

MİKROBİYOTA METABOLİTİ: KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ

Fatma Hümeysra YERLİKAYA¹

Öz

Bağırsak mikrobiyotası, bakterileri, mayaları, virüsleri ve parazitleri içeren bağırsak ekosisteminin temel bileşenlerinden biri olan ve mikroplara karşı bariyer etkisi, bağışıklığın şekillenmesi ve olgunlaşması, metabolik alımın düzenlenmesi ve besinlerin emilimi de dahil olmak üzere insan sağlığında önemli bir rol oynayan ekolojik bir topluluktur. Mikrobiyotanın insan sağlığını ve hastalıklarını etkilediği mekanizmalardan biri, mikrobiyotanın ya hastalığın gelişimiyle ilişkili zararlı metabolitler ya da hastalığa karşı koruma sağlayan faydalı metabolitler üretme kapasitesidir. Mikrobiyota metaboliti olan kısa zincirli yağ asitlerinin, incelenmesindeki son gelişmeler, bunların hem hücresel hem de moleküler düzeyde çeşitli sistemler üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmanın amacı kısa zincirli yağ asitlerinin insan vücudundaki çeşitli fizyolojik işlevleri üzerine bir değerlendirme yapmaktır.

Anahtar Kelimeler: Kısa zincirli yağ asitleri, mikrobiyota, bağırsak.

¹ Sorumlu Yazar: Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, Konya, Türkiye, fhumeysray@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4107-5389

Makale gönderim tarihi: 23.07.2024

Makale kabul tarihi: 06.12.2024

Künye Bilgisi: Yerlikaya, F.H. (2024). Mikrobiyota Metaboliti: Kısa Zincirli Yağ Asitleri. *Selçuk Sağlık Dergisi*, 5(3), 393 – 419.

<https://doi.org/10.70813/ssd.1521172>

Microbiota Metabolite: Short Chain Fatty Acids

Abstract

The gut microbiota is an ecological community that is one of the key components of the intestinal ecosystem, including bacteria, yeasts, viruses and parasites, and plays an important role in human health, including barrier action against microbes, shaping and maturation of immunity, regulation of metabolic uptake and absorption of nutrients. One of the mechanisms by which microbiota influence human health and disease is the capacity of microbiota to produce either harmful metabolites associated with the development of disease or beneficial metabolites that protect against disease. Recent advances in the study of short-chain fatty acids, a microbiota metabolite, have revealed their effects on various systems at both cellular and molecular levels. The aim of this study is to evaluate the various physiological functions of short-chain fatty acids in the human body.

Keywords: Short chain fatty acids, microbiota, gut.

GİRİŞ

İnsan bağırsağı mikrobiyotası, bakterileri, mayaları, virüsleri ve parazitleri içeren ve yaklaşık 100 trilyon mikroorganizma üreten ekolojik bir topluluktan oluşur (Fusco vd. 2023). Mikrobiyotanın en büyük kısmı kolonda bulunur ve mide ve ince bağırsakta bulunan daha küçük bir kısım ile birlikte bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılır (Ramos Meyers vd. 2022). Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak ekosisteminin temel bileşenlerinden biridir ve patojenlere karşı bariyer etkisi, bağışıklığın şekillenmesi ve olgunlaşması, metabolik alımın düzenlenmesi ve besinlerin emilimi de dahil olmak üzere insan sağlığında önemli bir rol oynar (Fusco vd. 2023).

Bağırsak mikrobiyotası “unutulmuş bir organ” olarak kabul edilmektedir. Geçtiğimiz on yılda, biriken kanıtlar bağırsak mikrobiyotası ile metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıkların gelişimi arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (Cheng vd. 2022). Mikrobiyotanın insan sağlığını ve hastalıklarını etkilediği mekanizmalardan biri, mikrobiyotanın ya hastalığın gelişimiyle ilişkili zararlı metabolitler ya da hastalığa karşı koruma sağlayan faydalı metabolitler üretme kapasitesidir. Diyet, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu ve metabolizmasını yönlendirerek, mikropların, diyet alımına bağlı olarak mikrobiyal metabolitler üretme kapasiteleri arasında bir bağlantı kurmasını sağlar (Koh vd. 2016).

Kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), asetat, propiyonat, bütirat, pentanoik (valerik) asit ve heksanoik (kaproik) asit içeren altı veya daha az karbon molekülü içeren doymuş yağ asitlerinin bir alt kümesidir. SCFA'ların, özellikle asetat, propiyonat ve bütiratın incelenmesindeki son gelişmeler, bunların hem hücre sel hem de moleküler düzeyde çeşitli sistemler üzerindeki etkilerini vurgulamıştır (Tan vd. 2014). SCFA esas olarak ince bağırsakta sindirim ve emilimden kaçan karbonhidratların sakkarolitik fermantasyonu yoluyla üretilir (Koh vd. 2016). Bağırsaktaki SCFA'lar, kolonositler için önemli bir enerji kaynağı olmanın yanı sıra, kolonik hareketliliği, kolonik kan akışını ve gastrointestinal pH'ı belirlemek de dahil olmak üzere, elektrolitlerin ve besinlerin alımını ve emilimini etkileyebilecek çeşitli fizyolojik işlevleri yerine getirir (Tan vd. 2014). Kolondaki SCFA'ların luminal konsantrasyonlarının ~100 mM olduğu tahmin edilmiş olmasına rağmen, farklı SCFA'ların kolonik epitel seviyesindeki kesin konsantrasyonu hala bilinmemektedir. Bunun nedeni kolonik epitel hücreleri tarafından hızlı emilmeleridir (Barrea vd. 2019). Yine de yapılan çalışmalardan

tahmini, SCFA'lar bağırsakta 20-140 mM arasında değiştiği; proksimal kolonda çok yüksek konsantrasyonlar (70-140 mM) ve distal kolonda (20-70 mM) ve distal ileumda (20-40 mM) nispeten düşük konsantrasyonlar da bulunduğu ifade edilmektedir (Cong vd. 2022).

Tipik olarak yağ ve sindirilebilir sakkaritler açısından yüksek bir Batı diyetinin sunduğu en büyük sorun, besinlerin çoğunlukla duodenumda emilmesi ve kolondaki bakteriler için çok az substrat bırakmasıdır (Tan vd. 2014). Mikrobiyom modülasyonunun en ilgili terapötik yollarından biri, insan sağlığı için gerekli olan mikrobiyal metabolitler olan SCFA seviyelerinin restorasyonunu içerir (Fusco vd. 2023). SCFA'ların sindirim sistemi dışındaki organlardaki rolüne ilişkin kanıtlar, SCFA'ları ve diğer monokarboksilik asitleri spesifik olarak bağlayan çok sayıda transmembran protein, reseptör ve taşıyıcının, nöronlar da dahil olmak üzere çok çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilmesinden kaynaklanmaktadır (González-Bosch vd. 2021).

1. LİF

Diyetteki değişiklikler bağırsak mikrobiyal bileşiminde ve çeşitliliğinde 2-3 gün kadar kısa bir sürede hızlı ve önemli değişikliklere yol açabilir, ancak bu değişiklikler bireyler arası geniş değişkenlik ile geçici olma eğilimindedir (Overby vd. 2021). Kompleks karbonhidratlar açısından zengin bitki bazlı diyetler, SCFA üreten bakterilerin bolluğunun artmasıyla ilişkilidir (May vd. 2023; Peng vd. 2017). Doymuş yağ, hayvansal ürünler ve basit şekerlerin daha fazla alımı ise fakültatif anaerobik bakterilerde artış ve SCFA'nın azalmasıyla ilişkilidir (Overby vd. 2021). Diyet lifleri büyük ölçüde bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilir. Bunun nedeni, karbonhidratların parçalanması için 260'tan fazla glikosid hidrolazı kodladıkları ve çeşitli karbonhidrat türlerini parçalayabilmeleridir. Halbuki, bir insanın sindirim için yalnızca 17 enzimi vardır, bu da insanın çeşitli diyet liflerini sindirmede zayıf olduğu anlamına gelir. Ayrıca, diyet lifinin etkili bir şekilde sindirilmesine yardımcı olacak, diyet lifinden elde edilen karbonhidratların tüketilmesinde 100 trilyondan fazla bakteri de görev alabilmektedir (Usuda vd. 2021).

Diyet lifleri çözümlü ve çözünmez lifler olarak ikiye ayrılır. Çözünmeyen lif, selüloz, hemiselüloz ve lignini içerir. Çözünür lif, buğday dekstrini, pektin, zamklar, β -glukan, psilyum ve fruktanların yanı sıra bazı hemiselülozları da kapsar. Genellikle çözünmeyen lifler bağırsak mikropları tarafından zayıf bir şekilde fermente edilir, ancak muhtemelen bağırsaktan

geçiş hızını arttırmaları ve dolayısıyla sindirilmemiş gıda maddesinin kolonik bakteriyel fermantasyonu için mevcut süreyi azaltırlar. Çözünür lifler ayrıca bakteriler tarafından metabolitler olarak SCFA'lara dönüştürülebilir, ancak bunların bir kısmı psilyum ve zamklar da dahil olmak üzere fermente edilemezler (Usuda vd. 2021).

Diyet lifi, kolondaki sakkarolitik bakteriler için en önemli substrattır. Lif kaynakları arasında meyveler, sebzeler, tahıllar, kimyasal, fiziksel ve/veya enzimatik olarak değiştirilmiş veya sentetik artı dirençli (sindirilmeyen) oligosakkaritler ve dirençli nişasta bulunur. Diyet lifi tanımlarının çoğu, lignin ve polisakkaritlere bağlı hücre duvarlarında bulunan maddeler gibi karbonhidrat olmayan diğer maddeleri de içerir (Campos-Perez vd. 2021). SCFA'ya ek olarak diyet lifi çok sayıda fenolik bileşik ve karotenoidler gibi diğer ikincil bitki metabolitleri ile ilişkili olduğundan üst gastrointestinal sistemdeki antioksidanlar için bir araç görevi görür. Özellikle fenolik bileşikler de aynı şekilde bağırsak mikrobiyotası tarafından biyoaktif metabolitlere dönüştürülebilir ve bu gıda türevli bileşikler arasında sinerji mevcut olabilir, bu da bunların önemini daha da vurgular (Ramos Meyers vd. 2022).

2. SAĞLIKLI BAĞIRSAK GÖSTERGESİ OLARAK SCFA

Bağırsak yolu, zararlı moleküllerin mukozal dokuya ve ardından sistemik dolaşıma girmesini engelleyen bir sınırdır. Bağırsak geçirgenliği bağırsak bariyer bütünlüğünün bir göstergesidir. Bağırsak geçirgenliğinin yalnızca bağırsak iltihaplı hastalıklarında değil, aynı zamanda diyabet, kronik böbrek fonksiyon bozukluğu, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklarda da arttığı gösterilmiştir. Son araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının, metabolitleri, özellikle de geçirgen bağırsağı tetikleyebilen SCFA ve lipopolisakkaritler aracılığıyla bağırsak ve sistemik sağlık koşullarını etkilediğini ortaya çıkarmıştır. Sızdıran bağırsağın etiyolojisi hala bilinmemektedir; ancak son araştırmalar bağırsak geçirgenliğini modüle edebilen eksojen faktörler olduğunu ifade etmektedir. Besinler, bilimsel araştırmaların sıcak bir konusu olarak aktif olarak araştırılan bağırsak sağlığı ve geçirgenliği ile yakından ilişkilidir (Usuda vd. 2021).

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlar, 'sağlıklı' bir bağırsak mikrobiyotasının özelliklerinin arasında daha fazla çeşitlilik ve mikrobiyal zenginlik, SCFA üreten bakterilerin daha fazla bolluğu ve işlevselliği ve nispeten istikrarlı bir bağırsak topluluğu içerdiğini ileri sürmektedir (Overby vd. 2021). Hem ortakçı hem de patojenik bakteriler, konakçı epitel

hücrelerini kolonize etmek ve bağırsak boyunca çoğalmak için benzer ekolojik nişlere ihtiyaç duyar. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası, gelen patojenleri rekabetçi bir şekilde dışlayabilir (Hammami vd. 2013). Kommensal bakteriler, patojenler de dahil olmak üzere komşu bakteri türlerinin yapışmasını, çoğalmasını, hayatta kalmasını ve kolonizasyonunu engelleyen belirli antimikrobiyaller üretir. Örneğin, *Escherichia coli* tarafından üretilen bağırsak bakteriyosinleri ve *Bacillus Cereus* tarafından salgılanan enterotoksinler, patojenik *Escherichia coli* ve gıda kaynaklı patojenik *Bacillus*'un kolonizasyon alanını doğrudan bloke edebilir. Ayrıca *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*, SCFA'ları/PUFA'ları üretilip salgılayarak ve yerel bağırsak ortamını asitlendirerek patojenik enterohemorajik *Escherichia coli* dahil olmak üzere çeşitli bağırsak patojenlerinin büyümesini engeller. Ayrıca, ortak bağırsak bakteri florası ve enterik bakteriyel patojenler belirli beslenme gereksinimlerini paylaşırlar ve bu nedenle yerli mikrobiyal topluluk, rakip besinler yoluyla patojen kolonizasyonunu ve enfeksiyonu sınırlamada kritik bir rol oynar. Örneğin, komensal *Escherichia coli*, gerekli amino asitlerin ve organik asitlerin aslan payını tüketerek, bu kaynaklar için patojenik *Escherichia coli* istilacılarını geride bırakır ve bu da yabancı patojenin aç kalmasına ve ölümüne yol açar (Peng vd. 2017).

SCFA'ların üretimi esasen bağırsak bakterileri tarafından gerçekleştirilen biyokimyasal bir işlemdir, doğal olarak bağırsağın homeostazisini yansıtabilir. SCFA üreten taksonlar genellikle ortak, faydalı bakterilerdir ve SCFA üretiminin ötesinde bağırsak bariyeri ve bağışıklık üzerinde doğrudan olumlu etkiye sahiptir. Ayrıca mukus kolon tabakası da SCFA'lardan olumlu yönde etkilenen başka bir argümandır (Fusco vd. 2023). Mukus tabakaları ve epitel bağırsak bariyerinin en önemli ve ana yapılarıdır. Kalın bağırsağın mukus tabakası iki alt katmandan oluşmaktadır. Bakteri ve bakteri kaynaklı moleküllerin bol olduğu dış tabaka kalın ve gevşektir. Kommensal bakteri türlerinin çoğu dış katmanda büyür ve koloniler oluşturur; öyle ki, sağlıklı koşullar altında patojenik bakteriler, komensal bakterilerin bu bölgesin de aşırı büyüyemez veya istila edemez. İç katman sağlamdır, yapışkandır ve oldukça az sayıda bakteri barındırır. Bu katman bakteri ve epitel arasında bir sınır görevi görür. İnce bağırsakta mukus tabakası tek ve akışkandır ve bol miktarda antimikrobiyal madde içerir (Usuda vd. 2021).

Mukus bariyerinin sağlığı, konakçı-mikrobiyota ve takson içi mikrobiyom çapraz konuşmasının bir sonucu olarak düşünülebilir ve bu etkileşimler aynı zamanda SCFA'ların

üretimini de etkiler. Örnek olarak, çapraz beslenme olgusu, mukusta bulunan karbonhidratları bir enerji kaynağı olarak kullanabilen *Akkermansia Muciniphila* gibi taksonların bağırsak mikro ortamında oligosakkaritler ve asetat salmasına ve diğer bakterileri beslemesine olanak tanır. Bu moleküller daha sonra *Eubacterium Hallii* gibi bakteriler tarafından yakalanır ve bu bakteriler daha sonra propiyonat, bütirat ve B₁₂ vitamini üretebilir, bunlar lümen içinde salınır ve kolonositler üzerinde trofik etkiler gösterebilir (Fusco vd. 2023). SCFA'lar, özellikle de bütirat, bağırsak goblet hücreleri tarafından üretilen mukusun hem kalitesini hem de miktarını etkileyebilir. SCFA'lar tarafından mukus üretiminin indüklenmesi, mûsin 2'yi kodlayan bir gen olan MUC2 ekspresyonunun ölçülmesiyle değerlendirilebilir. Bütirat, mukus tabakasını zenginleştirerek sülfatlama, asetilasyon ve sialilasyon süreçlerini iyileştirebilir ve bağırsak bakterileri tarafından farklı metabolik yollar için substrat olarak kullanılacak farklı türde mûsinler oluşturabilir. Sialilasyon, mukus homeostazisinde önemli bir rol oynar ve kusurları inflamatuvar hastalıklarla bağlantılıdır. Ayrıca bütirat, *Bifidobakterilerin* epitel bariyerine yapışmasını destekleyerek *Escherichia coli* gibi potansiyel olarak patojenik türlerin yapışmasını azaltır (Fusco vd. 2023).

Yapılan çalışmalarda asetatin bağırsak epitel hücrelerinde NLRP3 aracılığı ile inflamatuvarı doğrudan aktive ettiği, bunun da IL-18'in salınmasına yol açtığı ve bunun da IL-18 reseptörünün aktivasyonu ile bağırsak bariyer bütünlüğünü desteklediğini göstermektedir. Bununla birlikte, IL-18'in tüm vücutta genetik olarak yok edilmesi veya IL-18 reseptörünün bloke edilmesi, farelerde koliti tetikleyen kimyasallara karşı duyarlılığı artırır; bu, asetatin, NLRP3 sinyallemesi ve ardından IL-18 üretimi yoluyla epitelyal bariyerin korunmasına katkıda bulunduğunu düşündürür (Nowarski 2015). Propiyonat ayrıca farelerde kolon dokusunda ZO-1, okludin ve E-cadherin ekspresyonlarının azaltılması ile bağırsak geçirgenliğini azaltabilmektedir. Bu bulgularla birlikte SFCA'lar bağırsak bariyerinin korunmasında anahtar faktör olarak kabul edilmektedir (Usuda vd. 2021).

3. SCFA ÜRETİM MEKANİZMASI

SCFA üretimine katkıda bulunan en önemli faktörler mikrobiyotanın türü ve işlevidir. Yapılan bir çalışmada *Prevotella* ve *Xylanibacter* gibi *Bacteroidetes* türleri taşıyan kırsal Afrikalı çocukların kırsal Avrupalı çocuklara kıyasla SCFA üretme kapasitesinin arttığı rapor edilmiştir (Campos-Perez vd. 2021). Bununla birlikte, daha fazla SCFA üreten türler

Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Bifidobacterium, Eubacterium Rectale, Eubacterium Hallii, Faecalibacterium Prausnitzii ve *Ruminococcus Bromii*'dir (Campos-Perez vd. 2021). Kapsamlı olarak incelenen bu SCFA üreten bakterilerin çoğu, klinik öncesi ve insan çalışmalarında probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus, Bifidobacterium* ve *Clostridium* olmak üzere üç cinse aittir (Cheng vd. 2022).

Liflerden SCFA'ların üretiminde yer alan süreç, çok sayıda bakteri türünde aktif olan karmaşık enzimatik yolları içerir (Tan vd. 2014). Asetat, bağırsak mikrobiyotası tarafından en yüksek konsantrasyonda üretilir. Asetat üretimi, asetojenik lifler (inülin, galakto-ligosakkaritler, vb.) olarak tanımlanan substratları gerektirir. Bu lifler daha sonra iki olası yola girebilir: asetogenez veya karbon fiksasyon yolu. Asetogenez, hem H₂ hem de CO₂ kullanabilen homoasetojenik bakterilerin aracılık ettiği asetat üretimidir; karbon sabitleme yolu ise doğrudan CO₂'den asetat üretir (Fusco vd. 2023).

Propiyonat bazı *Firmicutes, Bacteroidetes* ve *Verrucomicrobia*, özellikle *Akkermansia Muciniphila* tarafından üretilir. Propiyonat, karbonhidratların fermantasyonundan üç şekilde oluşturulabilir. Süksinat yolu heksozları ve pentozları işler (B₁₂ vitamini sayesinde süksinil-CoA'yı propiyonata dönüştüren bir yol aracılığıyla), akrilat yolu ise laktatı propiyonata dönüştürür ve propandiol yolu aracılığıyla deoksi şekerleri (örn. fukoz ve ramnoz) işler. Süksinat yolunu kullanan bakteriler çoğunlukla *Phascolarctobacterium Succinatutens* veya *Veillonella* spp. gibi *Bacteroidetes (Prevotella* spp.) ve *Negativicutes* sınıflarına aittir. Akrilat yolu durumunda en iyi çalışılan bakteriler *Coprococcus* spp.'dir. *Lachnospiraceae* familyasına aittir. Çarpıcı bir şekilde, bu cinsin bazı üyeleri, kullanılan başlangıçtaki substrata bağlı olarak propiyonata ek olarak bütirat da üretebilmektedir. Son olarak, yine *Lachnospiraceae* familyasına ait olan *Roseburia Inilivorans* ve *Blautia* türlerinde propandiol bağımlı metabolik yollar gözlemlenmiştir.

Diğer kısa zincirli yağ asitlerine göre Bütirat daha düşük konsantrasyonlarda üretilir ve öncelikle *Firmicutes* tarafından üretilir Asetat ve propionatın çoğu dolaşıma emilirken, bütirat bağırsak epitel hücreleri için birincil enerji kaynağıdır (Fabiano vd. 2023). Bütirat, iki asetil-CoA molekülünün asetoasetil-CoA oluşturmak üzere yoğunlaşmasından kaynaklanır ve bu daha sonra yavaş yavaş bütiril-CoA'ya indirgenir. Butiril-CoA daha sonra bütiril-CoA:asetat CoA-transferaz veya fosfotransbütirilaz ve bütirat kinaz yoluyla bütirata dönüştürülür (Fusco vd. 2023).

SCFA'lar kolonda fermantasyon yoluyla üretilse de, bağırsak dışındaki kaynakların dolaşımdaki SCFA'lara katkısı ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Çok sayıda rapor, hücrel metabolizmanın, özellikle de yağ asidi oksidasyonunun (aynı zamanda amino asit ve glikoz metabolizmasının) da SCFA'lar üretebileceğini göstermektedir. Örneğin, ketogenez veya açlık gibi glikoz metabolizmasının azaldığı metabolik durumlarda, keton cisimleri önemli bir enerji kaynağıdır. Bu keton cisimleri, yağ asidi oksidasyonu sırasında hepatik asetil-CoA üretimi yoluyla üretilir. Keton ve asetil-CoA seviyelerinin yanı sıra, yağ asidi oksidasyonu sırasında hepatik asetat seviyeleri de artar ve yukarıdaki durumlarda asetatin yakıt kaynağı olarak kullanılmasıyla dolaşımdaki asetat seviyeleri artar. Oruç tutmanın karaciğerdeki asetat üretimini arttırmasına rağmen dolaşımdaki diğer SCFA'lar üzerindeki etkisi açık değildir. Bağırsakta meydana gelen SCFA üretimine genellikle SCFA'ların eksojen kaynağı olarak atıfta bulunulur ve hücrel metabolizma sırasında üretilen SCFA'leri, endojen kaynak olarak adlandırılır (Layden vd. 2013).

4. SCFA ÜRETİMİ İÇİN SUBSTRATLAR

Sindirilmeyen sakkaritler, SCFA üretimine yol açan ana substratlardır. Polisakkaritler üç kategoriye ayrılır: nişasta, nişasta benzeri ve nişasta olmayan polisakkaritler. Amiloz gibi nişasta ve glikojen gibi nişasta benzeri polisakkaritler, α 1-4 ve α 1-6 glikosidik bağlarla bağlanan glikoz polimerlerinden oluşur. Bu bağlar tükürük, pankreas ve bağırsak enzimleri tarafından parçalanır ve böylece memeliler tarafından sindirilebilir. Sağlıklı koşullar altında nişasta ve nişasta benzeri polisakkaritler ince bağırsakta tamamen sindirilerek glikoz elde edilir (Tan vd. 2014). İnce bağırsakta sindirilmemiş veya kısmen sindirilmiş polisakkaritler, spesifik kolonik anaerobik bakteriler tarafından fermantasyon sürecine tabi tutularak gaz ve ısıya ek olarak SCFA'ların salınmasına neden olabilir. Bu polisakkaritlere fermente edilebilir polisakkaritler adı verilir ve nişasta olmayan polisakkaritler veya diyet lifleri ve dirençli nişasta olarak alt sınıflandırılır (Tan vd. 2014).

Çözünürlük derecelerine bağlı olarak lifler, çözünmeyen veya çözünebilen lifler olarak alt sınıflara ayrılır. Selüloz ve lignin çözünmeyen liflere örnektir; suda jel oluşturan pektin maddeleri veya zamklar ise çözünür liflere örnektir. Çözünmeyen lifler oldukça fermente edilebilir ve bu nedenle kolonda daha fazla miktarlarda SCFA üretirken, çözünür lifler oldukça düşük fermente edilebilirliğe sahiptir ancak dışkı hacmini artırır ve kolonik geçiş süresini

azaltır. Galaktooligosakkaritler, fruktooligosakkaritler, mannanoligosakkaritler ve kitooligosakkaritler gibi oligosakkaritler de SCFA'lar için substratlardır. Daha az ölçüde, izobutirat ve izovalerat gibi bazı SCFA'lar, dallı zincirli amino asitler valin, lösin ve izolösinin katabolizması sırasında üretilir ve laktat veya etanol gibi mikrobiyotadaki fermantasyon ara maddesi de SCFA'ya metabolize edilebilir (Tan vd. 2014).

5. SCFA'NIN KOLONOSİTLER TARAFINDAN EMİLİMİ, TAŞINMASI VE DAĞITIMI

SCFA, kolonositler tarafından hızlı bir şekilde metabolize edilir ve ana solunum yakıtlarıdır ve ince bağırsak ve kolon için trofiktir. Oksidasyonları, kolonositlerin enerji ihtiyacının büyük bir bölümünü karşılar ve glikozun enerjisini bastırır ve piruvatı yedekler. Üç ana SCFA'dan bütirat, glikoz ve glutamin gibi rakip substratlar mevcut olduğunda bile ana bağırsak yakıtıdır. Bir oksidasyon hiyerarşisi vardır; bütirat, proksimal kolonda distal kolondan daha fazla oksitlenir (Topping vd. 2001). Nispeten kısa karbon zinciri uzunlukları nedeniyle, hem diyet hem de bağırsak mikrobiyotasından türetilen SCFA'ların emilmesi için miselizasyona veya hücrelerin içine girdikten sonra yeniden esterleşmeye ihtiyacı yoktur (Overby vd. 2021). Emilim, SCFA-hidronasyon durumuna bağlı olarak kolondaki çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. SCFA'ların konsantrasyonu bağırsağın uzunluğu boyunca değişiklik gösterir; en yüksek seviyeler çekum ve proksimal kolonda görülürken, distal kolona doğru azalır (Koh vd. 2016).

Protonlanmış yani iyonik olmayan SCFA formları, kimyasal bir gradyan boyunca basit difüzyon ile kolon epitelinden emilir. Ancak çoğu SCFA iyonize halde bulunur ve alınabilmeleri için özel taşıyıcılar gerektirir (Tan vd. 2014). Bu taşıyıcılar, hücre yüzeyine translokasyon için yardımcı bir şaperon proteini olan CD147'yi gerektiren monokarboksilat taşıyıcıları (MCT1 ve MCT4) ve sodyum-bağlı-MCT'leri (SMCT1 ve SMCT2) içerir. MCT1, SMCT1 ve SMCT2 taşıyıcıları bağırsak epitelinin apikal membranlarında eksprese edilirken, MCT1 ve MCT4 bazolateral olarak eksprese edilir (Fusco vd. 2023). Hem MCT-1 hem de SMCT-1, kolonositlerde ve ayrıca ince bağırsak ve çekum dahil olmak üzere tüm gastrointestinal sistem boyunca yüksek düzeyde eksprese edilir. Ek olarak, MCT-1'in lenfositler üzerinde de yüksek düzeyde eksprese edilmesi, bu hücrelerin hücre içi SCFA alımının önemini ortaya koymaktadır. Ek olarak SMCT-1 böbrek ve tiroid bezinde de eksprese

edilir. SMCT-1, SCFA'ları bütirat > propiyonat > asetat afinite sırasına göre bağlar (Tan vd. 2014).

Taşıyıcı ekspresyonu, SCFA'lar ve inflamasyon tarafından düzenlenir ve SCFA alımı, obezite ve belirli hastalık durumlarında değişebilir. SCFA'ların çoğunluğu bağırsağın yakınında üretilip kullanılırken, propiyonat ve asetatın küçük bir kısmı karaciğere ulaşır ve burada enerji üreten trikarboksilik asit döngüsü için substrat olarak kullanılabilir ve glikoz üretmek için verimli bir şekilde metabolize edilir (Tan vd. 2014). Emilimden sonra, SCFA'lar karaciğere giderken doğrudan portal damara alınır; burada bir enerji kaynağı olarak kullanılabilirler gibi sinyal molekülleri olarak da işlev görebilirler. Kalan SCFA'nın vücuttan atılımı dışkıda, idrarda ve nefeste gerçekleşir. Hızlı ve etkili splanich ekstraksiyonunun bir sonucu olarak, nispeten az sayıda SCFA dolaşıma girer, bu özellikle bütirat için geçerlidir. Kolon epitel hücrelerin enerji ihtiyacının yaklaşık %70-90'ını karşıladıktan sonra, bütiratın karaciğer tarafından filtrelenmesi %100'e kadar çıkar ve sistemik dolaşıma çok az ulaşır. Buna rağmen, dolaşımdaki SCFA'ların hala kardiyometabolik sağlıkta bir miktar rol oynadığı gösterilmiştir, bu da konsantrasyona ve reseptöre bağımlı etkilerini düşündürmektedir. Ayrıca, kanıtlar bireysel SCFA'ların potansiyel olarak karşıt veya sinerjistik aktiviteye sahip farklı etkilerini göstermektedir (Overby vd. 2021). SCFA'nın %5'ten azı, kalın bağırsak boyunca konsantrasyonlardaki büyük düşüşten sorumlu olan kolonik alım nedeniyle dışkıda görülür (Topping vd. 2001). Propiyonat karaciğerde metabolize edilir ve bu nedenle periferde yalnızca düşük konsantrasyonda bulunur. Asetat ise periferik dolaşımda en bol bulunan SCFA olarak kalır. Ayrıca asetat, kan-beyin bariyerini geçebilir ve merkezi bir homeostatik mekanizma yoluyla iştahı azaltabilir. Propiyonat ve bütirat, periferdeki düşük konsantrasyona rağmen hormonal ve sinir sistemlerini aktive ederek dolaylı olarak periferik organları etkiler (Koh vd. 2016).

6. G-PROTEİNİNE BAĞLI RESEPTÖRLER

G-proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler), çeşitli sinyal olaylarını düzenleyen otokrin, parakrin ve endokrin etkilere aracılık etmede önemli olan, yedi transmembran alandan oluşan, memelilerdeki en büyük reseptör ailesidir (Layden vd. 2013). Bu reseptörler in vivo olarak hemen hemen tüm hücreler fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesine katılırlar (J. Fernandes 2012). GPCR'ler hücre dışı ortamdaki hormonlar, nörotransmitterler, kemokinler, şekerler ve

lipitler gibi kimyasallara bağlanabilirler (Zhang vd. 2023). Serbest yağ asidi reseptörleri (FFAR'lar), birçok farklı hücrenin (nöronlar, kolonositler, pankreas hücreleri, nötrofiller, adipositler, enteroendokrin hücreler, vb.) yüzeyinde yer alan G-proteinine bağlı transmembran reseptörlerdir. FFAR'lar farklı karbon zincir uzunluklarına sahip serbest yağ asitleri tarafından aktive edilirler. Fizyolojik koşullar altında birden fazla serbest yağ asiti aynı reseptörü aktive edebilirken, bir serbest yağ asiti birden fazla FFAR'ı aktive edebilir. Aslında SCFA'lar, FFAR2/GPR43 ve FFAR3/GPR41'in ligandlarıdır, ancak ilki tercihen C3:0-C6:0 ve ikincisi C2:0-C4:0 tarafından etkinleştirilir. Özellikle, uzun zincirli yağ asitleri hem FFAR1/GPR40'ı hem de FFAR4'ü (GPR120) aktive ederken, orta zincirli yağ asitleri de FFAR1/GPR40'ı aktive edebilir. Ek olarak birçok serbest yağ asiti, propiyonik (Olf78), bütirik (GPR109A) ve kaprik ve laurik asitler (GPR84) gibi spesifik reseptörleri de aktive edebilir (González-Bosch vd. 2021). SCFA'ya duyarlı reseptörler, bağışıklık hücreleri, yağ dokusu, kalp dokusu, iskelet kası ve nöronlar dahil olmak üzere vücuttaki birçok hücre tipinde eksprese edilir. Bu nedenle, SCFA'lar, özellikle propiyonat ve asetat, konakçıda metabolizma, hücre farklılaşması ve çoğalması, gen regülasyonu, protein metilasyonu ve fosforilasyonu içeren geniş etki potansiyeline sahiptir (Fabiano vd. 2023).

7.1. GPR43

Serbest yağ asidi reseptörü 2 (FFA2/FFAR2) olarak da bilinen GPR43, propiyonat, bütirat, kaproat ve valerat dahil geniş bir SCFA yelpazesini tanıır. Propiyonat'ın GPR43'ün en güçlü aktivatörü olduğu bildirilirken, asetat en seçici olanıdır. GPR43 ekspresyonu, hem bağışıklık hem de sinir sistemi hücreleri de dahil olmak üzere tüm gastrointestinal sistem boyunca tanımlanmıştır. Bağırsak kanalında GPR43, ince ve kalın bağırsaktaki kolonositler ve enterositlerin yanı sıra ileum ve kolonun endokrin L hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilir (Tan vd. 2014). Bağırsıklık sisteminde, GPR43'ün eozinofiller, bazofiller, nötrofiller, monositler, dendritik hücreler ve mukozal mast hücrelerinde eksprese edilmesi, SCFA'ların bağışıklık tepkilerinde geniş bir rol oynadığını düşündürmektedir. Kemik iliği ve dalak gibi fare hemopoietik dokularında yüksek düzeyde eksprese edilmesi, GPR43'ün bağışıklık hücrelerinin gelişimini veya farklılaşmasını modüle etmedeki potansiyel rolünü ortaya koymaktadır (Tan vd. 2014).

GPR43 eksikliği olan fareler, normal beslenme koşulları altında obez hale gelirken, yağ dokusunda spesifik olarak GPR43 eksprese eden fareler, yüksek yağlı diyet ile beslendiklerinde bile kilo almayabilmektedirler (Zhang vd. 2023). SCFA aracılı GPR43 aktivasyonu, adipoz hücrelerde insülin sinyallerini inhibe eder, böylece adipoz dokuda yağ birikimini engeller ve diğer dokularda lipid ve glukoz metabolizmasını teşvik eder. Bu bulgular, GPR43'ün diyet kaynaklı enerjinin bir sensörü olduğunu, dolayısıyla enerji kullanımını kontrol ettiğini ve metabolik dengeyi koruduğunu göstermektedir (Zhang vd. 2023). GPR43'ün nötrofillerin göç davranışını düzenlemek için çok önemli olduğu ve hem akut hem de kronik inflamasyon koşullarında anti-inflamatuar yanıtın oluşturulması için gerekli olduğu da bildirilmiştir (Priyadarshini vd. 2018). GPR43 aktivasyonunun, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2'yi (ERK1/2) fosforile ettiği, Ca^{2+} seviyelerini arttırdığı ve mitojenle aktifleşen protein kinazı aktive ettiği gösterilmiştir (Abdalkareem Jasim vd. 2022). Yapılan bir çalışmada GPR43, insanlarda normal kolon dokusuyla karşılaştırıldığında kolorektal adenokarsinom dokularında ekspresyonu belirgin şekilde azalmış veya tamamen yok olmuş bulunmuştur (Priyadarshini vd. 2018).

7.1.2. GPR41

GPR43 ile aynı zamanda tanımlanan, serbest yağ asidi reseptörü 3 (FFA3/FFAR3) olarak da bilinen GPR41, asetat ve propiyonat ve daha az derecede bütirat için bir reseptördür. GPR43 gibi, aynı zamanda kaproat ve valerat dahil diğer SCFA'ları da az derecede olsa da tanır. GPR41 kolon düz kasında eksprese edilir (Tan vd. 2014). SCFA'lar, sempatik ganglion üzerinde hareket ederek GPR41 aktivasyonu yoluyla sempatik aktivasyonu uyarır. Bu etki, açlık koşullarında keton cisimleri tarafından ortadan kaldırılır. Bu sonuçlara dayanarak GPR41 agonistleri potansiyel antiobezite terapötikleri olarak kullanılabilir (Tan vd. 2014). Ayrıca, yağ dokusunda GPR41'in ekspresyonu ve SCFA'lar tarafından aktive edildiğinde anoreksijenik hormon leptinin salınımını indükleme potansiyeli, GPR41'in vücut ağırlığı üzerindeki faydalı etkilerini doğrulamaktadır (Tan vd. 2014).

Propionatın alerjik inflamasyon üzerindeki etkisi GPR41'e bağlıdır. GPR41'in propiyonik asit tedavisi ile aktivasyonu, farelerde kemik iliği hematopoietik fonksiyonunda değişikliklere yol açar; bu değişiklikler, makrofajların ve dendritik hücre öncüllerinin artan üretimi ve ardından akciğerlerin bağışıklık ortamını şekillendiren yüksek derecede fagositik dendritik hücrelerin

akciğerlere implantasyonu ile karakterize edilir. Alerjik inflamasyonun şiddetini etkiler. Ek olarak SCFA'lar, insan CD4+T ve doğal lenfoid hücreler tarafından GPR41 yoluyla IL-22 üretimini teşvik eder, böylece bağırsak yolunu iltihaplanmadan korur ve bağırsak homeostazisini korur. Bu nedenle, bir SCFA reseptörü olarak GPR41, bağışıklık, inflamatuvar, metabolik ve diğer hastalıklarda önemli bir rol oynar (Zhang vd. 2023). GPR41'in diğer bir değişkeni, fare ve insan sempatik sinir sisteminde de eksprese edilmesi ve kısmen bağırsak-beyin eksenine iletişimine aracılık edebilmesidir. Örneğin, bir çalışma bağırsak-beyin eksenine ile GPR41'in, glukoneojenik enzimlerin ekspresyonunu artırarak farelerde bağırsak glukoneogenezini artırdığını göstermiştir (Priyadarshini vd. 2018).

7.1.3. GPR109A

Niasin reseptörü 1 olarak da bilinen GPR109A, yüksek afiniteli bir niasin (Vitamin B3) reseptörüdür ve yalnızca insanlarda ifade edilen düşük afiniteli analogu GPR109B ile ilişkilidir. Niasin, GPR109A'nın birincil ligandı olmasına rağmen, niasinin fizyolojik konsantrasyonları, reseptörü aktive etmek için gereken eşiğe ulaşmaz. Ancak bütirat, GPR109A'yı milimolar konsantrasyondan düşük afiniteyle bağlama kabiliyetine sahip uygun bir aday ligandır. GPR109A transkripti adipositlerde yüksek düzeyde eksprese edilir ancak yaşla birlikte azalır. GPR109A daha az bir ölçüde dermal dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerinde de eksprese edilir. Adipositlerde GPR109A'nın aktivasyonunun lipolizi baskıladığı ve plazma içermeyen yağ asidi seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. GPR109A'nın bağışıklık tepkileri ve bağırsak homeostazisindeki rolü henüz bildirilmemiştir (Tan vd. 2014).

GPR109A'nın immün hücrelere ve yağ dokusuna ek olarak, pankreas β hücrelerinde de eksprese edildiği gösterilmiştir. GPR109A aynı zamanda insan mikrovasküler endotel hücrelerinde ve mikroglial hücrelerde (Fu 2012; Fu 2015) de eksprese edilir. Retina epitel hücrelerinde diyabetik retinopatide antiinflamatuvar rolü olabildiği ifade edilmektedir (Gambhir 2012). GPR109A ayrıca kolon ve bağırsak epitel hücrelerinin lümen bakan apikal membranında da eksprese edilir ve bütirat tarafından aktive edilir (Priyadarshini vd. 2018). GPR109A'nın beyindeki, özellikle de rostral ventrolateral medulladaki ekspresyonu nedeniyle kan basıncı regülasyonunda da rol oynadığı da gösterilmiştir (Rezq 2016). Ek olarak, GPR109A meme dokusunda eksprese edilir (Elangovan 2014). Birlikte ele alındığında,

GPR109A çeşitli organlarda eksprese edilir ve bir dizi metabolik tepkiye katkıda bulunduğu görülmektedir (Priyadarshini vd. 2018).

8. SİNYAL MOLEKÜLLERİ OLARAK SCFA'LAR

SCFA'ların iki ana sinyal mekanizmasına dayalı olarak biyolojik tepkiler üzerinde etkileri vardır. Birincisi, histon deasetilazların, propiyonat ve bütiratın özelliği olan doğrudan inhibisyon yoluyla gen ekspresyonunu etkilemesidir. İkincisi, GPR109A, GPR41 ve GPR43 dahil olmak üzere GPCR'ler yoluyla sinyalleme içerir (Aoyama, 2010). Esas olarak histon 3 ve 4'ün N-terminal kuyruklarındaki lizin kalıntılarının epsilon amino gruplarında meydana gelen histon asetilasyonunun, gen transkripsiyonunu teşvik etmek için transkripsiyonel mekanizmanın erişilebilirliğini arttırdığı düşünülmektedir. Asetil grupları, histon asetiltransferazlar tarafından histon kuyruklarına eklenir ve histon deasetilazlar tarafından çıkarılır. SCFA'nın histon deasetilazları engellemesinin ardındaki kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, SCFA'lar ya taşıyıcılar yoluyla hücrelere girerek doğrudan histon deasetilazlar üzerinde ya da dolaylı olarak GPCR'lerin aktivasyonu yoluyla etki ediyor olabilmektedir. SMCT-1 gibi taşıyıcılar iyi adaylar olabilir (Tan vd., 2014). Histon deasetilaz inhibitörleri kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar veya immün baskılayıcı fonksiyonları da rapor edilmiştir. Bütirat ve daha az ölçüde propiyonat'ın histon deasetilaz inhibitörleri olarak görev yaptığı bilinmektedir; bu nedenle SCFA'lar, kanser ve bağışıklık homeostazisinin modülatörleri olarak görev yapabilmektedir (Koh vd., 2016).

9. SCFA'NİN ANTI-İNFLAMATUAR VE BAĞIŞIKLIK FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

SCFA'nın bağışıklık sistemini ve inflamatuvar tepkiyi düzenlemede rol oynadığının keşfedilmesiyle son zamanlarda heyecan verici bir araştırma alanı ortaya çıkmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, bütiratın makrofajlarda nükleer faktör kappa β (NF- κ B) aktivasyonunu ve akut miyeloid lösemide histon deasetilasyonunu inhibe ettiğini göstererek, bütiratın bağışıklık düzenlemesindeki potansiyel rolünü ortaya koymuştur (Koh vd., 2016). Bu çalışmalara ilave yapılan çalışmalar ile de sadece bütiratın değil aynı zamanda diğer SCFA'ların da anti-inflamatuvar etkileri kısmen HDAC inhibisyonu yolu ile elde ettikleri bildirilmiştir. Özellikle bütirat, NF- κ B'nin aktivasyonunun azalmasına ilave iNOS'un

inhibisyonu ve NO'nun azaltılması ile bağırsak makrofajlarındaki bağışıklık tepkilerini modüle edebilmektedir (Abdalkareem Jasim vd., 2022 ; González-Bosch vd., 2021). NF- κ B, bağışıklık ve inflamatuvar tepkiler de dahil olmak üzere çok sayıda normal hücrel sürecin kontrolünde rol oynayan bir ökaryotik transkripsiyon faktörüdür. Histon deasetilasyon inhibisyonu, spesifik inflamatuvar sinyal yollarının yanı sıra epigenetik mekanizmalarda da rol oynar (Koh vd., 2016). SCFA'lar, immün hücre kemotaksisini, reaktif oksijen türlerinin salınımını ve sitokin salınımını modüle ederek anti-inflamatuvar fonksiyonlar ortaya çıkarabilmektedirler. Butirat, insan monositlerinde IL-12'nin inhibisyonu ve IL-10 üretimini artırmak ile anti-inflamatuvar etkiler de ortaya çıkarır, proinflamatuvar moleküller TNF α ve IL-1 β üretimini de baskılayabilmektedir (Tan vd., 2014).

Yapılan çalışmalarda, GPR109A sinyalleşmesinin kolonik makrofajlarda ve dendritik hücrelerde anti-inflamatuvar özellikleri desteklediği ve bunların Treg hücrelerinin ve IL-10 üreten T hücrelerinin farklılaşmasını tetiklemesine izin verdiği ifade edilmektedir. Ayrıca, GPR109A'nın bağırsak homeostazisine ve kolitten korunmaya katkıda bulunarak, bütiratın aracılık ettiği kolonik epitelyumda IL-18'in indüksiyonu için gerekli olduğu da bildirilmiştir (Singh .,2014). SCFA'lar doğrudan ve dolaylı olarak IgA ve IgG antikor yanıtlarını artırabilirler. SCFA'ların dendritik hücelere bağlanmasıyla GPR43'ün retinoik asit üretimini de artırabilmesi, bu durumun da B hücreleri tarafından IgA üretimini indüklediği bulunmuştur (Wu, 2017; Campos-Perez vd., 2021).

SCFA'lar bağışıklık hücrelerinin metabolik sürecini etkileyebilir. Bu bağlamda, bütirat, artan 5'-adenozin monofosfat (AMP) içeriği ve Thr172'de (AMP)- ile aktive edilmiş protein kinaz fosforilasyonu ve otofajinin ana düzenleyicisi olan mTOR'un inhibisyonu ile ilişkili olarak lipopolisakkarit ile uyarılmış makrofajlarda glikolizi azaltabilir. Valerat, B hücreleri ve Th17 hücre lenfositlerinde glikoliz hızını ve piruvat oksidasyonunu artırabilir, böylece IL-10 üretiminin artmasına neden olabilir (Luu, 2019). Akut enfeksiyon sırasında artan asetat, in vitro ve in vivo hafıza CD8⁺ T hücreleri tarafından alındığında, ATP sitrat liyaz yoluyla hücrel asetil-CoA havuzunu genişletebilir, gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenazın asetilasyonunu artırabilir. Glikoliz, böylece CD8⁺ hafıza T hücrelerinin hızlı hatırlama yeteneğini destekler (Balmer, 2016). B hücrelerinde bir asetat, propiyonat ve bütirat karışımı, asetil-CoA'yı artırır ve OXPHOS, glikoliz ve yağ asiti sentezini artırmak için metabolik sensörleri düzenler, böylece enerji üretir ve antikor üretimini destekler. SCFA'lar sadece

bağırsaktaki bağışıklık hücrelerini değil aynı zamanda dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını, diğer dokulardaki yerleşik bağışıklık hücrelerini ve kemik iliğindeki hematopoietik fonksiyonu da etkileyebilir, yerel ortamlarının ötesine geçerek uzaktaki konakçının patofizyolojisi üzerinde bir etkiye sahip olabilmektedir (Wang vd., 2023).

10. SCFA VE OBEZİTE

Obezite küresel bir sağlık sorunudur. Yüksek karbonhidratlı diyetler, insan bağırsak mikroplarının çeşitliliğini ve bolluğunu azaltarak yağ birikimine ve obeziteye yol açar (Zhang vd., 2023). Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve fonksiyonel özellikleri tüm vücut metabolizmasını etkiler, dolayısıyla obezite ve komplikasyonların da rol oynar (Hill vd., 2021). Bu nedenle, kanıtlar, lif açısından zengin veya bitki bazlı bir diyetin tüketimini de içeren beslenme stratejilerinin, obezitenin metabolik komplikasyonlarını hafifletme potansiyeli ile konakçı bakteri zenginliğini ve genel kolon sağlığını iyileştirdiğini göstermektedir (May vd., 2023; Sanna, 2019). Obez durumdaki bağırsak mikrobiyomu tipik olarak inflamasyon, disbiyoz ve birçok raporda Firmicutes'ten *Bacteroidetes*'e göre göreceli bir artışla karakterize edilir. Bununla birlikte, Firmicutes/*Bacteroidetes* oranına ilişkin veriler tutarsızdır. İnsanlarda bu oranın obezite için itici bir güç mü, konakçı genetiğinin veya diyetinin bir yansıması mı yoksa hastalığın kendisinden mi kaynaklandığını belirlemeye yönelik kanıtlar şu anda eksiktir (Overby vd., 2021; Machate vd., 2020).

Propiyonat, sempatik ganglionlarda bol miktarda eksprese edilen FFAR3'ün aktivasyonu yoluyla doğrudan sempatik nöronlardan noradrenalin salınımına yol açarak kalp atış hızını ve enerji tüketimini artırır. Bu bulgu, FFAR3'ün beslenme durumunu algılayarak sempatik aktivitenin düzenlenmesine katıldığını ve dolayısıyla vücut enerji homeostazisini koruduğunu göstermektedir (Barrea vd., 2019). Kolondaki diyet lifinin mikrobiyal fermantasyonu ile üretilen SCFA'lar, kemirgen enteroendokrin L hücrelerinden peptit YY (PYY) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) gibi bağırsak hormonlarının üretimini uyarabilmektedir. Bu hormonlar beyindeki iştah merkezlerine kısa süreli tokluk sinyaline katılırlar. Bu nedenle, PYY veya GLP-1'in periferik uygulaması, hayvanlarda veya insanlarda tokluğu artırır ve gıda alımını azaltır. Ayrıca SCFA'lar, propionatın en yüksek FFAR 2 afinitesine sahip olduğu L hücreleri üzerindeki FFAR2'nin uyarılması yoluyla kemirgenlerde GLP-1 salınımını uyarır. Ancak bazı çalışmalarda obez hayvanlarda SCFA üretiminin aşırı olduğu, bunun obezite de

SCFA'ların iştah hormonları üzerindeki etkisine karşı bir direnç olabileceğini düşündürdüğü de rapor edilmiştir (Campos-Perez vd., 2021).

Obez farelerde, sodyum bütirat ile tedavi, enerji tüketimini ve yağ oksidasyonunu artırarak kilo kaybına yol açmaktadır (Gao, 2009). Sürekli gıda alımı ve fiziksel aktivite varlığında, yüksek yağlı diyetle beslenen farelere oral asetat, propiyonat ve bütiratın uygulanması, vücut ağırlığının azalmasına ve insülin duyarlılığının artmasına neden olmuştur (Cong vd., 2022, den Besten vd., 2015). Kemirgen modellerinden elde edilen veriler (yüksek yağlı bir diyetle beslenen fareler ve genetik obezite modelleri dahil), bağırsak florası ile SCFA formundaki enerji ekstraksiyonu arasındaki ilişkinin karmaşık, diyete bağlı ve muhtemelen zamana bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bağırsak florası, SCFA üretimi ve obezite arasındaki ilişki aktif ve önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Yüksek lifli bir diyet kilo kaybıyla sonuçlandığından, araştırmacılar, SCFA'ların lifin bu etkisine katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için diyete SCFA'larla takviye etmenin etkisini inceleyen çalışmalar yapmaktadırlar. Bir çalışma, sodyum bütirat takviyesiyle birlikte yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin, yüksek yağlı beslenen kontrol farelerine göre daha az kilo alımına sahip olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, sıçanlarda suyla karşılaştırıldığında oral asetat enjeksiyonu kilo alımını azalttığı bulunmuştur. Birlikte ele alındığında, bu kemirgen çalışmaları dolaşımdaki daha yüksek SCFA'ların kısmen obeziteye karşı koruduğunu öne sürmektedir. Azalan kilo alımının ardındaki mekanizma açık değildir, ancak bir olasılık, özellikle propiyonat ve muhtemelen bütirat için iştahın bastırılmasıdır (May vd., 2023, Layden vd., 2013).

Bir meta-analizde, değerlendirilen yedi çalışma arasında obezitesi olan kişilerin, zayıf kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek dışkı SCFA içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir (Kim vd., 2019). Başka bir çalışma, benzer şekilde, orta yaşlı yetişkinler arasında, plazma SCFA düzeylerinin vücut kitle indeksi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (Wang, 2020). Başka çalışmalar da dışkıdaki SCFA'ların insanlarda Body Mass Index (BMI), bel çevresi ve iç organ yağlanması ile negatif ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (Yin, 2022; Miranda, 2019). Bu nedenle SCFA'ların insanlarda enerji dengesine dahil olup olmadığı belirsizdir ve daha fazla çalışma gerektirmektedir (May vd., 2023).

11. SCFA VE DİYABET

Tip 2 diyabet, bağırsak mikrobiyotasındaki bütirat üreticilerinin azalmasıyla karakterize edilir. SCFA, glukoneogenez ve lipogenez üzerindeki PPAR γ tarafından düzenlenen etkileri içeren AMPK'ye bağımlı bir şekilde glikoz homeostazisini iyileştirebilir (Campos-Perez vd., 2021). Ayrıca propiyonat, GPR43 yoluyla glikozla uyarılan insülin salınımını arttırabilmektedir (Fusco vd., 2023). Yapılan bir çalışma da asetat ve bütirat, sıçan bağırsak hücrelerinin yüzeyinde GPR43 ve GPR41'i aktive ederek insülin, GLP-1 ve peptid YY'nin salgılanmasını teşvik ettiği, böylece enerji metabolizmasını düzenlediği ve periferik kan şekeri seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Zhang vd., 2023; Cong vd., 2022). İnsan çalışmaları, günlük inülin takviyesinin dışkıdaki *Bifidobakterileri* arttırdığını ve daha uzun süreli takviyenin, tip 2 diyabet hastalarında vücut ağırlığında, vücut kitle indeksinde ve yağ alımında azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Campos-Perez vd., 2021). *Proteobakteri* bolluğu ve *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının tip 2 diyabet hastalarında sağlıklı deneklere göre daha yüksek olduğu, oysa SCFA üreten *Bacteroides* bolluğunun azaldığı bildirilmektedir. Giderek artan sayıda çalışma, SCFA'ların insülin duyarlılığının restorasyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir (Zhang vd., 2023).

12. SCFA VE KARACİĞER

Bağırsak-karaciğer eksenini, diyet, genetik ve çevresel faktörler tarafından üretilen sinyallerin entegrasyonundan kaynaklanan bağırsak mikrobiyotası ile karaciğer arasındaki çift yönlü ilişkiyi ifade eder. Bu karşılıklı etkileşim, bağırsaktan türetilen ürünlerin doğrudan karaciğere taşınmasını sağlayan portal damar ve bağırsağa safra salgılanması için karaciğerin geri bildirim yolu tarafından kurulur. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının bağırsağında SCFA üreten *Bacteroides*, *Lactobacillus Curvatus* ve *Lactobacillus Plantarum* bakterileri önemli ölçüde azalmıştır (Zhang vd., 2023). Giderek artan kanıtlar, trimetilamin, sekonder safra asitleri, SCFA ve etanol gibi mikrop türevi metabolitlerin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezi üzerindeki rolünü desteklemektedir. Propiyonat, karaciğer metabolizmasını değiştirebilir ve lipid depolamasını azaltabilir, dolayısıyla non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında önemli bir rol oynayabilir (Zhang vd., 2023).

SCFA'ların karaciğer hastalıkları üzerindeki hafifletici etkileri hem hayvan hem de insan araştırmalarında ortaya konmuştur. Hayvan çalışmalarında, anne farelerinde sukraloz alımı,

SCFA üreten bakterileri azaltmış ve yavrularda çekal bütirat üretimini azaltarak, hepatik steatozun alevlenmesine neden olmuştur (Cong vd., 2022). Hem sodyum asetat hem de sodyum bütirat takviyesi, nikotinin neden olduğu aşırı hepatik steatoza ve batı tarzı diyetin neden olduğu alkolsüz steatohepatite karşı korumuştur. İnsan araştırmalarında, SCFA'ların obez olmayan alkolsüz yağlı karaciğer hastalarında obez olmayan sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Sakata, 2019; Zhang vd., 2023).

SCFA'lar çeşitli mekanizmalar yoluyla non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminin önlenmesine katkıda bulunur. Bunlardan ilki, SCFA'ların yağ asidi metabolizması ve visceral yağ dokusu üzerinde önemli etkilere sahip olmasıdır; bunların her ikisi de non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde hayati bir rol oynamaktadır (Cong vd., 2022). SCFA'ların ayrıca non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminin epigenetik düzenlenmesinde de rolü vardır. Histon deasetilaz inhibitörleri olarak propiyonat, asetat ve bütirat, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında anahtar rol oynar ve histona bağlı asetil gruplarını azaltarak gen transkripsiyonunu önler (Cong vd., 2022).

Serbest yağ asitleri, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde anahtar bir rol olarak kabul edilir çünkü bunlar, NF- κ B 'yi aktive ederek hepatik TNF- α ekspresyonunu indüklerler (Cordeiro, 2020). İnsan multipotent yağ dokusundan türetilen kök adipositlerinde, asetat, hormona duyarlı lipaz fosforilasyonunu zayıflatabildiği bildirilmiştir (Jocken, 2017). Tavşanlarda asetatin, lipolizi ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak lipit birikimini yeniden düzenlediği gösterilmiştir (Liu, 2019) SCFA'lar enerji üretimini artırabilir, besin emilimini iyileştirebilir ve bağırsak hareketliliğini düzenleyerek hepatik lipogenezi artırabilmektedir. Birincil mekanizma, GPR41 ve GPR43'ün aktivasyonunun, bağırsak geçişini engelleyebilen ve mide boşalmasını, gıda alımını ve bağırsak hareketliliğini azaltabilen 5-hidroksitriptamin, peptid-YY ve glukagon benzeri peptid-1'in salgılanmasını teşvik etmesidir (Samuel, 2008) Bir diğer mekanizma ise, SCFA'ların bağırsak bariyerini koruyabilmesidir. Örneğin, asetat, propiyonat ve bütirat, bağırsak bariyeri bütünlüğünü iyileştirmek üzere IL-18 salgılanmasını artırabilir (Macia, 2015) Son olarak, SCFA'ların portal ven yoluyla doğrudan karaciğere girerek inflamasyonu ve hepatik steatozu önleyebilmesi de açıklayıcı bir mekanizma olarak ifade edilebilir. Asetat, propiyonat ve bütirat, AMP ile aktive edilen protein kinazı aktive ederek, yağ asidi oksidasyon genini eksprese ederek ve makrofaj proinflamatuvar aktivasyonunu bloke ederek karaciğerdeki hepatik steatozu hafifletebilir (Cong vd., 2022).

13. SCFA VE NÖROLOJİK BOZUKLUKLAR

Bağırsak mikrobiyotası ile beyin-bağırsak eksenini arasındaki karmaşık ve çift yönlü etkileşimin, bu patolojik ortamda yer alan en önemli ve ilgi çekici mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Esas olarak diyet lifinin mikrobiyal fermantasyonundan üretilen SCFA'lar, beyin ve bağırsak arasındaki karşılıklı konuşmanın temel araçları gibi görünmektedir (Barrea vd., 2019). SCFA üreten bakterilerin nörolojik hastalıklar, zihinsel bozukluklar, nörogelişimsel bozukluklar ve nörodejeneratif bozukluklar gibi psikiyatrik bozuklukları etkileyebileceği çok sayıda yol vardır. SCFA'lar ile beyin arasındaki iletişimin mekanizmaları, örneğin nöropeptit salgısının uyarılması, vagus aktivasyonu, periferik bağışıklık düzenlemesi ve doğrudan nöroaktivite gibi çoklu yollar aracılığı ile (Cheng vd., 2022).

Son çalışmalar, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium* gibi SCFA üreten bakterilerin çeşitli psikiyatrik bozukluklarda çok spesifik bir işleve sahip olduğunu vurgulamış ve bu bakterilerin potansiyel yeni psikobiyotikler olabileceğini düşündürmüştür. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin potansiyel araçları olan SCFA'lar, nörolojik süreçlerin işlevini modüle edebilir (Cheng vd., 2022). Metagenomik çalışmalardan elde edilen veriler, bağırsak disbiyozunun otizm, anksiyete, depresyon, multipl skleroz, alzheimer ve parkinson hastalığı dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarda mevcut olduğunu ortaya çıkarmıştır (Cheng vd., 2022). Bir histon deasetilaz inhibitörü olarak bütirat takviyesi, hayvan modellerinde nöroinflamasyonu hafifletebilir ve hafızayı iyileştirebilir (Matt, 2018). Genel olarak parkinson hastalarında bağırsak geçirgenliği ve iltihabı artmış olarak bulunmakta ve bunların düşük SCFA seviyeleri ile bağlantılı olabileceği ifade edilmektedir (Unger, 2016). Artan serum bütirat seviyeleri, şizofreni hastalarında olumlu tedavi yanıtları ile ilişkili bulunmuştur. *Clostridium* türlerinin bolluğu şizofreni hastalarının bağırsaklarında önemli ölçüde azalır, bu da SCFA üretiminin azalmasına ve hastalığın ağırlaşmasına neden olur (Zhang vd., 2023).

SONUÇ

Diyet lifi tüketiminin düşük olduğu batı ülkelerinde, SCFA seviyelerinin artırılması, bağırsak bütünlüğünü ve homeostazisini teşvik etmek için umut verici yeni bir yaklaşım olarak görünmektedir (Tan vd., 2014). SCFA'ların lipit ve glukoz metabolizmasında önemli bir role

sahip olduğuna ve ayrıca immün hücre migrasyonunu, adezyonu, sitokin ekspresyonunu, hücrel proliferasyonu, aktivasyonu ve apoptozu düzenleyen anti-inflamatuar aktivitelere sahip olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. SCFA'lar insan duygularını ve bilişsel yeteneklerini düzenlemede de rol oynar ve bağırsak-beyin eksenini yoluyla zihinsel işlevi etkiler (González-Bosch vd., 2021). Prebiyotiklerin uygulanmasından kaynaklanan mikrobiyal bileşim ve metabolit konsantrasyonundaki değişiklikler, konakçının epitelyal, bağışıklık, nörolojik ve endokrin sinyallerini etkiler ve böylece bağırsak fonksiyonunun iyileştirilmesi, bağışıklık tepkisi, glikoz ve lipid metabolizması, kemik sağlığı, iştah ve kanın düzenlenmesi gibi sağlık yararlarına aracılık edebilir.

Destekleyen Kuruluş

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Çıkar Çatışması

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı çatışması yoktur.

KAYNAKÇA

- Abdalkareem Jasim, S., Jade Catalan Opuencia, M., Alexis Ramírez-Coronel, A., Kamal Abdelbasset, W., Hasan Abed, M., Markov, A., Raheem Lateef Al-Awsi, G., Azamatovich Shamsiev, J., Thaeer Hammid, A., Nader Shalaby, M., Karampoor, S., Mirzaei, R. (2022). The emerging role of microbiota-derived short-chain fatty acids in immunometabolism. *Int Immunopharmacol*, 110:108983.
- Aoyama, M., Kotani, J., Usami, M. (2010). Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition*, 26(6):653-61.
- Balmer, M.L., Ma, E.H., Bantug, G.R., Grählert, J., Pfister, S., Glatter, T., Jauch, A., Dimeloe, S., Slack, E., Dehio, P., Krzyzaniak, M.A., King, C.G., Burgener, A.V., Fischer, M., Develioglu, L., Belle, R., Recher, M., Bonilla, W.V., Macpherson, A.J., Hapfelmeier, S., Jones, R.G., Hess, C. (2016). Memory CD8(+) T cells require increased concentrations of acetate induced by stress for optimal function. *Immunity*, 21;44(6):1312-24.

- Barrea, L., Muscogiuri, G., Annunziata, G., Laudisio, D., Pugliese, G., Salzano, C., Colao, A., Savastano, S. (2019). From gut microbiota dysfunction to obesity: could short-chain fatty acids stop this dangerous course? *Hormones (Athens)*, 18(3):245-250.
- Campos-Perez, W., Martinez-Lopez, E. (2021). Effects of short chain fatty acids on metabolic and inflammatory processes in human health. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 1866(5):158900.
- Cheng, Y., Liu, J., Ling, Z. (2022). Short-chain fatty acids-producing probiotics: A novel source of psychobiotics. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 62(28):7929-7959.
- Cong, J., Zhou, P., Zhang, R. (2022). Intestinal Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids in Host Health and Disease. *Nutrients*, 14(9):1977. doi: 10.3390/nu14091977.
- Cordeiro, A., Costa, R., Andrade, N., Silva, C., Canabrava, N., Pena, M.J., Rodrigues, I., Andrade, S., Ramalho, A. (2020). Does adipose tissue inflammation drive the development of non-alcoholic fatty liver disease in obesity? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 44:394–402.
- den Besten, G., Bleeker, A., Gerding, A., van Eunen, K., Havinga, R., van Dijk, T.H., Oosterveer, M.H., Jonker, J.W., Groen, A.K., Reijngoud, D.J., Bakker, B.M. (2015). Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ Dependent Switch from Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*, 64:2398–2408.
- Elangovan, S., Pathania, R., Ramachandran, S., Ananth, S., Padia, R.N., Lan, L., Singh, N., Martin, P.M., Hawthorn, L., Prasad, P.D., Ganapathy, V., Thangaraju, M. (2014). The niacin/butyrate receptor GPR109A suppresses mammary tumorigenesis by inhibiting cell survival. *Cancer Res*, 74: 1166–1178.
- Fabiano GA, Shinn LM, Antunes AEC (2023). Relationship between Oat Consumption, Gut Microbiota Modulation, and Short-Chain Fatty Acid Synthesis: An Integrative Review. *Nutrients*, 15(16):3534.
- Fernandes, J., Vogt, J., Wolever, T.M. (2012). Intravenous acetate elicits a greater free fatty acid rebound in normal than hyperinsulinaemic humans. *Eur J Clin Nutr*, 66(9):1029-34. doi: 10.1038/ejcn.2012.98.
- Fu, S.P., Liu, B.R., Wang, J.F., Xue, W.J., Liu, H.M., Zeng, Y.L., Huang, B.X., Li, S.N., Lv, Q.K., Wang, W., Liu, J.X. (2015). beta-Hydroxybutyric acid inhibits growth hormone-releasing hormone synthesis and secretion through the GPR109A/extracellular signal-regulated 1/2 signalling pathway in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*, 27: 212–222.
- Fu, S.P., Wang, J.F., Xue, W.J., Liu, H.M., Liu, B.R., Zeng, Y.L., Li, S.N., Huang, B.X., Lv, Q.K., Wang, W., Liu, J.X. (2015). Anti-inflammatory effects of BHBA in both in vivo and in vitro Parkinson's disease models are mediated by GPR109A-dependent mechanisms. *J Neuroinflammation*, 12:9.

- Fusco, W., Lorenzo, M.B., Cintoni, M., Porcari, S., Rinninella, E., Kaitsas, F., Lener, E., Mele, M.C., Gasbarrini, A., Collado, M.C., Cammarota, G., Ianiro, G. (2023). Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 15(9):2211.
- Gambhir, D., Ananth, S., Veeranan-Karmegam, R., Elangovan, S., Hester, S., Jennings, E., Offermanns, S., Nussbaum, J.J., Smith, S.B., Thangaraju, M., Ganapathy, V., Martin, P.M. (2012). GPR109A as an anti-inflammatory receptor in retinal pigment epithelial cells and its relevance to diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53(4):2208-17.
- Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R.E., Martin, R.J., Lefevre, M., Cefalu, W.T., Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 58:1509–1517.
- González-Bosch, C., Boorman, E., Zunszain, P.A., Mann, G.E. (2021) Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease. *Redox Biol*, 47:102165.
- Hammami, R., Fernandez, B., Lacroix, C., Fliss, I. (2013). Anti-infective properties of bacteriocins: an update. *Cell Mol Life Sci*, 70(16):2947-67. doi: 10.1007/s00018-012-1202-3.
- Hill, J.H., Round, J.L. (2021). SnapShot: Microbiota effects on host physiology. *Cell*, 184:2796.
- Jocken, J.W.E., González Hernández, M.A., Hoebbers, N.T.H., van der Beek, C.M., Essers, Y.P.G., Blaak, E.E., Canfora, E.E. (2017). Short-Chain Fatty Acids Differentially Affect Intracellular Lipolysis in a Human White Adipocyte Model. *Front Endocrinol*, 8:372.
- Kim, K.N., Yao, Y., Ju, S.Y. (2019). Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11, 2512.
- Koh, A., De, Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Bäckhed, F. (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 165(6):1332-1345.
- Layden, B.T., Angueira, A.R., Brodsky, M., Durai, V., Lowe, W.L. (2013). Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl Res*, 161(3):131-40.
- Liu, L., Fu, C. (2019). Acetate Affects the Process of Lipid Metabolism in Rabbit Liver, Skeletal Muscle and Adipose Tissue. *Animals*, 9:799.
- Luu, M., Pautz, S., Kohl, V., Singh, R., Romero, R., Lucas, S., Hofmann, J., Raifer, H., Vachharajani, N., Carrascosa, L.C., Lamp, B., Nist, A., Stiewe, T., Shaul, Y., Adhikary, T., Zaiss, M.M., Lauth, M., Steinhoff, U., Visekruna, A. (2019). The short-chain fatty

acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes. *Nat Commun*, 10(1):760.

Machate, D.J., Figueiredo, P.S., Marcelino, G., Guimarães, R.C.A., Hiane, P.A., Bogo, D., Pinheiro, V.A.Z., Oliveira, L.C.S., Pott, A. (2020). Fatty Acid Diets: Regulation of Gut Microbiota Composition and Obesity and Its Related Metabolic Dysbiosis. *Int J Mol Sci*, 21(11):4093.

Macia, L., Tan, J., Vieira, A.T., Leach, K., Stanley, D., Luong, S., Maruya, M., Ian McKenzie, C., Hijikata, A., Wong, C., Binge, L., Thorburn, A.N., Chevalier, N., Ang, C., Marino, E., Robert, R., Offermanns, S., Teixeira, M.M., Moore, R.J., Flavell, R.A., Fagarasan, S., Mackay, C.R. (2015). Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*, 6:6734.

Matt, S.M., Allen, J.M., Lawson, M.A., Mailing, L.J., Woods, J.A., Johnson, R.W. (2018). Butyrate and dietary soluble fiber improve neuroinflammation associated with aging in mice. *Front Immunol*, 9:1832.

May, K.S., den Hartigh, L.J. (2023). Gut Microbial-Derived Short Chain Fatty Acids: Impact on Adipose Tissue Physiology. *Nutrients*, 15(2):272.

Miranda, V.P.N., Dos Santos Amorim, P.R., Bastos, R.R., de Faria, E.R., de Castro Moreira, M.E., do Carmo Castro Franceschini, S., do Carmo Gouveia Peluzio, M., de Lucena Fortes Ferreira, C.L., Priore, S.E. (2019). Abundance of Gut Microbiota, Concentration of Short-Chain Fatty Acids, and Inflammatory Markers Associated with Elevated Body Fat, Overweight, and Obesity in Female Adolescents. *Mediat. Inflamm*, 2019, 7346863.

Nowarski, R., Jackson, R., Gagliani, N., de Zoete, M.R., Palm, N.W., Bailis, W., Low, J.S., Harman, C.C., Graham, M., Elinav, E., Flavell, R.A. (2015). Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. *Cell*, 163(6):1444-56.

Overby, H.B., Ferguson, J.F. (2021). Gut microbiota-derived short chain fatty acids facilitate microbiota:host crosstalk and modulate obesity and hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 23(2):8.

Peng, M., Biswas, D. (2017). Short chain and polyunsaturated fatty acids in host gut health and foodborne bacterial pathogen inhibition. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(18):3987-4002.

Priyadarshini, M. Kotlo, K.U., Dudeja, P.K., Layden, B.T. (2018). Role of Short Chain Fatty Acid Receptors in Intestinal Physiology and Pathophysiology. *Compr Physiol*, 8(3):1091-1115.

Ramos Meyers, G., Samouda, H., Bohn, T. (2022). Short Chain Fatty Acid Metabolism in Relation to Gut Microbiota and Genetic Variability. *Nutrients*, 14(24):5361.

Rezq, S., Abdel-Rahman, A.A. (2016). Central GPR109A activation mediates glutamate-dependent pressor response in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther* 356: 456–465.

- Sakata, T. (2019). Pitfalls in short-chain fatty acid research: A methodological review. *Anim Sci J*, 90(1):3-13.
- Samuel, B.S., Shaito A, Motoike T., Rey, F.E., Backhed, F., Manchester, J.K., Hammer, R.E., Williams, S.C., Crowley, J., Yanagisawa, M., Gordon, J.I. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(43):16767-72.
- Sanna, S., van Zuydam, N.R., Mahajan, A., Kurilshikov, A., Vich Vila, A., Vösa, U., Mujagic, Z., Masclee, A.A.M., Jonkers, D.M.A.E., Oosting, M., Joosten, L.A.B., Netea, M.G., Franke, L., Zhernakova, A., Fu, J., Wijmenga, C., McCarthy, M.I. (2019). Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*, 51:600–605.
- 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. (2014) Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*, 40,128-139, 10.1016/j.immuni.2013.12.007
- Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A.N., Mackay, C.R., Macia, L. (2014) Chapter Three - The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. *Adv Immunol*, 121:91-119.
- Topping, D.L., Clifton, P.M. (2001). Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiol Rev*, 81(3):1031-64.
- Unger, M.M., Spiegel, J., Dillmann, K.U., Grundmann, D., Philippeit, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., Schäfer, K.H. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*, 32:66-72.
- Usuda, H., Okamoto, T., Wada, K. (2021). Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier. *Int J Mol Sci*, 22(14):7613.
- Wang, A., Li, Z., Sun, Z., Zhang, D., Ma, X. (2023). Gut-derived short-chain fatty acids bridge cardiac and systemic metabolism and immunity in heart failure. *J Nutr Biochem*, 120:109370.
- Wang, Y., Wang, H., Howard, A.G., Meyer, K.A., Tsilimigras, M.C.B., Avery, C.L., Sha, W., Sun, S., Zhang, J., Su, C., Wang, Z., Zhang, B., Fodor, A.A., Gordon-Larsen, P. (2020). Circulating Short-Chain Fatty Acids Are Positively Associated with Adiposity Measures in Chinese Adults. *Nutrients*, 12, 2127.

- Wu, W., Sun, M., Chen, F., Cao, A.T., Liu, H., Zhao, Y., Huang, X., Xiao, Y., Yao, S., Zhao, Q., Liu, Z., Cong, Y. (2017). Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. *Mucosal Immunol*, 10(4):946-956.
- Yin, X.Q., An, Y.X., Yu, C.G., Ke, J., Zhao, D., Yu, K. (2022). The Association Between Fecal Short-Chain Fatty Acids, Gut Microbiota, and Visceral Fat in Monozygotic Twin Pairs. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 15, 359–368.
- Zhang, D., Jian, Y.P., Zhang, Y.N., Li, Y., Gu, L.T., Sun, H.H., Liu, M.D., Zhou, H.L., Wang, Y.S., Xu, Z.X. (2023). Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal*, 21(1):212.