

Zuzanna Karwowska¹⁾, Kinga Majchrzak

WPŁYW BŁONNIKA NA ZRÓŻNICOWANIE MIKROFLORY JELITOWEJ (MIKROBIOTA JELIT)*

¹⁾ Koło Naukowe przy Zakładzie Bromatologii
Katedry Bromatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zakład Bromatologii Katedry Bromatologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Hasła kluczowe: błonnik pokarmowy, mikrobiota jelit.

Key words : fiber, intestinal microbiota.

Zakończenie projektu HGP (Human Genome Project), mającego na celu zsekwencjonowanie całego genomu człowieka, okazało się zaskoczeniem dla naukowców. Wstępnie szacowano ludzki genom na ok. 100 000 genów kodujących białka; badania wykazały, iż posiada on ich tylko 20 000, co porównywalne jest do genomu muszki owocowej. Jednakże HGP nie zakładał zsekwencjonowania genomu mikroorganizmów, zamieszkujących organizm człowieka, ponieważ endogenna mikroflora człowieka nie stanowiła wtedy przedmiotu badań naukowców. W 2007 r. zainicjowano Human Microbiome Project w celu zsekwencjonowania genomu mikroorganizmów zamieszkujących ludzki organizm oraz poznania ich wpływu na zdrowie człowieka. Wykazano, iż mikroorganizmy zamieszkujące ludzki organizm stanowią jego integralną część, wpływają na procesy fizjologiczne, metabolizm oraz rozwój chorób (1).

Ludzkie ciało stanowi jedno z bardziej zróżnicowanych siedlisk bakterii, wirusów, archeonów i jednokomórkowych eukariota. Głównie zasiedlają one układ moczowo-płciowy, skórę, przewód pokarmowy oraz drogi oddechowe. Jednakże najbardziej zróżnicowanym i najobficiej skolonizowanym środowiskiem są bezkonkurencyjnie ludzkie jelita. Szacuje się, że ok. 70% wszystkich endogennych mikroorganizmów człowieka znajduje się w samej okrężnicy. Jelita stanowią idealne środowisko dla rozwoju drobnoustrojów ze względu na dużą powierzchnię (200 m²) oraz stały dostęp do składników odżywczych (2).

Zagęszczenie i zróżnicowanie gatunków bakterii występujących w ludzkich jelitach zmienia się w zależności od wielu czynników. Przede wszystkim jest to wiek gospodarza, jego genotyp, dieta, styl życia oraz przyjmowane leki. Kolonizacja ludzkiego organizmu zaczyna się wraz z jego narodzinami, podczas przejścia noworodka przez narządy rodne kobiety. Potwierdzeniem tego faktu jest silne podobieństwo mikrobiota jelit noworodka i pochwy matki (2). Mikrobiota jelit noworodka to wyłącznie bakterie z rodzajów: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Lactococcus* (1, 3).

* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (prace statutowe 503-3045-2).

Bakterie te zdolne są do wykorzystania molekuł znajdujących się w mleku (HMO – human milk oligosaccharides), co daje im przewagę nad innymi gatunkami, które mogłyby skolonizować organizm (1). Największa zmiana mikrobiota jelit następuje w wieku 2–3 lat wraz z zastąpieniem mleka matki przez pokarmy stałe (4). Wraz z osiągnięciem okresu dojrzewania zespół mikroorganizmów stanowiących mikrobiota człowieka stabilizuje się. Dominować zaczynają *Clostridium leptum*, *Clostridium cocoides* i gatunki z rodzajów *Bacteroides* oraz *Bifidobacterium* (1).

Mikrobiota jelit dorosłego, zdrowego człowieka stanowi ok. 35 tysięcy gatunków bakterii, głównie fakultatywnych bądź obligatoryjnych anaerobów. Największe zróżnicowanie dostrzega się w jelicie grubym ze względu na optymalne do rozwoju warunki: wolniejszą perystaltykę oraz obojętne pH.

Dominującymi są bakterie przynależne do *Firmicutes* oraz *Bacteroidetes*, w mniejszych ilościach występują także *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* i *Cyanobacteria* (2, 5).

U ludzi starszych obserwuje się destabilizację składu mikrobiota. Stosunek *Firmicutes* do *Bacteroidetes* spada, zmniejsza się również liczba komórek bakterii z rodzajów *Bifidobacterium* oraz *Bacteroides* (1). Dominujące stają się gatunki fakultatywnych anaerobów z rodzajów: *Streptococcus* *Staphylococcus* i *Enterococcus* oraz z rodziny *Enterobacteriaceae* (6).

Tysiące lat współistnienia uczyniły mikroorganizmy niezbędnymi dla zdrowia człowieka. Bakterie uczestniczą m.in. w ochronie organizmu przed patogenami. Poprzez kolonizację powierzchni jelita nie pozostawiają miejsca do rozwoju drobnoustrojom chorobotwórczym. Zjawisko to nazywane jest odpornością kolonizacyjną (7). Dodatkowo mikrobiota jelit produkuje substancje przeciwbakteryjne zwane bakteriocynami (8) oraz pobudza organizm gospodarza do syntezy czynników przeciwbakteryjnych AMPs (ang. *Antimicrobial peptides*) tj. defensyn czy lektyn typu C (2). Mikrobiota jelit zapewnia również utrzymanie immunologicznej homeostazy, regulując poziom limfocytów Treg, Th17 oraz stosunek limfocytów Th1/Th2 (1). Bakterie jelitowe zapewniają dodatkowo prawidłowy rozwój układu nerwowego oraz utrzymanie równowagi neurologicznej poprzez stymulację osi mózg-bakterie-jelita i podwzgórze-przysadka-jelita, jak również zapewnienie prawidłowego stężenia noradrenaliny i tryptofanu (2, 9).

Jednakże zasadniczą funkcją mikrobiota jelit jest udział w gospodarce energetycznej organizmu. Bakterie jelitowe umożliwiają przekształcanie składników pokarmowych, takich jak błonnik czy jelitowa mucyna, w inne łatwo przyswajalne substancje, takie jak cukry proste czy krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SFCA, ang. *Short chain fatty acid*) (1, 2, 5). Wpływają na utrzymanie prawidłowej masy ciała organizmu poprzez dostarczenie dodatkowych kalorii z nieprzyswajalnych samodzielnie przez człowieka oligosacharydów oraz poprzez zwiększenie adsorpcji jelit, a także modulacje metabolizmu i apetytu. Dodatkowo, drobnoustroje jelitowe produkują witaminy K, B₁₂, B₆ oraz B₁, kwas foliowy, mają wpływ na recykulację kwasów żółciowych, a także uczestniczą w przekształcaniu leków oraz potencjalnych mutagenów i karcynogenów takich jak heterocykliczne aminy (1, 2). Bakterie zaliczane do mikrobiota jelit posiadają enzymy zwane fitazami. Fitazy rozkładają kwasy fitowe obecne w ziarnach zbóż, uwalniając związane z kwasem minerały, takie jak wapń, magnez czy fosfor czyniąc je dostępne dla gospodarza (10).

Pomimo korzystnego wpływu, jaki drobnoustroje jelitowe wywierają na organizm człowieka, nieprawidłowa dieta zaburza skład i funkcjonowanie mikrobiota jelit, co w dalszej perspektywie prowadzić może do rozwoju stanów chorobowych. Nieprawidłowa dieta pobudzać może drobnoustroje jelitowe do generowania produktów mutagennych, karcynogennych czy genotoksycznych, takich jak: związki fenolowe i indolowe, barwniki azowe czy drugorzędowe kwasy żółciowe (3, 10). Dieta uboga w błonnik, a bogata w mięso i tłuszcz zwierzęcy prowadzi do zwiększonego rozkładu i wydalania kwasów żółciowych, co wiąże się z powstawaniem toksycznego siarkowodoru odpowiedzialnego m.in. za rozwój stanów zapalnych jelita. Przy deficycie węglowodanów w diecie białka stanowią główny substrat energetyczny dla drobnoustrojów jelitowych. Białka rozkładane są przez endopeptydazy i proteazy bakterii takich, jak: *Bacteroides*, *Propionibacterium*, w mniejszym stopniu *Streptococcus*, *Clostridium*, *Bacillus* czy *Staphylococcus*. Produktem przemian są SCFA, BCFA (ang. Branched chain fatty acids), wodór, CO₂, ale także związki potencjalnie karcynogenne: amoniak, związki fenolowe i indolowe (8).

Błonnik pokarmowy

Błonnik pokarmowy, inaczej nazywany włóknem pokarmowym, należy do polisacharydów składających się z co najmniej trzech podjednostek monomerycznych, nieulegających trawieniu ani absorpcji w jelicie cienkim (11). Błonnikiem pokarmowym nazywamy mieszaninę substancji pochodzenia roślinnego. Dzieli się on na frakcję włókna rozpuszczalnego w wodzie, obejmującą pektynę, inulinę, gumy i kleje roślinne oraz frakcję błonnika nierozpuszczanego, tj. hemicelulozę, celulozę, skrobię oraz ligninę (4). Zaleca się aby przyjmować dziennie ok. 25 g błonnika pokarmowego przy diecie 2000 kcal, uzupełniając dietę o pełnoziarniste pieczywo, warzywa i owoce (12).

Obecność błonnika w diecie pełni wiele funkcji: zapobiega rozwojowi schorzeń jelit, cukrzycy typu II oraz nadwadze, pomaga utrzymać stały poziom glukozy we krwi, a także usprawnia funkcjonowanie gospodarki lipidowej (10). Dieta bogata w błonnik pokarmowy, wpływa również na zwiększenie różnorodności bakteryjnej jelita. Związane jest to z faktem, iż polisacharydy nieulegające rozkładowi przez enzymy trawienne człowieka, fermentowane są przez bakterie jelitowe, tj. *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* oraz *Enterobacteria*. Produktem beztlenowej fermentacji są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA ang. Short chain fatty acids): octan, propionian i maślan w stosunku 60:25:15. Głównymi producentami SCFA są bakterie z rodzajów *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus*. Kwasy te pełnią integralną funkcję w utrzymaniu homeostazy immunologicznej, funkcjonując jako cząsteczki sygnałowe łączące ze sobą układ immunologiczny, nerwowy oraz gastryczny (13, 14, 15, 16). SCFA uczestniczą także w zachowaniu ciągłości tkanki nabłonkowej jelit, stanowią bogate źródło energii, zarówno dla bakterii, jak i dla kolonocytów, a także przeciwdziałają rozwojowi chorób, m.in. prowadzą na szlak apoptozy komórki potencjalnie nowotworowe (3, 10, 16). Rodzaj SCFA powstającego w większości zależy od dostarczanego substratu (rodzaju błonnika) oraz dominującego w jelitach rodzaju bakterii, dlatego rodzaj spożywanego pokarmu wpływa znacząco na zdrowie. Błonnik pełni więc funkcję prebiotyku, tj. substancji

nietrawionej przez człowieka, której produkty fermentacji stymulują rozwój bakterii probiotycznych w ludzkich jelitach, wpływając tym samym na zdrowie gospodarza (12).

Skrobia oporna

Termin „skrobia oporna” odnosi się do włókien pochodzenia roślinnego, które nie ulegają rozkładowi przez enzymy amylolytyczne człowieka. Klasyfikuje się ją na cztery typy: skrobi niedostępnej fizycznie (RS1), ziaren skrobi surowej (RS2), skrobi retrogradowanej (RS3) oraz skrobi otrzymywanej chemicznie (RS4). Należy ona więc do włókna pokarmowego. Oporność na rozkład przez enzymy amylolytyczne człowieka zależy od stosunku amylozy do amylopektyny w strukturze skrobi. Skrobia niedostępna fizycznie (RS1) występuje w ścianie komórkowej całych lub częściowo zmielonych ziaren zbóż i w nasionach. Jako, że enzymy amylolytyczne układu pokarmowego człowieka nie rozkładają celulozy, hemicelulozy, ligniny i innych składników roślinnej ściany, RS1 dociera do jelita w postaci niezmienionej. Ziarna skrobi surowej (RS2), występujące w surowych ziemniakach, zbożu czy niedojrzałych bananach nie ulegają rozkładowi amylolytycznemu ze względu na wysoką zawartość w swojej strukturze amylozy skryzalizowanej do formy B (4, 17). Skrobię zretrogradowaną (RS3) stanowi substancja wytrącona z kleiku skrobiowego w procesie retrogradacji (przekształcenia skrobi bezpostaciowej w krystaliczną). RS3 otrzymywana jest podczas gotowania, a następnie chłodzenia, produktów pochodzenia roślinnego, np. ziemniaków. RS4 to skrobia, w której w wyniku modyfikacji chemicznej lub fizycznej tj. prażenia, acetylacji czy oksydacji, zmieniona została struktura usieciowania, przez co dostęp enzymów do łańcuchów został znacznie utrudniony. Skrobia oporna należy do grupy prebiotyków ze względu na swoje prozdrowotne działanie. RS zapobiega m.in. rozwojowi oporności na insulinę, nowotworu okrężnicy oraz wpływa na utrzymanie prawidłowej mikroflory jelit (18). Jednakże wpływ, jaki skrobia wywiera na organizm, zależy od postaci w jakiej jest spożywana (17).

Dieta obfitująca w skrobię oporną wpływa na zwiększenie ilości bakterii o właściwościach amylolytycznych w ludzkich jelitach oraz ma działanie prozdrowotne, jako iż wpływa na produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) (4, 17).

Głównymi gatunkami bakterii rozkładającymi skrobię oporną są: *Ruminococcus bromii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium adolescentis* i *Eubacterium rectale*. Dieta bogata w RS4 prowadzi do zwiększenia ilości *Actinobacteria* (głównie *B. adolescentis*) i *Bacteroidetes* (głównie *Parabacteroides distasonis*) a obniżenia ilości *Firmicutes* (15). Obecność RS2 i RS3 w diecie wpływa na zwiększenie ilości *R. bromii* oraz *E. rectale* (10,18). RS2 i RS3 wpływa także na zwiększenie ilości *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus* w składzie mikrobiota jelit, podnosząc tym samym produkcję SCFA w jelitach. Ma to znaczenie w zapobieganiu rozwojowi chorób nowotworowych jelit, jako że SCFA wpływają na zmniejszenie ilości uszkodzeń DNA w kolonocytach (4).

Stymulacja wzrostu *R. bromii* w jelitach ma duże znaczenie dla mikrobiota jelit, ponieważ bakteria ta odgrywa kluczową rolę w rozkładzie skrobi odpornej, a uwolnione przez nią produkty fermentacji RS stanowią źródło energetyczne dla innych mikroorganizmów. Związane jest to z faktem iż genom *R. bromii* koduje co naj-

mniej 15 amylaz, podczas gdy *E. rectale* posiada ich 13, *B. thetaiotaomicron* 7, a *B. adolescentis* 13. Co ciekawe, jak wykazały badania, monokultura *R. bromii* nie jest w stanie rozłożyć skrobi. Najlepsze rezultaty uzyskano hodując kultury *R. bromii* razem z *B. thetaiotaomicron*, *B. adolescentis* lub *E. rectale*, tj. szczepami występującymi naturalnie w ludzkim jelicie posiadającymi właściwości amylolityczne (18).

Obecność bakterii *B. thetaiotaomicron* pełni wiele funkcji kluczowych w utrzymaniu zdrowia. Między in. poprzez oddziaływanie z receptorem PPAR- γ (ang. Peroxisome proliferator-activated receptor *gamma*) bakteria blokuje eksport podjednostki RelA (ang. V-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A) czynnika Nf- κ B (ang. Nuclearfactor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) z jądra do cytoplazmy zahamowując tym samym inicjację procesów zapalnych. Dodatkowo, wykazano związek między obecnością tej bakterii, a efektywną gospodarką lipidów i cukrów. Pozbawione mikroflory myszy GF (ang. Germ free) zaszczepione wyłącznie *B. thetaiotaomicron* wykazały zwiększoną ekspresję kolipazy, kofaktora lipazy trzustkowej niezbędnego do wydajnej hydrolizy lipidów. Dodatkowo, zwiększyła się ekspresja ko-transportera Na⁺/glukozy, a więc wychwyty glukozy. Oba mechanizmy prawdopodobnie kontrolowane są poprzez oddziaływanie SCFA z receptorem Gpr41 (ang. G protein coupled receptor 41) (2).

Inulina

Inulina zbudowana jest z ok. 50 cząsteczek β -D-fruktofuranozy połączonych wiązaniami β -2,1-glikozydowymi oraz jednej terminalnie umieszczonej cząsteczki D-glukozy. Konfiguracja anomerycznego atomu C2 fruktozy w cząsteczce inuliny czyni ją nierozpuszczalną dla ludzkich enzymów, a tym samym obniża wartość kaloryczną (1,0-2,0 kcal/g). Naturalnie występuje w roślinach takich jak cebula, czosnek, cykorja, karczochy i por (19). Inulina należy do prebiotyków stymulując wzrost prozdrowotnych bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus*. Bakterie te są jednymi z głównych producentów SCFA oraz przeciwdziałają rozwojowi patogenów takich jak *Escherichia coli* czy *Clostridium perfringens* (11,13,19). Dodatkowo, dieta wzbogacona o inulinę stymuluje wzrost *Faecalibacterium prausnitzii* (20). Bakterie te produkują w znacznej ilości maślan oraz wpływają na zahamowanie procesów zapalnych w organizmie. Podejrzewa się, iż *F. prausnitzii* ma silne właściwości immunosupresyjne. Bakteria produkując maślan zwiększa ekspresję przeciwzapalnej IL-10 w makrofagach i komórkach dendrytycznych tkanki śluzowej jelit przy jednoczesnym hamowaniu ekspresji prozapalnych cytokin tj. IFN- γ , IL-12, TNF- α i IL-12. Procesy te w prowadzą do przekierowania limfocytów T odpowiedzi prozapalnej komórkowej w przeciwzapalne limfocyty T regulatorowe (21).

Faecalibacterium prausnitzii stanowi także wartościowy biomarker zdrowia układu gastrycznego. Zmniejszenie ilości tych bakterii wskazuje na rozwój takich schorzeń, jak zespół jelita drażliwego, choroba Crohna oraz zapalenie jelita grubego (21).

Obecność inuliny w diecie zmniejsza także ilość bakterii potencjalnie patogennych, tj. *Clostridium*, *Fusobacterium* czy *Bacteroides*. Oprócz właściwości prebiotycznych inulina wpływa również na prawidłowe funkcjonowanie perystaltyki jelit, zwiększa wchłanianie wapnia i magnezu, zapobiegając rozwojowi osteoporozy (19). Przy puszcza się także, iż spożycie inuliny oraz innych włókien pokarmowych wpływa

na utrzymanie prawidłowej masy ciała. Produkty fermentacji inuliny- SCFA (przede wszystkim maślan) oddziałują z obecnym w komórkach tłuszczowych, makrofagach oraz kolonocytach czynnikiem jądrowym PPAR- γ , który zaangażowany jest w regulację procesów związanych z metabolizmem tłuszczu oraz glukozy (19, 22)

Oligofruktoza

Oligofruktoza należy do nierozpuszczalnych włókien pokarmowych, a także zaliczana jest do prebiotyków. Zbudowana jest z od 2 do 60 jednostek fruktozy połączonej wiązaniami 1,2 β -glikozydowymi. Występuje naturalnie w wielu roślinach takich, jak cebula, cykorja, czosnek, szparagi czy banan. Oligofruktoza jest oporna na glikozydazy występujące w jelicie, podlega natomiast fermentacji bakteryjnej do SCFA, L-mleczanu, CO₂, H₂ oraz innych metabolitów (23). Oligofruktoza, a zwłaszcza krótkołańcuchowe fruktooligosacharydy (scFOS) zaliczane są do prebiotyków, jako że stymulują rozwój *Bifidobacterium*. Bakterie te wykazują silne właściwości immunostymulujące oraz są głównymi producentami SFCA (24, 25). Pozytywny wpływ scFOS na wzrost *Bifidobacterium* wynika z faktu, iż bakterie te posiadają enzym β -fruktozydazę. Hydrolizując wiązania 1,2 β -glikozydowe obecne w scFOS korzystają z oligosacharydów jako substratu energetycznego (25). *Bifidobacterium* odgrywają ważną rolę w utrzymaniu immunologicznej homeostazy w organizmie, stymulują produkcję przeciwciał, aktywują makrofagi oraz posiadają właściwości przeciwnowotworowe (24, 25). Bakterie te są również producentami witamin: K, B₁₂, biotyny, kwasu foliowego oraz tiaminy. Dodatkowo, wraz z bakteriami *Lactobacillus* oraz *Bacteroides* uczestniczą w syntezie drugorzędowych kwasów żółciowych, wpływając tym samym na metabolizm lipidów w ludzkim organizmie (10).

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA)

Ludzkie enzymy nie są w stanie rozłożyć błonnika, tak więc dociera on do okrężnicy w postaci praktycznie nienaruszonej. W okrężnicy włókno pokarmowe i skrobia oporna ulegają beztlenowej fermentacji przez drobnoustroje zdolne do fermentacji cukrów, takie jak: *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Butyrivibrio spp.*, *Roseburia intestinalis* oraz *Eubacterium hallii*. Produktem przemian są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA): octan, propionian i maślan (13).

SCFA pełnią w ludzkim organizmie wiele istotnych cech, m.in. uczestniczą w utrzymaniu masy ciała, regulacji perystaltyki, wspomagają procesy gojenia i regeneracji komórek jelita, obniżając pH środowiska zwiększają wchłanianie jonów sodu, wapnia, żelaza czy magnezu w jelitach, a także wpływają na metabolizm glukozy. Dodatkowo SCFA, stymulując wzrost flory saprofitycznej, hamują rozwój bakterii chorobotwórczych takich jak *E. coli*, *Campylobacter spp.* i *Salmonella spp.*, które konkurują o miejsce kolonizacji (13).

Oddziaływanie między SCFA, a adipocytami, komórkami układu immunologicznego i nerwowego, odbywa się za pośrednictwem białek receptorowych G, m.in. GPR41, GPR43 oraz GPR109A, a także na drodze modyfikacji epigenetycznych białek i DNA (26). SCFA oddziałując ze specyficznymi receptorami, wpływają na utrzymanie homeostazy energetycznej organizmu, przeciwdziałają rozwojowi takich

chorób jak zapalenie jelita grubego, otyłość czy cukrzyca typu II. Dodatkowo maślan posiadający właściwości inhibitora deacetylazy histonów (HDAC) wpływa na epigenetyczną regulację cyklu komórkowego, przeciwdziałając rozwojowi chorób zapalnych oraz nowotworowych jelit (15, 26).

Kwas masłowy

Kwas masłowy stanowi produkt fermentacji polisacharydów pochodzenia roślinnego tj. skrobi opornej (16). Do głównych producentów maślanu zaliczane są bakterie z rodzaju *Clostridium* (cluster XIVa oraz IV) i *Roseburia* oraz gatunek *F. prausnitzii* (6).

Bakterie te posiadają aktywność transferazy butyryloCoA:acetoCoA niezbędnej do przekształcenia butyryloCoA w kwas masłowy podczas fermentacji polisacharydów do SCFA (6,16).

Maślan stanowi główny SCFA uczestniczący w utrzymaniu zdrowia jelit a także jest głównym źródłem energii dla kolonocytów (1). Kwas masłowy oddziałuje z organizmem dwojako: epigenetycznie poprzez wpływ na regulację ekspresji genów zaangażowanych w rozwój procesów zapalnych i karcynogenezę oraz funkcjonując jako ligand receptorów GPR41, GPR43 oraz GPR109A (13, 15, 26). Oddziałując z w/w receptorami maślan pobudza ekspresję PGC-1 α (ang. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 α) w adipocytach oraz wpływa na fosforylację AMPK (ang. Adenosine monophosphate-activated protein *kinase*) w tkance mięśniowej i wątrobie. Procesy te prowadzą do zwiększenia efektywności termogenezy oraz procesów utleniania kwasów tłuszczowych (26).

Kwas masłowy hamuje także rozwój stanów zapalnych. Maślan stymulując acetylację H3 zwiększa ekspresję czynnika transkrypcyjnego Foxp3 (ang. Forkhead box P3), który stymuluje przekształcenie limfocytów T w przeciwwzpalne limfocyty T_{reg} w tkance jelita (26).

Kwas masłowy stanowi jedyny ligand receptora GPR109A występującego na komórkach nabłonkowych okrężnicy i adipocytach. Aktywowany GPR109A stymuluje makrofagi i komórki dendrytyczne do promowania właściwości przeciwwzpalnych. W efekcie pobudzone zostają limfocyty T regulatorowe produkujące IL-10 (26).

Propionian

Kwas propionowy stanowi produkt bakteryjnej fermentacji włókna pokarmowego, głównie inuliny (26). Zaangażowany jest on głównie w utrzymaniu homeostazy energetycznej poprzez oddziaływanie z receptorami GPR43 oraz GPR41 (15, 26, 27).

Oddziałując z GPR43 obecnym na komórkach tkanki tłuszczowej i komórkach endokrynych jelit propionian stymuluje sekrecję hormonów jelitowych PYY (ang. Peptide YY) oraz GLP-1 (Glucagon-like peptide-1), co skutkuje obniżeniem apetytu i spowolnieniem wchłaniania glukozy (26, 28). Dodatkowo, aktywowany GPR43 obecny na komórkach białej tkanki tłuszczowej zahamowuje gromadzenie tłuszczu w adipocytach poprzez supresję ścieżki sygnałowej insuliny (26).

GPR41 ulega ekspresji na komórkach obwodowego układu nerwowego oraz na adipocytach. Ligandami dla GPR41 są maślan oraz propionian. Propionian oddzia-

lując z GPR41 stymuluje sekrecję noradrenaliny pobudzając działanie układu współczulnego na drodze osi mózg-jelita (11), a także pobudza kolonocyty do produkcji PYY oraz GLP-1 (26). Pobudzenie układu współczulnego skutkuje zwiększeniem wydatku energetycznego, m.in. uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów oraz wzmożoną glikogenolizą (26). Dodatkowo pobudzanie GPR41 stymuluje sekrecję leptyny. Substancja ta bierze udział w regulacji zasobów tłuszczowych organizmu, zmniejsza łaknienie oraz stężenie glukozy we krwi (15).

Octan

Octan stanowi produkt fermentacji fruktooligosacharydów oraz inuliny głównie przez *Bifidobacterium* (10, 29, 30, 31). Octan, w przeciwieństwie do propionianu i maślanu metabolizowanych w kolonocytach, ulega metabolizmowi głównie w wątrobie, gdzie włączany jest w procesy utleniania, lipogenezę oraz glukoneogenezę (14).

Główną funkcją kwasu octowego jest immunosupresja, zapobiega on takim schorzeniom jak np. zespół jelita drażliwego. Podczas infekcji bakteryjnej receptory TLR5 (ang. Toll like receptor 5) obecne na makrofagach zostają pobudzone przez białekowe flagelliny. Zaindukowana zostaje produkcja prozapalnych cytokin tj. IL-8. Octan oddziałuje z białkami zaangażowanymi w ścieżki sygnałowe aktywowane poprzez pobudzenie TLR5. Wpływa on na znaczne zmniejszenie produkcji prozapalnych cytokin tj. IL-8 przez makrofagi oraz osłabia rozwój odpowiedzi komórkowej, a także stymuluje proliferację limfocytów T regulatorowych. Dodatkowo, podobnie jak kwas masłowy, posiada aktywność inhibitora deacetylazy histonowej. Octan wzmacnia acetylację α -tubuliny. Białko to jest niezbędne do translokacji czynnika transkrypcyjnego NFAT (ang. Nuclear factor of activated T-cells). NFAT uczestniczy w indukcji ekspresji cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α (ang. Tumor necrosis factor α) czy IFN- γ (ang. Interferon γ) tak więc zablokowanie jego oddziaływania z materiałem genetycznym zahamowuje w znacznym stopniu rozwój procesów zapalnych (30).

Dodatkową funkcją kwasu octowego jest regulacja apetytu. Poprzez aktywację cyklu Krebsa (cykl kwasów trkarboksylowych) octan zmienia ekspresję neuropeptydów, regulując ośrodek apetytu w podwzgórzcu (26).

Z. Karwowska, K. Majchrzak

THE EFFECT OF DIETARY FIBRE ON THE DIVERSITY OF INTESTINAL MICROBIOTA

PIŚMIENNICTWO

1. Olszewska J., Jagusztyn-Krynicka E.K.: Human Microbiome Project – mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. *Post. Mikrobiol.*, 2012; 4: 243-256. – 2. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B.: Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 3: 859-904. – 3. Nowak A., Śliżewska K., Libudzisz Z., Socha J.: Probiotyki – efekty zdrowotne. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2010; 4: 20-36. – 4. Simpson H.L., Campbell B.J.: Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul; 42: 158-79. – 5. Jandhyala S.M., Talukdar

- R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Nageshwar Reddy D.: Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.*, 2015; 21: 8787-803. – 6. Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Petito V., Gasbarrini A.: Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut Pathog.* 2013; doi: 10.1186/1757-4749-5-23. – 7. Szczyżek E.M.: Diagnostyka bakteriologiczna. Wyd. PWN SA, Warszawa; 2005; 205-206. – 8. Nowak A., Libudzisz Z.: Karcynogenna aktywność mikroorganizmów jelitowych. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2008; 6: 25-39. – 9. Andersson U., Tracey K. J.: *Reflex Principles of Immunological Homeostasis*. Annual Review of Immunology 2012; 30: 313-35. – 10. Conlon M.A., Bird A.R.: The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014; 7: 17-44.
11. Graf D., Di Cagno R., Fåk F., Flint H.J., Nyman M., Saarela M., Watzl B.: Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 2015; 26: 10.3402. – 12. Slavin J.: Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients* 2013; 5: 1417-1435. – 13. Kuczyńska B., Wasilewska A., Biczysko M., Banasiewicz T., Drews M.: Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – mechanizmy działania, potencjalne zastosowania kliniczne oraz zalecenia dietetyczne. *Nowiny Lekarskie*, 2011; 80: 299-304. – 14. Vangaveti V.N., Rush C., Thomas L., Rasalam R.R., Malabu U.H., McCoombe S.G., Kennedy R.L.: Short-chain fatty acids increase expression and secretion of stromal cell-derived factor-1 in mouse and human pre-adipocytes. *Hormones (Athens)*, 2014; 13: 532-42. – 15. Inoue D., Tsujimoto G., Kimura I.: Regulation of Energy Homeostasis by GPR41. *Front Endocrinol. (Lausanne)*, 2014; 5: 81. doi: 10.3389. – 16. Vital M., Howe A.C., Tiedje J.M.: Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analysing (meta) genomic data. *MBio*. 2014; 5: e00889. doi:10.1128/mBio.00889-14. – 17. Conlon M.A., Bird A.R.: The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014; 7: 17-44. – 18. Ze X., Duncan S.H., Louis P., Flint H.J.: *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J.* 2012; 6: 1535-1543. – 19. Miremadi, F., Shah, N. P.: Applications of inulin and probiotics in health and nutrition. *International Food Research Journal* 2012; 19: 1337-1350. – 20. Ramirez-Farias C., Slezak K., Fuller Z., Duncan A., Holtrop G., Louis P.: Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of Bifidobacterium adolescentis and Faecalibacterium prausnitzii. *Br. J. Nutr.* 2009; 101: 541-50.
21. Miquel S., Martín R., Rossi O., Bermúdez-Humarán L.G., Chatel J.M., Sokol H., Thomas M., Wells J.M., Langella P.: Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013; 16: 255-61. – 22. Miquel S., Martín R., Rossi O., Bermúdez-Humarán L.G., Chatel J.M., Sokol H., Thomas M., Wells J.M., Langella P.: Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013; 16: 255-61. – 23. Vangaveti V.N., Rush C., Thomas L., Rasalam R.R., Malabu U.H., McCoombe S.G., Kennedy R.L.: Short-chain fatty acids increase expression and secretion of stromal cell-derived factor-1 in mouse and human pre-adipocytes. *Hormones (Athens)*, 2014; 13: 532-42. – 24. Sabater-Molina M., Larqué E., Torrella F., Zamora S.: Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *J. Physiol. Biochem.* 2009; 65: 315. – 25. Bornet R.J.F., Meflah K., Menanteau J.: Enhancement of gut immune functions by short-chain fructooligosaccharides and reduction of colon cancer risk. *Bioscience Microflora*, 2002; 21: 55-62. – 26. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I.: Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015; 7: 2839-49. – 27. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D., Vinera J., Zitoun C., Duchampat A., Bäckhed F., Mithieux G.: Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014; 156: 84-96. – 28. Ezcurra M., Reimann F., Gribble F.M., Emery E.: Molecular mechanisms of incretin hormone secretion. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13: 922-927. – 29. Fukuda S., Toh H., Hase K., Oshima K., Nakanishi Y., Yoshimura K., Tobe T., Clarke J.M., Topping D.L., Suzuki T., Taylor T.D., Itoh K., Kikuchi J., Morita H., Hattori M., Ohno H.: Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011; 469: 543-7. – 30. Arpaia N.: Keeping peace with the microbiome: acetate dampens inflammatory cytokine production in intestinal epithelial cells. *Immunol. Cell. Biol.*, 2014; 92: 561-2.
31. MeyervD., Stasse-Wolthuis M.: The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2009; 63: 1277-1289.