

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091651** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 35/74 (2015.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.01.04

(54) КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ СОВМЕСТНО ВЫБРАННУЮ МИКРОБИОТУ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/614,151; 62/683,850

(72) Изобретатель:
Аллен-Веркоэ Эмма (CA)

(32) 2018.01.05; 2018.06.12

(33) US

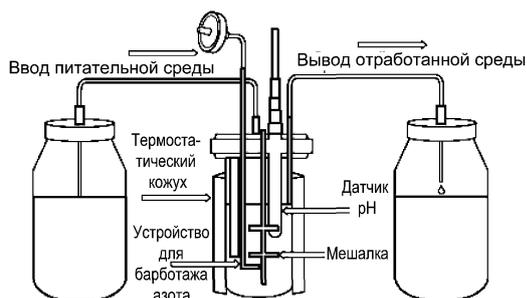
(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(86) PCT/US2019/012376

(87) WO 2019/136269 2019.07.11

(71) Заявитель:
НЮБИЙОТА ЛЛК (US)

(57) В настоящем изобретении описаны безводные композиции, содержащие совместно выбранную микробиоту, и способы их использования для лечения расстройств, связанных с дисбиозом (дисбалансом микробного сообщества, населяющего тело субъекта или конкретную ткань у субъекта). В частности, предусматриваются безводные композиции, содержащие совместно выбранную микробиоту, и способы лечения желудочно-кишечных расстройств, связанных с дисбиозом. Применение таких безводных композиций, содержащих совместно выбранную микробиоту, для лечения расстройств, связанных с дисбиозом (например, желудочно-кишечных расстройств, связанных с дисбиозом), и использование таких безводных композиций, содержащих совместно выбранную микробиоту, при приготовлении лекарственного средства для лечения расстройств, связанных с дисбиозом (например, желудочно-кишечных расстройств, связанных с дисбиозом), также включено в настоящее изобретение.



A1

202091651

202091651

A1

КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ СОВМЕСТНО ВЫБРАННУЮ МИКРОБИОТУ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет для предварительной заявки США № 62/614,151, поданной 5 января 2018 года, и предварительной заявки США № 62/683,850, поданной 12 июня 2018 года, включенных в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

Список последовательностей

Настоящая заявка содержит Список последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и настоящим включен посредством ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Область изобретения относится к композициям и способам лечения расстройств, связанных с дисбиозом (дисбалансом микробного сообщества, населяющего тело субъекта или конкретную ткань у субъекта). В частности, предусматриваются композиции и способы лечения желудочно-кишечных расстройств, связанных с дисбиозом.

Предшествующий уровень техники

Дисбиоз связан с различными заболеваниями и расстройствами. Соответственно, существует потребность в реагентах и способах их применения для восстановления здорового баланса микроорганизмов, которые составляют здоровый микробиом.

Изложение сущности изобретения

В настоящей заявке описано терапевтическое средство на основе микробной экосистемы (обозначенное МЕТ-2). Примерные подгруппы МЕТ-2 (например, МЕТ-2А и МЕТ-2В) также описаны в настоящей заявке. Дополнительные примерные подгруппы МЕТ-2, МЕТ-2А и МЕТ-2В приведены, например, в Таблицах 3-5, представленных в настоящей заявке. Дополнительные примерные подгруппы МЕТ-2 включают: NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, NB2A-14-FMU, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2B-16-TSAB, NB2B-11-FAA, NB2B-13-DCM, NB2A-2-FAA, NB2A-3-NA, NB2B-BHI-1, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-AER-MRS-02 и NB2A-10-MRS из Таблицы 1, а также NB2B-20-GAM, NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, 14 LG, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2A-3-NA, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-10-FAA, NB2B-26-FMU из Таблицы 1. Как описано в настоящей заявке, охватывается по меньшей мере один вид из МЕТ-2 и его примерных подгрупп, и композиции, содержащие по меньшей мере один вид из МЕТ-2 и его

примерных подгрупп, причем общее количество видов из МЕТ-2 или его подгрупп состоит из общего числа видов, включенных в МЕТ-2 или указанную конкретную подгруппу. В некоторых вариантах осуществления подмножество видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, состоит из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 видов. В определенных вариантах осуществления безводная композиция содержит по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26, по меньшей мере 27, по меньшей мере 28, по меньшей мере 29, по меньшей мере 30, по меньшей мере 31, по меньшей мере 32, по меньшей мере 33, по меньшей мере 34, по меньшей мере 35, по меньшей мере 36, по меньшей мере 37, по меньшей мере 38, по меньшей мере 39 или по меньшей мере 40 видов бактерий, перечисленных в Таблице 1. Соответственно, по меньшей мере один вид из МЕТ-2 и по меньшей мере один вид из примерных подгрупп МЕТ-2 и композиции, содержащие по меньшей мере один вид из МЕТ-2 и по меньшей мере один вид из типичных подгрупп МЕТ-2, представлены в качестве терапевтических агентов для применения при лечении различных желудочно-кишечных заболеваний (например, язвенного колита). Способы лечения различных желудочно-кишечных заболеваний путем применения по меньшей мере одного вида бактерий из МЕТ-2 и/или по меньшей мере одного вида бактерий из типичных подгрупп МЕТ-2 или композиций, содержащих по меньшей мере один вид бактерий из МЕТ-2 и/или при по меньшей мере один вид бактерий из типичных подгрупп МЕТ-2 у субъекта, нуждающегося в этом, также описаны в настоящей заявке. Также охватывается применение по меньшей мере одного вида бактерий из МЕТ-2 и/или по меньшей мере одного вида бактерий из типичных подгрупп МЕТ-2 для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний и применение по меньшей мере одного вида бактерий МЕТ-2 и/или по меньшей мере одного вида бактерий из типичных подгрупп МЕТ-2 при приготовлении лекарственного средства для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний. Такие желудочно-кишечные заболевания включают заболевания или расстройства, связанные с дисбиозом, такие как, например, инфекция *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый

колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярная болезнь и/или СПИД-энтеропатия.

В одном аспекте представлена безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую множество видов бактерий, состоящее из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В другом аспекте представлена безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1 и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В другом аспекте представлена безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую множество видов бактерий, состоящее по меньшей мере из одного вида бактерий из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1 и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В другом аспекте представлена безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий MET-2A, перечисленных в Таблице 3, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий MET-2A, перечисленных в Таблице 3, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий MET-2A, перечисленные в Таблице 3, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В другом аспекте представлена безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий MET-2B,

перечисленных в Таблице 3, где совместно выбранная микробиота состоит из бактериальных видов MET-2B, перечисленных в Таблице 3, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий MET-2B, перечисленные в Таблице 3, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В другом аспекте представлена безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 3, который присутствует в каждом из MET-2, MET-2A и MET-2B, где совместно выбранная микробиота состоит из общего числа видов бактерий, перечисленных в Таблице 3, которые присутствуют в каждом из MET-2, MET-2A и MET-2B, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий, присутствующие в каждом из MET-2, MET-2A и MET-2B, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В другом аспекте представлена безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий NB2B-20-GAM, NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, 14 LG, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2A-3-NA, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-10-FAA, NB2B-26-FMU, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий NB2B-20-GAM, NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, 14 LG, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2A-3-NA, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-10-FAA, NB2B-26-FMU, перечисленные в Таблице 1, представлены в порошковой форме, имеющей содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.% и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В одном варианте осуществления любого из вышеупомянутых аспектов совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере 25% грамотрицательных видов бактерий. В одном варианте осуществления любого из вышеупомянутых аспектов совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере 50% грамположительных видов бактерий. В одном варианте осуществления любого из вышеупомянутых аспектов совместно выбранная микробиота включает по меньшей мере 65% видов бактерий типа *Firmicutes*. В одном варианте осуществления любого из вышеупомянутых аспектов

совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере 5% видов бактерий типа *Bacteroidetes*.

В другом аспекте представлена безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий любой из следующих подгрупп, описанных в настоящем документе, включая NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, NB2A-14-FMU, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2B-16-TSAB, NB2B-11-FAA, NB2B-13-DCM, NB2A-2-FAA, NB2A-3-NA, NB2B-BHI-1, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-AER-MRS-02; подгруппу, описанную в Таблице 3; подгруппу, описанную в Таблице 4; или подгруппу, описанную в Таблице 4, и при необходимости по меньшей мере один дополнительный вид бактерий, где подгруппа видов бактерий находится в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В дополнительном варианте осуществления любого из вышеуказанных аспектов или вариантов осуществления бактериальные виды находятся в состоянии анабиоза. В дополнительном варианте осуществления любого из вышеперечисленных аспектов или вариантов осуществления бактериальные виды проявляют устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов в испытании на модели хемостата или в анализе экосистемного выхода.

В дополнительном варианте любого из вышеуказанных аспектов или вариантов осуществления безводная композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Более конкретно, фармацевтически приемлемый носитель представляет собой целлюлозу. Еще более конкретно, безводная композиция заключена в капсулу (например, безводная композиция может быть заключена в двойную капсулу).

В дополнительном варианте осуществления любого из указанных выше аспектов или вариантов осуществления по меньшей мере один дополнительный вид бактерий представляет собой вид из рода *Acidaminococcus*. Более конкретно, род *Acidaminococcus* представляет собой *Acidaminococcus intestini* или *Acidaminococcus fermentans*.

В дополнительном варианте осуществления любого из вышеуказанных аспектов или вариантов осуществления безводная композиция дополнительно содержит пребиотик.

В настоящем описании также изложен способ лечения субъекта-млекопитающего, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с дисбиозом, где способ включает применение терапевтически эффективного количества безводной композиции из любого из указанных выше аспектов или вариантов осуществления у субъекта-млекопитающего, где терапевтически эффективное количество улучшает относительные

показатели микроорганизмов у субъекта-млекопитающего, тем самым обеспечивая лечение субъекта-млекопитающего. В конкретном варианте осуществления заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

В настоящей заявке также описана безводная композиция по любому из вышеуказанных аспектов или вариантов осуществления для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где безводная композиция улучшает относительные показатели микроорганизмов. В конкретном варианте осуществления заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

В настоящей заявке также описана безводная композиция по любому из вышеуказанных аспектов или вариантов осуществления для применения при приготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где безводная композиция улучшает относительные показатели микроорганизмов. В конкретном варианте осуществления заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

В другом аспекте представлена безводная композиция, содержащая множество видов бактерий, состоящее из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, причем виды бактерий, перечисленных в Таблице 1, находятся (а) в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где безводную композицию при испытании с помощью анализа на модели хемостата (b) суспендируют в первой

питательной среде и культивируют для стационарной фазы роста множества видов бактерий в первой питательной среде, где относительное содержание множества видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде определяют как первое относительное содержание, и (с) множество видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде подвергают воздействию неблагоприятных факторов, где неблагоприятными факторами является изменение по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата или загрязнения ксенобиотиками, и множество видов бактерий проявляют устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов, проявляющуюся в поддержании первого относительного содержания множества видов бактерий после воздействия неблагоприятных факторов.

В другом аспекте обеспечена безводная композиция, содержащая множество видов бактерий, состоящее из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, причем виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся (а) в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где безводную композицию при тестировании с помощью анализа экосистемного выхода (b) суспендируют в первой питательной среде и культивируют для достижения стационарной фазы роста множества видов бактерий в первой питательной среде, где относительное содержание множества видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде определяют как первое относительное содержание, и (с) множество видов бактерий, находящихся в стационарной фазе роста в первой питательной среде, подвергается воздействию неблагоприятных факторов, где неблагоприятными факторами является изменение по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата или загрязнения ксенобиотиками, и множество видов бактерий проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов, причем устойчивость проявляется в поддержании функционального выхода типов и количеств избранных малых молекул, генерируемых множеством видов бактерий после воздействия неблагоприятных факторов.

В другом аспекте представлена безводная композиция, содержащая множество видов бактерий, состоящее по меньшей мере из одного вида бактерий из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где по меньшей мере один вид бактерий из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1, находится (а) в порошковой форме, имеющей содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и где безводную композицию при испытании с помощью анализа на модели хемостата (b) суспендируют в первой питательной среде и культивируют для достижения стационарной фазы роста множества

видов бактерий в первой питательной среде, где относительное содержание множества видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде устанавливают как первое относительное содержание, и (с) множество видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде подвергают воздействию неблагоприятных факторов, где неблагоприятные факторы представляют собой изменение по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата или загрязнения ксенобиотиками, и множество видов бактерий проявляет устойчивость при воздействии неблагоприятных факторов, проявляющуюся поддержанием первого относительного содержания множества видов бактерий после воздействия неблагоприятных факторов.

В другом аспекте представлена безводная композиция, содержащая множество видов бактерий, состоящее по меньшей мере из одного вида бактерий из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий. где по меньшей мере один вид бактерий из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1, находится (а) в порошковой форме, имеющей содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.% и где безводную композицию при тестировании с помощью анализа экосистемного выхода (b) суспендируют в первой питательной среде и культивируют для достижения стационарной фазы роста множества видов бактерий в первой питательной среде, где относительное содержание множества видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде устанавливают как первое относительное содержание, и (с) множество видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде подвергают воздействию неблагоприятных факторов, представляющих собой изменение по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата или загрязнения ксенобиотиками, и множество видов бактерий проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов, проявляющуюся поддержанием функционального выхода типов и количеств выбранных малых молекул, генерируемых множеством видов бактерий после воздействия неблагоприятных факторов.

В одном варианте осуществления каждого из вышеупомянутого, виды бактерий находятся в состоянии анабиоза. В еще одном варианте осуществления безводная композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель (например, целлюлозу). В другом варианте осуществления безводная композиция заключена в капсулу (например, двойную капсулу). В другом варианте осуществления по меньшей мере один дополнительный бактериальный вид представляет собой вид рода *Acidaminococcus* (например, *Acidaminococcus intestini* или *Acidaminococcus fermentans*). В еще одном варианте осуществления безводная композиция дополнительно содержит пребиотик.

В настоящей заявке также описан способ лечения субъекта-млекопитающего, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с дисбиозом, включающий применение терапевтически эффективного количества безводной композиции, имеющей вышеупомянутые свойства (включая проявление устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов) в тесте на модели хемостата или в анализе экосистемного выхода) у субъекта-млекопитающего, где терапевтически эффективное количество улучшает относительные показатели микроорганизмов у субъекта-млекопитающего, таким образом осуществляя лечение субъекта-млекопитающего. В дополнительном варианте осуществления заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

В настоящей заявке также описана безводная композиция, содержащая совместно выбранную микробиоту, предназначенную для лечения заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где совместно выбранная микробиота содержит множество видов бактерий, состоящее из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов. В другом аспекте описана безводная композиция, содержащая совместно выбранную микробиоту, для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, где выбранная микробиота состоит из видов бактерий, указанных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, причем виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов. В конкретном варианте осуществления заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит,

антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию. В частности, виды бактерий находятся в состоянии анабиоза. В более конкретном варианте осуществления безводная композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель (например, целлюлозу). В более конкретном варианте безводная композиция инкапсулирована в капсуле (например, в двойной капсуле). В другом варианте осуществления по меньшей мере один дополнительный бактериальный вид представляет собой вид рода *Acidaminococcus* (например, *Acidaminococcus intestini* или *Acidaminococcus fermentans*). В другом варианте безводная композиция дополнительно содержит пребиотик.

В настоящей заявке также описана безводная композиция, содержащая совместно выбранную микробиоту, предназначенную для использования при приготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где совместно выбранная микробиота содержит множество видов бактерий, состоящих из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1 и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов. В другом аспекте представлена безводная композиция, содержащая совместно выбранную микробиоту, предназначенную для использования в приготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, причем виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

В частности, виды бактерий находятся в состоянии анабиоза. В более конкретном варианте осуществления лекарственное средство/безводная композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель (например, целлюлозу). В более конкретном варианте осуществления лекарственное средство заключено в капсулу (например, в двойную капсулу). В другом варианте осуществления по меньшей мере один дополнительный бактериальный вид представляет собой вид рода *Acidaminococcus* (например, *Acidaminococcus intestini* или *Acidaminococcus fermentans*). В другом варианте

осуществления лекарственное средство дополнительно содержит пребиотик. В конкретном варианте осуществления заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

Другие объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения станут понятны из следующего описания и примеров.

Краткое описание чертежей

Некоторые варианты осуществления изобретения описаны здесь только в качестве примера со ссылкой на прилагаемые чертежи. С конкретной ссылкой на чертежи подробно подчеркивается, что показанные подробности приведены в качестве примера и в целях иллюстративного обсуждения вариантов осуществления изобретения. В связи с этим описание, взятое с чертежами, разъясняет для специалистов в данной области техники, как могут быть реализованы варианты осуществления изобретения.

Фигуры 1А и 1В демонстрируют одноступенчатый хемостатный сосуд, используемый в способах в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фигура 2 изображает тест на модели хемостата в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фигура 3 демонстрирует гистограмму относительного процентного состава видов бактерий в пределах каждого из указанных типов согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

Фигуры 4А и 4В демонстрируют гистограммы относительного процентного состава видов бактерий в каждом из указанных семейств в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фигура 5 (Таблица 2) перечисляет штаммы МЕТ-2 с сопровождающими их фрагментами последовательности 16S рНК, обозначенными в настоящей заявке SEQ ID NO: 41-80 в порядке появления в Таблице 2.

Фигура 6 (Таблица 4) перечисляет свойства штаммов бактерий в МЕТ-2.

Фигура 7 (Таблица 5) перечисляет свойства штаммов бактерий в МЕТ-2, МЕТ-2А и МЕТ-2В.

Подробное описание изобретения

Среди тех преимуществ и улучшений, которые были раскрыты, другие цели и преимущества этого изобретения станут очевидными из следующего описания, взятого вместе с сопровождающими фигурами. Подробные варианты осуществления настоящего изобретения раскрыты в настоящей заявке; однако следует понимать, что раскрытые варианты осуществления являются просто иллюстрацией изобретения, которое может быть воплощено в различных формах. Кроме того, каждый из примеров приведен в связи с различными вариантами осуществления изобретения, которые предназначены для иллюстрации, а не для ограничения.

Во всем описании и формуле изобретения следующие термины принимают значения, явно связанные с ними, если контекст явно не предписывает иное. Фразы «в одном варианте осуществления» и «в некоторых вариантах осуществления», используемые в настоящей заявке, не обязательно относятся к одному и тому же варианту (вариантам) осуществления, хотя возможно и это. Кроме того, фразы «в другом варианте осуществления» и «в некоторых других вариантах осуществления», используемые в настоящей заявке, не обязательно относятся к другому варианту осуществления, хотя это возможно. Таким образом, как описано ниже, различные варианты осуществления изобретения могут быть легко объединены без отклонения от объема или сущности изобретения.

Кроме того, используемый в настоящей заявке термин «или» является включающим термином «или» и эквивалентен термину «и/или», если контекст явно не предписывает иное. Термин «на основе» не является исключительным и позволяет основываться на дополнительных не описанных факторах, если контекст явно не предписывает иное. Кроме того, во всем описании значения единственного числа включают ссылки на множественное число. Значение «в» включает «в» и «на».

Используемый в настоящей заявке термин «ОТЕ» относится к операционной таксономической единице, определяющей вид или группу видов по сходству последовательностей нуклеиновых кислот, включая последовательности гена 16S рРНК, но не ограничиваясь этим.

Используемый в настоящей заявке термин «дисбиоз» относится к дисбалансу микробного сообщества, населяющего организм субъекта или конкретную ткань у субъекта. Термин обычно относится к уменьшению полезных микробов по сравнению с вредными микробами или к изменению соотношения микробов, так что микробы, которые обычно присутствуют только в небольших количествах, размножаются до такой степени, что они присутствуют в повышенных количествах.

Используемый в настоящей заявке термин «состояние анабиоза» в отношении популяции бактерий относится к популяции бактерий, которая метаболически неактивна, но способна возобновить нормальную метаболическую активность и пролиферировать в ответ на подходящие условия стимуляции роста.

Используемый в настоящей заявке термин «пребиотик» относится к «избирательно ферментированному ингредиенту, который допускает специфические изменения в составе и/или в активности микрофлоры желудочно-кишечного тракта, что дает преимущества для самочувствия и здоровья хозяина». См. Roberfroid (2007, J Nutri 137: 8305-8375. Конкретные пребиотики могут быть выбраны для достижения оптимальных результатов при использовании в сочетании с композициями, описанными в настоящем документе, на основании способа введения субъекту и целевой ткани/ тканей, нуждающихся в лечении. Определенные используемые пребиотики в сочетании с композициями, описанными в настоящей заявке, могут быть пищевого качества. Конкретные пребиотики, предназначенные для использования в комбинации с композициями, описанными в настоящей заявке, включают инулин, фруктоолигосахариды или глюкоолигосахариды и их смеси.

Растворы видов бактерий подвергают лиофилизации для получения безводных композиций, содержащих множество видов бактерий, имеющих содержание влаги менее 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6. %, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В конкретном варианте осуществления безводные композиции, описанные в настоящей заявке, лиофилизируют до содержания влаги менее 5%.

Используемый в настоящей заявке термин «лиофилизированный» относится к лабораторному методу, в котором живые микробы в водной суспензии быстро замораживают до температуры $<-50^{\circ}\text{C}$, а затем большую часть содержащейся замороженной воды удаляют испарением в условиях вакуума, позволяющих эффективно удалять эту воду в газовой фазе.

Используемый в настоящей заявке термин «безводная композиция, содержащая множество видов бактерий» относится к антропогенной лиофилизированной популяции видов бактерий, имеющей содержание влаги менее 25%, 20%, 15%, 10%. 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В одном варианте осуществления множество видов бактерий выделяют из фекалий одного здорового индивидуума, где множество видов бактерий было совместно выбрано и совместно адаптировано в качестве интерактивной популяции.

Технологии, обычно используемые для определения содержания влаги, включают термогравиметрический анализ (сушку в печи, галогеновую/ИК-сушку, микроволновую сушку и т.д.); химический анализ (титрование по Карлу Фишеру, тестирование с карбидом

кальция); спектроскопический анализ (ИК-спектроскопию, микроволновую спектроскопию, протонную ядерно-магнитно-резонансную спектроскопию); и другие анализы (например, газовую хроматографию, определение плотности, рефрактометрию и т.д.), но не ограничиваются ими. Например, что касается термогравиметрического анализа (ТГА), содержание влаги получают из потери массы продукта во время сушки путем измерения изменения массы образца при нагревании с контролируемой скоростью до тех пор, пока не прекратится изменение массы.

Используемый в настоящей заявке термин «совместно выбранная микробиота» относится к множеству видов бактерий, которые совместно прошли совместный отбор и совместную адаптацию у одного субъекта (например, здорового субъекта). В конкретном варианте осуществления совместно выбранная микробиота совместно подверглась совместному отбору и совместной адаптации в кишечнике одного здорового субъекта. Напротив, виды бактерий, выделенные или полученные из разных источников (например, разных субъектов и/или хранилищ клеток) и объединенные друг с другом, не подвергались совместному отбору и совместной адаптации у одного субъекта (например, здорового субъекта). Таким образом, даже при объединении *in vitro* множество видов бактерий, выделенных из разных источников, не могут составлять совместно выбранную микробиоту.

Используемый в настоящей заявке термин «субъект» или «пациент» предпочтительно представляет собой животное, включая таких животных, как мыши, крысы, коровы, свиньи, лошади, куры, кошки, собаки и т.д., но не ограничиваясь ими, и представляет собой предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно примата и наиболее предпочтительно человека.

Используемый в настоящей заявке термин «лечение» любого заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к ослаблению заболевания или расстройства (т.е. к остановке заболевания или уменьшению проявления, степени или тяжести по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления «лечение» относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может не восприниматься субъектом. В еще одном варианте осуществления «лечение» относится к модуляции заболевания или расстройства либо физически (например, к стабилизации различного симптома), либо физиологически (например, к стабилизации физического параметра), либо обоими способами. В дополнительном варианте осуществления «лечение» относится к замедлению прогрессирования заболевания.

Используемый в настоящей заявке термин «предотвращение» относится к

снижению риска приобретения или развития заболевания, или расстройства (то есть к тому, что по меньшей мере один из клинических симптомов заболевания не развивается у субъекта, который может быть подвержен возбудителю заболевания или предрасположен к заболеванию, до начала заболевания).

Используемый в настоящей заявке термин «профилактика» относится к «предотвращению» и означает меру или процедуру, целью которых является предотвращение, а не лечение или излечение заболевания. Неограничивающие примеры профилактических мер могут включать введение вакцин, введение низкомолекулярного гепарина больным пациентам с риском тромбоза, например, из-за иммобилизации; и введение противомалярийного средства, такого как хлорохин, перед посещением географического региона, где малярия является эндемической или существует высокий риск заражения малярией.

Используемое в настоящей заявке выражение «фармацевтически приемлемый» относится к молекулярным веществам и композициям, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают аллергическую или подобную нежелательную реакцию, такую как расстройство желудка, головокружение и тому подобное, при введении человеку,

Используемое в настоящей заявке выражение «терапевтически эффективное количество» используется для обозначения количества агента (например, терапевтического агента), достаточного для уменьшения патологического признака заболевания или состояния по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 90%. «Терапевтически эффективное количество» агента приводит к клинически значимому снижению по меньшей мере одного патологического признака (например, клинического симптома) заболевания или состояния.

Используемый в настоящей заявке термин «комплементарный» относится к двум цепям ДНК, которые демонстрируют по существу нормальные характеристики спаривания оснований. Однако комплементарная ДНК может содержать одно или несколько ошибочных спариваний.

Используемый в настоящей заявке термин «гибридизация» относится к водородной связи между двумя комплементарными цепями ДНК.

Используемый в настоящей заявке термин «нуклеиновая кислота» или «молекула нуклеиновой кислоты» относится к любой молекуле ДНК или РНК, одноцепочечной или двухцепочечной, и, если она является одноцепочечной, к молекуле ее комплементарной последовательности в линейной или круговой форме. При обсуждении молекул нуклеиновой кислоты последовательность или структура конкретной молекулы

нуклеиновой кислоты могут быть описаны в настоящей заявке в соответствии с обычным правилом представления последовательности в направлении от 5' до 3'. Что касается нуклеиновых кислот по изобретению, иногда используется термин «изолированная нуклеиновая кислота». Этот термин применительно к ДНК относится к молекуле ДНК, которая отделена от последовательностей, с которыми она непосредственно граничит в природном геноме организма, из которого она получена. Например, «изолированная нуклеиновая кислота» может включать молекулу ДНК, встроенную в вектор, такой как плазмидный или вирусный вектор, или интегрированную в геномную ДНК прокариотической или эукариотической клетки или организма-хозяина.

Применительно к РНК термин «изолированная нуклеиновая кислота» относится, прежде всего, к молекуле РНК, кодируемой изолированной молекулой ДНК, как определено выше. Альтернативно, этот термин может относиться к молекуле РНК, которая была достаточно отделена от других нуклеиновых кислот, с которыми она обычно связана в своем естественном состоянии (то есть в клетках или тканях). Изолированная нуклеиновая кислота (ДНК или РНК) может дополнительно представлять собой молекулу, полученную непосредственно биологическим или синтетическим способом и отделенную от других компонентов, присутствующих во время ее продукции.

Используемые в настоящей заявке термины «природные аллельные варианты», «мутанты» и «производные» конкретных последовательностей нуклеиновых кислот относятся к последовательностям нуклеиновых кислот, которые тесно связаны с конкретной последовательностью, но которые могут обладать либо от природы, либо в результате конструкции, изменениями в последовательности или структуре. Выражение «тесно связаны» подразумевает, что по меньшей мере около 60%, но часто более 85% нуклеотидов последовательности совпадают по определенной длине последовательности нуклеиновой кислоты, указанной в конкретной SEQ ID NO. Изменения или различия в нуклеотидной последовательности между близко родственными последовательностями нуклеиновых кислот могут представлять нуклеотидные изменения в последовательности, которые возникают в ходе нормальной репликации или дупликации в природе конкретной последовательности нуклеиновых кислот. Другие изменения могут быть специально разработаны и введены в последовательность для специальных целей, таких как изменение аминокислотного кодона или последовательности в регуляторной области нуклеиновой кислоты. Такие специфические изменения могут быть выполнены *in vitro* с использованием различных методов мутагенеза или вызваны в организме-носителе, помещенном в особые условия отбора, которые индуцируют или отбирают изменения. Такие специфически генерируемые варианты последовательности могут называться

«мутантами» или «производными» исходной последовательности.

Используемые в настоящей заявке термины «процентное сходство», «процентная идентичность» и «процентная гомология» при ссылке на конкретную последовательность используются, как изложено в программе GCG Университета Висконсина, и известны в данной области техники.

Используемое в настоящей заявке выражение «по существу состоящий из» при ссылке на конкретный нуклеотид или аминокислоту означает последовательность, имеющую свойства данной SEQ ID NO. Например, при использовании в отношении аминокислотной последовательности выражение включает последовательность как таковую и молекулярные модификации, которые не влияют на основные и новые характеристики последовательности.

«Репликон» представляет собой любой генетический элемент, например, плазмиду, космиду, бакмиду, фаг или вирус, который способен к репликации в значительной степени под своим собственным контролем. Репликон может быть РНК или ДНК, и может быть одноцепочечным или двухцепочечным.

«Вектор» представляет собой репликон, такой как плазида, космида, бакмида, фаг или вирус, к которому может быть присоединена другая генетическая последовательность или элемент (ДНК или РНК), чтобы вызвать репликацию присоединенной последовательности или элемента.

«Вектор экспрессии» или «оперон экспрессии» относится к нуклеиновокислотному сегменту, который может иметь транскрипционные и трансляционные контрольные последовательности, такие как промоторы, энхансеры, стартовые сигналы трансляции (например, кодоны ATG или AUG), сигналы полиаденилирования, терминаторы и тому подобное, и которые облегчают экспрессию кодирующей полипептид последовательности в клетке или организме хозяина.

Используемый в настоящей заявке термин «функционально связанный» относится к регуляторной последовательности, способной опосредовать экспрессию кодирующей последовательности и помещенной в молекулу ДНК (например, вектор экспрессии) в подходящем положении относительно кодирующей последовательности, чтобы осуществить экспрессию кодирующей последовательности. Это же самое определение иногда применяется к расположению кодирующих последовательностей и элементов управления транскрипцией (например, промоторов, энхансеров и элементов терминации) в векторе экспрессии. Это определение также иногда применяется к расположению последовательностей нуклеиновых кислот первой и второй молекул нуклеиновых кислот, где генерируется гибридная молекула нуклеиновых кислот.

Используемый в настоящей заявке термин «олигонуклеотид» относится к праймерам и зондам, описанным в настоящей заявке, которые определены как молекула нуклеиновой кислоты, состоящая из двух или более рибо- или дезоксирибонуклеотидов, предпочтительно более трех. Точный размер олигонуклеотида будет зависеть от различных факторов и от конкретного применения и использования олигонуклеотида.

Используемый в настоящей заявке термин «зонд» относится к олигонуклеотиду, полинуклеотиду или нуклеиновой кислоте, либо РНК, либо ДНК, встречающимся в природе, как в расщепленном очищенном ферменте рестрикции, или полученным синтетическим путем, который способен к отжигу или специфической гибридизации до нуклеиновой кислоты с последовательностями, комплементарными зонду. Зонд может быть одноцепочечным или двухцепочечным. Точная длина зонда будет зависеть от многих факторов, включая температуру, источник зонда и использование способа. Например, для диагностических применений, в зависимости от сложности последовательности-мишени, олигонуклеотидный зонд обычно содержит 15-25 или более нуклеотидов, хотя он может содержать меньше нуклеотидов. Зонды в настоящей заявке выбраны так, чтобы они были «по существу» комплементарными различным цепям конкретной последовательности нуклеиновой кислоты-мишени. Это означает, что зонды должны быть достаточно комплементарными, чтобы иметь возможность к «специфической гибридизации» или отжигу с их соответствующими целевыми цепями при наборе заранее определенных условий. Таким образом, последовательность зонда не должна отражать точную комплементарную последовательность мишени. Например, некомплемментарный нуклеотидный фрагмент может быть присоединен к 5' или 3' концу зонда, а остальная часть последовательности зонда комплементарна цепи-мишени. Альтернативно, некомплемментарные основания или более длинные последовательности могут быть диспергированы в зонде при условии, что последовательность зонда обладает достаточной комплементарностью с последовательностью нуклеиновой кислоты-мишени для специфического отжига с ней.

Используемый в настоящей заявке термин «специфически гибридизуется» относится к ассоциации между двумя одноцепочечными молекулами нуклеиновой кислоты достаточно комплементарной последовательности, для обеспечения возможности такой гибридизации в заранее определенных условиях, обычно используемых в данной области техники (иногда называемых «по существу комплементарными»). В частности, термин относится к гибридизации олигонуклеотида с по существу комплементарной последовательностью, содержащейся в молекуле одноцепочечной ДНК или РНК по изобретению, к существенному исключению гибридизации олигонуклеотида с

одноцепочечными нуклеиновыми кислотами некомплементарной последовательности.

Используемый в настоящей заявке термин «праймер» относится к олигонуклеотиду, либо РНК, либо ДНК, либо одноцепочечной, либо двухцепочечной, либо полученной из биологической системы, созданной путем расщепления рестриктазой, либо полученной синтетическим путем, который при помещении в соответствующую среду способен функционально выступать в качестве инициатора матрично-зависимого синтеза нуклеиновых кислот. При наличии соответствующей матрицы нуклеиновых кислот, подходящих нуклеозидтрифосфатных предшественников нуклеиновых кислот, фермента полимеразы, подходящих кофакторов и условий, таких как подходящая температура и рН, праймер может быть удлинен на своем 3'-конце путем добавления нуклеотидов посредством действия полимеразы или подобной активности для получения продукта удлинения праймера. Праймер может варьировать по длине в зависимости от конкретных условий и требований применения. Например, в диагностических применениях олигонуклеотидный праймер обычно имеет длину 15-25 или более нуклеотидов. Праймер должен иметь достаточную комплементарность с необходимой матрицей, чтобы иницировать синтез нужного продукта удлинения, то есть, чтобы иметь возможность отжига с необходимой цепью матрицы таким образом, чтобы обеспечить 3'-гидроксильную часть праймера в соответствующем наложении для использования при инициации синтеза полимеразой или аналогичным ферментом. Не требуется, чтобы последовательность праймера представляла собой точное дополнение необходимой матрицы. Например, некомплементарная нуклеотидная последовательность может быть присоединена к 5' концу в ином отношении комплементарного праймера. Альтернативно, некомплементарные основания могут быть диспергированы в последовательности олигонуклеотидного праймера при условии, что последовательность праймера обладает достаточной комплементарностью с последовательностью необходимой цепи матрицы, чтобы функционально обеспечить комплекс матрица-праймер для синтеза продукта удлинения.

Праймеры и/или зонды могут быть мечены флуоресцентно б-карбоксифлуоресцеином (6-FAM). Альтернативно, праймеры могут быть помечены 4,7,2',7'-тетрахлор-6-карбоксифлуоресцеином (TET). Другие альтернативные способы маркирования ДНК известны в данной области техники, и предполагается, что они входят в объем изобретения.

В конкретном варианте осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению, которые гибридизуются с последовательностями нуклеиновых кислот, идентифицированными как специфичные для одного из видов бактерий и/или штаммов,

описанных в настоящей заявке, имеют длину по меньшей мере примерно 10 нуклеотидов, более конкретно длину по меньшей мере 15 нуклеотидов, более конкретно, по меньшей мере примерно 20 нуклеотидов в длину. В дополнение к вышесказанному фрагменты последовательностей нуклеиновых кислот, идентифицированные как специфичные для одного из видов бактерий и/или штаммов, описанных в настоящей заявке, представляют аспекты настоящего изобретения. Такие фрагменты и олигонуклеотиды, специфичные для них, можно использовать в качестве праймеров или зондов для определения количества конкретных видов бактерий и/или штамма в бактериальном образце, полученном *in vitro*, или в биологическом образце, полученном от субъекта, где конкретный вид или штамм может быть идентифицирован по присутствию любой из SEQ ID NO: 1-40. Праймеры, такие как описанные в настоящей заявке (например, SEQ ID NO: 81 и 82), могут, кроме того, использоваться в анализах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в методах, направленных на определение количества конкретного вида бактерий и/или штамма в бактериальном образце, полученном *in vitro*, или в биологическом образце, полученном от субъекта, где конкретный вид бактерий и/или штамм содержит любую, например, из SEQ ID NO: 1-40.

В дополнение к вышесказанному, последовательность 16S рРНК данного штамма является видоспецифичной, а во многих случаях, в зависимости от вида, также штаммоспецифичной. В дополнение к этому, некоторые виды бактерий являются высоко консервативными, и, таким образом, разные штаммы могут иметь чрезвычайно похожие или даже идентичные последовательности. Однако большинство видов включают штаммы, в которых обнаружены различия в последовательности.

Приготовление бактериальных образцов (для секвенирования Sanger 16S рРНК)

Содержимое мастер-смеси (на реакцию или образец):

ddH₂O ВЭЖХ качества (Caledon Laboratory Chemicals) - 38,5 мкл

dNTP, рабочий раствор (Invitrogen) - 3 мкл

10X реакционный буфер ThermoPol (NEB) - 5 мкл

Праймеры V3kl/V6g (IDT) - 1 мкл каждого

ДНК-полимераза Taq высокой чистоты (BioBasic) - 0,5 мкл

ДНК-матрица - 1 мкл или 1 колония

ПЦР, секвенирование продуктов и анализ продуктов ПЦР

1) Определяют, сколько каждого компонента мастер-смеси требуется, умножив каждый на количество образцов. Добавляют три дополнительные реакции, чтобы учесть ошибку пипетирования.

2) Обеспечивают необходимое количество ddH₂O, dNTP (хранится при -20°C),

буфера (хранится при -20°C), праймеров (хранится при -20°C), 2 мл пробирки с откидной крышкой (стерильные, от Axugen) и 96-луночный планшет с V-образными лунками (стерильный, от Fisher) в боксе биологической безопасности Labconco Purifier (Labconco, 08018496A). Обработывают ультрафиолетовым светом бокс и расходные материалы в течение 15 минут.

3) Выключают ультрафиолетовый свет. Вносят Taq (хранится при -20°C) и образцы матрицы ДНК (если они находятся в жидкой форме) в бокс биологической безопасности.

4) Готовят мастер-смесь в пробирке с откидной крышкой объемом 2 мл, помещая аликвоты всех необходимых реагентов в ту же пробирку. Перемешивают, осторожно перевернув пробирку несколько раз.

5) Добавляют аликвоты мастер-смеси в 96-луночный планшет, по 48 мкл на реакцию (или образец).

6) Если ДНК находится в форме жидкости или бульона, пропускают этапы (9) и 10). Если ДНК взята непосредственно из колоний на носителях, пропускают этап (7).

7) Добавляют 1 мкл ДНК-матрицы на каждую аликвотную реакцию (т.е. одну реакцию ПЦР для каждого из образцов ДНК-матрицы). Например, 27 образцов ДНК-матрицы (или 27 штаммов для тестирования) = 27 реакций ПЦР.

8) Извлекают аликвотированную мастер-смесь в 96-луночном планшете из бокса биологической безопасности.

9) Переносят аликвотированную мастер-смесь в 96-луночном планшете в анаэробную камеру Whitley.

10) Используют стерильный деревянный аппликатор (Puritan), прикасаясь к интересующей колонии и, используя вращательное движение, помещают колонию в лунку 96-луночного планшета, содержащего аликвоту мастер-смеси. Повторяют эти действия для всех штаммов бактерий, представляющих интерес.

11) Проводят реакции ПЦР в 96-луночном планшете в градиенте Eppendorf Mastercycler (Eppendorf/Oorf, 5340 014805):

12) Используя, например, Eppendorf/Oorf Mastercycler (также известный как термоциклер), выполняют следующее:

- Параметры цикла: 94°C в течение (начальных) 10 минут, (94°C в течение 30 с, 60°C в течение 30 с, 72°C в течение 30 с) в течение 30 циклов, затем 72°C в течение 5 минут и 4°C на неопределенное время.

13) Секвенирование выполняют с помощью методики секвенирования по Сэнгеру, которая является обычной практикой в научно-исследовательских лабораториях.

14) Полученные последовательности (последовательности полноразмерной 16S

рНК, ассоциированные с каждым бактериальным штаммом) сравнивают с базами данных известных последовательностей, таких как, например, поддерживаемые правительственными агентствами США, доступ к которым можно получить через Интернет (например, через Blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) с использованием известных программ (например, BLAST).

15) При использовании, например, программы BLAST и ее приложения выравнивания, значение 99% или выше указывает, что последовательность матрицы и последовательность запроса идентичны. Если последовательность матрицы и последовательность запроса идентичны, это указывает, что последовательность запроса (которая была получена из представляющего интерес бактериального штамма) идентична той, которая связана с последовательностью матрицы.

В Таблице 1 представлен список штаммов MET-2, который является примерным перечнем видов бактерий, которые проявляют устойчивость в описанных в настоящей заявке в анализе на модели хемостата, если виды бактерий получены из совместно выбранной микробиоты. В конкретном варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, включает по меньшей мере один из следующих штаммов, перечисленных в Таблице 1, но не превышает включения всех и каждого из видов, перечисленных в примерном перечне Таблицы 1. В более конкретном варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, состоит из каждого из штаммов, перечисленных в Таблице 1.

Название штамма	Наиболее близкое совпадение видов
NB2A-14-DS	<i>Lachnospirillum pacaense</i>
NB2B-20-DS	<i>[Clostridium] hathewayi</i>
NB2B-20-GAM	<i>[Clostridium] lactatifermentans</i>
NB2B-13-CNA	<i>Hespellia porcina</i>
NB2A-7-D5	<i>[Clostridium] sciH/Oens</i>
NB2B-10-NB	<i>[Clostridium] saccharogumia</i>
NB2B-6-CNA	<i>[Eubacterium] eligens</i>
NB2B-13-BHI	<i>[Eubacterium] hallii</i>
NB2A-9-NA	<i>[Ruminococcus] obeum</i>
NB2A-14-FMU	<i>[Ruminococcus] torques</i>
14 LG	<i>Acidaminococcus intestini</i>
NB2A-8-WC	<i>Akkermansia muciniphila</i>
NB2B-9-DCM	<i>Anaerostipes hadrus</i>
NB2A-15-BHI	<i>Anaerovorax odorimutans</i>
NB2B-14-D5	<i>Bacteroides eggerthii</i>

NB2A-12-BBE	<i>Bacteroides ovatus</i>
NB2A-15-DCM	<i>Bacteroides timonensis</i>
NB2B-3-WC	<i>Barnesiella intestinhominis</i>
NB2B-16-TSAB	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
NB2B-11-FAA	<i>Bifidobacterium longum/breve</i>
NB2B-9-FAA	<i>Blautia wexlerae</i>
NB2A-5-TSAB	<i>Blautia schinkii</i>
NB2B-13-DCM	<i>Collinsella aerofaciens</i>
NB2A-13-NA	<i>Coprococcus catus</i>
NB2A-2-FAA	<i>Coprococcus comes</i>
NB2B-15-DCM	<i>Dorea formicigenerans</i>
NB2A-3-NA	<i>Dorea longicatena</i>
NB2B-BHI-1	<i>Escherichia coli</i>
NB2B-10-MRS	<i>Agathobaculum desmolans</i>
NB2A-17-FMU	<i>[Eubacterium] rectale</i>
NB2B-19-DCM	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
NB2A-20-GAM	<i>Flavonifractor plautii</i>
NB2B-AER-MRS-02	<i>Lactobacillus paracasei</i>
NB2B-16-D5	<i>Neglecta timonensis</i>
NB2A-10-MRS	<i>Parabacteroides distasonis</i>
NB2A-29-D6	<i>Parabacteroides merdae</i>
NB2A-12-FMU	<i>Phascolarctobacterium succinatutens</i>
NB2B-10-FAA	<i>Roseburia intestinalis</i>
NB2B-26-FMU	<i>Roseburia inulinivorans</i>
NB2B-17-NB	<i>Ruminococcus lactaris</i>

В конкретном варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хеостата, описанных в настоящей заявке, включает по меньшей мере один из следующих штаммов, перечисленных в Таблице 1: NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, NB2A-14-FMU, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2B-16-TSAB, NB2B-11-FAA, NB2B-13-DCM, NB2A-2-FAA, NB2A-3-NA, NB2B-BHI-1, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-AER-MRS-02 или NB2A-10-MRS, но не выходит за пределы перечня, включая каждый из видов, перечисленных в этом примерном списке. В конкретном варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хеостата, описанных в настоящей заявке, включает следующие штаммы, перечисленные в Таблице 1: NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, NB2A-14-FMU, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2B-16-TSAB, NB2B-11-FAA, NB2B-13-DCM, NB2A-2-FAA, NB2A-3-NA, NB2B-BHI-1, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-AER-MRS-02 и NB2A-10-MRS, но не выходит за пределы перечня, включая каждый из видов, перечисленных в примерном списке в Таблице 1. В более конкретном

варианте осуществления приведенный в качестве примера список видов бактерий, проявляющих устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, состоит из следующих штаммов, перечисленных в Таблице 1: NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, NB2A-14-FMU, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2B-16-TSAB, NB2B-11-FAA, NB2B-13-DCM, NB2A-2-FAA, NB2A-3-NA, NB2B-BHI-1, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-AER-MRS-02 и NB2A-10-MRS.

В дополнительном варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, включает по меньшей мере один из следующих штаммов, перечисленных в Таблице 1: NB2B-20-GAM, NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, 14 LG, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2A-3-NA, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-10-FAA, NB2B-26-FMU, но не выходит за пределы перечня, включая каждый из видов, перечисленных в этом примерном списке. В другом варианте осуществления приведенный в качестве примера список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, включает по меньшей мере один из следующих штаммов, перечисленных в Таблице 1: NB2B-20-GAM, NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA 14 LG, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2A-3-NA, NB2A-17-FMU, NB2B-19-DCM, NB2B-10-FAA, NB2B-26-FMU, но не выходит за пределы перечня, включая каждый вид, указанный в примерном списке Таблицы 1.

В Таблице 3 приведены дополнительные типичные микробиотические сообщества, включающие указанные бактериальные штаммы. Эти типичные микробиотические сообщества обозначены в настоящей заявке как MET-2A и MET-2B.

Номер	Обозначение штамма	Идентификация	MET-2	MET-2A	MET-2B
1	NB2A-29-D6	<i>Parabacteroides merdae</i>	+	+	+
2	NB2B-13-BHI	[<i>Eubacterium</i>] <i>hallii</i>	+	+	+
3	NB2A-10-MRS	<i>Parabacteroides distasonis</i>	+		+
4	NB2A-12-FMU	<i>Phascolarctobacterium succinatutens</i>	+	+	+
5	NB2B-17-NB	<i>Ruminococcus lactaris</i>	+	+	
6	NB2B-16-D5	<i>Neglecta timonensis</i>	+		
7	NB2B-10-NB	[<i>Clostridium</i>] <i>spiroforme</i>	+	+	
8	NB2B-10-FAA	<i>Roseburia intestinalis</i>	+	+	
9	NB2A-8-WC	<i>Akkermansia muciniphila</i>	+	+	+
10	NB2A-9-NA	[<i>Ruminococcus</i>] <i>obeum</i>	+		
11	NB2B-20-GAM	[<i>Clostridium</i>] <i>lactatifermentans</i>	+		
12	NB2A-15-BHI	<i>Anaerovorax odorimutans</i>	+		+

13	NB2A-14-FMU	<i>[Ruminococcus] torques</i>	+		+
14	NB2A-17-FMU	<i>Eubacterium rectale</i>	+	+	+
15	NB2B-14-D5	<i>Bacteroides eggerthii</i>	+		+
16	NB2B-26-FMU	<i>Roseburia inulinivorans</i>	+	+	
17	NB2B-20-DS	<i>[Clostridium] hylemonae</i>	+		
18	NB2B-3-WC	<i>Barnesiella intestinalis</i>	+		
19	NB2A-14-DS	<i>[Clostridium] aerotolerans</i>	+		
20	NB2A-15-DCM	<i>Bacteroides stercorisoris</i>	+		
21	NB2A-20-GAM	<i>Flavonifractor plautii</i>	+	+	+
22	NB2A-3-NA	<i>Dorea longicatena</i>	+	+	+
23	NB2A-5-TSAB	<i>Blautia stercoris</i>	+		
24	NB2B-11-FAA	<i>Bifidobacterium longum</i>	+		+
25	NB2A-2-FAA	<i>Coprococcus comes</i>	+		
26	NB2B-6-CNA	<i>[Eubacterium] eligens</i>	+	+	+
27	NB2B-AER- MRS-02	<i>Lactobacillus paracasei</i>	+	+	+
28	NB2B-13-CNA	<i>[Clostridium] oroticum</i>	+		
29	NB2B-15-DCM	<i>Dorea formicigenerans</i>	+		
30	NB2B-BHI-1	<i>Escherichia coli</i>	+	+	
31	NB2B-9-DCM	<i>Anaerostipes hadrus</i>	+		+
32	NB2B-9-FAA	<i>Blautia luti</i>	+	+	+
33	NB2A-7-D5	<i>[Clostridium] sciH/Oens</i>	+	+	+
34	NB2B-10-MRS	<i>Eubacterium desmolans</i>	+	+	+
35	NB2B-19-DCM	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	+	+	+
36	NB2A-12-BBE	<i>Bacteroides ovatus</i>	+	+	
37	NB2A-13-NA	<i>Coprococcus catus</i>	+	+	+
38	NB2B-16- TSAB	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	+	+	+
39	NB2B-13-DCM	<i>Collinsella aerofaciens</i>	+	+	+
40	14 LG	<i>Acidaminococcus intestini</i>	+	+	+
41	NB2A-2-DS	<i>Alistipes shahii</i>			+
42	NB2A-1-D5	<i>Bacteroides uniformis</i>			+
43	NB2B-3-FMN	<i>[Clostridium] leptum</i>			+
44	NB2A-1- CNA aer	<i>Enterococcus hirae</i>			+

45	NB2B-20-NB	<i>Gemmiger formicilis</i>			+
46	NB2B-23-CNA	<i>Oscillibacter valericigenes</i>			+
47	NB2A-31-NB	<i>Pseudoflavonifractor capillosus</i>			+

В дополнительном варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, включает по меньшей мере один из штаммов MET-2A, перечисленных в Таблице 3, но не выходит за пределы перечня, включая каждый из видов MET-2A, перечисленные в Таблице 3. В другом варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, включает по меньшей мере один из следующих штаммов MET-2A, перечисленных в Таблице 3, но не выходит за пределы перечня, включая каждый из видов, перечисленных в примерном списке в Таблице 1. В другом варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, состоит из штаммов MET-2A, перечисленных в Таблице 3.

В дополнительном варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, включает по меньшей мере один из штаммов MET-2B, перечисленных в Таблице 3, но не выходит за пределы перечня, включая каждый из видов MET-2B, перечисленных в Таблице 3. В другом варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, включает по меньшей мере один из следующих штаммов MET-2B, перечисленных в Таблице 3, но не выходит за пределы перечня, включая каждый из видов, перечисленных в примерном списке в Таблице 1. В другом варианте осуществления примерный список видов бактерий, которые проявляют устойчивость в испытаниях на модели хемостата, описанных в настоящей заявке, состоит из штаммов MET-2B, перечисленных в Таблице 3.

Используемый в настоящей заявке термин «анализ экосистемного выхода» относится к способу, посредством которого состав микробной экосистемы может быть определен по ее функциональному выходу с точки зрения типов и количеств выбранных низкомолекулярных метаболитов. Низкомолекулярные метаболиты известны в данной области техники и включают органические кислоты (например, карбоновые кислоты и их производные), аминокислоты, спирты (например, полиолы), фенолы и жирные кислоты и их конъюгаты, но не ограничиваются ими. Метаболиты обычно измеряются в диапазоне

миллимолярных концентраций. Например, сообщество MET-2 демонстрирует метаболический профиль, который включает тартрат и мочевины и значительно повышенные уровни глутамата, пироглутамата, аспарагина, гликолата, холина, тимина и формиата, по сравнению с метаболическими профилями бактериальных сообществ, выделенных от разных доноров. См. Yen et al. (2015, J Proteome Res 14: 1472-1482).

Используемый в настоящей заявке термин «микробная экосистема» относится к множеству различных видов бактерий, которые были выращены вместе либо в анализе *in vitro*, либо в биологических условиях, таких как, например, кишечник субъекта. В конкретном варианте осуществления субъект может быть человеком.

Используемый в настоящей заявке термин «испытание на модели хемостата» относится к анализу, в котором множество видов бактерий высевает в сосуд, пригодный для размножения бактерий, где сосуд поддерживают в условиях, стимулирующих рост, и он содержит питательную среду, включающую факторы роста, пригодные для стимуляции размножения множества видов бактерий. В одном из вариантов осуществления пролиферация каждого из видов бактерий, высеваемых в сосуд, может быть определена после определенного периода времени инкубации в испытании на модели хемостата. Такое определение может быть выполнено с использованием методик, известных в данной области техники, таких как подсчет клеток с помощью автоматических или ручных средств, и может быть облегчено путем окрашивания клеток с использованием различных красителей, которые поглощаются клетками. Такие красители могут по-разному поглощаться живыми и мертвыми клетками и, таким образом, позволяют отличать жизнеспособные клетки от мертвых или умирающих клеток. Также можно определить относительную пролиферацию каждого из видов бактерий, высеваемых в сосуд, и оценить общее количество каждого вида бактерий после определенного периода времени инкубации в испытании на модели хемостата. Соответственно, испытание на модели хемостата может быть использовано для определения пролиферации и/или скорости пролиферации различных видов бактерий во множестве видов бактерий, высеваемых в сосуд, и, таким образом, обеспечивает анализ для сравнения пролиферации и/или скорости пролиферации среди разных видов бактерий, высеянных в сосуд в различных условиях, способствующих росту.

В конкретном варианте осуществления количество бактериальных клеток может быть определено с использованием набора для оценки жизнеспособности бактерий LIVE/DEAD™ BacLight™ в соответствии с протоколом производителя. Живые и мертвые клетки различают с помощью набора для оценки жизнеспособности бактерий LIVE/DEAD™ BacLight™, который дифференциально окрашивает мертвые и умирающие

клетки с поврежденными мембранами в красный цвет, а живые клетки с неповрежденными мембранами в зеленый цвет. Дифференциальное окрашивание способствует точной оценке жизнеспособных клеток в данном образце.

В более конкретном варианте осуществления количество клеток определяют с помощью проточной цитометрии, используемой в сочетании с набором для оценки жизнеспособности бактерий LIVE/DEAD™ BacLight™, комбинация которого позволяет измерять различные цвета дифференциально окрашенных клеток посредством детекции флуоресценции в планшетном ридере. Такой подход позволяет получить информацию об относительных значениях живых и мертвых клеток в образце и в целом повышает точность подсчета клеток.

Таким образом, испытание на модели хемостата обеспечивает анализ, в котором рост множества видов бактерий, первоначально посеянных в сосуд (популяции посева бактерий), может быть определен в различные определенные периоды времени инкубации в испытании на модели хемостата. Используя испытание на модели хемостата, можно засеять несколько сосудов с различными популяциями бактерий, и можно определить рост различных популяций посеянных бактерий и конкретных видов в различных популяциях посеянных бактерий в разные определенные периоды времени инкубации. Результаты, определенные в нескольких сосудах, использованных при испытании на модели хемостата, можно, в свою очередь, сравнить, чтобы определить, по-разному ли разные популяции бактериальных культур реагируют на разные условия роста и неблагоприятные факторы.

Используемый в настоящей заявке термин «устойчивость» применительно к микробному сообществу относится к сопротивлению и к способности к восстановлению сообщества при воздействии внешних факторов/ по сравнению с состоянием микробного сообщества при отсутствии или до воздействия внешних факторов. Устойчивость может, например, отражаться в способности сообщества микробов поддерживать относительные количества (число) каждого из различных видов или типов, где виды классифицируют после воздействия неблагоприятных факторов по сравнению состоянием до воздействия. Устойчивость может также, например, быть отражена в способности сообщества микробов поддерживать метаболический выход после воздействия неблагоприятных факторов по сравнению с состоянием перед воздействием.

Используемый в настоящей заявке термин «воздействие неблагоприятных факторов» относится к изменению по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата и загрязнения ксенобиотиками в условиях культивирования, в которых выращивают популяцию бактериальных клеток.

Используемый в настоящей заявке термин «субстрат» относится к веществу или соединению, присутствующим в питательной среде, в которой выращивают популяцию бактериальных клеток, которые метаболически утилизируются бактериальными клетками.

Используемый в настоящей заявке термин «загрязнение ксенобиотиками» относится к введению химического вещества в экосистему, где химическое вещество не производится естественным путем или не ожидается, что оно присутствует в экосистеме, или оно присутствует в гораздо более высокой концентрации, чем в естественных условиях.

Композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть составлены для перорального применения в виде капсул, порошков, таблеток, гранулятов, жевательных продуктов, жидкостей и напитков. В конкретном варианте осуществления композиции представлены в виде капсулы (например, микрокапсулы с кишечнорастворимым покрытием). В другом конкретном варианте осуществления композиции выполнены в виде таблетки. В еще одном конкретном варианте осуществления композиции представлены в виде гранулированных или водорастворимых порошков. Кроме того, конкретные композиции могут быть приготовлены в виде жидкостей, кремов, лосьонов, гелевых дисперсий или мазей для местного применения.

В конкретном варианте осуществления композиция, описанная в настоящей заявке, представляет собой порошок. Порошок может быть введен как таковой или может быть растворен в жидкости, например, для перорального приема (например, посредством капсулы или двойной капсулы) или для ректального введения через клизму. Что касается перорального приема, порошковая композиция может быть представлена в подходящей форме для разведения в виде напитка или для разведения в качестве пищевой добавки. Порошковая композиция также может быть растворена в жидкости для ректального введения посредством клизмы (колоноскопической инфузии). Порошок также может быть восстановлен для вливания посредством назоудоденальной инфузии. Типичные жидкости для таких целей включают физиологические солевые растворы.

Способы, описанные в настоящей заявке, применимы к животным в целом (например, млекопитающим) и, более конкретно, к людям и экономически значимым домашним животным, таким как собаки, кошки, коровы, свиньи, лошади, овцы, мыши, крысы и обезьяны.

При составлении композиция может содержать дополнительные ингредиенты, включая ингредиенты, которые придают свойства, связанные с пользой для здоровья, вкусом, составом или таблетированием. Неограничивающие примеры дополнительных ингредиентов, которые могут быть добавлены в композиции, описанные в настоящей

заявке, включают пребиотики, витамины, минералы, пищевые добавки (например, пищевые волокна), подсластители, средства для улучшения текучести и наполнители. При составлении для перорального введения композиции содержат по меньшей мере 0,1; 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или более масс.% безводной композиции, содержащей множество видов бактерий, описанных в настоящей заявке.

Композиции по изобретению полезны в способах лечения различных заболеваний и расстройств, характеризующихся дисбиозом. Композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы для улучшения здоровья пищеварительной системы, метаболизма (диетического здоровья) и контроля массы тела при пероральном или ректальном введении. Композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы для лечения или облегчения положительного показателя или симптома расстройства пищеварения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь и СПИД-энтеропатию.

Композиции, описанные в настоящей заявке, также предназначены для применения при лечении или облегчении положительного показателя или симптома расстройства пищеварения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь и СПИД-энтеропатию.

Схемы лечения могут включать введение описанных в настоящей заявке композиций субъекту, нуждающемуся в этом, ежедневно (обычно один или два раза в сутки), два или три раза в неделю, раз в две недели или один раз в месяц. Схемы лечения могут также изменяться по мере изменения состояния субъекта и, кроме того, могут быть прерывистыми. Подходящий режим лечения может быть определен практикующим врачом и/или может быть установлен на основе эмпирических результатов, оцененных практикующим врачом и/или субъектом, получающим лечение.

Если не указано иное, все проценты, указанные в настоящем описании, являются массовыми по отношению к общей массе композиции.

Бактериальные популяции, выделенные из фекалий, и их безводные композиции

В конкретном варианте осуществления бактериальная популяция, полученная из фекалий, выделена или получена от здорового субъекта.

В конкретном варианте осуществления бактериальная популяция, выделенная из фекалий, получена от субъекта (например, здорового субъекта) способом, включающим:

- a) получение образца свежевыделенных фекалий и помещение образца в анаэробную камеру (в атмосфере 90% N₂, 5% CO₂ и 5% H₂);
- b) получение фекальной суспензии путем разведения образца кала в буфере; и
- c) удаление частиц пищи центрифугированием и сохранение надосадочной жидкости, которая включает бактерии, отделенные от фекалий и частиц пищи. Соответственно, надосадочная жидкость включает очищенную популяцию кишечных бактерий, которая не содержит фекалий и пищевых частиц. Учитывая это, очищенная популяция кишечных бактерий является искусственным продуктом, который не содержит фекалий и пищевых частиц.

В дополнительном варианте осуществления образец фекалий (свежий или замороженный) разводят в физиологическом растворе и высевают на серию из 13-20 различных типов сред, каждая из которых предназначена для выделения конкретных разновидностей. Образец фекалий можно также использовать неразбавленным в качестве инокулята для посева в хемостат, который выращивают до стационарной фазы, а затем аликвоту культуры в стационарной фазе разбавляют в физиологическом растворе и затем высевают на серию из 13-20 различных типов сред, каждая из которых предназначена для изоляции отдельных видов. Разбавленный образец бактерий может, например, быть обработан этанолом для отбора спорулирующих бактерий. В другом варианте осуществления добавляют антибиотики, которые исключают определенные типы бактериальных клеток. В другом варианте осуществления добавляют подвергнутую стерилизующей фильтрации отработанную среду из хемостата, чтобы обеспечить ростовые субстраты, которые способствуют пролиферации или обеспечивают избирательное преимущество для определенных типов бактериальных клеток. После переноса в 13-20 различных типов сред бактериальные клеточные культуры инкубируют в течение 3-10 дней, и отдельные колонии отбирают, повторно отделяют до чистоты и затем замораживают. Замороженные запасы выращивают в культуре, чтобы культивировать/характеризовать штамм путем проведения считывания секвенирования гена 16S рРНК с использованием метода Сэнгера и полученного следа по сравнению с базой данных RDP.

После того как штаммы были отфильтрованы/охарактеризованы, каждый вид бактерий, перечисленных в Таблице 1, или его подмножество культивируют индивидуально для размножения популяции каждого вида бактерий, чтобы достичь порога биомассы для каждого вида бактерий. Для видов бактерий, которые плохо растут по сравнению с другими видами, перечисленными в Таблице 1, выращивают больший

объем бактериальной культуры, чтобы получить биомассу, эквивалентную биомассе быстрорастущих видов. Все штаммы выращивают отдельно в бульоне Вилкинса-Чалгрена в анаэробных условиях при 37°C. Культивируемую бактериальную популяцию каждого вида затем концентрируют центрифугированием, ресуспендируют в среде, при необходимости содержащей криопротектор/лиопротектор (инулин и рибофлавин), и затем быстро замораживают при -80°C. Замороженный материал помещают в лиофилизатор и проводят цикл сублимации и удаления содержащейся воды, оставляя мелкий порошок, представляющий собой матрицу консервированных бактериальных клеток и, при необходимости, крио-лиопротектор. Отдельные порошки из каждого отдельного изолята проверяют на чистоту и, если они чистые, они могут быть объединены в необходимые комбинации в виде порошков путем тщательного перемешивания для получения безводной композиции, содержащей нужное множество видов бактерий.

В некоторых вариантах осуществления безводная композиция, содержащая популяцию видов бактерий, может быть получена из фекалий в соответствии со способами, раскрытыми в патентах США №№ 8906668 и 9511099 и в публикации заявки на патент США № 20140342438, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Способы культивирования в соответствии с некоторыми вариантами осуществления.

В некоторых вариантах безводную композицию, содержащую множество видов бактерий, культивируют в хемостатном сосуде. В некоторых вариантах осуществления хемостатный сосуд представляет собой сосуд, раскрытый в публикации заявки на патент США № 20140342438. В некоторых вариантах осуществления хемостатный сосуд представляет собой сосуд, описанный на Фигурах 1А и 1В.

В некоторых вариантах осуществления хемостатный сосуд превращают из системы ферментации в хемостат путем блокирования конденсатора и барботирования газообразного азота через культуру. В некоторых вариантах осуществления давление вытесняет отходы из металлической трубки (ранее трубки для отбора проб) на заданной высоте и позволяет поддерживать заданный рабочий объем культуры хемостата.

В некоторых вариантах осуществления хемостатный сосуд поддерживают в анаэробном состоянии путем барботирования фильтрованного газообразного азота через хемостатный сосуд. В некоторых вариантах осуществления температура и давление автоматически контролируются и поддерживаются.

В некоторых вариантах осуществления рН хемостатной культуры поддерживают с использованием 5 об.% HCl (Sigma) и 5% (масс./об.) NaOH (Sigma).

В некоторых вариантах осуществления питательную среду хемостатного сосуда постоянно заменяют. В некоторых вариантах осуществления замену осуществляют в течение периода времени, равного времени удерживания в дистальной кишке. Следовательно, в определенных вариантах осуществления питательную среду непрерывно подают в хемостатный сосуд со скоростью 400 мл/сутки (16,7 мл/час), для обеспечения времени удерживания 24 часа, значения, установленного для имитации времени удерживания в дистальной кишке. Альтернативное время удерживания может составлять 65 часов (приблизительно 148 мл/сутки, 6,2 мл/час). В некоторых вариантах осуществления время удерживания может составлять до 12 часов.

В некоторых вариантах осуществления питательная среда представляет собой питательную среду, раскрытую в публикации заявки на патент США № 20140342438.

Хотя был описан ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, понятно, что эти варианты осуществления являются только иллюстративными, а не ограничивающими, и что многие модификации могут стать очевидными для специалистов в данной области техники. Кроме того, различные этапы могут быть выполнены в любом необходимом порядке (и могут быть добавлены любые нужные этапы и/или могут быть исключены любые нужные этапы).

Приводится ссылка на следующие примеры, которые вместе с изложенными выше описаниями иллюстрируют некоторые варианты осуществления изобретения неограничивающим образом.

Примеры

Пример 1: Сравнение микробных экосистем, полученных от одного донора, с экосистемами, полученными от нескольких доноров.

Авторы настоящего изобретения исследовали способность микробов, полученных от одного индивидуума, совместно адаптироваться к хозяину и демонстрировать «сплоченность» или способность эффективно работать вместе. Авторы настоящего изобретения выдвинули гипотезу о том, что такая сплоченность может иметь решающее значение для способности экосистемы наилучшим образом реагировать на часто встречающиеся неблагоприятные воздействия окружающей среды.

Чтобы проверить это, авторы настоящего изобретения создали 2 определенных микробных сообщества из 27 видов бактерий в каждом, представляющих 6 бактериальных типов, обычно обнаруживаемых в кишечнике человека. Первое сообщество (СС) представляло группу бактериальных изолятов, каждый из которых представлял разные виды, которые были выделены от одного донора. Соответственно, СС представляет собой совместно выбранную микробиоту. Второе сообщество (FC) представляло группу

изолятов, которые соответствовали сообществу СС по идентичности видов ($\geq 97\%$ идентичности по последовательностям гена 16S рРНК полной длины), но где каждый член сообщества был получен от другого индивида (т.е. от 27 разных индивидуумов в общей сложности). Сообщества были проверены на чистоту путем индивидуального глубокого секвенирования генов 16S рРНК на платформе Illumina Miseq.

Каждое сообщество отдельно высевали в сосуд биореактора, снабженный питанием с высоким содержанием клетчатки, и позволяли достичь стационарной фазы (14 дней), и затем образцы отбирали для анализа. См. Фигуру 2.

После извлечения образца в стационарной фазе биореакторы резко переключали на питание с высоким содержанием белка для имитации неблагоприятных факторов. Равновесной фазе давали развиваться в течение еще 14 дней, и из экосистем повторно отбирали образцы. См. Фигуру 2. Профилирование последовательности 16S рРНК проводили на образцах с использованием платформы Illumina MiSeq.

Праймеры 16S рРНК использовали для генерации фрагментов последовательности 16S рРНК с Фигуры 5 (Таблица 2) и полноразмерных последовательностей 16S рРНК (Приложение А), соответствующих каждому бактериальному штамму, представленному в Таблице 1. Примерные праймеры 16S рРНК с хвостами T3 и T7, соответственно, являются следующими:

АТТААСССТСАСТАААГТАСГГ[АГ]АГГСАГСАГ (SEQ ID NO:81) V3k1 праймер;

ААТАСГАСТСАСТАТАГГГАС[АГ]АСАСГАГСТГАСГАС (SEQ ID NO:82) V6r праймер.

Полноразмерные последовательности 16S рРНК для каждого из штаммов MET-2 представлены в Приложении А (прилагаемом к настоящей заявке) и обозначены SEQ ID NO: 1-40.

На Фигуре 5 (Таблица 2) перечислены штаммы MET-2 с сопровождающими их фрагментами последовательности 16S рРНК. Фрагменты последовательности 16S рРНК обозначены SEQ ID NO: 41-80 в порядке их появления в Таблице 2.

В соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы обычные методы молекулярной биологии, микробиологии и рекомбинантной ДНК, известные специалистам в данной области техники. Такие приемы подробно описаны в литературе. См., например, Sambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (1989); "Current Protocols in Molecular Biology" Volumes I-III [Ausubel, R. M., ed. (1994)]; "Cell Biology: A Laboratory Handbook" Volumes I-III [J. E. Celis, ed. (1994)]; "Current Protocols in Immunology" Volumes I-III [Coligan, J. E., ed. (1994)]; "Oligonucleotide Synthesis" (M. J. Gait

ed. 1984); "Nucleic Acid Hybridization" [B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985)]; "Transcription AN/O Translation" [B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984)]; "Animal Cell Culture" [R. I. Freshney, ed. (1986)]; "Immobilized Cells AN/O Enzymes" [IRL Press, (1986)]; V. Perbal, "A Practical Guide To Molecular Cloning" (1984).

Результаты

Переход от диеты с высоким содержанием клетчатки к высокобелковой диете привел к незначительным выявленным изменениям в профилях относительной численности сообщества СС, что позволяет предположить, что сообщество может эффективно адаптироваться к внешним воздействиям. Наоборот, сообщество FC показало резкое изменение относительной численности с заметным увеличением протеобактерий, что является распространенным признаком дисбиоза. Протеобактерии включают множество видов микроорганизмов, которые, как правило, являются метаболически универсальными и, таким образом, организмами с оппортунистическим питанием. См. Фигуры 3 и 4.

На основании результатов, представленных в настоящей заявке, авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что микробные сообщества, которые были совместно отобраны и совместно адаптированы в организме хозяина (совместно выбранная микробиота), демонстрируют устойчивость при воздействии неблагоприятных факторов. Это дает обоснование для создания продуктов МЕТ, полученных от одного выбранного донора, а не объединения многих доноров.

Протокол лечения людей, страдающих заболеваниями или расстройствами, связанными с дисбиозом

Как описано в настоящей заявке, МЕТ-2 и его примерные подгруппы (например, МЕТ-2А и МЕТ-2В) описаны в качестве терапевтических средств для лечения желудочно-кишечных заболеваний у субъектов, страдающих такими заболеваниями, включая язвенный колит. Бактериальные изоляты, находящиеся в МЕТ-2, представляют собой чистые живые бактериальные культуры кишечных бактерий, которые были выделены из образца кала здорового 25-летнего мужчины-донора. Терапевтический продукт для микробной экосистемы состоит из 40 лиофилизированных чистых бактериальных культур, смешанных в заданных соотношениях. Продукт доставляют пациентам перорально, в форме капсул.

МЕТ-2 включает 40 штаммов лиофилизированных бактерий, первоначально выделенных из стула здорового 25-летнего донора, и дополнительно отобранных на основании их благоприятного профиля безопасности. Донор, используемый для получения МЕТ-2, также был успешно использован в качестве донора для ТФМ

(трансплантации фекальной микробиоты) при лечении нескольких пациентов с *Clostridium difficile*. Фаза 1a клинических испытаний с МЕТ-2 у пациентов с rCDI (рекуррентной инфекцией *Clostridium difficile*) в настоящее время продолжается. Предварительные данные свидетельствуют о том, что МЕТ-2 хорошо переносится без каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением этим терапевтическим средством до настоящего времени. Кроме того, на сегодняшний день не было зарегистрировано случаев бактериемии, сепсиса или инвазивных инфекций у пациентов с rCDI, проходящих лечение МЕТ-2.

МЕТ-2 имеет модификации, которые отражают и включают новую информацию, которая появилась из быстро развивающейся области исследований кишечной микробиоты в контексте язвенного колита.

Донор, у которого получали МЕТ-2, подвергался тщательному скринингу на вирусные, бактериальные и внутренние заболевания. Вкратце, МЕТ-2 исключает патогенные организмы, включающие бета-лактамазу расширенного спектра (ESBL), ванкомицин-резистентный *Enterococcus* (VRE), метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Кроме того, была проведена оценка рискованного поведения для переносимых кровью патогенов, подробный медицинский анамнез и физическое обследование для подтверждения общего состояния здоровья донора. Не отмечено особых факторов для реципиентов МЕТ-2. Эмпирическая и целевая антибиотикотерапия должны руководствоваться обычными стандартами медицинской помощи в тесной консультации с соответствующими экспертами, включая специалистов по инфекционным заболеваниям или медицинской микробиологии. Выделенные штаммы затем очищали путем повторной субкультуры, первоначально секвенировали для идентификации и проверяли на бактериальную устойчивость, чтобы гарантировать отсутствие переноса устойчивых штаммов. В процессе производства есть несколько стадий пассирования, где чистоту впоследствии проверяют посредством чашечной культуры. Наконец, выпуск продукта МЕТ-2 осуществляют только тогда, когда каждая бактериальная культура дает отрицательный результат на примеси или любые бактериальные загрязнители (например, патогенные организмы), как определено секвенированием по Сэнгеру гена 16S рРНК (специфичной для бактерий).

МЕТ-2 состоит из 40 лиофилизированных чистых бактериальных культур, смешанных в заранее определенных соотношениях, с дозировкой, указанной в Таблице 6.

Таблица 6: Дозировка капсул МЕТ-2

Лекарственная форма МЕТ-2	Содержание МЕТ-2 по массе (г)	Содержание МЕТ-2 в колониобразующих единицах
Капсула	0,5	$3,59 \times 10^7 - 3,59 \times 10^{11}$ КОЕ на капсулу

КОЕ = колониобразующая единица

Язвенный колит (ЯК) является хроническим, рецидивирующим, идиопатическим воспалительным заболеванием толстой кишки. В последнее десятилетие отмечается рост частоты и распространенности ЯК, что делает его важным новым глобальным заболеванием. Основные симптомы ЯК включают геморрагическую диарею, боль в животе, императивные позывы, тенезмы и недержание кала, которые вызывают снижение качества жизни пациентов. Тяжесть симптомов ЯК варьирует от легкой формы болезни (<4 эпизодов стула в день с кровью или без нее) до тяжелой формы болезни (>10 эпизодов стула в день с интенсивными спазмами и постоянным кровотечением). В зависимости от клинической тяжести кишечного заболевания у пациентов могут также развиваться системные симптомы и другие опасные для жизни осложнения.

Контроль ЯК определяется клинической тяжестью заболевания, и современные стратегии лечения направлены на регуляцию иммунной системы с помощью противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов. Для легких или умеренных вариантов заболевания противовоспалительные агенты, например, 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), являются основными вариантами лечения с использованием иммуномодуляторов в качестве стероидсберегающего агента. Несмотря на то, что эти методы лечения способны поддерживать ремиссию во многих случаях, современные методы лечения несовершенны, и есть подгруппа пациентов, которые не отвечают на местную терапию 5-АСК отдельно или в комбинации с кортикостероидами. Кроме того, 20-30% пациентов с ЯК нуждаются в колэктомии для лечения острых осложнений и трудно поддающихся лечению заболеваний. Таким образом, существует потребность в более эффективных лекарствах с более благоприятным профилем безопасности для лечения ЯК.

Хотя патогенез ЯК является сложным, многофакторным и недостаточно понятным, aberrantные иммунные ответы хозяина и дисфункциональный кишечный барьер были связаны с этим состоянием.

Организм человека содержит более 10 триллионов микробных клеток, большинство из которых находится в кишечнике. Совокупность микроорганизмов, их генных продуктов и соответствующих метаболических функций в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека называется кишечным микробиомом. Недавние достижения в

области молекулярной микробиологии выявили критическую роль микробиома кишечника в ряде важных процессов, включая производство витаминов/питательных веществ, регуляцию метаболизма и потребности организма в энергии, гомеостаз кишечных эпителиальных клеток, защиту от патогенов, а также развитие и поддержание нормальной иммунной функции.

Дисбиоз кишечника можно определить как патологический дисбаланс в микробном сообществе, характеризующийся изменением состава, разнообразия или функции микробов, что может привести к заболеванию. Антибиотики, токсичные соединения, диета, медицинские вмешательства и болезни могут влиять на микробиом кишечника. Однако определение микробного дисбиоза кишечника затруднено из-за различий в бактериальном составе у людей как в здоровом состоянии, так и при патологических состояниях. Микробиом кишечника ассоциируется с множеством признаков заболевания, включая инфекцию *C. difficile* (CDI), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) и синдром раздраженного кишечника (СРК), но не ограничиваясь ими.

Безводная композиция МЕТ-2 (лекарственный продукт) содержит лиофилизированную смесь с заданным соотношением чистых культур 40 различных кишечных бактерий, полученных из образца кала одного здорового донора. Каждая капсула содержит 0,5 г МЕТ-2 с дозировкой на капсулу от $3,59 \times 10^7$ до $3,59 \times 10^{11}$ колониеобразующих единиц (КОЕ) на капсулу. Препарат поставляют и хранят при комнатной температуре; капсулу запечатывают в анаэробную упаковку и открывают только непосредственно перед приемом капсулы субъектом/ пациентом.

Как указано выше, сорок чистых изолятов бактериальных культур были отобраны для состава МЕТ-2 из образца фекалий одного донора. Идентичность бактериальных изолятов подтверждена микробиологически, а также с использованием секвенирования 16S рибосомальной РНК (рРНК).

Все изоляты, включенные в МЕТ-2, чувствительны к имипенему, цефтриаксону и пиперациллину. Восприимчивость к противомикробным препаратам определяли путем непосредственного измерения восприимчивости с помощью тест-полосок и/или дисков Кирби-Бауэра.

Список культивируемых изолятов, которые были отобраны для лекарственного вещества, представлен в Таблице 7 ниже.

Таблица 7: Состав МЕТ-2

ИД штамма	Идентичность (наиболее близкое соответствие) ^a	% идентичности	КОЕ штамма на дозу 3 капсул
14 LG	<i>Acidaminococcus intestini</i>	99	$2,7 \times 10^5 - 10^9$
NB2A-8-WC	<i>Akkermansia muciniphila</i>	100	$4,0 \times 10^6 - 10^{10}$
NB2B-9-DCM	<i>Anaerostipes hadrus</i>	99,53	$1,0 \times 10^2 - 10^6$
NB2A-15-BHI	<i>Anaerovorax odorimutans</i>	95,76	$4,0 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-14-D5	<i>Bacteroides eggerthii</i>	99,71	$2,4 \times 10^6 - 10^{10}$
NB2A-12-BBE	<i>Bacteroides ovatus</i>	99	$1,3 \times 10^3 - 10^7$
NB2A-15-DCM	<i>Bacteroides stercorisoris</i>	100	$3,5 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-3-WC	<i>Barnesiella intestinhominis</i>	99	$2,9 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-16-TSAB	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	99,71	$6,3 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-11-FAA	<i>Bifidobacterium longum</i>	99	$1,8 \times 10^3 - 10^7$
NB2B-9-FAA	<i>Blautia luti</i>	99	$3,4 \times 10^5 - 10^9$
NB2A-5-TSAB	<i>Blautia stercoris</i>	98,6	$2,0 \times 10^5 - 10^9$
NB2A-14-DS	<i>[Clostridium] aerotolerans</i>	97,8	$1,24 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-20-DS	<i>[Clostridium] hylemonae</i>	95,73	$5,0 \times 10^3 - 10^7$
NB2B-20-GAM	<i>[Clostridium] lactatifermentans</i>	96,33	$2,1 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-13-CNA	<i>[Clostridium] oroticum</i>	95,91	$2,0 \times 10^6 - 10^{10}$
NB2A-7-D5	<i>[Clostridium] sciH/Oens</i>	99	$3,2 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-10-NB	<i>[Clostridium] spiroforme</i>	97,93	$1,3 \times 10^6 - 10^{10}$
NB2B-13-DCM	<i>Collinsella aerofaciens</i>	99,85	$4,1 \times 10^6 - 10^{10}$
NB2A-13-NA	<i>Coprococcus catus</i>	99	$1,9 \times 10^5 - 10^9$
NB2A-2-FAA	<i>Coprococcus comes</i>	100	$5,6 \times 10^6 - 10^{10}$
NB2B-15-DCM	<i>Dorea formicigenerans</i>	99	$8,0 \times 10^5 - 10^9$
NB2A-3-NA	<i>Dorea longicatena</i>	99,27	$3,1 \times 10^4 - 10^8$
NB2B-BHI-1	<i>Escherichia coli</i>	99	$4,2 \times 10^7 - 10^{11}$
NB2B-10-MRS	<i>Eubacterium desmolans</i>	99	$2,5 \times 10^5 - 10^9$
NB2A-17-FMU	<i>Eubacterium rectale</i>	100	$9,2 \times 10^3 - 10^7$
NB2B-6-CNA	<i>[Eubacterium] eligens</i>	99	$3,5 \times 10^6 - 10^{10}$
NB2B-13-BHI	<i>[Eubacterium] hallii</i>	99	$3,2 \times 10^2 - 10^6$
NB2B-19-DCM	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	99	$3,4 \times 10^3 - 10^7$
NB2A-20-GAM	<i>Flavonifractor plautii</i>	99	$7,1 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-AER-MRS-02	<i>Lactobacillus paracasei</i>	99,85	$5,9 \times 10^5 - 10^9$
NB2B-16-D5	<i>Neglecta timonensis</i>	99,86	$3,6 \times 10^3 - 10^7$
NB2A-10-MRS	<i>Parabacteroides distasonis</i>	99	$3,5 \times 10^3 - 10^7$

ID штамма	Идентичность (наиболее близкое соответствие) ^a	% идентичности	КОЕ штамма на дозу 3 капсул
NB2A-29-D6	<i>Parabacteroides merdae</i>	99,85	1,7 X 10 ⁵ -10 ⁹
NB2A-12-FMU	<i>Phascolarctobacterium succinatutens</i>	99	2,5 X 10 ⁴ -10 ⁸
NB2B-10-FAA	<i>Roseburia intestinalis</i>	99,69	8,6 X 10 ⁴ -10 ⁸
NB2B-26-FMU	<i>Roseburia inulinivorans</i>	99,4	1,7 X 10 ³ -10 ⁷
NB2B-17-NB	<i>Ruminococcus lactaris</i>	99	1,3 X 10 ⁵ -10 ⁹
NB2A-9-NA	[<i>Ruminococcus</i>] <i>obeum</i>	99	7,5 X 10 ⁴ -10 ⁸
NB2A-14-FMU	[<i>Ruminococcus</i>] <i>torques</i>	99	2,2 X 10 ⁶ -10 ¹⁰

^aНаиболее близкое соответствие видов было получено путем выравнивания последовательности 16S рНК с базой данных NCBI; отмечаем, что в некоторых случаях последовательности гена 16S рНК не могут разрешить идентичность за пределами рода, и это самое близкое совпадение не предполагает окончательного видообразования. Следует отметить, что некоторые репрезентативные штаммы идентифицируют с одним и тем же видом путем выравнивания последовательностей генов 16S рНК, но полагают, что это разные штаммы, на основе наблюдаемых различий в морфологии колоний, моделях устойчивости к антибиотикам и скоростях роста.

В дополнение к вышесказанному любой потенциальный штамм, имеющий идентичность со своим ближайшим соседом, равную или превышающую 97%, по идентичности последовательности гена 16S рНК, считается в данной области техники принадлежащим к тому же виду. Это принятое понимание относится ко всем процентным идентичностям, описанным в настоящей заявке.

Микрокристаллическую целлюлозу добавляют в смесь лиофилизированных лекарственных веществ в качестве вспомогательного средства для улучшения текучести. Двухкомпонентные твердые кишечнорастворимые капсулы Vcaps® (Capsugel), состоящие из гипромеллозы/ гипромеллозы AS и диоксида титана, используют для инкапсулирования смеси лекарственных веществ MET-2 (включая микрокристаллическую целлюлозу). Продукт MET-2 имеет двойную капсулу; MET-2 лиофилизированный материал помещают в кишечнорастворимую капсулу размера 0, герметизируют и затем помещают в кишечнорастворимую капсулу размера 00, которую затем снова герметизируют.

Капсулы MET-2 вводят перорально в кишечной капсуле для доставки живых бактерий в толстую кишку. Капсулы MET-2 следует хранить при комнатной температуре, а упаковку следует открывать только непосредственно перед введением пациентам, чтобы сохранить атмосферу азота в упаковках.

Доклинические испытания

Декстрансульфат натрия (DSS) представляет собой обычно используемую мышиную модель колита, которая включает химическое нарушение барьерной функции при отсутствии вовлечения какого-либо конкретного патогена.

Чтобы исследовать влияние MET-2 на барьерную функцию и воспаление, мышам может быть введен желудочный зонд с MET-2 после пероральной антибиотикотерапии, а затем 3% DSS для индукции колита. Мышей, получающих MET-2, можно оценивать с измерением сывороточных уровней воспалительных цитокинов, а также снижения гистологического повреждения по сравнению с контрольной группой. Кроме того, эффект введения MET-2 после пероральных антибиотиков можно измерить, чтобы оценить, ослабляет ли введение MET-2 опосредованную DSS потерю муцина-2, муцинового белка и основного компонента защитного слизистого барьера, обнаруженного в толстой кишке. Нарушение барьерной функции кишечника может инициировать дисбиоз, который влияет на целостность кишечного барьера и врожденные и адаптивные иммунные реакции у хозяина. Сохранение целостности кишечного барьера имеет решающее значение в контексте гомеостаза кишечника, так как предполагаются неадекватные иммунные ответы на дисбиотическую кишечную микробиоту, способствующие патогенезу ЯК.

Исследования *in vitro* уже проводились с составами MET-2. Эти исследования показали, что MET-2 защищает клеточные линии кишечника человека от повреждения цитоскелета и клеточного барьера, вызванного токсинами *C. difficile*, Токсином А (TcdA) и Токсином В (TcdB). MET-2 также защищал клетки от апоптоза.

Результаты клинических испытаний с MET-2

Предварительные данные свидетельствуют о том, что MET-2 хорошо переносится без каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением этим терапевтическим средством до настоящего времени. Кроме того, на сегодняшний день не было зарегистрировано случаев бактериемии, сепсиса или инвазивных инфекций у пациентов с rCDI, проходящих лечение MET-2.

Клиническая разработка для MET-2 включает строгий скрининг доноров. Таким образом, фекальный материал был получен от здорового донора с информированным и письменным согласием. Донор прошел скрининг на различные заболевания крови, такие как ВИЧ-1 и ВИЧ-2; гепатит А, В и С; сифилис, а также различные кишечные бактерии (виды *Salmonella*, виды *Shigella*, виды *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7 и *Yersinia*) и наличие токсинов *C. difficile*. Также проводили микроскопическое исследование кала на присутствие яиц глист и паразитов. Затем донора подвергали скринингу на колонизацию *Helicobacter pylori*, метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и ванкомицин-

резистентных видов *Enterococcus* в кале. Также была проанализирована подробная медицинская история, включая поведение с высокой степенью риска и физическое обследование.

Бактериальные штаммы очищали и выращивали в биореакторе, моделирующем состояние дистальной кишки человека. Была выявлена чувствительность к противомикробным препаратам. Изоляты, представляющие комменсальные виды, чувствительные к ряду противомикробных препаратов, были отобраны для конечного состава трансплантата фекальной микробиоты. Полноразмерные последовательности 16S рРНК были классифицированы с использованием базового инструмента поиска локального выравнивания (BLAST) с наиболее конкретным названием, используемым для сообщения о максимальном значении вероятности ДНК. Составляющие MET-2 штаммы выращивали по отдельности в чистой культуре, быстро замораживали и подвергали лиофилизации. После достижения соответствия каждого штамма спецификациям КОЕ/г, лиофилизированный бактериальный продукт из всех штаммов объединяли в заранее определенных соотношениях для получения активного фармацевтического ингредиента (АФИ).

Состав и способ доставки MET различаются в зависимости от показаний. Например, MET-2 представляет собой лиофилизированный бактериальный продукт, который вводят перорально в инкапсулированной форме при ЯК, MET-2 для гCDI поставляется в 2 лекарственных формах: 1) лиофилизированный порошок в капсулах для перорального приема и 2) лиофилизированный порошок для ректального введения посредством колоноскопии (порошок ресуспендируют в 0,9% физиологическом растворе). MET-1 представлял собой продукт из живых бактерий (ресуспендированный в 0,9% физиологическом растворе), также вводимый колоноскопией. Недавнее исследование по отсутствию меньшей эффективности показало, что пероральные капсулы одинаково эффективны по сравнению с колоноскопическим введением ТФМ для гCDI. Примечательно, что было меньше незначительных нежелательных явлений у пациентов, получавших капсулы ТФМ, по сравнению с пациентами, получающими ТФМ посредством колоноскопии в вышеупомянутом исследовании. Кроме того, несколько исследований ТФМ показали, что замороженный фекальный материал так же эффективен, как и свежий фекальный материал, при лечении гCDI. Совсем недавно ТФМ давали в лиофилизированной форме при доставке капсул с показателем эффективности 88%. Соответственно, в клиническом протоколе MET-2 реализованы изменения в пути введения в связи с этими последними достижениями, описанными в литературе. Инкапсулированный лиофилизированный материал ТФМ не изучали для применения у

пациентов с ЯК, хотя препараты лиофилизированных бактериальных продуктов являются обычным явлением в индустрии пробиотиков.

Как описано в настоящей заявке, МЕТ-2 представляет собой терапевтическую композицию, состоящую из определенного микробного сообщества из 40 бактериальных штаммов, полученных из фекалий здорового донора. Бактерии готовят в виде смеси в заранее определенном соотношении чистых лиофилизированных кишечных бактерий. Бактерии затем дважды инкапсулируют в кишечнорастворимых капсулах. Капсулы МЕТ-2 содержат 0,5 г МЕТ-2 (эквивалентно от $3,59 \times 10^7$ до $3,59 \times 10^{12}$ КОЕ) и вводятся пациентам пероральным путем.

Донор, у которого были получены штаммы МЕТ-2, подвергся тщательному скринингу на наличие инфекционных материалов и патогенов, передающихся через кровь. Фекалии от этого донора также ранее использовались в качестве донора ТФМ для успешного лечения гСДИ. Верхний предел токсичности не ожидается из-за профиля безопасности бактериального сообщества МЕТ-2.

Многовидовое производное сообщество, такое как описано в настоящей заявке, будет более полезным, чем пробиотик из одного организма или смешанная культура таких пробиотических видов. Микробы в МЕТ-2 получены из сообщества и, как ожидается, сохраняют структуру сообщества до такой степени, которая позволит им колонизировать среду толстой кишки. Определенное микробное сообщество, выделенное от одного здорового донора, может быть достаточно устойчивым, чтобы противостоять дальнейшим воздействиям антибиотиков, как показано результатами, представленными в настоящей заявке, демонстрирующими повышенную устойчивость к воздействиям неблагоприятных факторов. См., например, Фигуры 3 и 4.

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в него в полном объеме посредством ссылки в описании в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны для включения в настоящий документ посредством ссылки. Кроме того, цитирование или идентификация любой ссылки в этой заявке не должны рассматриваться как признание того, что такая ссылка доступна в качестве предшествующего уровня техники для настоящего изобретения. В той степени, в которой используются заголовки разделов, они не должны рассматриваться как обязательные ограничения.

Вышеприведенное описание конкретных вариантов осуществления будет настолько полно раскрывать общую природу изобретения, что другие могут, применяя современные знания, легко модифицировать и/или адаптировать для различных

применений такие конкретные варианты осуществления без излишних экспериментов и без отступления от общего концепции, и, следовательно, такие адаптации и модификации должны быть поняты и предназначены для понимания в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления. Следует понимать, что используемая в настоящей заявке фразеология или терминология предназначена для описания, а не для ограничения. Средства, материалы и этапы для выполнения различных раскрытых функций могут принимать различные альтернативные формы, не отступая от изобретения.

Приложение А

NB2-A29D6 Parabacteroides merdae

ACGAAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCGACAGGCTTAACACATGCA
AGTCGAGGGGCAGCATGATTTGTAGCAATACAGATTGATGGCGACCGGCGCACGGG
TGAGTAACGCGTATGCAACTTACCTATCAGAGGGGGATAGCCCGGCGAAAGTCGGA
TTAATACCCCATAAAACAGGGGTCCCGCATGGGAATATTTGTTAAAGATTCATCGCT
GATAGATAGGCATGCGTTCCATTAGGCAGTTGGCGGGGTAACGGCCCACCAAACCG
ACGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGGTACTGAGACACGGAC
CAAACCTCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGCCGAGAGGCTGAA
CCAGCCAAGTCGCGTGAAGGAAGAAGGATCTATGGTTTGTAAACTTCTTTTATAGGG
GAATAAAGTGGAGGACGTGTCCTTTTTTGTATGTACCCTATGAATAAGCATCGGCTA
ACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGATGCGAGCGTTATCCGGATTTATTG
GGTTTAAAGGGTGCGTAGGTGGTGATTTAAGTCAGCGGTGAAAGTTTGTGGCTCAAC
CATAAAATTGCCGTTGAAACTGGGTTACTTGAGTGTGTTTGAGGTAGGCGGAATGCG
TGGTGTAGCGGTGAAATGCATAGATATCACGCAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCT
TACTAAACCATAACTGACACTGAAGCACGAAAGCGTGGGGATCAAACAGGATTAGA
TACCCTGGTAGTCCACGCAGTAAACGATGATTACTAGGAGTTTGCGATAACAATGTAA
GCTCTACAGCGAAAGCGTTAAGTAATCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAA
ACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGA
TGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGTTTGAACGTAGTCTGACCGGAGTGGAACAC
TCCTTCTAGCAATAGCAGATTACGAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGT
GAGGTGTCGGCTTAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCTTATCACTAGTTACTAACAGG
TGAAGCTGAGGACTCTGGTGAGACTGCCAGCGTAAGCTGTGAGGAAGGTGGGGATG
ACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACATCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGCATG
GACAAAGGGCAGCTACCTGGCGACAGGATGCTAATCTCCAAACCATGTCTCAGTTC

GGATCGGAGTCTGCAACTCGACTCCGTGAAGCTGGATTCGCTAGTAATCGCGCATCA
GCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGG
GAGCCGGGGGTACCTGAAGTCCGTAACCGCAAGGATCGGCCTAGGGTAAACTGGT
GACTGGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACACCT
CCTTT (SEQ ID NO: 1)

NB2-B13BHI [Eubacterium] hallii

CTGAGTGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACTGCCCTGTACAGGGGGATAA
CAGCTGGAAACGGCTGCTAATACCGCATAAGCGCACGAGGAGACATCTCCTTGTGT
GAAAACTCCGGTGGTACAGGATGGGCCCGCGTCTGATTAGCTGGTTGGCAGGGTA
ACGGCCTACCAAGGCAACGATCAGTAGCCGGTCTGAGAGGATGAACGGCCACATTG
GAACTGAGACACGGTCCAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAA
TGGGGGAAACCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCCGGTATGTA
AAGCTCTATCAGCAGGGAAGATAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCTCCGGCTAAA
TACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTATGGAGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGG
GTGTAAAGGGTGCGTAGGTGGCAGTGCAAGTCAGATGTGAAAGGCCGGGGCTCAAC
CCCGGAGCTGCATTTGAAACTGCTCGGCTAGAGTACAGGAGAGGCAGGCGGAATTC
CTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGC
CTGCTGGACTGTTACTGACACTGAGGCACGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAG
ATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTCGGGGCCGTATAGG
CTTCGGTGCCGCGCTAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAAGAA
TGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAAT
TCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTTCTGACCGCACCTTAAT
CGGTGCTTTCCTTCGGGACAGAAGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTG
TCGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATCTTCAGTAGCCAG
CAGGTAAGGCTGGGCACTCTGGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGG
GGACGACGTCAAATCATCATGCCCCTTATGATCTGGGCGACACACGTGCTACAATGG

CGGTCACAGAGTGAGGCCAACCCGCGAGGGGGAGCAAACCACAAAAAGGCCGTCC
CAGTTCGGACTGTAGTCTGCAACCCGACTACACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGC
GAATCAGAATGTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACAC
CATGGGAGTCGGAAATGCCCGAAGCCAGTGACCCAACCTTTTGGAGGGAGCTGTCC
AAGGTGGAGCCGGTAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTG
CGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 2)

NB2-A10MRS *Parabacteroides distasonis*

CTATCAGAGGGGGATAACCCGGCGAAAGTCGGACTAATACCGCATGAAGCAGGGGC
CCCGCATGGGGATATTTGCTAAAGATTCATCGCTGATAGATAGGCATGCGTTCCATT
AGGCAGTTGGCGGGGTAACGGCCACCAAACCGACGATGGATAGGGGTTCTGAGAG
GAAGGTCCCCACATTGGTACTGAGACACGGACCAAACCTCTACGGGAGGCAGCAG
TGAGGAATATTGGTCAATGGGCGTAAGCCTGAACCAGCCAAGTCGCGTGAGGGATG
AAGTTCTATGGATCGTAAACCTCTTTTATAAGGGAATAAAGTGCGGGACGTGTCCT
GTTTTGTATGTACCTTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTA
ATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTGCGTAGGCGG
CCTTTTAAGTCAGCGGTGAAAGTCTGTGGCTCAACCATAGAATTGCCGTTGAAACTG
GGGGGCTTGAGTATGTTTGAGGCAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCTT
AGATATCACGCAGAACCCCGATTGCGAAGGCAGCCTGCCAAGCCATGACTGACGCT
GATGCACGAAAGCGTGGGGATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCAGT
AAACGATGATCACTAGCTGTTTTCGATACAGTGTAAGCGGCACAGCGAAAGCGTTA
AGTGATCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGG
GCCCCGACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTAC
CCGGGTTTGAACGCATTCGGACCGAGGTGGAAACACCTTTTCTAGCAATAGCCGTTT
GCGAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGCCA
TAACGAGCGCAACCCTTGCCACTAGTTACTAACAGGTGATGCTGAGGACTCTGGTGG
GACTGCCAGCGTAAGCTGCGAGGAAGGCGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCT

TACATCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGCGTGGACAAAGGGATGCCACCTGGC
GACAGGGAGCGAATCCCCAAACCACGTCTCAGTTCGGATCGGAGTCTGCAACCCGA
CTCCGTGAAGCTGGATTGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGT
TCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGGGAGCCGGGGGTACCTGAAGT
CCGTA (SEQ ID NO: 3)

NB2-A12FMU *Phascolarctobacterium succinatutens*

ATTGGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCATGCCTAACACATGC
AAGTCGAACGGAGAAAGTTCAACACCAAGTATTTTCATCCGCTGAAGTGTAGCGGTA
AAAATTGCGAAGCAATTTTTACTACGCATTAAGCATGAACTAACACGGTGGTTG
AAGTATTAGGTGTTGAACTTTCTTAGTGGCGAACGGGTGAGTAACGCGTGGGCAAC
CTGCCCTCTAGATGGGGACAACATCCCGAAAGGGGTGCTAATACCGAATGTGACAG
CAATCTCGCATGAGGATGCTGTGAAAGATGGCCTCTATTTATAAGCTATCGCTAGAG
GATGGGCCTGCGTCTGATTAGCTAGTTGGTGGGGTAACGGCCTACCAAGGCGATGA
TCAGTAGCCGGTCTGAGAGGATGAACGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCAGA
CTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATCTTCCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGGAG
CAATGCCGCGTGAGTGATGAAGGAATTCGTTCCGTAAAGCTCTTTTGTATTATGACGA
ATGTGCAGATTGTAAATAATGATCTGTAATGACGGTAGTAAACGAATAAGCCACGG
CTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCGAGCGTTGTCCGGAATT
ATTGGGCGTAAAGAGCATGTAGGCGGTTTTTTAAGTCTGGAGTGAAAATGCGGGGC
TCAACCCCGTATGGCTCTGGATACTGGAAGACTTGAGTGCAGGAGAGGAAAGGGGA
ATTCCAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGG
CGCCTTTCTGGACTGTGTCTGACGCTGAGATGCGAAAGCCAGGGTAGCGAACGGGA
TTAGATACCCCGGTAGTCCTGGCCGTAAACGATGGGTACTAGGTGTAGGAGGTATC
GACCCCTTCTGTGCCGGAGTTAACGCAATAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGTCCGC
AAGGATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGTATGTGGT
TTAATTCGACGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGGCTTGACATTGAATGACCGCTCCA

GAGATGGAGCTTTCCTTCGGGGACATGAAAACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAG
CTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATCCTATGT
TACCAGCGGGTAATGCCGGGGACTCATAGGAGACTGCCAAGGACAACCTTGGAGGAA
GGCGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCTTGGGCTACACACGTACTAC
AATGGTCGGCAACAGAGGGAAGCAAAGCCGTGAGGCAGAGCAAACCCAGAAACC
CGATCCCAGTTCGGATTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCATGAAGTCGGAATCGCTAGT
AATCGCAGGTCAGCATACTGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCG
TCACACCACGAAAGTTGGTAACACCCGAAGCCGGTGGGGTAACCGTAAGGAGCCAG
CCGTCTAAGGTGGGGCCGATGATTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGG
AAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 4)

NB2-B17NB *Ruminococcus lactaris*

GAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGT
CGAGCGAAGCACTTAGGAAAGATTCTTCGGATGATTTCTATTGACTGAGCGGCGG
ACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACTGCCTCATAACAGGGGGATAACAGTTAGAAAT
GACTGCTAATAACGCATAAGACCACAGCACCGCATGGTGCAGGGGTAAAACTCCG
GTGGTATGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGTTAGTTGGTGGGGTAACGGCCTACCAA
GGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGACAC
GGCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACCC
TGATGCAGCGACCGCGTGAGCGAAGAAGTATTCGGTATGTAAAGCTCTATCAG
CAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCA
GCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAG
CGTAGACGGAGCAGCAAGTCTGATGTGAAAACCCGGGGCTCAACCCCGGGACTGCA
TTGGAAACTGTTGATCTGGAGTGCCGGAGAGGTAAGCGGAATTCCTAGTGTAGCGG
TGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACGGT
AACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAG
TCCACGCCGTAAACGATGACTACTAGGTGTCCGGTGGCAAAGCCATTCGGTGCCGC

AGCCAACGCAATAAGTAGTCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAAGAATGAAACTCAA
GGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACG
CGAAGAACCTTACCTGCTCTTGACATCCCGGTGACGGCAGAGTAATGTCTGCTTTTC
TTTGGAACACCGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGT
TGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATCTTCAGTAGCCAGCGGTAAGGCC
GGGCACTCTGGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCA
AATCATCATGCCCTTATGAGCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAA
GGGAAGCGAACCCGCGAGGGTGGGCAAATCCCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGATT
GTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAAT
GTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTC
AGTAACGCCCGAAGTCAGTGACCCAACC (SEQ ID NO: 5)

NB2-B16D5 *Neglecta timonensis*

TTTAGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGGCGTGCCTAACACATGCA
AGTCGAACGGAGATAGACGCTGAAAGGGAGACAGCTTGCTGTAAGAATTTCTTGTT
TATCTTAGTGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGAGTAACCTGCCTTTCAGAGGGGGA
TAACGTCTGGAAACGGACGCTAATACCGCATGAGACCACAGCTTCACATGGAGCGG
CGGTCAAAGGAGCAATCCGCTGAAAGATGGACTCGCGTCCGATTAGATAGTTGGCG
GGGTAACGGCCCACCAAGTCGACGATCGGTAGCCGGACTGAGAGGTTGAACGGCCA
CATTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGGATATTG
GTCAATGGGGGAAACCCTGAACCAGCAACGCCGCGTGAGGGAAGACGGTTTTTCGGA
TTGTAAACCTCTGTCCTCTGTGAAGATAGTGACGGTAGCAGAGGAGGAAGCTCCGG
CTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTGTCCGGATTT
ACTGGGTGTAAAGGGTGCGTAGGCGGCTCTGCAAGTCAGAAGTGAAATCCATGGGC
TTAACCCATGAACTGCTTTTGAACCTGTAGAGCTTGAGTGAAGTAGAGGTAGGCGG
AATCCCGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAG
GCGGCCTACTGGGCTTTAACTGACGCTGAGGCACGAAAGCATGGGTAGCAAACAGG

ATTAGATACCCTGGTAGTCCATGCCGTAAACGATGATTACTAGGTGTGGGGGGTCTG
ACCCCCTCCGTGCCGGAGTTAACACAATAAGTAATCCACCTGGGGAGTACGACCGC
AAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCAGTGGAGTATGTGGA
TTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCAACCTAACGAAGC
AGAGATGCATTAGGTGCCCTTCGGGGAAAGTTGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCTG
TCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTACTGT
TAGTTGCTACGCAAGAGCACTCTAGCAGGACTGCCGTTGACAAAACGGAGGAAGGT
GGGGACGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACCTGGGCCTCACACGTAACAAT
GGCCATTAACAGAGGGAAGCAAGCCCGCGAGGTGGAGCAAACCTAAAAATGGT
CTCAGTTCGGATCGTAGGCTGAAACCCGCCTGCGTGAAGTTGGAATTGCTAGTAATC
GCGGATCAGCATGCCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAC
ACCATGGGAGCCGGTAATACCCGAAGTCAGTAGTCTAACCGCAAGGGGGACGCTGC
CGAAGGTAGGATTGGCGACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGG
TGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 6)

NB2-B10NB [*Clostridium*] spiroforme

ATGGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCCTAATACATGCA
AGTCGAACGCTTCACTTCGGTGAAGAGTGGCGAACGGGTGAGTAATACATAAGTAA
CCTGGCATCTACAGGGGGATAACTGATGGAAACGTCAGCTAAGACCGCATAGGTGT
AGAGATCGCATGAACTCTATATGAAAAGTGCTACGGGACTGGTAGATGATGGACTT
ATGGCGCATTAGCTGGTTGGTAGGGTAACGGCCTACCAAGGCGACGATGCGTAGCC
GACCTGAGAGGGTGACCGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTAGGGAATTTTCGGCAATGGGGGAAACCCTGACCGAGCAACGCCGC
GTGAAGGAAGAAGTAATTCGTTATGTAACTTCTGTCATAGAGGAAGAACGGTGGA
TATAGGGAATGATATCCAAGTGACGGTACTCTATAAGAAAGCCACGGCTAACTACG
TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCGAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGT
AAAGAGGGAGCAGGCGGCACTAAGGGTCTGTGGTGAAGATCGAAGCTTAACTTCG

GTAAGCCATGGAAACCGTAGAGCTAGAGTGTGTGAGAGGATCGTGGAATTCCATGT
GTAGCGGTGAAATGCGTAGATATATGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACGATCT
GGCGCATAACTGACGCTCAGTCCCGAAAGCGTGGGGAGCAAATAGGATTAGATACC
CTAGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTACTAAGTGTTGGGAGTCAAATCTCAGTGC
TGCAGTTAACGCAATAAGTACTCCGCCTGAGTAGTACGTTTCGCAAGAATGAAACTC
AAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCA
ACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCGATCTAAAGGCTCCAGAGATGGAGAG
ATAGCTATAGAGAAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCTGTGAGATGT
TGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTGTTGCCAGTTGCCAGCATTAAAGTTGG
GGACTCTGGCGAGACTGCCGGTGACAAGCCGGAGGAAGGCGGGGATGACGTCAA
TCATCATGCCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGACAGAGCAGAGG
GAAGCGAAGCCGCGAGGTGGAGCGAAACCCATAAACTGTTCTCAGTTCGGACTGC
AGTCTGCAACTCGACTGCACGAAGATGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGCATGT
CGCGGTGAATACGTTCTCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGAGAGTCGG
TAACACCCGAAGCCGGTGGCCTAACCGCAAGGAAGGAGCTGTCTAAGGTGGGACTG
ATGATTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTATCCCTACGGGAACGTGGGGATGGATCAC
CTCCTTT (SEQ ID NO: 7)

NB2-B10FAA *Roseburia intestinalis*

ACTGAGTGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACTGCCTCATACAGGGGGATA
ACAGTTGGAAACGACTGCTAATACCGCATAAGCGCACAGGGTCGCATGACCTGGTG
TGAAAACTCCGGTGGTATGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGCCAGTTGGTGGGGT
AACGGCCTACCAAAGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATT
GGGACTGAGACACGGCCAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACA
ATGGGGGAAACCCTGATGCAGCGACCGCGTGAGCGAAGAAGTATTTCCGGTATGT
AAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAGAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCACCGGCT
AAATACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTATGGTGCAAGCGTTATCCGGATTTACT

GGGTGTAAAGGGAGCGCAGGCCGTACGGCAAGTCTGATGTGAAAGCCCGGGGCTCA
ACCCCGGTACTGCATTGGAACTGTTCGGACTAGAGTGTTCGGAGGGGTAAAGTGAAT
TCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCG
GCTTACTGGACGATTACTGACGCTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATT
AGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTTCGGGGAGCATTG
CTCTTCGGTGCCGCAGCAAACGCAATAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAG
AATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTA
ATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGTCTTGACATCCCGATGACAGAACATG
TAATGTGTTTTCTCTTCGGAGCATCGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTC
GTGTCGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATTCTTAGTAGC
CAGCGGGTAAGCCGGGCACTCTAGGGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGT
GGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACTTGGGCTACACACGTGCTACAAT
GGCGTAAACAAAGGGAAGCGAGCCTGCGAGGGGGAGCAAATCTCAAAAATAACGT
CTCAGTTCGGACTGCAGTCTGCAACTCGACTGCACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATC
GCGAATCAGAATGTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCAC
ACCATGGGAGTTGGTAATGCCCGAAGTCAGTGACCCAACCGCAAGGAGGGAGCTGC
CGAAGGCAGGATCGATAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGG
TGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 8)

NB2-A8WC *Akkermansia muciniphila*

ATGGAGAGTTTGATTCTGGCTCAGAACGAACGCTGGCGGCGTGGATAAGACATGCA
AGTCGAACGAGAGAATTGCTAGCTTGCTAATAATTCTCTAGTGGCGCACGGGTGAGT
AACACGTGAGTAACCTGCCCCCGAGAGCGGGATAGCCCTGGGAAACTGGGATTAAT
ACCGCATAGAATCGCAAGATTAAGCAGCAATGCGCTTGGGGATGGGCTCGCGGCC
TATTAGTTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGATGACGGGTAGCCGGTCTG
AGAGGATGTCCGGCCACACTGGAACCTGAGACACGGTCCAGACACCTACGGGTGGCA
GCAGTCGAGAATCATTCACAATGGGGGAAACCCTGATGGTGCGACGCCGCGTGGGG

GAATGAAGGTCTTCGGATTGTAAACCCCTGTCATGTGGGAGCAAATTA AAAAAGATA
GTACCACAAGAGGAAGAGACGGCTAACTCTGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACAGAG
GTCTCAAGCGTTGTTTCGGAATCACTGGGCGTAAAGCGTGCGTAGGCTGTTTCGTAAG
TCGTGTGTGAAAGGCGCGGGCTCAACCCGCGGACGGCACATGATACTGCGAGACTA
GAGTAATGGAGGGGGAACCGGAATTCTCGGTGTAGCAGTGAAATGCGTAGATATCG
AGAGGAACACTCGTGGCGAAGGCGGGTTCCTGGACATTA ACTGACGCTGAGGCACG
AAGGCCAGGGGAGCGAAAGGGATTAGATACCCCTGTAGTCCTGGCAGTAAACGGTG
CACGCTTGGTGTGCGGGGAATCGACCCCTGCGTGCCGGAGCTAACGCGTTAAGCG
TGCCGCCTGGGGAGTACGGTCGCAAGATTA AAAACTCAAAGAAATTGACGGGGACCC
GCACAAGCGGTGGAGTATGTGGCTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGG
GCTTGACATGTAATGAACAACATGTGAAAGCATGCGACTCTTCGGAGGCGTTACAC
AGGTGCTGCATGGCCGTCGTCAGCTCGTGTGCGTGTGAGATGTTTGGTTAAGTCCAGCAA
CGAGCGCAACCCCTGTTGCCAGTTACCAGCACGTGAAGGTGGGGACTCTGGCGAGA
CTGCCCAGATCAACTGGGAGGAAGGTGGGGACGACGTCAGGTCAGTATGGCCCTTA
TGCCCAGGGCTGCACACGTACTACAATGCCAGTACAGAGGGGGCCGAAGCCGCGA
GGCGGAGGAAATCCTAAAAACTGGGCCAGTTCGGACTGTAGGCTGCAACCCGCCT
ACACGAAGCCGGAATCGCTAGTAATGGCGCATCAGCTACGGCGCCGTGAATACGTT
CCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACATCATGGAAGCCGGTCGCACCCGAAGTAT
CTGAAGCCAACCGCAAGGAGGCAGGGTCCTAAGGTGAGACTGGTAACTGGGATGAA
GTCGTAACAAGGTAGCCGTAGGGGAACCTGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID
NO: 9)

NB2-A9NA [*Ruminococcus*] *obeum*

GCTTAACACATGCAAGTCGAACGAGAAGGCGTAGCAATACGCTTGTA AAGTGGCGA
ACGGGTGAGNAACACNTGGGTAACTACCCTCGAGTGGGGGATAACCCGCCGAAAG
GCGGGCTAATAACCGCGTACGCTTCCGATCTTGCGAGATCGGAAGGAAAGCTGTCCC
AAGGGGATGGCGCTCAAGGATGGGCTCACGTCCNATCAGCTNGTTGGTGNGGTAAC

GGCNNACCAAGGCGACGANGGNTAGCTGGTCTGAGAGGANGANCAGCCACACTGG
GACTGNGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTNGGGAATCTTGCGCAAT
GNGCGAAAGCNTGACGCAGCNACGCCGCGTGNGGGANGANGGCCNTCGGGTTGTA
AACCNCTTTCAGNAGGGACGAATCTGACGGTACCTGCAGAAGAAGCCCCGGCNAAC
TACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCNAGCGTTGTCCGGATTTATTGG
GCGTAAAGAGCTCGTAGGCGGCTTGGCAAGTCGGGTGTGAAACCTCCAGGCTTAAC
CTGGAGACGCCACTCGATNCTGCCATGGCTAGAGTCCGGTAGGGGACCACGGAATT
CCTGGTGTAGCGGTGAAATGCGCAGATATCAGGAGGAACNCCGGTGGCGAAGGCGG
NGNTCTGGGNCGGNACTGACGCTGAGGNGCGAAAGCGTGGGNAGCAAACAGGATT
AGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGNTGGGCACTAGGTGTGGGACCTTATCA
ACGGGTTCGGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTGCCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGC
AAGGCTAAAACCTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGTTGC
TTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTGAACTACGCGGGAAAAGCCA
CAGAGATGTGGTGTCCGAAAGGGCCCGCGATAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCT
CGTGTGCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTNTCCNATGTTG
CCAGCGGATCATGCCGGGGACTCNTGGGAGACTGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGG
TGGGGATGACGTCAAGTCANCATGCCCTTATGTCCAGGGCTNNAACATGCTACA
ATGGCCGGTACAAAGGGTNGCGAGNCNGCGANGNNGAGCNAATCCCATAAAGNNN
GTCTNAGTNCGGATCGNAGTCTGCAACTCGACTNCGTGAAGNCGGAGTNGCTAGTA
ATCNCGNATCAGCANNGNCGNGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCC
GTCACACCACGAAAGTTGGTAACACCCGAAGCCGGTGG (SEQ ID NO: 10)

NB2-B20GAM [*Clostridium*] *lactatifermentans*

GAGTAATTCGGTATAGGATGGGCCC GCATCTGATTAGCTAGTTGGTGAGATAACAG
CCCACCAAGGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACATTGGGAC
TGAGACACGGCCCAAACCTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGG
GGAAACCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGAAGGAAGAAGGTTTTTCGGATCGTAAACT

TCTATCAACAGGGACGAAGAAAGTGACGGTACCTGAATAAGAAGCCCCGGCTAACT
ACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGAATTACTGGG
TGTAAGGGAGCGTAGGCGGCACGCCAAGCCAGATGTGAAAGCCCGAGGCTTAACC
TCGCGGATTGCATTTGGAAGTGGCGAGCTAGAGTACAGGAGAGGAAAGCGGAATTC
CTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAAGAACACCAGTGGCGAAGGCGGC
TTTCTGGACTGAAACTGACGCTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAG
ATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAGGTGTCGGGGAGGAATCCT
CGGTGCCGCAGCTAACGCAATAAGCACTCCACCTGGGGAGTACGACCGCAAGGTTG
AAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTC
GAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGGCTTGACATCCCGATGACCGCTCTAGAGAT
AGAGNTTCTCTTCGGAGCATCGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGT
CGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCTTAGTAGCCATC
ATTGAGTTGGGCACTCTAGGGAGACTGCCGTGGATAACACGGAGGAAGGTGGGGAT
GACGTCAAATCATCATGCCCTTATGTCTTGGGCTACACACGTGCTACAATGGCTGG
TAACAGAGTGAAGCGAGACGGCGACGTTAAGCAAATCACAAAACCCAGTCCCAGT
TCGGATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAAT
CAGAATGTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATG
GGAGTTGGAAGCACCCGAAGTCGGTGACCTAACCGTAAGGAAGGAGCCGCGAAG
GTGAAGCCAGTGACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGG
CTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 11)

NB2-A15BHI *Anaerovorax odorimutans*

ATATGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCCTAACACATGC
AAGTCGAGCGAGAAGCTGATGATTGACACTTCGGTTGAGAGAATCAGTGGAAAGCG
GCGGACGGGTGAGTAACGCGTAGGCAACCTGCCCTTTGCAGAGGGATAGCCTCGGG
AAACCGGGATTAAAACCTCATGATGCTGTATGTCCGCATGGGCAGACGGTCAAAGA
TTTATCGGCAGAGGATGGGCCTGCGTCTGATTAGTTAGTTGGTGGGGTAACGGCCTA

CCAAGGCAACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACATTGGAAGCTGAG
 ACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAA
 ACCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGAGCGAAGAAGGCCTTTGGGTTCGTAAAGCTCTG
 TCCTTGGGGAAGAAAAAATGACGGTACCCAAGGAGGAAGCCCCGGCTAACTACGTG
 CCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAA
 AGAGTATGTAGGTGGTTTCTTAAGCGCAGGGTATAAGGCAATGGCTTAACCATTGTT
 CGCCCCGTGAACTGAGAGACTTGAGTGCTGGAGAGGAAAGCGGAATTCCTAGTGTA
 GCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGA
 CAGTAACTGACACTGAGATACGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTG
 GTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGCACTAGGTGTCTGGGCTCGCAAGAGTTCGGTGC
 CGGAGTTAACGCATTAAGTGCTCCGCCTGGGGAGTACGCACGCAAGTGTA AAACTC
 AAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCAGCGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCA
 ACGCGAAGAACCTTACCAGGGCTTGACATCCCTCCGACCGGTCCTTAATCGGACCTT
 TCTACGGACGGGGGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGAT
 GTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTCATTAGTTGCTAACAGTAAGAT
 GAGA ACTCTAATGAGACTGCCGTGGATAACACGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAA
 ATCATCATGCCCTTATGTCCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGTCGGTACAAAGA
 GAAGCAAGACCGCGAGGTGGAGCAAATCTCAAAAACCGATCCCAGTTCGGATTGCA
 GGCTGCAACTCGCCTGCATGAAGTCGGAGTTGCTAGTAATCGCAGATCAGAATGCT
 GCGGTGAATGCGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGAAGTTGGG
 GGCGCCCGAAGTCGGCTAGTAAATAGGCTGCCTAAGGCGAAATCAATGACTGGGGT
 GAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ
 ID NO: 12)

NB2-A14FMU [*Ruminococcus*] torques

AACGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCCTAACACATGCA
 AGTCGAGCGAAGCACTTTGCTTAGATTCTTCGGATGAAGAGGATTGTGACTGAGCG

GCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACCTGCCTCATACAGGGGGATAACAGTTAG
AAATGACTGCTAATACCGCATAAGACCACAGCACCGCATGGTGCGGGGGTAAAAAC
TCCGGTGGTATGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGCTAGTTGGTAAGGTAACGGCTTA
CCAAGGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAG
ACACGGCCCAAACCTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAA
ACCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGCGAAGAAGTATTTCCGGTATGTAAAGCTCTA
TCAGCAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCACCGGCTAAATACGTGCC
AGCAGCCGCGGTAATACGTATGGTGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAG
GGAGCGTAGACGGATGGGCAAGTCTGATGTGAAAACCCGGGGCTCAACCCCGGGAC
TGCATTGGAAACTGTTTCATCTAGAGTGCTGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAG
CGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGAC
AGTAACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGG
TAGTCCACGCCGTAAACGATGACTACTAGGTGTCGGGTGGCAAAGCCATTCGGTGC
CGCAGCAAACGCAATAAGTAGTCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAAGAATGAAACTC
AAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCA
ACGCGAAGAACCTTACCTGCTCTTGACATCCCGCTGACCGGACGGTAATGCGTCCTT
CCCTTCGGGGCAGCGGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCTGAG
ATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATCTTTAGTAGCCAGCGGCCAG
GCCGGGCACTCTAGAGAGACTGCCGGGGATAACCCGGAGGAAGGTGGGGATGACG
TCAAATCATCATGCCCTTATGAGCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACA
AAGGGAAGCGAGACCGCGAGGTGGAGCAAATCCCAAAAATAACGTCTCAGTTCGG
ATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGA
ATGTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAG
TCAGTAACGCCCGAAGTCAGTGACCCAACCGTAAGGAGGGAGCTGCCGAAGGCGG
(SEQ ID NO: 13)

NB2-A17FMU [Eubacterium] rectale

ATTTTGTGACTGAGTGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACCTGCCTTGTACAG
GGGATAACAGTTGGAAACGGCTGCTAATACCGCATAAGCGCACAGCATCGCATGA
TGCAGTGTGAAAACTCCGGTGGTATAAGATGGACCCGCGTTGGATTAGCTAGTTG
GTGAGGTAACGGCCCACCAAGGCGACGATCCATAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGG
CCACATTGGGACTGAGACACGGCCAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGAAAGCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGCGAAGAAGTATTTC
GGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGGGAAGATAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCAC
CGGCTAAATACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTATGGTGCAAGCGTTATCCGGA
TTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGCAGGCGGTGCGGCAAGTCTGATGTGAAAGCCCGG
GGCTCAACCCCGGTACTGCATTGGAACTGTCGTAAGTGTGAGTGTGCGGAGGGGTAAAG
CGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCG
AAGGCGGCTTACTGGACGATAACTGACGCTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAAC
AGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTTGGGAA
GCATTGCTTCTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTT
CGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATG
TGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGTCTTGACATCCTTCTGACCG
GTACTIONAACCGTACCTTCTCTTCGGAGCAGGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGT
CAGCTCGTGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCTTT
AGTAGCCAGCGGTTTCGGCCGGGCACTCTAGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGG
AAGGCGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACTTGGGCTACACACGTGCT
ACAATGGCGTAAACAAAGGGAAGCAAAGCTGTGAAGCCGAGCAAATCTCAAAAAT
AACGTCTCAGTTCGGACTGTAGTCTGCAACCCGACTACACGAAGCTGGAATCGCTAG
TAATCGCAGATCAGAATGCTGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCC
GTCACACCATGGGAGTTGGGAATGCCCGAAGCCAGTGACCTAACCGAAAGGAAGGA
GCTGTGCAAGGCAGGCTCGATAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCG
GAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 14)

NB2-B14D5 *Bacteroides eggerthii*

ATGAAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACACATGCA
AGTCGAGGGGCAGCATGATTGAAGCTTGCTTCAATCGATGGCGACCGGCGCACGGG
TGAGTAACACGTATCCAACCTGCCGATAACTCGGGGATAGCCTTTCGAAAGAAAGA
TTAATACCCGATAGTATAGTATTTCCGCATGGTTTCACTATTAAGAATTTTCGGTTAT
CGATGGGGATGCGTTCCATTAGATAGTTGGCGGGGTAACGGCCCACCAAGTCAACG
ATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGGAAGTCTGAGACACGGTCCAA
ACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGACGAGAGTCTGAACCA
GCCAAGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAACTTCTTTTATACGGGAA
TAAAGTGGAGTATGCATACTCCTTTGTATGTACCGTATGAATAAGGATCGGCTAACT
CCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGT
TTAAAGGGAGCGTAGGCGGGTGCTTAAGTCAGTTGTGAAAGTTTGCGGCTCAACCG
TAAAATTGCAGTTGATACTGGGTACCTTGAGTGCAGCATAGGTAGGCGGAATTCGTG
GTGTAGCGGTGAAATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTTA
CTGGACTGTAAGTACGCTGATGCTCGAAAGTGTGGGTATCAAACAGGATTAGATA
CCCTGGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTGGCGATACACAGTCAGC
GGCCAAGCGAAAGCATTAAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAC
TCAAAGGAATTGACGGGGGCCCCGCACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATG
ATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCAGCGGAATGTAGTGGAACATTA
CAGCCTTCGGGCCGCTGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGG
TGTCGGCTTAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCTTATCTATAGTTACTATCAGGTCAT
GCTGAGGACTCTATGGAGACTGCCGTCGTAAGATGTGAGGAAGGTGGGGATGACGT
CAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGGTACA
GAAGGCAGCTACCTGGCGACAGGATGCTAATCCCTAAAACCTCTCTCAGTTCGGATT
GGAGTCTGCAACCCGACTCCATGAAGCTGGATTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCAC
GGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGAAAGC

CGGGGGTACCTGAAGTACGTAACCGCAAGGAGCGTCCTAGGGTAAACTGGTGATT
GGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACACCTCCTT
T (SEQ ID NO: 15)

NB2-B26FMU *Roseburia inulinivorans*

ACTGAGTGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACCTGCCTCACACAGGGGGATA
ACAGTTGGAAACGGCTGCTAATACCGCATAAGCGCACAGTACCGCATGGTACAGTG
TGAAAAACTCCGGTGGTGTGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGCTAGTTGGCAGGGC
AACGGCCTACCAAGGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATT
GGGACTGAGACACGGCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACA
ATGGGGGAAACCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGCGAAGAAGTATTTCCGGTATGT
AAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAGAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCACCGGCT
AAATACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTATGGTGCAAGCGTTATCCGGATTTACT
GGGTGTAAAGGGAGCGCAGGCGGAAGGCTAAGTCTGATGTGAAAGCCCGGGGCTC
AACCCCGGTA CTGCATTGGAAACTGGTCATCTAGAGTGTCGGAGGGGTAAGTGGAA
TTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGC
GGCTTACTGGACGATAACTGACGCTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGAT
TAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTCGGAAAGCACA
GCTTTTCGGTGCCGCCGCAAACGCATTAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAA
GAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTT
AATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGTCTTGACATCCCGGTGACCGGACAG
TAATGTGTCCTTTTCTTCGGAACACCGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCT
CGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCCCAGTAG
CCAGCATTTTGGATGGGCACTCTGAGGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGT
GGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACTTGGGCTACACACGTGCTACAAT
GGCGTAAACAAAGGGAAGCGAGACCGTGAGGTGGAGCAAATCCCAAAAATAACGT
CTCAGTTCGGACTGTAGTCTGCAACCCGACTACACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATC

GCAGATCAGAATGCTGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCAC
ACCATGGGAGTTGGAAATGCCCGAAGTCAGTGACCCAACCGCAAGGAGGGAGCTGC
CGAAGGCAGGTTGATAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGG
TGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 16)

NB2-B20DS [*Clostridium*] hylemonae

ACGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCCTAACACATGCAA
GTCGAACGAGAATCTTTGGGATGATTCTTTCGGGATGAATTCCAAAGAGGAAAGTG
GCGGACGGGCGAGTAACGCGTGAGTAACCTGCCATAAGAGGGGGATAATCCATGG
AAACGTGGACTAATACCGCATATTGTAGTTAAGTTGCATGACTTGATTATGAAAGAT
TTATCGCTTATGGATGGACTCGCGTCAGATTAGATAGTTGGTGAGGTAACGGCTCAC
CAAGTCAACGATCTGTAGCCGAACCTGAGAGGTTGATCGGCCGCATTGGGACTGAGA
CACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCGCAATGGGGGCAA
CCCTGACGCAGCAACGCCGCGTGCAGGAAGAAGGTCTTCGGATTGTAACTGTTGT
CGCAAGGGAAGAAGACAGTGACGGTACCTTGTGAGAAAGTCACGGCTAACTACGTG
CCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGACAAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGTGTAA
AGGGCGCGTAGGCGGACTGTCAAGTCAGTCGTGAAATACCGGGGCTTAACCCCGGG
GCTGCGATTGAACTGACAGCCTTGAGTATCGGAGAGGAAAGCGGAATTCCTAGTG
TAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTG
GACGACAACTGACGCTGAGGCGCGAAAGTGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACC
CTGGTAGTCCACACCGTAAACGATGGATACTAGGTGTAGGAGGTATCGACCCCTTCT
GTGCCGCAGTTAACACAATAAGTATCCACCTGGGGAGTACGACCGCAAGGTTGAA
ACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCAGTGGAGTATGTGGTTTAATTCGA
AGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGCTTGACATCCCTGGAATCGAGTAGAGATACT
TGAGTGCCTTCGGGAATCAGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCG
TGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATTGTCAGTTGCCATCAT
TAAGTTGGGCACTCTGGCGAGACTGCCGGTGACAAATCGGAGGAAGGTGGGGACGA

CGTCAAATCATCATGCCCTTATGCCCAGGGCTACACACGTAACAATGGCCGATA
ACAAAGTGCAGCGAAACCGTGAGGTGGAGCGAATCACAAAACCTCGGTCTCAGTTCA
GATTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCATGAAGTTGGAATTGCTAGTAATCGCGGATCAG
AATGCCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGAGA
GTCGATAACACCCGAAGCCTGTGAGCTAACCTTTTAGGAGGCAGCAGTCGAAGGTG
GGGTTGATGATTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTG
GATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 17)

NB2-B3WC *Barnesiella intestinihominis*

CGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATGCAATCCACCTGTAACAGGGGGAT
AACCCGGAGAAATCCGGACTAATACCCATAATATGGGCGCTCCGCATGGAGAGCC
CATTAAAGAGAGCAATCTTGGTTACAGACGAGCATGCGCTCCATTAGCCAGTTGGC
GGGGTAACGGCCACCAAGGCGACGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCC
ACATTGGAAGTGAACACGGTCCAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATT
GGTCAATGGTCGGCAGACTGAACCAGCCAAGTCGCGTGAGGGAAGACGGCCCTACG
GGTTGTAAACCTCTTTTGTGCGGAGAGTAAAGTACGCTACGTGTAGCGTATTGCAAGT
ATCCGAAGAAAAAGCATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGA
TGCAAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTGCGTAGGCGGCACGCCAAGTC
AGCGGTGAAATTTCCGGGCTCAACCCGGAGTGTGCCGTTGAAACTGGCGAGCTAGA
GTGCACAAGAGGCAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCATAGATATCACG
CAGAACCCCGATTGCGAAGGCAGCCTGCTAGGGTGAAACAGACGCTGAGGCACGAA
AGCGTGGGTATCGAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCAGTAAACGATGAA
TACTAACTGTTTTCGATACAATGTAAGCGGTACAGCGAAAGCGTTAAGTATTCCACC
TGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAGTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCCGCACAA
GCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTCAA
ACGCAGGGGGGAATATATATGAAAGTATATAGCTAGCAATAGTCACCTGCGAGGTGC
TGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGCCATAACGAGCG

CAACCCCTATGGACAGTTACTAACGGGTGAAGCCGAGGACTCTGTCGAGACTGCCG
GCGCAAGCCGCGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCG
GGGCGACACACGTGTTACAATGGCAGGTACAGAAGGCAGCCAGTCAGCAATGACGC
GCGAATCCCGAAAACCTGTCTCAGTTCGGATTGGAGTCTGCAACCCGACTCCATGAA
GCTGGATTTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCC
TTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGGAAGCCGGGAGTACCTGAAGCATGCAACCG
CAAGGAGCGTACGAAGGTAATAACCGTAACCTGGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCC
GTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACACCTCCTTT (SEQ ID NO: 18)

NB2-A14DS [*Clostridium*] aerotolerans

TTCCTTAGAAAGGAGGTGATCCAGCCGCACCTTCCGATACGGCTACCTTGTTACGAC
TTCACCCAGTTATCAGTCCCGCCTTCGGCAGCTCCCTCCTTRCGGTTGGGTCACTGA
CTTCGGGCGTTACCAACTCCCATGGTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAA
CGTATTCACCGCGACATTCTGATTCGCGATTACTAGCGATTCCAGCTTCATGTAGTC
GAGTTGCAGACTACAATCCGAAGTGAAGACGTTATTTTTGAGATTTGCTTAAGCTCAC
ACTCTCGCTTCCCTTTGTTTACGCCATTGTAGCACGTGTGTAGCCCAAGTCATAAGG
GGCATGATGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCCAGGTTATCCCTGGCAGTCTCTCC
AGAGTGCCCGACCGAATCGCTGGCTACTGAAGATAAGGGTTGCGCTCGTTGCGGGA
CTTAACCCAACATCTCACGACACGAGCTGACGACAACCATGCACCACCTGTCACCG
ATGCTCCGAAGAGAAGGYCCATTACRRACCGGTCATCGGGATGTCAAGACTTGGT
AAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCC
CGTCAATTCCTTTGAGTTTCATTCTTGCGAACGTACTCCCCAGGTGGAATACTTATTG
CGTTTTCGCGGCGGCACCGAAGAGCTGTGCTCCCCGACACCTAGTATTCATCGTTTACG
GCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGAGCCTCAACG
TCAGTTACTGTCCAGTAAGCCGCCTTCGCCACTGGTGTTCCTCCTAATATCTACGCAT
TTCACCGCTACACTAGGAATTCCGCTTACCTCTCCAGCACTCTAGCCAAACAGTTTC
AAAAGCAGTCCCGGGGTTGAGCCCCAGCCTTTCACCTTCTGACTTGCTTARCCGTCTA

CGCTCCCTTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCCCCCTACGTATTACCGCGG
CTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTTAGTCAGGTACCGTCATTTTCTTCCCTGC
TGATAGAGCTTTACATAACCGAAATACTTCTTCACTCACGCGGGCGTCGCTGCATCAGG
GTTTCCCCCATTGTGCAATATTCCCCTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGGCCGTGT
CTCAGTCCCAATGTGGCCGTTACCCTCTCAGGCCGGCTATGGATCGTCGCCTTGGT
AGGCCGTTACCCTGCCAACTAGCTAATCCAACGCGGGTCCATCTCACACCGATAAAT
CTTTTCCGTCCGGGCCATGCGGCCCTAGCGGGTTATGCGGTATTAGCGGTCGTTTCC
AACTGTTATCCCCCTGTGTGAGGCAGGTTACCCACGCGTACTCACCCGTCCGCCAC
TAAGTCGCAAGAGAAATCATCCGAAGAATCAATCTCAAGCGCTTCGTTGACTTGCA
TGTGTTAAGCACGCCGCCAGCGTTCATCCTGAGCCAGGATCAAACCTCTCGATTAA

(SEQ ID NO: 19)

NB2-A15DCM *Bacteroides stercorisoris*

ATGAAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACACATGCA
AGTCGAGGGGCAGCATGACCTAGCAATAGGTTGATGGCGACCGGGCGCACGGGTGAG
TAACACGTATCCAACCTACCGGTTATTCCGGGATAGCCTTTCGAAAGAAAGATTAAT
ACCGGATAGTATAACGAGAAGGCATCTTCTTGTTATTAAGAATTTGATAACCGAT
GGGGATGCGTTCCATTAGTTTGTGGCGGGGTAACGGCCCACCAAGACATCGATGG
ATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGGAAGTCTGAGACACGGTCCAACTC
CTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGACGAGAGTCTGAACCAGCCA
AGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTGTAACTTCTTTTATATGGGAATAAA
GTGAGCCACGTGTGGCTTTTTGTATGTACCATACGAATAAGGATCGGCTAACTCCGT
GCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGATCCGAGCGTATCCGGATTTATTGGGTTTAA
AGGGAGCGTAGGCGGACTATTAAGTCAGCTGTGAAAGTTTGCGGCTCAACCGTAAA
ATTGCAGTTGATACTGGTCGTCTTGAGTGCAGTAGAGGTAGGCGGAATTCGTGGTGT
AGCGGTGAAATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTTACTGG
ACTGTAAGTACGCTGATGCTCGAAAGTGTGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCT

GGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTGGCGATATACAGCAAGCGGC
CAAGCGAAAGCATTAAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCA
AAGGAATTGACGGGGGCCCCGCACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTTCGATGATA
CGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCAAATGAATATAGTGGAAACATTATAG
CCGCAAGGCATTTGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGT
CGGCTTAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCTTATCTTTAGTTACTAACAGGTCATGCT
GAGGACTCTAGAGAGACTGCCGTCGTAAGATGTGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAA
ATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGGTACAGAA
GGCAGCTACACAGCGATGTGATGCTAATCCCAAAGCCTCTCTCAGTTCGGATTGGA
GTCTGCAACCCGACTCCATGAAGCTGGATTGCTAGTAATCGCGCATCAGCCACGGC
GCGGTGAATACGTTNCNGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGAAAGCCGG
GGGTACCTGAAGTCCGTAACCGCAAGGAG (SEQ ID NO: 20)

NB2-A20GAM Flavonifactor plautii

TATTGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCA
AGTCGAACGGGGTGCTCATGACGGAGGATTCGTCCAACGGATTGAGTTACCTAGTG
GCGGACGGGTGAGTAACGCGTGAGGAACCTGCCTTGGAGAGGGGGATAAACTCCG
AAAGGAGTGCTAATACCGCATGATGCAGTTGGGTGCGATGGCTCTGACTGCCAAAG
ATTTATCGCTCTGAGATGGCCTCGCGTCTGATTAGCTAGTAGGTGGGGTAACGGCCC
ACCTAGGCGACGATCAGTAGCCGGACTGAGAGGTTGACCGGCCACATTGGGACTGA
GACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGGGCAATGGGCGC
AAGCCTGACCCAGCAACGCCGCGTGAAGGAAGAAGGCTTTCGGGTGTAACTTCT
TTTGTGACGGGACGAAACAAATGACGGTACCTGACGAATAAGCCACGGCTAACTACG
TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTA
AAGGGCGTGTAGGCGGGATTGCAAGTCAGATGTGAAAACCTGGGGGCTCAACCTCCA
GCCTGCATTTGAAACTGTAGTTCTTGAGTGCTGGAGAGGCAATCGGAATTCCGTGTG
TAGCGGTGAAATGCGTAGATATACGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGATTGCTG

GACAGTAACTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACC
CTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGGATACTAGGTGTGGGGGGTCTGACCCCCTCCG
TGCCGCAGTTAACACAATAAGTATCCCACCTGGGGAGTACGATCGCAAGGTTGAAA
CTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGTATGTGGTTTAATTCGAA
GCAACGCGAAGAACCTTACCAGGGCTTGACATCCCCTAACGAAGCAGAGATGCAT
TAGGTGCCCTTCGGGGAAAGTGGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGT
CGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTGTTAGTTGCTACG
CAAGAGCACTCTAGCGAGACTGCCGTTGACAAAACGGAGGAAGGTGGGGACGACG
TCAAATCATCATGCCCTTATGTCCTGGGCCACACACGTACTIONACAATGGTGGTTAAC
AGAGGGAGGCAAAAACCGCGAGGTGGAGCAAATCCCTAAAAGCCATCCCAGTTCGG
ATTGCAGGCTGAAACCCGCCTGTATGAAGTTGGAATCGCTAGTAATCGCGGATCAG
CATGCCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGAGA
GTCGGGAACACCCGAAGTCCGTAGCCTAACCG (SEQ ID NO: 21)

NB2-A3NA *Dorea longicatena*

GCATGGTACAGTGGTAAAACTCCGGTGGTATGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGG
TAGTTGGTGGGGTAACGGCCTACCAAGCCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGT
GACCGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGG
GGAATATTGCACAATGGAGGAACTCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAAGGATGAAG
TATTTCCGGTATGTAACTTCTATCAGCAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAG
AAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTA
TCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGCACGGCAAGCCAGATGTGAAA
GCCCCGGGCTCAACCCCGGGACTGCATTTGGAAGTCTGAGCTAGAGTGTCCGGAGA
GGCAAGTGGAAATTNCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGCTTGCTGGACGATGACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGA
GCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGACTGCTAGGTGT
CGGGTGGCAAAGCCATTCGGTGCCGCAGCTAACGCAATAAGCAGTCCACCTGGGGA

GTACGTTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGG
AGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCTGATCTTGACATCCCGA
TGACCGCTTCGTAATGGAAGNTTTTCTTCGGAACATCGGTGACAGGTGGTGCATGGT
TGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCT
ATCTTCAGTAGCCAGCAGGTTAAGCTGGGCACTCTGGAGAGACTGCCAGGGATAAC
CTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATNACCAGGGCTACA
CACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGAGACGCGAACTCGCGAGGGTAAGCAAATCT
CAAAAATAACGTCTCAGTTCGGATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAA
TCGCTAGTAATCGCAGATCAGAATGCTGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACAC
ACCGCCCGTCACACCATGGGAGTCAGTAACGCCCGAAGTCAGTGACCCAACCGTAA
GGAGGGAGCTGCCGAAGGTGGGACCGATAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAG
CCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 22)

NB2-A5TSAB *Blautia stercoris*

TTCGCTTCCCTCTGTTTACGCCATTGTAGCACGTGTGTAGCCCAAATCATAAGGGGC
ATGATGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCCAGGTTATCCCTGGCAGTCTCCTCAGA
GTGCCACCATTACATGCTGGCTACTGGGGATAGGGGTTGCGCTCGTTGCGGGACTT
AACCAACATCTCACGACACGAGCTGACGACAACCATGCACCACCTGTCTTGCCTGT
CCCGAAGGAAAGGTGACGTTACTACCGGTCAGGCAGATGTCAAGACTTGGTAAGG
TTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCCGTCA
ATTCCTTTGAGTTTCATTCTTGCGAACGTA CTCCCAGGTGGAATACTTAATGCGTTT
GCGGCGGCACCGAAGAGCTGTGCTCCCCGACACCTAGTATTCATCGTTTACGGCGTG
GACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGAGCCTAACGTCAGTT
ACCGTCCAGTAAGCCGCCTTCGCCACTGGTGTTCCTCCTAATATCTACGCATTTACC
GCTACACTAGGAATTCCGCTTACCCCTCCGGCACTCAAGCTTAACAGTTTCCAATGC
AGTCCCGGGGTTAAGCCCCAGCCTTTCACATCAGACTTGTTATGCCGTCTACGCTCC
CTTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCCCCCTACGTATTACCGCGGCTGCTG

GCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTTAGTCAGGTACCGTCATTTTCTTCCCTGCTGATAG
AAGTTTACATAACCGAGATACTTCTTCTTCACGCGGGCGTCGCTGCATCAGGGTTTCC
CCCATTGTGCAATATTCCCCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGGCCGTGTCTCAG
TCCCAATGTGGCCGTTACCCCTCTCAGGCCGGCTATGGATCGTCGCTTTGGTAGGCC
GTTACCCTGCCAACTGGCTAATCCAACGCGGGTCCATCTTATAACCACCTCAGTTTTTC
ACACCGGGCCATGCGGCCCTGTGCGCTTATGCGGTATTAGCAGCCATTTCTGACTGT
TATCCCCCTGTATAAGGCAGGTTACCCACGCGTACTCACCCGTCCGCCACTAGGAT
TAAATCAAATCTGCCGAAGCTTCAATAAAATAATCCCCGTTGACTTGCATGTGTTA
AGCACGCCGCCAGCGTTCATCCTGAGCCAGGATCAAACCTCTCTGATAAAGTTTGATG
TCTCAAGACAACCAACTAGCTTAGTTATCTCTCGTCATTACTGTTTTAAAGTTCATTC
TTCCGAATGTGATTGTAAAAGAATTTTCGAGAATCGTATGTGTTTCACTGTTTAGTTA
TCAATGTTTATTGCTTTTTTACTGTCTCTCGACAGCTTATTTACTTTACCACATCTTTTT
TTGTTTGTCAACAACCTTTTTTGAAGTTTTTCAAACCTTTTTTTCCGAAGATGAAGTTT
GTCATCCGTGTTGACGACTTGACTACTTTATCATAGATAAGTCAGTTTGTCAACAGG
(SEQ ID NO: 23)

NB2-B11FAA *Bifidobacterium longum*

GTGGAGGGTTCGATTCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGGCGTGCTTAACACATGCA
AGTCGAACGGGATCCATCAGGCTTTGCTTGGTGGTGAGAGTGGCGAACGGGTGAGT
AATGCGTGACCGACCTGCCCCATACACCGGAATAGCTCCTGGAAACGGGTGGTAAT
GCCGGATGCTCCAGTTGATCGCATGGTCTTCTGGGAAAGCTTTCGCGGTATGGGATG
GGGTCGCGTCCTATCAGCTTGACGGCGGGGTAACGGCCACCGTGGCTTCGACGGG
TAGCCGGCCTGAGAGGGCGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCACAGACTCC
TACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCGAC
GCCGCGTGAGGGATGGAGGCCTTCGGGTGTAAACCTCTTTTATCGGGGAGCAAGC
GAGAGTGAGTTTACCCGTTGAATAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGG
TAATACGTAGGGTGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGC

GGTTCGTCGCGTCCGGTGTGAAAGTCCATCGCTTAACGGTGGATCCGCGCCGGGTAC
GGGCGGGCTTGAGTGCGGTAGGGGAGACTGGAATTCCCAGGTGTAACGGTGAATGT
GTAGATATCGGGAAGAACACCAATGGCGAAGGCAGGTCTCTGGGCCGTTACTGACG
CTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCC
GTAAACGGTGGATGCTGGATGTGGGGCCCGTTCCACGGGTTCGTGTCGGAGCTAA
CGCGTTAAGCATCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGAAATT
GACGGGGGCCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAG
AACCTTACCTGGGCTTGACATGTTCCCGACGGTTCGTAGAGATACGGCTTCCCTTCGG
GGCGGGTTCACAGGTGGTGCATGGTCGTCGTCAGCTCGTGTGTCGTGAGATGTTGGGT
AAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTCGCCCCGTGTTGCCAGCGGATTATGCCGGGAA
CTCACGGGGGACCGCCGGGGTTAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAGATCAT
CATGCCCTTACGTCCAGGGCTTACGCATGCTACAATGGCCGGTACAACGGGATGC
GACGCGGCGACGCGGAGCGGATCCCTGAAAACCGGTCTCAGTTCGGATCGCAGTCT
GCAACTCGACTGCGTGAAGGCGGAGTCGCTAGTAATCGCGAATCAGCAACGTCGCG
GTGAATGCGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTGGGCAG
CACCCGAAGCCGGTGGCCTAACCCCTTGTGGGATGGAGCCGTCTAAGGTGAGGCTC
GTGATTGGGACTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCAC
CTCCTTT (SEQ ID NO: 24)

NB2-A2FAA *Coproccoccus comes*

GAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGT
CGAACGAAGCACCTGGATTTGATTCTTCGGATGAAGATCCTTGTGACTGAGTGGCGG
ACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACTGCCTCATAACAGGGGGATAACAGTTAGAAAT
GACTGCTAATAACGCATAAGACCACAGGGTCGCATGACCTGGTGGGAAAACTCCG
GTGGTATGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGGTAGTTGGTGGGGTAACGGCCTACCA
AGCCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGACA
CGGCCCAAACCTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACC

CTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGCGAAGAAGTATTTTCGGTATGTAAAGCTCTATCA
GCAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCACCGGCTAAATACGTGCCAGC
AGCCGCGGTAATACGTATGGTGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGA
GCGTAGACGGCTGTGTAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGGGGCTCAACCCCGGGACTGC
TTTGAAACTATGCAGCTAGAGTGTTCGGAGAGGTAAGTGGAATTTCCAGTGTAGCG
GTGAAATGCGTAGATATTGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACGA
TGACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTA
GTCCACGCCGTAAACGATGACTACTAGGTGTTCGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCG
CAGCAAACGCAATAAGTAGTCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAAGAATGAAACTCAA
AGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAAC
GCGAAGAACCTTACCTGCTCTTGACATCCCGGTGACCGGCATGTAATGATGCCTTTT
CTTCGGAACACCGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATG
TTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCTTCAGTAGCCAGCATTTCGGGT
GGGCACTCTGGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCA
AATCATCATGCCCTTATGAGCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAA
GGGAAGCGAACCTGTGAGGGTAAGCAAATCTCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGATT
GTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGCAT
GTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTT
GGTAACGCCCGAAGTCAGTGACTCAACCGTAAGGAGAGAGCTGCCGAAGGTGGGAC
CGATAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATC
ACCTCCTTT (SEQ ID NO: 25)

NB2-B6CNA [Eubacterium] eligens

TTCCTTAGAAAGGAGGTGATCCAGCCGCACCTTCCGATACGGCTACCTTGTTACGAC
TTCACCCAGTTATCAAACCTGCCTTCGGCGGCTCCTTCTTTTCGTTAGGTCACCGACT
TCGGGCATTTTCGACTCCCATGGTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAACGT
ATTCACCGCAGCATTCTGATCTGCGATTACTAGCGATTCCAGCTTCATGTAGTCGAG

TTGCAGACTACAATCCGAACTGAGACGTTATTTTTGTGATTTGCTTGGCCTCACGACT
TCGCTTCACTTTGTTTACGCCATTGTAGCACGTGTGTAGCCCAAGTCATAAGGGGCA
TGATGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCCAGGTTATCCCTGGCAGTCTCCCTAGAG
TGCCCATCTTACTGCTGGCTACTAAGGATAGGGGTTGCGCTCGTTGCGGGACTTAAC
CCAACATCTCACGACACGAGCTGACGACAACCATGCACCACCTGTCTCCACTGTCCC
GAAGGAAAGGACACATTACTGTCCGGTCAGTGGGATGTCAAGACTTGGTAAGGTTC
TTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCCGTCAATT
CCTTTGAGTTTCATTCTTGCGAACGTA CTCCCCAGGTGGAATACTTATTGCGTTTGCT
GCGGCACCGAAGCCCTTATGGGCCCCGACACCTAGTATTCATCGTTTACGGCGTGGA
CTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGAGCCTCAGTGTGAGTTAC
AGTCCAGTGAGCCGCCTTCGCCACTGGTGTTCCCTCCTAATATCTACGCATTTACCGC
TACACTAGGAATTCCACTCACCCCTCCTGCACTCCAGCCTTACAGTTTCAAAGCAG
TTCCGGGGTTGAGCCCCGGATTTTCACTTCTGACTTGCATGGCCACCTACACTCCCTT
TACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCTCCATACGTATTACCGCGGCTGCTGGCA
CGTATTTAGCCGGAGCTTCTTAGTCAGGTACCGTCACTATCTTCCCTGCTGATAGAG
CTTTACATAACGAATTACTTCTTCACTCACGCGGCGTCGCTGCATCAGAGTTTCCTCC
ATTGTGCAATATTCCCCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGGCCGTGTCTCAGTCC
CAATGTGGCCGGTCACCCTCTCAGGTCGGCTACTGATCGTCGCCTTGGTGGGCTGTT
ATCTCACCAACTAGCTAATCAGACGCGGGTCCATCTTATAACCACCGGAGTTTTTTCAC
ACCATGTCATGCAACATTGTGCGCTTATGCGGTATTACCAGCCGTTTCCAGCTGCTA
TCCCCAGTACAAGGCAGGTTACCCACGCGT TACTCACCCGTCCGCCACTCAGTCAT
AAAGAACTTCAAACCGAAGTAATCCGTTCTAAATGCTTCGTTTCGACTTGCATGTGTT
AAGCACGCCGCCAGCGTTCATCCTGAGCCAGGATCAA ACTCTCATA (SEQ ID NO: 26)

NB2-BAERMRS02 *Lactobacillus paracasei*

CCAAGGCGATGATACGTAGCCGAACTGAGAGGTTGATCGGCCACATTGGGACTGAG
ACACGGCCCAA ACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCACAATGGACGCA

AGTCTGATGGAGCAACGCCGCGTGAGTGAAGAAGGCTTTCGGGTCGTAAAACCTCTG
TTGTTGGAGAAGAATGGTCGGCAGAGTAACTGTTGNCGNCGTGACGGTATCCAACC
AGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCG
TTATCCGGATTTATTGGGCGTAAAGCGAGCGCAGGCGGTTTTTTAAGTCTGATGTGA
AAGCCCTCGGCTTAACCGAGGAAGCGCATCGGAAACTGGGAAACTTGAGTGCAGAA
GAGGACAGTGGA ACTCCATGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATATGGAAGAACAC
CAGTGGCGAAGGCGGCTGTCTGGTCTGTA ACTGACGCTGAGGCTCGAAAGCATGGG
TAGCGAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCATGCCGTA AACGATGAATGCTAGGT
GTTGGAGGGTTTCCGCCCTTCAGTGCCGCAGCTAACGCATTAAGCATTCCGCCTGGG
GAGTACGACCGCAAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGT
GGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCTT
TTGATCACCTGAGAGATCAGGTTTCCCCTTCGGGGGCAA AATGACAGGTGGTGCATG
GTTGTCGTCAGCTCGTGTGTCGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCC
TTATGACTAGTTGCCAGCATTTAGTTGGGCACTCTAGTAAGACTGCCGGTGACAAAC
CGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCCTTATGACCTGGGCTACAC
ACGTGCTACAATGGATGGTACAACGAGTTGCGAGACCGCGAGGTCAAGCTAATCTC
TTAAAGCCATTCTCAGTTCGGACTGTAGGCTGCAACTCGCCTACACGAAGTCGGAAT
CGCTAGTAATCGCGGATCAGCACGCCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACA
CCGCCCGTCACACCATGAGAGTTTGTAACACCCGAAGCCGGTGGCGTAACCCTTTTA
GGGAGCGAGCCGTCTAAGGTGGGACAAATGATTAGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAG
CCGTAGGAGAACCTGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 27)

NB2-B13CNA [*Clostridium*] oroticum

CCTTAGAAAGGAGGTGATCCAGCCGCACCTTCCGATACGGCTACCTTGTTACGACTT
CACCCCAGTTATCGGTCCCACCTTCGGCAGCTCCCTCCTTGC GGTTGGGTCACTGACT
TCGGGCGTTACCAACTCCCATGGTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAACG
TATTCACCGCGACATTCTGATTCGCGATTACTAGCGATTCCAGCTTCATGTAGTCGA

GTTGCAGACTACAATCCGAAGTGGAGACGTTATTTTTGAGATTTGCTTACCCTCGCAG
GCTCGCTTCCCTTTGTTTACGCCATTGTAGCACGTGTGTAGCCCTGCTCATAAGGGGC
ATGATGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCCAGGTTATCCCTGGCAGTCTCTCTAGA
GTGCCCCGGCCRWACCGCTGGCTACTAAAGATAGGGGTTGCGCTCGTTGCGGGACTT
AACCCAACATCTCACGACACGAGCTGACGACAACCATGCACCACCTGTCATCCCTGT
CCCGAAGGAAAGGCAACATTACTTGCCGGTCAGGGAGATGTCAAGAGCAGGTAAGG
TTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCCGTCA
ATTCCTTTGAGTTTCATTCTTGCGAACGTA CTCCCCAGGTGGACTACTTATTGCGTTG
GCTGCGGCACCGAATAGCTCTGCTACCCGACACCTAGTAGTCATCGTTTACGGCGTG
GACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGAGCCTCAACGTCAGT
CATCGTCCAGCAAGCCGCCTTCGCCACTGGTGTTCCTCCTAATATCTACGCATTTAC
CGCTACACTAGGAATTCCTTGCCTCTCCGACACTCTAGTTCGACAGTTTCCAATG
CAGTCCCAGGGTTGAGCCCTGGCCTTTCACATCAGACTTGCCATACCGTCTACGCTC
CCTTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCCCCCTACGTATTACCGCGGCTGCT
GGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTTAGTCAGGTACCGTCATTTTCTTCCCTGCTGATA
GAAGTTTACATAACCGAAATACTTCATCCTTCACGCGGGCGTCGCTGCATCAGGGTTTC
CCCCATTGTGCAATATTCCCCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGGCCGTGTCTCA
GTCCCAATGTGGCCGGTCACCCTCTCAGGTTCGGCTACTGATCGTCGCCTTGGTAGGC
CGTTACCCACCAACYAGCTAATCAGACGCGGGTCCATCTCATAACCACCGGAGTTTT
TACCCCTGCACCATGCGGTGCTGTGGTCTTATGCGGTATTAGCAGYCATTCTAACT
GTTATCCCCCTGTATGAGGCAGGTTACCCACGCGTTACTCACCCGTCCGCCACTCAG
TCACAAAAGTCTTCATCCGAAGAATCAA ACTTAAGTGCTTCGTTGACTTGCATGTG
TTAAGCACGCCGCCAGCGTTCATCCTGAGCCAGGATCAA ACTCTCGT (SEQ ID NO:
28)

NB2-B15DCM *Dorea formicigenerans*

TTAAACGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATG
CAAGTCGAGCGAAGCACTTAAGTTCGATTCTTCGGATGAAGACTTTTGTGACTGAGC
GGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACCTGCCTCATAACAGGGGGATAACAGTTA
GAAATGGCTGCTAATAACCGCATAAGACCACAGTACTGCATGGTACAGTGGTAAAAA
CTCCGGTGGTATGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGGTAGTTGGTGAGGTAACGGCCC
ACCAAGCCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGA
GACACGGCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGA
AAGCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAAGGATGAAGTATTTCCGGTATGTAACTTCT
ATCAGCAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGC
CAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAA
GGGAGCGTAGACGGCTGTGCAAGTCTGAAGTGAAAGGCATGGGCTCAACCTGTGGA
CTGCTTTGGAACTGTGCAGCTAGAGTGTCGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGCGGAAGGCGGCTTACTGGA
CGATGACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTG
GTAGTCCACGCCGTAAACGATGACTGCTAGGTGTCCGGTAGCAAAGCTATTCGGTG
CCGCAGCTAACGCAATAAGCAGTCCACCTGGGGAGTACGTTCCGCAAGAATGAACT
CAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGC
AACGCGAAGAACCTTACCTGATCTTGACATCCCGATGACCGCTTCGTAATGGAAGCT
TTTCTTCGGAACATCGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAG
ATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCTTCAGTAGCCAGCATTAA
GATGGGCACTCTGGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGT
CAAATCATCATGCCCTTATGACCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACA
AAGGGAAGCAGAGCCGCGAGGCCGAGCAAATCTCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGA
TTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCAGATCAGAA
TGCTGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGT
CAGTAACGCCCGAAGTCAGTGACCCAACCGAAAGGAGGGAGCTGCCGAAGGTGGG

ACCGATAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGA
TCACCTCCTTTCT (SEQ ID NO: 29)

NB2-BBHI1 *Escherichia coli*

ACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAAC
TACTGGAAACGGTAGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTT
CGGGCCTCTTGCCATCGGATGTGCCAGATGGGATTAGCTAGTAGGTGGGGTAACG
GCTCACCTAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACACTGGAA
CTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGG
GCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAAG
TACTTTCAGCGGGGAGGAAGGGAGTAAAGTTAATACCTTTNCTCATTGACGTTACCC
GCAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGCA
AGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTTTGTAAAGTCAGA
TGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATCTGATACTGGCAAGCTTGAGTCT
CGTAGAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGA
ATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCCCTGGACGAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCG
TGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAACGATGTCGACT
TGGAGGTTGTGCCCTTGAGGCGTGGCTTCCGGAGCTAACGCGTTAAGTCGACCGCCT
GGGGAGTACGGCCGCAAGGTTAAACTCAAATGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGC
GGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGTCTTGACAT
CCACNGAANTTTNCAGAGATGAGAATGTGCCTTCGGGAACNGTGAGACAGGTGCTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTTGTGAAATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTTATCCTTTGTTGCCAGCGGTCCGGCCGGGAACTCAAAGGAGACTGCCAGTGA
TAAACTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGGCCCTTACGACCAGGGC
TACACACGTGCTACAATGGCGCATACAAAGAGAAGCGACCTCGCGAGAGCAAGCGG
ACCTCATAAAGTGCGTCGTAGTCCGGATTGGAGTCTGCAACTCGACTCCATGAAGTC
GGAATCGCTAGTAATCGTGGATCAGAATGCCACGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGT

ACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTGGGTTGCAAAGAAGTAGGTAGCTTAACC
TTCGGGAGGGCGCTTACCACTTTGTGATTCATGACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGT
AACCGTAGGGGAACCTGCGGTTGGATCACCTCCTT (SEQ ID NO: 30)

NB2-B9DCM *Anaerostipes hadrus*

ATGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAA
GTCGAACGAAGCGCCTTATTTGATTTTCTTCGGAAGTGAAGATTTGGTGACTGAGTG
GCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACCTGCCCTGTACAGGGGGATAACAATCAG
AAATGACTGCTAATACCGCATAAGACCACAGCACCGCATGGTGCAGGGGTAAAAAC
TCCGGTGGTACAGGATGGACCCGCGTCTGATTAGCTGGTTGGTGAGGTAACGGCTCA
CCAAGGCGACGATCAGTAGCCGGCTTGAGAGAGTGAACGGCCACATTGGGACTGAG
ACACGGCCCAAACCTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGGA
ACCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCCGGTATGTAAAGCTCTAT
CAGCAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCA
GCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGAATTACTGGGTGTAAAGG
GTGCGTAGGTGGTATGGCAAGTCAGAAGTGAAAACCCAGGGCTTAACTCTGGGACT
GCTTTTGAAACTGTCAGACTGGAGTGCAGGAGAGGTAAGCGGAATTCCTAGTGTAG
CGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACATCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGAC
TGAAACTGACACTGAGGCACGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGG
TAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTCGGGGCCGTAGAGGCTTCGGTGC
CGCAGCCAACGCAATAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAAGAATGAAACTC
AAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCA
ACGCGAAGAACCTTACCTGGTCTTGACATCCTTCTGACCGGTCCTTAACCGGACCTT
TCCTTCGGGACAGGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCTGAGA
TGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATCTTTAGTAGCCAGCATTAAAG
GTGGGCACTCTAGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGACGACGTC
AAATCATCATGCCCCTTATGACCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAG

AGGGAAGCAGCCTCGTGAGAGTGAGCAAATCCCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGAT
TGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAAT
GTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTC
AGTAACGCCCGAAGTCAGTGACCCAACCGTAAGGAGGGAGCTGCCGAAGGCGGGA
CCGATAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGAT
CACCTCCTTT (SEQ ID NO: 31)

NB2-B9FAA *Blautia luti*

GTTGGTGGGGTAACGGCCACCAAGGCGACGATCCATAGCCGGCCTGAGAGGGTGA
ACGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGG
AATATTGCACAATGGGGGAAACCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAAGGAAGAAGTA
TCTCGGTATGTAACTTCTATCAGCAGGGAAGATAGTGACGGTACCTGACTAAGAA
GCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATC
CGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTGTGGCAAGTCTGATGTGAAAGG
CATGGGCTCAACCTGTGGACTGCATTGGAACTGTCATACTTGAGTGCCGGAGGGGT
AAGCGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTG
GCGAAGGCGGCTTACTGGACGGTAACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCA
AACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTCCG
GGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTA
CGTTCGCAAGAATGAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGC
ATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAAATCTTGACATCCCTCTGA
CCGGTCTTTAATCGGACCTTCTCTTCGGAGCAGAGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGT
CGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATC
CTCAGTAGCCAGCATTAAAGGTGGGCACTCTGGGGAGACTGCCAGGGATAACCTGG
AGGAAGGCGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGATTTGGGCTACACACG
TGCTACAATGGCGTAAACAAAGGGAAGCGAGATCGTGAGATGGAGCAAATCCCAA
AAATAACGTCCCAGTTCGGACTGTAGTCTGCAACCCGACTACACGAAGCTGGAATC

GCTAGTAATCGCGGATCAGAATGCCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACAC
CGCCCGTCACACCATGGGAGTCAGTAACGCCCGAAGTCAGTGACCTAACTGCAAAG
AAGGAGCTGCCGAAGGCGGGACCGATGACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCC
GTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCAC (SEQ ID NO: 32)

NB2-A7D5 [*Clostridium*] *scindens*

AACGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCCTAACACATGCA
AGTCGAACGAAGCGCTTCCGCCTGATTTTCTTCGGAGATGAAGGCGGCTGCGACTGA
GTGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGCAACCTGCCTTGCACTGGGGGATAACAGC
CAGAAATGGCTGCTAATACCGCATAAGACCGAAGCGCCGCATGGCGCAGCGGCCAA
AGCCCCGGCGGTGCAAGATGGGCCCGCGTCTGATTAGGTAGTTGGCGGGGTAAACGG
CCCACCAAGCCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGAC
TGAGACACGGCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGG
GGAAACCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAAGGATGAAGTATTTCCGGTATGTAAACT
TCTATCAGCAGGGAAGAAGATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACG
TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGT
AAAGGGAGCGTAGACGGCGATGCAAGCCAGATGTGAAAGCCCCGGGGCTCAACCCC
GGGACTGCATTTGGAAGTGCCTGGCTGGAGTGTCGGAGAGGCAGGCGGAATTCCTA
GTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTG
CTGGACGATGACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATA
CCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGACTACTAGGTGTCGGGTGGCAAGGCCATTC
GGTGCCGCAGCAAACGCAATAAGTAGTCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAAGAATGA
AACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTTCG
AAGCAACGCGAAGAACCTTACCTGATCTTGACATCCCGATGCCAAAGCGCGTAACG
CGCTCTTTCTTCGGAACATCGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTC
GTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATCTTCAGTAGCCAGCA
TTCCGGATGGGCACTCTGGAGAGACTGCCAGGGACAACCTGGAGGAAGGTGGGGAT

GACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTA
AACAAAGGGAGGCGAACCCGCGAGGGTGGGCAAATCCCAAAAATAACGTCTCAGTT
CGGATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATC
AGAATGTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGG
GAGTCAGTAACGCCCGAAGCCGGTGACCCAACCCGCAAGGGAGGGAGCCGTCGAA
GGTGGGACCGATAACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCG
GCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 33)

NB2-B10MRS Eubacterium desmolans

TTTAGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCCTAACACATGCA
AGTCGAACGGAGTCGTTTTGGAAAATCCTTCGGGATTGGAATTCTCGACTTAGTGGC
GGACGGGTGAGTAACGCGTGAGCAATCTGCCTTTAAGAGGGGGATAACAGTCGGAA
ACGGCTGCTAATACCGCATAAAGCATTGAATTCGCATGTTTTCGATGCCAAAGGAGC
AATCCGCTTTTAGATGAGCTCGCGTCTGATTAGCTAGTTGGTGGGGTAACGGCCCAC
CAAGGCGACGATCAGTAGCCGGACTGAGAGGTTGAACGGCCACATTGGGACTGAGA
CACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCGCAATGGGGGAAA
CCCTGACGCAGCAACGCCGCGTGATTGAAGAAGGCCTTCGGGTGTAAAGATCTTTA
ATCAGGGACGAAAAATGACGGTACCTGAAGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCA
GCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGG
GCGCGCAGGCGGGCCGGCAAGTTGGAAGTGAAATCCGGGGGCTTAACCCCCGAAC
GCTTTCAAACTGCTGGTCTTGAGTGATGGAGAGGCAGGCGGAATTCGTGTGTAGC
GGTGAAATGCGTAGATATACGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTGCTGGACA
TTAACTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGT
AGTCCACGCCGTAAACGATGGATACTAGGTGTGGGAGGTATTGACCCCTTCCGTGCC
GCAGTTAACACAATAAGTATCCCACCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGTTGAAACTCA
AAGGAATTGACGGGGGCCCCGCACAAGCAGTGGAGTATGTGGTTTAATTCGAAGCAA
CGCGAAGAACCTTACCAGGCCTTGACATCCCGATGACCGGCTTAGAGATAAGCCTTC

TCTTCGGAGCATCGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCTGTGAGAT
 GTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTACGGTTAGTTGATACGCAAGATCA
 CTCTAGCCGGACTGCCGTTGACAAAACGGAGGAAGGTGGGGACGACGTCAAATCAT
 CATGCCCTTATGGCCTGGGCTACACACGTAACAATGGCAGTCATACAGAGGGA
 AGCAAAATCGCGAGGTGGAGCAAATCCCTAAAAGCTGTCCCAGTTCAGATTGCAGG
 CTGCAACCCGCCTGCATGAAGTCGGAATTGCTAGTAATCGCGGATCAGCATGCCGC
 GGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGAGAGCCGTCAA
 TACCCGAAGTCCGTAGCCTAACCGCAAGGAGGGCGCGGCCGAAGGTAGGGGTGGTA
 ATTAGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTC
 CTTT (SEQ ID NO: 34)

NB2-B19DCM *Faecalibacterium prausnitzii*

AGAAAGGAGGTGATCCAGCCGCAGGTTCTCCTACGGCTACCTTGTTACGACTTCACC
 CCAATCACCAGTTTTACCTTCGGCGGGCCTCCTTGCGGTTAGACTACCGACTTCG
 GGTCCCCCGGCTCTCATGGTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGGGAACGTATT
 CACCGTGGCATGCTGATCCACGATTACTAGCAATTCCGACTTCGTGCAGGCGAGTTG
 CAGCCTGCAGTCCGAACCTGGGACGTTGTTTCTGAGTTTTGCTCCACCTCGCGGTCTTG
 CTTCTCTTTGTTTAAACGCCATTGTAGTACGTGTGTAGCCCAAGTCATAAAGGGCATG
 ATGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCCGTTTTGTCAACGGCAGTCCTGCCAGAGTC
 CTCTTGCGTAGTAACTGACAGTAAGGGTTGCGCTCGTTGCGGGACTTAACCCAACAT
 CTCACGACACGAGCTGACGACAACCATGCACCACCTGTCTCCTTGCTCCGAAGAGA
 AAACATATTTCTATGTGCGTCGCAGGATGTCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTG
 CGTCGAATTAACCACATACTCCACTGCTTGTGCGGGCCCCGTCAATTCCTTTGAG
 TTTCAACCTTGCGGTCGTACTIONCCCCAGGTGGATTACTTATTGTGTTAACTGCGGCACT
 GAAGGGGTCAATCCTCCAACACCTAGTAATCATCGTTTACGGTGTGGACTACCAGGG
 TATCTAATCCTGTTTGCTACCCACACTTTCGAGCCTCAGCGTCAGTTGGTGCCCAGTA
 GGCCGCCTTCGCCACTGGTGTTCCTCCCGATATCTACGCATTCCACCGCTACACCGG

GAATTCCGCCTACCTCTGCACTACTCAAGAAAAACAGTTTTGAAAGCAGTTTATGGG
TTGAGCCCATAGATTTCACTTCCAACCTTGTCTTCCCGCCTGCGCTCCCTTTACACCCA
GTAATTCCGGACAACGCTTGTGACCTACGTTTTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTA
GCCGTCACTTCCTTGTTGAGTACCGTCATTATCTTCCTCAACAACAGGAGTTTACAAT
CCGAAGACCTTCTTCCTCCACGCGGCGTCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGTGCA
ATATTCCCCTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGGCGTGTCTCAGTCCAATGTGG
CCGTTCAACCTCTCAGTCCGGCTACCGATCGTTGCCTTGGTGGGCCATTACCTCACC
AACTAGCTAATCGGACGCGAGGCCATCTCAAAGCGGATTGCTCCTTTTCCCTCTGGT
CGATGCCGACCTGTGGGCTTATGCGGTATTAGCAGTCGTTTCCAACCTGTTGTCCCCCT
CTTTGAGGCAGGTTCTCACGCGTTACTCACCCGTTCCGCACTCGCTYGAGAAAGCA
AGCTCTCTCTCGCTCGTTCGACTTGCATGTGTTAGGCGCGCCGCCAGCGTTCGTCTG
AGCCAGGATCAAACCTTTTATAAA (SEQ ID NO: 35)

NB2-A12BBE *Bacteroides ovatus*

CCGTGTCTCAGTTCCAATGTGGGGGACCTTCCTCTCAGAACCCTATCCATCGTTGTC
TTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACAACTAATGGAACGCATCCCCATCGATAACCG
AAATTCTTTAATAGTAAAACCATGCGGTTTTAATATACCATCGGATATTAATCTTTCT
TTCGAAAGGCTATCCCCGAGTTATCGGCAGGTTGGATACGTGTTACTCACCCGTGCG
CCGGTCGCCATCTTTAGTTTGCAAGCAAATAAAATGCTGCCCTCGACTTGCATGT
GTTAAGCCTGTAGCTAGCGTTCATCCTGAGCTATTAAAGAATTTTCGGTTATCGATGG
GGATGCGTTCCATTAGTTTGTGGCGGGGTAACGGCCACCAAGACAACGATGGAT
AGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGGAACCTGAGACACGGTCCAAACTCCT
ACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGGCGAGAGCCTGAACCAGCCAA
GTAGCGTGAAGGATGAAGGCTCTATGGGTCGTAAACTTCTTTTATATGGGAATAAAG
TATTCCACGTGTGGAATTTTGTATGTACCATATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTG
CCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAA
GGGAGCGTAGGTGGATTGTTAAGTCAGTTGTGAAAGTTTTCGGCTCAACCGTAAAA

TTGCAGTTGAAACTGGCAGTCTTGAGTACAGTAGAGGTGGGCGGAATTCGTGGTGT
AGCGGTGAAATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTCACTAG
ACTGTCACTGACACTGATGCTCGAAAGTGTGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTG
GTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTTCGATATACAGTAAGCGGCC
AAGCGAAAGCATTAAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAA
AGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATAC
GCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCATTTGAATAATCTGGAAACAGGTTAGCC
GCAAGGCAAATGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTC
GGCTTAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCTTATCTTTAGTTACTAACAGGTTATGCTG
AGGACTCTAGAGAGACTGCCGTCGTAAGATGTGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAA
TCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGGTACAGAAG
GCAGCTACCTGGCGACAGGATGCTAATCCCAAAAACCTCTCTCAGTTCGGATCGAA
GTCTGCAACCCGACTTCGTGAAGCTGGATTGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGC
GCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGAAAGCCGG
GGGTACCTGAAGTACGTAACCGCAAGGAGCGTCCTAGGGTAAAACCTGGTAATTGGG
GCT (SEQ ID NO: 36)

NB2-A13NA *Coprococcus catus*

ATGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAA
GTCGAACGGACGATGAAGAGCTTGCTTTTCAGAGTTAGTGGCGGACGGGTGAGTAA
CGCGTGGGTAACCTGCCTCATAACAGGGGGATAGCAGCTGGAAACGGCTGATAAAAC
CGCATAAGCGCACAGCATCGCATGATGCAGTGTGAAAAACTCCGGTGGTATGAGAT
GGACCCGCGTCTGATTAGCTGGTTGGTGAGGTAACGGCCCACCAAGGCGACGATCA
GTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCCAAACCTC
CTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACCCTGATGCAGCGA
CGCCGCGTGAAGGAAGAAGTATCTCGGTATGTAAACTTCTATCAGCAGGGAAGATA
ATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAAT

ACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGGGCGGCG
GAGCAAGTCAGAAGTGAAAGCCCGGGGCTCAACCCCGGGACGGCTTTTGAAACTGC
CCTGCTTGATTCAGGAGAGGTAAGCGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTA
GATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACTGACAATGACGCTG
AGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTA
AACGATGAATACTAGGTGTCGGGGCTCATAAGAGCTTCGGTGCCGCAGCAAACGCA
ATAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACG
GGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCT
TACCAGGCCTTGACATCCCGGTGACCGTCCCGTAATGGGGACCTCTCTTCGGAGCAC
CGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGT
CCCGCAACGAGCGCAACCCCTATGTTTCAGTAGCCAGCAGGTAAGCTGGGCACTCT
GGACAGACTGCCGGGGATAACCCGGAGGAAGGCGGGGATGACGTCAAATCATCAT
GCCCCTTACGGCCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGGGAAGCGA
GAGGGTGACCTGGAGCGAATCCCAAAAATAACGTCCAGTTCGGACTGTAGTCTGC
AACCCGACTACACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGCATGTCGCGGTG
AATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTTGGAAATGCC
CGAAGTCAGTGACCTAACCGCAAGGGAGGAGCTGCCGAAGGTGGAGCCGATGACTG
GGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTT
CTAAGGAA (SEQ ID NO: 37)

NB2-B16TSAB *Bifidobacterium adolescentis*

TGTGGAGGGTTCGATTCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCA
AGTCGAACGGGATCCCAGGAGCTTGCTCCTGGGTGAGAGTGGCGAACGGGTGAGTA
ATGCGTGACCGACCTGCCCCATACACCGGAATAGCTCCTGGAAACGGGTGGTAATG
CCGGATGCTCCAGTTGACCGCATGGTCCTCTGGGAAAGCTTTTGCGGTATGGGATGG
GGTCGCGTCCTATCAGCTTGATGGCGGGGTAACGGCCACCATGGCTTCGACGGGTA
GCCGGCCTGAGAGGGCGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCAGACTCCTA

CGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCGACGC
CGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTTACTGGGAGCAAGCCCT
TCGGGGTGAGTGTACCTTTCGAATAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCG
GTAATACGTAGGGTGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGG
CGGTTTCGTCGCGTCCGGTGTGAAAGTCCATCGCTTAACGGTGGATCCGCGCCGGGTA
CGGGCGGGCTTGAGTGCGGTAGGGGAGACTGGAATTCCCGGTGTAACGGTGGAATG
TGTAGATATCGGGAAGAACACCAATGGCGAAGGCAGGTCTCTGGGCCGTCACTGAC
GCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGC
CGTAAACGGTGGATGCTGGATGTGGGGACCATTCCACGGTCTCCGTGTCGGAGCCA
ACGCGTTAAGCATCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACCTCAAAGAAAT
TGACGGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAG
AACCTTACCTGGGCTTGACATGTTCCCGACAGCCCCAGAGATGGGGCCTCCCTTCGG
GGCGGGTTCACAGGTGGTGCATGGTTCGTCGTCAGCTCGTGTGTCGTGAGATGTTGGGTT
AAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTCGCCCTGTGTTGCCAGCACGTCGTGGTGGGAA
CTCACGGGGGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAGATCAT
CATGCCCCTTACGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAACGGGATGC
GACACCGCGAGGTGGAGCGGATCCCTTAAAACCGGTCTCAGTTCGGATTGGAGTCT
GCAACCCGACTCCATGAAGGCGGAGTCGCTAGTAATCGCGGATCAGCAACGCCGCG
GTGAATGCGTTCGCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTGGGTAGC
ACCCGAAGCCGGTGGCCCAACCTTTTGGGGGGAGCCGTCTAAGGTGAGACTCGTGA
TTGGGACTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCC
TTT (SEQ ID NO: 38)

NB2-B13DCM *Collinsella aerofaciens*

CGGAGAGTTCGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGCGCCTAACACATGCAA
GTCGAACGGCACCCACCTCCGGGTGGAAGCGAGTGGCGAACGGCTGAGTAACACGT
GGAGAACCTGCCCCCTCCCCGGGATAGCCGCCCGAAAGGACGGGTAATACCGGAT

ACCCCGGGGTGCCGCATGGCACCCCGGCTAAAGCCCCGACGGGAGGGGATGGCTCC
GCGGCCCATCAGGTAGACGGCGGGGTGACGGCCCACCGTGCCGACAACGGGTAGCC
GGGTTGAGAGACCGACCGGCCAGATTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGGAATCTTGCGCAATGGGGGGAACCCTGACGCAGCGACGCCGC
GTGCGGGACGGAGGCCTTCGGGTCGTAAACCGCTTTCAGCAGGGAAGAGTCAAGAC
TGTACCTGCAGAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTA
GGGGGCGAGCGTTATCCGGATTCATTGGGCGTAAAGCGCGCGTAGGCGGCCCGGCA
GGCCGGGGGTGGAAGCGGGGGGCTCAACCCCCGAAGCCCCGGAACCTCCGCGGC
TTGGGTCCGGTAGGGGAGGGTGGAAACACCCGGTGTAGCGGTGGAATGCGCAGATAT
CGGGTGGAAACACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTCTGGGCCGAGACCGACGCTGAGGCG
CGAAAGCTGGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCCAGCCGTAAACGA
TGGACGCTAGGTGTGGGGGACGATCCCCCGTGCCGCAGCCAACGCATTAAGCGT
CCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCG
CACAAGCAGCGGAGCATGTGGCTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGG
CTTGACATATGGGTGAAGCGGGGGAGACCCCGTGGCCGAGAGGAGCCATACAGGT
GGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAG
CGCAACCCCCGCCGCGTGTTGCCATCGGGTGTGCCGGAACCCACGCGGGACCGC
CGCCGTCAAGGCGGAGGAGGGCGGGGACGACGTCAAGTCATCATGCCCTTATGCC
CTGGGCTGCACACGTGCTACAATGGCCGGTACAGAGGGATGCCACCCCGCGAGGGG
GAGCGGATCCCGGAAAGCCGGCCCCAGTTCGGATTGGGGGCTGCAACCCGCCCCCA
TGAAGTCGGAGTTGCTAGTAATCGCGGATCAGCATGCCGCGGTGAATGCGTTCCCG
GGCCTTGTACACACCGCCCGTCACACCACCCGAGTCGTCTGCACCCGAAGTCGCCGG
CCCAACCGTCAAGGGGGGAGGCGCCGAAGGTGTGGAGGGTGAGGGGGGTGAAGTC
GTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTT (SEQ ID NO: 39)

GACTTCACCCCAATCATNGGCCCCANTTAGACAGCTGACTCCTAAAAGGTTATCTCA
CCGGCTTCGGGTGTTACCAACTTTCGTGGTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGG
GAACGTATTCACCGCAGTATGCTGACCTGCGATTACTAGCGATTCCAAC TTCACGTA
GGCGGGTTGCAGCCTACGATCCGAACTGGGGTCGGGTTTCTGGGATTTGCTCCACCT
CGCGGTTTCGCTGCCCTTTGTTGCCGACCATTGTAGTACGTGTGTAGCCCAAGACAT
AAGGGGCATGATGACTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCCAAGTTATCCCTGGCAGTC
TCCTATGAGTCCCCGCCTTTACGCGCTGGTAACATAGGATAGGGGTTGCGCTCGTTG
CGGGACTTAACCCAACATCTCACGACACGAGCTGACGACAGCCATGCACCACCTGT
TTTCGTGTCCCCGAAGGGAGGGACCTATCTCTAGGTCTTTCACTCAATGTCAAGCCT
TGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCGTCGAATTAACCACATACTCCACCGCTTGTGCGGG
CCCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCAATCTTGCGATCGTAGTCCCAGGCGGGATACTT
ATTGCGTTAACTCCGGCACAGAAGGGGTCGATACCTCCTACACCTAGTATCCATCGT
TTACGGCCAGGACTACCGGGGTATCTAATCCCGTTTGCTACCCTGGCTTTCGCATCTC
AGCGTCAGACACAGTCCAGAAAGGCGCCTTCGCCACTGGTGTTCCCTCCCAATATCTA
CGCATTTACCGCTACACTGGGAATTCCCCTTTCCTCTCCTGCACTCAAGACTTCCAG
TATCCAACGCCATACGGGGTTAAGCCCCGCATTTTCACGTCAGACTTAAAAGCCCGC
CTACATGCTCTTTACGCCAATAATTCCGGACAACGCTTGCCACCTACGTATTACCG
CGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGTGGCTTCCCTCGTTAGGTACCGTCAACACCATGA
CCTGTTTCGAACACGGTGCTTTCGTCCCTAACAACAGAGTTTTACAATCCGAAGACCT
TCATCACTCACGCGGCGTTGCTCCGTCAGACTTTCGTCCATTGCGGAAGATTCCCCA
CTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGGCCGTGTCTCAGTCCCAATGTGGCCGTTTCATCCT
CTCAGACCGGCTACTGATCATCGCCTTGGTGAGCCGTTACCCACCAACTAGCTAAT
CAGACGCGGGCCCATCTTCCAGCGATAGCTTGCAAGCAGAGGCCATCTTTCCTCCCT
CCTCCATGCGGAGGAGGGAGCACATTCGGTATTAGCATCCCTTTCGGAATGTTGTCC
CCAAC TGGAGGGCAGGTTGCCACGCGTTACTCACCCGTTGCCACTAAGA ACTTAC

CGAAATAAGTTCTCCGTTTCGACTTGCATGTGTTAAGCACGCCGCCAGCGTTCGTCCT
GAGCC (SEQ ID NO: 40)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую множество видов бактерий, состоящее из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости, по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий,

где виды бактерий, перечисленные в таблице 1, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

2. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий, указанных в Таблице 1,

и при необходимости, по меньшей мере, один дополнительный вид бактерий,

где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

3. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую множество видов бактерий, состоящее по меньшей мере из одного вида бактерий из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости, по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий,

где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

4. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий МЕТ-2А, перечисленных в Таблице 3, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий МЕТ-2А, перечисленных в Таблице 3,

и при необходимости, по меньшей мере один дополнительный вид бактерий,

где виды бактерий МЕТ-2А, перечисленные в Таблице 3, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

5. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий МЕТ-2В, перечисленных в Таблице 3, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий МЕТ-2В, перечисленных в Таблице 3,

и при необходимости, по меньшей мере один дополнительный вид бактерий,

где виды бактерий МЕТ-2В, перечисленные в Таблице 3, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

6. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 3, который присутствует в каждом из МЕТ-2, МЕТ-2А и МЕТ-2В, где совместно выбранная микробиота состоит из общего числа видов бактерий, перечисленных в Таблице 3, которые присутствуют в каждом из МЕТ-2, МЕТ-2А и МЕТ-2В,

и при необходимости, по меньшей мере один дополнительный вид бактерий,

где виды бактерий, присутствующие в каждом из МЕТ-2, МЕТ-2А и МЕТ-2В, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

7. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, содержащую по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий NB2В-20-GAM, NB2В-6-NA, NB2А-9-NA, 14 LG, NB2А-8-WC, NB2А-12-BBE, NB2А-3-NA, NB2А-17-FMU, NB2В-19-DCM, NB2В-10-FAA, NB2В- 26-FMU, приведенных в Таблице 1,

и при необходимости, по меньшей мере один дополнительный вид бактерий,

где виды бактерий NB2B-20-GAM, NB2B-6-CNA, NB2A-9-NA, 14 LG, NB2A-8-WC, NB2A-12-BBE, NB2A-3-NA, NB2A-17-FMU, NB2B -19-DCM, NB2B-10-FAA, NB2B-26-FMU, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

8. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов, где совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере 25% грамотрицательных видов бактерий.

9. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов, где совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере 50% грамположительных видов бактерий.

10. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов, где совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере 65% видов бактерий типа *Firmicutes*.

11. Безводная композиция по любому из предшествующих пунктов, где совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере 5% видов бактерий типа *Bacteroidetes*.

12. Безводная композиция по любому из предшествующих пунктов, где совместно выбранная микробиота содержит подгруппу, указанную в любой из Таблиц 3, 4 или 5 в отношении категории и/или функциональных свойств.

13. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов, где виды бактерий находятся в состоянии анабиоза.

14. Безводная композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающая фармацевтически приемлемый носитель.

15. Безводная композиция по п.14, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой целлюлозу.

16. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов, заключенная в капсулу.

17. Безводная композиция по п.16, заключенная в двойную капсулу.

18. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один дополнительный вид бактерий представляет собой вид рода *Acidaminococcus*.

19. Безводная композиция по п.18, где видами рода *Acidaminococcus* являются *Acidaminococcus intestini* или *Acidaminococcus fermentans*.

20. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая пребиотик.

21. Способ лечения субъекта-млекопитающего, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с дисбиозом, включающий введение терапевтически эффективного количества безводной композиции по любому из предыдущих пунктов субъекту-млекопитающему, где терапевтически эффективное количество улучшает относительные показатели микроорганизмов у субъекта-млекопитающего, таким образом обеспечивая лечение субъекта-млекопитающего.

22. Способ по п.21, где заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

23. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов, предназначенная для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где эффективное количество безводной композиции улучшает относительные показатели микроорганизмов, тем самым обеспечивая лечение заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом.

24. Способ по п.23, где заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

25. Безводная композиция по любому из предыдущих пунктов для применения в приготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где эффективное количество лекарственного средства улучшает относительные показатели микроорганизмов, таким образом обеспечивая лечение заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом.

26. Способ по п.25, где заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

27. Безводная композиция, содержащая множество видов бактерий, состоящее из

каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости, по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1:

(а) находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и

где безводную композицию при тестировании с помощью испытания на модели хемостата:

(b) суспендируют в первой питательной среде и культивируют для достижения стационарной фазы роста множества видов бактерий в первой питательной среде, причем относительное содержание множества видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде определяют как первое относительное содержание, и

(с) множество видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде подвергают воздействию неблагоприятных факторов, представляющих собой изменение по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата или загрязнения ксенобиотиками, и

множество видов бактерий проявляет устойчивость при воздействии неблагоприятных факторов, проявляющуюся в поддержании первого относительного содержания множества видов бактерий после воздействия неблагоприятных факторов.

28. Безводная композиция, содержащая множество видов бактерий, состоящее из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости, по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1:

(а) находятся в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и

где безводную композицию при тестировании с помощью анализа экосистемного выхода:

(b) суспендируют в первой питательной среде и культивируют для достижения стационарной фазы роста множества видов бактерий в первой питательной среде, причем относительное содержание множества видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде определяют как первое относительное содержание, и

(с) множество видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде подвергают воздействию неблагоприятных факторов, представляющих собой изменение по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата или ксенобиотического загрязнения,

и множество видов бактерий проявляет устойчивость при воздействии

неблагоприятных факторов, проявляющуюся в поддержании функционального выхода типов и количеств выбранных малых молекул, генерируемых множеством видов бактерий после воздействия неблагоприятных факторов.

29. Безводная композиция, содержащая множество видов бактерий, состоящее по меньшей мере из одного вида бактерий из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости, по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где по меньшей мере один бактериальный вид из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1,

(а) находится в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и

где безводную композицию при тестировании с помощью испытания на модели хемостата

(b) суспендируют в первой питательной среде и культивируют для достижения стационарной фазы роста множества видов бактерий в первой питательной среде, причем относительное содержание множества видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде определяют как первое относительное содержание, и

(с) множество видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде подвергают воздействию неблагоприятных факторов, представляющего собой изменение по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата или загрязнения ксенобиотиками, и

множество видов бактерий проявляет устойчивость при воздействии неблагоприятных факторов, проявляющуюся в поддержании первого относительного содержания множества видов бактерий после воздействия неблагоприятных факторов.

30. Безводная композиция, содержащая множество видов бактерий, состоящее по меньшей мере из одного вида бактерий из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере одного дополнительного вида бактерий, где по меньшей мере один бактериальный вид из каждого типа бактерий, перечисленных в Таблице 1,

(а) находится в порошковой форме, имеющей содержание влаги менее 5 масс.% в безводной композиции, и

где безводную композицию при тестировании с помощью анализа экосистемного выхода

(b) суспендируют в первой питательной среде и культивируют для достижения стационарной фазы роста множества видов бактерий в первой питательной среде, причем относительное содержание множества видов бактерий в стационарной фазе роста в первой

питательной среде определяют как первое относительное содержание, и

(с) множество видов бактерий в стационарной фазе роста в первой питательной среде подвергают воздействию неблагоприятных факторов, представляющих собой изменение по меньшей мере одного из типа субстрата, доступности субстрата или загрязнения ксенобиотиками, и множество бактериальных видов проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов, проявляющуюся в поддержании функционального выхода типов и количеств выбранных малых молекул, генерируемых множеством видов бактерий после воздействия неблагоприятных факторов.

31. Безводная композиция по любому из пп.27-30, где виды бактерий находятся в состоянии анабиоза.

32. Безводная композиция по любому из пп.27-31, дополнительно включающая фармацевтически приемлемый носитель.

33. Безводная композиция по п.32, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой целлюлозу.

34. Безводная композиция по любому из пп.27-33, заключенная в капсулу.

35. Безводная композиция по любому из пп.27-34, заключенная в двойную капсулу.

36. Безводная композиция по любому из пп.27-36, где по меньшей мере один дополнительный вид бактерий представляет собой вид рода *Acidaminococcus*.

37. Безводная композиция по п.36, где видом из рода *Acidaminococcus* является *Acidaminococcus intestini* или *Acidaminococcus fermentans*.

38. Безводная композиция по любому из пп.27-37, дополнительно включающая пребиотик.

39. Способ лечения субъекта-млекопитающего, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с дисбиозом, включающий введение терапевтически эффективного количества безводной композиции по любому из пп.27-38 субъекту-млекопитающему, где терапевтически эффективное количество улучшает относительные показатели микроорганизмов у субъекта-млекопитающего, тем самым обеспечивая лечение субъекта-млекопитающего.

40. Способ по п.39, где заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

41. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту для использования при лечении заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где совместно отобранная микробиота содержит множество видов бактерий, состоящих из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости, по меньшей мере один дополнительный вид бактерий,

где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

42. Безводная композиция, включающая совместно выбранную микробиоту, для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1,

и при необходимости, по меньшей мере один дополнительный вид бактерий,

где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме,

где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

43. Применение по любому из пп.41 или 42, где заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

44. Применение по любому из пп.41-43, где виды бактерий находятся в состоянии анабиоза.

45. Применение по любому из пп.41-44, где безводная композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

46. Применение по любому из пп.36-40, где фармацевтически приемлемым носителем является целлюлоза.

47. Применение по любому из пп.41-46, где безводная композиция заключена в

капсулу.

48. Применение по любому из пп.41-47, где безводная композиция заключена в двойную капсулу.

49. Применение по любому из пп.41-48, где по меньшей мере один дополнительный вид бактерий представляет собой вид рода *Acidaminococcus*.

50. Применение по п.49, где видом рода *Acidaminococcus* является *Acidaminococcus intestini* или *Acidaminococcus fermentans*.

51. Применение по любому из пп.41-50, где безводная композиция дополнительно содержит пребиотик.

52. Безводная композиция, содержащая совместно выбранную микробиоту для применения при приготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где совместно выбранная микробиота содержит множество видов бактерий, состоящее из каждого из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, и при необходимости по меньшей мере один дополнительный вид бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

53. Безводная композиция, содержащая совместно выбранную микробиоту, предназначенная для использования при приготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с дисбиозом, где совместно выбранная микробиота содержит по меньшей мере один из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1, где совместно выбранная микробиота состоит из видов бактерий, перечисленных в Таблице 1,

и при необходимости, по меньшей мере один дополнительный вид бактерий, где виды бактерий, перечисленные в Таблице 1, находятся в порошковой форме, где порошковая форма имеет содержание влаги в безводной композиции менее 5 масс.%, и

где совместно выбранная микробиота проявляет устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

54. Безводная композиция по любому из пп.52 или 53, где виды бактерий находятся в состоянии анабиоза.

55. Лекарственное средство по любому из пп.52-54, где безводная композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

56. Лекарственное средство по любому из пп.52-55, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой целлюлозу.

57. Лекарственное средство по любому из пп.52-56, где безводная композиция заключена в капсулу.

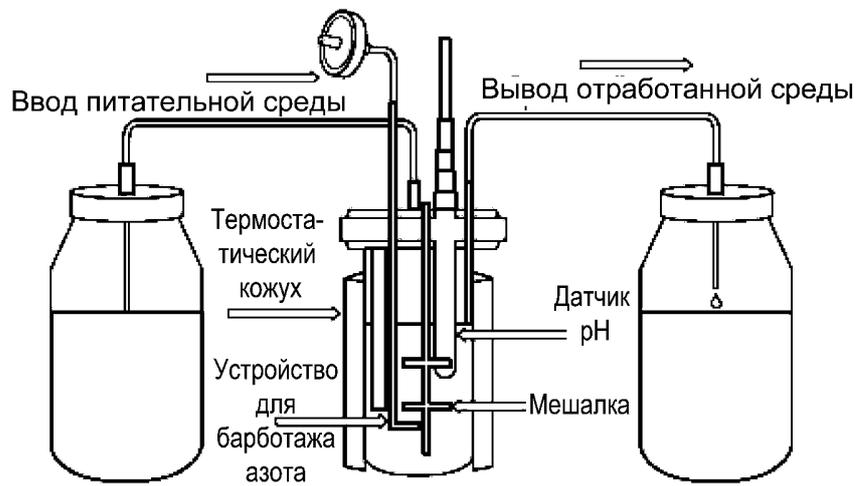
58. Лекарственное средство по любому из пп.52-57, где безводная композиция заключена в двойную капсулу.

59. Лекарственное средство по любому из пп.52-58, где по меньшей мере один дополнительный вид бактерий представляет собой вид рода *Acidaminococcus*.

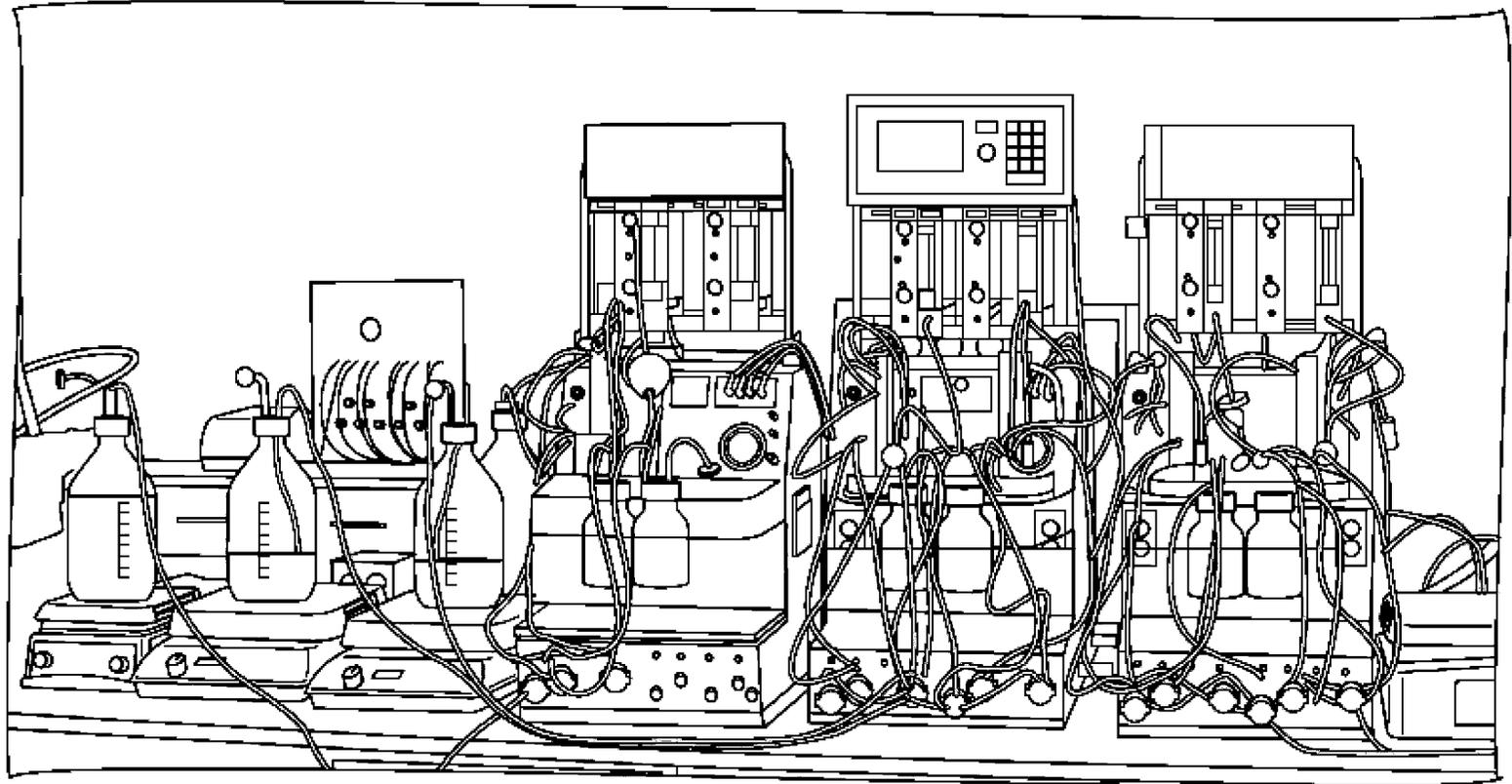
60. Лекарственное средство по п.59, в котором виды рода *Acidaminococcus* представляют собой *Acidaminococcus intestini* или *Acidaminococcus fermentans*.

61. Лекарственное средство по любому из пп.52-60, где безводная композиция дополнительно содержит пребиотик.

62. Лекарственное средство по любому из пп.52-61, где заболевание или расстройство, связанное с дисбиозом, представляет собой инфекцию *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК) или спастический колит, идиопатический язвенный колит, слизистый колит, коллагеновый колит, воспалительное заболевание кишечника в целом, микроскопический колит, антибиотик-ассоциированный колит, идиопатический или простой запор, дивертикулярную болезнь или СПИД-энтеропатию.

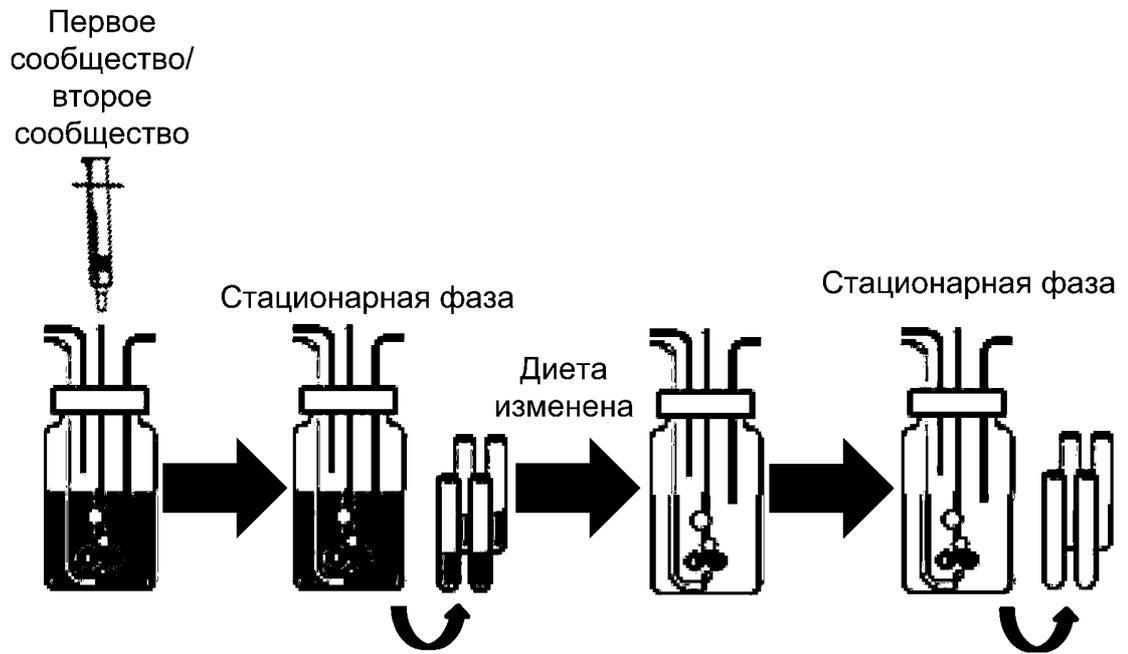


Фиг. 1А

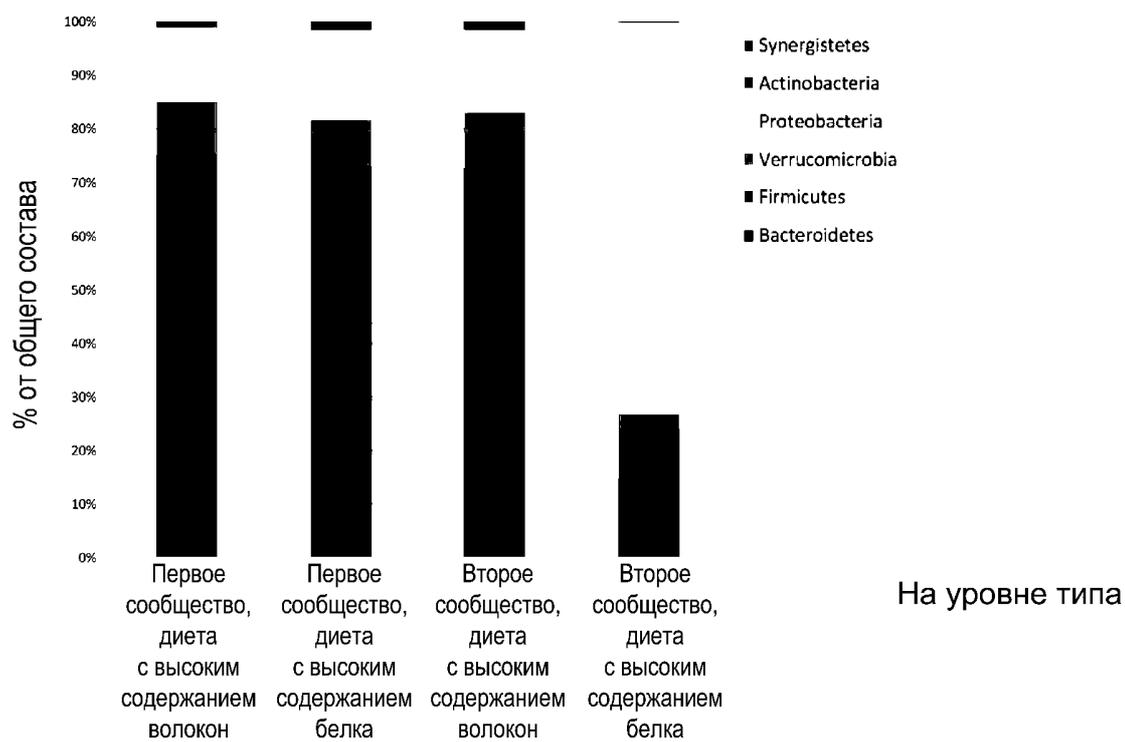


2/17

Фиг. 1В

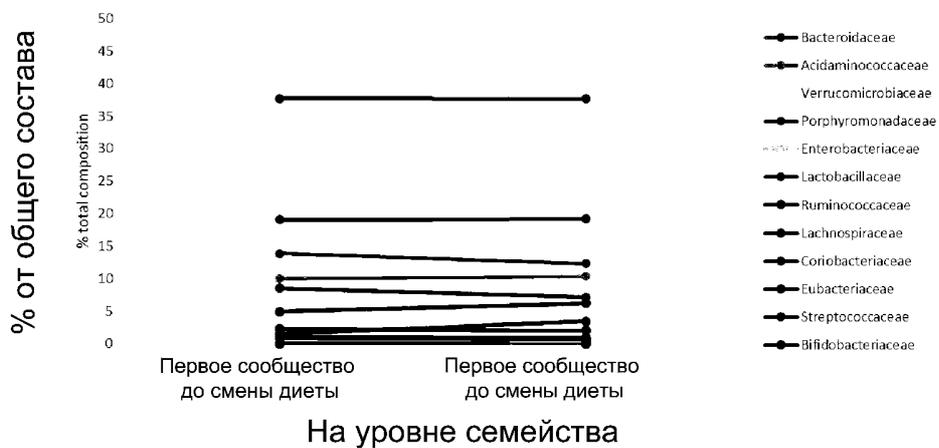


Фиг. 2



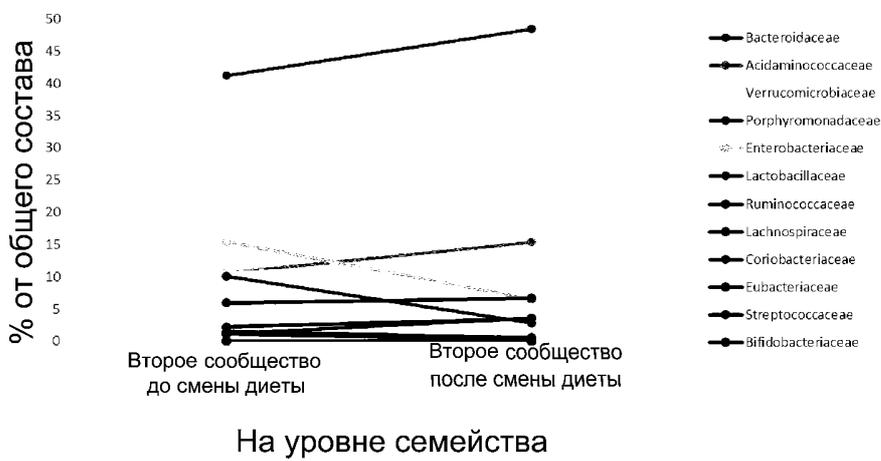
Фиг. 3

Первое сообщество до и после смены диеты



Фиг. 4А

Второе сообщество до и после смены диеты



Фиг. 4В

Фиг. 5 (Таблица 2)

Название штамма	Идентичность (наиболее близкое соответствие)	16S рРНК (Последовательности V3kl/V6r)
NB2A-29-D6	<i>Parabacteroides merdae</i>	AGGAGTGTTCCTCACTCCGGTCACTACGTTCAAACCCGGTAAGGTTCTCGCGTATCATCGAATTAACCACATGTTCTCCGCTTGTCGGGGCCCGTCAATTCCTTTGAGTTT CACCCTTCCGGCGTACTCCCAAGTGGATTACTTAACGCTTCGCTGTAGAGCTTACATTTGATCGCAAACCTCTAGTAATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATC CTGTTGATCCCAAGCTTCGTCCTCAGTGTCAAGTATGGTTAGTAAGCTGCCTTCGCAATCGGAGTTCTGCGTGATATCTATGCAATTCACCGCTACACCACGCAATTCGCGCTAC CTCAAACACACTCAAGTAAACCCAGTTCAACGGCAATTTATGGTTGAGCCACAACCTTCACCGCTGACTTAAATCACCACCTACGCACCTTTAAACCAATAAATCCGGATAACGC TCGCATCCTCCGTATTACCGCGGCTGCTGGCAGGAGTTAGCCGATGCTTATCATAGGGTACATACAAAAAAGGACACGTCCTCCACTTTATCCCTATAAAAAGAGTTACAAC CATAGATCCTTCTCCTCACGCGACTTGGNTGTTGAGCTCTCGGCCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCTCCCGTA
NB2B-13-BHI	<i>[Eubacterium] hallii</i>	TCAAANGGATGTCAGACCTGGTAAGGTTCTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCCTTGTCGGGTCGCCGTCATTCCTTTGAGTTTCAATCTTTCGGAACGTA ACTTACTGCGTTAGCGGGCCGACCAAGCCTATACGGCCCCGACACCTAGTATTCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTCCCAAGCTTCGTCCTCAGTGT AGTCCAGCAGGCGCTTCGCCACTGGTTCCTCTAATATCTACGCTTTCACCGCTACACTAGGAATTCGGCTGCTCTCTGTACTAGCCGAGCAGTTCAAATGACGCTCCGGGGT CCGGCTTTACATCTGACTGCACTGCCACTACGCACCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGTCCATACGTAATACCGCGGCTGCTGGCAGTATTAGCCGGAGCTTCTAGT CCGTATTATCTTCCCTGCTGATAGAGCTTACATACCGAAATCTTCTCACTACGCGGGCTGCTGCATCAGGGTTTCCCAATTGTCGAATATCCCACTGCTGCTCCCGTA
NB2A-10-MRS	<i>Parabacteroides distasonis</i>	AGCACCTCGCAACCGCTATTGCTAGAAAAGNTGNTTCCACCTCGGTCCGAATGCGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCTCGCGTATCATCGAATTAACCACATGTT TCCTCCGTTGTGCGGGCCCGCTCAATTCCTTTGAGTTTACCCTGTCGGCGTACTCCCAGGTGGATCACTTAAACGCTTTCGCTGTGCGCGTACACTGTA TCGCAACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTATCCCAAGCTTTCGTCATCAGCGTCAGTCATGGCTTGGCAG GCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTAAGCATTTACCGCTACACCACGCAATTCGCGCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCAGTTTCAACGGCA ATTCTATGTTGAGCCACAGACTTTCACCGCTGACTTAAAGGCGCGCTACGCACCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTATTACCGC GGCTGCTGGCAGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACAGGACACGTCGCCGACTTTATCCCTTATAAAAAGAGTTTACGATCCATAGA CTTCATCCCTCAGCGCACTTGGNTGGNTNCAAGGCTNNACGCCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCTCCCGTA
NB2A-12-FMU	<i>Phascolarctobacterium succinatutens</i>	CTGNTTCTGTCGCCGAAGGAAAGCTCCATCTCTGGAGCGGCTCAATCAATGTCAGCCTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCGTGAATTAACCACATACTCCACCCTTGTGCGG GCCCGCTCAATTCCTTTGAGTTTCACTCCTTGGCGACTACTCCNANGCGGGTACTTATTGCGTTAACTCCGGCACAGAAGGGTTCGATACCTCTACACTAGTACCATCGTTT ACGGCCAGGACTACCGGGTATCTAATCCGTTCTGCTACCCTGGCTTTCGATCTCAGCGTCAGACACAGTCCAGAAAGCGCCTTCGCCACTGGTGTCTCCCAATATCTACGCAT TTCACCGCTACACTGGGAATCCCTTCTCTCTGCACTCAAGTCTTCCAGTATCCAGAGCCATACGGGGTGTAGCCCGCATTTTACTCCAGACTTAAAAACCGCTACATGCT CTTACGCCAATAATCCGGACAACGCTCGCCACTACGTATTACCGCGGCTGCTGGCAGTAGTTAGCCGTGGCTTATTGTTTACTACCGTCAATACANATCAATTTNACAATCT GCACATTCGTATAAAACAAAAGAGCTTACGGAACGAATTCCTTATCACTACGCGGCAATTGCTCCGTAGGCTTTCGCCAATTGCGGAAGATTCCCACTGCTGCCTCC-GTA
NB2B-17-NB	<i>Ruminococcus lactaris</i>	ATTAATCAGNCGTCACNGGGATGTCAGAGCAGGTAAGGTT- CTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCCTTGTCGGGTCGCCGTCATTCCTTTGAGTTTCAATCTTTCGGAACGTA GCTTTCACCCGACACTAGTAGTCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTCCCAAGCTTTCGAGCCTCAACGTCAGTTACCCTCAGTAAGCCGCTTCGCCACTGGT TTCCCTAATATCTACGCTTTCACCGCTACACTAGGAATTCGGCTTACCTCCTCGGCACTCCAGATCAACAGTTTCAATGCAATCCCGGGTGTAGCCCGGGTTCACATCAGACTTGTGCTCCG TCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCCTTACGTAATACCGCGGCTGCTGGCAGTAGTTAGCCGGGGCTTCTAGTACAGTACCCTATTTCTTCCCTGCTGATAGANCTT TACATACCGAAACTTCTTCTGCTCAGCGGGCTGCTGCATCAGGGTTTCCCAATTGTCGAATATCCCACTGCTGCTCCCGTA
NB2B-16-D5	<i>Neglecta timonensis</i>	CTGTCTCAACTTCCCGAAGGGCACCTAATGCATCTCTGCTTCTGTTAGTTGGATGTCAGACCTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAATCCACATACTCCACTGCTTGTGCGGGCCCGGTC ATTCCTTTGAGTTTCAACCTTTCGCGTCTACTCCCAGTGGATTACTTATTGTTAACTCCGGCACGAGGGGGTTCAGACCCCCACACTAGTAATCATCGTTTACGGCATGGACTACCAGGGTAT CTAATCCTGTTTGTACCCATGCTTTCGTCCTCAGCGTCAAGTAAAGCCAGTAGGCGGCTTTCGCCACTGGTGTCTCCCGATCTCTACGCAATTCACCGCTACACCGGGAATTCGCGCTACCTCTAC TTCACTCAAGCTCTACAGTTTCAAAGCAGTTTATGGGTTAAGCCCATGGATTTCACTTCTGACTTTCAGAGCCGCTACGCACCTTTACACCCAGTAAATCCGGACAACGCTCGCTCCCTACGTAATAC CGCGGCTGCTGGCAGTAGTTAGCCGGAGCTTCTCCTCTGCTACCGTCACTATCTTACAGAGGACAGAGGTTTACAATCCGAAAACCGTCTTCCCTCAGCGGGCTTGTGTTTCAAGGTTTCCCG ATTGACCAATATCCCTCACTGCTGCTCCCGTA
NB2B-10-NB	<i>[Clostridium] spiroforme</i>	ATGTCAAGACCTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCCTTGTCGGGGCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCAATCTTTCGGAACGTA CGTTAACTGCAGCACTGAGATTTGACTCCCAACACTTAGTACTCATCGTTTACGGCGTGGACTACTAGGGTATCTAATCCTATTTGCTCCCAAGCTTTCGGGACTGAGCGTCAATGCGCCAGATCG TCGCTTTCGCACTGGTGTCTCCATATATCTACGCTTTCACCGCTACACATGGAAATCCACGATCCTCTCACACACTTACTGCTTACGTTTCCATGGCTTACCGAAGTTAAGCTTTCATGCTTTCACCA CAGACCTTAGTGCAGCTGCTCCCTTTCACGCCAATAATCCGGATAACGCTCGCCACTACGTAATACCGCGGCTGCTGGCAGTAGTTAGCCGTGGCTTCTTATAGAGTACCCTCACTGGATA TCATTCCTATATCCACCGNTTCTCTATGACAGAAGTTTACATAACGAATTAATCTTCTTTCACGCGGGCTGCTCGGTCAGGGTTTCCCAATTGCGGAANAANTCCCTACTGCTGCTCCCGTA

Фиг. 5 (Таблица 2) продолжение

NB2B-10-FAA	<i>Roseburia intestinalis</i>	CTGTCANACGGGATGTCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCTTTCGCAACGTAAGTCTCCAGGTTGA GAATACTTATTGCGTTTCTGCGGCACCGAAGCAATGCTCCCCGACCTAGTATTATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTCTCCACGCTTTCGAGCCTCAGCGTCA TAATCGTCCAGTAAGCCGCTTTCGCACTGGTGTCTCTCTAATATCTACGCACTTCCACCGTACACTAGGAATCCACTTACCCCTCCGACACTAGTCCGACAGTTTCCAATGCAGTACCGGGGTTGA GCCCGGGCTTTCACATCAGACTTCCCGTACCGCTGCGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCACCATACGTATTACCGCGGCTGCTGGCAGTATTAGCCGGTCTTCTTAGTCAG GTACCGTCATTTCTTCTCCCTGCTGATAGAGCTTACATACCGAAATACTTCTCGCTCACGCGGCGTGCCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGTGCAATATTCACCACTGCTGCCTCCCGTA
NB2A-8-WC	<i>Akkermansia muciniphila</i>	TCTTGCGACCGTACTCCCGAGGCGGCACGCTTAACGCGTTAGTCTCCGGCACGCGAGGGGGTGCATTCCCGCACACCAAGCGTGCACCGTTTACTGCCAGGAC TACAGGGGTATCTAATCCCTTTCGCTCCCCTGGCCTTCGTCCTCAGCGTCAGTTAATGTCCAGGAACCCGCTTCCGCCACGAGTGTCTCTCGATATCTACG CATTTCACTGCTACACCGAGAATTCGGTTCCCGCTCCATTACTCTAGTCTCGCAGTATCATGTCCGCTCCGCGGGTTGAGCCCGCGCCTTTCACACACGACTT ACGAAACAGCCTACGCACGCTTACGCCAGTGATTCCGAACAACGCTTGAGACCTCTGTATTACCGCGGCTGCTGGCACAGAGTTAGCCGCTCTCTCTCTCTG TGGTACTATCTTTTTAATTTGCT
NB2A-9-NA	<i>[Ruminococcus] obeum</i>	TCCGGTTAAGGAACGGTCAAGAGGGATGTCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCGTCAATT CCTTTNNNNNNNATCTTTCGCAACGTAAGTCTCCCGAGGTGGAATACTTANNNNNTTTCGCGGGCACCGAAGAGCTTTCCTCCCAACACCTAGTATTATCGTTTA CGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTTCGCTCCCGACGCTTTCGAGCCTCAACGTCAGTTACCGTCCAGTAAGCCGCTTCCGCCACTGGTGTCTCCT AATATCTACGCATTTCCACCGCTACACTAGGAATTCGCTTACCTCTCCGGCACTCAAGACTAACAGTTTCCAATGCAGTCCAGGGGTTGAGCCCGCGCCTTTCAC ATCAGACTTGCAGTCCGTCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCCTTACGTAATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGC TTCTTAGTCAAGTACCGTCACTATCTCCCTGCTGATAGAAGTTACATACCGAGATACTTCTTCTTACGCGGGCTGCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGTG CAATATTCACCACTGCTGCCTCCCG
NB2B-20-GAM	<i>[Clostridium] lactatifermentans</i>	CTGTCACCGATGCTCCGAANAGAAANTCTATCTAGAGCGGTATCGGGATGTCAAGCCTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGCCCCGTC TCTTTGAGTTTCAACCTTGCAGTCTACTCCCGAGGTGGAGTCTTATTCGCTTACGCTGCGGCACCGAGGATTCCTCCCGACACTAGCACTCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATC CTGTTTCTCCCGCAGCTTTCGAGCCTCAGCGTCAGTTTTCAGTCCAGAAAGCCGCTTTCGCGCACTGCTGTTCTTCTAATATCTACGCACTTCCACCGTACACTAGGAATTCGCTTCTCTCTGACTC TAGCTCGCCAGTTCGCAATGCAATCCGCGAGGTTAAGCCTCGGGCTTTCACATCTGGCTTGGCGTCCGCTACGCTCCCTTACACCCAGTAATTCGGATAACGCTTGCCTTACGTAATTACCGCG TGTCTGGCAGTGTAGCCGGGCTTCTTATTCAGTACCGTCACTTCTTCGCTCCTGTTGATAGAAGTTACGATCCGAAACCTTCTTCTTACCGCGGCTGCTGCATCAGGGTTTCCCCATTG TGCAATATTCACCACTGCTGCCTCCCGTA
NB2A-15-BHI	<i>Anaerovorax odoritans</i>	CCTGTCTCCNCCGTCGAGAAAGNCCGATTAAGGACCGGTGCGAGGGATGTCAAGCCTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAACCACATGCTCCGCTGCTTGTGCGG GTCCCCGTCATTCCTTTGAGTTTACACTTGCCTGCGTACTCCCGAGGCGGAGCACTTAATGCGTTAAGTCCGGCACCGAACTTTCGCGAGCCGACACTAGTGTCTCATCGTTTAC GGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTCTCCCGCAGCTTTCGATCTCAGTGTCACTTACTGTCAGAAAGCCGCTTCCGCACTGGTGTCTCTAATATCTACGCATTTT ACCGTACACTAGGAATTCGCTTCTCTCCAGCACTCAAGTCTCTCAGTTTACGCGGGCGAAACATGTTAAGCCATTGCCTTATACCTTGCCTTAAAGAAACCACTACATACTCTT TACGCCAATAATTCGGATAACGCTTGCCTTACGTAATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTCTTGGGTACCGTCATTTNTT- CTTCCCNNGANNNACTTACNANCCNAANGCCTTCNTCGCTC
NB2A-14-FMU	<i>[Ruminococcus] torques</i>	GCAACATTACTTGCCTGTCAGGGAGATGTCAAGAGCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCGTCAAT TCTTTGAGTTTCACTTTCGCAACGTAAGTCTCCCGAGGTGGACTACTTATTGCGTTTTCGCGGCACCGAAGCAGCTTTCGCTCCCGACACCTAGTGTCTCATCGTTT ACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTTCGCTCCCGCAGCTTTCGAGCCTCAACGTCAGTTACCGTCCAGTAAGCCGCTTTCGCCACTGGTGTCTCCTCC TAATATCTACGCATTTCCACCGCTACACTAGGAATTCGCTTACCTCTCCGGTACTCTAGATTGACAGTTTCCAATGCAGTCCCGGGGTTGAGCCCGGGTTTTCA CATCAGACTTGCCTCCGCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCACCATACTGTAATTACCGCGGCTGCTGGCAGTATTTAGCCGGTG CTTCTTAGTCAAGTACCGTCACTTCTTCCCTGCTGATAGAGCTTACATACCGAAATACTTCTCATCGCTCACGCGGCGTGCCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGT GCAATATTCACCACTGCTGCCT
NB2A-17-FMU	<i>Eubacterium rectale</i>	CTGTCACCTCTGCTCCGAAGAGAAGGTACGGTTAAGTACCGGTGAGAGGATGTCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAACCACATGCTCC ACCGCTTGTGCGGGTCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCACTTTCGCAACGTAAGTCTCCCGAGGTGGAATACTTACTGCGTTTTCGCGGCACCGAAGCAGCTTTCGCTCCCGACACCTAGTGTCTCATCGTTT TTCCCAACACCTAGTATTATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTTCGCTCCCGCAGCTTTCGAGCCTCAACGTCAGTTACCGTCCAGTAAGCCGCTTTCGCCACTGGTGTCTCCTCC TAATATCTACGCATTTCCACCGCTACACTAGGAATTCGCTTACCTCTCCGGTACTCTAGATTGACAGTTTCCAATGCAGTCCCGGGGTTGAGCCCGGGTTTTCA CATCAGACTTGCCTCCGCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCACCATACTGTAATTACCGCGGCTGCTGGCAGTATTTAGCCGGTG CTTCTTAGTCAAGTACCGTCACTTCTTCCCTGCTGATAGAGCTTACATACCGAAATACTTCTCATCGCTCACGCGGCGTGCCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGT GCAATATTCACCACTGCTGCCT
NB2B-14-D5	<i>Bacteroides eggerthii</i>	AGCACCTTACAGCGGGCCGAAGGCTGTAATGTTTCCACTACATTCGCTGCAATTAAGCCGGGTAAAGTTCTTCGCGTATCATGCAATTAACCACATGTTCTCCGCTTGTGCGGGCCCCGTCAA TTCCTTTGAGTTTCAACGTTGCGGGCTACTCCCGAGGTGGAATACTTAAATGCTTTCGCTTGGCCGCTGACTGTGTATCGCAACAGCGAGTATTATCGTTTACTGTGTGGACTACCAGGGTATCTAAT CCTGTTTGATACCCACACTTTCGAGCATCAGCGTCACTTACAGTCCAGTAAGCTGCCTTCGCAACTCGGAGTCTTCTGATATCTAAGCATTTCCCGCTACACCCAGAAATTCGCGCTACCTATGCTGCAC TCAAGGTACCAGTATCAACTGCAATTTTACGGTTGAGCCGCAAACTTTCACAAGTACTGTAAGCACCCTTCCCTTAAACCCCAATAAATTCGGATAACGCTCGGATCCCGTATTACCGCG GCTGCTGGCACGAGTTAGCGATCCTTATTACATACGGTACATACAAAGGAGTATGCATACTCCACTTTATCCCGTATAAAAAGGTTTACAACCCATAGGGCAGTATCTTACGCTACTTGGCTGG TTCAGACTCTGCTCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCT

Фиг. 5 (Таблица 2) продолжение

NB2B-26-FMU	<i>Roseburia inulinivorans</i>	CCGAA- GAAAGGACACATTACTGTCCGGTACCAGGATGTCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGTCCACCCTGTGCGGGTCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCACTTTGC GAACGTACTCCCAAGTGGAACTTAATGCGTTTGGCGGGCACCGAAAAGCTGTGCTTTCCGACACCTAGTATTATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCTGTTTGCCTCCCAACGC TTTCGAGCCTCAGCGTCAGTTATCGTCCAGTAAGCCGCTTCGCCACTGGTGTCTCCTAATATCTACGCATTTACCGCTACACTAGGAATCCACTTACCCTCCGACACTCTAGATGACCAGTTTCC AATGCAGTACCAGGGTTGAGCCCCGGCTTACATCAGACTAGCCTTCGGCTCGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCACCATACGTATTACCAGCGGCTGCTGGCAGTATTT AGCCGGTGTCTTCTAGTACAGTACCCTCATTTCTTCCCTGCTGATAGAGCTTTACATACCGAAATACTTCTTCGCTCACGCGGCTGCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGTGCAATATCCCACTG CTGCCT
NB2B-20-DS	<i>[Clostridium] hylemonae</i>	CTGTACCAGGTTCCGAAGAAAGACTTTACATACTTTGTACCAGGATGTCAAGATTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGTCCACCCTGTGCGGGTCCCGTCAATT CCTTTGAGTTTCACTTTCGCAACGTACTCCCAAGTGGATTACTTATGCGTTTGTGCGGCACCGAAGAGTTAACTCCCGACACTAGTAAATCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAA TCCTGTTTGTCCCAACGCTTCGAGCCTCAACGTGAGTACAGTCCAGTAAGCCGCTTCGCCACTGGTGTCTCCTAATATCTACGCATTTACCGCTACACTAGGAATCCACTTACCTCTCTGCAC TCTAGTTTACCAGTTCCAAAGCAGTTCGGGGTTGAGCCCCGGGCTTCACTTACAGACTTGGTCTACCGTCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGGCCCTACGTATTACCGCG GCTGCTGGCAGTAGTTAGCCGGGCTTCTAGTACAGTACCCTCATTTCTTCCCTGCTGATAGAGCTTTACATACCGAAATACTTCTCACTCACGCGGCTGCTGCATCAGGGTTTCCCCAT TGTGCAATATCCCACTGCTGCCCTNCCGTA
NB2B-3-WC	<i>Barnesiella intestinihominis</i>	ATCCCCCTGCGTTTGGAGCCGGGTAAGGTTCTTCGCGTATCATCGAATTAACCACATGTTCTCCGCTGTGCGGGGCCCCGTCATTCCTTTGAGTTTACCCTGTCGGCGTACTCCCAAGTGGGA ATACTTAAACGCTTTCGCTGACCGCTTACATTTGATCGCAAAACAGTTAGTATTATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCTGTTGATACCCACGCTTTCGTCCTCAGCGTCTGTTTAC CCTAGCAGGCTGCTTCGCAATCGGGTTTTCGCGTATATCTATGCAATTTACCGCTACACCACGCATTCGGCTGCTCTTGTGACTCTAGCTGCCAGTTTCAACGGCACACTCCGGTTGAGCCCCG GAAATTTACCGCTGACTTGGCGTGGCCCTACGCACCTTAAACCAATAAATCCGGATAACGCTTGCATCTCCGATTAACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATGCTTTTCTTCGGGACT TGCAATACGCTACAGTAGCGTACTTACTCTCCGACAAAAGAGGTTACAACCCGTAGGNGCGTCTCCCTCACGCGACTTNN-TGNITTCAGTCTGCCACCATTGACCAATATCTCACTGCTGCCT
NB2A-14-DS	<i>[Clostridium] aerotolerans</i>	AGACTTGNNGGNTCTTCGCGTTGCTTCAATTANACCNATGCTCCACCCTGTGCGGGTCCCATNNNTNNNTT- AATAANNTTCTTGGCAACGTACTCCCAAGTGGAACTTATTGNGTTTGGCGGGCACCGAAGAGCTGTGCTCCCGACACTAGTATTCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGG GTATCTAATCCTGTTTGTCTCCCAACGCTTCGAGCCTCAACGTGAGTACTGTCCAGTAAGCCGCTTCGCCACTGGTGTCTCCTAATATCTACGCATTTACCGCTACACTAGGAAT TCCGCTTACTCTCCAGCACTTAGCCAAACAGTTTCAAAGCAGTCCCGGGTTGAGCCCCAGCTTCACTTCTGACTTGTAGCCGCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCC GGATAACGCTTGGCCCTACGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGCTTCTAGTACAGTACCCTCATTTCTTCCCTGCTGATAGAGCTTTACATACCGAAATACTT CTTCACTCACGCGGCTGCTGCATCAGGGTTTCCCAATTGTGCAATATCCCACTGCTGCCTCCCGTA
NB2A-15-DCM	<i>Bacteroides stercorisoris</i>	GCCTTGNNGGCTATAATGNITCCACTATATTCATTGCAATTAAGCCCGGTAAGGTTCTTCGCGTATCATCGAATTAACCACATGTTCTCCGCTGTGCGGGCCCCGTCATTCCTTTGAGTT CCTTTGAGTTTACCCTGTCGGGCTACTCCCAAGTGGAACTTAAATGCTTTCGCTTGGCGCTTGTGATATCGCAACAGCGAGTATTCATCGTTTACTGTGGACTACCAG GGTATCTAATCCTGTTTGATACCCACACTTTCGAGCATCAGCGTCAAGTACAGTCCAGTAAGCTGCTTCGCAATCGGAGTTCTTCGATATCTAAGCAATTCACCCTACACCACGA ATTCCGCTACTCTACTGCACTNAAGACGACAGTATCAACTGCAATTTACGGTTGAGCCGCAAACTTACAGCTGACTTAATAGTCCGCTACGCTCCCTTAAACCAATAAA TCCGGATAACGCTCGNATCCTCCGTATTTACCAGCGGCTGCTGGCACGG
NB2A-20-GAM	<i>Flavonifractor plautii</i>	ACCTAATGCATCTGCTTCGTTAGTGGGATGTCAAGCCCTGGTAAGGTTCTTCGCGTATCATCGAATTAACCACATACTCCACCCTGTGCGGGCCCCGTCATTCCTTTGAGTT TCAACCTTGGCATCGTACTCCCAAGTGGGATACTTATTGTGTTAACTGCGGCACGGAGGGGTCAGACCCCCACACTAGTATCCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATC TAATCCTGTTTGTCCCAACGCTTCGCGCTCAGCGTCAAGTACTGTCCAGCAATCCGCTTCGCCACTGGTGTCTCCTCGTATATCTACNNTNTNANNGCTACACACGGAAATCCG ATTGCTCTCCAGCACTCAAGAACTACAGTTTCAAATGCAGGCTGGAGGTTGAGCCCCAGTTTACATCTGACTTGAATCCCGCTACACGCCCTTACACCCAGTAAATCCGGA TAACGCTTGCACCTACGTATTACCAGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGTGGCTTATCTGTCAGGTACCCTCATTTGTTTGTCCCTGACAAAAGAAGTTACAACCCGAAAGCCTT CTTCTTACGCGGCTGTGGGTCAGGCTTGCGCCATTGCCAATATCCCACTGCTGCCTCCCGTA
NB2A-3-NA	<i>Dorea longicatena</i>	ACCACCTGTACCAGTGTCCGAAGANNANCTTCCATTACGAAGCGGTATCGGGATGTCAAGATCAGGTAAGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACAT GCTCCACCCTGTGCGGGTCCCGTCAATTCCTTTGANTTTCACTTCTTGCGAACGTACTCCCAAGTGGACTGCTTATTGCGTTAGCTGCGGCACCGAATGGC TTTGCCACCCGACACTAGCAGTATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTCTCCCAACGCTTTCGAGCCTCAACGTGAGTATCGTCC AGCAAGCCGCTTCGCCACTGGTGTCTCCTAATATCTACGCATTTACCGCTACACTAGGAATCCACTTGCCTCTCCGACACTCTAGCTCAGCAGTTCCAAA TGCAGTCCCGGGGTTGAGCCCCGGGCTT- CACATCTGGCTTGGCGTGGCGTCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGGCCCTACGTATTACCAGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGG GGCTTCTAGTACAGTACCCTCATTTCTTCCCTGCTGATAGAAGTTACATACCGAAATACTTCACTTTCACGCGGCTGCTGCATCAGAGTTTCTCCATTG TGCAATATCCCACTGCTGCCTCCCGTA

Фиг. 5 (Таблица 2) продолжение

NB2A-5-TSAB	<i>Blautia stercoris</i>	TGCACNACCTGCTTGCCTGTCCGAAGGAA- GGTGACGTTACTCACCGGTGAGGAGATGCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTC ATTCTTGCGAACGTAAGTCCAGGTGGAATACTNNNGNNTTTCGCGCGGACCGAAGAGCTGTGCTCCCGACACCTAGTATTATCGTTTACGGCGTGACTACCAGGGTATCT AATCCTGTTTGCCTCCACGCTTTGAGCCTCAACGTGAGTTACCGTCCAGTAAGCCGCTTCCGCACTGGTGTCTCTAATATCTACGATTTACCGCTACACTAGGAATTCGCT TACCCCTCCGCACTCAAGCTTAACAGTTTCAATGCAGTCCCGGGTTAAGCCCGAGCTTTACATCAGACTTGTATGCCGTCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAA CGCTTCCCGCTACGTATTACCGCGGCTGCTGGCAGTAGTTAGCCGGGCTTCTAGTCAGGTACCGTCAATTTCTCCCTGCTGATAGAAGTTACATACCGAGATACTTCTCCT CACGCGGCGTGCATCAGGTTTCCCCATTGTCAATATCCCACTGCTGCCT
NB2B-11-FAA	<i>Bifidobacterium longum</i>	GCCGTATCTCTACGACCGTCCGGAAACATGTCAAGCCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCATCGAATTAATCCGCATGCTCCGCGCTTGTGCGGGCCCCGTCA ATTTCTTTGAGTTTACGCTTGCAGCGGACTCCTCCAGGCGGGATGCTTAACGCGTTAGTCCGACACGGAACCGTGGAAACGGGCCCCACATCCAGCATCCA CCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTCGCTCCCGACGCTTTCGCTCCTCAGCGTCAGTAACGGCCAGAGACCTGCCTTCCGCAATTTGGTGT TCTTCCCGATATCTACACATTCACCGTTACACCGGGAATCCAGTCTCCCTACCGCACTCAAGCCCGCCCGTACCCGGCGCGGATCCACCGTTAAGCGATG GACTTTCACACCGGACGCGACGAACCGCTACGAGCCCTTACGCCCAATAATCCGGATAACGCTTGCACCCTACGTATTACCGCGGCTGCTGGCAGGTAGTT AGCCGGTGTATTCAACGGGTAACCTCACTCTCGCTTCCCGGATAAAAGAGGTTTACAACCCGAAGGCTCCATCCCTACGCGGGCGTGCCTGCATCAG GCTTGCGCCATTGTCAATATCCCACTGCTGCCTCCCGTA
NB2A-2-FAA	<i>Coprococcus comes</i>	TCTTGCGAACGTAAGTCCCGAGGTGGACTACTTATTGCGTTTGTGCGGCACCGAAGAGCTTGTCTCCCGACACCTAGTAGTCATCGTTTACGGCGTGGACTAC CAGGGTATCTAATCCTGTTTGCCTCCCGACGCTTTCGAGCCTCAACGTGAGTCATCGTCCAGTAAGCCGCTTCCGCACTGGTGTCTCCCAATATCTACGCATT TCACCGCTACACTGGGAATCCACTTACCTCTCCGACACTCTAGCTGCATAGTTTCCAAAGCAGTCCCGGGGTTGAGCCCCGGGCTTTCACCTCAGACTTACAC AGCCGTCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCACCATACGTATTACCGCGGCTGCTGGCAGGTATTAGCCGGTGCCTTCTAGTCAGGT ACCGTCAATTTTCCCTGCTGATAGAGCTTTACATAACCGAATACTTCTTCGCTCACGCGGCGTGCCTGCATCAGGGTTTCCCGATTGTGCAATATCCCGAC TGCTGCCTCCCGTA
NB2B-6-CNA	<i>[Eubacterium] eligens</i>	AAGGACACATTACTGTCCGGTCAGTGGGATGTCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCGTCA AATTCCTTTGAGTTTCATTCTTGCGAACGTAAGTCCCGAGGTGGAATACTTATTGCGTTTGTGCGGCACCGAAGCCCTTATGGGCCCGACACCTAGTATTATC GTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGCCTCCCGACGCTTTCGAGCCTCAGTGTGAGTTACAGTCCAGTGAGCCGCTTCCGCACTGGTGTTC CTCCTAATATCTACGCATTTACCGCTACACTAGGAATCCACTCACCCCTCTGCACTCCAGCCTTACAGTTTCAAAGCAGTTCCGGGGTTGAGCCCCGGATT TTCACCTTCTGACTTGCATGGCCACCTACACTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCACCATACGTATTACCGCGGCTGCTGGCAGGTATTAGCCG GAGCTTCTAGTCAGGTACCGTCACTATCTTCCCTGCTGATAGAGCTTTACATAACGAATACTTCTTCACTCACGCGGCGTGCCTGCATCAGAGTTTCTCCATT GTGCAATATCCCACTGCTGCCT
NB2B-AER-MRS-02	<i>Lactobacillus paracasei</i>	TCTCTCAGGTGATCAAAAGATGTCAAGACCTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGCCCCGTCAATTCCTTTG AGTTTCAACCTTGCCTGCTACTCCCGAGGCGGAATGCTTAATGCGTTAGCTGCGGCACTGAAGGGCGGAACCCTCCAACACCTAGCATTATCGTTTACGGC ATGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTCGCTACCCATGCTTTCGAGCCTCAGCGTCAAGTTACAGACCAGACAGCCGCTTCCGCACTGGTGTCTTCCATATAT CTACGCATTTACCGCTACACATGGAGTCCACTGCTCTTCTGCACTCAAGTTTCCAGTTCCGATGCGCTTCTCGGTTAAGCCGAGGGCTTTCACATCAG ACTTAAAAACCCTGCGCTGCTTTACGCCAATAAATCCGGATAACGCTTGCACCATACGTATTACCGCGGCTGCTGGCAGGTAGTTAGCCGTGGCTTTCT GGTTGGATACCGTACGCGGACAAACAGTACTCTGCCGACCATCTTCCAAACAACAGAGTTTTACGACCCGAAGCCCTTCTCACTCACGCGGCGTGTCTCC ATCANACTTGCCTCATTGTGGAAGATTCCCTACTGCTGCCTCCCGTA
NB2B-13-CNA	<i>[Clostridium] oroticum</i>	AAGGNAACATTACTTGCNGNACAGGAGATGTCAAGAGCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCATTCTTGGC AACGTAAGTCCCGAGGACTACTTATTGNGTTGGCTGCGGCACCGAATAGCTGTGACTCCCGACACCTAGTAGTCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGCCTCCCGCT TTCGAGCCTCAACGTGAGTATCGTCCAGCAAGCCGCTTCCGCACTGGTGTTCCTCTAATATCTACGATTTACCGCTACACTAGGAATCCACTTGCCTTCCGCACTAGTTTCGACAGTTTCCA ATGCACTCCAGGNTTGAAGCCCTGNTCTTTCACATCAGACTTGCAT- ACCGNCTACNCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGGCCCTACGNATTACCGGNNTGCTGGNACGTAGNTAGCCGGGNTCTTAGTCAGGTACCGTCAATTTNCTTCCCTGCTGAN AGAAGTTTACATACCGAAATANTTATCCTTCCGCGNCGNCGTGCATCAGGTTTCCCGATTGTGC
NB2B-15-DCM	<i>Dorea formicigenerans</i>	ACCTGTACCCGATGTTCCGAAGAAAAGCTTCCATTACGAAGCGGTGATCGGGATGTCAAGATCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTGAATTAACCACATGCTC CACCGCTTGTGCGGGTCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCACTTTCGGAACGTAAGTCCCGAGGTGGACTGCTTATTGCGTTAGTCCGCGCACCGAATAGCTTTG CTACCCGACACCTAGCAGTCATCGTTTACGGCGTGGACTACCGAGGTATCTAATCCTGTTTGCCTCCCGACGCTTTCGAGCCTCAACGTGAGTCACTGTCATCGTCCAGTA AGCCGCTTCCGCACTGGTGTCTCCTAATATCTACGCATTTACCGCTACACTAGGAATCCACTTACCTTCCGCACTCTAGTGCACAGTTTCAAAGCA GTCCACAGGTTGAGCCCATGCCTTCACTTACAGCTTGCACAGCCGCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCACCCTACGTATTACCGC GGCTGCTGGCAGGTAGTTAGCCGGGCTTCTTAGTCAGGTACCGTCAATTTCTCCCTGCTGATAGAAGTTTACATAACCGAATACTTATCCTTACGCGGCGT CGCTGCATCAGGCTTTCGCCATTGTGCAATATCCCACTGCTGCCTCCCGTA

Фиг. 5 (Таблица 2) продолжение

NB2B-BHI-1	<i>Escherichia coli</i>	GTGGATGTCAAGACCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGTCATCGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGCCCCGTC AATTCAATTTGAGTTTTAACCTTGCGGCCGTACTCCCCAGGCGGTGCGACTTAACGCGTTAGCTCCGGAAGCCACGCTCAAGGGACAACCTCCAAGTCGACATCGTTTTACGGCGTGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTCTCCCCACGCTTTCGCACCTGAGCGTCACTTTCGTCACAGGGGGCCGCTTCGCCACCGGATTCCTCCAGATCTCTACGCATTTACCGCTACACCTGGAATTTACCCCCCTTACGAGACTCAAGCTTGCCAGTATCAGATGCAGTTCACAGGTTGAGCCCCGGGATTTACACATCTGACTTAACAAACC GCCTGCGTGCGCTTACGCCAGTAATCCGATTAACGCTTGACCCCTCCGTATTACC GCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGGTGCTTCTTGTGCGGGTAACGTCAATGAGCAAAGGTATTAACCTTACTCCCTCCTCNCCTGAAAGTACTTTACAACCCCGAAGGCCCTTTCATACACGCGGCATGGCTGCATCAGGCTTGC GCCATTGTGCAATATCCCCACTGCTGCCT
NB2B-9-DCM	<i>Anaerostipes hadrus</i>	AGAAGGATGTCAAGACCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTCAATCTTTCGGAACGACTCCCCAGGTGGAATAC TTATTGCGTTGGCTGCGGCACCGAACCTCTACGCCCCGACACTAGTATTATCGTTTACGGCGTGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTCTCCCCACGCTTTCGTGCCTCAGTGCAGTTTCAG TCCAGTAAGCCGCTTCGCCACTGATGTTCTCCTAATATCTACGCATTTACCGCTACACTAGGAATCCGCTTACCTCTCTGCACCTCAGCTGACAGTTTCAAAGCAGTCCCAGAGTTAAGCCCTG GGTTCCTTCTGACTTGCATACCCACTACGACCCCTTACACCCAGTAATCCGGATAACGCTTGCCCTTACGTATTACC GCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTTAGTCAGGTACCG TCATTTTCTTCCCTGCTGATAGACTTTACATACCGAAATACTTCTTCACTCACGCGGCTGCTGCATCAGGGTTCCCCCATTGTGCAATATCCCCACTGCTGCCTCCCGTA
NB2B-9-FAA	<i>Blautia luti</i>	GTCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTCATTCTTTCGGAACGTA CTCCCCAGGTGGAATACTTACTGCGTTTTCGACGGCACCGAAGAGCCNTGCTCCCCGACACCTAGTATTATCGTTTACGGCGTGACTACCAGGGTATCTAAT CCTGTTTGTCTCCCCACGCTTTCGAGCCTCAACGTCAGTTACCGTCCAGTAAGCCGCTTCGCCACTGGTGTTCCTCCTAATATCTACGCATTTACCCGCTACACT AGGAATCCGCTTACCCCTCCGGCACTCAAGTATGACAGTTTCCAAATGCAGTCCACAGGTTGAGCCCATGCCCTTTCACATCAGACTTCCACACCGTCTACGCT CCGTTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCCCTTACGTATTACC GCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTTAGTCAGGTACCGTCACTATCT TCCCTGCTGATAGAAGTTTACATACCGAGATACTTCTTCTTACGCGGCGTGCCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGTGCAATATCCCCACTGCTGCCTCCCGT A
NB2A-7-D5	<i>[Clostridium] scindens</i>	CACCTGTACNGATGTTCCGAAGAAAGAGCGGTTACGCGCTTGGCATCGGATGTCAAGATCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATGCTCCACCGCTTGTG CGGGTCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTCACTTTCGGAACGTACTCCCCAGGTGGACTACTNNNNNNNTTGTGCGGCACCGAATGGCCTTGCACCCGACACCTAGTAGTCATCG TTTACGGCGTGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTCTCCACGCTTTCGAGCCTCAACGTCAGTATCGTCCAGCAGGCGCCTTCGCCACTGGTGTTCCTCCTAATATCTACGC ATTTACCGCTACACTAGGAATCCGCTGCCTCTCCGACACTCCAGCCAGCAGTTCCAAATGCAGTCCCGGGTTGAGCCCCGGGCTTTCACATCTGGCTTGCATCGCCGTCTACG CTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCCCTTACGTATTACC GCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTTAGTCAGGTACCGTCACTTCTTCCCTGCTGATAG AAGTTTACATACCGAAATACTTATCCTTACGCGGCGTGCCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGTGCAATATTTCCCACTGCTGCCTTCCCGTA
NB2B-10-MRS	<i>Eubacterium desmolans</i>	CGGTCATCGGATGTCAAGCCCTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAACCACATACTCCACTGCTTGTGCGGGCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTCAACCTTGC GGCCGACTCCCCAGGTG GATACTTATTGTGTTAACTGCGGCACGGAAGGGTCAATACCTCCACACTAGTATCCATCGTTTACGGCGTGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTCTCCCCACGCTTTCGCGCCTCAGCGTCA GTTAATGTCCAGCAGGCGCTTCGCCACTGGTGTCTCCTGATATCTACGCATTTACCGCTACACACGGAATCCGCTGCCTTCCATCACTCAAGACCAGCAGTTTTGAAAGCAGTTTGGGGGTT AAGCCCCGGATTTCATTTCAACTTGC CGGCCCTGC GCGCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGTCTCCTACGTATTACC GCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGAGCTTATCTTC AAGTACCCTCATGTTTGTCCCTGATTAAGATCTTACAACCCGAAGGCCCTTCTCAATCACGCGGCTTGTGCTGCTCAGGGTTTCCCCATTGCGCAATATTTCCCACTGCTGCCTCCCGTA
NB2B-19-DCM	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	TATTTCTATGTGCGTCGAGGATGTCAAGACTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCGTTCGAATTAACCACATACTCCACTGCTTGTGCGGGCCCCGTC AATTCCTT TGAGTTTCAACCTTGC GGTCGTA CTCCCAGGTGGATTACTTATTGTGTTAACTGCGGCAGTGAAGGGTCAATCCTCCAACACCTAGTAAATCATCGTTTACGGT GTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTACCCACACTTTCGAGCCTCAGCGTCAAGTTGGTGCCAGTAGGCCCGCTTCGCCACTGGTGTTCCTCCCGATA TCTACGCATTCACCGCTACACCGGAATTCGCTACCTCTGCACTACTCAAGAAAAACAGTTTTGAAAGCAGTTTATGGGTTGAGCCCATAGATTTCACTTCC AACTTGTCTTCCCGCTGCGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGTCTCCTACGTATTACC GCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGTCACTTCT TGTGAGTACCGTCAATATCTTCTCAACAACAGGAGTTTACAATCCGAAGACCTTCTTCTCCACGCGGCTGCTGCATCAGGGTTTCCCCATTGTGCAATA TTCCCCACTGCTGCCT
NB2A-12-BBE	<i>Bacteroides ovatus</i>	TTGCAATTTAAGCCCGGGTAAGGTTCTTCGCGTATCATCGAATTAACCACATGTTCTCCGCTTGTGCGGGCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTACCGTTGCC GGCGTACTCCCAGGTGGAATACTTAATGCTTTCGCTTGGCCGCTTACTGTATATCGCAAACAGCGAGTATTCATCGTTTACTGTGTGACTACCAGGGTATCTA ATCCTGTTTGATAACCCACTTTCGAGCATCAGTGTGACAGTCTAGTGAGCTGCCTTCGCAATCGGAGTTCTTCTGATATCTAAGCAATTTACCGCTACA CCAGCAATCCGCCACCTTACTGTACTCAAGACTGCCAGTTTCAACTGCAATTTACGGTTGAGCCGCAAACCTTCAACTGACTTAAACAATCCACCTACGC TCCCTTTAAACCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTATTACC GCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATATGGTACATACAAAATTC CACACGTGGAATACTTTATCCCATATAAAGAAGTTTACGACCCATAGAGCCTTATCCTTACGCTACTTGTGGTTCAGGCTCTCGCCATTGACCAATTTCC TCACTGCTGCC

10/17

Фиг. 5 (Таблица 2) продолжение

NB2A-13-NA	<i>Coprococcus catus</i>	ACCTGTCACCGGTGCTCCGAAGAGAGGTCCCAATTACGGGACGGTACCCGGGATGTCAAGGCCTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAACCCACATGCTCCACCGCTTGTC NNNNCCCCGTC AATTCCTTTGANNNTNATTCTTGCGAACGTACTCCCCAGGTGGAATACTTATTCGCTTTGCTGCGGCACCGAAGCTTATGAGCCCCGACACCTAGTATTCATCGT TTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGTCCACGCTTTCAGAGCCTCAGCGTATTGTCAGTCCAGTAAGCCGCTTCGCCACTGGTGTCTCTCTAATATCTACGCA TTTCACCGCTACACTAGGAATTCGGCTTACCTCTCTGAAATCAAGCAGGGCAGTTTCAAAGCCGCTCCCGGGTGGAGCCCCGGG- CTTTCATTCTGACTTGCTCCGCCGCTACGCTCCCTTACACCCAGTAAATCCGGATAACGCTTGCCCTACGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTAGT CAGGTACCGTCAATTATCTCCCTGCTGATAGAAAGTTACATACCGAGATACTTCTTCTTACGCGGCGTGCATCAGGGTTTCCCCATTGTGCAATATTTCCCACTGCTGCCTC CGTA
NB2B-16-TSAB	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	CCGCCCGAAGGGAGGCCCATCTCTGGGGCTGTCGGGAACATGTCAAGCCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCATCGAATTAATCCGCATGCTCCGCCGCTTG TGCGGGCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTTAGCCTTGCGGGCCTACTCCCCAGGCGGGATGCTTAACGCGTTGGCTCCGACACGGAGACCGTGAATGGTCCC CACATCCAGCATCCACCGTTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTCGCTCCACGCTTTCGCTCCTCAGCGTCAGTGACGGCCCCAGAGACCTG CCTTCGCGATTGGTGTCTTCCCGATATCTACACATTCACCCGTTACACCGGGAATTCAGTCTCCCTACCGCACTCAAGCCCCGCCGTAACCGGGCGGGATC CACCGTTAAGCGATGGACTTTCACACCGGACGCGACGAACCGCTACGAGCCCTTACGCCAATAATTCGGATAACGCTTGACCCCTACGTATTACCGCGG CTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGTGTATTTCGAAAGGTACTACTACCCCGAAGGGCTTGTCTCCAGTCAAAGCGGTTTACACCCGAAGGCCGTCATCCCCG ACGCGGCGTGCATCAGGCTTGCGCCCATTTGTGCAATATTTCCCACTGCTGCCT
NB2B-13-DCM	<i>Collinsella aerofaciens</i>	ACCTGTATGGGCTCCTCTCGNGCCACGGGGTCTCCCCGCTTACCCCATATGTCAAGCCCTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCAATTAAGCCACATGCTCCG CTGCTTGTGCGGGCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTTAGCCTTGCGGGCCTACTCCCCAGGCGGGACGCTTAATGCGTTGGCTGCGGCACGGGGGATCGTC CCCCACACCTAGCGTCCATCGTTTACGGCTGGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTCGCTCCCCAGCTTTCGCGCCTCAGCGTGGTCTCGGCCAGAGG GCCGCTTCGCCACCGGTGTTCCACCGATATCTGCGCATTCCACCGCTACACCGGGTGTCCACCCTCCCTACCGGACCCAAAGCCGCGGAGGTTCCGGGG GCTTCGGGGGGTTGAGCCCCCGCTTCGACCCCGGCTGCGGGGCGCTACGCGCGCTTACGCCAATGAATCCGGATAACGCTCGCCCCCTACGTATT ACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCTTCTGACGAGTACAGTCTTGACTTCCCTGCTGAAAGCGGTTTACGACCCGAAGGCCTCCGTCCCGCA CGCGGCGTGCATCAGGTTTCCCCCATTTGCGCAAGATTCCCACTGCTGCCTCCCGTA
16-6-I 14 LG	<i>Acidaminococcus intestini</i>	GACTTACCCCAATCATNGGCCCANNTAGACAGCTGACTCCTAAAAGTTATCTACCG GCTTCGGGTGTACCAACTTTCGTTGGTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCGGGAACGT ATTCACCGCAGTATGCTGACCTGCGATTACTAGCGATTCCAATTCACGTAGCGGGTTG CAGCCTACGATCCGAAGTGGGTCGGGTTTCTGGGATTTGCTCCACCTCGCGTTTCGCT GCCCTTTGTTGCCACCATTTGAGTACGTGTAGCCCAAGACATAAGGGGCATGATGAC TTGACGTCATCCCGCTTCTCCAAGTATCCCTGGCAGTCTCCTATGAGTCCCCGCT TTACGCGCTGGTAACATAGGATAGGGGTTGCGCTCGTTGCGGGACTTAACCAACATCTC ACGACACGAGCTGACGACAGCCATGACACCTGTTTTGCTGCCGAAGGGAGGGACC TATCTCTAGGCTTTCACTCAATGTCAAGCCTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCGTCAAT TAAACCACATACTCCACCGCTTGTGCGGGCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTCAATCTTG CGATCGTAGTCCCAGCGGGATACTTATTGCGTTAACTCCGGCACAGAAGGGTGCATA CCTCCTACACTAGTATCCATCGTTTACGGCCAGGACTACCGGGTATCTAATCCGTTT GCTACCCTGGCTTTCGCTACTCAGCGTCAGACACAGTCCAGAAAGCGCTTCCGCACTG GTGTTCTCCCAATATCTACGCATTTACCGCTACACTGGGAATTTCCCTTCTCTCT GCACTAAGACTTCCAGTATCCAACGCATACGGGGTTAAGCCCCGATTTTACGTCAG ACTTAAAGCCCGCTACATGCTTTTACGCCAATAATTCGGACAACGCTTGCCACCT ACGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGTGGCTTCTCGTTAGGTACCGTCAA CACCATGACCTGTTTGAACACGCTGCTTTCGTTCCCTAACACAGAGTTTACAATCCGAA GACCTTCACTACTACGCGCGGTTGCTCCGTGAGACTTTCGTCATTGCGGAAGATTCCC CACTGCTGCTCCCGTAGGAGTTTGGGCGGTGCTCAGTCCCAATGTGGCCGTTTATCCT CTCAGACCGGCTACTGATCATCGCCTTGGTGGCCGTTACCCACCAACTAGCTAATCAG ACGCGGGCCATCTTCCAGCGATAGCTTGAAGCAGAGGCCATTTCTCTCCCTCCCA TGCGGAGGAGGGAGCACATTGCGTATTAGCATCCCTTTCGGAATGTTGTCCTCACTGGA GGCAGGTTGCCACGCGTACTACCCGTTCCGCACTAAGAATTTCCGAAATAAGTTC TCCGTTGCACTGTCATGTGTTAAGCACGCGCCAGCGTTCTGCTGAGCC

ФИГ. 6 (Таблица 4)

Номер	Обозначение штамма	Идентичность	Окраска по Граму	Тип (ASLT)	Семейство (ASLT)	Подвижные*	Анаэробные*
2	NB2B-13-BHI	<i>[Eubacterium] hallii</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Любые	Облигатные
5	NB2B-17-NB	<i>Ruminococcus lactaris</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные
7	NB2B-10-NB	<i>[Clostridium] spiroforme</i>	Положительная	Firmicutes	Erysipelotrichaceae	Нет	Облигатные
8	NB2B-10-FAA	<i>Roseburia intestinalis</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Да	Облигатные
10	NB2A-9-NA	<i>[Ruminococcus]/Blautia obeum</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные
11	NB2B-20-GAM	<i>[Clostridium] lactatifermentans</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные
13	NB2A-14-FMU	<i>[Ruminococcus]/Blautia torques</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Н/О	Облигатные
14	NB2A-17-FMU	<i>Eubacterium rectale</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Любые	Облигатные
16	NB2B-26-FMU	<i>Roseburia inulinivorans</i>	От вариабельной до отрицательной	Firmicutes	Lachnospiraceae	Да	Облигатные
19	NB2A-14-DS	<i>[Clostridium] aerotolerans</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Да	Н/О
21	NB2A-20-GAM	<i>Flavonifractor plautii</i>	Вариабельная	Firmicutes	Ruminococcaceae	Любые	Строгие
22	NB2A-3-NA	<i>Dorea longicatena</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные
23	NB2A-5-TSAB	<i>Blautia stercoris</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Строгие
26	NB2B-6-CNA	<i>[Eubacterium] eligens</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Любые	Облигатные
28	NB2B-13-CNA	<i>[Clostridium] oroticum/Faecalicatena orotica</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные

Фиг. 6 (Таблица 4) продолжение

31	NB2B-9-DCM	<i>Anaerostipes hadrus</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные
32	NB2B-9-FAA	<i>Blautia luti</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Строгие
37	NB2A-13-NA	<i>Coprococcus catus</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные
39	NB2B-13-DCM	<i>Collinsella aerofaciens</i>	Положительная	Actinobacteria	Coriobacteriaceae	Нет	Облигатные
41	NB2A-2-DS	<i>Alistipes shahii</i>	Отрицательная	Bacteroidetes	Rikenellaceae	Нет	Строгие
42	NB2A-1-D5	<i>Bacteroides uniformis</i>	Отрицательная	Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Н/О	Облигатные
43	NB2B-3-FMN	<i>[Clostridium] leptum</i>	Положительная	Firmicutes	Ruminococcaceae	Н/О	Облигатные
44	NB2A-1- CNA_aer	<i>Enterococcus hirae</i>	Положительная	Firmicutes	Enterococcaceae	Н/О	Микроаэро- толерантные
45	NB2B-20-NB	<i>Gemmiger formicilis</i>	От отрицательной до вариательной	Firmicutes	Ruminococcaceae	Нет	Строгие
46	NB2B-23-CNA	<i>Oscillibacter valericigenes</i>	Отрицательная	Firmicutes	Ruminococcaceae	Да	Строгие
47	NB2A-31-NB	<i>Pseudoflavonifractor capillosus</i>	Отрицательная	Firmicutes	Ruminococcaceae	Нет	Строгие
6	NB2B-16-D5	<i>Candidatus 'Neglecta timonensis'</i>	Положительная	Н/Д	Н/Д	Н/О	Облигатные
12	NB2A-15-BHI	<i>Anaerovorax odorimutans</i>	Положительная	Firmicutes	Clostridiaceae	Да	Строгие
25	NB2A-2-FAA	<i>Coprococcus comes</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные
29	NB2B-15-DCM	<i>Dorea formicigenerans</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные
33	NB2A-7-D5	<i>[Clostridium] scindens</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Нет	Облигатные

Фиг. 6 (Таблица 4) продолжение

34	NB2B-10-MRS	<i>Eubacterium desmolans/Butyricoccus desmolans</i>	Положительная	Firmicutes	Ruminococcaceae	Нет	Облигатные
35	NB2B-19-DCM	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Отрицательная (статья в Int J Syst), Положительная в других	Firmicutes	Ruminococcaceae	Нет	Строгие
40	14 LG	<i>Acidaminococcus intestini</i>	Отрицательная	Firmicutes	Acidaminococcaceae	Нет	Строгие
3	NB2A-10-MRS	<i>Parabacteroides distasonis</i>	Отрицательная	Bacteroidetes	Porphyromonadaceae	Нет	Облигатные
15	NB2B-14-D5	<i>Bacteroides eggerthii</i>	Отрицательная	Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Н/О	Облигатные
18	NB2B-3-WC	<i>Barnesiella intestinihominis</i>	Отрицательная	Bacteroidetes	Porphyromonadaceae	Нет Нет	Облигатные
20	NB2A-15-DCM	<i>Bacteroides stercorisoris</i>	Отрицательная	Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Нет	Строгие
24	NB2B-11-FAA	<i>Bifidobacterium longum</i>	Положительная	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Нет	Микроаэро-толерантные
36	NB2A-12-BBE	<i>Bacteroides ovatus</i>	Отрицательная	Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Н/О	Облигатные
38	NB2B-16-TSAB	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	Положительная	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Нет	Микроаэро-толерантные
1	NB2A-29-D6	<i>Parabacteroides merdae</i>	Отрицательная	Bacteroidetes	Porphyromonadaceae	Нет	Облигатные
4	NB2A-12-FMU	<i>Phascolarctobacterium succinatutens</i>	Отрицательная	Firmicutes	Acidaminococcaceae	Нет	Строгие
9	NB2A-8-WC	<i>Akkermansia muciniphila</i>	Отрицательная	Verrucomicrobia	Akkermansiaceae	Нет	Строгие
17	NB2B-20-DS	<i>[Clostridium] hylemonae</i>	Положительная	Firmicutes	Lachnospiraceae	Н/О	Облигатные

ФИГ. 6 (Таблица 4) продолжение

27	NB2B-AER- MRS-02	<i>Lactobacillus paracasei</i>	Положительная	Firmicutes	Lactobacillaceae	Нет	Аэротолерантные
30	NB2B-BHI-1	<i>Escherichia coli</i>	Отрицательная	Proteobacteria	Enterobacteriaceae	Любые	Факультативные

Фиг. 7 (Таблица 5)

МЕТ-2 (всего 40 штаммов):	МЕТ-2А (всего 23 штамма):	МЕТ-2В (всего 30 штаммов):
Содержит по меньшей мере 13 штаммов (32,5%) грамотрицательных бактерий	Содержит по меньшей мере 7 штаммов (30,4%) грамотрицательных бактерий	Содержит по меньшей мере 11 (36,7%) штаммов грамотрицательных бактерий
Содержит по меньшей мере 27 (67,5%) штаммов грамположительных бактерий	Содержит по меньшей мере 14 (60,8) штаммов грамположительных бактерий	Содержит по меньшей мере 17 (56,7%) штаммов грамположительных бактерий
Содержит 28 (70%) штаммов бактерий в пределах типа Firmicutes	Содержит 17 (74%) штаммов бактерий в пределах типа Firmicutes	Содержит 21 (70%) штаммов бактерий в пределах типа Firmicutes
Содержит 6 (15%) штаммов бактерий в пределах типа Bacteroidetes	Содержит 2 (8,7%) штамма бактерий в пределах типа Bacteroidetes	Содержит 5 (16,7%) штаммов бактерий в пределах типа Bacteroidetes
Содержит 3 (7,5%) штамма бактерий в пределах типа Actinobacteria	Содержит 2 (8,7%) штамма бактерий в пределах типа Actinobacteria	Содержит 3 (10%) штамма бактерий в пределах типа Actinobacteria
Содержит 1 (2,5%) штаммов бактерий в пределах типа Verrucomicrobia	Содержит 1 (4,3%) штаммов бактерий в пределах типа Verrucomicrobia	Содержит 1 (3,3%) штамм бактерий в пределах типа Verrucomicrobia
Содержит 1 (2,5%) штамм бактерий в пределах типа Proteobacteria	Содержит 1 (4,3%) штамм бактерий в пределах типа Proteobacteria	Содержит 9 (30%) штаммов бактерий в пределах семейства Lachnospiraceae
Содержит 20 (50%) штаммов бактерий в пределах семейства Lachnospiraceae	Содержит 10 (43,5%) штаммов бактерий в пределах семейства Lachnospiraceae	Содержит 2 (6,7%) штамма бактерий в пределах семейства Bacteroidaceae
Содержит 3 (7,5%) штаммов бактерий в пределах семейства Bacteroidaceae	Содержит 3 (7,5%) штаммов бактерий в пределах семейства Bacteroidaceae	Содержит 2 (6,7%) штаммов бактерий в пределах семейства Bifidobacteriaceae
Содержит 2 (5%) штамма бактерий в пределах семейства Bifidobacteriaceae	Содержит 1 (4,3%) штамм бактерий в пределах семейства Bifidobacteriaceae	Содержит 2 (6,7%) штамма бактерий в пределах семейства Porphyromonadaceae
Содержит 3 (7,5%) штамма бактерий в пределах семейства Porphyromonadaceae	Содержит 1 (4,3%) штамм бактерий в пределах семейства Porphyromonadaceae	Содержит 7 (23,3%) штаммов бактерий в пределах семейства Ruminococcaceae
Содержит 3 (7,5%) штамма бактерий в пределах семейства Ruminococcaceae	Содержит 3 (13%) штамма бактерий в пределах семейства Ruminococcaceae	Содержит 2 (6,7%) штамма бактерий в пределах семейства Acidaminococcaceae
Содержит 2 (5%) штамма бактерий в пределах семейства Acidaminococcaceae	Содержит 2 (8,7%) штамма бактерий в пределах семейства Acidaminococcaceae	Содержит по меньшей мере 26 (86,6%) штаммов бактерий, которые являются облигатно/строго анаэробными видами
Содержит по меньшей мере 35 (87,5%) штаммов бактерий, которые являются облигатно/строго анаэробными видами	Содержит по меньшей мере 20 (87%) штаммов бактерий, которые являются облигатно/строго анаэробными видами	Содержит по меньшей мере 3 (10%) штамма бактерий, которые являются спорообразующими видами
Содержит по меньшей мере 4 (10%) штамма бактерий, которые являются споро-образующими видами	Содержит по меньшей мере 3 (13%) штаммов бактерий, которые являются споро-образующими видами	Содержит по меньшей мере 6 (20%) штаммов бактерий, которые являются подвижными видами
Содержит по меньшей мере 4 (10%) штамма бактерий, которые являются подвижными видами	Содержит по меньшей мере 2 (8,7%) штамма бактерий, которые являются подвижными видами	Содержит по меньшей мере 22 (73,3%) штамма бактерий, имеющих гены, аннотированные для характерной споруляции (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)
Содержит по меньшей мере 27 (67,5%) штаммов бактерий, имеющих гены, аннотированные для характерной споруляции (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)	Содержит по меньшей мере 16 (69,6%) штаммов бактерий, имеющих гены, аннотированные для характерной споруляции (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)	Содержит по меньшей мере 6 (20%) штаммов бактерий, имеющих гены, аннотированные для характерной споруляции (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)

ФИГ. 7 (Таблица 5), продолжение

Содержит по меньшей мере 11 (27,5%) штаммов бактерий, имеющих гены, аннотированные для подвижности и хемотаксиса (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)	Содержит по меньшей мере 6 (26%) штаммов бактерий, имеющих гены, аннотированные для подвижности и хемотаксиса (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)	Содержит по меньшей мере 21 (70%) штаммов бактерий, имеющих гены, аннотированные для гидролиза желчных кислот (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)
Содержит по меньшей мере 26 (65%) штаммов бактерий, имеющих гены, аннотированные для гидролиза желчных кислот (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)	Содержит по меньшей мере 14 (60,8%) штаммов бактерий, имеющих гены, аннотированные для гидролиза желчных кислот (при компьютерном геномном анализе 40 штаммов)	