

Очевидно, что изменения окружающей среды сильно повлияли на нас. Например, развитие сельского хозяйства в далеком прошлом привело к компенсаторным эволюционным изменениям, которые мы наблюдаем и по сей день. Однако более поздние изменения опережают любую потенциальную эволюционную реакцию. Та окружающая среда, о которой мы будем говорить, — не какой-то сторонний фактор, оказывающий влияние извне. В этой главе речь пойдет о нашей внутренней экосистеме. Именно на нас недавние изменения сказываются наиболее негативно, и в последнее время мы все более осознаем это.

Недавние антропогенные изменения во внешней среде, особенно в питании, влияют на нашу внутреннюю среду; в ней обитают бактерии, играющие ключевую роль в выживании и благополучии человека. Чтобы выяснить, насколько современный образ жизни не соответствует тысячам и даже миллионам лет эволюции наших внутренних микроскопических жителей, необходимо, помимо прочего, исследовать иммунную систему (ее мы начали обсуждать в предыдущей главе). Но для начала давайте разберемся, какую же функцию выполняют бактерии, населяющие наш кишечник.

## **Наш кишечник — среда обитания невероятных бактерий**

Бактерии невероятны. Их клетки могут быть намного меньше человеческих; у них нет причудливых мембран, ядер, митохондрий и других структур, которые есть

у нас. Тем не менее их можно назвать биохимическим чудом: некоторые бактерии способны превратить в пищу сырую нефть, резину и даже пластик. Однако они могут не только питаться чем угодно, но и жить почти в любом месте, будь то земная кора, океанская впадина, горячий источник или лед. Но не все места обитания бактерий столь необычны: живые организмы, в том числе человеческие, — гораздо более благоприятная среда для них. Мы — относительно крупные живые существа с достаточно высокой постоянной температурой тела и потому кишим бактериями.

Если рассматривать человека как среду обитания, необходимо обратиться к экологии — науке о взаимодействии организмов друг с другом и с окружающей средой. Знание некоторых основных свойств окружающей среды имеет решающее значение для понимания экологических взаимодействий и разнообразия экосистем; последнее определяет сложность среды обитания. Предполагается, что чем сложнее среда, тем больше в ней мест для жительства и средств для пропитания (ниш). Ниши, которые иногда называют «адресом» и «профессией» организма, — центральные понятия в нашем исследовании; их можно применить как к кишечнику, так и к тропическому лесу. Подобно тропическому лесу, наш кишечник — неоднородная среда. В нем существует целый ряд различных субсред обитания с разнообразными физическими, химическими и биологическими условиями, предлагающими широкий спектр потенциальных ниш для тех организмов, которые способны в них выжить. Таким образом, мы обеспечиваем прекрасную среду для нашего микробиома (совокупности бактерий, живущих в организме).

Даже на нашей, казалось бы, гладкой и однородной коже существует множество различных складок, трещин и других мест, в которых могут жить бактерии. Их много и во рту (в зубах, промежутках между ними и деснами, в самих деснах, на верхней и нижней поверхности языка, губах и так далее). Что касается внутренних органов, то в них обнаруживаются еще более разнообразные среды обитания для различных бактерий.

В желудке, например, кислая среда. Наши мышцы периодически сокращаются и смешивают пережеванную пищу с кислотой, состоящей, помимо всего прочего, из ферментов, которые переваривают белок. Таким образом обеспечивается регулярный цикл опорожнения и наполнения желудка. Далее рассмотрим двенадцатиперстную кишку, первый отдел тонкого кишечника. Длина двенадцатиперстной кишки составляет около тридцати сантиметров; это самая маленькая секция из трех, составляющих тонкий кишечник. Другие секции (тощая кишка и подвздошная кишка) могут достигать в длину до семи метров. В тонком кишечнике происходит химическое переваривание (расщепление) и всасывание пищи через огромное количество крошечных «неровностей», называемых ворсинками, которые расположены на стенках кишечника. Нельзя сказать, что тонкий кишечник полон бактерий; в нем насчитывается менее десяти тысяч бактерий на один миллиметр. Это количество может показаться огромным, но вот вам цифры для сравнения: в грамме почвы может содержаться до сорока миллионов бактерий. Если же в тонком кишечнике завелось намного больше бактерий, то у человека может возникнуть синдром избыточного бактериально-

го роста (СИБР). В числе симптомов — тошнота, запор, диарея, вздутие, боль в животе, метеоризм и стеаторея (вид диареи, возникающий в результате неправильного всасывания жиров).

Толстый кишечник представляет собой более сухую и менее насыщенную питательными веществами среду. Проходящая по нему вода образует стул, который под действием мышц стенок толстого кишечника проталкивается к прямой кишке, а затем выходит из тела человека через задний проход. Именно в толстом кишечнике обитает бóльшая часть нашего микробиома.

## **Больше или меньше — не имеет значения**

Кишечник — это среда, предоставляющая значительное пространство и возможности для любых бактерий, способных воспользоваться ее преимуществами. Считается, что число клеток бактерий превышает количество клеток организма в десять раз. Эта цифра поразительна, и ее часто упоминают в книгах (и я в том числе), статьях, различных выступлениях и на телевидении. Однако она неверна. Это количество было получено из неясных расчетов, сделанных, вероятно, на скорую руку. Впервые эта цифра была упомянута в статье 1970 года, авторы которой заявили, что количество бактерий в грамме содержимого кишечника составляет сто миллиардов. Если все содержимое кишечника составляет тысячу граммов, то в ходе нехитрых подсчетов можно

выяснить, что всего в нем обитает около ста триллионов бактерий. Однако мы уже знаем, что различные участки кишечника неоднородны, и потому вывод о том, что бактерии равномерно распределены по всему кишечнику, был бы опрометчивым. Тем не менее семь лет спустя в другой статье эти сто триллионов бактерий сравнили с десятью триллионами клеток нашего тела (последнее число взято из учебника, однако, опять же, оно недостоверно). Именно так был сделан вывод, что количество бактериальных клеток превышает число клеток организма в десять раз.

Однако недавно ученые перепроверили приведенные выше расчеты. Но стоит помнить, что все цифры в данном случае очень приблизительны, так как рост и вес у людей значительно различаются, соответственно, и количество клеток тоже. Более того, число клеток у мужчин и женщин тоже отличается, а уж о людях разного возраста я вообще молчу. В 2016 году Рон Шендер, Шай Фукс и Рон Майло пересмотрели как количество клеток в человеческом организме, так и число бактерий. В своих исследованиях они использовали «среднестатистического человека» — взрослого мужчину весом в семьдесят килограммов; на этой модели исследователи подсчитали, что организм человека состоит из тридцати триллионов клеток, что примерно в три раза больше предыдущей цифры. В то же время количество бактерий, согласно их расчетам, снизилось со ста триллионов до тридцати восьми триллионов. Таким образом, соотношение числа бактерий и количество клеток организма, по их мнению, составляет 1,3:1. Они также оценили общую массу бактерий в теле всего в 0,2 килограмма;

это показывает, насколько малы бактериальные клетки по сравнению с нашими собственными [1].

Однако попытки подсчитать точное количество бактерий и клеток отчасти бессмысленны. Эд Йонг в своей статье в *The Atlantic* (в ответ на статью 2016 года) заявил, что «эти новые данные могут быть самыми точными на сегодняшний день, однако они все равно сопровождаются некоторой неопределенностью и приблизительностью. Я бы предпочел вообще не упоминать о каком-либо соотношении: цифры не играют никакой роли в определении важности микробиома» [2]. Я согласен: когда речь заходит о микробиоме, нет необходимости упоминать какое-либо количество бактерий. Можно сказать проще: без них мы бы не смогли жить.

## Польза бактерий

Наш организм — прекрасная среда обитания для бактерий, и они приносят нам пользу. Бактерии помогают нам переваривать пищу. Во рту, в желудке, в тонком кишечнике мы перемалываем пищу на мелкие частицы, обрабатываем ее с помощью химических реакций и ферментов, превращая то, что нами было съедено, в то, из чего организм сможет получить необходимые вещества. Однако без бактерий этот процесс был бы неосуществим.

Благодаря специальным ферментам наш организм может успешно расщеплять белки, однако с некоторыми углеводами, особенно с сахарами, которые содержатся в овощах и фруктах, все не так просто. Именно бакте-

рии расщепляют их, обеспечивая нас необходимыми молекулами глюкозы, уксусной, пропионовой и масляной кислот. Бактерии также могут переваривать (и тем самым перерабатывать) сложные разветвленные углеводы, обычно содержащиеся в слизи, которую выделяют стенки кишечника, и облегчают прохождение пищи по кишечнику.

Кишечные бактерии имеют и другие полезные свойства. Витамины — жизненно необходимые для организма вещества, однако самостоятельно производить их мы не можем. Это означает, что человек должен получать витамины из пищи. Плохие пищевые привычки могут привести к дефициту витаминов и таким заболеваниям, как цинга (недостаток витамина С) и рахит (недостаток витамина D). К счастью, некоторые кишечные бактерии способны синтезировать и впоследствии поставлять в наш организм витамины, такие как фолиевая кислота (витамин  $B_9$ , необходимый для создания и восстановления ДНК, деления и роста клеток), биотин (витамин  $B_7$ , необходимый для синтеза ряда важных молекул в организме), витамин  $B_{12}$  (участвующий в синтезе ДНК, метаболизме жирных кислот и белков и в функционировании нашей нервной системы) и витамин  $K_2$  (необходимый для синтеза белков, участвующих в свертывании крови). Бактерии также помогают получать полезные металлы из пищи, такие как кальций (необходимый для работы мышц и нервной системы), магний (который жизненно важен для энергетического обмена) и железо (необходимое для гемоглобина, который транспортирует кислород в нашей крови). Жирные кислоты, вырабатываемые бактериями, облегчают усвоение этих металлов.

Кишечные бактерии также подавляют рост вредных, патогенных бактерий. Такие бактерии причиняют вред, вторгаясь в клетки слизистой оболочки кишечника, а в некоторых случаях и в другие клетки организма. Полезные бактерии прилипают к слизистой оболочке кишечника, заполняют собой пространство и препятствуют распространению «врагов», создавая своего рода барьер. Кроме того, полезные бактерии имеют преимущество при питании. Ферментируя сложные углеводы в более простые молекулы, полезные бактерии могут производить вещества (такие, как молочная и жирные кислоты), которые помогают им самим и мешают нежелательным «гостям». Все это можно назвать пассивными действиями кишечных бактерий, однако они могут проявлять и агрессию. Например, бактерии способны производить токсины — бактериоцисты, которые активно подавляют рост других бактерий.

## **Бактерии и иммунитет**

Без кишечных бактерий мы не смогли бы ни расщепить, ни переварить большую часть потребленных углеводов. Они также «поставляют» организму некоторые витамины, повышают нашу способность усваивать металлы и предотвращают размножение вредных бактерий. Взамен мы предлагаем им относительно безопасный дом и идеальные условия жизни. Однако для того, чтобы это взаимовыгодное сотрудничество процветало, наш иммунитет должен «охотиться» только на вредные бактерии, не убивая при этом полезные.



Иммунитет — это система клеток, тканей и органов, связанных общей задачей: убивать захватчиков. Белые кровяные тельца, или лейкоциты, — один из ключевых элементов иммунной системы. Они образуются в костном мозге и селезенке и находятся там же (а еще в лимфатических узлах). Лейкоциты циркулируют по кровеносным сосудам и лимфатической системе, постоянно выискивая потенциально опасных захватчиков.

Существует два основных типа лейкоцитов: фагоциты и лимфоциты. Фагоциты поглощают вторгающиеся клетки. Важная часть фагоцитов — нейтрофилы. Это наиболее распространенные фагоциты и клетки-мишени бактерий. Если в организм человека попадает бактериальная инфекция, количество нейтрофилов в его организме увеличивается в ответ на возрастающую угрозу. Второй тип клеток — это лимфоциты двух видов: *B*-лимфоциты и *T*-лимфоциты. Оба типа постоянно развиваются в костном мозге, однако *B*-лимфоциты там и остаются, в то время как *T*-лимфоциты затем перемещаются либо в тимус (небольшой орган, расположенный рядом с сердцем), либо в миндалины. Об их роли поговорим чуть позже.

Вторгшаяся бактериальная клетка распознается как захватчик, потому что молекулы на внешней стороне ее клеточной мембраны отличаются от молекул, которые есть у наших собственных клеток. Эти факторы распознавания называются антигенами, и при их обнаружении наш организм начинает вырабатывать антитела. Антитела «прилипают» к клеточной мембране захватчика и передают их фагоцитам для уничтожения. Эта базовая модель иммунной системы очень эффективна,

и многие бактерии действительно уничтожаются таким образом, но есть и другие механизмы, с помощью которых захватчики могут быть определены и уничтожены. Например, некоторые бактерии могут быть нацелены на специфические иммунные белки, называемые белками комплемента. Эти белки могут распознавать антитела и объединяться с ними, активируя другие белки; совместно они создают мембраноатакующий комплекс. Его можно сравнить с элитным подразделением спецназа, которое нарушает клеточную мембрану врага и впоследствии уничтожает его.

Часть нашей иммунной системы существует с рождения. Врожденный иммунитет включает в себя белые кровяные тельца, отслеживающие захватчиков и нейтрализующие их. Врожденная иммунная система может распознавать определенные виды инфекций и справляться с ними, отличая «хорошее» от «плохого» без предварительного обучения. Любое обучение занимает много времени, а поскольку бактерии размножаются стремительно, организму необходима стратегия для быстрого и эффективного решения ряда проблем. Однако врожденная иммунная система не способна справиться с теми врагами, распознать которые не могут белые кровяные клетки. Тут в игру вступает адаптивный иммунитет, хотя он не всегда эффективен при первом попадании новой заразы в организм. Адаптивная иммунная система использует *B*- и *T*-лимфоциты. *B*-лимфоциты создают антитела, которые связываются с захватчиками, и вместе с *T*-лимфоцитами организуют атаку на врага. Большим преимуществом является то, что адаптивный иммунитет запоминает новую заразу и в следующий раз реагирует