



Взаимодействие нейротрансмиттеров с микроводорослями: концептуальные и практические аспекты

А.В. Олескин¹, * , Ц. Боян²

¹Кафедра общей экологии и гидробиологии биологического факультета Московского государственного университета, 119234, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, Россия;

²Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Китай, Провинция Гуандун, г. Шэньчжэнь, 518172, район Лунган, Даюньсиньчэн, ул. Гоцзидасюеюань, д. 1

*e-mail: oleskiny@yandex.ru

Нейротрансмиттеры (нейромедиаторы), помимо своих функций в нервной системе животных, функционируют как регуляторные и сигнальные агенты у представителей различных царств живого. Многие нейротрансмиттеры в низких концентрациях оказывают значительное воздействие на микроводоросли, во многих случаях выступая как стимуляторы роста их культур. Усиливая накопление биомассы микроводорослей и синтез ими липидов, углеводов и других ценных продуктов, нейромедиаторы представляют потенциальный интерес с биотехнологической точки зрения — в рамках проектов по получению «водорослевых» лекарств, пищевых добавок, а также биодизеля и других видов биотоплива. Будучи способными к синтезу нейротрансмиттеров и/или стимулируя их синтез микробиотой желудочно-кишечного тракта, некоторые виды микроводорослей могут способствовать физическому и психическому здоровью людей. Микроводоросли способны к нейропротекторному действию, и в то же время многие из них выделяют токсины, влияющие на деятельность нервной системы.

Ключевые слова: микроводоросли, биотехнология, нейротрансмиттеры, биогенные амины, серотонин, гистамин, дофамин, норадреналин, ось микробиота-кишечник-мозг

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-3-10

Нейротрансмиттеры (нейромедиаторы) можно определить как сигнальные молекулы, секретируемые нервными клетками (нейронами) для воздействия на другие нервные клетки, отделенные от них синаптическими щелями [1]. Нейротрансмиттеры подразделяют на несколько групп, из которых мы уделим особое внимание биогенным аминам, в том числе катехоламинам (дофамину, норадреналину), серотонину, гистамину, а также ацетилхолину. Многие нейротрансмиттеры выполняют коммуникативные и регуляторные функции у представителей различных типов животных, растений, грибов, простейших [2–4]. В недавнем обзоре [5] мы охарактеризовали нейротрансмиттеры как коммуникативные агенты, которые участвуют в регуляции функционирования целых экосистем (экомоны [5–7]).

В настоящей работе мы рассматриваем воздействие нейротрансмиттеров на важные компоненты водных экосистем — микроводоросли. Микроводоросли являются микроскопическими одноклеточными, колониальными или нитевидными представителями водорослей [8, 9] как «фи-

логенетически разнообразного ансамбля организмов в диапазоне от одноклеточного планктона до гигантских морских зарослей» ([10], с. 35). Микроводоросли обычно встречаются в пресноводных и морских экосистемах, обитая как в толще воды (в роли фитопланктона), так и в составе бентоса в осадочных породах [11]. Кроме того, водоросли часто встречаются в других типах водоемов (солоноводных, содовых озерах и т.п.), а также в почвах и являются их важными компонентами.

1. Роль нейротрансмиттеров у микроводорослей

В данном разделе рассмотрим современное состояние знаний о влиянии добавляемых в эксперименте к культурам микроводорослей нейротрансмиттеров. Помимо этого, мы уделим внимание пока еще фрагментарным литературным сведениям о биосинтезе нейротрансмиттеров [10, 12] самими клетками микроводорослей (таблица). Несмотря на то, что настоящий обзор посвящен микроводорослям, в отдельных пунктах в целях сопоставления будут кратко даны и сведения о некоторых макроскопических водорослях.

Таблица

Эндогенные и экзогенные нейротрансмиттеры у микроводорослей

Нейротрансмиттер	Действие на микроводоросли или эндогенный синтез
Дофамин	1. Ускорение роста в низких концентрациях у <i>Chlorella vulgaris</i> и <i>Scenedesmus quadricauda</i> [38, 39] 2. Синтез микроводорослью <i>Ulnaria ulna</i> [36]
Норадреналин	Небольшая стимуляция роста в низких концентрациях у <i>C. vulgaris</i> и <i>S. quadricauda</i> [38, 39]
Серотонин	1. Существенная стимуляция роста в низких концентрациях у <i>C. vulgaris</i> и <i>S. quadricauda</i> [38, 39] 2. Синтез микроводорослью <i>Ulnaria ulna</i> [36]
Гистамин	1. Весьма значительная (двукратная) стимуляция роста в низких концентрациях у <i>C. vulgaris</i> и <i>S. quadricauda</i> [38, 39] 2. Синтез микроводорослью <i>Ulnaria ulna</i> [36].
Ацетилхолин	1. Существенная стимуляция роста у <i>C. vulgaris</i> [29] и других видов <i>Chlorella</i> [28]; стимуляция накопления моносахаридов и водорастворимых белков у <i>C. vulgaris</i> [29]; усиление синтеза липидов у <i>Chlorella</i> spp. [28] 2. Светозависимый синтез микроводорослью <i>Micrasterius denticulata</i> [26, 27]
Таурин	Умеренная стимуляция роста у <i>Chlorella</i> spp. [29]

1.1. Ацетилхолин. Ацетилхолин (химическая формула приведена на рис. 1) исторически был первым изученным нейротрансмиттером. В 1914 г. Артур Дж. Юинс идентифицировал его в экстрактах спорыньи *Claviceps purpurea*. В том же году Генри Дейл описал воздействие ацетилхолина на различные типы периферических синапсов [13]. В 1921 г. Отто Леви установил, что блуждающий нерв выделяет вещество, которое подавляет работу сердечной мышцы [14]. В 1926 г. О. Леви и Э. Навратиль идентифицировали это вещество как ацетилхолин [15]. Более поздние исследования подтвердили функцию ацетилхолина как нейромедиатора [16]. Действие ацетилхолина в нервной системе животных обусловлено его связыванием с рецепторами двух типов – никотиновыми (nAChR-рецепторы, отвечают за зависимость от никотина в табаке) и мускариновыми (связывающийся с ними мускарин содержится в мухоморе *Amanita muscari*) [1].

Ацетилхолин синтезируется различными микроорганизмами – в частности, представителями родов *Bacillus* и *Lactobacillus* [17, 18]. Что касается одноклеточных эукариот, то имеются данные об его синтезе простейшим *Acanthamoeba* sp. [19].

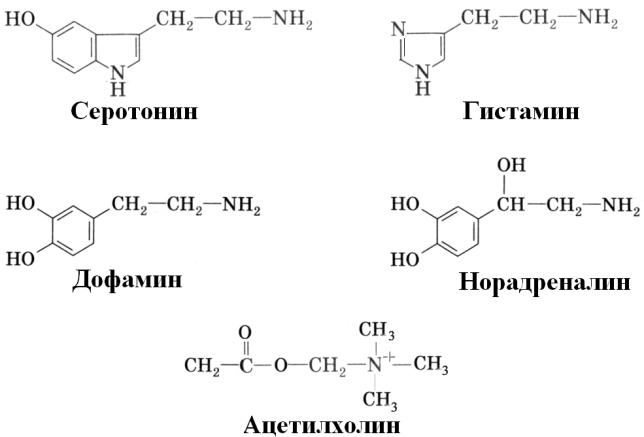


Рис 1. Формулы ключевых нейромедиаторов

Ацетилхолин содержат ткани по крайней мере 65 видов цветковых растений, относящихся к 33 различным семействам: много ацетилхолина содержится в жгучих волосках крапивы [8]. У *Arabidopsis thaliana* (резушка Таля) ацетилхолин в высоких концентрациях характерен для семян и корней [20]. Макроводоросли *Sargassum tenerimum* [21] и *Laurencia obtusata* [22] также содержат ацетилхолин.

Предшественниками ацетилхолина в растениях, как и у животных, является ацетил-коэнзим А и холин. Высказана гипотеза, что холин использовался одноклеточными организмами более миллиарда лет тому назад для синтеза мембранных фосфолипидов [23]. Далее холин был включен в иные метаболические пути, в том числе стал «сырьем» для синтеза ацетилхолина.

Ключевой фермент синтеза ацетилхолина – ацетилтрансфераза – был обнаружен, кроме высших растений, также у цианобактерий [24], у некоторых из которых (представители рода *Oscillatoria*) выявлен и сам ацетилхолин [25].

Micrasterias denticulata, одноклеточная зеленая водоросль порядка десмидиевых, способна к светозависимому продуцированию ацетилхолина, согласно данным, полученным с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с масс-спектрометрией [26, 27]. Вещества, связывающие рецепторы к ацетилхолину (карбахол и никотин) или выводящие эти рецепторы из строя (тубокуринхлорид и бензосульфат гексаметония), подавляют процессы роста и вызывают серьезные изменения морфологии клеток данной микроводоросли, если их добавлять на ранних стадиях культивирования микроводоросли. Так, никотин подавляет образование вторичной клеточной стенки. Эти данные дают основания предполагать наличие у *Micrasterias* холинергических рецепторов, участвующих в росте и индуцированной светом дифференцировке [26, 27].

Предшественник ацетилхолина холин обнаружен в количестве 0,001–0,32% от сухого веса некоторых видов микроводорослей, относящихся к Chlorophyta, Rhodophyta, Phaeophyta, Euglenophyta [28].

Ацетилхолин стимулирует рост зеленых микроводорослей рода *Chlorella* в концентрациях от примерно 0,1 мкМ [28] до 10–100 мкМ [29], способствует накоплению в их клетках липидов, в том числе ненасыщенных, в особенности – содержащих биотехнологически ценную¹ α -линоленовую кислоту [28]. Для сопоставления отметим, что в нервной системе животных присутствуют наномолярные концентрации ацетилхолина (например, в головном мозге домашней мыши *Mus musculus* обнаружено порядка 10 наномолей/кг ацетилхолина [30]). Для растений характерны более высокие концентрации ацетилхолина – например, в различных органах фасоли содержится от 0,7–7,4 (стебли) до 21–53 (листья) микромоля на 1 кг сырой биомассы [25].

Ацетилхолин повышает у хлореллы концентрацию хлорофиллов *a* и *b*, моносахаридов, кобаламина (витамина B_{12}) [29]. Холин, непосредственный предшественник ацетилхолина, а также его производные, стимулируют рост хлореллы и накопление липидов в ее биомассе, хотя и в более высоких концентрациях, чем ацетилхолин [28]. Стимулирующее действие на рост, синтез хлорофиллов и углеводных компонентов у *C. vulgaris* оказывает химически сходный с ацетилхолином серосодержащий нейротрансмиттер таурин [29].

Показано стимулирующее действие ацетилхолина также на рост микроводоросли *Scenedesmus quadricauda* (неопубликованные данные авторов настоящего обзора). Механизм действия ацетилхолина в случае микроводорослей нуждается в дальнейших исследованиях с целью поиска связывающих ацетилхолин рецепторов.

Наряду с микроводорослями уместно здесь остановиться – для сравнения – на данных последних лет по макроводорослям, а именно харовитам (харовым водорослям). Нитчатые харовиты напоминают нервные клетки животных, так как способны к проведению электрических импульсов, хотя и в 1000 раз более медленному, чем у нейронов [10, 31].

Добавление в среду ацетилхолина приводит к тому, что у клеток харовых водорослей *Chara corallina* усиливается активность хлоридных трансмембранных каналов, что обуславливает деполяризацию мембран и, тем самым, формирование распространяющегося по нитям клеток водорослей потенциала действия [10].

У харовита *C. corallina* никотин усиливает деполяризующее мембраны действие ацетилхолина.

Эти данные послужили основанием для предположения о наличии на мембранах харовита рецепторов, связывающих ацетилхолин и функционально аналогичных никотиновым рецепторам [10].

Однако данные недавней работы с водорослью *Chara braunii* говорят о том, что ацетилхолин не связывается с рецепторами, а расщепляется под действием фермента ацетилхолинэстеразы. Получаются холин, ацетат и ионы водорода, которые и обуславливают наблюдаемую при добавлении ацетилхолина деполяризацию мембран водорослей [32].

Вопрос, который предстоит рассмотреть в дальнейших исследованиях, заключается в том, участвует ли ацетилхолин в передаче электрических импульсов у нитчатых микроводорослей. Известно, что многие одноклеточные организмы содержат специфичные для животных клетки пути синтеза ацетилхолина [19]. Мы полагаем, что следует выполнить эксперименты для выяснения вопроса о воздействии ацетилхолина на формирование мембранного потенциала также у микроводорослей. Поскольку в микроводоросли, в отличие от нитчатых харовитов, технически проблематично ввести электрод, можно регистрировать мембранный потенциал клеток, например, клеток хлореллы, по концентрации проникающих через мембраны ионов (в частности, тетрафенилфосфония) по разработанной под руководством В.П. Скулачева [33] методике.

1.2. Серотонин. Серотонин (5-гидрокситриптами́н, химическая формула приведена на рис. 1) совмещает в организме животных нейротрансмиттерную функцию с ролью локально действующего тканевого гормона (гистогормона), участвующего в регуляции воспалительных процессов наряду с гистамином (ниже). Более 90% общего пула серотонина в организме человека синтезируется в пищеварительном тракте в результате метаболизации триптофана, поступающего в организм с пищевыми продуктами [1].

Серотонин у животных, включая человека, синтезируется из аминокислоты L-триптофана коротким метаболическим путем. Процесс катализируется двумя ферментами: триптофангидроксилазой (tryptophan hydroxylase, TPH), катализирующей синтез 5-гидрокситриптофана, и декарбоксилазой ароматических аминокислот (aromatic acid decarboxylase, AAD). Однако в растительных (в том числе водорослевых) клетках имеется альтернативный путь «триптофан => триптамин => серотонин» [34]. Серотонин метаболизируется у животных с помощью моноаминоксидаз, превращаясь в 5-гидроксииндолилуксусную кислоту, близкую по химической структуре к ауксину, гормону роста растений.

Серотонин содержится в 37 видах растений из 17 семейств. Концентрации серотонина особенно велики у представителей семейств Juglandaceae, Leguminosae (Fabaceae), Lygophyllaceae. Серото-

¹ α -линоленовая кислота входит в состав липидов, используемых в фармацевтике, а также при производстве топлива (биодизеля).

нин, который содержится в жгучих волосках крапивы или бархатных бобов *Mucuna pruriens*, способствует защите этих растений от поедания животными [35].

Гистохимические исследования выявили присутствие эндогенного серотонина в клетках диатомовой микроводоросли *Ulnaria ulna*. Предположительно, серотонин участвует в реакции этой микроводоросли на стресс [36], причем наиболее вероятно антиоксидантное действие серотонина или продукта его ацетилирования и метилирования — мелатонина. Серотонин, отметим для сопоставления, обнаружен также у макроводоросли — харофита *Chara australis* [37]. Он не обнаружен нами у *Chlorella vulgaris* и *Scenedesmus quadricauda* методом ВЭЖХ с амперометрическим детектором [38].

В нашей лаборатории [38, 39] получены данные о действии добавленного серотонина на рост зеленых микроводорослей, который регистрировали подсчетом клеток в полях зрения микроскопа и по величине оптической плотности культуры. Серотонин не вызывал статистически достоверной стимуляции роста *C. vulgaris* при самой низкой тестируемой концентрации, 1 мкМ. Однако более высокая концентрация серотонина, 10 мкМ, приводила к заметному рост-стимулирующему действию. Дальнейшее повышение концентрации ослабляло это действие, и самая высокая тестируемая концентрация серотонина (100 мкМ) вовсе не стимулировала рост *C. vulgaris*. При этой максимальной концентрации серотонина наблюдали выпадение в осадок значительной части биомассы водоросли, что указывало на токсическое действие серотонина [39].

Серотонин в концентрациях 1 и 10 мкМ вызывал примерно 30%-ную стимуляцию роста другой зеленой микроводоросли — *Scenedesmus quadricauda*. Как и в случае *C. vulgaris*, серотонин в концентрации 100 мкМ не вызывал стимуляции роста *S. quadricauda* [38].

Представленные здесь данные о снижении стимулирующего действия серотонина при повышении его концентрации можно объяснить, постулируя его двойственное влияние. При низких концентрациях (1–10 мкМ) наблюдаемая стимуляция роста микроводорослей может отражать специфическое действие серотонина, предположительно опосредованное его связыванием специфическими рецепторами. Подобные рецепторы обнаружены в бактериальных системах quorum sensing (QS). Такие системы отвечают за плотностно-зависимую коммуникацию у бактерий: сигналы quorum sensing при определенной пороговой плотности бактериальной популяции достигают достаточной концентрации для связывания с рецепторами и активации (или иногда репрессии) промоторов тех или иных оперонов — например, отвечающих за синтез антибиотиков

или образование биопленок (см. некоторые обзорные монографии [40, 41]). У синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* серотонин выступает в роли сигнала в quorum sensing-системе *lasI-lasR*. Повышение его концентрации ведет к усилению вирулентности и стимуляции образования биопленок *P. aeruginosa* как *in vitro*, так и *in vivo* — в организме инфицированной мыши [42].

При сравнительно высоких концентрациях серотонина (100 мкМ) отмечается его ингибирующее действие. Серотонин в таких концентрациях, по-видимому, может функционировать как разобщитель. Действительно, снижение мембранного потенциала под действием высоких концентраций серотонина было продемонстрировано на примере фотосинтетических мембран пурпурной фототрофной бактерии *Rhodospirillum rubrum* [43].

Что касается специфического — возможно, рецептор-зависимого — действия серотонина (наблюдавшегося в более низких его концентрациях), то здесь мы вновь привлечем к обсуждению данные литературы по харовым водорослям. Воздействие серотонина на их клетки рассматривается с позиций: 1) борьбы с окислительным стрессом, ибо серотонин является предшественником сильного антиоксиданта мелатонина; 2) создания и поддержания циркадных ритмов в биосистемах. В клетках харовой водоросли *Chara australis* наблюдали суточные колебания концентраций серотонина, причем ритм колебаний уровней как серотонина, так и мелатонина различался в условиях длинного (12 ч свет: 12 ч темнота) и короткого (9 ч свет: 15 ч темнота) дня [10].

1.3. Гистамин. Гистамин (химическая формула приведена на рис. 1) в организме млекопитающих многофункционален: он сочетает функции нейромедиатора и гистогормона, фактора местного воспаления (при котором

возникают ожоги, болевой синдром, аллергические реакции. Жгучий перец содержит до 74,51 мг гистамина на 1 кг биомассы. Стресс приводит к повышению концентрации гистамина в тканях растений [44]. Гистамин обнаружен гистохимически в препаратах клеток диатомовой микроводоросли *Ulnaria ulna* [36].

Действие гистамина на рост микроводорослей аналогично таковому серотонина, но отличается большей амплитудой рост-стимулирующего действия. У *C. vulgaris* гистамин в концентрациях 1 и 10 мкМ вызывал, соответственно, 65%-ную и 100%-ную стимуляцию роста культуры этой микроводоросли. Повышение концентрации гистамина до 100 мкМ оказывало ингибирующее влияние: количество клеток *C. vulgaris* оказывалось существенно меньше, чем в контрольной культуре (без добавки гистамина) [39]. У *S. quadricauda* действие гистамина было несколько менее выраженными и соответствовало 37,5%-ной и 65%-ной стимуляции роста при добавлении 1 и 10 мкМ гистамина. При 100 мкМ гистамина, в отличие от *C. vulgaris*, в культуре *S. quadricauda* наблюдали не ингибирование роста, а лишь ослабление стимулирующего влияния на ее рост [38].

Подобно серотонину, в отношении гистамина можно предположить наличие двух механизмов действия: 1) специфического (возможно, зависящего от рецепторов) при низких концентрациях; по аналогии с опухолевыми клетками (у которых гистамин стимулирует пролиферацию [45]) и 2) неспецифического, предположительно связанного с разобщающим действием на биомембраны, при более высоких концентрациях.

Литературные сведения в основном ограничены констатацией факта широкой распространенности гистамина в мире водорослей; концентрация этого нейротрансмиттера сильно варьирует в разных частях таллома макроводорослей и зависит от стадии их жизненного цикла. Так, у красной водоросли *Furcellaria lumbricalis* содержится значительно больше гистамина в мужских гаметофитах, нежели в женских гаметофитах и бесполой стадии (тетраспорофите) [10]. Можно предположить защитную роль гистамина как токсичного для многих водных животных вещества, что может предотвращать поедание водорослей зоопланктоном. Как уже упоминалось, гистамин обнаружен гистохимически в препаратах клеток диатомовой микроводоросли *Ulnaria ulna* [36].

1.4. Дофамин. Дофамин относится к числу катехоламинов, включающих также норадреналин и адреналин (формулы дофамина и норадреналина даны на рис. 1). Синтез и метаболизм катехоламинов осуществляются по основной схеме [1, 35], показанной на рис. 3; катехоламины образуются из аминокислоты тирозина с участием декарбоксилазы; их метаболизм катализируется моноаминоксидазами [1, 34, 40, 41].

Тирозин → ДОФА → Дофамин → Норадреналин

↓
ДОФУК → Гомованилиновая кислота

Рис. 3. Биосинтез и метаболизм катехоламинов. ДОФА, 2,3-дигидроксифенилаланин; ДОФУК, 2,3-дигидроксифенилуксусная кислота. Примечание: на рисунке не указаны продукты окисления норадреналина.

Катехоламины обнаружены у 28 видов из 18 протестированных семейств растений [8]. Характерно присутствие дофамина в цветах и плодах многих растений — в частности, в соцветиях ароидных (Araceae) и в мякоти плодов бананов [8, 46].

Этот нейротрансмиттер недавно обнаружен в клетках микроводоросли *Ulnaria ulna* [36]. В порядке сравнения: дофамин вырабатывается зеленой макроводорослью *Ulvaria obscura*, у которой он служит средством защиты от поедания морскими животными [10, 31].

Дофамин не был обнаружен методом ВЭЖХ с амперометрической детекцией в биомассе и культуральной жидкости *C. vulgaris* и *S. quadricauda* [38]. В экспериментах с *C. vulgaris* дофамин в концентрациях 1 и 10 мкМ существенно (примерно на 50% по сравнению с контролем) увеличивал количество клеток в растущей 1-суточной культуре, однако прибавка роста становилась менее выраженной при дальнейшем культивировании, т.е. речь шла об ускорении роста без существенного увеличения количества биомассы к концу культивирования. Ускоряющее действие не наблюдали при более высокой концентрации дофамина (100 мкМ), и по аналогии с другими испытанными нейротрансмиттерами можно предположить возникновение ингибиторного действия при повышении концентрации добавленного дофамина [39]. Ингибиторное действие предположительно связано с разобщающим влиянием дофамина на биомембраны.

В отличие от *C. vulgaris*, дофамин не только ускорял, но и вызывал повышение уровня накопления биомассы микроводоросли *S. quadricauda*: к концу периода культивирования культуры этой микроводоросли содержали в среднем на 36% (с 1 мкМ дофамина) и на 45% (с 10 мкМ дофамина) больше клеток, чем в контрольной культуре. Как и в случае *C. vulgaris*, рост *S. quadricauda* не стимулировался добавлением дофамина в высокой концентрации (100 мкМ) [38].

Подобно ситуации с гистамином, в отношении дофамина можно предположить рецепторный механизм рост-ускоряющего действия при сравнительно низких концентрациях. В порядке важной аналогии: влияние катехоламинов на прокариоты рассматриваются ныне в литературе с позиций quorum sensing-коммуникации [47, 48]. Предполагается, что дофамин, норадреналин (см. след. подраздел) и адреналин функционируют

как заместители аутоиндуктора AI-3 (бактериального сигнала) и, подобно ему, связываются рецепторными гистидинкиназами QseC и QseE у кишечной палочки.

1.5. Норадреналин. Норадреналин (рис. 1) отличается от дофамина лишь дополнительной гидроксильной группой в боковой углеродной цепи. Помимо животных (у которых он участвует в ответе на стресс), норадреналин обнаружен у многих видов растений, например, у крапивы, портулака и банана в листьях и плодах [34].

Норадреналин не обнаружен у микроводорослей *C. vulgaris* и *S. quadricauda* [38]. Однако добавленный норадреналин оказывает на обе микроводоросли влияние, аналогично таковому дофамина. Так, норадреналин в концентрации 1–10 мкМ вызывал ускорение роста *C. vulgaris* и некоторую стимуляцию накопления биомассы у *S. quadricauda* [38].

2. Нейротрансмиттеры и микроводоросли: экологические аспекты

Будучи фитопланктонными организмами, микроводоросли выступают как неотъемлемые компоненты разнообразных водных экосистем. Они производят около 50% атмосферного кислорода [49] и потребляют значительные количества парникового газа CO₂ в процессе фотосинтеза. Микроводоросли, включая цианобактерии, образуют важнейшую часть пищевой сети морских экосистем, обеспечивая энергией все трофические уровни над ними.

Как упоминалось выше, некоторые микроводоросли (например, *C. vulgaris* и *S. quadricauda*) не содержат определяемых с помощью ВЭЖХ количеств эндогенного серотонина, норадреналина и дофамина [38], но, тем не менее, реагируют на них. Стимулирующие рост микроводорослей нейрхимические вещества ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин и гистамин вырабатываются другими компонентами водных экосистем, в которых, как уже отмечено, микроводоросли являются частью фитопланктона. Дофамин, норадреналин и серотонин синтезируются представителями микробиоты (см. соответствующие обзорные публикации [40, 41]), и, следовательно, влияние этих соединений на микроводоросли может быть составной частью химического взаимодействия между микроводорослями и другими микроорганизмами. Темой будущих исследований является оценка концентраций нейромедиаторов в природных и искусственных водоемах. Понятно, что амплитуда и направление воздействия нейромедиаторов на водоросли (стимуляция или ингибирование) будут зависеть от диапазонов этих концентраций.

Дофамин вырабатывается животными, в частности, водными беспозвоночными. Например, дофамин в субмикромольных концентрациях был обнаружен с помощью ВЭЖХ в организме ра-

кообразного *Daphnia magna*, питающегося микроводорослями (наши неопубликованные данные). Таким образом, представляется возможным, что хищник вырабатывает вещество, стимулирующее рост микроводоросли как его добычи, что может иметь смысл с экологической точки зрения.

Серотонин и гистамин высвобождаются воспаленными или поврежденными тканями [1]. Следует ожидать, что травмированные водные животные выделяют нейротрансмиттеры в окружающую среду, влияя на рост водорослей в том же водоеме. Получается, что травмы, полученные водными животными, могут приводить к выделению веществ, воздействующих на рост водорослей, входящих в состав той же экосистемы.

Как уже упоминалось, дофамин образуется микроводорослями *Ulvaria obscura*, которые используют его для предотвращения поедания этих водорослей морскими ежами, брюхоногими, а также членистоногими [10]. Поэтому данная микроводоросль должна стимулировать рост микроводорослей при условии, что не превышен концентрационный порог, за которым прекращается стимулирующее рост действие дофамина (напомним, что в наших опытах дофамин стимулировал рост микроводорослей при концентрации не более 10 мкМ [38, 39]). Микроводоросль *U. obscura* образует густые «заросли», обуславливая «зеленые приливы»; при этом она выделяет дофамин в высоких концентрациях [31]. Соответственно, вокруг ее популяции должны формироваться две зоны с точки зрения роста микроводорослей: 1) «дальняя» зона, где концентрация дофамина разбавлена водой до низких (1–10 мкМ) значений и где должен наблюдаться ускоренный рост зеленых микроводорослей и 2) «ближняя», непосредственно окружающая «заросли» *Ulvaria*, зона, где стимуляции роста микроводорослей не будет.

Многие водные экосистемы функционируют с участием высших растений, которые как непосредственно входят в их состав (ряска, кувшинки и др.), так и обрастают берега, вступая в обмен химическими сигналами и регуляторами с водными организмами. Многие растения синтезируют нейромедиаторы и в то же время реагируют на них [3, 4, 44].

Показано, например, что нейротрансмиттеры содержатся в некоторых прибрежных растениях. В листьях растений, растущих по берегам прудов и озер парков городов южного Китая, таких как *Plumeria rubra*, *Syzygium jambos*, *Buxus megistophylla* и *Cinnamomum bodinieri*, обнаружены микромолярные количества серотонина и субмикромольные или микромолярные (у *C. bodinieri*) концентрации катехоламинов. 3-Метилтриптамин, метаболит серотонина, также был обнаружен в листьях исследуемых растений, за исключением *B. megistophylla* [50]. Подобные растения могут выделять нейротрансмиттеры в водоемы — наряду с разнообразными

другими регуляторными веществами (например, фенольной природы), которые могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие на рост и развитие микроводорослей в этих водоемах.

Живущие в водоемах рыбы (как и другие позвоночные) содержат нейротрансмиттеры в своих тканях [51]. Гистамин и другие нейротрансмиттеры организма рыб могут тем или иным путем оказываться непосредственно в воде (например, при ранении рыбы) и действовать на контактирующие с рыбами водоросли. Ткани организма пресноводной рыбы (толстолобик, карп, лещ) содержат порядка 28 мг гистамина на 1 кг биомассы, что соответствует примерно 20 мкмоль/кг [52]. С этой точки зрения примечательно, что гистамин (как уже указано в начале данной работы) стимулирует рост микроводорослей *C. vulgaris* [39] и *S. quadricauda* [38]. Разумеется, из организма рыбы (как и рассмотренных выше беспозвоночных) выделяется и много других органических соединений, а также соединения азота и фосфора. Последние также могут оказывать регуляторное влияние на микроводоросли. Так, выделяемая в среду дафниями мочевины индуцирует формирование компактных групп клеток (ценобиев) у *Scenedesmus subspicatum* [53].

3. Нейротрансмиттеры и микроводоросли: биотехнологические аспекты

Микроводоросли находят применение в современной биотехнологии, которую официально определяют как «любое технологическое применение биологических систем... или их препаратов» [54]. Биотехнологически полезные микроводоросли включают большое количество видов зеленых водорослей родов *Chlorella*, *Dunaliella*, *Scenedesmus*, *Haematococcus*, *Chlamydomonas*, *Botryococcus* и *Chlorococcum*, которые фактически используются или потенциально применимы в фармацевтических, диетических и косметических целях. Биотехнологии достаточно широко применяют также микроскопические красные водоросли (отдел Rhodophyta) – например, виды рода *Porphyridium*, а также представители родов *Phaeodactylum*, *Chaetoceros*, *Nannochloropsis*, *Nitzschia* (отдел Ochrophyta). Что касается цианобактерий, то они также используются как продуценты ценных соединений, включая косметические средства, пищевые добавки, фармацевтические препараты, биотопливо, биоудобрения, средства для очистки сточных вод и многое другое [55–59]. В биотехнологии широко применяются цианобактерии родов *Arthrospira* (ранее обозначавшиеся как *Spirulina*), *Nostoc*, *Anabaena* и *Aphanizomenon*.

Микроводоросли представляют особую ценность как источники веществ, способствующих укреплению здоровья человека, примером которых являются полиненасыщенные жирные кисло-

ты. Это омега-6-кислоты, такие как линолевая, γ-линоленовая и арахидоновая кислоты, а также омега-3-кислоты, включая эйкозапентаеновую и докозагексаеновую [57–59].

Практически важный вопрос заключается в том, как разработать экономичную и безопасную технологию крупномасштабного производства биомассы водорослей и содержащихся в ней ценных компонентов [58]. Один из подходов предполагает генную инженерию микроводорослей с введением в их геном генов, кодирующих ферменты биосинтеза биотехнологически важных продуктов [28, 60]. Многого можно добиться посредством увеличения продуктивности микроводорослей за счет подбора штаммов, оптимизации ростовых условий, усовершенствования биореакторов.

Нельзя не упомянуть также перспективы современной феномики, опирающейся на обширные базы данных по важным признакам (фенотипам) микроводорослей, для прицельного поиска оптимальных биотехнологических объектов [61], которые сочетают высокую скорость роста с высоким удельным выходом целевого продукта (например, полезного для здоровья человека антиоксиданта – астаксантина).

Все это не отменяет важность сравнительно экономичного подхода – добавления к культурам микроводорослей веществ, выступающих в невысоких концентрациях как стимуляторы их роста и/или производства целевых продуктов [28]. Представленные выше данные о стимуляции роста микроводорослей, вызываемой нейротрансмиттерами в низких (микромольных) концентрациях, могут быть использованы в биотехнологических целях. Потенциально можно разработать сравнительно недорогие методы, позволяющие биотехнологам значительно увеличить скорость роста некоторых промышленно полезных видов микроводорослей. Коммерческая конкурентоспособность такого пути максимизации накопления биомассы микроводорослей как продуцентов ценных соединений обусловлена сравнительно невысокой ценой нейромедиаторов, необходимых в низких концентрациях. Для создания концентрации ацетилхолина 0,1 мкМ, достаточной для стимуляции на 65–100% роста водорослей *Chlorella* и *Scenedesmus* ([29], неопубликованные данные авторов настоящего обзора) в биореакторе объемом 1 м³ требуется всего 18,2 мг хлорида ацетилхолина, при том что 5 г ацетилхолина хлорида стоят (компания Acros Organics, каталожный номер 159170050) 2660 руб. по состоянию на 7 ноября 2023 г., т.е. расход составляет всего 9,68 руб.

Изложенные факты представляют потенциальный интерес с точки зрения космонавтики, так как водоросли можно выращивать непосредственно на борту космического корабля, применяя солнечный свет как единственный доступный источник энер-

гии в космосе. Применение стимулирующих рост нейротрансмиттеров в космическом корабле позволило бы добиться увеличения выхода биомассы водорослей. Культивирование водорослей можно было бы дополнить выращиванием на борту корабля бактерий, продуцирующих нейротрансмиттеры. Эти бактерии — например, дофамин-продуцирующие штаммы *Escherichia coli* (обзорные монографии [40, 41]) — могут гетеротрофно расти на борту, способствуя рециклизации органических отходов.

Особый вопрос встает о пищевой безопасности нейротрансмиттеров и продуктов их метаболизма в культурах микроводорослей. Напомним, что, например, дофамин превращается в растительных клетках в дигидрофенилуксусную кислоту и далее гомованилиновую кислоту (рис. 3), а также другие небезопасные для человека продукты [3, 35]. По убеждению авторов, разработка безопасных протоколов очистки водорослевой биомассы для непосредственного пищевого применения и кормления дафний, в свою очередь служащих пищей для быстрорастущих рыб на борту космической станции или корабля, будет необходимым условием биотехнологического применения нейромедиаторов в космонавтике, возможно включая планируемые в КНР дальнейшие лунные миссии Чанъэ (Chang'e).

Потенциальную важность имеют данные о том, что нейротрансмиттеры — в частности, ацетилхолин — повышают содержание липидов в тестируемых видах водорослей, таких как *C. vulgaris*. Эти липиды и многие другие органические компоненты биомассы водорослей могут быть эффективно использованы в качестве экономичного и экологически чистого биотоплива. Отметим, что получение биотоплива на базе водорослей потенциально допускает разные сценарии: 1) поскольку липиды микроводорослей содержат триацилглицериды, замещение глицерина на метиловый или этиловый спирт в их молекулах позволяет получать биодизельное топливо; 2) возможны также различные методы конверсии биомассы (ферментация, пиролиз, биогазификация) в этанол, бутанол, ацетон, метан, водород и другие горючие продукты.

Двигатели космических кораблей могут работать на биотопливе, произведенном непосредственно на борту корабля с использованием зависящих от солнечного (или звездного) света микроводорослевых культур. Как уже указано, нейротрансмиттеры в количествах, достаточных для стимулирующего действия, могут быть получены с использованием нейротрансмиттер-продуцирующих бактериальных культур, поддерживаемых на космическом корабле в течение перелета и способных давать, например, сотни микромолей/л 2,3-дигидроксифенилаланина (ДОФА), предшественника дофамина (как пока-

зано в опытах с лактобациллами [62]). При этом микроводоросли обладают значительным потенциалом с точки зрения производства биодизельного топлива, поскольку содержание липидов в некоторых из них превышает их содержание в обычных масличных растениях [28].

Как уже отмечалось, нейротрансмиттеры способны не только стимулировать накопление биомассы микроводорослей; по крайней мере один из них — ацетилхолин — увеличивает процентное содержание ненасыщенных кислот у представителей рода *Chlorella* (особенно, α -линоленовой кислоты, содержание которой возрастает на 61,2% при добавлении ацетилхолина к *C. sorokiniana*) и *Scenedesmus* (неопубликованные данные авторов). Это в целом ведет к улучшению технических характеристик получаемого из биомассы микроводорослей биотоплива [28], хотя слишком высокое содержание полиненасыщенных кислот вызывает угрозу его неконтролируемого окисления.

Вопрос, который предстоит рассмотреть в будущих исследованиях, заключается в том, могут ли (и в каких концентрациях) нейротрансмиттеры увеличивать выработку длинноцепочечных углеводов (бионефти), которые продуцируются микроводорослями *Botryococcus*. На долю бионефти приходится до 75–80% их биомассы (по сухому веществу) [55, 58]. Она легко отделяется от биомассы центрифугированием и может быть использована в качестве компонента моторного топлива или сырья для химической промышленности.

4. Нейротрансмиттеры и микроводоросли: биомедицинские аспекты

Микроводоросли и их продукты обуславливают потенциальный интерес для исследования как источник новых фармакологически активных веществ, поскольку они представляют собой экологически чистую альтернативу химически синтезированным препаратам для лечения или профилактики различных заболеваний, включая диабет 1 и 2 типов, метаболический синдром и ожирение, воспалительные процессы, болезнь Альцгеймера, депрессию и другие психиатрические заболевания или расстройства, а также различные бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Полезное с медицинской точки зрения воздействие микроводорослей обусловлено наличием в их биомассе полисахаридов (особенно их сульфатированных производных), каротиноидов, фикобилипротеинов (в цианобактериях и красных водорослях), липидных компонентов (особенно полиненасыщенных жирных кислот), витаминов и большого количества других химических соединений [56–58].

4.1. Микроводоросли как источники пребиотиков. Нейрохимический аспект биомедицинской значимости видов микроводорослей связан с тем,

что углеводные компоненты и другие биологически активные вещества микроводорослей могут быть использованы в качестве *пребиотиков*, т.е. способствовать росту полезных симбиотических бактерий желудочно-кишечного тракта. Эти бактерии включают продуцентов нейротрансмиттеров или их предшественников [63–65]. Пример представляют различные виды бактерий (например, *E. coli*), которые способны производить в кишечнике человека ДОФА, ранее упомянутый предшественник дофамина и других катехоламинов. ДОФА проникает через барьер между кровотоком и мозгом (гематоэнцефалический барьер) и положительно влияет на мозг [1, 40, 41]. Приготовленные на базе микроводорослей короткие углеводные цепочки (олигосахариды) могут как пребиотики ускорять рост полезных бифидобактерий. Как уже отмечалось, некоторые бифидобактерии вырабатывают ценный нейротрансмиттер – γ -аминомасляную кислоту – в высоких концентрациях [66].

К сказанному следует добавить, что не только приготовленные из водорослевой биомассы пребиотики, но и сами клетки микроводорослей положительно влияют на полезные (пробиотические) бактериальные культуры, в том числе способные к синтезу нейротрансмиттеров. Примером таких потенциально полезных микроводорослевых культур является цианобактерия *Arthrospira platensis*, которая способствует росту полезных симбиотических бактерий в кишечнике, включая *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* и бифидобактерии. Данная цианобактерия подавляет избыточное развитие протеобактерий [67], в том числе потенциальных патогенов *Proteus vulgaris*, а также *Bacillus subtilis* и *B. pumilis* [56, 68, 69].

Возвращаясь к разделу 1 настоящей работы (о нейротрансмиттерах у микроводорослей), отметим важное направление будущих исследований, касающееся возможных терапевтических и профилактических применений микроводорослей, которые продуцируют нейротрансмиттеры. Нельзя ли, например, применить десмидиевую микроводоросль *Micrasterias denticulata* в качестве источника ацетилхолина? Подчеркнем, что этот нейромедиатор необходим для передачи импульсов через синапсы, например, между нервным окончанием и гладкомышечной клеткой кишечной стенки (и его дефицит может привести к нарушению нервной регуляции (дискинезии) кишечника).

4.2. Нейропротекторное действие микроводорослей, их экстрактов и основных компонентов. Речь идет о защите мозговых нервных клеток (нейронов) от повреждений при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, деменцию, а также последствия церебральных инсультов и черепно-мозговых травм.

Нейропротекторные функции компонентов многих микроводорослей связаны с их антиоксидантным действием и способностью нейтрализовать активные формы кислорода и другие радикалы, подавлять воспалительные процессы (включая хроническое воспаление нервной системы, связанное с нейродегенеративными процессами), хелировать ионы железа, алюминия и других металлов, которые вызывают перекисное окисление липидов биомембран, в том числе и мозговых клеток. Поэтому компоненты микроводорослей препятствуют гибели нейронов, вызванной окислительным стрессом и воспалительным процессом, и тем самым предотвращают прогрессирование нейродегенеративных заболеваний [70, 71].

В частности, микроводоросли содержат полисахариды (фукоидан, ламинаран, каррагинан, агар, альгинат, протеогликаны и др.), которые обладают высокой антиоксидантной активностью. Так, полисахариды *Isochrysis galbana*, *Pavlova viridis*, *Sarcinochrysis marina* эффективно перехватывают гидроксильные радикалы и ингибируют перекисное окисление липидов [70, 72].

У микроводорослей выявлено также более 600 различных каротиноидов, в том числе β -каротин, ликопин, лютеин, криптоксантин, астаксантин, кантаксантин. Например, нейропротекторное действие астаксантина связано с перехватом радикальных форм кислорода. Он также повышает уровень клеточного глутатиона, стимулирует активность супероксиддисмутазы (нейтрализующей супероксидные радикалы) и ингибирует образование опасного для клетки продукта перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот – малонового диальдегида. Астаксантин поэтому предотвращает повреждение и гибель нейронов [73].

Антиоксидантная активность микроводорослей также может быть связана с фенольными соединениями, такими как кумаровая, галловая и кофейная кислоты [74]. Они способствуют антиоксидантной активности у микроводорослей *Chlorella* sp., *Nannochloropsis* sp., *Dunaliella* sp. и *Phaeodactylum* sp. Экстракт цианобактерии *Arthrospira maxima* содержит фенольные кислоты и проявляет антиоксидантную защиту в гомогенатах головного мозга крыс [75]. Экстракт *A. maxima* нейтрализует гидроксильные радикалы и ингибирует перекисное окисление липидов [76].

Некоторые микроводоросли способны ингибировать активность ферментов ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы, катализирующих деградацию ацетилхолина; поэтому применение их препаратов ведет к повышению действующих концентраций ацетилхолина в нервной системе [70].

Установлено, например, что гексановые и метанольные экстракты культур микроводорослей *Nannochloropsis oculata*, *Chlorella minutissima*,

Tetraselmis chuii и *Rhodomonas salina* ингибируют активность ацетилхолинэстеразы *in vitro* [77]. Отметим в порядке сопоставления, что фенольные соединения (хлорогеновая и галловая кислота, кверцетин, рутин и кверцитрин), которые были идентифицированы у *Heinsia crinita* и *Clerodendrum volubile*, вносят вклад в антихолинэстеразную активность этих высших растений [78, 79].

Все большее внимание исследователей привлекает *депрессия*, психологическое расстройство, которое связано со снижением активности серотонин- и катехоламин-зависимых систем мозга [80]. Этанольный экстракт микроводоросли *Botryococcus terribilis* и выделенный из экстракта каротиноид облегчали депрессивное состояние у мышей в ходе теста, при котором их подвешивали за хвост. Экстракт *B. terribilis* повышал экспрессию генов, отвечающих за выделение нейротрансмиттеров, снижал экспрессию генов факторов нейровоспаления, увеличивал концентрации дофамина, норадреналина и серотонина в коре мозга и гипоталамусе мышей, а также повышал уровни мозгового фактора роста нейронов (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [81].

4.3. Нейротоксическое действие микроводорослей и цианобактерий. Токсическое действие многих микроводорослей, включая цианобактерии, на клетки нервной системы во многом базируется на нейрохимических механизмах (типичным является влияние водорослевых токсинов на зависимые от нейротрансмиттера ацетилхолина синаптические контакты). Это токсическое действие вызывает экологическую угрозу, особенно в ходе вызываемых динофлагеллятами и другими микроводорослями «красных», «синих» или «зеленых» приливов.

В частности, динофлагелляты вырабатывают не менее 40 видов токсинов — циклических иминов, из которых наиболее многочисленную подгруппу представляют спиролиды. Циклические имины динофлагеллят накапливаются двусторчатыми моллюсками, и их употребление в пищу вызывает отравление. Действие иминов основано на связывании с никотиновыми рецепторами (nAChR) к ацетилхолину с блокированием ацетилхолин-зависимых (холинергических) процессов, например, передачи импульсов от нейронов к мышечным клеткам, что вызывает параличи [82].

Помимо циклических дииминов, динофлагелляты (*Alexandrium* sp., *Gymnodinium* sp., *Pyrodinium* sp.), а также некоторые цианобактерии выделяют пуриновый алкалоид сакситоксин [83]. Его механизм действия — блокада потенциал-зависимых натриевых каналов нервных волокон, что обуславливает параличи мышц, в частности дыхательной мускулатуры.

Золотистые микроводоросли *Prymnesium parvum* (представители Naptophyta) вырабатывают примнезины (поликетины), оказывающие цито-

токсическое действие наподобие растительных сапонинов. Как и нейротоксины, примнезины воздействуют на ацетилхолин-зависимую передачу импульсов через нервно-мышечные синапсы [84].

Цианобактерии вырабатывают широкий спектр токсинов: циклические пептиды (в том числе микроцистины), алкалоиды, липопептиды, аминокислоты (не входящие в состав белков, например, β -N-метиламино-L-аланин), а также липопептиды [85]. Как цитотоксические вещества цианобактериальные агенты действуют на печень, кожу и другие мишени в организме, включая клетки нервной системы. Так, цианобактериальные алкалоиды, помимо упомянутого ранее сакситоксина, включают также связывающиеся с nAChR-рецепторами и блокирующие холинергические нейроны анатоксины — в частности, анатоксин *a* и его гомолог гомоанатоксин *a* (где ацетильная группа заменена на пропионильную) [85, 86].

Вырабатываемые цианобактериями *Anabaena flos-aquae* нейротоксины парализуют движение зеленой микроводоросли *Chlamydomonas reinhardtii* и стимулируют осаждение ее клеток, как показано в лабораторных условиях [87]. Можно предположить, что и в водоемах цианобактерии создают таким путем свободные от конкурентов зоны. Это способствует их размножению и экологически опасному цианобактериальному «цветению водоема», особенно если в нем присутствуют антропогенные источники азота и фосфора.

Важно отметить, что в списке производящих токсины цианобактерий есть и представители родов, которые используются в пищевой промышленности и в косметике (например, род *Aphanizomenon*), имея международный статус Generally Regarded as Safe (GRAS). Необходимо поэтому тщательное тестирование этих цианобактерий в плане их потенциальной токсичности.

Заключение

Итак, представители микроводорослей вырабатывают нейромедиаторы и/или реагируют на их добавление в среду. В перспективе стимулирующее рост влияние ряда нейротрансмиттеров — например, серотонина, дофамина, норадреналина, гистамина [38, 39], ацетилхолина и таурина [5, 28, 29] — на микроводоросли может лечь в основу новых методов увеличения выхода биомассы водорослей и производства полиненасыщенных жирных кислот, хлорофиллов, углеводов, белков и других биотехнологически ценных соединений.

Особый консорциум, обитающий в нашем желудочно-кишечном тракте и включающий множество полезных видов микроорганизмов, потенциально может быть объектом воздействия препаратов микроводорослей, способных синтезировать нейромедиаторы или стимулировать их продукцию микробиотой организма человека.

Микроводоросли способны к нейропротекторному действию в силу своей антиоксидантной активности, а также способности хелировать металлы и подавлять воспалительные процессы.

Настоящий обзор посвящен подгруппе нейротрансмиттеров, называемых биогенными аминами (серотонин, дофамин, гистамин и т.д.). Существуют и другие важные подгруппы нейротрансмиттеров, такие как аминокислоты, пептиды, пурины и даже газообразные вещества, примером которых являются NO, CO и H₂S [88]. Эти подгруппы нейротрансмиттеров еще предстоит

исследовать в отношении их роли у микроводорослей.

Исследование проведено в рамках Программы развития Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова «Будущее планеты и глобальные изменения окружающей среды». Работа выполнена без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дубынин В.А., Каменский А.А., Сапин М.Р., Сивоглазов В.Н. *Регуляторные системы организма человека*. М.: Дрофа; 2010. 368 с.
2. Buznikov G.A. Preneural transmitters as regulators of embryogenesis. Current state of problem. *Russ. J. Dev. Biol.* 2007;38(4):213–220.
3. Roshchina V.V. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. Eds. M. Lyte and P.P.E. Freestone. N.Y.: Springer; 2010:17–52.
4. Roshchina V.V. New trends in perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health Advances in Experimental Biology and Medicine*. Ed. M. Lyte. N.Y.: Springer; 2016:25–72.
5. Oleskin A.V., Postnov A.L. Neurotransmitters as communicative agents in aquatic ecosystems. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2022;77(1):6–12.
6. Pasteels J.M. Ecomones: messages chimiques des écosystèmes. *Ann. Soc. R. Zool. Belg.* 1972:103–117.
7. Pasteels J.M. Is kairomone a valid and useful term? *J. Chem. Ecol.* 1982;8(7):1079–1081.
8. Ronga D., Biazzi E., Parati K., Carminati D., Carminati E., Tava A. Microalgal biostimulants and biofertilisers in crop productions. *Agronomy*. 2019;9(4):192.
9. Oleskin A.V., Boyang C. Microalgae in terms of biomedical technology: probiotics, prebiotics, and metabiotics. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2022;58(6):635–648.
10. Van Alstyne K.L., Ridgway R.L., Nelson A. Neurotransmitters in marine and freshwater algae. *Neurotransmitters in Plants: Perspectives and Applications*. Eds. A. Ramakrishna and V.V. Roshchina. Boca Raton: CRC Press; 2018:27–36.
11. Thurman H.V. *Introductory oceanography*. New Jersey: Prentice Hall College; 1997. 544 pp.
12. Rolle I., Hobucher H.E., Kneifel H., Pascold B., Piepe W., Soeder C.J. Amines in unicellular green algae: 2. Amines in *Scenedesmus acutus*. *Anal. Biochem.* 1977;77(1):103–109.
13. Dale H.H. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1914;6 (2):147–190.
14. Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflug Arch. Ges. Phys.* 1922;193(1):201–213.
15. Loewi O., Navratil E. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflug Arch. Ges. Phys.* 1926;214(1):678–688.
16. Zeisel S.H. A brief history of choline. *Ann. Nutr. Metab.* 2012;61(3):254–258.
17. Wall R., Cryan J.F., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Dinan T.G., Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by probiotics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;817:221–239.
18. Johnson K.V.A., Foster K.R. Why does the microbiome affect behavior? *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16(10):647–655.
19. Baig A. M., Rana Z., Tariq S., Lalani S., Ahmad H.R. Traced on the timeline: discovery of acetylcholine and the components of the human cholinergic system in a primitive unicellular eukaryote *Acanthamoeba* spp. *ACS Chem. Neurosci.* 2018;9(3):494–504.
20. Parker M.S., Mock T., Armbrust E.V. Genomic insights into marine microalgae. *Annu. Rev. Genet.* 2008;42:619–645.
21. Gupta V., Thakur R.S., Reddy C.R.K., Jha B. Central metabolic processes of marine macrophytic algae revealed from NMR-based metabolome analysis. *RSC Adv.* 2013;3(19):7037–7047.
22. Barwell C.J. Acetylcholine in the red alga *Laurencia obtusa* (Huds.). *Lamour. Bot. Mar.* 1980;23:63–64.
23. Dean B. Evolution of the human CNS cholinergic system: has this resulted in the emergence of psychiatric disease? *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2009;43(11):1016–1028.
24. Smallman B.N., Maneckjee A. The synthesis of acetylcholine by plants. *Biochem. J.* 1981;194(1):361–364.
25. Юрин В.М. *Биомедиаторы в растениях: курс лекций*. Мн.: БГУ; 2004. 128 с.
26. Schiechl G., Himmelsbach M., Buchberger W., Kerschbaum H. H., Lütz-Meindl U. Identification of acetylcholine and impact of cholinomimetic drugs on cell differentiation and growth in the unicellular green alga *Micrasterias denticulate*. *Plant Sci.* 2008;175(3):262–266.
27. Lütz-Meindl U. *Micrasterias* as a model system in plant cell biology. *Front. Plant Sci.* 2016;7(82):999.

28. Parsaiemehr A., Sun Z., Dou X., Chen Y.F. Simultaneous improvement in production of microalgal biodiesel and high-value alpha-linolenic acid by a single regulator acetylcholine. *Biotechnol. Biofuels*. 2015;8(1):11.
29. Czerpak R., Bajguz A., Jewiec P., Muszynska-Garstka M. The influence of acetylcholine and taurine on the content of some metabolites in the alga *Chlorella vulgaris*. *Ecohydrol. Hydrobiol.* 2003;3(2):223–229.
30. Sobotka T.J. *Studies on acetylcholine levels in mouse brain*. Ph. D. Dissertation. Chicago: Loyola University; 1969. 247 pp.
31. Van Alstyne K.L., Harvey E.L., Cataldo M. Effects of dopamine, a compound released by the greentide macroalga *Ulvaria obscura* (Chlorophyta), on marine algae and invertebrate larvae and juveniles. *Phycologia*. 2014;53(2):195–202.
32. Fillafer C., Schneider M.F. On the excitation of action potentials by protons and its potential implications for cholinergic transmission. *Protoplasma*. 2016;253(2):357–365.
33. Skulachev V.P. *Membrane bioenergetics*. Berlin, N.Y.: Springer-Verlag; 1988. 442 pp.
34. Roshchina V.V. *Biomediators in plants. Acetylcholine and biogenic amines*. Pushchino: Biology Center, USSR Academy of Sciences; 1991. 193 pp.
35. Рощина В.В. *Нейротрансмиттеры – биомедиаторы и регуляторы растений*. М.: Информика; 2010. 120 с.
36. Roshchina V.V., Yashin V.A., Podunai Y.A. Fluorescence in the study of diatom *Ulnaria ulna* cells. *Austin Environ. Sci.* 2022;7(3):1077.
37. Beilby M.J., Turi C.E., Baker T.C., Tymm F.J., Murch S.J. Circadian changes in endogenous concentrations of indole-3-acetic acid, melatonin, serotonin, abscisic acid and jasmonic acid in Characeae (*Chara australis* Brown). *Plant Signal. Behav.* 2015;10:1082697.
38. Oleskin A.V., Postnov A.L., Boyang C. Impact of biogenic amines on the growth of green microalgae. *J. Pharm. Nutr. Sci.* 2021;11:144–150.
39. Oleskin A.V., Postnov A.L., Boyang C. Impact of biogenic amines on the growth of a *Chlorella vulgaris* culture. *J. Pharm. Nutr. Sci.* 2021;11:P.49–53.
40. Oleskin A.V., Shenderov B.A. *Microbial communication and microbiota-host interactions: biomedical, biotechnological, and biopolitical implications*. Hauppauge (N.Y.): Nova Science Publishers; 2020. 371 pp.
41. Олескин А.В., Шендеров Б.А., Роговский В.С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. М.: Изд-во МГУ; 2020. 286 с.
42. Knecht L.D., O'Connor G.O., Mittal R., Liu X.Z., Daftarian P., Deo S.K., Daunert S. Serotonin activates bacterial quorum sensing and enhances the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in the host. *EBioMedicine*. 2016;9:161–169.
43. Oleskin A.V., Kirovskaya T.A., Botvinko I.V., Lysak L.V. Effect of serotonin (5-hydroxytryptamine) on microbial growth and differentiation. *Microbiology (Mosc.)*. 1998;67(3):306–311.
44. Ramakrishna A., Mukherjee S. New insights on neurotransmitter signaling mechanisms in plants. *Plant Signal. Behav.* 2020;15(6):1737450.
45. Medina V.A., Rivera E.S. Histamine receptors and cancer pharmacology. *Br. J. Pharmacol.* 2010;161(4):755–767.
46. Kulma A., Szopa J. Catecholamines are active compounds in plants. *Plant Science*. 2007;172(3):433–440.
47. Clarke M.B., Hughes D.T., Zhu C., Boedeker E.C., Sperandio V. The QseC sensor kinase: A bacterial adrenergic receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006;103(27):10420–10425.
48. Bansal T., Englert D., Lee J., Hegde M., Wood T.K., Jayaraman A. Differential effects of epinephrine, norepinephrine, and indole on *Escherichia coli* O157:H7 chemotaxis, colonization, and gene expression. *Infect. Immun.* 2007;75(9):4597–4607.
49. Chapman R.L. Algae: the world's most important "plants"—an introduction. *Mitig. Adapt. Strateg. Glob. Change*. 2013;15(6):5–12.
50. Boyang C., Oleskin A.V., Vlasova T. Detecting biogenic amines in food and drug plants with HPLC: medical and nutritional implications. *J. Pharm. Nutr. Sci.* 2020;10(3):88–91.
51. Fontaine R., Affaticati R., Yamamoto K., Jolly C., Bureau C., Baloch S., Gounet F., Vermir P., Dufour S., Pasqualini C. Dopamine inhibits reproduction in female zebrafish (*Danio rerio*) via three pituitary D2 receptor subtypes. *Neuroendocrinology*. 2013;154(2):807–818.
52. Иванова Е.Е., Луканова Н.Н. Содержание гистамина в рыбе и рыбных продуктах. *Изв. вузов. Пищ. технол.* 1998;5–6:18–19.
53. Wiltshire K.H., Lampert W. Urea excretion by *Daphnia*: A colony-inducing factor in *Scenedesmus*? *Limnol. Oceanol.* 1999;44(8):1894–1903.
54. Convention on Biological Diversity. Article 19 [Электронный ресурс]. 2011. URL: <https://www.cbd.int/convention/text> (дата обращения: 29.11.2022).
55. Chye J.T.T., Jub L.Y., Yon L.S., Pan S., Danquah M.K. Biofuel production from algal biomass. *Bioenergy and Biofuels*. Ed. O. Konur. Boca Raton: CRC Press/Taylor and Francis Group; 2018:87–117.
56. Camacho F., Macedo A., Malcata F. Potential industrial applications and commercialization of microalgae in the functional food and feed industries: a short review. *Mar. Drugs*. 2019;17(6):312.
57. Khavari F., Saidijam M., Taheri M., Nouri F. Microalgae: therapeutic potentials and applications. *Mol. Biol. Rep.* 2021;48(5):4757–4765.
58. Balasubramaniam V., Gunasegavan R.D., Mustar S., Lee J.C., Mohd Noh M.F. Isolation of industrial important bioactive compounds from microalgae. *Molecules*. 2021;26(4):943.
59. Bello A.S., Saadoui I., Ben-Hamadou R. "Beyond the source of bioenergy:" microalgae in modern agriculture as a biostimulant, biofertilizer, and anti-abiotic stress. *Agronomy*. 2021;11(8):1610.
60. Roessler P.G., Bleibaum J.L., Thompson G.A., Ohlrogge J.B. Characteristics of the gene that encodes acetyl-CoA carboxylase in the diatom *Cyclotella cryptica*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994;721:250–256.
61. Fabris M., Abbriano R.M., Pernice M., Sutherland D.L., Commault A.S., Hall C.C., Labeeuw L., McCauley J.I., Kuzhiuparambil U., Ray P., Kahlke T., Ralph P.J. Emerging technologies in algal biotechnology:

toward the establishment of a sustainable, algae-based bioeconomy. *Front. Plant Sci.* 2020;11:279.

62. Oleskin A.V., Zhilenkova O.G., Shenderov B.A., Amerhanova A.M., Kudrin V.S., Klodt P.M. Lactic-acid bacteria supplement fermented dairy products with human behavior-modifying neuroactive compounds. *J. Pharm. Nutr. Sci.* 2014;4(3):199–206.

63. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Part B):128–133.

64. Lyte M. Microbial endocrinology: an ongoing personal journey. *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. Ed. M. Lyte. N.Y.: Springer; 2016:1–24.

65. Tsavkelova E.A., Botvinko I.V., Kudrin V.S., Oleskin A.V. Detecting neuromediator amines in microorganisms with high performance liquid chromatography. *Dokl. Biochem.* 2000;372(1–6):840–842.

66. Pokusaeva K., Johnson C., Luk B., Uribe G., Fu Y., Oezguen N., Matsunami R.K., Lugo M., Major A., Mori-Akiyama Y., Hollister E.B., Dann S.M., Shi X.Z., Engler D.A., Savidge T., Versalovic J. GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017;29(1):12904.

67. Sorrenti V., Castagna D.A., Fortinguer S., Burini A., Scapagnini G., Willcox D.C. *Spirulina* microalgae and brain health: a scoping review of experimental and clinical evidence. *Mar. Drugs.* 2021;19(6):293.

68. Hamed I., Özogul F., Özogul Y., Regenstien J.M. Marine bioactive compounds and their health benefits: a review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2015;14(4):446–465.

69. Beheshtipour H., Mortazavian A.M., Haratian P., Khosravi-Darani K. Effects of *Chlorella vulgaris* and *Arthrospira platensis* addition on viability of probiotic bacteria in yogurt and its biochemical properties. *Eur. Food Res. Technol.* 2012;235:719–728.

70. Olasehinde T.A., Olaniran A.O., Okoh A.I. Therapeutic potentials of microalgae in the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules.* 2017;22(3):480.

71. Olasehinde O.A., Odjadjare E.C., Mabinya L.V., Olaniran A.O., Okoh A.I. *Chlorella sorokiniana* and *Chlorella minutissima* exhibit antioxidant potentials, inhibit cholinesterases and modulate disaggregation of β -amyloid fibrils. *Electron. J. Biotechnol.* 2019;40(16):1–9.

72. Sun Y., Wang H., Guo G., Pu Y., Yan B. The isolation and antioxidant activity of polysaccharides from the marine microalgae *Isochrysis galbana*. *Carbohydr. Polym.* 2014;113(4):22–31.

73. Wu Q., Zhang X.S., Wang H.D., Zhang X., Yu Q., Li W., Zhou M.L., Wang X.L. Astaxanthin activates nuclear factor erythroid-related factor 2 and the antioxidant responsive element (Nrf2-ARE) pathway in the brain after subarachnoid hemorrhage in rats and attenuates early brain injury. *Mar. Drugs.* 2014;12(12):6125–6141.

74. Safafar H., Wagenen J., Möller P., Jacobsen C. Carotenoids, phenolic compounds and tocopherols contribute to the antioxidative properties of some microalgae species grown on industrial wastewater. *Mar. Drugs.* 2015;13(12):7339–7356.

75. Miranda M.S., Cintra R.G., Barros S.B., Mancini F.J. Antioxidant activity of the microalga *Spirulina maxima*. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1998;31(8):1075–1079.

76. El-Baky H.H.A., El Baz F.K., El-Baroty G.S. Production of phenolic compounds from *Spirulina maxima* microalgae and its protective effects. *Afr. J. Biotechnol.* 2009;8(24):7059–7067.

77. Custódio L., Justo T., Silvestre L., Barradas A., Duarte C.C., Pereira H., Barreira L., Rauter A.P., Alberício F., Varela J. Microalgae of different phyla display antioxidant, metal chelating and acetylcholinesterase inhibitory activities. *Food Chem.* 2012;131(1):134–140.

78. Oboh G., Nwanna E.E., Oyeleye S.I., Olasehinde T.A., Ogunsuyi O.B., Boligon A.A. In vitro neuroprotective potentials of aqueous and methanol extracts from *Heinsia crinita* leaves. *Food Sci. Hum. Wellness.* 2016;5(2):95–102.

79. Oboh G., Ogunruku O.O., Oyeleye S.I., Olasehinde T.A., Ademoseun A.O., Boligon A.A. Phenolic extracts from *Clerodendrum volubile* leaves inhibit cholinergic and monoaminergic enzymes relevant to the management of some neurodegenerative diseases. *J. Dietary Suppl.* 2016;14(3):358–371.

80. Masters R.D. Why study serotonin, social behavior and the law? *The Neurotransmitter Revolution. Serotonin, Social Behavior and the Law*. Eds. R.D. Masters and M.T. McGuire. Carbondale, Edwardsville: Southern Illinois University Press; 1994:3–16.

81. Sasaki K., Linh T.N., Hirano A., Tominaga K., Nakaga S., Nozaki H., Arimura T., Isoda H. Microalgae extract induces antidepressant-like activity via neuroinflammation regulation and enhances the neurotransmitter system. *Food Chem. Toxicol.* 2022;170(3):113508.

82. Molgó J., Marchot P., Aráoz R., Benoit E., Iorga B.I., Zakarian A., Taylor P., Bourne Y., Servent D. Cyclic imine toxins from dinoflagellates: a growing family of potent antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors. *J. Neurochem.* 2017;142(Suppl. 2):41–51.

83. Landsberg J.H. The effects of harmful algal blooms on aquatic organisms. *Rev. Fish. Sci.* 2002;10(2):113–390.

84. Manning S.R., La Claire J.W. II. Prymnesins: toxic metabolites of the golden alga, *Prymnesium parvum* Carter (Haptophyta). *Mar. Drugs.* 2010;8(3):678–704.

85. Du X., Liu H., Yuan L., Wang Y., Ma Y., Wang R., Chen X., Losiewicz M.D., Guo H., Zhang H. The diversity of cyanobacterial toxins on structural characterization, distribution and identification: a systematic review. *Toxins.* 2019;11(9):530.

86. Aas P., Eriksen S., Kolderup J., Lundy P., Haugen J.E., Skulberg O.M., Fonnum F. Enhancement of acetylcholine release by homoanatoxin-a from *Oscillatoria Formosa*. *ETAP.* 1996;2(2–3):223–232.

87. Kearns K.D., Hunter M.D. Toxin-producing *Anabaena flos-aquae* induces settling of *Chlamydomonas reinhardtii*, a competing motile alga. *Microb. Ecol.* 2001;42(1):80–86.

88. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2016;27(1):30971–30982.

Поступила в редакцию 07.03.2023

После доработки 08.09.2023

Принята в печать 10.11.2023

REVIEW

Impact of neurotransmitters on microalgae: conceptual and practical implications

A.V. Oleskin¹, * , Cao Boyang²

¹*General Ecology and Hydrobiology Department, Biology Faculty, Moscow State University,
1–12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia;*

²*Shenzhen MSU-BIT University, 1 International University Park Road, Dayun New Town,
Longgang District, Shenzhen, 518172, Guangdong Province, China*

*e-mail oleskiny@yandex.ru

Apart from their functions in the nervous system of animals, neurotransmitters operate as regulatory agents and signals in diverse kingdoms of life. Many neurotransmitters at low concentrations exert specific effects on microalgae, predominantly functioning as algal growth stimulators. Neurotransmitters that promote microalgal biomass accumulation and enhance the synthesis of lipids, polysaccharides, and other valuable products are of much potential biotechnological interest in terms of projects aimed at producing “algal” drugs and food additives, as well as biodiesel and other kinds of biofuel. Some microalgal species synthesize their own neurotransmitters and/or facilitate their synthesis by the symbiotic microbiota in the gastro-intestinal tract and, therefore, are expected to promote human physical and mental health. Microalgae can exert neuroprotective effects; nevertheless, many microalgae produce toxins affecting the functioning of the nervous system.

Keywords: *microalgae, biotechnology, neurotransmitters, biogenic amines, serotonin, histamine, dopamine, norepinephrine, the microbiota-gut-brain axis*

Funding: This research was supported by the Development Program of the Interdisciplinary Scientific and Educational School of Lomonosov Moscow State University titled “The Future of the Planet and Global Environmental Change.”

Сведения об авторах

Олескин Александр Владимирович — докт. биол. наук, проф. кафедры общей экологии и гидробиологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-903-507-22-58; e-mail: oleskiny@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6816-1615>

Боян Цао — аспирант кафедры общей экологии и гидробиологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-916-363-30-05; e-mail: caoby@smbu.edu.cn