

Interaction between Intestinal Microbiota and Serotonin Metabolism

Rezvan Yaghoobfar¹,
Farzam Vaziri²,
Seyed Ali Nojoumi³,
Abolfazl Fateh³,
Shohreh Khatami⁴,
Seyed Davar Siadat⁵

¹ PhD Student in Bacteriology, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

² Associate Professor, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁴ Professor, Department of Biochemistry, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁵ Professor, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

(Received October 19, 2020 ; Accepted December 15, 2020)

Abstract

Gut microbiota regulates the production of signaling molecules, such as serotonin or 5-Hydroxytryptamine: 5-HT in the host. Serotonin is a biogenic amine that acts as a neurotransmitter in the gut and brain. There is a perfect interaction between human gastrointestinal microbiota and the serotonin system. The gut microbiota plays an important role in the serotonin signaling pathways through the gut-brain axis. It also has a major role in the pathophysiology of serotonin-related metabolic and physiological diseases. The aim of this review was to investigate the relationship between gut microbiota and their role in regulating peripheral serotonin levels. This study could be highly important since there is paucity of information on the relationship between intestinal microbiota and the serotonin system. Numerous studies have shown that changes in the gut microbiota may modulate serotonin signaling system. Also, any disorder in the serotonin system and lack of homeostasis in this system can be effective in the homeostasis shift of intestinal microbiota to dysbiosis and ultimately play a role in causing inflammation in the intestine and gastrointestinal disorders. Evidence on the exact mechanisms of the interaction between intestinal microbiota and serotonin levels indicates a link between intestinal microbiota and this system. Current review showed that gut microbiota could affect the serotonin system through the gut-brain axis. Serotonin signaling in the gut-brain axis could be considered in new therapies to improve serotonin-related disorders. Therefore, further studies are proposed to more accurately determine the association between the gut microbiota and the serotonin system.

Keywords: serotonin, microbiota, microbiome, gut-brain axis, neurotransmitter

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 169-180 (Persian).

* **Corresponding Authors:** Shohreh Khatami- Department of Biochemistry, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran, (E-mail: sh-khatami@pasteur.ac.ir) and Abolfazl Fateh- Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran (E-mail: afateh2@gmail.com)

ارتباط بین میکروبیوتای روده و متابولیسم سروتونین

رضوان یعقوب فر^۱فرزام وزیری^۲سید علی نجومی^۳ابوالفضل فاتح^۳شهره خاتمی^۴سید داور سیادت^۵

چکیده

میکروبیوتای روده تولید مولکول‌های سیگنالینگ، مانند سروتونین (5-Hydroxytryptamine: 5-HT) را در میزبان تنظیم می‌کنند. سروتونین یک آمین بیوژنیک است که به‌عنوان یک نوروترنسمیتر در روده و مغز حضور دارد. بین میکروبیوتای دستگاه گوارش انسان و سیستم سروتونین تعامل کاملی وجود دارد. میکروبیوتای روده نقش مهمی در مسیرهای سیگنالینگ سروتونین از طریق محور روده-مغز ایفا می‌کند و نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های متابولیکی و فیزیولوژیکی مرتبط با سروتونین دارد. هدف مطالعه حاضر، بررسی ارتباط بین میکروبیوتای روده و نقش آن در تنظیم سطح سروتونین محیطی است. با توجه به عدم پژوهش کافی و تعیین نشدن ارتباط دقیق بین میکروبیوتا و سیستم سروتونین، اهمیت این مطالعه مروری دو چندان است. در مطالعات متعدد تغییر در میکروبیوتای روده ممکن است سبب تعدیل سیگنالینگ سروتونین شود. همچنین هرگونه اختلال در سیستم سروتونین و عدم هم‌نوسازی در آن می‌تواند در تغییر هم‌نوسازی میکروبیوتای روده به دیسبزیس موثر باشد و در نهایت باعث ایجاد التهاب در روده و اختلالات دستگاه گوارش شود. امروزه با افزایش مطالعات در زمینه مکانیسم‌های دقیق تعامل بین میکروبیوتای روده و سیستم سروتونین مشخص شده است که بین میکروبیوتای دستگاه گوارش و سطح سروتونین ارتباط وجود دارد. در این راستا مطالعه حاضر نشان داد که میکروبیوتای روده می‌تواند بر سیستم سروتونین در محور روده و مغز تاثیر گذارد. همچنین سیگنالینگ سروتونین در مسیر محور روده-مغز ممکن است در راهکارهای درمانی جدید برای بهبود اختلالات مرتبط با سروتونین در نظر گرفته شود. از این رو، مطالعات بیش‌تری به منظور تعیین دقیق‌تر ارتباط بین میکروبیوتای روده و سیستم سروتونین پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سروتونین، میکروبیوتا، میکروبیوم، محور روده-مغز، نوروترنسمیتر

مقدمه

اصطلاح میکروبیوم برای اولین بار در سال ۱۹۶۹ مطرح شد^(۱). به طور کلی میکروبیوم روده به جمعیت میکروارگانیسم‌ها و ژنوم آن‌ها در روده گفته می‌شود. از این رو میکروبیوم را می‌توان به عنوان یک مجموعه

E-mail: sh-khatami@pasteur.ac.ir

مولفین مسئول: شهره خاتمی - تهران: گروه بوشیمی، انستیتو پاستور ایران

E-mail: afateh2@gmail.com

ابوالفضل فاتح - تهران: گروه مایکوباکتریولوژی و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتو پاستور ایران

۱. دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) باکتری شناسی، گروه مایکوباکتریولوژی و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه مایکوباکتریولوژی و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۳. استادیار، گروه مایکوباکتریولوژی و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۴. استاد، گروه بوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۵. استاد، گروه مایکوباکتریولوژی و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۷/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۹/۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۹/۲۵

ژنتیکی در نظر گرفت و از آن برای درک بهتر و انجام مطالعه در زمینه تعیین ارتباطات بین میکروب‌ها و میزبان بهره‌برداری کرد (۱).

این فرضیه که باکتری‌ها در سلامت انسان و طول عمر نقش دارند، به بیش از یک قرن بر می‌گردد (۲). با این حال روده مخزن تعداد زیادی از جمعیت باکتریایی می‌باشد و افزایش شواهد نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده اندام فراמוש شده‌ای می‌باشد که در تنظیم عملکردهای مختلف فیزیولوژیکی بدن میزبان نقش اساسی دارد (۳). میکروبیوم روده در سطح بسیار گسترده‌ای، با بیماری‌هایی از جمله سندرم روده تحریک‌پذیر، التهاب، چاقی، بیماری التهابی روده، اوتیسم، سرطان و اختلالات رفتاری مرتبط است (۴-۱۱). با توجه به نقشی که میکروبیوتای روده در متابولیسم و سلامت بدن دارد سبب شده که محققین تمرکز خاصی را در شناسایی و تعیین این میکروب‌ها به عمل آورند. در مشاهدات اخیر نشان داده شده است که میانکشی میکروب و میزبان (host-microbe) نقش کلیدی را در حفظ هومئوستازی به عهده دارد، به طوری که دیسبیوز، که به معنای عدم تعادل در جامعه میکروبی است، همراه با اتیولوژی و تغییرات پاتوفیزیولوژیکی که در حالت بیماری رخ می‌دهد، همراه می‌باشد (۱۲). به عنوان مثال، اختلالات تحرک (یبوست و سندرم روده تحریک‌پذیر)، بیماری متابولیک (چاقی)، بیماری قلبی عروقی (آترواسکلروز) و بیماری‌های روانی (اختلالات طیف اوتیسم) با دیسبیوز همراه هستند (۱۳-۱۵). در بین این بیماری‌ها، مطالعات اخیر به رابطه بین میکروبیوتای روده و عملکرد دستگاه گوارش متمرکز شده است. با این حال، اطلاعات اندکی در ارتباط با مکانیسم‌های القایی میکروبیوتا بر عملکرد و اختلالات دستگاه گوارش وجود دارد. از آنجایی که سیستم اندوکراین نقش اساسی را در اختلالات دستگاه گوارش دارد، تعیین ارتباط بین میکروبیوتا و این سیستم ضروری می‌باشد (۱۶، ۱۷). یک سیستم اندوکراین مهم که تحت تاثیر میکروبیوتای روده قرار می‌گیرد، سلول‌های انتروکرومافین

(ECs) enterochromaffin cells می‌باشند (۱۶). سلول‌های انتروکرومافین یک ساب تایپ از سلول‌های انتروآندوکراین است، که در این بین سلول‌های انتروآندوکراین هورمون‌ها و پپتیدهای مختلفی مانند سروتونین را ترشح می‌کنند (۲۰-۱۸). سروتونین به عنوان یک نوروترنسمیتر، دارای عملکردهای مهمی از قبیل تنظیم اشتها، خواب، حافظه و یادگیری، دما، خلق، رفتار، انقباض عضلانی، عملکرد سیستم قلبی عروقی و غدد درون‌ریز در بدن است (۲۱، ۲۲). این انتقال دهنده‌های عصبی قادر به تعامل با سیستم عصبی روده و سیستم عصبی مرکزی بوده و نقش مهمی را در پاتولوژی اختلالات دستگاه گوارش و بیماری‌های عصبی دارند و به عنوان یک استراتژی جهت درمان و پیشگیری از این بیماری‌ها دارند (۲۳). ۹۵ درصد از سروتونین کل بدن در روده حضور دارد که توسط سلول‌های انتروکرومافین ساخته می‌شود (۲۰-۲۴، ۱۸). با توجه به این که روده مخزن سروتونین است، میانکشی سروتونین و میکروبیوتای روده قابل توجه می‌باشد. سروتونین در پاسخ به محرک‌هایی مانند سیگنال‌های میکروبیوتای روده از سلول‌های انتروکرومافین ترشح می‌شود (۲۵، ۲۶). اگرچه مکانیسم‌های خاصی مبنی بر این که کدام میکروبیوتای روده سطح سروتونین را در روده تنظیم می‌کند مشخص نیست.

حدود ۵ درصد از سروتونین در مغز یافت می‌شود، کم‌تر بودن این میزان در مغز نسبت به روده به معنای بی‌اهمیت بودن آن نمی‌باشد، چنان که عملکردهای متفاوتی را در مغز بر عهده دارد. در محور مغز به روده نوروترنسمیترها از جمله سروتونین نقش مهمی را ایفا می‌کند و می‌تواند با توجه به نقش‌هایی که در بدن دارد به عنوان یک هدف درمانی در اختلالات روانی و غیرروانی در مغز و روده در نظر گرفته شود. در مطالعات اخیر اثرات پروبیوتیک‌ها را بر سیستم سروتونین مورد بررسی قرار داده‌اند و نتایج آن‌ها حاکی از آن است که با استفاده از پروبیوتیک می‌توان با حفظ شرایط هومئوستازی در روده و تعدیل سیستم سروتونین به واسطه محور مغز به

روده تغییراتی را در سیستم سروتونین در مغز را مشاهده کرد و از آن به عنوان یک راهکار جهت درمان و پیشگیری از بسیاری از اختلالات روانی و غیر روانی که مرتبط با سیستم سروتونین در مغز می باشد جلوگیری کرد (۲۷-۳۵).
با توجه به این که در مطالعات اخیر مشخص شده است که میکروبیوتای روده می تواند تولید سروتونین را در روده القا کند و بر سیگنالینگ سروتونین در روده تاثیر بگذارد، این مطالعه مروری، با در نظر گرفتن نقش های تنظیمی میکروبیوتا به چگونگی تاثیر آن بر سیستم سروتونین در دستگاه گوارش می پردازد.

سیگنالینگ سروتونین در روده

سروتونین به عنوان یک نوروترنسمیتر در بدن در دو محل روده و مغز وجود دارد، که در این بین ۹۵ درصد از آن در دستگاه گوارش و ۵ درصد مابقی آن در مغز حضور دارد و بدین وسیله مخزن اصلی سروتونین در بدن دستگاه گوارش است (۳۶). سروتونین همچنین یکی از اجزاء اصلی پلاکت ها می باشد و در تجمع پلاکت و انعقاد خون نقش دارد (۳۷). تقریباً تمام سروتونین موجود در خون از روده مشتق می شود (۳۷).

به طور کلی سیستم سروتونین شامل سنتز، بازجذب و تجزیه آن می باشد (۲۵). سروتونین در طی دو مرحله آنزیمی از اسید آمینه ضروری تریتوفان سنتز شده و یکی از آنزیم های دخیل در سنتز سروتونین، آنزیم تریتوفان هیدروکسیلاز (Tph) Tryptophan hydroxylase است (۳۸). سروتونین پس از سنتز توسط ترانسپورترهای Serotonin transporter - (SERT) به داخل سلول جذب شده و به سرعت توسط آنزیم های داخل سلولی موسوم به مونو آمین اکسیداز به محصولات نهایی مختلف مانند ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-Hydroxyindoleacetic acid: 5-HIAA) متابولیزه می شود و در نهایت از طریق ادرار دفع می شود (۳۹، ۱۶).

ترانسپورتر سروتونین متعلق به خانواده ترانسپورترهای آمین های بیوژنیک (از جمله انتقال

دهنده های دوپامین، نورآدرنالین، اسید آمینه و اسمولیت) می باشد (۴۰). این ترانسپورترها مسئول جذب سروتونین در محیط می باشند و در سطح تمام سلول های اپی تلیال سلول های روده بیان می شوند (۴۱). از آن جایی که همه سلول های اپی تلیال پوشش روده، SERT را بیان می کنند از آن به عنوان اسفنج برای حذف سروتونین از فضای روده سپس رهاسازی بوسیله سلول های انتروکرومافین استفاده می کنند (۴۱).

SERT نقش مهمی در فراهم بودن و فعالیت سروتونین در روده دارد. در مطالعات صورت گرفته نشان داده شده است که بین عملکرد SERT و فراهمی زیستی سروتونین رابطه معکوس وجود دارد در نتیجه هرگونه کاهش عملکرد SERT منجر به افزایش سطح خارج سلولی سروتونین می شود. چرا که سروتونین جذب سلول های اپی تلیال روده نمی شود (۴۲، ۴۳). بنابراین هرگونه اختلال در عملکرد SERT، از جمله کاهش یا افزایش بیان SERT، با اختلالات دستگاه گوارش مانند inflammatory bowel disease (IBD), irritable bowel syndrome (IBS), colorectal cancer (CRC) همراه است (۴۴، ۴۵). با توجه به نقش SERT در سیستم سروتونرژیک، مطالعه بر روی تنظیم فیزیولوژیکی آن ها در دهه گذشته افزایش یافته است (۴۶). Bian و همکاران گزارش دادند که سطح سروتونین مخاطی به واسطه بیان کم SERT بالا بود (۴۷). ارتباط بین میکروبیوم روده و عملکرد SERT به خوبی مشخص نشده است. با این حال، مطالعات نشان داده اند که میکروبیوتا ممکن است بر بیان SERT تأثیر بگذارد. در این راستا در برخی مطالعات، مشخص شده است که پروبیوتیک های خاص، مانند Lactobacillus، Lactobacillus acidophilus و Bifidobacterium rhamnosus GG (LGG-s) و longum باعث افزایش بیان ژن SERT می شوند (۴۸).

سروتونین فعالیت بیولوژیکی خود را از طریق تعامل با گیرنده های خود اعمال می کند، در حال حاضر طبقه بندی این گیرنده ها با توجه به ساختار، مکانیسم های مولکولی

باکتری‌های موجود در روده انسان آزاد شوند، به عنوان مثال، اعضای جنس کاندیدا، استرپتوکوکوس، اشرشیا و ایتروکوکوس سروتونین سنتز می‌کنند (۵۵). به طور اختصاصی‌تر در مطالعات در سطح *in vitro* مشخص شده است برخی از گونه‌های خاص باکتریایی قادر به تولید سروتونین می‌باشند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: سوبه‌های باکتریایی تولید کننده سروتونین

منبع	گونه
۵۶	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> (MG 1363)
۵۶	<i>L. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> (IL1403)
۵۶	<i>Lactobacillus plantarum</i> (FI8595)
۵۶	<i>Streptococcus thermophilus</i> (NCFB2392)
۵۷	<i>Escherichia coli</i> K-12
۵۸	<i>Morganella morganii</i> (NCIMB, 10466)
۵۸	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCIMB, 673)
۵۸	<i>Hafnia alvei</i> (NCIMB, 11999)

علاوه بر این، میکروبیوتای روده در تنظیم سطح سروتونین در روده نقش دارد، به‌طوری‌که سطح سروتونین در موش‌های عاری از میکروب در مقایسه با موش‌های *specific pathogen-free* (SPF) پایین‌تر است (۵۹، ۶۰). این درحالی است که هیچ تفاوتی در تعداد سلول‌های *chromogranin A positive* (+ CgA) سلول‌های انتروآندوکرین بین موش‌های عاری از میکروب و SPF بالغ مشاهده نشده است، این نشان می‌دهد که کاهش سروتونین در روده بزرگ ممکن است به دلیل یک اختلال در متابولیسم سروتونین باشد (۳۶).

در مطالعه اخیر ارتباط کاهش میکروبیوتای روده به واسطه درمان آنتی‌بیوتیکی با تحرک روده مورد بررسی قرار گرفت و این موضوع ارزیابی گردید که آیا تنظیم متابولیسم سروتونین میزبان در این امر مشارکت داشته است یا خیر. در این مطالعه، موش‌هایی که تحت تجویز خوراکی ۴ هفته‌ای ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گرفته بودند، تغییراتی را در ترکیب باکتری‌های همزیست نشان دادند و حرکات روده نیز کندتر شده بود. همچنین سطح سروتونین در روده بزرگ موش‌های تحت درمان با آنتی‌بیوتیک کاهش یافته بود در حالی که هیچ تفاوتی

و اثرات آن‌ها می‌باشد. اکثر گیرنده‌های سروتونین به طور گسترده‌ای در دستگاه گوارش بیان شده و عملکردهای گوارشی مهمی را تنظیم می‌کنند. ویژگی‌های مولکولی و دارویی گیرنده‌های مختلف سروتونین و همچنین اثرات آن‌ها در کنترل عملکردهای گوارشی و پاتوفیزیولوژی IBS به‌طور گسترده در مطالعات قبلی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۸). گیرنده‌های سروتونین به طور گسترده‌ای در روده بیان شده و ۵ خانواده از ۷ خانواده شناسایی شده است که شامل 5HT₁، 5HT₂، 5HT₃، 5HT₄ و 5HT₇ می‌باشد (۴۹). اخیراً در مطالعات صورت گرفته مشخص شده است که گیرنده‌های 5-HT₆ و 5-HT₅ به‌طور غالبی در مغز توزیع شده‌اند (۵۰). گیرنده‌های 5HT₃ و 5HT₄ در روده بیش‌تر مطالعه شده و هدف درمانی برای اسهال و یبوست است (۵۱).

به‌طور کلی براساس شواهد موجود یکی از عواملی که می‌تواند بر سیگنالینگ سروتونین اثر بگذارد میکروبیوتای روده است که این امر می‌تواند از اهمیت ویژه‌ای برای توسعه مداخلات مبتنی بر پروبیوتیک در اختلالات دستگاه گوارش برخوردار باشد.

میکروبیوتای روده و متابولیسم سروتونین

دستگاه گوارش انسان حاوی تعداد زیادی از گونه‌های باکتریایی است، که در تعامل با میزبان هستند (۵۲). بنابراین، شواهد نشان می‌دهد که یک تعامل کامل بین میزبان و میکروبیوتا وجود دارد و نقش مهمی در حفظ هومئوستاز فیزیولوژیکی میزبان دارد (۵۲، ۵۳). در حقیقت، میکروبیوتای روده "سالم" نشان می‌دهد که مزایای فیزیولوژیکی مختلفی را برای میزبان از قبیل توسعه سیستم ایمنی بدن، محافظت در برابر پاتوژن‌ها، تنظیم هومئوستاز روده و عملکردهای متابولیکی و عصبی به وجود می‌آورد (۵۴).

در مطالعات نشان داده شده است که چندین مولکول با عملکردهای عصبی مانند گاما آمینوبوتیریک اسید، کاتکول آمین استیل کولین و سروتونین ممکن است از

در فراوانی سلول‌های انتروکرومافین CgA^+ در مقایسه با موش SPF وجود ندارد. با این حال، سلول‌های انتروکرومافین روده از نظر مورفولوژیک در موش‌های عاری از میکروب در مقابل موش SPF بزرگ‌تر بودند، این مطلب نشان می‌دهد که میکروب‌ها ممکن است توسعه و یا عملکرد سلول‌های انتروکرومافین را تغییر دهند (۶۱).

اختلال عملکرد سیستم‌های سروتونریک و دیسبیوز میکروبیوتای روده در سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)، افسردگی و سایر اختلالات سیستمیک نقش دارد. تأثیر میکروب‌های روده بر هومئوستاز سروتونین مخاطی، عصبی و سیستمیک در شرایط مختلف پاتوفیزیولوژیک در انسان دارای اهمیت می‌باشد (۶۲).

میکروبیوتای روده می‌تواند ترکیباتی مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه تولید کنند (SCFA) short-chain fatty acids که به‌طور بالقوه بر تنظیم سیستم سروتونریک تأثیر می‌گذارد (۶۳). تجویز غلظت‌های فیزیولوژیکی SCFA ها به داخل لومن روده بزرگ موش باعث آزاد سازی سروتونین از سلول‌های انتروکرومافین شد (۳۶، ۲۵). یک مطالعه نشان داد که استات و بوتیرات سبب افزایش بیان ژن تریپتوفان هیدروکسیلاز ۱ (آنزیم تولید کننده برای سنتز سروتونین مخاطی) در یک مدل رده سلول انتروکرومافین مشتق شده از انسان شده بود. این امر نشان می‌دهد که SCFA ها ممکن است به طور جدی در تولید سروتونین در روده و هومئوستاز آن نقش داشته باشند (۶۳).

به طور مشابه، Yano و همکارانش دریافتند که متابولیت‌های میکروبی خاص، از جمله بوتیرات و پروپیونات، نقش مهمی در افزایش بیوسنتز سروتونین میزبان در روده بزرگ و سرم دارند (۳۶). همچنین، SCFA ها ممکن است با عبور از blood-brain barrier (BBB)، بر بیوسنتز سروتونین در مغز تأثیر بگذارد (۶۴، ۱۸). روی هم رفته، این یافته‌ها نشان می‌دهد که SCFA ها ممکن است سطح محیطی سروتونین را تنظیم کنند.

محور مغز-روده

مفهوم محور میکروبیوتا-مغز-روده در مطالعات و تحقیقات علمی به‌طور فزاینده‌ای به رسمیت شناخته شده و یک همکاری بین بخش‌های علوم اعصاب، روانپزشکی، گوارش و میکروبیولوژی بوجود آورده است. مفهوم اولیه محور مغز به روده، در حقیقت یک سیستم ارتباطی Enteric nervous system (ENS) و CNS است (۶۵). موضوع اصلی مطالعات در قرن ۱۹ مبتنی بر تعیین نقش تنظیم‌کننده میکروب‌ها در تکامل و عملکرد مغز بوده است (۶۶). محور مغز به روده نقش مهمی در حفظ هومئوستازی فیزیولوژیکی بدن دارد و اختلال در عملکرد آن همراه با اختلالات روانی و غیر روانی است (۶۶). علاوه بر این، تغییرات و نوسانات در محور مغز به روده با پاسخ به استرس ارتباط داشته و لذا میکروبیوم نقش مهمی را در شبکه محور مغز به روده با تأثیری که بر تغییر رفتار دارد ایفا می‌کند (۶۶).

سیستم عصبی در روده که ENS نامیده می‌شود از یک شبکه عصبی شامل، حسگر، نورون حسی و حرکتی تشکیل شده که به طور مستقل قادر به تنظیم عملکرد روده شامل حرکت و ترشح موکوس می‌باشد. بنابراین، ENS را تحت عنوان مغز دوم در نظر می‌گیرند و ارتباط بین CNS و ENS را تحت عنوان gut-brain-axis می‌نامند که در سال‌های اخیر مطالعاتی بر روی آن‌ها در حال انجام است (۶۶).

میکروبیوتای روده نیز در مسیر سیگنالینگ دو جهته با سیستم عصبی روده (ENS) و سیستم عصبی مرکزی (CNS) در امتداد محور روده-مغز شرکت می‌کند. ارتباط در طول این محور می‌تواند از طریق تحریک گیرنده‌های G-protein coupled receptors (GPCRs)، تنظیم هورمونی، ترکیبات سیستم ایمنی و عصبی واسطه انجام شود (۶۶). شواهد موجود نشان می‌دهد که تعدیل CNS توسط میکروبیوم روده در درجه اول از طریق مکانیسم‌های عصبی ایمنی (neuroimmune) و نورواندوکرین (neuroendocrine) که غالباً شامل عصب واگ است،

انجام می‌شود (۶۷). این ارتباط توسط چند مولکول مشتق شده از میکروب‌هایی است که شامل اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، اسیدهای صفراوی ثانویه و متابولیت‌های تریپتوفان واسطه‌گری می‌شود (۶۵). این مولکول‌ها، سیگنال‌ها را در درجه اول از طریق تعامل با سلول‌های انتروآندوکربن، سلول‌های انتروکرومافین و سیستم ایمنی مخاطی پخش می‌کنند، اما برخی از سد روده عبور می‌کنند، وارد گردش سیستمیک می‌شوند و ممکن است از سد خونی مغزی نیز عبور کنند (۶۸، ۶۹).

اکثر مطالعات به نقش‌های فیزیولوژیک این مسیر پرداخته است که چگونه اختلال در این محور مسبب بسیاری از بیماری‌ها در انسان شده و به‌عنوان یک هدف درمانی مناسب در حال توسعه است. سروتونین به‌عنوان نوروترنسمیتر در این محور نقش تنظیمی دارد و میکروبیوتای روده نقش پاتوفیزیولوژیکی در این محور دارد (۷۰). در مطالعات به‌خوبی نشان داده شده است که مصرف خوراکی برخی از باکتری‌ها در مدل‌های حیوانی منجر به تغییراتی در فیزیولوژی و رفتار میزبان می‌شود و نقش این میکروب‌ها را در ارتباط روده و مغز نشان می‌دهد. با این حال، نحوه عملکرد مولکولی این باکتری‌ها به‌طور کلی شناخته نشده و فهم مکانیسم اثر آن‌ها دشوار است (۷۳-۷۱).

تغییر در میکروبیوتای روده همراه با بیماری‌های متعددی می‌باشد که بیانگر نقش تنظیمی میکروبیوم در روده است. اخیراً مشخص شده است که میکروبیوتای روده بر روند رشد و تکامل مغز و رفتار تاثیرگذار بوده و نیز می‌تواند بر متابولیسم تریپتوفان و سروتونین اثر گذارند (۷۴).

سروتونین محیطی (پری‌فرال) دارای نقش تنظیمی در ترشح روده، حرکت روده و درک درد بوده و در مغز نقش مهمی را در تقویت حافظه و رفتار دارد (۶۶). تغییر در انتقال سروتونین ممکن است همراه با علائم پاتولوژیکی در روده و در برخی از اختلالات روانی باشد (۷۵).

در مغز عدم تعادل در سطح سروتونین با اضطراب و افسردگی مرتبط است (۷۶). دو مخزن سروتونین، محیطی

و مرکزی از لحاظ عملکردی از هم جدا هستند زیرا سروتونین از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند (۷۶). شواهدی مبنی بر این که میکروبیوم روده سلول‌های انتروکرومافین روده را برای افزایش تولید سروتونین تحریک می‌کند در حال افزایش می‌باشد (۳۶).

سنتز سروتونین در مغز بستگی به در دسترس بودن پیش‌ساز آن (تریپتوفان) دارد. در CNS غلظت تریپتوفان محیطی وابسته به کسب آن از رژیم غذایی می‌باشد. میکروبیوتای روده نقش مهمی را در فراهم بودن تریپتوفان و متابولیسم آن داشته و تاثیر غیرمستقیم بر غلظت تریپتوفان در مغز دارد (۷۷).

فعل و انفعالات بین میکروبیوتای روده و CNS دو طرفه است. در حقیقت، مغز می‌تواند بر ترکیب میکروبیوتای روده و همچنین اشتها با استفاده از رها سازی نوروهورمون‌ها به داخل لومن روده تأثیر بگذارد. علاوه بر این که متابولیت‌های مشتق شده از باکتری‌ها می‌تواند در ایجاد سیگنالینگ در CNS نقش داشته باشند، میکروبیوتا به‌طور مستقل می‌تواند در تولید تعدادی از مولکول‌های عصبی از جمله گاما آمینو بوتیریک اسید، سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین نقش داشته باشد (۵۵). درمان دارویی تعدیل نوروترنسمیشن سروتونرژیک مانند داروهای ضد افسردگی Tricyclic (TCAs) و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SSRIs)، اثر درمانی بر روی اختلالات روده‌ای و اختلالات روانی نیز دارند (۷۸).

به این گونه از باکتری‌ها که می‌توانند بر تولید نوروترنسمیترها در روده نقش داشته باشند و از این طریق بر عملکرد مغز تأثیر گذار باشند سایکوبیوتیک گفته می‌شود (۷۱). در نتیجه با استفاده از علم جدید با دستکاری در جمعیت میکروبیوتای روده که می‌تواند در تولید و سیگنالینگ نوروترنسمیترها نقش داشته باشند می‌توان بر عملکرد مغز و روده تأثیر گذاشت (۵۵).

در سال‌های اخیر مطالعاتی در زمینه ارتباط میکروبیوتا به ویژه پروبیوتیک‌ها با سیستم سروتونین که شامل سنتز

در محور مغز به روده تغییراتی را در سیستم سروتونین مشاهده کرد و از آن به عنوان یک راهکار جهت درمان و پیشگیری از بسیاری از اختلالات روانی و غیر روانی که مرتبط با سیستم سروتونین می باشد جلوگیری کرد.

سپاسگزاری

از مرکز تحقیقات میکروبیولوژی (MRC) و گروه مایکوباکتریولوژی و تحقیقات ریوی انستیتو پاستور ایران برای فراهم آوردن امکانات انجام و تأمین هزینه های این پژوهش، تشکر و قدردانی می شود.

و متابولیسم سروتونین همچنین سروتونرژیک سیستم می باشد، انجام گرفته است. در این مطالعه ما تلاش کردیم ارتباط بین میکروبیوتا و سیستم سروتونین را در طول محور مغز به روده نشان دهیم. با توجه به نقش هایی که سروتونین در بدن دارد می تواند به عنوان یک هدف درمانی در اختلالات روانی و غیر روانی در مغز و روده در نظر گرفته شود. مطالعات اخیر، اثرات پروبیوتیک ها را بر سیستم سروتونین مورد بررسی قرار داده و نتیجه گیری کرده اند که با استفاده از پروبیوتیک می توان با حفظ شرایط هومئوستازی در روده و تعدیل سیستم سروتونین

References

1. Prescott JF. History and Current use of antimicrobial drugs in veterinary medicine. Antimicrobial Resistance in Bacteria from Livestock and Companion Animals. Aarestrup F, Shen J, Cavaco L Editor. Washington, 2018.
2. Metchnikoff II. The prolongation of life: optimistic studies. New York: Springer; 2004.
3. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep 2006; 7(7): 688-693.
4. Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(34): 13780-13785.
5. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun 2015; 48: 186-194.
6. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. Microbiome 2017; 5(1): 10.
7. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. Cell Host Microbe 2013; 14(2): 207-215.
8. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature 2006; 444(7122): 1022-1023.
9. Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. Cell 2013; 152(1-2): 39-50.
10. Manichanh C, Eck A, Varela E, Roca J, Clemente JC, González A, et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. Gut 2014; 63(3): 401-408.
11. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. Elife 2013; 2: e01202.

12. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 373-403.
13. Janssen AW, Kersten S. Potential mediators linking gut bacteria to metabolic health: a critical view. *J Physiol* 2017; 595(2): 477-487.
14. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in *Apoe*^{-/-} mice. *Circulation* 2016; 133(24): 2434-2446.
15. Li Q, Zhou J-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience* 2016; 324: 131-139.
16. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132(1): 397-414.
17. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534(7606):213-217.
18. Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18(7): 613-621.
19. Kim D-Y, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(10): 2698.
20. Gershon MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: S25-S34.
21. Oláh T, Ocsóvszki I, Mándi Y, Pusztai R, Bakay M, Balint E. Opposite effects of serotonin and interferon- α on the membrane potential and function of human natural killer cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2005; 41(5-6): 165-170.
22. Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *J Br Menopause Soc* 2006; 12(1): 7-11.
23. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 2016; 4: 23-33.
24. Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Velasco-Velázquez MA, Garcés-Alvarez ME, Hurtado-Alvarado G, et al. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *J Immunol Res* 2015; 2015: 354957.
25. Reigstad CS, Salmonson CE, III JFR, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J* 2015; 29(4): 1395-1403.
26. Stasi C, Sadalla S, Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Curr Drug Metab* 2019; 20(8): 646-655.
27. Nzakizwanayo J, Dedi C, Standen G, Macfarlane WM, Patel BA, Jones BV. *Escherichia coli* Nissle 1917 enhances bioavailability of serotonin in gut tissues through modulation of synthesis and clearance. *Sci Rep* 2015; 5: 17324.
28. Hata T, Asano Y, Yoshihara K, KimuraTodani T, Miyata N, Zhang XT, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS One* 2017; 12(7): e0180745.
29. Mandić AD, Woting A, Jaenicke T, Sander A, Sabrowski W, Rolle-Kampczyk U, et al. *Clostridium ramosum* regulates enterochromaffin

- cell development and serotonin release. *Sci Rep* 2019; 9(1): 1177.
30. Liu W-H, Chuang H-L, Huang Y-T, Wu C-C, Chou G-T, Wang S, et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behav Brain Res* 2016; 298: 202-209.
 31. Borrelli L, Aceto S, Agnisola C, De Paolo S, Dipineto L, Stilling RM, et al. Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behaviour in zebrafish. *Sci Rep* 2016; 6: 30046.
 32. Tian P, Wang G, Zhao J, Zhang H, Chen W. *Bifidobacterium* with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem* 2019; 66: 43-51.
 33. Li H, Wang P, Huang L, Li P, Zhang D. Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31(10): e13677.
 34. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* 2015; 310: 561-577.
 35. Cao YN, Feng LJ, Wang BM, Jiang K, Li S, Xu X, et al. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* supernatants upregulate the serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells. *Saudi J Gastroenterol* 2018; 24(1): 59-66.
 36. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161(2): 264-276.
 37. Margolis KG, Li Z, Stevanovic K, Saurman V, Israelyan N, Anderson GM, et al. Serotonin transporter variant drives preventable gastrointestinal abnormalities in development and function. *J Clin Invest* 2016; 126(6): 2221-2235.
 38. Walther DJ, Peter J-U, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299(5603): 76.
 39. Gross ER, Gershon MD, Margolis KG, Gertsberg ZV, Cowles RA. Neuronal serotonin regulates growth of the intestinal mucosa in mice. *Gastroenterology* 2012; 143(2): 408-417. e2.
 40. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(8): 473.
 41. Jin D-C, Cao H-L, Xu M-Q, Wang S-N, Wang Y-M, Yan F, et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2016; 22(36): 8137-8148.
 42. Tada Y, Ishihara S, Kawashima K, Fukuba N, Sonoyama H, Kusunoki R, et al. Downregulation of serotonin reuptake transporter gene expression in healing colonic mucosa in presence of remaining low grade inflammation in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(8): 1443-1452.
 43. Chen J-X, Pan H, Rothman TP, Wade PR, Gershon MD. Guinea pig 5-HT transporter: cloning, expression, distribution, and function in intestinal sensory reception. *Am J Physiol* 1998; 275(3): G433-G448.
 44. Gershon M. serotonin receptors and transporters—roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 7): 3-14.

45. Costa M, Brookes SJ, Steele P, Gibbins I, Burcher E, Kandiah C. Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. *Neuroscience* 1996; 75(3): 949-967.
46. McHugh S, Barkus C, Lima J, Glover L, Sharp T, Bannerman D. SERT and uncertainty: serotonin transporter expression influences information processing biases for ambiguous aversive cues in mice. *Genes Brain Behav* 2015; 14(4): 330-336.
47. Bian X, Patel B, Dai X, Galligan JJ, Swain G. High mucosal serotonin availability in neonatal guinea pig ileum is associated with low serotonin transporter expression. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2438-2447.
48. Wang Y, Ge X, Wang W, Wang T, Cao H, Wang B, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant upregulates serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells and mice intestinal tissues. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(9): 1239-1248.
49. Blenau W, Baumann A. *Serotonin Receptor Technologies*. New York: Humana Press; 2015.
50. MWJ de Bruin N, G Kruse C. 5-HT6 receptor antagonists: potential efficacy for the treatment of cognitive impairment in Schizophrenia. *Curr Pharm Des* 2015; 21(26): 3739-3759.
51. Morton RA, Baptista-Hon DT, Hales TG, Lovinger DM. Agonist- and antagonist-induced up-regulation of surface 5-HT_{3A} receptors. *Br J Pharmacol* 2015; 172(16): 4066-4077.
52. Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome—a potential controller of wellness and disease. *Front Microbiol* 2018; 9: 1835.
53. Ashrafian F, Shahryari A, Behrouzi A, Moradi HR, Lari A, Hadifar S, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles as a mucosal delivery vector for amelioration of obesity in mice. *Front Microbiol* 2019; 10: 2155.
54. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68(2): 280-295.
55. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 221-239.
56. Özoğul F, Kuley E, Özoğul Y, Özoğul İ. The function of lactic acid bacteria on biogenic amines production by food-borne pathogens in arginine decarboxylase broth. *Food Sci Technol Res* 2012; 18(6): 795-804.
57. Shishov V, Kirovskaya T, Kudrin V, Oleskin A. Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of *Escherichia coli* K-12. *Appl Biochem Microbiol* 2009; 45(5): 494-497.
58. Özoğul F. Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Hafnia alvei* using a rapid HPLC method. *Eur Food Res Technol* 2004; 219(5): 465-469.
59. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res* 2012; 27(6): 1357-1367.
60. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106(10): 3698-3703.
61. Ge X, Ding C, Zhao W, Xu L, Tian H, Gong J, et al. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Pathol Transl Med* 2017; 15(1): 1-9.
62. Olivier B, Soudijn W, van Wijngaarden I. Serotonin, dopamine and norepinephrine

- transporters in the central nervous system and their inhibitors. *Prog Drug Res* 2000; 54: 59-119.
63. Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284(5): R1269-R1276.
 64. Bonnin A, Levitt P. Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain. *Neuroscience* 2011; 197: 1-7.
 65. De Vadder F, Grasset E, Holm LM, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(25): 6458-6463.
 66. McLean PG, Borman RA, Lee K. 5-HT in the enteric nervous system: gut function and neuropharmacology. *Trends Neurosci* 2007; 30(1): 9-13.
 67. Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 277-299.
 68. Lauritzen KH, Morland C, Puchades M, Holm-Hansen S, Hagelin EM, Lauritzen F, et al. Lactate receptor sites link neurotransmission, neurovascular coupling, and brain energy metabolism. *Cereb Cortex* 2014; 24(10): 2784-2795.
 69. McAllister MS, Krizanac-Bengez L, Macchia F, Naftalin RJ, Pedley KC, Mayberg MR, et al. Mechanisms of glucose transport at the blood-brain barrier: an in vitro study. *Brain Res* 2001; 904(1): 20-30.
 70. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol* 2017; 232(9): 2359-2372.
 71. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74(10): 720-726.
 72. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 2006; 55(2): 191-196.
 73. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog* 2013; 9(11): e1003726.
 74. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney R, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013; 18(6): 666-673.
 75. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(8): 473-486.
 76. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol* 2018; 9: 2201.
 77. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Al Rasbi Z, Boziki M, Johnner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011; 479(7374): 538-541.
 78. Chervonsky AV. Microbiota and autoimmunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5(3): a007294.