



تاثیر میکروبیوم روده بر سیستم عصبی مرکزی

احمد رئیسی ، دکتر محمد کارگر

۱- گروه زیست‌شناسی ، فیزیولوژی جانوری ، دانشکده علوم پایه ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز

E.mail : a.raisi2023@gmail.com

۲- گروه زیست‌شناسی ، میکروبیولوژی ، دانشکده علوم پایه ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز

E.mail : microkargar@gmail.com

چکیده

تحقیقات نشاد داده که میکروبیوم روده در فرایندهایی مانند سد خونی مغزی ، میلین سازی و آنزیم های باکتریایی می توانند متابولیت های عصبی مانند آمونیاک ، اسید لاکتیک و اسید چرب زنجیره کوتاه (SCFA) تولید کرده و حتی می توانند نورون های آوران سیستم عصبی را تحریک نموده تا پیام هایی از طریق اعصاب واگ به مغز ارسال کنند. از نظر بالینی بیماریهایی مانند پارکینسون (PD) که دومین بیماری شایع عصبی ، با افزایش نفوذ پذیری روده و تشکیل فیبرهای α -synuclein بر پیشرفت و شروع آن تاثیر می گذارد . در بیماری PD نورون های دوپامینرژیک ماده سیاه متراکم از دست رفته و باعث سفتی عضلات می شوند . مشاهده شده که تعداد باکتری های تولید کننده SCFA در کولون بیمارانی که بیماری PD دارند ، کاهش شدیدی دارد. یافته ها: مطالعه بر روی موش های بدون میکروب (GF) نشان گر آن است که تولید اکثر مواد شیمیایی آنها وابسته به میکروبیوم است . و این مواد بر روی پاسخ های عصبی تاثیر عمیقی دارند . و این نشان دهنده ی وابسته بودن رشد مغز بوسیله میکروبیوم است. موش های GF نسبت به موش های عادی فعالیت و احتیاط بیشتری دارند . و این می تواند بقای موش ها را به خطر اندازد. با اسکن محیط سیستم عصبی مرکزی و ارتباط آن با نورون ها ، آستروسیت ها و رگ های خونی نشان می دهد که SCFAS تولید شده توسط میکروبیوم باعث بلوغ و عملکرد مناسب میکروگلیا می شود . و مشخص شده موش های GF تعداد زیادی میکروگلیا های بالغ وجود دارد . اما مکانیسم دقیق این تغییرات و سایر واسطه ها هنوز نامشخص است.

کلید واژه ها : میکروبیوم ، روده ، سیستم عصبی مرکزی



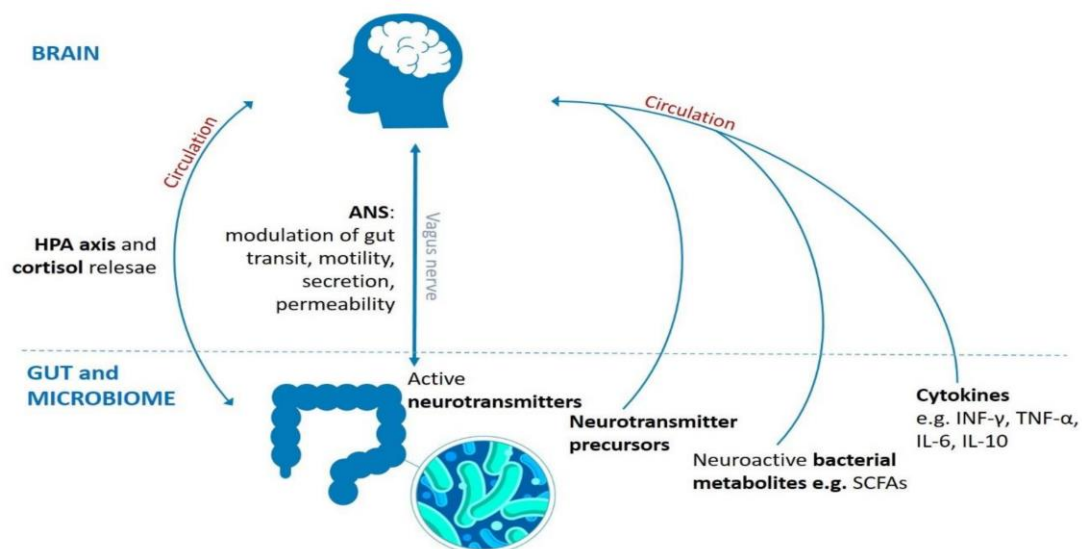
مقدمه

میکروبیوم شامل میکروارگانیسم‌ها (باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و ...)، ژنوم و محیط اطراف آن‌ها مانند دستگاه ادراری تناسلی، دستگاه گوارش، مخاط دهان، دستگاه تنفسی و پوست است. باکتری‌ها به عنوان میکروارگانیسم غالب در روده شناخته می‌شوند. که تنوع زیادی دارند (Chudzik A., et al 2021). میکروبیوم روده شامل ژنوم میکروبی دستگاه گوارش پستانداران بوده که بیشتر در روده بزرگ زندگی می‌کنند. که تنظیم‌کننده میزان متابولیسم می‌باشد (Yan C, Sun Y 2023). سه مسیر عصبی، هورمونی و ایمنی را تعدیل می‌کنند (Wang Q, Yang Q, Liu X 2023). رشد میکروبیوتای روده در قبل از تولد و محافظت و تولید میکروبیوم مهم است. بعد از تولد عواملی مانند نوع زایمان، نوع تغذیه کودک و عوامل محیطی می‌تواند بر سرعت رشد میکروبیوم تاثیر بگذارد. که می‌تواند اثرات مثبت و منفی بر سیستم ایمنی، متابولیسم، سیستم عصبی و سلامت کلی داشته باشد (Chernikova, M.A., et al 2021).

در هفته ی سوم لقاح، سلول‌های بنیادی عصبی توسط اپی بلاست تمایز می‌یابند، که منجر به بلوغ مغز می‌شوند (Erny D., et al 2015).

فرایند رشد مغز در پستانداران از طریق مهاجرت سلول‌ها به لایه‌ها یا مناطق خاصی اتفاق می‌افتد. و این رشد تحت تاثیر عوامل درونی و بیرونی می‌باشد. عوامل بیرونی مانند رژیم غذایی، میکروب‌های موجود در روده و سایر عوامل می‌باشند (Sharon G., et al 2016).

تحقیقات گسترده‌ای ارتباط بین مغز و میکروبیوم روده انسان، که به سیستم میکروبیوم - مغز - روده (BGM) معروف است انجام شده است (Chudzik A., et al 2021).



شکل ۱. مسیرهای درگیر در مسیر ارتباطی دو طرفه بین مغز، روده و میکروبیوتای روده. شامل نورون (عصب واگوس، سیستم عصبی روده ای، انتقال دهنده‌های عصبی)، غدد درون ریز (محور HPA و هورمون‌های استرس، به عنوان مثال، کورتیزول)، و مکانیسم‌های ایمنی (سیتوکین). Hpa: محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، ANS: سیستم عصبی خودمختار، SCFAs: اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، CNS: سیستم عصبی مرکزی، INF-: اینترفرون، Tnf-: فاکتور نکروز تومور، IL-6: اینترلوکین ۶، IL-10: اینترلوکین ۱۰. (Chudzik A., et al 2021).



که BGM شامل سیستم عصبی مرکزی (CNS) و سیستم عصبی روده ای (ENS) و واسطه های عصبی است. و با چند سیستم زیستی دیگر مانند سیستم ایمنی ، محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – آدرنال (HPA) و سیستم عصبی خودمختار (ANS) ارتباط و تعامل دارد.(Chernikova, M.A., et al 2021)

اکثر باکتری ها برای اولین بار در زمان تولد بدست می آیند ، با رژیم غذایی محافظت و گسترش پیدا می کنند(Chudzik A ., et al 2021).

بسیاری از باکتری ها متابولیت های عصبی مانند گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) و سروتونین را تنظیم می کنند. GABA ناقل عصبی مهاری است که با هیپرپلاریزاسیون نورون ها باعث کاهش فعالین سیستم عصبی می شود. گونه های لاکتوباسیلوس مشتق از غذا مانند لاکتوباسیلوس پلانتروم تنظیم کننده GABA مشاهده شده اند. بعضی از سویه های باکتری مانند اشریشیا کلای E.coli می توانند بر تنظیم سروتونین که یک ناقل عصبی در تنظیم خلق و خوی ، شناخت و چندین فرایند فیزیولوژیکی دخالت دارد ، را تنظیم کنند . (Chudzik A ., et al 2021)

آزمایشات نشان داده که مکمل های غذایی حاوی باکتری های لاکتیک در موش های دارای اضطراب با تاثیر بر گیرنده های GABA دستگاه عصبی مرکزی اضطراب را کاهش داده و رفتار افسردگی مانند ایجاد می کند. در حالیکه در موش های واگوتومیزه (قطع عصب واگ) هیچ کدام از دو اثر فوق را نشان نمی دهد.(Chudzik A ., et al 2021)

باکتری های روده با تاثیر عملکرد یا اختلال عملکرد : (۱) در سیستم عصبی مرکزی : باعث تحریک پاسخ ایمنی میزبان که منجر به الگوی متنوعی از سیتوکینین ها می شود. (۲) فعالسازی : سنتز متابولیت های عصبی فعال و قابل جذب مانند انتقال دهنده های عصبی می شود. (۳) با تغییر مدارهای عصبی : از طریق تاثیر مستقیم فعالیت میکروبی بر روی ENC و انتقال آن بوسیله عصب واگ به CNS و سایر مسیرها می شود. (Galland L.,2014)

بین دستگاه گوارش پستانداران و سیستم عصبی مرکزی ارتباط دو سویه وجود دارد و باعث پایداری و حفظ هموستاز دستگاه گوارش و مغز می شود . و اختلال مسیر روده – دستگاه عصبی مرکزی باعث بیماری هایی مانند PD می شود. عدم تعادل میکروب های روده ارتباط نزدیکی با بیماریهای سیستم عصبی دارند.

α -synuclein - می تواند از فلور روده توسط اعصاب واگ به نورون های دوپامینرژیک جسم متراکم سیاه عقده های قاعده ای آسیب برساند و بیماری PD را ایجاد کند. SCFAS حاصل از متابولیز میکروبیهای روده باعث فعالسازی میکروگلیا می شوند . میکروگلیاها برای رشد مناسب مغز مهم هستند . که آنها را ماکروفاژهای بافتی مغز می گویند که باعث نابودی پاتوژن ها ، سلول های مرده می شوند و در مرحله اولیه جنین زایی از کیسه زرده نابالغ بوجود می آیند.

نتیجه گیری

مطالعات تجربی بر روی دو گروه موش نشان داد که تا حدودی سیستم عصب مرکزی تحت تاثیر میکروبیوم روده بوده و بدون میکروبیوم روده توانایی سازگاری با محیط طبیعی را نداشته و زندگی آنها را به خطر می اندازد.

موادی پروتئینی مانند α -synuclein- که باکتری های روده باعث تجزیه آن شده ، محققان در مطالعه بر روی موش ها، توده های α -synuclein- را به نورون های روده تزریق کردند و دریافتند این توده ها می توانند با حرکت کردن به سمت مغز، بر نورون های مغز تأثیر گذارند. اما این فرایند وابسته به سن است. به طور طبیعی موش ها آنزیم های را تولید می کنند که قادر به تجزیه این توده ها هستند اما با افزایش سن، آنها این توانایی شان را از دست می دهند از اینرو می توان به این نتیجه رسید که چرا اکثر بیماران مبتلا به پارکینسون، افراد مسن هستند. مطالعات نشان داده که در BGM سه مسیر هورمون ها ، سیستم ایمنی و سیستم عصبی وجود دارد . که برخی مواقع همپوشانی با یکدیگر دارند.



در طول زندگی انسان ، زمان تولد و دوران پیری تنوع میکروبیوم روده کمتر بوده و این عامل باعث اختلال رشد عصبی در زمان تولد و اختلالات عصبی در زمان پیری خواهد بود . این احتمال وجود دارد که در مطالعات آینده اثر میکروبیوم روده در CNS نتایج متفاوتی از آن چه گفته شد داشته باشند.

منابع

- 1- Chernikova, M.A.; Flores, G.D.; Kilroy, E.; Labus, J.S.; Mayer, E.A.; Aziz-Zadeh, L. The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients* **2021**, *13*, 4497. <https://doi.org/10.3390/nu13124497>
- 2- Chudzik A, Orzyłowska A , Rola R , J. Stanis. **Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain–Gut–Microbiome Axis.** **2021**, *11*, 1000. <https://doi.org/10.3390/biom11071000>
- 3- Dicks, L.M.T. Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms* **2022**, *10*, 1838. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091838>
- 4- Erny D , Lena Herabe De Angelis A , Jatin D , Weghofer P , Staszewski O , David E , Keren – Shaul H , Mahlakoiv T , Jakobshagen K , Buch T , Schwierzeck V , Utermohlen O , Chun E , Garrett W , Mc Coy K , Diefenbach A , Staeheli P , Stecher B , Amit I , Prinz Host Microbiota Constantly Control Maturation and function of microglia in the CNS , 2015 July ; *18*(7): 965–977. doi:10.1038/nn.4030.
- 5- Galland L . The Gut Microbiome and the Brain. *17* (12) 2014, 1261–1272. DOI: 10.1089/jmf.2014.7000
- 6- Sharon G, R. Sampson T, H. Geschwind D, K. Mazmanian S. **The Central Nervous System and the Gut Microbiome.** 2016 November 3; *167*(4): 915–932. doi:10.1016/j.cell.2016.10.027.
- 7- Osadchiy V, R. Martin C, A. Mayer E. **The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications.** 2019 January ; *17*(2): 322–332. doi:10.1016/j.cgh.2018.10.002.
- 8- Wang Q , Yang Q , Liu X . **The microbiota–gut–brain axis and neurodevelopmental disorders .** 2023, **14**, 762–775 <https://doi.org/10.1093/procel/pwad026>
- 9- Yan C , Sun Y. **Targeting gut microbiota: an emerging therapeutic target for Parkinson’s disease** 2023;*5*(3):12. <https://doi.org/10.53388/AGING202305012> ~
- 10- Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L, Chen F and Ling Z (2022) Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson’s Disease. *Front. Immunol.* *13*:937555. doi: 10.3389/fimmu.2022.937555