

Роль микробиома кишечника МЕДОНОСНЫХ ПЧЕЛ

В микробиоме кишечника медоносных пчел (*Apis mellifera*) присутствует ограниченное количество эволюционно сформировавшихся представителей грамотрицательных (роды *Apibacter*, *Bartonella*, *Commensalibacter*, *Gilliamella*, *Parasaccharibacter*, *Saccharibacter*, *Serratia*, *Snodgrassella*, *Frischella*) и грамположительных (роды *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) бактерий (Engel, Moran, 2013; Kešnerová et al., 2016). Их функции и значимость для отдельной особи и локальной популяции в последнее время исследуют в лабораториях всего мира (Evans et al., 2006; Belkaid, Hand, 2014; Silva et al., 2017; Kacaniova et al., 2019; Wang H. et al., 2020). Наш интерес к изучению микробиома кишечника пчел обусловлен их антимикробным, иммуномодулирующим, нейромодулирующим потенциалом (Kwong et al., 2017; Kacaniova et al., 2019; Vernier et al., 2020; Wang S. et al., 2020; [8]).

В медовом зобике и кишечнике пчел постоянно присутствуют такие молочнокислые бактерии, как *Lactobacillus Firm-4* и *Firm-5*, *L. helveticus*, *L. kunkeei*, *L. helsingborgensis*, *L. kimbladii*, *L. mellis*, *L. mellifer*, *L. melliventris*, *L. apis*, *L. kullaberme*, *L. johnsonii*, *L. micheneri*, *L. timberlakei*, *L. quenuiae*, *Bifidobacterium asteroides*, *B. coryneforme*, *Fructobacillus fructosus*, *F. tropaeoli*, *F. pseudofulvulus* (Audisio et al., 2011; Vásquez et al. 2012; Olofsson et al., 2016; Alberoni et al., 2016; Janashia and Alaux, 2016; Jones et al., 2017; Zheng et al., 2017; McFrederick et al., 2018; [2, 5]). Данные группы бактерий — наиболее важные основные микроорганизмы в кишечнике пчел [5]. При этом бактерии рода *Lactobacillus* отличаются наибольшим видовым разнообразием и максимальным антиоксидантным потенциалом [8]. Также в кишечнике обнаружены немногочисленные, но стабильно встречающиеся бактерии *Frischella perrara* (Gammaproteobacteria), *Parasaccharibacter apium*, *Bombella favourum*, *B. mellum*, *Bartonella*

apis (*Alpha 1*), *Commensalibacter sp.* (*Alpha 2.1*), *B. apis* (*Alpha 2.2*) (Alphaproteobacteria) (Kešnerová et al., 2016; Jones et al., 2017; Dong et al., 2020; [2, 3]).

Показано, что микробиом кишечника играет для пчел такую же важную роль, как и для млекопитающих (Engel, Moran, 2013; Zheng et al., 2017; Anderson, Ricigliano, 2017; Dong et al., 2020). Две основные функции микробиома кишечника пчел — биосинтез питательных веществ и деградация биомассы. Микробиом участвует в синтезе питательных веществ, отсутствующих в пище, а также в выделении целлюлолитических ферментов, ответственных за расщепление и гидролиз биомассы (Shi et al., 2010). Микроорганизмы кишечника пчел влияют на выживаемость, общий размер тела и яйценоскость матки. Более того, они играют важную роль в устойчивости насекомых к инсектицидам и пестицидам (Jing et al., 2020).

Микробиом контролирует гомеостаз кишечника пчел с помощью различных механизмов с участием таких веществ, как липополисахариды, фагеллины и пептидогликаны. Они взаимодействуют с Toll-подобными клеточными рецепторами и активируют внутриклеточные сигнальные пути, связанные с ростом клеток, репликацией, апоптозом и иммунным ответом. В свою очередь, иммунная система пчел контролирует состав микроорганизмов, синтезируя антимикробные пептиды: абецин, апидацин, дефенсин и гименоптецин [4, 10], лектины, активные формы кислорода и бактериоцины, эффективно сдерживающие распространение патогенных микроорганизмов (Evans et al., 2006; Valentini et al., 2014; Yiu et al., 2016; Kwong et al., 2017). Микробиом может модулировать иммунитет хозяина, влияя на развитие и морфогенез иммунной системы, а также других органов и структур организма (Kwong et al., 2017). Слизистая оболочка кишечника пчел одновременно должна поддерживать условия для развития

микроорганизмов и сдерживать чрезмерный рост их численности путем контроля иммунного ответа собственного организма (Belkaid, Hand, 2014). Микробиом защищает пчел при инфекционных заболеваниях посредством модификации кишечной среды, подавления развития патогенов и индукции иммунного ответа хозяина. Также микробиом продуцирует антимикробные пептиды, играющие ключевую роль в защите от патогенов (Audisio et al., 2011; Butler et al., 2013; Keerthi et al., 2013; Killer et al., 2014; Olofsson et al., 2016; Sandi, Salasia, 2016; Salman, Saleh, 2018; Kacaniova et al., 2019; [4]). Синдром распада пчелиных семей (CCD) объясняется нарушением функционирования микробиома кишечника, поскольку в фекалиях насекомых, погибших из-за CCD, была обнаружена непереваренная пыльца вследствие поражения симбиотических бактерий вирусами и антибиотиками (Shi et al., 2010; Smagghe et al., 2017).

В отличие от других животных микробиом кишечника пчел участвует преимущественно в метаболизме углеводов и адаптирован к богатому сахарами рациону хозяина. Он способствует поглощению сахаров и деградации маннозы из нектара, ядовитого для пчел (Engel, Moran, 2013); влияет на преобразование нектара в мед, а смол и экссудатов в прополис благодаря ферментации (Pachila et al., 2017; Silva et al., 2017); участвует в деградации и детоксикации ксенобиотиков и пестицидов (тиаклоприд, имидаклоприд, флувалинат), повышая экспрессию ферментов детоксикации в кишечнике (Wu et al., 2020). Микробиом кишечника способствует ускорению роста, увеличению продолжительности жизни, повышению усвоения пищи и увеличению массы тела особей посредством модуляции инсулиноподобного сигнального пути, вовлеченного в процессы роста, размножения, старения и гомеостаза (Zheng et al., 2017). Микробиом необходим для синтеза ферментов, участвующих в метаболизме полисахаридов (протеаз, гликозидаз), витаминов, короткоцепочечных жирных кислот (бутират, пропионат и ацетат). Эти вещества обеспечивают хозяина источниками энергии и способствуют детоксикации продуктов метаболизма (Sommer, Bäckhed, 2013; Wang H. et al., 2020).

Помимо того, микробиом участвует в модулировании поведения пчел, влияя на функции мозга и нервной системы, сенсорик, память и обучение посредством изменения уровней биогенных аминов (серотонин, октопамин и дофамин) и нейропептидов (Harris, Woodring, 1992; Leger, McFrederick, 2020; Vernier et al., 2020). Таким образом, микробиом кишечника вовлечен в модуляцию практически всех систем организма пчел и представляет собой незаменимый и важный для выживания дополнительный орган. Геном пчелы и метагеном микробиома кишечника объединены в единый, функционально связанный друг с другом комплексный геном, который не следует рассматривать раздельно.


Лактобактерии и бифидобактерии — классические представители пробиотических бактерий, их применение в качестве пробиотиков, парапробиотиков, постбиотиков, ингредиентов в фармакологических препаратах и персонализированных продуктах питания постоянно расширяется [8]. До настоящего времени микробиом кишечника медоносных пчел не использовали в качестве источника пробиотиков. Полный метагеномный анализ микробиома с использованием алгоритмов поиска заданных генов и их комбинаций помогает быстро и эффективно отбирать перспективные штаммы бактерий [6]. Последующие геномный, транскриптомный, протеомный и метаболомный анализы дают возможность отбирать наиболее приемлемые в практическом отношении штаммы [1, 7, 9]. В перспективе предлагаемая технологическая платформа, отработанная на удобном модельном объекте *A. mellifera*, позволит использовать ее и на других животных объектах. Работа выполнена при поддержке государственного задания (№ АААА-А21-121011990120-7) – М.Д. Каскинова, Л.Р. Гайфуллина, гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (№ 19-54-70002 e-Asia_t) – Р.А. Ильясов, А.Г. Николенко.

**Р.А. ИЛЬЯСОВ^{1,2,3}, М.В. МАРСОВА¹, А.С. КОВТУН¹,
А.А. ВАТЛИН¹, Р.А. ЮНЕС¹, Л.Р. ГАЙФУЛЛИНА²,
М.Д. КАСКИНОВА², А.Г. НИКОЛЕНКО²,
Х.В. КВОН³, В.Н. ДАНИЛЕНКО¹**

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва;

²Институт биохимии и генетики, Уфимский федеральный исследовательский центр РАН, г. Уфа;

³Инчхонский национальный университет, Исследовательский центр насекомых-переносчиков болезней, г. Инчхон, Корея



Интерес авторов статьи к изучению микробиома кишечника медоносных пчел обусловлен антимикробным, иммуномодулирующим, нейромодулирующим потенциалом этих насекомых. Использование лактобактерий и бифидобактерий в качестве пробиотиков, парaproбиотиков, постбиотиков, ингредиентов в фармакологических препаратах и персонализированных продуктах питания постоянно расширяется. До настоящего времени микробиом кишечника медоносных пчел не применяли в качестве источника пробиотиков. Полный метагеномный анализ микробиома, с использованием алгоритмов поиска заданных генов и их комбинаций, позволяет быстро и эффективно отбирать перспективные штаммы бактерий. Последующие геномный, транскриптомный, протеомный и метаболомный анализы дают возможность отобрать наиболее приемлемые в практическом отношении штаммы. В перспективе предлагаемая технологическая платформа, отработанная на удобном модельном объекте медоносной пчелы, позволит применять ее и на других животных объектах.

Ключевые слова: *Apis mellifera*, *Lactobacillus*, медоносные пчелы, микробиом кишечника, молочнокислые бактерии, ксенобиотики и пестициды, детоксикация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Averina O.V., Zorkina Y.A., Yunes R.A., Kovtun A.S., Ushakova V.M., Morozova A.Y., Kostyuk G.P., Danilenko V.N., Chekhonin V.P. Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — V. 21. — №23. <https://doi.org/10.3390/Ijms21239234>.
2. Bleau N., Bouslama S., Giovenazzo P., Derome N. Dynamics of the honeybee (*Apis mellifera*) gut microbiota throughout the overwintering period in Canada // Microorganisms. — 2020. — V. 8. — №8. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081146>.
3. Hilgarth M., Redwitz J., Ehrmann M.A., Vogel R.F., Jakob F. *Bombella favorum* sp. nov. and *Bombella mellum* sp. nov., two novel species isolated from the honeycombs of *Apis mellifera* // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. — 2021. — V. 71. — №2. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004633>.
4. Ilyasov R.A., Gaifullina L.R., Saltykova E.S., Poskryakov A.V., Nikolenko A.G. Review of the expression of antimicrobial peptide defensin in honey bees *Apis mellifera* L // Journal of Apicultural Science. — 2012. — V. 56. — №1. <https://doi.org/10.2478/v10289-012-0013-y>.
5. Kešnerová L., Emery O., Troilo M., Liberti J., Erkosar B., Engel P. Gut microbiota structure differs between honeybees in winter and summer // ISME J. — 2020. — V. 14. — №3. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0568-8>.
6. Kovtun A.S., Averina O.V., Alekseeva M.G., Danilenko V.N. Antibiotic resistance genes in the gut microbiota of children with autistic spectrum disorder as possible predictors of the disease // Microbial Drug Resistance. — 2020. — V. 26. — №11. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0325>.
7. Marsova M., Poluektova E., Odorskaya M., Ambaryan A., Revishchin A., Pavlova G., Danilenko V. Protective effects of *Lactobacillus fermentum* U-21 against paraquat-induced

oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* and mouse models // World Journal of Microbiology & Biotechnology. — 2020. — V. 36. — №7. <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02879-2>.

8. Nowak A., Szczuka D., Górczyńska A., Motyl I., Kręgiel D. Characterization of *Apis mellifera* gastrointestinal microbiota and lactic acid bacteria for honeybee protection—a review // Cells. — 2021. — V. 10. — №3. <https://doi.org/10.3390/cells10030701>.

9. Poluektova E., Yunes R., Danilenko V. The putative antidepressant mechanisms of probiotic bacteria: relevant genes and proteins // Nutrients. — 2021. — V. 13. — №5. <https://doi.org/10.3390/nu13051591>.

10. Saltykova E.S., Ben'kovskaia G.V., Sukhorukova O.V., Udalov M.B., Poskriakov A.V., Nikolenko A.G. Intraspecific variations of humoral immunity in honey bee *Apis mellifera* // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. — 2005. — V. 41. — №4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ: Ильясов Рустем Абузарович, д-р биол. наук, вед. науч. сотр., e-mail: apismell@hotmail.com; Марсова Мария Викторовна, мл. науч. сотр., e-mail: masha_marsova@mail.ru; Ковтун Алексей Сергеевич, канд. биол. наук, науч. сотр., e-mail: kovtunas25@gmail.com; Ватлин Алексей Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., e-mail: vatlin_alexey123@mail.ru; Юнес Роман Абдуллаевич, канд. биол. наук, науч. сотр., e-mail: romanyunes@gmail.com; Гаифуллина Ляйза Румовна, канд. биол. наук, науч. сотр., e-mail: lurim78@mail.ru; Каскинова Миляуша Дамировна, канд. биол. наук, науч. сотр., e-mail: kaskinovamilyausha@mail.ru; Николенько Алексей Геннадьевич, д-р биол. наук, проф., e-mail: a-nikolenko@yandex.ru; Кwon Хюн Вук, д-р биол. наук, проф., e-mail: hwkwon@inu.ac.kr; Даниленко Валерий Николаевич, д-р биол. наук, проф., e-mail: valerid@vigg.ru.

ROLE OF THE GUT MICROBIOME OF THE HONEY BEE

R.A. Ilyasov, M.V. Marsova, A.S. Kovtun, A.A. Vatlin, R.A. Yunes, L.R. Gaifullina, M.D. Kaskinova, A.G. Nikolenko, H.V. Kwon, V.N. Danilenko

Our interest in the study of the gut microbiome of the honey bees is due to its antimicrobial, immunomodulatory, neuromodulatory potential. Lactobacteria and bifidobacteria are the classic probiotic bacteria. Their use as probiotics, paraprobiotics, postbiotics, pharmaceutical ingredients and personalized food products is constantly expanding. Until now, the honeybee gut microbiome has not been used as a source of probiotics. A complete metagenomic analysis of the microbiome, using algorithms for searching for specified genes and their combinations, makes it possible to quickly and efficiently select promising strains of bacteria. Subsequent genomic, transcriptome, proteomic, and metabolomic analyzes make it possible to select the most practically acceptable strains. In the future, the proposed technological platform, tested at a convenient model of the honey bee, allows it to be used on other animals.

Keywords: *Apis mellifera*, *Lactobacillus*, honey bee, gut microbiome, lactic acid bacteria, xenobiotics and pesticides, detoxification.