

Slike i tablice koje pobliže objašnjavaju metabolomski pristup u funkciji otkrivanja metabolita crijevne mikrobiote koji utječu na zdravlje ljudi

Simonelli, Matteo

Supplement / Prilog

Publication year / Godina izdavanja: **2023**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:442501>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Mattea Simonelli

METABOLOMSKI PRISTUP U FUNKCIJI OTKRIVANJA
METABOLITA CRIJEVNE MIKROBIOTE KOJI UTJEČU NA
ZDRAVLJE LJUDI

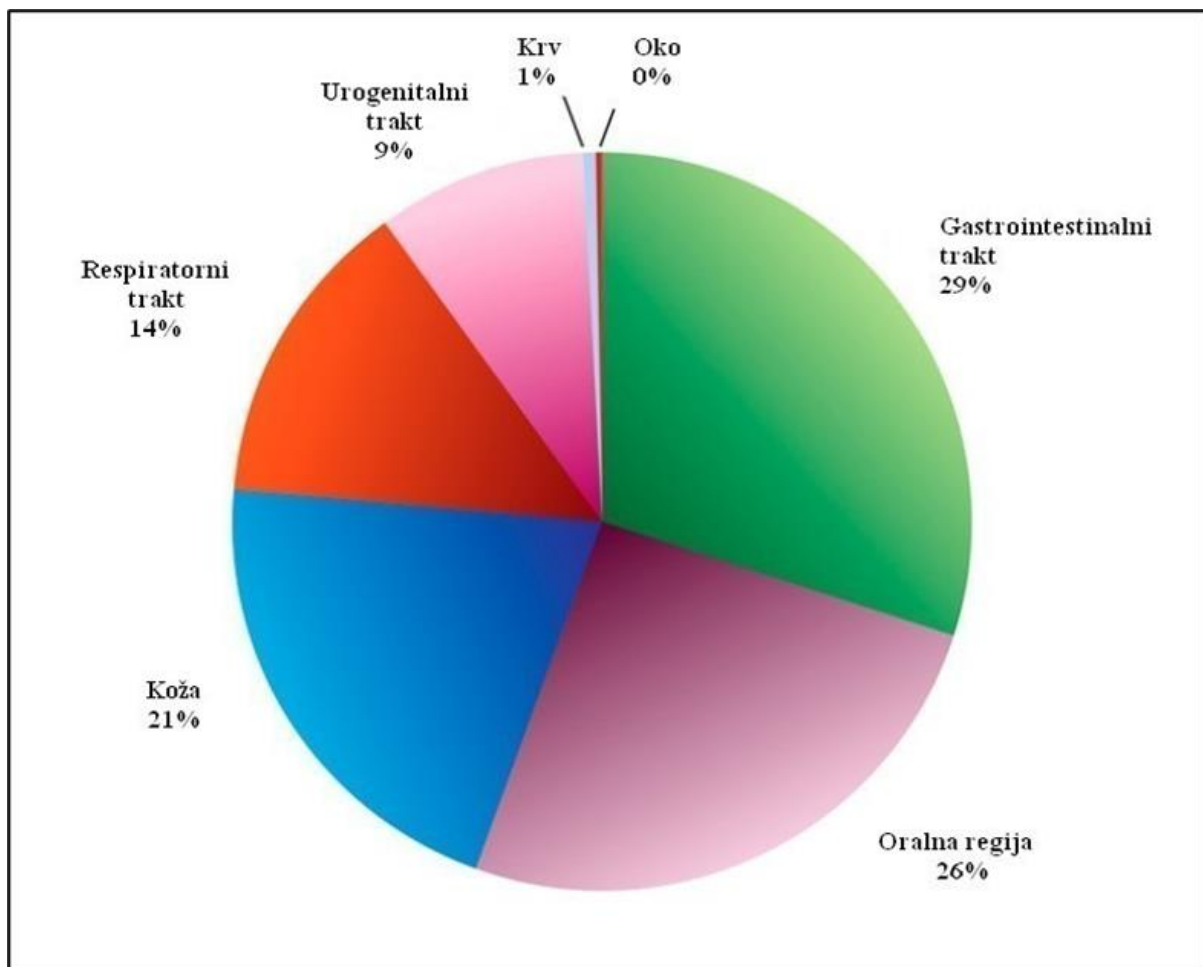
Završni rad

Rijeka, rujan, 2023.

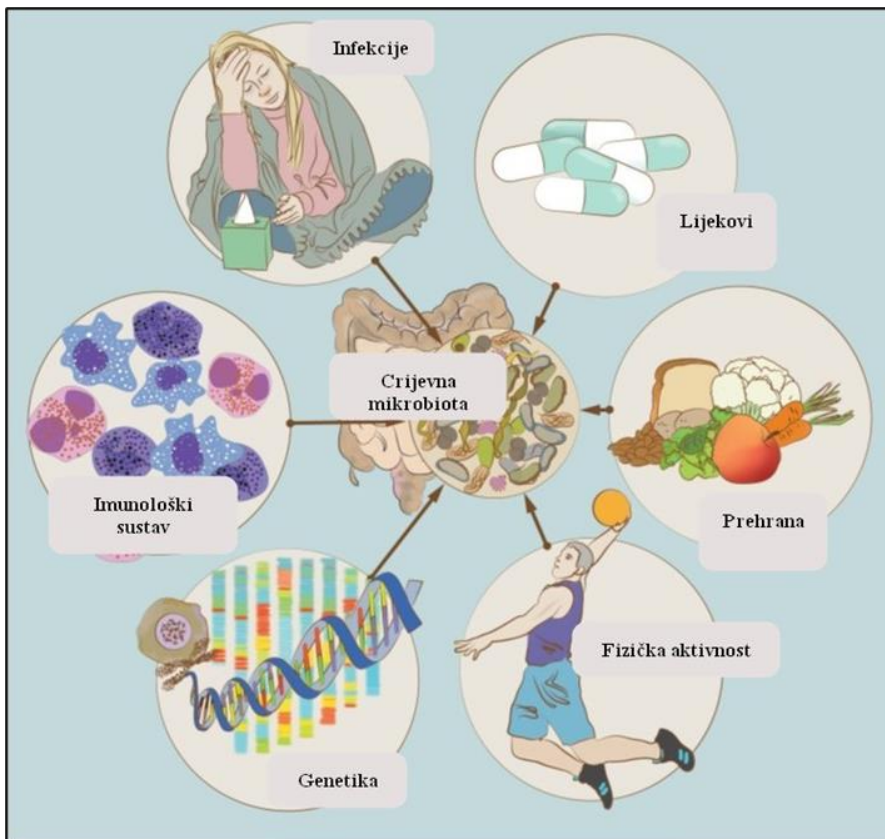
Sadržaj

Slika 1.	III
Slika 2.	IV
Slika 3.	IV
Slika 4.	V
Slika 5.	VI
Slika 6.	VII
Slika 7.	VIII
Slika 8.	VIII
Slika 9.	IX
Slika 10.	X
Slika 11.	XI
Slika 12.	XII
Tablica 1.	XIII
Tablica 2.	XVI
Tablica 3.	XVII

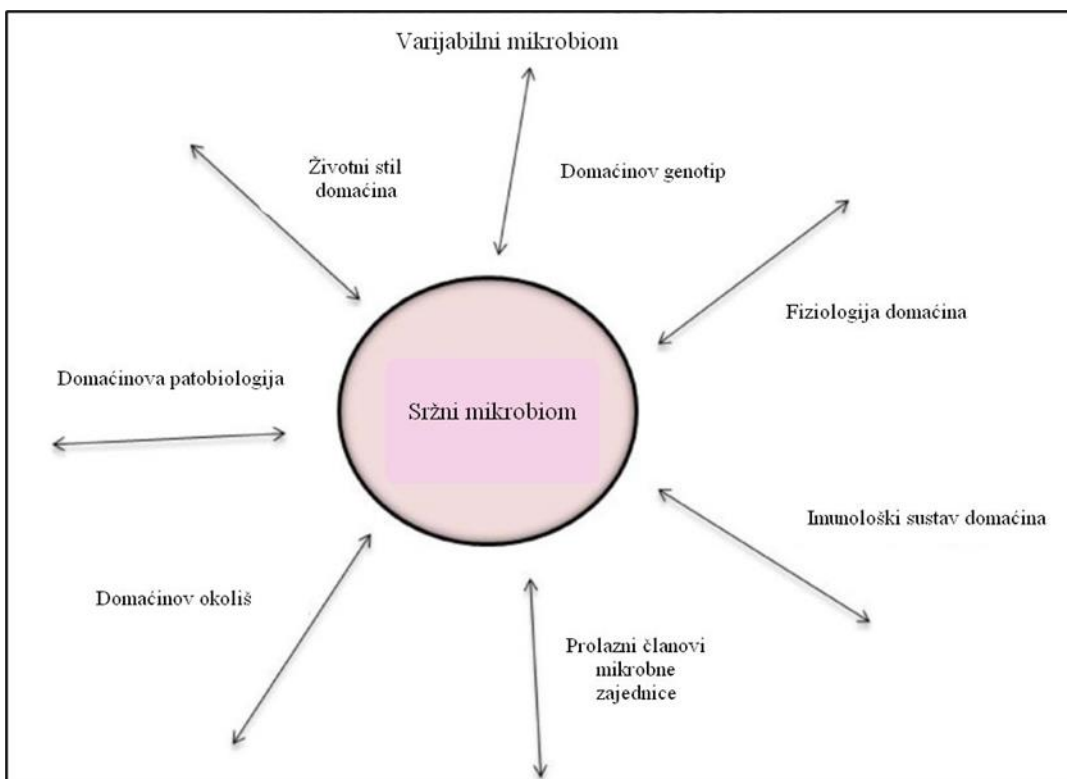
9. Prilog



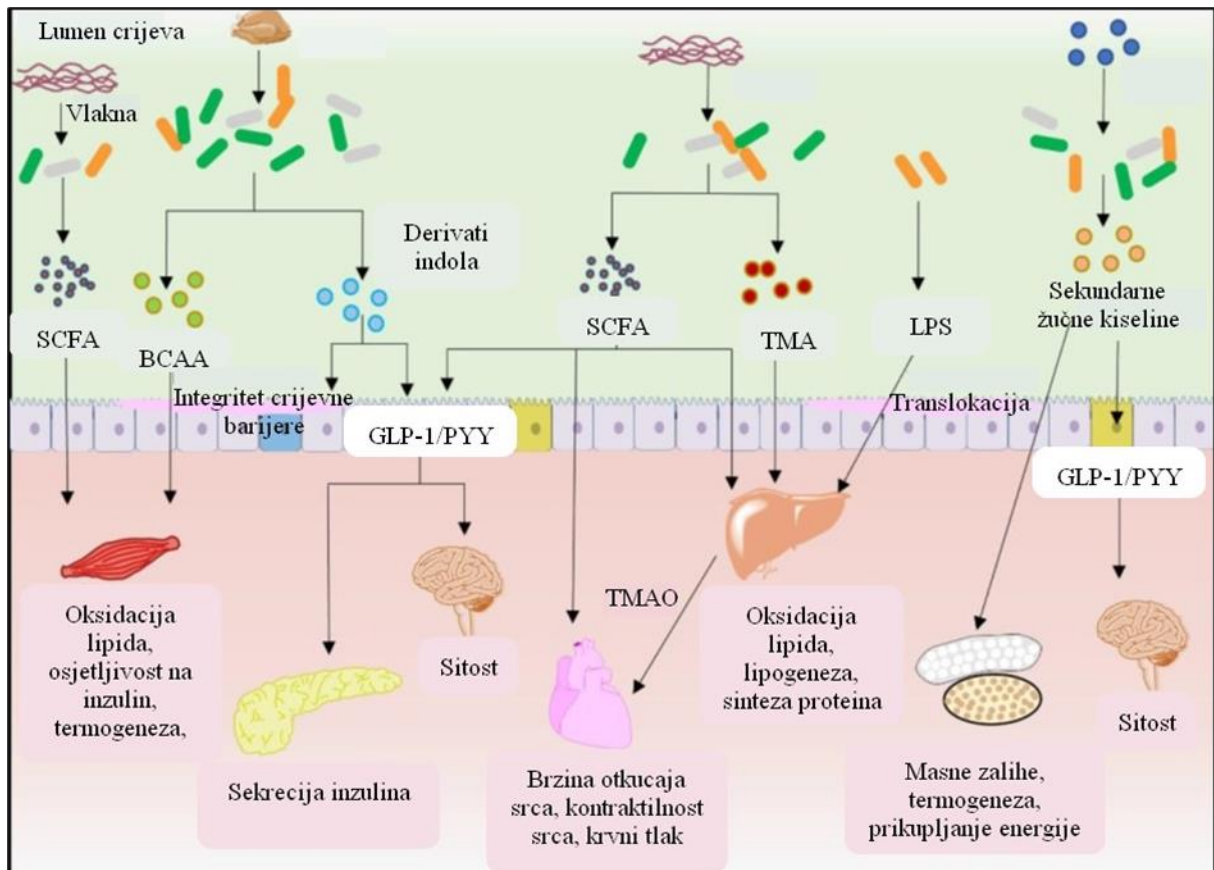
Slika 1. Distribucija bakterija po različitim regijama ljudskoga tijela (37).



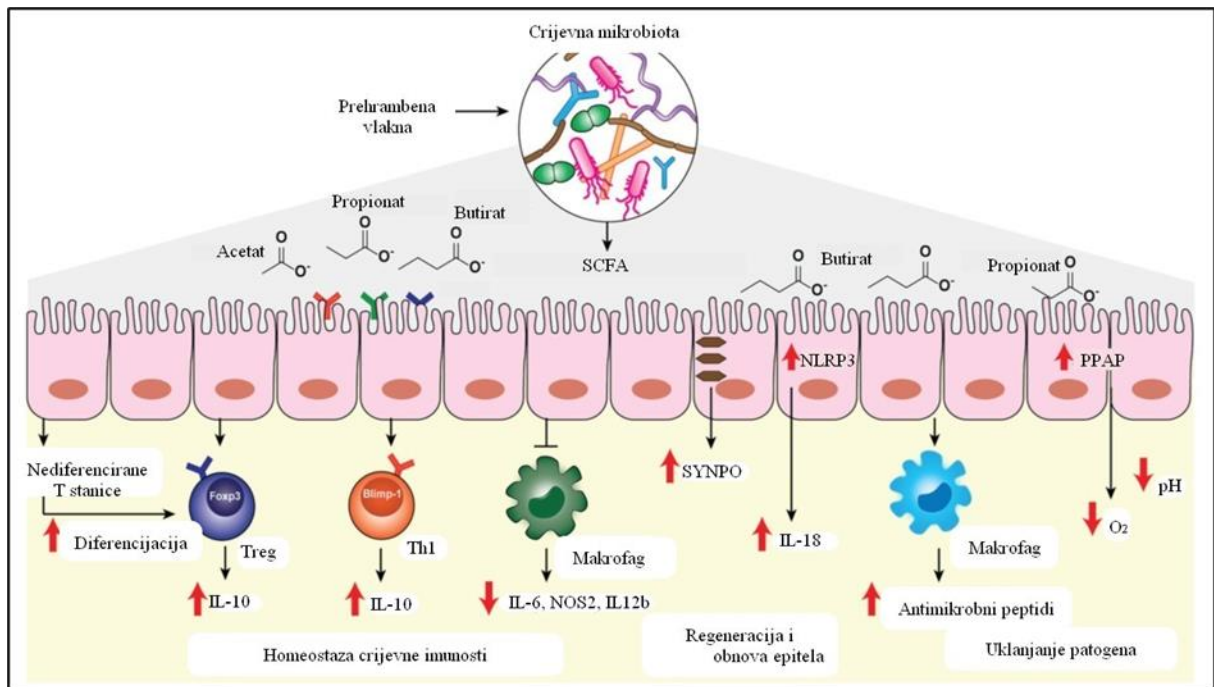
Slika 2. Čimbenici koji utječu na sastav i brojnost mikroorganizama u crijevima (39).



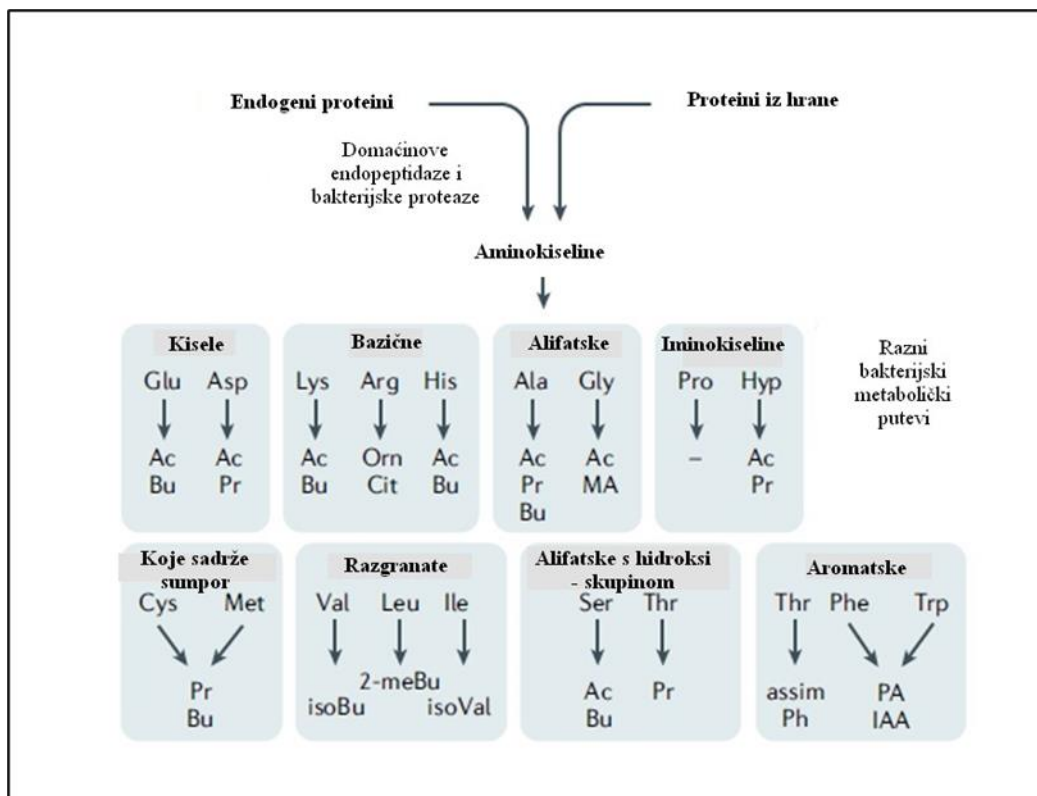
Slika 3. Prikaz crijevnog mikrobioma ljudi koji se sastoji od dvije komponente: (1) sržnog mikrobioma (zajedničkog svim pojedincima) i (2) varijabilnog mikrobioma (jedinствен za svakog pojedinca te je pod utjecajem različitih čimbenika) (33).



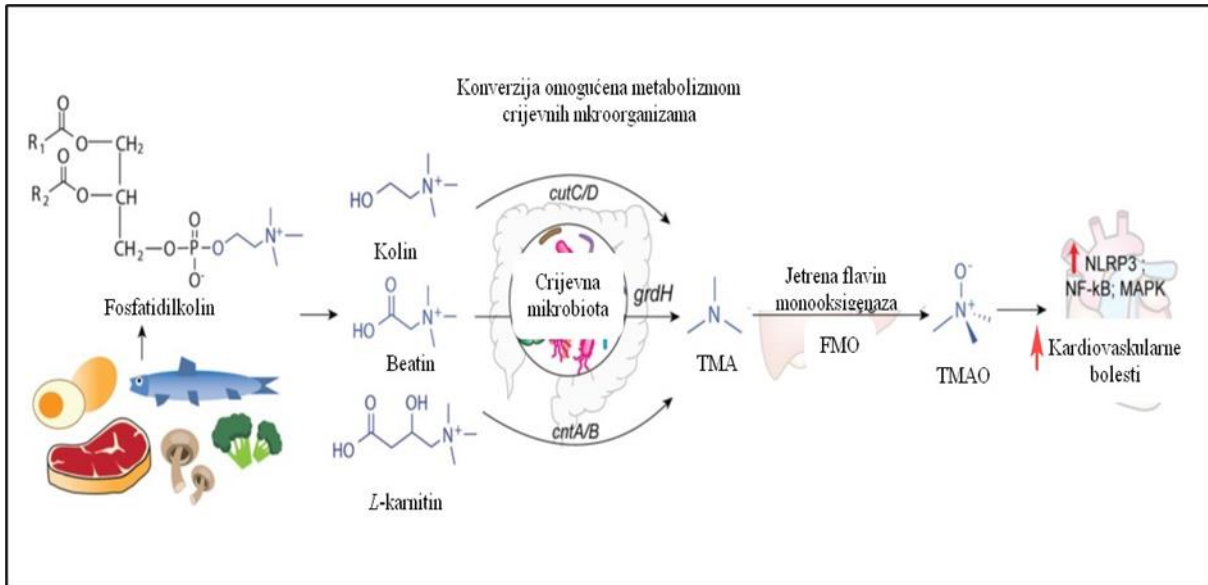
Slika 4. Pregled učinaka metabolita i ko-metabolita crijevne mikrobiote i čovjeka na fiziološke procese u tijelu domaćina, kao što su to regulacija metabolizma lipida, proteina i glukoze, regulacija termogeneze, regulacija sitosti lučenjem glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i peptida YY (PYY), utjecaj na pokretljivost organa (mišići i srce), sintezu i izlučivanje inzulina te osjetljivost na inzulin (72).



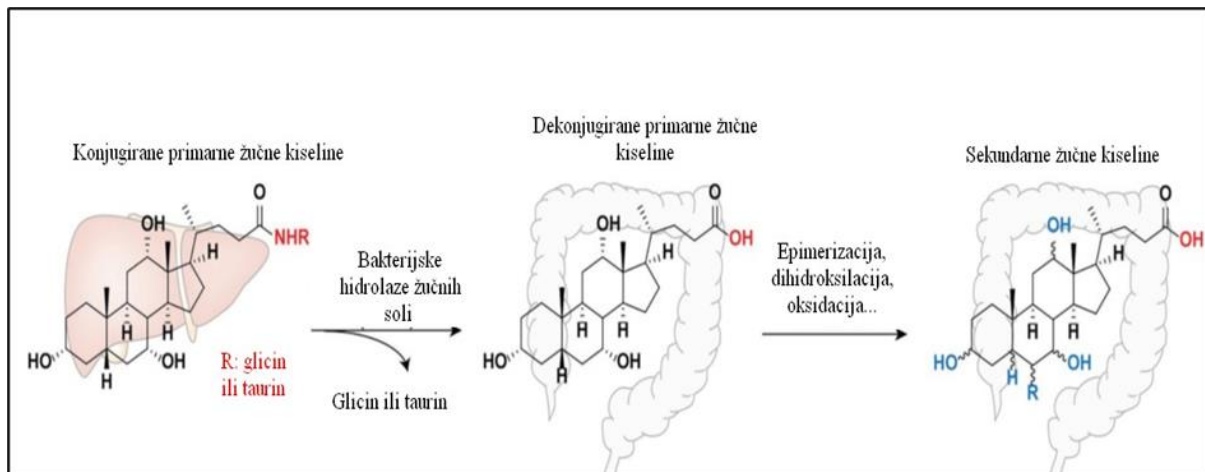
Slika 5. Kratkolančane masne kiseline (SCFA) nastale bakterijskom fermentacijom prehrambenih vlakana sudjeluju u održavanju homeostaze crijevne imunosti, obnovi epitela crijeva i uklanjanju patogenih mikroorganizama (40).



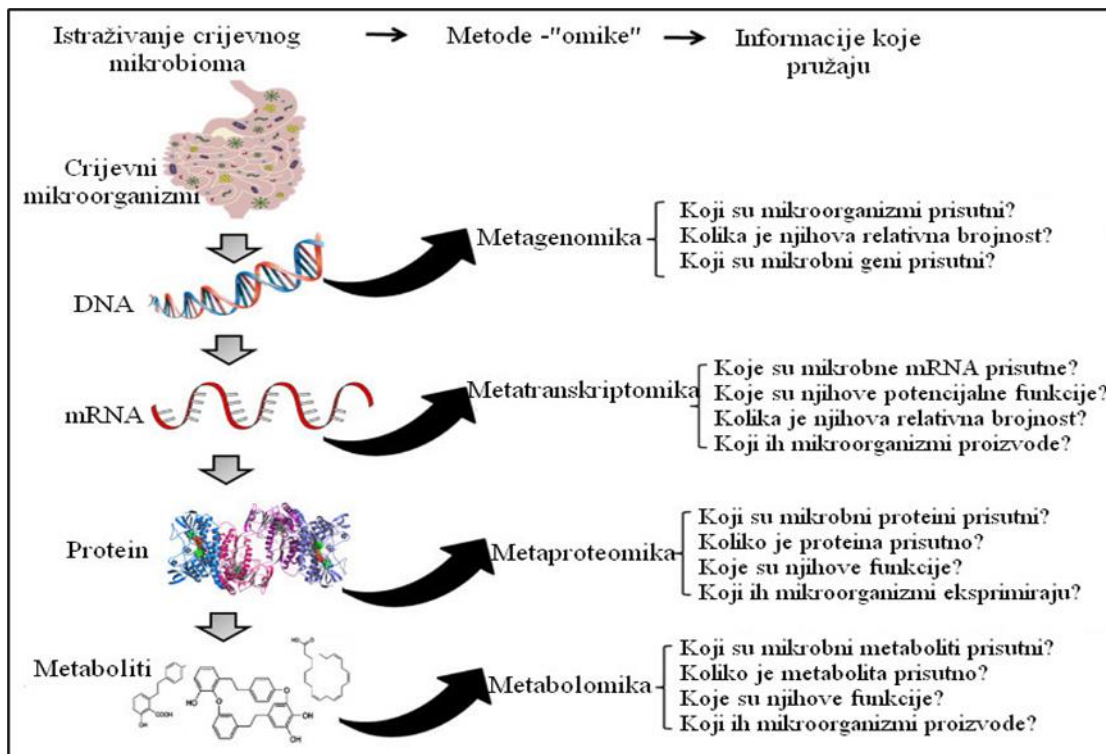
Slika 6. Metaboliti aminokiselina nastali kao produkti metabolizma crijevnih bakterija. Glutamin (Glu), lizin (Lys), arginin (Arg), histidin (His), alanin (Ala), glicin (Gly), prolin (Pro), hidroksiprolin (Hyp), cistein (Cys), metionin (Met), valin (Val), leucin (Leu), izoleucin (Ile), serin (Ser), treonin (Thr), fenilalanin (Phe), triptofan (Trp), acetat (Ac), propionat (Pr), butirat (Bu), ornitin (Orn), citrulin (Cit), metilamin (MA), izobutirat (isoBu), 2-metilbutirat (2-meBu), izovalerat (isoVal), asimilacijski metabolizam (assim), fenolni spojevi (Ph), fenilacetat (PA), indolacetat (IAA) (38).



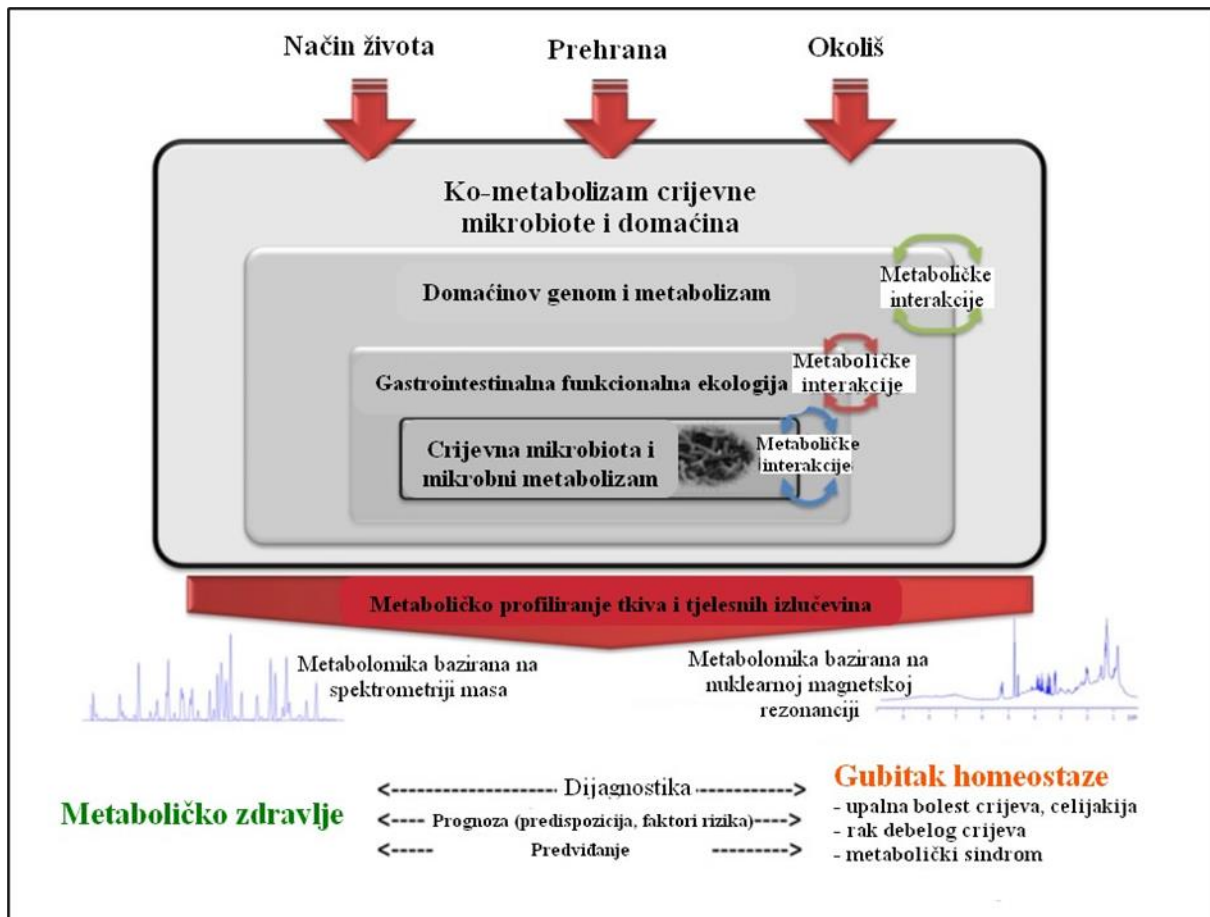
Slika 7. Uloga crijevne mikrobiote u nastanku trimetilamina (TMA) iz prehrambenog fosfatidilkolina i oksidacija TMA u jetri do trimetilamin-*N*-oksida (TMAO) koji ima negativan utjecaj na zdravlje kardiovaskularnog sustava (40).



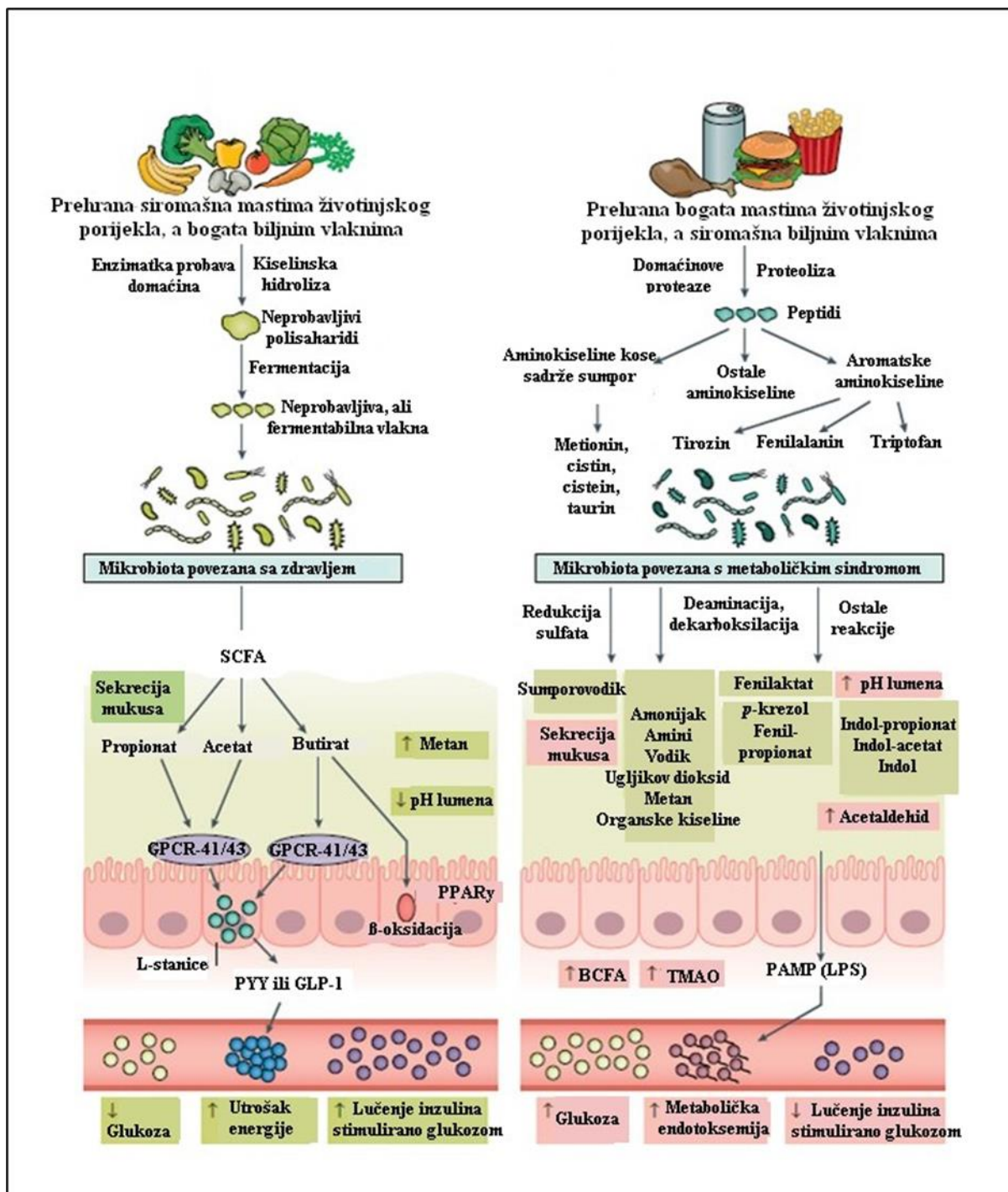
Slika 8. Uloga crijevne mikrobiote u sintezi sekundarnih žučnih kiselina (40).



Slika 9. Pregled -„omika“ i informacija koje pružaju (113).

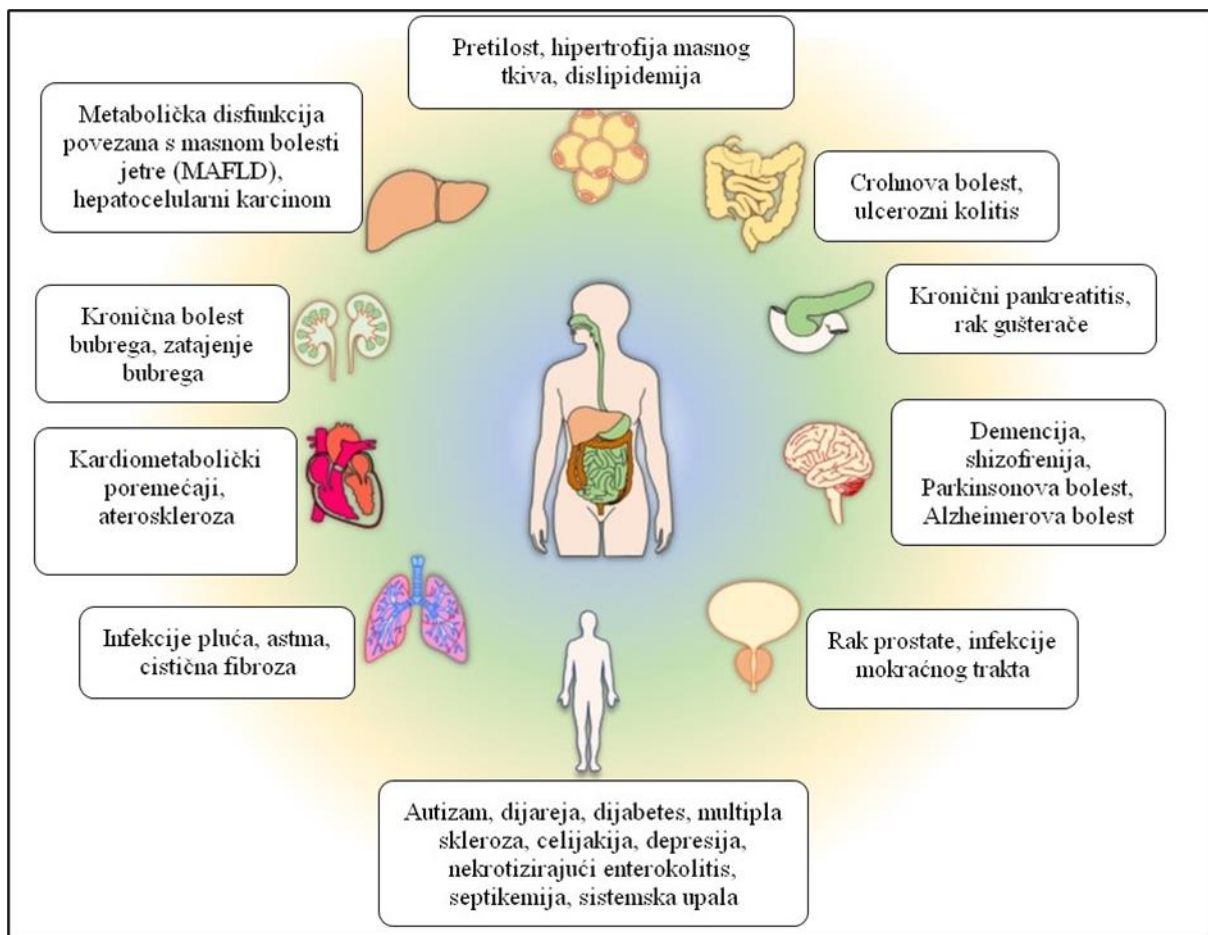


Slika 10. Prikaz utjecaja načina života, prehrane i okoliša čovjeka na crijevnu mikrobiotu i metabolite koje proizvodi, te primjena metabolomike u profiliranju metabolita i u održavanju zdravlja (75).



Slika 11. Utjecaj prehrane na sastav mikroorganizama crijevne mikrobiote i njihov metabolizam. Prehrana bogata biljnim vlaknima, a siromašna proteinima i mastima životinjskog porijekla pomaže u održavanju mikrobiote povezane sa zdravljem. Neprobavljive, ali fermentabilne polisaharide mikrobiota debelog crijeva fermentira i time proizvodi niz metabolita koji povoljno utječu na zdravlje crijeva. Kratkolančane masnih kiselina (SCFA) osiguravaju dodatni izvor energije za kolonocite i sižavaju pH lumena crijeva, mogu se vezati i na receptor spregnut G-proteinom (GPCR-41 GPCR-43), koji se eksprimiraju na enteroendokrinim L-stanicama, i naknadno induciraju izlučivanje glukagonu sličnog peptida 1

(GLP-1) i peptida YY (PYY) koji pridonose povećanoj potrošnji energije, smanjenom unosu hrane i poboljšanju metabolizam glukoze i lučenju inzulina. Prehrana bogata proteinima i mastima životinjskog porijekla dovodi do disbioze. Smanjena produkcija SCFA dovodi do smanjene ekspresije hormona koje izlučuju L-stanice. Proteini uneseni hranom prevode se do aminokiselina i kratkih peptida, koji podliježu bakterijskoj fermentaciji čime nastaju masne kiseline razgranatog lanca (BCFA), organske kiseline i niz štetnih produkata kao što su to neki plinovi i derivati indola. Ovakvo metaboličko okruženje dovodi do oslabljene funkcije crijevne barijere, sistemske upale niskog supnja i metaboličkih poremećaja (19).



Slika 12. Kronične bolesti izravno ili neizravno povezane s funkcionalnošću crijevne mikrobiote (11).

Tablica 1. Prikaz čestih produkata crijevne mikrobiote, bakterijskih taksona koje sudjeluju u njihovoj produkciji, porijekla i učinaka na zdravlje čovjeka pojedinih skupina metabolita (24, 71, 72, 76).

Skupina metabolita	Specifični metaboliti	Bakterijski taksoni	Porijeklo metabolita	Učinci na zdravlje
Masne kiseline kratkoga lanca (SCFA)	Acetat, propionat, butirat	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	Mikrobna fermentacija neprobavljivih oligosaharida, prehrambenih biljnih polisaharida ili vlakna, neprobavljenih proteina i mucina	Poticanje sinteze kolesterola (acetat), regulacija glukoneogeneze (propionat), izvor energije za kolonocite (butirat), regulacija apetita, ekstrakcije energije i integriteta crijevne barijere
Metilamini i produkti nastali degradacijom kolina	Metilamin, dimetilamin, dimetilglicin, trimetilamin, trimetilamin- <i>N</i> -oksid	<i>Clostridium</i> , <i>Proteus</i> , <i>Shigella</i> , <i>Aerobacter</i> <i>Citrobacter</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Desulfitobacterium</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Yokenella</i> , <i>Providencia</i> , <i>Anaerococcus</i>	Produkti bakterijskog metabolizma iz prekursora (kolin, fosfatidilkolin, <i>L</i> -karnitin), oksidacijom u jetri (trimetilamin- <i>N</i> -oksid)	Inhibicija sinteze žučnih kiselina, poticanje upale i tromboze, pridonosi razvoju kardiovaskularnih bolesti
Sekundarne žučne kiseline	Kolna kiselina, hioholna kiselina, deoksikolna kiselina, kenodeoksikolna kiselina, hiodeoksikolna kiselina, ursodeoksikolna kiselina, glikokolna kiselina, glikodeoksikolna kiselina, glikokenodeoksikolna kiselina, tauroholna kiselina, taurohioholna kiselina, taurodeoksikolna kiselina, taurokenoksikolna kiselina	<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Escherichia</i>	Širokim rasponom reakcija bakterijskog metabolizma kao što je dekonjugacija (hidroliza konjugata žučnih soli u slobodne žučne kiseline), dehidroksilacija, oksidacija (dehidrogenacija) i sulfatizacija, što rezultira stvaranjem sekundarnih i	Olakšavaju apsorpciju lipida i vitamina, regulacija sastava crijevne mikrobiote, crijevnih hormona, crijevnog imuniteta, održavanje homeostaze crijevnih elektrolita i tekućine, uloga u održavanju pokretljivosti crijeva, održavanje homeostaze lipida, glukoze i

			tercijarnih žučnih kiselina	aminokiselina, potencijalna uloga u nastanku raka debelog crijeva
Derivati triptofana i indola	Indol-3-propionska kiselina, indol octena kiselina, indol-3- acetamid, indol- pirogroždana kiselina, indoksil-sumporna kiselina, indol, serotonin	<i>Clostridium sporogenes</i>	Bakterijski metabolizam aminokiseline triptofan	Utjecaj na stvaranje spora crijevnih mikroba i stvaranje biofilma, regulacija funkcije crijevne barijere, lučenja crijevnih hormona, pokretljivosti crijeva, sustavnog imunološkog odgovora, ima antioksidativna i protuupalna svojstva
Vitamini	B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niacin), B5 (pantotenska kiselina), B6 (piridoksin), B8 (biotin), B9 (folna kiselina), B12 (kobalamin), K	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>Infantis</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> subsp. <i>Longum</i> <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , Komenzalni Lactobacilli, <i>Bacillus subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> , Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria	Bakterijski metabolizam, sintezom <i>de novo</i>	Važni kofaktori i koenzimi u nekoliko metaboličkih putova, uloga u održavanju homeostaze imunološkog sustava
Organske kiseline	benzoat, hipurat, fenilacetat, fenilpropionat, hidroksibenzoat, hidroksifenilacetat, hidroksifenilpropionat 3,4- dihidroksifenilpropiona t, D-laktat	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Lactobacillus</i>	Bakterijski metabolizam polifenola, neasimiliranih aminokiselina ili ugljikohidrata iz prehrane domaćina	Povezanost s hipertenzijom i pretiulošću, karcinom debelog crijeva i autizmom kod djece

Lipidi	Konjugirane masne kiseline, kolesterol, fosfatidilkolini, trigliceridi, lipopolisaharidi, glicerol	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Clostridium</i> Gram-negativne bakterije (lipopolisaharidi)	Hidroksilacijom pomoću bakterijskih lipaza iz neprobavljenih i neapsorbiranih glicerida čime nastaju glicerol i slobodne masne kiseline, koje se prevode u niz produkata pomoću oksidoreduktaze ovisne o NAD+	Izazivanje sustavne upale (lipopolisaharidi, regulacija hiperinzulinemije, imunološkog sustava i profila lipoproteina (konjugirane masne kiseline), prekursor u sintezi žučnih kiselina (kolesterol)
Plinovi	H ₂ S (sumporovodik), H ₂ (vodik), CO ₂ (ugljičkov dioksid), CH ₄ (metan), NO (dušikov monoksid)		Bakterijskom fermentacijom sastojaka hrane	Usporavanje pokretljivosti crijeva (metan), regulacija upale crijeva, motiliteta, epitelne sekrecije i osjetljivosti na infekcije (sumporovodik), posredovanje u zaštiti želučane sluznice i regulacija protoka krvi kroz sluznicu (dušikov monoksid)

Tablica 2. Prikaz sinteze primarnih i sekundarnih žučnih kiselina ko-metabolizmom između domaćina i članova crijevne mikrobiote (38).

Klasa žučnih kiselina	Kako nastaju	Specifični produkti
Primarne žučne kiseline	Sintetizirane u jetri iz kolesterola nakon čega slijedi konjugacija s taurinom ili glicinom	Kolna i kenodeoksikolna kiselina
Sekundarne žučne kiseline	Mikrobna dekonjugacija primarnih i sekundarnih žučnih kiselina pomoću hidrolaza žučnih soli	Nekonjugirani slobodni oblici primarnih i sekundarnih žučnih kiselina
	Mikrobiotom posredovana konjugacija s fenilalaninom, tirozinom ili leucinom	Fenilalanokolna kiselina, tirozokolna kiselina, leuokolna kiselina
	Mikrobna $7\alpha/\beta$ -dehidroksilacija primarnih žučnih kiselina	Deoksikolna kiselina i litokolna kiselina
	Mikrobna $3\alpha/\beta$ -epimerizacija primarnih ili sekundarnih žučnih kiselina	Izo-žučne kiseline
	Mikrobna $5\beta/\alpha$ -epimerizacija primarnih i sekundarnih žučnih kiselina	Alo-žučne kiseline
	Mikrobna $7\alpha/\beta$ -epimerizacija kenodeoksikolne kiseline	Ursodeoksikolna kiselina
	Mikrobna 6β -epimerizacija i 7β -dehidroksilacija β -murikolne kiseline	Hiodeoksikolna kiselina
	Mikrobna oksidacija primarnih i sekundarnih žučnih kiselina na C3, C7 i C12 atimima	Okso-žučne kiseline ili keto-žučne kiseline

Tablica 3. Prikaz metabolita i ko-metabolita crijevne mikrobiote i domaćina koji služe kao potencijalni biljezi određenih bolesti, te metode u metabolici kojima se mogu identificirati i kvantificirati. (71, 72, 76, 177-184).

Bolest	Vrsta uzorka	Mikrobni metaboliti i ko-metaboliti povezani s bolešću	Analitička tehnika
Cistična fibroza	Kondenzat izdahnutog zraka, feces	C5-C16 ugljikovodici, <i>N</i> -metil-2-metil propil etanol, metanol, acetat, propan-2-ol, propan-1-ol, laktat, dimetilsulfid i aceton, povećan udio kratkolančanih masnih kiselina	¹ H-NMR, GC-MS
Upalna bolest crijeva (IBD)	Feces, urin	Kratkolančane masne kiseline i njihovi derivati (alkoholi, esteri i razgranati derivati propanske i butanske kiseline), produkti metabolizma proteina (indol, fenol, <i>p</i> -krezol), aminokiseline (tirozin, triptofan, fenilalanin, izoleucin, leucin, lizin), aldehidi, ketoni, spojevi sumpora, hipurat, dopamin, kadaverin i taurin	¹ H-NMR, GC-MS, FT-MS
Celijakija	Feces, urin, serum	Etanol, acetoacetat, etil-acetat, oktil-acetat, glukoza, 3-hidroksimaslačna kiselina, indoksil sulfat, <i>m</i> -hidroksifenil-propionska kiselina, fenil acetil glicin, okt-1-en-3-ol, propan-1-ol, aminokiseline (prolin, metionin, histidin, triptofan, izoleucin, asparagin, valin), kolin, laktat, metilamin, 4-metilheksan-2-on, kreatinin i piruvat	GC-MS, ¹ H-NMR

Metabolički poremećaji	Feces, urin, serum	Glutamin, C3 i C5 karnitin, slobodne masne kiseline, aromatske aminokiseline, aminokiseline razgranatog lanca, hipurat, 4-hidroksilfeniloctena kiselina, Fenil acetil glicin, primarne žučne kiseline, sekundarne žučne kiseline, alkoholi (etanol, butan-1-ol), esteri (etil-propanoat, metil-pentanoat, metil-acetat), 4-metilpentan-2-on	¹ H-NMR, GC-MS, LC-MS
Kardiovaskularne bolesti	Urin, plazma, feces	Metilamin, dimetilamin, dimetilglicin, trimetilamin, trimetilamin- <i>N</i> -Oksid, klorogenične kiseline, mravlja kiselina, žučne kiseline	GC-MS, NMR
Neurodegenerativne bolesti	Feces, serum	serotonin, katekolamini i gama- aminomaslačna kiselina, dopamin, triptofan-nikotinska kiselina, indolepiruvat, <i>p</i> -krezol etilsulfat, žučne kiseline, plinoviti produkti, derivati triptofana i indola	LC-MS, GC-MS