты в пораженном органе. Состав микробиоты специфичен для каждого органа, поэтому можно предположить, что и бактериальное воздействие, приводящее к воспалительным процессам, будет индивидуально для каждого органа.

Таким образом, микробиоту человека можно рассматривать как в качестве регулятора нормальной жизнедеятельности, так и в качестве индуктора или модулятора патологических процессов. В связи с этим целью данного обзора является обобщение отдельных фактов влияния микробиоты на поддержание физиологического гомеостаза организма человека и на развитие различных патологических состояний, вызванных продуктами метаболизма бактерий. Поиск литературы проводился в системах PubMed, Google Scholar и ScienceDirect для определения соответствующих исследований.

Влияние микробиоты на течение различных физиологических процессов нормальной жизнедеятельности человека

В последние десятилетия были установлены некоторые механизмы влияния микробиоты на здоровье человека. Микроорганизмы способны извлечению энергии из питательных веществ, поступающих в желудочно-кишечный тракт, и могут влиять на сигнальные пути аппетита [1]. Нарушение таких функций приводит к возникновению метаболического синдрома и ожирения [2]. Следует отметить, что микрофлора имеет гораздо более универсальные и пластичные гены метаболизма, чем у орга-

низма-хозяина и, таким образом, обеспечивает наличие уникальных ферментов, контролирующих специфические биохимические пути [3]. Ферменты бактерий участвуют в расщеплении углеводов и в биосинтезе витаминов [4]. Важные функции кишечной микробиоты заключаются в расщеплении компонентов пищи, метаболизм которых затруднен в желудке и в тонком кишечнике. К трудноперевариваемым компонентам пищи относятся ксиланоглюканы клетчатки, которые могут расщепляться с участием некоторых видов бактерий рода *Bacteroides* [5]. Фруктоолигосахариды и олигосахариды также относятся к компонентам клетчатки, которые не расщепляются в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта организма-хозяина. В данном случае метаболизм этих веществ идет в толстом отделе кишечника с участием бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [6].

Функциональная активность микробиоты заключается в синтезе витаминов, которые являются кофакторами ферментов липидного обмена [7]. Бактериальные компоненты кишечной микрофлоры осуществляют поставку фолатов, витамина К, рибофлавина, биотина, витамина B₁₂ для организма. Бактериями могут быть синтезированы и короткоцепочечные жирные кислоты, также осуществляющие важнейшие функции. К ним относятся ацетат, пропионат и бутират, выступающие в качестве источников энергии для кишечного эпителия [8]. Короткоцепочечные жирные кислоты могут также участвовать в регуляции перистальтики кишечника, контроле реакций воспаления, поддержании уровня глюкозы и осуществлении противоопухолевых эффектов [9].

Биологические свойства короткоцепочечных жирных кислот используются в механизмах эпигенетической регуляции. Бутират и пропионат могут участвовать в регуляции активности гистоновых деацетилаз и способствовать изменению транскрипционной активности генов. Как следствие, данный процесс способен приводить к активации или ингибированию сигнальных путей иммунитета [10]. Молекулярные механизмы регуляции генной экспрессии с участием короткоцепочечных жирных кислот были показаны на примере регуляторных Т-клеток, экспрессирующих транскрипционный фактор FOXP3 [11]. В данном случае бутират может обуславливать гиперацетилирование гистонового белка H3 в промоторной и энхансерной областях гена FOXP3, что, в конечном

итоге, приводит к повышенной экспрессии данного транскрипционного фактора [12]. FOXP3, в свою очередь, участвует в супрессии процессов кишечного воспаления [13].

Физиологические эффекты короткоцепочечных жирных кислот также связаны с взаимодействием их с рецепторами, ассоциированными с G-белками. К ним относятся рецепторы GPR41, GPR43 и GPR109A, экспонированные на поверхности многих клеток организма, в том числе и на колоноцитах [14]. При осуществлении взаимодействий с рецептором GPR109A, бутират оказывает противовоспалительные эффекты при участии в дифференцировке Т-регулярных клеток, продукции ИЛ-10, блокировке ядерного фактора κB (NF- κB) и индукции апоптоза [15]. Апоптоз может быть индуцирован при изменении регуляции транскрипционной активности генов в результате ингибирования гистоновых деацетилаз или при участии G-белок-ассоциированных рецепторов [10]. Ацетат и пропионат также оказывают влияние на модулирование активности Т-регуляторных клеток и ингибирование воспалительных процессов через взаимодействие с GPR43 рецептором [16].

Микрофлора выступает в качестве физического барьера для патогенных микроорганизмов, так как она осуществляет блокировку рецепторов слизистой оболочки. Кроме того, она является антагонистом для транзитной микрофлоры, продуцируя бактериоцины. Участие микрофлоры в иммунологических реакциях реализуется в способствовании развитию мукозального иммунитета кишечника [17]. На лабораторных мышах было показано, что при отсутствии бактерий, составляющих местную микрофлору, происходит нарушение процессов созревания клеток иммунной системы. Кроме этого, наблюдается аномальное развитие лимфатических узлов и нарушение экспрессии цитокинов [18].

Сигналы и метаболиты бактерий могут восприниматься гемопоэтическими и негемопоэтическими клетками системы врожденного иммунитета [19]. В отдельных исследованиях было отмечено, что кишечная микробиота может оказывать воздействие на дендритные клетки кишечника и участвовать в воспалительных реакциях через блокировку Th17-клеток [20].

Комменсальная микробиота кишечника, с одной стороны, может проявлять токсические эффекты, а с другой стороны, она вы-

полняет функции модификатора иммунологической толерантности у человека и животных [21]. Провоспалительные свойства кишечной микробиоты связывают с синтезом флагеллиновых белков [22]. К бактериям, наиболее активно синтезирующим флагеллин, относится род *Lachnospiraceae*. Во время течения острого язвенного колита, индуцированного декстраном сульфата натрия (DSS), происходит снижение уровня транскриптов белка флагеллина в составе метатранскриптома кишечных бактерий [23]. На примере комменсальных бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* можно наблюдать противовоспалительные эффекты кишечной микрофлоры [24].

Бактериальная индукция геномной нестабильности в клетках организма-хозяина

Влияние метаболитов бактерий на инициацию процессов мутагенеза в клетках организма-хозяина

Микробиота человека участвует в продукции определенного числа первичных метаболитов, а также в реакциях превращения низкомолекулярных молекул во вторичные метаболиты – «специализированные метаболиты». Взаимодействие метаболитических реакций бактериома и организма-хозяина может предопределять особенности инактивации ксенобиотиков [25]. Бактерии также могут участвовать в продукции вредоносных химических соединений, которые способны выступать в качестве индукторов процесса мутагенеза и канцерогенеза. Следует отметить, что особенности бактериального метаболизма представляют наибольший интерес для изучения, так как они существенным образом могут влиять на здоровье организма [26].

Влияние метаболизма микробиоты на инициацию процессов геномной нестабильности может быть связано с реакциями превращения определенных пищевых компонентов во вторичные метаболиты, обладающие мутагенными свойствами. Белковые пищевые компоненты, поступающие с пищей, могут быть метаболизированы в азотсодержащие соединения. К наиболее активным относятся N-нитрозосоединения, обладающие мутагенными эффектами, которые связаны с процессами алкилирования азотистых оснований в составе молекулы ДНК [27]. Данный класс соединений образуется эндогенным путем в результате реакций нитрозилирования аминов, полученных в ходе метаболизма белковых молекул при участии бактерий [28]. Аммиак так-

же может образовываться в результате метаболизма белковых молекул компонентами микробиоты и выступать в качестве потенциального канцерогена, участвующего в повреждении мукозального слоя толстого кишечника [29].

Ферментативные реакции превращения белков могут также приводить к образованию полиаминов. Этот класс соединений принимает участие в важнейших физиологических процессах, таких как поддержание структуры клеточных мембран, а также регуляции генной экспрессии [30]. Однако при повышении своей концентрации полиамины могут выступать в качестве сильных токсикантов, способствующих возникновению оксидативного стресса и последующей индукции канцерогенеза [31]. В частности, бактериальные энтеротоксины *Bacteroides fragilis* могут осуществлять контроль синтеза полиаминов клеток организма-хозяина. Патогенные микроорганизмы, включая *Shigella flexneri*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella enterica* и *Helicobacter pylori*, используют полиамины для усиления своих токсических свойств [30].

Метаболизм серосодержащих аминокислот в составе пищевых белков способствует образованию сероводорода [32]. В этом процессе участвуют восстанавливающие сульфат бактерии рода *Desulfovibrio*, которые используют лактат для процессов роста и развития, а также для формирования сероводорода [33]. Сульфиды являются токсичными веществами для клеток толстого кишечника, участвуют в ингибировании окисления бутирата и способствуют нарушению барьерной функции мембран колоноцитов [34]. В составе нетрансформированных клеточных линий человека были отмечены генотоксические свойства сульфидов. Они проявляются в вовлечении активных форм кислорода в процессы окислительного повреждения молекулы ДНК [35].

В качестве биологически-активных вторичных метаболитов могут выступать вторичные желчные кислоты. Они образуются из первичных желчных кислот при участии кишечных бактерий. Желчные кислоты могут быть вовлечены в процессы малигнизации желудочно-кишечного тракта, так как они активируют свободно радикальные формы кислорода и азота с последующим повреждением молекулы ДНК [36]. Следует отметить, что цитотоксические свойства желчных кислот являются одной из наиболее важных особенностей данных хими-

ческих соединений; основным молекулярным механизмом их проявления является апоптоз, индуцируемый в результате дестабилизации митохондрий [37].

Анаэробные бактерии участвуют в продукции этанола, эффекты которого могут быть связаны с увеличением риска канцерогенеза. Токсическое действие ацетальдегида связано с возникновением мутаций в ДНК и с деградацией фолатных витаминов. Исследование микробиоты ротовой полости показало, что микроорганизмы могут синтезировать ацетальдегид из этанола, что является подтверждением участия микробиоты кишечника в этих процессах [38].

Полициклические ароматические углеводороды также относятся к наиболее опасным ксенобиотикам, которые могут участвовать в развитии канцерогенеза. Для эукариотических организмов наиболее характерна биотрансформация этих соединений при участии реакций глюкоронидации и сульфатации [40]. Микробиота толстого кишечника осуществляет реакции гидроксирования полициклических ароматических углеводородов [39]. В результате этих реакций происходит образование эстрогенных производных. Они могут функционировать в качестве вторичных метаболитов, осуществляя возникновение определенных токсических эффектов [40].

Повышенная концентрация эстрогенов увеличивает риск возникновения рака молочной железы и других органов. Человеческий эстроген 4-гидроксикатехол с участием Р-450 цитохромов может быть метаболизирован в другие биологически активные молекулы. За счёт окислительных реакций цитохромов 4-гидроксикатехолы могут далее преобразовываться в электрофильные соединения о-хиноны, которые индуцируют возникновение повреждений ДНК и образование активных форм кислорода [41]. Метаболизм катехолов может происходить не только при участии цитохромов Р-450, но и с помощью бактериальных метаболитов. В спектр повреждений ДНК, индуцированных производными катехолов, в большинстве случаев входят апуриновые сайты и ДНК-аддукты [42].

Бактериальные генотоксины

К наиболее известным и высокоактивным генотоксинам бактерий относится цитолитический растягивающий токсин Cytolysin Distending Toxin (CDT). Его действие инициирует возникновение как одиночных, так и двойных раз-

рывов нитей ДНК [43]. Нарушение репарации этих повреждений, в конечном итоге, затрудняет переход клетки из фазы G2 с последующим формированием цитомегалии [44]. Далее клетки под CDT действием этого токсина вступают в процесс старения или апоптоза. CDT в основном продуцируется бактериями типа *Proteobacteria* [47].

Активный токсин CDT (голотоксин) состоит из трёх субчастиц: CdtA, CdtB и CdtC, которые кодируются тремя генами в составе оперона [45]. Данный токсин относится к типу АВ токсинов – двухкомпонентных белковых комплексов. Таким образом, CdtB функционирует в качестве каталитической «А» субъединицы, CdtB и CdtC представляют собой субъединицу «В», которая способствует связыванию и проникновению CDT в клетку [46]. Точные механизмы их связывания остаются не до конца изученными и могут различаться среди видов. В качестве основных мишеней субчастиц CdtA и CdtC могут выступать холестерол, N-связанные гликаны и гликоинголипиды в составе клеточной мембраны [47]. Было установлено, что CdtA и CdtC имеют в своём составе лектины, наличие которых дает возможность присоединения к углеводородным компонентам клеточной мембраны [48]. Микроинъекции CdtB в компетентные клетки способствуют возникновению цитомегалии и задержке клеточного цикла на стадии G2, что подтверждает наличие каталитических свойств этой субчастицы. Было показано, что CdtB может проявлять ДНК-азную, а также фосфатазную активность [49]. Наличие ДНК-азной активности обуславливает возникновение двойных разрывов ДНК, эти эффекты были показаны при отсутствии CdtA и CdtC субчастиц токсина [50]. Отмечено, что активность каталитической субъединицы CDT имеет гомологию с ДНК-азой I млекопитающих и содержит схожую пентапептидную последовательность [51].

Тифозный токсин является продуктом патогенных бактерий *Salmonella enterica* spp. *enterica* serovar *Typhi* [52]. По своей структурной организации он представляет собой A2B5 токсин [51]. Субъединица A2 токсина образуется в результате объединения субчастиц CdtB и PltA с помощью ковалентной связи, A2 взаимодействует с пентамером B5 при участии нековалентных взаимодействий. В данном случае субъединица A выполняет каталитические функции, также было отмечено, что активность CdtB

тифозного токсина имеет гомологию с CdtB цитолитического растягивающего токсина у *Haemophilus ducreyi* [53]. Пентамер B5 выполняет функции связывания с мембранными рецепторами. PltA в составе токсина функционирует как АДФ-рибозил трансфераза, по структуре аминокислотных последовательностей имеет гомологию с токсином S1 коклюша [54].

Комменсальная бактерия *E. coli* является постоянным компонентом кишечного тракта млекопитающих, в большинстве случаев она не проявляет какой-либо патогенной активности, однако в последних исследованиях отмечается её способность к продукции токсинов. В геноме *E. coli* линии B2 закодирован консервативный «островок патогенности» – *polyketide synthase (pks)* [55]. Он представляет собой генный кластер, кодирующий нерибосомальную пептидную синтетазу (NRPS) и поликетидную синтетазу (PKS). Данные синтазы участвуют в продукции бактериального генотоксина – колибактина [57]. Показано, что в эукариотических клетках, инфицированных линиями *E. coli*, имеющими в составе генома *pks*-островка патогенности, происходит возникновение двойных разрывов ДНК. В данном случае также отмечалось начало активации ответных реакций на повреждение ДНК, в частности фосфорилирование гистона H2AX [56]. Накопление высокого уровня данных повреждений обуславливает задержку клеточного цикла на стадии G2, что в конечном итоге создает условия для повреждения ДНК [57]. Линии B2 *E. coli* могут участвовать в процессе канцерогенеза толстого кишечника посредством индуцирования высокого уровня генных и хромосомных мутаций в энтероцитах [58].

Другие бактериальные эффекторы повреждений ДНК эукариот

В бактериальной индукции геномной нестабильности активно участвует условно патогенная бактерия *H. pylori*, которая задействована в этиологии определенных заболеваний. Активность *H. pylori* является главной причиной возникновения язвенной болезни, рака желудка и лимфомы [59]. Участие в процессе канцерогенеза обусловлено усилением воспалительных процессов мукозального слоя желудка [60].

М. Hartung с коллегами показали, что эндонуклеазы XPF/XPG *H. pylori* могут выступать в качестве основных индукторов механизмов возникновения двойных разрывов ДНК [61]. В конечном итоге это способствует инициа-

ции каскада ответных реакций на возникновение повреждений ДНК (DNA Damage Response (DDR)). Отмечено, что формирование двойных разрывов в данном случае происходит путём прямого взаимодействия бактерии и организма-хозяина [62]. Реакция DDR в ответ на мутации заключаются в активации Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) серин-треониновых киназ и фосфорилировании гистона H2AX [63]. Фосфорилированная форма белка H2AX инициирует активацию апоптозного белка p53 с участием chk1 и chk2 киназ [64]. В случае невозможности репарации двойных разрывов происходит активация процессов апоптоза или клеточного старения белками p53, однако в процессе повреждения молекулы ДНК могут происходить мутации белка p53 с инициацией процессов опухолеобразования [65].

Бактерия *Pseudomonas aeruginosa* является грамотрицательным аэробным патогенным микроорганизмом. Инфекция *P. aeruginosa* связана с возникновением таких заболеваний, как эндокардит, менингит, эндофтальмит и хронических заболеваний легких [66].

Бактерии рода *Pseudomonas* могут продуцировать определенные факторы вирулентности, которые способствуют разрушению тканей организма-хозяина и повышению выживаемости патогенов [67]. К наиболее изученным токсинам *P. aeruginosa* относится экзотоксин А, характеризующийся наличием каталитической активности. Его функциональная часть имеет гомологию с ферментами семейства АДФ-рибозилтрансфераз [68]. К настоящему времени были наиболее подробно изучены цитотоксические свойства экзотоксинов *P. aeruginosa*. Ферментативные свойства экзотоксина А проявляются в осуществлении АДФ-рибозилирования эукариотического фактора элонгации транскрипции (eEF-2) в составе рибосом. Каталитические эффекты экзотоксина А *P. aeruginosa* идут по механизмам нуклеофильного замещения [69]. Первоначально фрагмент экзотоксина присоединяется к молекуле НАД⁺, осуществляет отсоединение никотинамида и взаимодействует с фактором eEF-2 с участием специфического домена L4 [70]. Далее происходит нуклеофильная атака остатков аминокислоты дифтамида фактора eEF-2. В результате АДФ-рибозильная группа последовательно присоединяется к N3 атому имидазольного кольца дифтамида, что приводит к АДФ-фосфорилированию eEF-2 [71]. Таким образом,

формируется инактивированная форма фактора элонгации эукариот, что способствует остановке процесса синтеза белка.

Дальнейшие эффекты, связанные с действием экзотоксина А и наличием неактивной формы фактора eEF-2 сопряжены с клеточной гибелью. Нарушение процессов трансляции белка способствует нарушению экспрессии циклина В и циклинзависимой киназы cdc2, обнаруженной в клетках цервикальной карциномы. Таким образом, токсический фактор *P. aeruginosa* участвует в процессе остановки клеточного цикла на стадии G2 и клеточной смерти [72]. В составе эмбриональных фибробластов была исследована регуляция про- и противоапоптозных белков после интоксикации. Происходит инактивация фактора дифференциации клеток миелоидной опухоли Mcl-1, что позволяет активировать апоптоз с участием фактора Bax [73].

Мутагенные свойства некоторых компонентов микрофлоры могут быть обусловлены их способностью продуцировать активные формы кислорода. Среди комменсальных микроорганизмов грамположительные бактерии *Enterococcus faecalis* имеют свойство синтезировать внеклеточную форму супероксиданиона. Продукция свободных радикалов в данном случае осуществляется реакцией неферментативного восстановления кислорода с участием мембрансвязанных кофакторов. В экспериментах, проведенных на лабораторных мышах, было отмечено, что бактерии *E. faecalis* продуцируют концентрацию супероксиданиона, достаточную для индуцирования повреждений молекулы ДНК [74]. Активность данных бактерий наиболее тесно связана с инициацией процессов опухолеобразования в области толстого кишечника. Механизмы действия супероксиданиона также связаны с активацией макрофагальных циклооксигеназ (COX-2), которые опосредованно участвуют в развитии канцерогенеза в эпителиальных клетках [75].

Усиление патогенных свойств микрофлоры наблюдается при вирусных инфекциях. В данном случае происходит увеличение численности некоторых патогенных микроорганизмов в специфических (необычных) частях организма человека. Известно, что бактерии *Tropheryma whipplei* являются этиологическими агентами возникновения болезни Уиппла, вызывающей деструктивные процессы в лёгких. В определенных исследованиях было продемонстрировано увеличение процессов колонизации лёг-

ких бактериями *Tropheryma whipplei* у пациентов с ВИЧ-инфекцией [76]. Результаты оценки вклада ретровирусной инфекции указывают на тот факт, что эффекты вируса ВИЧ, приводящие к нарушению функций специфического иммунитета, способствуют изменению состава лёгочной микрофлоры, транслокации *T. whipplei* в легкие и повышению патогенных свойств бактерий. Прочтение полногеномных нуклеотидных последовательностей бактерий *T. whipplei*, характеризующихся высоким содержанием у ВИЧ-положительных пациентов, показали, что они имеют гомологию с линиями бактерий, которые могут вносить вклад в этиологию болезни Уиппла. Болезнь Уиппла возникает при снижении иммунологической реактивности макроорганизма [77]. С другой стороны, была установлена потенциальная ниша для обитания *T. whipplei* в составе здоровых лёгких [78]. Обычно данные бактерии детектируются в составе фекальных проб и в ротовой полости. При этом у здоровых людей, они имеют гораздо меньшую численность, чем у пациентов с болезнью Уиппла [79].

Заключение

Развитие новых технологий исследования микробиома человека позволили существенно дополнить традиционные представления о полезных и вредоносных функциях микроорганизмов. Таким образом, в настоящее время существуют серьезные основания полагать, что роль микробиоты в поддержании гомеостаза организма имеет широкий диапазон своего действия. Научные публикации подтверждают участие микробиоты в регуляции иммунологических реакций через эпигенетическую регуляцию генов. Отдельного внимания заслуживает синтетическая функциональная активность определенных бактерий, ко-

торая обеспечивает продукцию жизненно-необходимых витаминов. Поддержание стабильности функций организма может быть (прямо или опосредовано) связано со способностью к биотрансформации ксенобиотиков. Однако, с другой стороны, метаболический потенциал отдельных бактериальных компонентов микробиома определяет развитие патологических эффектов. Продукция ДНК-реактивных метаболитов и генотоксинов, воздействие которых на клетки организма хозяина может приводить к повреждению ДНК и нарушению клеточного цикла, вносит весомый вклад в процессы мутагенеза и канцерогенеза. Деструктивный характер имеет конвертирование ксенобиотических веществ с участием микробиоты во вторичные метаболиты, обладающие мутагенной активностью. Современные методы молекулярно-биологической диагностики бактериома позволили определить роль изменения состава микрофлоры в уменьшении функциональной стабильности организма. В этой связи наличие или отсутствие отдельных компонентов местной бактериальной микрофлоры определенного органа может служить в качестве биологического маркера предрасположенности к возникновению заболеваний.

Приведенные в данном обзоре факты указывают на актуальность и важность изучения таксономического состава и свойств микробиоты, так как эти фундаментальные исследования представляют собой базис для совершенствования методов прогнозирования и ранней клинической диагностики многих заболеваний.

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект №18-44-420017 p_a.

Acknowledgements: this work was supported by Russian Foundation of Basic Research (RFBR) grant (no. 18-44-420017 r_a).

Литература / References:

1. Perry R, Peng L, Barry N, Cline G, Zhang D, Cardone R, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016; 534:213–217.
2. Turnbaugh P, Ley R, Mahowald M, Magrini V, Mardis E, Gordon J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444: 1027–1031.
3. Gill S, Pop M, Deboy R, Eckburg P, Turnbaugh P, Samuel B, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312:1355–1359.
4. Roberfroid M, Bornet F, Bouley C, Cummings J. Colonic microflora: nutrition and health. *Nutr Rev*. 1995; 53:127–130.
5. Larsbrink J, Rogers T, Hemsworth G, McKee L, Tauzin A, Spadiut O, et al. A discrete genetic locus confers xyloglucan metabolism in select human gut Bacteroidetes. *Nature*. 2014; 506:498–502.
6. Goh Y, Klaenhammer T. Genetic mechanisms of prebiotic oligosaccharide metabolism in probiotic microbes. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2015;6:137–156.
7. Morowitz M, Carlisle E, Alverdy J. Contributions of intestinal bacteria to nutrition and metabolism in the critically ill. *Surg Clin North Am*. 2011;91:771–785.
8. Duncan S, Louis P, Thomson J, Flint H. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2009; 11:2112–2122.

9. Cani P, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:935–940.
10. Fung K, Cosgrove L, Lockett T, Head R, Topping D. A review of the potential mechanisms for the lowering of colorectal oncogenesis by butyrate. *Br J Nutr*. 2012; 108:820–831.
11. Smith P, Howitt M, Panikov N, Michaud M, Gallini C, Bohlooly Y, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013; 341:569–573.
12. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo T, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013; 504:446–450.
13. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeke J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013; 504: 451–455.
14. Louis P, Hold G, Flint H. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12: 661–672.
15. Thangaraju M, Cresci G, Liu K, Ananth S, Gnanaprakasaman J, Browning D et al. GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res*. 2009; 69:2826–2832.
16. Maslowski K, Vieira A, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009;461:1282–1286.
17. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca I, et al., Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*. 2008 ;456:507–510.
18. MacPherson A, Dinkel K, Sapolsky R. Glucocorticoids worsen excitotoxin-induced expression of pro-inflammatory cytokines in hippocampal cultures. *Exp Neurol*. 2005;194:376–383.
19. Thaïss C, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016;535:65–74.
20. Magrone T, Jirillo E. The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immun Ageing A*. 2013;10:31.
21. Fink R, Black E, Hou Z, Sugawara M, Sadowski M, Diez-Gonzalez F. Transcriptional responses of *Escherichia coli* K-12 and O157:H7 associated with lettuce leaves. *Appl Environ Microbiol*. 2012 ;78:1752–1764.
22. McKernan D, Gaszner G, Quigley E, Cryan J, Dinan T. Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 ;33:1045–1052.
23. Berry D, Schwab C, Milinovich G, Reichert J, Ben Mahfoudh K, Decker T, et al. Phylotype-level 16S rRNA analysis reveals new bacterial indicators of health state in acute murine colitis. *ISME J*. 2012 ;6:2091–2106.
24. Klaunig J, Kamendulis L, Hoyer B. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol*. 2010 ;38:96–109.
25. Maurice C, Haiser H, Turnbaugh P. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell*. 2013 ;152:39–50
26. Hooper L, Littman D, Macpherson A. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012; 336:1268–1273.
27. Gill J. Reported levels of alcohol consumption and binge drinking within the UK undergraduate student population over the last 25 years. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2002; 37:109–120.
28. Hughes R, Magee E, Bingham S. Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2000; 1:51–58.
29. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res*. 2012; 56:184–196.
30. Di Martino M, Campilongo R, Casalino M, Micheli G, Colonna B, Prosseda G. Polyamines: emerging players in bacteria-host interactions. *Int J Med Microbiol IJMM*. 2013; 303:484–491.
31. Pegg A. Toxicity of polyamines and their metabolic products. *Chem Res Toxicol*. 2013; 26:1782–1800.
32. Magee E, Richardson C, Hughes R, Cummings J. Contribution of dietary protein to sulfide production in the large intestine: an in vitro and a controlled feeding study in humans. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:1488–1494.
33. Marquet P, Duncan S, Chassard C, Bernalier-Donadille A, Flint H. Lactate has the potential to promote hydrogen sulphide formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett*. 2009; 299:128–134.
34. Roediger W, Moore J, Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1997; 42:1571–1579.
35. Attene-Ramos M, Wagner E, Gaskins H, Plewa M. Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage. *Mol Cancer Res MCR*. 2007; 5:455–459.
36. Bernstein H, Bernstein C, Payne C, Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:3329–3340.
37. Barrasa J, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2013; 27:964–977.
38. Homann N, König IR, Marks M, Benesova M, Stickel F, Millonig G, et al. Alcohol and colorectal cancer: the role of alcohol dehydrogenase 1C polymorphism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009; 33:551–556.
39. Cajthaml T, Bhatt M, Sasek V, Mateju V. Bioremediation of PAH-contaminated soil by composting: a case study. *Folia Microbiol (Praha)*. 2002; 47:696–700.
40. Karthikeyan R, Bhandari A. Anaerobic Biotransformation of Aromatic and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Soil Microcosms: A Review. *J Hazard Subst Res [Internet]*. 2001 Jan 1 [cited 2018 Jun 30];3(1).
41. Van de Wiele T, Vanhaecke L, Boeckaert C, Peru K, Headley J, Verstraete W, et al. Human colon microbiota transform polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ Health Perspect*. 2005; 113:6–10.
42. Cavalieri E, Chakravarti D, Guttenplan J, Hart E, Ingle J, Jankowiak R, et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochim Biophys Acta*. 2006 ;1766:63–78.
43. Cheng Y, Chen C, Lin P, Huang K, Lin T, Wu M, et al. DNA adduct level in lung tissue may act as a risk biomarker of lung cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2000; 36:1381–1388.
44. Elwell C, Dreyfus L. DNase I homologous residues in CdtB are critical for cytolethal distending toxin-mediated cell cycle arrest. *Mol Microbiol*. 2000 ;37:952–963.
45. Dreyfus L. Cytolethal Distending Toxin. In: Burns DL, Barbieri JT, Igilewski BH, Rappuoli R, editors. *Bacterial Protein Toxins [Internet]*. American Society of Microbiology; 2003 [cited 2018

- Jun 30]. p. 257–70. Available from: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555817893.chap18>
46. Jinadasa R, Bloom S, Weiss R, Duhamel G. Cytolethal distending toxin: a conserved bacterial genotoxin that blocks cell cycle progression, leading to apoptosis of a broad range of mammalian cell lineages. *Microbiol Read Engl*. 2011 ;157:1851–1875.
47. Scott D, Kaper J. Cloning and sequencing of the genes encoding *Escherichia coli* cytolethal distending toxin. *Infect Immun*. 1994; 62:244–251.
48. Lara-Tejero M, Galán J. CdtA, CdtB, and CdtC form a tripartite complex that is required for cytolethal distending toxin activity. *Infect Immun*. 2001 ;69:4358–4365.
49. Eshraghi A, Maldonado-Arocho F, Gargi A, Cardwell M, Prouty M, Blanke S, et al. Cytolethal distending toxin family members are differentially affected by alterations in host glycans and membrane cholesterol. *J Biol Chem*. 2010; 285:1199–1207.
50. Nesić D, Hsu Y, Stebbins C. Assembly and function of a bacterial genotoxin. *Nature*. 2004; 429:429–433.
51. Shenker B, Dlakic M, Walker L, Besack D, Jaffe E, LaBelle E, et al. A Novel Mode of Action for a Microbial-Derived Immunotoxin: The Cytolethal Distending Toxin Subunit B Exhibits Phosphatidylinositol 3,4,5-Triphosphate Phosphatase Activity. *J Immunol*. 2007;178:5099–5108.
52. Song J, Gao X, Galán J. Structure and function of the *Salmonella* Typhi chimaeric A(2)B(5) typhoid toxin. *Nature*. 2013; 499:350–354.
53. Haghighi E, Galán J. *Salmonella typhi* encodes a functional cytolethal distending toxin that is delivered into host cells by a bacterial-internalization pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:4614–4619.
54. Chong A, Lee S, Yang Y, Song J. The Role of Typhoid Toxin in *Salmonella* Typhi Virulence. *Yale J Biol Med*. 2017; 90:283–290.
55. Johnson J, Johnston B, Kuskowski M, Nougayre J, Oswald E. Molecular epidemiology and phylogenetic distribution of the *Escherichia coli* pks genomic island. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:3906–3911.
56. Nougayre J, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science*. 2006; 313:848–851.
57. Krempler A, Deckbar D, Jeggo P, Lobrich M. An imperfect G2M checkpoint contributes to chromosome instability following irradiation of S and G2 phase cells. *Cell Cycle Georget Tex*. 2007; 6:1682–1686.
58. Cuevas-Ramos G, Petit C, Marcq I., Boury M, Oswald E, Nougayre J. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107:11537–11542.
59. Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Engl J Med*. 2004; 350:213–215.
60. Backert S, Clyne M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011; 1:19–25.
61. Hartung M, Gruber D, Koch K, Gruter L, Rehauer H, Tegtmeyer N, Backert S, et al. H. pylori -Induced DNA Strand Breaks Are Introduced by Nucleotide Excision Repair Endonucleases and Promote NF-κB Target Gene Expression. *Cell Rep*. 2015; 13:70–79.
62. Toller I, Neelsen K, Steger M, Hartung M, Hottiger M, Stucki M, Kalali B, et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108:14944–14949.
63. Xiao A, Li H, Shechter D, Fabrizio L, Erdjumeht-Bromash H, Ishibe-Murkami S, et al. WSTF regulates the H2A.X DNA damage response via a novel tyrosine kinase activity. *Nature*. 2009; 457:57–62.
64. Riley T, Sontag E, Chen P, Levine A. Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9:402–412.
65. Kalisperati P, Spanou E, Pateras I, Korkolopoulou P, Varvarigou A, Karavokyros I, et al. Inflammation, DNA Damage, *Helicobacter pylori* and Gastric Tumorigenesis. *Front Genet*. 2017;8:20.
66. Driscoll J, Brody S, Kollef M. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*. 2007; 67:351–368.
67. Balasubramanian D, Schnepfer L, Kumari H, Mathee K. A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41:1–20.
68. Domenighini M, Rappuoli R. Three conserved consensus sequences identify the NAD-binding site of ADP-ribosylating enzymes, expressed by eukaryotes, bacteria and T-even bacteriophages. *Mol Microbiol*. 1996; 4:667–674.
69. Jørgensen R, Merrill A, Yates S, Marquez V, Schwan A, Boesen T, et al. Exotoxin A-eEF2 complex structure indicates ADP ribosylation by ribosome mimicry. *Nature*. 2005; 436:979–984.
70. Yates S, Merrill A. Elucidation of eukaryotic elongation factor-2 contact sites within the catalytic domain of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Biochem J*. 2004; 379:563–572.
71. Armstrong S, Merrill A. Application of a fluorometric assay for characterization of the catalytic competency of a domain III fragment of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Anal Biochem*. 2001; 292:26–33.
72. Chang J, Kwon H. Expression of 14-3-3delta, cdc2 and cyclin B proteins related to exotoxin A-induced apoptosis in HeLa S3 cells. *Int Immunopharmacol*. 2007; 7:1185–1191.
73. Du X, Youle R, FitzGerald D, Pastan I. *Pseudomonas* exotoxin A-mediated apoptosis is Bak dependent and preceded by the degradation of Mcl-1. *Mol Cell Biol*. 2010; 30:3444–3452.
74. Huycke M, Abrams V, Moore D. *Enterococcus faecalis* produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis*. 2002; 23:529–536.
75. Wang M, Honn K, Nie D. Cyclooxygenases, prostanooids, and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev*. 2007; 26:525–534.
76. Lozupone C, Cota-Gomez A, Palmer B, Linderman D, Charlson E, Sodergren E, et al. Widespread colonization of the lung by *Tropheryma whippelii* in HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:1110–1117.
77. Schinnerling K, Moos V, Geelhaar A, Allers K, Loddenkemper C, Friebel J, et al. Regulatory T Cells in Patients with Whipple's Disease. *J Immunol*. 2011; 187:4061–4067.
78. Charlson E, Bittinger K, Haas A, Fitzgerald A, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:957–963.
79. Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, Birg M, Rolain J, et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whippelii* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2008; 197:880–887.

Сведения об авторах

Дружинин Владимир Геннадьевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-5534-2062

Буслаев Владислав Юрьевич, магистрант кафедры генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: поиск и анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-5566-5323.

Баранова Елизавета Дмитриевна, студент кафедры генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: поиск и анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-9503-8500

Начева Любовь Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3148-8788

Корреспонденцию адресовать:

Дружинин Владимир Геннадьевич,
650000, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6
druzhinin_vladim@kemsu.ru

Для цитирования:

Дружинин В.Г., Буслаев В.Ю., Баранова Е.Д., Начева Л.В. Роль микробиоты в поддержании гомеостаза и индукции мутагенеза в соматических клетках человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018. Т. 3, № 4. С. 83–92.

Статья поступила: 24.07.2018

Принята в печать: 30.11.2018

Authors

Prof. Vladimir G. Druzhinin, PhD, Professor, Head of the Department of Genetics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5534-2062

Mr. Vladislav Yu. Buslaev, BSc, Student, Department of Genetics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-5566-5323.

Ms. Elizaveta D. Baranova, Student, Department of Genetics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9503-8500

Prof. Lyubov V. Nacheva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3148-8788

Corresponding author:

Prof. Vladimir G. Druzhinin,
6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation
E-mail.ru: druzhinin_vladim@kemsu.ru

For citation:

Vladimir G Druzhinin, Vladislav Yu Buslaev, Elizaveta D Baranova, Lyubov V Nacheva. The role of microbiota in cellular homeostasis and mutagenesis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (4): 83–92.