

Mikroorganizmy jelitowe człowieka i ich aktywność metaboliczna

Gut microorganisms and their metabolic activity

Marta Mroczyńska¹, Zdzisława Libudzisz¹, Mirosława Gałęcka², Patrycja Szachta²

¹Institut Technologii Fermentacji i Mikrobiologii Politechniki Łódzkiej

²Institut Mikroeologii w Poznaniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (4):

DOI:

Słowa kluczowe: mikroorganizmy jelitowe, aktywność metaboliczna.

Key words: gut microorganisms, metabolic activity.

Adres do korespondencji: mgr inż. Marta Mroczyńska, Institut Technologii Fermentacji i Mikrobiologii, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Politechnika Łódzka, ul. Wólczańska 171/173, 90-924 Łódź, tel.: +48 42 631 34 75, e-mail: mmroczynska@interia.pl

Streszczenie

Sprawnie funkcjonujący ekosystem jelitowy odgrywa istotną rolę w zachowaniu zdrowia. Prawidłowy skład jakościowy i ilościowy bakterii jelitowych stymuluje układ immunologiczny człowieka, zapewnia ochronę przed drobnoustrojami patogenymi oraz sprzyja zachowaniu bariery jelitowej. Czynniki zaburzające homeostazę tego układu, takie jak: leki, stres, niewłaściwa dieta, mogą powodować nadmierny rozwój bakterii potencjalnie chorobotwórczych czy biorących udział w kancerogenezie. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy o roli bakterii jelitowych oraz ich aktywności metabolicznej.

Wstęp

Zespół mikroorganizmów jelitowych człowieka stanowi jeden z najbardziej zróżnicowanych gatunkowo ekosystemów na Ziemi. Liczba mikroorganizmów jelitowych człowieka wynosi ok. 10^{14} komórek i jest blisko 10-krotnie większa niż liczba komórek naszego organizmu. W ich składzie może się znajdować aż 1500 różnych gatunków bakterii [1]. Szczególnie aktywna, bo i najliczniejsza, jest populacja zamieszkująca jelito grube, która stanowi ok. 40–50% jego treści [2]. Ekosystem jelita grubego liczy ok. 10^{11} – 10^{12} komórek na 1 g treści. Około 80% to mikroorganizmy „niehodowlane”, są one jednak często zmienne i występują w różnej liczbie u poszczególnych osób. Główne rodzaje stanowią ok. 30% bakterii jelitowych i są obecne u każdego człowieka, natomiast pozostałe mikroorganizmy u każdego z nas są unikatowe. W jelicie grubym przeważają bakterie bezwzględnie beztlenowe należące do rodzajów *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrovibrio*, *Fuso-*

Abstract

A properly functioning gut ecosystem plays an important role in keeping healthy. Normal quantitative and qualitative bacterial composition stimulates the human immune system, protects against pathogenic microorganisms and contributes to maintaining the gastrointestinal barrier. Possible factors of perturbation in homeostasis such as drugs, stress or inappropriate diet may cause excessive development of potentially pathogenic bacteria, involved in carcinogenesis. Current knowledge in the field of gut microbiota impact and its metabolic activity are described in the present work.

bacterium, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* i *Bifidobacterium*. Bakterie tlenowe i względnie beztlenowe obejmują pałeczki Gram-ujemne należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, Gram-dodatnie pałeczki *Lactobacillus*, ziarniaki z rodzaju *Enterococcus* i *Streptococcus* oraz śladowe ilości drożdży (10^2 – 10^4 komórek na 1 g) [3]. Łączna biomasa mikroorganizmów jelitowych sięga ok. 1,5–2 kg.

Rozmieszczenie mikroorganizmów w różnych odcinkach przewodu pokarmowego

W różnych odcinkach przewodu pokarmowego człowieka środowisko jest odmienne, co powoduje, że skład zespołu mikroorganizmów jest zróżnicowany. W jamie ustnej wykryto 700 gatunków z 9 typów bakterii i jednego typu archeonów [4]. Liczba mikroorganizmów w jamie ustnej wynosi ok. 10^8 jtk (jednostka tworząca kolonię) na 1 g treści i przeważają bakterie z rodzajów *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Staphylococcus*, *Bifidobacte-*

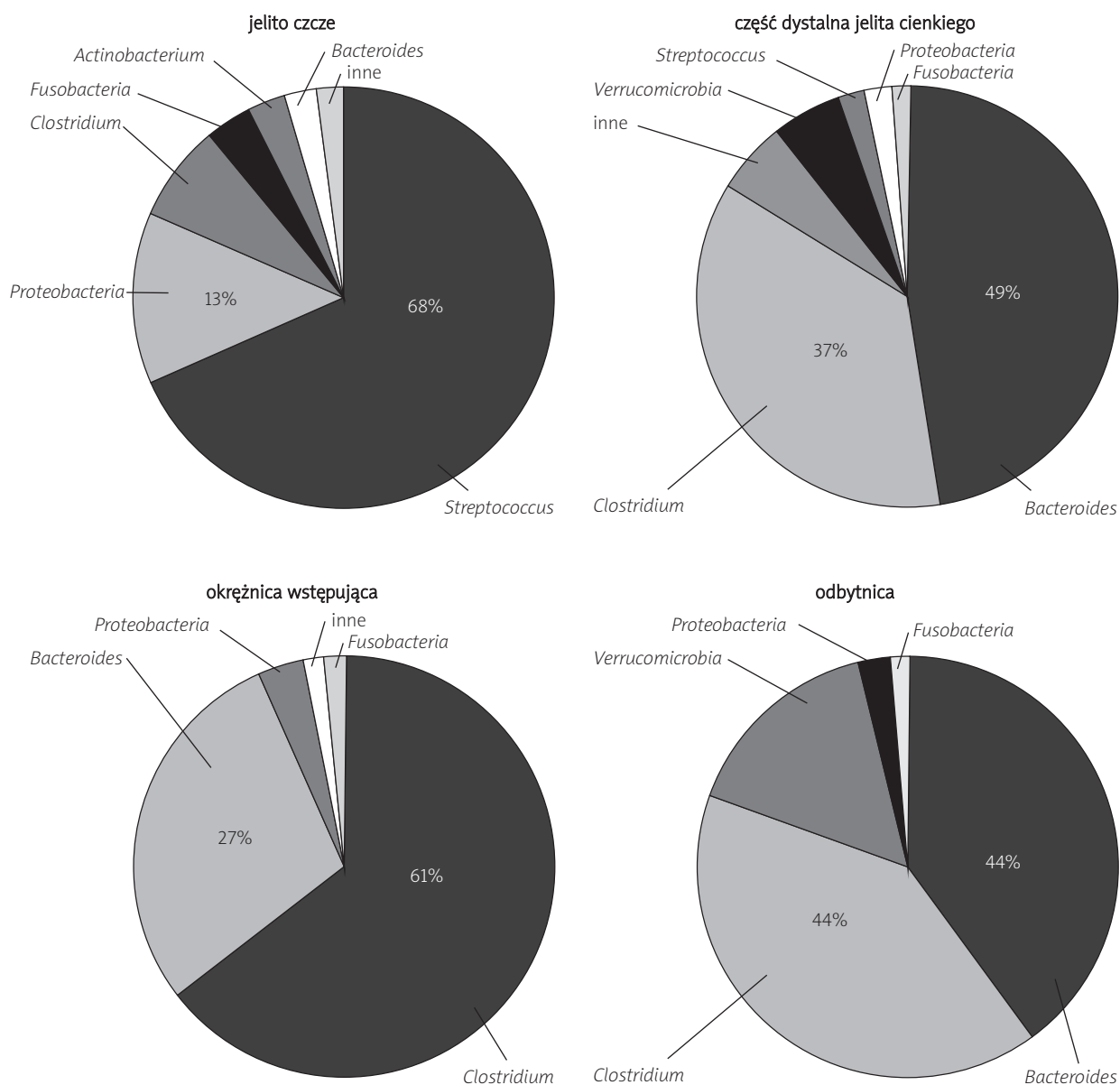
rium, *Lactobacillus*, a także *Fusobacterium*. W przełyku i górnym odcinku przewodu pokarmowego szybki przepływ treści pokarmowej ogranicza rozwój mikroorganizmów. Aktywność sekrecyjna żołądka (pH 1–2) i dwunastnicy (pH 6–7) powoduje zamieranie większości bakterii. Liczba bakterii w żołądku wynosi < 10 jtk/g, natomiast w dwunastnicy 10^1 – 10^3 jtk/g. W żołądku, w kwaśnym środowisku, możliwy jest rozwój bądź zachowanie żywotności przez nieliczne bakterie, takie jak *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus* i *Streptococcus*, oraz drożdże *Candida albicans*. Liczba drobnoustrojów w jelicie czczym zwiększa się do 10^5 – 10^7 jtk/g, a najważniejszymi są *Bacteroides*, *Lactobacillus* oraz *Streptococcus*. W jelicie krętym liczba bakterii osiąga poziom 10^7 – 10^8 jtk/g i przeważają rodzaje *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* i *Veillonella* oraz z rodziny *Enterobacteriaceae*. W jelicie grubym wolniejszy pasaż jelitowy stwarza warunki korzystne dla rozwoju bogatszej biocenozy bakteryjnej. Występuje tam ok. 10^{10} – 10^{12} jtk/g, należących do ok. 800 gatunków z 9 typów bakterii i jednego z archeonów [4]. Przeważają bakterie z rodzaju *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, a także *Bacillus*. Jelito grube człowieka jest najbardziej aktywnym metabolicznie organem naszego organizmu. Mikroorganizmy jelitowe prowadzą głównie procesy fermentacyjne niestrawionych resztek pokarmowych, które wraz z dietą są wprowadzane do organizmu. Poszczególne odcinki jelita grubego są zasiedlane przez różnorodne mikroorganizmy, których rozwój uwarunkowany jest zarówno czynnikami fizjologicznymi, jak i anatomicznymi oraz zachodzącymi tam procesami fizykochemicznymi. Część wstępująca charakteryzuje się dużym stężeniem dostępnych tam sacharydów, produktów ich przemian, głównie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short-chain fatty acids* – SCFA) – octowego, propionowego i masłowego. Wilgotność środowiska jest wysoka, a pH wynosi ok. 5,5–6,0. Czas tranzytu treści w tym odcinku jelita grubego wynosi 6–16 godz. Wszystkie te czynniki zapewniają dogodne warunki wzrostu mikroorganizmów, natomiast w części zstępującej jelita grubego przeważają procesy proteolizy, a stężenie produktów przemian białek w części dystalnej okrężnicy jest 90–100 razy większe niż w części proksymalnej. Mniejsza jest liczba SCFA, czas tranzytu wydłuża się do 36 godz., a pH wzrasta do 7,0. Wytwarzane są związki toksyczne, takie jak amoniak, fenole i aminy, oraz gazy (wodór, dwutlenek węgla i metan) [5].

Filogenetyczna analiza genów 16S rDNA sekwencji pozyskanych w wyniku biopsji z różnych części jelita człowieka pozwoliła na wyszczególnienie 6 głównych filogenetycznych typów (*Phylum*) bakterii, tj. *Firmicutes*,

Bacteroidetes, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* oraz *Actinobacteria*. Analiza genów kodujących 16S rDNA wykazała, że w poszczególnych odcinkach jelita zachodzą zmiany udziału poszczególnych mikroorganizmów. Blisko 70% drobnoustrojów bytujących w jelicie czczym to *Streptococcus*, natomiast ok. 13% stanowią *Proteobacteria*. W części dystalnej jelita cienkiego udział *Streptococcus* jest niewielki, natomiast 50% to *Bacteroides* i 37% bakterie z rodzaju *Clostridium*. Okrężnica wstępująca, gdzie dochodzi do znacząco szybkiego rozwoju mikroorganizmów, jest zasiedlana głównie przez *Clostridium* (61%) i w mniejszym stopniu niż w części dystalnej przez rodzaj *Bacteroides* (27%), natomiast w odbytnicy udział zarówno bakterii z rodzaju *Bacteroides*, jak i *Clostridium* jest zbliżony (44%) (ryc. 1.) [6]. Mikroorganizmy występujące w świetle jelit zdecydowanie różnią się od tych, które wiążą się z nabłonkiem jelitowym. Okazuje się, że wśród mikroorganizmów światła jelita przeważają gatunki beztlenowe, podczas gdy obecność tlenu w śluzie jelitowym stwarza dogodne warunki do rozwoju mikroaerofilii na nabłonku jelitowym. Mikroorganizmy treści jelita w słabym stopniu informują o rzeczywistym składzie zespołu mikroorganizmów jelitowych. Ponadto wielu mikroorganizmów zasiedlających to środowisko nie potrafimy hodować w warunkach *in vitro*. Porównanie względnej liczebności populacji mikroorganizmów jelita ślepego i kału zdrowych osób, określonych na podstawie hybrydyzacji dot blot 16S rRNA z wykorzystaniem sond oligonukleotydowych specyficznych dla danego rodzaju lub gatunku drobnoustroju, wykazało, że liczebność populacji bezwzględnie beztlenowych bakterii należących do rodzaju *Bacteroides*, *Clostridium leptum* i *Clostridium coccoides* jest znacząco mniejsza w jelicie ślepiym niż w kale, natomiast liczebność względnie beztlenowych bakterii *Lactobacillus* czy *Escherichia coli* była większa w jelicie ślepiym w stosunku do ich liczebności w kale człowieka (tab. I) [7]. Analiza metagenomowa dowiodła, że zespół mikroorganizmów okrężnicy dorosłego człowieka reprezentowany jest głównie przez rodzaje należące do *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria* [8].

Czynniki wpływające na układ zespołu mikroorganizmów jelitowych

Przewód pokarmowy człowieka można uznać za wysoce specyficzny i skomplikowany ekosystem, opierający się na wzajemnej interakcji pomiędzy produktami pokarmowymi, komórkami gospodarza i mikroorganizmami. Podstawowy zespół mikroorganizmów jelitowych, czyli tzw. rdzeń, to zespół genów obecnych w danym środowisku (np. jelito i jego okolice) u większości ludzi, natomiast zmienny zespół mikroorganizmów reprezentuje zestaw genów obecnych w danym



Ryc. 1. Filogenetyczne rozmieszczenie sekwencji 16S rDNA pozyskanych z różnych odcinków jelita człowieka (Wang i wsp., 2005)

Fig. 1. The number of intestinal microorganisms isolated from the faeces of people of different age (Hopkins et al., 2002)

środowisku, ale u mniejszości osób. Istnieje wiele czynników, które mogą indukować zmienność zespołu mikroorganizmów jelitowych (ryc. 2.) [9].

Zespół mikroorganizmów jelitowych każdego człowieka jest unikatowy i ma charakter klimaksowy, tzn. jest dość stabilny i zmienia się dopiero pod wpływem drastycznego czynnika (np. antybiotyku, operacji chirurgicznej), a po zaprzestaniu jego działania z reguły powraca do stanu typowego dla danego organizmu [10]. Podstawowymi czynnikami, które mają wpływ na skład

tego zespołu, są przede wszystkim: wiek, rodzaj diety, terapie antybiotykowe, perystaltyka i produkcja metabolitów przez bakterie jelitowe [11]. Układ mikroorganizmów jelitowych nie jest taki sam przez całe życie. Porównując dzieci, dorosłych i ludzi w podeszłym wieku, Gavini i wsp. [12] wykazali zmienną liczebność bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i rodziny *Enterobacteriaceae* w jelicie grubym. Stwierdzili, że *Escherichia coli* była obecna w 93% wszystkich prób. U dzieci przeważały bakterie z rodzaju *Enterobacter* i *Klebsiella*, natomiast u doro-

Tabela I. Różnice w zespole mikroorganizmów kałowych i jelita ślepego [7]

Table I. Differences in the collection of the caecal and faecal microbiota [7]

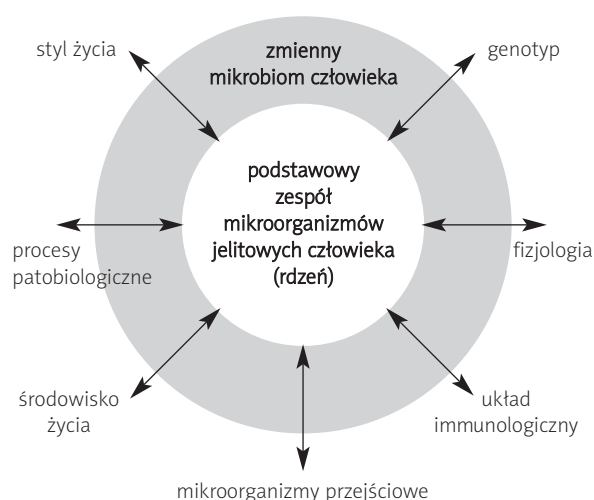
Bakterie	% RNA	
	jelito ślepe	kał
<i>Bacteroides</i>	1,2 ±0,22	8,0 ±0,32
<i>Bifidobacterium</i>	5,8 ±0,37	3,2 ±0,55
<i>Clostridium coccooides</i>	10,0 ±0,55	22,8 ±2,2
<i>Clostridium leptum</i>	1,4 ±0,11	13,0 ±0,78
<i>Escherichia coli</i>	26 ±7,4	0,02 ±0,02
<i>Lactobacillus, Enterococcus</i>	22,8 ±2,1	6,6 ±0,23

stych *Proteus* i *Providencia*. Wśród gatunków *Bifidobacterium* najczęściej występował *Bifidobacterium longum* (u 73% dzieci i 82% dorosłych), podczas gdy u ludzi starych wykrywalność rodzaju *Bifidobacterium* była poniżej poziomu $10^2/g$. Również Hopkins i wsp. [11] potwierdzili zmienność bakterii jelitowych w różnych grupach wiekowych (5 dzieci, 7 dorosłych, 4 osoby starsze). Wykazali, że liczba bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* znacząco się zmniejsza wraz z wiekiem, natomiast zwiększa się liczba *Enterobacteriaceae* i *Enterococcus* (tab. II).

Poza różnicami w liczebności podstawowych rodzajów bakterii jelitowych występuje także zróżnicowanie gatunkowe. Badanie dotyczące 23 zdrowych dzieci [13] wskazuje, że u 30,4% z nich występuje *Bifidobacterium adolescentis*, u 17,4% – *B. bifidum*, u 26,1% – *B. breve*,

u 13% – *B. dentium*, a u 47,8% – *B. longum*. Zespół mikroorganizmów jelitowych jest determinowany ściśle przez czynniki osobnicze i środowiskowe. Teorię, że skład mikroorganizmów jelitowych jest cechą indywidualną dla danej osoby i kształtuje się wraz z wiekiem, potwierdzają także badania przeprowadzone przez Mackie i wsp. [14]. Zmienność osobnicza zespołu mikroorganizmów jelitowych u ludzi zdrowych uniemożliwia ustalenie jakiegokolwiek modelowego wzoru mikroorganizmów dotyczącego zarówno ich proporcji, jak i rodzajów. Przeprowadzone przez Delgado i wsp. [15] badania liczebności poszczególnych rodzajów drobnoustrojów wyizolowanych z próbek kału pobieranych przez rok od 2 dorosłych (46 i 60 lat), zdrowych, nieprzyjmujących leków osób wykazały znaczne różnice. Okazało się, że u osoby 46-letniej liczba bakterii z rodzaju *Clostridium* w ciągu roku mieściła się w granicach 10^9-10^{10} jtk/g, natomiast u osoby 60-letniej 10^8-10^{11} jtk/g. Liczba bakterii *Bifidobacterium* u osoby 46-letniej zwiększyła się z 10^8 jtk/g do 10^{10} jtk/g, natomiast u osoby 60-letniej z 10^7 jtk/g do 10^{10} jtk/g. Zaobserwowano także różnice w liczbie bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* od 100 do 1000 razy w zależności od miesiąca, w którym pobierano próby do analizy.

Zaburzenia równowagi zespołu mikroorganizmów jelitowych wynikające ze złej diety mogą prowadzić do wielu schorzeń – od zapalenia jelita grubego, poprzez alergię, otyłość, nawet do nowotworów jelita grubego. Dowiedziono, że u osób otyłych liczebność bakterii z typu *Firmicutes* jest zwiększona, a *Bacteroidetes* zmniejszona w stosunku do liczebności tych bakterii u ludzi szczupłych. To sugeruje, że rodzaj i ilość pożywienia może spowodować zmiany w składzie ilościowym zespołu mikroorganizmów jelitowych [16]. Dieta bogata w tłuszcze przyczynia się do zwiększonej degradacji i wydzielania kwasów żółciowych, natomiast zwiększone spożywanie



Ryc. 2. Czynniki wpływające na zmiany w równowadze zespołu mikroorganizmów jelitowych [9]

Fig. 2. Factors that cause changes in the balance of the collection of microorganisms of the large intestine [9]

Tabela II. Liczebność mikroorganizmów jelitowych wyizolowanych z kału osób w różnym wieku [11]

Table II. The number of intestinal microorganisms isolated from the faeces of people of different age [11]

Bakterie	Log ₁₀ jtk/g kału		
	dzieci 16 mies.–7 lat	dorośli 21–34 lata	osoby starsze 67–88 lat
<i>Bacteroides</i>	9,9 ±0,4	10,0 ±0,1	9,6 ±0,2
<i>Bifidobacterium</i>	9,8 ±0,3	9,1 ±0,2	7,3 ±1,0
<i>Enterobacteriaceae</i>	8,0 ±0,4	5,9 ±0,5	6,7 ±0,8
<i>Clostridium</i>	7,2 ±0,8	6,6 ±0,4	6,9 ±0,6
<i>Lactobacillus</i>	6,6 ±0,7	6,7 ±0,6	5,4 ±1,0
<i>Enterococcus</i>	5,5 ±0,5	6,1 ±0,7	6,0 ±0,8

czerwonego mięsa sprzyja powstawaniu nitrozoamin [17]. Badania *in vivo* prowadzone na szczurach dowodzą, że mikroorganizmy jelitowe wegetarian w mniejszym stopniu aktywują związki prokancerogenne przedostające się do jelita grubego wraz z dietą niż mikroorganizmy osób stosujących podstawową dietę. Niestrawiony błonnik z diety wegetarian przechodzi do jelita grubego, gdzie podlega całkowitej fermentacji z udziałem mikroorganizmów jelitowych. Powstające produkty, m.in. SCFA, korzystnie wpływają na zdrowie człowieka [18].

Niekorzystne zmiany w układzie mikroorganizmów jelitowych mogą być także powodowane podawaniem antybiotyków, co często prowadzi do nadmiernego namnożenia mikroorganizmów opornych na dany antybiotyk, co z kolei może się stać przyczyną zatruc pokarmowych i przede wszystkim biegunek, które są nierozdzielnie związane ze wszelkimi zmianami zachodzącymi w zespole mikroorganizmów jelitowych. Wykazano, że ramoplanina, ampicylina, wankomycyna, bacytracyna i metronidazol są aktywne w stosunku do różnych grup drobnoustrojów jelitowych. Ramoplanina i wankomycyna okazały się wysoce aktywnymi antybiotykami w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i relatywnie mniej aktywnymi w stosunku do Gram-ujemnych, zwłaszcza z rodzaju *Bacteroides*, *Prevotella* i *Veillonella*. Ampicylina była słabo aktywna w stosunku do Gram-ujemnych laseczek *Clostridium bolteae* i *C. clostridiforme*. Metronidazol okazał się wysoce aktywnym antybiotykiem w stosunku do wszystkich grup badanych mikroorganizmów jelitowych, z wyjątkiem rodzaju *Bifidobacterium* [19].

Funkcje mikroorganizmów jelitowych

Funkcje, które pełnią mikroorganizmy zasiedlające jelita człowieka, można zaliczyć do jednej z trzech grup: troficzej, metabolicznej oraz immunologicznej. Grupy te nie stanowią odrębnych elementów, lecz częstokroć wzajemnie się uzupełniają. Funkcja metaboliczna polega na rozkładzie resztek pokarmowych na drodze fermentacji czy wytwarzaniu niezbędnych dla organizmu witamin (z grupy B oraz K). Tworzone w wyniku fermentacji SCFA są źródłem energii dla komórek nabłonka jelita grubego (kolonocytów). Dzięki obecności drobnoustrojów jelitowych poprawia się również przyswajalność niezbędnych składników mineralnych oraz elektrolitów, takich jak: sód, wapń, magnez czy potas. Funkcja metaboliczna i jednocześnie regulująca funkcjonowanie gospodarki jelitowej polega także na wytrącaniu cholesterolu. Bakterie jelitowe, wytwarzając hydrolazy, wpływają bowiem na metabolizm tłuszczów w wątrobie, dzięki czemu pośrednio oddziałują na metabolizm cholesterolu i kwasów tłuszczowych.

Funkcja troficzna stanowi częściowo uzupełnienie funkcji metabolicznej. Jej zasadniczymi celami są ochro-

na nabłonka jelitowego i zapewnienie jego ciągłości. Efekt ten uzyskuje się przede wszystkim poprzez syntezę związków odżywczych dla kolonocytów, takich jak SCFA. Związki te nie tylko przyczyniają się do utrzymania ciągłości nabłonka, lecz także korzystnie oddziałują na własnych producentów. W przeprowadzonych badaniach wskazuje się na duże znaczenie zwłaszcza kwasu masłowego. Głównymi producentami maślanu są takie bakterie, jak: *Faecalibacterium prausnitzii*, z rodzaju *Clostridium*, *Butyrivibrio*, *Eubacterium* i inne [20]. Kwas masłowy nie tylko odżywia komórki jelita, wpływa również na ich dojrzewanie i prawidłowe różnicowanie. W doświadczeniach prowadzonych na zwierzętach wykazano istotną zależność pomiędzy stężeniem maślanów w jelicie grubym a poprawą przyrostu masy ciała i wzrostu. Zanotowano ponadto zwiększenie liczby komórek wyściełających kosmki jelitowe i komórek w kryptach jelitowych. Obserwowane krypty jelitowe były głębsze, a kosmki jelitowe wyższe [21]. Maślany odgrywają też istotną rolę w procesie apoptozy. Wykazano dodatni wpływ omawianych substancji na indukcję programowanej śmierci komórek z linii nowotworowej. Dotychczas przeprowadzone analizy na komórkach raka jelita grubego wykazały efektywność kwasu masłowego w hamowaniu rozwoju komórek nowotworowych i indukcji ich apoptozy [22]. Można więc stwierdzić, że kwas masłowy jest sprzymierzeńcem układu odpornościowego i odgrywa istotną rolę w eliminacji komórek przeobrażonych. Co ciekawe, maślan korzystnie wpływa także na różnicowanie niezmiennych nowotworowo komórek nabłonka, promując je i wspierając ich rozwój.

Kolejnym elementem troficzej roli mikrobiota jelitowego jest stymulacja syntezy mucyn przez komórki nabłonkowe. Mucyny należą do sacharydów, a tworzona przez nie kleista warstwa chroni nabłonek jelitowy przed kontaktem z toksynami i drobnoustrojami patogennymi. W badaniu Mack i wsp. [23] wykazano ponadto zdolność mucyn do hamowania procesu replikacji wirusów. Jednym z podstawowych zadań mikroorganizmów jelitowych jest ochrona organizmu przed szkodliwą kolonizacją. Strategia ta realizowana jest w części poprzez udział w wytwarzaniu ochronnej warstwy śluzowej – swoistej bariery. Eliminacja patogenów odbywa się ponadto poprzez inhibicję kompetytywną. Zajmując receptory dostępne na powierzchni nabłonka, bakterie jelitowe uniemożliwiają drobnoustrojom patogennym kolonizację środowiska, a w konsekwencji hamują ich namnażanie. Efekt ten jest również osiągnięty poprzez enzymatyczną modyfikację receptorów przez bakterie jelitowe [24]. Eliminacja patogenów odbywa się ponadto w wyniku konkurencji międzygatunkowej o składniki pokarmowe. Monomery glukozy, kwas sialowy czy N-acetyloglukozoamina są efektywniej przyswajane

przez ekosystem jelitowy niż przez bakterie egzogenne [25]. Eliminacja niepożądanych mikroorganizmów jest także wynikiem wydzielania przez wiele autochtonicznych bakterii jelitowych licznych substancji o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, takich jak: kwasy organiczne (obniżają pH), nadtlenek wodoru, związki systemu lakto-peroksydazy, diacetyl czy bakteriocyny [26]. Funkcja ochronna mikrobiota jest również realizowana przez stymulację układu immunologicznego przewodu pokarmowego.

W wyniku ewolucji wykształciły się mechanizmy odpowiadające za szybką eliminację drobnoustrojów i antygenów wnikających do organizmu. Jest to główna rola układu odpornościowego. Połączenie obecnych w organizmie receptorów TLR (*tool-like receptors*) oraz domen NOD (*nucleotide oligomerisation domain*) ze strukturami komórek bakterii, np. peptydoglikanem, aktywuje reakcję immunologiczną. Efektem jest wytworzenie mediatorów stanu zapalnego i rozwój zapalenia. Jedynym wyjątkiem jest układ odpornościowy przewodu pokarmowego (*gut-associated lymphoid tissue* – GALT). Obecność bakterii jelitowych nie wywołuje niepożądanego reakcji, co więcej – jest elementem niezbędnym do prawidłowego dojrzewania odporności jelitowej. Ciągła aktywacja receptorów stanowi swoisty „trening” komórek odpornościowych, utrzymuje je w gotowości do obrony przed drobnoustrojami patogennymi. Bakterie autochtoniczne korzystnie wpływają na odpowiedź komórkową i humoralną. Sprawna eliminacja patogenów odbywa się dzięki stymulacji syntezy przeciwciał IgA i IgG, aktywacji limfocytów oraz procesu fagocytozy. Obserwuje się również wpływ na profil produkcji cytokin, sprzyjający łagodzeniu powstałego stanu zapalnego [27].

Mnogość funkcji pełnionych przez mikrobiota czyni ten ekosystem jednym z najważniejszych układów w ludzkim organizmie.

Aktywność enzymatyczna mikroorganizmów jelitowych indukująca nowotwory jelita grubego

Nadmierna aktywność enzymów bakterii występujących najczęściej w jelicie grubym może doprowadzić do generowania wielu produktów genotoksycznych, mutagennych i kancerogennych. Jeśli gatunki tych bakterii staną się dominujące, wówczas mogą się przyczyniać do powstawania nowotworów, w szczególności jelita grubego. Rozwój określonych grup mikroorganizmów jelita grubego, o określonej aktywności enzymatycznej, jest w 80% związany z dietą i produktami metabolizmu bakteryjnego, którego efektem jest powstawanie związków toksycznych dla organizmu. W syntezie związków toksycznych i kancerogennych biorą udział enzymy bakterii

jelitowych, wśród których najwyższą aktywnością charakteryzują się β -glukuronidaza i β -glukozydaza. Do mikroorganizmów jelitowych o aktywności β -glukuronidazy można zaliczyć bakterie *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *C. paraputrificum*, *Bacteroides fragillis*, *B. vulgatus*, *B. uniforme*, *Ruminococcus gnavus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus* oraz *Eubacterium* [28], natomiast mikroorganizmy o najwyższej aktywności β -glukozydazy to *Bacteroides uniforme*, *Clostridium paraputrificum*, *C. clostridiforme*, a także *Enterococcus faecalis* [29]. Aktywność enzymatyczna mikroorganizmów jelitowych człowieka w dużej mierze wiąże się z dietą, dlatego przeprowadzono badania u dzieci w pierwszych 6 mies. ich życia. Wykazano, że aktywność β -glukuronidazy bakterii jelitowych u dzieci karmionych mieszankami sztucznymi była wyższa niż u dzieci karmionych mlekiem matki. Dodatkowo stwierdzono, że kolonizacja bakterii jelitowych dzieci karmionych mlekiem matki przebiega inaczej niż u dzieci karmionych mieszankami sztucznymi, u których przeważały *Enterobacteriaceae* nad *Bifidobacterium*, natomiast *Clostridium* i *Bacteroides* stanowiły 50–80% składu mikroflory jelitowej takiego dziecka [30]. Istnieje silny związek pomiędzy chorobami jelit, w tym nowotworami, a szkodliwym działaniem mikroorganizmów jelitowych. Porównanie aktywności β -glukuronidazy i β -glukozydazy bakterii *Clostridium* wyizolowanych od osób ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego i bakterii wyizolowanych od osób zdrowych wskazuje na zwiększoną o 33–103% aktywność tych enzymów. Ponadto zaobserwowano, że u osób z nowotworem jelita grubego następuje zwiększenie liczebności bakterii z rodzaju *Clostridium*, bakterii o wysokiej aktywności β -glukuronidazy i β -glukozydazy [29].

Podsumowanie

Uwarunkowania wskazują na niemożność ścisłego ustalenia, jakie mikroorganizmy i w jakiej liczbie powinny występować w jelitach człowieka i jaki „wzór” mikroorganizmów jest korzystny lub niekorzystny dla zdrowia. W dalszym ciągu nie ma w pełni wiarygodnych metod badania zespołu mikroorganizmów jelitowych. Dla dalszego rozwoju stosowanych technologii i metod, które odpowiedziałyby na wiele pytań leżących u podstaw zdrowia i chorób przewodu pokarmowego człowieka, konieczne jest zrozumienie, co kształtuje ekosystem jelitowy. Jak istotne są interakcje między różnymi mikroorganizmami, mikroorganizmami a gospodarzem, a także jak ich aktywność enzymatyczna może wpłynąć na organizm człowieka. Jak dieta, wiek, schorzenia i stosowane chemioterapeutyki warunkują zróżnicowanie zespołu mikroflory jelitowej poszczególnych ludzi. Poznanie i wyjaśnienie biologicznych mechanizmów warunkujących prawidłowe funkcjonowanie zespołu

mikroorganizmów jelitowych być może pozwoli w przyszłości na poszerzenie stanu wiedzy w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationship in the gut. *Science* 2002; 292: 1115-8.
2. Tannock G. A fresh look at the intestinal microflora. In: *Probiotics: a critical review*. Tannock G (ed.). Horizon Scientific Press 1999; 5-14.
3. Nowak A, Libudzisz Z. Mikroorganizmy jelitowe człowieka. *Stand Med* 2008; 1: 372-9.
4. Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, et al. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol* 2006; 21: 517-23.
5. Schneeman BO. Gastrointestinal physiology and functions. *Brit J Nutr* 2002; 88: 159-63.
6. Wang M, Ahrné S, Jeppsson B, et al. Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *FEMS Microbiol Ecol* 2005; 54: 219-31.
7. Marteau P, Pochart P, Doré D, et al. Comparative study of bacteria groups within the human cecal and fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 4939-42.
8. Ventura M, Turrioni F, Canchaya C, et al. Microbial diversity in the human intestine and novel insights from metagenomics. *Front Biosci* 2009; 14: 3214-21.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804-10.
10. Nowak A, Libudzisz Z. Zespół mikroorganizmów jelitowych – czy wiemy, jaki powinien być? *Stand Med* 2009; 1: 120-7.
11. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Variation in human intestinal microbiota with age. *Digest Liver Dis* 2002; 34: 12-8.
12. Gavini F, Cayuela C, Antoine JM, et al. Differences in the distribution of Bifidobacterial and Enterobacterial species in human faecal microflora of Three different (children, adults, elderly) age groups. *Microb Ecol Health D* 2001; 13: 40-5.
13. Turrioni F, Ribbera A, Foroni E, et al. Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie van Leeuwenhoek* 2008; 94: 34-50.
14. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1035-45.
15. Delgado S, Suárez A, Mayo B. Identification of dominant bacteria in feces and colonic mucosa from healthy Spanish adults by culturing and by 16S rDNA sequence analysis. *Digest Dis Sci* 2006; 51: 744-51.
16. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 460-9.
17. Hughes R, Rowland R. Metabolic activities of the gut microflora in relation to cancer. *Microb Ecol Health Dis* 2000; 2: 179-85.
18. Blaut M, Clavel T. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *J Nutr* 2007; 137: 751-5.
19. Finegold SM, John SS, Vu AW, et al. In vitro activity of ramoplanin and comparator drugs against anaerobic intestinal bacteria from the perspective of potential utility in pathology involving bowel flora. *Anaerobe* 2004; 10: 205-11.
20. Hold GL, Schwartz A, Aminov RI, et al. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human faeces. *Appl Environ Microb* 2003; 69: 4320-4.
21. Galfi P, Bokori J. Feeding trial in pigs with a diet containing sodium n-butyrate. *Acta Veterinaria Hungarica* 1990; 38: 3-17.
22. Hague A, Elder DJE, Hicks DJ, et al. Apoptosis in colorectal tumor cells: induction by the short-chain fatty acids butyrate, propionate, acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J Cancer* 1995; 60: 400-6.
23. Mack DR, Michail S, Wei S. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: 941-50.
24. O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 274-84.
25. Wilson KH, Perini I. Role of competition for nutrients in suppression of *Clostridium difficile* by the colonic microflora. *Infect Immun* 1988; 56: 2610-4.
26. Vandenberg P. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *Microbiol Rev* 1993; 12: 222-38.
27. Haller D, Bode C, Hammes WP, et al. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures. *Gut* 2000; 47: 79-87.
28. De Moreno de la Blanc A, Perdígón G. Reduction of beta-glucuronidase and nitroreductase activity by yoghurt in a murine colon cancer model. *Biocell* 2005; 29: 15-24.
29. Nakamura J, Kubota Y, Miyaoka M, et al. Comparison of four microbial enzymes in Clostridia and Bacteroides isolated from human feces. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 487-90.
30. Gil A, Rueda R. Modulation of intestinal microflora by specific dietary components. *Microb Ecol Health Dis* 2000; 2: 31-9.