مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۳، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۹

ISSN 2716-9804 الکترونیکی، ISSN 2717-0632 چاپی

میکروبیوم: مغز دوم و تعامل آن با روانشناسی و علوم اعصاب

زهرا هادی‌زاده[۱]، سبا خدایار صاحبی[۱] و سیدمحسن دهنوی[۲*]

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- استادیار گروه زیست‌شناسی سلولی-مولکولی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

mo_dehnavi@sbu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۹/۱۱/۲۴، تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۱۷

صفحه ۷۶-۵۵

چکیده

میکروبیوم روده را به‌عنوان مغز دوم انسان می‌شناسند؛ زیرا که نقشی کلیدی در تنظیم دستگاه عصبی مرکزی دارد. یافته‌های جدید نشان می‌دهند که ارتباط دوطرفه‌ای بین میکروبیوتای روده و دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد؛ به طوری‌که این شبکه‌ی ارتباطی باعث تغییر و دگرگونی در شناخت، هیجان، رفتار اجتماعی، اختلال‌های روانی و ویژگی‌های شخصیتی می‌شود. مکانیسم‌های تأثیرگذاری میکروبیوم روده بر فرآیندهای مغزی هنوز به‌طور کامل کشف نشده‌اند و میانجی‌های بسیاری در پیوند بین میکروب‌ها و روده با سیستم عصبی و مغز فعالیت می‌کنند که فهم دقیق آنها منجر به شناخت بهتر پیوند میکروبیوم-رفتار می‌شود. فهم دقیق این مکانیسم همچنین برای استفاده از درمان‌های میکروبی بالقوه از قبیل پیوند مدفوع و مصرف سایکوبیوتیک ضروری است. در این مقاله ابتدا مکانیسم‌های تاثیر میکروبیوم بر مغز و سیستم عصبی مرکزی توضیح داده می‌شود. سپس روش‌های تحقیق در ارتباط باکتری-مغز بررسی شده و نقش میکروبیوم روده در استرس، هیجان، یادگیری، حافظه و رفتار اجتماعی شرح داده خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: میکروبیوم، مغز، رفتار، شناخت، یادگیری و حافظه، هیجان.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

مقدمه

روده میزبان یک قلمرو پنهان است که از تعداد زیادی میکروارگانیسم (غالباً باکتری) با اکوسیستم و تنوع ژنتیکی بسیار پیچیده و گسترده تشکیل شده است (Hamady and Knight, 2009). این اکوسیستم شامل آرکی‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها، تک‌یاخته‌ها و ویروس‌ها است که باکتری‌های بی‌هوازی (به‌طور عمده از گروه فیرمیکوت (Firmicutes) و باکتروئیـــد (Bacteroidetes)) تقریباً ۷۵-۷۰ درصد این جامعه را تشکیل داده‌اند (Eckburg et al. 2005). به مجموعه‌ی میکروارگانیسم‌های هم‌غذا و ژنوم آنها که در مجرای روده هستند، میکروبیوم روده گفته می‌شود. اهمیت میکروب‌های روده‌ای در سلامت عمومی بدن اولین بار توسط الی مچنیکوف، زیست‌شناس روسی، در اوایل قرن بیستم شناسایی شد؛ هنگامی که در حین تحقیقات متوجه شد که روستاییان منطقه خاصی از بلغارستان به‌طور غیرمعمول به مدت طولانی زیسته‌اند. وی این پدیده را به حضور میکروارگانیسم‌ها در محصولات لبنی نسبت داد (Podolsky, 2012).

از آن پس باکتری‌ها در تعامل با متابولیسم (Le Chatelier et al. 2013)، چاقی (Turnbaugh et al. 2006) و ایمنی بدن میزبان (Hooper et al. 2012) یافت شدند. بسیاری از باکتری‌های بی‌ضرر، سیستم ایمنی بدن را برای تمایز بین میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا و غیربیماری‌زا آموزش داده و باعث بهبود پاسخ‌های ایمنی می‌شوند (Sansonetti and Medzhitov, 2009). بنابراین، علاقه روزافزونی به مصرف پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها ایجادشده است که به نظر می‌رسد فوایدی مانند مهار چاقی، تنظیم عملکرد قلبی-عروقی و فشار خون و حتی کمک به درمان سرطان را در پی داشته باشد (Marques et al. 2018). باکتری‌هایی که اغلب به‌عنوان پروبیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند، از جنس *بیفیدوباکتریوم* و *لاکتوباسیلوس* هستند. پری‌بیوتیک‌هایی مانند الیگوساکاریدهای گالاکتوز و فروکتوز باعث رشد *بیفیدوباکتریوم* و *لاکتوباسیلوس*‌های بدن می‌شوند. پیشرفت‌های اخیر در توالی‌یابی، فناوری‌های طیف‌سنجی جرمی، بیوانفورماتیک و تکنولوژی‌های نوتوبیوتیک (gnotobiotics) زمینه‌ی تحقیق را در مورد نقش میکروبیوتای میزبان در کنترل سیستم‌های فیزیولوژیکی از جمله دستگاه گوارش، ایمنی، متابولیسم و رفتارهای میزبان فراهم کرده است. آشفتگی میکروبی با تغییر رفتارهای اجتماعی، شناختی و مرتبط با استرس در حیوانات

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

و انسان همراه بوده است. شواهد مکمل نشان می‌دهد که میکروبیوتا در فرآیندهای اصلی مغز و اعصاب از جمله عصب‌زایی، انعطاف‌پذیری سیناپسی، پیام‌رسانی نوروترنسمیتر، رشد عصبی و التهاب عصبی تأثیر می‌گذارد. این یافته‌ها که تاییدکننده‌ی محور میکروبیوتا-روده- مغز هستند، این سؤال را مطرح می‌کنند که آیا اثرات میکروب‌ها بر مغز و رفتار میزبان نشان‌دهنده‌ی فرآیندهای حفاظت‌شده تکاملی است که تأثیر خود را هم بر میزبان و هم بر میکروبیوتا می‌گذارند؟ شواهدی برای تأثیر میکروب‌ها در تعامل‌های اجتماعی، رفتارهای مرتبط با استرس و عملکرد در وظایف یادگیری و حافظه می‌تواند تاییدکننده‌ی مفهوم هولوبیونت (Holobiont) یکپارچه باشد که بر طبق آن جانوران و میکروبیوم آنها به‌عنوان واحد اصلی انتخاب طبیعی به‌طور هماهنگ با هم تکامل یافته‌اند (Vuong et al. 2017).

تمام میکروب‌های هم‌غذا رابطه همزیستی مادام‌العمر با میزبان خود دارند. به عبارت دیگر، در طی تاریخ تکاملی، زندگی چندسلولی میزبان زندگی تک‌سلولی بوده است. انسان نیز حداقل در طی ۱۵ میلیون سال با باکتری‌های خود تکامل و تغییر یافته است (Moeller et al. 2016). همزیستی نزدیک باکتری و میزبان بیان‌کننده آن است که اکثر خصوصیت‌های زیستی و روانی میزبان ممکن است به خاطر نحوه تعامل باکتری‌های همزیست با میزبان باشد (Allen et al. 2017).

مبدا و شکل‌گیری

نوع میکروبیوم با سن ارتباط زیادی دارد. انسان در دوران نوزادی، بزرگسالی و پیری، مجموعه میکروبیوم متفاوتی را دارا است که این تفاوت ارتباط زیادی با تغییر وضعیت سلامت به وسیله دارو، رژیم غذایی و حتی آسیب روحی در اوایل زندگی دارد (Labus et al. 2017). شواهد نشان می‌دهد که در بعضی موارد انتقال میکروب مادری نیز در حین رشد جنین اتفاق می‌افتد؛ فرآیندی که پیش از این به‌طور کامل عاری از میکروب در نظر گرفته می‌شد (Funkhouser and Bordenstein 2013). کلنیزه‌شدن روده نوزاد در حین زایمان اتفاق می‌افتد و بستگی به نوع زایمان دارد. در زایمان واژینال ترکیب باکتری‌های روده‌ی نوزاد شباهت زیادی با میکروبیوتای مدفوع و واژن مادر دارد؛ در حالی‌که در سزارین میکروبیوم روده‌ی نوزاد بسیار شبیه به میکروبیوم پوست مادر است (Dominguez-Bello et al. 2010). استرس مادر نیز با تغییر میکروبیوم واژن و انتقال آن به نوزاد در حین زایمان، رشد عصبی فرزند را تحت تاثیر

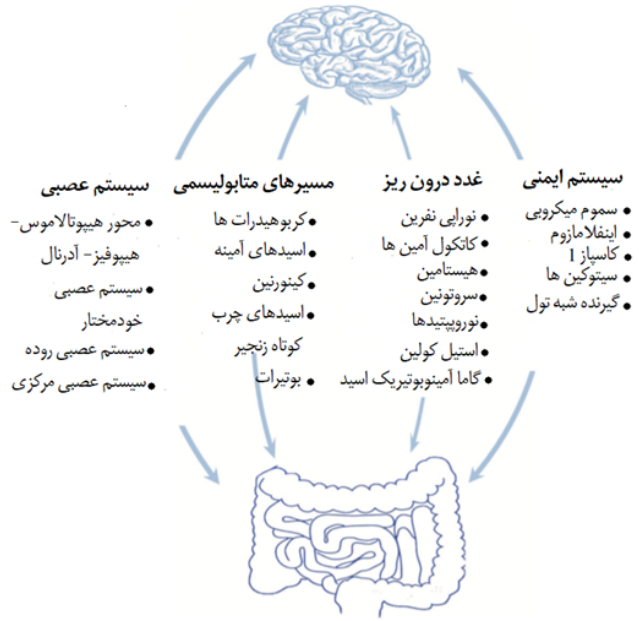
[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

قرار می‌دهد (Jašarević et al. 2017). میکروبیوم نوزاد به‌طور مرتب از محیط، اعضای جدیدی را می‌گیرد و در طول سه سال اول زندگی به پیچیدگی و غنای بزرگسالان می‌رسد (Grenham et al. 2011). اختلال شدید در میکروبیوم منجر به تغییرهای پایداری در جوامع باکتریایی روده و سیستم عصبی مرکزی می‌شود؛ به‌عنوان مثال، درمان آنتی‌بیوتیکی در دوران جنینی و شیرخوارگی جوندگان باعث تغییر پروفایل میکروبی، افزایش بیان سیتوکین در مغز و به دنبال آن اختلال در رفتار طبیعی شده و در بزرگسالی نیز منجر به ایجاد حساسیت احشایی می‌شود (Leclercq et al. 2017). شواهد اولیه در انسان نیز نشان می‌دهد که مصرف آنتی‌بیوتیک در سال اول زندگی با افسردگی در ارتباط است (Slykerman et al. 2017).

مسیرهای ارتباطی باکتری-روده-مغز

مکانیسم‌های تنظیم عملکرد مغز توسط میکروب‌ها هنوز به‌طور کامل درک نشده است. با این وجود، محور روده-مغز انسان (مسیر دوطرفه شامل لوله گوارش، سیستم عصبی روده و مغز جهت انتقال سیگنال‌های بین مغز و روده) به‌طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. طبق یک فرضیه، چندین مسیر انتقال وجود دارد که شامل سیستم‌های عصبی، ایمنی، غدد درون‌ریز و متابولیسم می‌شود (Yang et al. 2020) که جزئیات بیشتر آن در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- محور روده-مغز و مسیرهای انتقال پیام بین آنها (Yang et al. 2020).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

فعالیت ایمنی و سیتوکین‌ها

مغز و سیستم ایمنی ارتباط دوجانبه‌ای با هم دارند؛ بخشی از تاثیر باکتری‌ها بر مغز به واسطه‌ی سیستم ایمنی و التهاب اعمال می‌شود. باکتری‌ها هم می‌توانند ترشح سیتوکین‌های (پروتئین‌های محلول تنظیم‌کننده التهاب و واکنش لنفوسیت‌ها) پیش‌التهابی و ضد التهابی را تقویت کنند و هم می توانند آن را مهار کنند. باکتری‌های مفید درون بدن می‌توانند آزادسازی سیتوکین‌های ضد التهابی را تحریک کنند؛ در حالی‌که دیگر باکتری‌ها بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی را تحریک می‌کنند. پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها نیز می‌توانند از انتشار سیتوکین‌های پیش‌التهابی جلوگیری و بیان سیتوکین‌های ضد التهابی را تقویت کنند (Zhou et al. 2015). کنترل باکتری‌ها روی فعالیت ایمونولوژیک ممکن است ورود واسطه‌های التهابی به سیستم عصبی مرکزی را نیز تحت تأثیر قرار دهد.

عصب واگ

واگ دهمین عصب جمجمه‌ای است و طیف وسیعی از فعالیت‌های پاراسمپاتیک از جمله عملکرد قلب، تحرک روده و تنفس را هماهنگ می‌کند. اکثر فیبرهای عصبی به صورت حسی هستند و مغز را قادر می‌سازند که وضعیت همه اندام‌های درونی وابسته به واگ را کنترل کند. تحریک واگ اثرات ضد التهابی داشته و مولکول‌های رواندارویی نیز فعالیت آن را تغییر می‌دهند (Smith et al 2014). با قطع عصب واگ (واگوتومی)، اثرهای سایکوبیوتیک (psychobiotic) (زیرمجموعه‌ای از پروبیوتیک و پری‌بیوتیک‌ها) از بین می‌رود که بیانگر نقش واسطه‌گری واگ در رابطه‌ی باکتری و مغز است (Bravo et al. 2011). با این حال، واگوتومی در برخی موارد نتوانسته است ارتباط باکتری و مغز را تضعیف کند (Bercik et al. 2011)؛ بنابراین مکانیسم‌های غیر واگال نیز در این ارتباط دخیل هستند.

مسیرهای متابولیسمی

مسیرهای متابولیک میزبان یکی دیگر از میانجی‌های ارتباط باکتری-مغز هستند. به‌عنوان مثال، تعادل بین تریپتوفان و متابولیت‌های آن (کینورنین و سروتونین) نقش مهمی در پیام‌رسانی باکتری-مغز دارد (O'Mahony et al. 2015). بخش عمده‌ای از تریپتوفان سیستمی در بدن به کینورنین متابولیزه شده و توسط آنزیم‌های تریپتوفان دی‌اکسیژناز و ایندول آمین ۲و۳ دی اکسیژناز تنظیم می‌شود (Ruddick et al. 2006). باکتری‌های روده در متابولیسم تریپتوفان به

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

کینورنین دخالت داشته و می‌توانند براساس نوع باکتری موجود بیوسنتز کینورنین را افزایش یا کاهش دهند. افزایش تولید کینورنین می‌تواند منجر به افسردگی و کاهش محافظت عصبی شود (Myint et al. 2007). شواهد نشان می‌دهد که پرو/پری‌بیوتیک‌ها می‌توانند از طریق مهار آنزیم‌ها باعث کاهش سطح کینورنین شوند (Valladares et al. 2013). میکروبیوم همچنین یک منبع مهم برای تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه است. این اسیدها شامل استات، بوتیرات، لاکتات و پروپیونات هستند و از طریق تخمیر الیاف غیرقابل هضم (مانند پلی‌ساکاریدهای گیاهی) توسط باکتری‌ها به دست می‌آیند و می‌توانند با ورود به سیستم گردش خون فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک را تنظیم کنند (Perry et al. 2016). به این ترتیب، اسیدهای چرب زنجیره کوتاه نیز در بیماری‌های روانی نقش دارند و به‌عنوان مثال، شواهدی از اثرات ضد افسردگی بوتیرات سدیم سیستمی در جوندگان به دست آمده است (Schroeder et al. 2007).

روش تحقیق در بررسی ارتباط میکروبیوم-مغز

یکی از موضوع‌های عمده تحقیق و بررسی در رابطه‌ی باکتری-مغز، نقش میکروبیوم در تجربه‌های هیجانی به ویژه اضطراب و افسردگی است (Foster and Neufeld, 2013). در واقع مشارکت باکتری‌ها در فرآیندهای روان‌شناختی برای اولین بار از طریق تاثیر باکتری‌ها بر استرس و اضطراب مشاهده شد. ارتباط باکتری-مغز-رفتار در قالب چندین آزمایش در جدول ۱ ارائه شده است (Sarkar et al. 2018).

جدول ۱- قالب‌های آزمایشی برای بررسی ارتباط باکتری-مغز-رفتار (Sarkar et al. 2018).

قالب آزمایش	روش	قابلیت استفاده برای انسان	نقاط قوت	محدودیت‌ها
عاری از میکروب	حیوانات مدل، به‌طور معمول جوندگان، که در محیط‌های استریل پرورش داده می‌شوند و نمی‌توانند میزبان میکروارگانیسم‌ها شوند. این حیوانات با گروه‌های کنترل عاری از هر میکروب بیماری‌زا مقایسه می‌شوند.	خیر	اظهارهای علّی در خصوص ضرورت باکتری‌های روده برای فرآیندهای خاص روانشناختی و فیزیولوژیکی را امکان‌پذیر می‌کند.	عدم وجود میکروبیوتای روده در مطالعه‌های عاری از میکروب به‌عنوان علت اصلی تفاوت‌های مشاهده‌شده در نمونه‌ها فرض می‌شود. با این حال، این روش نمی‌تواند برای شناسایی اثرهای نبود باکتری‌های خاص یا جوامع خاص باکتریایی در محل خاصی از بدن به کار رود و فقط برای میکروبیوتا به‌عنوان یک کل کاربرد دارد.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

				استنتاج‌های مربوط به انسان باید با احتیاط انجام شود.
تجویز آنتی‌بیوتیک	مصرف آنتی‌بیوتیک برای تغییر دادن ترکیب باکتری‌های روده یا از بین بردن باکتری‌ها در طول زمان.	به‌طور کلی خیر. در برخی شرایط یک رژیم آنتی‌بیوتیکی برای عفونت باکتریایی استفاده می‌شود و جمع‌آوری اطلاعات محدود ممکن است. احتمالاً چندین مطالعه تک دوز یا کوتاه‌مدت نیز ممکن باشد.	آنتی‌بیوتیک‌های مختلف دارای اثرات روانشناختی و فیزیولوژیکی متفاوتی هستند و توضیح‌های دقیق‌تری از ارتباط مولکول‌های آنتی‌بیوتیکی با باکتری‌های هم‌غذا را ممکن می‌سازند. ابهام مطالعات عاری از میکروب را ندارد.	از بین بردن کامل میکروب‌ها تا حد رسیدن به حالت عاری از میکروب ممکن نیست. اطلاعات کمتری از اثر باکتری‌ها در فرآیندهای رشد عصبی نسبت به مطالعه‌های عاری از میکروب در اختیار می‌گذارد؛ زیرا آنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً پس از انجام آن فرآیندها تجویز می‌شوند. همه اثرهای آنتی‌بیوتیکی از طریق کاهش باکتری ها رخ نمی‌دهد؛ برخی مولکول‌های آنتی‌بیوتیکی به‌طور مستقیم با بافت میزبان واکنش و از این طریق فرآیندهای فیزیولوژیکی و روانی را تغییر می‌دهند.
کلنیزه شدن و پیوند میکروبیوتا	انتقال محتوای میکروبی کامل (به‌عنوان مثال از طریق پیوند مدفوع) از یک ارگانیسم (اهداکننده) به دیگری (گیرنده) و بررسی تغییرهای فیزیولوژیکی یا روانی بعدی در گیرنده که به‌طور معمول شبیه موارد اهداکننده است.	بله، برای اهداف درمانی یا تحقیق‌های بالینی	اظهارهای علّی در خصوص نقش باکتری‌های روده در فنوتیپ‌های فیزیولوژیکی و رفتاری خاص را ممکن می‌کند. پیوندها را می‌توان بین گونه‌ها انجام داد (به‌عنوان مثال انسان به موش).	هیچ اطلاعی در مورد اینکه کدام باکتری یا مولکول باعث ایجاد تغییر در فیزیولوژی یا رفتار گیرنده می‌شوند، در دسترس نیست.
سایکوبیوتیک	مصرف پری‌بیوتیک‌ها (موادی آلی مانند فروکتان که از رشد باکتری‌های هم‌غذا پشتیبانی می‌کنند) یا پروبیوتیک‌ها (باکتری‌های زنده). پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها در طول چند هفته مصرف می‌شوند. سایر سایکوبیوتیک‌های بالقوه شامل آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد سایکوزیس، ضد افسردگی و ضد اضطراب می‌شوند.	بله	استنتاج‌های علّی در خصوص نقش باکتری‌های خاص در فرآیندهای روانشناختی و فیزیولوژیکی را امکان پذیر می‌کند. به‌عنوان روش درمانی کمکی در کنار داروهای اصلی ضد افسردگی و ضد اضطراب مناسب است. تعمیم نتایج حیوانی آن به انسان ساده‌تر از سایر فنون است.	اطلاعات محدودی در مورد توابع پاسخ دوز، تاثیر روی طول عمر، عوارض جانبی، مدت مصرف و میانجی‌های بالقوه (مانند رژیم غذایی، ژنوتیپ و جنسیت) در دسترس است. نباید تصور کرد که تأثیرات ناشی از افزودن باکتری‌های برون‌زاد به میکروبیوتای روده لزوماً به معنای آن است که همتایان هم‌غذای آنها در بدن به همان روش عمل می‌کنند .

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

مطالعه هیجان و استرس در جوندگان عاری از میکروب

بنابر گزارشی در رابطه با مشارکت باکتری‌ها با رشد عصبی، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال یا محور HPA در موش‌های عاری از میکروب که به‌طور کامل در غیاب میکروارگانیسم‌ها متولد شده و رشد می‌کنند، به‌طور غیرطبیعی فعال‌سازی شده است (Sudo et al. 2004). در این گزارش، موش‌های عاری از میکروبی که در معرض استرس فیزیکی قرار گرفتند، در مقایسه با موش‌های کلنیزه شده‌ی طبیعی واکنش پذیری شدید اندوکرین را نشان دادند که این واکنش‌پذیری با توجه به افزایش نشانگرهای زیستی استرس، مانند هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک پلاسما و کورتیکواسترون اندازه‌گیری شده است. در هیپوکمپ و قشر مغز این موش‌ها کاهش سطح فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) مشاهده شد؛ BDNF پروتئینی است که ارتباط نزدیکی با انعطاف‌پذیری عصبی، یادگیری و حافظه دارد (Yamada et al. 2002). این یافته‌ها، اولین شواهد برای اثبات نقش باکتری‌ها در ایجاد و تنظیم مداربندی استرس و فاکتورهای رشد عصبی بودند. به‌علاوه، هنگامی‌که گروه‌های سنی مختلف موش‌ها با میکروبیوم استاندارد کلنیزه شدند، بازتولید میکروبی منجر به کاهش واکنش بیش از حد محور HPA در سن ۶ هفته شد؛ اما تاثیر آن در سن ۱۴ هفته کمتر بود. این اثر حساس به زمان، به وجود پنجره‌های بحرانی توسعه عصبی (neurodevelopmental windows) اشاره دارد که در آن ناهنجاری‌های حاصل از میکروبیوتای غایب می‌تواند از طریق بازتولید باکتری و بسته به زمان استفاده از آن درمان شود. پنجره‌های توسعه عصبی هم‌اکنون به یکی از موضوعات مهم در آزمایش‌های عاری از میکروب تبدیل شده است (Borre et al. 2014). مطالعه دیگری نشان می‌دهد که کلنیزه کردن حیوان‌های عاری از میکروب با سویه‌های جداگانه‌ای از میکروب می‌تواند بر واکنش محور HPA اثر انتخابی بگذارد (Sudo et al. 2004). این مشاهده نقش باکتری‌های خاصی را در دستکاری مدار استرس نشان می‌دهد.

کشف اثر میکروب‌های روده بر واکنش محور HPA منجر به تلاش محققان در راستای بررسی جنبه‌های باکتریایی فیزیولوژی استرس شد (Crumeyrolle-Arias et al. 2014; Desbonnet et al. 2015). به‌تازگی این تحقیقات به جنبه‌های باکتریایی روانشناسی میزبان نیز گسترش یافته و بخش عمده‌ای از آن‌ها به بررسی تاثیر روانی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

باکتری‌های روده بر تجربه‌های هیجانی منفی مانند استرس، اضطراب و افسردگی پرداخته‌اند. ناامیدی در جوندگان از طریق میزان تلاش آن‌ها برای رهایی از محرک‌های مضر و موقعیت‌های آسیب‌زا، و اضطراب توسط میزان اشتیاق آن‌ها به کشف محیط‌های ناآشنا اندازه‌گیری می‌شود. استرس و اضطراب به‌عنوان حالت‌های هیجانی منفی در کاهش اکتشاف‌های محیطی نقش زیادی دارند (Walf and Frye, 2007).

علاوه‌بر واکنش‌پذیری زیاد محور HPA به استرس در موش‌های عاری از میکروب که پیش‌تر شرح داده شد، بنا بر شواهدی متناقض از سنجش دقیق رفتارهای هیجانی منفی، جوندگان عاری از باکتری اضطراب و افسردگی کمتری (رفتارهای اکتشافی بیشتری) را نشان دادند (Campos et al. 2016). این اختلال در تجربه اضطراب از طریق بازتولید میکروبیوم نرمال تا حدی درمان می‌شود (Arentsen et al. 2015). مکانیسم شناختی کاهش رفتار مضطربانه در موش‌های عاری از میکروب غالباً ناشناخته است؛ هرچند نتایج بررسی دیگری نشان می‌دهد که موش‌های عاری از میکروب در مکانیسم شرطی‌سازی ترس مشکل دارند و بنابراین هنگامی‌که در معرض سیگنال‌های محیطی آسیب‌زننده قرار می‌گیرند، ترس کمتری نشان می‌دهند (Neufeld et al. 2011). به عبارت دیگر، به نظر می‌رسد باکتری‌های روده برای توسعه‌ی فرآیندهای یادگیری ترس ضرورت دارند. این مشخصه‌ی رفتاری با تغییر بیان ژن در آمیگدال و تا حدی توسط بازتولید میکروبیوم معمولی بهبود می‌یابد.

تاثیر باکتری‌ها بر آناتومی و فیزیولوژی آمیگدال ممکن است علت بسیاری از خروجی‌های هیجانی و استرسی حاصل از میکروبیوم باشد. آمیگدال به‌طور عمده در تولید، تجربه و پردازش اطلاعات هیجانی درگیر است (Phelps and LeDoux, 2005). مطالعات متعددی نشان می‌دهند که غلظت مواد شیمیایی مختلف و گیرنده‌های BDNF و NMDA (n-methyl-d-aspartic acid) آمیگدال، در موش‌های عاری از میکروب و موش‌های تحت درمان با آنتی‌بیوتیک تغییر کرده است (Stilling et al. 2015). تحلیل بیان ژن در موش‌های عاری از میکروب به افزایش فعالیت آمیگدال اشاره می‌کند؛ به‌عنوان مثال، افزایش بیان ژن‌های اولیه-فوری و ژن‌های مربوط به انتقال عصبی کولینرژیک و دوپامینرژیک که با یادگیری از طریق امیگدال ارتباط دارند، در موش‌های عاری از میکروب مشاهده شده است (Hoban et al. 2018). علاوه بر این، وضعیت عاری از میکروب افزایش حجم

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

نواحی مختلف آمیگدال مثل هسته‌ی قاعده‌ای-جانبی را پیش‌بینی می‌کند که نشان‌دهنده‌ی هیپرتروفی دندریتی۲۰ (حالتی که دندریت‌های یک نورون بیش از حد بزرگ می‌شوند) است (Luczynski et al. 2016).

تاثیر پیوند میکروبیوتای مدفوع بر هیجان

همانطوری‌که در جدول ۱ مشخص است، پیوند مدفوع تاییدکننده‌ی تاثیر باکتری‌ها بر استرس و هیجان است. انتقال میکروبیوتا از طریق پیوند مدفوع در درمان عفونت‌های باکتریایی انسان موثر بوده (Cammarota et al. 2014) و این پیوند به‌عنوان یک ابزار بالقوه در درمان سندرم روده‌ی تحریک‌پذیر و اختلال‌های سیستم عصبی مرکزی از جمله مالتیپل اسکروزیس، پارکینسون و سندرم خستگی مزمن عمل می‌کند (Collins et al. 2013).

انتقال محتوای مدفوع از سویه‌ی موش‌های ذاتاً حساس به استرس به موش‌های غیرمضطرب، فنوتیپ شبه-اضطراب (رفتار اکتشافی کمتر) را در گیرنده‌ها ایجاد کرده که همراه با کاهش BDNF در هیپوکمپ است. در حالت برعکس نیز انتقال باکتری‌ها از موش‌های غیرمضطرب به گیرنده‌های ذاتاً مضطرب منجر به کاهش اضطراب در موش‌های دوم می‌شود (Bercik et al. 2011).

بنابراین، میکروبیوم در فیزیولوژی اضطراب و افسردگی نقش داشته و پیوند مدفوع درمانی موثر برای این دو اختلال است.

باکتری‌ها، التهاب، هیجان

التهاب یک فرآیند فیزیولوژیکی است که توسط سیستم ایمنی بدن به منظور واکنش به پاتوژن‌ها و آسیب، سازمان‌دهی شده و از ارگانیسم در مقابل عفونت محافظت می‌کند. یکی از تغییرهای زیستی مرتبط با التهاب فعالیت سیتوکین‌ها (پروتئین‌های کنترل‌کننده التهاب) است (Turner et al. 2014). سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین۱، اینترلوکین۱۲، فاکتور نکروز تومووری آلفا و اینترفرون گاما التهاب را افزایش داده و سیتوکین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین۴، اینترلوکین۱۰ و اینترلوکین۱۳ التهاب را کاهش می‌دهند. برخی سیتوکین‌ها مانند اینترلوکین۶ نیز بسته به محلی که از آن ترشح می‌شوند، می‌توانند به‌صورت ضد التهابی یا پیش‌التهابی باشند (Scheller et al. 2011). با آنکه فعالیت ایمونولوژیکی طبیعی به تعادل بین هر دو نوع سیتوکین نیاز دارد، افسردگی مکرراً با افزایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی و التهاب عمومی مرتبط بوده است (Dowlati et al. 2010). به‌طور کلی توجیه تکاملی تاثیر سیستم ایمنی بر رفتار تا حد

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

زیادی به صورت ناشناخته باقی مانده است. رفتارهای کلیشه‌ای بیمار مانند انزوای اجتماعی، افسردگی، بی‌تفاوتی و عدم تمرکز می‌تواند ناشی از اثرهای جانبی فعالیت سیستم ایمنی یا سازگاری با تاثیر مثبت انزوای اجتماعی روی تناسب تجمعی (inclusive fitness) فرد بیمار باشد. التهاب همچنین به وسیله اختلال در عملکرد دیواره روده تحریک می‌شود که اغلب به آن سندروم نشت روده می‌گویند؛ حالتی که در آن دیواره روده که محتوای داخل آن را نگهداری می‌کند تضعیف شده و باکتری‌ها یا متابولیت آن‌ها می‌توانند به سیستم جریان خون نفوذ کنند (Kelly et al. 2015). سیستم ایمنی میزبان، باکتری‌های بیماری‌زا را به‌طور بالقوه تشخیص داده و باعث پاسخ التهابی می‌شود. نازک‌شدن دیواره روده و افزایش جابه‌جایی باکتری‌ها و التهاب همراه آن با زمینه‌ی پاتوفیزیولوژیکی افسردگی و سایر اختلال‌های روانپزشکی در انسان مرتبط است (Mass et al 2008).

تاثیر سایکوبیوتیک بر هیجان و استرس انسان

مکانیسم اثر سایکوبیوتیک بر هیجان نیازمند کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی و افزایش سیتوکین‌های ضد التهابی است که به‌طور مستقل یا در تعامل با یکدیگر التهاب عمومی را کاهش می‌دهند. مصرف پروبیوتیک‌ها (مانند *بیفیدوباکتریوم* و *لاکتوباسیلوس*) و پری‌بیوتیک‌ها (مانند الیگوساکاریدها) سیتوکین‌های پیش‌التهابی را کاهش (Burokas et al. 2017) و سیتوکین‌های ضد التهابی را افزایش می‌دهند و در مقایسه با مصرف دارونما باعث کاهش خلق‌وخوی منفی در افراد سالم می‌شود (Allen et al. 2016). از نظر فیزیولوژیکی، مصرف پروبیوتیک‌ها غالباً همراه با کاهش کورتیزول بوده؛ در حالی‌که در برخی موارد افزایش غلظت سروتونین مدفوع و کاهش سلول‌های کشنده‌ی طبیعی نیز گزارش شده است. پروبیوتیک‌ها همچنین با تقویت دیواره روده مانع جابه‌جایی بیشتر باکتری‌ها و التهاب ناشی از آن می‌شوند (Savignac et al. 2016).

با این حال، برخی مطالعات نشان می‌دهند که فواید هیجانی سایکوبیوتیک‌ها در غیاب تغییر غلظت سیتوکین‌ها هم می‌تواند ایجاد شود (Bercik et al. 2010).

بررسی یادگیری و حافظه در جوندگان

مطالعات عاری از میکروب و سایکوبیوتیک در جوندگان، تأثیر قابل توجه باکتری‌ها بر فرآیندهای شناختی به خصوص یادگیری و حافظه را نشان می‌دهند. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که قرارگرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها یادگیری و

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

حافظه را مختل می‌کند؛ به‌عنوان مثال، تجویز آمپی سیلین به موش‌ها منجر به کاهش عملکرد یادگیری مکانی و افزایش اضطراب می‌شود (Wang et al. 2015). بر اساس مطالعه‌ای در خصوص بررسی اثرات پری‌بیوتیک و پروبیوتیک در فرآیندهای شناختی، موش‌های مصرف‌کننده‌ی الیگوساکارید شیر انسانی (پری‌بیوتیک) در مقایسه با جوندگان دریافت‌کننده‌ی ماده‌ی بی‌اثر عملکرد بهتری در تست‌های یادگیری و حافظه نشان دادند (Vázquez et al. 2015). پروبیوتیک‌ها نیز اثر مشابهی بر روی فرآیندهای شناختی جوندگان نشان داده و در مقایسه با ماده‌ی بی‌اثر، موش‌های دریافت‌کننده‌ی پروبیوتیک عملکرد بهتری در تمرین‌های شناختی طراحی‌شده برای ارزیابی یادگیری و حافظه از جمله تشخیص اجسام و یادگیری مارپیچ داشتند (Savignac et al. 2015). پروبیوتیک‌ها در تسکین اختلال‌های شناختی ایجادشده توسط عوارض رژیم غذایی و دارویی نیز موثر بودند؛ به‌عنوان مثال، اختلال حافظه فضایی موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی دارای چربی زیاد، با مصرف پروبیوتیک درمان شد (Ohland et al. 2013).

نکته قابل توجه آن است که اثر سایکوبیوتیک‌ها بر شناخت همواره سودمند نیست و می‌تواند همزمان تأثیرهای مثبت و منفی داشته باشد. بنابر مطالعه‌ای که به‌تازگی با هدف آزمودن تعامل پروبیوتیک‌ها با رژیم غذایی ناسالم پرکالری بر روی موش‌های سالم انجام شد، موش‌های تغذیه‌شده با این رژیم عملکرد ضعیفی در حافظه‌ی مکانی نشان دادند که با مصرف پروبیوتیک تسکین یافت؛ اما منجر به آسیب به حافظه‌ی تشخیصی اجسام شد که نشان‌دهنده تاثیر منفی پروبیوتیک در کنار اثر مثبت آن است (Beilharz et al. 2018).

بررسی یادگیری و حافظه در انسان

سوالی که از مشاهده اثر میکروب‌ها بر شناخت جوندگان پیش می‌آید این است که آیا این اثر در انسان هم رخ می‌دهد؟ نتایج مربوط به آزمایشی که بر روی افراد چاق انجام شد، پیوند میکروبیوم-شناخت و به عبارتی، ارتباط ترکیب میکروبی با توجه و انعطاف شناختی را نشان می‌دهد (Fernandez-Real et al. 2015). این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که میزان تنوع جمعیت باکتری‌های روده با تغییر ساختار نواحی مغزی از جمله هیپوکمپ، هیپوتالاموس و هسته‌ی نوسانی مرتبط است. اگرچه تنوع بیشتر باکتری‌ها غالباً نتایج مطلوبی را به همراه داشته، برخی مطالعات نتایج متناقضی را نشان می‌دهند.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

به‌عنوان مثال، نتایج حاصل از مطالعه‌ای که بر روی کودکان در حال رشد انجام شد، ارتباط بین تنوع باکتری‌های روده‌ای با درک بینایی و فراگیری زبان در دو سالگی را نشان می‌دهد؛ به گونه‌ای که تنوع کمتر باکتری‌ها منجر به عملکرد شناختی بهتری می‌شود (Carlson et al. 2018). این یافته همچنین ارتباط بین میکروبیوم با شکل‌گیری شناخت در انسان را تایید می‌کند؛ ارتباطی که به‌طور قطع نیازمند تحقیات بیشتری است. مصرف سایکوبیوتیک در انسان نتایجی ترکیبی بر روی شناخت را نشان داده است. مصرف پروبیوتیک توسط افراد مسن موجب بهبود در توجه پایدار و حافظه‌ی کاری می‌شود (Chung et al. 2014). همچنین مشابه تاثیر پروبیوتیک بر شناخت موش‌ها، مصرف پروبیوتیک منجر به بهبود کوچکی در یادگیری جفتی انسان می‌شود (Allen et al. 2016).

یافته‌های انسانی همچنین تأثیرهای منفی سایکوبیوتیک بر روی شناخت را نشان می‌دهند. یک مطالعه نشان داد که مصرف پروبیوتیک باعث تضعیف عملکرد حافظه‌ی رویدادی و جنبه‌هایی از حافظه‌ی بلندمدت می‌شود (Benton et al. 2007)؛ در حالی‌که محققان این اثر منفی را معلول شانس و احتمال معرفی می‌کنند، باز هم این احتمال وجود دارد که پروبیوتیک‌ها هزینه‌های شناختی داشته باشند (Sarkar et al. 2016).

سودشناختی سایکوبیوتیک‌ها ناشی از تغییرهای جانبی گلوکوکورتیکوئیدها و التهاب

بسیاری از تأثیرهای مثبت باکتری‌ها بر یادگیری و حافظه، همراه با کاهش در نشانگرهای زیستی استرس (گلوکوکورتیکوئیدها) یا التهاب (سیتوکین‌های پیش‌التهابی) رخ می‌دهد (Burokas et al. 2017). این دو نشانگر زیستی به عملکرد شناختی در بسیاری از موارد آسیب می‌زنند (Donzis and Tronson 2014). حال این سوال پیش می‌آید که آیا اثرهای شناختی حاصل از مصرف سایکوبیوتیک مستقل از استرس و التهاب است یا به علت نقش باکتری‌ها در کاهش گلوکوکورتیکوئید و سیتوکین‌های پیش‌التهابی رخ می‌دهد؟ تغییرهای نوروفیزیولوژیکی ساختارهای مغزی حمایت‌کننده‌ی یادگیری و حافظه مانند هیپوکمپ نشان می‌دهند که بهبود شناختی مستقل از تغییرهای سیستمی فیزیولوژیکی رخ می‌دهد؛ با این وجود هیپوکمپ نیز به گلوکوکورتیکوئیدها حساس است. به این ترتیب، تغییر در ساختار هیپوکمپ به احتمال زیاد انعکاس‌دهنده‌ی نقش جامع باکتری‌ها در کاهش گلوکوکورتیکوئید سیستمی و التهاب است. شواهدی نیز در خصوص

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

مستقل‌بودن مکانیسم تاثیرگذاری سایکوبیوتیک از استرس و التهاب وجود دارد؛ به‌عنوان مثال، نتایج حاصل از یک مطالعه نشان می‌دهد که مصرف مواد ضد میکروبی می‌تواند بیان BDNF در هیپوکمپ را درغیاب تغییرهای جانبی در موش‌ها افزایش دهد (Bercik et al. 2011). بررسی دیگری در موش‌های عاری از میکروب نیز نشان می‌دهد که عملکرد شناختی در غیاب افزایش خالص استرس آسیب می‌بیند (Jia et al. 2016). بنابر مطالعه‌ی دیگری نیز موش‌های مصرف‌کننده‌ی پروبیوتیک بدون کاهش سطح گلوکوکورتیکوئید تشخیص اجسام و حافظه‌ی فضایی بهتری دارند (Savignac et al. 2015).

این نتایج بیان می‌کنند که تاثیر باکتریها روی شناخت ممکن است مستقل از اثر آنها بر فیزیولوژی و هیجان باشد؛ با این حال، فهم دقیق مکانیسم اثر میکروب‌ها بر شناخت و وابستگی یا عدم وابستگی آن به استرس و فعالیت ایمنی می‌تواند قدم مهمی به سوی درک مشارکت باکتری‌ها در شناخت باشد که نیازمند تحقیقات بیشتری در این زمینه است.

مشارکت میکروب‌ها در رفتار جانوران

مشارکت میکروب‌ها در رفتار میزبان در سرتاسر قلمرو جانوران یکسان نیست و نقش شبکه‌ای باکتری‌های روده در فرآیندهای روانشناختی رابطه‌ای معکوس با اندازه‌ی مغز میزبان و پیچیدگی آن دارد. جانوران دارای مغز پیچیده‌تر مانند پستانداران، مجموعه‌ی وسیعی از رفتارها را نشان می‌دهند که می‌تواند مستعد تاثیر میکروب‌ها باشد یا نباشد. با وجود آنکه میکروب‌ها بر برخی از رفتارهای پستانداران تاثیر می‌گذارند، اثر آن‌ها در مقایسه با میزبان‌های ساده قابل توجه نیست. برای مثال، بعضی از قارچ‌های بیماری‌زا قادر هستند که کنترل حرکت را به‌طور کامل از میزبان حشره‌ی خود بگیرند؛ به گونه‌ای که آن حشره در مکان‌های ایده‌آل رشد قارچ مستقر شده و تا زمان مرگ در آنجا باقی می‌ماند و بعد از مرگ نیز، لاشه‌ی آن برای پراکندگی اسپورهای قارچ استفاده می‌شود (Mongkolsamrit et al. 2012). این در حالی است که در میزبان‌های پستاندار این میزان از کنترل امکان ندارد. با این حال، چند نمونه از میکروب‌های انگلی که در پستانداران وجود دارد، تاثیر چندوجهی و عمیقی روی رفتار میزبان می‌گذارند. یکی از این نمونه‌های معروف، انگل درون سلولی *توکسوپلاسما گوندی* است که رفتار میزبان واسطه‌ی خود (موش) را با این هدف که سرعت انتقالش به میزبان اصلی (گربه) افزایش یابد، دستکاری می‌کند. عفونت با این انگل

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

می‌تواند ترس غریزی موش از گربه را از بین ببرد و حتی ممکن است به جاذبه‌ی جنسی گربه منجر شود (House et al. 2011). ویروس هاری نمونه معروف دیگری است که با ایجاد التهاب حاد درون مغز منجر به بروز سلسله رفتارهای غیرعادی مانند پرخاشگری بسیار شدید و ترس از آب در پستانداران جفت‌دار از جمله انسان، پریمات‌های غیرانسان و سگ می‌شود.

مشارکت میکروب‌ها در رفتار اجتماعی

شواهد نشان می‌دهند که حضور میکروب‌های روده می‌تواند برای شکل‌گیری عملکرد اجتماعی طبیعی ضروری باشند. به‌طور کلی، پیوند رفتار-باکتری در پستانداران بسیار پیچیده و آنالیز آن دشوار است. بنابر مطالعه‌ای که اثر پیوند باکتری را بر روی رفتار اجتماعی آزموده است، قرارگیری موش در معرض یک عامل استرس‌زای فیزیکی موجب گوشه‌گیری اجتماعی او می‌شود. نتایج مشاهدات حاکی از آن بود که پیوند مدفوع این موش‌ها به سویه‌ی دیگری که ذاتاً حساس به استرس بود، منجر به گوشه‌گیری اجتماعی در گیرنده‌ها شد؛ رفتاری که پیش از آن در دهنده‌ها مشاهده شده بود (Gacias et al. 2016).

مطالعه‌های دیگری نیز شواهدی برای تایید نقش علّی باکتری‌های روده در رفتار اجتماعی ارائه کرده‌اند؛ به‌عنوان مثال، موش‌های عاری از میکروب در مقایسه با انواع کلنیزه‌شده‌ی طبیعی در ۲ دقیقه اول از میان‌کنش ۱۰ دقیقه‌ای یک فعالیت اجتماعی بین گونه‌ای مانند خرناس کشیدن، فعالیت کمتری از خود نشان دادند (Crumeyrolle-Arias et al. 2014). نتیجه این یافته‌ها با نتایج حاصل از رفتار موش‌های عاری از میکروب در تست جامعه‌پذیری سه اتاقه (three-chamber sociability test) که برای تعیین میزان گرایش جوندگان به شرکت در گروه‌های اجتماعی به کار می‌رود، مشابه است (Desbonnet et al. 2014). در این تست، یک موش در اتاق وسطی از سه اتاق متصل به هم قرار داده می‌شود. در فاز اول آزمایش، در اتاق‌های کناری یک موش جدید و یک شئ جدید قرار داده شده و جامعه‌پذیری با ترجیح موش به میان‌کنش با موش جدید در مقایسه با شئ جدید سنجیده می‌شود. در فاز دوم، در اتاق‌های کناری یک موش جدید و یک موش آشنا قرار داده شده و نوجویی اجتماعی با ترجیح موش به میان‌کنش با موش غریبه در مقایسه با آشنا سنجیده می‌شود. رفتار اجتماعی نرمال مستلزم آن است که در فاز اول تمایل بیشتری به میان‌کنش با موش در مقابل شئ وجود داشته باشد و در فاز دوم، موش غریبه به موش

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

آشنا ترجیح داده شود. موش‌های عاری از میکروب در مقایسه با انواع کلنیزه‌شده‌ی طبیعی، کاهش چشمگیری در تمایل به جامعه‌پذیری و نوجویی اجتماعی از خود نشان دادند (Buffington et al. 2016). کلنیزه‌کردن باکتری‌ها برای افزایش جامعه‌پذیری کافی بود، اما تاثیری در نوجویی اجتماعی نداشت؛ به این ترتیب، می‌توان نتیجه گرفت که جنبه‌هایی از اجتماعی‌بودن نسبت به دخالت باکتری حساس‌تر هستند. نتایج آزمایش عاری از میکروب دیگری که بر روی موش‌های سالخورده و متفاوت با سویه‌ی قبلی انجام شده بود، نتایج متناقضی با آزمایش قبلی در تست سه اتاقه را نشان می‌داد؛ به گونه‌ای که موش‌های عاری از میکروب جامعه‌پذیرتر از موش‌های کلنیزه‌شده‌ی نرمال بودند (Arentsen et al. 2015).

محققان یکی از علت‌های این تفاوت را به سن بیشتر موش‌ها نسبت داده‌اند؛ چرا که مداربندی نورون‌ها در زمان بسیار بیشتری توسعه‌یافته و درنتیجه سن می‌تواند اختلاف رفتاری قابل توجهی را ایجاد کند. نتایج مطالعات انجام‌شده در خصوص ارتباط باکتری-گروه‌گرایی حاکی از آن است که نقص شدید در میکروبیوم روده به میان‌کنش اجتماعی آسیب وارد می‌کند؛ بنابراین، می‌توان گفت باکتری یک محرک گروه‌گرایی بوده و در بقای آن نقش دارد (Degroote et al. 2016). اگرچه همان طور که پیشتر ذکر شد، برخی مشاهدات نشان می‌دهند که موش‌های عاری از میکروب اجتماعی‌تر باشند که برخی آن را به تلاش موش برای جمع‌آوری میکروب از سایرین نسبت می‌دهند، به این صورت که غیاب میکروبیوم منجر به بروز رفتاری در جهت اکتساب آن می‌شود که ممکن است از طریق جستجوی مداوم و میان‌کنش با دیگران حاصل شود. از این جهت، این رفتار مشابه رفتار حشره‌ی *Megacopta cribraria* است. حشره‌ی ماده گلوله‌های مدفوع حاوی میکروب را در نزدیکی تخم خود رها می‌کند و زمانی که نوزاد حشره از تخم بیرون می‌آید، از این گلوله‌ها برای جمع‌آوری میکروبیوم طبیعی استفاده می‌کند. به علاوه، در غیاب این گلوله‌ها، حشره‌ها رفتار جستجوگر بیشتری دارند که احتمالاً برای دستیابی به سطح موردنیاز میکروبیوم است (Hosokawa et al. 2008). یافته‌های متناقض در خصوص جامعه‌پذیری موش‌های عاری از میکروب (بعضی کاهش و بعضی افزایش) تفسیر نتایج را مشکل می‌سازد. بنابراین، با وجود اثبات تاثیرگذاری باکتری‌های روده در رفتار اجتماعی در بسیاری از مطالعات،

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

مسیر این تأثیرها در بهترین حالت نیز نامعلوم است و احتمالاً به انواعی از میانجی‌ها بستگی دارد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان می‌دهد که ترکیب میکروبیوم روده و تفاوت آن در افراد مختلف با هیجان، شناخت و رفتار اجتماعی در ارتباط است. استفاده از یافته‌ها در خصوص نقش میکروبیوم بر سلامت روان و رفتار میزبان می‌تواند در بهبود خلق‌وخوی منفی و درمان اختلال‌های روانشناختی نظیر افسردگی، اضطراب و اوتیسم موثر باشد. با استفاده از نتایج میکروبیوم-شناخت، روانشناسان قادر خواهند بود آنالیز خود را وسیع‌تر کرده و نظریه‌های غنی‌تری ارائه دهند که دربرگیرنده‌ی نوعی از متغیرهای زیستی (میکروب‌های روده) باشد که پیش از این در نظر گرفته نمی‌شدند. با این حال، نتایج مطالعه‌های مختلف گاهی متناقض یا بحث‌برانگیز است. همچنین لازم به ذکر است که انتخاب مدل می‌تواند بر نتیجه‌گیری تأثیر بگذارد؛ بنابراین، در خصوص کاربرد بالینی نتایج باید احتیاط را رعایت کرد. علاوه‌بر این، آزمایش‌هایی با جمعیت زیاد برای تعیین کارآیی بالینی واقعی پروبیوتیک‌ها مورد نیاز است. درحالی‌که اکثر مطالعه‌های منتشر شده بر روی الگوهای میکروبی متمرکز شده‌اند، تحقیق‌های بیشتری در خصوص سویه‌های پروبیوتیکی خاص و مکانیسم عملکرد آنها لازم است.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

References فهرست منابع

Allen AP, Dinan TG, Clarke G, Cryan JF. 2017. A psychology of the human brain–gut–microbiome axis. Social and Personality Psychology Compass. 11:e12309.

Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, Murphy E, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. 2016. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. Translational Psychiatry. 6:e939-e939.

Arentsen T, Raith H, Qian Y, Forssberg H, Heijtz RD. 2015. Host microbiota modulates development of social preference in mice. Microbial Ecology in Health and Disease. 26:29719.

Beilharz J, Kaakoush N, Maniam J, Morris M. 2018. Cafeteria diet and probiotic therapy: cross talk among memory, neuroplasticity, serotonin receptors and gut microbiota in the rat. Molecular Psychiatry. 23:351-361.

Benton D, Williams C, Brown A. 2007. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. European Journal of Clinical Nutrition. 61:355-361.

Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. 2011. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. Gastroenterology. 141:599-609. e3.

Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, Malinowski P, Jackson W, Blennerhassett P, Neufeld KA, Lu J, I Khan W, Corthesy-Theulaz I, Cherbut C, Bergonzelli GE, Collins SM. 2010. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. Gastroenterology. 139:2102-2112. e1.

Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. 2014. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. Trends in Molecular Medicine. 20:509-518.

Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Cryan JF. 2011. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proceedings of the National Academy of Sciences. 108:16050-16055.

Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. 2016. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. Cell. 165:1762-1775.

Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. 2017. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. Biological psychiatry. 82:472-487.

Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. 2014. Fecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. Journal of Clinical Gastroenterology. 48:693-702.

Campos AC, Rocha NP, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM, Teixeira AL. 2016. Absence of gut microbiota influences lipopolysaccharide-induced behavioral changes in mice. Behavioural Brain Research. 312:186-194.

Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA, Thompson AL, Geng X, Gilmore JH, Knickmeyer RC. 2018. Infant gut microbiome associated with cognitive development. Biological Psychiatry. 83:148-159.

Chung Y-C, Jin H-M, Cui Y, Jung JM, Park J-I, Jung E-S, Choi E-K, Chae S-W. 2014. Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. Journal of Functional Foods. 10:465-474.

Collins, S. M., Kassam, Z., Bercik, P. 2013. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. Current Opinion in Microbiology. 16:240-245.

Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Daugé V, Naudon L, Rabot S. 2014. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. Psychoneuroendocrinology. 42:207-217.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

Degroote S, Hunting DJ, Baccarelli AA, Takser L. 2016. Maternal gut and fetal brain connection: increased anxiety and reduced social interactions in Wistar rat offspring following peri-conceptional antibiotic exposure. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 71:76-82.

Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. 2014. Microbiota is essential for social development in the mouse. Molecular Psychiatry. 19:146-148.

Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, Cotter PD, Dinan TG, Cryan JF. 2015. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behaviour. Brain, Behavior and Immunity. 48:165-173.

Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proceedings of the National Academy of Sciences. 107:11971-11975.

Donzis EJ, Tronson NC. 2014. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. Neurobiology of Learning and Memory. 115:68-77.

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biological Psychiatry. 67:446-457.

Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 308:1635-1638.

Fernandez-Real J-M, Serino M, Blasco G, Puig J, Daunis-i-Estadella J, Ricart W, Burcelin R, Fernández-Aranda F, Portero-Otin M. 2015. Gut microbiota interacts with brain microstructure and function. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism. 100:4505-4513.

Foster JA, Neufeld K-AM. 2013. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends in Neurosciences. 36:305-312.

Funkhouser LJ, Bordenstein SR. 2013. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. PLoS Biol. 11:e1001631.

Gacias M, Gaspari S, Santos P-MG, Tamburini S, Andrade M, Zhang F, Shen N, Tolstikov V, Kiebish MA, Dupree JL, Zachariou V, Clemente JC, Casaccia P. 2016. Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior. Elife. 5:e13442.

Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. 2011. Brain–gut–microbe communication in health and disease. Frontiers in Physiology. 2:94.

Hamady M, Knight R. 2009. Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges. Genome Research. 19:1141-1152.

Hoban AE, Stilling RM, Moloney G, Shanahan F, Dinan TG, Clarke G, Cryan JF. 2018. The microbiome regulates amygdala-dependent fear recall. Molecular Psychiatry. 23:1134-1144.

Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. 2012. Interactions between the microbiota and the immune system. Science. 336:1268-1273.

Hosokawa T, Kikuchi Y, Shimada M, Fukatsu T. 2008. Symbiont acquisition alters behaviour of stinkbug nymphs. Biology Letters. 4:45-4.۸

House PK, Vyas A, Sapolsky R. 2011. Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of Toxoplasma gondii infected rats. PloS One. 6:e23277.

Jašarević E, Howard CD, Misic AM, Beiting DP, Bale TL. 2017. Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner. Scientific Reports. 7:44182.

Jia S, Lu Z, Gao Z, An J, Wu X, Li X, Dai X, Zheng Q, Sun Y. 2016. Chitosan oligosaccharides alleviate cognitive deficits in an amyloid-β1–42-induced rat model of Alzheimer's disease. International Journal of Biological Macromolecules. 83:416-425.

Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. 2015. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. Frontiers in Cellular Neuroscience. 9:392.

Labus JS, Hollister EB, Jacobs J, Kirbach K, Oezguen N, Gupta A, Acosta J, Luna RA, Aagaard K, Versalovic J, Savidge T, Hsiao E, Tillisch K, Mayer EA. 2017. Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. Microbiome. 5:49.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto J-M, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten Th, de Vos WM, Zucker J-D, Raes J, Hansen T, Bork P, Wang J, Dusko Ehrlich S, Pedersen O. 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 500:541-546.

Leclercq S, Mian FM, Stanisz AM, Bindels LB, Cambier E, Ben-Amram H, Koren O, Forsythe P, Bienenstock J. 2017. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. Nature Communications. 8:1-12.

Luczynski P, Whelan SO, O'Sullivan C, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. 2016. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: Differential effects in the amygdala and hippocampus. European Journal of Neuroscience. 44:2654-2666.

Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. 2018. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. Nature Reviews Cardiology. 15:20.

Mass M, Kubera M, Leunis J-C. 2008. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. Neuroendocrinology Letters. 29:117-124.

Moeller AH, Caro-Quintero A, Mjungu D, Georgiev AV, Lonsdorf EV, Muller MN, Pusey AE, Peeters M, Hahn BH, Ochman H. 2016. Cospeciation of gut microbiota with hominids. Science. 353:380-382.

Mongkolsamrit S, Kobmoo N, Tasanathai K, Khonsanit A, Noisripoom W, Srikitikulchai P, Somnuk R, Luangsa-Ard J. 2012. Life cycle, host range and temporal variation of Ophiocordyceps unilateralis/Hirsutella formicarum on Formicine ants. Journal of Invertebrate Pathology. 111:217-224.

Myint A-M, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B. 2007. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. Journal of Affective Disorders. 98:143-151.

Neufeld K, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. 2011. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterology Motility. 23:255-e119.

O'Mahony SM, Clarke G, Borre Y, Dinan T, Cryan J. 2015. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behavioural Brain Research. 277:32-48.

Ohland CL, Kish L, Bell H, Thiesen A, Hotte N, Pankiv E, Madsen KL. 2013. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. Psychoneuroendocrinology. 38:1738-1747.

Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI. 2016. Acetate mediates a microbiome–brain–β-cell axis to promote metabolic syndrome. Nature. 534:213-217.

Phelps EA, LeDoux JE. 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. Neuron. 48:175-187.

Podolsky SH. 2012. Metchnikoff and the microbiome. The Lancet. 380:1810-1811.

Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. 2006. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. Expert Reviews in Molecular Medicine. 8:1.

Sansonetti PJ, Medzhitov R. 2009. Learning tolerance while fighting ignorance. Cell. 138:416-420.

Sarkar A, Harty S, Lehto SM, Moeller AH, Dinan TG, Dunbar RI, Cryan JF, Burnet PW. 2018. The microbiome in psychology and cognitive neuroscience .Trends in Cognitive Sciences. 22:611-636.

Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. 2016. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. Trends in Neurosciences. 39:763-781.

Savignac H, Tramullas M, Kiely B, Dinan T, Cryan J. 2015. *Bifidobacteria* modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. Behavioural Brain Research. 287:59-72.

Savignac HM, Couch Y, Stratford M, Bannerman DM, Tzortzis G, Anthony DC, Burnet PW. 2016. Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS)-induced anxiety and cortical 5-HT2A receptor and IL1-β levels in male mice. Brain, Behavior and Immunity. 52:120-131.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. 2011. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 1813:878-888.

Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. 2007. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. Biological Psychiatry. 62:55-64.

Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. 2017. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. Acta Paediatrica. 106:87-94.

Smith R, Allen JJ, Thayer JF, Fort C, Lane RD. 2014. Increased association over time between regional frontal lobe BOLD change magnitude and cardiac vagal control with sertraline treatment for major depression. Psychiatry Research: Neuroimaging. 224:225-233.

Stilling RM, Ryan FJ, Hoban AE, Shanahan F, Clarke G, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. 2015. Microbes neurodevelopment–Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. Brain, Behavior, and Immunity. 50:209-220.

Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo Ch, Koga Y. 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. The Journal of Physiology. 558:263-275.

Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 444:1027.

Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. 2014. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 1843:2563-2582.

Valladares R, Bojilova L, Potts AH, Cameron E, Gardner C, Lorca G, Gonzalez CF. 2013. Lactobacillus johnsonii inhibits indoleamine 2, 3-dioxygenase and alters tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats. The FASEB Journal. 27:1711-1720.

Vázquez E, Barranco A, Ramírez M, Gruart A, Delgado-García JM, Martínez-Lara E, Blanco S, Jesús Martín M, Castanys E, Buck R, Prieto P, Rueda R. 2015. Effects of a human milk oligosaccharide, 2′-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. The Journal of Nutritional Biochemistry. 26:455-465.

Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. 2017. The microbiome and host behavior. Annual Review of Neuroscience. 40:21-49.

Walf AA, Frye CA. 2007. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. Nature Protocols. 2:322-328.

Wang T, Hu X, Liang S, Li W, Wu X, Wang L, Jin F. 2015. *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. Beneficial Microbes. 6:707-717.

Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. 2002. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. Life Sciences. 70:735-744.

Yang Z, Li J, Gui X, Shi X, Bao Z, Han H, Li MD. 2020. Updated review of research on the gut microbiota and their relation to depression in animals and human beings. Molecular Psychiatry. 1:1-14.

Zhou W, Lv H, Li M, Su H, Huang L, Li J, Yuan,W. 2015. Protective effects of *bifidobacteria* on intestines in newborn rats with necrotizing enterocolitis and its regulation on TLR2 and TLR4. Genet Mol Res. 14:11505-11514.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]

Microbiome: Second Brain and Its Interactions with Psychology and Cognitive Neuroscience

Zahra Hadizadeh[1], Saba Khodayar Sahebi[1], Seyed Mohsen Dehnavi[2*]

1- Microbiology Group, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
2- Assistant Professor of Cellular-Molecular Biology Group, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

mo_dehnavi@sbu.ac.ir

Abstract

The intestinal microbiome is known as the second human brain because it plays a key role in regulating the central nervous system. New findings show that there is a two-way communication between the gut microbiota and the central nervous system so that this communication network changes and transforms cognition, emotion, social behavior, mental disorders and even personality traits. The mechanisms underlying the effects of gut microbiome on these brain processes have not yet been fully discovered, and there are the many mediators in the connection between the microbes and the gut with the nervous system and the brain. The exact understanding of which. They lead to a better understanding of the microbiome-behavior bond. A thorough understanding of this mechanism is also essential for the use of potential microbial therapies such as fecal transplantation and psychobiotics. In this paper, we first explain the mechanisms of microbial effects on the brain and central nervous system. We will then have a brief overview of research methods. We then look at the role of the gut microbiome in stress, excitement, learning, memory, and social behavior.

Keywords: Microbiome, Brain, Behavior, Cognition, Learning and Memory, Excitemeτ.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.4.3.9]