

# Paksusuolen mikrobiomin vaikutus yksilön fenotyyppiin

Ville Raappana

LuK-tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma

Oulun yliopisto

Joulukuu 2020

## Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	2
Johdanto.....	3
Mikrobiomi.....	4
Paksusuolen mikrobiomi .....	5
Mikrobiomin muodostuminen suolistossa.....	6
Ruokavalion vaikutus mikrobiomiin .....	8
Isäntäeliön fenotyyppi ja mikrobiomi .....	10
Immuunipuolustus ja mikrobiomi .....	10
Ylipainoisuus ja mikrobiomi .....	11
Mikrobiomin mekanismit (hormonit ja vitamiinit) .....	14
Johtopäätökset .....	17
Lähdeluettelo .....	18

## Tiivistelmä

LuK-tutkielmani tutkimuskysymys on, kuinka paksusuolen mikrobiomi vaikuttaa yksilön fenotyyppiin. Tarkoitukseni oli siis selvittää miten paksusuolen mikrobiomin toiminta ilmenee ihmisessä ja mitä mekanismeja hyödyntäen mikrobiomi kykenee tähän. Fenotyyppiesimerkkeinä käytän tutkielmassani immuunipuolustusta ja ylipainoisuutta. Mekanismit osuudessa keskityn mikrobiomin bakteerien kykyyn ohjata suoliston solujen hormonien eritystä. Toinen osuus johon keskityn mekanismit osuudessa on bakteerien vitamiinisynteesi ja tiettyjen vitamiinien merkitys ihmisen metaboliassa. Valitsin tämän aiheekseni, koska minua kiinnostaa kuinka ihmisen ja mikrobien välinen symbionttinen suhde toimii. Lisäksi se miten suhde on muotoutunut välttämättömäksi ihmisille, mutta myös tietyille mikrobeille.

Tutkimuskysymykseni lisäksi perehdyn mikrobiomin yleiseen määritelmään ja paksusuolen mikrobiomin koostumukseen eli mistä eri tekijöistä se koostuu ja muodostuu. Esittelen esimerkiksi keskeisimmät bakteerit, jotka esiintyvät suolistossa, ja lisäksi muita mikrobeja, muun muassa sieniä ja yhden arkeonilajin, joka on löydetty ihmisen paksusuolesta. Muodostusosiossa esittelen päätekijöitä, jotka määräävät pitkälti yksilön paksusuolen ja koko suoliston mikrobiomikoostumuksen varhaislapsuudessa. Lisäksi kerron mitkä tekijät muokkaavat mikrobiomia ja muovaavat sen yksilölliseksi lapsen vanhentuuessa.

Tärkeä osa-alue, jota käsittelen läpi tutkielman ja varsinkin immuunipuolustusosiossa on, mitä seuraa jos yksilön suoliston mikrobiomi ei ole tasapainossa. Eli mitä mikrobiomin vajaatoiminnasta, yksipuoleisuudesta tai mahdollisesta patogeenisestä mikrobiomista seuraa. Vaikutukset ilmenevät häiriöinä henkilön aineenvaihdunnassa ja hoitamattomina voivat ilmetä muun muassa tiettyjen yhdisteiden puutostauteina tai häiriöinä henkilön ruuansulatusjärjestelmässä.

Yhteenvedona paksusuoli ja koko suolisto sekä siellä esiintyvä mikrobiomi muodostavat erittäin monimuotoisen ja alati muuttuvan ekosysteemin, jota jokainen ihminen kantaa mukanaan. Ilman suolistomme mikrobiomia monet kehon biokemiallisille reaktioille tärkeät yhdisteet pitäisi saada suoraan ravinnosta sellaisessa muodossa, että suolistomme solut pystyisivät hyödyntämään ne. Tästä johtuen ihmiset ja muut eläimet, jotka omaavat suoliston mikrobiomin niiden solujen ominaisen homeostaasin ylläpidon takaamiseksi, voisivat olla hyvin erilaisia fenotyypeiltään.

## Johdanto

Tässä työssä esittelen ihmisen paksusuolen mikrobiomia. Keskeisimpinä aiheina ovat mikrobiomin määritelmä eli mikä mikrobiomi on ja mistä se koostuu. Tutkimuskysymykseni on kuinka paksusuolen mikrobiomi vaikuttaa yksilön fenotyyppiin ja mitä mekanismeja käyttäen mikrobiomi pystyy vaikuttamaan fenotyyppiin. Työn alussa käsittelen mikrobiomin määritelmään liittyviä ongelmia, kuten kuinka yksittäisen päämikrobiomin määrittelemisessä ei ole vielä kukaan päästy yhteisymmärrykseen. Vaikka yhteistä tarkkaa määritelmää ei ole, on kuitenkin rajattu mitkä tekijät pitää ottaa huomioon kun puhutaan mikrobiomista (Berg ym., 2020).

Mikrobiomin määrittelystä ja siihen liittyvistä ongelmista siirryn seuraavaksi paksusuolen mikrobiomiin eli mistä se koostuu ja kuinka mikrobiomi saa alkunsa yksilössä. Selvitän esimerkiksi, kuinka mikrobit alkavat asuttaa sikiön suolistoa jo kohdussa ja miten isossa roolissa lapsen äidin mikrobiomi on lapsen normaalin kehityksen kannalta. Tämän myötä selvitän myös, kuinka paljon yksilön ruokailutottumuksilla on merkitystä mikrobiomin muotoutumisen kannalta. Muun muassa käyn läpi kuinka tutkimuksissa kaksosten suoliston mikrobit muuttuivat eri ruokavalioiden seurauksena ja missä ajassa muutos tapahtui. Mikrobin määritelmään kuuluvat bakteerit, arkeonit sekä sieni-, levä- ja alkueläinlajit (Berg ym., 2020)

Mikrobiomin koostumuksen ja muodostumisen jälkeen esittelen, kuinka mikrobiomin toiminta ilmenee yksilön fenotyypissä. Esimerkkeinä käytän immuunisysteemiä ja ylipainoisuutta. Immuunisysteemissä keskityn siihen, kuinka mikrobit ohjaavat immuunipuolustuksen kehittymistä ja osittain käyttävät sitä hyväksi puolustautuessaan vieraita mikrobeita vastaan. Ylipaino-osuudessa kerron, kuinka suoliston mikrobien kyky hyväksikäyttää suoliston läpi tullutta sulamatonta ruokamassaa energian lähteenä voi vaikuttaa yksilön painon nousuun. Käytännössä tämä riippuu siitä kuinka paljon käyttökelpoisia energianlähteitä mikrobit tuottavat suhteessa siihen, miten tehokkaasti elimistön solut käyttävät niitä ja kuinka iso osa säilötään muun muassa rasvaksi (Krajmalnik ym., 2012).

Työn lopuksi esittelen mekanismeja, joilla mikrobit osallistuvat yksilön fenotyypin muokkaamiseen. Näitä ovat muun muassa elimistön hormonitoiminnan säätely ja vitamiinien tuotanto. Hormonit toimivat elimistössä viestiaineina ohjaten solujen metaboliaa ja tätä kautta sitä, mitkä ominaisuudet ilmenevät yksilön fenotyypissä (Martin ym., 2019). Vitamiinit taas ovat tärkeitä entsyymien johdannaisia tai kofaktoreita, jotka ovat osana välttämättömiä solujen biokemiallisia reaktioita (LeBlanc ym., 2013).

## Mikrobiomi

Mikrobiomin määritelmä on ollut pitkään väittelyn aiheena. Väittelyn aiheina ovat olleet esimerkiksi mistä mikrobiomi koostuu ja mikä rajaa mikrobiomit toisistaan. Yleisesti hyväksytyyn määritelmän laatimista on pidetty tärkeänä, jotta tutkijat eri puolilla maailmaa olisivat samalla viivalla aiheen osalta. Tämä helpottaisi tutkimustyön etenemistä kun eri osapuolet omaavat yhteisen käsityksen tutkittavasta kohteesta kun kyseessä on mikrobiomi.

Whipps ym. esittivät vuonna 1988 ensimmäisen määritelmän mikrobiomille. Määritelmässään he kuvasivat, että mikrobiomi koostuu mikro-organismeista, mikrobiotasta, sekä niiden rakenne- että metaboliatuotteista. (Berg ym., 2020). Mikrobiota koostuu mikro-organismeista joita ovat bakteerit, arkeonit, sienet, alkueläimet ja levät. Kyseenalaisena ryhmänä olivat jo vuonna 1988 ja nykyäänkin virukset (Berg ym., 2020). Koska viruksia ei luokitella eläviksi, ne on luokiteltu osaksi mikrobiomin rakenteellisia osia, kuten liikkuviksi geneettisiksi elementeiksi (Berg ym., 2020).

Mikrobiomin ja sen sisältävän mikrobiotan rakenneosiksi laskettaisiin proteiinit, lipidit, polysakkaridit ja nukleiinihapot. Metaboliatuotteita ovat esimerkiksi mikrobien tuottamat signaalimolekyylit ja mahdolliset toksiinit. Toisen merkittävän määritelmän, joka on tällä hetkellä viitatuin esittivät Lederberg J. ja McCray AT. vuonna 2001 (Berg ym., 2020). Määritelmässään he esittivät mikrobiomin ekologisessa kontekstissa. Mikrobiomi on tässä määritelmässä esitetty kormensalistisena, symbioottisena tai patogeenisenä mikro-organismien luomana yhteisönä esimerkiksi elion elimistössä tai jossain muussa tilassa.

Berg ym. julkaisivat kesäkuussa 2020 yhteenvedon siitä, mitkä tekijät pitäisi ottaa huomioon mikrobiomin määrittämisessä. Määrittämissä tekemistä varten he kokosivat yhteen mikrobiologian alan tutkijoita eri puolilta maailmaa. Yhdessä he pohtivat mikä olisi mikrobiomin määritelmä.

Lopputuloksena ei ollut tarkkaa uutta määritelmää mikrobiomille, mutta keskustelussa nousi kuusi tärkeää tekijää, jotka olisi hyvä ottaa huomioon mikrobiomin määrittelyssä. Ensimmäinen tekijä oli jo Whipps ym. (1988) esittämän määritelmän mukaisesti mikrobiomin mikrobiotan selvittäminen. Toinen tekijä seurasi Lederbergin ja McCrayn esittämää määritelmää eli mikrobien välisen toimintasuhteen selvittäminen. Kolmas tekijä, joka nousi esille, oli mikrobien spatiaaliset ja ajalliset piirteet, eli miten mikrobit reagoivat ja muuttuvat tilassa ja ajassa. Neljäs tekijä oli keskeisen mikrobiotan selvittäminen. Keskeisellä mikrobiotalla tarkoitetaan mikrobiomissa esiintyviä sateenvarjolajeja, jotka ovat keskeisessä roolissa muiden mikrobien selviytymisen kannalta. Viides tekijä oli selvittää mikrobiomin vaikutus mahdollisen isäntä yksilön fenotyyppiin, eli kuinka mikrobiomin mikrobiota pystyy muovaamaan isäntä yksilöä. Kuudes viimeinen tekijä mikä nousi esille oli isäntä yksilön tai ympäristön vaikutukset mikrobiomiin ja mahdollinen koevoluutio.

## Paksusuolen mikrobiomi

Ihmisen paksusuoli sisältää monimuotoisen mikrobiomin koostuen monista eri mikrobeista, joista valtalajina ovat bakteerit. Aikuisen ihmisen paksusuolella elää noin  $10^{12}$  bakteeria/g ja on arvioitu, että paksusuolella elää mahdollisesti 500-1000 eri mikrobilajia sisältäen siis esimerkiksi sienet ja arkeonit (Dieterich ym., 2018, Tuddenham & Sears, 2015). Mikrobien määrä ylittää ihmisen oman solumäärän ylittäen samalla geneettisen informaation määrän. Ihmisessä siis esiintyy enemmän ihmiselle ulkopuolista DNA:ta ja RNA:ta kuin hänen omaansa (Shi ym., 2017).

Suurin osa paksuolen mikrobiotasta koostuu anaerobisista bakteereista suolen vähäisestä happipitoisuudesta johtuen. Kolme yleisintä bakteeri pääjaksoa jotka esiintyvät ihmisen paksusuolella ovat *Bacteroidetes*-, *Firmicutes*- ja *Proteobacteria*-pääjaksojen lajit (Dieterich ym., 2018). Bakteerien lisäksi suolistossa esiintyy eri sienilajeja ja arkeoneita. Arkeoneita on tähän mennessä vain löydetty yhtä lajia, *Methanobrevibacter smithii*. Kyseinen arkeoni on metanogeeni kuluttaen suolistosta löytyvää vetyä tuottaen sen kautta metaania metabolia jätteenään (Krajmalnik-Brown ym., 2012)

Hallen-Adams & Suhr (2017) esittävät artikkelissaan, että ihmisen suolistosta on onnistuttu löytämään 267 eri sienilajia, mutta niiden rooli suolistossa ei ole vielä täysin selvä. Löydetty sienilajit on jaettu suolistossa asuviin ja ei-asuviin. Asuviksi lajeiksi luokitellaan sellaiset, jotka ovat sopeutuneet elämään suolistossa eli ne kestävät suoliston kemiallisia tekijöitä, kuten lämpötilan ja pH:n vaihtelua ja pystyvät kolonisoimaan suolen pintakerroksia. Tällaisia lajeja ovat esimerkiksi eri *Canadida* ja *Malassezia* suvun lajit. Kyseisten sukujen lajeja ei löydy merkittävässä määrin ihmiskehon ulkopuolelta ihoa lukuun ottamatta. Tämä on seurausta lajien symbioottisesta suhteesta ihmiseen. Muun muassa *Malassezia* suvun lajit eivät kykene omaan lipidi synteesiin vaan ovat täysin riippuvaisia isäntälajin tuottamista lipideistä. Miten ihminen hyötyy suhteesta on vielä epävarmaa. Kyseessä voi olla pöytävierassuhde. Ei-asuvat lajit eivät ole sopeutuneet suolistoon elinympäristönä eivätkä täten pysty pysyvästi kolonisoimaan sitä. Lajit pystyvät elämään rajallisina määrinä suolistossa hyödyntäen suolistosta kerättävää ravintoa, mutta kuolevat lopulta elleivät ne ajaudu pois sieltä. Yleisin ihmisen suolistosta löydetty ei-asuva sieni on leivinihiiva eli *Saccharomyces cerevisiae*. Leivinihiivaa pääsee suolistoon yleisesti ruuan kautta ja selviää siellä rajatun ajan. Leivinihiivaa on tutkittu probioottien avulla, miten hyvin ne selviävät suolistossa. Tutkimusten mukaan leivinihiiva selviää noin 5 päivää ihmisen suolistossa.

Paksusuolen mikrobien pääsääntöinen rooli on hajottaa muun ruuansulatuskanavan läpi tullut sulamaton ruokamassa eli se osa ruuasta, mitä ihmisen oma elimistö ei pysty hajottamaan. Sulamaton ruokamassa yleensä koostuu tärkkelyksestä, ei-imeytyneistä sokereista, ei-selluloosa ja selluloosa polysakkarideista sekä musiinista (Krajmalnik-Brown ym., 2012). Mikrobit tuottavat käymisreaktioilla edellä mainituista molekyyleistä lyhyitä rasvahappoja (SCFAs) ja kaasuja (CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> ja H<sub>2</sub>) (Krajmalnik-Brown ym., 2012). Yleisimmät lyhyet rasvahapot mitä paksusuolen mikrobit tuottavat käymisreaktioiden kautta ovat asetaatti, propionaatti ja butyraatti. Lyhyet rasvahapot ovat tärkeitä tekijöitä ihmisen energia tasapainossa ja tätä kautta homeostasian ylläpidossa. Näistä kerron enemmän osuudessa ”mikrobiomin mekanismit”. Mikrobiomin tuottamista kaasuista CH<sub>4</sub> ja CH<sub>2</sub> poistuvat elimistöstä muun ruokamassan mukana. H<sub>2</sub> erittyä hengityksen mukana pois kehosta, elleivät anaerobiset mikrobit hyväksikäytä sitä (Krajmalnik-Brown ym. 2012).

## Mikrobiomin muodostuminen suolistossa

Mikrobiomin muodostuminen on riippuvainen monesta eri tekijästä. Muodostumiseen vaikuttaa yksilön elinympäristö ja ruokavalio, mutta mikrobiomin muodostumisen alkuvaiheissa tärkeimmässä roolissa on yksilön äidin kehon mikrobit. Äidin mikrobit luovat pohjan lapsen mikrobiomille, jonka muovautumista ohjaavat lapsen omat geenit ja solut sekä eri ympäristötekijät.

Yksilön tai lapsen suoliston mikrobiomin muodostuminen alkaa kohdussa jo ennen lapsen syntymää (Collado ym., 2016). Äidin mikrobit kolonisoivat sikiön suolistoa istukan ja lapsiveden välityksellä. Tätä on perusteltu mikrobi löydöksillä istukasta, lapsivedestä ja mekoniumista eli lapsenpihkasta joka on vastasyntyneen ulostetta (Collado ym., 2016, Nagpal ym., 2017). Lisäksi Hasan & Yang (2019) testasivat teoriaa odottavilla hiirillä, joille syötettiin merkattuja *Enterococcus fecium* bakteereita. Hiirien synnytettyä poikasensa poikasten suolistosta löydettiin merkatun bakteerikannan yksilöitä mikä tukee sitä, että mikrobit aloittavat sikiön suoliston kolonisoimisen jo kohdussa.

Kohdussa tapahtuvan kolonisoimisen lisäksi lapsen syntymisen aikana mikrobit kolonisoivat lapsen suolistoa. Merkitsevänä tekijänä syntymisessä on lapsen syntytapa eli syntykö lapsi vaginaalisesti vai keisarileikkauksella (Dominguez-Bello ym., 2010). Vaginaalisesti syntyneen lapsen suolistossa esiintyy suurimmaksi osaksi äidin vaginan epiteelikudoksissa esiintyviä mikrobeja. Tällaisia mikrobeja ovat *Lactobacillus* ja *Prevotella* suvun bakteerit (Dominguez-Bello ym., 2010). Vaginaalisesti syntyneen lapsen mikrobeista valtaosa on peräisin äidiltä, eli ne ovat kulkeneet äidin

elimistön immuunipuolustuksen läpi, eivätkä ne ole tulleet äidin elimistön ulkopuolelta. Vaikka suoliston ensimmäiset mikrobit ovat peräisin äidiltä, on myös mahdollista, että lapseen siirtyy äidistä patogeenisiä mikrobeja, joilla on haitallisia vaikutuksia lapsen normaaliin kehitykseen. Vaginaalisesta syntymisestä poikkeava keisarileikkaus, jossa lapsi siis leikataan ulos äidin vatsanpeitteiden ja kohdun seinämän läpi, johtaa myös poikkeavaan mikrobiomin kehitykseen. Suoliston mikrobiota on keisarileikkauksen seurauksena peräisin enemmän äidin iholta kuin vaginan seudulta. Mikrobiota koostuu tällöin muun muassa *Streptococcus*, *Corynebacterium* ja *Propionibacterium*- sukujen bakteereista (Dominguez-Bello ym., 2010). Iholta peräisin olevat mikrobit eivät myöskään kaikki ole peräisin äidiltä, vaan ne ovat suoraan peräisin jostain ulkoisesta lähteestä. Eri syntytapojen seurauksena muodostuneilla mikrobiomeilla on vaikutusta lapsen energia metaboliaan ja immuunipuolustukseen. Kohdussa ja syntymän aikana muodostunut suoliston mikrobiomi luo pohjaa lapsen mikrobiomille, joka alkaa muistuttamaan enemmän aikuisen suoliston mikrobiomia noin 3 vuoden jälkeen (Hasan & Yang, 2019).

Hasan & Yang (2019) esittävät artikkelissaan, kuinka mikrobit asettuvat suolistossa. Lapsen suoliston kolonisoivat mikrobit elävät suoliston epiteelisolujen tuottamassa limassa lumenin puolella. Limakerrosta esiintyy koko suoliston matkalta ja se on paksuinta paksusuolella. Limakerroksen tuottaa suoliston epiteelisolut – Goblet solut. Limakerroksen ulkopuoli eli lumenin puoleinen puoli on hyvin tiheä, kun taas epiteelisolujen puoleinen osa on löyhästi kiinnittynyttä. Tiheä ulkokerros estää mikrobien pääsyn suolen sisempiin epiteelisolukeroksiin, mutta myös eristää mikrobit immuunisoluista, jotka voisivat tappaa mikrobeja. Limakerroksen ulkopuolelle on kiinnittynyt runsaasti O-glykaaneja. Nämä molekyylit toimivat sekä ravinnon lähteenä, että tarttumapintana mikrobeille. Tämä mekanismi mahdollistaa ainoastaan limakalvolle kykenevien mikrobien liittymisen siihen. Limakalvolla ne pystyvät lisääntymään ja estämään mahdollisten muiden mikrobien liittymisen limakalvolle. Limakalvolla esiintyy myös O-glykaanien lisäksi ainakin 100 erilaista mono-, di- tai trisyloitunutta oligosakkaridia (Dieterich ym., 2018). Limakalvon rakenteen lisäksi mikrobiomin muodostukseen vaikuttavat ei-spesifiset isäntäeliön tekijät ja spesifiset isäntäeliön tekijät (Hasan & Yang, 2019).

Ei-spesifisiä tekijöitä ovat edellä mainitut limakalvon rakenteet, jotka ohjaavat mitkä mikrobit pystyvät liittymään limakalvolle. Tämän lisäksi ei-spesifisiä tekijöitä ovat suoliston limakalvon plasmalolut, jotka erittävät pääsääntöisesti immunoglobuliini A:ta (SigA) ja epiteelisolukalvolla esiintyvien Paneth-solujen erittämät antimikrobiaaliset peptidit (AMP, antimicrobial peptide). Immunoglobuliini A säätelee mikrobien määrää suolessa, edistämällä muun muassa bakteeribiofilmin muodostusta. Biofilmin avulla tietyt bakteerikannat yleistyvät luoden niille suotuisamman



kasvualustan ja eristäen niitä muista mikrobeista. SigA peittää sellaisia bakteereita, jotka omaavat SigA reseptoreita niiden solukalvolla. Jos bakteerilla ei ole SigA reseptoria, Paneth-solujen tuottamat AMP:t tappavat mikrobeja ja viruksia suolesta. AMP:n toiminta perustuu sen positiiviseen varaukseen, jonka avulla se pystyy liittymään sitä negatiivisempiin solukalvorakenteisiin. Liittyessään mikrobin solukalvoon AMP häiritsee solukalvon homeostaattista varausta tappaen mikrobin. Bakteerit jotka omaavat ”dephosphorylated lipid A” tuottavan geenin ovat vastustuskykyisiä AMP:lle. Kun kyseisen lipidin tuotto heikkenee, myös bakteerin vastustuskyky heikkenee. Paneth-soluja esiintyy enemmän ohutsuolessa kuin paksusuolessa. SigA:n ja AMP:n määrää suolistossa ohjaavat tiettyjä malleja tunnistavat reseptorit(”pattern recognition receptors,”-PRR). PRR:t reagoivat eri mikrobien tuottamiin ärsykkeisiin, kuten niiden flagelleihin eli liikkumissiimoihin tai lipopolysakkarideihin, joita esiintyy niiden solukalvolla. Mekanismia kutsutaan nimellä ”microbe associated molecular patterns” (MAMP) (Hasan & Yang, 2019).

Spesifisiin isäntätekiijöihin kuuluu mikro-RNA (miRNA). MiRNA:t kykenevät hiljentämään geenejä sitoutumalla transloimattomien lähetti-RNA (mRNA) molekyylien ei-koodaaviin 3’-päihin. Mikro-RNA:t ovat lyhyitä noin 18-23 nukleotidin mittaisia RNA-molekyyliä. Yksi miRNA pystyy liittymään useaan mRNA:han. Sitoutuminen inhiboi mRNA:n translaatiota ja edistää sen hajotusta solulimassa. Mikro-RNA:ta on löydetty solujen ulkopuolelta kehossa kiertävistä nesteistä, joista se pystyy siirtymään esimerkiksi mikrobien sisälle. Suolistoon miRNA:ta tuottavat suoliston epiteelisolut ja Hopx-positiiviset solut, joista ne siirtyvät mikrobeihin (suurimmaksi osaksi bakteereihin). Mikrobeissa miRNA:t säätelevät mikrobien geenien ilmentymistä ja tätä kautta niiden fenotyyppejä ja selviytymistä solussa. Mikro-RNA:ta voidaan myös tarkoituksella siirtää suolistoon ulostenäytteissä. Tällä tavoin voidaan mikrobiomia muokata ulostenäytteen luovuttajan mukaiseksi.

## Ruokavalion vaikutus mikrobiomiin

Yksilön perimän ja solun lisäksi ruokavaliolla on suuri vaikutus mikrobiomin muotoutumiseen. Ruokavaliolla yksilö ohjaa mitkä mikrobit yleistyvät suolistossa eli mitkä mikrobit hyötyvät eniten suolistossa kulkevasta ruokamassasta. Ruoan lisäksi suoliston mikrobiomia voidaan muokata pro- ja prebioottien avulla.

Lapsen ensimmäinen ravinnon lähde on lähtökohtaisesti äidinmaito tai äidinmaitokorvike riippuen tilanteesta. Molemmat maidot määräävät minkälainen bakteerikanta dominoi lapsen suolistossa ensimmäisenä, ennen kuin mikrobeja kertyy lapsen suolistoon muista lähteistä. Äidinmaito sisältää

runsaasti oligosakkarideja, joita hyödyntävät tehokkaimmin *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium*-sukujen bakteerit eli suurimmaksi osaksi ne, jotka kolonisoivat jo ensimmäisenä lapsen suolistoa lapsen syntyessä vaginaalisesti (Hasan & Yang, 2019). Kyseiset bakteerit tuottavat runsaasti lyhyitä rasvahappoja, joita suoliston plasmalolut käyttävät immuuniglobuliinien tuottamiseen. Plasmalolut tuottavat muun muassa edellä mainittua IgA:ta, mutta myös IgG:tä (Hasan & Yang, 2019). Äidinmaidolla on tärkeä rooli lapsen immuunipuolustuksen muodostumisessa immuuniglobuliinien tuotannon kannalta, mutta maito myös tukee muillakin tavoin sitä. Äidinmaito lisää sytokiinin syntymistä suolistossa, jotka edesauttavat immuunisysteemin kehittämisessä ja vaikuttavat lapsen lokaalin ja systemaattisen immuunisysteemin kehittämiseen (Hasan & Yang, 2019).

Korvikemaito ei takaa edellä listattuja äidinmaidon positiivisia vaikutuksia, mutta se ei ole täysin hyödytön. Korvikemaitoa nauttineiden lapsien suolistossa yleistyvät eri bakteerikannat kuin äidinmaitoa nauttineiden. Näitä bakteerikantoja ovat muun muassa *Enterococcus*, *Enterbacteria*, *Bacteroides*, *Clostridia* ja *Streptococcus* (Hasan & Yang, 2019). Eri bakteerikantoja esiintyy enemmän, mutta ne eivät saa muodostettua yhtä tehokkaasti lyhyitä rasvahappoja kuin *Lactobacillus* ja *Bifidobacterim*-sukujen bakteerit. Tämä näkyy plasmalolujen immuuniglobuliinien tuotannossa, joka vaikuttaa lapsen immuunipuolustuksen kehittämiseen. Tästä enemmän kohdassa ”Immuunipuolustus ja mikrobiomi”.

Ruokavalion vaikutusta mikrobiomiin on tutkittu vertailemalla eri ruokavaliolla elävien ihmisten mikrobiomeja toisiinsa. Länsimaisessa liharuoka painotteisessa ruokavaliossa suolistoa dominoivat suurimmaksi osaksi *Firmicutes* ja *Bacteroides*-sukujen bakteerit, jotka ovat siis yleisimmät bakteerit joita yleensä löytyy länsimaisten ihmisten suolistosta. Kyseiset bakteerit hajottavat aminohappoja tehokkaasti tuottaen runsaasti lyhyitä rasvahappoja elimistön energian lähteeksi (Hasan & Yang, 2019). Verrattaessa ei-länsimaiseen ruokavaliioon, joka on enemmän kasviruokavaltainen ihmisten, suolistossa esiintyy enemmän muun muassa *Ruminococcus*, *Rosebaruria* ja *Eubacterium*-sukujen bakteereita. Nämä bakteerit pääsääntöisesti hajottavat sulamattomia kuituja tuottaen suhteessa vähemmän lyhyitä rasvahappoja (Hasan & Yang, 2019). Tällä on vaikutusta yksilön fenotyypin muun muassa ylipainon suhteen.

Ruokavalion lisäksi suoliston mikrobiomia pystyy muovaamaan pro- ja prebioottien avulla. Probiootit ovat eläviä mikrobeja, joilla voidaan säädellä suoliston mikrobiomin koostumusta ja metaboliaa (Hasan & Yang, 2019). Yleisimpiä probiootteja ovat erilaiset maitotuotteet, kuten jogurtit jotka sisältävät erilaisia maitohappobakteereita. Prebiootit ovat taas valikoituja käymistuotteita, jotka vaikuttavat mikrobiomin mikrobiotan toimintaan suolistossa (Hasan & Yang, 2019). Prebiootteja ovat esimerkiksi ei-sulavat hiilihydraatit, oligosakkaridit ja lyhyet polysakkaridit.

## Isäntäeliön fenotyyppi ja mikrobiomi

Paksusuolen ja koko suoliston mikrobiomilla on iso rooli isäntäyksilön fenotyypin muovaamisessa. Yksi merkittävimmistä tekijöistä on yksilön immuunipuolustuksen kehittyminen toimivaksi turvaten yksilön terveyden patogeenejä vastaan. Heikentynyt immuunipuolustus ilmenee monina erilaisina sairauksina, jotka voivat olla letaaleja hoitamattomana. Eräs tällainen sairaus on esimerkiksi Crohnin tauti, johon hieman perehdyn tässä työssä. Toinen merkittävä tekijä, miten mikrobit vaikuttavat yksilön fenotyyppiin on ylipainoisuus. Tämän työn kontekstissa ylipainoisuudella tarkoitetaan mikrobeista johtuvaa ylipainoisuutta, johon vaikuttavat vahvasti myös henkilön omat elämäntavat.

## Immuunipuolustus ja mikrobiomi

Suoliston mikrobiomi on jatkuvassa vuorovaikutuksessa suoliston kanssa osallistuen suoliston ja koko elimistön homeostaattisen tasapainon ylläpitoon. Tasapainon pettäessä suoliston immuunipuolustus pettää, joka yleensä ilmenee erilaisina suolistosairauksina (IBD) (Shi ym., 2017) IBD:t ovat heterogeenisiä tautteja eli ne johtuvat monesta eri tekijästä. Tekijöitä ovat henkilön omat geenit, elinympäristö ja mikrobiomi (Shi ym., 2017). Tautien heterogeenisyyttä on tutkittu monotsygoottisilla kaksosilla, jotka omaavat saman suolistotaudin. Yksi yleisimmistä suolistotaudeista on Crohnin tauti, joka on heterogeeninen tauti ja kaksostutkimusten kautta Spehlman ym. (2008) esittävät, että yksilön geeneillä on noin 35% osuus taudin puhkeamisessa. Loput 65% ovat peräisin ulkoisista lähteistä, kuten ympäristötekijöistä ja suoliston mikrobiomista.

Shi ym. (2017) esittävät artikkelissaan, että homeostasian tasapainon heikentyminen voi johtua mikrobiomin epätasapainotilasta tai se voi lopulta johtaa siihen. Mikrobiomin epätasapainossa esimerkiksi suoliston mikrobiomi on vähentynyt tai lähes hävinnyt suolistosta. Epätasapainosta seuraa normaalista poikkeavia immuunivasteita, jotka lisäävät IBD:n puhkeamisriskejä ja tulehduksia. Epänormaalit vasteet johtuvat kommensalististen mikrobien puutteesta, jonka seurauksena suoliston mikrobiomin kyky sopeutua muutoksiin ja häiriötekijöihin heikkenee. Tällöin mahdolliset haitalliset mikrobit korvaavat kommensalistiset mikrobit suoliston immuunipuolustuksen heiketessä. Pahimmassa tapauksessa henkilön ruuansulatusjärjestelmä häiriintyy, mikä vaikuttaa suoraan energiametaboliaan energian saannin vähetessä. Haitallisten mikrobien (bakteerien suurimmaksi osaksi) tuottamat SCFA:t eivät ole isäntäyksilölle yhtä hyödyllisiä kuin kommensalististen mikrobien tuottamat. Tämä on yksi merkittävä tekijä immuunipuolustuksen heikentymisessä (Shi ym., 2017).

Shi ym. (2017) esittävät, että suoliston limakalvon immuunisysteemi koostuu kolmesta imukudosrakenteesta: epiteeli, tukikerros ja Peyerin levyt. Epiteeli sijaitsee limakalvon alla ja koostuu imusoluista (innate lymphoid cells, ILCs). ILC:t tuottavat sytokiinejä ja kemokiinejä limakalvokerrokseen. Kyseiset yhdisteet toimivat joko mikrobeja puolustavina tai hajottavina tekijöinä. Esimerkiksi IL-22 on tyypin 3 ILC:n tuottama viestiaine, joka lisää muiden imusolujen tuottamaa RegIIIa:ta. Kyseinen molekyyli toimii estäjänä Gram-positiivisille bakteereille liittymällä niiden peptidoglykaaneihin. Mikrobin tuottamat lyhyet rasvahapot edistävät ILC:n toimintaa ja sitä kautta suoliston immuunipuolustusta (Shi ym., 2017).

Epiteeli kerroksen alaosissa esiintyy tukikerros, joka koostuu suurimmaksi osaksi B- ja T-soluista (Shi ym., 2017). B- ja T-solut ovat imusoluja, joilla on tärkeä rooli yksilön immuunipuolustuksen toimivuuden kannalta. Canon ja muiden kirjan, *Autoimmunity: From Bench to Bedside* luvussa 5, *Introduction to T and B lymphocytes*, esitellään kyseisten imusolujen toimintaa. T-solut jaetaan T-tappajasoluihin ja T-auttajasoluihin. T-tappajasolut reagoivat suoraan infektoituneisiin soluihin tuhoten niiden solukalvon kun taas T-auttaja solut edistävät B-solujen vasta-aineiden tuotantoa T-auttajasolujen reagoidessaan tietyn patogeenin kanssa. B-solujen reagoidessa T-solujen kanssa ne erikoistuvat joko plasmasoluiksi, jotka tuottavat vasta-aineita tietyn aikaa elimistössä kunnes kuolevat, tai pitkäikäisiksi muistisoluiksi. B-muistisolut reagoivat törmätessään samaan patogeenin käynnistäen samanlaisen vasta-aineiden tuotannon kuin B-plasmasolut, mutta ilman T-auttajasoluja. T- ja B-solujen väliset mekanismit immuunipuolustuksen muodostumisessa ovat erittäin monimuotoisia, joihin ei tässä työssä perehdytä tämän syvemmin. Shi ym. (2017) kertovat T- ja B-solujen välisestä toiminnasta suolistossa, joka alkaa tukikerroksen T-solujen reagoidessa suoliston lumenista peräisin oleviin patogeenisiin ärsykkeisiin. Tämä käynnistää tulehdusreaktioita joissa T-tappajasolut kohdistuvat patogeeniin ja T-auttajasolut reagoivat B-solujen kanssa. Suoliston mikrobiomi pystyy reagoimaan T-solujen kanssa ja ohjaamaan niitä muovautumaan IL-22 tuottaviksi soluiksi näin epäsuorasti hyökäten gram-positiivisia bakteereita vastaan. B-solut muodostavat solukeskittymiä ohutsuolessa, joita kutsutaan Peyerin levyiksi. B-solujen tuottamiin vasta-aineisiin kuuluu esimerkiksi IgA, jota B-plasmasolut tuottavat jatkuvasti aktivoituessaan. B-solut palaavat lumenista tukikerrokseen patogeenisen ärsykkeen loppuessa.

## Ylipainoisuus ja mikrobiomi

Korrelaatiota ylipainoisuuden (obesity) ja suoliston mikrobiomin välillä on tutkittu paljon. Tutkimuksia on tehty suurimmaksi osaksi hiirillä, mutta myös tutkimalla erilaisten ihmisten

ulostenäytteitä. Näytteitä on myös tutkittu vauvoilla, kun on yritetty selvittää syitä, mitkä johtavat 6-7 vuotiaiden ylipainoon. Suurin osa löydöistä vaikuttaisi tukevan suuresti mikrobiotan koostumuksen ja sen tuottamien metaboliatuotteiden olevan vastuussa ylipainoisuudesta (Davis, 2016).

Korrelaatio ylipainoisuuden ja suoliston mikrobiomin välillä alun perin sai alkunsa kun verrattiin mikrobivapaita (germ-free, gf) hiiriä normaalisti kasvaneisiin verrokkihiiriin. Bäckhed ym. (2004) tutkivat kahden tekijän välistä korrelaatiota. Tutkimuksessa mikrobivapaat hiiret kasvatettiin täysin steriilissä ympäristössä, jolloin mikrobit eivät ole kyenneet kolonisoimaan niiden suolistoa tai muita elimistön alueita. Verrattaessa gf-hiiriä verrokkihiiriin havaittiin, että verrokkihiirillä oli noin 40% korkeampi kehon rasvaprocentti ja noin 47% korkeampi sukurauhasten-rasvaprocentti, vaikka verrokkihiiret söivät vähemmän kuin gf-hiiret. Kun gf-hiirten suolistoon siirrettiin verrokkihiirten suolistosta mikrobikasvustoa, gf-hiirten kehon rasvaprocentti kasvoi 60% kahdessa viikossa ilman, että niiden ruokavaliota muutettiin. Tästä Bäckhed ym. (2004) vetivät yhteyden, että suoliston mikrobiomilla on merkitystä isäntäeliön energiametabolian kannalta.

Hiiritutkimuksia on myös tehty geneettisesti ylipainoisilla hiirillä, jotka siis omaavat genomin, joka ohjaa ylipainoisen fenotyypin muodostumiseen (ob/ob). Vertaamalla ylipainoisen genotyypin omaavien hiirien ja laihojen (lean) hiirien (++) mikrobiomi koostumuksia havaittiin selviä eroavaisuuksia. Geneettisesti ylipainoisilla hiirillä dominoivana pääjaksona ilmeni *Firmicutes*, ja jopa 50% alemmat *Bacteroidetes*-lukumäärät kuin geneettisesti ylipainoisilla hiirillä (Ley ym., 2005). Toinen merkittävä havainto oli SCFA-eroavaisuudet eri genotyyppien välillä. Ylipainoisilla hiirillä ilmeni korkeammat butyraatti- ja asetaatti- konsentraatiot umpisuoleessa (cecum), ja pienemmät konsentraatiot ulosteessa (Davis, 2016). Tämä tarkoittaa sitä, että ylipainoisten hiirien elimistöllä oli enemmän energialähteitä tarjolla kuin laihoilla hiirillä. Butyraatti toimii pääsääntöisenä energian lähteenä suolen epiteeli soluille, ja asetaatti yleensä kuluu maksassa lipogeneesissä ja glukogeneesissä (Davis, 2016).

Ylipainoisuuden ja mikrobiomin välisestä yhteydestä on myös tehty ihmistutkimuksia. Testejä on tehty kaksosten, ylipainoisten ja normaalipainoisten ihmisten välillä, mutta myös vauvojen kanssa. Kaksostutkimusta ovat tehneet muun muassa Ridaura ym. (2013). Tutkimukseen osallistui neljä kaksosta (toinen siis ylipainoinen ja toinen ei), joiden suoliston mikrobiotaa siirrettiin gf-hiirille. Havaittiin, että ylipainoiselta kaksoselta peräisin olevat mikrobit aiheuttivat hiirissä 10% painon nousun 22 päivän jälkeen ja 20% nousun 35 päivän jälkeen. Ei-ylipainoiselta kaksoselta peräisin olevat mikrobit eivät aiheuttaneet merkittäviä muutoksia hiirten painoissa. Tutkimusta jatkettiin siirtämällä mikrobeja hiirten välillä, mikä tuotti mielenkiintoisia tuloksia. Kun normaalipainoisilta

hiiriltä siirrettiin mikrobeja ylipainoisille hiirille niiden paino laski noin 2% 10 päivän jälkeen. Siirto ylipainoisilta hiiriltä normaalipainoisille hiirille ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia normaalien hiirien painossa tai fenotyypissä. Tutkimuksen valossa näyttäisi siltä, että laihuutta tai normaalipainoisuutta aiheuttavat mikrobit ovat dominoivia tai ainakin kykeneviä hyödyntämään energian lähteitä tehokkaammin kuin ylipainoisuutta aiheuttavat mikrobit (Ridaura ym., 2013).

Verrattaessa ylipainoisia ihmisiä normaalipainoisiin löytyy selviä eroavaisuuksia suolistojen mikrobiomeissa. Eroavaisuuksia on listattu Davis (2016) artikkelissa. Yleisesti ylipainoisilla ihmisillä on havaittu mikrobiomin monimuotoisuuden alhaisuutta, eli mikrobiota koostuu suurimmaksi osaksi vain tietyistä mikrobeista. Esimeriksi bakteerien osalta *Firmicutes*-pääjaksoon kuuluvat bakteerit ovat yleisimpiä, ja *Bacteroidetes*-pääjakson lajit ovat harvinaisempia (90% vähemmän kuin normaalipainoisilla). Muita huomattavia seikkoja ovat suoliston yleinen rasvaisuus, dyslipidemia, heikentynyt glukoosin homeostaasi eli heittelevät glukoosipitoisuudet soluissa ja niiden soluvälitilassa. Lisäksi ylipainoisten henkilöiden suolistossa esiintyy enemmän matala-asteen tulehduksia (Davis 2016).

Jumpertz ym. (2011) tekemässä tutkimuksessa seurattiin kuinka ruokavalion energia määrä (kcal/päivä) vaikuttaa henkilöiden suoliston *Firmicutes/Bacteroidetes* suhteisiin, ja kuinka nämä suhteet vaikuttavat henkilön energian häviöön. Energiahäviöllä tarkoitetaan siis kuinka paljon potentiaalista solujen käyttöenergiaa henkilö menettää ulosteen mukana. Tutkimukseen osallistui 12 normaalipainoista ja 9 ylipainoista henkilöä. Tutkimus suoritettiin jakamalla koehenkilöt kahteen ryhmään, joille tarjottiin eri ruokavalioita. Ruokavalioiden kaloripitoisuus oli tarkasti laskettu. Ensimmäisen ryhmän ruokavalio sisälsi yhteensä 2400 kcal/päivä ja toisen ryhmän 3400 kcal/päivä. Ennen kuin tutkimus aloitettiin, koehenkilöille tarjottiin henkilökohtainen painoa kohden määritelty ruokavalio. Tämän tarkoituksena oli, että henkilön paino olisi mahdollisimman muuttumaton 3 päivän ajan. Kolmen päivän jälkeen koe aloitettiin, ja koehenkilöt jaettiin satunnaisesti crossover-tyylillä kahdelle eri ruokavaliolle. Koehenkilöt söivät koeruokavalioiden mukaisesti kolmen päivän ajan, jonka jälkeen heille taas tarjottiin kolmen päivän ajan sen hetkistä painoa ylläpitävä ruokavalio. Kierto suoritettiin yhteensä kahdesti niin, että koe päättyi koeruokavaliioon (eli 3x koeruokavalio ja 2x ylläpitävä ruokavalio). Ulostenäytteet otettiin ylläpito- ja koeruokavaliion välillä ja virtsanäytteet aina ennen ylläpitoruokavaliota ja sen jälkeen.

Jumpertz ym. (2011) tutkimuksessa saatiin selville, että jo päivittäisellä kalorimäärällä on merkittäviä vaikutuksia henkilön suoliston *Firmicutes/Bacteroidetes* suhteeseen jo lyhyellä ajanjaksolla. Tutkimus kesti yhteensä 15 päivää, mutta se riitti muuttamaan henkilöiden mikrobiomia. Havaittiin, että korkeakalorimäärä nosti *Firmicutes*-pääjakson bakteerien osuutta noin

20% kun taas *Bacteroidetes*-pääjakson bakteerien määrä laski vastaavasti noin 20%. Energiahäviön osalta normaalipainoisilla koehenkilöillä ei ilmennyt merkittäviä eroja ulosteen energiapitoisuuksissa, kun taas ylipainoisilla ilmeni. Ylipainoiset koehenkilöt, jotka nauttivat päivässä 2400 kcal oli matalammat uloste-energia pitoisuudet kuin 3400 kcal nauttineiden ( $133.2 \pm 44.8$  kcal/päivä vs.  $173.7 \pm 65.0$  kcal/päivä). Virtsanäytteissä ei ollut merkittäviä eroja minkään koeryhmän välillä.

Davis (2016) esittää lyhyesti artikkelissaan vauvoihin kohdistuneiden tutkimusten tuloksia varhaislapsuuden suolistomikrobiomin vaikutuksesta myöhempään elämään. Vauvoilla tehdyillä tutkimuksilla on pyritty selvittämään miten suolistomikrobiomi vaikuttaa ylipainoisuuden ilmenemiseen 6- ja 7- vuotiailla. Mikrobinäytteet otettiin ulosteesta. Tutkimuksessa havaittiin, että 12 kuukauden ikäisillä normaalipainoisilla vauvoilla valtabakteerina suolistossa esiintyi *Bifidobacterium*-suvun bakteereita, kun taas ylipainoisilla vauvoilla valtalajina esiintyi *Staphylococcus*-suvun bakteereita. Samanlainen kartoitus tehtiin 6-7 vuotiaille, joilla ilmeni valtabakteerina samat bakteerit kuin 12 kuukauden ikäisinä. Voidaan siis päätellä, että suoliston ensimmäiseksi kolonisoivilla bakteereita on pitkäaikaisia vaikutuksia henkilön fenotyyppiin. Tämä on suoraan johdettavissa vauvan syntytapaan, joka määrää pitkälti mitkä bakteerikannat kolonisoivat vauvan suoliston ensimmäisenä.

## Mikrobiomin mekanismit (hormonit ja vitamiinit)

Suoliston, erityisesti paksusuolen mikrobiomi, tuottaa monia yhdisteitä, jotka ovat merkittävässä roolissa solujen ja koko kehon biokemiallisille reaktioille. Tällaisia yhdisteitä ovat jo edellä mainitut lyhyet rasvahappoketjut ja vitamiinit. Rasvahappoketjut ovat tärkeitä solujen hormonitoiminnan kannalta, sillä ne käynnistävät suoliston epiteelisoluissa hormonisynteesiketjuja (Martin ym., 2019). Epiteelisolujen tuottamat hormonit toimivat viestiaineina muille soluille, ohjaten niissä tapahtuvia biokemiallisia reaktioita. Mikrobiomin mikrobiotan tuottamat vitamiinit toimivat suurimmaksi osaksi koentsyymeinä muille entsyymeille tai johdannaisina monille eri elimistön entsyymeille (Martin ym., 2019).

Lyhyistä rasvahapoista yleisimmät ovat asetaatti, propionaatti ja butyraatti jotka ilmenevät suoliston lumenissa yleensä 3:1:1 suhteessa (Martin ym., 2019). Martin ym. (2019) esittelevät artikkelissaan kuinka SFC:t säätelevät suoliston toimintaa sekä mihin kaikkiin soluihin niiden toiminta kohdentuu. Lyhyet rasvahapot toimivat viestiaineina suoliston EE-soluille (enteroendocrine cells), joita esiintyy koko suoliston matkalla. EE-solut tuottavat hormoneja SCFA vasteiden ohjaamina. Kun rasvahapot

reagoivat EE-solujen solukalvon reseptoreiden kanssa, käynnistyy reaktioketju, joka inhiboi histonideasetylaasi entsyymien toimintaa (HDAC), jonka seurauksesta geenin transkriptio muuntuu ja tätä kautta myös geenin ilmentyminen. Toinen mekanismeista perustuu G-proteiinivälitteisiin rasvahapporeseptoreihin FFAR2 ja FFAR3 (free fatty acid receptor). EE-soluja on erityyppisiä (esim. EC- ja L-solut), ja ne muodostavat yhdessä kollektiivisesti suurimman endokriinisen elimen ihmiskehossa, kuitenkin kattaen vain 1% suoliston epiteelisoluista. On esitetty, että suoliston mikrobit pystyisivät tämän SFC-välitteisen hormonitoiminnan kautta vaikuttamaan mitä EE-solu tyyppejä suolistossa esiintyy (Martin ym., 2019).

Martin ym. (2019) esittelevät artikkelissaan EC- ja L-solujen toimintaa. EC-solut (enterchromaffin) ovat EE-soluista yleisimpiä. Ne kattavat yli puolet kaikista EE-soluista koko suoliston matkalta. EC-solut tuottavat SCFA ohjaamina serotoniinia joka toimii sekä kudoshormonina, että hermoston hermovälittäjäaineena. EC-solut tuottavat noin 95% koko ihmiselimistön serotoniinista. Suoliston toiminnan kannalta serotoniini on tärkeässä roolissa suoliston liikehdinnän tuottamisessa (gut motility) ruokamassan kuljettamiseksi suoliston läpi. Toinen EE-solu tyyppi on L-solut. Ne tuottavat GLP-1 (glucagon-like peptide) hormonia, ja niitä esiintyy ainoastaan sykkärsuolessa ja paksusuolella. L-solut tuottavat GLP-1 hormonia glukosin läsnä ollessa paksusuolella. Hormoni lisää insuliinin tuotantoa ja inhiboi glukagonin tuotantoa haimassa. Haiman säätelyn lisäksi GLP-1 hormoni inhiboi sulaneen ruokamassan siirtymistä mahaportin läpi ohutsuolessa (gastric emptying) ja nälän tunnetta aiheuttaen ihmiselle kylläisen olon. L-solujen ja SCFA välistä yhteyttä on tutkittu hiirillä prebioottien avulla (Cani et al., 2007). Prebioottina käytettiin oligofruktoosia, jonka myötä ilmeni L-solujen lisääntymistä hiirten suolistossa, ja tätä kautta GLP-1 pitoisuudet nousivat. GLP-1 pitoisuuksien nousu ilmeni hiirten fenotyypeissä kylläisyyden lisääntymisenä ja ajan myötä painon laskuna (Cani et al. 2007).

Lyhyiden rasvahappojen tuotannon lisäksi paksusuolen mikrobit tuottavat useita vitamiineja vitamiinisynteesin kautta. Vitamiinit toimivat johdannaisina entsyymeille ja tätä kautta osallistuvat elimistön homeostasian säätelyyn (LeBlanc ym., 2013). Ihmiskeho pystyy ainoastaan tuottamaan D-vitamiinia ja vähän B3-vitamiinia, joten kaikki muut ihmiskehon vaatimat vitamiinit pitää saada ulkoisista lähteistä eli joko suoraan ravinnosta, tai suoliston mikrobien kautta (Drouin ym., 2011). Seuraavaksi keskityn paksusuolen mikrobien tuottamaan rasvaliukoiseen K-vitamiiniin ja vesiliukoisiin B-vitamiineihin: B2, B9 ja B12.

B2-vitamiinia eli riboflaviinia tuottavat muun muassa *Lactobacillus plantarum* ja *Ruminococcus lactaria* (*Firmicute*) GTP:stä (guanosiini trifosfaatti) ja d-ribuloosi-5-fosfaatista (Yoshi ym., 2019). Riboflaviini on johdannainen koentsyymeille flaviinimononukleotidi (FMN) ja



flaviiniadeniinidinukleotidille (FAD) (LeBlanc ym., 2013). Molemmat entsyymit toimivat vedyn siirtäjinä (hydrogen carrier) monissa solujen hapetusreaktioissa, esimerkiksi mitokondrion oksidatiivisessa fosforylaatioissa (LeBlanc ym., 2013). B9-vitamiini, eli folaatti, toimii kofaktorina monissa tärkeissä metabolisissa reaktioissa, kuten DNA:n replikaatioissa, korjaamisessa ja metylaatioissa (LeBlanc ym., 2013). Aktiivisena B9-vitamiini ilmenee tetrahydrofolaattina (THF) (Yoshii ym., 2019). B9-vitamiinia syntesoivat bakteereita ovat esimerkiksi *Lactobacillus plantarum* ja *Streptococcus thermophilus* (*Firmicute*) GTP:stä, erytroosi-4-fosfaatista ja fosfoenolipyruvaatista (Yoshii ym., 2019). Kyseisten bakteerien tuottama B9-vitamiini ilmenee suoraan THF:n muodossa (Yoshii ym., 2019). Yoshii ym. (2019) esittelevät myös artikkelissaan B12-vitamiinin eli kobalamiinin. Nimensä mukaisesti se sisältää kobolttia ja se esiintyy aktiivisena metyylikobalamiinina ja adenosyylikobalamiinina. Kyseiset edellä mainitut kaksi yhdistettä toimivat entsyyimeissä, jotka katalysoivat metioniinin synteesiä soluissa. B12-vitamiini on myös tärkeässä roolissa veren punasolujen tuotannossa ja neuronien nukleinihapposynteesissä, ja vitamiinin puute voi ilmetä käsien tai jalkojen tunnottomuutena. Aktiivista B12-vitamiinia, adenosyylikobalamiinin muodossa tuottavat muun muassa *Lactobacillus plantarum* ja *Fusobacterium varium* (*Firmicute*) prekoriini 2:sta. Adenosyylikobalamiini imeytyy suoraan paksusuolen epiteelikudokseen ja leviää sieltä muualle elimistöön. Miten kyseinen metaboliareitti toimii käytännössä ei ole vielä tiedossa (Yoshii ym., 2019).

K-vitamiini esiintyy luonnossa eri muodoissa. Wagamatsuj ym. (2019) kertovat artikkelissaan K-vitamiinista suolistossa. Suolistossa K-vitamiini esiintyy menakinoni-n muodossa (MK-n), missä n kuvaa isopreeniyksiköiden lukumäärää yhdisteen sivuketjussa. Menanokinoonia tuottavat monet maitohappobakteerit, kuten *Enterococcaeae*. Suoliston mikrobit tuottavat suurimmaksi osaksi MK-10 ja -11, mutta myös pieniä määriä MK-7, -8, -9 ja -12. Bakteereissa menakinonin synteesi tapahtuu sikimaattimetaboliareitin kautta (Meganathan & Kwon, 2009). Kummassa osassa suolta, (ohut- vai paksusuolella) menanokiinien synteesiä tapahtuu enemmän, ei ole vielä tiedossa. Itse menanokiini imeytyy ja kulkeutuu muualle elimistöön ohutsuolen enterosyyttien kautta. Imeytymistä ei tapahdu paksusuolella, jossa bakteerit tuottavat sitä, koska imeytyminen vaatii toimiakseen sappihappoa mitä ei tavallisesti esiinny paksusuolella. Menanokinonit toimivat elimistössä monien proteiinien aktivoijina (Danziger J. 2008). Danziger J. (2008) kertoo artikkelissaan K-vitamiini-riippuvaisista proteiineista ja esittelee joitakin keskeisimpiä. K-vitamiinista riippuvaiset proteiinit karboksyloituvat menakinoni-n:n toimesta, jolloin niistä tulee biologisesti aktiivisia. Tällaisia proteiineja ovat esimerkiksi monet maksan tuottamat verenkierroelimistön hyytymistekijät II, VII, IX ja X. Toinen tärkeä K-vitamiini riippuvainen

proteiini on matrix Gla proteiini (GMP). GMP estää kalsiumin yläkyllästymisen ja kiteytymisen verisuonten pinnalle. Lisäksi GMP estää verisuonten sileiden lihasten erikoistumisen osteoblastin kaltaiseksi soluiksi, joka yleensä on seurausta verisuonten kalkkiutumisen. Suoliston bakteereille menanokiinit toimivat hengityselektronikuljetusketjuissa toimimalla elektroninkantajina soluliman puoleisella solukalvolla.

## Johtopäätökset

Ihmisen paksusuoli ja suolisto kokonaisuena luovat hyvin omalaatuisen elinympäristön, missä monet mikrobit ovat erikoistuneet elämään. Suoliston olosuhteisiin sopeutuneet mikrobit ovat suurimmaksi osaksi bakteereita, mutta suolistosta on löydetty muitakin mikrobeita, jotka ovat kykeneviä kolonisoimaan sitä pysyvästi (Tuddenham & Sears, 2015). Sopeutuneet mikrobit ovat muodostaneet suoliston solujen välillä kommensalistisen suhteen, jonka mahdollistaa suoliston epiteelisolujen erittämä limakerros. Limakerros erottaa mikrobit suoliston kudokset estäen näin elimistön immuunipuolustuksen hyökkäämästä mikrobeja vastaan ja aiheuttamasta tulehdustilaa suolistoon (Shi ym., 2017).

Ihmisen ja mikrobien välinen symbioottinen suhde vaatii siis toimiakseen hyvin spesifiset lähtökohdat. Suhde on kuitenkin välttämätön ihmisen normaalin aineenvaihdunnan toimimisen kannalta. Suoliston mikrobitoiminnan vajaa toiminta ilmenee usein jonkin yhdisteen puutostautina tai mahdollisena tulehdustilana, mikäli patogeeninen mikrobi onnistuu kolonisoimaan suolen (Shi ym., 2017). Mikrobiomin laatu voi myös ilmetä yksilön energiavarastojen kautta, mikä on osaksi riippuvainen yksilön ruokavaliosta. Toimiva suhde on siis riippuvainen monesta eri tekijästä: suoliston soluista, mikrobeista ja niiden metaboliatuotteista sekä yksilön elämäntavoista (Tuddenham & Sears 2015).

Koska suoliston mikrobit vaikuttavat monella tavalla isäntäyksilön eli tämän työn kontekstissa ihmisen fenotyyppiin ulkoisena osapuolena, useasti puhutaan ”ihmisen toisista aivoista” (Oliphant & Allen-Vercoe, 2019). Mikrobit eivät siis omista omaa hermostoaan, jonka kautta ne käsittelevät ympäröivää maailmaa samalla tasolla kuin hermoston omaavat eliöt. Mikrobit reagoivat solukalvolla olevien biokemiallisten reseptoriensa kautta eri yhdisteiden konsentraatiopitoisuuksiin (Chantranupong ym., 2015). Nämä aiheuttavat erilaisia vasteita mikrobien metaboliassa, kuten mikrobin liikehdintä kohti potentiaalista energian lähdettä (Chantranupong ym., 2015). Tästä johtuen on vaikea sanoa, kuinka mikrobit ovat onnistuneet kehittymään näin merkittäväksi tekijäksi ihmisten ja muiden eliöiden aineenvaihdunnan kannalta. Mahdollisen selityksen tarjoaa

koevoluutio, jonka on mahdollistanut mikrobiomin vertikaalinen siirtyminen äidiltä lapselle (Davenport ym., 2017). Vertikaalinen siirtyminen on johtanut mikrobien erikoistumiseen ja selviytymiseen suoliston asettamissa rajoissa (Davenport ym., 2017). Ilman paksusuolen ja muun suoliston mikrobiomia ihmiset voisivat olla hyvin erilaisia fenotyypiltään.

## Lähdeluettelo

Ber, G., Rybakova, D., Fischer, D. ym. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>

Krajmalnik-Brown, R., Ilhan, Z. E., Kang, D. W., & DiBaise, J. K. (2012). Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parental and Enteral Nutrition*, 27(2), 201-214. <https://doi.org/10.1177/0884533611436116>

Martin, A. M., Sun, E. W., Rogers, G. B., & Keating, D. J. (2019). The influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release. *Frontiers in physiology*, 10, 428. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00428>

LeBlanc, J.G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., Ventura, M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013 Apr;24(2):160-8. doi: 10.1016/j.copbio.2012.08.005. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22940212

Dieterich, W., Schink, M., & Zopf, Y. (2018). Microbiota in the gastrointestinal tract. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 6(4), 116. <https://doi.org/10.3390/medsci6040116>

Tuddenham, S., & Sears, C. L. (2015). The intestinal microbiome and health. *Current opinion in infectious diseases*, 28(5), 464-470. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000196>

Hallen-Adams, H. E., & Suhr, M. J. (2017). Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*, 8(3), 352-358. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1247140>

Collado, M., Rautava, S., Aakko, J. ym. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 6, 23129 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep23129>

Nagpal, R., Tsuji, H., Takashi, T., Nomoto, K., Kawashima, K., Nagata, S., & Yamashiro, Y. (2017). Ontogenesis of the gut microbiota composition in healthy, full-term, vaginally born and

- breast-fed infants over the first 3 years of life: A quantitative bird's-eye view. *Frontiers in microbiology*, 8, 1388. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01388>
- Hasan, N., & Yang, H. (2019). Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*, 7, e7502. <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- Shi, N., Li, N., Duan, X., & Niu, H. (2017). Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*, 4, 14. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>
- Spehlman, M., E., Begun, A., Z., Burghardt, J., Lepage, P., Raedler, A., Schreiber, S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: Results of a nationwide study. *Inflam Bowel Dis*. 2008 Jul;14(7):968-76. doi:10.1002/ibd.20380. PMID: 18253950
- Canon, R. L. E., & Lopera H. D. E. Introduction to T and B lymphocytes. Teoksessa: Anaya, J., M., Shonefeld, Y., Rojas-Villarraga, A., ym. toimittajat. *Autoimmunity: From bench to bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Painos; 2013 Heinäkuu 18. Luku 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
- Davis C. D. (2016). The gut microbiome and its role in obesity. *Nutrition today*, 51(4), 167-174. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000167>
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(44), 15718-15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of the America*, 102(31), 11070-11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
- Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., Griffin, N. W., Lombard, V., Henrissat, B., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Ilkayeva, O., Semenkovich, C. F., Funai, K., Hayashi, D. K., Lyle, B. J., Martini, M. C., Ursell, L. K., Clemente, J. C., Van Treuen, W., ... Gordon, J. I. (2013). Gut microbiota from twins discordant from obesity modulate

metabolism in mice. *Science* (New York, N.Y), 341(6150), 1241214.

<https://doi.org/10.1126/science.1241214>

Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, I. J., & Krakoff, J. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 94(1), 58-65.

<https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010132>

Cani, P., Hoste, S., Guiot, Y., & Delzenne, N. (2007). Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *British Journal of Nutrition*, 98(1), 32-37. <https://doi.org/10.1017/S0007114507114507691648>

Drouin, G., Godin, J. R., & Pagé, B. (2011). The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Current genomics*, 12(5), 371-378. <https://doi.org/10.2174/138920211796429736>

Yoshii, K., Hosomi, K., Sawanne, K., & Kunisawa, J., (2019). Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of the host immunity. *Frontiers in nutrition*, 6, 48.

<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048>

Wagatsuma, K., Yamada, S., Ao, M., Matsuura, M., Tsuji, H., Iia T., Miyamoto, K., Oka, K., Takashi, M., Tanaka, K., & Nakase, H. (2019). Diversity of gut microbiota affecting serum level of undercarboxylated osteocalcin in patients with Crohn's disease. *Nutrients*, 11(7), 1541.

<https://doi.org/10.3390/nu1071541>

Meganathan, R., & Kwon, O. (2009). Biosynthesis of Menaquinone (Vitamin K2) and ubiquinone (coenzyme Q). *EcoSal Plus*, 3(2), 10.1128/ecosalplus.3.6.3.3.

<https://doi.org/10.1128/ecosalplus.3.6.3.3>

Danziger J. (2008). Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 3(5), 1504-1510.

<https://doi.org/10.2215/CJN.00770208>

Oliphant, K., Allen-Vercoe, E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome* 7, 91 (2019).

<https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8>

Chantranupong, L., Wolfson, R. L., & Sabatini, D. M. (2015). Nutrient-sensing mechanism across evolution. *Cell*, 161(1), 67-83. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.041>

Davenport, E. R., Sanders, J. G., Song, S. J., Amato, K. R., Clark, A. G., & Knight, R. (2017). The human microbiome in evolution. *BMC biology*, 15(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0454-7>