



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η σημασία της παραγωγής βραχείας αλυσίδας λιπαρών οξέων (SCFA)
από προβιοτικούς μικροοργανισμούς**

Εισηγητής: Μερμίτογλου Μιχαήλ

Επιβλέποντες: Μπατρίνου Ανθιμία

Αθήνα 2022

Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή
Αθήνα, 2022

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Ανθμία Μπατρίνου

Επίκουρη Καθηγήτρια

2. Μέλος Επιτροπής
Ζουμπουλάκης Παναγιώτης

Αναπληρωτής Καθηγητής

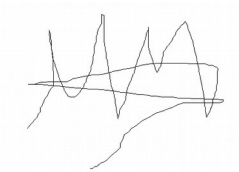
3. Μέλος Επιτροπής
Ειρήνη Στρατή

Επίκουρη Καθηγήτρια

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του νόμου περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι είμαι ο αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας πτυχιακής εργασίας, η οποία δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής, ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) που χρησιμοποιήθηκαν για την συγγραφή της περιλαμβάνονται στην βιβλιογραφία. Δηλώνω, επίσης, ότι αναλαμβάνω τις συνέπειες, όπως αυτές νομίμως ορίζονται, σε περίπτωση που αποδειχθεί διαχρονικά ότι η εργασία αυτή αποτελεί προϊόν λογοκλοπής.

Μερμίτογλου Μιχαήλ



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σχέση μεταξύ της διατροφής και της ποικιλομορφίας και της λειτουργίας του εντερικού μικροβιώματος και η σημασία του για την ανθρώπινη υγεία αποτελεί σήμερα αντικείμενο πολλών μελετών. Το είδος και η αναλογία μικροοργανισμών που βρίσκονται στα έντερα μπορούν να καθορίσουν την ενεργειακή ισορροπία. Οι μικροοργανισμοί του εντέρου εκτελούν πολλές σημαντικές λειτουργίες, μία από τις οποίες είναι η συμμετοχή σε διεργασίες του μεταβολισμού, π.χ., στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας—SCFAs (ονομάζονται επίσης πτητικά λιπαρά οξέα). Αυτά τα οξέα αντιπροσωπεύουν την κύρια ροή του άνθρακα από τη διατροφή στο μικροβίωμα του ανθρώπου. Για την διατήρηση της εντερικής ισορροπίας και για την υγεία του ανθρώπου είναι απαραίτητη η πρόληψη πολλών ασθενειών. Τα αποτελέσματα πολλών μελετών επιβεβαιώνουν την ευεργετική επίδραση των προβιοτικών μικροοργανισμών στην ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος και των παραγόμενων μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων των SCFAs. Στόχος αυτής της πτυχιακής εργασίας είναι να συνοψίσει τι είναι γνωστό σχετικά με τις επιδράσεις των προβιοτικών στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας από το μικρόβια του εντέρου. Επιπλέον, ο μηχανισμός σχηματισμού και οι ιδιότητες αυτών των μεταβολιτών θα συζητηθεί παρακάτω όπως και τα αποτελέσματα των δοκιμών που επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην ανθρώπινη διατροφή και θα αποδειχθεί πως η ρύθμιση της παραγωγής SCFAs από το εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει στην υγεία του ανθρώπου.

Λέξεις κλειδιά: SCFAs, προβιοτικά, μικροβίωμα

ABSTRACT

There is a lot of research being done on the relationship between diet and the diversity and function of the intestinal microbiome, and its importance for human health. The number and types of microorganisms found in the intestines can affect the host's energy balance. Intestinal microorganisms participate in many important metabolic processes, including the production of short-chain fatty acids (SCFAs). These acids represent the main carbon flow from the diet to the host microbiome. Maintaining intestinal balance is necessary to maintain the normal health of the host and prevent many illnesses. The results of many studies confirm the beneficial effects of probiotic microorganisms on balance. Analysis of product metabolites, including gut microbiota and SCFA. The purpose of this review is to summarize what is known about the effects of probiotics on the production of short-chain fatty acids by gut microbes. The mechanism of formation and properties of these metabolites is discussed, as well as test results confirming the effectiveness of probiotics in human nutrition by modulating SCFAs production by intestinal microbiome.

Key-words: SCFAs, probiotics, microbiome

Περιεχόμενα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
ΕΝΟΤΗΤΕΣ	
1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	13
1.1 Προβιοτικοί μικροοργανισμοί.....	13
1.1.1 Μεταβιοτικά.....	15
1.1.2 Πρεβιοτικά.....	16
1.1.3 Συνβιοτικά.....	17
1.1.4 Είδη προβιοτικών,πρεβιοτικών και συνβιοτικών μικροοργανισμών στο εντερικό μικροβίωμα.....	18
2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	20
2.1 Η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου.....	20
2.2 Δομή των short-chain fatty acids(SCFA).....	21
2.3 Παραγωγή SCFA από βακτηριακή ζύμωση.....	24
2.3.1 Υποστρώματα παραγωγής SCFA.....	24
2.3.2 Μηχανισμοί παραγωγής SCFA.....	25
2.3.3 Οι βακτηριακές οδοί της αναερόβιας παραγωγής SCFA.....	27
2.3.4 Έλεγχος παραγωγής SCFA στο εντερικό μικροβίωμα...31	
2.3.5 Η αμοιβαία σχέση μεταξύ της μικροβιακής σύνθεσης/μικροβιακής παραγωγής SCFA και το περιβάλλον του παχέος εντέρου.....	32

2.4	Λειτουργίες των SCFA.....	33
2.4.1	Λειτουργίες SCFA εκτος του εντέρου.....	33
2.4.2	Ανίχνευση SCFA και μεταφορά εντολής.....	33
2.4.3	Αναστολείς HDAC.....	34
2.4.3.1	Μηχανισμός πίσω από την αναστολή HDAC με τη μεσολάβηση SCFA.....	34
2.4.3.2	Ανοσολογική σημασία της αναστολής HDAC με τη μεσολάβηση SCFA	35
2.4.4	Υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G.....	36
2.4.4.1	GPR43.....	36
2.4.4.2	GPR41.....	38
2.4.4.3	GPR109A.....	39
3	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	40
3.1	Οι επιδράσεις των SCFAs στον μεταβολισμό του κέντρου....	40
3.2	Τα SCFAs ως πηγή ενέργειας.....	40
3.3	Ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων από SCFAs..	42
3.4	Ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης από SCFAs.....	44
3.5	Ρύθμιση του μεταβολισμού της χοληστερόλης από SCFAs...	45
4	ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	47
4.1	Διάφορες λειτουργίες των SCFA.....	47
4.1.1	Αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινογόνοι ρόλοι.....	47
4.1.2	SCFAs και αντιμικροβιακές δραστηριότητες.....	50
4.1.3	SCFA και ακεραιότητα του εντέρου.....	51

5 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	54
5.1 Η επίδραση των προβιοτικών στην παραγωγή SCFA από το εντερικό μικροβίωμα.....	56
5.1.1 Καρκίνος του παχέος εντέρου.....	56
5.1.2 Παχυσαρκία.....	59
5.1.3 Διαβήτης τύπος 2.....	60
5.1.4 Καρδιακή νόσο.....	62
5.1.5 Ατοπική Δερματίτιδα.....	63
5.1.6 Γαστρεντερικές Διαταραχές.....	63
5.1.7 SCFA και περεταίρω ασθένειες του εγκεφάλου.....	64
5.1.7.1 Διαταραχές αυτιστικού φάσματος(ΔΑΦ).....	65
5.1.7.2 Διαταραχές της διάθεσης.....	66
5.1.7.3 Η ασθένεια του Alzheimer.....	67
5.1.7.4 Η ασθένεια του Parkinson.....	68
5.1.7.5 Σκλήρυνση κατά πλάκας.....	69
5.2 Η αλληλένδετη σχέση των μικροβίων του εντέρου,η συγκέντρωση SCFA και η ενέργεια που παραγέται από τον μεταβολισμό του ανθρώπου.....	70
6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	72
7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	76
8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	77
8.1 Ξένη Βιβλιογραφία.....	77

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά.....	18
Πίνακας 2: Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως μεταβιοτικά και πρεβιοτικά.....	19
Πίνακας 3: Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως συνβιοτικά.....	19
Πίνακας 4: Χημική δομή SCFA.....	22
Πίνακας 5: Προβιοτικοί μικροοργανισμοί και συμβιωτικοί που παράγουν SCFA και γαλακτικό οξύ.....	23
Πίνακας 6: Παραγωγή in vitro SCFA από διάφορους μικροοργανισμούς.....	27
Πίνακας 7: Περίληπτικά οι κύριοι υποδοχείς των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, των σχετιζόμενων υποκαταστατών και οι λειτουργίες τους.....	39
Πίνακας 8: Παραδείγματα κλινικών ερευνών που δείχνουν την σημασία παραγωγής SCFA από προβιοτικούς μικροοργανισμούς στην εντερική χλωρίδα.....	58

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Τρόφιμα πλούσια σε προβιοτικά,ωφέλιμα για την υγεία του εντερικού μικροβιώματος.....	18
Σχήμα 2: Μεταβολικές οδοί παραγωγής SCFA.....	30

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ανθρώπινες βλεννογονικές περιοχές αποικούνται από έναν εκπληκτικό αριθμό μικροοργανισμών (εκτιμάται ότι το 90% των κυττάρων στο σώμα μας είναι μικρόβια) διαφορετικών ειδών (π.χ. Μυκή *fattτων* και βακτηρίων) και γένη (π.χ. *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Escherichia* και *Candida*), τα οποία συλλογικά αναφέρονται ως μικροβίωμα ή μικροχλωρίδα. Τα περισσότερα από αυτά τα μη ανθρώπινα κύτταρα βρίσκονται στη γαστρεντερική (GI) οδό όπου ασκούν προστατευτικές, (ως φυσικό αμυντικό φραγμό με παραγωγή αντιμικροβιακών), δομικές (δηλαδή ανάπτυξη ανοσοποιητικού συστήματος και επαγωγή IgA) και μεταβολικές (δηλαδή ζύμωση μη εύπεπτων διαιτητικών καταλοίπων, σύνθεση βιταμινών και απορρόφηση ιόντων) λειτουργίες.

Έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση του ρόλου των μικροβίων του εντέρου τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Σημαντικές επιδράσεις αυτών των μικροοργανισμών και των προϊόντων τους έχουν καταδειχθεί όχι μόνο στην γαστρεντερική οδό αλλά και στον λιπώδη ιστό, το ανοσοποιητικό και το νευρικό σύστημα. Τροποποιήσεις στις αναλογίες των μικροοργανισμών στο έντερο (ποιοτικά ή ποσοτικά) και, κατά συνέπεια, στις συγκεντρώσεις των ενώσεων που παράγονται και απελευθερώνονται από αυτές στον αυλό έχουν προταθεί να διαδραματίσουν ρόλο στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, του καρκίνου του παχέος εντέρου, της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) είναι τα προϊόντα της αποικοδόμησης του αμύλου και του πολυσακχαρίτη που δεν περιέχει άμυλο (ίνες). Είναι σημαντικά ανιόντα στον παχέος εντέρου, επηρεάζοντας τόσο τη μορφολογία όσο και τη λειτουργία των παχέος εντέρου. Τα τρία κύρια οξέα (οξικό, προπιονικό και βουτυρικό) διεγείρουν την απορρόφηση του παχέος εντέρου και του υγρού και ασκούν πολλαπλασιαστικές επιδράσεις στο παχέος εντέρου. Πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι προάγουν τις προσαρμοστικές αντιδράσεις στη μικρή εντερική εκτομή και την παχέος εντέρου αναστόμωση. Το οξικό αυξάνει τη ροή του παχέος εντέρου και ενισχύει την κινητικότητα του ιλοειδούς. Το βουτυρικό έχει αποδειχθεί ότι είναι το προτιμώμενο ενεργειακό υπόστρωμα για το παχέος εντέρου και είναι ένας ισχυρός παράγοντας διαφοροποίησης στην κυτταρική καλλιέργεια. Το βουτυρικό μπορεί επίσης να έχει ρόλο στην πρόληψη ορισμένων τύπων κολίτιδας. Μια διατροφή χαμηλή σε ανθεκτικό άμυλο και ίνες, η οποία θα οδηγήσει σε χαμηλή παραγωγή SCFAs στο παχύ έντερο, μπορεί να εξηγήσει την υψηλή εμφάνιση των διαταραχών του παχέος εντέρου που παρατηρούνται στον δυτικό πολιτισμό.

Εκτός από το σημαντικό ρόλο τους ως καυσίμου για τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, οι SCFAs διαμορφώνουν διαφορετικές διεργασίες στο γαστρεντερικό σωλήνα (GI), όπως ο ηλεκτρολύτης και η απορρόφηση νερού. Αυτά τα λιπαρά οξέα έχουν αναγνωριστεί ως δυνητικοί μεσολαβητές που εμπλέκονται στις επιδράσεις της μικροβίων του εντέρου στην εντερική ανοσολογική λειτουργία. Οι SCFAs δρουν στα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω τουλάχιστον δύο μηχανισμών: ενεργοποίηση των GPCRs (GPR41 και GPR43) και αναστολή της δεακετυλάσης (HDAC). Οι SCFAs ρυθμίζουν διάφορες λειτουργίες λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής κυτοκινών (TNF- α , IL-2, IL-6 και IL-10), εικοσανοειδών και χημειοκινών (π.χ. MCP-1 και CINC-2). Η ικανότητα των λευκοκυττάρων να μεταναστεύουν στις εστίες φλεγμονής και να καταστρέφουν μικροβιακές παθογόνους παράγοντες φαίνεται επίσης να επηρεάζεται από τις SCFAs.

Οι ανθρώπινες βλεννογονικές περιοχές αποικούνται από έναν εκπληκτικό αριθμό μικροοργανισμών (εκτιμάται ότι το 90% των κυττάρων στο σώμα μας είναι μικρόβια) διαφορετικών ειδών (π.χ. μυκήτων και βακτηρίων) και γένη (π.χ. *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Escherichia* και *Candida*), τα οποία συλλογικά αναφέρονται ως μικροβίωμα ή μικροχλωρίδα. Τα περισσότερα από αυτά τα μη ανθρώπινα κύτταρα βρίσκονται στη γαστρεντερική (GI) οδό όπου ασκούν προστατευτικές, (ως φυσικό αμυντικό φραγμό με παραγωγή αντιμικροβιακών), δομικές (δηλαδή ανάπτυξη ανοσοποιητικού συστήματος και επαγωγή IgA) και μεταβολικές (δηλαδή ζύμωση μη εύπεπτων διαιτητικών καταλοίπων, σύνθεση βιταμινών και απορρόφηση ιόντων) λειτουργίες. Έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση του ρόλου των μικροβίων του εντέρου τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Σημαντικές επιδράσεις αυτών των μικροοργανισμών και των προϊόντων τους έχουν καταδειχθεί όχι μόνο στην γαστρεντερική οδό αλλά και στον λιπώδη ιστό, το ανοσοποιητικό και το νευρικό σύστημα. Τροποποιήσεις στις αναλογίες των μικροοργανισμών στο έντερο (ποιοτικά ή ποσοτικά) και, κατά συνέπεια, στις συγκεντρώσεις των ενώσεων που παράγονται και απελευθερώνονται από αυτές στον αυλό έχουν προταθεί να διαδραματίσουν ρόλο στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, του καρκίνου του παχέος εντέρου, της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε ατοπική δερματίτιδα, σε διαταραχές αυτιστικού φάσματος και διάφορες εγκεφαλικές διαταραχές που αναλύονται παρακάτω. Η χρήση προβιοτικών, μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διατήρηση ή την αποκατάσταση της ομοιόστασης στα έντερα για τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας και την πρόληψη πολλών ασθενειών. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προβιοτικά είναι τα βακτήρια γαλακτικού οξέος (*LAB*) και τα *bifidobacteria*. Η ανάπτυξη και η μεταβολική δραστηριότητα των προβιοτικών μικροοργανισμών μπορεί να υποκινηθεί επιλεκτικά από διάφορους τύπους υδατανθράκων που δεν χωνεύονται από τον ξενιστή (πρεβιοτικά). Οι συνδυασμοί προβιοτικών με πρεβιοτικά (που ονομάζονται συνβιοτικά) είναι σε θέση να μετατοπίσουν τα κυρίαρχα βακτήρια και την παραγωγή SCFAs μικροοργανισμών κοπράνων σε ένα πρότυπο σύστημα του ανθρώπινου παχέος εντέρου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ

1.1 Προβιοτικοί μικροοργανισμοί

Τα προβιοτικά είναι μια σύγχρονη φράση που σημαίνει «διάρκεια ζωής» και χρησιμοποιείται για βακτηριακές ενώσεις που είναι ευεργετικές στην υγεία του ανθρώπου και των ζώων. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, ο Metchnikoff εξέφρασε τα προβιοτικά σε ένα επιστημονικό πλαίσιο ως βακτήρια που αντικαθιστούν τους επιβλαβείς μικροοργανισμούς στο εντερικό μικροβίωμα με ωφέλιμους μικροοργανισμούς. Ωστόσο, μέσα από την ανακάλυψη του Henry Tissier, παρατήρησε ότι η μικροβιακή συγκέντρωση συγκεκριμένων βακτηρίων σε δείγματα κοπράνων από μολυσμένα παιδιά με διάρροια ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Χορηγώντας ζωντανούς μικροοργανισμούς σε ασθενείς με διάρροια (*bifidobacteria*) βοήθησε στην αποκατάσταση της υγιούς εντερικής χλωρίδας. Ο σύγχρονος ορισμός των προβιοτικών προτάθηκε από τους Havenaar και Huisint Veld. Είναι μια εφικτή μεμονωμένη καλλιέργεια ή μικτή καλλιέργεια βακτηρίων που χορηγείται σε ζώα ή ανθρώπους, με ευεργετική δράση βελτιώνοντας την εντερική χλωρίδα.

Η έρευνα των προβιοτικών έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο τις τελευταίες δύο δεκαετίες τόσο στην επιλογή όσο και στον χαρακτηρισμό συγκεκριμένων προβιοτικών καλλιεργειών και στα σημαντικά οφέλη στην υγεία του ανθρώπου με την κατανάλωσή τους. Κάθε άνθρωπος έχει περισσότερα από 100-1000 μοναδικά χαρακτηριστικά μικροοργανισμών στη γαστρεντερική οδό (GIT). Τα βακτηριακά κύτταρα αποτελούν το υγρό βάρος του παχέος εντέρου και οι αριθμοί τους υπερβαίνουν κατά 10 φορές τον αριθμό των ιστών των κυττάρων που αποτελούν το ανθρώπινο σώμα. Γενικά, το στομάχι περιέχει 10^3 διαφορετικά βακτηριακά είδη και ο συνολικός αριθμός μικροοργανισμών στο έντερο είναι περίπου 10^{11} - 10^{12} cfu/g. Όταν ένα νεογέννητο εκτίθεται σε μη αποστειρωμένο περιβάλλον για πρώτη φορά, αρχίζει ο βακτηριακός αποικισμός του εντέρου. Από εδώ και πέρα, διαμορφώνεται και εξελίσσεται, κατά τη διάρκεια της ζωής του, η οποία εξαρτάται από την διατροφή, το γονιδίωμα και τον τρόπο ζωής του ξενιστή, καθώς και από τη χρήση αντιβιοτικών. Σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος σημειώνεται σε άτομα άνω των 60 ετών. Συγκεκριμένα, υπάρχει μείωση της αναλογίας *Bacteroides/Firmicutes* και σημαντική μείωση των *bifidobacteria* περίπου τη στιγμή που το ανοσοποιητικό σύστημα αρχίζει να μειώνεται. Γενικά η εντερική χλωρίδα του μέσου ανθρώπου θεωρείται σταθερή σε όλη την ενήλικη ζωή.

Η ευεργετική χρήση της εντερικής χλωρίδας, γνωστή και ως colonization resistance («αντίσταση αποικισμού») ή barrier effect («φαινόμενο φραγμού»), είναι ένας ασήμαντος μηχανισμός που χρησιμοποιείται από τα εγγενή βακτήρια για να διατηρήσουν την παρουσία τους και να παρέχουν εξειδικευμένη προστασία. Παρέχει προστασία από μικροοργανισμούς που έχουν προσβάλλει το εντερικό μικροβίωμα (συμπεριλαμβανομένων των παθογόνων). Ως εκ τούτου, μπορεί να υποθεί ότι η αύξηση του σχετικού αριθμού των «καλών βακτηρίων» μέσω του χειρισμού της εντερικής χλωρίδας θα έχει κάποιο αντίκτυπο στην ανοσολογική λειτουργία, την πέψη, το μεταβολισμό και την κοινωνία του εγκεφάλου-εντέρου. Οποιαδήποτε αλλαγή στην ποικιλομορφία τους μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες ασθένειες και διαταραχές και η αποτελεσματικότητα αυτών των συμβατικών φαρμάκων είναι πολύ περιορισμένη, κυρίως λόγω της εμφάνισης ανθεκτικών και ανεκτικών παθογόνων μικροοργανισμών στα φάρμακα. Αναφέρεται ότι οι προσπάθειες να ξεπεραστεί αυτό το κρίσιμο πρόβλημα με τη χρήση πολλαπλών συμπληρωμάτων με νανο-ενθυλάκωση για την προσθήκη συστημάτων χορήγησης φαρμάκων στην περιοχή στόχο είναι μια πιθανή λύση, αν και αυτή η προσέγγιση φαίνεται οικονομικά δυσχερή και είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί από τον μέσο καταναλωτή. Ως εκ τούτου, ένα απλό, χαμηλού κόστους, δεκτικό και εγγενές μέσο για τη βελτίωση της υγείας των ξενιστών έχει γίνει ένα κρίσιμο ζήτημα στην παρούσα εποχή. Σε αυτό το πλαίσιο, τα προβιοτικά τείνουν να χρησιμεύουν ως συμπλήρωμα της μικροχλωρίδας του ξενιστή και παρέχουν προστασία από διάφορα παθογόνα.

Τα προβιοτικά διεγείρουν, διαμορφώνουν και ρυθμίζουν την απόκριση του ξενιστή ξεκινώντας την ενεργοποίηση συγκεκριμένων γονιδίων εντοπισμένων στο κύτταρο ξενιστή. Διαμορφώνουν ακόμη και την απελευθέρωση γαστρεντερικών ορμονών και ρυθμίζουν τη συμπεριφορά του εγκεφάλου μέσω αμφίδρομης νευρωνικής σηματοδότησης. Τα προβιοτικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγόμενη εντερική αγγειογένεση από τον υποδοχέα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) σηματοδοτώντας ότι, με τη σειρά του, ρυθμίζει την οξεία και χρόνια φλεγμονή στον εντερικό βλεννογόνο ιστό που προκαλείται από την εξέλιξη της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD). Τα προβιοτικά έχουν λειτουργίες που συμβάλλουν στην φυσιολογία του περιβάλλοντα ξενιστή, καθώς ρυθμίζει τα μικρόβια και είναι χρήσιμα για την πρόληψη του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας. Αν και τα προβιοτικά έχουν σημαντικές δυνατότητες σε διατροφικές και κλινικές ιδιότητες, απαιτούνται σημαντικές έρευνες για την εφαρμογή των προβιοτικών στην ανθρώπινη υγεία, τη διατροφή και τη ρύθμιση διαφορετικών ανωμαλιών.

Υπήρξαν διάφοροι ορισμοί που είχαν προβιοτικά, πρεβιοτικά και συβιοτικά, ωστόσο μπορούν να εξηγηθούν ως μικρόβια ή μια ομάδα μικροβίων που κατοικεί στο έντερο και θρέφει εσωτερικά το σώμα του ξενιστή. Συνήθως καταναλώνονται ως παρασκευάσματα με ενεργές καλλιέργειες που περιέχουν βακτήρια, όπως *lactobacilli*, *lactococci* ή *bifidobacteria* τα οποία έχουν απομονωθεί από το περιβάλλον.

Όπως είναι γνωστό ότι, τα ποικίλα χαρακτηριστικά των προβιοτικών έχουν αναγνωριστεί ως βασικοί παράγοντες προαγωγής της υγείας και οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί κυρίως στη διερεύνηση των καλλιεργιών και της βιωσιμότητας των προβιοτικών στελεχών κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας και της αποθήκευσης. Συγκεκριμένα, εξετάζεται η ευαισθησία σε χαμηλές τιμές pH, η αλληλεπίδραση με το γαστρικό υγρό, τη χολή, τα παγκρεατικά και εντερικά υγρά, την εντερική ή αναπνευστική βλέννα, το φαινόμενο της προσκόλλησης σε απομονωμένα κύτταρα ή κυτταρικές καλλιέργειες και η επαφή με άλλους (παθογόνους) μικροοργανισμούς. Ένας κατάλογος των διαφορετικών βακτηριακών ειδών που χρησιμοποιούνται ενεργά ως προβιοτικά παρατίθεται στο (Πίνακα 1).

1.1.1 Μεταβιοτικά

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα βακτηριακά προϊόντα, σε απουσία βιώσιμων οργανισμών, μπορεί να προκαλέσουν παρόμοιες ιδιότητες αποτροπής (barrier function) με τα προβιοτικά. Αυτά τα βακτηριακά προϊόντα χαρακτηρίζονται στο ως μεταβιοτικά και μπορούν να οριστούν ως βιώσιμα βακτηριακά προϊόντα ή μεταβολικά υποπροϊόντα από προβιοτικούς μικροοργανισμούς που έχουν βιολογική δραστηριότητα στο ξενιστή. Γενικά, τα μεταβιοτικά περιλαμβάνουν βακτηριακά μεταβολικά υποπροϊόντα, όπως βακτηριοσίνες, οργανικά οξέα, αιθανόλη, διακετύλιο, ακεταλδεΐδες και υπεροξείδιο του υδρογόνου, και έχει βρεθεί ότι ορισμένα προβιοτικά μη ανθεκτικά στη θερμότητα μπορούν επίσης να διατηρήσουν συγκεκριμένες βακτηριακές δομές οι οποίες παρέχουν προστασία της βιολογική δραστηριότητας στον ξενιστή. Η έρευνα δείχνει ότι αυτά τα μεταβολικά προϊόντα έχουν μια ευρεία ανασταλτική ιδιότητα στους παθογόνους μικροοργανισμούς και, ως εκ τούτου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική λύση στα αντιβιοτικά. Τα μεταβιοτικά είναι μη τοξικά, μη παθογόνα και συμβάλλουν στην υδρόλυση ενζυμών στα θηλαστικά, καθώς αυτά είναι βιώσιμα βακτηριακά προϊόντα ή μεταβολικά υποπροϊόντα από προβιοτικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα μεταβιοτικά μπορούν επίσης να ενισχύσουν τη λειτουργία ανακοπής (barrier function) έναντι ειδών όπως το *Saccharomyces boulardii*, και να βελτιώσουν τα επιθηλιακά κύτταρα της αγγειογένεσης in vitro και in vivo με ενεργοποίηση των υποδοχέων κολλαγόνου α2β1.

Παρόμοιες προβιοτικές ιδιότητες έχουν επίσης εντοπιστεί σε διάφορα άλλα προβιοτικά του *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bacteroides fragilis*, *Lactobacillus*, *Escherichiacoli* και *Faecalibacterium prausnitzii* (Πίνακας 2).

1.1.2 Πρεβιοτικά

Η περαιτέρω εξερεύνηση των προβιοτικών έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη των πρεβιοτικών, τα οποία είναι ορισμένα θρεπτικά συστατικά που τροποποιούν τη χλωρίδα του εντέρου αν και δεν χωνεύονται εύκολα από τον άνθρωπο, αλλά έχουν επιλεκτικό ρόλο στην τόνωση της ανάπτυξης ή της δραστηριότητας των βακτηριακών ειδών στο έντερο. Ορισμένα από τα γνωστά πρεβιοτικά περιλαμβάνουν τις *bifidogenic* ιδιότητες της ινσουλίνης, της ολιγοφρουκτόζης και των φρουκτό-ολιγοσακχαριτών (FOS) που παράγονται συνθετικά από σακχαρόζη, καθώς και ολιγοσακχαρίτες που περιέχουν γαλακτόζη και ξυλόζη. Η ζύμωση των υδατανθράκων αντιπροσωπεύει μια σημαντική πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα στο παχύ έντερο και τα πρεβιοτικά μπορούν να εκπληρώσουν αυτές τις απαιτήσεις ως αποτέλεσμα της παραγωγής τους από το εντερικό μικροβίωμα, όπως τα *bifidobacteria*. Εκτός από τα *bifidobacteria*, υπάρχουν αρκετοί άλλοι μικροοργανισμοί του εντέρου που έχουν σημαντικό ρόλο στη ζύμωση αυτών των μη εύπεπτων ολιγοσακχαριτών. Μερικά από τα παραδείγματα των πρεβιοτικών, μαζί με τις φυσικές πηγές τους και τα συναφή μικροβιώματα στο Πίνακα 3.

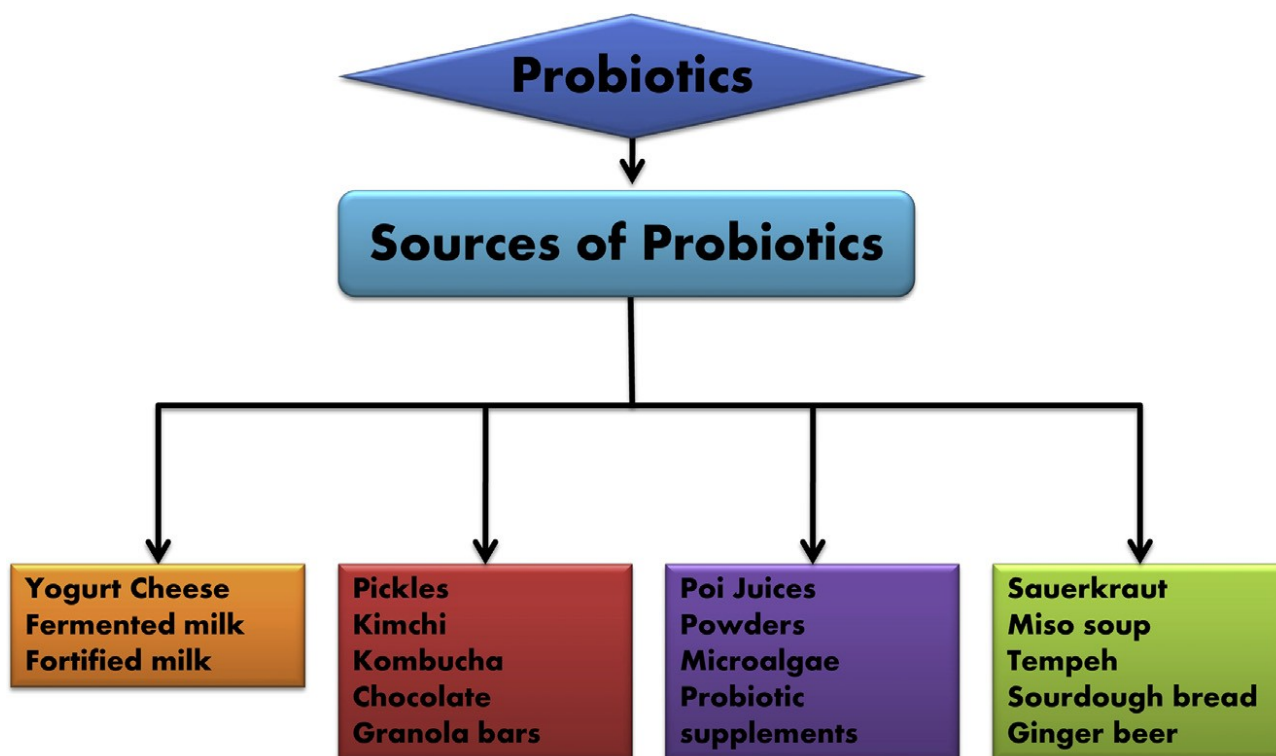
Τα πρεβιοτικά μπορούν να ληφθούν φυσικά από πηγές όπως τα λαχανικά, τα φρούτα και τους διάφορους σπόρους που καταναλώνονται στην καθημερινή μας ζωή. Τα πρεβιοτικά όχι μόνο χρησιμεύουν ως πηγή ενέργειας αλλά έχουν επίσης οφέλη για την υγεία της χλωρίδας του εντέρου και της σωστής πέψης, στην ανακούφιση από φλεγμονή και άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με εντερικές διαταραχές και έχουν προστατευτική δράση απέναντι στο καρκίνο του παχέος εντέρου. Τα πρεβιοτικά εμπλέκονται επίσης στην ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας και της πρόσληψης ιχνοστοιχείων, στη μείωση ορισμένων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και στην προώθηση της απώλειας βάρους. Παρά τα τεράστια διατροφικά και φαρμακευτικά οφέλη τους, η έρευνα σχετικά με τον έλεγχο των νέων προβιοτικών είναι σπάνια. Ως εκ τούτου, περισσότερες έρευνες θα πρέπει να επικεντρωθούν στον εντοπισμό νέων συμπληρωμάτων υγείας, όπου ο έλεγχος νέων πρεβιοτικών πρέπει να είναι πρωταρχικός στόχος.

1.1.3 Συνβιοτικά

Η ανάπτυξη της μικροβιακής έρευνας έχει οδηγήσει σε σχηματισμό συνβιοτικών, τα οποία αποτελούν σύντηξη προβιοτικών και πρεβιοτικών προϊόντων και βοηθά στην ενίσχυση της επιβίωσης και της διαστρωμάτωσης των ζωντανών μικροβιακών συμπληρωμάτων διατροφής στο έντερο. Τα συνεταιριστικά οφέλη προωθούνται αποτελεσματικότερα όταν τόσο το προβιοτικό όσο και το πρεβιοτικό συνεργάζονται. Είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι η συμβιωτική σχέση μεταξύ των πρεβιοτικών και των προβιοτικών συμβάλλει σημαντικά στην υγεία. Παρατηρείται μεγάλο εμπορικό ενδιαφέρον για παραγωγή τροφίμων που περιέχουν συνβιοτικά λόγω των οφελών τους στην υγεία του εντέρου, την πρόληψη και τη θεραπεία των ασθενειών. Η έρευνα στον τομέα αυτό επικεντρώνεται επί του παρόντος στην ανάπτυξη καινοτόμων τροφίμων (superfoods), καθώς και στην δημιουργία νέων καλλιεργειών που προσφέρουν μια ενισχυμένη ικανότητα αποίκησης του ανθρώπινου εντέρου, μαζί με την ικανότητά τους να αφομοιώνουν τις νέες μορφές πρεβιοτικών.

Οι συμβατικές δοκιμές και έρευνες έδειξαν ότι οι συν-λειτουργικές επιδράσεις των προβιοτικών, των πρεβιοτικών είναι πολύ πιο αποτελεσματικές από την ξεχωριστή τους χρήση. Ως εκ τούτου, οι μελέτες που αποσκοπούν στην ανάπτυξη νέων συνβιοτικών είναι ζωτικής σημασίας για την ανακάλυψη νέων προϊόντων με θεραπευτική αξία και με περισσότερα οφέλη στην υγεία του ανθρώπου. Ορισμένες από τις κοινές συνβιοτικές συνθέσεις που βρίσκονται υπό μελέτη εμφανίζονται στο (Σχήμα 1).

1.1.4 Είδη προβιοτικών,πρεβιοτικών και συνβιοτικών μικροοργανισμών στο εντερικό μικροβίωμα



Σχήμα 1: Τρόφιμα πλούσια σε προβιοτικά, ωφέλιμα για την υγεία του εντερικού μικροβιώματος

Sl. No.	Probiotic bacterial genera	Species involved
1	<i>Lactobacillus</i>	<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. bulgaricus</i>
2	<i>Propionibacterium</i>	<i>P. jensenii</i> , <i>P. freudenreichii</i>
3	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>P. productus</i>
4	<i>Bacillus</i>	<i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. laterosporus</i>
5	<i>Lactococcus</i>	<i>L. lactis</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. plantarum</i>
6	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
7	<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i>
8	<i>Streptococcus</i>	<i>S. sanguis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i>
9	<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. bifidum</i>
10	<i>Bacteroides</i>	<i>B. uniformis</i>
11	<i>Akkermansia</i>	<i>A. muciniphila</i>
B	<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>

Πίνακας 1: Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά

Bioactive compounds	Natural sources
Postbiotics	
Bacteriocins	<i>Lactobacillus plantarum</i> I-U1A
Heat-killed LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Soluble mediator	<i>Lactobacillus paracasei</i>
Butyrate	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Polyphosphate	<i>Lactobacillus brevis</i>
Exopolysaccharides	<i>Lactobacillus pentosus</i>
Short-chain fatty acids	<i>Lactobacillus gasser</i>
Prebiotics	
Fructo-oligosaccharides	Onion, Leek, Asparagus, Chicory, Jerusalem artichoke, Garlic, Wheat, Oat
Inulin	Agave, Banana/Plantain, Burdock Camas, Chicory, Coneflower, Costus, Dandelion, Elecampane, Garlic, Globe artichoke, Jerusalem artichoke, Jicama, Leopard's bane, Mugwort root, Onion, Wild yam, Yacón
Isomalto-oligosaccharides	Miso, Soy, Sauce, Sake, Honey
Lactulose	Skim milk
Lactosucrose	Milk sugar
Galacto-oligosaccharides	Lentil, Human milk, Chickpea/hummus, Green pea, Lima bean, Kidney bean
Soybean oligosaccharides	Soybean
Xylo-oligosaccharides	Bamboo shoot, Fruits, Vegetables, Milk, Honey
Fructo-oligosaccharides	Onion, Chicory, Garlic, Asparagus, Banana, Artichoke
Arabinoxylan	Bran of grasses
Arabinoxylan oligosaccharides	Cereals
Resistant starch-1,2,3,4	Beans/legumes, Starchy fruits and vegetables (e.g. bananas), Whole grains

Πίνακας 2: Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως μεταβιοτικά και πρεβιοτικά

Synbiotics	
Prebiotics	Probiotics
Fructo-oligosaccharides	<i>Bifidobacteria</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Klebsiellae</i>
Inulin	<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i>
Isomalto-oligosaccharides	<i>Bifidobacteria</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> group
Lactulose	<i>Bifidobacteria lactis</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i>
Lactosucrose	<i>Zymomonas mobilis</i>
Xylo-oligosaccharides	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>L. plantarum</i>
Galacto-oligosaccharides	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. catenulatum</i>
Fructo-oligosaccharides	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. lactis</i>
Arabinoxylan and Arabinoxylan oligosaccharides	<i>Bifidobacterium</i> sp.
Resistant starch-1,2,3,4	<i>Bacteroides</i> , <i>Eubacterium rectal</i>

Πίνακας 3: Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως συνβιοτικά

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου

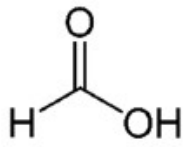
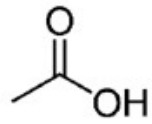
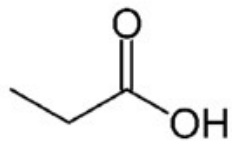
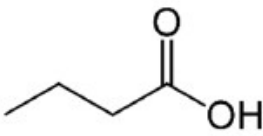
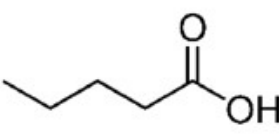
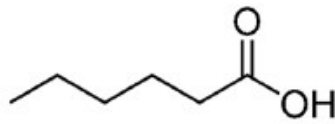
Τα βρέφη γεννιούνται χωρίς μικροχλωρίδα του εντέρου, αλλά γρήγορα μετά τη γέννηση το έντερο του βρέφους αποκτά βακτήρια που προέρχονται από τη μητέρα και το περιβάλλον. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας παραμένει ασταθής μέχρι την ηλικία των 3–4 ετών περίπου και έπειτα αποκτά μια ισορροπία. Ο αποικισμός του εντέρου έχει δύο σημαντικά οφέλη. Πρώτον, η μικροχλωρίδα επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξάνει την ανοχή στους μικροβιακούς ανοσοκαθοριστικούς παράγοντες. Δεύτερον, η μικροχλωρίδα λειτουργεί ως μεταβολικό όργανο που μπορεί να διασπάσει διαφορετικά δύσπεπτα συστατικά τροφίμων, αποικοδομούν δυνητικά τοξικές ενώσεις τροφίμων όπως το οξαλικό οξύ, και συνθέτουν ορισμένες βιταμίνες και αμινοξέα. Κάθε άτομο έχει μοναδικό μικροβίωμα από το οποίο η σύνθεσή του επηρεάζεται από τον γονότυπο και τη φυσιολογία του ξενιστή, το ιστορικό αποικισμού, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τρόφιμα και φάρμακα (π.χ. αντιβιοτικά).

Τα βακτήρια αποτελούν, ανα 10^{14} πολίτες, την πιο κυρίαρχη και ποικιλόμορφη ομάδα μικροοργανισμών που υπάρχουν στο ανθρώπινο κόλον. Με βάση την παραλλαγή στα γονίδια 16S rRNA, εκτιμήθηκε ότι μπορεί να είναι υπάρχουν 500-1.000 διάφορα είδη βακτηρίων, τα οποία ανήκουν σε περισσότερα από 70 γένη. Τα τρία phyla *Bacteroidetes* (gramαρνητικά), *Firmicutes* (θετικά κατά gram) και *Actinobacteria* (gram-θετικά) είναι τα πιο άφθονα στο έντερο. Τα γένη *Bacteroidetes* παράγουν κυρίως οξικό και προπιονικό, ενώ τα γένη *Firmicutes* δίνουν βουτυρικό ως το κύριο μεταβολικό τελικό προϊόν τους. Στα περισσότερα βακτήρια η δραστηριότητα εμφανίζεται στο εγγύς κόλον όπου η διαθεσιμότητα του υποστρώματος είναι υψηλότερη. Προς το περιφερικό κόλον, η διαθεσιμότητα του υποστρώματος μειώνεται και η εξαγωγή ελεύθερου νερού μειώνει τη διάχυση υποστρωμάτων και μικροβιακών προϊόντων. Αυτό κάνει το εγγύς τμήμα του παχέος εντέρου την κύρια θέση της ζύμωσης. Ιδιαίτερα, μη αφομοιώσιμοι υδατάνθρακες ζυμώνονται στο εγγύς κόλον από σακχαρολυτικά βακτήρια, κυρίως πρωτογενείς ζυμωτές όπως οι *Bacteroidetes*. Αυτή η ζύμωση οδηγεί σε SCFAs μαζί με τα αέρια CO₂ και H₂. Οι *Bacteroidetes* είναι μέρος μιας κοινότητας, σταθεροποιούνται με αμοιβαία διασταύρωση, όπου άλλα μέλη της κοινότητας καταναλώνουν αυτά τα αέρια.

Για παράδειγμα, τα *Archaea* παράγουν CH_4 από CO_2 και H_2 , ενώ τα ακετογόνα μετατρέπουν το CO_2 σε οξικό. Το άζωτο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη των βακτηρίων και η υδρόλυση της ουρίας, που προέρχεται από τον ξενιστή, σε NH_3 είναι μία κύρια πηγή αζώτου. Σχεδόν το 50% της ουρίας που παράγεται από τον ξενιστή υδρολύεται στον αυλό του παχέος εντέρου. Ζύμωση βακτηριακών πρωτεϊνών και αμινοξέων που προέρχονται από πρωτογενείς ζυμωτήρες όπως το *Bacteroidetes* εμφανίζονται στο πιο απομακρυσμένο τμήμα του παχέος εντέρου από δευτερογενείς ζυμωτές: πρωτεολυτικά βακτήρια. Αποικοδόμηση πρωτεϊνών και αμινοξέων οδηγεί στη παραγωγή λιπαρών οξέων διακλαδισμένης αλυσίδας, συνοδευόμενα από δυνητικά τοξικούς μεταβολίτες όπως αμίνες, φαινολικές ενώσεις και πτητικές ενώσεις θείου.

2.2. Δομή των short-chain fatty acids(SCFA)

Τα οργανικά οξέα, κυρίως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) σχηματίζονται στην γαστρεντερική οδό σε χιλιοστόμετρες ποσότητες και εμφανίζονται ιδιαίτερα σε υψηλές ποσότητες στις περιοχές όπου κυριαρχούν οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί. Οι SCFAs είναι πτητικά κορεσμένα λιπαρά οξέα που έχουν στην αλυσίδα τους 1-6 άτομα άνθρακα στην αλειφατική αλυσίδα, τα οποία υπάρχουν σε ευθεία ή διακλαδισμένη διαμόρφωση. Η προσοχή έχει επικεντρωθεί στις SCFAs με μια απλή διαμόρφωση, η οποία περιλαμβάνει μυρμηκικά, οξικό, προπιονικό, βουτυρικό, βαλεριάνο και καπροϊκά οξέα (πίνακας 4).

Name	Chemical Formula	Structural Formula	Molar Mass [g/mol]
Formic acid	HCOOH		46.03
Acetic acid	CH ₃ COOH		60.05
Propionic acid	CH ₃ CH ₂ COOH		74.08
Butyric acid	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH		88.11
Valeric acid	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH		102.13
Caproic acid	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH		116.16

Πίνακας 4:Χημική δομή SCFA

Οι SCFAs αντιπροσωπεύουν την κύρια ροή άνθρακα από τη διατροφή στο μικροβίωμα του ξενιστή. Ο σχηματισμός αυτών των οξέων είναι σχετικά γνωστός και περιγράφεται παρακάτω. Η συγκέντρωση και ο λόγος των προκύπτοντος SCFAs εξαρτώνται όχι μόνο από τη σύνθεση του μικροβιώματος και τον αριθμό των μεμονωμένων μικροοργανισμών στο παχύ έντερο, αλλά και από τον τύπο των διαιτητικών ινών που παρέχονται στους μικροοργανισμούς ως υπόστρωμα στη διαδικασία ζύμωσης και, ως εκ τούτου, από τη διατροφή. Τα πιο συνηθισμένα είναι το οξικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το βουτυρικό οξύ (σε μοριακή αναλογία 3:1:1), τα οποία αποτελούν το 90%-95% των SCFAs που υπάρχουν στο ανθρώπινο παχύ έντερο, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό αυτών είναι το μυρμηκικό οξύ.

Επιπλέον, η ζύμωση επιλεγμένων, συχνά ταχέως ζυμώσιμων μη εύπεπτων υδατανθράκων (NDCs-non digestible carbohydrates) παράγει ένα άλλο οργανικό οξύ, το γαλακτικό οξύ. Αν και δεν ανήκει στην ομάδα των SCFAs, αυτό το οξύ μπορεί να παραχθεί από βακτήρια γαλακτικού οξέος, π.χ. τα γένη *Lactobacillus* και το *Bifidobacterium*. Ωστόσο, υπό κανονικές συνθήκες δεν συσσωρεύεται στο παχύ έντερο λόγω της παρουσίας ορισμένων βακτηριακών ειδών, π.χ. *Eubacterium hallii*, που μπορούν να μετατρέψουν το γαλακτικό σε διαφορετικές SCFAs. Οι μεταγενωμικές αναλύσεις διευκόλυναν σε μεγάλο βαθμό τον προσδιορισμό των τύπων βακτηρίων που ευθύνονται για την παραγωγή SCFAs και γαλακτικού οξέος (πίνακας 5).

Microorganism/s	Type	Acid/s
<i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Blautia hydrogentrophica</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	commensal	acetic
<i>Akkermansia muciniphilia</i> , <i>Bacteroides</i> spp.	commensal	acetic, propionic
<i>Dalister succinatiphilus</i> , <i>Eubacterium</i> spp. (e.g., <i>E. hallii</i>), <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Roseburia</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.	commensal	propionic
<i>Coprococcus</i> spp. (e.g., <i>Coprococcus catus</i>), <i>Roseburia inulinivorans</i>	commensal	propionic, butyric
<i>Anaerostipes</i> spp., <i>Coprococcus comes</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Faecalibacterium</i> spp. (e.g., <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>), <i>Roseburia</i> spp. (e.g., <i>Roseburia intestinalis</i>)	commensal	butyric
<i>Clostridium</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp.	commensal	acetic, propionic, butyric
<i>Bifidobacterium</i> spp.	probiotic	acetic, lactic
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG), <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8	probiotic	propionic, lactic
<i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5	probiotic	acetic, propionic, lactic
<i>Lactobacillus salivarius</i> spp <i>salcinus</i> JCM 1230, <i>Lactobacillus agilis</i> JCM 1048	probiotic	propionic, butyric, lactic
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CRL 1014	probiotic	acetic, propionic, butyric, lactic

Πίνακας 5: Προβιοτικοί μικροοργανισμοί και συμβιωτικοί που παράγουν SCFA και γαλακτικό οξύ.

2.3.Παραγωγή SCFA

2.3.1.Υποστρώματα παραγωγής SCFA

Οι δύσπεπτοι σακχαρίτες αποτελούν τα κύρια υποστρώματα που οδηγούν στην παραγωγή SCFA. Οι πολυσακχαρίτες υποδιαιρούνται σε τρεις κατηγορίες: άμυλο, αμυλούχους πολυσακχαρίτες, και μη-αμυλούχους πολυσακχαρίτες (NSPs-non starch polysaccharides). Το άμυλο, όπως η αμυλόζη, και οι πολυσακχαρίτες αμύλου, όπως το γλυκογόνο, αποτελούνται από πολυμερή που συνδέονται με τη γλυκόζη με α -1-4 και α -1-6 γλυκοζιδικούς δεσμούς. Αυτά τα ομόλογα είναι διαλυμένα από σιελογόνα, παγκρεατικά και εντερικά ένζυμα και είναι έτσι εύπεπτα από τα θηλαστικά. Υπό υγιείς συνθήκες, το άμυλο και οι αμυλούχοι πολυσακχαρίτες χωνεύονται πλήρως στο λεπτό έντερο και παράγουν γλυκόζη. Πολυσακχαρίτες που είναι δύσπεπτοι ή μερικώς αφομοιώσιμοι από το λεπτό έντερο υποβάλλονται σε διαδικασία ζύμωσης στη περιοχή του παχέος εντέρου με την συμβολή αναερόβιων βακτηρίων. Έτσι έχουμε ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση SCFAs εκτός από αέρια και θερμότητα. Αυτοί οι πολυσακχαρίτες ονομάζονται ζυμώσιμοι πολυσακχαρίτες και υποκατατάσσονται ως NSPs, ή διαιτητικές ίνες και “ανθεκτικό” άμυλο (RS-resistant starch). Ανάλογα με τον βαθμό διαλυτότητας, οι ίνες κατατάσσονται σε αδιάλυτες ή διαλυτές. Και στις δύο περιπτώσεις βρίσκονται σε κυτταρικά τοιχώματα φυτών. Η κυτταρίνη και η λιγνίνη είναι παραδείγματα αδιάλυτων ινών ενώ οι πηκτίνες ή τα ούλα σχηματίζουν ένα πήκτωμα, ενώ το νερό ταξινομείται στις διαλυτές ίνες. Οι αδιάλυτες ίνες είναι εξαιρετικά ζυμώσιμες και ως εκ τούτου παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες SCFA στο παχύ έντερο ενώ είναι οι διαλυτές ίνες έχουν μάλλον χαμηλή ζύμωση, αλλά αυξάνουν τη διόγκωση των κοπράνων και μειώνουν το χρόνο διέλευσης στο παχύ έντερο. Οι RSs μπορούν να υποδιαιρεθούν σε τέσσερις τύπους: φυσικά παγιδευμένο άμυλο (σε χονδροειδείς κόκκους), σε κόκκους RS φυσικά πλούσιους σε αμυλόζη (π.χ. ακατέργαστο αλεύρι πατάτας), “ανάδρομο” άμυλο (retrograded starch) (π.χ. μαγειρεμένη και ψημένη πατάτα), και χημικά τροποποιημένο άμυλο (δηλαδή επεξεργασμένα τρόφιμα) (Englyst, Kingman, & Κάμινγκς, 1992). Τα RSs θεωρούντε ως τα πιο ισχυρά βουτυρογόνα υποστρώματα όπου η ζύμωσή τους *in vitro* καθώς και *in vivo* έχει ως αποτελέσματα την παραγωγή βουτυρικού οξέος σε σημαντικά υψηλότερο επίπεδο από ότι NSPs.

Ολιγοσακχαρίτες, όπως γαλακτολιγοςακχαρίτες, φρουκτουλιγοςακχαρίτες, οι μανανολιγοςακχαρίτες και οι χιτολιγκοσακχαρίτες είναι επίσης υποστρώματα για SCFAs. Τέλος, σε μικρότερο βαθμό, ορισμένες SCFAs, όπως το ισοβουτυρικό και το ισοβαλερικό, παράγονται κατά το καταβολισμό διακλαδισμένων αμινοξέων αλυσίδων βαλίνης, λευκίνης και ισελαουκίνης, ενώ μια ενδιάμεση ζύμωση στο μικροβίωμα όπως γαλακτικού ή αιθανόλης μπορεί επίσης να φέρει ως προϊόν μεταβολισμού SCFA (Macfarlane & Macfarlane, 2003)

2.3.2. Μηχανισμός παραγωγής SCFA

Η διαδικασία παραγωγής SCFAs από φυτικές ίνες περιλαμβάνει πολύπλοκες ενζυματικές οδούς που δραστηριοποιούνται σε μεγάλο αριθμό βακτηρίων. Η γενικότερη οδός παραγωγής SCFA στα βακτήρια είναι μέσω της γλυκολυτικής οδού, αν και ορισμένες ομάδες βακτηρίων όπως τα *Bifidobacteria* μπορούν να χρησιμοποιήσουν την οδό φωσφορικού πεντόζης για την παραγωγή του ίδιου μεταβολίτη (Cronin, Ventura, Fitzgerald, Van Sinderen, 2011-Macfarlane & Macfarlane, 2003). Άλλοι μηχανισμοί που χρησιμοποιούν μια ποικιλία υποστρωμάτων είναι επίσης σε θέση να παράγουν SCFAs. Μέσω ανάλυσης ραδιοϊσοτόπων αποδείχθηκε ότι μια σημαντική οδός παραγωγής οξικού οξέος από βακτήρια είναι με την μέθοδο wood-Ljungdahl η οποία έχει μεγάλη ευαισθησία στην έκθεση σε οξυγόνο και θεωρείται ως τη πιο αποτελεσματική μέθοδο παραγωγής οξικού οξέος (Fast & Papoutsakis, 2012). Χρησιμοποιώντας παρόμοιες μεθόδους δείχνουν ότι το προπιονικό οξύ γενικά παράγεται με τη μέθοδο σταθεροποίησης διοξειδίου του άνθρακα ενώ το βουτυρικό οξύ σχηματίζεται συχνότερα από το καταβολισμό του ακετυλο-S συνένζυμο A ως προϊόν συμπύκνωσης (Miller & Wolin, 1996).

Άλλος μηχανισμός όπου δίνει ως τελικό προϊόν SCFAs αποτελούν τα βακτήρια *Bifidobacterium* (μεταβολισμός ενζύμου φρουκτόζης-6-φωσφοκετολάσης) με χρήση μονοσακχαριτών (Pokusaeva, Fitzgerald, Van Sinderen, 2011). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι διάφορα είδη που διαθέτουν συγκεκριμένα ένζυμα συμμετέχουν στην παραγωγή των διαφόρων SCFAs. Πράγματι η μέθοδος Wood-Ljungdahl τελείται συνήθως σε βακτήρια που παράγουν οξέα (γνωστά ως ακετογενή) όπως συμβαίνει στα βακτήρια *Firmicutes phylum* (Ragsdale & Pierce, 2008). Από την άλλη, μεγάλες ομάδες που συμμετέχουν στη παραγωγή βουτυρικού οξέος είναι τα κυτοφάγα και τα *Flavobacterium* που ανήκουν στα βακτηριοειδοί (Guilloteau et al., 2010). Άλλα είδη βακτηρίων χαρακτηρίζονται από τα υψηλά επίπεδα παραγωγής βουτυρικού οξέος όπως *Clostridium leptum*, τα είδη *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, και τα είδη *Coprococcus*.

Η παραγωγή SCFAs είναι μια εξαιρετικά περίπλοκη και δυναμική διαδικασία. Για παράδειγμα, το βουτυρικό και το προπιονικό οξύ μπορεί να διασπαστούν σε οξικό άλας(δύο αλυσίδων άνθρακα) από θειικά ή νιτρικά βακτήρια, όπως το *Acetobacterium*, *Acetogenium*, *Eubacterium*, και τα γένη του *Clostridium*. Ωστόσο, αυξημένη ποσότητα βουτυρικού οξέος όπως τα είδη *F. prausnitzii* και *Roseburia* μπορεί να αντιστρέψει αυτήν τη διαδικασία (Duncan et al., 2004).

Η έκφραση των πρωτεϊνών μεταφορών είναι επίσης επιτακτική ανάγκη για την παραγωγή SCFA. Για παράδειγμα, η παρουσία ATP-binding (ABC) στο *Bifidobacterium longum* συμβάλλει στην πρόληψη και μεταφορά υποστρωμάτων, όπως φρουκτόζης, που απαιτούνται για την παραγωγή οξικού οξέος (Davidson & Chen, 2004-Fukuda et al., 2011). Η ομάδα μεταφοράς PEP ή το σύστημα φωσφομεταφοράς (PTS) είναι σε θέση να μεταφέρει υδατάνθρακες που μπορούν στη συνέχεια να μεταβολιστούν για την παραγωγή SCFAs (Postma, Lengeler, & Jacobson, 1993- Zoetendal et al., 2012). Η γονιδιωματική ανάλυση έδειξε ότι τα βακτηριοειδή διαθέτουν περισσότερα ένζυμα που υποβαθμίζουν τους πολυσακχαρίτες, αλλά λιγότερα ABC και PTS από τους *Firmicutes* (Mahowald et al., 2009). Ενώ μπορούν να παράγουν SCFAs, ενδέχεται να μην γίνει σωστή αφομοίωση του υποστρώματος για την παραγωγή του. Ωστόσο, οι *Firmicutes* μέσα από τον μεταβολισμό οξικού άλατος, μέσω των μεταφορέων ABC, μπορούν να παράγουν βουτυρικό οξύ και προπιονικό ως υποπροϊόντα. Ως εκ τούτου, έχει υποτεθεί ότι τα δύο γένη βρίσκονται σε ισορροπία όπου το οξικό άλας που παράγεται από βακτηριοειδή οδηγεί στη παραγωγή βουτυρικού οξέος και προπιονικού από τα *Firmicutes* (Mahowald et al., 2009). Συνεπώς, μέσα από αυτές τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις εντός του μικροβιώματος μπορεί επίσης να ελεγχθεί η αναλογία και τα επίπεδα των SCFAs στην εντερική κοιλότητα. Κατά συνέπεια, κατανάλωση πρεβιοτικών (παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων) ή προβιοτικών (εισαγωγή ωφέλιμων βακτηρίων) μεταβάλλουν την ισορροπία αυτή και μπορούν να διαμορφώσουν την παραγωγή SCFAs.

Substrate	Inoculum Origin	SCFA Production Rate			
		Acetate	Propionate	Butyrate	Total SCFAs
	Pig colon	<i>mmol/L reaction volume/h</i>			
Cellulose		1.7	2.5	0.8	5.0
Wheat bran		5.8	4.2	3.1	13.1
Ispaghula husk		8.3	8.3	1.0	17.6
Gum arabic		5.8	5.8	0.4	12.0
	Swine ileum	<i>mmol/g substrate/h</i>			
Raffinose + stachyose		0.17	0.08	0.08	0.33
Non-oligosaccharides soy solubles		0.17	0.05	0.05	0.27
Soy solubles		0.12	0.02	0.03	0.17
Non-oligosaccharide tGOS		0.15	0.05	0.05	0.25
Transgalactooligosaccharides		0.07	0.02	0.02	0.10
<i>After 6 week adaptation</i>					
Raffinose + stachyose		0.30	0.20	0.07	0.57
Non-oligosaccharides soy solubles		0.17	0.07	0.03	0.25
Soy solubles		0.12	0.05	0.02	0.18
Non-oligosaccharide tGOS		0.18	0.13	0.03	0.35
Transgalactooligosaccharides		0.07	0.05	0.02	0.13
	Human feces	<i>mmol/L reaction volume/h</i>			
Glucose		21.2	5.0	2.2	28.3
Soy oligosaccharide		12.3	6.6	5.8	24.6
Fructooligosaccharide		15.8	5.5	2.8	24.1
Inulin		13.5	7.8	5.3	26.6
Hydrolyzed inulin		15.1	6.4	3.9	25.4
Cellulose		9.3	11.8	1.6	22.7
Powdered cellulose		7.6	8.3	3.5	19.5
Methyl cellulose		15.3	5.8	5.0	26.2
Hydrolyzed guar gum		13.3	11.1	7.3	31.8
Psyllium husk		8.7	8.0	7.9	24.7
	Human feces	<i>mmol/g substrate/h</i>			
Corn fiber		0.178	0.070	0.058	0.306
Oat bran		0.546	0.187	0.125	0.858
Wheat bran		0.285	0.082	0.063	0.430
	Human feces	<i>mmol/L reaction volume/h</i>			
Lactulose 2.5 mg/ml		—	—	—	3.8
Lactulose 5.0 mg/ml		—	—	—	7.5
Lactulose 7.5 mg/ml		—	—	—	10.0
Lactulose 10.0 mg/ml		—	—	—	6.3

tGOS, transgalactooligosaccharides.

Πίνακας 6: Παραγωγή in vitro SCFA από διάφορους μικροοργανισμούς

2.3.3. Οι βακτηριακές οδοί της αναερόβιας παραγωγής SCFA

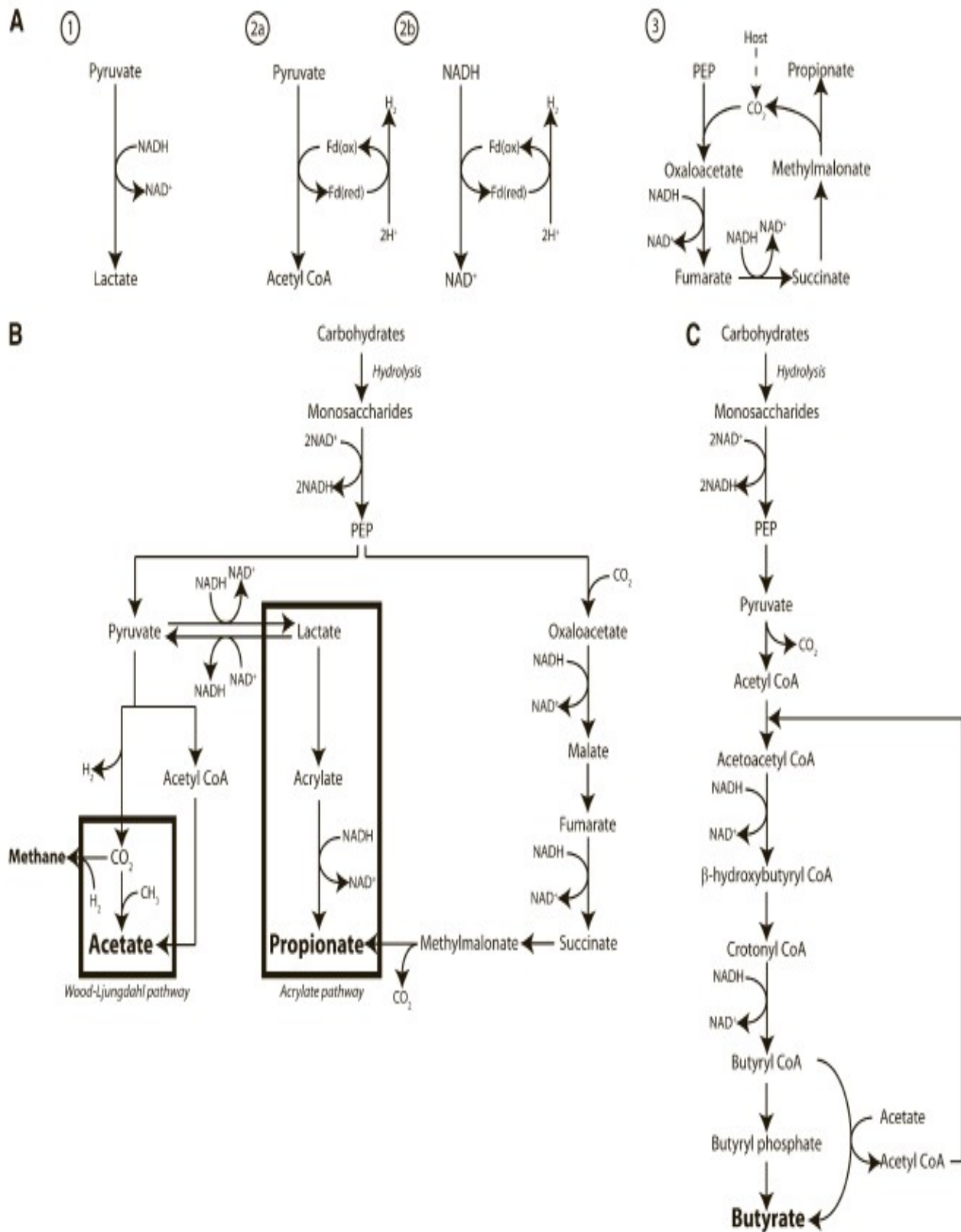
Η μικροχλωρίδα υδρολύει τους μη αφομοιώσιμους υδατάνθρακες σε ολιγοσακχαρίτες και στη συνέχεια μονοσακχαρίτες, οι οποίοι ζυμώνονται στο αναερόβιο περιβάλλον του εντέρου. Οι κύριες βακτηριακές μεταβολικές οδοί είναι η οδός Embden-MeyerhofParnas (γλυκόλυση, γιασάκχαρα με έξι άνθρακα) και η οδός πεντόζης-φωσφορικού (για σάκχαρα fi ve-carbon), η οποία μετατρέπουν τους μονοσακχαρίτες σε φωσφοενολοπυρουβικό (PEP). Στη συνέχεια, το PEP μετατρέπεται σε ζύμωση προϊόντα όπως οργανικά οξέα ή αλκοόλες. Στο επίπεδο της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεϋδης (GAPDH) σχηματίζεται ο φορέας ηλεκτρονίων NADH.

Αναερόβιοι, υπάρχουν τρεις τύποι μονοπατιών που πρέπει να απαλλαχθούν περίσσεια αναγωγικών ισοδυνάμων. Η πρώτη είναι η κλασική οδός ζύμωσης όπου το πυροσταφυλικό ανάγεται σε γαλακτικό ή αιθανόλη, οξειδώνοντας έτσι το NADH. Οι πρωτογενείς ζυμωτές να βυθίζουν την περίσσεια των αναγωγικών τους ισοδυνάμων σε μοριακό H₂ αποτελεί μια δεύτερη οδός. Χρησιμοποιούνται δύο κύριες διαδρομές για να δημιουργήσουν H₂: 1) μια εξεργολογική ($G_o' < 0$) διαδρομή μέσω πυροσταφυλικού: οξειδοαναγωγή φερρεδοξίνης και υδρογόνωση φερρεδοξίνης και 2) μια ενεργονική ($G_o' > 0$) διαδρομή μέσω NADH: οξειδοαναγωγή φερρεδοξίνης και υδρογόνωση φερρεδοξίνης. Το τελευταίο προχωρά μόνο σε χαμηλή πίεση H₂ στον αυλό του παχέος εντέρου. Κατά συνέπεια, τα βακτήρια που καταναλώνουν H₂ οδηγούν τον μεταβολισμό των πρωτογενών ζυμωτών εξαντλώντας το H₂. Η τρίτη οδός είναι μια πρωτόγονη αναερόβια αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Ξεκινά με την καρβοξυλίωση του PEP και του προκύπτοντος οξαλικού οξέος να ανάγεται σε φουμαρικό. Στη συνέχεια, το φουμαρικό δέχεται ηλεκτρόνια από το NADH μέσω μιας απλής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων μεταξύ NADH και φουμαρικού. Δύο ένζυμα συμβάλλουν σε αυτή τη διαδικασία: NADH αφυδρογονάση και φουμαρική αναγωγή. Τα πρωτόνια μεταφέρονται μέσω της κυτταρικής μεμβράνης με το NADH αφυδρογονάση, οι οποίες στη συνέχεια χρησιμοποιούνται για τη χημειοσυνθετική ATP σύνθεση. Όταν η μερική πίεση του CO₂ είναι χαμηλή, το ηλεκτρόνιο, το προϊόν της φουμαρικής αναγωγής, μετατρέπεται σε μεθυλομηλονικό, το οποίο διασπάται σε προπιονικό και CO₂. Το τελευταίο μπορεί να ανακυκλωθεί σε PEP μέσω καρβοξυλίωσης και σχηματίζουν οξαλικό οξύ.

Τα κύρια τελικά προϊόντα των περιγραφόμενων οδών ζύμωσης είναι τα SCFA. Ένα μεγάλο μέρος του πυροσταφυλικού άλατος μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA με τον ταυτόχρονο σχηματισμό H₂ και CO₂. Το οξικό άλας είτε σχηματίζεται με υδρόλυση του ακετυλο-CoA ή από το CO₂ μέσω της οδού Wood-Ljungdahl, όπου το CO₂ ανάγεται σε CO και μετατρέπεται σε μεθυλομάδα και CoASH προς ακετυλο-CoA. Το προπιονικό οξύ μπορεί να σχηματιστεί μέσω της πρωταρχικής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων χρησιμοποιώντας PEP όπως περιγράφεται παραπάνω ή με την αναγωγή του γαλακτικού σε προπιονικό. Το τελευταίο ονομάζεται ακρυλική οδός. Και οι δύο οδοί μειώνουν το επιπλέον NADH σε σύγκριση με τη ζύμωση σε γαλακτικό. Σχηματισμός του βουτυρικού οξέος ξεκινά με τη συμπύκνωση δύο μορίων ακετυλο-CoA και την επακόλουθη αναγωγή σε βουτυρυλο-CoA. Τα βακτήρια που χρησιμοποιούν γαλακτικό οξύ μπορούν πρώτα να παράγουν βουτυρικό οξύ, αφού πρώτα παραχθεί ακετυλο-CoA από γαλακτικό. Η κλασική μέθοδος έχει τα ένζυμα φωσφοτρανσβουτυρυλάση και βουτυρική κινάση να μετατρέπουν το βουτυρυλ-CoA σε βουτυρικό και CoASH με τον ταυτόχρονο σχηματισμό ATP.

Ωστόσο, πρόσφατα ανακαλύφθηκε μία εναλλακτική οδός στην οποία το βουτυρυλ-CoA μετατρέπεται από βουτυρυλ-CoA:οξική CoA-τρανσφεράση σε βουτυρικό οξύ. Η μετατροπή χρησιμοποιεί εξωγενώς προερχόμενο οξικό άλας και δημιουργεί βουτυρικό οξύ και ακετυλο-CoA. Η εναλλακτική οδός φαίνεται να κυριαρχεί έναντι της κλασικής οδού στο μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου (Σχήμα 2).

Για την παραγωγή των SCFAs, είναι σημαντικό το εντερικό μικροβίωμα να βρίσκεται σε ισορροπία. Το μοριακό H_2 που παράγεται κατά τον σχηματισμό οξέων πρέπει να χρησιμοποιείται από άλλα βακτήρια στο εντερικό μικροβίωμα για να αποφευχθεί συσσώρευση H_2 που θα ανέστειλε την ικανότητα των πρωτογενών ζυμωτών να οξειδώνουν το NADH. Το CO_2 που χρειάζεται στην πρωτόγονη αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων παρέχεται εν μέρει από τον ξενιστή. Οι άνθρωποι παράγουν κατά μέσο όρο περίπου 0,7 κιλά CO_2 ανά ημέρα. Μέρος αυτής της παραγωγής απεκκρίνεται στον αυλό του εντέρου ως HCO_3^- σε αντάλλαγμα για ανιόντα SCFA. Το πιθανότερο είναι ότι αυτό αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό μηχανισμό pH επειδή πρωτόνια στον αυλό του εντέρου, που σχηματίζονται κατά την παραγωγή SCFAs, εξουδετερώνονται από διτανθρακικά υπό το σχηματισμό CO_2 . Αν και πολλά είναι γνωστά για τη βιοχημεία και τη μετατροπή των υδατανθράκων σε SCFA από τα βακτήρια συνθέτοντας το εντερικό μικροβίωμα, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τους ρυθμούς παραγωγής SCFA από το μικροβιακό έντερο ως σύνολο. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αδυναμία για δειγματοληψία από το παχύ έντερο του ανθρώπου. Ως εκ τούτου, το ποσοστό προσφοράς SCFA στον ξενιστή παραμένει άγνωστος. Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για μέτρηση των πραγματικών ρυθμών παραγωγής SCFAs, και ο βαθμός με τον οποίο συγκεκριμένοι υδατάνθρακες και η μικροχλωρίδα επηρεάζουν τη μάζα και τη σύνθεση των SCFA.



Σχήμα 2:Μεταβολικές οδοί παραγωγής SCFA

2.3.4.Ελεγχος παραγωγής SCFA

Οι διατροφικές αλλαγές μπορούν να μεταβάλουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος σε μόλις μία ημέρα (Περιπλανήσεις, Graff, & Judd, 2012). Παράδειγμα αποτελούν τρόφιμα πλούσια σε ίνες (Donohoe et al., 2011). Το μεγαλύτερο ζήτημα που παρουσιάζεται σε μια δυτική διατροφή συνήθως υψηλή σε λίπος και εύπεπτα σακχαρίδια είναι ότι τα θρεπτικά συστατικά απορροφώνται ως επί το πλείστον στο δωδεκαδάκτυλο αφήνοντας πολύ λίγα υποστρώματα για τα βακτήρια του παχέος εντέρου. Συνεπώς αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δυσβίωση και ακολούθως την εξασθένιση της σύνθεσης μικροβίων και αυξημένη ευαισθησία σε φλεγμονώδεις ασθένειες όπως το φλεγμονή του εντέρου (IBDs) ή καρκίνο του παχέος εντέρου. Από την άλλη, σε αγροτικές περιοχές όπου η διατροφή είναι πιο κοντά στην μεσογειακή διατροφή που αποτελείται από φρούτα και λαχανικά εμπλουτισμένα σε φυτικές ίνες και RS, η εμφάνιση αυτών των φλεγμονώδη ασθενειών είναι χαμηλή, ενώ η SCFA και η παρουσία βακτηρίων που παράγουν SCFA είναι σημαντικά πιο αυξημένη (De Filippo et al., 2010). Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επαρκής πρόσληψη ινών προάγει ένα υγιές εντερικό μικροβίωμα, μειώνοντας σημαντικά τις φλεγμονώδεις ασθένειες, ιδίως μέσω της απελευθέρωσης SCFA (Macia et al., 2012-Maslowski & Mackay, 2011). Παρά τις έντονες προσπάθειες του δυτικού πληθυσμού για διατροφικές αλλαγές, η συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας και φλεγμονώδη ασθενειών εξακολουθεί να αυξάνεται υποδηλώνοντας ότι πρέπει να διερευνηθούν και άλλες προσεγγίσεις. Μια εναλλακτική λύση θα μπορούσε να είναι η παροχή συμπληρωμάτων διατροφής, όπως τα πρεβιοτικά φρουκτάνια τύπου ινουλίνης, τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι προωθούν τα *Bifidobacteria* εις βάρος των ειδών *Roseburia* και του σμήνους *Clostridium XIVa* στα ποντίκια (Dewulf et al., 2011). Άλλη εναλλακτική λύση θα ήταν να εισαχθεί σε τρόφιμο απευθείας ένα μίγμα ωφέλιμων βακτηρίων συμπεριλαμβανομένου του *Bifidobacteria* που παράγει SCFA, όπως γίνεται στο γιαούρτι, και σε άλλα διαθέσιμα προβιοτικά προϊόντα. Μία μελέτη έχει δείξει ότι η εισαγωγή *B. Longum* σε ποντίκια αύξησε την παραγωγή οξικού (Xiong et al., 2004) και μείωσε την ευαισθησία τους σε μολύνσεις. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι τα ποντίκια που εμβολιάστηκαν με VSL # 3 (εμπορικός τύπος που περιείχε οκτώ φυσικά απαντώμενα στελέχη βακτηρίων σε προβιοτικά) έδειξαν προστασία από την οξεία κολίτιδα που προκαλείται από DSS (Mennigen et al., 2009). Αυτό υποδηλώνει ότι ακόμη και αν όλοι οι μηχανισμοί πίσω από τη χρήση των προβιοτικών δεν είναι πλήρως κατανοητοί, όπως ο ρυθμός επιβίωσής τους, παραμένουν μια πολύ ελπιδοφόρα θεραπευτική στρατηγική.

2.3.5. Η αμοιβαία σχέση μεταξύ της μικροβιακής σύνθεσης/μικροβιακής παραγωγής SCFA και το περιβάλλον του παχέος εντέρου

Η διατροφή και το εντερικό περιβάλλον αλληλεπιδρούν σε ένα σύμπλεγμα τρόπο με τον βακτηριακό πληθυσμό στο έντερο. Ίνες που οδηγούν σε υψηλές ποσότητες SCFA, μειώνουν το pH στο κόλον, το οποίο με τη σειρά του επηρεάζει τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του παχέος εντέρου και ως εκ τούτου την παραγωγή SCFA. Επειδή τα περισσότερα SCFA απορροφώνται από τον ξενιστή με αντάλλαγμα διττανθρακικά, το pH του αυλού είναι το αποτέλεσμα του μικροβιακή παραγωγή SCFA και την ικανότητα εξουδετέρωσης διττανθρακικών. Καθώς η συγκέντρωση των SCFAs μειώνεται από το εγγύς στο άπω κόλον, το pH αυξάνεται από το τυφλό στο ορθό. Η πτώση του pH από ο ειλέος προς το τυφλό έντερο λόγω των υψηλότερων συγκεντρώσεων SCFA έχει δύο αποτελέσματα. Πρώτον, τόσο *in vitro* όσο και μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι οι χαμηλότερες τιμές pH αλλάζουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και δεύτερον, αποτρέπει την υπερανάπτυξη λόγω ευαίσθητων στο pH παθογόνα βακτήρια όπως τα *Enterobacteriaceae* και *Clostridia*. Μελέτες σε ανθρώπινες μικροβιακές κοινότητες, κοπράνων έδειξαν ότι σε pH 5,5 τα βουτυρικά βακτήρια όπως *Roseburia spp.* και *Faecalibacterium prausnitzii*, αμφότερα που ανήκε στο γένος *Firmicutes*, αποτελούσε το 20% των ο συνολικός πληθυσμός. Όταν ζυμώσιμες διαιτητικές ίνες γίνονται περιοριστικά στα πιο απομακρυσμένα μέρη του παχέος εντέρου, το pH του αυλού αυξάνεται στο 6,5, το βουτυρικό τα βακτήρια εξαφανίζονται σχεδόν εντελώς, και το οξικό- και Τα βακτήρια που σχετίζονται με τα *Bacteroides* που παράγουν προπιονικά γίνονται κυρίαρχη. Η αλληλεπίδραση μεταξύ διατροφής, μικροχλωρίδας του εντέρου και SCFA Η παραγωγή βρέθηκε επίσης σε αρουραίους που τρέφονταν με διαφορετικές ίνες. Η περιεκτικότητα του τυφλού εντέρου διέφερε ως προς τη συγκέντρωση SCFA, το pH και σύνθεση μικροβίων στις διάφορες ομάδες ιών. Μετά από 14 ημέρες δίαιτας, οι αρουραίοι τράφηκαν με ολιγοσακχαρίτες Οι δίαιτες έδειξαν υψηλότερες συγκεντρώσεις SCFA του τυφλού ενώ το pH ήταν χαμηλότερο σε σύγκριση με δίαιτες ελέγχου ή κυτταρίνης. Οι δίαιτες που περιέχουν ολιγοσακχαρίτες οδήγησαν επίσης σε αλλοιωμένη μικροχλωρίδα συνθέσεις ως *dobacteria bifi* του τυφλού και συνολικές ποσότητες Τα αναερόβια ήταν υψηλότερα, ενώ τα συνολικά αερόβια ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με αρουραίους που τρέφονταν με τη δίαιτα ελέγχου. Επιπλέον, *in vitro* Τα ποσοστά παραγωγής SCFA από ειλέο χοίρων ήταν υψηλότερα όταν οι χοίροι τέθηκαν σε δίαιτα γαλακτοολιγοσακχαριτών για 6 εβδομάδες σε σύγκριση με τα ποσοστά παραγωγής πριν από την προσαρμογή (Πίνακας 2). Η ανάλυση μικροχλωρίδας έδειξε ότι τα μπιφιδοβακτήρια και οι γαλακτοβάκιλλοι των κοπράνων αυξήθηκαν μετά την προσαρμογή. Οι αλλαγές στο pH του εντερικού αυλού επηρεάζουν επίσης η μεταφορά των SCFAs από τον αυλό στα κολοκύτταρα, την οποία θα συζητήσουμε εκτενέστερα παρακάτω στο την ενότητα σχετικά με τον μεταβολισμό SCFA από τον οικοδεσπότη.

2.4.Λειτουργίες SCFA

2.4.1.Λειτουργίες SCFA εκτός του εντέρου

Όπως συζητήθηκε, ενώ η πλειοψηφία των SCFA δημιουργείται και χρησιμοποιείται μέσα στη περιοχή του εντέρου, ένα μικρό ποσοστό προπιονικού και οξικού φθάνει στο ήπαρ όπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα για τον κύκλο τρικαρβοξυλικού οξέος που παράγουν ενέργεια και αποτελεσματικά μεταβολίζεται για να παράγουν γλυκόζη. Ένα μικρό ποσοστό της SCFA στο έντερο υπάρχει οργανωμένο και μπορεί να διασταυρώσει άμεσα το επιθηλιακό φράγμα. Ωστόσο, οι περισσότεροι υπάρχουν σε ιονισμένη μορφή και απαιτεί εξειδικευμένους μεταφορείς για την πρόσληψή τους. Έτσι, το μεταφορά των περισσότερων SCFA στο βλεννογόνο περιλαμβάνει ενεργές μεταφορές που μεσολαβούν από δύο κύριους υποδοχείς: ο μονοκαρβοξυλικός μεταφορέας 1 (MCT-1) και ο νατριούχος μονοκαρβοξυλικός μεταφορέας 1 (SMCT-1) υποδοχείς. Και τα δυο MCT-1 και SMCT-1 εκφράζονται ιδιαίτερα στο παχύ έντερο και κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του λεπτού εντέρου και στο τυφλό έντερο (Iwanaga, Takebe, Kato, Karaki, & Kuwahara, 2006). Επιπλέον, η MCT-1 εκφράζεται στα λεμφοκύτταρα γεγονός που δείχνει τη σημασία της ενδοκυτταρικής πρόσληψης SCFA (Halestrap & Wilson, 2012). Επιπλέον, το SMCT-1 εκφράζεται στον νεφρό και τον θυρεοειδή αδένα. Το SMCT-1 δεσμεύει SCFAs κατά σειρά συγγένειας βουτυρικό > προπιονικό > οξικό (ganapathy, Gopal, Miyauchi, & Prasad, 2005). Οι μη καταχωρημένες SCFA απεκκρίνονται.

2.4.2.Ανίχνευση SCFA και μεταφορά εντολής

Η ικανότητα των SCFAs να ρυθμίζουν τις βιολογικές αποκρίσεις του ξενιστή εξαρτάται από δύο βασικούς μηχανισμούς. Το πρώτο περιλαμβάνει την άμεση αναστολή των ακετυλασών της ιστόνης HDAC για άμεση ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Η ενδογενής δράση αναστολέα HDAC (HDACi) είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστική του SCFAs που προέρχεται από βουτυρικό και προπιονικό οξύ. Ο δεύτερος μηχανισμός σηματοδοτείτε μέσω υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G (GPCRs). Οι GPCR που ενεργοποιούνται από SCFA είναι οι GPR41, GPR43 και GPR109A.

2.4.3. Αναστολείς HDAC

Η ακετυλίωση των υπολειμμάτων λυσίνης εντός των ιστονών προκαλεί ενεργοποίηση των γονιδίων, διευκολύνοντας την πρόσβαση των μεταγραφικών παραγόντων στις περιοχές του προαγωγέα (MacDonald & Howe, 2009). Τα HDAC αφαιρούν τις ακετυλομάδες από τους ιστόνες (Kim & Bae, 2011). Ως εκ τούτου, η αναστολή της δραστηριότητας ή της έκφρασης HDAC μπορεί να αυξήσει τη μεταγραφή του γονιδίου αυξάνοντας την ακετυλίωση της ιστόνης. Τα SCFA αναστέλλουν τη δραστηριότητα HDAC, και ως εκ τούτου μπορεί να αλλάξει την έκφραση γονιδίων σε μια μεγάλη ποικιλία κυττάρων. Από όλα τα SCFA, το βουτυρικό θεωρείται ο πιο ισχυρός αναστολέας για την δραστηριότητα των HDAC. Πράγματι, το βουτυρικό παρουσιάζει ισχυρότερη ανασταλτική δράση HDAC από το προπιονικό όπως αποδεικνύεται και στο HeLa (Boffa, Vidali, Mann και Allfrey, 1978) και σε διάφορες άλλες κυτταρικές σειρές καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ το οξικό φαινόταν να έχει πολύ λίγο ή και κανένα αποτέλεσμα (Hinnebusch, Meng, Wu, Archer, & Hodin, 2002-Kiefer, Beyer-Sehlmeyer, & Pool Zobel, 2006-Waldecker, Kautenburger, Daumann, Busch, & Schrenk, 2008). Ωστόσο, αυτή η έλλειψη επίδρασης στα HDAC από οξικό μπορεί να εξαρτάται από τον ιστό, καθώς άλλοι έχουν δείξει ότι το οξικό μπορεί να αναστέλλει HDAC. Σε μια μελέτη για την θεραπεία του καρκίνου στο συκώτι (Sealy & Chalkley, 1978) χορηγήθηκε οξικό, προπιονικό και βουτυρικό για την αύξηση της ακετυλίωσης ιστόνης. Στην ίδια φλέβα, στον εγκέφαλο των τρωκτικών, το χορηγούμενο οξικό έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τόσο τη δραστηριότητα HDAC2 όσο και την έκφραση της πρωτεΐνης (Soliman & Rosenberger, 2011). Έτσι, η αναστολή HDAC από SCFA δεν εξαρτάται μόνο από τον τύπο του SCFA αλλά και τον τύπο ιστού ή κυττάρου που δρουν.

2.4.3.1. Μηχανισμός πίσω από την αναστολή HDAC με τη μεσολάβηση SCFA

Ενώ ο ακριβής μηχανισμός πίσω από την αναστολή SCFA των HDAC δεν είναι γνωστός, τα SCFA μπορεί είτε να ενεργούν απευθείας στα HDAC εισχωρώντας στα κύτταρα μέσω μεταφορέων ή έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης των GPCRs. Μεταφορείς όπως το SMCT-1 θα μπορούσαν να είναι καλοί υποψήφιοι. Για την πρόκριση βουτυρικού και προπιονικού απαιτείται έκφραση του SMCT-1. Αυτό αποτρέπει την ανάπτυξη δενδριτικών κυττάρων, γεγονός που συσχετίζεται με την αύξηση της αναστολής HDAC και την ακετυλίωση του DNA (Singh et al., 2010). Έτσι, η μεταφορά των SCFAs σε κύτταρα μέσω SMCT-1 μπορεί να οφείλεται για την παρατηρούμενη αναστολή των HDAC από προπιονικό και βουτυρικό και τον επακόλουθο αποκλεισμό της ενζυμικής δραστηριότητας.

Άμεση ανασταλτική δράση των SCFAs σε HDACs συμβαίνει όταν ενώ ένα μόριο βουτυρικού είναι ένας μη ανταγωνιστικός αναστολέας που δεν παρεμβαίνει στην δέσμευση των HDAC στα υποστρώματά τους, δύο μόρια βουτυρικού μπορεί να καταλάβουν ανταγωνιστικά την υδρόφοβη σχισμή της ενεργού θέσης των HDAC (Cousens, Gallwitz, & Alberts, 1979). Αυτό είναι παρόμοιο με τη δράση του καλά χαρακτηρισμένη τριχοστατίνη A HDACi (TSA) (Davie, 2003). Εκτός από την άμεση επίδραση των SCFA στα HDAC, ένα άλλο ενδιαφέρον Η υπόθεση είναι ότι μπορεί να έχουν έμμεση επίδραση μέσω των GPCR. Πράγματι, Η ενεργοποίηση του GPR41 σε κυτταρικές σειρές ωοθηκών κινέζικου χάμστερ κατέστειλε την ιστόνη ακετυλίωση πιθανώς μέσω της αναστολής των HDACs (Wu, Zhou, Hu και Dong, 2012). Έτσι, το GPR41 αλλά και το GPR43 ή το GPR109 μπορεί να συνεισφέρουν στην αναστολή HDAC που προκαλείται από SCFAs. Είτε οι SCFAs άμεσα είτε Η έμμεση παρεμπόδιση της ενεργοποίησης HDAC παραμένει άπιαστη και εκτεταμένη έρευνα θα χρειαστεί να διευκρινιστούν αυτά τα σημεία.

2.4.3.2 Ανοσολογική σημασία της αναστολής HDAC με τη μεσολάβηση SCFA

Όταν μπορεί να δημιουργηθεί ή να συσχετιστεί η αναστολή HDAC με τη μεσολάβηση SCFA, η Το συντριπτικό αποτέλεσμα είναι ένας αντιφλεγμονώδης ανοσοποιητικός φαινότυπος (Πίνακας 3.1). Πράγματι, η θεραπεία ανθρώπινων μακροφάγων με 1 mM οξικού *in vitro* μείωσε σημαντικά τη συνολική τους δραστηριότητα HDAC και αύξησε την παγκόσμια ακετυλίωση ιστόνης που συσχετίζεται με μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών IL-6, IL-8 και TNF α (Kendrick et al., 2010). Ομοίως, βουτυρικό και προπιονικό μειωμένη παραγωγή TNF α που προκαλείται από LPS *in vitro* από ανθρώπινο περιφερειακό μονοπύρηννα κύτταρα αίματος (PMBCs) με παρόμοιο τρόπο με το TSA (Usami et al., 2008). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ενεργό έλεγχο της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκίνες από SCFAs μέσω της αναστολής HDAC τόσο σε τρωκτικά όσο και σε ανθρώπους. Η ενεργοποίηση του NF-kB είναι ένα από τα κύρια μονοπάτια που εμπλέκονται στην απελευθέρωση του φλεγμονώδεις κυτοκίνες (Hayden, West, & Ghosh, 2006). Το βουτυρικό και το προπιονικό φάνηκε ότι μειώνουν τη δραστηριότητα του NF-kB στα PBMC με παρόμοιο τρόπο TSA (Usami et al., 2008) υποδηλώνοντας ότι η αντιφλεγμονώδης δράση των SCFAs μπορεί να διαμεσολαβείται μέσω της διαμόρφωσης του NF-kB μέσω αναστολής HDAC. Ωστόσο, μια άμεση επίδραση αυτών των SCFAs στην ακετυλίωση ιστόνης στα PMBCs έχει δεν εμφανίστηκε. Τέλος, παρατηρήθηκε επίσης παγκόσμια αναστολή της δραστηριότητας HDAC σε ουδετερόφιλα τρωκτικών μετά από προσθήκη οξικού, προπιονικού ή βουτυρικού *in vitro* εντός αυξανόμενης αντοχής, αντίστοιχα (Vinolo et al., 2011).

Τα μονοκύτταρα, το βουτυρικό και το προπιονικό, αλλά όχι το οξικό, μειωμένη έκφραση του TNFα που προκαλείται από LPS και έκφραση NOS σε ουδετερόφιλα τρωκτικών (Vinolo et al., 2011). Αυτό υποδηλώνει ότι το οξικό μπορεί να μην μεσολαβεί στις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις του μέσω του HDAC αναστολή αλλά μάλλον μέσω ενεργοποίησης GPCR, όπως έχουμε αναφέρει (Maslowski et al., 2009). Τέλος, η αναστολή HDAC από SCFAs δεν είναι περιορισμένη στα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα ρυθμιστικά Τα Τ κύτταρα (Tregs), μπορεί επίσης να επηρεάζονται από την αναστολή HDAC. Πράγματι, η αναστολή HDAC, ιδιαίτερα το HDAC9, αυξάνει την έκφραση του κουτιού κεφαλής P3 (Foxp3) παράγοντας μεταγραφής σε ποντίκια, ο οποίος στη συνέχεια αύξησε τις πολλαπλασιαστικές και λειτουργικές ικανότητες των Tregs (Lucas et al., 2009· Tao et al., 2007). In vitro, η προσθήκη βουτυρικού στον άνθρωπο έδειξε ότι μειώνεται μετρίως τον πολλαπλασιασμό τους ενώ αύξησαν τις ανασταλτικές τους ικανότητες στον πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων μέσω ενός μηχανισμού που διαμεσολαβείται από CTLA-4 (Akimova et al., 2010). Επιπλέον, τα τελεστικά CD4⁺ Τ κύτταρα θα μπορούσαν να ενεργοποιηθούν μέσω του HDACi δραστηριότητες του βουτυρικού, που εμφανίστηκαν ανεξάρτητα από το Treg (Fontenelle & Gilbert, 2012). Αν και η παγκόσμια δραστηριότητα HDAC συνδέεται συχνά με Η ανοσορύθμιση με τη μεσολάβηση SCFA, η ειδική αναστολή ή έκφραση HDAC σπάνια διερευνάται και παρέχει μια οδό για περαιτέρω έρευνα.

2.4.4. Υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G

2.4.4.1 GPR43

Ο GPR43, επίσης γνωστός ως υποδοχέας 2 ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA2/FFAR2), είναι ο κύριος υποδοχέας για το οξικό SCFA. Το GPR43 αναγνωρίζει μια εκτεταμένη γκάμα από SCFA που περιλαμβάνουν προπιονικό, βουτυρικό, καπροϊκό και βαλερικό και ενώ το προπιονικό αναφέρθηκε ότι είναι ο πιο ισχυρός ενεργοποιητής του GPR43, το οξικό είναι το πιο επιλεκτικό (Le Poul et al., 2003). Η έκφραση GPR43 έχει ταυτοποιηθεί κατά μήκος ολόκληρης της γαστρεντερικής οδού, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων τόσο του ανοσοποιητικού και το νευρικό σύστημα. Στην εντερική οδό, το GPR43 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό εντερικό πεπτίδιο YY (PYY) και πεπτίδιο τύπου γλυκαγόνης 1 (GLP-1) (Tolhurst et al., 2012) που παράγουν ενδοκρινικά L-κύτταρα του ειλεού και του παχέος εντέρου (Vangaveti, Shashidhar, Jarrod, Baune, & Kennedy, 2010) καθώς και σε κολονοκύτταρα και εντεροκύτταρα του λεπτού και παχέος εντέρου.

Τα SCFA με απευθείας έγχυση στο κόλον αρουραίων και κουνελιών προκάλεσαν την απελευθέρωση του PYY, πιθανώς μέσω της δέσμευσής τους στο GPR43, που άσκησε ανορεξιογόνες επιδράσεις (Roelofsen, Priebe, & Vonk, 2010) και ποντίκια GPR43 knock-out (Gpr43^{-/-}) έχουν μειωμένη επαγόμενη από SCFA απελευθέρωση του GLP-1, μιας βασικής ορμόνης ελέγχου απελευθέρωση ινσουλίνης (Tolhurst et al., 2012). Ενώ τα SCFA μπορεί να διαμορφώνουν το σώμα βάρος μέσω κεντρικών επιδράσεων με τη μείωση της πρόσληψης τροφής μέσω της έκκρισης του PYY και GLP-1, μπορούν επίσης να δράσουν άμεσα στην περιφέρεια στον λιπώδη ιστό. Πράγματι, η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει προς τα πάνω την έκφραση του GPR43 στον υποδόριο λιπώδη ιστό παράλληλα με την αυξημένη αποθήκευση λίπους στα λιποκύτταρα. Επί από την άλλη, η συμπλήρωση της δίαιτας με φρουκτάνες τύπου ινουλίνης, ζυμώσιμους υδατάνθρακες, αμβλύνει την αύξηση βάρους και την υπερέκφραση. Το GPR43 λόγω τροφοδοσίας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, υποδηλώνοντας ότι τα SCFAs ενδέχεται να ρυθμίζουν τη παχυσαρκία (Dewulf et al., 2011). Επιπλέον, η αναστολή της έκφρασης GPR43 σε η κυτταρική σειρά λιποκυττάρων 3T3-L1 χρησιμοποιώντας μικρό παρεμβαλλόμενο RNA ανέστειλε τους διαφοροποίηση που υποδηλώνει πιθανό ρόλο του GPR43 στην ανάπτυξη των λιποκυττάρων (Dewulf et al., 2013). Ενώ η κατανάλωση RS σε αρουραίους οδηγεί σε ενεργοποίηση του υποθαλαμική ανορεξιογόνικη οδός που φαίνεται από την αυξημένη έκφραση του η προοπιομελανοκορτίνη στον τοξοειδή πυρήνα, το GPR43 δεν φαίνεται να είναι εκφράζεται στον τοξοειδή πυρήνα ή σε άλλη περιοχή του υποθαλάμου (Sleeth, Thompson, Ford, Zac-Varghese, & Frost, 2010). Ευρύτερα, να γνωρίζουμε ότι δεν υπάρχει αναφορά έκφρασης GPR43 στο κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα. Στο ανοσοποιητικό σύστημα, το GPR43 εκφράζεται σε ηωσινόφιλα, βασεόφιλα (Le Poul et al., 2003), ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα (Cox et al., 2009; Le Poul et al., 2003) και βλεννογονικά ιστιοκύτταρα (Karakaki et al., 2008) υποδηλώνοντας έναν ευρύ ρόλο των SCFAs στις ανοσολογικές αποκρίσεις. Εκφράζεται έντονα σε αιμοποιητικούς ιστούς ποντικού όπως ο μυελός των οστών και ο σπλήνας που υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο του GPR43 στη ρύθμιση της ανάπτυξης ή της διαφοροποίησης των ανοσοκυττάρων (Maslowski et al., 2009; Senga et al., 2003). Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε την έκφραση του GPR43 σε μυομήτριο και εμβρυϊκές μεμβράνες μετά την έναρξη του τοκετού και μια σημαντική ανοδική ρύθμιση του GPR43 σε μεμβράνες πρόωρου εμβρύου με ένδειξη. Ο ρόλος των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας στην υγεία και τη μόλυνση από τη νόσο 101. Αυτή η μελέτη υποδηλώνει επίσης έναν αντιφλεγμονώδη ρόλο των SCFAs μέσω του GPR43 που μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού που προκαλείται από παθογόνους παράγοντες (VOLTOLINI et al., 2012).

2.4.4.2 GPR41

Ταυτοποιήθηκε ταυτόχρονα με το GPR43, το GPR41, γνωστό και ως ελεύθερο λιπαρό οξύ υποδοχέας 3 (FFA3/FFAR3), είναι ένας υποδοχέας για οξικό και προπιονικό και σε μικρότερου βαθμού βουτυρικό. Όπως το GPR43, αναγνωρίζει επίσης άλλα SCFAs, όπως το καπροϊκό και το βαλερικό, αλλά σε μικρότερο βαθμό. Το GPR41 εκφράζεται στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου σε κύτταρα PYY αλλά όχι σε κύτταρα που εκφράζουν GPR43. Το GPR41 είναι επίσης που εκφράζονται στον λείο μυ του παχέος εντέρου και τα SCFAs προκαλούν φασική συστολή αυτών των μυών με τρόπο που εξαρτάται από το GPR41 με τα ακόλουθα σειρά ισχύος: προπιονικό > οξικό > βουτυρικό (Tazoe et al., 2009). Τα SCFA διεγείρουν τη συμπαθητική ενεργοποίηση μέσω της ενεργοποίησης του GPR41 από που ενεργεί στο συμπαθητικό γάγγλιο. Αυτό το φαινόμενο καταργείται υπό νηστεία συνθήκες από κετονοσώματα (Kimura et al., 2011). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, Οι αγωνιστές GPR41 θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πιθανά θεραπευτικά κατά της παχυσαρκίας. Επιπλέον, η έκφραση του GPR41 στον λιπώδη ιστό και η ισχύς του σε επάγουν την απελευθέρωση της ανορεξιογονικής ορμόνης λεπτίνης όταν ενεργοποιείται από τα SCFA επιβεβαιώνει τις ευεργετικές του επιδράσεις στο σωματικό βάρος (Xiong et al., 2004). Το προηγούμενο Τα ευρήματα εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενα για τους συναδέλφους Χονγκ και δεν βρήκαν έκφραση GPR41 στα λιποκύτταρα και προτείνουν ότι αυτή η επίδραση στην απελευθέρωση λεπτίνης προκαλείται μέσω GPR43. Τα κύτταρα Langerhans στο πάγκρεας εκφράζουν επίσης το GPR41 αλλά το λειτουργικός ρόλος σε αυτά τα κύτταρα είναι άγνωστος. Τέλος, το GPR41 εκφράζεται σε σπλήνα και στο PBMC, αλλά ο ρόλος του στα κύτταρα του ανοσοποιητικού παραμένει ανεξερεύνητος.

2.4.4.3 GPR109A

Το GPR109a, επίσης γνωστό ως υποδοχέας νιασίνης 1, είναι μια νιασίνη υψηλής συγγένειας (βιταμίνη B3) υποδοχέα και σχετίζεται με το ανάλογο χαμηλής συγγένειας GPR109B, το οποίο εκφράζεται μόνο στους ανθρώπους. Αν και η νιασίνη είναι ο κύριος υποδοχέας του GPR109A, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της νιασίνης δεν φθάνουν το απαιτούμενο όριο για να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα (Wanders et al., 2012). Ωστόσο, το βουτυρικό είναι κατάλληλος υποψήφιος υποδοχέας με την ικανότητα να δεσμεύει το GPR109A με χαμηλή συγγένεια σε χιλιοστογραμμομοριακή συγκέντρωση (Thangaraju et al., 2009). Η μεταγραφή GPR109A εκφράζεται εξαιρετικά στα λιποκύτταρα αλλά μειώνεται με την ηλικία (Thangaraju et al., 2009). Σε μικρότερο βαθμό, το GPR109A εκφράζεται επίσης σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως δερματικά δενδριτικά κύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα (Wanders et al., 2012, Jian Tan et al.). Η ενεργοποίηση του GPR109A στα λιποκύτταρα έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει τη λιπόλυση και μειώνει τα επίπεδα λιπαρών οξέων χωρίς πλάσμα (Kang, Kim, & Youn, 2011). Ο ρόλος του GPR109A στις ανοσολογικές αποκρίσεις και στην ομοίωση του εντέρου δεν έχει ακόμη ερευνηθεί. Μια περίληψη των κύριων υποδοχέων SCFA, συσχετιζόμενου υποκαταστάτη, και οι λειτουργίες τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

GPCR	Ligands	Expression	Roles
GPR41	SCFA (C2–C7) Formate, acetate, propionate, butyrate, and pentanoate	Adipocytes, various immune cells, and enteroendocrine L cells	Leptin production, sympathetic activation
GPR43	SCFA (C2–C7) Formate, acetate, propionate, butyrate, and pentanoate	Adipocytes, various Immune cells, enteroendocrine L cells, gut epithelium, fetal membrane	Anorexigenic effects via secretion of PYY and GLP-1, anti-inflammatory, and antitumorigenic
GPR109a	SCFAs (C4–C8), particularly butyrate Nicotinate	Adipocytes, various immune cells, intestinal epithelial cells, upregulated in hepatocytes during inflammation, epidermis in squamous carcinoma	High-density lipoprotein metabolism, cAMP reduction in adipocytes, DC trafficking, anti-inflammatory, and antitumorigenic

Πίνακας 7:Περίληπτικά οι κύριοι υποδοχείς των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, των σχετιζόμενων υποκαταστατών και οι λειτουργίες τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1.Οι επιδράσεις των SCFAs στον μεταβολισμό

Τα SCFA που παράγονται από τη μικροχλωρίδα στο έντερο και το κόλον μπορούν να βρεθούν στο ηπατικό, πυλαίο και περιφερικό αίμα (11, 77). Αυτά τα SCFA επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων, της γλυκόζης και της χοληστερόλης σε διάφορους ιστούς (17, 78-80). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα SCFA μεταφέρονται από την εντερική κοιλότητα στο αίμα με αποτέλεσμα να προσλαμβάνονται από όργανα. Εκεί δρουν είτε ως υπόστρωμα για των παραγωγή προϊόντων είτε ως αγγελιαφόρο μόρια επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων. Η μεταφορά των SCFA έχει μελετηθεί κυρίως σε κύτταρα του κόλον. Τα κύτταρα στο κόλον, προσλαμβάνουν SCFAs και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το βουτυρικό για τον ενεργειακό τους εφοδιασμό (10). Οι υποδοχείς των SCFAs αποτελούν ένα νέο και ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο της έρευνας καθώς οι περισσότερες λειτουργίες αυτών των υποδοχέων έχουν ανακαλυφθεί (81-83). Σε αυτή την ενότητα θα συζητήσουμε το μεταβολισμό των SCFAs από τον άνθρωπο καθώς και τον ρυθμιστικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό.

3.2.Τα SCFAs ως πηγή ενέργειας

Όταν απορροφώνται, ένα μεγάλο μέρος των SCFA χρησιμοποιείται ως πηγή ενέργειας. Στους ανθρώπους, τα SCFA παρέχουν το 10% των ημερήσιων θερμιδικών απαιτήσεων. Οι CO₂ μετρήσεις σε απομονωμένα κολονοκύτταρα έδειξαν ότι τα κολοκύτταρα αντλούν το 60-70% της ενεργειακής τους παροχής από την οξείδωση SCFA. Η γενική ιδέα είναι ότι τα κολοκύτταρα προτιμούν βουτυρικό από ότι οξικό και προπιονικό οξύ, το οποίο με την οξείδωσή του παράγεται CO₂ και ενώσεις κετονών. Αυτό βασίζεται στη σχετικά υψηλή χημική συγγένεια των κολοκυττάρων με το βουτυρικό. Ωστόσο, απομονωμένα κολονοκύτταρα από ανθρώπους και αρουραίους έδειξαν μέγιστη ροή 0,6, 0,2 και 0,4 mol/min/g βάρους κυττάρων και K_{0,5} περίπου 0,6, 0,4 και 0,1 mM για οξικό, προπιονικό, και βουτυρικό, αντίστοιχα. Αυτό δείχνει ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες, με σχετικά υψηλή συγκέντρωση οξικού σε σύγκριση με βουτυρικού στο έντερο, το οξικό άλας είναι τουλάχιστον εξίσου σημαντικό με το βουτυρικό για την παροχή ενέργειας στα κύτταρα του κόλον. Οι Donohoe et al. έδειξαν ότι τα κολονοκύτταρα ποντικών χωρίς μικρόβια εμφανίζουν έλλειμμα στη μιτοχονδριακή αναπνοή και υποβάλλονται σε αυτοφαγία.

Με την εισαγωγή βουτυρικού μέσα από το στέλεχος *Butyrivibrio fibrisolvens* σε ποντίκια χωρίς μικρόβια ή με προσθήκη βουτυρικού σε απομονωμένα κολονοκύτταρα ποντικών χωρίς μικρόβια, έσωσαν τα κολοκύτταρα τόσο από το έλλειμμα στη μιτοχονδριακή αναπνοή όσο και από την αυτοφαγία. Με την παρουσία ενός αναστολέα για οξειδωση λιπαρών οξέων, το βουτυρικό δεν μπόρεσε να καταστείλει την αυτοφαγία. Από αυτό συνήφθη το συμπέρασμα ότι η διάσωση ήταν λόγω του βουτυρικού που δρα ως πηγή ενέργειας παρά ως ρυθμιστής.

Εξωγενές οξικό άλας που σχηματίζεται από βακτηριακή ζύμωση του παχέος εντέρου εισέρχεται στο διαμέρισμα του αίματος και αναμιγνύεται με ενδογενές οξικό άλας που απελευθερώνεται από ιστούς και όργανα. Έως και το 70% του οξικού άλατος προσλαμβάνεται από το ήπαρ, όπου δεν χρησιμοποιείται μόνο ως πηγή ενέργειας, αλλά χρησιμοποιείται επίσης ως υπόστρωμα για τη σύνθεση της χοληστερόλης, ενώ τα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας χρησιμοποιούνται και ως συν-υπόστρωμα για τη γλουταμίνη και τη σύνθεση γλουταμινικού. Άλλοι ιστοί συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, ο λιπώδης ιστός, τα νεφρά και οι μύες μεταβολίζουν το υπόλοιπο οξικό .

Για την πρόληψη των υψηλών συγκεντρώσεων SCFA στο αίμα, το ήπαρ καθαρίζει το μεγαλύτερο μέρος από προπιονικό και βουτυρικό από το πύλη κυκλοφορίας. Το προπιονικό δρα ως πρόδρομος για γλυκονεογένεση στο ήπαρ. Στα μηρυκαστικά, με ισότοπες τεχνικές αραιώσεις, η συμβολή του προπιονικού στη σύνθεση γλυκόζης υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 45 και 60%. Δεν είναι σαφές εάν αυτό είναι παρόμοιο σε μη μηρυκαστικά, επειδή τα μηρυκαστικά εξαρτώνται από τα SCFA για το 80% της συντήρησής της ενέργειάς τους. Μετά τη μετατροπή του προπιονικού σε προπιονυλο-CoA από προπανοϊκό: λιγάση CoA (που σχηματίζει AMP), το προπιονυλο-CoA μετατρέπεται σε σουκινυλο-CoA σε τρία διαδοχικά στάδια που καταλύονται από προπιονυλο-CoA καρβοξυλάση, μεθυλομαλονυλο-CoA επιμεράση και μεθυλομαλονυλο-CoA μούτάση. Το σουκινυλο-CoA εισέρχεται στο τρικαρβοξυλικό οξύ (TCA) κύκλο και μετατρέπεται σε οξαλοξικό, τον πρόδρομο της γλυκονεογένεσης.

Στον άνθρωπο ο βαθμός στον οποίο το προπιονικό συμβάλλει στον ενεργειακό μεταβολισμό είναι άγνωστος λόγω της έλλειψης στοιχείων για τα πραγματικά ποσοστά παραγωγής προπιονικού. Συγκεντρώσεις προπιονικού στο αίμα και το ηπατικό φλεβικό αίμα υποδηλώνουν ότι περίπου το 30% του προπιονικού προσλαμβάνεται από το ήπαρ. Σε άλλη μελέτη ήταν εκτιμάται ότι οι άνθρωποι χρησιμοποιούν το 50% του προπιονικού ως υπόστρωμα για ηπατική γλυκονεογένεση.

Η γενική άποψη είναι ότι το συκώτι καθαρίζει ένα μεγάλο κλάσμα προπιονικού από την κυκλοφορία του αίματος , αλλά οι απόλυτες τιμές παραμένουν άγνωστες.Όπως συζητήθηκε παραπάνω, το μεγαλύτερο μέρος του βουτυρικού χρησιμοποιείται ως καύσιμο για τα κύτταρα του εντέρου. Το υπόλοιπο οξειδώνεται κυρίως από κύτταρα στο ήπαρ, που αποτρέπει τις τοξικές συστηματικές συγκεντρώσεις.

3.3.Ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων από SCFAs

Τα SCFA ρυθμίζουν την ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης λιπαρών οξέων, της οξείδωσης λιπαρών οξέων και την λιπόλυση στο σώμα. Η οξείδωση των λιπαρών οξέων ενεργοποιείται από τα SCFA, ενώ η de novo σύνθεση και η λιπόλυση αναστέλλονται. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της συγκέντρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα και η μείωση του σωματικού βάρους . Σε αυτή την ενότητα εμείς συζητήσαμε τις οδούς σηματοδότησης που μεσολαβούν σε αυτόν τον κανονισμό. Εκτός από τους υποδοχείς Ffar2 και Ffar3 που συζητήσαμε παραπάνω, υπάρχει και η ενεργοποιημένη με AMP πρωτεϊνική κινάση (AMPK) που έχει σημαντικό ρόλο. Τα SCFAs έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τη δραστηριότητα AMPK σε ηπατικό και μυϊκό ιστό. Η ενεργοποίηση AMPK πυροδοτεί τον υποδοχέα γάμμα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξεισώματος έκφραση συνενεργοποιητή (PGC)-1, η οποία είναι γνωστό ότι ελέγχει τη μεταγραφική δραστηριότητα πολλών μεταγραφικών παραγόντων όπως ο υποδοχέας που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξεισώματος (PPAR), PPAR, PPAR, υποδοχέας X ήπατος (LXR) και φαρνεσοειδές X υποδοχέας (FXR), όλα σημαντικά στη ρύθμιση της χοληστερόλης, στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης .

Κατά συνέπεια, η οξείδωση των λιπαρών οξέων ενισχύεται τόσο στους ιστούς όσο μειώνεται η de novo σύνθεση λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Επιπλέον, τα SCFAs έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκφραση της πρωτεΐνης του PGC-1 και της πρωτεΐνης αποσύνδεσης (UCP)-1 σε καφέ λιπώδη ιστό ιστού, αυξάνοντας έτσι τη θερμογένεση και την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Εάν η AMPK εμπλέκεται σε αυτή την επίδραση των SCFA, ωστόσο, είναι ακόμα άγνωστο. Τα SCFA ενεργοποιούν το AMPK είτε απευθείας αυξάνοντας την αναλογία AMP/ATP ή έμμεσα μέσω της οδού Ffar2-λεπτίνης. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι τα SCFAs αυξήθηκαν οι συγκεντρώσεις AMP/ATP αναλογικά και η δραστηριότητα AMPK και στα μυϊκά και στα ηπατικά κύτταρα με τρόπο ανεξάρτητο από τη λεπτίνη, αλλά ο μηχανισμός είναι ακόμα άγνωστος.

Πειράματα *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι τα SCFA αυξάνουν την έκφραση της λεπτίνης μέσω μιας εξαρτώμενης από το Ffar2 οδού. Λεπτίνη, μια αδιποκίνη που ρυθμίζει την ενεργειακή δαπάνη και την πρόσληψη τροφής, διεγείρει την οξειδωση των λιπαρών οξέων αυξάνοντας το AMP/ATP αναλογικά και τη δραστηριότητα AMPK σε ήπαρ και μυϊκό ιστό. Σε ποιο βαθμό η ενεργοποιημένη από AMPK επίδραση των SCFAs *in vivo* ρυθμίζεται, μέσω της λεπτίνης ή μέσω του ανεξάρτητου από τη λεπτίνη, είναι ακόμα άγνωστος.

Η λιπόλυση ηπατικών λιπαρών οξέων φαίνεται να μην επηρεάζεται από τα SCFA, αλλά η λιπόλυση στον λιπώδη ιστό μειώνεται έντονα λόγω των SCFAs. Σε απομονωμένα λιποκύτταρα, το οξικό και το προπιονικό βρέθηκε ότι αναστέλλει τη λιπόλυση μέσω της Ffar2 ενεργοποίησης. Μέσα από μελέτες σε ανθρώπους φαίνεται η μείωση της λιπόλυσης. Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκε ενδοφλέβια χορήγηση οξικού και προπιονικού ανηγμένου πλάσματος λιπαρών οξέων και γλυκερίνης. Ω συνέπεια είχε την αναστολή της λιπόλυσης μέσω Ffar2, που προκλήθηκε πιθανότατα μέσω αδρανοποίησης της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL), η οποία υδρολύει τα τριγλυκερίδια και είναι ένα από τα βασικά μόρια που ελέγχουν τη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό .

Η σύνδεση SCFA με απαγωγές Ffar2 στη διάσταση οδηγεί στην ενεργοποίηση της G i/o πρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη G i/o αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση και μειώνει έτσι την παραγωγή cAMP από ATP, η οποία στη συνέχεια μειώνει τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA). Η μείωση της δραστηριότητας της PKA οδηγεί σε αποφωσφορυλίωση και σε απενεργοποίηση του HSL στον λιπώδη ιστό. Με συνέπεια, η χορήγηση προϊόντων υψηλής συγκέντρωσης αμύλου στους ανθρώπους οδήγησε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις SCFA στο πλάσμα και χαμηλότερη δραστηριότητα HSL στον λιπώδη ιστό .

Το Ffar2 παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην αποθήκευση του λίπους ως λευκός λιπώδης ιστός όπως φαίνεται από τους Kimura et al.. Τα ποντίκια με έλλειψη Ffar2 είναι παχύσαρκα σε κανονική διαίτα, ενώ τα ποντίκια που υπερεκφράζουν το Ffar2 ειδικά στο λιπώδη ιστό φαίνεται ότι οι ιστοί προστατεύονται από την παχυσαρκία που προκαλείται από τη διατροφή. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ενεργοποίηση του SCFA του λιπώδους-γένους γ έχει ως αποτέλεσμα το FFAR2 να καταστέλλει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης με αναστολή του Akt φωσφορυλίωσης, η οποία αναστέλλει την αποθήκευση λίπους στον λιπώδη ιστό και προωθεί το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης σε άλλους ιστούς. .

Πράγματι, τα τριγλυκερίδια του ήπατος μειώθηκαν και τα επίπεδα mRNA των γονιδίων που εμπλέκονται στην οξείδωση των λιπαρών οξέων στον μυϊκό ιστό αυξήθηκαν σε ποντίκια που υπερέκφραζαν το λιπώδες-γένος γ Ffar2 σε σύγκριση με μάρτυρες άγριου τύπου. Επιπλέον, η συνολική ενεργειακή δαπάνη του σώματος αυξήθηκε μαζί με μια μειωμένη τιμή αναπνευστικής ανταλλαγής, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη οξείδωση λιπαρών οξέων. Δυστυχώς δεν δόθηκαν δεδομένα σχετικά με την αναλογία AMP/ATP, τη δραστηριότητα AMPK, και πραγματικές ροές οξείδωσης λιπαρών οξέων ειδικά για τα όργανα. Παραδόξως, επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε ενήλικα ποντίκια στα οποία υπερεκφράζονται τα λίποι γένους γ , τα επίπεδα Ffar2 ήταν χαμηλότερα από ό,τι στα ποντίκια άγριου τύπου. Αν και τα SCFAs έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκφραση της λεπτίνης μέσω μιας εξαρτώμενης από την οδό Ffar2, είναι πιθανό τα μειωμένα επίπεδα λεπτίνης να είναι απλώς αποτέλεσμα της μείωσης του λιπώδους ιστού. Συμπερασματικά, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αποδοθεί η πρόληψη της παχυσαρκίας που προκαλείται από τη διατροφή από SCFA σε αύξηση της οξείδωσης λιπαρών οξέων σε πολλαπλούς ιστούς και μείωση της αποθήκευσης λίπους στον λευκό λιπώδη ιστό. Ωστόσο, η κατανόησή μας για τους μοριακούς μηχανισμούς είναι ακόμα ημιτελής.

3.4. Ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης από SCFAs

Δεδομένα σχετικά με την επίδραση των SCFAs στο μεταβολισμό της γλυκόζης δείχνουν μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα πιθανώς μέσω πολλών μηχανισμών. Το επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα καθορίζεται από την πρόσληψη μέσω της τροφής, τη γλυκονεογένεση, και πρόσληψη από πολλαπλά όργανα. Και πάλι οι υποδοχείς Ffars και AMPK εμπλέκονται στη μεταγωγή των επιδράσεων των SCFAs. Επιπλέον, το πεπτίδιο YY (PYY) που εντοπίζεται στις ορμόνες του εντέρου και το γλυκαγόνο-πεπτίδιο-1 (GLP-1) παίζουν σημαντικό ρόλο στην επικοινωνία μεταξύ των ιστών. Η χορήγηση δια του στόματος οξικού και προπιονικού μείωσε τη γλυκαιμία σε διαβητικούς υπεργλυκαιμικούς ποντικούς KK-A(y) και φυσιολογικούς αρουραίους. Υπάρχουν έμμεσα στοιχεία για μειωμένη γλυκονεογένεση από το ήπαρ. Ενεργοποίηση του ηπατικού AMPK μείωσε τη γονιδιακή έκφραση του γλυκονεογενούς ενζύμου της γλυκόζη 6-φωσφατάση (G6Pase) και φωσφοενολοπυρουβικό καρβοξυκινάση (PEPCK). Δυστυχώς, δεν μετρήθηκε η γλυκονεογόνο ροή, αλλά το πλάσμα, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης μειώθηκαν με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης. Τα SCFA μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα αυξάνοντας τις ορμόνες του εντέρου PYY και GLP-1 μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων Ffar2 και Ffar3. Η PYY είναι γνωστή ως ορμόνη κορεσμού, ενώ επίσης ενισχύει τη δράση της ινσουλίνης στη γλυκόζη σε μυ και λιπώδη ιστό.

Στον άνθρωπο και σε δείγματα παχέος εντέρου αρουραίου, οι υποδοχείς SCFA Ffar2 και Ffar3 εντοπίζονται με εντεροενδοκρινικά κύτταρα L που περιέχουν PYY. Επιπλέον, σε νεκρά ποντίκια οι Ffar2 και Ffar3 παρουσίασαν μειωμένη έκφραση PYY στο κόλον και σε ολόκληρο το σώμα γλυκόζη. Το GLP-1 ρυθμίζει έμμεσα τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης από το πάγκρεας. Ενδοκολονικές εγχύσεις SCFAs με ταυτόχρονη πρόσληψη ινών εμφάνισαν τόσο αυξημένες συγκεντρώσεις GLP-1 στο πλάσμα όσο και αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό. Επιπλέον, τα ποντίκια χωρίς Ffar2 ή Ffar3 υποδοχείς εμφάνισαν μειωμένη ενεργοποίηση SCFA ,μειωμένη έκκριση GLP-1 in vitro και in vivo, και παράλληλη μείωση των επιπέδων γλυκόζης .Συνοπτικά, τα SCFAs φαίνεται να επηρεάζουν ευεργετικά το μεταβολισμό της γλυκόζης ,ομαλοποιώντας τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα. Σε ποιο βαθμό συμβαίνουν αυτές οι επιπτώσεις απευθείας μέσω μιας οδού ηπατικής ρύθμισης AMPK, ή έμμεσα μέσω των ορμονών που προέρχονται από το έντερο PYY και GLP-1, δεν είναι ξεκάθαρο.

3.5.Ρύθμιση του μεταβολισμού της χοληστερόλης από SCFAs

Τα SCFAs έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της χοληστερόλης σε τρωκτικά και ανθρώπους. Η χοληστερόλη συντίθεται από την πρόδρομη μονάδα της, την ακετυλο-CoA, μέσω μιας πολύπλοκης μεταβολικής οδού στην οποία η 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλ-CoA αναγωγή είναι το ένζυμο περιορισμού του ρυθμού. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι το προπιονικό μείωσε τη χοληστερόλη και το ρυθμό σύνθεσής της,μειώνοντας την ενζυμική δραστηριότητα του ηπατική 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-CoA συνθάση (HMGCS) και 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλ-CoA αναγωγή (HMGCR). Επιπλέον, πειράματα in vivo χρησιμοποιώντας $^3\text{H}_2\text{O}$ ως ένας ανιχνευτής έδειξε ότι ο ρυθμός σύνθεσης ολικής χοληστερόλης μειώθηκε στο συκώτι αρουραίου με την προσθήκη διαιτητικού προπιονικού . Ο ρόλος του οξικού στην ομοίωση της χοληστερόλης έχει λάβει λιγότερη προσοχή, αλλά οι Fushimi et al. έδειξαν ότι τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό επηρεάζονται από το οξικό άλας. Σε αρουραίους η λήψη δίαιτας που περιείχε 1% (w/w) χοληστερόλη έδειξε σημαντικά λιγότερο αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού όταν η δίαιτα συμπληρώθηκε με 0,3% (β/β) οξικό.

Στο ήπαρ, η συγκέντρωση πρωτεΐνης του HMGCS μειώθηκε και το επίπεδο mRNA της 7-υδροξυλάσης της χοληστερόλης (CYP7A1) αυξήθηκε κατά την προσθήκη οξικού. Εμπλέκεται το CYP7A1 στη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικό οξύ. Σύμφωνα με αυτήν την παρατήρηση, η συμπλήρωση οξικού άλατος μείωσε την υπερχοληστερολαιμία σε ανθρώπου. Επειδή η ενεργοποίηση AMPK έχει επίσης αναφερθεί ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα HMGCR και μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης σε απομονωμένα κύτταρα του ήπαρ σε αρουραίους, δεν είναι απίθανο οι επιδράσεις της μείωσης της χοληστερόλης που περιγράφονται να διαμεσολαβούνται μέσα από την ενεργοποίηση AMPK από SCFAs, όπως και τα αποτελέσματα των SCFAs σε λιπαρές οξύ και στον μεταβολισμό της γλυκόζης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1.ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ SCFA

Τα SCFAs, ιδιαίτερα το βουτυρικό, είναι βασικοί προαγωγείς της υγείας του παχέος εντέρου και ακεραιότητα. Το βουτυρικό είναι το κύριο και προτιμώμενο μεταβολικό υπόστρωμα των κυττάρων του παχέος εντέρου, παρέχοντας τουλάχιστον το 60-70% των ενεργειακών αναγκών τους που είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους (Suzuki et al., 2008). Έτσι, τα κύτταρα του παχέος εντέρου ποντικών χωρίς μικρόβια που στερούνται SCFA έχουν υψηλή ενεργειακή ανεπάρκεια, όπως αποδεικνύεται από τη μειωμένη έκφραση των βασικών ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των μιτοχονδριακών λιπαρών οξέων (Tazoe et al., 2008). Ως αποτέλεσμα, αυτά τα κύτταρα έχουν σοβαρά ελλείμματα μιτοχονδριακής αναπνοής, όπως φαίνεται από τη μειωμένη αναλογία NADH/NAD⁺, την παραγωγή ATP και την οξειδωτική φωσφορυλίωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυτοφαγία. Η προσθήκη βουτυρικού σε σκουός που απομονώθηκε από ποντίκια χωρίς μικρόβια ομαλοποίησε αυτό το ελάττωμα (Donohoe et al., 2011). Εκτός από σημαντική πηγή ενέργειας για τα κύτταρα, τα SCFA στο έντερο έχουν μια ποικιλία φυσιολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού της κινητικότητας του παχέος εντέρου, της ροής του αίματος του παχέος εντέρου και του γαστρεντερικού pH, τα οποία επηρεάζουν την πρόσληψη και απορρόφηση ηλεκτρολυτών (2008). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να προκληθούν μέσω της ενεργοποίησης των GPCR. Τέλος, ο φυσιολογικός ρόλος των SCFAs είναι ευρύτερος από την τοπική επίδραση του εντέρου στα εντεροκύτταρα και στην πεπτική λειτουργία. Πράγματι, παίζει σημαντικό ανοσοποιητικό ρόλο συστηματικά και τοπικά στο έντερο, ο οποίος θα επεκταθεί περαιτέρω στις ακόλουθες ενότητες.

4.1.1 Αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινογόνοι ρόλοι

Τα SCFA είναι ευρέως γνωστά για τις αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες τους μέσω της τροποποίησης της χημειοταξίας ανοσοκυττάρων, της απελευθέρωσης αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) καθώς και της απελευθέρωσης κυτοκίνης. Το βουτυρικό έχει αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της αναστολής της IL-12 και αύξηση της παραγωγής IL-10 σε ανθρώπινα μονοκύτταρα (Saemann et al., 2000), καταστέλλοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων TNF α , IL-1 β , μονοξειδίου του αζώτου (Ni et al., 2010) και μείωσης της δραστηριότητας NF- κ B (Ni et al., 2010, Segain et al., 2000).

Η ενεργός καταστολή της δραστηριότητας του NF-κΒ φάνηκε και από τα τρία κύρια SCFA κατά σειρά ισχύος βουτυρικό>προπιονικό>οξικό σε κύτταρα Colo320DM (Tedelind, Westberg, Kjerrulf, & Vidal, 2007). Η καταστολή της δραστηριότητας NF-κΒ και η παραγωγή TNFα από SCFAs παρατηρείται συνήθως σε ενεργοποιημένα με LPS PMBCs όπως τα ουδετερόφιλα (Aoyama, Kotani, & Usami, 2010). Συνεπάγεται ότι το βουτυρικό θα μπορούσε να αναστείλει την ομάδα υψηλής κινητικότητας box-1 (Aoyama et al., 2010), ένας παράγοντας πυρηνικής μεταγραφής. Η σηματοδότηση NF-κΒ εμπλέκεται στην πρόκληση φλεγμονωδών ρόλων και στην προώθηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού που θα μπορούσε να προάγει τον καρκίνο (Tang, Kang, Zeh Iii, & Lotze, 2010). Επιπλέον, το βουτυρικό (και επίσης το προπιονικό) θα μπορούσε να προκαλέσει μειωμένη δραστηριότητα των ανενεργών ουδετερόφιλων και απόπτωση των ενεργών LPS ή TNFα μέσω της κασπάσης-8 και κασπάσης-9 (Aoyama et al., 2010).

Υπό φλεγμονώδεις συνθήκες, έχει αποδειχθεί ότι η προσθήκη οξικού άλατος αναστέλλει τη μετανάστευση ανθρώπινων ουδετερόφιλων προς το C5a ή το fMLP σε ένα GPR43- εξαρτώμενο τρόπο όπως γίνεται στο φαινυλακεταμίδιο, έναν ανθρώπινο αγωνιστή GPR43 που μιμήθηκε αυτά τα αποτελέσματα (Vinolo et al., 2011). Πραγματοποιήθηκε ένα πείραμα in vivo σε ποντίκια όπου έγινε μετανάστευση ουδετερόφιλων προς το περιτόναιο μέσω του Gpr43 υποδοχέα, όταν τα ποντίκια προσβλήθηκαν με C5a ή fMLP, επιβεβαιώνοντας τον κρίσιμο ρόλο του GPR43 ως ρυθμιστή των κυττάρων χημειοταξίας. Είναι, ωστόσο, περίεργο ότι υπό μη φλεγμονώδεις συνθήκες, τα SCFA προσελκύουν ουδετερόφιλα τόσο ποντικού όσο και ανθρώπου μέσω ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση GPR43 (Le Poul et al., 2003; Maslowski et al., 2009; Vinolo et al., 2009). Αυτό απεικονίζει τις διπλές επιδράσεις των SCFAs στη χημειοταξία καθώς και το φαινόμενο ότι τα SCFAs μπορούν να προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, κάτι το οποίο απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Τα SCFAs δρουν και ως επιθήλιο εμπόδιο επηρεάζοντας τη στιβάδα της βλέννας, την επιβίωση των επιθηλιακών κυττάρων, καθώς και τη στενή πρωτεϊνική σύνδεση. Τα SCFA μπορούν να επιβάλουν αυτό τον επιθηλιακό φραγμό αυξάνοντας τη διείσδυση του ανοσοποιητικού κύτταρα στο *lamina propria*. Ο πιο κοινός ανοσοποιητικός μηχανισμός που είναι γνωστός για την καταπολέμηση της διάρροιας γίνεται μέσω της απελευθέρωσης εξουδετερωτικού IgA. Ωστόσο, η αύξηση των φαγοκυττάρων στο *lamina propria* μπορεί να είναι ένα σημαντικός ανεξερεύνητος μηχανισμός.

Εκτός από την καταστολή των λειτουργιών των ουδετερόφιλων, το βουτυρικό (και σε ένα βαθμό οξικό και προπιονικό) μπορεί να αναστείλει την παραγωγή IL-2 και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων στην καλλιέργεια (Cavaglieri et al., 2003). Τα SCFA όχι μόνο ρυθμίζουν τη μετανάστευση των κυττάρων αλλά και τη δραστηριότητά τους, αλλά όπως αναφέρθηκε προηγουμένως τα SCFAs είναι ισχυροί αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές, αναστέλλοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών από μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Το οξικό άλας αποδείχθηκε ότι προάγει την απελευθέρωση ROS όταν προστίθενται ουδετερόφιλα ποντικού μέσω της ενεργοποίησης του GPR43 (Maslowski et al., 2009). Τα ROS είναι αποτελεσματικοί βακτηριοκτόνοι παράγοντες που εμπλέκονται στην κάθαρση των παθογόνων. Έτσι, τα SCFA μπορεί να είναι βασικοί ρυθμιστές των φλεγμονωδών ασθενειών μέσα από τον έλεγχο της μετανάστευσης των ανοσοκυττάρων προς τις φλεγμονώδεις θέσεις και ρυθμίζοντας την ενεργοποίησή τους, επιτρέποντας την επιταχυνόμενη κάθαρση των παθογόνων μέσω της ενεργοποίησης των ROS.

Το βουτυρικό έχει αντικαρκινική δράση σε διάφορους ανθρώπους με καρκινικές κυτταρικές σειρές. Η θεραπεία ανθρώπινων κυττάρων ηπατώματος *in vitro* αύξησε την έκφραση των ανασταλτικών γονιδίων του κυτταρικού κύκλου και φάνηκε να αναστρέφει τον κακοήθη φαινότυπο, ο οποίος έχει συσχετιστεί με μείωση της δραστηριότητας της τελομεράσης μέσω αναστολής της HDAC (Nakamura et al., 2001; Wakabayashi et al., 2005). Η δραστηριότητα της τελομεράσης μπορεί να διατηρήσει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Το βουτυρικό εντοπίζει τα καρκινικά κύτταρα και τα απενεργοποιεί. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του GPR109a σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου από βουτυρικό έχει συσχετιστεί με αυξημένη απόπτωση ανεξάρτητα από την αναστολή HDAC και έτσι αυξάνεται η έκφραση του μεταφορέα βουτυρικού MCT-1 (Borthakur et al., 2012; Thangaraju et al., 2009). Η επαγόμενη από βουτυρικό GPR109a ενεργοποίηση μπορεί να αναστέλλει άμεσα την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου προκαλώντας απόπτωση ή μπορεί να δράσει έμμεσα μέσω αυξημένης έκφρασης MCT-1 και επακόλουθη επιτάχυνση της μεταφοράς βουτυρικού εντός του κυττάρου. Η έκφραση του μεταφορέα βουτυρικού SMCT-1 στα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου είναι απαραίτητη για την αντινεοπλασματική λειτουργία του και συσχετίζεται με παγκόσμιες αυξήσεις στην ακετυλίωση της ιστόνης (Gupta, Martin, Prasad, & Ganapathy, 2006). Επιπλέον, το SMCT-1 έχει ρυθμιστικές ικανότητες στα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου (Miyauchi, Gopal, Fei και Ganapathy, 2004).

Συγκεκριμένα το SMCT-1 μπορεί να μεταφέρει βουτυρικό στα κύτταρα του παχέος εντέρου και να αποτρέψει την ανάπτυξη ενός καρκινικού φαινοτύπου, αν και η συμμετοχή HDAC αναστολέα παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Ακόμα κι αν οι μηχανισμοί πίσω από τον ευεργετικό ρόλο των SCFAs στον καρκίνο δεν είναι πλήρως κατανοητός, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η πρόσληψη φυτικών ινών μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου, ιδιαίτερα του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η ανάλυση 25 μελετών έδειξε ότι η πρόσληψη δημητριακών και ολικής αλέσεως συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου υποστηρίζοντας τη δυνατότητα του ευεργετικού ρόλου των SCFAs στον καρκίνο (Aune et al., 2011).

4.1.2. SCFAs και αντιμικροβιακές δραστηριότητες

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (όπως τα λιπαρά οξέα μέσης και βραχείας αλυσίδας) παρουσιάζουν εγγενή αντιμικροβιακή δράση ευρέος φάσματος και χρησιμοποιούνται στη γεωργία. Για παράδειγμα, το προπιονικό χρησιμοποιείται συνήθως ως αντιμικροβιακό πρόσθετο στα τρόφιμα (Arora, Sharma, & Frost, 2011) με την *in vivo* χορήγηση του βουτυρικού για τον έλεγχο των λοιμώξεων από σαλμονέλα (Fernandez-Rubio et al., 2009). Αρκετοί βασικοί μηχανισμοί εμφάνισαν τις αντιμικροβιακές ιδιότητες των ελεύθερων λιπαρών οξέων, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της οσμωτικής ισορροπίας και του pH, της πρόσληψης θρεπτικών ουσιών και παραγωγής ενέργειας και οι συγκεντρώσεις τους ήταν πολύ κάτω από το όριο τοξικότητας για τα κύτταρα-ξενιστές (Dewulf et al., 2011). Αυτό έδειξε μια μελέτη των Hong et al. (2005) καταδεικνύοντας ότι το φορμικό οξύ, το οξικό, το προπιονικό, το βουτυρικό και το εξανοϊκό οξύ άσκησαν διάφορες βιοκτόνες (θανατηφόρες) ή βιοστατικές (ανασταλτικές της ανάπτυξης) επιδράσεις στους στοματικούς μικροοργανισμούς σε συγκεντρώσεις τόσο χαμηλές όσο μικρογραμμομοριακές. Το προπιονικό και το εξανοϊκό οξύ μπορούν και ασκούν επίσης αντιμικροβιακές δραστηριότητες προάγοντας το αντιμικροβιακό πεπτίδιο του ξενιστή έκφραση (Alva-Murillo, Ochoa-Zarzosa, & Lopez-Meza, 2012). Ομοίως, μία θεραπεία με βουτυρικό έδειξε ότι δημιουργεί ισχυρά αμυντικά πεπτίδια ενάντια του ξενιστή, με αποτέλεσμα την κάθαρση της *Salmonella enteritidis*. Επιπλέον δεν προκλήθηκε προφλεγμονώδη απόκριση γεγονός που υποδηλώνει έλλειψη παραγωγής IL-1b (Sunkara, Jiang, & Zhang, 2012). Στους ανθρώπους, η δραστηριότητα της καθελιδίνης, ενός αντιμικροβιακού παράγοντα που απελευθερώνεται από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, προκαλείται από το βουτυρικό, πιθανώς μέσω του HDAC και των ανασταλτικών του δραστηριοτήτων (Kida, Shimizu, Kuwano, 2006).

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι αντιμικροβιακές δραστηριότητες μεμονωμένων SCFA ήταν σχετικά αδρανείς προς τα είδη βακτηρίων που τα παράγαν αλλά ήταν διαφορετικά ισχυρό έναντι άλλων μικροοργανισμών (Alva-Murillo et al., 2012). Επομένως, η ίδια η παραγωγή SCFA μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου. Ωστόσο, οι ακριβείς επιπτώσεις των SCFAs έναντι διαφόρων βακτηριακών στελεχών απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

4.1.3. SCFA και ακεραιότητα του εντέρου

Η υγεία του εντέρου είναι ουσιαστικός παράγοντας για τη διατήρηση της ομοιόστασης του βλεννογόνου. Εξασφαλίζεται από έναν αποτελεσματικό διαχωρισμό μεταξύ του περιεχομένου του αυλού του εντέρου και του ξενιστή, η οποία οφείλεται εν μέρει σε έναν αποτελεσματικό επιθηλιακό φραγμό. Η διαταραχή του εντέρου έχει αποδοθεί σε διάφορες εντερικές ασθένειες όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οι κοιλιοκάκη, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Votolini et al., 2012), και τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Tolhurst et al., 2012). Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η αλλαγή της ακεραιότητας του εντέρου φαίνεται να έχει πολύ ευρύτερες επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου. Πράγματι, ένα φαινόμενο που ονομάζεται «διαρρέον έντερο», που χαρακτηρίζεται από αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου, σχετίζεται με ασθένειες όπως άσθμα ή διαβήτη τύπου 1 (T1D) που δείχνει ότι ο αποτελεσματικός φυσικός διαχωρισμός των ιστών του ξενιστή από τη μικροχλωρίδα του εντέρου είναι κρίσιμος για τη γενική υγεία. Ένα στρώμα βλέννας σχηματίζει ένα φυσικό φράγμα που χωρίζει το επιθήλιο από το περιβάλλον του αυλού. Το γεγονός αυτό συμβάλλει στην υγεία του εντέρου περιορίζοντας τη φυσική πρόσβαση των βακτηρίων στο επιθήλιο, μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες εμφάνισης φλεγμονής (Tolhurst et al., 2012). Η βλέννα αποτελείται από εκκριτικές (MUC2, MUC5A/B, MUC6) και δεσμευμένες σε επιθηλιακή μεμβράνη (MUC1, MUC3A/B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, και MUC17) γλυκοπρωτεΐνες βλεννίνης (Cherbut et al., 1998· Tolhurst et al., 2012). Οι ελλείψεις σε βλεννίνες επιδεινώνουν διάφορες εντερικές ασθένειες όπως η βλεννογονίτιδα, αλλά μπορεί να αποκατασταθεί μέσω συμπληρωμάτων βουτυρικού που ρυθμίζει τη διαπερατότητα του εντέρου (Ferreira et al., 2012).

Συνεπώς, η συμπλήρωση είτε βουτυρικού είτε προπιονικού θα μπορούσε να προκαλέσει και έκφραση του MUC2 mRNA και έκκριση MUC2 σε ανθρώπινο κύτταρο που μοιάζει με κύλικα γραμμή LS174T (Burger-van Paassen et al., 2009). Γεγονός που υποδηλώνει ότι τα SCFA μπορεί να είναι κρίσιμα βακτηριακά προϊόντα που προάγουν την υγεία του εντέρου. Ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί εάν οι μηχανισμοί αυτοί είναι αποτέλεσμα της αναστολής HDAC ή της διέγερσης των GPR41, GPR43 ή GPR109 υποδοχέων. Λειτουργικές πρωτεΐνες σύνδεσης, όπως η ZO-1 και η οκλουδίνη μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, είναι σημαντικές για τη διατήρηση της υγείας του εντέρου περιορίζοντας τη διαπερατότητα του εντέρου (Balda & Matter, 2008). Η *in vitro* συμπλήρωση βουτυρικού σε μονοστοιβάδες κυττάρων Caco-2 ενισχύει τη δια επιθηλιακή αντίσταση (TER), η οποία είναι δείκτης της υγείας του εντέρου, επιταχύνοντας την δημιουργία των πρωτεϊνών σύνδεσης ZO-1 και οκλουδίνης τα οποία εξαρτώνται από την ενεργοποίηση AMPK χωρίς να αλλάζουν τα επίπεδα έκφρασής τους (Tolhurst et al., 2012). Ποντίκια έλαβαν *in vivo*, θεραπεία με *B. longum*, ένα προβιοτικό στέλεχος βακτηρίων που απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες οξικού. Έτσι μείωσαν τη μετατόπιση της τοξίνης Shiga, από την εντεροαιμορραγική *Escherichia coli* O157:H7, προς την κυκλοφορία του αίματος και με αποτέλεσμα την επιβίωσή τους (Xiong et al., 2004). Η μελέτη αυτή όταν πραγματοποιήθηκε *in vitro*, έδειξε ότι ενώ το οξικό από μόνο του δεν επηρέασε το TER των κυττάρων Caco-2, πράγματι αύξησε την επιβίωσή τους όταν μολύνθηκαν ταυτόχρονα με αυτό το παθογόνο με αποτέλεσμα την αυξημένη υγεία του εντέρου.

Τέλος, έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες μελέτες ότι η παχυσαρκία ή η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και η δυσβίωσή του σχετίζεται με αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου. Αυτές οι συνθήκες πιθανώς συνδέονται με πολύ χαμηλότερες συγκεντρώσεις των SCFAs τόσο στον γαστρεντερικό σωλήνα όσο και στο αίμα. Εκτός από τη δράση στο επιθηλιακό στρώμα, τα SCFAs μπορεί να προάγουν την υγεία του εντέρου διατηρώντας τη μικροβιακή χλωρίδα. Πράγματι, μειώνοντας το pH του αυλού, τα SCFA μπορούν να προωθήσουν άμεσα την ανάπτυξη των συμβιόντων, και από την άλλη μεριά αναστέλλουν την ανάπτυξη των παθογόνων (Roy Kien, Bouthillier, & Levy, 2006). Ωστόσο, κάποιες ευκαιριακές παθολογίες έχουν εξελιχθεί για να εκμεταλλεύονται την παρουσία των SCFA. Πράγματι οι Jian Tan et al. έδειξαν ότι το βουτυρικό προάγει την έκφραση γονιδιακού παράγοντα μολυσματικότητας σε παθογόνο *E. coli* και έτσι αποικείται το κόλον με υψηλότερα τα επίπεδα βουτυρικού (Nakanishi et al., 2009). Επιπλέον, τα SCFAs (ιδιαίτερα το βουτυρικό) προκαλούν την παραγωγή μαστιγίων και ρυθμίζουν τη λειτουργία της κινητικότητάς τους εντεροαιμορραγικού *E. coli* (Herold, Paton, Sriramanote, & Paton, 2009; Tobe, Nakanishi, & Sugimoto, 2011).

Από εξελικτική άποψη, δεν είναι περίεργο ότι τα ευεργετικά βακτήρια προστατεύουν τον ξενιστή, διατηρώντας την ομοιόσταση του εντέρου, με αποτέλεσμα την διασφάλιση της δικής του επιβίωσης. Η άποψή μας είναι ότι τα σπονδυλωτά έχουν εξελίξει συστήματα που επιτρέπουν σε βακτηριακούς μεταβολίτες όπως τα SCFA να ρυθμίζουν την εντερική φυσιολογία και την ανοσία του από εξωγενής παράγοντες. Παράδειγμα αυτής της σχέσης αποτελεί η έκφραση του GPR43 σε εγγενή/φλεγμονώδη ανοσοκύτταρα και στο επιθήλιο του εντέρου. Σε Δυτικές χώρες όπου η κατανάλωση διαιτητικών ινών είναι χαμηλή, ενισχύοντας τα επίπεδα των SCFAs, εμφανίζεται ως μια πολλά υποσχόμενη νέα προσέγγιση για την προώθηση της υγείας του εντέρου και την ομοιόστασή του. Ενδέχεται να βρεθούν SCFA ή HDAC/GPR43 αναστολεις που θα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη ενός ευρέος φάσματος ασθενειών όπως ο καρκίνος, οι διάφορες τροφικές αλλεργίες και τα αυτοάνοσα νοσήματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1. Η επίδραση των προβιοτικών στην παραγωγή SCFAs από το εντερικό μικροβίωμα

Οι εντερικοί μικροοργανισμοί, λόγω της συμμετοχής τους στις μεταβολικές διεργασίες, έχουν σημαντικές επιπτώσεις στο μεταβολισμό ολόκληρου του σώματος. Η ισορροπία αυτού του μικροβιώματος είναι απαραίτητη ώστε να διατηρηθεί η καλή υγεία του ανθρώπου και να προληφθούν πολλές ασθένειες. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι σε άτομα στα οποία ο αριθμός ορισμένων ομάδων μικροοργανισμών είναι πολύ χαμηλός, η σκόπιμη αναπαραγωγή ή η χορήγηση αυτών των μικροοργανισμών μπορεί να είναι ευεργετική [90]. Σε *in vitro* μελέτες μοντέλου ανθρώπινου εντέρου (σύστημα M-SHIMEfi), δοκιμάστηκε η επίδραση ενός υδατικού προβιοτικού εναιωρήματος (Symprove™, που περιέχει *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174 και *Enterococcus faecium* NCIMB 30176). Ύστερα από την μελέτη παραγωγής SCFAs και φλεγμονώδη δεικτών μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης, βρέθηκαν προβιοτικά. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τον αποικισμό και την ανάπτυξη τριών προβιοτικών ειδών στα διαμερίσματα του αυλού και του βλεννογόνου του εγγύς και του περιφερικού παχέος εντέρου και ανάπτυξη στο εγγύς αυλικό κόλον. Ο αποικισμός και η ανάπτυξη προβιοτικών βακτηρίων οδήγησε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος στο εγγύς και το περιφερικό κόλον. Στην πραγματικότητα, το γαλακτικό διεγείρει την ανάπτυξη βακτηρίων που καταναλώνουν γαλακτικό, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή SCFAs, ιδιαίτερα βουτυρικού. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ανοσοτροποποιητική δράση των προβιοτικών. Συγκεκριμένα, η παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-10 και IL-6) αυξήθηκε και η παραγωγή φλεγμονωδών χημειοκινών (IL-8, CXCL 10 και MCP-1) μειώθηκε.

Σε μια άλλη μελέτη, ελέγχθηκε η επίδραση της από του στόματος κατανάλωσης *Lactobacillus plantarum* P-8 (Lp-8) στον άνθρωπο και η επίδραση στην εντερική μικροχλωρίδα και στα SCFA διαφορετικών ηλικιών. 33 εθελοντές συμπεριλαμβανομένων νέων (μέση ηλικία 26 έτη), μεσήλικες (μέση ηλικία 51 έτη) και ηλικιωμένοι (μέση ηλικία 76 έτη) έλαβαν Lp-8 (6×10^{10} μονάδες σχηματισμού αποικιών καθημερινά) για 4 εβδομάδες. Η αύξηση του *Bifidobacterium* και άλλα ευεργετικά βακτήρια βρέθηκαν, ενώ το *Desulfovibrio* και άλλα ευκαιριακά παθογόνα μειώθηκαν μετά τη λήψη προβιοτικών για 4 εβδομάδες. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων οξικού και προπιονικού σε όλες τις ηλικίες ομάδες, οι οποίες έφθασαν στο μέγιστο μετά από 5 εβδομάδες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες .

Άλλοι επιστήμονες εξέτασαν επίσης την αντιγηραντική δυνατότητα ενός προβιοτικού που περιέχει *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* BCRC 12188, *Lactobacillus plantarum* BCRC 12251 και *Streptococcus thermophilus* BCRC13869. Οι μελέτες χρησιμοποίησαν το μοντέλο ποντικού in vivo, όπου προκλήθηκε η γήρανση d-γαλακτόζη. Η μελέτη είχε διάρκεια 12 εβδομάδες και διεξήχθη σε 15 ποντίκια. Αποδείχτηκε ότι η μακροπρόθεσμα χορήγηση του μείγματος προβιοτικών αύξησε την παραγωγή SCFAs (η οποία μπορεί να ρυθμίσει αντιοξειδωτικά ένζυμα επάγοντας έκφραση του Nrf2 ή HO-1) και αναστέλλοντας την κυτταρική απόπτωση και τον εγκεφαλικό τραυματισμό, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της μνήμης και των μαθησιακών ικανοτήτων σε γηρασμένα ποντίκια που έλαβαν d-γαλακτόζη. Άλλοι επιστήμονες διερεύνησαν τα πιθανά οφέλη προβιοτικών που προέρχονται από ζυμωμένο σαλάμι στην υγεία του ανθρώπου. Ο *Lactobacillus rhamnosus* HN001 και οι προστιθέμενες ίνες εσπεριδοειδών δοκιμάστηκαν για 4 εβδομάδες σε 24 άτομα υγείας. Βρέθηκε ότι οι φλεγμονώδεις δείκτες CRP και TNF α μειώθηκαν σημαντικά μετά την παρέμβαση αυτή, υποδηλώνοντας τη δημιουργία ενός λιγότερο φλεγμονώδους περιβάλλον μετά από αναδιατύπωση το πέρας των τεσσάρων εβδομάδων. Επιπλέον, Οι αντιοξειδωτικοί πλάσματικοί δείκτες βελτιώθηκαν και η παραγωγή βουτυρικού άλατος αυξήθηκε σημαντικά εντός της ομάδας παρέμβασης .

5.1.1. Καρκίνος παχέος εντέρου (ΚΚΠ)

Το CRC είναι η τρίτη πιο διαδεδομένη αιτία θανάτου μεταξύ των διαφόρων τύπων καρκίνου και έχει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στις ανεπτυγμένες χώρες [95]. Υπολογίζεται ότι έως το 2035, 24,4 εκατομμύρια νέα κρούσματα θα διαγιγνώσκονται ετησίως από το CRC. Το CRC συσχετίζεται ισχυρά με μειωμένα επίπεδα SCFA και δυσβίωση του μικροβιώματος. Η *Χορήγηση Butyrivibrio fibrisolvens MDT-1*, (γνωστά για την υψηλή τους παραγωγή βουτυρικού) σε μοντέλο ποντικού με καρκίνο του παχέος εντέρου, ανέστειλε την εξέλιξη της ανάπτυξης όγκου, επηρεάζοντας επίσης τη μείωση της β-γλυκουρονιδάσης και αυξάνοντας την ανοσολογική απόκριση. Επί του παρόντος, προτείνεται η ρύθμιση των βακτηρίων που παράγουν SCFA μέσω διατροφικής παρέμβασης με ζυμώσιμες ίνες ως πιθανή θεραπεία για το CRC. Σε πολλές in vitro μελέτες έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν τα αποτελέσματα και πιθανούς μηχανισμούς δράσης των προβιοτικών στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων.

Σε μια άλλη έρευνα δοκιμάστηκε στην ανθρώπινη κυτταρική σειρά καρκίνου του παχέος εντέρου *Caco-2*, *Pediococcus pentosaceus FP3*, *Lactobacillus salivarius FP25* και τα *FP35* και *Enterococcus faecium FP51* σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Εμφάνισαν προβιοτικά μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Οι μηχανισμοί υπεύθυνοι για αυτό το αποτέλεσμα ήταν η προσκόλληση προβιοτικών βακτηρίων σε καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου και η αύξηση της βιοπαραγωγής SCFAs .

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου με σειρές *HT-29* και *Caco-2* μέσω χρήσης κεφίρ αποβουτυρωμένου γάλακτος και οι δραστηριότητες του *ayran*, των αντιοξειδωτικών και των SCFAs αναγνωρίστηκαν ως μηχανισμοί υπεύθυνοι για την ευεργετική δράση επίδραση του προβιοτικού. Σε αυτή την περίπτωση, η ευεργετική δράση των προβιοτικών συσχετίστηκε με τη μείωση του τοξικού γονιδίου που εντοπίζεται στα νερά των κοπράνων. Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τις ωφέλιμες επιδράσεις των SCFA. Στην μελέτη ερευνήθηκε, για τις σειρές ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου *HCT116*, *SW1116* και *Caco-2*, η επίδραση και ο μηχανισμός της δράσης *Clostridium butyricum ATCC 23857* και *Bacillus subtilis ATCC 19398* . Ένα ευεργετικό αποτέλεσμα ήταν η μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της έκφρασης του φλεγμονώδους γονιδίου ως αποτέλεσμα της παρουσίας βακτηριακής ή βουτυρικού στο ρυθμισμένο μέσο επαγόμενης διακοπής του κυτταρικού κύκλου και ενεργοποίησης της απόπτωσης .

Μια άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους F344 (για 5 εβδομάδες) όπου δοκιμάστηκε η επίδραση του *Lactobacillus salivarius*. Ως αποτέλεσμα είχε τη μείωση της αζωρεδουκτάσης και του εντερικού πληθυσμού των *Bacillus* και *Ruminococcaceae* ενώ αυξήθηκε ο αριθμός των εντερικών πληθυσμών των *Prevotella*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae*, *Clostridium*. Επίσης, αυξήθηκε η συγκέντρωση των SCFAs στα κόπρανα, και σημειώθηκε μείωση της συχνότητας εμφάνισης ανώμαλων εστιών κρύπτης (ACF). Ως μέρος μίας τυχαιοποιημένης και ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο έρευνας σε 10 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και 20 υγιείς ατόμων δοκιμάστηκε η λήψη *Lactobacillus gasseri* OLL271 6: LG21 για 12 εβδομάδες. Η επίδραση του δοκιμασμένου προβιοτικού ήταν η αύξηση του αριθμού των *Lactobacillus spp.* και μείωση του αριθμού των *Clostridium perfringens* στο έντερο. Επιπλέον, αυξήθηκε η συγκέντρωση του ισοβουτυρικού οξέος στα κόπρανα και η φυσική θανάτωση της κυτταρικής δραστηριότητας (NK-natural killer cell activity). Επιπλέον, η συμπλήρωση προβιοτικών προκάλεσε μείωση του pH και της σύνθεσης προϊόντων σήψης κοπράνων (Πίνακας 8).

Σε άλλη έρευνα, δοκιμάστηκε η επίδραση της χορήγησης *Bifidobacterium lactis* LAFTI B94 σε 17 υγιή άτομα (ηλικίας 45 έως 75 ετών) για 4 εβδομάδες. Η θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των *Bifidobacterium lactis* στον εντερικό πληθυσμό, αλλά δεν βρέθηκαν αλλαγές στο pH, στη συγκέντρωση SFCA στα κόπρανα, στον ορό hs-CRP και στις κυτοκίνες καθώς δεν επηρεάστηκε ούτε ο πολλαπλασιασμός της κρύπτης και ούτε το ύψος των κυττάρων (Πίνακας 8).

Subjects	Probiotic	Time of Administration	Main Outcome
Colorectal Cancer (CRC)			
30 patients (10 CRC patients and 20 healthy subjects)	<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL271 6; LG21	12 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ number of <i>Lactobacillus</i> spp., • ↓ number of <i>Clostridium perfringens</i> in intestinal population; • ↑ concentration isobutyric acid in feces and natural killer (NK) cell activity; • ↓ pH and the synthesis of fecal putrefaction products.
17 healthy subjects (aged 45 to 75 years)	<i>Bifidobacterium lactis</i> LAFTI B94	4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ number of <i>Bifidobacterium lactis</i> in intestinal population; • no changes in the pH, the SFCA fecal concentration, the serum hs-CRP and cytokines and also the crypt proliferation and cell height.
Obesity			
40 children 7–10 years (19 normal weight and 21 overweight children)	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	2 phases (each lasted for 4 weeks with a 4-week wash-out period between phases)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ number of <i>Lactobacillus</i> spp. and <i>Bifidobacterium</i> spp.; • ↑ the total SCFAs and propionic acid contents in normal weight and overweight children.
34 children 8.5–10.8 years (22 normal weight and 12 overweight children)	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	6 months	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ weight; • improving the lipid metabolism in children with obesity; • ↑ number of <i>Bifidobacterium</i> spp. and the acetic acid concentration in the feces.
Type 2 Diabetes			
50 volunteers with T2D	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	6 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • the proportion of C3:C2:C4 acids, taking into account the mean values, was also similar: 10:8:1 in the control group and 14:10:1 in the probiotic group; • improving glycemic control.
Gastrointestinal Disorders			
22 children with shigellosis and 11 children with salmonellosis (mean age-5.3 years)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	In three portions per day for 10 days compared to treatment with an antibacterial drug (TMP-SMX or Polymyxin) for 5 days.	<ul style="list-style-type: none"> • acetic, propionic and iso-valeric acid were significantly higher in shigellosis than in salmonellosis. • ↑ concentration of propionic acid by the 5th day of treatment; • difference in iso-caproic acid in the 10th day samples: it was not found in any child who had received probiotic but was present in half of the samples from the group treated solely with antibacterial drug.
Autism Spectrum Disorders			
97 children (58 children with ASD- two groups: A-Probiotic, A-No-Probiotic and 39 healthy children) (2.5–18 years)	No information	No information	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ level of acetate, propionate and valerate and total SCFAs in children with autism; • the imbalance of gut microbiota in children with autism.
Atopic Dermatitis			
19 AD children and 18 healthy individuals (0–6 years)	<i>Bifidobacterium breve</i> BR03, <i>Lactobacillus salivarius</i> LS01	20 days	<ul style="list-style-type: none"> • an alteration in AD microbiome composition with the depletion or absence of some species; • ↓ SCFAs producing bacteria.

Πίνακας 8: Παραδείγματα κλινικών ερευνών που δείχνουν την σημασία παραγωγής SCFA από προβιοτικούς μικροοργανισμούς στην εντερική χλωρίδα

5.1.2. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, δυσλιπιδαιμία, διαβήτη των ηπατοχοληφόρων, πρόωρο θάνατο, και για αρκετούς καρκίνους. Υπολογίζεται ότι 1,7 δισεκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο είναι υπέρβαροι. Τα άτομα με παχυσαρκία έχουν συνήθως αλλοιωμένη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, γεγονός που υποδηλώνει ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να θεωρηθεί ο παράγοντας που δημιουργεί την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Οι αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος μπορούν να συσχετιστούν με την παχυσαρκία μέσω αλλαγών με τη μορφή μειωμένης δραστηριότητας του επαγόμενου από νηστεία λιπώδους παράγοντα (FIAF) και της ενεργοποιημένης από AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMK), της μειωμένης παραγωγής SCFAs, της αυξημένης φλεγμονής ή μέσω του αλλοιωμένου LPS-ενδοκανναβινοειδές βρόχου ρυθμιστών συστήματος (eCB) και του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Η διατροφή του ξενιστή θεωρείται ότι είναι η αιτία αυτών των αλλαγών. Η παρουσία προβιοτικών μπορεί να ρυθμίσει τον μικροβιακό πληθυσμό με σωστή διατροφή επιφέροντας την μείωση της εντερίτιδας, την βελτίωση της υγείας του εντερικού φραγμού και την αύξηση του αριθμού των ωφέλιμων βακτηρίων, που οδηγεί σε απώλεια βάρους.

Ως αποτέλεσμα της χρήσης προβιοτικών αποτελεί η βελτίωση της εντερικής δυσβίωσης σε παχύσαρκα ζώα και ανθρώπους. Ωστόσο, οι μελέτες σε ζώα εξακολουθούν να επικρατούν, ενώ υπάρχει μικρή έρευνα για τις επιδράσεις των προβιοτικών στα SCFA ανθρώπινα κόπρανα. Η χορήγηση του προβιοτικού στελέχους *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει το εντερικό μικροβίωμα και τον σχετικό μεταβολικό φαινότυπο στη γήρανση των ποντικών. Η χορήγηση προβιοτικών αύξησε τον αριθμό των ευεργετικών βακτηρίων όπως το *Akkermansia spp.* και *Lactobacillus spp.* και προκάλεσαν επίσης αύξηση της συγκέντρωσης του βουτυρικού οξέος, ενώ μείωσαν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών σε εκφυτεύματα ορού του παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα πολλών άλλων μελετών σε ζώα δείχνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων με προβιοτικό *Lactobacillus spp.* προκαλούν την βακτηριακή παραγωγή SCFA με διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος. Για παράδειγμα, το προβιοτικό βακτήριο *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 που χορηγήθηκε σε αρουραίους που έλαβαν δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως επίδραση την αύξηση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, τη μείωση της ενδοτοξαιμίας και την επιτάχυνση του μεταβολισμού. Ικανοποιητικά αποτελέσματα για το στέλεχος *Lactobacillus plantarum* το οποίο ωφείλεται για τη βελτίωση του μεταβολισμού σε μελέτες για την παχυσαρκία σε ζωικά μοντέλα.

Άλλες μελέτες που δοκιμάστηκε η αποτελεσματικότητα του προβιοτικού VSL#3 στην πρόληψη και τη θεραπεία της παχυσαρκίας και του διαβήτη σε πολλά ποντίκια μοντέλα επιβεβαίωσε ότι η προβιοτική φόρμουλα VSL#3 καταστέλλει την αύξηση του σωματικού βάρους και της ινσουλίνης μέσω τροποποίησης της σύνθεσης της χλωρίδας του εντέρου. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι το VSL#3 προωθεί την απελευθέρωση της ορμόνης GLP-1, με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη τροφής και τη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη. Οι αλλαγές που προκλήθηκαν από το VSL#3 συσχετίστηκαν με αύξηση των επιπέδων ενός λιπαρού οξέος βραχείας αλυσίδας (SCFAs), του βουτυρικού.

Σε μια άλλη μελέτη περιπτώματα από 40 παιδιά σχολικής ηλικίας από τη Μαλαισία (19 παιδιά με φυσιολογικό βάρος και 21 παχύσαρκα) που κατανάλωναν προβιοτικό ρόφημα που περιείχε το *Lactobacillus casei* το στέλεχος *Shirota* εξετάστηκε σε δύο στάδια (τέσσερις εβδομάδες το καθένα). Διαπιστώθηκε ότι η κατανάλωση του προβιοτικού ροφήματος προκάλεσε σημαντική αύξηση στον αριθμό των *Lactobacillus spp.* και *Bifidobacterium spp.* στη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας υπέρβαρων παιδιών. Τόσο παιδιά με κανονικό βάρος όσο και υπέρβαρα παιδιά μετά από τέσσερις εβδομάδες συμπληρωμάτων, εμφάνισαν σημαντική αύξηση στη συγκέντρωση SCFAs, ιδιαίτερα του προπιονικού οξέος. Επιπλέον, υψηλότερη συγκέντρωση SCFAs (ειδικά βουτυρικού και προπιονικού οξέος) παρατηρήθηκε στα κόπρανα υπέρβαρων παιδιών σε σχέση με των παιδιών με φυσιολογικό βάρος (Πίνακας 8). Επίσης, όταν το *Lactobacillus casei Shirota* χορηγήθηκε σε παιδιά με παχυσαρκία για έξι μήνες, υπήρξε βελτίωση στο προφίλ της εντερικής μικροχλωρίδας και αύξηση της συγκέντρωσης οξικού οξέος στα παιδιά με παχυσαρκία (Πίνακας 8).

5.1.3. Διαβήτης τύπου 2 (T2D)

Ο διαβήτης μπορεί να σχετίζεται στενά με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Αυτό οφείλεται στην υπερινσουλιναίμια και επαγόμενα σε διάφορες μεταβολικές ανωμαλίες. Άτομα με διαβήτη χαρακτηρίζονται επίσης από ένα αλλοιωμένο εντερικό μικροβίωμα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει παχυσαρκία, μεταβολική ενδοτοξαιμία, δυσλειτουργία Β-κυττάρων, συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες που σχετίζεται με τη νόσο. Ως αποτέλεσμα της ανισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος στο T2D, η παραγωγή των SCFAs μειώνεται. Μια θεραπεία με προβιοτικά, λόγω της αυξημένης παραγωγής SCFAs από εντερικά βακτήρια καθώς και άλλων λειτουργιών, μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του διαβήτη.

Στη μελέτη σε 60 ποντίκια για 6 εβδομάδες, δοκιμάστηκαν οι αντιδιαβητικοί μηχανισμοί των προβιοτικών που αποτελούνται από 14 στελέχη (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus paracasei* sbsp. *tolerans*, *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus harbinensis* και *Lactobacillus hilgardii*, *Issatchenkia orientalis*, *Candida ethanolica*, *Kluyveromyces marxianus*, *Pichia membranifaciens*), τα οποία απομονώθηκαν από παραδοσιακά ζυμώμενο γάλα καμήλας. Διαπιστώθηκε ότι τα δοκιμασμένα προβιοτικά βελτιώνουν τη γλυκόζη και τα λιπίδια του αίματος, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη ανάπτυξη του T2D. Επιπλέον, αυτά τα προβιοτικά βελτιώνουν την λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος αυξάνοντας τα επίπεδα των βακτηρίων που παράγουν SCFA (συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων του γαλακτικού οξέος, *Bifidobacterium*, *Clostridium leptum*, *Roseburia*) και SCFAs (προπιονικό οξύ και βουτυρικό οξύ) καθώς και η έκφραση της κλαουδίνης-1 και της βλεννίνης-2, και τη μείωση του *Escherichia coli* και των επιπέδων των λιποπολυσακχαριτών. Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν σε αυτές τις μελέτες έδειξαν ότι 14 σύνθετα προβιοτικά μπορεί να θεωρηθούν ως μια πιθανή μέθοδος θεραπείας για τη θεραπεία ασθενών με T2D.

Ο στόχος άλλων μελετών ήταν να προσδιοριστεί η επίδραση των προβιοτικών (που περιέχει κατσικίσιο γάλα που έχει υποστεί ζύμωση *Lactobacillus acidophilus* La-5 και *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12) για τον γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδικό προφίλ, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και τα SCFAs στο T2D. Σε μία τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 50 εθελοντές κατανάλωναν καθημερινά 120 g/ημέρα γάλακτος που είχε υποστεί ζύμωση για 6 εβδομάδες. Το αντικείμενο μελέτης ήταν η ομάδα που έλαβε συμβατικό κατσικίσιο γάλα που έχει υποστεί ζύμωση και περιείχε *Streptococcus thermophilus* TA-40. Στο τέλος της δοκιμής, η αναλογία προπιονικού: οξικού: βουτυρικού οξέος, λαμβάνοντας υπόψη τις μέση τιμές ήταν 10:8:1 στην ομάδα ελέγχου, και 14:10:1 στην ομάδα προβιοτικών. Οι συγγραφείς διαπίστωσε ότι η χορήγηση του δοκιμαστικού προβιοτικού βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα με T2D, ωστόσο, η πρόσληψη κατσικίσιου γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση φαίνεται να εμπλέκεται με αλλαγές στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α και ρεζιστίνη) και στις συγκεντρώσεις οξικού οξέος (Πίνακας 8).

5.1.4. Καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD)

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον κόσμο. Προς το παρόν πραγματοποιείται έρευνα για αναζήτηση μεθόδου θεραπείας της αυξημένης χοληστερόλης στο αίμα. Οι ερευνητές προτείνουν ότι η κατανάλωση δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά έχει συσχετιστεί με δυσβίωση του εντέρου που οδηγεί σε δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, τα SCFAs έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης και των λιπιδίων.

Για το σκοπό αυτό, ελέγχθηκε μέσω του Daily Body Restore (DBR) (ένα ιδιόκτητο μείγμα εννέα προβιοτικών οργανισμών του γένους *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* και δέκα πεπτικά ένζυμα) η χοληστερόλη του μεταβολισμού χρησιμοποιώντας ένα σύστημα in vitro και ένα μοντέλο ποντικού υπερχοληστερολαιμίας που προκαλείται από υψηλή διαίτα με λιπαρά. Σε υπερχοληστερολαιμικά ποντίκια συμπληρώθηκε DBR στο πόσιμο νερό τους για οκτώ εβδομάδες και σε σύγκριση με ποντίκια ελέγχου που έλαβαν δίαιτες χαμηλών λιπαρών ή δίαιτες χωρίς συμπλήρωμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Σαν αποτέλεσμα, διαπιστώθηκε ότι το συμπλήρωμα προβιοτικών ενζύμων που χρησιμοποιήθηκε αύξησε τη μικροβιολογική παραγωγή του προπιονικού οξέος σε αντιδραστήρες παχέος εντέρου και επίσης μείωσε την επιβλαβή LDL και αύξησε τα επίπεδα HDL.

Μια διαφορετική μελέτη σχεδιάστηκε για τον προσδιορισμό της προβιοτικής επίδρασης του *Lactobacillus fermentum* 296 σχετικά με τις καρδιομεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε μοντέλο αρουραίου. Το προβιοτικό χορηγήθηκε σε αρουραίους για 4 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας υποδηλώνουν ότι η ικανότητα του *Lactobacillus fermentum* 296 βελτιώνει τις καρδιαγγειακές και βιοχημικές παραμέτρους που αλλάζουν σε καρδιομεταβολικές διαταραχές. Η αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας που ρυθμίζουν αγγειοδιαστολή και πρόκληση υπότασης έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός δράσης αυτο προβιοτικό στέλεχος.

5.1.5. Ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ)

Πιθανώς, η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος σχετίζεται επίσης με την ΑΔ. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μελέτες στις οποίες δόθηκαν σε 19 παιδιά με ατοπική δερματίτιδα και σε 18 υγιή άτομα προβιοτικά (*Bifidobacterium breve BR03*, *Lactobacillus salivarius LS01*) για 20 ημέρες. Διαπιστώθηκε ότι η ΑΔ χαρακτηρίζεται από δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος με επικράτηση ορισμένων ειδών όπως π.χ. *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* και *Sutterella*, που μπορούν να δράσουν ως πιθανοί βιοδείκτες που συνδέονται με τη νόσο. Επιπλέον, έχει εντοπιστεί μείωση ή απουσία ορισμένων μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων εκείνοι που παράγουν SCFAs (*Bifidobacterium*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Eubacterium* και *Propionibacterium*) με αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα ή εμπλέκονται στην ομοίωση του ανοσοποιητικού, που μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο κατά της Α.Δ. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση των εντερικών μικροοργανισμών και η συγκέντρωση των SCFAs σε παιδιά με ΑΔ ως αποτέλεσμα της συμπλήρωμα προβιοτικών (Πίνακας 8). Επομένως, διαφορές στη σύνθεση του εντέρου υγιών παιδιών και εκείνων με ΑΔ μπορεί να προτείνει τη δοκιμή άλλων προβιοτικών για την αποκατάσταση της εντερικής ομοιότητας.

5.1.6. Γαστρεντερικές Διαταραχές

Τα SCFA έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην πρόληψη του αποικισμού του εντερικού επιθηλίου από παθογόνα. Η τρέχουσα έρευνα δείχνει ότι η επίδραση των προβιοτικών μικροοργανισμών στην πρόληψη της μόλυνσης από παθογόνο πραγματοποιείται με τη διατήρηση του εντερικού φραγμού ή της ανοσολογικής ρύθμισης. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειώσει τεράστια πρόοδο η έρευνα για την θεραπεία των γαστρεντερικών διαταραχών με την χρήση προβιοτικών. Σύμφωνα με τους επιστήμονες ο *Lactobacillus casei* έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα σε ανθρώπινα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα που έχουν μολυνθεί από *Shigella*. Επιπλέον, τα προβιοτικά μπορούν να θεραπεύσουν και να αποτρέψουν τη διάρροια που προκαλείται από βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις. Τα προβιοτικά είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της μόλυνσης με *Clostridium difficile*.

Είκοσι δύο παιδιά με σιγκέλλωση και 11 παιδιά με σαλμονέλλωση εξετάστηκαν για δέκα ημέρες. Χορηγήθηκαν για πέντε ημέρες *Lactobacillus rhamnosus GG* και συγκριτικά αντιβακτηριακό φάρμακο (TMP-SMX ή Polymyxin) και στη συνέχεια αξιολογήθηκε η περιεκτικότητα σε SCFAs στα κόπρανα. Το ισοκαπροϊκό οξύ δεν βρέθηκε σε παιδιά που έλαβαν το προβιοτικό στέλεχος, αλλά παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης του προπιονικού οξέος στα κόπρανα. Ισο-καπροϊκό οξύ δεν βρίσκεται σε υγιείς ενήλικες και μπορεί να είναι ενδεικτικό του *Clostridium difficile* (Πίνακας 8).

Επιπροσθέτως, χορήγηση προβιοτικών απέτρεψε τη μόλυνση από *C. difficile* [67] και σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, με προφυλακτική συμπλήρωση. Το *Lactobacillus GG (LGG)* στα παιδιά μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου HRV.

5.1.7. SCFA και περεταίρω ασθένειες του εγκεφάλου

Η σύνθεση νέων πρωτεϊνών είναι απαραίτητη για τις μακροχρόνιες αλλαγές και για την εξέλιξη του ανθρώπινου οργανισμού. Αυτές οι αλλαγές και ο σχηματισμός μακροπρόθεσμης μνήμης εμφανίζει βελτίωση κατά την δημιουργία ενισχυμένης ακετυλίωσης της ιστόνης (135), η οποία θα μπορούσε να βελτιωθεί με αναστολείς όπως ο HDAC (HDACi). Δεδομένου του ότι ο HDAC αποτελεί αναστολέα των SCFAs, έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες σε ζώα κυρίως στη χρήση βουτυρικού για την αύξηση της ακετυλίωσης της ιστόνης στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης φάσης σχηματισμού μνήμης. Αυτές οι μελέτες έχουν αναφέρει μια βελτίωση της μακροπρόθεσμης ενισχυμένης μνήμης (LTP) και της συγκυριακής μνήμης του φόβου που προκαλείται από τον αναστολέα HDAC, γεγονός που δηλώνει πως τα εντερικά SCFA μπορούν να αποτελέσουν πολλά υποσχόμενοι ρυθμιστές μάθησης και μνήμης. Επομένως, η ανακάλυψη ότι η μικροχλωρίδα μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογία του εγκεφάλου έχει οδηγήσει σε πληθώρα πειραμάτων που αφορούν νευρολογικά διαταραχές. Η κεντρική υπόθεση υποστηρίζεται από πειραματικά και κλινικές ενδείξεις ότι η μικροχλωρίδα έχει αλλοιωθεί σε τέτοια ασθένειες, που επιδεινώνουν την κατάσταση ή/και τη διαμόρφωσή της μπορεί να αποτρέψει ή να βελτιώσει την ανάπτυξη και την πρόοδο των παθολογιών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Αρκετές μελέτες έχουν βρει ότι ο μεταβολισμός και κατά συνέπεια η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου και προκαλεί πολλές εγκεφαλικές διαταραχές.

Παρά τη γνώση ότι το μικροβίωμα του εντέρου και ο εγκέφαλος επικοινωνούν και μπορεί θεωρητικά να συμβεί μέσω πολλαπλών συστημάτων (συμπεριλαμβανομένου του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του εντερικού νευρικού συστήματος σύστημα, μέσα από το νευροενδοκρινικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα), υποστηρίζεται ότι τα SCFA έχουν βασικό ρόλο στην μετάδοση και στην επικοινωνία αυτή. Διαταραχές του ΚΝΣ που κυμαίνονται από νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες οφείλονται σε αυτή την επικοινωνία μέσω των SCFAs.

5.1.7.1. Διαταραχές αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ)

Η ΔΑΦ είναι μια συλλογή νευροαναπτυξιακών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένης της εξασθενημένης κοινωνικής αλληλεπίδρασης, επικοινωνίας, και επαναλαμβανόμενα και στερεότυπα πρότυπα συμπεριφορών) με στοιχεία γενετικής προδιάθεσης. Ασθενείς αναφέρονται σε εντερική ανισορροπία και σε αλλαγές της σύνθεσης στο μικροβίωμα του εντέρου σε ΔΑΦ. Ωστόσο, ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στις εγκεφαλικές διαταραχές είναι ανεπαρκώς τεκμηριωμένη. Τα παιδιά με ΔΑΦ έχει συχνά αναφερθεί ότι έχουν γαστρεντερικά προβλήματα που είναι πιο συχνή και πιο σοβαρή από ό,τι στα παιδιά του γενικού πληθυσμού. Μια ισχυρή συσχέτιση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων με τη ΔΑΦ επιβεβαιώθηκαν σε μελέτες από τα κόπρανα 58 παιδιών με ΔΑΦ (εκ των οποίων οι μισοί λάμβαναν καθημερινά προβιοτικά και οι μισοί δεν έλαβαν) και 39 υγιή παιδιά (που δεν έλαβαν προβιοτικό). Στα κόπρανα παιδιών με ΔΑΦ, εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα SCFAs (συμπεριλαμβανομένου οξικού, προπιονικού και βαλερικού) σε σύγκριση με υγιή παιδιά. Επιπλέον, τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών δείχνουν μια ανισορροπία του εντέρου σε παιδιά με ΔΑΦ (Πίνακας 8).

5.1.7.2. Διαταραχές της διάθεσης

Παρά την περίπλοκη παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης, αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη συμμετοχή του εντέρου στη σοβαρότητα αυτών των ασθενειών. Μείζονως κατάθλιψη είναι μια από τις πιο κοινές διαταραχές της διάθεσης, η οποία βλάπτει σοβαρά την ποιότητα ζωής των ασθενών και είναι μία από τα κύριες αιτίες κοινωνικής αναπηρίας. Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας, και για αυτό χρίζει θεραπείας. Ανεπάρκεια μονοαμίνης και η διαταραχή των νευρών είναι δύο κυρίαρχες θεωρίες που υποστηρίζουν κατάθλιψη. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η φλεγμονή των βιοδείκτων είναι αυξημένοι μεταξύ των ασθενών με κατάθλιψη και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην φυσιοπαθολογία της νόσου. Η σημασία της μικροχλωρίδας στην κατάθλιψη υποστηρίζεται από ευρήματα που έδειξαν ότι τα επίπεδα των SCFA μειώνονται σε ένα φυσικό μη-ανθρώπινο πρωτεύον μοντέλο κατάθλιψης. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, κλινικά στοιχεία έχουν δείξει ότι οι συγκεντρώσεις SCFA στα κόπρανα είναι χαμηλότερες σε ασθενείς με κατάθλιψη από ό,τι στους ελέγχους. Επιπλέον, η τρέχουσα γνώση δείχνει ότι το βουτυρικό έχει ένα αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα που αναστρέφει αλλοιώσεις συμπεριφοράς σε μοντέλα ποντικών, όπως χαμηλής ενέργειας, ανηδονία, και αλλαγές στην κοινωνικοποίησή τους. Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη την αντιφλεγμονώδη ιδιότητα των SCFAs, η ακολουθούμενη δυσβίωση από μειωμένα επίπεδα αυτών των μεταβολιτών θα μπορούσε να παίζει ρόλο στη φλεγμονή που σχετίζεται με την πρόκληση κατάθλιψης.

Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η χορήγηση πρεβιοτικών και SCFAs για την καταπολέμηση του χρόνιου ψυχοκοινωνικού στρες οδήγησε σε επαναφορά της κοινωνικοποίησης ενώ παράλληλα μείωσε την απελευθέρωση κορτικοστερόνης που προκαλείται από το στρες. Επιπλέον, το βουτυρικό νάτριο είναι ικανό να αντιστρέψει τη συμπεριφορική υπερκινητικότητα και τις καταθλιπτικές και μανιακές συμπεριφορές σε αρουραίους (156). Εκεί είναι επίσης απόδειξη για την αντιμανιακή δράση του βουτυρικού σε έναν αρουραίο μοντέλο διπολικής διαταραχής που προκαλείται από ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση ouabain (χημική ένωση που προέρχεται από τα φυτά και χορηγείται σε ανθρώπους με ταχυπαλμία). Αντίθετα, μια μελέτη μικροβιώματος αναφέρθηκε σε σχιζοφρενείς ασθενείς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ψύχωση σε τρόφιμα εμπλουτισμένα με *Clostridiales*, *Prevotella* και *Lactobacillus ruminis* η οποία οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή SCFA. Ωστόσο, η μελέτη δεν πραγματοποίησε άμεση μέτρηση των μεταβολιτών και περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθεί εάν η σχιζοφρένεια οφείλεται και στην υπερπαραγωγή SCFA ή αν χρειάζεται ειδική ισορροπία των μεταβολιτών.

5.1.7.3. Η ασθένεια του Alzheimer(AD)

Υπάρχουν δεδομένα και στοιχεία που έμμεσα κατευθύνουν την πορεία των μελετών στη παραγωγή SCFAs για την πρόκληση της νόσου Alzheimer .Η AD χαρακτηρίζεται από προοδευτική γνωστική δυσκολία και είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας. Δεδομένου ότι η AD έχει πολύπλοκη παθολογία και οι θεραπείες που σταματούν αποτελεσματικά την εξέλιξη της νόσου εξακολουθούν να μην υφίστανται, πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο περιβάλλον και στη διατροφή με πειράματα να διεξάγονται σε διαγονιδιακά ζώα .Έτσι έχουν αποδείξει ότι τα οφέλη ενός υγιές εντερικού μικροβιώματος μπορούν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου και τα προβλήματα που δημιουργεί . Σύμφωνα με αυτή την αντίληψη, μια μελέτη από τον Zhang και τους συναδέλφους του έδειξε ότι η σύνθεση και η ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας διαταράχθηκαν και το επίπεδο των SCFA μειώθηκε σε ποντίκια με AD,προκαλώντας αλλοιώσεις σε περισσότερες από 30 μεταβολικές οδούς, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με τις αποθήκες αμύλου και με δομικές ανωμαλίες στο APP/PS1 μοντέλο ποντικίου .

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα SCFA παρεμβαίνουν στις αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών μεταξύ των πεπτιδίων αμυλοειδούς-β (Aβ),διαταράσσοντας έτσι τη συναρμολόγησή τους σε νευροτοξικά ολιγομερή.Τα πεπτίδια αμυλοειδούς-β αποτελούν τις κύριες τοξίνες που ευθύνονται για την δυσλειτουργία του εγκεφάλου και την γνωστική δυσκολία. Δεδομένου του ότι η δυσβίωση του εντέρου σχετίζεται με την εγκεφαλική δυσλειτουργία, η μεταμόσχευση μικροβίων κοπράνων (FMT) έχει θεωρηθεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για την αποκατάσταση μιας υγιής μικροβιακής κοινότητας του εντέρου και έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε μια πληθώρα ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της AD. Υποστηρίζοντας αυτή την υπόθεση, τα APP/PS1 ποντίκια εμφάνισαν σημαντική αλλαγή προς το καλύτερο σε γνωστικές δυσκολίες, Aβ συσσώρευση, συναπτική δυσλειτουργία και νευροφλεγμονή, κυρίως από τη μικρογλοία, μετά από FMT από υγιή ποντίκια άγριου τύπου.Αυτές οι προστατευτικές επιδράσεις μπορεί να σχετίζονται με την αλλαγή στη μικροχλωρίδα του εντέρου και στα SCFA.

Στοματική βακτηριοθεραπεία μέσω χορήγησης προβιοτικών έχει γίνει μια πιθανή θεραπευτική επιλογή για νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η AD. Αντίστοιχα, το μοντέλο ποντικού 3xTg της AD που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προβιοτικά στο αρχικό στάδιο έδειξαν μια πολλά υποσχόμενη μείωση των φλεγμονωδών κυτοκινών και μείωση της δυσκολίας στη γνωστική ικανότητα που σχετίζεται με μειωμένη εγκεφαλική βλάβη και συσσώρευση συσσωματωμάτων Αβ. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ευεργετικές επιδράσεις στη θεραπεία με βουτυρικό και προβιοτικά, στη γνωστική ικανότητα και στη μνήμη σε ένα μοντέλο γήρανσης της D-γαλακτόζης, μια κατάσταση που είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της AD. Το μοντέλο αποτελείται από μια μακροχρόνια χορήγηση D-γαλακτόζης, η οποία μπορεί εύκολα να μεταβολιστεί αλλά τελικά να οδηγήσει σε υπερπαραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου, προκαλώντας έτσι γενετική και κυτταρική βλάβη επηρεάζοντας τη γνωστική λειτουργία. Τελικά, μέσω της αναστολής HDAC, η χορήγηση βουτυρικού ανέκτησε την λειτουργία μνήμης και την αυξημένη έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη συνειρμική μάθηση στο μοντέλο ποντικού APP/PS1 του AD.

5.1.7.4. Η ασθένεια του Parkinson (PD)

Τα SCFA διαδραματίζουν αμφιλεγόμενο ρόλο στη νόσο του Πάρκινσον (PD), μια συνουκλεϊνοπάθεια και μια πολυπαραγοντική διαταραχή με ισχυρή περιβαλλοντική επιρροή που χαρακτηρίζεται από τρόμο, μυς σε ακαμψία, βραδυκινησία και εξασθενημένο βάδισμα. Η συσσώματωση της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνη (αSyn) θεωρείται ότι είναι το κύριο παθογόνο προϊόν που οδηγεί σε PD, το οποίο επηρεάζει κυρίως τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Οι περισσότεροι ασθενείς με PD παρουσιάζουν επίσης γαστρεντερικά προβλήματα λόγω διαταραχών του εντερικού νευρικού συστήματος. Ως εκ τούτου, υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον για τη σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και της ανάπτυξης της νόσου. Αντίστοιχα, μέσα δείγματα κοπράνων από ασθενείς με PD φάνηκαν να υπάρχουν μειωμένοι πληθυσμοί *Bacteroidetes* και *Prevotellaceae*, ενώ αντίθετα αυξημένα *Enterobacteriaceae* και μειωμένη παραγωγή SCFA σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ελέγχους. Ωστόσο, η παρουσία μικροβίων στο έντερο είναι απαραίτητη για την πρόκληση παθοφυσιολογικών αλλοιώσεων. Σε ένα μοντέλο ποντικού που εμφάνιζε υπερέκφραση της αSyn, η χορήγηση αντιβιοτικών βελτίωσε την κατάσταση και έτσι δεν εξαλειφόταν η μικροχλωρίδα του εντέρου τους. Αντίθετα, η θεραπεία με FMT από ασθενείς με PD επιδεινώνει την εξέλιξη της νόσου, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία συγκεκριμένων μικροβίων που προάγουν την ασθένεια.

Αντίστοιχα, ο Li και οι συνεργάτες του επιβεβαίωσαν ότι οι ασθενείς με PD υφίστανται αλλοιώσεις στη μικροχλωρίδα που συσχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου, καθώς υπάρχει συνεχής μείωση των βακτηριακών στελεχών που αποικοδομούν τις ίνες και αυξάνουν τις παθολογίες. Αυτή η μετατροπή μάλλον οδηγεί σε μείωση στην παραγωγή SCFA και αύξηση της παραγωγής ενδοτοξίνης και της νευροτοξίνης(170). Υποστηρίζοντας αυτή την υπόθεση, αυξάνονται τα στοιχεία που δείχνουν ότι το FMT από υγιείς δότες καθώς και η χορήγηση βουτυρικού σε ζωικά μοντέλα με PD βελτιώνει την βλάβη στη κινητικότητα και την ανεπάρκεια ντοπαμίνης.

5.1.7.5.Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) είναι μία νευροεκφυλιστική νόσος που προκαλείται από T-κύτταρα και αποτελεί αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ που προσβάλλει κυρίως το περινεύριο γύρω από τους κινητικούς νευρώνες. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο, που επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και μπορεί να επιδεινωθεί από την δυσβίωσή του. Δεδομένου του ότι τα SCFA, κυρίως το βουτυρικό, είναι ικανά να επάγουν Treg πόλωση (ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου προς αυξημένη παραγωγή αυτών των μεταβολιτών) θα μπορούσε να είναι ενδιαφέρουσα θεραπευτική προσέγγιση της MS. Μάλιστα, είναι αξιοσημείωτο ότι πειραματικά η χορήγηση SCFAs σε ένα ζώο μοντέλο MS, βελτίωσε τη σοβαρότητα της αυτοάνοσης νόσου εγκεφαλομυελίτιδα. Συγκεκριμένα, συμπλήρωμα οξικού είναι σε θέση να προκαλέσει αύξηση του μεταβολισμού του ακετυλο-CoA, το οποίο αυξάνει την ακετυλίωση της ιστόνης, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της περιεκτικότητας σε λιπίδια στο νωτιαίο μυελό και ουσιαστικά αποτρέποντας την έναρξη συμπτωμάτων εγκεφαλομυελίτιδας. Επιπλέον, επεξεργασία με βουτυρικό καταστέλλει την απομυελίνωση και ενισχύει την επαναμυελίνωση μέσω ωρίμανσης και διαφοροποίησης των ολιγοδενδροκυττάρων. Προσπάθειες για τροποποίηση της πορείας της αμυοτροφικής πλάγιας σκλήρυνσης (ALS), μιας ασθένειας που επηρεάζει τους κινητικούς νευρώνες αλλά περιλαμβάνει και μια ισχυρότερη γενετική βάση που οδηγεί στον πρόωρο θάνατο, έχει επικεντρωθεί στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και τους κυκλοφορούντες μεταβολίτες του. Συγκριτική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς έδειξε αυξημένη σύσταση παθογόνων σε σύγκριση με βακτηριακά στελέχη που σχετίζονται με την ευεργετική λειτουργία του μεταβολισμού. Συνεπώς χρειάζεται παραπάνω έρευνα ώστε να εντοπισθεί λεπτομερώς η σχέση του εντερικού μικροβιώματος με την νόσο της σκλήρυνσης κατα πλάκας.

5.2. Η αλληλένδετη σχέση των μικροβίων του εντέρου, η συγκέντρωση SCFA και η ενέργεια που παράγεται από τον μεταβολισμό του ανθρώπου

Η πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου σε συνάρτηση με τις συγκεντρώσεις SCFA και το μεταβολισμό της ενέργειας στον άνθρωπο απεικονίζεται αντιφατικά στους παχύσαρκους και σε οργανισμούς χωρίς μικροβιακό φορτίο. Μέσα από μια σωστή διατροφή με χορήγηση SCFAs, προστατεύεται η παχυσαρκία στα ποντίκια και τα επίπεδα της ινσουλίνης. Ωστόσο, γενετικά παχύσαρκα ποντίκια ob/ob και τα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένες ποσότητες SCFA στα κόπρανα και στο έντερο. Δεν είναι σαφές εάν η ευεργετική επίδραση των SCFA με κάποιο τρόπο διακυβεύεται στα παχύσαρκα άτομα ή εάν το αποτέλεσμα δεν είναι αρκετά ισχυρό ώστε να αντισταθμίσει μια δυσμενή διατροφή ή μια γενετική προδιάθεση.

Ένα άλλο αινιγματικό αποτέλεσμα είναι ότι παρά τα πολύ χαμηλά SCFA επίπεδα, τα ποντίκια και οι αρουραίοι χωρίς μικροβιακό φορτίο προστατεύονται από τη παχυσαρκία. Από αυτή την άποψη είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο τύπος της μικροχλωρίδας είναι καθοριστικής σημασίας. Με μελέτη συμβατικοποίησης ενήλικων ποντικών χωρίς μικρόβια με μικροχλωρίδα από παχύσαρκα ποντίκια (ob/ob) παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη ποσοστιαία αύξηση στο συνολικό σωματικό λίπος από τον αποικισμό με μικροχλωρίδα από άπαχους (+/+) δότες. Τα παχύσαρκα ζώα σε αυτή τη μελέτη παρουσίασαν μείωση κατά 50%, σχετική αφθονία των *Bacteroidetes* (δηλαδή, οξικό και παραγωγοί προπιονικού), ενώ τα *Firmicutes* (δηλαδή παραγωγοί βουτυρικού) αυξήθηκαν αναλογικά σε σύγκριση με τους αδύνατους αντίστοιχους. Συγκριτική μεταγονιδιωματική ανάλυση προέβλεψε ότι η μικροχλωρίδα από ποντίκια ob/ob είχε αυξημένη ικανότητα ζύμωσης, η οποία φαίνεται επίσης να έχει αυξημένες συγκεντρώσεις SCFAs. Από αυτό, υποτέθηκε ότι η αποδοτικότητα της ενέργειας από τη διατροφή αυξάνεται από μια αλλαγή στη μικροχλωρίδα του εντέρου, η οποία στη συνέχεια μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία. Για να το ελέγξουν αυτό, οι Murphy et al. τίασαν ποντίκια άγριου τύπου και ποντίκια ob/ob είτε με δίαιτα πλούσια είτε χαμηλή σε λιπαρά και διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της μικροβιακής σύνθεσης και η ικανότητα συλλογής ενέργειας (συνάγεται από το τυφλό συγκεντρώσεις SCFA). Η μείωση των *Bacteroidetes* και η αύξηση των *Firmicutes* επιβεβαιώθηκε, αλλά δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στη μικροχλωρίδα και στους δείκτες ενέργειας.

Στους ανθρώπους η διακριτή σχέση μεταξύ των *Firmicutes*: Η αναλογία βακτηριοειδών και η παχυσαρκία είναι λιγότερο σαφής. Πολλαπλές μελέτες βρήκαν υψηλότερη αναλογία *Firmicutes*:*Bacteroidetes* και αυξημένη ποσότητα SCFA στα δείγματα κοπράνων στα παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με τα αδύνατα άτομα. Αντίθετα, οι Schwartz et al. δεν βρήκε αλλαγές στο *Firmicutes* αλλά αύξηση των *Bacteroidetes* σε παχύσαρκους ανθρώπους σε σύγκριση με τους αδύνατους ανθρώπους. Σε συμφωνία με παλαιότερα μελέτες, οι τελευταίες ανέφεραν επίσης συνολική αύξηση συγκεντρώσεις SCFA στα κόπρανα σε παχύσαρκους ανθρώπους.

6. Συζήτηση

Η συχνότητα εμφάνισης τόσο φλεγμονωδών όσο και αυτοάνοσων ασθενειών έχει αυξηθεί δραματικά στις δυτικοποιημένες χώρες τη τελευταία δεκαετία. Ενώ τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την ύπαρξη τέτοιων ασθενειών, η συμβολή της διατροφής και η συνάφεια των SCFA έχουν εκτιμηθεί μόλις πρόσφατα. Η επίδραση των SCFAs σε διάφορες φλεγμονές και τα αυτοάνοσα νοσήματα θα συζητηθούν παρακάτω. Οι IBDs (Inflammatory bowel disease) (Φλεγμονώδεις νόσος του εντέρου-ΦΝΕ) όπως η νόσος του Crohn (CD) και η ελκώδης κολίτιδα (UC) χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα και του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Η πρόκληση ΦΝΕ είναι πολυπαραγοντική με γενετικές, περιβαλλοντικές και μικροβιακές επιρροές. Η αυξημένη επίπτωση της IBD στις ανεπτυγμένες χώρες τα τελευταία 20 χρόνια δεν οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες λόγω του μικρού διαστήματος αλλαγής. Ωστόσο, αυτό που έχει αλλάξει δραματικά τα τελευταία 20 χρόνια είναι ο τρόπος ζωής, ιδιαίτερα η εισαγωγή δυτικού τύπου διαίτας, που είναι γενικά χαμηλή σε φυτικές ίνες και πλούσια σε λιπαρά και εύπεπτα σάκχαρα. Έτσι, «δυτικές» δίαιτες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυτήν την αύξηση της IBD στις δυτικές χώρες (Shapira, Agmon-Levin, & Shoenfeld, 2010). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι αλλαγές στη διατροφή μπορεί να οδηγήσουν σε γρήγορες αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου, η οποία με τη σειρά της θα μπορούσε να επηρεάσει τις συγγενή ποσότητες των διαφόρων παραγόμενων SCFA.

Παρατηρήσεις τόσο σε ποντίκια όσο και σε ανθρώπους υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ διατροφής και παραγωγής SCFA μέσω της μικροχλωρίδας του εντέρου. Πράγματι, οι μεταγονιδιωματικές αναλύσεις των βακτηρίων των κοπράνων έχουν δείξει σημαντική δυσβίωση σε ασθενείς που πάσχουν από CD ή UC, όπου υπάρχει χαμηλότερη αναπαράσταση των *Bacteroidetes* και *Firmicutes* και διάφορα βακτηριακά είδη αυτού του γένους, ιδιαίτερα *Clostridial clusters IV* (υποομάδα *C. leptum*) και *XIVa* (υποομάδα *Clostridium coccoides*) σε σύγκριση με υγιή άτομα (Frank et al., 2007). Αν αυτή η δυσβίωση είναι αιτιολογική ή συνέπεια του IBD είναι άγνωστο, ωστόσο, η στόχευση της μικροχλωρίδας μέσω αντιβιοτικού ως θεραπεία έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα μειώνοντας τη βακτηριακή διήθηση σε ιστούς. Εμφανίζεται επίσης συνδυασμένη θεραπεία με προβιοτικά και πρεβιοτικά ωφέλιμα στην ΦΝΕ, ωστόσο, η χρήση αντιβιοτικών, προβιοτικών και πρεβιοτικών ως θεραπείες για την IBD δεν έχει ακόμη πλήρως καθιερωθεί (Sartor, 2004). Μια αναδυόμενη και πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση είναι η μεταμόσχευση κοπράνων, η οποία υπήρξε εξαιρετικά επιτυχής σε ορισμένους ασθενείς που έχουν μολυνθεί με *Clostridium difficile* (Borody, Brandt, Paramsothy, & Agrawal, 2013; Brandt, 2012), καθώς και μερικά Ασθενείς με UC (Damman, Miller, Surawicz, & Zisman, 2012).

Σε μοντέλα ποντικών, έχει αποδειχθεί ο ρόλος της μικροχλωρίδας στην ανάπτυξη DSS κολίτιδας, ένα μοντέλο ελκώδους κολίτιδας σε ποντίκια. Ενώ υπό συνθήκες SPF, τα ποντίκια με έλλειψη IL-10 ανέπτυξαν επιδεινωμένα κολίτιδα, παρα το γεγονός ότι προστατεύονταν υπό συνθήκες απαλλαγμένες από μικρόβια (Sellon et al., 1998). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι τα ποντίκια με έλλειψη IL-10 έχουν ένα κολιτογόνο μικροβίωμα. Αν και δεν έχει εμφανιστεί σε ανθρώπους, γίνεται η υπόθεση ότι οι ασθενείς με IBD μπορούν επίσης να στεγάζουν ένα κολιτογόνο μικροβίωμα ότι εάν μεταδοθεί από τη μητέρα στο παιδί κατά τη γέννηση μπορεί να προκαλέσει ευαισθησία σε CD (Akolkar et al., 1997). Είναι ενδιαφέρον ότι παράλληλα με τη δυσβίωση, δύο μελέτες έχουν δείξει πως η IBD συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα SCFAs στα κόπρανα μέσω πυρηνικού μαγνητικού φασματοσκοπία συντονισμού (Marchesi et al., 2007) και με HPLC με οξικό (162,0 mM/g), προπιονικό (65,6 mM/g) και βουτυρικό (86,9 mM/g) στο περιττώματα ασθενών με ΦNE σε σύγκριση με υγιή άτομα (209,7, 93,3 και 176,0 mM/g, αντίστοιχα) (Huda-Faujan et al., 2010). Με δεδομένα αυτά, τα SCFAs μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της IBD. Ωστόσο, το στάδιο αυτών των ασθενειών στο οποίο μειώνονται τα SCFA, πριν από τα πρώτα σημάδια φλεγμονής, πρώιμα σημεία ή όταν οι ασθένειες το διαπιστώσουν με σαφήνεια, παραμένει άγνωστη. Οι Sabatino et al. (2005) διερεύνησε τη θεραπευτική επίδραση του βουτυρικού όπου χορηγήθηκε από το στόμα σε ασθενείς με CD. Η χορήγηση 4 γρ βουτυρικό ανά ημέρα για 8 εβδομάδες μέσω ενός δισκίου, εμφάνισε ύφεση σε ποσοστό 53% των ασθενών, καθώς το βουτυρικό επιτυχώς μείωσε τα επίπεδα των βλεννογόνων NF-kB και IL-1b. Οι μελέτες σε ποντίκια επίσης έδειξαν ότι τα SCFA ήταν ευεργετικά στην κολίτιδα. Συγκεκριμένα, ποντίκια που έλαβαν θεραπεία με βουτυρικό είχαν μειωμένη φλεγμονή στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου με μειωμένα ουδετερόφιλα διήθησης (Vieira et al., 2012) και η θεραπεία με οξικό είχε παρόμοια ευεργετική δράση (Maslowski et al., 2009). Επιπλέον, η έλλειψη σηματοδότησης παραγωγής SCFA μέσω GPR43 σε Gpr43 / ποντίκια επιδείνωσε την ανάπτυξη κολίτιδας (Maslowski et al., 2009). Έτσι, ομαλοποιώντας τα επίπεδα των SCFAs και αποκαταστατώντας τη δυσβίωση του εντέρου μπορεί να έχει συνεργιστική δράση και ευεργετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της IBD.

Οι ευεργετικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των SCFAs εκτείνονται πέρα από το έντερο. Πράγματι, οι Brown et al. (2011) ολοκλήρωσε μια μεταγονιδιωματική ανάλυση του μικροβίωμα του εντέρου υποκειμένων που ταιριάζουν με το T1D. 16S rRNA Η αλληλουχία αποκάλυψε μεγαλύτερη αναλογία βακτηριακών ειδών που παράγουν βουτυρικό σε μάρτυρες σε σύγκριση με άτομα που πάσχουν από T1D. Αυτό επιβεβαιώνει την άποψη ότι σε υγιή άτομα, η παρουσία των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό μπορεί να διατηρήσει την ακεραιότητα του εντέρου, ενώ σε T1D ασθενείς, βακτήρια που δεν παράγουν βουτυρικό άλας εμποδίζουν τη σύνθεση της βλεννίνης, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου. Σε αρουραίους, πραγματοποιήθηκε από του στόματος θεραπεία με βουτυρικό κατά την περίοδο του προαγαλακτισμού ,γεγονός που έτεινε να καθυστερήσει την ανάπτυξη του διαβήτη (Li, Hatch, et al., 2010) υποδηλώνοντας ότι το βουτυρικό μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο. Σε αυτή τη μελέτη, διερευνήθηκε μόνο μία δόση βουτυρικού, επομένως εναλλακτική δόση στρατηγικές και ίσως σε συνδυασμό με άλλα SCFAs όπως το acetate θα ήταν απαραίτητο να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα σχετικά με τις επιπτώσεις των SCFA στην ανάπτυξη του διαβήτη. Επιπλέον, η ανάλυση της μικροχλωρίδας των κοπράνων αποκάλυψε ότι Myd88 / Ποντίκια NOD, τα οποία προστατεύονται από την ανάπτυξη διαβήτη υπό συνθήκες SPF, είχε αύξηση στα είδη *Bacteroidetes* όταν στεγάστηκαν υπό συνθήκες SPF (Wen et al., 2008). Οι βακτηριοδέτες παράγουν μεγάλες ποσότητες SCFA, επομένως προστασία από το T1D σε αυτά τα Myd88 / NOD ποντίκια υπό συνθήκες SPF θα μπορούσαν να είναι μέσω των παρεχόμενων αντιφλεγμονωδών επιδράσεων από τις SCFA. Ομοίως, η μικροχλωρίδα των κοπράνων ασθενών που πάσχουν από ρευματοειδή η αρθρίτιδα (RA), μια άλλη αυτοάνοση νόσος, αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με RA είχαν σημαντικά λιγότερα είδη *Bifidobacteria* και *Bacteroides* σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία, μια μη φλεγμονώδη μυοσκελετική ασθένεια (Vaahtonuo, Munukka, Korkeamaki, Luukkainen, & Toivanen, 2008). Έτσι, χαμηλά επίπεδα SCFA μπορεί να συμβάλλουν ή να προκύπτουν από ανάπτυξη της PA· ωστόσο, προοπτικές μελέτες που αξιολογούν την παραγωγή των SCFA σε ασθενείς με PA καθώς και σε άλλες φλεγμονώδεις νόσους έχει μεγάλο ενδιαφέρον για να διαπιστωθεί εάν ένα ελάττωμα στα επίπεδα SCFA συμβάλλει στην έναρξη της νόσου.

Τέλος, οι Bottcher et al. (2000) συνέκρινε την παραγωγή SCFA σε αλλεργικά και μη αλλεργικά παιδιά και διαπίστωσαν ότι τα αλλεργικά βρέφη είχαν χαμηλότερα επίπεδα σε προπιονικό, οξικό και βουτυρικό στα κόπρανα τους σε σύγκριση με μη αλλεργικά άτομα. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την παρατήρηση ότι το Gpr43 / έκθεση ποντικών εμφάνισαν επιδείνωση της ανάπτυξης αλλεργικής αναπνευστικής φλεγμονής (Maslowski et al., 2009). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το SCFAs μπορεί να παίζει προστατευτικό ρόλο σε αλλεργικές νόσους. Αυτό θα υποστήριζε ένα μοντέλο δίαιτας με ανεπάρκεια φυτικών ινών (Maslowski et al., 2009) για την αύξηση των φλεγμονωδών νοσημάτων στις δυτικές χώρες.

7.Συμπέρασμα

Η ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος είναι σημαντική για την ανθρώπινη υγεία και την πρόληψη πολλών ασθενειών. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας παράγονται από τα βακτήρια του εντέρου και παίζουν πολλούς σημαντικούς ρόλους στο σώμα. Η συγκέντρωση των SCFAs εξαρτάται από τη σύνθεση και το μέγεθος του πληθυσμού των εντερικών μικροοργανισμών, από γενετικούς παράγοντες, από περιβαλλοντικούς παράγοντες και από την πρόσβαση σε κατάλληλα υποστρώματα για την παραγωγή τους. Εντερική μικροβιακή ανισορροπία και μείωση του αριθμού των βακτηρίων που παράγουν μεταβολίτες όπως SCFAs (π.χ.. οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ) διαγιγνώσκονται συχνά σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD), σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS), διαβήτη τύπου 2 (T2D) , παχύσαρκα άτομα ή βακτηριακές λοιμώξεις., αυτοάνοσες διαταραχές ή ασθενείς με καρκίνο. Πολυάριθμες επιστημονικές αναφορές επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος και στην επίδρασή τους στην περιεκτικότητα σε SCFA στο παχύ έντερο. Πολλές μελέτες αποδεικνύουν την επίδραση των SCFAs που παράγονται από το εντερικό μικρόβιο να έχουν δράση και στο πεπτικό σύστημα, και σε λειτουργίες σε απομακρυσμένους ιστούς και όργανα. Οι ερευνητές υπογραμμίζουν την ανοσοτροποποιητική δράση των SCFAs που παράγονται από προβιοτικά, αλλά οι μηχανισμοί δράσης τους χρήζουν περαιτέρω μελέτης. Η χρήση προβιοτικών μικροοργανισμών για την πρόληψη και τη θεραπεία της εντερικής δυσβίωσης, που οδηγεί σε αύξηση των SCFA στο παχύ έντερο, φαίνεται να είναι μια σημαντική κατεύθυνση για περαιτέρω έρευνα. Είναι πολύ απαραίτητη η έρευνα των SCFAs σε σχέση με τις παραπάνω ασθένειες για να κατανοήσουμε την αιτιολογία και την παθογένειά τους και να προτείνουμε νέες θεραπείες. Οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπινους πληθυσμούς σε αυτόν τον τομέα είναι ιδιαίτερα επιθυμητές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξένη Βιβλιογραφία

Akimova, T., Ge, G., Golovina, T., Mikheeva, T., Wang, L., Riley, J. L., et al. (2010). Histone/protein deacetylase inhibitors increase suppressive functions of human FOXP3⁺ Tregs. *Clinical Immunology*, 136, 348.
doi:[10.1016/j.clim.2010.04.018](https://doi.org/10.1016/j.clim.2010.04.018)

Akolkar, P. N., Gulwani-Akolkar, B., Heresbach, D., Lin, X. Y., Fisher, S., Katz, S., et al. (1997). Differences in risk of Crohn's disease in offspring of mothers and fathers within inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 92, 2241.
source from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9399762/>

Aoyama, M., Kotani, J., & Usami, M. (2010). Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition*, 26, 653. doi:[10.1016/j.nut.2009.07.006](https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.006)

Arora, T., Sharma, R., & Frost, G. (2011). Propionate. Anti-obesity and satiety enhancing factor *Appetite*, 56, 511. doi:[10.1016/j.appet.2011.01.016](https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.01.016)

Aune, D., Chan, D. S., Lau, R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., et al. (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, 343, d6617. from:<https://doi.org/10.1136/bmj.d6617>

Boffa, L. C., Vidali, G., Mann, R. S., & Allfrey, V. G. (1978). Suppression of histone deacetylation in vivo and in vitro by sodium butyrate. *Journal of Biological Chemistry*, 253, 3364.
from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/649576/>

- Borody, T. J., Brandt, L. J., Paramsothy, S., & Agrawal, G. (2013). Fecal microbiota transplantation: A new standard treatment option for *Clostridium difficile* infection. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 11, 447. doi: [10.1586/eri.13.26](https://doi.org/10.1586/eri.13.26)
- Borthakur, A., Priyamvada, S., Kumar, A., Natarajan, A. A., Gill, R. K., Alrefai, W. A., et al. (2012). A novel nutrient sensing mechanism underlies substrate-induced regulation of monocarboxylate transporter-1. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 303, G1126. doi: [10.1152/ajpgi.00308.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00308.2012)
- Bottcher, M. F., Nordin, E. K., Sandin, A., Midtvedt, T., & Björkstén, B. (2000). Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants. *Clinical & Experimental Allergy*, 30, 1591. doi: [10.1046/j.1365-2222.2000.00982.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00982.x)
- Brown, C. T., Davis-Richardson, A. G., Giongo, A., Gano, K. A., Crabb, D. B., Mukherjee, N., et al. (2011). Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS ONE*, 6, e25792. doi: [10.1371/journal.pone.0025792](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025792)
- Cousens, L. S., Gallwitz, D., & Alberts, B. M. (1979). Different accessibilities in chromatin to histone acetylase. *The Journal of Biological Chemistry*, 254, 1716. from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/762168/>
- Cox, M. A., Jackson, J., Stanton, M., Rojas-Triana, A., Bober, L., Lavery, M., et al. (2009). Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World Journal of Gastroenterology*, 15, 5549. doi: [10.3748/wjg.15.5549](https://doi.org/10.3748/wjg.15.5549)

- Damman, C. J., Miller, S. I., Surawicz, C. M., & Zisman, T. L. (2012). The microbiome and inflammatory bowel disease: Is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation, *The American Journal of Gastroenterology*, 107, 1452. doi:[10.1038/ajg.2012.93](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.93)
- Dallas R. Donohoe, Nikhil Garge, Xinxin Zhang, Wei Sun, Thomas M. O'Connell, Maureen K. Bunger, Scott J. Bultman (2011), The Microbiome and Butyrate Regulate Energy Metabolism and Autophagy in the Mammalian Colon, from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.02.018>
- Davie, J. R. (2003). Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *Journal of Nutrition*, 133, 2485S. doi:[10.1093/jn/133.7.2485S](https://doi.org/10.1093/jn/133.7.2485S)
- Dewulf, E. M., Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Possemiers, S., Van Holle, A., Muccioli, G. G., et al. (2011). Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR gamma-related adipogenesis in the white adipose tissue of highfat diet-fed mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22, 712. doi:[10.1016/j.jnutbio.2010.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.05.009)
- Dewulf, E. M., Ge, Q., Bindels, L. B., Sohet, F. M., Cani, P. D., Bricard, S. M., et al. (2013). Evaluation of the relationship between GPR43 and adiposity in human. *Nutrition & Metabolism (London)*, 10, 11. doi:[10.1186/1743-7075-10-11](https://doi.org/10.1186/1743-7075-10-11)
- Donohoe, D. R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T. M., Bunger, M. K., et al. (2011). The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*, 13, 517. doi:[10.1016/j.cmet.2011.02.018](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.02.018)

Duncan, S. H., Holtrop, G., Lobley, G. E., Calder, A. G., Stewart, C. S., & Flint, H. J.(2004). Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *The British Journal of Nutrition*, 91, 915.
doi:[10.1079/BJN20041150](https://doi.org/10.1079/BJN20041150)

Fast & Papoutsakis(2012),Stoichiometric and energetic analyses of non-photosynthetic CO₂-fixation pathways to support synthetic biology strategies for production of fuels and chemicals,*Current Opinion in Chemical Engineering*,1(4):380–395,doi:[10.1016/j.coche.2012.07.005](https://doi.org/10.1016/j.coche.2012.07.005)

Fontenelle, B., & Gilbert, K. M. (2012). n-Butyrate anergized effector CD4⁺ T cells independent of regulatory T cell generation or activity. *Scandinavian Journal of Immunology*,76, 457.doi:[10.1111/j.1365-3083.2012.02740.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02740.x)

Frank, D. N., St. Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R.(2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104,13780
doi:[10.1073/pnas.0706625104](https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104)

Gibson GR, Macfarlane S & Macfarlane GT (1993) ,Metabolic interactions involving sulphate-reducing and methanogenic bacteria in the human large intestine. *FEMS Microbiology Ecology*12,117–125.
doi:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016864969390006S>

Gijs den Besten ,Karen van Eunen , Albert K. Groen , Koen Venema ,Dirk-Jan Reijngoud ,and Barbara M. Bakker(2013),The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism,J. Lipid Res.2013. 54: 2325–2340.

from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23821742/>

Gupta, N., Martin, P. M., Prasad, P. D., & Ganapathy, V. (2006). SLC5A8 (SMCT1)-mediated transport of butyrate forms the basis for the tumor suppressive function of the transporter. *Life Sciences*, 78, 2419.

doi:[10.1016/j.lfs.2005.10.028](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.028)

Hayden, M. S., West, A. P., & Ghosh, S. (2006). NF-kappaB and the immune response.*Oncogene*, 25, 6758.doi:[10.1038/sj.onc.1209943](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209943)

Hinnebusch, B. F., Meng, S., Wu, J. T., Archer, S. Y., & Hodin, R. A. (2002). The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *The Journal of Nutrition*, 132, 1012.doi:[10.1093/jn/132.5.1012](https://doi.org/10.1093/jn/132.5.1012)

Huda-Faujan, N., Abdulmir, A. S., Fatimah, A. B., Anas, O. M., Shuhaimi, M., Yazid, A. M., et al. (2010). The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *The Open Biochemistry Journal*, 4, 53.doi:[10.2174/1874091X01004010053](https://doi.org/10.2174/1874091X01004010053)

H N Englyst,S M Kingman,J H Cummings(1992)Classification and measurement of nutritionally important starch fractions,1992 Oct;46 Suppl 2:S33-50.from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1330528/>

- Jian Tan, Craig McKenzie, Maria Potamitis, Alison N. Thorburn, Charles R. Mackay¹, Laurence Macia(2014), *Advances in Immunology* Volume 121, Pages 91-119. from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii>
- Karina Pokusaeva, Gerald F Fitzgerald, Douwe van Sinderen(2011), *Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria*, doi: [10.1007/s12263-010-0206-6](https://doi.org/10.1007/s12263-010-0206-6)
- Kang, I., Kim, S. W., & Youn, J. H. (2011). Effects of nicotinic acid on gene expression: Potential mechanisms and implications for wanted and unwanted effects of the lipid lowering drug. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, 3048. doi: [10.1210/jc.2011-1104](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1104)
- Karaki, S., Tazoe, H., Hayashi, H., Kashiwabara, H., Tooyama, K., Suzuki, Y., et al. (2008). Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon. *Journal of Molecular Histology*, 39, 135. doi: [10.1007/s10735-007-9145-y](https://doi.org/10.1007/s10735-007-9145-y)
- Kendrick, S. F. W., O'Boyle, G., Mann, J., Zeybel, M., Palmer, J., Jones, D. E. J., et al. (2010). Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 51, 1988. doi: [10.1002/hep.23572](https://doi.org/10.1002/hep.23572)
- Kim, H. J., & Bae, S. C. (2011). Histone deacetylase inhibitors: Molecular mechanisms of action and clinical trials as anti-cancer drugs. *American Journal of Translational Research*, 3, 166. from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21416059/>

- Kimura, I., Inoue, D., Maeda, T., Hara, T., Ichimura, A., Miyauchi, S., et al. (2011). Short chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 8030. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1016088108>
- Kong, X., Fang, M., Li, P., Fang, F., & Xu, Y. (2009). HDAC2 deacetylates class II transactivator and suppresses its activity in macrophages and smooth muscle cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 46, 292. doi:[10.1016/j.yjmcc.2008.10.023](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.10.023)
- Le Poul, E., Loison, C., Struyf, S., Springael, J. Y., Lannoy, V., Decobecq, M. E., et al. (2003). Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 278, 25481. doi:[10.1074/jbc.M301403200](https://doi.org/10.1074/jbc.M301403200)
- Li, N., Hatch, M., Wasserfall, C. H., Douglas-Escobar, M., Atkinson, M. A., Schatz, D. A., et al. (2010). Butyrate and type 1 diabetes mellitus: Can we fix the intestinal leak? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51, 414. doi:[10.1097/MPG.0b013e3181dd913a](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dd913a)
- Lucas, J. L., Mirshahpanah, P., Haas-Stapleton, E., Asadullah, K., Zollner, T. M., & Numerof, R. P. (2009). Induction of Foxp3⁺ regulatory T cells with histone deacetylase inhibitors. *Cellular Immunology*, 257, 97. doi:[10.1016/j.cellimm.2009.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2009.03.004)
- MacDonald, V. E., & Howe, L. J. (2009). Histone acetylation: Where to go and how to get there. *Epigenetics*, 4, 139. doi:[10.4161/epi.4.3.8484](https://doi.org/10.4161/epi.4.3.8484)

- Mahowald, M. A., Rey, F. E., Seedorf, H., Turnbaugh, P. J., Fulton, R. S., Wollam, A., et al.(2009). Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 5859.doi:[10.1073/pnas.0901529106](https://doi.org/10.1073/pnas.0901529106)
- Marchesi, J. R., Holmes, E., Khan, F., Kochhar, S., Scanlan, P., Shanahan, F., et al. (2007).Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease.*Journal of Proteome Research*, 6, 546. doi:[10.1021/pr060470d](https://doi.org/10.1021/pr060470d)
- Maslowski, K. M., & Mackay, C. R. (2011). Diet, gut microbiota and immune responses.*Nature Immunology*, 12, 5.doi:[10.1038/ni0111-5](https://doi.org/10.1038/ni0111-5)
- Maslowski, K. M., Vieira, A. T., Ng, A., Kranich, J., Sierro, F., Yu, D., et al. (2009). Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 461, 1282. doi:[10.1038/nature08530](https://doi.org/10.1038/nature08530)
- Mennigen, R., Nolte, K., Rijcken, E., Utech, M., Loeffler, B., Senninger, N., et al. (2009).Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296, G1140. doi:[10.1152/ajpgi.90534.2008](https://doi.org/10.1152/ajpgi.90534.2008)

Miyauchi, S., Gopal, E., Fei, Y. J., & Ganapathy, V. (2004). Functional identification of SLC5A8, a tumor suppressor down-regulated in colon cancer, as a Na(ó)-coupled transporter for short-chain fatty acids. *The Journal of Biological Chemistry*, 279, 13293. doi:10.1074/jbc.C400059200

Myung-Sook Choi, Young-Je Kim, Eun-Young Kwon, Jae Young Ryoo, SangRyong Kim and Un Ju Jung (2015), High-fat diet decreases energy expenditure and expression of genes controlling lipid metabolism, mitochondrial function and skeletal system development in the adipose tissue, along with increased expression of extracellular matrix remodelling- and inflammation-related genes, Published online by Cambridge University Press, from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/highfat-diet-decreases-energy-expenditure-and-expression-of-genes-controlling-lipid-metabolism-mitochondrial-function-and-skeletal-system-development-in-the-adipose-tissue-along-with-increased-expression-of-extracellular-matrix-remodelling-and-inflammationrelated-genes/BABB921BAE4A518D1B1CDC6A2FA2E769>

M. E. Sanders, D. Merenstein, C. A. Merrifield and R. Hutkins, Probiotics for human use (2018), *Nutrition Bulletin* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Nutrition Foundation *Nutrition Bulletin*, 43, 212–225. from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/nbu.12334>

Ni, Y. F., Wang, J., Yan, X. L., Tian, F., Zhao, J. B., Wang, Y. J., et al. (2010). Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Respiratory Research*, 11, 33. doi:10.1186/1465-9921-11-33

Paulina Markowiak-Kopeć and Katarzyna Slizewska(2020),The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome,Institute of Fermentation Technology and Microbiology, Department of Biotechnology and Food Sciences, Lodz University of Technology, 90-924 Łódź,Poland.doi:<https://doi.org/10.3390/nu12041107>

Rout George Kerry, Jayanta Kumar Patra, Sushanto Gouda ,Yooheon Park , Han-Seung Shin , Gitishree Das (2018)Benefaction of probiotics for human health:A review,journal of food and drug analysis 26,927-939.
from:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949818300309>

Sabatino, A. D., Morera, R., Ciccocioppo, R., Cazzola, P., Gotti, S., Tinozzi, F. P., et al.(2005). Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease.*Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 22, 789.
doi:[10.1111/j.1365-2036.2005.02639.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02639.x)

Sartor, R. B. (2004). Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*, 126, 1620.doi:[10.1053/j.gastro.2004.03.024](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.024)

Sealy, L., & Chalkley, R. (1978). The effect of sodium butyrate on histone modification. *Cell*,14, 115.doi:[10.1016/0092-8674\(78\)90306-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(78)90306-9)

- Sellon, R. K., Tonkonogy, S., Schultz, M., Dieleman, L. A., Grenther, W., Balish, E., et al. (1998). Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infection and Immunity*, 66, 5224. doi:[10.1128/IAI.66.11.5224-5231.1998](https://doi.org/10.1128/IAI.66.11.5224-5231.1998)
- Shapira, Y., Agmon-Levin, N., & Shoenfeld, Y. (2010). Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 34, J168. doi:[10.1016/j.jaut.2009.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.11.018)
- Singh, N., Thangaraju, M., Prasad, P. D., Martin, P. M., Lambert, N. A., Boettger, T., et al. (2010). Blockade of dendritic cell development by bacterial fermentation products butyrate and propionate through a transporter (Slc5a8)-dependent inhibition of histone deacetylases. *The Journal of Biological Chemistry*, 285, 27601. doi:[10.1074/jbc.M110.102947](https://doi.org/10.1074/jbc.M110.102947)
- Soliman, M. L., & Rosenberger, T. A. (2011). Acetate supplementation increases brain histone acetylation and inhibits histone deacetylase activity and expression. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 352, 173. doi:[10.1007/s11010-011-0751-3](https://doi.org/10.1007/s11010-011-0751-3)
- Stephen W Ragsdale, Elizabeth Pierce (2008), Acetogenesis and the Wood-Ljungdahl pathway of CO₂ fixation, doi:[10.1016/j.bbapap.2008.08.012](https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.08.012)

- Tazoe, H., Otomo, Y., Kaji, I., Tanaka, R., Karaki, S. I., & Kuwahara, A. (2008). Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59(Suppl. 2), 251.
from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812643/>
- Tazoe, H., Otomo, Y., Karaki, S., Kato, I., Fukami, Y., Terasaki, M., et al. (2009). Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomedical Research*, 30, 149.doi:[10.2220/biomedres.30.149](https://doi.org/10.2220/biomedres.30.149)
- Tedelind, S., Westberg, F., Kjerrulf, M., & Vidal, A. (2007). Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: A study with relevance to inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 13, 2826.doi:[10.3748/wjg.v13.i20.2826](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i20.2826)
- Thangaraju, M., Cresci, G. A., Liu, K., Ananth, S., Gnanaprakasam, J. P., Browning, D. D., et al. (2009). GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Research*, 69, 2826.
doi:[10.1158/0008-5472.CAN-08-4466](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4466)
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A.M., Diakogiannaki, E., et al.(2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via theG-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61, 364.doi:[10.2337/db11-1019](https://doi.org/10.2337/db11-1019)
- Usami, M., Kishimoto, K., Ohata, A., Miyoshi, M., Aoyama, M., Fueda, Y., et al. (2008).Butyrate and trichostatin A attenuate nuclear factor kappaB activation and tumor necrosis factor alpha secretion and increase prostaglandin E2 secretion in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition Research*, 28, 321.doi:[10.1016/j.nutres.2008.02.012](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.02.012)
- T L Miller, M J Wolin(1996),Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora,
doi:[10.1128/aem.62.5.1589-1592.1996](https://doi.org/10.1128/aem.62.5.1589-1592.1996)

Vahtovuori, J., Munukka, E., Korkeamäki, M., Luukkainen, R., & Toivanen, P. (2008). Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 35, 1500.

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18528968/>

Vangaveti, V., Shashidhar, V., Jarrod, G., Baune, B. T., & Kennedy, R. L. (2010). Free fatty acid receptors: Emerging targets for treatment of diabetes and its complications. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 1, 165. doi:10.1177/2042018810381066

Vieira, E. L., Leonel, A. J., Sad, A. P., Beltrao, N. R., Costa, T. F., Ferreira, T. M., et al. (2012). Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23, 430. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.01.007

Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Hatanaka, E., Hebeda, C. B., Farsky, S. H., & Curi, R. (2009). Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. *Clinical Science (London, England)*, 117, 331. doi:10.1042/CS20080642

Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Hatanaka, E., Sato, F. T., Sampaio, S. C., & Curi, R. (2011). Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22, 849. doi:10.1016/j.jnutbio.2010.07.009

Voltolini, C., Battersby, S., Etherington, S. L., Petraglia, F., Norman, J. E., & Jabbour, H. N. (2012). A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor. *Endocrinology*, 153, 395. doi:10.1210/en.2011-1457

- Wanders, D., Graff, E. C., & Judd, R. L. (2012). Effects of high fat diet on GPR109A and GPR81 gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 425, 278. doi:[10.1016/j.bbrc.2012.07.082](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.082)
- Wen, L., Ley, R. E., Volchkov, P. Y., Stranges, P. B., Avanesyan, L., Stonebraker, A. C., et al. (2008). Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*, 455, 1109. doi:[10.1038/nature07336](https://doi.org/10.1038/nature07336)
- Wu, J., Zhou, Z., Hu, Y., & Dong, S. (2012). Butyrate-induced GPR41 activation inhibits histone acetylation and cell growth. *Journal of Genetics and Genomics*, 39, 375. doi:[10.1016/j.jgg.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jgg.2012.05.008)
- Xiong, Y., Miyamoto, N., Shibata, K., Valasek, M. A., Motoike, T., Kedzierski, R. M., et al. (2004). Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 1045. doi:[10.1073/pnas.2637002100](https://doi.org/10.1073/pnas.2637002100)
- Ygor Parladore Silva, Andressa Bernard and Rudimar Luiz Frozza(2020),The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication,Communication.Front. Endocrinol. 11:25. from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7005631/>
- Zhang, F., Shi, Y., Wang, L., & Sriram, S. (2011). Role of HDAC3 on p53 expression and apoptosis in T cells of patients with multiple sclerosis. *PLoS One*, 6, e16795. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016795>

