Applied Biology
Online ISSN: 2538-3434
Homepage: http://sjoapb.journal.qom-iau.ac.ir

Review article

The importance of short chain fatty acids synthesized by intestinal microorganisms, as an epigenetic factor, in reducing the incidence of colon cancer[1]

Shiva Darabi Ph.D. Student, Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. shivadarabi40@gmail.com
Fatemeh Keshavarzi Associate Professor, Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran **(Corresponding author)**. f.keshavarzi@gmail.com
Parviz Ashtari Associate Professor, Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI), Karaj, Iran. pashtari@gmail.com
Farahnaz Motamedi Sedeh Associate Professor, Department of Veterinary and Animal Science, Nuclear Agriculture Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, Karaj, Iran. f_motamedi@gmail.com
Behrouz Alirezapour Associate Professor, Radiation Applications Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, Tehran, Iran. behrouz_alirezapour@gmail.com

Abstract

Objective: The mechanisms involved in the pathogenesis of colorectal cancer are still not well understood, but diet is the main factor that has multifaceted effects, including changes in the host's metabolome and transcriptome. Metabolites obtained from diet can directly affect the metabolism of the whole body. The purpose of this study is to review the effect of intestinal microbiota through the synthesis of short chain fatty acids (acetate, butyrate and propionate), and as a result, the induction of cytochrome P4501A1 gene expression in the prevention and treatment of colon cancer.

Materials and methods: Using keywords, searching and collecting articles from PubMed and citation databases, I.S. I. (ISI web of Knowledge), SCOPUS, Google Scholar, ProQuest, Oxford and Ovid, as well as the most famous internal databases including the Academic Jihad Database (SID), Iranmedex, Magiran, Irandoc and MedLib were performed.

1. **Received:** 2022/04/04 ; **Received in revised form:** 2022/05/07 ; **Accepted:** 2022/06/09 ; **Published online:** 2022/06/22

Cite this article: Darabi, Sh., Keshavarzi, F., Ashtari, P., Motamedi Sedeh, F. & Alirezapour, B. (2022). The importance of short chain fatty acids synthesized by intestinal microorganisms, as an epigenetic factor, in reducing the incidence of colon cancer. *Applied Biology*, 12(46), 59-86.

© the authors

Publisher: Qom Islamic Azad University

Findings: Undigested food ingredients that enter the large intestine are fermented by intestinal microbiota and fermentative metabolites are produced that perform a wide range of effective functions. Some of these metabolites interact with the intestinal immune system, including short-chain fatty acids, aryl hydrocarbon receptor ligands, and bile acid metabolites that play a role in inducing intestinal immune homeostasis. It seems that the protective effects of short chain fatty acids synthesized by microorganisms, in colon cancer by inhibiting the activity of histone deacetylase and strengthening the aryl hydrocarbon receptor and thus protecting DNA against damage caused by carcinogens, by activating xenobiotic metabolizing enzymes, such as Cytochrome P4501A1, apply.

Conclusion: The present study presented a new perspective regarding the importance of intestinal microbiota through the production of short chain fatty acids, especially acetate, butyrate and propionate, as medicinal targets for the prevention and even treatment of colorectal cancer.

Keywords: Gut microbiota, short chain fatty acids (SCFAs), Diet, Epigenetic factors, Colon cancer.

بیولوژی کاربردی
شاپا الکترونیکی: ۲۵۳۸-۳۴۳۴
Homepage: http://sjoapb.journal.qom-iau.ac.ir

مقاله مروری

اهمیت اسیدهای چرب زنجیر کوتاه سنتز شده توسط میکروارگانیسم‌های روده، به عنوان یک عامل اپی ژنتیک، در کاهش ابتلا به سرطان کولون[1]

شیوا دارابی | دانشجوی دکتری بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران. shivadarabi40@gmail.com
فاطمه کشاورزی | دانشیار، گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران (**نویسنده مسئول**). f.keshavarzi@iausdj.ac.ir
پرویز اشتری | دانشیار، دانشکده تحقیقات کاربردی پرتو، پژوهشکده علوم و فناوری هسته‌ای، کرج، ایران. pashtari@gmail.com
فرحناز معتمدی سده | دانشیار، گروه دامپزشکی و علوم دامی، مرکز تحقیقات کشاورزی هسته‌ای، پژوهشکده علوم و فناوری هسته‌ای، کرج، ایران. f_motamedi@gmail.com
بهروز علیرضاپور | دانشیار، مرکز تحقیقات کاربردی پرتو، پژوهشکده علوم و فناوری هسته‌ای، تهران، ایران. behrouz_alirezapour@gmail.com

چکیده

هدف: مکانیسم‌های درگیر در پاتوژنز سرطان کولورکتال هنوز به درستی شناخته نشده‌اند، اما رژیم غذایی فاکتور اصلی است که اثرات چند جانبه‌ای از جمله تغییر در متابولوم و ترانسکریپتوم میزبان دارد. متابولیت‌هایی که از رژیم غذایی حاصل می‌شوند، می‌توانند به طور مستقیم بر متابولیسم کل بدن تاثیر بگذارند. هدف پژوهش حاضر، مرور تاثیر میکروبیوتای روده به واسطه سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (استات، بوتیرات و پروپیونات)، و در نتیجه القای بیان ژن سیتوکروم P4501A1 در پیشگیری و درمان سرطان کولون است.

مواد و روش‌ها: با استفاده از کلمات کلیدی، جستجو و جمع‌آوری مقالات از پایگاه‌های اطلاعاتی و استنادی پابمد (PubMed)، آی. اس. آی. (ISI web of Knowledge)، اسکوپوس (SCOPUS)، گوگل اسکالر (Google Scholar)، پروکوئست (ProQuest)، اکسفورد (Oxford) و اویدو (Ovid) و نیز معروف‌ترین پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی شامل پایگاه جهاد دانشگاهی (SID)، ایرانمدکس (Iranmedex)، مگیران (Magiran)، ایرانداک (Irandoc) و مدلیب (MedLib) انجام شد.

---

۱. **تاریخ دریافت:** ۱۴۰۱/۰۱/۱۴؛ **تاریخ بازنگری:** ۱۴۰۱/۰۲/۱۷؛ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۱/۰۳/۱۹؛ **تاریخ انتشار:** ۱۴۰۱/۰۴/۰۱
استناد: دارابی، شیوا؛ کشاورزی، فاطمه؛ اشتری، پرویز؛ معتمدی سده، فرحناز؛ علیرضاپور، بهروز (۱۴۰۱). اهمیت اسیدهای چرب زنجیر کوتاه سنتز شده توسط میکروارگانیسم‌های روده، به عنوان یک عامل اپی ژنتیک، در کاهش ابتلا به سرطان کولون. *بیولوژی کاربردی*، ۱۲(۴۶)، ۵۹-۸۶.
© نویسندگان **ناشر:** دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

یافته‌ها: مواد ترکیبات غذایی هضم نشده که وارد روده بزرگ می‌شوند، توسط میکروبیوتای روده تخمیر شده و متابولیت‌های تخمیری تولید می‌شود که طیف گسترده‌ای از عملکردهای موثر را انجام می‌دهند. برخی از این متابولیت‌ها با سیستم ایمنی روده تعامل دارند، از جمله اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، لیگاندهای گیرنده آریل هیدروکربن و متابولیت‌های اسیدهای صفراوی که در القای هموستاز ایمنی روده نقش دارند. به نظر می‌رسد که اثرات حفاظتی اسیدهای چرب زنجیره کوتاه سنتز شده توسط میکروارگانیسم‌ها، در سرطان کولون به واسطه مهار فعالیت هیستون داستیلازی و تقویت گیرنده آریل هیدروکربن و در نتیجه حفاظت از DNA در برابر آسیب‌های ناشی از کارسینوژن‌ها، با فعال‌سازی آنزیم‌های متابولیزه‌کننده زنوبیوتیک، مانند سیتوکروم P4501A1، اعمال شود.

نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر دیدگاه جدیدی را در رابطه با اهمیت میکروبیوتا روده به واسطه تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه به ویژه استات، بوتیرات و پروپیونات به عنوان اهداف دارویی در جهت پیشگیری و حتی درمان سرطان کلورکتال ارائه داد.

کلیدواژه‌ها: میکروبیوتای روده، اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، رژیم غذایی، فاکتورهای اپی ژنتیک، سرطان کولون.

۱. مقدمه

میکروبیوم روده حاوی تقریباً ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ گونه مختلف باکتریایی و صد تریلیون ($۱۰^۴$) باکتری ساکن در دستگاه گوارش است که به دلیل رابطه هم‌زیستی بین میکروبیوم روده و بدن انسان، باکتری‌های هم‌زیست[۱] نامیده می‌شوند. میکروب‌ها در روده و دستگاه گوارش به طور کلی به جمعیت‌های گرم مثبت (+G) و گرم منفی (-G) تقسیم می‌شوند. معمولاً دستگاه گوارش براساس توالی 16S rRNA، تحت سلطه چهار شاخه باکتری، شامل فیرمیکوت‌ها[۲]، باکتروئیدها[۳]، پروتئوباکتریاها[۴] و اکتینوباکتریاها[۵] است. فیرمیکوت‌ها و باکتروئیدها فراوان‌ترین شاخه را در روده و دستگاه گوارش بزرگسالان تشکیل می‌دهند و اکتینوباکتریاها در روده نوزادانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند، فراوان‌اند (۱). تخمیر کربوهیدرات‌های پیشرفته و فیبرها توسط این باکتری‌های هم‌زیست در روده و به دنبال آن سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه[۶] ($SCFA_S$) مانند استات، بوتیرات و پروپیونات، نقش مهمی در تعدیل اثرات رژیم غذایی بر آنکوژنسیس کولون دارد. این متابولیت‌ها می‌توانند به سادگی از مایع موکوسی عبور کنند و اعمال تنظیمی سیستمیک انجام دهند (۲،۳). اسیدهای چرب زنجیره کوتاه با فعال‌سازی آبشار آپوپتوزی و کاهش رشد تومورهای مشخص از طریق هایپراستیلاسیون هیستون‌ها، ممکن است ریسک سرطان را کاهش دهند. تجمیع اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در داخل لومن کولون، برای حفظ pH مناسب برای اثربخشی آنزیم‌های متعدد و جلوگیری از متابولیسم عوامل کارسینوژنیک در روده ضروری است (۴). پلی سایکلیک آروماتیک هیدروکربن‌ها[۷] (PAHs)، کارسینوژن‌های مرتبط با رژیم غذایی، در اثر پخته شدن مواد غذایی در دمای بسیار بالا شکل می‌گیرند و به عنوان سرطان‌زاهای انسانی طبقه‌بندی می‌شوند. سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای، به طور مستقیم با این کارسینوژن‌ها در تماس هستند. این تداخلات زیان‌آور بین سموم آلوده‌کننده و DNA، ممکن است از طریق طیفی از مکانیسم‌های دفاع بیولوژیک

1. Commensal bacteria
2. Firmicutes
3. Bacteroides
4. Proteobacterias
5. Actinobacterias
6. Short chain fatty acids
7. Polycyclic aromatic hydrocarbon

تعدیل شوند. این مکانیسم شامل ترمیم DNA، کنترل نقاط تنظیم چرخه سلولی و آنزیم‌های پاکسازی زنوبیوتیک‌ها می‌باشند. پاکسازی زنوبیوتیک‌ها جهت حذف کارسینوژن‌ها اهمیت دارند و به صورت اولیه به وسیله هیدروکسیلاسیون انجام می‌شود و آنزیم‌های CYP450 در هیدروکسیلدار کردن نقش مهمی دارند. سیتوکروم P4501A1 یک خانواده منحصر به فرد از پروتئین‌های واجد هم می‌باشد که اکسیژن‌دار کردن انواع مختلفی از ترکیبات دارای ساختار گوناگون را کاتالیز می‌کند. سوبستراهای این سیستم آنزیمی شامل هر دو نوع ترکیبات درون‌زاد و برون‌زاد می‌باشد (۵). سرطان نتیجه شکست قابل توجه این سیستم حفاظتی است. القای بیان سیتوکروم P4501A1 توسط یک گیرنده خاص سیتوزولی به‌نام گیرنده آریل هیدروکربن (AhR)[1] صورت می‌گیرد (۶). گیرنده آریل هیدروکربن در انواع تومورهای چندگانه بیان می‌شود و فعالیت‌های ضد سرطانی نشان می‌دهد. از بین رفتن گیرنده آریل هیدروکربن تاثیرات عمیقی بر التهاب روده و مقاومت روده در برابر عفونت دارد (۷). این گونه به نظر می‌رسد که میکروارگانیسم‌های روده به واسطه سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه می‌توانند در فعال‌سازی گیرنده آریل هیدروکربن نقش داشته باشد. همچنین گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد اسیدهای چرب زنجیره کوتاه به ویژه بوتیرات، اثراتی مشابه گیرنده آریل هیدروکربن در سلامت روده دارند.

۲. میکروبیوتای روده

در طول زندگی، دستگاه گوارش با مواد غذایی و میکروارگانیسم‌های مختلفی در تماس است. بعضی از میکروارگانیسم‌ها در اپی‌تلیوم روده، کلونی تشکیل می‌دهند و یک گروه زیست محیطی ایجاد می‌کنند. خصوصیات فیزیکوشیمیایی هر بخش تشریحی در طول دستگاه گوارش بر جامعه باکتریایی آن بخش تاثیر می‌گذارد. تراکم و تنوع میکروبی به تدریج از معده به سمت روده بزرگ، تحت تاثیر عوامل مختلفی مانند pH، پتانسیل اکسایشی و زمان انتقال، افزایش می‌یابد.

روده کوچک معمولاً اسیدی‌تر بوده و نسبت به کولون از اکسیژن و آنتی‌میکروبیال بیشتری برخوردار است. به همین دلیل روده کوچک تحت سلطه باکتری‌های بی‌هوازی اختیاری سریع رشد است که اثرات ترکیبی اسیدهای صفراوی و آنتی‌میکروبیال‌ها را تحمل می‌کنند. هوازی‌های

1. Aryl hydrocarbon receptor

اختیاری در تاثیر گذاشتن بر قندهای ساده تخصص بیشتری دارند (۸). در کولون، باکتری‌ها در امتداد محور عرضی، از وسط لومن به سمت مخاط سازمان می‌یابند. بررسی روده بزرگ با تکنیک هیبریداسیون درجا فلورسنت (FISH)[1] نشان می‌دهد که لایه مخاطی داخلی در کنار لایه بیرونی اساساً استریل به نظر می‌رسد (۸). مخاط بیرونی روده بزرگ یک گروه میکروبی منحصر به فرد دارد که از نظر گونه‌های باکتریایی، تکثیر و استفاده از منابع، با لومن متفاوت است (۹). به طور کلی شرایط موجود در کولون، از یک جمعیت باکتریایی متنوع‌تر و متراکم‌تر و عمدتاً بی‌هوازی حمایت می‌کند که در تخریب کربوهیدرات‌های هضم نشده پیچیده تخصص دارند (۸). با وجود تفاوت در ترکیب و تراکم باکتریایی در قسمت‌های مختلف بدن، جوامع میکروبی مرتبط با انسان، دارای تنوع کافی در سطح صفات موروثی و نژادی هستند که بین افراد در طول زمان در یک جمعیت ثابت متمایزند. اما تعداد محدودی از گونه‌های باکتریایی غالب و شایع در بین افراد مختلف مشترک‌اند (۱۰). به همین دلیل تعریف هسته فیلوژنیک میکروبیوتا برای نشان دادن جامعه میکروبی مشترک ارائه شد. در نمونه‌های مدفوع سالم شناسایی شده از افراد سالم، هسته میکروبیوتا به صورت قلمرو باکتریایی شامل باکتروئیدها و فیرمیکوت‌ها با کاهش فراوانی در اکتینوباکتریاها و پروتئوباکتریا و وروکومیکروبیا[2] توصیف شده است (۱۱).

۳. نقش میکروبیوتای روده

دستگاه گوارش یک رابط حیاتی بین سلول‌های انسانی، محیط خارجی و باکتری‌های هم‌زیست است. تاثیر باکتری‌های روده بزرگ به طور موضعی فقط بر روده بزرگ محدود نمی‌شود، بلکه میکروبیوتا قادر است بر بیان ژن و عملکرد بیولوژیکی حتی اندام‌های دورتر از جمله کبد، لوزالمعده و مغز تاثیر بگذارد. در حالی که ترکیب فیلوژنیک میکروبیوتا ممکن است در افراد سالم متفاوت باشد، عملکردهای انجام شده توسط این جامعه میکروبی بسیار مشابه بوده و در واقع یک هسته عملکردی مشخص است که از ژن‌های رمزگذار متابولیکی تشکیل شده است و فعالیت‌هایی مانند سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، آمینواسیدهای ضروری و ویتامین‌ها در همه افراد را شامل می‌شود. میکروبیوتای روده از متابولیسم تریپتوفان، ایندول و از تخریب کولین، تری متیل آمین

1. Fluorescent in situ hybridization
2. Verrucomicrobia

(TMA)[1] را تولید می‌کند و در نتیجه مواد و سموم را در فرآیند متابولیسم زنوبیوتیک‌ها در روده به ترکیبات کمتر یا بیشتر مضر تجزیه می‌نماید. به همین دلیل، زندگی مشترک باکتری‌ها و میزبانشان برای هر دو شریک زندگی در شرایط سالم، مفید است. در حالی که میزبان جایگاه اکولوژیکی (مثلاً موکوس) و مواد غذایی را برای جامعه میکروبی فراهم می‌کند، کلونی‌های باکتریایی نیز با سنتز متابولیت‌های باکتریایی به انرژی میزبان، هموستاز تغذیه، ایمنی و محافظت در برابر التهاب و عوامل بیماری‌زا کمک می‌کنند. مطالعات مقایسه‌ای بر روی موش‌های بدون میکروب (GF)[2] و موش‌های نرمال نشان داد که بین عدم وجود میکروبیوتای روده با کاهش عروق روده، بافت لنفوئیدی روده‌ای توسعه نیافته و تغییرات در تغذیه و متابولیسم انرژی ارتباطی وجود دارد که همه با ورود مجدد باکتری‌های روده‌ای بهبود یافتند. این شواهد تاکید داردکه تاثیر متابولیت‌های باکتریایی در روده بزرگ موضعی نیست و فراتر از روده است. تنظیم اشتهاء، تحریک روده، تعادل انرژی میزبان، ایمنی بدن و ... ناشی از ادغام سیگنال‌های متعدد از اکوسیستم روده و ارتباط دو سویه در امتداد محور روده- مغز است (۱۲). نقش بسیار مهم میکروبیوتای روده، نقش آنها در بازده انرژی به ویژه از طریق تخمیر ترکیبات غیرقابل هضم برگرفته از رژیم غذایی است که در روده بزرگ وجود دارند. میکروبیوتایی که در روده بزرگ ساکن هستند، به باقیمانده مواد غذایی دسترسی پیدا می‌کنند که از هضم به وسیله آنزیم‌های گوارشی میزبان در طول سیستم گوارشی گریخته‌اند. باکتری‌های روده، از تخمیر کربوهیدرات‌های هضم نشده، مولکول‌های سیگنالینگ مهمی مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، سنتز می‌کنند. حدود ۹-۶% از کل انرژی دریافتی برای انسان، ناشی از جذب اسیدهای چرب زنجیره کوتاه بوده که ۷۰-۶۰% انرژی مورد نیاز کولون است (۱۳). اما اثرات متابولیکی اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در کولون فقط به نقش آنها به عنوان سوبسترای انرژی برای اپی‌تلیال محدود نمی‌شود. در واقع، این متابولیت‌های میکروبی باعث جذب آب و الکترولیت در روده بزرگ می‌شوند و از این طریق باعث محافظت در برابر بیماری‌های التهابی، اسهال، متعادل‌سازی سیستم ایمنی از طریق ایجاد و توسعه محل تحمل و کمک به نگهداری سد موکوسی می‌گردند.

1. Trimethylamin
2. Germ free

٤. سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) در روده توسط میکروبیوتا

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، اسیدهای آلی متشکل از ۲ تا ۶ اتم کربن هستند که از میان آنها، استات C_2، پروپیونات C_3 و بوتیرات C_4، جزء اصلی ترکیبات روده هستند. همان‌طور که گفته شد، این اسیدهای چرب در کولون توسط میکروارگانیسم‌ها، از تخمیر کربوهیدرات‌های مشتق شده از فیبرهای موجود در رژیم غذایی یا هضم ناکارآمد مواد غذایی در روده کوچک ایجاد می‌شوند (۱۳). سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در کولون پروکسیمال[1] (شامل کولون اسندینگ و کولون ترانسورس)[2] اتفاق می‌افتد که به دلیل سطوح بالای سوبسترای لازم برای تخمیر در کولون است. غلظت اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در کولون پروکسیمال به حدود ۱۴۰ تا ۷۰ میلی مولار می‌رسد. هرچند کولون پروکسیمال مکان اصلی برای سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در روده است، تزریق استات در کلون دیستال (اما نه کولون پروکسیمال) در افراد چاق، می‌تواند اکسیداسیون چربی را به‌طور ناگهانی افزایش دهد، همراه با افزایش قابل توجهی در (PYY)[3] پلاسما و انسولین پس از صرف غذا،[4] که نشان می‌دهد سطوح اسیدهای چرب زنجیره کوتاه دیستال می‌تواند برای عملکرد آنها ضروری باشد (۱۴).

۵. مسیر متابولیکی سنتز استات

دو مسیر متابولیکی اصلی برای سنتز استات به وسیله میکروبیوتا روده شرح داده شده است. بخش عمده استات به وسیله انتریک باکتریاها[5] در نتیجه تخمیر کربوهیدرات سنتز می‌شود. علاوه بر این حدود یک سوم استات کولون توسط باکتری‌های استوژنیک سنتز می‌شوند که قادرند آن را از هیدروژن، کربن دی اکسید یا فرمیک اسید از طریق مسیر Wood–Ljungdahl سنتز کنند (۱۵).

٦. مسیر متابولیکی سنتز پروپیونات

سه مسیر مختلف توسط باکتری‌ها برای سنتز پروپیونات وجود دارد: مسیر سوکسینات، مسیر

1. Proximal colon
2. Ascending colon & transverse colon
3. Peptide YY
4. Postprandial
5. Enteric bacteria

آکریلات و مسیر پروپانودیول (۱۶).

مسیر سوکسینات: از سوکسینات به عنوان یک سوبسترا برای سنتز پروپیونات استفاده می‌شود و در طی آن سوکسینات به متیل مالونیل کوا و از دکربوکسیلاسیون متیل مالونیل کوآ، پروپیونیل کوآ و یا پروپیونات ایجاد خواهد شد.

مسیر آکریلات: لاکتات، از طریق فعالیت لاکتوئیل کوآ دهیدراتاز و واکنش‌های آنزیمی پایین دستی به پروپیونات تبدیل می‌شود (۱۷).

مسیر پروپاندیول: به وسیله تبدیل قندهای دئوکسی به پروپیونات مشخص می‌شود. CoA وابسته به پروپیون آلدهید دهیدروژناز، که پروپیون آلدهید را به پروپیونیل کوآ تبدیل می‌کند، به عنوان مشخصه و مارکر این مسیر پیشنهاد شده است (۱۶، ۱۵). فراوانی نسبی باکتروئیدها که به غلظت پروپیونات موجود در مدفوع مربوط است، نشان می‌دهد که مسیر سوکسینات مسیر غالب در میکروبیوتا روده است.

۷. مسیر متابولیکی سنتز بوتیرات

دو مسیر متمایز برای سنتز بوتیرات توسط باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات شناسایی شده است.

مسیر بوتیرات کیناز: از آنزیم‌های فسفوترانس بوتیریلاز و بوتیرات کیناز برای تبدیل بوتیریل کوآ به بوتیرات استفاده می‌کند (۱۵). این مسیر در میکروبیوتا روده معمول نیست و به بعضی از گونه‌های کوپروکوکوس محدود می‌شود (۱۷).

مسیر استات کوآ ترانسفراز: در آن بوتیریل کوآ در یک مرحله واکنش آنزیمی، توسط گروه بزرگی از سنتزکننده‌های باکتریایی روده (۱۵) از جمله بعضی از فراوان‌ترین میکروبیوتا روده شامل یوباکتریوم،[1] باکتری‌های مدفوع[2] و رزبوریا[3] به بوتیرات تبدیل می‌شود. سنتز بوتیرات و پروپیونات به‌وسیله یک باکتری متداول نیست و فقط بعضی از بی‌هوازی‌ها مانند رزبوریا و کوپروکوکوس کاتوس[4] قادر به سنتز هر دو هستند (۱۵). متابولیسم بوتیرات و پروپیونات در سال‌های اخیر توجه بسیاری را

1. Eubacterium
2. Faecalibacterium
3. Roseburia
4. Coprococcus catus

به خود جلب کرده است؛ به ویژه به دلیل ارتباط بین سطوح پایین سنتز باکتریایی بوتیرات و پروپیونات، با بعضی از بیماری‌ها که فرآیندهای التهابی در آن‌ها دخیل‌اند. برای مثال، سنتزکننده‌های بوتیرات در کولیت‌های زخمی و زخم معده کم هستند. کاهش سطح سنتزکننده‌های پروپیونات نیز در کودکان مبتلا به آسم دیده شده است (۱۸).

بیشتر اسیدهای چرب زنجیره کوتاه سنتز شده به صورت محلی توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما مقادیر قابل توجهی نیز از طریق سیستم گردش خون از اپی‌تلیوم به بافت‌های دور منتقل می‌شود. حداقل ۴ مکانیسم اصلی برای جذب اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در کولون وجود دارد: که شامل انتشار غیر یونی، تعویض یا جابه‌جایی با بی‌کربنات در نسبت ۱:۱، انتقال همراه با کاتیون‌ها از طریق ناقل‌های مونو کربوکسیلات[1] متصل به هیدروژن شامل (MCT1, MCT2, MCT4)، همچنین ناقل مونوکربوکسیلات متصل به سدیم (SMCT1) (۱۹) است. بعد از جذب، سرنوشت متابولیکی اسیدهای چرب زنجیره کوتاه متفاوت است، بوتیرات در درجه اول توسط اپی‌تلیوم روده متابولیزه می‌شود که یا به اجسام کتونی تبدیل می‌شود یا به شکل CO_2 اکسید می‌شود. پروپیونات به کبد منتقل می‌شود، در حالی که استات ابتدا توسط بافت‌های محیطی گرفته می‌شود و هر دو به عنوان بسترهای متابولیسم انرژی و سنتز لیپیدها استفاده می‌شوند. تخمین زده می‌شود که کمتر از ۱۰% اسیدهای چرب سنتز شده در کولون از طریق مدفوع دفع می‌شوند (۲۰).

۸. نقش اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) سنتز شده توسط میکروارگانیسم‌ها در سلامت روده

سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه نقش مهمی را در مقاومت و حفظ عملکرد روده‌ای دارد. یکی از اثرات سلامتی نسبت داده شده به سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در روده، کاهش همزمان pH لومینال است، که میکروب‌های بیماری‌زا را مهار می‌کند و جذب برخی مواد غذایی را افزایش می‌دهد (۲۱). مطالعات نشان دادند که کاهش سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه منجر به اسهال می‌شود، در حالی که مصرف نشاسته مقاوم می‌تواند با تحریک سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و افزایش جذب سدیم، درمانی برای اسهال حاد باشد. به نظر می‌رسد که استات نقش کلیدی

1. Monocarboxylate transporters

در توانایی *بیفیدوباکتریاها*[1] در مهار پاتوژن‌های روده داشته باشد (۴). بوتیرات به طور عمده در کولون جذب می‌شود و به عنوان یک منبع انرژی اصلی برای کولونوسیت‌ها عمل می‌کند. بوتیرات همچنین سلول‌های اپی‌تلیال روده را تحریک می‌کند و تولید موسین را افزایش می‌دهد که می‌تواند منجر به تغییراتی در چسبندگی باکتریایی شود (۲۲) و یکپارچگی و تمامیت اتصالات محکم[2] را بهبود بخشد. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در مسیرهای متابولیکی مختلف لیپیدها و کربوهیدرات‌ها وارد می‌شوند. پروپیونات در گلیکونئوژنز وارد می‌شود، در حالی که استات و بوتیرات در بیوسنتز لیپیدها نقش دارند. نقش اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در متابولیسم لیپیدها و انرژی، توجه محققان را به نقش بالقوه اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در کنترل سندرم‌های متابولیکی جلب کرده است. کاهش چاقی و مقاومت به انسولین در حیوانات آزمایشگاهی در رژیم غذایی غنی از چربی بعد از خوردن مکمّل‌های غذایی حاوی بوتیرات دیده شده است. این اثرات القاء شده توسط رژیم غذایی غنی از چربی به نظر می‌رسد که به تنظیمات پایین دستی،[3] رسپتور گاما فعال شده توسط پراکسی‌زوم پرولیفراتور بستگی دارد. بنابراین تغییرات از سنتز لیپیدها به اکسیداسیون لیپیدها ارتقاء می‌یابد. هرچند سه اسید چرب زنجیره کوتاه اصلی روده اثرات حفاظتی بر چاقی ناشی از رژیم غذایی دارند، اما بوتیرات و پروپیونات اثرات بیشتری نسبت به استات دارند. مکانیسم‌های مختلفی پیشنهاد شده‌اند که این اثرات را توضیح می‌دهند، مانند فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ با وساطت پروتئین کیناز ازجمله پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (۲۳) و یا پروتئین کیناز فعال شده به وسیله میتوژن‌ها (۲۲). همچنین گزارش شده است که بوتیرات و پروپیونات (به جز استات) تولید هورمون‌های روده را القاء کرده و جذب غذا را کاهش می‌دهند. استات نیز به نظر می‌رسد که اشتهاء را از طریق تعامل با سیستم عصبی مرکزی کاهش می‌دهد. اما در این مورد علی‌رغم داده‌های آزمایشگاهی حیوانات، مطالعات کنترلی انسانی نیاز است (۲۴). از سوی دیگر، با مطالعات متمرکز بر روی بوتیرات مشخص شده که بوتیرات تحریکات کولون را افزایش می‌دهد، التهاب را می‌کاهد، آب‌رسانی را به بافت‌ها افزایش می‌دهد، آپوپتوز را القاء می‌کند و پیشرفت و توسعه سلول‌های توموری را کاهش می‌دهد. تمام این مزایا در مهار سرطان کولون

1. Bifidobacterium
2. Tight junction
3. Down regulation

موثرند (۲۵). نتایج پژوهش‌ها حاکی از آن است که در کولونوسیت‌های سرطانی به دلیل اثر واربرگ،[1] تجمع بوتیرات به دلیل فعالیت مهارکنندگی هیستون داستیلاز، آپوپتوز را در سلول‌های سرطان کلورکتال[2] القاء می‌کند. همچنین بوتیرات و پروپیونات تمایز سلول‌های تنظیمی T (Treg)[3] را القاء می‌کنند که به التهابات روده کمک می‌کند. این کنترل التهابات روده‌ای ممکن است منجر به حفاظت از سد روده‌ای، کاهش ریسک خطر التهابات روده‌ای و سرطان کلورکتال شود و به نظر می‌رسد که این تاثیرات با مهار داستیلاسیون هیستون‌ها رخ می‌دهد (۱۵).

۹. نقش میکروبیوم با سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) در مهار هیستون داستیلاز (HDAC) و متعادل کردن فعالیت هیستون استیل ترانسفراز (HATS) و تاثیر بر سلامت روده

استیلاسیون هیستون یک اصلاح یا تغییر پس از ترجمه است که به وسیله یک پروتئین اپی‌ژنتیکی انجام می‌شود. این پروتئین‌ها به کروماتین وصل می‌شوند و ساختار کروماتین را تحت تاثیر قرار می‌دهند تا یک ژن رونویسی شود و یا سرکوب گردد. هیستون‌های استیله شده از طریق ضعیف کردن برهم کنش‌های الکترواستاتیک بین پروتئین‌های هیستون و اسکلت DNA، باعث شل شدن ساختار کروماتین می‌شوند. این فرآیند فاکتورهای رونویسی و ماشین‌های رونویسی را قادر می‌سازد که متصل شده و رونویسی را افزایش دهند. گروه‌های استیل به وسیله هیستون استیل ترانسفراز (HATs) به باقیمانده به شدت حفاظت شده N-terminal L-lysine وصل شده و به وسیله هیستون داستیلازها برداشته می‌شوند. کاهش فعالیت هیستون استیل ترانسفرازها، استیلاسیون کمتر هیستون‌های کروی و اختلال عملکرد رونویسی، ویژگی بسیاری از بیماری‌های نورودجنراتیو هستند. بنابراین، مهارکننده‌های هیستون داستیلاز، کاندید درمانی بسیار مهمی با توجه به توانایی‌شان در افزایش استیلاسیون هیستون و ارتقاء بیان ژن‌های پیش‌بقا[4] و پیش‌بازسازی[5] هستند. میکروبیوتا در استیلاسیون پروتئین لایزین از طریق تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه نقش اصلی

1. Warburg
2. CRC
3. Regulatory T Cells
4. Prosurvival
5. Proregenerative

دارند. موش‌های بدون میکروب، از طریق سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، با افزایش استیلاسیون لایزین در کولون و کبد، نقش میکروبیوتا را در تنظیم اپی‌ژنتیک، نشان دادند (۲۶). انواع مختلف آسیلاسیون زنجیره‌ای هیستون‌ها شامل کورتونیلاسیون، بوتیرالاسیون و هیدروکسی بوتیرالاسیون شناسایی شده است (۲۷). کورتونیلاسیون هیستونی در اپی‌تلیوم روده به ویژه در حفره‌های روده کوچک و کولون توسط اسیدهای چرب زنجیره کوتاه ترویج می‌شود. کاهش میکروبیوتا به دلیل درمان آنتی بیوتیکی، منجر به کاهش کورتونیلاسیون هیستونی می‌شود که نشان می‌دهد سیگنالینگ بین میکروبیوتا و کروماتین می‌تواند از طریق این اصلاح پس از ترجمه وساطت شود (۲۸).

در خانواده اسیدهای چرب زنجیره کوتاه بوتیرات از نظر متابولیسم سلولی، هموستاز میکروبی، اثرات ضد تکثیر، تنظیم ایمنی و تنظیم ژنتیکی/ اپی‌ژنتیکی مهم‌ترین است (۲۹). بوتیرات قادر است تنفس میتوکندریایی کاهش یافته در موش‌های بدون میکروب را نجات دهد که اهمیت آن را در هموستاز انرژی نشان می‌دهد. کولونوسیت‌های سرطانی متاثر از اثرات واربرگ، که به واسطه استفاده ترجیحی از گلیکولیز نسبت به تنفس میتوکندریایی شناخته می‌شوند، به بوتیرات اجازه می‌دهند تا در هسته جایی که می‌تواند به عنوان مهارکننده هیستون داستیلاز عمل کند، تجمع یابد، ولی در کلونوسیت‌های نرمال، سلول‌ها به سرعت از بوتیرات به عنوان منبع انرژی از طریق اکسیداسیون میتوکندریایی استفاده می‌کنند. یعنی سلول‌های غیرسرطانی کولون، بوتیرات را به عنوان منبع اصلی انرژی می‌گیرند، اما سلول‌های سرطانی استفاده از گلوکز را از طریق اثر واربرگ افزایش می‌دهند (۳۰). جالب‌تر اینکه متابولیسم میتوکندریایی بوتیرات، استیل کوآ بیشتری تولید می‌کند، که می‌تواند توسط هیستون استیل ترانسفرازها مصرف شود تا گروه‌های استیل را به پروتئین‌ها اضافه کنند. بنابراین، تحت هر شرایطی بوتیرات می‌تواند استیلاسیون را افزایش دهد و رونویسی ژن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. مطالعات مکانیسم نیز نشان داده‌اند که بوتیرات می‌تواند آپوپتوز را در سلول‌های روده بزرگ با مهار کردن هیستون داستیلاز القاء کند تا بیان ژن را تنظیم نماید. براساس نتایج مطالعات، بوتیرات قادر به تنظیم تعدادی از ژن‌هایی است که باعث افزایش زنده ماندن، انعطاف‌پذیری و بازسازی می‌شوند (۳۱). زمانی که استات غیرفعال است، بوتیرات و پروپیونات به عنوان مهارکننده هیستون داستیلاز شناخته می‌شوند. به خصوص بوتیرات، هیستون داستیلاز کلاس I و IIa را هدف قرار می‌دهد و بر بیان ۲۲۱ ژن در ژنوم انسان که در تکثیر، تمایز و

آپوپتوز نقش دارند، تاثیر می‌گذارد. با مهار هیستون داستیلاز، بوتیرات و پروپیونات اثرات متعددی اعمال می‌کنند، مثلا هر دو زیر واحد α گیرنده (IL-10)[1] را در سلول‌های اپی‌تلیال روده (IECs)[2] انسانی تحریک می‌کنند، که باعث القاء و ایجاد یک سد اپی‌تلیالی با واسطه سرکوب بیان پروتئین Cldn2 می‌شود، پروتئینی که در بیماری‌های التهابی روده (IBD)[3] در بیماران افزایش می‌یابد (۳۲).

۱۰. نقش میکروبیوم با سنتز اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) در فعال‌سازی گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) و تاثیر بر سلامت روده

گیرنده آریل هیدروکربن بخشی از یک کمپلکس پروتئینی پیچیده است، که شامل دو Hsp-90، پروتئین شوک حرارتی، یک Hsp-90-interacting co-chaperone p23 و یک ایمونوفیلین مانند پروتئین XAP_2 یا AIP است. در حضور لیگاند خارجی مانند B[a]P[4] یا محصول جانبی ۲،۳،۷،۸- تتراکلرودی بنزو-پارا- دی اکسین (TCDD)[5]، کمپلکس گیرنده به هسته جابه‌جا می‌شود و در آنجا با پروتئین دیگر هترودایمریزه می‌شود (۳۳).

همان‌طور که گفته شد، هم‌زیستی بین میکروبیوتای ساکن و میزبان در بسیاری از جهات برای هر دو طرف مفید است. در شرایط غیرهوازی در روده، میکروبیوتا، بسیاری از مولکول‌های کوچک موجود در رژیم غذایی را اصلاح می‌کنند و سپس این مولکول‌ها به گردش خون میزبان راه یافته و بر ایمنی و دیگر عملکردها به گونه‌ای اثر می‌گذارند که برای میزبان مفید است. مثلاً همان‌طور که گفته شد، باکتری‌های روده باعث تولید ویتامین‌های ضروری مثلا A و گروه B و K، همچنین سروتونین (5-HT)، اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و برخی از اسیدهای صفراوی ثانویه می‌شوند (۳۴). این میکروبیوتا همچنین اسیدآمینه ضروری تریپتوفان[6] که در غذاهای غنی از پروتئین در مقادیر بالا وجود دارد را به ایندول‌های مختلف متابولیزه می‌کنند. مثلا خود ایندول،

1. Interleukin-10
2. Intestinal epithelial cells
3. Inflammatory bowel disease
4. Benzo[a]pyrene
5. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin
6. Tryptophan

ایندول-۳ استالدهید[۱] (IAA1)، ایندول-۳ استیک اسید[۲] (IAA)، ایندول۳- آلدهید[۳] (IA1)، ایندول-۳ لاکتیک اسید[۴] (IAL)، ایندول۳- آکریلیک اسید[۵] (IA)، ایندول۳- پروپیونیک اسید[۶] (IPA)، ایندول۳- پیروات[۷] (I3P)، اسکاتول[۸] و تریپتامین[۹] (Tra)، که بسیاری از اینها سیگنالینگ گیرنده آریل هیدروکربن را فعال می‌کنند (۳۶-۳۵). اکنون مشخص شده که متابولیت‌های ایندول تریپتوفان، در روده پستانداران نقش مهمی در سلامت روده دارند. به خصوص متابولیسم تریپتوفان به وسیله لاکتوباسیلوس[۱۰] پاسخ ایمنی ضد میکروبی شامل[۱۱] (IL-22) را ایجاد می‌کند که برای حفظ یکپارچگی سد مخاطی در روده کوچک ضروری است. نتایج مطالعات متعددی با جوندگان بدون میکروب یا حیواناتی که با آنتی بیوتیک تیمار شدند، نشان داده است که کاهش کاتابولیسم میکروبی تریپتوفان، در رژیم غذایی منجر به افزایش غلظت آمینواسید سرمی و/ یا مدفوعی و کاهش ترکیبات فعال‌کننده گیرنده آریل هیدروکربن می‌شود (۳۷). اختلال در سیستم‌های انتقال تریپتوفان نیز پیامدهای منفی در سلامت روده دارد. مثلا موش‌هایی که فاقد آنزیم مبدل آنژیوتانسین۲ (Ace2)[۱۲] هستند، تریپتوفان را به مقدار اندک از رژیم غذایی می‌گیرند و میکروبیوتای آنها تغییر یافته است و حساسیت بیشتری به توسعه و پیشرفت کولیت نشان می‌دهند. به طور مشابه میکروبیوم روده در موش‌هایی که فاقد (CARD9)[۱۳] هستند، تغییر یافته است. این حیوانات قادر به متابولیسم تریپتوفان به فعال‌کننده‌های گیرنده آریل هیدروکربن نبوده و بیان ناقص در IL-22 و پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs[۱۴]) مانند (RegIII_γ and RegIIIß) در کولون را نشان می‌دهند،

1. Indole-3-acetaldehyde
2. Indole-3-acetic acid
3. Indole-3-aldehyde
4. Indole-3-lactic acid
5. Indole-3-acrylic acid
6. Indole-3-propionic acid
7. Indole-3-pyruvate
8. Skatole
9. Tryptamine
10. Lactobacillus
11. Interleukin-22
12. Angiotensin II Converting Enzyme
13. Caspase recruitment domain-containing protein 9
14. Antimicrobial Peptides

در نتیجه بیشتر در معرض کولیت هستند (۳۸). علاوه بر این، نقص در کمپلکس LAT1-CD98 که آمینواسیدهای آروماتیک را منتقل می‌کند، در سلول‌های ایمنی، سطوح داخل سلولی FICZ[1] را محدود می‌کند که منجر به دسترسی کمتر به تریپتوفان می‌شود (۳۹). در مقابل، افزایش سطح تریپتوفان ناشی از متابولیسم کاهش یافته این آمینواسیدها در موش‌هایی که (IDO1) را بیان نمی‌کنند، تشکیل ایندول‌های میکروبیال را افزایش می‌دهد که گیرنده آریل هیدروکربن را فعال می‌کند (۳۷). مطالعات اخیر ایندول۳- پیروات را به عنوان یکی از کاتابولیت‌های میکروبیالی تریپتوفان معرفی می‌کند که گیرنده آریل هیدروکربن را با قدرت بیشتری فعال می‌نماید (۴۰). گروه دیگری از فعال‌کننده‌های گیرنده آریل هیدروکربن تولید شده توسط میکروبیوتای روده، اسیدهای چرب زنجیره کوتاه استات، بوتیرات و پروپیونات است. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه همان‌طور که گفته شد، دارای فعالیت ضد التهابی هستند، عملکرد سد روده را تقویت می‌کنند و در برابر عفونت و توسعه سرطان از کولون محافظت می‌نمایند. بوتیرات در طول آسیب مخاط، توسعه سلول‌های بنیادی را مهار می‌کند (۴۱). بسیاری از اثرات عملکردی بوتیرات، شبیه موارد گزارش شده برای گیرنده آریل هیدروکربن و لیگاندهای آن است. گزارشاتی وجود دارد که اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، گیرنده آریل هیدروکربن و پاسخ‌های القاء شده به وسیله لیگاند گیرنده آریل هیدروکربن و مکانیسم‌های احتمالی شامل فعالیت هیستون داستیلازی القاء شده به وسیله اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و اتصال مستقیم بوتیرات به گیرنده آریل هیدروکربن را تقویت می‌کند (۱۳).

۱۱. نقش گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) بر سلامت روده و پیشگیری از سرطان کولون با القای بیان سیتوکروم P4501A1

گیرنده آریل هیدروکربن نقش مهمی در حفظ سلامت دستگاه گوارش ایفا می‌کند. مطالعات متعددی نشان می‌دهد که بیان گیرنده آریل هیدروکربن در زیرمجموعه‌های سلول‌های اپی‌تلیال روده برای مقاومت باکتریایی، التهابات روده و سلامت روده نقش ضروری دارد و این موضوع با القاء سلول‌های تنظیمی T، FoxP3 و IL-22 مرتبط است (۴۲). مدل‌های موشی بدون گیرنده آریل هیدروکربن، به طور گسترده برای شناسایی و توصیف عملکردهای گیرنده آریل هیدروکربن در حفظ هموستاز روده و پتانسیل استفاده از گیرنده آریل هیدروکربن به عنوان یک هدف دارویی

1. 6-Formylindolo[3,2-b] carbazole

برای درمان بیماری‌ها، استفاده شده است. نتایج چندین مطالعه نشان داده است که گیرنده آریل هیدروکربن، در بیماری‌های التهابی سیستم گوارش مانند کولیت و سرطان کولون نقش مهمی ایفا می‌کنند. همچنین اثرات لیگاندهای گیرنده آریل هیدروکربن در بهبود این بیماری‌ها نیز بررسی شده است (۴۲). اخیراً نتایج چندین تحقیق نشان داده است که گیرنده آریل هیدروکربن هم برای تنظیم هموستاز اپی‌تلیال روده و سلول‌های مرتبط با ایمنی و هم برای ایجاد پاسخ‌های مناسب به آسیب‌های اپی‌تلیال و پاتوژن‌های بیماری‌زا مورد نیاز است (۴۳،۳۸). علاوه بر این به نظر می‌رسد که این گیرنده در رفلکس‌های پریستالتیک و ترشحی دخیل باشد (۴۴).

از بین رفتن گیرنده آریل هیدروکربن به طور قابل توجهی تومورزایی را در مدل موش التهابی که در آن موش‌ها با دکستران سولفات سدیم [1](DSS) و آزوکسی متان [2] (AOM) سرطان‌زا تیمار شدند، افزایش داد. در آزمایشی مشابه گیرنده آریل هیدروکربن فقط در اپی‌تلیوم روده حذف شد که در این موش‌ها در مقایسه با موش‌های نوع وحشی بار تومور افزایش یافت که نقش ضروری و حیاتی گیرنده آریل هیدروکربن اپی‌تلیال روده را به عنوان مهارکننده تشکیل تومور نشان داد (۴۵). بنابراین، گیرنده آریل هیدروکربن در برابر پیشرفت سرطان کولون و کولیت نقش حفاظتی دارد که این موضوع با نقش کولیت به عنوان یک عامل خطر برای سرطان کولون مطابقت دارد. اثرات متقابل لیگاند گیرنده آریل هیدروکربن- اسیدهای چرب زنجیره کوتاه خاص پاسخ هستند و اثرات ترکیبی آنها بر پارامترهای مختلف مقاومت روده‌ای باید تعیین شود. نتایج مطالعات نشان دادند که بوتیرات بیان ژن‌های گیرنده آریل هیدروکربن، 1A1 و مهارکننده گیرنده آریل هیدروکربن [3](AHRR) را تغییر داده و در سلول‌های مختلف و در شرایط آزمایشگاهی و حیوانات آزمایشگاهی با مهار هیستون داستیلاز فعالیت CYP1A1 را افزایش می‌دهد (۴۶، ۱۳).

القای بیان سیتوکروم P4501A1 توسط گیرنده آریل هیدروکربن صورت می‌گیرد (۳۳). در موش‌هایی که به روش‌های متعارف پرورش می‌یابند، CYP1A1 توسط سلول‌های اپی‌تلیال در دوازدهه، ژژنوم و ایلئوم بیان می‌شود و بیشترین تنظیم آنها توسط ۲،۳،۷،۸- تتراکلرودی بنزو- پارا- دی‌اکسین در قسمت‌های نزدیک و ابتدایی روده کوچک انجام می‌شود. اما در موش‌های

1. Dextran sulfate sodium
2. Azoxi-Methane
3. Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor

بدون میکروب و یا موش‌هایی که با آنتی‌بیوتیک تیمار شدند و در نتیجه سطوح کمتری از عوامل تولید شده توسط میکروبیوتا را دارند، بیان گیرنده آریل هیدروکربن، مهارکننده گیرنده آریل هیدروکربن و CYP1A1 در روده کوچک در سطح کمتری است. فقدان سیگنالینگ گیرنده آریل هیدروکربن عملکردی در این موش‌ها می‌تواند توضیح دهد که چرا آنها بیشتر در معرض کولیت ناشی از آزمایش القاء شده به وسیله ۲،۴،۶-تری نیتروبنزن سولفونیک اسید[1] (TNBS) یا دکستران سولفات سدیم هستند. این یافته‌ها درگیری میکروب‌های هم‌زیست در سیستم ایمنی روده از طریق تولید فاکتورهای فعال‌کننده گیرنده آریل هیدروکربن را نشان می‌دهند (۴۷).

۱۲. نقش سیتوکروم P4501A1 در سلامت روده و پیشگیری از سرطان کولون

بدن انسان روزانه در معرض تعدادی از زنوبیوتیک‌ها مانند داروها، ترکیبات غذایی و سرطان‌زاهای محیطی قرار می‌گیرد که بوسیله تعدادی از آنزیم‌های متابولیزه‌کننده مختلف فاز ۱ و ۲ متابولیزه می‌شوند. سیستم‌های آنزیمی کلیدی درگیر در چنین فرایندهایی، آنزیم‌های متابولیزه‌کننده زنوبیوتیک فاز ۱ مانند سیتوکروم P450 و سم‌زدایی بوسیله فاز۲ مانند گلوتاتیون اس ترانسفراز (GST_S)[2] هستند. این آنزیم‌ها مسئول سم‌زدایی طیف گسترده‌ای از زنوبیوتیک‌ها، سرطان‌زاهای محیطی، عوامل شیمی درمانی و گونه‌های اکسیژن فعال می‌باشند (۴۸). سیتوکروم P4501A1، یکی از اشکال P450 و یک سیتوکروم القایی مهم است که بیشترین ارتباط را با هیدروکربن‌های حلقوی ناشی از فعالیت آریل هیدروکربن هیدرولاز[3] (AHH) دارد. در اصل 1A1 آنزیمی است که در غیرفعال کردن پروکارسینوژن‌ها شرکت می‌کند و به شدت توسط هیدروکربن‌های آروماتیک حلقوی، تحریک می‌شود. هیدروکربن‌های حلقوی آروماتیک، کارسینوژن‌های مرتبط با رژیم غذایی هستند که در اثر پخته شدن مواد غذایی در دمای بسیار بالا شکل می‌گیرند و به عنوان سرطان‌زاهای انسانی طبقه‌بندی می‌شوند. سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای می‌توانند به طور مستقیم با این آلاینده‌های غذایی هضم شده در ارتباط باشند (۴۸). بدن انسان طوری طراحی شده است که می‌تواند مولکول‌های غنی از کربن را جذب کند، به همین دلیل می‌توان از چربی‌ها و ویتامین‌ها در

1. 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid
2. Glutathione S-transferase
3. Aryl hydrocarbon hydrolase

برنامه غذایی خود استفاده کرد. متاسفانه بسیاری از مولکول‌های ناخواسته مانند سموم و داروها نیز با این مواد همراه شده‌اند. جنبه بد این موضوع این است که بدن ما برای دفع این مولکول‌های غنی از کربن غریبه طراحی نشده است. سیستم ادراری و سیستم گوارشی برای از بین بردن ترکیبات قابل حل مانند اوره بهترین هستند. بنابراین، برای اطمینان از این موضوع، که سم‌های غنی از کربن جمع نمی‌شوند و ما را مسموم نمی‌کنند، سیستم منحصر به فردی داریم که این مولکول‌ها را گرفته و آنها را قابل حل‌تر و مناسب‌تر برای دفع می‌کند که بوسیله تعدادی از آنزیم‌های مختلف فاز ۱ و ۲ متابولیزه می‌شوند. این آنزیم‌ها در تبدیل زنوبیوتیک‌ها به متابولیت‌های قابل حل در آب که به راحتی از بدن دفع می‌شوند، دخالت دارند.

سیتوکروم P450 در قلب این سیستم تحول است و یک هندل شیمیایی به این مولکول‌ها متصل می‌کند. سپس در فاز دوم آنزیم‌های دیگر، گروه‌های بزرگ شیمیایی قابل حل به این هندل اضافه می‌کنند و آنها را به مولکول‌های قابل حل‌تر در آب تبدیل می‌کنند. در واقع آنزیم‌های سیتوکروم P450 مولکول‌های غیرمعمول را پیدا کرده و به آنها اتم اکسیژن اضافه می‌کنند، که در بیشتر موارد مولکول را قابل حل‌تر کرده و باعث می‌شود زودتر دفع شود. مولکول‌های اکسیژن اضافه شده یک هندل را برای دیگر آنزیم‌های سم‌زدایی فراهم می‌کنند که این مولکول‌های سمی را بگیرند، تغییر دهند و نابود کنند. این وظیفه اضافه کردن اکسیژن یک کار مهم است که برای انجام آن سیتوکروم P450 از یک ابزار مولکولی استفاده می‌کند: یک اتم آهن در یک گروه هم. همه آنزیم‌های سیتوکروم P450 شامل یک اتم آهن هستند که در یک گروه هم نگاه داشته شده است. این اتم آهن الکترون‌ها را می‌گیرد و از آنها برای شارژ اتم اکسیژن استفاده کرده و آن را بسیار واکنش‌پذیرتر می‌کند. سپس این اتم اکسیژن می‌تواند تغییرات بسیاری را در مولکول‌های سمی ایجاد کند. مثلا می‌تواند گروه هیدروکسیل الکلی و یا یک حلقه اپوکسید سه عضوی اضافه کند و یا در کمک به حذف اتم‌های هیدروژن و یا گروه‌های متیل و یا شکاف و بازآرایی شرکت کند. سپس در حالت عادی آنزیم‌های دیگر مولکول‌های گلوتاتیون را به اپوکسید اضافه کرده و آن را قابل حل و آماده حذف از بدن می‌کنند. با این حال اپوکسید حد واسط بسیار واکنش‌پذیر است و به پایگاه‌های DNA حمله می‌کند.

سرطان نتیجه شکست قابل توجه این سیستم حفاظتی است. در بعضی از موارد مولکول حد واسط تولید شده به وسیله سیتوکروم P450 به مراتب خطرناک‌تر از مولکول اصلی است و اگر بلافاصله در فاز دوم تحول غیرفعال نشود، می‌تواند خرابی‌هایی را در داخل سلول آشکار کند

(۴۸). میکروارگانیسم‌های ساکن در روده انسان مکانی را برای متابولیسم زنوبیوتیک‌ها فراهم می‌کنند. این میکروارگانیسم‌ها در دستگاه گوارش می‌توانند نتیجه متابولیسم داروها، سموم محیطی و فلزات سنگین را تغییر دهند که در نتیجه فارماکوکینتیک آنها نیز تغییر می‌کند. آنزیم‌های منحصر به فردی که در میکروبیوم کدگذاری می‌شوند، شامل آنزیم‌هایی هستند که تغییرات ایجاد شده توسط مسیرهای سم‌زدایی میزبان را معکوس می‌کنند. علاوه بر این میکروبیوم می‌تواند با افزایش بیان پروتئین‌های چسبنده سلولی، حمایت از لایه مخاطی محافظ و/ یا جداسازی مستقیم شیمیایی، جذب زنوبیوتیک‌ها را در روده کوچک محدود کند که در نهایت منجر به تنظیم بیان ژن‌های میزبان از جمله CYP450، پروتئین‌های مقاومت دارویی و فاکتورهای رونویسی آنها شود.

در مطالعه‌ای نقش بوتیرات به عنوان مهارکننده هیستون داستیلاز بر بیان و فعالیت سیتوکروم P450 خانوده ۱(CYP1) و همچنین بر متابولیسم پلی‌سایکلیک آروماتیک هیدروکربن سرطان‌زا B[a]P بررسی شد که نشان داد بوتیرات از طریق تنظیم استیلاسیون هیستون ممکن است القای بیان CYP1A1 را تقویت کند که به نوبه خود متابولیسم B[a]P را در سلول‌های اپی‌تلیال کولون می‌تواند تغییر دهد. همچنین نشان داده شده که بوتیرات، گلوتاتیون اس ترانسفرازها را در رده‌های سلولی سرطانی القاء می‌کند که می‌تواند به سم‌زدایی کارسینوژن‌های مواد غذایی کمک کند (۴۸).

۱۳. نتیجه‌گیری

چون انتروسیت‌ها به طور مستقیم با غلظت‌های میلی مولار اسیدهای چرب زنجیره کوتاه سنتز شده توسط میکروبیوتا، ازجمله بوتیرات در ارتباط هستند که یک مهارکننده طبیعی هیستون داستیلاز است، می‌تواند این فرض را مطرح کند که ممکن است اسیدهای چرب زنجیره کوتاه سنتز شده توسط میکروبیوتا هم بیان و هم فعالیت سیتوکروم P4501A1 و هم متابولیسم کارسینوژن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. تاثیر مهار هیستون داستیلاز بر تنظیم CYP1A1 هنوز بحث برانگیز بوده و نتایج متناقضی گزارش شده است که نشان می‌دهد نقش مهارکننده‌های هیستون داستیلاز می‌تواند هم وابسته به گونه و هم وابسته به بافت باشد (۴۹). مهارکننده‌های هیستون داستیلاز و DNA متیل ترانسفراز [1](DNMT) یک پاسخ ضد سرطانی قوی از طریق مهار داستیلاسیون هیستون و هایپرمتیلاسیون DNA القاء می‌کنند تا بیان ژن‌های پروآپوپتیک را القاء کنند. در

1. DNA methyl transferase

مطالعه‌ای توسط اون-هو جین[1] در سال ۲۰۱۷ (۴۹) به طور گسترده برهم‌کنش‌های گیرنده آریل هیدروکربن- آگونیست- اسیدهای چرب زنجیره کوتاه بر روی بیان ژن‌های واکنشی-Ah در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از سلول‌های Caco-2 و YAMC که به متابولیت‌های ۲،۳،۷،۸- تتراکلرودی بنزو-پارا- دی اکسین، ۴-دی‌هیدروکسی-۲-نفتوئدیک اسید (DHNA)[2] و تریپتوفان پاسخ می‌دهند، بررسی شد. در این مطالعه اثر بوتیرات به تنهایی(به عنوان مهارکننده هیستون داستیلاز) و در ترکیب با ۲،۳،۷،۸- تتراکلرودی بنزو-پارا- دی اکسین و سه لیگاند گیرنده آریل هیدروکربن مشتق شده از میکروبیوتا (ایندول، تریپتامین و ۴-دی‌هیدروکسی-۲-نفتوئدیک اسید) بر بیان ژن‌های واکنشی-Ah (TiPARP,AhRR, CYP1A1, CYP1α1) بررسی شد و مشاهده کردند که بوتیرات سطوح mRNA، cyp1b1/CYP1B1، cyp1a1/CYP1A1 را در سلول‌های YAMC و Caco-2 القاء می‌کند (۵۰). پاسخ دوم نیز با افزایش استیلاسیون هیستون (H3K9/14, H3K27 and H4K8) در هر دو سلول همراه بود. همچنین گزارش کردند که اثراتی مشابه با اثرات بوتیرات بر روی ژن‌های واکنشی-Ah در سلول‌های Caco-2 و YAMC تحت تیمار با پروپیونات مشاهده شده و استات نیز در غلظت بیشتر از ۲۰ میلی مولار بیان ژن‌های واکنشی-Ah و استیلاسیون هیستون‌ها را در سلول‌های Caco-2 و YAMC افزایش می‌دهد (۵۱).

در مطالعات انجام شده توسط تعدادی از محققین (۴۵،۴۶، ۴۱، ۳۷) گزارش شد که بوتیرات بیان ژن‌های AhR، 1A1و AHRR را تغییر داده و در سلول‌های مختلف و در شرایط آزمایشگاهی و حیوانات آزمایشگاهی با مهار HDAC فعالیت CYP1A1 را افزایش می‌دهد.

متیدجی در سال[3] ۲۰۱۸ (۵۲) از مدل‌های کشت سلول ارگانوئید مشتق از موش‌هایی که فقط در سلول‌های اپی‌تلیال روده نقص گیرنده آریل هیدروکربن داشتند، استفاده کردند و نشان دادند که گیرنده آریل هیدروکربن چندین نقش در روده ایفا می‌کند. مثلا از دست دادن گیرنده آریل هیدروکربن باعث کاهش مقاومت در برابر پاتوژن روده *سیتروباکتر رودنتیوم*[4] (*C.rodentium*) و

1. Un-Ho jin
2. 4-dihydroxy-2-naphthoic acid
3. Metidji
4. Citrobacter rodentium

کاهش بیان IL-22 می‌شود. مطالعات درون‌تنی[1] نشان داد که بیان گیرنده آریل هیدروکربن در سلول‌های اپی‌تلیال روده برای بسیاری از اثرات حفاظتی وساطت شده با گیرنده آریل هیدروکربن در کولون ضروری است. مثلا در موش‌های دارای نقص گیرنده آریل هیدروکربن در سلول‌های اپی‌تلیال روده عملکرد سدی و مقاومتی ناقص در برابر سیتروباکتر رودنتیوم، افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی در شرایط آزمایشگاهی[2] و درون‌تنی و افزایش تومورزایی در کولون ناشی از التهاب (+ یا - آزوکسی متان) در مقایسه با نوع وحشی موش +/+AhR دیده شد. این مطالعه همچنین بسیاری از نقش‌های دیگر را برای سلول‌های اپی‌تلیال روده گزارش کرده است که همگی وابسته به گیرنده آریل هیدروکربن هستند، از جمله تنظیم سیگنالینگ Wnt-ß-catenin، کاهش سرطان‌زایی در کولون ناشی از عفونت و کاهش تکثیر سلول‌های بنیادی روده. موارد ذکر شده در این مرور دیدگاه جدیدی را در رابطه با اهمیت میکروبیوتا روده به واسطه تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه به ویژه استات و بوتیرات و پروپیونات (که شاید بتوانند به عنوان داروی اپی ژنتیکی عمل کنند)، در جهت پیشگیری و درمان سرطان کلورکتال ارائه می‌دهد.

1. Invivo
2. Invitro

References

1. Zheng P, Li Zh & Zhou Zh. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34: e3043. **DOI:** doi.org/10.1002/dmrr.3043
2. Poppe J, Baarle L, Matteoli G & Verbeke K. How microbial food fermentation supports a tolerant gut. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2020. **DOI:** 10.1002/mnfr.202000036
3. Mayer EA, Savidge T & Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014; 146:1500-12. **DOI:** 10.1053/j.gastro.2014.02.037
4. Macfarlane, GT & Macfarlane, S. Bacteria,colonic fermentation and gastro intestinal health. *J.AOAC Int.* 2012; 95: 50-60.
5. Xu W, Zhou Y & Hang X, Shen D. Current evidence on the relationship between CYP1B1 polymorphisms and lung cancer risk: a metaanalysis. *Mol Biol Rep*. 2012; 39(3): 2821-9.
6. Beyerle J, Frei E, Stiborov M, Habermann N & Ulrich CM. Biotransformation of xenobiotics in the human colon and rectum and its association with colorectal cancer. *Drug Metab Rev*; 2015; 47: 199-221.
7. Gutierrez-Vazquez C & Quintana FJ. Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor. *Immunity*. 2018; 48(1): 19-33.
8. Donaldson GP, Lee SM & Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. Nature reviews. *Microbiology*. 2016; 14(1): 20-32.
9. Li H & et al. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche. *Nature Communications*. 2015; 6(1): 8292.
10. Franzosa EA & et al. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015; 112(22): 2930-8.
11. Costea PI & et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nature Microbiology*. 2017; 3(1): 8-16.
12. Ha CW, Lam YY & Holmes AJ. Mechanistic links between gut microbial community dynamics, microbial functions and metabolic health. *World Journal of Gastroenterology.* 2014; 20(44): 16498-16517.
13. Marinelli L, Martin-Gallausiaux C, Bourhis J-M, B_eguet-Crespel F, Blotti_ere HM & Lapaque N. Identification of the novel role of butyrate as Ahr ligand in human intestinal epithelial cells. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 643.
14. Van der Beek CM & et al. Distal, not proximal, colonic acetate infusions promote fat oxidation and improve metabolic markers in overweight/obese men. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130(22): 2073-2082. **DOI:** 10.1042/CS20160263
15. Louis P, Hold G & Flint HJ.The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat.Rev.Microbiol*. 2014; 12: 661-672. **DOI:** 10.1038/nrmicro3344
16. Reichardt N & et al. Phylogenetic distribution of three pathways forpropionate production within the human gut microbiota. *ISMEJ*. 2014; 8: 1323-1335.

DOI: 10.1038/ismej.2014.14

17. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, & Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc.Nutr.Soc*. 2015; 74:13-22. **DOI:** 10.1017/s0029665114001463
18. Machiels K, & et al. Adecrease of the butyrate-producing species Roseburiahominis and Faecali bacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerativecolitis. *Gut.* 2014; 63:1275-1283. **DOI:** 10.1136/gutjnl-2013-304833.
19. Nedjadi T, Moran, AW, Al-Rammahi MA & Shirazi-Beechey SP. Characterization of butyrate transport across the luminal membranes of equine large intestine. *Exp Physiol*. 2014; 99(10): 1335-1347.
20. Boets E, Deroover L, Houben E, Vermeulen K, Gomand SV, Delcour JA & Verbeke K. Quantification of in vivo colonic short chain fatty acid production from inulin. *Nutrients.* 2015; 7(11): 8916-8929.
21. Macfarlane GT & Macfarlane S. Bacteria,colonic fermentation and gastro intestinal health. *J.AOACInt*. 2012; 95: 50-60.
22. Jung TH, Park JH, Jeon WM & Han KS. Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretionand MAPK signaling pathway. *Nutr.Res.Pract*. 2015; 9: 343-349. **DOI:** 10.4162/nrp.2015.9.4.343
23. Den Besten G & et al. Short-chain fatty acids protect against high-fatdiet-induced obesity via a PPAR gamma-Dependent Switch from lipogenesist of at oxidation. *Diabetes.* 2015; 64: 2398-2408. **DOI:** 10.2337/db14-1213
24. Canfora EE., Jocken JW. & Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat.Rev.Endocrinol*. 2015, 11: 577-591. **DOI:** 10.1038/nrendo.2015.128.
25. Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov, B & Han X. The gastro intestinal microbiota and colorectal cancer. *Am. J. Physiol. Gastrointest. LiverPhysiol.* 2015, 308: G351-G363. **DOI:** 10.1152/ajpgi.00360.2012
26. Simon GM, Cheng J & Gordon JI. Quantitative assessment of the impact of the gut microbiota on lysine -acetylation of host proteins using gnotobiotic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109(28): 11133-11138.
27. Xie Z & et al. Metabolic Regulation of Gene Expression by Histone Lysine β-Hydroxybutyrylation. *Molecular Cell*. 2016; 62(2): 194-206.
28. Fellows R & et al. Microbiota derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases. *Nature Communications.* 2018; 9(1): 105.
29. Wang G & et al. Role of SCFAs in gut microbiome and glycolysis for colorectal cancer therapy. *Journal of cellular physiology*. 2019. **DOI:** 10.1002/jcp.28436.
30. Han A, Bennett N, Macdonald A, Johnstone M, Whelan J & Donohoe DR. Cellular metabolism and dose reveal carnitine-dependent and -independent mechanisms of butyrate oxidation in colorectal cancer cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2016; 231: 1804-1813.
31. Koh A, De VF, Kovatcheva-Datchary P & Bckhed F. From dietary fiber to host

physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165: 1332-1345.

32. Zheng L & et al. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor–Dependent Repression of Claudin-2. *The Journal of Immunology*. 2017; 199(8): 2976-2984. **DOI:** 10.4049/jimmunol.1700105
33. Binoy Shivanna, Ch Ch & Bhagavatula M. The Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR): A Novel Therapeutic Target for Pulmonary Diseases? *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 1516. **DOI:** https://doi.org/1 0.3390/ijms23031516
34. Agus A, Planchais J & Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018; 23: 716-724.
35. Gutierrez-Vazquez C & Quintana FJ. Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor. *Immunity*. 2018; 48(1): 19-33.
36. Roager HM & Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat. Commun*. 2018; 9: 3294.
37. Korecka A & et al. Bidirectional communication between the Aryl hydrocarbon Receptor (AhR) and the microbiome tunes host metabolism. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2016; 2: 16014.
38. Cibrian D & et al. CD69 controls the uptake of L-tryptophan through LAT1-CD98 and AhR-dependent secretion of IL-22 in psoriasis. *Nat. Immunol*. 2016; 17: 985-996.
39. Vyhlídalová B & et al. Gut Microbial Catabolites of Tryptophan Are Ligands and Agonists of the Aryl Hydrocarbon Receptor: A Detailed Characterization. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 2614.
40. Zhang M & et al. The Chinese medicinal herb decoction QRZSLXF enhances anti-inflammatory e_ect in TNBS-induced colitis via balancing Th17/Tregs di_erentiation. *J. Ethnopharmacol*. 2020; 251: 112549.
41. Jin UH & et al. Short Chain Fatty Acids Enhance Aryl Hydrocarbon (Ah) Responsiveness in Mouse Colonocytes and Caco-2 Human Colon Cancer Cells. *Sci. Rep*. 2017; 7: 10163.
42. Piper CJM & et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Contributes to the Transcriptional Program of IL-10 Producing Regulatory B Cells. *Cell Rep*. 2019; 29: 1878-1892.e7.
43. Manzella CR & et al. Serotonin Modulates AhR Activation by Interfering with CYP1A1-Mediated Clearance of AhR Ligands. Cell Physiol. *Biochem*. 2020; 54: 126-141.
44. Obata Y & et al. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature*, 2020; 578: 284-289.
45. Zapletal O & et al. Butyrate alters expression of cytochrome P450 1A1 and metabolism of benzoapyrene via its histone deacetylase activity in colon epithelial cell models. *Arch. Toxicol*. 2017; 91: 2135-2150.
46. Rosser EC & et al. Microbiota-DerivedMetabolites SuppressArthritis byAmplifyingAryl-Hydrocarbon Receptor Activation in Regulatory B Cells. *CellMetab*. 2020; 31: 837-851.e10.
47. Wang J & et al. Aryl hydrocarbon receptor/IL-22/Stat3 signaling pathway is involved in the modulation of intestinal mucosa antimicrobial molecules by commensal microbiota in

mice. *Innate Immun*. 2018; 24: 297-306.

48. Collins SL & Patterson AD. The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2020; 10(1): 19e32.
49. Un-Ho Jin & et al. Short Chain Fatty Acids Enhance Aryl Hydrocarbon (Ah) Responsiveness in Mouse Colonocytes and Caco-2 Human Colon Cancer Cells. *ScienTiFic REPortS*. 2017; 7: 10163. **DOI:** 10.1038/s41598-017-10824-x
50. Jin UH & et al. Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol. Pharmacol*. 2014; 85: 777-788.
51. Cheng Y & et al. Editor's Highlight: Microbial-Derived 1,4-Dihydroxy-2-naphthoic Acid and Related Compounds as Aryl Hydrocarbon Receptor Agonists/Antagonists: Structure-Activity Relationships and Receptor Modeling. *Toxicol. Sci*. 2017; 155: 458-473.
52. Metidji A & et al. The environmental sensor Ahr protects from inflammatory damage by maintaining intestinal stem cell homeostasis and barrier integrity. *Immunity*. 2018; 49(2): 353-362 e355.