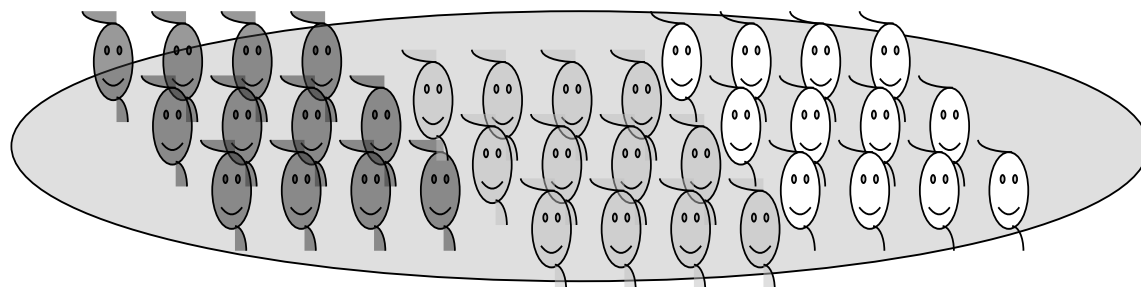


Межфакультетский курс лекций
Коммуникация у микроорганизмов: значение
для физического и психического здоровья
человека

Профессор А.В. Олескин
Кафедра общей экологии и гидробиологии,
Биологический факультет МГУ
e-mail aoleskin@Rambler.ru



ЛИТЕРАТУРА

Олескин А. В., Шендеров Б. А., Роговский В. С. **СОЦИАЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ МИКРОБИОТА-ХОЗЯИН: РОЛЬ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ.** — Москва: Изд-во МГУ, 2020. — 286 с.

Дополнительные источники:

1. А. В. Олескин, Е. В. Сорокина, Г. А. Шиловский. Взаимодействие катехоламинов с микроорганизмами, нейронами и с клетками иммунной системы. Успехи современной биологии, 141(1):1, 2021.
2. А. В. Олескин, Б. А. Шендеров. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация, (2):18–28, 2020.
3. **Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2020). Microbial Communication and Microbiota-Host Interactivity: Neurophysiological, Biotechnological, and Biopolitical Implications. New York: Nova Science Publishers.**
4. Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2019). Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals. Probiotics & Antimicrobial Proteins, 11(4), 1071–1085.
5. Oleskin, A. V., Shenderov, B. A., & Rogovsky, V. S. (2017). Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism. Probiotics & Antimicrobial Proteins, 9(3), 215-234.

ЛЕКЦИЯ 4.

КВОРУМ-ЗАВИСИМЫЕ (QUORUM SENSING, QS) СИСТЕМЫ (ОКОНЧАНИЕ).

СИМБИОТИЧЕСКАЯ МИКРОБИОТА

Из книги (Олескин А. В., Шендеров Б. А., Роговский В. С.
СОЦИАЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ И
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ МИКРОБИОТА-ХОЗЯИН:
РОЛЬ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ. — Москва: Изд-во МГУ, 2020):
Вступление, Глава первая, разделы 1.2 и 2.5

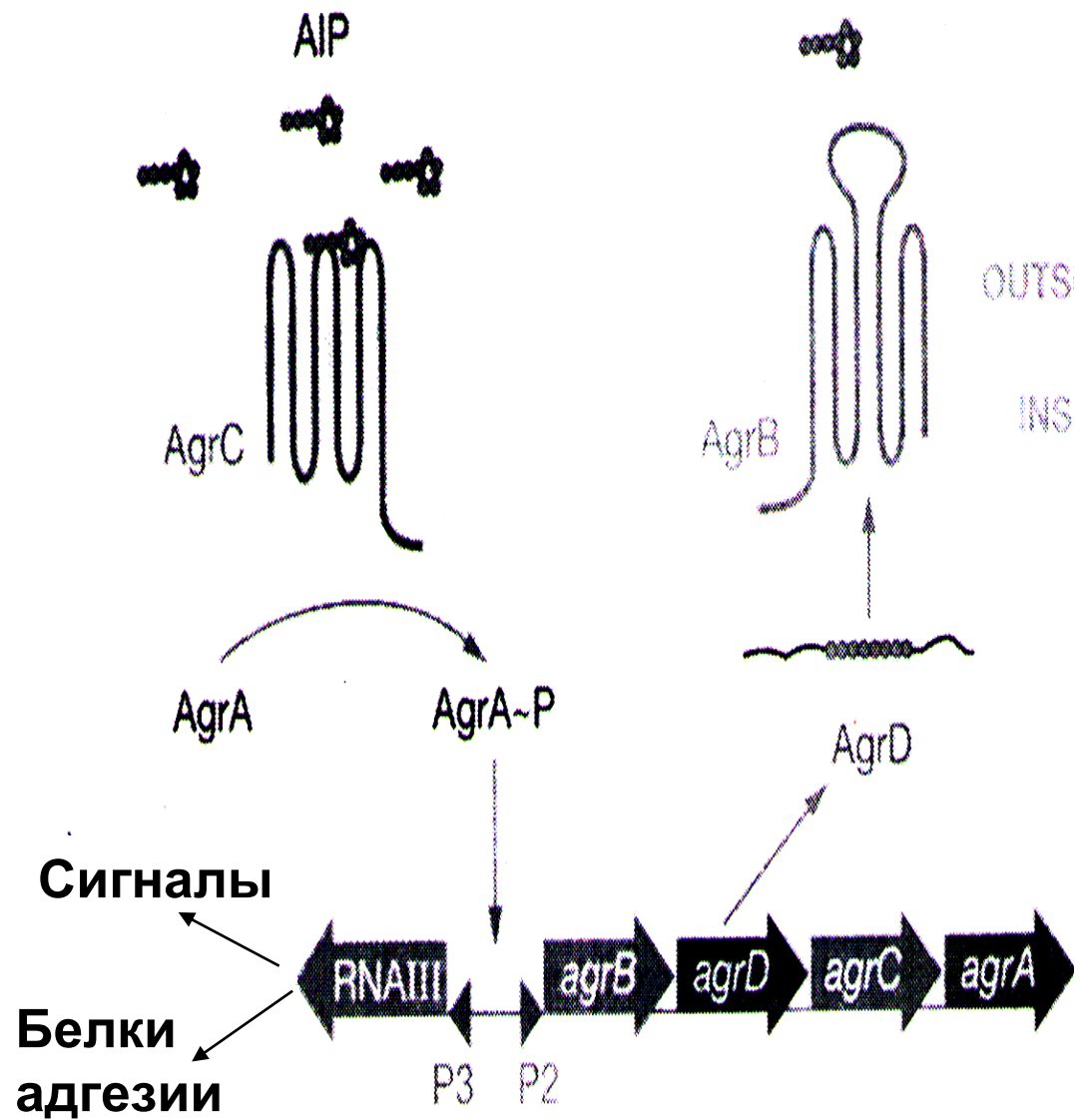
Эта лекция включает несколько более сложный для не-биологов материал. Вспомните школьную биологию и как работает ДНК. Я снижу темп рассказа и буду давать минуты для рассматривания текстовых слайдов и иллюстраций

Потенциальный патоген *Staphylococcus aureus* использует пептид с тиолактоновым кольцом (AIP) в качестве аутоиндуктора. Эта чувствительная к кворуму система отрицательно регулирует (т.е. подавляет) образование биопленок, поскольку AIP, связанный с белком AgrC (регулятором ответа), активирует транскрипцию РНК III, кодирующей белок гемолизин (он как детергент разрушает биопленку), и, кроме того, **стимулирует синтез внеклеточных протеаз Agr и Spl, участвующих в деградации биопленок.**

Итак, эта система QS подавляет образование биопленки у стафилококка. Она также регулирует синтез токсинов и экзоферментов, тем самым усиливая инфекции, вызванные этим возбудителем.

Вопрос: Как Вы думаете, почему разрушение своей биопленки выгодно стафилококку с точки зрения инфекции?

Двухкомпонентная система позволяет золотистому стафилококку реагировать на сигнал AIP (символы в форме ключей). P2 и P3, промотеры двух генных комплексов (оперонов)



Широко распространенным в микробном мире является **QS-сигнал AI-2**, участвующий в регуляции образования биопленок у ряда грамположительных и отрицательных бактерий и образующийся с помощью фермента LuxS.

AI-2 - это 2-метил-2,3,3,4-

тетрагидрокситетрагидрофуран (ТГМФ).

Такой QS-сигнал, участвующий в продуцировании фактора вирулентности и образовании биопленки у синегнойной палочки *Ps. aeruginosa*, синтезируется у пациентов с муковисцидозом легких нормальной микробиотой дыхательных путей, что, следовательно, стимулирует *Ps. aeruginosa*-зависимую инфекцию. Это, по-видимому, объясняет клинические данные о том, что антибиотики, которые не устраняют *P. aeruginosa*, тем не менее, улучшают состояние больного.

Антибиотики убивают нормальную микробиоту, так что синегнойная палочка остается без своих микробных “друзей”.

Этот пример создает связь с темой основного курса лекций, посвященного роли сигнальных молекул (в первую очередь веществ, выполняющих нейромедиаторные функции в нервной системе) в формировании биопленки симбиотической микробиотой человека и животных.

В этом контексте мы также рассмотрим похожий на нейромедиаторы (на катехоламины) **сигнал AI-3, о котором мы еще не упоминали.**

Таким образом, кворум-зависимая регуляция экспрессии генов позволяет микроорганизмам корректировать свое поведение с учетом плотности их популяции, а также разнообразных факторов окружающей среды. Кроме того, системы QS обеспечивают согласованную экспрессию функциональных оперонов в рамках популяции или, с межвидовыми сигналами, всего микробного сообщества, которое, следовательно, сопоставимо с многоклеточным организмом

QS-подобные соединения продуцируются эукариотическими клетками. Эукариоты, вероятно, “блефуют”, заставляя бактерии бесцельно выполнять дорогостоящие процессы, зависящие от кворума, даже если плотность клеток на самом деле слишком мала, чтобы бактерии могли быть “кворумом”. По-видимому, именно поэтому галогенированные фураноны, образующиеся **красными водорослями** рода *Delysea*, являются эффективными антимикробными агентами (Givskov et al., 1998). Фуранон красной водоросли *D. pulchra* подавляет кворум-зависимое роение у *Serratia liquefaciens* и других видов бактерий



КВОРУМ-ЗАВИСИМЫЕ СИСТЕМЫ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ С ОРГАНИЗМОМ-ХОЗЯИНОМ:

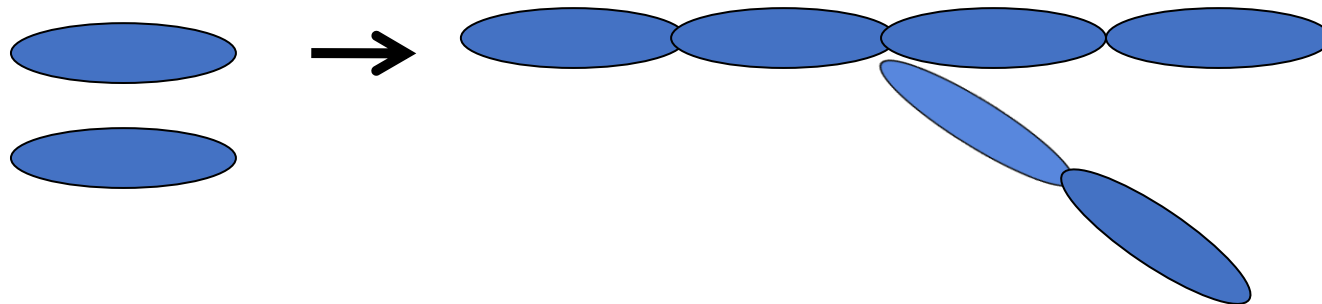
Бактерии сосуществуют в экосистемах со многими другими организмами. Сигналы QS могут модулировать поведение:

- бактерий, отличных от самого производителя сигналов QS,**
- высших организмов, способами, выгодными для выживания бактерий.**

Высшие организмы манипулируют QS:

- продуцируя имитирующий сигнал (аналоги, которые изменяют бактериальное поведение),**
- модулируя QS пути через действие цитокинов, которые повреждают некоторые версии QS систем,**
- блокированием QS ингибиторами,**
- разрушением QS-сигналов.**

Некоторые эукариоты имеют **собственные аналоги бактериальных quorum sensing-систем**. Такие эукариотические сигнальные системы обнаружены, например, у дрожжей различных видов, включая *Ceratocystis ulmi*, *Candida albicans*, *S. cerevisiae*. У *S. cerevisiae* имеются два QS-сигнала – триптофол и фенилэтанол; их структуры напоминают ароматические «скелеты» нейромедиаторов серотонина и дофамина, соответственно. Если концентрации этих образуемых всеми клетками дрожжей сигнальных молекул достигают пороговых значений, то активируется ген *FLO11*. Его белковый продукт стимулирует контакт между клетками и подавляет отделение дочерней клетки от материнской после почкования. Таким путём QS-система обеспечивает **переход от одиночного существования дрожжевых клеток к образованию разветвлённых нитей (псевдомицелия)** (Chen, Fink, 2006; Zhao et al., 2017)



Предполагается, что аналоги QS-систем функционируют в **злокачественных опухолях**, когда они формируют метастазы (Hickson et al., 2009). Аналогично микробной колонии или биоплёнке раковые клетки образуют сложно организованные сообщества (первичные опухоли), в которых клетки дифференцированы по функциям. Используются сложные системы коммуникации как внутри опухоли, так и между опухолевыми клетками и клетками стромы, отдалённых органов, иммунной системы (Ben-Jacob et al., 2012).

Аналоги QS-процессов исследователи усматривают в разнообразных коллективах многоклеточных, включая, например, стаи рыб. Подобные QS-системы позволяют коллективно выбирать стратегию поведения в отсутствие центрального управляющего звена

Задание: Найдите аналоги QS-систем в Вашей области науки

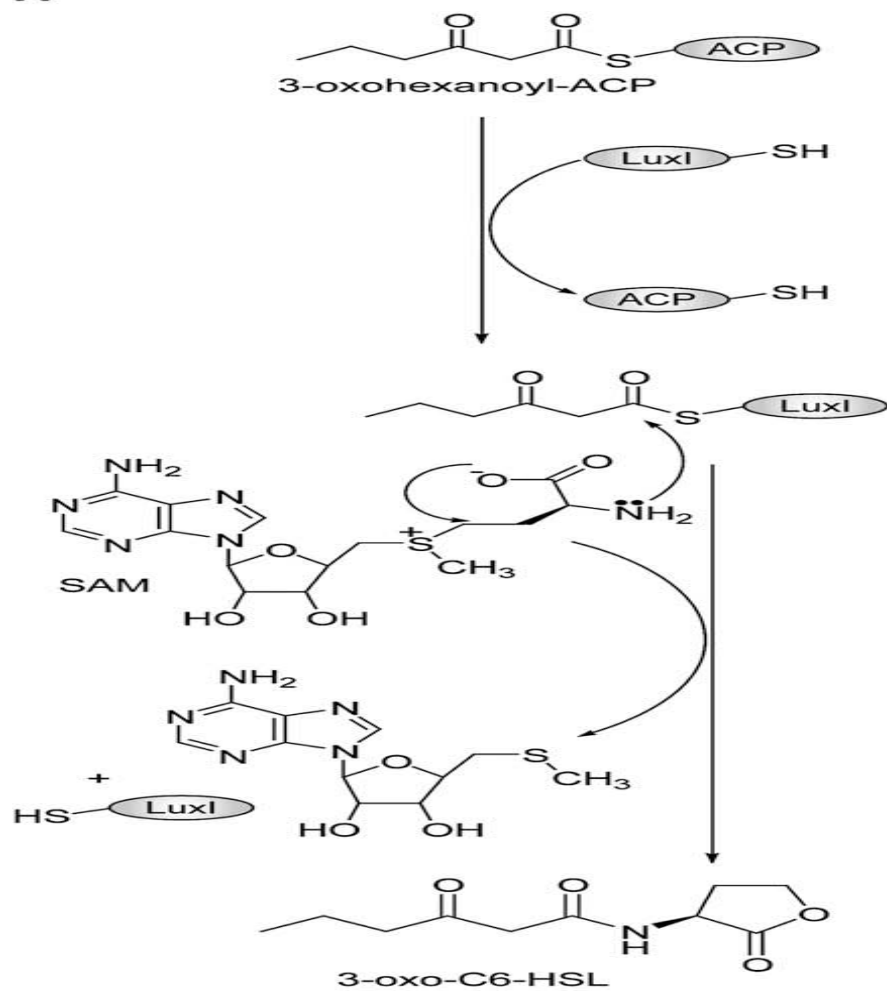
Бактериальные QS-системы вовлечены в коммуникацию между микроорганизмами и макроорганизмом-хозяином. Так, известны белки типа LuxR, связывающие сигналы организма-хозяина – растения или животного (в частности, катехоламины, выступающие как гомологи сигнала AI-3).

Причём, это – двусторонняя коммуникация: также и хозяин может специфически реагировать на QS-сигналы. Бактериальные QS-сигналы выступают в роли **иммуномодуляторов**, стимулирующих активность лимфоцитов и продукцию антител (Ulvestad, 2009). Упомянутый сигнал *P. aeruginosa* 3-оксододеканоилгомосеринлактон **подавляет синтез факторов иммунитета** – фактора некроза опухолей TNF-α и интерлейкина IL-12 – иммунocyтами и в то же время стимулирует продукцию провоспалительных факторов гамма-интерферона и IL-8.

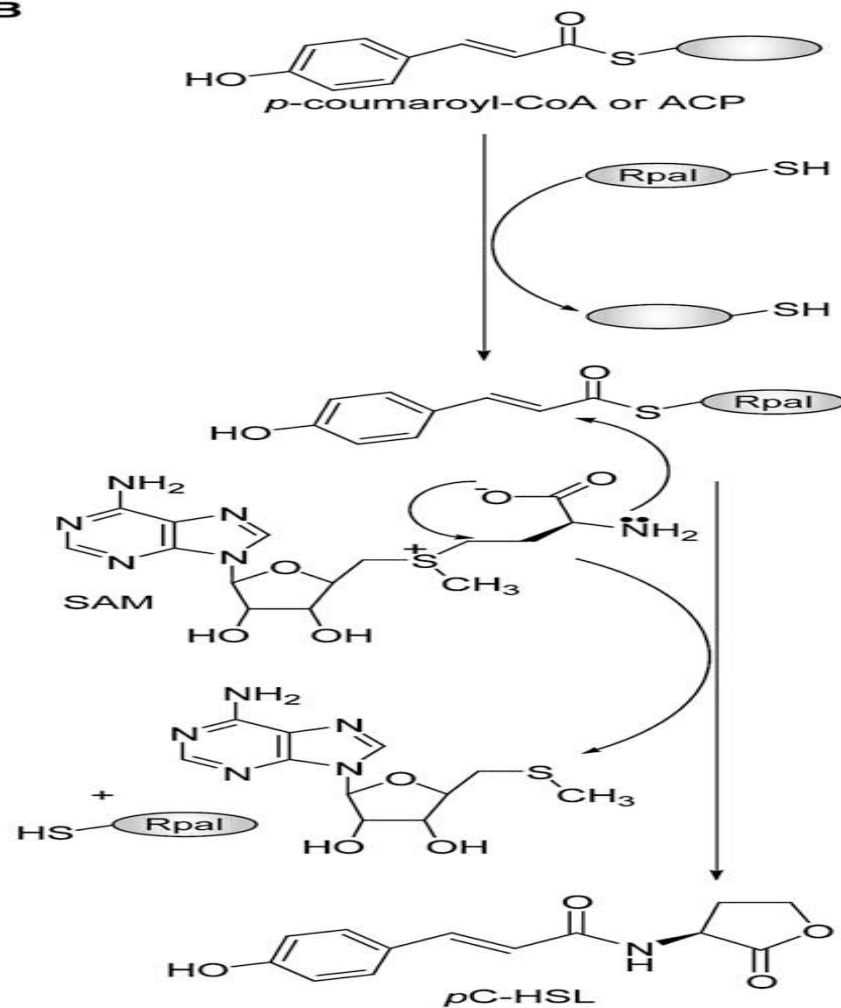
СИСТЕМА КВОРУМА У *RHODOPSEUDOMONAS PALUSTRIS* ЗАВИСИТ ОТ РАСТЕНИЯ-ХОЗЯИНА.

Эта почвенная бактерия разлагает различные ароматические соединения, включая кумарат, основной компонент полимеров лигнина, изобилующих в клеточных стенках растений. Система QS RpaI-RpaR у *R. palustris* зависит от кумарата, продуцируемого другим организмом – растением-хозяином. Кумарат встраивается как составная часть сигнала данной системы – кумароил-гомосеринлактона



A

Vibrio fischeri,
светящийся орган моллюска

B

Rhodopseudomonas palustris,
корни растений

Синтез феромонов систем кворума *luxI-luxR* (слева) и
зависимой от растительного кумарата *rpaI-rpaR* (справа)

СИМБИОТИЧЕСКАЯ МИКРОФЛОРА (МИКРОБИОТА)

Микроорганизмы населяют различные ниши на животном организме и в нем. Микроорганизмы растут на коже, на конъюнктиве глаз, на слизистой верхних дыхательных путей и мочеполовой системы. Они особенно распространены в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

В норме микробиота каждой области человеческого организма выполняет ряд жизненно важных функций:

- Одна из них - **барьерная функция**. Например, симбиотическая микробиота дыхательных путей обычно предотвращает вторжение патогенных микроорганизмов. Естественно, те же функции характерны и для микробиоты кожи, которая рассматривается как первый слой защиты от инфекционных микроорганизмов и токсических агентов; нарушение барьера создает угрозу развития серьезных кожных заболеваний (экзема, псориаз и др.).
- Симбиотическая микробиота также способствует развитию (**функции развития**) и поддержанию нормального физиологического состояния (**гомеостатической функции**) различных органов и систем организма, включая дыхательные пути.
- Кроме того, микробиота выполняет **иммуномодулирующую функцию**. Это можно проиллюстрировать на примере микробиоты кожи, которая существенно влияет на работу иммунной системы человека или животного.

СИМБИОТИЧЕСКАЯ МИКРОБИОТА И ЕЕ БИОПЛЕНКИ

- Общая микробная популяция взрослого человека насчитывает около 10^{14} клеток, что превышает общее количество человеческих клеток.
- Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека включает представителей более 50 родов. Более поздние данные, полученные путем скрининга общей ДНК микробиоты (микробиома), указывают на то, что желудочно-кишечный тракт содержит до 20 000 видов микробов.
- Микроорганизмы ЖКТ могут существовать как **планктонные клетки в просвете кишечника** или как **биопленки в слое слизи**, покрывающем эпителий, слизь в криптах кишечника и поверхность слизистой оболочки.

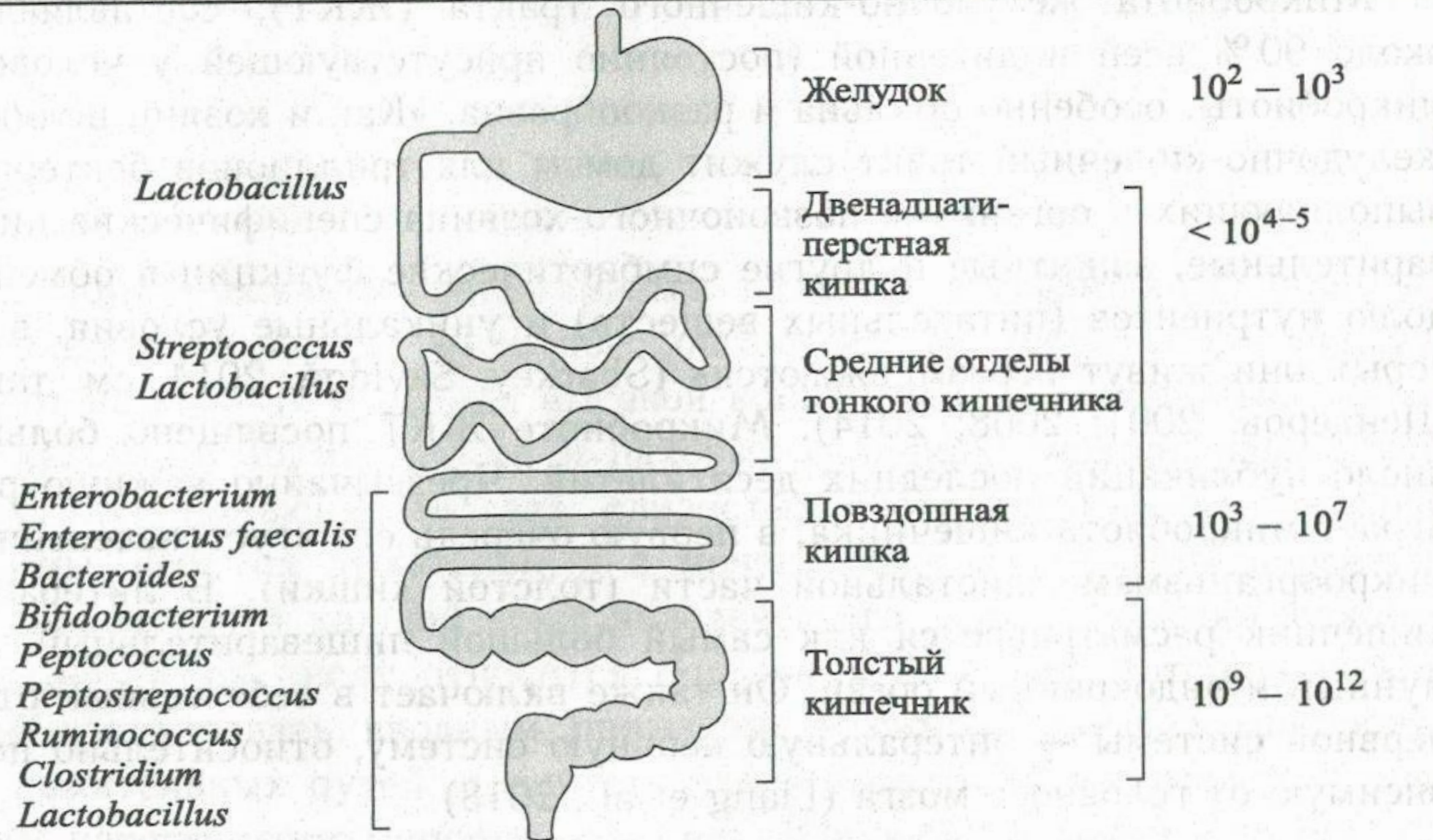
ФУНКЦИИ МИКРОБИОТЫ ЖКТ

- **переваривание пищи,**
- **регуляция моторики кишечника,**
- **поддержание кислотности (pH), температуры и газофазного состава в пределах нормы,**
- **содействие созреванию слизистой кишечника,**
- **барьерная функция слизистой оболочки кишечника по отношению к вредным веществам и патогенным микроорганизмам и вирусам, стимулирование иммунной системы, обеспечение полезными соединениями, такими как витамины, короткоцепочечные жирные кислоты и нейромедиаторы. Микрофлора просвета кишечника и биопленка слизистой оболочки - это особый “микробный орган”, напоминающий печень по своей массе (в среднем 1-1,5 кг) и многофункциональной роли.**

Микробиота желудочно-кишечного тракта

Не менее 10^{14} клеток микроорганизмов, до 10^4 видов

Правая колонка — оценка концентрации микробных клеток на 1 см^2 слизистой



Концентрация микробных клеток в толстом кишечнике может достигать $10^{12}/\text{см}^3$, а общее количество клеток составляет не менее 10^{14} клеток, что превышает количество клеток человека у взрослого человека. Общее число нуклеотидов в ДНК микробиоты человека (общий **микробиом**) примерно в 150 раз выше, чем в ДНК человека. Метагеном микробиоты желудочно-кишечного тракта человека, то есть общий геном микробиома, содержит более 1 миллиона генов. Гены микробиома влияют на пищевые и метаболические процессы в организме хозяина; они влияют на эффективность лекарств, используемых для лечения больного организма-хозяина.

Микробный **метаболизм**, то есть все низкомолекулярные (< 1500 Да) метаболиты микробного происхождения, присутствующие в желудочно-кишечном тракте, содержит более 2,5 миллиона различных молекул, в том числе около 1 миллиона белков и 300 тысяч липидов. Общая масса микробной биомассы составляет 1,5 – 2 кг, то есть равна или превышает массу таких органов, как печень.

Общее число микробных видов, обнаруживаемых в желудочно–кишечном тракте, может превышать десять тысяч (по оценкам, их насчитывается 15 000-36 000 видов, Huang et al., 2019). Однако культивировать можно только ~1500 видов. Среди преимущественно встречающихся 160 – 300 видов бактерий только 18 видов неизменно присутствуют у всех испытуемых особей, 57% – у 90% и 75% – у 50% из них.

Наиболее распространенные микроорганизмы относятся к группам *Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides* (фила *Bacteroidetes*) и *Clostridium-Lactobacillus-Enterococcus* (фила *Firmicutes*), на каждую из которых приходится 30-40% всех обнаруживаемых микроорганизмов в толстой кишке.

Менее распространенные, но все же достаточно многочисленные микроорганизмы включают Актинобактерии (особенно Бифидобактерии), Протеобактерии, Фузобактерии, Веррукобактерии и цианобактерии. У многих людей толстая кишка содержит значительное количество метаногенных и метаноокисляющих архей.

Состав симбиотической микробиоты варьируется у разных особей. Микробиота находится под влиянием диеты, генотипа, эпигенотипа, состояния иммунной и антиоксидантной систем. Важно отметить, что влияние факторов окружающей среды имеет тенденцию перекрывать влияние наследственных факторов.

Генетически неродственные особи характеризуются сходным составом микробиоты после длительного совместного проживания. Например, микробиота мужа сходна с микробиотой жены при условии, что они живут вместе. Кишечные микробиоты идентичных (монозиготных) близнецов не имеют большего сходства, чем у братских (дизиготных) близнецов

Учитывая влияние рациона и режима питания (который находится под влиянием культурных факторов) на микробиоту, можно подразделить население планеты на несколько основных субпопуляций, которые характеризуются различным преобладанием микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте и обитают в следующих регионах (Шендеров, 2008):

- Тропические и субтропические районы**
- Пустыни**
- Горы**
- Полярные и приполярные области**
- Западная Европа и Северная Америка (включая всех тех, кто предпочитает диету западного типа)**

Преобладание в рационе углеводов или белков и животных липидов приводит к преобладанию в кишечной микробиоте видов *Prevotella* или *Bacteroides*

Традиционные диеты географически отдаленных регионов в основном характеризуются высоким содержанием клетчатки и большим количеством растительных ингредиентов (овощей и фруктов), морепродуктов или их эквивалентов, таких как мясо моржа в рационе инуитов, нежирное мясо, цельнозерновой хлеб, орехи и бобовые.

Диета западного типа богата рафинированным сахаром и жиросодержащими добавками, что создает риск развития воспалительных заболеваний, широко распространенных в современном мире и часто сопровождающихся психологическими проблемами.

Например, есть доказательства того, что миграция из незападной страны в западную связана с немедленной потерей разнообразия и функций кишечного микробиома и увеличением ожирения в течение следующих поколений у людей. Здоровая диета связана со снижением риска депрессии и суицидального поведения, что напрямую указывает на влияние диеты на мозг и поведение

На соотношение роста и веса влияет микробиота желудочно-кишечного тракта. **Дисбактериоз (нарушение микробиоты)** может привести как к патологическому повышению аппетита (булимия, расстройство пищевого поведения), часто связанному с ожирением, так и к анорексии (отсутствие аппетита) и истощению, включая тяжелую дистрофию (квашиоркор) у детей из стран Третьего мира.



Оба крайних состояния, ожирение и анорексия с истощением, характеризуются обедненным таксономическим разнообразием микробиоты желудочно-кишечного тракта. Радикальные меры по нормализации микробиоты детей с квашиоркором, такие как лечение антибиотиками, повышают их шансы на выживание.

Важная роль микробиоты желудочно-кишечного тракта подчеркивается данными о том, что мыши без микроорганизмов (асептически выращенные) становятся тучными после пересадки им микробиоты желудочно-кишечного тракта тучных мышей. И наоборот, мыши теряют вес, если их желудочно-кишечный тракт колонизируется микробиотой мышей с недостаточным весом, у которых был хирургически шунтирован желудок.

Было установлено, что человеческие особи можно классифицировать на три "бактериотипа", которые характеризуются преобладанием представителей

- **Prevotella**,
- **Bacteroides**,
- **Ruminococcus**,

в их толстом кишечнике (Clarke et al., 2014).

Бактериотип индивидуума не зависит от его пола, возраста, национальности или соотношения роста и веса.

• Вопрос заключается в том, как эти три бактериотипа могут сочетаться с четырьмя темпераментами, т.е. с четырьмя фундаментальными типами личности:

- **сангвиник**,
- **холерик**,
- **меланхолик**,
- **флегматик**.



Хелен Фишер различает четыре биологически обоснованных стиля мышления и поведения, которые она связывает с четырьмя нейрохимическими системами

Характер	Качество	Особенность	Цвет	Химическое соединение
Исследователь	Творческий	Умелец	желтый	дофамин
Строитель	Прагматичный	Опекун	голубой	серотонин
Руководитель	Логически мыслящий	Рассудительный	красный	тестостерон
Переговорщик	Обладающий интуицией	Идеалист	зеленый	эстроген/окситоцин

МИКРОБИОТА КАК “МИКРОБНЫЙ ОРГАН”.

Следующие аспекты взаимодействия микробиоты с организмом хозяина, включая нервную систему, позволяют рассматривать микробиоту как **особый многофункциональный орган**:

- Нервная, иммунная и другие системы хозяина оказывают значительное влияние на микробный орган.
- В свою очередь, микробный орган оказывает влияние на поддержание адекватного функционального состояния организма и его нервного, психологического и метаболического гомеостаза в состоянии здоровья и болезни.
- Микробиота желудочно-кишечного тракта оказывает воздействие на другие органы человеческого организма и реагирует на вещества, выделяемые другими органами.

Таким образом, симбиотическая микробиота отвечает существенным критериям, позволяющим считать микробиоту особым органом человека