

Received: 30.12.2016
Accepted: 12.09.2017
Published: 19.03.2018

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza

Short chain fatty acids (SCFA), the products of gut bacteria metabolism and their role in the host

Aleksandra Czajkowska, Bogumiła Szponar

Institut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Bakteryjne konsorcjum jelitowe ma kluczowe znaczenie w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego u ssaków. Znaczącą rolę pełnią powstające w wyniku fermentacji polisacharydów metabolity bakteryjne - krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short-chain fatty acids, SCFA). W badaniach mikrobiomu uwzględnia się głównie kwas masłowy, propionowy i octowy, występujące w określonym stosunku molowym, proporcje te mogą ulegać zmianom w zależności od diety, wieku, chorób i innych czynników.

SCFA stanowią rodzaj komunikatorów między mikrobiomem i układem odpornościowym i odpowiadają za utrzymanie równowagi w reakcji przeciw- i prozapalnej, m.in. przez przekazywanie sygnału za pomocą zespołu receptorów wolnych kwasów tłuszczowych (GPR). Szczególną właściwością krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest indukcja komórek T-regulatorowych (Treg), odbywająca się przez inhibicję enzymu deacetylazy histonowej. Największym potencjałem inhibitorowym charakteryzuje się kwas masłowy, wywołujący proliferację i zwiększenie funkcjonalnych możliwości komórek Treg.

Manipulacja składem mikrobiomu jelitowego i poziomem SCFA stanowi obiecujące narzędzie m.in. we wspomaganiu leczenia przewlekłych chorób przewodu pokarmowego, przebiegających ze stanem zapalnym, czy w dysbiozach spowodowanych antybiotykoterapią.

Słowa kluczowe:

krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) • mikrobiom jelitowy • kwas masłowy • receptory wolnych kwasów tłuszczowych (GPRs)

Summary

Gut bacterial consortium is essential for the homeostasis of the immune system in mammals. A significant role in maintaining this balance play short-chain fatty acids (SCFA), bacterial metabolites resulting from fermentation of dietary oligosaccharides. The most significant are butyric, propionic and acetic acids present in the microbiome in a specified mole ratio, but these proportions may change due to diet, age, diseases, and other factors.

SCFA are the type of messengers between microbiota and immune system. They are responsible for maintaining the balance in the pro- and anti-inflammatory reaction through the set of free fatty acid receptors (GPR). Short chain fatty acids may induce regulatory T-cells (Treg) by an

	inhibition of histone deacetylase enzyme; the biggest inhibitory potential has butyric acid, causing proliferation and an increase of the functional capabilities of Treg cells.
	Manipulation of the gut microbiome composition and SCFA level constitutes a promising tool supporting treatment of chronic gastrointestinal diseases associated with an inflammation or caused by dysbiosis due to intensive use of antibiotics.
Keywords:	Short-chain fatty acids (SCFA) • gut microbiome • butyric acid • G protein-coupled receptors for SCFA (GPRs)
GICID	01.3001.0011.6468
DOI:	10.5604/01.3001.0011.6468
Word count:	8316
Tables:	–
Figures:	–
References:	114

Adres autorki: Aleksandra Czajkowska, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: aleksandra.antosiak@iitd.pan.wroc.pl

O krytycznym znaczeniu bakteryjnego konsorcjum jelitowego w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego u ssaków świadczy wiele danych płynących z badań eksperymentalnych oraz obserwacji klinicznych.

U osób stosujących typową dietę typu zachodniego masa bakterii zasiedlających kątnicę i okrężnicę to 250-750 g (przy założeniu 10^{10} - 10^{11} cfu/g). Biomasa bakteryjna stanowi aż 40-55% stałej masy stolca, a w przybliżeniu 15 g masy bakteryjnej jest dziennie wydalane.

Wiele procesów biochemicznych, w tym fermentacji, odbywa się w kątnicy i proksymalnej części okrężnicy ze względu na dostępność węglowodanów i wody [111]. Podstawową reakcją fermentacji w jelicie grubym jest bowiem hydroliza pochodzących z diety polisacharydów, oligosacharydów i disacharydów do cukrów prostych, które stanowią substrat do dalszej hydrolizy przez bakteryjny aparat enzymatyczny. Fermentacja węglowodanów w proksymalnej części okrężnicy powoduje wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), H_2 i CO_2 [59,80,111], natomiast w wyniku fermentacji aminokwasów lub białek powstają rozgałęzione SCFA, H_2 , CO_2 , CH_4 , fenole i aminy [80,111].

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short-chain fatty acids, SCFA), kwasy organiczne składające się z 1-6 atomów węgla w łańcuchu alifatycznym [111], to m.in. kwas octowy, propionowy, masłowy, walerianowy i kapronowy [94]. SCFA są głównymi, a zarazem końcowymi, produktami metabolizmu bakterii bytujących w świetle jelita grubego u ssaków [59]. Podstawowym substratem bakterii jelitowych do wytwarzania SCFA są polisacharydy (skrobiowe, skrobiopodobne oraz bezskrobiowe), które nie zostały wcześniej strawione przez enzymy układu pokarmowego [94].

Stężenie SCFA zmienia się w zależności od umiejscowienia: w dystalnym odcinku okrężnicy jest niższe (20-70 mM), zaś wyższe w proksymalnym (70-140 mM), co wynika ze wzrastającej dostępności węglowodanów i wody w proksymalnej części jelita grubego [59]. Stosunek molowy octanu, propionianu i maślanu wytwarzanych w okrężnicy wynosi odpowiednio 60:25:15, ale proporcje te mogą ulegać modulacji [18,96,111] i zmieniają się w poszczególnych odcinkach jelita w zależności od wielu czynników, w tym diety, wieku i ewentualnego schorzenia [32,100]. Znaczące zmiany w stężeniu SCFA dotyczą szczególnie maślanu.

Warto podkreślić, że tylko około 5% wytworzonych w jelicie grubym SCFA jest wydalanych z kałem, a pozostałe 95% jest absorbowanych przez komórki nabłonka jelitowego [81,100].

Prawidłowo funkcjonujący mikrobiom w organizmie gospodarza jest niezbędny do poprawnego rozwoju układu immunologicznego. Podkreślana jest ważna rola metabolitów bakteryjnych dolnych odcinków układu pokarmowego w modulacji układu odpornościowego. Udowodniono, że myszy pozbawione flory bakteryjnej (germ-free) charakteryzują się wieloma defektami immunologicznymi, cieńszą warstwą śluzu nabłonka i/lub upośledzoną strukturą narządów limfoidalnych [25,27,30,82,91,93].

Prawidłowe konsorcjum bakteryjne odgrywa ważną rolę już na najwcześniejszych etapach rozwoju. U noworodków i osesków aktywność znajdujących się w mleku matczynym przeciwciał klasy IgA, zapewniających ochronę immunologiczną, jest uzupełniana przez oligosacharydy - substraty promujące ekspansję zdefiniowanych mikroorganizmów, np. z rodzaju *Bifidobacterium* [8,63]. Ponadto u myszy podczas ciąży i laktacji wzrasta bakteryjna translokacja jelitowa oraz ilość składników bakte-

rynych transportowanych do gruczołu piersiowego za pomocą komórek jednojądrzastych, co przyczynia się do imprintingu immunologicznego u noworodków [8,75].

Skład konsorcjum bakteryjnego oraz ilość i zróżnicowanie jego metabolitów zmienia się z wiekiem, podobnie jak tempo jelitowej fermentacji bakteryjnej, które u noworodków jest dużo wolniejsze niż u osób dorosłych [100]. U noworodków bifidobakterie pojawiają się już po dwóch dniach od narodzin i stają się dominującym taksonem [100]. Z wiekiem i zmianą diety ilość bifidobakterii maleje: u dorosłych stanowią jedynie 3-6% flory fekalnej [56,86]. Dla bifidobakterii skrobia i jej hydrolizaty są preferowanym źródłem węgla. Wraz ze zmianą składu mikrobiomu jelitowego modulacji ulega też stężenie wytwarzanych metabolitów bakteryjnych, np. u noworodków karmionych mlekiem matki występuje głównie kwas octowy, mniej kwasu propionowego, a kwas masłowy jest nieobecny [89,111].

FERMENTACJA WĘGLOWODANÓW PRZEZ BAKTERIE JELITOWE I WYTWARZANIE SCFA

U osób zdrowych polisacharydy skrobiowe i skrobiopodobne są zazwyczaj w całości trawione w jelicie cienkim z wytworzeniem glukozy. Pozostałe cukry złożone, niestrawione bądź strawione częściowo, podlegają fermentacji bakteryjnej przez bakterie beztlenowe w okrężnicy. Cukry te, tradycyjnie nazywane fermentującymi, są klasyfikowane jako polisacharydy bezskrobiowe (non-starch polysaccharides, NSP), błonnik pokarmowy oraz skrobia oporna (RS, resistant starch). Inny podział polisacharydów podkreśla budowę fizyczną polisacharydów i wyróżnia błonnik nierozpuszczalny i rozpuszczalny, przy czym pierwszy jest szczególnie korzystnym substratem dla bakterii fermentujących i bogatym źródłem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Warto zaznaczyć, że kwasy SCFA o różnej długości łańcucha alifatycznego powstają z różnych polisacharydów, np. skrobia oporna dostarcza najwięcej kwasu masłowego [22,94], a najbardziej wydajnym źródłem kwasu propionowego są błonnik pokarmowy i skrobia oporna [1]. Kwas propionowy powstaje przede wszystkim w wyniku fermentacji obecnych w diecie produktów mlecznych, zawierających bakterie propionowe zdolne do wytwarzania tego kwasu.

Wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez bakterie jelitowe zależy w dużej mierze od dostępnych substratów, na co największy wpływ ma dieta. Składniki nietrawionego przez organizm człowieka pożywienia są rozkładane przez bakterie jelitowe [111]. Ilość i rodzaj wytwarzanych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych zmienia się w zależności od typu diety, co szczególnie dobrze jest widoczne u osób stosujących dietę wegetariańską, u których stężenie SCFA we krwi obwodowej jest stosunkowo wysokie w porównaniu do niskiej ekstrakcji trzewnej i znacznego tempa absorpcji do krwiobiegu [100]. Stosowanie popularnej „diety

paleolitycznej”, bogatej w owoce i warzywa, skutkuje znacznie wyższym stężeniem kałowych SCFA i bakterii fermentujących cukry oraz niższym odsetkiem występowania chorób zapalnych u osób ją stosujących [20].

Zmiana diety może istotnie wpłynąć na metabolizm bakterii jelitowych, jednak na temat przyjmowania preparatów zawierających prebiotyki, np., inulina czy oligofruktoza, zdania są podzielone. W licznych pracach wykazano, że podawanie prebiotyków wpływa na zmianę stężenia SCFA w kale [2,60,103], a jednocześnie dodatek prebiotyków ma wpływ na zmianę składu konsorcjum jelitowego u ludzi, np. podawanie inuliny, stymulowało wzrost bakterii fekalnych z rodzajów *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* oraz niektórych szczepów *Clostridium* w większym stopniu niż przy podaniu celulozy i w grupie kontrolnej. W badaniach *in vitro* wykazano, że suplementacja celulozą znacząco zwiększała liczbę enterobakterii, w tym *Escherichia coli* w porównaniu do suplementacji inuliną [44].

Weitkunat i wsp. wykazali, że w grupie myszy utrzymywanych na diecie wysokotłuszczowej, suplementacja inuliną (podlegającą fermentacji) prowadziła do intensywnego namnażania bakterii i w związku z tym do wzrostu stężenia SCFA w kale, a także do poprawy procesu trawienia diety oraz zmniejszenia energii zakumulowanej w kale [kJ/dzień] w porównaniu do osobników kontrolnych suplementowanych celulozą (niepodlegającą fermentacji). Myszy nie spożywały zwiększonej ilości paszy, a ich masa nie uległa zmianie, całkowite stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale jednak wzrosło, a jednocześnie nastąpiła zmiana proporcji octanu do propionianu. Autorzy postawili tezę o pozytywnym wpływie inuliny na intensyfikację metabolizmu lipidów, co wskazuje na możliwe zastosowanie np. w leczeniu otyłości [109].

Trawienie wcześniej niestrawionych produktów białkowych pochodzących z diety może powodować powstawanie wielu toksycznych metabolitów, np. amoniaku, amin biogennych, siarkowodoru, indoli lub związków fenolowych. Niektóre z tych produktów mogą uszkodzić integralność nabłonka jelit lub wywoływać reakcje zapalne. Nieprawidłowa dieta, w tym bogata w białko, może wpływać na rozwój chorób jelit indukowanych przez enteropatogeny. Dobrym sposobem zapobiegania temu zjawisku jest dodanie do diety większej ilości fermentowalnych węglowodanów, co pozwala na zmniejszenie ilości metabolitów pochodzących z fermentacji białek w świetle przewodu pokarmowego.

Pieper i wsp. [76] badali wpływ poziomu białka i węglowodanów w diecie na rodzaj i stężenie wytwarzanych metabolitów bakteryjnych w przewodzie pokarmowym u świń, w celu stworzenia diety prowadzącej do powstania jak najmniejszych ilości metabolitów pochodzenia białkowego. Wykazano, że fermentowalne węglowodany (w postaci pulpy buraczanej) były preferowane przez bakterie jako źródło energii w porównaniu do białek,

i w następstwie powodowały obniżenie ilości metabolitów pochodzących z fermentacji białka w świetle jelit. Warto zauważyć, że przez trzykrotne zwiększenie dziennej dawki fermentowalnych węglowodanów (z 10 do 30 g), rosło stężenie SCFA w kale. W konsekwencji obserwowano zwiększoną masę kału oraz krótszy czas jego transportu przez przewód pokarmowy.

Istnieją różne opinie dotyczące wpływu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych na wartość pH w jelicie grubym. Sugerowano, że spożycie dużej ilości substancji, które są substratami jelitowych bakterii fermentujących, np. laktulozy czy fruktooligosacharydów, obniża pH [55,70], ale w innych pracach nie odnotowano takich zmian [44]. U szczurów bez sprecyzowanej diety pH w jelicie ślepym wynosiło 6,14 oraz 6,87 w dystalnym odcinku okrężnicy, a po 24-godzinnej głodówce odpowiednio 7,40 i 7,11 [10,100], można zatem wnioskować, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe powstające w wyniku fermentacji beztlenowej wpływają na obniżenie pH, co jest korzystną zmianą środowiska, prowadzącą do usunięcia niektórych patogenów [100]. Obecność SCFA w świetle jelita grubego może hamować wzrost patogenów na różne sposoby [106], np. wzrost *Salmonella Typhimurium* w obecności propionianu i/lub maślanu hamuje ekspresję inwazyjnych genów kodujących wyspy patogenności *Salmonella* SPI-1 oraz zapobiega atakowi na komórki w tkankowej hodowli *in vitro* [29,39,53].

METABOLIZM KRÓTKOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH U BAKTERII KONSORCJUM JELITOWEGO

Octan jest najobficiej występującym SCFA w jelicie grubym i stanowi ponad połowę wszystkich SCFA wykrywanych w kale. Za wytwarzanie octanu przez mikrobiotę jelitową odpowiadają głównie dwie ścieżki metaboliczne:

- w wyniku fermentacji węglowodanów przez bakterie jelitowe,
- jedna trzecia octanu pochodzi od bakterii octowych, które są zdolne do jego syntezy z wodoru i dwutlenku węgla lub z kwasu mrówkowego przez ścieżkę Wood-Ljungdahla [50,57,79].

Synteza propionianu przez bakterie jelitowe odbywa się na trzech ścieżkach biochemicznych: bursztynianowej, akrylanowej i propanodiolowej. Wydaje się, że głównym torem jest ścieżka bursztynianowa ze względu na znaczną obecność *Bacteroidetes*, skorelowaną ze stężeniem propionianu kałowego [50,57,78,79].

Maślan jest syntezowany na dwóch szlakach: kinazowym, angażującym transbutyrylazę fosforanową i kinazę maślanową w celu przekształcenia butyrylo-CoA do maślanu i/lub w wyniku przekształcania butyrylo-CoA do maślanu przez pojedynczą reakcję enzymatyczną, przeprowadzaną przez bakterie wytwarzające maślan [50,57,79].

W konsorcjum jelitowym często występuje zjawisko „cross-feeding”, polegające na tym, że produkt metabo-

lizmu jednej grupy bakterii jest substratem do wytwarzania innego metabolitu przez kolejną grupę bakterii. „Cross-feeding” w SCFA najczęściej przebiega od octanu do maślanu, w mniejszym stopniu między propionianem i maślanem, i prawie nie istnieje w przypadku propionianu i octanu [57].

Maślan jest wytwarzany głównie przez bakterie z rodzaju *Clostridium*, *Eubacterium* i *Fusobacterium* (np. *Clostridium butyricum*, *Eubacterium limosum*) [9,37]. Szczególnie efektywnymi producentami kwasu maślanego są *Clostridium leptum*, *Roseburia* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* i *Coprococcus* spp. [33]. Szlak biochemiczny prowadzący do powstania SCFA jest procesem dynamicznym, w którym wytworzone wcześniej maślan i propionian mogą być degradowane do octanu przez *Acetobacterium*, *Acetogenium*, *Eubacterium* i *Clostridium* spp. [110]. Zaobserwowany proces może zostać odwrócony, jeżeli wzrośnie liczba bakterii wytwarzających maślan, jak *Faecalibacterium prausnitzii* czy *Roseburia* spp. [21]. Uważa się, że w konsorcjum bakteryjnym pozostającym w homeostazie kwas octowy wytwarzany przez *Bacteroidetes* może być wykorzystany następnie do wytwarzania kwasu maślanego i propionowego przez przedstawicieli *Firmicutes* [62].

Podobny proces dotyczy zdolności niektórych bakterii do konwersji laktozy do maślanu, co wykazano we współhodowli *Eubacterium limosum* i *Bifidobacterium longum* [45,46]. Natomiast *Megasphaera elsdenii*, bytująca w ludzkiej okrężnicy, może przekształcać mleczan do maślanu, a suplementacja hodowli fruktooligosacharydami powoduje wzrost wytwarzania maślanu [15,35]. Metabolizm mleczanu przebiega różnymi szlakami - bakterie bytujące w jelicie człowieka mogą przekształcać oba izomery: L- i R-mleczan do maślanu [9]. Większość maślanu, bo aż 70-90%, jest metabolizowana przez kolonocyty, dla których jest podstawowym źródłem energii [13], natomiast około 90% propionianu jest metabolizowane w wątrobie; reszta przechodzi do krwi obwodowej [1].

Degradacja powstałych w procesie fermentacji bakteryjnej krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka odbywa się w trzech miejscach:

- w komórkach nabłonka okrężnicy, gdzie głównym substratem jest maślan - podstawowe źródło energii dla kolonocytów;
- w komórkach wątroby, które metabolizują większość (50-70%) octanu oraz pozostały po procesie glukoneogenezy maślan i propionian;
- w mięśniach, które generują energię przez utlenienie pozostałego octanu [80].

Absorpcja SCFA przez komórki nabłonka przebiega w wyniku dyfuzji uprotonowanych kwasów oraz przez wymianę anionów [13]. Aktywny transport SCFA przez błonę śluzową odbywa się za pośrednictwem izoformy 1 transportera kwasów monokarboksylowych (MCT-1, monocarboxylate transporter 1) oraz izoformy 1 trans-

portera kwasów monokarboksylowych związanego z sodem (SMCT-1, sodium-coupled monocarboxylate transporter 1). Oba transportery są ekspresjonowane na kolonocytach [42], a MCT-1 także na limfocytach, co umożliwia transport SCFA do wnętrza tych komórek [34].

Kwas octowy jest łatwy do oznaczenia ilościowego we krwi obwodowej, toteż stosuje się go do monitorowania zmian stężenia SCFA w okrężnicy. Przypuszcza się, że kwas octowy i propionowy, w połączeniu z L-mleczanem, pełnią istotną rolę w regulacji metabolizmu lipidów i cholesterolu [1]. Kwas octowy jest także pierwszorzędowym substratem w syntezie cholesterolu [94,111].

BADANIA SCFA NA MODELACH ZWIERZĘCYCH

W badaniach krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych najczęściej stosowanymi modelami zwierzęcymi są psy, szczury, myszy i świnię. Zwierzęta dobiera się głównie ze względu na objętość jelita grubego, zwłaszcza jej proporcję do całego przewodu pokarmowego. Z tego powodu dobrym modelem są psy, ich jelito grube stanowi 14% całkowitej objętości przewodu pokarmowego, porównywalnie do ludzkiego przewodu pokarmowego (17%); u świń proporcja wynosi 48%, a u szczurów 61% [52,100].

Oszacowanie wielkości wytwarzania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest problematyczne i skomplikowane z powodu: szybkiego wychwytu przez kolonocyty oraz wykorzystywania ich do własnego metabolizmu przez drobnoustroje jelitowe. Najbardziej dostępnym materiałem do badań jest surowica i kał, jednak należy pamiętać, że w świetle jelita grubego z początkowej ilości SCFA zaledwie około 5% jest wydanych z kałem, a pozostałe 95% absorbują kolonocyty.

KRÓTKOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE W UKŁADZIE IMMUNOLOGICZNYM I PROCESACH PRZECIWPALNYCH

Aktywność SCFA w procesach chroniących organizm człowieka przejawia się w hamowaniu aktywności deacetyazy histonowej (HDAC) oraz przekazywaniu sygnału przez zespół receptorów wolnych kwasów tłuszczowych - receptory sprzężone z białkami G (GPRs, G Protein-Coupled Receptors) [94].

HDAC – deacetylaza histonowa

Ekspresja DNA jest regulowana przez acetylację i deacetylację histonów. Deacetylaza histonów jest enzymem odpowiedzialnym za usunięcie grupy acetylowej z ε-N-acetylolizyny w histonie, co umożliwia lepsze owinięcie histonów przez DNA. Jest to ważny proces, wpływający na ekspresję genów, ponieważ jedynie hiperacetylowana chromatyna jest aktywna transkrypcyjnie. Wyróżnia się cztery klasy białek HDAC, w tym tzw. klasyczne HDAC klasy I, II i IV, których aktywność hamowana jest przez trichostatynę A.

Inhibicja HDAC przez krótkołańcuchowe kwasy tłuszcz-

czowe zależy od typu SCFA oraz od rodzaju komórek i tkanek, w których proces ten zachodzi [94]. Najsilniejszym inhibitorem HDAC jest kwas masłowy, który mimo że produkowany w mniejszych ilościach, odgrywa najważniejszą rolę w regulacji aktywności deacetyazy histonowej. Mniejszym wpływem na HDAC charakteryzują się kolejno kwas propionowy i kwas octowy. Hamowanie deacetyazy histonowej może się odbywać bezpośrednio w wyniku wiązania się dwóch cząsteczek kwasu masłowego w hydrofobowej kieszeni enzymu [16] lub pośrednio przez receptory GPR41, GPR43 i GPR109 [94]. Należy pamiętać, że SCFA hamują aktywność deacetyazy histonowej zarówno w komórkach układu odporności wrodzonej, jak i adaptacyjnej [94].

Szczególną właściwością krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest indukcja komórek T-regulatorowych (Treg) z naiwnych prekursorów komórek T CD4+, właśnie przez inhibicję HDAC [3,26]. Największym potencjałem inhibitorowym charakteryzuje się kwas masłowy, który hamuje aktywność HDAC9, a w następstwie wywołuje wzrost ekspresji czynnika transkrypcyjnego FOXP3, proliferację i zwiększenie funkcjonalnych możliwości komórek Treg [58,94,95].

Przeciwpalne działanie n-maślanu na makrofagi jelitowe również opiera się na zahamowaniu aktywności HDAC, a w jej wyniku akumulacji acetylacji histonu H3 lizyny 9 [12]. Akumulacja acetylacji histonu H3 w regionie *Foxp3* CNS1 powoduje wzrost ekspresji FOXP3 [3,26,36] i obniżenie wytwarzania mediatorów prozapalnych: tlenków azotu, IL-6 i IL-12 [12]. Podobny skutek wywołuje ekspozycja *in vitro* ludzkich makrofagów na 1 mM roztwór octanu: znacząco obniża się aktywność HDAC, a następnie wzrasta acetylacja histonów. W rezultacie następuje spadek wytwarzania cytokin prozapalnych: TNF-α, IL-6 i IL-8 [49,94].

Przeciwpalne działanie SCFA (maślanu i propionianu) w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej, powoduje redukcję aktywności NF-κB, co prawdopodobnie również jest wywołane przez inhibicję HDAC. Proces zachodzi podobnie jak podczas inhibicji trichostatyną A, która jest naturalnym inhibitorem HDAC [94,101]. Ponadto w obecności krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w neutrofilach gryzoni zaobserwowano redukcję aktywności HDAC *in vitro*, a najskuteczniejszym inhibitorem okazał się maślan [94,105].

Zespół receptorów wolnych kwasów tłuszczowych (GPRs)

Receptor wolnych kwasów tłuszczowych 2 sprzężony z białkami G - FFAR2/GPR43

Receptor wolnych kwasów tłuszczowych 2 (FFAR2/GPR43) sprzężony z białkami G jest kodowany przez gen *FFAR2*. GPR43 odpowiada za wiązanie SCFA, w tym octanu, propionianu, maślanu, kapronianu i walerianianu. Najsilniejszym aktywatorem GPR43 jest propionian, natomiast

octan jest aktywatorem najbardziej selektywnym [54,94].

GPR43 jest ekspresjonowany w całym przewodzie pokarmowym, m.in. na komórkach wewnątrzwydzielniczych L w jelicie krętym i okrężnicy oraz na kolonocytach i enterocytach jelita cienkiego i grubego, a także na komórkach układu odpornościowego i układu nerwowego [94,99,104]. Komórki wewnątrzwydzielnicze L odpowiadają za uwalnianie peptydu YY (PYY) i glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Uważa się, że przez indukcję ich wydzielania SCFA mogą modulować masę oraz zredukować ilość spożywanego pokarmu [94].

Receptory GPR43 występują na powierzchni komórek immunokompetentnych [48,64]: są ekspresjonowane na eozynofilach, bazofilach, neutrofilach, monocytach, komórkach dendrytycznych i komórkach tucznych śluzówki [17,47,54,94]. Znaczna ekspresja GPR43 jest obserwowana także w tkankach krwiotwórczych, takich jak szpik kostny czy śledziona [64,88,94], a także w myometrium (błona mięśniowa macicy) i błonach płodowych, gdzie obecność receptorów może zapobiec przedwczesnemu porodowi w wyniku powstałej infekcji i uruchomieniu odpowiedzi przeciwzapalnej przebiegającej za pośrednictwem GPR43 [94,107].

Receptor wolnych kwasów tłuszczowych 3 sprzężony z białkami G - FFAR3/GPR41

Receptor wolnych kwasów tłuszczowych 3 (FFAR3/GPR41) jest, podobnie jak GPR43, receptorem sprzężonym z białkami G, kodowanym przez gen *FFAR3*. GPR41 wykazuje powinowactwo do kwasu octowego i propionowego, mniejsze natomiast do masłowego. W niewielkim stopniu rozpoznaje również kwasy kapronowy i walerianowy [94].

Receptor GPR41 jest ekspresjonowany m.in. w tkance tłuszczowej i w obwodowym systemie nerwowym. Wykazano ekspresję mRNA *gpr41* w mysich jelitowych komórkach wewnątrzwydzielniczych L, które uwalniają hormony inkretynowe, np. GLP-1 i PYY [71,99]. GPR41 jest ekspresjonowany w komórkach enterocytów i komórkach endokrynych nabłonka okrężnicy zawierających PYY, ale nie serotoninę i GPR43. Ten sam autor donosi, że w mięśniach gładkich okrężnicy obecność SCFA indukuje fazowy skurcz mięśni w sposób zależny od GPR41 (z powinowactwem propionian>masłan>octan) [94,97].

GPR41 może być ekspresjonowany na komórkach tkanki tłuszczowej, gdzie indukuje uwalnianie leptyny - hormonu, który aktywowany przez SCFA może mieć znaczny wpływ na masę ciała [94,112], chociaż inni badacze donoszą, że hormon ten działa pośrednio przez GPR43, a nie przez GPR41 [38,94].

Aktywacja GPR41 przez SCFA poprawia tolerancję glukozy przez indukcję glukoneogenezy jelitowej, wykorzystując oś jelito-mózg układu nerwowego. Ponadto

wykryto mRNA *gpr41* we włóknach nerwowych żyły wrotnej [20,41], a receptory GPR41 są ekspresjonowane w trzustce na komórkach Langerhansa, w śledzionie oraz na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC), ich rola w tych organach nie jest jednak znana.

Receptor NIACR1/GPR109A

Receptor GPR109A wykazuje bardzo duże powinowactwo do niacyny (witaminy B3), ale nieznaczne do masłanu w stężeniu milimolarnym [94,98]. GPR109A jest ekspresjonowany na adipocytach (jego ilość maleje z wiekiem [98]) oraz w mniejszym stopniu na komórkach układu odpornościowego, m.in. na powierzchni skórnym komórek dendrytycznych, monocytach, makrofagach i neutrofilach [94,108]. Do receptora GPR109A ekspresjonowanego na okrężniczych limfocytach śródbrzońka jelitowego (IEC) i komórkach wrodzonego układu odpornościowego wiąże się swoiście kwas masłowy [28]. Oddziaływanie między GPR109A a kwasem masłowym powoduje wydzielanie IL-10 i dehydrogenazy aldehydowej (ALDH1, aldehyde dehydrogenase 1 family) przez makrofagi i komórki dendrytyczne, a przez to wspiera proces różnicowania komórek Treg i komórek T wytwarzających IL-10 [90].

KRÓTKOLAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE W AKTYWACJI KOMÓREK T REGULATOROWYCH (TREG)

Komórki Treg są subpopulacją limfocytów odpowiedzialną za wyciszenie zbyt nasilonej lub auto reaktywnej odpowiedzi immunologicznej w sposób swoisty lub nieswoisty w zależności od antygeny. Mogą regulować homeostazę obwodową, ale również homeostazę błon śluzowych. Komórki Treg FOXP3+ powstają przez różnicowanie komórek grasicy, jak również w przewodzie pokarmowym w obecności odpowiedniego środowiska cytokinowego. Naturalne limfocyty T regulatorowe (nTreg, CD4+ CD25+ Foxp3+) [24,83] pochodzą z grasicy; istnieją również inne populacje komórek Treg mające zmienną ekspresję FOXP3 oraz opcję wydzielniczą cytokin przeciwzapalnych, w tym IL-10. Populacja ta, często nazywana komórkami Treg indukowanymi (iTreg), nieobecna w środowisku grasiczym, jest indukowana w tkankach (m.in. w jelicie) [23,24,83]. W ich indukcji biorą udział wyspecjalizowane populacje komórek prezentujących antygen, np. komórki dendrytyczne CD103+ CD11b+. Komórki te są zdolne do wytwarzania czynników zaangażowanych w indukcję komórek T: TGF- β i kwasu retinolowego [8,14,43,66,67].

U myszy gnotobiotycznych (pozbawionych flory jelitowej, germ-free) ekspresja genów dla jelitowych komórek Treg i IL-10 jest znacząco zredukowana w porównaniu do myszy konwencjonalnych [6,30]. Myszy gnotobiotyczne mają zredukowaną liczbę komórek T CD4+ w blaszce właściwej [61], limfocytach śródbrzońkowych (IELs) [40] i okrężniczych Treg [27,30,83], co wskazuje na zasadniczą rolę mikrobiomu w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Potwierdzają to wyniki otrzymane dla szczepów komensalnych, np. *Bifidobacterium infantis* 35624, którego

podanie osobom zdrowym powodowało indukcję komórek Treg, a następnie redukcję wytwarzania cytokin prozapalnych i proliferację komórek T, a także zmniejszoną ekspresję cząsteczek kostymulujących komórki dendrytyczne i obniżenie aktywności NF- κ B [51].

Adaptywny transport komórek T CD4+25+ *in vivo* do myszy hamował aktywację NF- κ B w odpowiedzi na podanie LPS [72], a mutualistyczna adaptacja komórek T była obserwowana po podaniu zmienionej flory Schaedlera (zestawu bakterii symulujących bakteryjne konsorcjum jelitowe), która powodowała generację *de novo* i aktywację komórek Treg okrężnicy [30]. Pod wpływem szczepów z rodzaju *Clostridium* izolowanych od myszy konwencjonalnych zmianom ulegała liczba i funkcja komórek Treg CD4+ FOXP3+ blaszki właściwej błony śluzowej w okrężnicy [6].

Warto zauważyć, że w mikrobiomie jelitowym dziecka po zaprzestaniu karmienia piersią dominują przedstawiciele *Clostridium*, a ich stały poziom utrzymuje się w wieku dorosłym, w przeciwieństwie do *Enterobacteriaceae* czy bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, które są powszechne w okresie niemowlęcym, ale z wiekiem następuje gwałtowny spadek ich liczby. *Clostridium* kłastrów IV i XIVa występują najobficiej w jelicie ślepym i okrężnicy, co doskonale koreluje z dystrybucją komórek Treg [6].

Atarashi i wsp. [6] udowodnili, że indukcja komórek Treg jest swoista dla organizmów skolonizowanych szczepami *Clostridium*, w przeciwieństwie do kolonizacji *Lactobacillus* i *Bacteroides*. Suplementacja *Clostridium* u myszy nie miała wpływu na komórki Th1, obserwowano jedynie słabą indukcję Th17 w okrężnicy. Ta sama grupa badaczy wyizolowała z kału osobników zdrowych siedemnaście szczepów bakteryjnych należących do *Clostridium* kłastrów IV, XIVa oraz XVIII. Podanie tych szczepów myszom gnotobiotycznym miało wpływ na różnicowanie, akumulację i funkcjonowanie komórek Treg w okrężnicy, powodowało indukcję cytokin przeciwzapalnych, w tym IL-10 oraz kostymulatora komórek T (ICOS). Wybrane szczepy zapewniały dostępność antygenów bakteryjnych i środowisko bogate w TGF- β , co wspomagało ekspansję i różnicowanie komórek Treg [5].

Zarówno ekstrakty kałowe z dużą zawartością SCFA, jak też oczyszczone związki octanu, maślanu i propionianu podane *in vitro* do środowiska komórek nabłonkowych jelita na podobnym poziomie indukowały TGF- β 1 [4,5,6]. Podsumowując, uważa się, że to właśnie wytwarzane przez *Clostridium* w jelicie grubym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe najbardziej przyczyniają się do wzrostu liczby komórek Treg [4].

Analizy metabolomiczne prowadzone przez Furusawę i wsp. [26] za pomocą NMR wykazały, że stężenie SCFA w świetle jelita koreluje z liczbą komórek Treg w okrężnicy. Liczne doniesienia potwierdzają znaczący potencjał przeciwzapalny SCFA oraz ich zdolność do zahamowania odpowiedzi prozapalnej realizowanej przez makro-

fagi jelitowe [4,12], np. zaobserwowano, że podawanie myszom gnotobiotycznym wody z dodatkiem SCFA już po trzech tygodniach wywoływało wzrost liczby komórek Treg w okrężnicy, ale nie powodowało zmiany w komórkach Treg śledziony, krezki, węzłów chłonnych czy grasicy [92]. SCFA wywoływały wzrost liczby komórek T CD4+, nie wpływały jednak znacząco na okrężnicze komórki Th1 i Th17 [92].

Istotny jest wpływ antybiotykoterapii na proliferację komórek Treg: u myszy wolnych od patogenów (specific pathogen-free, SPF), po podaniu wankomycyny liczba komórek Treg w okrężnicy była bardzo zredukowana i porównywalna do myszy gnotobiotycznych, to niekorzystne zjawisko znosiło dodanie do antybiotyku preparatu mieszaniny SCFA; jednocześnie nie zaobserwowano zmian w liczbie komórek Treg w jelicie cienkim [92].

SCFA kontrolują różnicowanie Treg, m.in. przez wiązanie z receptorami GPR, np. GPR43 wiąże SCFA na neutrofilach i eozynofilach w czasie tłumienia jelitowej odpowiedzi zapalnej [64,114]. Zaobserwowano, że komórki Treg w jelicie grubym ekspresjonują GPR43, co promuje ich ekspansję w odpowiedzi na SCFA [92]. Zdania na temat pobudzania komórek Treg przez SCFA są podzielone. Niektórzy badacze twierdzą, że SCFA mogą promować proces różnicowania naiwnych komórek T CD4+ w komórki Treg [3,26], inni natomiast uważają, że SCFA jedynie wpływają na indukcję w okrężnicy już obecnych grasiczych komórek Treg [92]. Dobrze obrazują to przeciwstawne badania: Arpaia i Rudensky [4] wykazali, że maślan i propionian, wytwarzane przez komensalne mikroorganizmy flory jelitowej, powodują różnicowanie komórek Treg (pozagrasiczych, zależnych od konserwatywnej sekwencji niekodującej 1 (CNS1)), natomiast Nastasi i wsp. [68] dowiedli, że maślan i propionian redukują ekspresję genów cytokin prozapalnych indukowanych LPS, takich jak IL-6 i IL12B (podjednostka interleukiny -12 i -23). Sugeruje się, że zredukowane wytwarzanie tych cytokin może zmienić polaryzację populacji naiwnych komórek T przez redukcję prozapalnych fenotypów Th1 i Th17 oraz przeniesienie równowagi w kierunku populacji komórek przeciwzapalnych (np. komórek Treg), jak wykazano to u myszy [3,73].

Podsumowując, SCFA odpowiadają za utrzymanie równowagi odpowiedzi przeciw- i prozapalnej, stanowiąc swego rodzaju komunikatory między komensalnym konsorcjum jelitowym a układem odpornościowym. Wykazano, że SCFA mogą bezpośrednio promować różnicowanie do komórek T wytwarzających IL-17, IFN- γ i/lub IL-10 w zależności od środowiska cytokinowego. Wpływ krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych na komórki T jest pośredni zależny od GPR41 i GPR43, ale bezpośrednio zależy od inhibicji wcześniej opisanej aktywności deacetylazy histonowej (HDAC). SCFA mogą dzięki temu stymulować różnicowanie komórek T zarówno do komórek efektorowych, jak i regulatorowych, promując odpowiedź prozapalną lub przeciwzapalną, w zależności od środowiska immunologicznego [74].

SWOISTE WŁAŚCIWOŚCI KRÓTKOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W UTRZYMYWANIU HOMEOSTAZY UKŁAD ODPORNOŚCIOWY-MIKROBIOM

Kwas octowy

Kwas octowy ma kluczowe znaczenie w utrzymywaniu równowagi między konsorcjum jelitowym i układem immunologicznym gospodarza. Może być zarówno wiązany przez GPR43, jak i przez GPR41, np. w warunkach zapalenia octan może hamować migrację neutrofilów w sposób zależny od GPR43 [94,105]. Octan wpływa na neutrofile przez promowanie wydzielania wolnych rodników tlenowych (ROS), zależnych od aktywacji GPR43 [64,94]. Podany dootrzewnowo powoduje utratę apetytu, co wskazuje, że może przekraczać barierę krew-mózg. Octan znakomicie akumuluje się w podwzgórze i wywołuje aktywację karboksylazy acetylo-koenzymu A oraz zmianę profilu ekspresji neuropeptydów regulatorowych, co prowadzi do supresji apetytu. Odpowiednie wykorzystanie tego mechanizmu może być przydatne w leczeniu otyłości [25].

Kwas propionowy

Kwas propionowy może być wiązany przez receptory GPR43 i GPR41, podobnie jak kwas octowy - w zależności od środowiska w jakim się znajduje. Unikalną właściwością propionianu jest jego wpływ na regulatory ciśnienia krwi, przez zdolność do silnego wiązania się propionianu do receptorów Olfr78 (olfactory receptor 78, członek rodziny receptorów GPR) i GPR41: GPR41 ma związek z hipotensyjnym działaniem propionianu, natomiast Olfr78 w połączeniu z propionianem przeciwnie - podwyższa ciśnienie krwi [77].

Kwas masłowy

Kwas masłowy również może działać przez GPR41 i GPR43, ale najczęściej wchodzi w interakcje z receptorem GPR109A, wykazuje także silne właściwości inhibicji deacetylazy histonowej (HDAC). Należy zauważyć, że w porównaniu z pozostałymi SCFA maślan ma najsilniejszy wpływ immunomodulujący, m.in. silnie promując pozagrawicze różnicowanie komórek Treg [4].

W ludzkich monocytach maślan działa przeciwzapalnie przez inhibicję wytwarzania IL-12 i zwiększenie wytwarzania IL-10 [84,94], represję wytwarzania cząsteczek prozapalnych (tlenki azotu, IL-1b, TNF- α) oraz redukcję aktywności NF- κ B (z zachowaniem zależności NF- κ B maślan>propionian>octan) [69,87,94]. Makrofagi, które są najczęściej występującym typem komórek immunologicznych w błasce właściwej, w obecności maślanu redukują wydzielanie prozapalnych mediatorów indukowanych przez LPS, takich jak IL-6 i IL-12, ale nie wykazuje wpływu na TNF- α lub MCP-1. Zachodzi to niezależnie od receptorów Toll-podobnych (TLR) i receptorów GPR, ale udowodniono, że zależy od inhibicji deacetylazy histonowej [12].

SCFA promują integralność nabłonka jelitowego, szczególnie suplementacja maślanem komórek Caco-2 tworzących monowarstwę powodowała wzrost odporności transepitelialnej (TER), która jest markerem odporności jelitowej. Było to spowodowane przyspieszeniem gromadzenia białka strefy zamykającej ZO-1 (tight junction proteins) oraz aktywacją AMPK (5'AMP-activated protein kinase) zależną od okudyn, bez zmiany poziomu jej ekspresji [94,99].

Maślan stymuluje adipogenezę i akumulację lipidów, najprawdopodobniej przez zwiększone pobieranie glukozy, lipogenezę *de novo* oraz inne procesy. Może także hamować lipolizę, najprawdopodobniej na ścieżce zależnej od receptora GPR41. Wykazano, że adipocyty są zdolne do utylizacji maślanu powodując wzrost ekspresji adiponektyny w celu wychwytu glukozy i poprawę wrażliwości insulinowej. Inhibicja lipolizy, stymulacja wychwytu glukozy i indukcja syntezy triglicerydów przez maślan sugeruje jego potencjalną rolę w zapobieganiu lub odwracaniu hiperlipidemii i hiperlipidemii [113].

Maślan wpływa również pośrednio na wydzielanie hormonu wzrostu. Badania z wykorzystaniem szczurzej linii nowotworowej stabilnie ekspresjonującej ludzki receptor GHRP (growth hormone-releasing peptide) wykazały, że wprowadzenie maślanu do medium hodowlanego promuje syntezę surowiczego hormonu wzrostu oraz poprawia podstawową i indukowaną funkcję wydzielniczą GHRP. Maślan działając poprzez receptory GPR41 i GPR43 zwiększa wewnątrzkomórkowy poziom wolnego cytosolowego Ca²⁺, a to wiąże się ze wzrostem wydzielania hormonu wzrostu. Wydaje się jednak, że maślan jest jedynie produktem przejściowym, który przyczynia się do uwalniania i metabolicznego działania hormonu wzrostu na czczo (w czasie głodu) [65].

PRZESZCZEPY MIKROBIOMU JELITOWEGO

Wiele nadziei na zastosowanie w leczeniu przewlekłej dysbiozy spowodowanej antybiotykoterapią budzi w ostatnich latach doodbytniczy transfer prawidłowej flory bakteryjnej lub suplementowanie krótkołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Zabieg ma zmieniać profil konsorcjum bakteryjnego, a przez to wspomagać odbudowę nabłonka i korzystnie wpływać na zahamowanie uciążliwych objawów choroby, w tym zakażeń *Clostridium difficile*. Dotychczas podejmowane interwencje polegają na podaniu mieszaniny octanu, maślanu lub propionianu, ale wyniki nie były jednoznaczne: niekiedy obserwowano zmianę profilu SCFA w kale bądź krwi i złagodzenie przebiegu niektórych chorób oraz przyspieszenie odnowy nabłonka jelitowego [7,11,102]; w innych pracach nie zaobserwowano jednak zmian w porównaniu z grupą kontrolną [85].

PODSUMOWANIE

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe jako produkty metabolizmu bakterii na wiele sposobów odpowiadają

za utrzymanie homeostazy w organizmie człowieka. Szczególne znaczenie ma wpływ SCFA na funkcjonowanie układu odpornościowego, który jest modulowany na różnych etapach przez obecność octanu, propionianu lub maślanu. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe nie tylko mają wpływ na aktywność komórek układu immunologicznego, ale także na ich migrację do miej-

sca zapalenia, wykazując znaczny potencjał przeciwzapalny. Manipulacja składem mikrobiomu jelitowego, a tym samym poziomem SCFA może się stać obiecującym narzędziem w leczeniu chorób przebiegających ze stanem zapalnym, w dysbiozie spowodowanej antybiotykoterapią, czy alergii [5].

PIŚMIENICTWO

- [1] Al-Lahham S.H., Peppelenbosch M.P., Roelofs H., Vonk R.J., Venema K.: Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801: 1175-1183
- [2] Alles M.S., Hautvast J.G., Nagengast F.M., Hartemink R., Van Laere K.M., Jansen J.B.: Fate of fructo-oligosaccharides in the human intestine. *Br. J. Nutr.*, 1996; 76: 211-221
- [3] Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., deRoos P., Liu H., Cross J.R., Pfeffer K., Coffey P.J., Rudensky A.Y.: Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 2013; 504: 451-455
- [4] Arpaia N., Rudensky A.Y.: Microbial metabolites control gut inflammatory responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014; 111: 2058-2059
- [5] Atarashi K., Tanoue T., Oshima K., Suda W., Nagano Y., Nishikawa H., Fukuda S., Saito T., Narushima S., Hase K., Kim S., Fritz J.V., Wilmes P., Ueha S., Matsushima K. i wsp.: Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 2013; 500: 232-236
- [6] Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y., Taniguchi T., Takeda K., Hori S., Ivanov I.I., Umesaki Y. i wsp.: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 2011; 331: 337-341
- [7] Banasiewicz T., Borycka-Kiciak K., Kiciak A., Kotunia A., Pietrzak P., Zabielski R., Krokowicz P.: Kwas masłowy w zapaleniach jelit. *Przegl. Gastroenterol.*, 2010; 5: 251-257
- [8] Belkaid Y., Hand T.W.: Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014; 157: 121-141
- [9] Bourriaud C., Robins R. J., Martin L., Kozłowski F., Tenailleau E., Cherbut C., Michel C.: Lactate is mainly fermented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident. *J. Appl. Microbiol.*, 2005; 99: 201-212
- [10] Butler R.N., Topping D.L., Illman R.J., Goland G.J., Lawson M.J., Roberts-Thomson I.C.: Effects of starvation-refeeding on volatile fatty acid distribution in the large bowel of the rat. *Nutr. Res.*, 1990; 10: 91-98
- [11] Butzner J.D., Parmar R., Bell C.J., Dalal V.: Butyrate enema therapy stimulates mucosal repair in experimental colitis in the rat. *Gut*, 1996; 38: 568-573
- [12] Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R.: The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014; 111: 2247-2252
- [13] Cook S.I., Sellin J.H.: Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998; 12: 499-507
- [14] Coombes J.L., Siddiqui K.R., Arancibia-Carcamo C.V., Hall J., Sun C.M., Belkaid Y., Powrie F.: A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF- β and retinoic acid-dependent mechanism. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 1757-1764
- [15] Counotte G.H., Prins R.A., Janssen R.H., deBie M.J.: Role of *Megasphaera elsdenii* in the fermentation of DL-[2-¹³C]lactate in the rumen of dairy cattle. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1981; 42: 649-655
- [16] Couzens L.S., Gallwitz D., Alberts B.M.: Different accessibilities in chromatin to histone acetylase. *J. Biol. Chem.*, 1979; 254: 1716-1723
- [17] Cox M.A., Jackson J., Stanton M., Rojas-Triana A., Bober L., Lavery M., Yang X., Zhu F., Liu J., Wang S., Monsma F., Vassileva G., Maguire M., Gustafson E., Bayne M. i wsp.: Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E₂ and cytokines. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 15: 5549-5557
- [18] Cummings J.H., Hill M.J., Bone E.S., Branch W.J., Jenkins D.J.: The effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. II. Bacterial metabolites in feces and urine. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979; 32: 2094-2101
- [19] De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P.: Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 14691-14696
- [20] De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D., Vinera J., Zitoun C., Duchamp A., Bäckhed F., Mithieux G.: Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 2014; 156: 84-96
- [21] Duncan S.H., Holtrop G., Lobley G.E., Calder A.G., Stewart C.S., Flint H.J.: Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *Br. J. Nutr.*, 2004; 91: 915-923
- [22] Englyst H.N., Kingman S.M., Cummings J.H.: Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1992; 46: S33-S50
- [23] Feuerer M., Hill J.A., Mathis D., Benoist C.: Foxp3⁺ regulatory T cells: differentiation, specification, subphenotypes. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 689-695
- [24] Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Williams L.M., Dooley J.L., Farr A.G., Rudensky A.Y.: Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity*, 2005; 22: 329-341
- [25] Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-Arisoylu M., Lizarbe B., Cerdan S., Brody L., Anastasovska J., Ghourab S., Hankir M., Zhang S., Carling D., Swann J.R., Gibson G., Viardot A., Morrison D., Louise Thomas E., Bell J.D.: The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat. Commun.*, 2014; 5: 3611
- [26] Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., Endo T.A., Nakato G., Takahashi D., Nakanishi Y., Uetake C., Kato K., Kato T., Takahashi M., Fukuda N.N., Murakami S., Miyauchi E., Hino S. i wsp.: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 2013; 504: 446-450
- [27] Galipeau H.J., Verdu E.F.: Gut microbes and adverse food reactions: Focus on gluten related disorders. *Gut Microbes*, 2014; 5: 594-605
- [28] Ganapathy V., Thangaraju M., Prasad P.D., Martin P.M., Singh N.: Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2013; 13: 869-874
- [29] Gantois I., Ducatelle R., Pasmans F., Haesebrouck F., Hautefort I., Thompson A., Hinton J.C., Van Immerseel F.: Butyrate specifically down-regulates salmonella pathogenicity island 1 gene expression. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006; 72: 946-949

- [30] Geuking M.B., Cahenzli J., Lawson M.A., Ng D.C., Slack E., Hapfelmeier S., McCoy K.D., Macpherson A.J.: Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*, 2011; 34: 794-806
- [31] Gibson G.R., Roberfroid M.B.: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 1995; 125: 1401-1412
- [32] Glitsø L.V., Brunggaard G., Højsgaard S., Sandström B., Bach Knudsen K.E.: Intestinal degradation in pigs of rye dietary fibre with different structural characteristics. *Br. J. Nutr.*, 1998; 80: 457-468
- [33] Guilloteau P., Martin L., Eeckhaut V., Ducatelle R., Zabielski R., Van Immerseel F.: From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr. Res. Rev.*, 2010; 23: 366-384
- [34] Halestrap A.P., Wilson M.C.: The monocarboxylate transporter family - role and regulation. *IUBMB Life*, 2012; 64: 109-119
- [35] Hashizume K., Tsukahara T., Yamada K., Koyama H., Ushida K.: *Megasphaera elsdenii* JCM1772T normalizes hyperlactate production in the large intestine of fructooligosaccharide-fed rats by stimulating butyrate production. *J. Nutr.*, 2003; 133: 3187-3190
- [36] Hoeppli R.E., Wu D., Cook L., Levings M.K.: The environment of regulatory T cell biology: cytokines, metabolites, and the microbiome. *Front. Immunol.*, 2015; 6: 61
- [37] Holdeman, L.V., Cato E.P., Moore W.E.: *Anaerobe Laboratory Manual*. Blacksburg, Va: Virginia Polytechnic Institute and State University. Anaerobe Laboratory, 1977
- [38] Hong Y.H., Nishimura Y., Hishikawa D., Tsuzuki H., Miyahara H., Gotoh C., Choi K.C., Feng D.D., Chen C., Lee H.G., Katoh K., Roh S.G., Sasaki S.: Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology*, 2005; 146: 5092-5099
- [39] Hung C.C., Garner C.D., Slauch J.M., Dwyer Z.W., Lawhon S.D., Frye J.G., McClelland M., Ahmer B.M., Altier C.: The intestinal fatty acid propionate inhibits *Salmonella* invasion through the post-translational control of HilD. *Mol. Microbiol.*, 2013; 87: 1045-1060
- [40] Imaoka A., Matsumoto S., Setoyama H., Okada Y., Umesaki Y.: Proliferative recruitment of intestinal intraepithelial lymphocytes after microbial colonization of germ-free mice. *Eur. J. Immunol.*, 1996; 26: 945-948
- [41] Inoue D., Tsujimoto G., Kimura I.: Regulation of energy homeostasis by GPR41. *Front. Endocrinol.*, 2014; 5: 81
- [42] Iwanaga T., Takebe K., Kato I., Karaki S., Kuwahara A.: Cellular expression of monocarboxylate transporters (MCT) in the digestive tract of the mouse, rat, and humans, with special reference to slc5a8. *Biomed. Res.*, 2006; 27: 243-254
- [43] Josefowicz S.Z., Niec R.E., Kim H.Y., Treuting P., Chinen T., Zheng Y., Umetsu D.T., Rudensky A.Y.: Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature*, 2012; 482: 395-399
- [44] Jung T.H., Jeon W.M., Han K.S.: *In vitro* effects of dietary inulin on human fecal microbiota and butyrate production. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2015; 25: 1555-1558
- [45] Kabel M.A., Kortenoever L., Schols H.A., Voragen A.G.: *In vitro* fermentability of differently substituted xylo-oligosaccharides. *J. Agric. Food Chem.*, 2002; 50: 6205-6210
- [46] Kanauchi O., Fujiyama Y., Mitsuyama K., Araki Y., Ishii T., Nakamura T., Hitomi Y., Agata K., Saiki T., Andoh A., Toyonaga A., Bamba T.: Increased growth of *Bifidobacterium* and *Eubacterium* by germinated barley foodstuff, accompanied by enhanced butyrate production in healthy volunteers. *Int. J. Mol. Med.*, 1999; 3: 175-179
- [47] Karaki S., Tazoe H., Hayashi H., Kashiwabara H., Tooyama K., Suzuki Y., Kuwahara A.: Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon. *J. Mol. Histol.*, 2008; 39: 135-142
- [48] Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I.: Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*, 2015; 7: 2839-2849
- [49] Kendrick S.F., O'Boyle G., Mann J., Zeybel M., Palmer J., Jones D.E., Day C.P.: Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 2010; 51: 1988-1997
- [50] Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F.: From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 2016; 165: 1332-1345
- [51] Konieczna P., Groeger D., Ziegler M., Frei R., Ferstl R., Shanahan F., Quigley E.M., Kiely B., Akdis C.A., O'Mahony L.: *Bifidobacterium infantis* 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut*, 2012; 61: 354-366
- [52] Kritchevsky D., Bonfield C.: *Dietary Fiber in Health & Disease*. Eagan Press, St. Paul 1995
- [53] Lawhon S.D., Maurer R., Suyemoto M., Altier C.: Intestinal short-chain fatty acids alter *Salmonella typhimurium* invasion gene expression and virulence through BarA/SirA. *Mol. Microbiol.*, 2002; 46: 1451-1464
- [54] Le Poul E., Loison C., Struyf S., Springael J.Y., Lannoy V., Decobecq M.E., Brezillon S., Dupriez V., Vassart G., Van Damme J., Parmentier M., Dethoux M.: Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 25481-25489
- [55] Lewis S.J., Heaton K.W.: Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut*, 1997; 41: 245-251
- [56] Liu S., Ren F., Zhao L., Jiang L., Hao Y., Jin J., Zhang M., Guo H., Lei X., Sun E., Liu H.: Starch and starch hydrolysates are favorable carbon sources for *Bifidobacteria* in the human gut. *BMC Microbiol.*, 2015; 15: 54
- [57] Louis P., Hold G.L., Flint H.J.: The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2014; 12: 661-672
- [58] Lucas J.L., Mirshahpanah P., Haas-Stapleton E., Asadullah K., Zollner T.M., Numerof R.P.: Induction of Foxp3⁺ regulatory T cells with histone deacetylase inhibitors. *Cell. Immunol.*, 2009; 257: 97-104
- [59] Macfarlane S., Macfarlane G.T.: Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc. Nutr. Soc.*, 2003; 62: 67-72
- [60] Macfarlane S., Macfarlane G.T., Cummings J.H.: Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006; 24: 701-714
- [61] Macpherson A.J., Martinic M.M., Harris N.: The functions of mucosal T cells in containing the indigenous commensal flora of the intestine. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2002; 59: 2088-2096
- [62] Mahowald M.A., Rey F.E., Seedorf H., Turnbaugh P.J., Fulton R.S., Wollam A., Shah N., Wang C., Magrini V., Wilson R.K., Cantarel B.L., Coutinho P.M., Henrissat B., Crock L.W., Russell A. i w.s.p.: Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 5859-5864
- [63] Marcobal A., Sonnenburg, J.L.: Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012; 18: 12-15
- [64] Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A., Kranich J., Sierro F., Yu D., Schilter H.C., Rolph M.S., Mackay F., Artis D., Xavier R.J., Teixeira M.M., Mackay C.R.: Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 2009; 461: 1282-1286
- [65] Miletta M.C., Petkovic V., Eblé A., Ammann R.A., Flück C.E., Mullis P.E.: Butyrate increases intracellular calcium levels and enhances growth hormone release from rat anterior pituitary cells via the G-protein-coupled receptors GPR41 and 43. *PLoS One*, 2014; 9: e107388

- [66] Mucida D., Kutchukhidze N., Erazo A., Russo M., Lafaille J.J., Curotto de Lafaille M.A.: Oral tolerance in the absence of naturally occurring Tregs. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1923-1933
- [67] Mucida D., Park Y., Kim G., Turovskaya O., Scott I., Kronenberg M., Cheroutre H.: Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*, 2007; 317: 256-260
- [68] Nastasi C., Candela M., Bonefeld C.M., Geisler C., Hansen M., Krejsgaard T., Biagi E., Andersen M.H., Brigidi P., Odum N., Litman T., Woetmann A.: The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells. *Sci. Rep.*, 2015; 5: 16148
- [69] Ni Y.F., Wang J., Yan X.L., Tian F., Zhao J.B., Wang Y.J., Jiang T.: Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Respir. Res.*, 2010; 11: 33
- [70] Noakes M., Clifton P.M., Nestel P.J., Le Leu R., McIntosh G.: Effect of high-amylose starch and oat bran on metabolic variables and bowel function in subjects with hypertriglyceridemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996; 64: 944-951
- [71] Nøhr M.K., Pedersen M.H., Gille A., Egerod K.L., Engelstoft M.S., Husted A.S., Sichlau R.M., Grunddal K.V., Poulsen S.S., Han S., Jones R.M., Offermanns S., Schwartz T.W.: GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology*, 2013; 154: 3552-3564
- [72] O'Mahony C., Scully P., O'Mahony D., Murphy S., O'Brien F., Lyons A., Sherlock G., MacSharry J., Kiely B., Shanahan F., O'Mahony L.: Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF- κ B activation. *PLoS Pathog.*, 2008; 4: e1000112
- [73] Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C., Xu Y., Hunte B., Vega F., Yu N., Wang J., Singh K., Zonin F., Vaisberg E., Churakova T., Liu M., Gorman D. i wsp.: Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 2000; 13: 715-725
- [74] Park J., Kim M., Kang S.G., Jannasch A.H., Cooper B., Patterson J., Kim C.H.: Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol.*, 2015; 8: 80-93
- [75] Perez P.F., Doré J., Leclerc M., Levenez F., Benyacoub J., Serrant P., Segura-Roggero I., Schiffrin E.J., Donnet-Hughes A.: Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*, 2007; 119: e724-e732
- [76] Pieper R., Boudry C., Bindelle J., Vahjen W., Zentek J.: Interaction between dietary protein content and the source of carbohydrates along the gastrointestinal tract of weaned piglets. *Arch. Anim. Nutr.*, 2014; 68: 263-280
- [77] Pluznick J.: A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*, 2014; 5: 202-207
- [78] Reichardt N., Duncan S.H., Young P., Belenguer A., McWilliam Leitch C., Scott K.P., Flint H.J., Louis P.: Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J.*, 2014; 8: 1323-1335
- [79] Ríos-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N.: Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front. Microbiol.*, 2016; 7: 185
- [80] Roberfroid M.B.: Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J. Nutr.*, 2007; 137: 2493S-2502S
- [81] Roediger W.E., Moore A.: Effect of short-chain fatty acid on sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed. *Dig. Dis. Sci.*, 1981; 26: 100-106
- [82] Round J.L., Mazmanian S.K.: The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009; 9: 313-323
- [83] Round J.L., Mazmanian S.K.: Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 12204-12209
- [84] Säemann M.D., Böhmig G.A., Osterreicher C.H., Burtscher H., Parolini O., Diakos C., Stöckl J., Hörl W.H., Zlabinger G.J.: Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J.*, 2000; 14: 2380-2382
- [85] Schaubert J., Bark T., Jaramillo E., Katouli M., Sandstedt B., Svenberg T.: Local short-chain fatty acids supplementation without beneficial effect on inflammation in excluded rectum. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2000; 35: 184-189
- [86] Schell M.A., Karmirantzou M., Snel B., Vilanova D., Berger B., Pessi G., Zwahlen M.-C., Desiere F., Bork P., Delley M., Pridmore R.D., Arigoni F.: The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 14422-14427
- [87] Segain J.P., Raingeard de la Blétière D., Bourreille A., Leray V., Gervois N., Rosales C., Ferrier L., Bonnet C., Blottière H.M., Gallicchio J.P.: Butyrate inhibits inflammatory responses through NF κ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*, 2000; 47: 397-403
- [88] Senga T., Iwamoto S., Yoshida T., Yokota T., Adachi K., Azuma E., Hamaguchi M., Iwamoto T.: LSSIG is a novel murine leukocyte-specific GPCR that is induced by the activation of STAT3. *Blood*, 2003; 101: 1185-1187
- [89] Siigur U., Ormiston A., Tamm A.: Faecal short-chain fatty acids in breast-fed and bottle-fed infants. *Acta Paediatr.*, 1993; 82: 536-538
- [90] Singh N., Gurav A., Sivaprakasam S., Brady E., Padia R., Shi H., Thangaraju M., Prasad P.D., Manicassamy S., Munn D.H., Lee J.R., Offermanns S., Ganapathy V.: Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*, 2014; 40: 128-139
- [91] Smith K., McCoy K.D., Macpherson A.J.: Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin. Immunol.*, 2007; 19: 59-69
- [92] Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly Y.M., Glickman J.N., Garrett W.S.: The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 2013; 341: 569-573
- [93] Sommer F., Bäckhed F.: The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2013; 11: 227-238
- [94] Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., Mackay C.R., Macia L.: The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv. Immunol.*, 2014; 121: 91-119
- [95] Tao R., de Zoeten E.F., Ozkaynak E., Chen C., Wang L., Porrett P.M., Li B., Turka L.A., Olson E.N., Greene M.I., Wells A.D., Hancock W.W.: Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat. Med.*, 2007; 13: 1299-1307
- [96] Tazoe H., Otomo Y., Kaji I., Tanaka R., Karaki S.I., Kuwahara A.: Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008; 59: 251-262
- [97] Tazoe H., Otomo Y., Karaki S., Kato I., Fukami Y., Terasaki M., Kuwahara A.: Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed. Res.*, 2009; 30: 149-156
- [98] Thangaraju M., Cresci G.A., Liu K., Ananth S., Gnanaprakasam J.P., Browning D.D., Mellinger J.D., Smith S.B., Digby G.J., Lambert N.A., Prasad P.D., Ganapathy V.: GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res.*, 2009; 69: 2826-2832
- [99] Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S., Parker H.E., Habib A.M., Diakogiannaki E., Cameron J., Grosse J., Reimann F., Gribble F.M.: Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 2012; 61: 364-371

- [100] Topping D.L., Clifton P.M.: Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol. Rev.*, 2001; 81: 1031-1064
- [101] Usami M., Kishimoto K., Ohata A., Miyoshi M., Aoyama M., Fueda Y., Kotani J.: 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. *Nutr. Res.*, 2008; 28: 321-328
- [102] van der Beek C.M., Bloemen J.G., van den Broek M.A., Lenaerts K., Venema K., Buurman W.A., Dejong C.H.: Hepatic uptake of rectally administered butyrate prevents an increase in systemic butyrate concentrations in humans. *J. Nutr.*, 2015; 145: 2019-2024
- [103] van Dokkum W., Wezendonk B., Srikumar T.S., van den Heuvel E.G.: Effect of nondigestible oligosaccharides on large-bowel functions, blood lipid concentrations and glucose absorption in young healthy male subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1999; 53: 1-7
- [104] Vangaveti V., Shashidhar V., Jarrod G., Baune B.T., Kennedy R.L.: Free fatty acid receptors: emerging targets for treatment of diabetes and its complications. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, 2010; 1: 165-175
- [105] Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Hatanaka E., Sato F.T., Sampaio S.C., Curi R.: Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J. Nutr. Biochem.*, 2011; 22: 849-855
- [106] Vogt S.L., Peña-Díaz J., Finlay B.B.: Chemical communication in the gut: Effects of microbiota-generated metabolites on gastrointestinal bacterial pathogens. *Anaerobe*, 2015; 34: 106-115
- [107] Voltolini C., Battersby S., Etherington S.L., Petraglia F., Norman J.E., Jabbour H.N.: A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor. *Endocrinology*, 2012; 153: 395-403
- [108] Wanders D., Graff E.C., Judd R.L.: Effects of high fat diet on GPR109A and GPR81 gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012; 425: 278-283
- [109] Weitkunat K., Schumann S., Petzke K.J., Blaut M., Loh G., Klaus S.: Effects of dietary inulin on bacterial growth, short-chain fatty acid production and hepatic lipid metabolism in gnotobiotic mice. *J. Nutr. Biochem.*, 2015; 26: 929-937
- [110] Westermann P., Ahring B.K., Mah R.A.: Acetate production by methanogenic bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1989; 55: 2257-2261
- [111] Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J.: Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006; 40: 235-243
- [112] Xiong Y., Miyamoto N., Shibata K., Valasek M.A., Motoike T., Kedzierski R.M., Yanagisawa M.: Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 1045-1050
- [113] Yan H., Ajuwon K.M.: Mechanism of butyrate stimulation of triglyceride storage and adipokine expression during adipogenic differentiation of porcine stromovascular cells. *PLoS One*, 2015; 10: e0145940
- [114] Zeng H., Chi H.: Metabolic control of regulatory T cell development and function. *Trends Immunol.*, 2015; 36: 3-12

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.