

## LJUDSKI MIKROBIOM

Dekodiranje ljudskog genoma jedan je od ključnih događaja u genetici jer upravo je projekt, koji se bavio tim pitanjem, potaknuo brojne znanstvenike na provođenje novih istraživanja. Sve je započelo 1856. kad je Gregor Mendel u svom vrtu postavio pokuse križanja vrtnog graška. Nakon višegodišnjeg rada uvidio je kako se nasljedne osobine uvijek prenose s roditelja na potomke. Sve do 1944. nije se znalo gdje je nasljedna informacija pohranjena, no tad je otkriveno kako je ona zapisana u dugim lancima molekule DNA. Nakon toga uslijedila su nova istraživanja koja su dovela do Watsona i Cricka koji su 1953. predstavili model kojim su objasnili na koji način se genetička informacija zapisana u DNA prenosi s roditelja na potomke. Iako se radilo o modelu koji nam je dao brojne odgovore, još uvijek su neke stvari ostale nejasne, stoga su istraživanja nastavljena. Tijekom 60.-tih godina otkriveno je kako je slijed nukleotida u DNA zapravo šifrirani zapis redosljeda aminokiselina u proteinu. Ta istraživanja kulminirala su otkrićem genetičke šifre, odnosno sam pojam gena dobio je novo značenje (gen – dio DNA čiji slijed nukleotida sadrži informaciju za jedan određeni protein). 1990. godine započinje **Human genome project**, projekt koji je za cilj imao dekodiranje ljudskog genoma. 2001. godine objavljena je prva skica sljedova ljudskog genoma (istraživanja se provodila u institutima diljem svijeta te su se svi rezultati međusobno spojili). Ljudski genom je kompletiran gotovo u potpunosti 2003. godine, dok se **2006.** godina smatra godinom kad je on kompletiran u potpunosti. Kad govorimo o ljudskome genomu mislimo na skup svih molekula DNA koje se nalaze u ljudskome organizmu. Genomi svih ljudi veoma su slični (razlika u samo 0,1% nukleotida), oni nose nasljednu informaciju koja je spakirana u 23 kromosoma. Dugo vremena mislilo se kako ljudski genom čini jako puno gena, čak oko 100 000, no danas se zna kako je ta brojka puno manja te iznosi oko 23 000 gena. Važno je znati razliku između pojmova ljudski mikrobiom i ljudska mikrobiota jer se ne radi o istoznačnicama. **Mikrobiota** je skup mikroorganizama koji su prisutni u definiranome okolišu, dok s druge strane kad govorimo o **mikrobiomu** mislimo na cijelo stanište (mikroorganizmi, njihovi genomi i okolišni čimbenici). Važno je spomenuti i pojam **metagenoma** – skupina gena i genoma članova mikrobiote koji u kombinaciji s okolinom gradi mikrobiom. U ljudskome tijelu živi oko  $10^{14}$  bakterija koje čine mikrobiotu čovjeka. Primjenom molekularne dijagnostike među ljudskom mikrobiotom otkriveno je više od 1000 različitih bakterijskih vrsta od kojih se mnoge ne mogu kultivirati. Ta obilna mikrobiota izvor je još izdašnjeg metagenoma koji brojem gena premašuje ljudski genom i do 100 puta. Svi mikroorganizmi jedne zajednice, zajedno sa svojim genima i molekulama koje proizvode, čine kompleksni mikrobiom te zajednice. Iako mikroorganizme možemo naći u raznim nišama ljudskog tijela, najbrojnija je mikrobiota probavnog sustava. **Vrenje (fermentacija)** je kemijski proces u kojem mikroorganizmi razgrađuju organske tvari u anaerobnim uvjetima te tako dobivaju energiju za svoje životne procese. Uzročnici vrenja su enzimi koji se nalaze u mikroorganizmima, a koji uzrokuju razlaganje organskih tvari na jednostavnije spojeve. Postoji puno vrsta vrenja, no nas zanima mliječno-kiselo vrenje. To je proces u kojem iz mliječnog šećera (laktoze) reakcijama glikolize nastaje piruvat koji se zatim reducira u laktat. Provođe ga mliječno-kisele bakterije (npr. *Lactobacillus* i *Streptococcus*) koje su sastavni dio naše mikrobiote. Mliječno vrenje primjenjuje se za proizvodnju jogurta, maslaca, kefira, sira, itd. Ovaj kemijski proces bakterijama služi za regeneraciju koenzima (nije potreban kisik) koji nakon toga pokreću novi ciklus glikolize. Time se oslobađa mala količina energije iz glikolize u anaerobnim uvjetima. **The Human Microbiome Projekt** (HMP) je projekt koji je startao 2007. godine kao proširenje *Human Genome Project-a*. Njegov glavni cilj bio je okarakterizirati mikrobiom i čimbenike koji utječu na njegovu raspodjelu i sastav.

Suradnjom instituta diljem svijeta došli su do rezultata kako se u tijelu muškarca nalazi 15 različitih bakterijskih ništa, a u tijelu žene 18. Iako na svijetu ne postoje dvije osobe koje bi imale identičan sastav mikrobiote ipak postoji sličnost u sastavu mikrobiote među pripadnicima istih rasa, etničkih skupina i srodnih osoba. Mikrobiom se počinje stvarati vrlo rano, njegovo formiranje ovisi i o događajima u samoj trudnoći. Majčina prehrana zajedno s načinom poroda oblikuje mikrobiotu novorođenčeta. Važna je i vrsta prehrane (dojenje/dojenačke formule) te primjena antibiotika. Nakon rođenja prijenos se događa među ljudima koji žive zajedno. Iako se pokušava već dugo vremena definirati pojam tzv. zdrave mikrobiote, on još uvijek nije definiran te ne znamo točno što podrazumijeva i što obuhvaća. Ono što karakterizira zdravu mikrobiotu je njezin potencijal da se odupre štetnim događajima i da se oporavi nakon izloženosti smetnjama koje bi mogle dovesti do narušavanja zdravlja. Istraživanja HMP-a su pokazala da je svaki čovjek koloniziran jedinstvenom mikrobiotom i posjeduje jedinstveni mikrobiom. Vjerojatnu ulogu u toj raznovrsnosti imaju prehrana, okoliš, genetika domaćina, spol, način života, dob (kod djeteta od 2 godine mikrobiota gotovo identična kao kod odraslog čovjeka, a starenjem se ona mijenja na način da se raznolikost smanjuje). **Ljudska mikrobiota** sastoji se od mnoštva mikroorganizama uključujući bakterije, viruse, arheje, gljive i druge eukariotske mikroorganizme. Ljudski mikrobiom sastoji se od brojnih mikrobiota (npr. mikrobiota GI trakta, usne šupljine, kože, rodnice, itd). Najveći broj mikroorganizama ljudske mikrobiote nalazi se unutar GI trakta (**crijevna mikrobiota**), broj bakterija povećava se prema distalnom dijelu probavnog sustava, tako da želudac i dvanaesnik nastanjuje mali broj mikroorganizama (kiseli uvjeti), dok se broj bakterija od jejunuma prema ileumu proporcionalno povećava. Najgušće je naseljeno debelo crijevo. Mikroorganizmi nisu tu bez razloga, oni ulaze u interakcije sa svojim domaćinom (simbioza) te utječu povoljno na probavu, metabolizam, imunološki sustav, održavanje homeostaze i sl. Promjene crijevne mikrobiote uočene su kod pretilosti, kroničnih upalnih bolesti crijeva, Crohnove bolesti, itd. **Mikrobiota usne šupljine** je nakon crijevne mikrobiote druga po raznolikosti mikroorganizama u tijelu te je u ovom prostoru nađeno oko 700 vrsta bakterija. Osim bakterija mikrobiotu usne šupljine čine i neki virusi, protozoa, gljive i neke vrste arheja. Teško je točno precizirati koji sve mikroorganizmi koloniziraju usnu šupljinu, jer bakterije iz okoliša (iz vode, hrane, zraka) lako dospijevaju u usta, a na kolonizaciju utječe i kontakt među ljudima (npr. ljubljenje). Održavanje oralne higijene bitno je za zdravlje usne šupljine. Na koži postoje mikroorganizmi koji stalno ili povremeno obitavaju na koži. Oni su također u simbiotskom odnosu s kožom (koža bakterijama pruža stanište i hranjive sastojke, dok bakterije štite kožu, a time i tijelo, od prodiranja patogena). **Kožna mikrobiota** je poput otiska prsta karakteristična za svaku osobu stoga bi se mogla koristiti u forenzici. **Vaginalna mikrobiota** obiluje laktobacilima (ako njih nema u većini onda dolazi do infekcija/bolesti). Ona ovisi o dobi, menstrualnom ciklusu, trudnoći, itd. **Dobre bakterije** su kulture živih mikroorganizama koje primijenjene u dovoljnoj količini imaju povoljne učinke na zdravlje domaćina. U probavnom sustavu mogu spriječiti rast patogenih bakterija te čine sastavni dio zdrave mikrobiote. Dvije najčešće vrste korisnih bakterija koje se nalaze u našem crijevnom mikrobiomu su *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*. Ako se zbog nekog razloga dogodi da se broj dobrih bakterija smanji toliko da loše bakterije prevladaju, nastaju problemi i govorimo o narušenoj ravnoteži crijevne mikrobiote. Do toga može doći zbog brojnih razloga, npr. zbog uzimanja antibiotika, promjene prehrane, stresa, itd. Postoje dva načina na koji možemo održati dobru razinu dobrih bakterija. Prvi je uzimanjem hrane koja je bogata vlaknima, nezasićenim masnim kiselinama, voće, povrće i sl. Dok je drugi način uzimanje probiotika u obliku liofilizirajućih pripravaka (npr. proLife, Biorela). Čovjek živi skupa sa svojom mikrobiotom čineći složeni simbiotski sustav u kojem vlada sklad i

ravnoteža (**eubioza**), a poremećaj mikrobiote (**disbioza**) može utjecati na razvoj nekih bolesti. Razvoj kultivacijskih metoda i molekularno-bioloških metoda unaprijedio je proučavanje mikrobioma. Analize mikrobioma sve su brže, detaljnije i pristupačnije za rutinsku primjenu no podaci o ulozi sastava mikrobiote pri nastanku određenih bolesti su još uvijek oskudni. Smatra se kako bi se manipulacijom mikrobiote moglo doći do brojnih terapijskih uspjeha. Nedavna istraživanja pokazuju da se na temelju mikrobiote ljudi mogu kategorizirati u jedan od tri osnovna enterotipa neovisno o dobi, spolu, tjelesnoj masi. Enterotipovi se međusobno razlikuju po sastavu i dominantnoj ulozi pojedinih bakterijskih vrsta. Smatra se da će postojanje različitih enterotipova omogućiti bolje razumijevanje različitih reakcija ljudi na prehranu i lijekove zbog pretpostavke da bi različiti enterotipovi mogli utjecati na različite odgovore ljudi na navedeno.