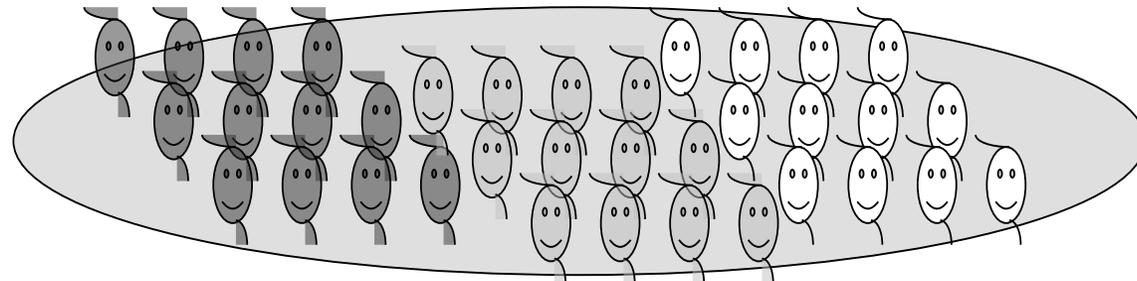


Межфакультетский курс лекций
Коммуникация у микроорганизмов: значение
для физического и психического здоровья
человека

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. **Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2020). Microbial Communication and Microbiota-Host Interactivity: Neurophysiological, Biotechnological, and Biopolitical Implications. New York: Nova Science Publishers.**
2. 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.

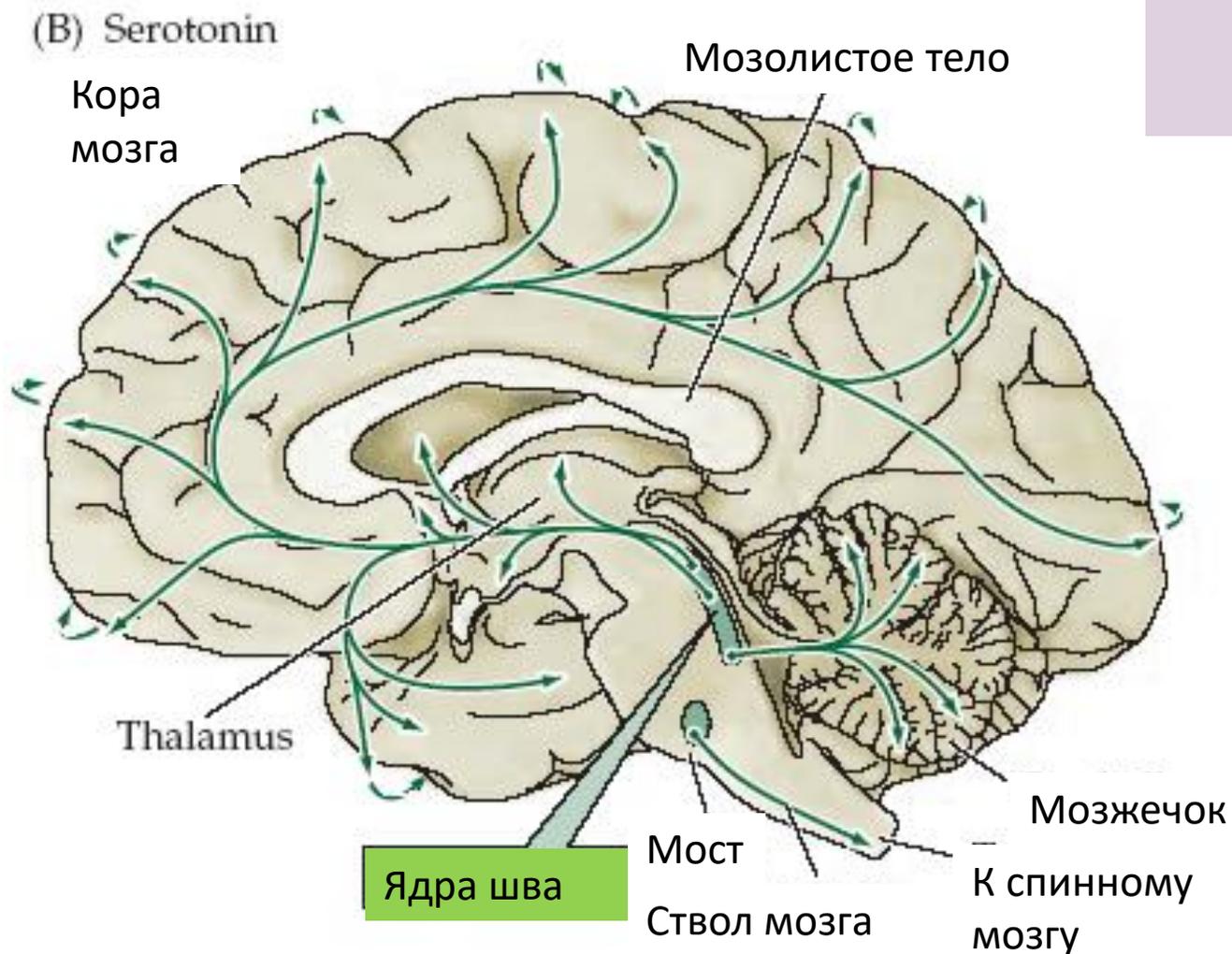
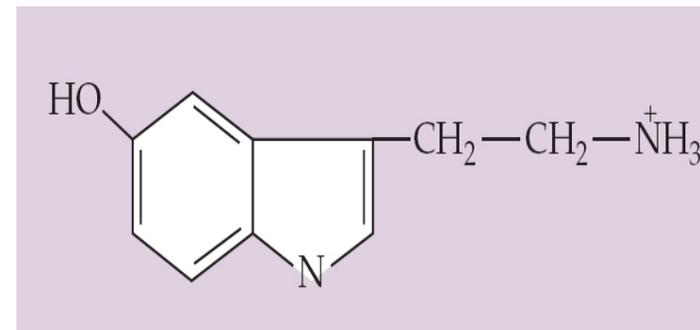
ЛЕКЦИЯ 8.

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ И МИКРОБИОТА (ПРОДОЛЖЕНИЕ).

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):
Глава 3, разделы 3.2-3.4

Серотонин

Основные источники: ядра шва
в ростральной части ствола
головного мозга



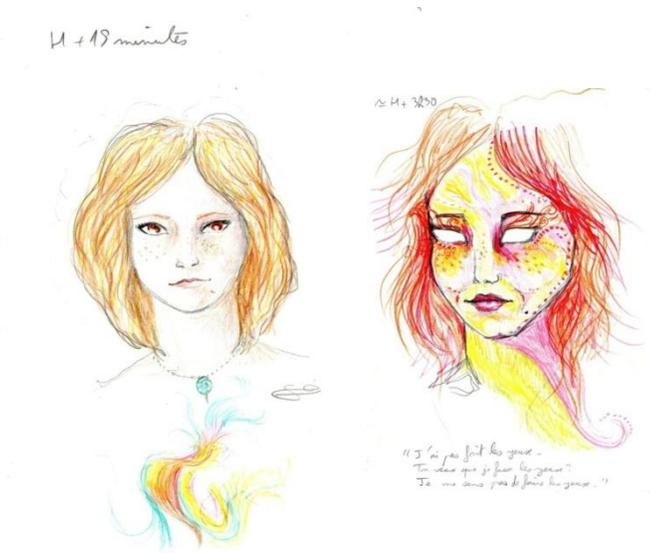
Серотонин

сочетает свою нейромедиаторную функцию с ролью локального гормона.

Как нейромедиатор, серотонин образуется в ядрах шва ствола мозга и высвобождается в синаптические щели аксонами нейронов в большинстве основных структур мозга.

Серотонин также “усыпляет мозг”, и серотонин-высвобождающие ядра шва относятся к зонам, вызывающим сон мозга.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), продукт незаменимой аминокислоты триптофана, ограничивает распространение волн возбуждения в мозге, вызванных восприятием раздражителей. В результате обработка стимулов обычно осуществляется в специализированных участках мозга (Дубынин и др., 2003). Поэтому при достаточно высокой концентрации серотонина деятельность различных зон восприятия гармонично уравнивается, координируется и интегрируется. Этому равновесию препятствует препарат **ЛСД**, который нарушает работу серотонинергических зон восприятия и, следовательно, вызывает искаженное восприятие реальности и даже галлюцинации.



Картины одного и того же лица нарисованы художником до и после действия ЛСД

Примерно 90% общего серотонина человеческого организма находится в энтерохромаффинных клетках кишечника, где он используется для регуляции кишечных движений.

Если в пище присутствуют раздражители, энтерохромаффинные клетки выделяют больше серотонина, чтобы заставить кишечник двигаться быстрее, то есть вызвать диарею, так что кишечник очищается от вредного вещества.

Если серотонин выделяется в кровь быстрее, чем тромбоциты могут его поглотить, уровень свободного серотонина в крови повышается. Это **активирует 5HT₃-рецепторы головного мозга, которые вызывают рвоту.**

Энтерохромаффинные клетки не только реагируют на плохую пищу, но и очень чувствительны к облучению и химиотерапии рака. Препараты, блокирующие 5HT₃, очень эффективны в борьбе с тошнотой и рвотой, вызванными лечением рака.

Остальной серотонин синтезируется в серотонинергических нейронах ЦНС, где он выполняет различные функции. К ним относятся регуляция настроения, аппетита и сна. Серотонин также обладает некоторыми когнитивными функциями, включая память и обучение. Модуляция серотонина в синапсах считается основным действием нескольких классов фармакологических антидепрессантов.

У различных видов животных, от омаров до светлячков и обезьян-верветок, доминирующий самец содержит больше серотонина в своей крови (гемолимфе), чем подчиненный.

Борьба омаров и груминг (чистка шерсти) у обезьян-верветок.

Вопрос: Какой омар и какая верветка имеют более высокий социальный ранг в своей иерархии?



Имеются убедительные доказательства того, что низкая активность **серотонинзависимой (серотонинергической)** системы мозга характерна для тяжелой депрессии, связанной с тревогой, гневом и неконтролируемым импульсивным поведением (Masters, 1994).



Серотонин играет важную роль во взаимодействии между неокортексом, особенно его префронтальной областью, и более примитивными модулями мозга. Его отсутствие ограничивает влияние коры головного мозга на эти модули, которые могут взять на себя контроль над поведением человека в этих условиях. **Низкий уровень серотонина в сочетании с низкой исходной концентрацией глюкозы в крови (гипогликемия) коррелирует с рецидивом поджогов и импульсивных убийств (Virkkunen et al., 1994).**



Поджог



Убийство (школьная стрельба)

Недостаток серотонина в серотонинзависимых структурах мозга (серотонинергической системе) ответственен за такие состояния, как **сезонное аффективное расстройство (САР)** и **предменструальный синдром (ПМС)**. Симптомы обоих расстройств включают депрессию, тревогу и часто импульсивное поведение. В то время как САР ассоциируется с повышением синтеза мелатонина в головном мозге, который подавляет активность серотонинергической системы, ПМС проявляется на фоне снижения концентрации серотонина, характерного для женского мозга незадолго до менструаций. Некоторые женщины проявляют повышенную агрессивность, что может привести к насилию.

Серотонин и **гистамин** (см. ниже) являются **эффективными медиаторами воспаления.**

Тем не менее, их иммуотропные эффекты могут быть как стимулирующими, так и ингибирующими воспаление, в зависимости от микро-среды.

Предположительно, эти соединения участвуют в индукции и стимуляции воспалительной реакции на ее начальных стадиях, но они могут способствовать ослаблению воспаления на заключительных стадиях этого процесса. Эта закономерность может объяснить, казалось бы, противоречивые данные об иммуотропных эффектах **серотонина** и **гистамина**, представленные в литературе.

Серотонин

Эффекты **серотонина** в микробных системах изучены не так широко, как катехоламинов. В отличие от них, **серотонин** не стимулирует рост таких кишечных патогенов, как энтерогеморрагический штамм (EHEC) кишечной палочки (M. Lyte, личное сообщение). **Серотонин** лишь незначительно стимулирует рост потенциально болезнетворной бактерии *Aeromonas hydrophila* в очень высоких концентрациях (1 мМ) (Kinney et al., 1999).

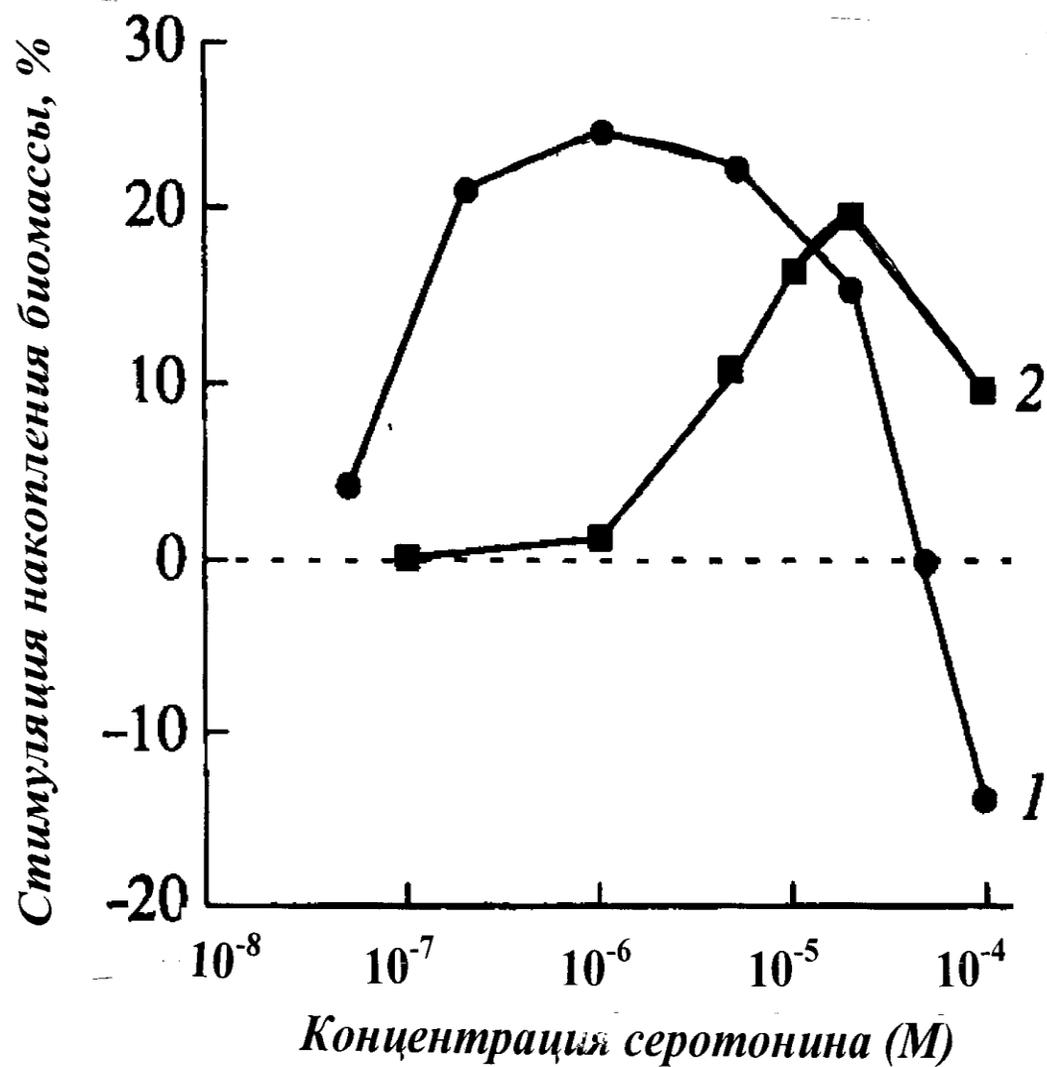
Серотонин

стимулирует пролиферацию клеток и накопление биомассы в непатогенном штамме К-12, хотя и в меньшей степени, чем **дофамин** (Олескин и др., 1998; Анучин и др., 2008). В отличие от **катехоламинов**, **серотониновый** эффект характеризуется колоколообразной, а не линейной кривой концентрационной зависимости; максимальная стимуляция роста *E. coli* была достигнута при $\sim 1 \mu\text{M}$ **серотонина**. Более высокие концентрации **серотонина** не существенно стимулируют рост микроорганизмов и, в случае с кишечной палочкой, могут даже слегка подавлять его.

Серотонин стимулирует рост обитающей в желудочно-кишечном тракте грамположительной бактерии *Enterococcus faecalis* (Страховская и др., 1993).

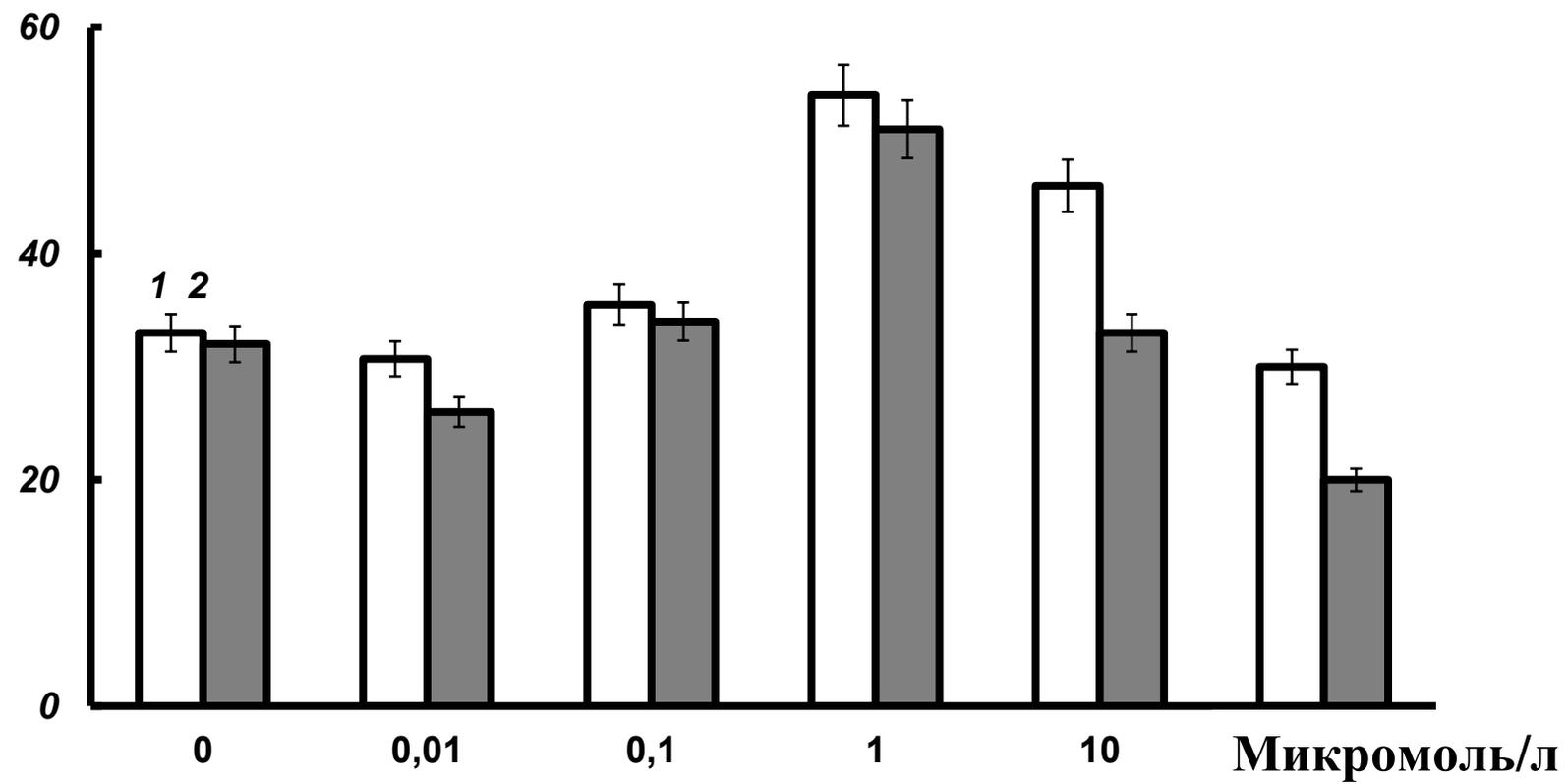
Серотонин также способствует росту микроорганизмов, не принадлежащих к симбионтам человека/животного (или паразитам).

Серотонин ускоряет рост пурпурной фототрофной бактерии *Rhodospirillum rubrum* (Олескин и др., 1998), почвенной миксобактерии *Polyangium sp.* (Олескин и др., 1998), а также дрожжей *Candida guilliermondii* (Страховская и др., 1993) и *S. cerevisiae* (Маликина и др., 2010).



Влияние различных концентраций **серотонина** (M) на рост культур *Escherichia coli* (1) и *Rhodospirillum rubrum* (2).

Дрожжевые клетки



1, Серотонин

2, Гистамин

Серотонин

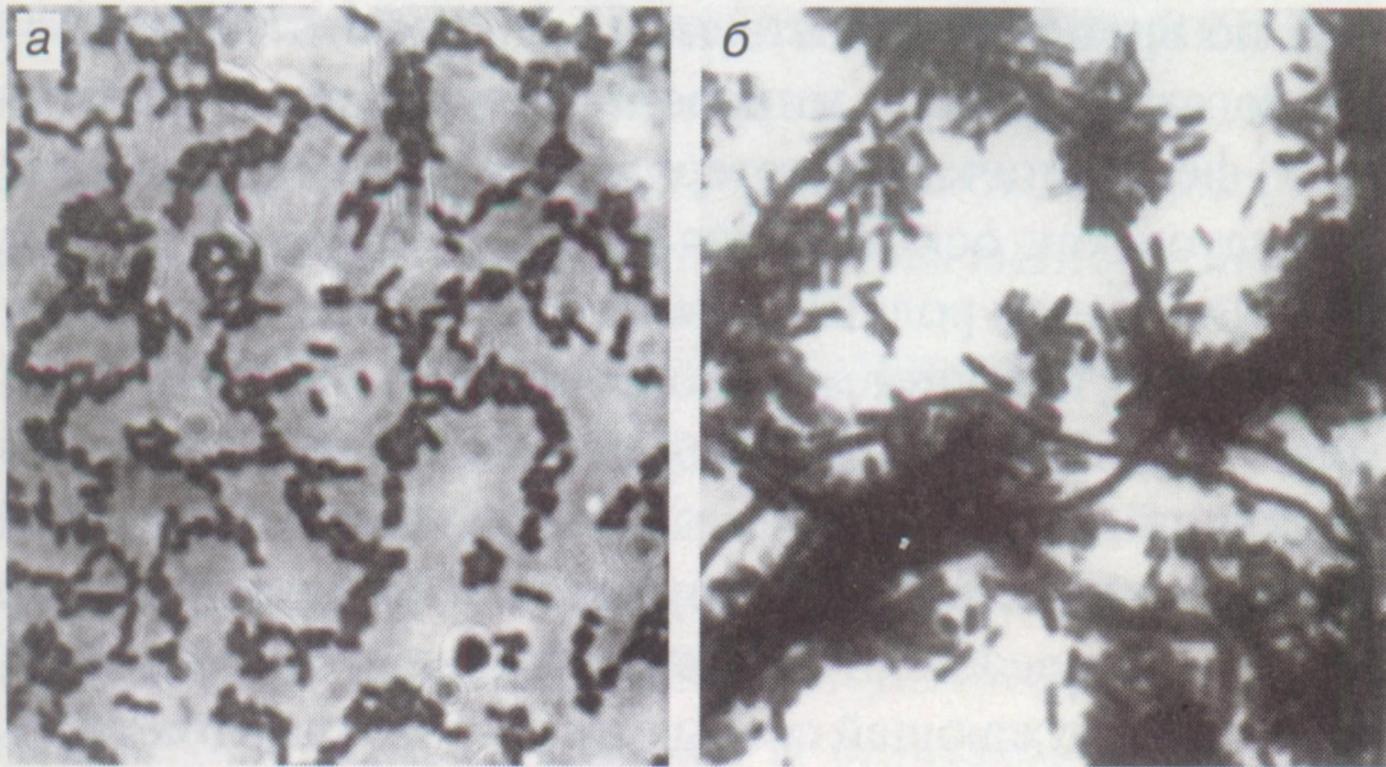
оказывает стимулирующее воздействие на растения. Например, он ускоряет прорастание семян редиса (Рощина, 1991).

По-видимому, **серотонин** производит свои эффекты в растительных системах, потому что его химическая структура аналогична структуре растительного гормона ауксина, или 3-индолуксусной кислоты (ИУК).

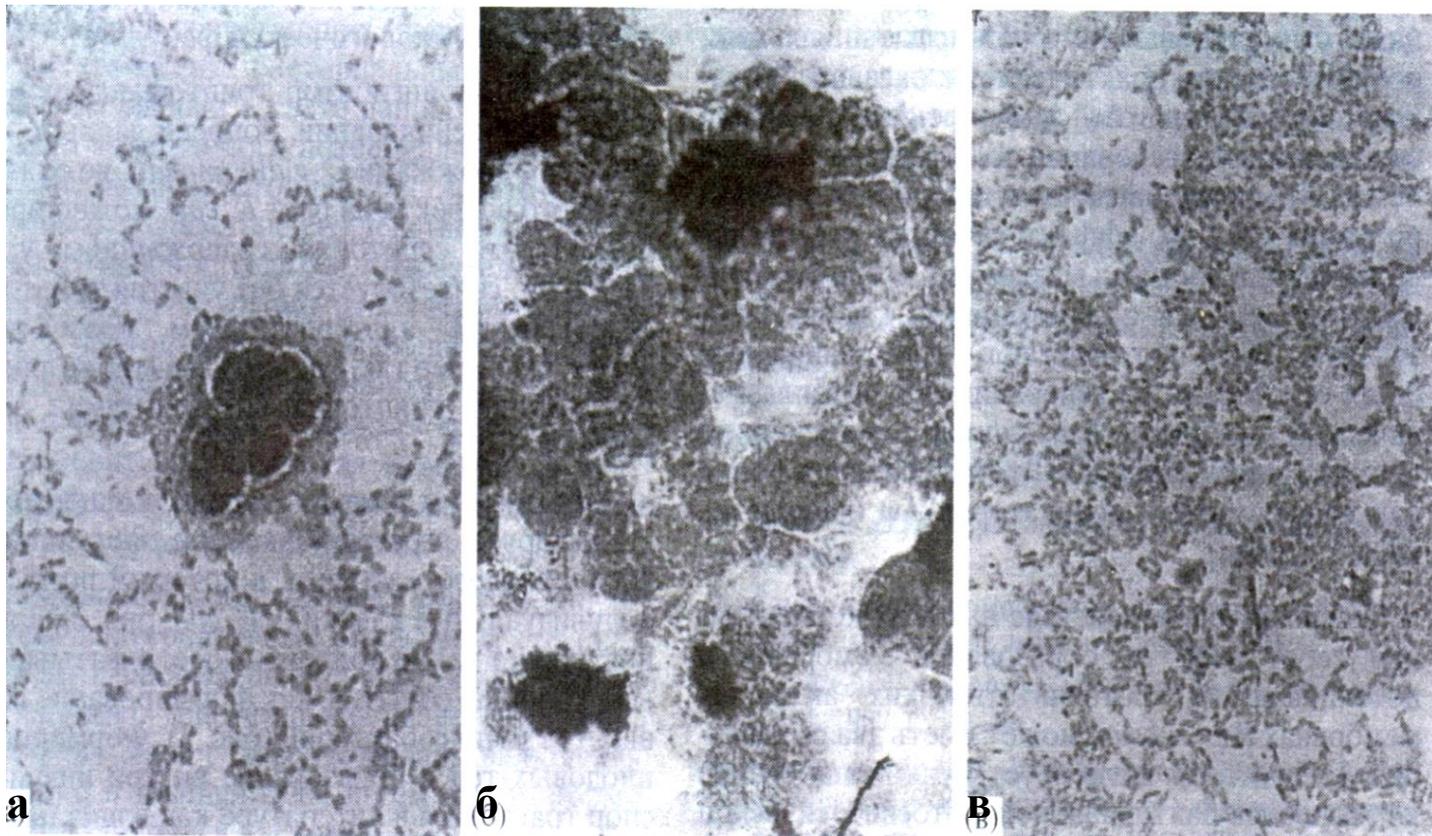


Начальная стадия формирования биопленки – агрегация клеток и развитие матриксной микроколонии – стимулируется серотонином в концентрации $\sim 1 \mu\text{M}$ (Oleskin et al., 1998; Anuchin et al., 2008).

Интересно, что более высокие концентрации серотонина (25 – 100 μM и выше) вызывают рассеивание клеток и ингибируют синтез матрикса у *E. coli* и *Polyangium sp.*



Компактные группы клеток в колонии *Escherichia coli* K12 на LB-агаре. Время культивирования составило 17 ч, увеличение 1500. Слева – без добавок; справа – 1 μ M серотонина.



Влияние **серотонина** на агрегацию клеток у миксобактерии *Polyangium sp.*

Слева – без добавлений; посередине – 1 μM серотонина; справа – 100 μM серотонина.

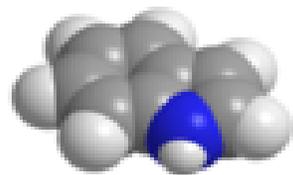
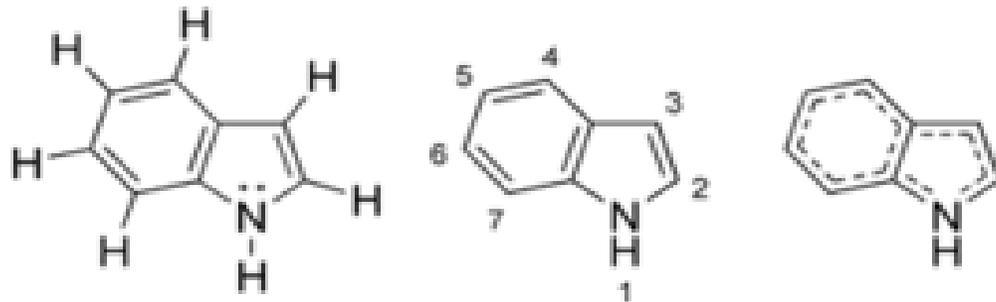
Увеличение 1350.

Система фазового контраста.

Механизм действия **серотонина** до конца не изучен. По аналогии с катехоламинами можно предположить существование серотонинсвязывающих рецепторов бактериальных клеток, которые могли бы связывать серотониноподобные соединения, помимо серотонина как такового.

Поэтому особый интерес представляют последние данные о влиянии индола на клеточные системы.

Индол (“костяк” молекулы серотонина) и его производные широко распространены в мире микроорганизмов.



У кишечной палочки **индол** подавляет образование биопленки и, в частности, прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам. **Индол** также снижает подвижность бактерий (Bansal et al., 2007; Lee et al., 2007b).

Он ведет себя как антагонист **катехоламинов**, которые усиливают образование биопленки, адгезию и подвижность клеток. В отличие от *E. coli*, **индол** у *P. aeruginosa* и *P. fluorescens* стимулирует образование биопленки (Lee et al., 2007b).

Индол влияет на многие кворум-чувствительные фенотипы и выработку фактора вирулентности у *P. aeruginosa* (Ryan and Dow, 2008).

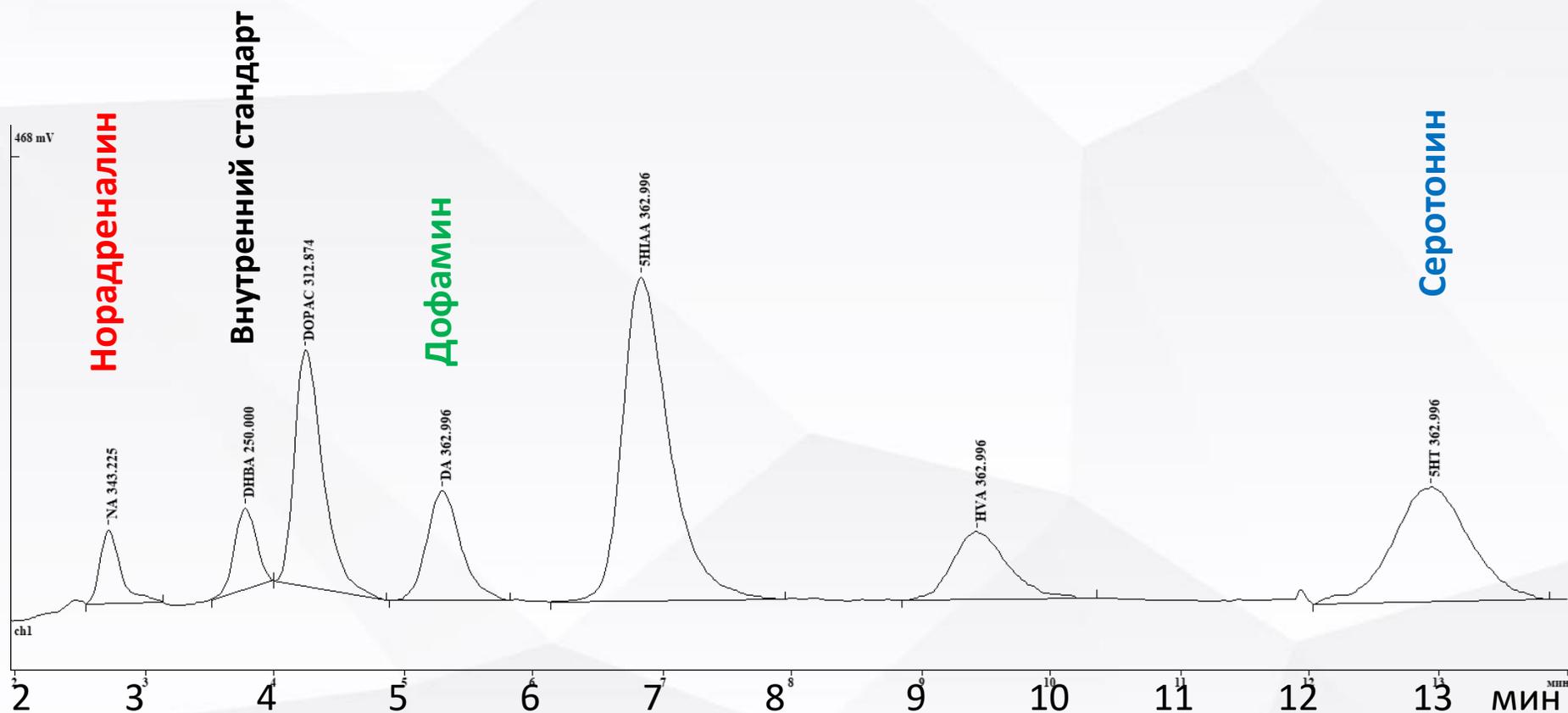
Он индуцирует гены переносчиков (*acrDE* и *cusB*), ответственных за удаление токсичных соединений из клетки, у *E. coli* K-12 (Hirukawa et al., 2005) и регулирует связанные с вирулентностью особенности патогенной *E. coli* (Anyanful et al., 2005).

Механизм действия **индола** основан на кворум-чувствительной системе, аналогичной N-ацетилированным гомосерин-лактон-зависимым системам типа *luxI-LuxR*. Такие бактерии, как *E. coli* или *Salmonella enterica*, не продуцируют N-AHLs, но реагируют на эти сигналы, когда они высвобождаются другими бактериями.

По-видимому, N-AHLs участвуют в процессе межвидовой коммуникации, например, в бактериальной ассоциации желудочно-кишечного тракта. Чужеродные сигналы типа AI-1 связываются с белком SdiA у кишечной палочки. Белок SdiA также связывает **индол**, который ведет себя, следовательно, как функциональный аналог N-AHLs.

Межвидовая коммуникация между бактериями внутри биопленки может включать белки типа SdiA и использовать N-AHLs и **индол**. **Индол** может передать сообщение “**Эта ниша занята**” и позволить новым бактериальным клеткам прилипнуть только к свободным участкам субстрата, где концентрация **индола** низкая.

468
мВ



Хроматограф калибровали с использованием смеси исследуемых биогенных аминов, концентрация всех этих веществ составляла 0,5 μM . Горизонтальная ось, время удержания (минуты); вертикальная ось, напряжение (мВ)

Биогенные амины и продукты их окислительного дезаминирования в микробной биомассе (μM), измеренные методом ВЭЖХ с электрическим детектором

Виды	Норадреналин	Дофамин	ДНРАА	Серотонин	5-НИАА
<i>Bacillus cereus</i>	-	2.13	0.69	0.85	0.95
<i>B. mycooides</i>	0.32	0.25	0.81	-	0.33
<i>B.subtilis</i> : тотальная фракция	0.25	0.36	-	-	0.42
	-	-	-	-	-
	0.26	0.34	-	-	0.52
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	1.35	1.54	2.2	-
<i>Escherichia coli</i>	-	1.61	2.64	-	0.81
<i>Proteus vulgaris</i>	0.6	0.73	0.46	-	0.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , variant R	-	-	1.62	-	2.7
<i>P. aeruginosa</i> , variant S	-	-	3.74	-	2.1
<i>Serratia marcescens</i>	1.87	0.6	1.47	-	0.51
<i>Zoogloea ramigera</i>	-	-	14.2	-	0.34
Baker's Yeast	0.21	-	-	-	0.26
<i>Penicillium chrysogenum</i>	21.1	-	88.9	-	10.8

Норадреналин присутствовал в концентрации 0,2-2 μM в биомассе *Bacillus mycooides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*; **дофамин** в концентрации 0,5-2 μM был обнаружен в биомассе большинства исследуемых прокариот. В богатой матриксом бактерии *B. subtilis* (M-вариант) нейротрансмиттеры в основном содержатся во фракции матрикса.

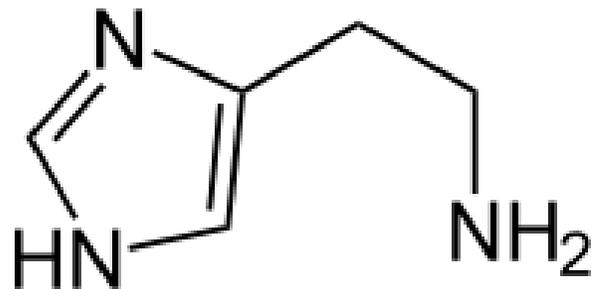
**ВЛИЯНИЕ ГИСТАМИНА НА
КЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ,
ВКЛЮЧАЯ МИКРООРГАНИЗМЫ**

Гистамин

является производным аминокислоты гистидина. **Гистамин** сочетает в себе две функции. Он действует как нейромедиатор в небольшой зоне гипоталамуса, а также функционирует как гистогормон, участвующий в местном воспалении (что также приводит к высвобождению **серотонина**).

Как часть иммунного ответа на чужеродные патогены, **гистамин** вырабатывается базофилами и тучными клетками, находящимися в близлежащих соединительных тканях.

Гистамин повышает проницаемость капилляров для белых кровяных телец и некоторых белков, позволяя им обезвреживать патогенные микроорганизмы в инфицированные ткани.



Гистамин получают в результате декарбоксилирования аминокислоты гистидина, реакции, катализируемой ферментом L-гистидин-декарбоксилазой.

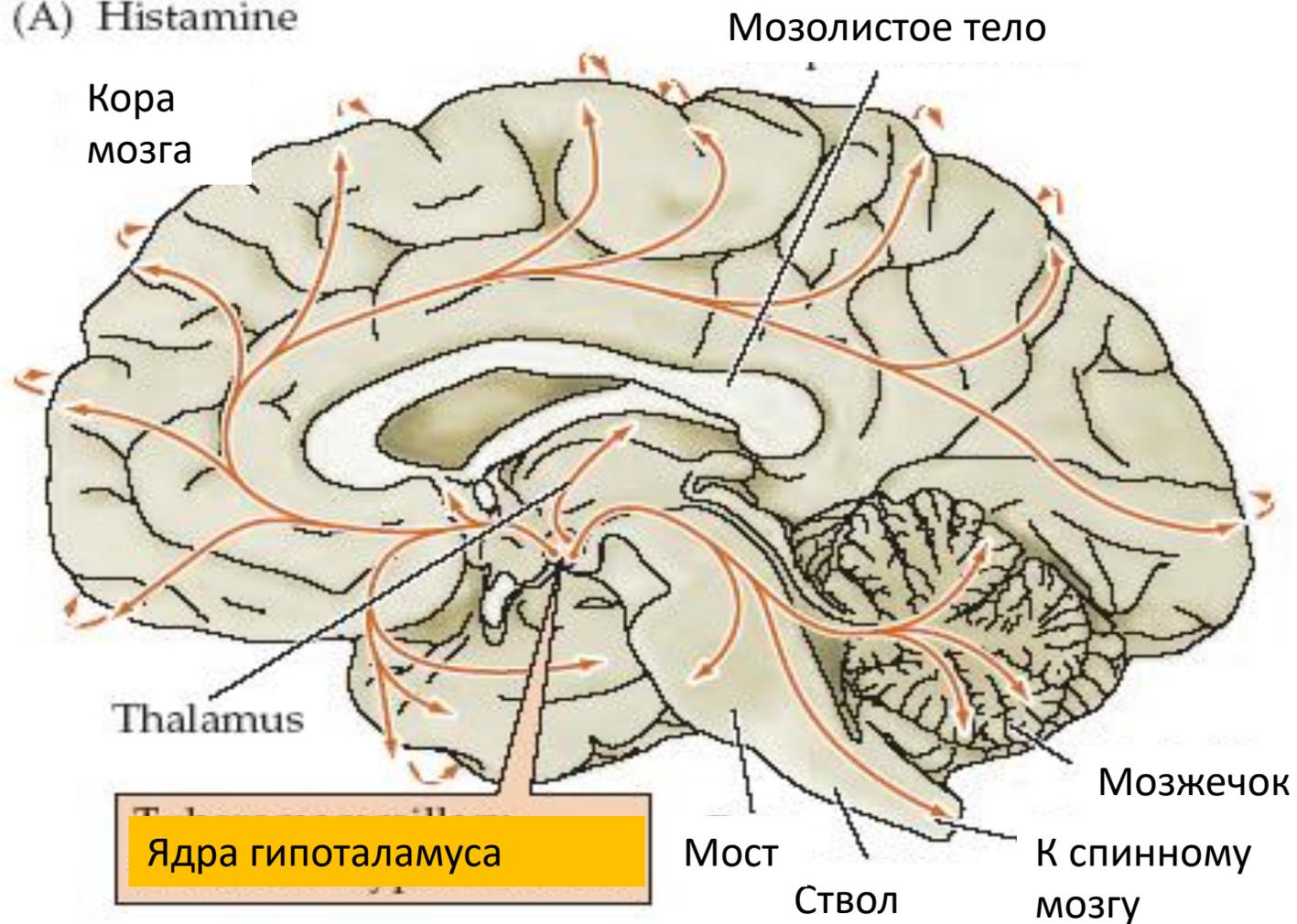


После образования **гистамин** либо накапливается, либо быстро инактивируется его первичными деградирующими ферментами, гистамин-N-метилтрансферазой или диаминооксидазой. В центральной нервной системе **гистамин**, высвобождаемый в синапсы, в основном расщепляется гистамин-N-метилтрансферазой, в то время как в других тканях оба фермента могут играть определенную роль.

Бактерии также способны продуцировать гистамин с помощью ферментов гистидин-декарбоксилазы, не связанных с ферментами, обнаруженными у животных.

Неинфекционная форма пищевого заболевания вызвана выработкой **гистамина** бактериями в испорченной пище, особенно рыбе. Ферментированные продукты и напитки содержат небольшое количество **гистамина**. Саке содержит **гистамин** в диапазоне 20-40 мг/л; вина содержат его в диапазоне 2-10 мг/л.

(A) Histamine



Гистамин способствует пробуждению и поддерживает активное состояние мозга. Соответственно, антигистаминные препараты, пересекающие ГЭБ, вызывают сонливость. Гистамин облегчает двигательную активность, стимулирует жажду, подавляет пищевое поведение и подавляет болевую чувствительность.

Гистамин эффективно стимулирует пролиферацию клеток и накопление биомассы в непатогенном штамме *E. coli* K-12 MC4100. Как и серотонин, гистамин характеризуется колоколообразной концентрационной зависимостью с максимальным эффектом при концентрации 0,1 мМ, что в два раза стимулирует рост кишечной палочки.

Гистамин способствует агрегации клеток *E. coli* с образованием микроколонии (Anuchin et al., 2008) - ранней стадии жизненного цикла биопленки. По аналогии с серотонином гистамин теряет свой стимулирующий агрегацию эффект при более высоких концентрациях (более 1 мкМ).

Микромолярные концентрации гистамина стимулируют пролиферацию клеток дрожжей *S. cerevisiae*, но его стимулирующее действие было значительно слабее, чем действие дофамина (Маликина и др., 2010).