

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: **2024-08-09**



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

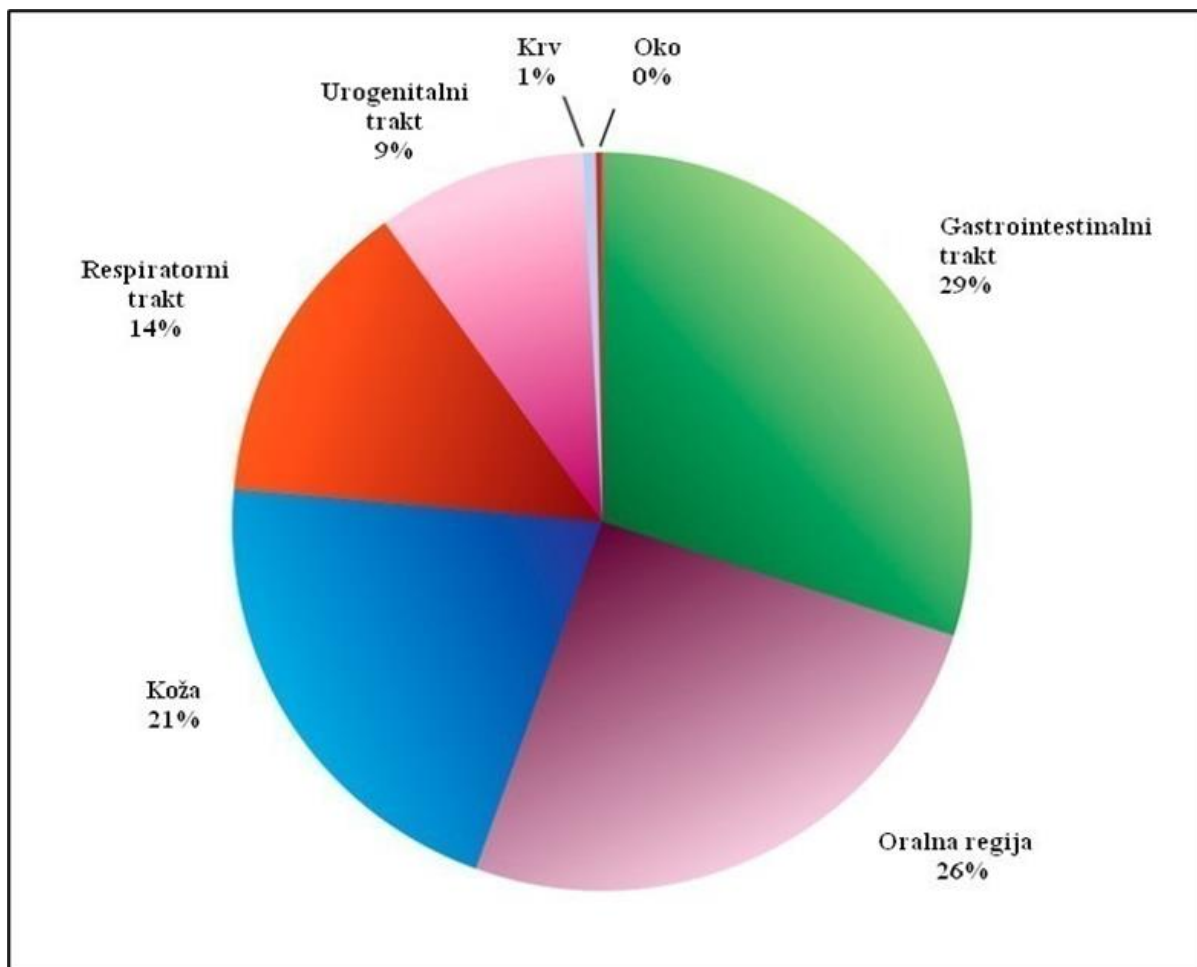
Završni rad

Rijeka, rujan, 2023.

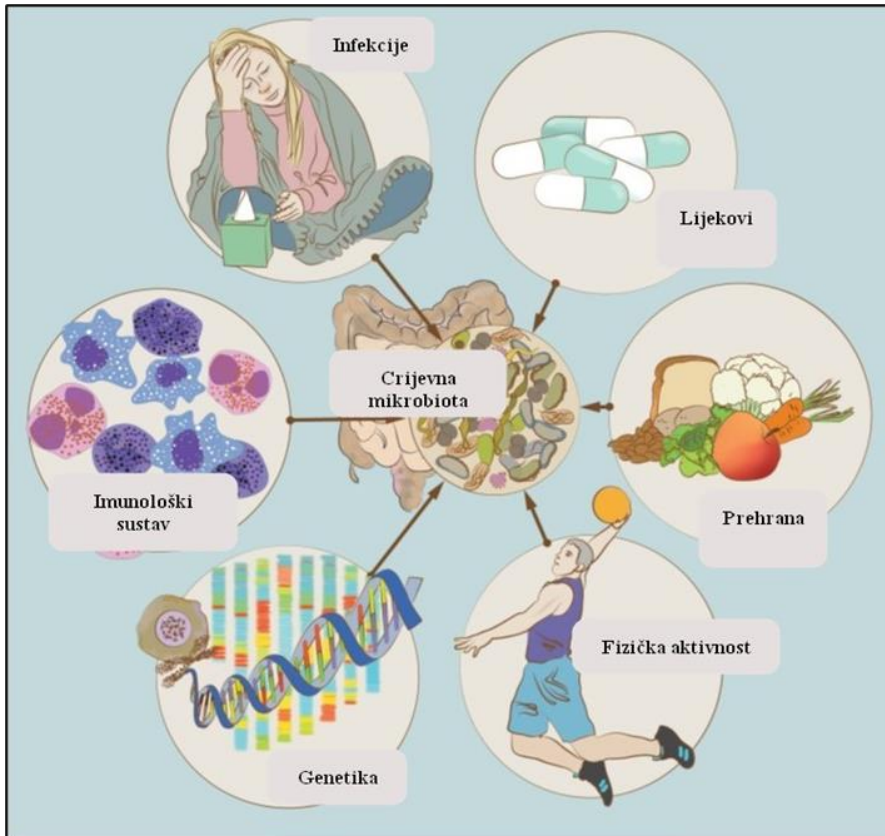
Sadržaj

| | |
|-------------------------|------|
| 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 |

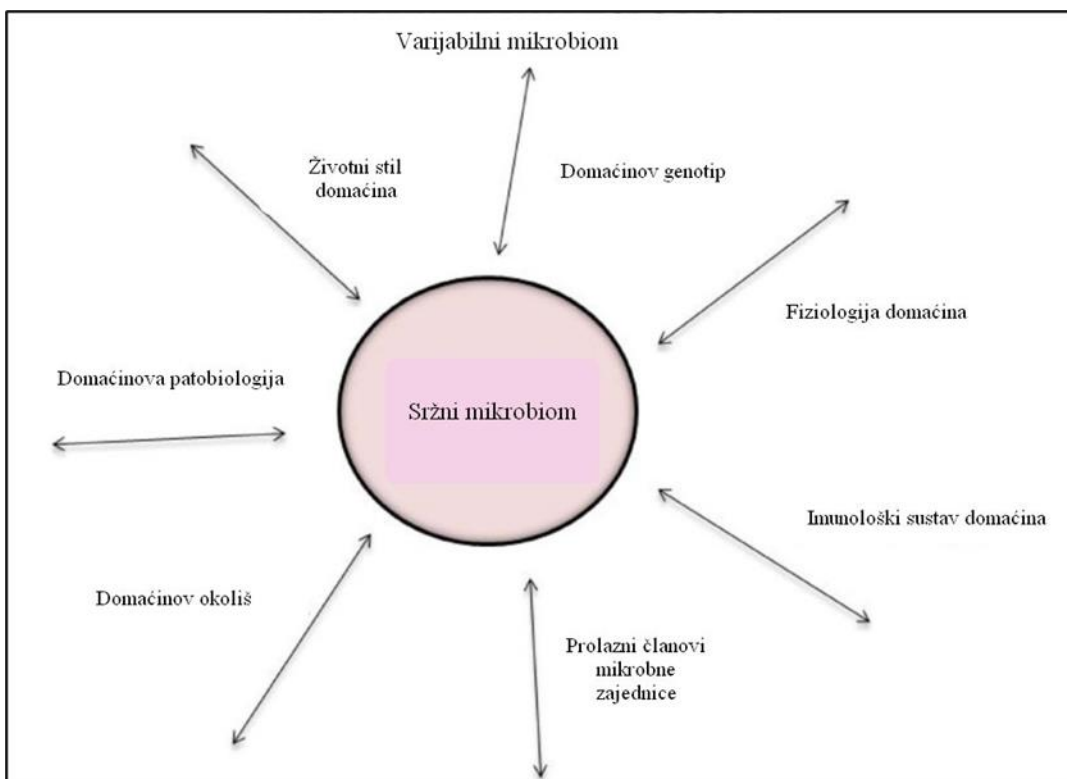
9. Prilog



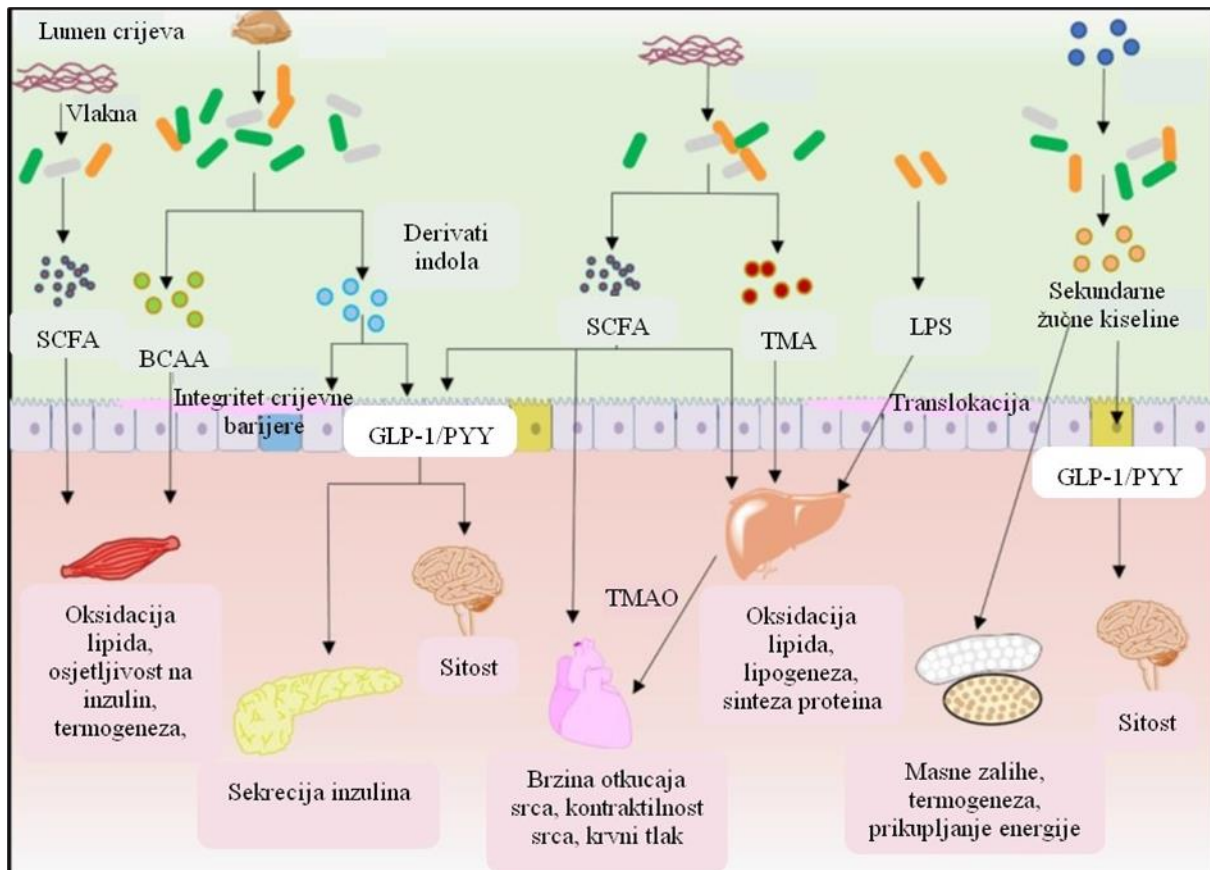
Slika 1. Distribucija bakterija po različitim regijama ljudskoga tijela (37).



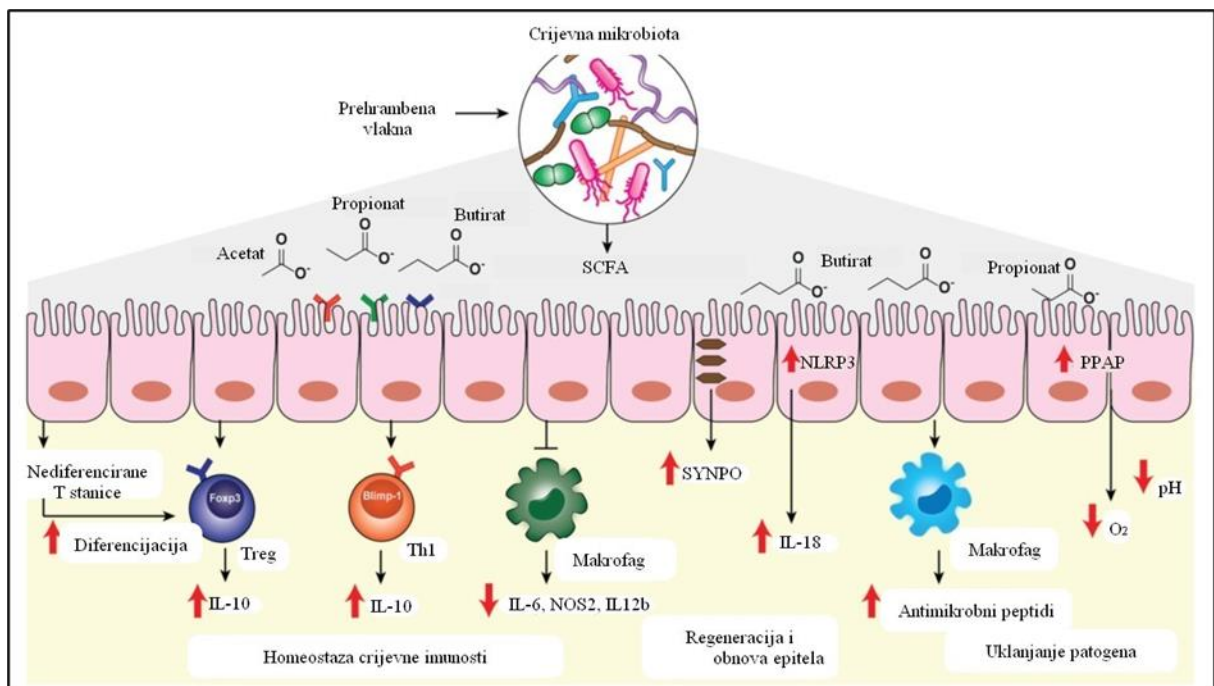
Slika 2. Čimbenici koji utječu na sastav i brojnost mikroorganizama u crijevima (39).



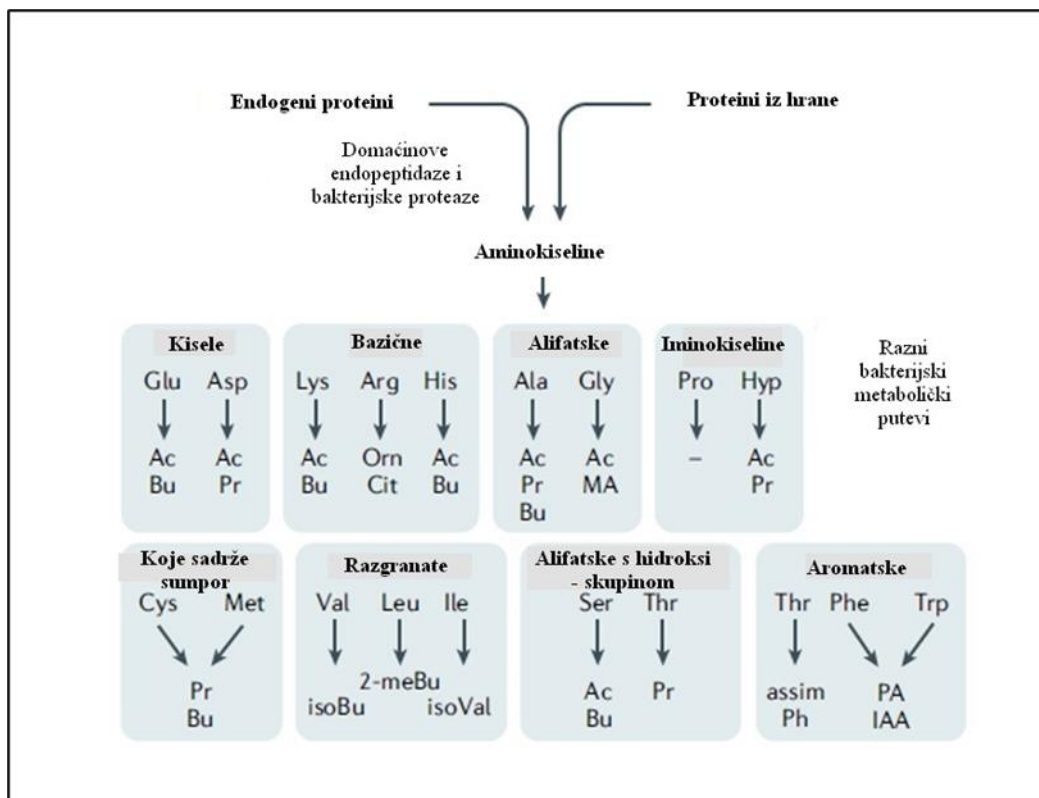
Slika 3. Prikaz crijevnog mikrobioma ljudi koji se sastoji od dvije komponente: (1) sržnog mikrobioma (zajedničkog svim pojedincima) i (2) varijabilnog mikrobioma (jedinstven za svakog pojedinca te je pod utjecajem različitih čimbenika) (33).



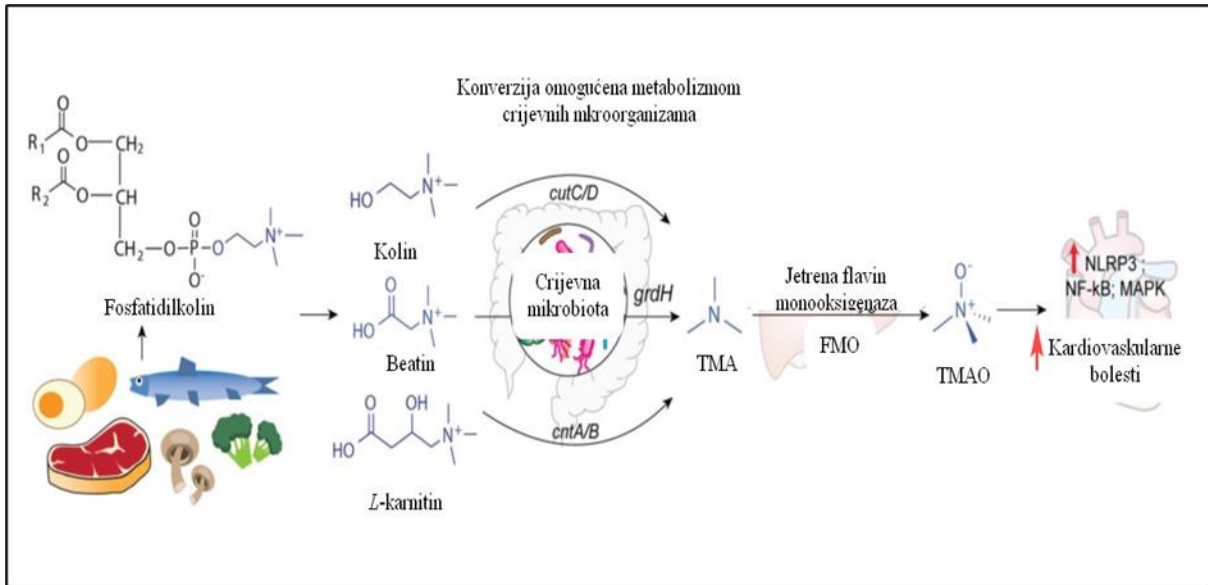
Slika 4. Pregled učinaka metabolita i ko-metabolita crijevne mikrobiote i čovjeka na fiziološke procese u tijelu domaćina, kao što su to regulacija metabolizma lipida, proteina i glukoze, regulacija termogeneze, regulacija sitosti lučenjem glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i peptida YY (PYY), utjecaj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



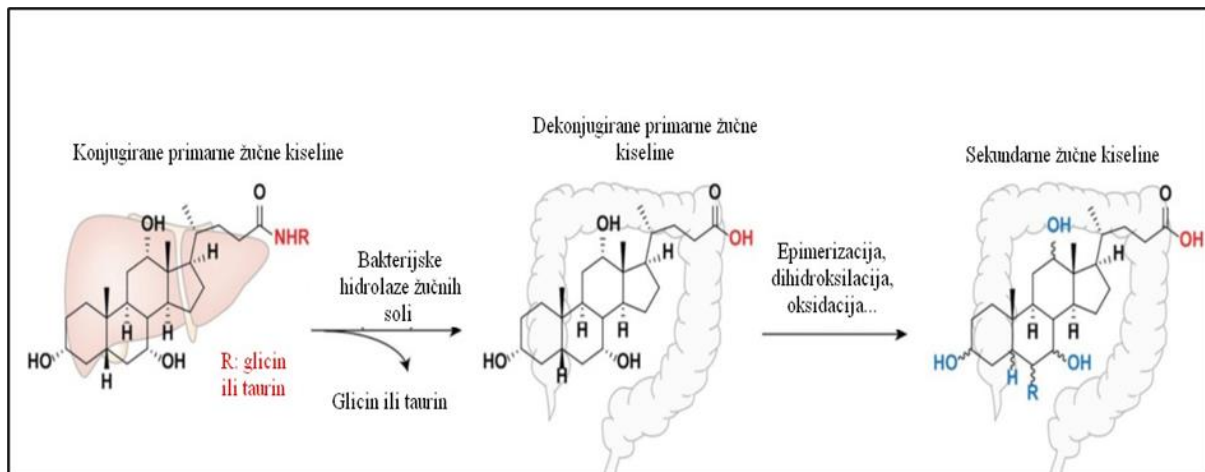
Slika 5. Kratkolančane masne kiseline (SCFA) nastale bakterijskom fermentacijom prehrambenih vlakana sudjeluju u održavanju homeostaze crijevne imunosti, obnovi epitela crijeva i uklanjanju patogenih mikroorganizama (40).



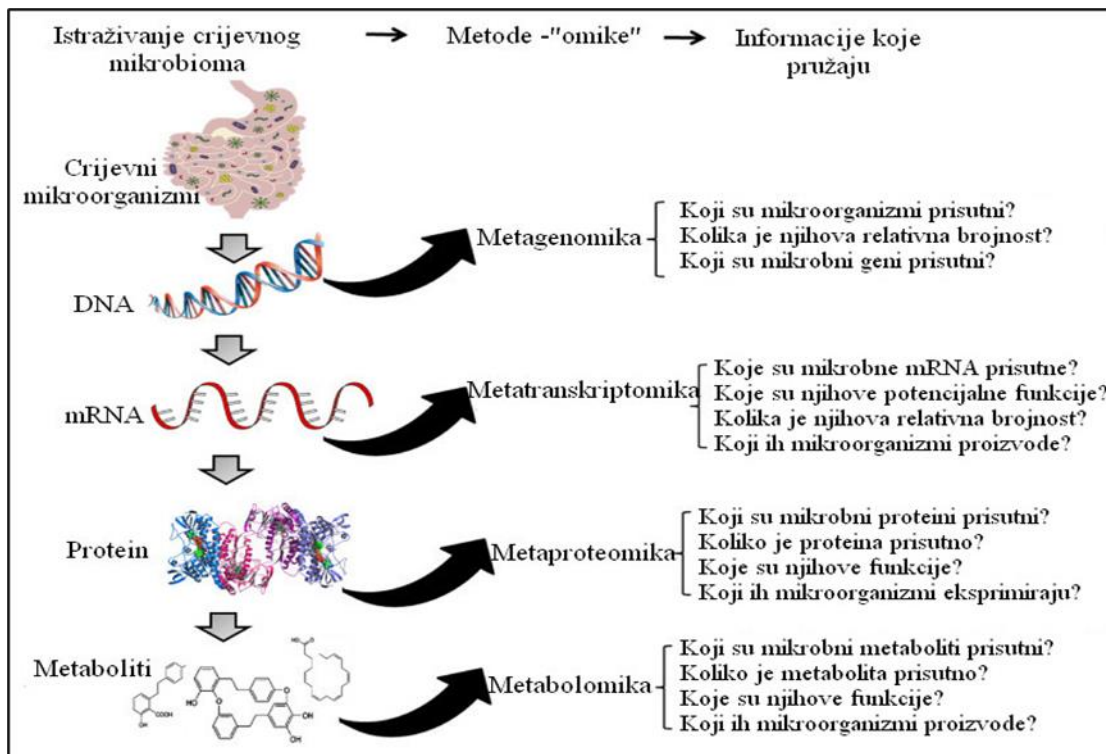
Slika 6. Metaboliti aminokiselina nastali kao produkti metabolizma crijevnih bakterija. Glutamin (Glu), lizin (Lys), arginin (Arg), histidin (His), alanin (Ala), glicin (Gly), prolin (Pro), hidroksiprolin (Hyp), cistein (Cys), metionin (Met), valin (Val), leucin (Leu), izoleucin (Ile), serin (Ser), treonin (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).



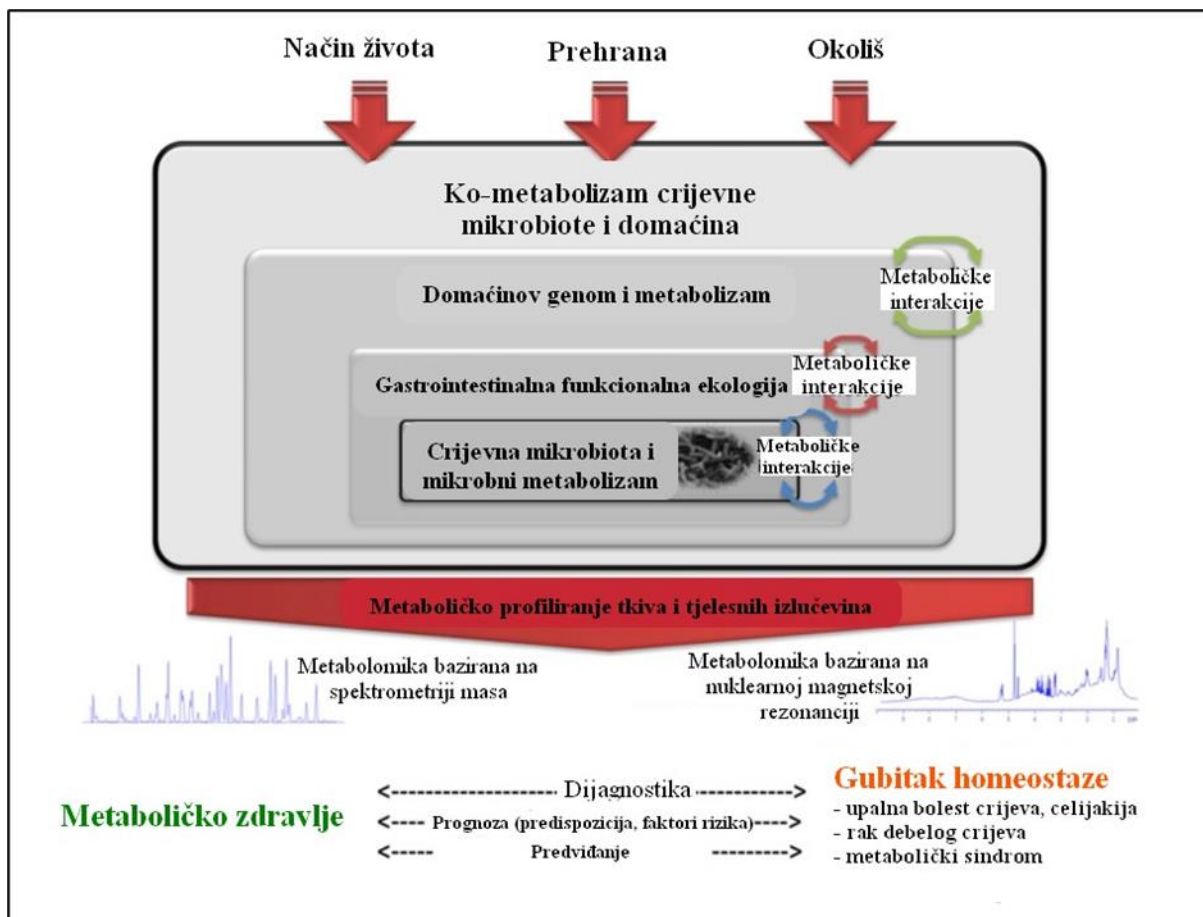
Slika 7. Uloga crijevne mikrobiote u nastanku trimetilamina (TMA) iz prehrambenog fosfatidilkolina i oksidacija TMA u jetri do trimetilamin-*N*-oksida (TMAO) koji ima negativan utjecaj na zdravlje kardiovaskularnog sustava (40).



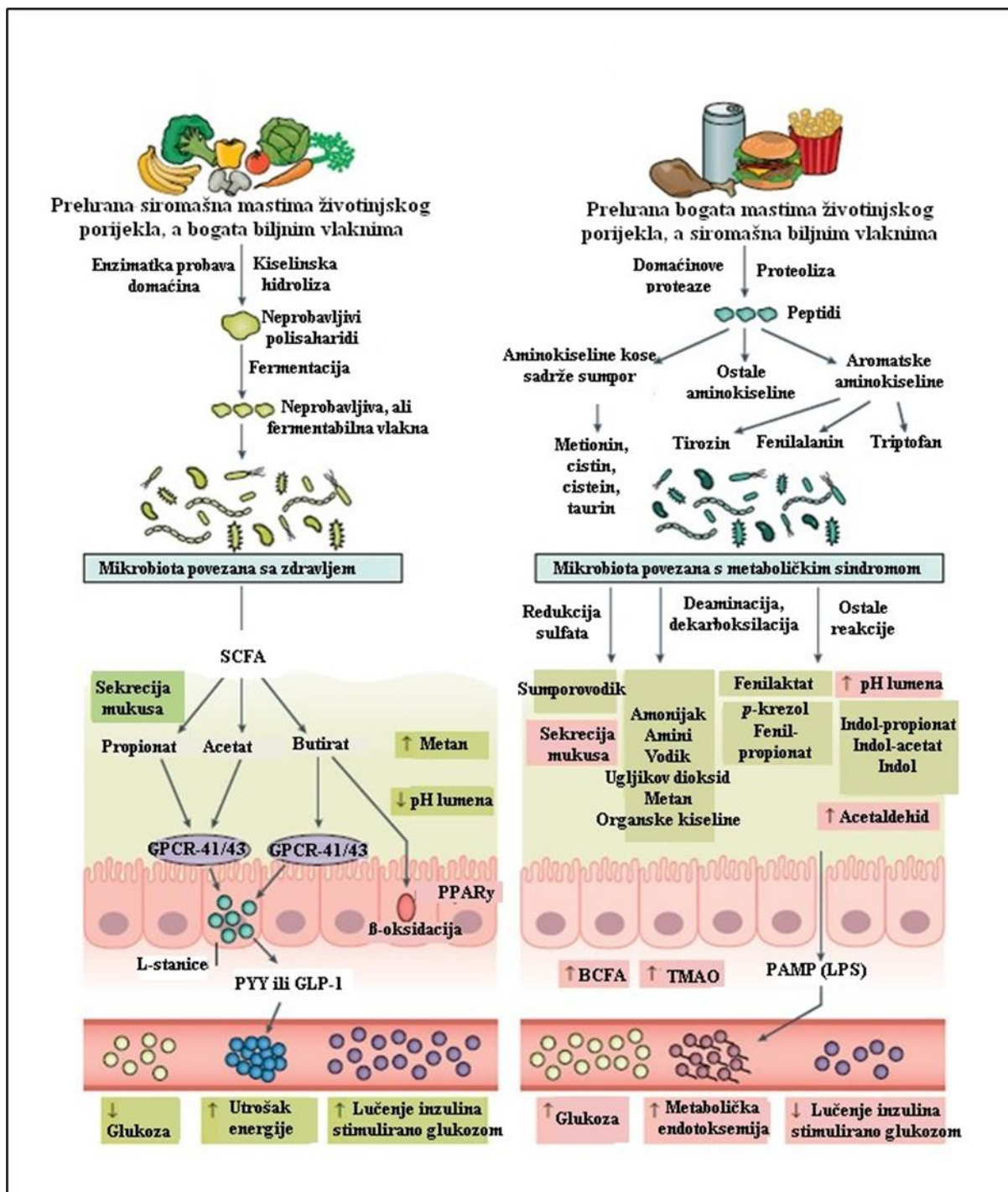
Slika 8. Uloga crijevne mikrobiote u sintezi sekundarnih žučnih kiselina (40).



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

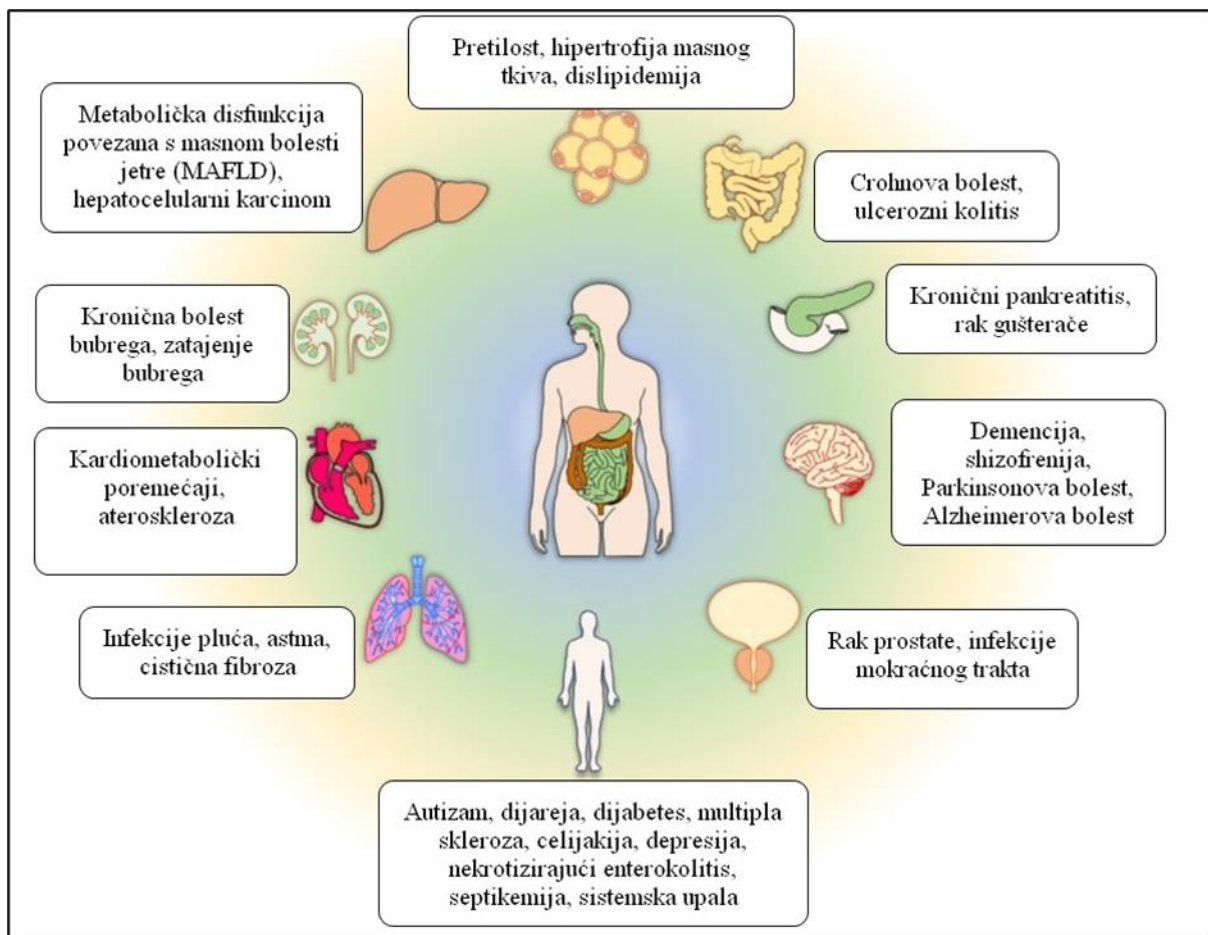


Slika 10. Prikaz utjecaja načina života, prehrane i okoliša čovjeka na crijevnu mikrobiotu i metabolite koje proizvodi, te primjena metabolomike u profiliranju metabolita i u održavanju zdravlja (75).



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 fermentita 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 atomima | 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 |