

# Mikrobiota jako marker starzenia. Znaczenie wpływu mikrobioty na epigenom u osób starszych

## *Microbiota as an aging biomarker. The importance of microbiota impact on the epigenome in the elderly*

Barbara Macura , Marian Szczepanik

Katedra Nauk Biomedycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

### Streszczenie

Liczba osób starszych na świecie rośnie w ostatnich latach. Obecnie trwają intensywne poszukiwania markerów stopnia zaawansowania starzenia się organizmu i poszczególnych narządów. Jak wiadomo, skład mikrobioty osoby starszej znacząco różni się od stanu mikrobioty osoby młodszej. Trwają próby wykorzystania tego zjawiska jako zegara starzenia się. Wyróżniono cztery typy zegara mikrobiologicznego: różnorodność mikrobioty, skład taksonomiczny, stan funkcjonalny i skład metabolomiczny. Ponadto niektóre metabolity mikrobioty mogą modyfikować epigenom gospodarza, a w konsekwencji powodować zmiany w ekspresji genów. Zmiany epigenetyczne również stanowią jeden najbardziej znanych i badanych markerów starzenia. Znaczenie mikrobioty i jego potencjału epigenetycznego dla określenia wieku biologicznego wymaga dalszych badań. (*Gerontol Pol* 2023; 31; 280-287) doi: 10.53139/GP.20233135

**Słowa kluczowe:** mikrobiota, markery starzenia, epigenom, starzenie się

### Abstract

The number of the elderly has been recently increasing worldwide. Nowadays, the intensive search for biomarkers describing organism and organ aging is conducted. It is a well-known that microbiota composition of the elderly and young people differs markedly. Numerous trials are being carried out to construct the microbiota aging clock. In fact, there are four types of microbiome-based aging clocks: biodiversity clock, taxonomic clock, functional clock and metabolomic clock. Interestingly, some of the microbiota metabolites are able to modify the host's epigenome altering the gene expression. It is important to notice that the epigenetic changes are some of the most known and explored aging clocks. More research is needed to explain the role of microbiota and its epigenetic potential to determine the biological age. (*Gerontol Pol* 2023; 31; 280-287) doi: 10.53139/GP.20233135

**Keywords:** microbiota, aging biomarkers, epigenome, ageing

### Wprowadzenie

Okres starzenia jest związany ze stopniowym ograniczeniem skuteczności mechanizmów kompensacyjnych i homeostatycznych, których celem jest zachowanie równowagi biochemicznej organizmu i zapobieganie zaburzeniom klinicznym. We wczesnym okresie życia mechanizmy te są bardzo skuteczne, podczas gdy w późniejszym etapie życia stają się mniej wydajne. Z biegiem lat pojawiają się kliniczne objawy niewydolności poszczególnych narządów, które świadczą o wyczerpywaniu się mechanizmów kompensacyjnych [1].

Obecnie trwają intensywne poszukiwania markerów stopnia zaawansowania starzenia się organizmu jako ca-

łości, ale również poszczególnych narządów. Markery takie pozwoliłyby na ewentualne podjęcie działań profilaktycznych lub terapeutycznych przed wystąpieniem zaburzeń klinicznych i opóźnienie pojawienia się cech ograniczenia prawidłowej funkcji danego narządu. Zagadnienie to jest związane również z poznaniem mechanizmów odpowiedzialnych za starzenie się organizmu, co mogłoby pomóc w zaprojektowaniu terapii skutecznie opóźniającej proces starzenia [1].

Starzenie biologiczne jest procesem wieloczynnikowym. Na proces ten wpływają liczne interakcje genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe. Starzenie możemy rozważać na poziomie molekularnym, komórkowym, narządowym oraz całego organizmu [2].

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Barbara Macura, Katedra Nauk Biomedycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*; ul. Kopernika 7a, 31-034 Kraków ☎ (+48 12) 422 99 49 ✉ barbara.macura@uj.edu.pl  
ORCID: Barbara Macura 0000-0002-5388-6517, Marian Szczepanik 0000-0002-0388-2382

W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby jakkolwiek pojedynczy lub łatwo zdefiniowany zestaw biomarkerów mógł zapewnić wiarygodną ocenę starzenia biologicznego [3]. Istnieje natomiast wiele parametrów biologicznych, które w wąskim zakresie stanowią informację o potencjalnym stopniu zaawansowania procesu starzenia się. Do takich parametrów zaliczamy molekularne i biochemiczne markery starzenia, takie jak uszkodzenia DNA, skracanie telomerów, starzenie komórkowe, zmiany epigenetyczne, zaburzenia mitochondrialne, nieprawidłowości homeostazy, zmiany metaboliczne i hormonalne oraz wyczerpywanie puli komórek macierzystych jak również fizyczne i fenotypowe markery starzenia [1-5]. Jednym z zaproponowanych markerów starzenia się jest stan mikrobioty jelit.

### Znaczenie mikrobioty w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu człowieka

Ludzki mikrobiom składa się z różnych komensali obejmujących bakterie, archeony, grzyby, pierwotniaki oraz wirusy. Wymienione mikroorganizmy można znaleźć w różnych obszarach ludzkiego ciała wyścielonych komórkami nabłonkowymi, do których zaliczamy przewód pokarmowy, układ moczowo-płciowy, skórę, spojówkę oka, jamę ustną oraz jamę nosową. Ilość mikrobioty jest różna w różnych tkankach i narządach i zależy od czynników środowiskowych, w tym stylu życia, poziomu stresu, aktywności fizycznej, diety, przyjmowanych leków i wieku gospodarza. Skład mikrobiomu jest dynamiczny i może zmieniać się przez całe życie [6].

Rola mikrobioty jelitowej jest od wielu lat intensywnie badana. Odgrywa ona niezwykle istotną rolę w procesach trawiennych oraz produkuje wiele substancji biologicznie aktywnych, które wpływają na funkcjonowanie całego organizmu, jak na przykład krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), witaminy i inne metabolity. Mikrobiota odgrywa kluczową rolę w rozwoju układu immunologicznego, jak również reguluje jego pracę w późniejszych okresach życia wpływając na sprawność układu odpornościowego a tym samym na kondycję całego organizmu. Mikrobiota jelitowa odgrywa również istotną rolę w prawidłowym metabolizmie niektórych leków [7]. Wykazano związek pomiędzy zaburzeniami składu mikrobioty a takimi chorobami jak alergie, nieswoiste zapalenia jelit, polipy jelitowe, rak jelita grubego, marskość wątroby, choroby sercowo-naczyniowe, otyłość oraz cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, choroby nowotworowe oraz neurologiczne, na przykład choroba Alzheimera, których częstość wzrasta wraz z wiekiem [7,8]. Ponadto mikrobiota jest składową osi jelito-mózg oraz jelito-mięśnie. Mikrobiota umożliwia

zachowanie komunikacji w obrębie układu nerwowego, pokarmowego oraz immunologicznego gospodarza; posiada także zdolność do syntezy neuroprzekazników oraz potrafi indukować wytwarzanie ich w mózgu. Mikrobiota ma więc wpływ na metabolizm, stan zdrowia, a nawet zachowanie człowieka. Zaburzenia kompozycji mikrobioty mogą być jednym z czynników ułatwiających rozwój wielu chorób. Jednym z celów aktualnych badań mikrobioty jest zrozumienie, w jaki sposób mikrobiota wpływa na proces starzenia i choroby związane z wiekiem [6,7].

Zaobserwowano, że osoby starsze wykazują specyficzny stan mikrobioty. Mikrobiota osób starszych charakteryzuje się spadkiem różnorodności, ekspansją *Bacteroidetes* kosztem *Firmicutes*, wzrostem liczebności enteropatogenów oportunistycznych oraz zmniejszeniem liczby gatunków bakterii produkujących SCFA, w szczególności maślanu [9]. Opisana powyżej zmiana składu mikrobioty jelit może prowadzić do dysbiozy. Prawidłowa mikrobiota jelit hamuje rozwój przewlekłego stanu zapalnego i spowalnia proces immunosenescencji (starzenia się układu immunologicznego), wykazuje aktywność antyoksydacyjną, zapobiega insulinooporności, utrzymuje funkcje bariery jelitowej, poprawia metabolizm i detoksykację ksenobiotyków oraz moduluje ekspresję genów gospodarza. Różnorodność bakterii może być ujemnie skorelowana z wiekiem biologicznym, ale nie z wiekiem chronologicznym [10]. Związek pomiędzy zmianami składu mikrobioty powstającymi w procesie starzenia a związanym ze starzeniem systemowym procesem zapalnym wykazano w eksperymentach na myszach germ-free (GF- myszy hodowane w warunkach sterylnych nie posiadające mikrobioty) gdzie wspólna hodowla myszy GF ze starymi myszami skutkowało zwiększeniem przepuszczalności jelit i reakcją zapalną towarzyszącą procesowi starzenia [11]. Z kolei badania przeprowadzone przez Biagi i wsp. wskazują, że obserwowane u osób w podeszłym wieku wzbogacenie mikrobioty w pewne bakterie w tym m.in. *Akkermansia* i *Bifidobacterium* jest związane z długowiecznością [12].

Opisane w literaturze związki pomiędzy dysbiozą a chorobami w dużej mierze przedstawiają możliwe mechanizmy oparte o zmiany w poziomie białek i metabolitów, natomiast zmiany epigenetyczne, wywołane w komórkach gospodarza pod wpływem mikrobioty, są słabiej poznane [13].

Jak wspomniano, skład mikrobioty osoby starszej znacząco różni się od stanu mikrobioty osoby młodszej. Obecnie trwają próby wykorzystania tego zjawiska jako „zegara starzenia się”. Stan mikrobioty może posłużyć do określenia wieku biologicznego, który może różnić

się od wieku kalendarzowego, co z kolei może sugerować potrzebę podjęcia dalszych kroków diagnostycznych. Stosunkowo nowym aspektem działania mikrobioty na organizm człowieka jest możliwość wpływu niektórych metabolitów mikrobioty na epigenom gospodarza. Należy podkreślić, że zmiany epigenetyczne również stanowią jeden z markerów starzenia. Okazuje się, że niektóre substancje, produkowane przez mikrobiotę wykazują działanie epigenetyczne, a więc mogą powodować zmiany w ekspresji genów, wynikające z odwracalnych modyfikacji chemicznych DNA i histonów. A zatem nieprawidłowy skład mikrobioty może wpływać na nasilone zmiany epigenetyczne w genomie gospodarza [9].

### „Zegary” starzenia

„Zegary starzenia” są sposobem przewidywania wieku biologicznego danej osoby na podstawie zindywidualizowanych danych biologicznych, takich jak profil zapalny, epigenetyczny, transkryptomyczny, proteomiczny i metabolomiczny. Niedawno opracowano „zegar jelitowy”, służący do analizy mikrobioty jelitowej, wykazujący obiecującą zdolność do szacowania wieku biologicznego gospodarza w oparciu o różnorodność mikrobiomu, skład taksonomiczny, szlaki funkcjonalne i skład metabolomiczny. Co ciekawe, zasugerowano, że niektóre cechy mikrobiomu mają raczej przyczynowy niż asocjacyjny charakter w procesach starzenia (rycina 1) [6,9].

Biomarker mikrobiologiczny wymaga opracowania panelu, który łączyłby w sobie zarówno mikroorganizmy składające się na mikrobiom, jak i metabolity po-



Rycina 1. „Multi-omika” i mikrobiota jako główne kierunki badań markerów starzenia

Figure 1. „Multi-omics” and microbiota as the main directions of aging biomarkers research

chodzące z mikrobiomu. Taki panel należałoby powiązać z badaniami wykorzystującymi narzędzia „omiczne” w celu powiązania ludzkiego mikrobiomu z metabolitami obecnymi np. we krwi. Przykładem jest badanie, które wykazało, że wraz z wiekiem znacznie zmniejsza się liczba bakterii zaangażowanych w metabolizm tryptofanu i indolu. Spadek poziomu tryptofanu ma kluczowe znaczenie dla niektórych funkcji immunologicznych, m.in. dla różnicowania komórek T. Odkrycie to sugeruje, że dieta bogata w tryptofan może być korzystna w łagodzeniu niekorzystnych skutków zdrowotnych związanych ze starzeniem się [6].

Mikrobiom i metabolity pochodzące z mikrobiomu można wykorzystać jako miarę rozróżnienia „zdrowego” i „niezdrowego” starzenia się. Wykazano, że rodzaj *Akkermansia* jest bardziej obfity u osób starszych bez chorób współistniejących w porównaniu z osobami z co najmniej jedną chorobą współistniejącą. Co ciekawe, bakterie te rozkładające mucynę okrężnicy mają korzystny wpływ na układ pokarmowy, ponieważ posiadają działanie przeciwzapalne. Gatunki *Firmicutes* wykazują zwiększoną liczebność w „niezdrowej” grupie osób starszych. Wykazano również, że liczebność *Escherichia/Shigella* i *Streptococcus* zmniejsza się podczas „zdrowego” starzenia w porównaniu z „niezdrowym” starzeniem [6].

Wśród modyfikacji epigenetycznych metylacja DNA w miejscach CpG jest jednym z najdokładniejszych dotychczas znanych biomarkerów starzenia. Chociaż zegary epigenetyczne opierające się o metylację DNA mają znaczną moc przewidywania wieku, to wykazują słabe powiązania z chorobami serca i mózgu. Mniej dokładne zegary to zegar oparty o biomarkery immunologiczne, zegar transkryptomyczny oparty o ekspresję genów w sposób tkankowo-specyficzny, zegar proteomiczny oparty o skład białkowy czy zegar metabolomiczny oparty o końcowe produkty metabolizmu komórkowego [9,14].

Zegary te nie biorą pod uwagę kluczowej roli mikrobiomu i jego udowodnionych powiązań z regulacją epigenetyczną, aktywnością immunologiczną, transkryptomem i metabolomem. Definiując zegary oparte na mikrobiomie i integrując je z innymi parametrami, można opracować bardziej precyzyjne prognozy wieku [9]. Niedawne badanie oceniało przydatność mikrobiomu jamy ustnej, jelit i skóry do przewidywania wieku. Co ciekawe, mikrobiom skóry wydawał się najdokładniejszy w przewidywaniu wieku chronologicznego, podczas gdy mikrobiom jelitowy był najmniej dokładny. Co ciekawe, mikrobiom skóry może określić wiek badanego średnio z dokładnością do 4 lat [15]. Duże badanie Chen i wsp., wykazało, że w sumie 102 gatun-

ki i 41 szlaków metabolicznych można uznać za ściśle związane z procesem starzenia. Przykładowo *Klebsiella pneumoniae* była jedną z głównych przyczyn zakażeń krwi przez bakterie Gram-ujemne, *F. magna* i *P. copri* były skorelowane z zapaleniem stawów, *C. clostridioforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium bolteae*, *Clostridium leptum*, *Clostridiales bacterium* były związane z zespołem kruchości osób starszych. Ponadto uważa się, że szlaki związane z biosyntezą tryptofanu są również związane ze starzeniem. Szlak kinureniny jest uważany za główny szlak metabolizmu tryptofanu u ludzi. Kinurenina jest neurotoksyczna i może bezpośrednio wpływać na mitochondria, co z kolei prowadzi do stanu zapalnego związanego ze starzeniem. Synteza tryptofanu przez florę jelitową może prowadzić do kumulacji kinureniny w organizmie. Biomarkery związane z wiekiem wyjaśniają więc równocześnie potencjalną rolę mikrobiomu jelitowego w rozwoju chorób związanych ze starzeniem [16].

### „Zegar” mikrobiotyczny

Powyższe wyniki badań, dotyczące możliwości zastosowania oceny stanu mikrobioty jako markera starzenia, są bardzo obiecujące. Ratiner i wsp. przedstawili 4 możliwe typy zegara mikrobiotycznego: zegar różnorodności mikrobioty, zegar taksonomiczny, zegar funkcjonalny oraz zegar metabolomiczny.

Zegar różnorodności mikrobioty jest związany z faktem, że różnorodność mikrobioty jest ujemnie skorelowana ze wskaźnikiem kruchości (odzwierciedlającym wiek biologiczny), ale nie z wiekiem chronologicznym. Badania wykazały, że zmniejszona różnorodność drobnoustrojów była związana z nieprawidłowymi fenotypami w starszym wieku. Wyniki badań wskazują, że związane z wiekiem zmiany w metabolizmie mikrobioty, dotyczące aminokwasów, znajdują odzwierciedlenie w metabolitach osocza i mogą mieć wartość predykcyjną dla śmiertelności. Postuluje się, że różnorodność mikrobiomu może służyć jako wskaźnik biologicznego starzenia się i oczekiwanej długości życia [9,17].

Zegar taksonomiczny jest oparty o zdefiniowanie składników danego ekosystemu mikrobiomu na poziomie rodzaju, gatunku i szczepu. W kilku badaniach, w których zbadano związek między mikrobiomem a starzeniem, zidentyfikowano taksony, które są związane ze starzeniem się i chorobami związanymi ze starzeniem, m.in. rodzaje *Eggerthella*, *Ruminococcus*, *Coprobaecillus* [9]. Wygenerowano model zegara starzenia, który obejmował zarówno dobrze zbadanych członków mikrobioty jelitowej (np. *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*), jak i rzadko

opisywane gatunki, takie jak *Streptococcus equinus* lub *Ornithobacterium rhinotracheale*. Przykładowo osoba z dużą liczebnością *Campylobacter jejuni* była klasyfikowana jako starsza niż jej wiek chronologiczny. Tymczasem bakteria *A. muciniphila* modyfikuje zegar taksonomiczny w kierunku wieku biologicznego młodszego niż wiek chronologiczny. Oprócz bakterii archeony *Methanobrevibacter smithii* również przesuwają zegar mikrobiotyczny w kierunku wieku młodszego. Co ciekawe, w porównaniu z młodszymi osobnikami stulatkowie wykazali wzrost zarówno *M. smithii*, jak również *A. muciniphila* [9,18].

Zegar funkcjonalny jest powiązany z charakterystyką wzorców ekspresji drobnoustrojów. Scharakteryzowana na poziomie DNA funkcja drobnoustrojów opisuje zdolność lub potencjał drobnoustrojów do generowania przykładowo takich funkcji jak wytwarzanie czy degradacja określonych cząsteczek czy inne aktywności enzymatyczne. Bardziej bezpośrednia ocena funkcji drobnoustrojów wymaga badania na poziomie mRNA (metatranskryptomika), na poziomie małych cząsteczek (metabolomika) czy białka (metaproteomika) [9,19]. Kilka szlaków metabolicznych wykazało negatywne powiązanie ze starzeniem, w tym produkcja SCFA, biosynteza witaminy B12 i metabolizm aminokwasów, prawdopodobnie wynikające ze zmian taksonomicznych drobnoustrojów [9,19].

Zegar metabolomiczny jest oparty o profilowanie metaboliczne i obejmuje identyfikację i ocenę ilościową metabolitów obecnych w komórkach, tkankach i płynach biologicznych, w tym również związków pochodzenia mikrobiologicznego. Profilowanie metaboliczne stanowi obiecujące narzędzie do określania wieku biologicznego. Wykazano, że zmiany metaboliczne zachodzą wraz ze starzeniem i prawdopodobnie odzwierciedlają zmiany funkcji biologicznych zarówno gospodarza, jak i mikrobiomu. Przykładowo, wyniki niektórych badań wskazują, że wyższe stężenie putrescyny (rodzaj poliaminy) i indolo-3-octanu było związane z niższym wiekiem biologicznym. Badania sugerują, że metabolity drobnoustrojów wraz z metabolitami gospodarza mogą przyczynić się do ustalenia wieku biologicznego. Związane z wiekiem zmiany w metabolizmie aminokwasów mikroorganizmów jelitowych znajdują odzwierciedlenie w metabolitach osocza i mogą posiadać wartość predykcyjną w stosunku do śmiertelności [9,20].

Wydzielane metabolity w moczu i kale były również badane w kontekście zegarów starzenia. Na przykład stwierdzono, że kilka metabolitów pochodzących z jelit w moczu pozytywnie koreluje z wiekiem, w tym PAG (fenyloacetyloglutamina), siarczan 4-krezylu i *N*-tlenek trimetyloaminy. Ponadto stulatkowie mają wyższy po-

ziom p-CS (siarczan p-krezolu) i PAG w moczu, co jest zgodne z wynikami badań metabolomu osocza. Oprócz moczu metabolom kału mógłby prawdopodobnie służyć jako zegar starzenia. Na przykład poziom SCFA w kale, takich jak kwas propionowy i masłowy, zmniejsza się wraz z wiekiem, podczas gdy rozgałęzione SCFA, takie jak kwas izomasłowy i izowalerianowy, wzrastają u studentów. Niedawne badanie wykazało, że mikrobiologicznie zmodyfikowane drugorzędowe kwasy żółciowe, w tym kwas izoallo-litocholowy i inne izoformy kwasu litocholowego, występują w dużych ilościach w kale studentów [9].

Biorąc pod uwagę złożoność i heterogeniczność starzenia biologicznego oczywiście jest, że ustawienie dokładnego zegara starzenia opartego na mikrobiomie można osiągnąć jedynie poprzez integrację różnych typów i źródeł. Połączenie zestawów danych związanych z mikrobiomem, takich jak różnorodność, taksonomia, funkcjonalność, metabolomika oraz integracja danych, zarówno gospodarza, jak i mikrobiomu, może stanowić kompleksowy i dokładny zegar starzenia [9].

Kilka badań wykazało korzyści płynące z łączenia wielu biomarkerów do biologicznego przewidywania wieku. Zegar epigenetyczny jest uważany za najdokładniejszą reprezentację starzenia się w czasie, będąc jednocześnie mniej wrażliwym na czynniki związane ze stylem życia. Z drugiej strony na mikrobiom jelitowy duży wpływ mają szeroko pojęte czynniki środowiskowe. Połączenie zegarów starzenia pochodzących od gospodarza i mikrobiomu ma ogromny potencjał do odzwierciedlenia precyzyjnego i dokładnego starzenia biologicznego [9].

### **Wpływ zmienionej mikrobioty na epigenom komórek gospodarza**

Stosunkowo nowym aspektem oddziaływania mikrobioty na organizm człowieka jest możliwość wpływu niektórych metabolitów mikrobioty na epigenom gospodarza. Okazuje się, że niektóre substancje, produkowane przez mikrobiotę wykazują działanie epigenetyczne, a więc mogą powodować zmiany w ekspresji genów, wynikające z odwracalnych modyfikacji chemicznych DNA i histonów. Związki te mogą być rozprowadzane w organizmie i wchodzić w interakcje z różnymi komórkami, tkankami i narządami (Rycina 2) [21].

Jak wspomniano wyżej, zmiany epigenetyczne stanowią jeden z markerów starzenia się organizmu. Wiele „chorób ze starości” jest powiązanych ze zmianami epigenetycznymi w tkankach. Jak wiadomo, w starszym wieku dochodzi do zmian w składzie mikrobioty, co może powodować inną modulację epigenetyczną komór-

rek gospodarza, niż na wcześniejszym etapie życia. Nie jest jasne w jakim stopniu zmiany w składzie mikrobioty przyczyniają się do przyspieszenia rozwoju chorób, typowych dla wieku starszego. Stanowi to również dodatkowy argument, aby szerzej wykorzystywać ocenę stanu mikrobioty jako markera starzenia się i zagrożenia pojawienia się różnych chorób, związanych z wiekiem. Pojawiają się doniesienia, że metabolity mikrobioty mogą mieć swój udział w rozwoju choroby Alzheimera i Parkinsona, również w oparciu o mechanizmy epigenetyczne [22].

Metylacja DNA jest modyfikacją epigenetyczną polegającą na tym, że grupy metylowe są kowalencyjnie dodawane do zasad cytozynowych lub adeninowych przez metylotransferazy DNA (DNMT). Reszty metylowane są często zlokalizowane w obrębie wysp CpG i są związane z represją genów poprzez fizyczne ograniczenie dostępu czynników regulacyjnych do DNA, zwłaszcza gdy znajdują się w pobliżu promotorów genów. Przykładowo metylacja DNA w genie receptora Tlr4 była zmniejszona w komórkach nabłonka jelita grubego myszy GF w porównaniu z myszami hodowanymi w warunkach konwencjonalnych (CNV). Za metylowanie histonów odpowiadają metylotransferazy histonów (HMT), a za acetylowanie histonów odpowiadają acetylotransferazy histonów (HAT). Reakcje te zmieniają stopień kondensacji chromatyny, a tym samym poziom ekspresji genów. Zmiany w dostępności chromatyny w wyniku modyfikacji histonów indukowanych przez mikrobiotę opisano w wielu tkankach i populacjach komórek. Stwierdzono, że mikrobiota jelitowa zmienia acetylację i metylację histonów H3 i H4 w różnych tkankach w sposób zależny od diety. Suplementacja myszy GF SCFA częściowo przywróciła modyfikacje histonów i wzorzec ekspresji genów [23].

Reszty metylowe i acetylowe pochodzą ze szlaków metabolicznych gospodarza i diety, ale również mikrobiom może syntetyzować wiele związków biologicznie aktywnych, w tym takie będące substratami epigenetycznymi, kofaktorami lub regulatorami aktywności enzymów epigenetycznych. Zmiany w mikrobiocie jelitowej mogą potencjalnie przyczyniać się do zmian w modyfikacjach epigenomu. Znane metabolity bakteryjne obejmują różne witaminy i ich metabolity, takie jak kwas foliowy (witamina B9), kobalamina (witamina B12), pirydoksyna (witamina B6), ryboflawina (witamina B2) i betaina, które mogą być dawcami grup metylowych. Kwas foliowy jest wytwarzany przez liczne drobnoustroje komensalne, w tym probiotyczne *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, które wytwarzają S-adenozylometioninę (SAM), główny substrat do metylacji DNA i histonów. Drobnoustroje komensalne mogą również

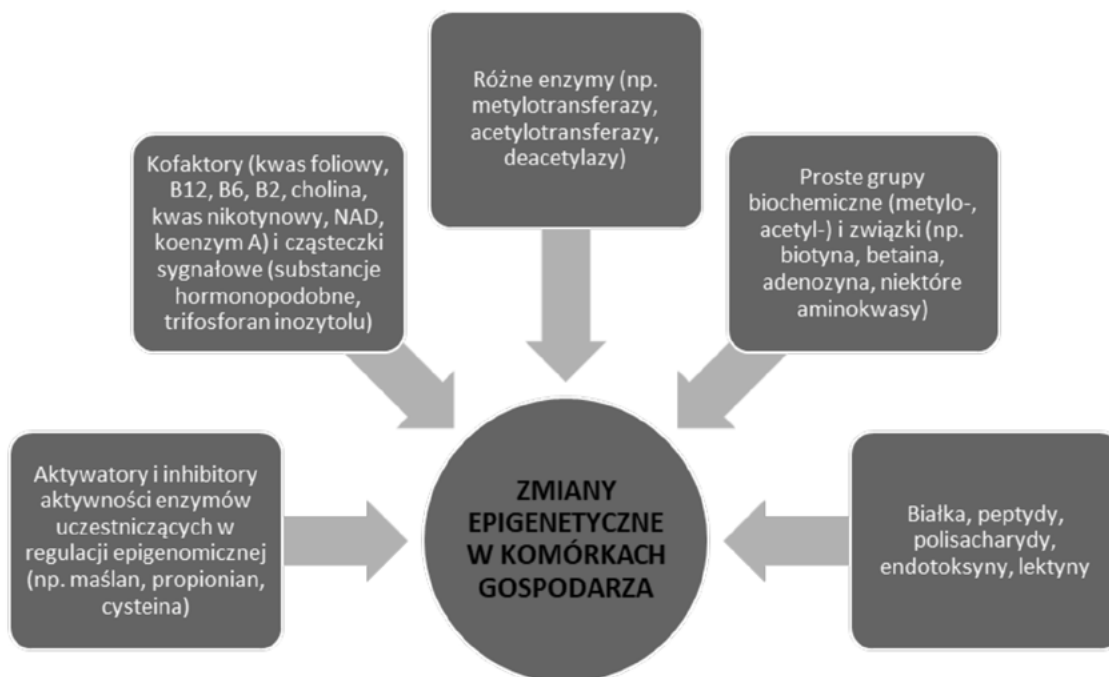
metabolizować metioninę pochodzącą z diety do SAM. Zmiany w składzie bakteryjnym mogą wpływać na dostępność SAM i odpowiednio zmieniać status metylacji DNA lub histonów gospodarza. Cholina z diety, która może stanowić donor metylu, może być metabolizowana przez bakterie do N-oksylu trimetyloaminy (TMAO) i betainy, czyniąc ten donor metylu niedostępnym dla gospodarza. Inne metabolity bakteryjne, o których wiadomo, że działają jako substraty dla modyfikacji epigenetycznych, to biotyna (witamina B7) wykorzystywana do biotynylacji histonów i kwas pantotenowy (witamina B5) w celu wytworzenia acetylokoenzymu A (acetyloCoA) dla reakcji acetylacji. Niektóre metabolity wytwarzane przez mikrobiotę jelitową mogą modyfikować działanie enzymów. Kwasy organiczne, takie jak mleczan, są słabymi inhibitorami HDAC. Związki fenolowe i siarkowe wpływają na metylację DNA i acetylację histonów, niacyna (witamina B3) oraz sprzężone kwasy linolowe wpływają na aktywność sirtuin, które są HDAC klasy III. Aktywność enzymów metylujących DNA może być regulowana podobnie przez metabolity, takie jak kwas foliowy, betaina, α-ketoglutaran lub p-krezol, które mogą być produktami metabolizmu bakteryjnego [23-28].

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe reprezentują kolejną ważną grupę epigenetycznie istotnych cząsteczek, które są wytwarzane przez drobnoustroje komensalne poprzez fermentację złożonych, trudnych do strawienia węglowodanów i błonnika. SCFA hamują aktywność deacetylaz histonowych (HDAC), powodując zmiany

chromatyny prowadzące do zwiększonej ekspresji genów docelowych. Myszy GF charakteryzują się niskimi poziomami zarówno jelitowych, jak i obwodowych SCFA. Suplementacja myszy GF SCFA może w dużej mierze przywrócić zmiany transkrypcyjne i epigenetyczne, charakterystyczne dla myszy posiadających mikrobiotę. SCFA wpływają także na poziom acetyloCoA w komórkach, który jest donorem acetylu, a także wpływa na metabolizm innych związków z cyklu kwasów trikarboksylowych, takich jak alfa-ketoglutaran, fumaran i bursztynian. Wpływają one na aktywność enzymatyczną dioksygenaz metylocytozyny, które biorą udział w metylacji DNA [23,29].

Analizy transkryptomu i metylacji DNA na okrężnicy myszy GF i CNV ujawniły, że ekspozycja na mikrobiotę indukowała hipometylację DNA i zwiększoną ekspresję genów przeciwbakteryjnych i przeciwzapalnych. U ludzi metylacja DNA w biopsjach okrężnicy korelowała ze składem mikrobioty i stanem zapalnym. Związek między składem drobnoustrojów jelitowych a metylacją DNA zaobserwowano również u otyłych ludzi, zwłaszcza w genach zaangażowanych w regulację energii we krwi i tkance tłuszczowej. Zmiany metylacji DNA związane z mikrobiomem mogą przewidywać karcynogenezę spowodowaną zapaleniem w jelicie [23].

Regulacja epigenetyczna przez niekodujące RNA (ncRNA) została ostatnio powiązana z interakcjami między mikrobiomem a gospodarzem. Wstępne badanie lncRNA (long non-coding RNAs; długie, niekodujące cząsteczki RNA) regulowanych przez komensale skupi-



Rycina 2. Związki o potencjale epigenetycznym, produkowane przez mikrobiotę (zmodyfikowano za tabelą z [21])  
 Figure 2. The potentially epigenetic compounds, produced by microbiota (based on [21])

ło się na scharakteryzowaniu tych transkryptów w tkankach nabłonka jelit myszy GF, CNV lub GF monoskolonizowanych przez *E. coli*. Analizy te zidentyfikowały setki lncRNA regulowanych w różny sposób między komórkami nabłonka jelita myszy GF i CNV. Wykazano, że transkrypcyjne lncRNA u myszy GF i CNV wykazują specyficzną tkankowo modulację w jelicie i tkankach obwodowych w odpowiedzi na mikrobiotę [23].

miRNA w przeciwieństwie do lncRNA (które celują w chromatynę), zakłócają przede wszystkim potranskrypcyjną ekspresję genów poprzez parowanie zasad z komplementarnymi sekwencjami mRNA kodującymi białka. miRNA mogą również czasami pośredniczyć w metylacji DNA lub modyfikacjach histonów w promotorach genów, aby wpływać na ekspresję docelowych genów, jednak zjawisko to nie jest pewne w kontekście mikrobioty [23].

## Podsumowanie

Mikrobiota jelit jest kandydatem na marker starzenia się. Jej skład i produkowane metabolity zmieniają się wraz z wiekiem, a dodatkowo wiele z nich posiada potencjał epigenetyczny. Zmiany epigenetyczne powodują zmiany w ekspresji genów, a te są jedną z przyczyn i oznak starzenia się. Niestety, obecna wiedza na temat potencjału epigenetycznego mikrobioty i jego znaczenia dla określenia wieku biologicznego jest niewielka.

Konieczne staje się więc określenie wpływu niedawno zidentyfikowanych cząsteczek pochodzących z mikrobiomu na epigenom gospodarza. Badań wymaga też zagadnienie, jak niektóre gatunki drobnoustrojów mogą być wykorzystane w celowym i kierunkowym modulowaniu ekspresji określonych genów. Bakterie modyfikowane genetycznie mogą stanowić nowe narzędzie terapeutyczne w celu zapewnienia bardziej ukierunkowanej metody kontrolowania aktywności genów, zwłaszcza w przewodzie pokarmowym. Ustalone wzorce epigenetyczne mogą stanowić punkt odniesienia dla oceny wieku biologicznego. Ciekawe jest również zagadnienie heterogeniczności odpowiedzi epigenetycznej na określoną mikrobiotę [23]. Ocena zmian w składzie mikrobioty może być także przydatna do oszacowania wpływu zabiegów senolitycznych i interwencji medycznych na wiek biologiczny pacjenta. Kompleksowa analiza stanu mikrobioty powinna również uwzględniać obecność wirusów, grzybów i archeonów, a także takie cechy żywiciela, jak pochodzenie etniczne, dieta i tło genetyczne. Opracowanie spersonalizowanego podejścia medycznego opartego na mikrobiocie i odkryciach metabolomicznych może sprawić, że mikrobiota stanie się użytecznym biomarkerem procesu starzenia [6].

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

## Piśmiennictwo/References

1. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020;19(2):e13080. doi: 10.1111/ace1.13080.
2. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16(4):624-33. doi: 10.1111/ace1.12601.
3. Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B et al. Biomarkers of aging: from function to molecular biology. *Nutrients*. 2016;8(6):338. doi: 10.3390/nu8060338.
4. Guerville F, De Souto Barreto P, Ader I et al. Revisiting the hallmarks of aging to identify markers of biological age. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(1):56-64. doi: 10.14283/jpad.2019.50.
5. Xia X, Chen W, McDermott J et al. Molecular and phenotypic biomarkers of aging. *F1000Res*. 2017;6:860. doi: 10.12688/f1000research.10692.1.
6. Rivero-Segura NA, Bello-Chavolla OY, Barrera-Vázquez OS et al. Promising biomarkers of human aging: In search of a multi-omics panel to understand the aging process from a multidimensional perspective. *Ageing Res Rev*. 2020;64:101164. doi: 10.1016/j.arr.2020.101164.
7. Ziółkowska S, Kijek N, Malinowski K i wsp. Mikrobiota jelitowa – nieoceniony strażnik odporności i witalności organizmu. *MONZ*, 2022;28(1):8-14.
8. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019-40. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7.

9. Ratiner K, Abdeen SK, Goldenberg K et al. Utilization of host and microbiome features in determination of biological aging. *Microorganisms*. 2022;10(3):668. doi: 10.3390/microorganisms10030668.
10. Macura B, Kiecka A, Szczepanik M. Zmiany w mikrobiocie jelit, układzie odpornościowym i pokarmowym zachodzące wraz z wiekiem – wzajemne zależności i potencjalne interakcje. *Gerontol Pol*, 2022;30:32-41.
11. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2017;21(4):455-466.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.002. Erratum in: *Cell Host Microbe*. 2018;23(4):570.
12. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*. 2016;26(11):1480-5. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016.
13. Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):414-420. doi: 10.1016/j.advms.2017.04.005.
14. Wang Q, Hou T, Wang Q et al. An evaluation of aging measures: from biomarkers to clocks. *Biogerontology*. 2023;24(3):303-28. doi: 10.1007/s10522-022-09997-4.
15. Huang S, Haiminen N, Carrieri AP, et al. Human skin, oral, and gut microbiomes predict chronological age. *mSystems*. 2020;5(1):e00630-19. doi: 10.1128/mSystems.00630-19.
16. Chen Y, Wang H, Lu W, et al. Human gut microbiome aging clocks based on taxonomic and functional signatures through multi-view learning. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2025016. doi: 10.1080/19490976.2021.2025016.
17. Sala C, Giampieri E, Vitali S et al. Gut microbiota ecology: biodiversity estimated from hybrid neutral-niche model increases with health status and aging. *PLoS ONE*. 2020;15:e0237207.
18. Galkin F, Mamoshina P, Aliper A et al. Human gut microbiome aging clock based on taxonomic profiling and deep learning. *iScience*. 2020;23:e00630-19.
19. Lan Y, Kriete A, Rosen GL. Selecting age-related functional characteristics in the human gut microbiome. *Microbiome*. 2013;1:2.
20. Johnson LC, Parker K, Aguirre B F et al. The plasma metabolome as a predictor of biological aging in humans. *GeroScience*. 2019 41:895-906.
21. Shenderov BA. Gut indigenous microbiota and epigenetics. *Microb Ecol Health Dis*. 2012;23. doi: 10.3402/mehd.v23i0.17195.
22. Tran SM, Mohajeri MH. The role of gut bacterial metabolites in brain development, aging and disease. *Nutrients*. 2021;13(3):732. doi: 10.3390/nu13030732.
23. Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2022407. doi: 10.1080/19490976.2021.2022407.
24. Mischke M, Plösch T. The Gut microbiota and their metabolites: potential implications for the host epigenome. W: Schwiertz A (red). *Microbiota of the human body. Implications in health and disease*. *Adv Exp Med Biol*, Springer, 2016,902,33-44.
25. Gerhauser C. Impact of dietary gut microbial metabolites on the epigenome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1748):20170359. doi: 10.1098/rstb.2017.0359.
26. Shock T, Badang L, Ferguson B, et al. The interplay between diet, gut microbes, and host epigenetics in health and disease. *J Nutr Biochem*. 2021;95:108631. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108631.
27. Alenghat T. Epigenomics and the microbiota. *Toxicol Pathol*. 2015;43(1):101-6. doi: 10.1177/0192623314553805.
28. Qin Y, Wade PA. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs. *J Biochem*. 2018;163(2):105-12. doi: 10.1093/jb/mvx080.
29. Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, et al. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. *Mol Cell*. 2016;64(5):982-92. doi: 10.1016/j.molcel.2016.10.025.