

ТРИПТОФАН И ЕГО КАТАБОЛИЗМ В КИШЕЧНИКЕ: ВКЛАД МИКРОБИОТЫ В МОДУЛЯЦИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ХОЗЯИНА

Шейбак В.М., Жмакин А.И., Николаева И.В., Иванова А.Д.
УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь

Микробиота кишечника оказывает важное влияние на ряд ключевых физиологических функций хозяина, включая метаболический и пищевой гомеостаз, созревание и стимуляцию иммунной системы и функций мозга. Эти эффекты опосредуются прямыми межклеточными взаимодействиями и метаболитами, которые либо продуцируются микробами, либо образуются в результате трансформации молекул окружающей среды или хозяина. Во взаимодействии между хозяином и микробиотой участвуют, главным образом, три класса метаболитов: (1) короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями в результате ферментации пищевых волокон; (2) желчные кислоты, продуцируемые в печени и трансформируемые микробиотой кишечника и (3) метаболиты триптофана (Trp) [3].

ВОЗ рекомендует потребление Trp в количестве 4 мг/кг/день, но на сегодняшний день не сообщалось о побочных эффектах избытка Trp в рационе. Триптофан поступает с пищевым белком. Хотя большая часть потребляемого белка переваривается и всасывается в тонком кишечнике, значительные количества белков и аминокислот (6–18 г/день) могут достигать толстой кишки, где их расщепляют различные комменсальные бактерии.

Постепенное истощение углеводных субстратов при продвижении химуса от проксимального к дистальному отделу толстой кишки, вызывает сдвиг бактериального катаболизма с сахаролитической ферментации на протеолитическую. Концентрации фенольных соединений от разложения ароматических аминокислот в содержимом кишечника более чем в четыре раза выше в дистальном отделе толстой кишки, чем в проксимальном. Образование индола происходит под действием фермента триптофаназы, которая экспрессируется у многих грамотрицательных, а также грамположительных видов бактерий, включая *E.coli*, *Clostridium* и *Bacteroides*. Однако, кишечные микробы продуцируют различные катаболиты триптофана и другими метаболическими путями, образуя триптамин, индолуксусную кислоту и индолпропионовую кислоту. Аналогичным образом, *Peptostreptococcus* spp. в том числе *P. russellii*, *P. Anaerobius* и *P. dentalis*, как известно, превращают триптофан в индолакриловую кислоту и индолпропионовую кислоту. Лактобациллы (*Lactobacillus* spp.) превращают триптофан в индолальдегид и индоллактат через аминотрансферазу ароматических аминокислот и дегидрогеназу индол-молочной кислоты. Ряд видов *Bacteroides*, а также *Clostridium bartlettii* продуцируют индоллактат и индолацетат.

Общий кишечный метаболит 3-метилиндол (скатол), который широко изучался как причина неприятного запаха, образуется декарбоксилированием индолацетата *Bacteroides* и *Clostridium* [4].

Индол и индолацетат обнаруживаются в образцах фекалий здоровых взрослых людей в средних концентрациях 2,6 мМ и 5 мкМ, соответственно. В сыворотке крови здоровых взрослых средние концентрации индолацетата 1,3 мкМ, индолпропионата 0,05-1,0 мкМ и индоллактата 0,15 мкМ. Средние концентрации микробных катаболитов триптофана в моче беременных женщин индолацетата 61 мкМ, метил-индолацетата 8 мкМ, триптамина 9 мкМ и метил-индолпропионата 0,5 мкМ. Индол является наиболее распространенным микробным катаболитом триптофана, за ним следуют индолацетат и индолпропионат. Метаболизм Trp приводит к производству кинуренина и последующих продуктов, таких как хинолиновая кислота, ниацин, НАД⁺ и кинурениновая кислота. Конечные продукты участвуют в регуляции ряда биологических процессов хозяина, включая нейротрансмиссию, воспаление и иммунный ответ. Более того, некоторые метаболиты, по-видимому, оказывают специфическое действие на кишечник. Некоторые кишечные бактерии кодируют ферменты, гомологичные ферментам эукариотов, и, таким образом, также способны продуцировать такие метаболиты 3-гидроксиантраниловая кислота, обладающая нейротоксическим действием. Более 90% 5-НТ организма продуцируется в кишечнике, особенно в энтерохромаффинных клетках.

В физиологических условиях периферический 5-НТ не проникает через гематоэнцефалический барьер, но запускает множество функций в желудочно-кишечном тракте и участвует в широком спектре физиологических функций человека. Активируя рецепторы 5-НТ является важной сигнальной молекулой желудочно-кишечного тракта, которая передает сигналы от кишечника внутренним или внешним нейронам, влияет на перистальтику и моторику кишечника, секрецию, дилатацию сосудов, всасывание нутриентов.

Микробиота кишечника является основным сайтом продукции 5-НТ. Ее мощность была продемонстрирована на стерильных мышцах, у которых наблюдается нарушение выработки 5-НТ в толстой кишке (но не в тонкой кишке) и низкие концентрации 5-НТ в крови. Механизмы, с помощью которых микробиота кишечника модулирует продукцию 5-НТ, до конца не изучены, но предполагается, что короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют экспрессию триптофангидроксилазы. Ряд вторичных желчных кислот (дезоксихолат), образуемых в результате микробной биотрансформации, также могут стимулировать биосинтез 5-НТ. Микробиота кишечника путем продукции метаболитов и их абсорбции клетками, формирующими просветный слой кишечника, влияет на метаболические пути в ЦНС и может участвовать в модуляции активности клеток мозга. Хотя гематоэнцефалический барьер очень селективен, Trp и

кинуренин оказывают заметное влияние на метаболизм нейротрансмиттеров.

Катаболиты, продуцируемые в мозге из Тгр или непосредственно из кинуренина различным образом влияют на биохимию мозга, воздействуя на рецепторы глутамата, такие как рецептор N-метил-D-аспартата, важный для функции памяти. Эксперименты на мышинной модели синдрома аутизма, показали 50%-ное снижение содержания 5-НТ в слизистой оболочке тонкого и толстого кишечника с корреляцией между уровнями 5-НТ, временем прохождения триптофана через кишечник и численностью определенных бактериальных таксонов, таких как *Blautia*. Общие нейропротективные метаболиты, такие как пиколиновая кислота, метаболит кинуренина, снижены у пациентов с данной патологией. Более того, передача сигналов через AhR также может быть задействована, поскольку многие катаболиты триптофана являются агонистами этого рецептора [3].

Данные указывают на причастность метаболизма триптофана в оси микробиом-кишечник-мозг к депрессии. Снижение доступности 5-НТ в головном мозге - ключевая особенность патогенеза депрессии. В случае гиперактивации пути IDO1, например, при хронических воспалительных заболеваниях или у пациентов, получающих интерферон, уровень Тгр значительно снижается, он превращается в кинуренин, вызывая дефицит Тгр и серотонина в головном мозге, что впоследствии приводит к депрессии [2].

Биологические эффекты метаболитов Тгр и их связь с патологией предполагают, что они могут быть терапевтическими мишенями. Это достигается напрямую за счет использования метаболитов Тгр, нацеливания на их рецепторы или косвенного воздействия на микробиоту кишечника. Например, введение пробиотиков (*Lactobacillus*), которые продуцируют агонисты AhR, снижает тяжесть колита при индуцированном дисбактериозе. Так же как *Lactobacillus reuteri* за счет продукции индоллактата может репрограммировать интраэпителиальные CD4⁺ Т-клетки в иммунорегуляторные CD4⁺ CD8αα⁺ Т-клетки [1].

На сегодняшний день большую часть Тгр-метаболизирующих микроорганизмов, а также связанные с ними биохимические пути еще предстоит охарактеризовать. На сегодняшний день очевидно разнообразие биоактивных молекул, производных Тгр, огромное количество микроорганизмов, участвующих в их трансформации и, по-меньшей мере, частичное взаимодействие микробных катаболитов и метаболических путей хозяина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cervantes-Barragan L et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺CD8αα⁺ T cells // *Science*. – 2017. – V.357. – P.806-810
2. Cervenka I., Agudelo L.Z., Ruas J.L. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health // *Science*. – 2017. – V.357. – P.794-799)

3. Clarke G. Et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner // *Mol. Psychiatry*. – 2013. – V.18. – P.666-673.

4. Wlodarska M. et al. Indoleacrylic acid produced by commensal *Peptostreptococcus* species suppresses inflammation // *Cell Host Microbe*. – 2017. – V.22. – P.25-37.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛАКТОЗЫ: ПРИЧИНЫ, ТЕРМИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Шейбак Л.Н.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Активность лактазы изменяется в процессе развития. У большинства людей активность лактазы достигает максимума на поздних сроках беременности, но снижается в возрасте 2–3 лет и достигает стабильно низкого уровня в возрасте 5–10 лет, что может помочь в отлучении от груди. Однако часть человеческого населения, особенно выходцы из Северной Европы, сохраняют высокий уровень лактазы в зрелом возрасте (персистентность лактазы). Таким образом, как персистенция, так и непостоянство лактазы (приводящая к мальабсорбции лактозы) являются нормальными фенотипами человека [1,2].

Переваривание и всасывание лактозы происходит в тонком кишечнике [2,4]. Лактоза является основным субстратом лактазы-флоризингидролазы, экспрессирующейся на щеточной кайме ворсинок с максимальной экспрессией в средней части тощей кишки. Фермент охватывает апикальную мембрану зрелых энтероцитов и состоит из двух идентичных внеклеточных полипептидных цепей 160 кДа, а также короткой внутрицитоплазматической части [3]. Из энтероцитов глюкоза перемещается в окружающие капилляры за счет облегченной диффузии.

Термины, относящиеся к метаболизму лактозы, часто путают. Дефицит лактазы - это неспособность экспрессировать фермент на щеточной каемке тонкой кишки. Мальабсорбцией лактозы считается любая причина нарушения переваривания и/или всасывания лактозы в тонком кишечнике. Непереносимость лактозы - это появление таких симптомов, как боль в животе, вздутие живота или диарея у пациентов мальабсорбцией лактозы после приема лактозы [4].

Врожденная лактазная недостаточность - очень редкое генетическое заболевание (обычно мутации сдвига рамки считывания), приводящее к недостаточной экспрессии лактазы и тяжелым симптомам сразу после рождения. Непостоянство лактазы - снижение экспрессии кишечной лактазы в первые два десятилетия жизни. Стойкость лактазы - продолжение экспрессии кишечной лактазы после детства; доминирующий фенотип в Европе [4].