

Разработка метода анализа метагенома кишечника человека для идентификации и характеристики композиции генов нейромодуляторов

А.С. Ковтун^{1,2}, Н.В. Захаревич², О.В. Аверина², В.Н. Даниленко²

¹ Московский физико-технический институт (государственный университет)

² Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН

Микробиота кишечника (МК) человека – это огромное бактериальное сообщество, насчитывающее 10^{13} - 10^{14} микроорганизмов. Колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) микроорганизмами начинается с момента рождения. В микробиоте кишечника здорового человека преобладают бактерии, относящиеся к 4 филам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [1]. Микробиота находится в тесной симбиотической связи с организмом хозяина. Комменсальная микрофлора кишечника способна производить сотни соединений, которые не только воздействуют на клетки кишечного эпителия и энтеральную нервную систему, но и на функционирование дистальных органов и систем, включая центральную нервную систему (ЦНС) [2]. Бактерии кишечника способны синтезировать нейроактивные соединения, включающие нейромедиаторы, короткоцепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты, гамма-аминомасляную кислоту и другие [3, 4]. В последние 10 лет активно изучается влияние микробиоты кишечника на здоровье организма хозяина.

В данной работе *in silico* методами изучаются способности комменсальной микрофлоры кишечника синтезировать нейроактивные соединения, способные влиять на развитие и функционирование ЦНС. На основе имеющихся литературных данных о метаболизме нейроактивных соединений бактериального происхождения, используя базы данных NCBI Protein и KEGG, создан каталог из 60 генов. Каталог включает группы генов, участвующих в метаболизме серотонина, дофамина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), короткоцепочечных жирных кислот, длинноцепочечных жирных кислот, витаминов и антиоксидантов и обуславливающих нейро- и иммуномодулирующую активность бактерий МК. Разработана программа на языке Python 2.7 для поиска этих генов в геномах бактерий и в метагеномных данных кишечника человека. С помощью созданной программы проведен анализ геномов 7 видов бактерий рода *Bifidobacterium*. В проанализированных геномах обнаружены гены синтеза и метаболизма таких важных нейромедиаторов, как ГАМК и серотонин (Таб. 1). Из базы данных Human Microbiome Project отобраны и проанализированы с помощью созданной программы метагеномы кишечника человека. В них найдены гены, участвующие в синтезе и метаболизме нейромедиаторов, коротких и длинных жирных кислот, конъюгированной линолевой кислоты. Некоторые гены были найдены не во всех метагеномах (Таб. 2). Поскольку целью данной работы было создание и тестирование программы для поиска генов, а не сравнительный анализ, объем исследованной выборки невелик. Подробный статистический анализ на больших выборках будет проведен в последующих работах.

№	«Мессенджер»	Функция	<i>B. adolescentis</i> (3) ¹	<i>B. angulatum</i> (2)	<i>B. animalis</i> (15)	<i>B. bifidum</i> (5)	<i>B. breve</i> (9)	<i>B. dentium</i> (2)	<i>B. longum</i> (15)
1	Дофамин, серотонин	Метаболизм дофамина и серотонина	+	+	+	+	+	+	+ ²
2	Гамма-аминомасляная кислота	Синтез ГАМК	+ ²	+	-	-	-	+	-
3		Транспорт ГАМК	+ ²	+	+	-	-	+	-
4	Мелатонин	Метаболизм серотонина для синтеза мелатонина	-	-	+	-	-	-	+ ⁴
5	Спермидин	Синтез спермидина	-	-	-	-	+ ⁴	-	+ ⁴
6	Парааминобензойная кислота	Синтез ПАБК	+	-	+	+	+	+	+
7			-	-	-	+	-	-	+ ⁴
8			+	+	+	+	+	+	+
9	Уксусная кислота	Метаболизм уксусной кислоты	+	+	-	+	+	+	+
10	Масляная кислота	Метаболизм масляной кислоты	-	-	-	-	+ ⁴	-	+ ³

Таб. 1. Результат анализа геномов бактерий рода *Bifidobacterium*. ¹ количество рассматриваемых штаммов; ² ген не найден в одном штамме; ³ ген не найден в двух штаммах; ⁴ ген не найден более, чем в двух штаммах.

№	«Мессенджер»	Метагеномы													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Ацетилхолин	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-
2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
3	Дофамин, серотонин	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4		+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
5	Гистамин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	
6	Ниацин	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	
7	Конъюгированная линолевая кислота	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
8	Глутатион	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	
9		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
10	ПАБК	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	
		США							РОССИЯ						

Таб. 2. Результат анализа метагеномов кишечника человека.

Литература

1. Manimozhiyan Arumugam et al. Enterotypes of the human gut microbiome. // Nature. 2011. N 473. P. 174-180.
2. Gerard Clarke et al. Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ // Mol. Endocrinol. 2014. V. 28, N 8. P. 1221-1238.
3. Lyte M, Cryan JF. Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease. New York: Springer New York, 2014. 455 с.
4. Lakshminarayan M. Iyer et al. Evolution of cell-cell signaling in animals: did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? // Trends Genet. 2004. V. 20, N 7. P. 292-299.