

Short chain fatty acids (SCFA) – energikälla, signalmolekyl och genreglerande faktor

SOFIE SCHUBERT, MIKAEL SEGERSTRÅLE, RIITTA KORPELA OCH HEIKKI VAPAATALO

“Du är vad du äter”, det berömda citatet av Victor Lindlahr från år 1923 får en allt större betydelse i takt med att vår kunskap om kommunikationen mellan mag–tarmkanalen och hjärnan, gut-brain axis, växer. Ett typexempel på en kommunikationslinje inom gut-brain axis är korta fettsyra kedjor, short chain fatty acids (SCFA). SCFA är en grupp molekyler med en kolkedja på två till sex stycken kolatomer som produceras av tarmfloran vid nedbrytning av fibrer. SCFA fungerar som energikällor, signalmolekyler och genreglerande faktorer. De har visats ha en bred och mångfasetterad inverkan på kroppen. I denna litteraturbaserade översiktsartikel fokuserar vi på hur SCFA inverkar på energibalansen, mag–tarmkanalen, epitelbarriären, blod–hjärnbarriären och det perifera nervsystemet.

SKRIBENTERNA

Sofie Schubert studerar neurobiologi och näringslära vid Helsingfors universitet.

Mikael Segerstråle, FD, är universitetslektor i fysiologi och neurovetenskap vid Helsingfors universitet och forskar i nervsystemets tidiga utveckling.

Riitta Korpela är professor och forskningsledare vid medicinska fakulteten, Helsingfors universitet. Korpela leder forskningsgruppen i medicinsk näringsfysiologi.

Heikki Vapaatalo är professor i farmakologi (emeritus) vid medicinska fakulteten, Helsingfors universitet.

Vad är SCFA?

SCFA är en grupp molekyler med en kolkedja på två till sex stycken kolatomer (1, 2). De produceras av tarmfloran som biprodukt vid fermentering av främst stora kolhydratkomplex såsom fibrer, men även vid nedbrytning av proteiner och mindre kolhydratkomplex (1, 2). Acetat, propanat och butyrat är de SCFA som i människan produceras mest (2) och de har även den största inverkan på kroppen som energikälla (3, 4), signalmole-

kyler (5) och genreglerande faktorer (6–8). Acetat, propanat och butyrat bildas i det molariska förhållandet 57:21:22 i tjocktarmen hos människan (1), och koncentrationen av SCFA i tjocktarmen har visats vara omkring 130 mM (1). Koncentrationen av SCFA i blodomloppet är däremot inom den mikromolariska gränsen; portalt $375 \pm 70 \mu\text{M}$, hepatiskt $148 \pm 42 \mu\text{M}$ och perifert $79 \pm 22 \mu\text{M}$ (1). Det är trots allt viktigt att ta i beaktande att koncentrationen SCFA inte är konstant, utan att den varierar till följd av diet och förändringar i tarmfloras sammansättning (9).

SCFA tas upp av cellen både passivt och aktivt, via diffusion (6, 10) eller med hjälp av transportörer (6, 11). SCFA kan även binda till membranreceptorer och hittills har fyra receptorer för SCFA detekterats: fri fettsyrareceptor 2 (FFA2) (5), fri fettsyrareceptor 3 (FFA3) (5), G-proteinkopplad receptor 109A (GPR109A) (12) och den olfaktoriska receptorn 78 (Olfr 78) (13). Gemensamt för receptorerna är att de alla är G-proteinkopplade och därför ses även namnet GPR43 användas för FFA2 och GPR41 för FFA3. FFA2 har detekterats på enteroendokrina celler i mag–tarmkanalen, på enteriska leukocyter (14, 15) och på adipocyter (9, 16, 17). FFA3 har på samma sätt detekterats på enteroendokrina celler i mag–tarmkanalen (14, 15), men också på neuroner samt på ganglier i det perifera nervsystemet (14, 15, 18, 19) och på endotelceller (5). GPR109A har detekterats på epitelceller i

tarmkanalen (12) och Olfcr 78 har detekterats i luktepitelet samt i njurarna (13).

Funktionen och produktionen av SCFA hör till ett större komplex, gut-brain axis. Gut-brain axis är en term som sammanfattar all kommunikation mellan mag-tarmkanalen och hjärnan. SCFA är ett utmärkt exempel på hur näring inte enbart fungerar som energikälla, utan även som signalmolekyl. SCFA har visats ha en omfattande effekt på kroppen och de deltar i regleringen av såväl energibalansen (4, 16, 17), mag-tarmkanalen (14, 15, 19–23), epitelbarriären (24, 25), blod-hjärnbarriären (26), det perifera nervsystemet (6, 7, 9, 27), immunsystemet (5, 14), cellproliferationen (6) som celldifferentieringen (6). I det följande beskriver vi hur SCFA inverkar på energibalansen, mag-tarmkanalen, epitelbarriären, blod-hjärnbarriären och det perifera nervsystemet.

Energibalansen påverkas både direkt och indirekt av SCFA

Såväl näringsintaget som energibalansen påverkas av SCFA (4, 14–17). SCFA påverkar energibalansen direkt genom att de används som energikälla (3, 4) och genom att de ökar mättnadskänslan via modulering av hunger- och mättnadscntret i hypotalamus (4). Indirekt påverkar SCFA energibalansen via ökad produktion av mättnadshormonet leptin (16, 17) och ökad produktion av tarmhormoner och tarmenzymmer (14, 15). Idag är fetma och fetmarelaterade följsjukdomar ett världsomspännande problem. Om man kunde påverka energibalansen på ett naturligt sätt, skulle det ha en stor betydelse både ur ett medicinskt och ur samhällsekonomiskt perspektiv.

SCFA används som energikälla i cellen

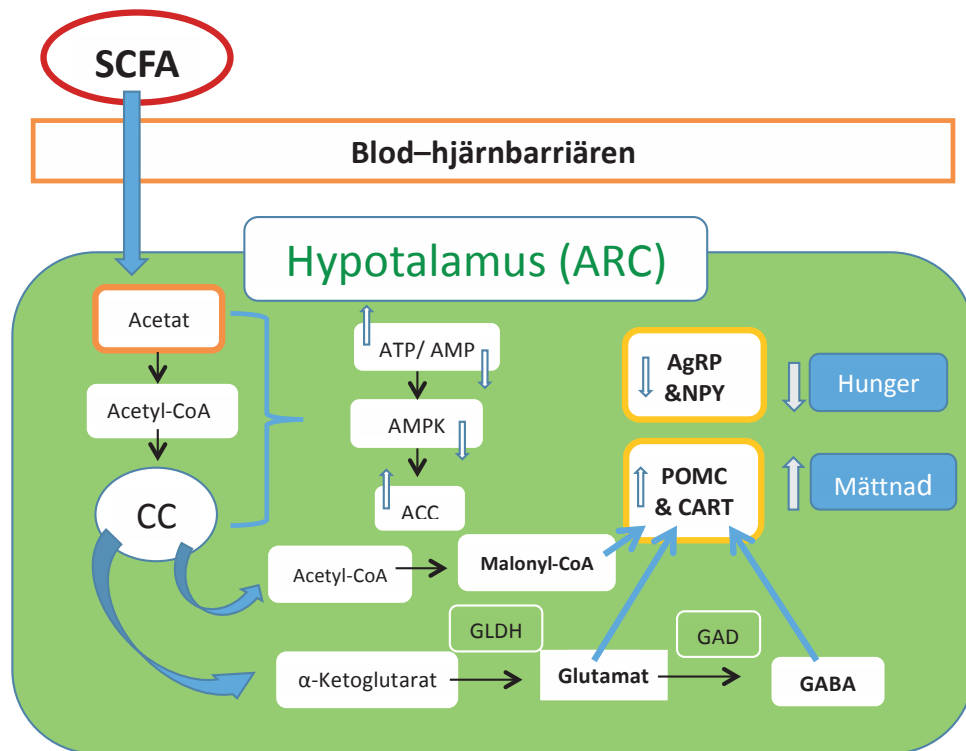
Acetat, propanat och butyrat är viktiga energikällor för kolonceller och leverceller (3, 4). Med hjälp av PET-CT-skanning har det påvisats att acetat även tas upp och används som energikälla av gliaceller och hjärtceller (4). Denna upptäckt tyder på att SCFA har en större betydelse som energikälla än vad man tidigare trott. SCFA tas upp i cellerna på många olika sätt, delvis beroende på var i kroppen upptagningen sker. Vanliga upptagningsätt är passiv diffusion (6, 10), passiv eller aktiv transport med hjälp av monokarboxylattransportörer (6, 11) samt användning av SCFA/HCO₃⁻-utbytare (15) och SCFA/Cl⁻-utbytare (10). Inne i cellen omvandlas SCFA till acetyl-koenzym A (acetyl-CoA) som transporteras till mitokon-

drierna för att genomgå citronsyracykel och oxidativ forforylering i syntesen av ATP (3, 4).

SCFA påverkar direkt arcuate nucleus (ARC) i hypotalamus

Acetat påverkar energibalansen direkt genom påverkan på hunger- och mättnadscntret i hypotalamus (4). Hypotalamus tar upp acetat i större mängd än den övriga hjärnvävnaden, och specifikt upptas acetat i ARC (4). Acetat höjer mättnadskänslan genom att öka den melanokortina prekursor proopiomelanokortin (POMC) och kokain- och amfetaminreglerat transkript (CART), vilket resulterar i en sänkning av neuropeptid Y(NPY) och agoutirelaterad peptid (AgRP) (4). Acetat passerar troligen blod-hjärnbarriären via transportörer och tas sedan främst upp av astrocyter i ARC, med hjälp av monokarboxylattransportörer (4). Det att acetat används som energikälla i astrocyterna utgör grunden för de två signalvägar genom vilka SCFA ökar mättnadskänslan (Figur 1). I den *första* signalvägen sker en ökning i halten ATP, medan halten AMP sänks, då acetat omvandlas till acetyl-CoA samt genomgår citronsyracykeln och oxidativ fosforylering. Detta resulterar i att den hämmande effekten av AMP-aktiverat proteinkinase (AMPK) på acetyl-CoA karboxylas (ACC) upphör och i att halten malonyl-CoA höjs när ACC kan katalysera karboxyleringen av acetyl-CoA till malonyl-CoA (4). Den höjda halten malonyl-CoA stimulerar syntesen av POMC, som hämmar den hungerframkallande AgRP, samtidigt som halten av den anorektiska CART höjs och den hungerframkallande NPY sänks (4) (Figur 1).

Den *andra* signalvägen grundar sig på höjd halt glutamat och gamma-aminosmörtsyra (GABA) till följd av den ökade aktiviteten i citonsyracykeln leder till en naturlig ökning av mellanprodukter, bland annat α -ketoglutarat, från vilken glutamat syntetiseras med hjälp av katalysatorn glutamatdehydrogenas (GLDH). Då glutamathalten stiger kommer glutamat-glutamincykeln mellan astrocyterna och neuronerna att stimuleras (4). Den ökade halten glutamat i neuronerna leder till att katalysatorn glutamatdekarboxylas (GAD) stimuleras och omvandlar glutamat till GABA (4). Glutamat och GABA är viktiga neurotransmittorer vars halter visats öka efter intag av acetat (4). Aktivering av de glutamat- och GABA-innehållande neuronerna leder till neurotransmission av transmittorsubstanserna, och en ökad mättnadskänsla uppstår genom



Figur 1. Schematisk bild över de två signalvägarna genom vilka acetat ökar mättnadskänslan. CC = Citronsyrcykel, AMPK = AMP-aktiverat proteinkinase, ACC = acetyl-CoA karboxylas, GLDH = glutamatdehydrogenas, GAD = glutamatdekarboxylas, POMC = proopiomelanokortin, CART = kokain- och amfetaminreglerat transkript, AgRP = agoutirelaterad peptid, NPY = neuropeptid Y.

aktivering av POMC och CART och sänkning av halterna AgRP och NPY (4) (Figur 1).

SCFA stimulerar leptinproduktionen

SCFA påverkar energibalansen indirekt genom att stimulera leptinproduktionen och därmed höja halten leptin i blodet (16, 17). Leptin produceras främst av adipocyter i vit fettvävnad (28) och det är ett peptidhormon som ökar mättnadskänslan genom att modulera aktiviteten i ARC-regionen i hypothalamus (4, 16, 28). FFA3 har detekterats på adipocyter i människan (16), medan FFA2 har detekterats i möss (9, 16, 17). Huruvida FFA3 även förekommer på adipocyter i möss är oklart. Fler undersökningar krävs för att klargöra vilken receptortyp SCFA binder till på adipocyter och vilken mekanismen för SCFA:s stimulerande effekt på leptinproduktionen är.

SCFA stimulerar utsöndringen av tarmhormoner

SCFA påverkar energibalansen indirekt genom att stimulera utsöndringen av tarmhormoner (14, 15) (Tabell I). Receptorer för SCFA har detekterats i hela mag-tarmkanalen: FFA3 verkar förekomma allmänt

på enteroendokrina celler, medan FFA2 troligen har en mer lokal förekomst på enteroendokrina celler (14, 15). Om framtida undersökningar stärker det vi vet idag, kan SCFA komma att ha betydelse för bland annat kontrollen av den inverkan PYY och GLP-1 har på energibalansen och av den läkande inverkan GLP-2 har på mukosan (28).

SCFA stimulerar utsöndringen av bikarbonationer (HCO_3^-)

SCFA stimulerar produktionen av HCO_3^- (15, 25). Stimulansen har detekterats via tre olika signalvägar. Den första grundar sig på användningen av SCFA som energikälla. SCFA tas upp via SCFA/ HCO_3^- -utbytare på tarmepitelets apikala membran (15). Detta resulterar i att HCO_3^- utsöndras samtidigt som SCFA absorberas. Den andra signalvägen grundar sig på SCFA:s stimulerande effekt på GLP-2-produktionen från FFA3-beklädda L-celler (15). Den ökade GLP-2-halten aktiverar myenteriska neuroner som utsöndrar vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och kväveoxid (NO) (15). Dessa två signalsubstanser stimulerar utsöndringen av HCO_3^- från tarmkanalens epitelceller (15). Den tredje signalvägen grundar sig på SCFA:s

Tabell 1. SCFA:s inverkan på utsöndringen av tarmhormon.

Tarmhormon	Undersökt område i mus	Receptor	SCFA:s inverkan
Ghreltin	Magsäck	FFA3	-*
Gastrin	Magsäck	FFA3	-*
CCK	Tolvfingertarm	FFA3	-*
Sekretin	Tolvfingertarm	FFA3	Stimulerar
GIP	Tolvfingertarm, jejunum	FFA3, FFA2	-*
Substans P	Tolvfingertarm, jejunum, ileum	FFA3	Stimulerar
PYY	Ileum, proximal & distal tjocktarm, ändtarm	FFA3, FFA2	Stimulerar
GLP-1	Ileum, proximal & distal tjocktarm, ändtarm	FFA3, FFA2	Stimulerar
GLP-2	Ileum, proximal & distal tjocktarm, ändtarm	FFA3, FFA2	Stimulerar
Somatostatin	Hela mag-tarmkanalen	FFA3	Stimulerar
Serotonin	Tolvfingertarm	FFA3, FFA2	Stimulerar
Neurotensin	Ileum, proximal tjocktarm	FFA3, FFA2	Stimulerar

*Ingen signifikant inverkan detekterad.

Tabellen baserad på artiklarna 14 och 15.

stimulerande effekt på de FFA2-bärande enterokromaffina cellernas serotoninproduktion (8, 15, 20, 21). Den ökade serotoninproduktionen aktiverar en serotonergisk signalväg eller en kolinergerisk signalväg som resulterar i utsöndring av HCO_3^- (15).

Betydelsen av SCFA:s stimulerande effekt på utsöndringen av HCO_3^- är än så länge oklar. Det kunde vara en naturlig mekanism för att neutralisera den sura kymus som kommer från magsäcken till tolvfingertarmen och/eller en följd av att SCFA används som energikälla (3, 4).

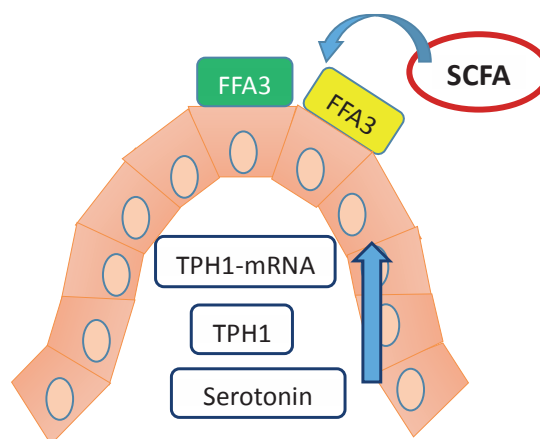
Reglering av mag-tarmkanalens funktion

Det enteriska nervsystemet (ENS) sträcker sig från matstrupen till anus och det deltar därmed i regleringen av hela mag-tarmkanalen. FFA3 har detekterats i både det myenteriska plexet och i det submukosala plexet (14, 19). Vidare har FFA3 detekterats på intramuskulära samt mukosala nervfibrer (19). SCFA har troligen främst en stimulerande effekt på ENS, eftersom ökad motilitet och peristaltik har konstaterats in vivo hos hund, marsvin och råttor efter intag av SCFA (20, 21, 29). Trots detta har SCFA även visats ha hämmande effekter (19, 22, 23).

SCFA stimulerar peristaltik och motilitet via serotonergiska signalvägar

SCFA har visats stimulera både tarmens peristaltiska rörelse och motilitet via två olika serotonergiska signalvägar (20, 21). Båda signalvägarna grundar sig på SCFA:s stimulerande effekt på biosyntes och utsöndring av serotonin från de enterokromaffina cellerna (8, 20, 21) (Figur 2). Den *första* signalvägen grundar sig på aktivering av 5-HT₃-receptorer på vagusnervens sensoriska fibrer (20) till följd av en ökad utsöndring

av serotonin efter intag av SCFA (8, 20, 21). Belägg finns för att bindningen av serotonin till 5-HT₃-receptorerna på vagusnervens sensoriska fibrer leder till en signal som skickas till vagusnervens motoriska fibrer (20). Signalen leder till att acetylcolin utsöndras från det myenteriska plexet, varvid muskelkontraktion som bidrar till tarmens motilitet uppstår (20). Signalvägen detekterades i den proximala delen av tjocktarmen (vid ett försök på råttor) (20). Den *andra* signalvägen grundar sig, på samma sätt som den första, på SCFA:s stimulerande effekt på biosyntes och utsöndring av serotonin (8, 20, 21). Den ökade halten serotonin



Figur 2. SCFA ökar signifikant halten tryptofanhydroxylas 1 (TPH1) – mRNA, TPH1-protein och serotonin (8). TPH1 är det hastighetsbegränsande enzymet i produktionen av serotonin i de enterokromaffina cellerna. FFA2 och FFA3 har detekterats på de enterokromaffina cellerna (14, 15) och mekanismen är troligen att en bindning av SCFA till någondera receptorn leder till en förändring i genuttrycket för TPH1 (6), vilket leder till en underlättad transkription av TPH1 och därigenom till en ökad halt serotonin.

leder till stimulering av 5-HT₄-receptorer på sensoriska, enteriska neuroner som innehåller calcitonin gene-related peptide (CGRP) (15, 21). Vid bindning av serotonin till 5-HT₄ aktiveras signalvägen och resulterar i utsöndring av CGRP samt i en peristaltisk reflex, där kontraktion sker i den övre delen och avslappning i den nedre delen av det stimulerade området (21). Signalvägen detekterades i den distala delen av tjocktarmen (vid ett försök på råttor) (21).

Butyrat stimulerar motiliteten och ökar antalet kolinacetyltransferas-immunreaktiva (ChAT-IR) neuroner i det myenteriska plexet

Butyrat har visats öka antalet ChAT-IR-neuroner i det myenteriska plexet och stimulera motiliteten (29). Detta tros bero på butyratets genreglerande egenskaper; butyrat fungerar nämligen som en histondeacetylshämmare (HDACI) och underlättar på så sätt gentranskriptionen (6, 29). Efter administration av butyrat har en större mängd ChAT-mRNA, ett större antal ChAT-IR-neuroner i det myenteriska plexet och en ökad motilitet detekterats. En liknande respons har inte upptäckts i det submukosala plexet (29).

SCFA hämmar motiliteten och peristaltiken via utsöndring av peptid YY (PYY)

SCFA stimulerar utsöndringen av PYY (14, 15), ett tarmhormon som bland annat leder till minskad tarmrörelse. Både FFA2 och FFA3 har detekterats på PYY-innehållande celler i tarmkanalen (14, 15). Minskad peristaltik och motilitet har konstaterats efter intag av SCFA (22, 23). Denna respons tros bero på stimulering av PYY-utsöndringen, som hämmar tarmrörelse (22, 23).

SCFA aktiverar FFA3 på neuroner, men responsen oklar

SCFA har visats aktivera FFA3 på neuroner i ENS (19). Än så länge är responsen oklar, men den verkar delvis vara hämmande (19): Luminala SCFA har visats stimulera utsöndringen av anjoner via kolinergiska signalvägar (19). Basolaterala SCFA har däremot visats hämma denna utsöndring via aktivering av FFA3 (19). Det här kan vara en form av upprätthållande av homeostas.

Reglering av epitelbarriären och blod-hjärnbarriären

SCFA minskar epitelbarriärens (24, 25) och blod-hjärnbarriärens (26) permeabilitet. Denna gynnande effekt tros bero på stimu-

lans av tight junction-proteinernas uttryck och organiseringsgrad (24, 26).

Epitelbarriären i mag-tarmkanalen utgörs av tight junctions som kraftigt sammanfogar epitelcellerna till varandra. Genom att påverka tight junction-proteinerna kan butyrat (38), acetat och propanat (25) signifikant minska epitelbarriärens permeabilitet. Den mekanism genom vilken SCFA verkar är oklar, men troligen innefattar den, i varje fall för butyrat, både genaktivering för gap junction-protein (6) och en ökad AMPK-aktivitet samt kalciumsignaler (24). SCFA leder alltså troligen till ökat uttryck och organisation av tight junction-protein och förstärker på så sätt epitelbarriären.

Blod-hjärnbarriären har en central roll i upprätthållandet av homeostas i hjärnan genom att den kontrollerar transporten mellan blodcirkulationssystemet och hjärnvävnaden. Blod-hjärnbarriären består av endotelceller, tätt sammanfogade av tight junctions samt av pericyter och astrocyter. SCFA har visats minska blod-hjärnbarriärens permeabilitet genom att de stimulerar uttrycket och organiseringsgraden av occludin och claudin-5 (26). Väldigt intressant är att även den maternala tarmfloran kan påverka utvecklingen av fostrets blod-hjärnbarriär (26). I placentan har FFA2 och FFA3 detekterats (30), likaså monokarboxylat-transportörer genom vilka SCFA kan passera placentabarriären (31).

Reglering av nervsystemets funktion

SCFA påverkar och reglerar det perifera nervsystemet. FFA3 har hittats på neuroner och ganglier (18, 19), propanat och butyrat stimulerar katekolaminsyntesen (6, 7) och propanat stimulerar utsöndringen av noradrenalin (9, 27).

FFA3 finns på neuroner och ganglier i det perifera nervsystemet

FFA3 har detekterats i övre cervikala ganglien, sympatiska thorakala ganglien, lumbala ganglien, prevertebrala ganglien, vagala ganglien, trigeminala ganglien och i den dorsala roten (18) hos möss. FFA3 har även detekterats på neuroner tillhörande det autonoma, sensoriska och motoriska nervsystemet (18, 19). Än så länge har receptorer för SCFA inte detekterats på neuroner i det centrala nervsystemet (18).

SCFA har troligen en exciterande verkan på det perifera nervsystemet. Efter intag av propanat ökar noradrenalinutsöndringen signifikant samtidigt som hjärtfrekvensen och syrekonsumtionen ökar (9, 27). Ökad tarmrörelse har konstaterats efter intag av

SCFA (20, 21, 29), vilket kan förklaras med aktivering av det enteriska nervsystemet. I det myenteriska och submukosala plexet har även FFA3 detekterats (14, 19).

Det vore viktigt att utföra undersökningar som reder ut om SCFA också har en hämmande verkan på det perifera nervsystemet och som beaktar kvaliteten på och kvantiteten av SCFA. Med tanke på den allmänna förekomsten av FFA3 på både neuroner och ganglier är det mycket möjligt att SCFA har en omfattande inverkan på det perifera nervsystemet samt spelar en roll i regleringen av mag-tarmkanalens normala funktion.

SCFA stimulerar katekolaminsyntesen

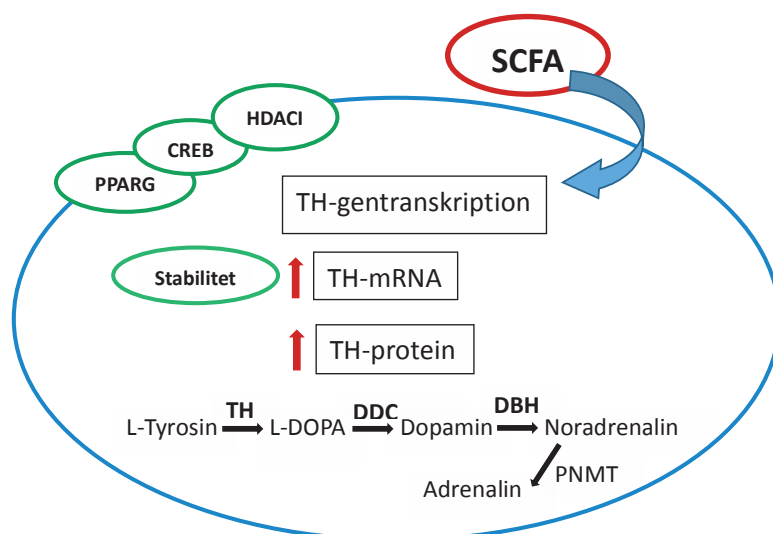
Propanat och butyrat stimulerar transkription av genen för tyrosinhydroxylas (TH) genom att de verkar som histondeacetylshämmare (HDACI) och genom att de binder till FFA3, vilket påverkar genregleringen via signalkaskader (6, 7). En signifikant ökad halt TH-mRNA och TH-protein har konstaterats efter intag av SCFA (6, 7). Det här är en central upptäckt, eftersom TH katalyserar det hastighetsbegränsande steget i katekolaminsyntesen.

Hittills finns fyra modeller för hur propanat och butyrat reglerar TH-gentranskription. Den *första* modellen grundar sig på SCFA:s egenskap att hämma histondeacetylering och därmed öka TH-genens tillgänglighet för transkription (6) (Figur 3). Den *andra* modellen grundar sig på SCFA:s bindning till FFA3, vilket aktiverar signalkaskader i cellen, som leder till aktivering av transkriptionsfaktorer, främst cAMP responselementbindande protein (CREB) (6). Den *tredje* modellen grundar sig på butyratets stabiliserande verkan på TH-mRNA (6). Den *fjärde* modellen är delvis oklar, men stöder sig på propanatets aktiverande effekt på de peroxisomproliferatoraktiverade gammareceptorerna (PPARG) (7). PPARG är nukleära receptorer som finns inne i cellen och reglerar katekolaminsyntesen. Genom att aktivera PPARG kan SCFA stimulera katekolaminsyntesen (7).

Förutom att SCFA stimulerar TH-gentranskription påverkar de troligen även genen för dopamindekarboxylas (DDC) och dopamin-beta-hydroxylas (DBH) (6). SCFA påverkar alltså genen för de mest centrala katalysatorerna i katekolaminsyntesen.

SCFA:s stimulerande inverkan på katekolaminsyntesen är beroende av både kvaliteten på och kvantiteten av SCFA (6, 7). Det kvalitativa beroendet visar signifikant ökade halter TH-mRNA och TH-protein efter intag av propanat och butyrat, medan intag av acetat inte har någon inverkan på vare sig halten TH-mRNA eller TH-protein (6, 7). Det kvantitativa beroendet grundar sig på SCFA:s stimulerande verkan på katekolaminsyntesen vid låga koncentrationer, medan höga koncentrationer verkar leda till en hämmande effekt (6, 7).

SCFA påverkar eventuellt nedbrytningen av katekolaminer (6). Propanat och butyrat verkar delvis hämma genen för katekol-O-metyltransferas (COMT), ett enzym som deltar i nedbrytningen av katekolaminer (6). Något motstridigt verkar propanat och bu-



Figur3. Schematisk bild över mekanismerna för hur SCFA stimulerar katekolaminsyntesen. HDACI = histondeacetylshämmare, CREB = cAMP responselementbindande protein, PPARG = peroxisomproliferatoraktiverad receptorgamma, TH = tyrosinhydroxylas, DDC = dopamin dekarboxylas, DBH = dopamin beta-hydroxylas, PNMT = fenyletanolamin-N-metyltransferas.

tyrat stimulera genen för monoaminoxidas A (MAO-A) som även deltar i nedbrytningen av katekolaminer (6). Det är viktigt att notera att undersökningarna utförts *in vitro*, men vilken effekt SCFA har *in vivo* är ännu inte känd.

SCFA stimulerar utsöndringen av noradrenalin via fosforylering av synapsin 2b

Propanat stimulerar utsöndringen av noradrenalin från sympatiska neuroner genom bindning till FFA3 (9, 27). Bindningen startar en signalväg som leder till aktivering av extracellulärt signalreglerat kinas 1/2 (ERK 1/2) som fosforylerar serin 426 på synapsin 2b (27) (Figur 4). Fosforyleringen resulterar i utsöndring av noradrenalin (27).

Synapsin 2b hör till familjen fosfoprotein som finns i synaptiska vesiklers membran. Synapsiner tros reglera utsöndringen av neurotransmittorer genom att de vid exocytos kontrollerar de synaptiska vesiklernas tillgänglighet. Synapsin 2b har detekterats i vesikler innehållande noradrenalin (27). Noradrenalin produceras i sympatiska neuroners cytoplasma, varefter det transporteras till synaptiska vesikler. Signifikant ökade halter noradrenalin har detekterats efter intag av propanat (27), och även effekter av noradrenalin i form av ökad hjärtfrekvens och ökad syrekonsumtion har konstaterats (9). Mekanismen grundar sig på propanatets bindning till FFA3 på de sympatiska neuronerna, vilket leder till en signalväg som resulterar i utsöndring av noradrenalin (9, 27) (Figur 4).

Slutsatser

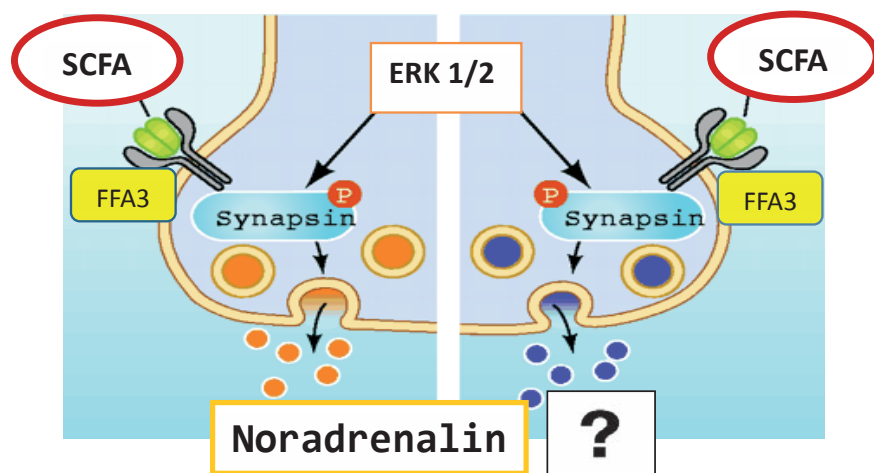
SCFA ger starka belägg för hur viktig och mångfasetterad kommunikationen mellan

mag-tarmkanalen och hjärnan är. SCFA är inte bara en energikälla, utan även signalmolekyler och genreglerande faktorer som inverkar på energibalansen, mag-tarmkanalen, epitelbarriären, blod-hjärnbarriären och nervsystemet. De flesta undersökningarna har hittills gjorts som djurprov *in vitro* eller *ex vivo*, och därför råder det fortfarande oklarhet kring hur SCFA tar sig uttryck *in vivo*. Likaså råder det oklarhet kring hur kvaliteten på och kvantiteten av SCFA inverkar. Om vidare undersökningar påvisar att SCFA har positiv inverkan på människan, kan SCFA få en näringsmässig betydelse i framtiden.

Sammanfattning

Short chain fatty acids (SCFA) – energikälla, signalmolekyl och genreglerande faktor

Korta fettsyra kedjor, short chain fatty acids (SCFA), är en grupp molekyler med en kolkedja på två till sex stycken kolatomer. De produceras av tarmfloran vid nedbrytning av stora kolhydratkomplex, främst fibrer. SCFA representerar en av många signalvägar inom gut-brain axis och ger starka belägg för hur viktig och mångfasetterad kommunikationen mellan mag-tarmkanalen och hjärnan är. SCFA är inte bara en energikälla, utan även signalmolekyler och genreglerande faktorer som inverkar på energibalansen, mag-tarmkanalen, epitelbarriären, blod-hjärnbarriären och nervsystemet. I framtiden kunde SCFA eventuellt få en betydelse vid förebyggande och lindrande av sjukdomstillstånd såsom fetma, diabetes typ 2, hjärt- och kärlsjukdomar samt tarmsjukdomar.



Figur 4. Schematisk bild över mekanismen för SCFA:s stimulerande effekt på noradrenalinutsöndring. Idag är det oklart om SCFA även kan stimulera produktionen av andra transmittorsubstanter.

ERK 1/2 = extracellulärt signalreglerat kinas 1/2. Figuren modifierad utifrån ursprungsbilden: Robert Blum & Arthur Konnerth 2005, Neurotrophin-Mediated Rapid Signaling in the Central Nervous System: Mechanisms and Function.

Sofie Schubert
sofie.schubert@helsinki.fi
Mikael Segerstråle
mikael.segerstrale@helsinki.fi
Riitta Korpela
riitta.korpela@helsinki.fi
Heikki Vapaatalo
heikki.vapaatalo@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Cummings J, Pomare E, Branch W, Naylor C, MacFarlane G. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987;28:1221–27.
2. Pomare E, Branch W, Cummings J. Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood. *J Clin Invest*. 1985;75:1448–54.
3. Clausen M, Mortensen P. Kinetic studies on colonocyte metabolism of short-chain fatty-acids and glucose in ulcerative colitis. *Gut*. 1995;37:684–689.
4. Frost G, Sleeth M, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5.
5. Brown A, Goldsworthy S, Barnes A, Eilert M, Tcheang L, Daniels D, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem*. 2003;278:11312–19.
6. Nankova B, Agarwal R, MacFabe D, La Gamma E. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells - Possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS ONE*. 2014;9.
7. Mally P, Mishra R, Gandhi S, Decastro M, Nankova B, Lagamma E. Stereospecific regulation of tyrosine hydroxylase and proenkephalin genes by short-chain fatty acids in rat PC12 cells. *Pediatr Res*. 2004;55:847–854.
8. Reigstad C, Salmonson C, Rainey J, Szurszewski J, Linden D, Sonnenburg J, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015;29:1395–1403.
9. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:8030–35.
10. Charney A, Micic L, Egnor R. Nonionic diffusion of short-chain fatty acids across rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1998;274:G518–G524.
11. Gill R, Saksena S, Alrefai W, Sarwar Z, Goldstein J, Carroll R, et al. Expression and membrane localization of MCT isoforms along the length of the human intestine. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;289:C846–C852.
12. Cresci G, Thangaraju M, Mellinger J, Liu K, Ganapathy V. Colonic gene expression in conventional and germ-free mice with a focus on the butyrate receptor GPR109A and the butyrate transporter SLC5A8. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:449–461.
13. Pluznick J, Protzko R, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:4410–15.
14. Nøhr M, Pedersen M, Gille A, Egerod K, Engelstoft M, Husted A, et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology*. 2013;154:3552–64.
15. Akiba Y, Inoue T, Kaji I, Higashiyama M, Narimatsu K, Iwamoto K, et al. Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum. *J Physiol*. 2015;593:585–599.
16. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek M, Motoike T, Kedzierski R, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:1045–50.
17. Zaibi M, Stocker C, O'Dowd J, Davies A, Bellahcene M, Cawthorne M, et al. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS Lett*. 2010;584:2381–86.
18. Nøhr M, Egerod K, Christiansen S, Gille A, Offermanns S, Schwartz T, et al. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience*. 2015;290:126–137.
19. Kaji I, Akiba Y, Konno K, Watanabe M, Kimura S, Iwanaga T, et al. Neural FFA3 activation inversely regulates anion secretion evoked by nicotinic ACh receptor activation in rat proximal colon. *J Physiol*. 2016;594:3339–52.
20. Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R1269–R1276.
21. Grider J, Piland B. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292:G429–G437.
22. Cherbut C, Ferrier L, Roze C, Anini Y, Blottiere H, Lecannu G, et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1998;275:G1415–G1422.
23. Samuel B, Shaito A, Motoike T, Rey F, Backhed F, Manchester J, et al. 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 USA*. 2008;105:16767–772.
24. Peng L, Li Z-R, Green R, Holzman I, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009;139:1619–25.
25. Wan Saudi W, Sjöblom M. Short-chain fatty acids augment rat duodenal mucosal barrier function. *Exp Physiol*. 2017;102:791–803.
26. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014; 6.
27. Inoue D, Kimura I, Wakabayashi M, Tsumoto H, Ozawa K, Hara T, et al. Short-chain fatty acid receptor GPR41-mediated activation of sympathetic neurons involves synapsin 2b phosphorylation. *FEBS Lett*. 2012;586:1547–54.
28. Silverthorn D. *Human Physiology; An Integrated Approach*. 2014. Pearson Education, United States of America, Sixth Edition.
29. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain J, et al. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology*. 2010;138:1772–82.
30. Voltolini C, Battersby S, Etherington S, Petraglia F, Norman J, Jabbour H. A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor. *Endocrinology*. 2012;153:395–403.
31. Iwanaga T, Kishimoto A. Cellular distributions of monocarboxylate transporters: A review. *Biomed Res*. 2015;36:279–301.

Summary

Short chain fatty acids (SCFA) – energy source, signaling molecules and modulators of gene expression

Short chain fatty acids (SCFA) are a group of molecules consisting of two to six carbon atoms. They are the major products in the bacterial fermentation of large carbohydrate complexes such as fibers, and have a widespread impact on the body: SCFA can affect the energy balance, the gastrointestinal tract, and the epithelial- and blood-brain barrier, as well as the peripheral nervous system. SCFA are not only an energy source, but also signaling molecules and modulators of gene expression. In the future, SCFA may prove to be of significance both from a medical and a social economic perspective