

Фукоза в диете нашей микробиоты.

(Обзор литературы)

Кононова С.В., Сова В.В., Низов А.А., Сучкова Е.И.

Fucose in the diet of our microbiota.

(review)

Kononova S.V., Sova V.V., Nizov A. A., Sushkova E. I.

Кононова С. В., ведущий инженер, Группа регуляции биосинтеза белка

Сова В. В., заместитель директора по инновациям, заведующий Опытным
биотехнологическим производством

Институт белка РАН

Kononova S. V., senior engineer, the Group regulation of protein biosynthesis

Sova V.V., Deputy Director in innovations, head of Pilot biotechnology unit

Institute of Protein research of the RAS,

Низов А. А., заведующий кафедрой внутренних болезней и поликлинической
терапии

Сучкова Е. И., Врач-ординатор кафедры внутренних болезней и
поликлинической терапии

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России)

390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

a.nizov@rzgmu.ru

Nizov A. A., D.Sc. (Internist), Head of Internal diseases and polyclinic therapy
department

Sushkova E. I., (Internist), Internal diseases and polyclinic therapy department

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

390026, Ryazan, Vysokovolttnaya str., 9

Резюме

Цель обзора: Проанализировать современные представления о роли микробиоты и межклеточных взаимодействий с фукозой в патогенезе развития воспалительных заболеваний ЖКТ; оценить возможности коррекции микрофлоры в сторону симбионтной путем использования полисахаридов бурых водорослей с высоким содержанием фукозы.

Основные положения: По результатам последних исследований установлено, что генетическая предрасположенность к воспалительным заболеваниям желудочно-кишечного тракта может также определяется полиморфизмом генов FUT2 и FUT3 кодирующих фукозилтрансферазы – ферменты, участвующие в фукозилировании. Фукозилирование широко распространено среди растений, бактерий, позвоночных и беспозвоночных животных, в том числе и у человека, обеспечивая в частности межклеточные взаимодействия. Муцины, образующие защитный гомеостатический барьер между резидентной микробиотой и базовыми иммунными клетками кишечника несут в своем составе большое количество фукозосодержащих О-гликанов. L-Фукоза муцинов и олигосахаридов молока участвуют в формировании микробиоты и полиморфизм гена FUT2 влияет на этот процесс у человека, но основную роль в нем играет диета. Изменение качественного и количественного состава микробиоты как причина сокращения употребления доступных для них углеводов, вследствие перехода на диету с низким содержанием растительных полисахаридов пищи, ведет к развитию ряда заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний ЖКТ.

Заключение: обзор показывает важное значение фукоза-опосредованных взаимодействий и нарушений микробиоты в механизме развития воспалительных заболеваний кишечника

Ключевые слова: воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, фукозилтрансферазы, фукозилирование, L-фукоза, микробиота, муцины, дисбиоз.

Summary

Purpose of the Review: To analyse modern concepts about the role of microbiota and intercellular interaction with L-fucose in pathogenesis of the development in inflammatory bowel diseases; to estimate the opportunities for microbiota improvement till the simbiotic one by the use of polysaccharides from kelp with high concentration of L-fucose.

Basic concepts: Results of recent research show that genetic disposition to inflammatory bowel diseases may also be determined by polymorphism of FUT2 and FUT3 genes coding fucosyltransferases – enzymes taking part in fucosylation. It is well-known that fucosylation is widely spread in plants, bacteria, vertebrata and invertebrate animals including man and provide in particular intercellular interactions. Mucins which form protecting homeostatic barrier between host-based microbiota and basic immune cells of the bowel contain a great number of fucose-containing O-glycans. L-fucose of mucins and human milk oligosaccharides plays a serious role in microbiota formation; FUT2 gene polymorphism affects this process in man leaving the main role to dietary habits. As a consequence of transition to a diet containing low amounts of vegetable polysaccharides, the change in qualitative and quantitative composition of microbiota leads to reduction of utilization of carbohydrates available for it and correspondingly provokes a number of diseases including inflammatory bowel diseases.

Conclusion: This review presents the important role of L-fucose-mediated interactions and dysbiosis of microbiota in the process of development of inflammatory bowel diseases.

Keywords: inflammatory bowel disease, L-fucose, fucosyltransferase, fucosylation, microbiota, mucins, dysbiosis

Широкий круг клиницистов, отмечая в последние 50-60 лет повсеместный и неуклонный рост хронических неинфекционных метаболических и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциируют этот метаморфоз с резкой сменой образа жизни людей в развивающемся индустриальном обществе. Особое место занимает группа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) - болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), этиология которых остается неизвестной, а в патогенезе участвуют различные механизмы, свидетельствующие об их несомненной гетерогенности, с общими подобными конечными путями.

Эта неоднородность выявляется на генетическом, фенотипических, иммунологических, бактериологических и терапевтических уровнях [1]. Предрасположенность к ВЗК определяется генетическим полиморфизмом 163 генов, которые можно объединить в следующие группы: дефект барьерной функции слизистой оболочки; аномальная иммунорегуляция; и дефект микробного распознавания/уничтожения. Это показало важность эпителиальной барьерной функции, врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе болезни.

Изучение факторов окружающей среды позволило установить вовлеченность синантропных бактерий (и их продукции), а не обычных возбудителей, в дизрегуляцию иммунитета и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта [2, 3, 4, 5]. Эти работы позволили сформулировать гипотезу, согласно которой воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта являются в значительной мере проявлением нетипичного иммунного ответа на компоненты нормальной микробиоты у генетически восприимчивых людей.

Недавно было обнаружено, что генетическая предрасположенность к данным заболеваниям также может определяться полиморфизмом генов FUT2 и FUT3, кодирующих фукозилтрансферазы. Анализ значения фукозилирования для формирования микробиоты и ее взаимоотношений с организмом человека позволяет по-новому рассмотреть роль углеводов в развитии ВЗК.

Фукозилирование

Фукозилирование широко распространено среди позвоночных и беспозвоночных животных, растений и бактерий. L-Фукоза присутствует во многих олигосахаридах, гликопротеинах и гликолипидах. Ее источником для них является ГДФ-фукоза, примерно 90% которой у человека синтезируется в клетках de novo в метаболическом пути начинающимся с ГДФ-Д-маннозы, а 10% поступает через «реутилизационный» путь. Под действием различных фукозилтрансфераз она может быть перенесена на соответствующие акцепторные молекулы и присоединена к ним. Фукозилтрансферазы классифицируются в зависимости от типа связи, которой фукоза соединяется с акцепторной молекулой: α -1,2, α -1,3, α -1,4 и α -1,6 и O-FucTs [6].

У человека фукозилтрансферазы FUT1 и FUT2, присоединяющие фукозу по α -1,2-связи, отвечают за синтез ***H антигена групп крови***. Инактивация FUT2 на обоих аллелях и нонсенс-мутация G428A и миссенс-мутация A385T примерно у 20% людей приводят к т.н. «несекреторному» статусу, когда отсутствуют фукозо-содержащие антигены в слюне, фукозилированные муцины эпителия и фукозо-содержащие олигосахариды в молоке женщин-несекретантов. В настоящее время инактивированные аллели FUT1 и FUT2 известны только у человека [7].

У бактерий также есть аналогичные фукозилтрансферазы. Они обнаружены, в частности, у *Escherichia coli* K12, *Salmonella enterica* LT2, *Yersinia enterocolitica* O8, штамма *E. coli* O128 и *Helicobacter pylori*. Очевидно эти бактерии активно используют стратегию молекулярной мимикрии для своей защиты от распознавания иммунной системой, что было показано на примере наиболее охарактеризованных фукозилтрансфераз из разных штаммов *H. pylori*, которые отвечают за последние шаги синтеза Льюис антигеновых структур (Le^x , Le^y , Le^a , Le^b) в ее липосахаридах [6].

У человека так же есть 6 фукозилтрансфераз (кодируются FUT3–FUT7, FUT9), участвующих в последних этапах синтеза A, B, H антигенов и Le^x , Le^y , Le^a , Le^b , сиалил- Le^x и сиалил- Le^a антигенов крови. Дифукозилированные

антигены (Le^y и Le^b) образуются сначала терминальным фукозилированием по $\alpha 1,2$ -связи, а затем по $\alpha 1,3$ - или $\alpha 1,4$ -связи.

FUT2 и FUT3 аллели отличаются полиморфизмом. FUT1, FUT4, FUT7 и, возможно, FUT9 либо не имеют, либо имеют очень редкие неактивные аллели. Они крайне консервативны среди всех видов млекопитающих, что позволяет говорить о важности их роли на клеточном уровне. Так, FUT4 и FUT7 участвуют в синтезе селектинов и т.о. вовлечены в лейкоцитный хоминг [7].

В растениях FUT1 фукозилтрансфераза катализирует перенос фукозы на галактозу при образовании Le^a -структуры в фукогалактоксилогликанах у представителей ряда семейств однодольных и двудольных растений. В сложных пектиновых полисахаридах рамногалактуронах II 2-О-метил- α -фукоза присоединена $\alpha 1,4$ -связью к рамнозе [6]. Эти полисахариды обнаруживаются в семействах растений, многие представители которых являются съедобными для человека.

Антигены групп крови как акцепторы патогенов

Многие патогены используют поверхностные углеводы антигенов групп крови как первичные акцепторы. АВН и Льюис антигены у человека найдены на эпителиальных клетках всех органов, которые имеют прямой контакт с внешней средой: верхние дыхательные пути, нижние уретро-генитальные пути, эпителий желудочно-кишечного тракта, а также на некоторых нейронах периферической нервной системы, эндотелии сосудов, эпителии тимуса и на коже [7].

Регуляция гликозилирования является частью защитного механизма врожденной иммунной системы против разнообразных и быстро эволюционирующих патогенов, поэтому наличие или отсутствие фукозилирования за счет полиморфизма FUT2 –FUT3 генов делает их носителей устойчивыми или наоборот восприимчивыми к тем или иным заболеваниям. Штамм *Staphylococcus aureus*, например, может связываться с Le^a , в большом количестве присутствующем у представителей несекреторного фенотипа FUT2, поэтому они оказываются более восприимчивыми

инфицированию *S. aureus*, чем представители секреторного фенотипа. В тоже время люди с функциональной копией FUT2, по-видимому, защищены от ряда инфекционных заболеваний, таких как Norovirus и ротавирусная инфекции [7]. Схожая ситуация по использованию в виде акцепторов структур предшественников Н антигена для *Streptococcus pneumonia*, *Salmonella typhi* *murium*, *Campilobacter jejuni*, Le^b антигена для *H. pylori*. Лектины LecB *Pseudomonas aeruginosa* взаимодействуют с антигенами Н-тип2/Le^a, BC2L-C *Burkholderia cenoceptra* с Н-тип2/Le^b, BambL *Burkholderia ambifaria* с Н-тип2/Le^y, CV-III *Chromobacterium violaceum* с Н-тип2. При этом отмечается сходство в строении лектинов или консерватизм в последовательностях, отвечающих за их связывание с фукозой [8].

Таким образом, фукозилирование может играть роль в развитии заболеваний через взаимодействия с лектинами патогенов [7].

Муцины

Слизистая, покрывающая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), является биохимически сложной средой, богатой гликопротеинами, антимикробными пептидами, иммуноглобулинами и многими другими белками, липидами и электролитами. Она делится на внешний рыхлый слой из протеолитически расщепленных муцинов, в котором в основном селятся бактерии, и внутренний слой, который прочно прикреплен к эпителию, т.к. образован трансмембранными гликопротеинами [9].

Муцины, экспрессирующиеся в насыщенном бактериями кишечном тракте, образуют защитный гомеостатический барьер между резидентной микробиотой и базовыми иммунными клетками кишечника. В тонкой и толстой кишке муциновый слой в основном состоит из секретируемого муцина MUC2, в то время как MUC1, MUC5AC и MUC6 являются основными муцинами в желудке. Муцины несут большое количество (до 80% от общей массы) О-связанных олигосахаридов (О-гликаны).

В кишечнике внутренний слой муцинов действует как физический барьер, отделяющий бактерии от эпителия. О-гликаны контролируют

антигенность, т.к. взаимодействуют с окружающей средой и связываются с лектинами, участвуют в контроле иммунной системы и в зависимости от структуры О-гликановых цепей могут быть вовлечены в клеточную адгезию или наоборот, быть анти-адгезивными. Они содержат 1-20 углеводных остатка, образующих как линейные, так и разветвленные структуры имеющие в терминальном положении фукозу или сиаловую кислоту, часть из них имеет структуры Льюис и АВН антигенов групп крови [9, 10].

Фукоза, содержащаяся в О-гликанах, вероятно имеет критическое значение для процессов взаимодействия с микробиотой относительно других углеводов. Это было наглядно показано при изучении изменения состава муцинов кишечника на модельных свиньях [11]. Так установлено, что у 7- и 21-дневных животных количество галактозамина и галактозы в составе муцинов осталось неизменным, в то время как количество фукозы и глюкозамина увеличилось на 165 и 37% соответственно, тогда как процентное содержание сиаловых кислот различалось незначительно.

Регуляция $\alpha 1,2/\alpha 1,3$ -фукозилрования муцинов у млекопитающих осуществляется активацией факторов транскрипции ATF2 и c-Jun через ERK и JNK сигнальные пути трансдукции, соответственно. Это увеличивает транскрипцию мРНК FUT2 и экспрессию $\alpha 1,2/\alpha 1,3$ -фукозилтрансферазной активности, что приводит к высокой степени фукозилрования слизистой оболочки кишечника, характерной для взрослого кишечника млекопитающих. Процесс этот запускают первые заселяющие кишечник бактерии [12]. Т.о, фукозилрование эпителиальных клеток кишечника, катализируемое фукозилтрансферазой 2, является основным механизмом создаваемого симбиоза хозяин-микробиота [13].

У человека фукозо-содержащие муцины распределены следующим образом: первые две части кишечника несут антигены группы АВО, в подвздошной кишке обнаружена $\alpha 1,2$ -фукоза в антигенах Н и Le^b групп и $\alpha 1,4$ -фукоза в антигенах Le^b с понижающимся градиентом в направлении к поперечной кишке. В тоже время $\alpha 1,3$ -фукоза в Le^x демонстрировала

возрастающий градиент от подвздошной кишки к прямой, а α 1,4-фукоза в Le^a от слепой кишки к прямой [14].

Олигосахариды молока

Материнское молоко помимо белка и лактозы содержит около 200 различных олигосахаридов, в том числе сиало- и фукозо-олигосахариды, которые не перевариваются в проксимальном отделе кишечника. Они являются питанием для колонизирующих кишечник микроорганизмов и защищают от патогенов благодаря своему структурному сходству с гликотопами антигенов групп крови [15]. Спектр фукозо-олигосахаридов человеческого молока определяется в частности статусом FUT2 гена матери (секреторный или несекреторный тип) и экспрессией FUT3 и меняется на протяжении периода кормления [16], что вероятно коррелирует с изменением содержания различных типов фукозо-муцинов кишечника и микробиоты кишечника [14].

Микробиота

Последние десятилетия о человеке говорят, как о мегаорганизме, а его микробиоту называют виртуальным органом, что неудивительно с учетом значительного количественного превалирования микроорганизмов (10^{14} , главным образом бактерий) по отношению к клеткам организма-хозяина, межвидового (до 1100 -1200 видов) и внутривидового разнообразия, а также превосходства их суммарного генома по количеству генов в 100 раз над геномом человека [7].

Ряд важных для организма функций: защита от потенциальных патогенов, переваривание полисахаридов, производство необходимых витаминов, стимуляция ангиогенеза, регулирование хранения жира и модуляция иммунной системы хозяина, регулируется генами сформировавшегося в ходе ко-эволюции функционального ядра микробиоты. Использование антибиотиков, изменение и упрощение питания, использование кесарева сечения при родах и искусственное вскармливание новорожденных нарушают сложившийся в ходе многомиллионной ко-эволюции баланс между организмом человека и его микробиотой.

Микробиота кишечника новорожденных и людей пожилого возраста не отличается большим меж- и внутривидовым разнообразием. После перехода ребенка с жидкой пищи на твердую происходит ее усложнение и к 2-3 годам она приближается по разнообразию к микробиоте взрослого человека [17, 18].

Формирование микробиоты у ребенка

Для формирования микробиоты ребенка имеют значение такие факторы как роды, тип кормления ребенка и статус FUT2 гена у него и матери.

Дети, рожденные с помощью кесарева сечения, имеют иной состав микробиоты кишечника, чем дети, прошедшие родовые пути. Заселение кишечника микробиотой происходит согласно градиенту аэрации в нем. Анаэробные бактерии по количеству на 2-3 порядка превосходят аэробных и факультативно аэробных бактерий. Их содержание постепенно увеличивается от проксимального к дистальному концу кишечника, достигая 99% в толстом кишечнике. Факультативные аэробы стремятся быть ассоциированными с эпителиальными клетками, чтобы получить доступ к источникам кислорода. Первыми заселившие кишечник факультативные анаэробы потребляют кислород, способствуя заселению кишечника анаэробами, и в дальнейшем замещаются доминирующими представителями *Actinobacteria* и *Firmicutes*. В этот момент большое значение имеет тип вскармливания (грудное или искусственное) и статус FUT2 гена матери (секреторный или несекреторный тип) и экспрессия FUT3. Сравнение состава микробиоты детей в период 0-9 месяцев показывает, что при грудном вскармливании преобладают представители типов *Actinobacteria* и *Firmicutes*, в то время как на искусственном вскармливании наблюдается преобладание *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [18].

Утилизация фукозо-олигосахаридов материнского молока *Bifidobacteria* spp. и *Bacteroides* spp. происходит через индукцию α -L-фукозидазной активности из метаболических путей переваривания муцинов [19]. При этом производится большое количество короткоцепочечных жирных кислот. Основные фукозилированные олигосахариды, в отличие от других типов

олигосахаридов, наиболее сильно стимулируют ключевые виды мютоэлистных симбионтов, в частности *Bifidobacterium* ssp., обеспечивая их селективное закрепление в кишечнике ребенка. Такой селективный отбор определяет заселение соответствующих пищевых ниш в кишечнике бактериями с необходимыми ферментными системами, поскольку они дифференцированно наделены способностями использования определенных типов гликанов [20].

Успех колонизации кишечника некоторыми бактериями также определяется стратегией их взаимодействия с лектинами слизистой оболочки кишечника. Так многие *Bacteroides*, экспрессируя на своей поверхности различные фукозо-содержащие глюкоконъюгаты через метаболические пути сходные с таковыми у хозяина, получают конкурентное преимущество при колонизации кишечника [22].

Микробиота взрослого человека

Микробиота взрослого здорового человека наиболее разнообразна. Подавляющее большинство этого разнообразия (90-99%) относится к бактериальным типам *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, с доминирующими *Firmicutes* (50-80%), прежде всего, состоящих из бактерий, принадлежащих к *Clostridium* кластеров XIVa и IV. Помимо указанных типов в кишечнике человека присутствуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Spyrochaetes* и *Lentisphaerae* [17]. Одним из ключевых факторов разнообразия состава микробиоты кишечника у взрослого человека является тип и количество сложных углеводов, которые они обычно получают экзогенно из пищи [23].

Глобально нормальная микробиота кишечника предполагает наличие различных энтеротипов (*Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus*), определяющихся преимущественно характером питания. При этом энтеротип *Bacteroides* связан с т.н. "западной" диетой, богатой белком и высоким содержанием жиров, в отличие от энтеротипа *Prevotella*, который связывают с диетой, богатой углеводами [17].

Полиморфизм FUT2 гена также вносит свой вклад в структуру микробиоты кишечника взрослых людей: у несекретантов преобладают *Blautia et rel.*, *Dorea formicigenerans et rel.*, *Ruminococcus gnavus et rel.* и *Clostridium sphenoides et rel.* [24].

Утилизация углеводов микробиотой

Хотя генетика хозяина, в частности FUT2 статус, влияет на формирование микробиоты, однако доминирующее значение для ее состава имеет углеводная диета.

При изучении влияния диеты на мышах с различным FUT2 статусом было показано, что перевод их на бедную полисахаридами диету приводил к потере различия в составе микробиоты кишечника. При этом в случае отсутствия фукозы в полисахаридах отдельные члены микробиоты изменяли экспрессию генов, часть представителей микробиоты могла быть утрачена вследствие вымирания, а другие микроорганизмы, напротив, приобретены [25].

Основным источником углеводов для микробиоты кишечника являются полисахариды поступающие с пищей и муцины, поскольку менее сложные углеводы эффективно абсорбируются в тонком кишечнике. Геном человека кодирует менее 20 ферментов для переваривания углеводов, в основном растительных (сахарозы и крахмала) и лактозы. Полисахариды растительных клеточных стенок зерновых, фруктов и овощей (целлюлозы, гемицеллюлозы и пектины) являются химически и структурно очень сложными, расположены в устойчивой по своей природе к ферментативному разрушению сети. Это означает, что для переваривания огромного количества различных растительных субстратов, требуются ферменты, отсутствующие в геноме человека. В связи с этим приходится полагаться на ферментные системы нашей микробиоты, которая должна быстро адаптироваться к внешним стимулам и определять необходимость метаболизма поступивших продуктов [23].

Суммарная доля генов микробиоты кишечника, кодирующих ферменты гидролиза растительных углеводов больше, чем генов, кодирующих ферменты

гидролиза углеводов животных. При этом функциональный профиль микробиоты ЖКТ достаточно специфичен и адаптирован для каждого биотопа [26].

Ферментные системы для деградации разных типов полисахаридов бактерий собраны в локусы полисахаридной утилизации PUL (polysaccharide utilization loci), что позволяет им гибко реагировать на изменения углеводных субстратов. Муцины, по сути, являются эндогенным источником углеводов, необходимым для поддержания микробиоты в условиях отсутствия внешнего источника [9]. Муцин-деградирующие бактерии переваривают их только в случае отсутствия другого доступного субстрата благодаря наличию приоритета в утилизации разных типов углеводных субстратов перед муцинами [27].

Некоторые доминирующие виды микробиоты кишечника, особенно среди *Bacteroidetes*, обладают очень большим числом генов, кодирующих ферменты утилизации углеводов. Более специализированным по питанию бактериям, например, из *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobium*, по-видимому, принадлежит важная роль в сообществе за счет деградации сложных субстратов, таких как клеточные стенки растений, крахмал и муцины [28]. Муцин-деградирующая активность была показана у некоторых численно доминирующих штаммов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Ruminococcus*, являющихся представителями нормальной симбионтной микробиоты, а не только представителей патогенной микробиоты [9].

Ферменты микробиоты кишечника деградируют растительные полисахариды до короткоцепочечных жирных кислот (в основном ацетата, лактата, пропионата и бутирата), имеющих значение для метаболизма и здоровья человека, а также некоторых газов (H_2 , CO_2 , у отдельных лиц CH_4).

Нарушение диеты, обусловленное сокращением употребления метаболически доступных для микробиоты углеводов, ведет к развитию таких заболеваний как неалкогольная жировая болезнь печени/стеатогепатит, воспалительные заболевания кишечника и сердечно-сосудистые

заболевания/атеросклероз у подверженных людей вследствие изменения специфического баланса внутри микробиоты и запуска патологических процессов [1, 29].

Воспалительные заболевания кишечника

Эпителиальный слой клеток кишечника выдерживает большую микробную нагрузку, выполняя функцию непроницаемого барьера для микроорганизмов. Он должен различать патогенов и симбионтную микробиоту для поддержания состояния низкой реактивности кишечника в условиях постоянного высокого риска микробного вторжения. Это достигается с помощью специфической иммунной системы, призванной ограничить тканевую инвазию кишечной микробиоты и сохранить симбиотический характер взаимодействия с ней, в том числе и через регуляцию фукозилирования муцинов лимфоидными клетками [13].

С тех пор как Hoskins L.C. в 1965 [30] обратил внимание на связь между фукозой, АВН антигенами, микробиотой, муцинами и заболеваниями появилось не так много работ, раскрывающих механизм этой связи. Однако сейчас интерес к этому вопросу значительно вырос, поскольку новые данные позволяют приблизиться к пониманию механизма ВЗК. Знание ключевой роли L-фукозы во взаимодействии между клетками хозяина и его микробиотой объясняет обнаруженную генетическую предрасположенность людей с инактивированными вариантами в FUT2 локусе к развитию первичного склерозирующего холангита, БК и повреждению желчных протоков [21]. У людей с несекреторным статусом FUT2 понижается содержание фекальных бифидобактерий, увеличивается содержание представителей *Firmicutes* и уменьшается *Proteobacteria* и *Actinobacteri*. Происходит изменение не только состава [31], но и энергетического метаболизма микробиоты, в том числе и за счет снижения примерно на 15% разнообразных генов. Наблюдается потеря части бутират-производящих бактерий, сдвиг в сторону увеличения метаболизма глутатиона и снижение путей аминокислотного биосинтеза. Результатом этих изменений является суб-клиническое воспаление слизистой

кишечника [32]. Люди с несекреторным статусом FUT2 не имеют фукозилированных гликанов на поверхности эпителия желчных протоков. Они имеют другой бактериальный состав желчи по сравнению с теми, у кого FUT2 имеет секреторный статус [21].

Причины дисбиоза, приводящие к развитию ВЗК могут быть разными, но наиболее частой является длительное голодание микроорганизмов по доступным им «растительным полисахаридам пищи» [29], которое при наличии нарушения контроля за плотностью микробиоты со стороны организма-хозяина вследствие генетических дефектов приводит к росту муцин-переваривающих бактерий на муцинах ЖКТ. Другой причиной дисбиоза может стать измененное гликозилирование муцинов вследствие полиморфизма FUT2 и FUT3 генов. Однако представители бактерий из разных семейств и видов имеют различные типы и количество ферментных систем, которые они могут задействовать при переваривании различных типов муцинов [9], что ведет к получению конкурентного преимущества при росте в этих условиях для некоторых из них, тогда как другие начнут вымирать. При этом вымирание затронет и бактерии, рост которых зависит от их метаболитов. Увеличение муколитических бактерий наблюдалось в макроскопически и гистологически нормальном кишечном эпителии при БК (в среднем $\uparrow 1,9$ раза) и НЯК (в среднем $\uparrow 1,3$ раза) с сильной диспропорцией у некоторых видов, таких как *R. gnavus* (> 4 -кратное) и *R. torques* (~ 100 -кратное). При этом изобиловавшие в норме *Akkermansia muciniphila* были сильно снижены как при БК, так и при НЯК [33].

Можно предположить, что в данных условиях рано или поздно равновесие между воспроизводством муцинов и их деградацией нарушается, в том числе из-за снижения производства таких муцин-стимулирующих факторов как бутират, вследствие вымирания бутират-производящих бактерий. Нарушение механизмов защиты, обеспечиваемых симбионтной микробиотой (физическая изоляция, конкуренции за питательные вещества, кворум и т.п.) из-за падения ее численности ведет к тому, что аэробы и факультативные

анаэробы начинают заполнять нишу строгих анаэробов и у патогенов появляется возможность адгезии и инвазии клеток кишечника.

При этом они начинают менять свое микроокружение. Такую стратегию используют некоторые патогенные штаммы *E. coli* (B2 и D), более конкурентные с анаэробами в условиях ВЗК такие аэробы как *S. enterica* серотип *Typhimurium*, которым в норме препятствует наличие Н-тип2 антигена [13], и даже облигатные аэробы типа *Mycobacterium avium* [34, 35]. Анаэробные бактерии и их продукты наблюдаются при БК и экспериментальном колите, в то время как функционально патологические аэробы могут быть вовлечены в развитие НЯК [1].

Хотя причины возникновения ВЗК имеют гетерогенный характер, все же происходящие изменения микробиоты укладываются в некий общий тренд [9, 17, 29, 33, 34]:

- 1) При недостатке экзогенных некрахмальных полисахаридов и определенных генетических дефектах наблюдается увеличение числа муцин-переваривающих бактерий, ряд которых возможно на первоначальном этапе получает конкурентное преимущество.
- 2) Постепенно падает видовое разнообразие и уменьшается количественный состав микробиоты, особенно представителей *Firmicutes* и *Bifidobacterium*.
- 3) Увеличивается число бактерий представителей типа *Bacteroidetes*, хотя и у них снижается видовое разнообразие.
- 4) Снижается количество представителей основных перерабатывающих полисахариды и производящих бутират семейств, таких как *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Clostridiaceae*, в частности *F. prausnitzii*.
- 5) Идет переход от преобладающих «симбионтов» к потенциально вредным «патобионтам». Отмечается увеличение представителей типов *Proteobacteria*, в частности, семейства *Enterobacteriaceae* и *Actinobacteria*.

- 6) В целом происходящий сдвиг от *Firmicutes* к *Proteobacteria*, что характеризует уменьшение облигатных анаэробов по отношению к факультативным.
- 7) Открывается возможность для инвазии патогенам, таким как *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Helicobacter*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *C. difficile*, патогенным штаммам *E.coli*. Все они могут быть обнаружены в качестве причины развития воспаления кишечника.

И хотя в деградации муцинов задействованы не только ферменты, отщепляющие терминальную фукозу, а патогены имеют также и лектины взаимодействующие с другими углеводами, имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о том, что фукоза играет одну из ключевых ролей, в том числе и через углеводный метаболизм, в формировании нормальной микробиоты.

Заключение

В настоящее время накоплены многочисленные доказательства, что диета является одним из основных факторов, который регулирует функционирование и состав кишечной микробиоты. Стратегия восстановления нормальной микробиоты только за счет пробиотиков в долгосрочной перспективе будет провальной без постоянной поддержки микробиоты соответствующими растительными полисахаридами. Наличие фукозо-содержащих полисахаридов может позволить скорректировать микробиоту в сторону ряда ключевых представителей симбионтной микробиоты и в решении этой задачи большую роль могут сыграть полисахариды не только наземных растений, но и бурых водорослей, содержащих фукоиданы. Фукоиданы – сульфатированные полисахариды с высоким содержанием фукозы и они могут выступить в качестве временного конкурентного ингибитора для лектинов патогенов и снизить нагрузку на муциновый слой, давая возможность нормализовать микробиоту. Функциональные продукты, содержащие одновременно фукоиданы

и другие растительные полисахариды, могут быть хорошим средством нормализации микробиоты при дисбиозе.

Список литературы

1. Sartor R.B. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, vol. 3, no. 7, pp. 390-407.
2. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, vol. 491, no. 7422, pp. 119-124.
3. Liu J.Z., Anderson C.A. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2014, vol. 28, no. 3, pp. 373-386.
4. Xu X.R., Liu C.Q., Feng B.S. et al. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 12, pp. 3255-3264.
5. Hold G.L., Smith M., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 1192-1210.
6. Ma B., Simala-Grant J.L., Taylor D.E. Fucosylation in prokaryotes and eukaryotes. *Glycobiology*, 2006, vol. 16, no. 12, pp. 158R–184R.
7. Marionneau S., Cailleau-Thomas A., Rocher J. et al. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie*, 2001, vol. 83, no. 7, pp. 565-573.
8. Audfray A., Varrot A., Imberty A. Bacteria love our sugars: Interaction between soluble lectins and human fucosylated glycans, structures, thermodynamics and design of competing glycocompounds. *Comptes Rendus Chimie*, 2013, vol. 16, no. 5, pp. 482–490.
9. Tailford L.E., Crost E.H., Kavanaugh D. et al. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front.Genet.*, 2015, vol. 6, art.81. doi: 10.3389/fgene.2015.00081.

10. Johansson M.E., Sjövall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, vol. 10, no. 6, pp. 352-361.
11. Turck D., Feste A.S., Lifschitz C.H. Age and diet affect the composition of porcine colonic mucins. *Pediatr. Res.*, 1993, vol. 33, no. 6, pp. 564-567.
12. Meng D., Newburg D.S., Young C. et al. Bacterial symbionts induce a FUT2-dependent fucosylated niche on colonic epithelium via ERK and JNK signaling. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 2007, vol. 293, no. 4, pp. G780-787.
13. Goto Y., Obata T., Kunisawa J. et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science*, 2014, vol. 345, no. 6202, p. 1254009.
14. Robbe C., Capon C., Maes E. et al. Evidence of regio-specific glycosylation in human intestinal mucins: presence of an acidic gradient along the intestinal tract. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 47, pp. 46337-46348.
15. Ньюбург Д.С. Гликобиология женского молока. *Биохимия*, 2013, т. 78, № 7, С.990-1007.
16. Chaturvedi P., Warren C.D., Altaye M. et al. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology*, 2001, vol. 11, no. 5, pp. 365-372.
17. Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 2013, vol. 6, no. 4, pp. 295-308.
18. Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.*, 2014, vol. 22, no. 5, p. 494. eCollection 2014.
19. Garrido D., Barile D., Mills D.A. A molecular basis for bifidobacterial enrichment in the infant gastrointestinal tract. *Adv. Nutr.*, 2012, vol. 3, no. 3, pp. 415S-421S

20. Marcobal A., Sonnenburg J.L. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, vol. 18, Suppl. 4, pp. 12-15.
21. Maroni L., van de Graaf S.F.J., Hohenester S.D. et al. Fucosyltransferase 2: A Genetic Risk Factor for Primary Sclerosing Cholangitis and Crohn's Disease—A Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2014 May 15. [Epub ahead of print]
22. Coyne M. J., Reinap B., Lee M.M. et al. Human Symbionts Use a Host-Like Pathway for Surface Fucosylation. *Science*, 2005, vol. 307, no. 5716, pp. 1778-1781.
23. Koropatkin N.M., Cameron E.A., Martens E.C. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2012, vol.10, no. 5, pp. 323–335.
24. Wacklin P., Makivuokko H., Alakulppi N. et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 5: e20113.
25. Kashyap P.C., Marcobal A., Ursell L.K. et al. Genetically dictated change in host mucus carbohydrate landscape exerts a diet-dependent effect on the gut microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2013, vol. 110, no. 42, pp. 17059-17064.
26. Cantarel B.L., Lombard V., Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no.6, e28742.
27. Lynch J.B., Sonnenburg J.L. Prioritization of a plant polysaccharide over a mucus carbohydrate is enforced by a Bacteroides hybrid two-component system. *Mol. Microbiol.*, 2012, vol. 85, no. 3, pp. 478-491.
28. Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H. et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.*, 2012, vol.3, no.4, pp. 289-306.
29. Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L. Starving our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metab.*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 779-786.

- 30.Hoskins L.C., Zamcheck N. Studies on gastric mucus in health and disease. Ii. Evidence for a correlation between Abo blood group specificity, Abh(O) secretor status, and the fucose content of the glycoproteins elaborated by the gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1965, vol. 48, no. 9, pp. 758–767.
- 31.Rausch P., Rehman A., Künzel S. et al. Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2011, vol. 108, no. 47, pp. 19030-19035.
- 32.Tong M., McHardy I., Ruegger P. et al. Reprograming of gut microbiome energy metabolism by the FUT2 Crohn's disease risk polymorphism. *ISME J.*, 2014, vol. 8, no. 11, pp. 2193-2206.
- 33.Png C.W., Lindén S.K., Gilshenan K.S. et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, vol. 105, no. 11, pp. 2420-2428.
- 34.Ferreyra J.A., Ng K.M., Sonnenburg J.L. The Enteric Two-Step: nutritional strategies of bacterial pathogens within the gut. *Cell Microbiol.* 2014, vol. 16, no.7, pp. 993-1003.
- 35.Juge N. Microbial adhesins to gastrointestinal mucus. *Trends Microbiol.*, 2012, vol. 20, no. 1, pp. 30-39.