

## کاربرد بالینی متابولیت‌های میکروبیوتای روده: فرصتی جدید در پزشکی فردمحور

زهرا حسینی توسل<sup>۱</sup> (Ph.D candidate)، هانیه‌السادات اجتهاد<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، احمدرضا سروش<sup>۱</sup> (M.D)، عارفه شهریاری<sup>۱</sup> (M.Sc)، سید داوود سیادت<sup>۲</sup> (Ph.D)، شیرین حسینی رنجبر<sup>۱</sup> (M.D)، شکوفه نیکفر<sup>۴</sup> (Ph.D)، باقر لاریجانی<sup>۲</sup> (M.D)

۱- مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- بخش سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی (MRC)، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۱۶

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۳۱۲۹۸ haniejtahed@yahoo.com

### چکیده

هدف: امروزه مطالعات متابولومیکس با رویکردهای مختلف شناسایی بیومارکرها، شفاف‌سازی مکانیسم زمینه‌ای بیماری‌ها و دستیابی به راه‌کارهای درمانی جدید صورت می‌گیرد. در این میان متابولیت‌های میکروبیوتای روده نیز به عنوان یکی از مهم‌ترین واسطه‌های اثرگذاری میکروبیوتای روده بر سلامت و بیماری‌های مختلف شناخته شده است. با توجه به ناکارآمدی برخی از روش‌های معمول درمانی، پزشکی فردمحور از اهمیت بالینی بسیار زیادی برخوردار است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند تغییرات متابولیت‌های میکروبیوتای روده نظیر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)، اسیدهای آمینه، متابولیت‌های اسیدهای صفراوی و متابولیت‌های کولین می‌تواند رابط میان میکروبیوتای روده و بسیاری از بیماری‌های مزمن غیرواگیر از جمله چاقی، دیابت، بیماری‌های التهابی روده، اختلالات روان‌شناختی، بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان‌ها باشد. شناخت ترکیب میکروبیوتای روده و ارتباط متابولیت‌های مترشح از آن با بروز بیماری‌های مختلف، لازمه‌ی دستیابی به راه‌کارهای بالینی جدید است. به علاوه، عوامل درمانی بالقوه مانند مکمل‌های پره‌بیوتیک و پروبیوتیک‌های نسل جدید، مداخلات رژیم غذایی، آنتی‌بیوتیک‌ها و پیوند میکروبیوتای مدفوع می‌تواند از طریق تعدیل تنوع و ترکیب میکروبیوتای روده و متابولیت‌های مترشح از آن، از راه‌کارهای پیش روی پزشکی فردمحور در پیش‌آگاهی، تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف باشد.

واژه‌های کلیدی: میکروبیوتای روده، متابولیت‌ها، متابولومیکس، پزشکی فردمحور

### مقدمه

بیش از ۱۰۰ تریلیون میکروارگانیسم، جامعه میکروبی گسترده و متنوعی را در دستگاه گوارش انسان تشکیل می‌دهند که به عنوان میکروبیوتای روده تعریف می‌شوند [۴]. متابولیت‌های مشتق از میکروبیوتای روده، واسطه‌های اصلی مولکولی بین میکروبیوتا و میزبان هستند [۵]. میکروبیوتای روده در هر فرد، تحت تاثیر عوامل محیطی مختلف مانند موقعیت جغرافیایی و سبک زندگی، استفاده از داروها و الگوی غذایی تعدیل می‌شود و عدم تعادل سالم در آن به بیماری‌های زیادی مانند بیماری‌های قلبی عروقی، آلرژی‌ها، بیماری‌های التهابی روده و اختلالات متابولیکی در میزبان مربوط می‌شود [۶].

پیش‌آگاهی، تشخیص و درمان بیماری‌ها به‌طور معمول با استفاده از روش‌های تعیین شده برای جمعیتی از افراد مبتلا به یک بیماری با علائم مشابه است. اما این روش‌ها در برخی از موارد ناکارآمد بوده و تشخیص غلط، عدم موفقیت در درمان، عود و عوارض جانبی دارویی از مواردی است که گاهی کنترل

در اواخر قرن بیستم، متابولومیکس به منظور تجزیه و تحلیل تغییرات متابولیت‌های درون‌زا در پاسخ به تغییرات سیستم بیولوژیکی بدن به دنبال ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس و پروتئومیکس مورد توجه قرار گرفت. متابولومیکس، شناسایی و اندازه‌گیری سیستماتیک تمام متابولیت‌های یک موجود زنده یا نمونه بیولوژیکی مشخص است [۱]. بررسی متابولیت‌ها و علل تغییرات ژنتیکی و زیست محیطی آن در مطالعات مختلفی مانند شناسایی بیومارکرها، مطالعه مکانیسم بیماری‌ها و دستیابی به راه‌کارهای درمانی نوین مورد استفاده قرار گرفته است [۲]. مطالعات متابولومیکس نشان داده است که میکروبیوتای روده نیز از طریق متابولیت‌های خود نقش مهمی در سلامت و بیماری میزبان دارد [۳].

بیماری‌ها را در بسیاری از افراد با شکست روبرو می‌کند [۷]. در مقابل پزشکی فردمحور روشی برای تصمیمات پزشکی، اقدامات و مداخلات است که تغییرات فردی در ژن‌ها، محیط و سبک زندگی را نیز در نظر می‌گیرد [۸]. بنابراین می‌تواند این ناکارآمدی را به خوبی جبران کند. با توجه به این که متابولیت‌های میکروبیوتا منعکس‌کننده تغییرات در سطوح مولکولی است و همچنین تأثیرات ناشی از سایر عوامل داخلی و خارجی را نشان می‌دهد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و می‌تواند کاربرد بالینی در پزشکی فردمحور داشته باشد.

متابولیت‌های میکروبیوتا تأثیرات مهم و متنوعی بر روی فیزیولوژی میزبان دارند و در طیف وسیعی از بافت‌های بیولوژیکی، از جمله مدفوع، ادرار، سرم، کبد و مایع مغزی نخاعی قابل تشخیص هستند. از متابولیت‌های اصلی مشتق شده از میکروبیوتا، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)، اسیدهای آمینه، متابولیت‌های اسید صفراوی و متابولیت‌های کولین و لیپیدها هستند که در پاتوژن بیماری‌ها نیز نقش دارند [۹، ۵، ۳]. اهمیت متابولیت‌های میکروبیوتا در موش‌های فاقد میکروب (germ Free) نشان داده شده است، که تغییری چشمگیر در پروفایل متابولیتی آن‌ها در مقایسه با موش‌های با میکروبیوتای عادی دیده می‌شود. همچنین در مطالعات انسانی تفاوت تنوع و فراوانی میکروبیوتا و در نتیجه‌ی آن متابولیت‌های میکروبیوتا در افراد مختلف نشان داده شده است [۵].

از آن‌جا که میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن نقش محوری در حفظ هموستاز فیزیولوژیک و متابولیسم میزبان دارند [۱۰] و با توجه به الگوهای متابولیسم پیچیده مرتبط با میکروبیوتا در بیماری‌های مختلف، توصیف الگوهای متابولیسمی مرتبط با میکروبیوتا منحصر به هر بیمار و کنترل تغییرات آن یک رویکرد عملی برای پزشکی فردمحور به نظر می‌رسد. همچنین مطالعات متابولومیک با هدف قرار دادن مولکول‌های کوچک متابولیت که بر متابولوم میزبان تأثیر می‌گذارند و عملکردهای بیوشیمیایی آن‌ها در شناخت فعل و انفعالات میزبان و میکروبیوتای روده نیز نویدبخش است [۱۱]. در این مطالعه مروری ما به بررسی متابولیت‌های میکروبیوتا و چگونگی تغییرات آن در بیماری‌های مختلف با رویکرد پزشکی فردمحور می‌پردازیم. تا به دیدگاهی جامع در پزشکی فردمحور در راستای ارتقای سلامت و پیشگیری، شناسایی، کنترل و درمان بیماری‌ها دست یابیم.

متابولیت‌های میکروبیوتای روده و ارتباط آن با میزبان متابولیت‌های میکروبیوتای روده در فرایندهای مختلف فیزیولوژیکی، از جمله متابولیسم انرژی، ارتباط سلول به سلول و ایمنی میزبان شرکت می‌کنند. این متابولیت‌ها عمدتاً از

میکروبیوتای روده و میزبان نشأت می‌گیرند. اگرچه بسیاری از متابولیت‌های میزبان مانند اسیدهای چرب آزاد، اسیدهای آمینه و ویتامین‌ها در روده غالب هستند، اما متابولیت‌های حاصل از میکروبیوتای روده نیز برای هموستاز روده ضروری هستند. علاوه بر این برخی از متابولیت‌ها مانند باکتریوسین‌ها، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و عوامل quorum-sensing فقط توسط میکروبیوتای روده تولید و آزاد می‌شوند [۳].

همان‌طور که اشاره شد، به طور کلی متابولیت‌ها در روده به روش‌های مختلف اثرگذار هستند. رقابت برای منابع بین باکتری‌های هم‌زیست و بیماری‌زا، با واسطه‌ی متابولیت‌ها یک مسیر غیرمستقیم اثرگذاری است. برخی از متابولیت‌ها نیز بر روی چسبندگی سلول و تشکیل بیوفیلم تأثیر می‌گذارند. شواهد بسیاری برای نقش اصلی متابولیت‌های میکروبیوتا در تنظیم سیستم ایمنی بدن وجود دارد. تحریک ایمنی ذاتی را از طریق حسگرهای میکروبی به نام گیرنده‌های تشخیص الگو (PRR) در سلول‌های اپیتلیال روده پس از عفونت توسط عوامل بیماری‌زا فعال می‌شود. همچنین چندین متابولیت میکروبیوتا در تنظیم رشد سلول‌های ایمنی اکتسابی، به ویژه لنفوسیت‌های T نقش دارند. علاوه بر این، برخی از این متابولیت‌ها نظیر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و ویتامین‌ها دارای اثر محافظتی هستند، در حالی که برخی دیگر از آن‌ها مانند عوامل quorum-sensing چسبندگی تاژک، تشکیل بیوفیلم و تولید سموم تأثیر می‌گذارند و مستقیماً باعث ایجاد عفونت توسط عوامل بیماری‌زا می‌شوند [۳].

در این بخش به توضیح چستی و اهمیت متابولیت‌های مشتق شده از میکروبیوتای روده در برخی بیماری‌ها می‌پردازیم (شکل ۱).

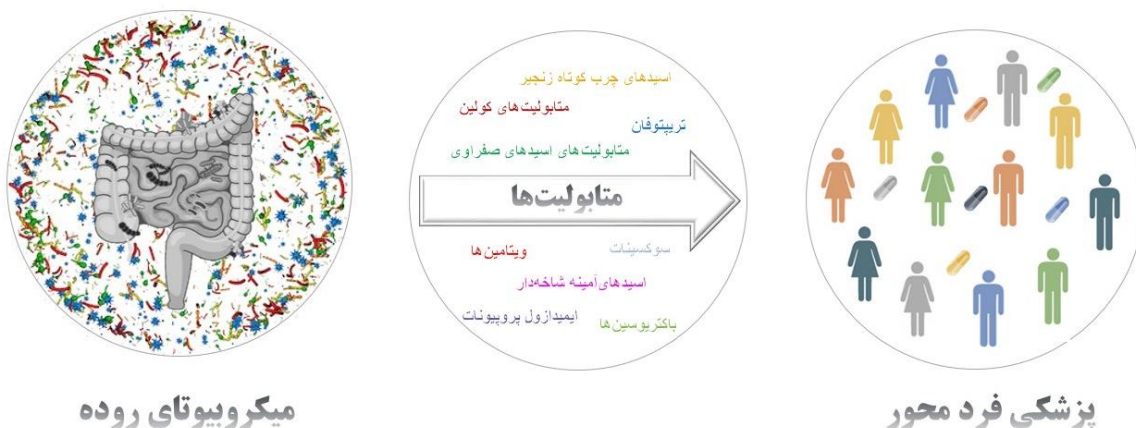
#### اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)

اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، اسیدهای کربوکسیلیک با دم آلیفاتیک یک تا شش کربنه هستند. استات (C2)، پروپیونات (C3) و بوتیرات (C4) عمده اسیدهای چرب کوتاه زنجیر تولید شده از تخمیر بی‌هوازی فیبرهای غذایی (dietary fibers) توسط میکروبیوتای روده می‌باشند. فیبرهای غذایی کربوهیدرات با سه یا بیش‌تر واحد مونومری مانند نشاسته، اینولین، سیوس جو دوسر و گندم، سلولز و پکتین هستند، که در روده کوچک انسان هضم و جذب نمی‌شوند. نشاسته منبع اصلی تولید بوتیرات است. تشکیل بوتیرات و پروپیونات در روده عمدتاً از متابولیسم کربوهیدرات‌ها طی گلیکولیز اتفاق می‌افتد، اما می‌تواند از طریق اسیدهای آلی و متابولیسم اسیدهای آمینه نیز صورت گیرد. علاوه بر این، استات فراوان‌ترین اسید چرب

اصلی دیابت باعث افزایش فراوانی باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات در بیماران می‌شود [۱۸]. با این وجود، مشاهده شده است که عدم تعادل اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مختلف اثرات خاصی در میزبان دارند. برای مثال بوتیرات باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شود اما اختلال تولید و جذب در پروبیونات خطر دیابت نوع دو را افزایش می‌دهد [۱۹]. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر از طریق مسیرهای پیچیده‌ای نقش‌های متنوعی بر روی تکثیر سلولی و القای اتوفاژی و اثرات ضدالتهابی در مخاط روده دارند. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر باعث ترشح پروستاگلاندین E2 و بیان سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 می‌شود، در نتیجه پاسخ‌های التهابی را در سلول‌های انسانی را مهار می‌کند. هم‌چنین، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر با تنظیم استیل‌اسیون هیستون‌ها، بر روی ژن‌های تکثیر سلولی، تمایز و پاسخ‌های التهابی تأثیر می‌گذارد و به هموستاز روده و محافظت از سرطان کمک می‌کند [۱۲]. برای مثال، بوتیرات می‌تواند منجر به توقف فاز S در سلول‌های آدنوکارسینوما روده بزرگ شود و با ایجاد آپوپتوز و بیان تنظیم‌کننده‌های سلولی مانند P21 و سیکلین B1 منجر به مهار رشد سلول سرطانی شود. جالب است که اثرات اسیدهای چرب کوتاه زنجیر وابسته به سلول است. برای مثال بوتیرات در سلول‌های طبیعی به عنوان یک منبع انرژی باعث تکثیر می‌شود، در حالی که بوتیرات در رده‌های سلولی مانع تکثیر شده و باعث آپوپتوز می‌شود [۲۰].

کوتاه زنجیر در روده از استیل‌کوا حاصل از گلیکولیز تولید شده و می‌تواند به بوتیرات نیز تبدیل شود [۱۲]. Bacteroidetes (گرم منفی) و Firmicutes (گرم مثبت) فراوان‌ترین phyla در روده است. اعضای Bacteroidetes به طور عمده استات و پروبیونات و Firmicutes بیش‌تر بوتیرات را در روده انسان تولید می‌کنند. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در حفظ یک پارچگی مخاط روده، بهبود متابولیسم گلوکز و لیپیدها، کنترل مصرف انرژی و تنظیم سیستم ایمنی بدن و پاسخ‌های التهابی شرکت می‌کنند [۹]. تاکنون ارتباط اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و اثر محافظتی آن با بیماری‌های مختلفی نظیر دیابت، چاقی، بیماری التهابی روده، سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی مشخص شده است [۱۳].

کاهش سطح باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب کوتاه زنجیر اغلب در میکروبیوتای روده‌ی بیماران دیابتی مشاهده می‌شود. کاهش وجود این متابولیت‌ها با نفوذپذیری بیش‌تر روده همراه است و با انتقال مواد پیش‌التهابی از لومن روده به گردش خون باعث اندوتوکسمی متابولیک و بروز دیابت نوع یک می‌شود [۱۴، ۱۵]. در مقابل وجود اسیدهای چرب کوتاه زنجیر با تنظیم سیستم ایمنی دیابت نوع یک را مهار می‌کند [۱۶]. در دیابت نوع دو نیز عمده فعالیت‌های مفید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در کاهش سطح سرمی گلوکز، مقاومت به انسولین و هم‌چنین التهاب و افزایش ترشح پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) است [۱۷]. مصرف متفورمین نیز به عنوان یکی از داروهای



شکل ۱. متابولیت‌های مترشحه از میکروبیوتای روده واسطه‌ی مهم نقش میکروبیوم در پزشکی فرد محور

بیشتر آمینو اسیدهای روده از متابولیسم پروتئین‌های غذایی و پروتئین‌های بافتی میزبان یا تبدیل سایر مواد از ته منشا می‌گیرند، در حالی که بخشی از اسیدهای آمینه توسط میکروبیوتای روده سنتز می‌شوند. باکتری‌هایی وجود دارند که می‌تواند همه‌ی ۲۰ اسید آمینه استاندارد را تولید کنند و در هموستاز اسید آمینه میزبان نقش دارند [۳]. میکروبیوتای روده بر فراهمی زیستی اسیدهای آمینه برای میزبان تأثیر می‌گذارد. جالب توجه است که اسیدهای آمینه هم‌چنین می‌توانند به عنوان پیش‌سازهای سنتز اسیدهای چرب کوتاه زنجیر توسط باکتری‌ها عمل کنند. بنابر این جدای از مصرف آمینواسیدها، تولید آن‌ها توسط باکتری‌ها نیز اهمیت دارد. برای مثال میکروبیوتای روده توانایی تولید لیزین و ترئونین از اسیدهای آمینه‌ی ضروری را دارا هستند. مطالعات ارتباط بین آمینواسیدهای حاصل از میکروبیوتا و برخی از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های چاقی و دیابت را توضیح داده‌اند [۱۰]. در ادامه به مهم‌ترین این متابولیت‌ها اشاره می‌کنیم.

#### تریپتوفان

تریپتوفان به عنوان یک اسید آمینه آروماتیک ضروری، به طور عمده از رژیم غذایی حاصل می‌شود که پیش ماده‌ی سنتز برخی از متابولیت‌های حیاتی است. تریپتوفان می‌تواند سه مسیر، یعنی مسیرهای سروتونین (از طریق تریپتوفان هیدروکسیلاز ۱ (Tph1) و کینورنن) از طریق ایندول آمین ۲،۳-دی‌اکسی‌نازا ۱ (IDO1) را به طور عمده در سلول‌های میزبان و مسیر تبدیل مستقیم تریپتوفان به چندین مولکول مانند ایندول و مشتقات آن، که به عنوان لیگاند گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) عمل می‌کنند (را توسط میکروارگانیسم‌های روده طی کند [۲۷،۲۶،۹].

هضم پروتئین‌های غذایی در روده کوچک منجر به آزاد شدن تریپتوفان می‌شود که می‌تواند از طریق اپیتلیوم روده جذب شده و مصرف شود [۲۹،۲۸]. همان‌طور که گفته شد، تریپتوفان به عنوان یک پیش ماده برای بیوسنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی-غدد درون‌ریز همانند سروتونین و ملاتونین است [۲۷،۳۰].

تریپتوفان می‌تواند توسط میکروبیوتای روده نیز متابولیزه شود [۳۱-۳۳]. میکروبیوتای روده مجموعه‌ای متنوع و متغیر از متابولیت‌های تریپتوفان، مانند تریپتامین و ترکیبات ایندولیک را تولید می‌کند که قطعات جدایی‌ناپذیری از متابولوم هستند، این متابولیت‌ها قادرند به صورت موضعی به مخاط روده و هم‌چنین اندام‌های دوردست از جمله مغز سیگنال دهند [۲۷]. اکثریای هم‌زیست هم‌چنین می‌تواند به طور مستقیم از تریپتوفان برای سنتز سروتونین استفاده کند. دست‌کاری میکروبیوتای روده می‌تواند با برقراری تعادل در متابولیسم میکروبی تریپتوفان و

علاوه بر نقش در کاهش التهاب، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر می‌توانند در گردش خون جذب شوند و به عنوان مولکول‌های نظارتی مهم با فعال کردن برخی از فرآیندهای متابولیکی در رابطه با هموستاز انرژی و تنظیم اشتها، عمل کنند. بنابرین در بروز چاقی نیز به روش‌های مختلف تأثیر گذارند [۲۱]. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر هم‌چنین با تغییر نفوذپذیری روده، متابولیسم انرژی، هموستاز گلوکز و لیپید و هم‌چنین پیشگیری از چاقی و عوارض مربوطه در کنار نقش در کنترل فشارخون با بروز بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط دارد [۲۲]. کولیت اولسراتیو (UC) و بیماری کرون (CD) که در مجموع به عنوان بیماری‌های التهابی روده (IBD) شناخته می‌شوند. در این بیماری میزان باکتری‌های تخمیرکننده فیبر و تولیدکننده اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در مخاط و مدفوع بیماران در مقایسه با افراد سالم، کاهش می‌یابد. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر سوخت مهمی برای سلول‌های اپیتلیال روده هستند و برای تقویت عملکرد سد روده شناخته شده‌اند. یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که اسیدهای چرب کوتاه زنجیر به ویژه بوتیرات، عملکردهای مهم تنظیم‌کننده سیستم ایمنی مرتبط با IBD دارند [۱۲]. در یک مطالعه‌ی بالینی، تلقیح مقعدی اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در چهار بیمار مبتلا به کولیت باعث کاهش التهاب و علائم بیماری در این افراد شد. در مطالعه‌ی مشابه نیز ۱۰ بیمار مبتلا به کولیت با تلقیح بوتیرات درمان شدند [۲۳]. این نتایج نشان‌دهنده‌ی اهمیت مداخلات بر پایه متابولیت‌های میکروبیوتای روده در پیشبرد اهداف پزشکی فردمحور می‌باشد [۲۴].

به نظر می‌رسد اسیدهای چرب کوتاه زنجیره نقشی اساسی در محور میکروبیوتا روده-مغز نیز داشته باشد. هر چند، مسیرهایی که اسیدهای چرب کوتاه زنجیر از طریق آن‌ها ممکن است بر عملکرد روان‌شناختی تأثیر بگذارد، از جمله فرآیندهای عاطفی و شناختی و پایه عصبی آن‌ها، به طور کامل روشن نشده است. اثرات اسیدهای چرب کوتاه زنجیر بر روی سیستم‌های سلولی و تعامل آن‌ها با مسیرهای سیگنالینگ روده-مغز از جمله مسیرهای ایمنی، غدد درون‌ریز، عصبی و هومورال توصیف شده است [۲۵].

بنابراین تغییرات اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، به شکل منحصر به فردی می‌توانند به عنوان نشانگر این بیماری‌ها باشد و یا با تغییر رژیم غذایی یک فرد و یا استفاده از داروهای خاص، پره‌بیوتیک و پروبیوتیک‌ها و ایجاد تعادل در تولید این متابولیت‌ها، می‌توان این بیماری‌ها را کنترل کرد.

آمینو اسیدها

انسولین و استئاتوز کبدی ایجاد می‌شود. این افزایش التهاب در چاقی نیز دیده شده است. اما تجویز *Lactobacillus reuteri* این مسیر را معکوس می‌کند [۹]. در بیماران دیابتی نیز برای مثال تجویز خوراکی *Lactobacillus rhamnosus GG* گردش تریپتوفان و هم‌چنین الگوی کیفی تشکیل متابولیت‌های آن را در بیماران دیابتی تغییر و تولید سیتوکین التهابی توسط بیماران را کاهش می‌دهد. چنین نتایجی نشان می‌دهد که درمان کنترل‌شده بیماری‌های التهابی با یک پروبیوتیک مناسب ممکن است بر متابولیسم تریپتوفان و التهاب در دیابت تأثیر بگذارد [۳۹]. کاهش لیگاند‌های AhR و افزایش فعالیت IDO1 در بیماری‌های التهابی روده نظیر کرون و کولیت دیده شده است. علاوه بر این بیماری روده‌ی تحریک‌پذیر با میزان سروتونین در ارتباط است [۲۷]. بنابراین متابولیت‌های تریپتوفان، در سلامت روده و کنترل دیابت و چاقی موثرند و اثرات آن‌ها بر بیماری التهابی روده نیز دیده شده است [۴۰].

تریپتوفان و متابولیت‌هایش این قابلیت را دارند تا از سد خونی مغزی عبور کنند و بر روی متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی اثر بگذارند و کاهش تریپتوفان در بسیاری از بیماری‌های عصبی دیده شده است [۲۷]. متابولیت‌های ایندول میکروبی تریپتوفان، از جمله ایندول، IAA و IPA، قادر به مهار التهاب در سیستم عصبی مرکزی نیز هستند [۴۱]. هم‌چنین اثرات دیس‌بیوزیز میکروبیوتا در متابولیسم تریپتوفان در روده از طریق یک مسیر Neurohormonal در بروز بیماری مزمن کلیه دیده شده است [۴۲].

#### دی-آمینو اسیدها

باکتری‌ها مجموعه‌ای کاملاً متفاوت از آمینواسیدهای غیراستاندارد را به صورت دی-آمینو اسیدها سنتز می‌کنند. دی-آمینو اسیدها در ترکیب دیواره سلول‌های باکتریایی نقش دارد و دی-آلانین و دی-گلوتامات ترکیبات اصلی پپتیدو گلیکان باکتریایی هستند. علاوه بر این، دی-آمینو اسیدها هم‌چنین بر تشکیل و تخریب بیوفیلم تأثیر می‌گذارند. علاوه بر این دی-آمینو اسیدها از طریق دی‌آمینو اسید اکسیداز در برابر عوامل بیماری‌زای روده عمل می‌کنند که ترشح آن از سلول‌های میزبان تحت تأثیر میکروبیوتای روده است [۳].

#### اسیدهای آمینه شاخه‌دار (BCAAs)

فراوان‌ترین اسیدهای آمینه شاخه‌دار (BCAAs)، والین، ایزولوسین و لوسین، از اسیدهای آمینه ضروری هستند که توسط میکروبیوتای روده نیز سنتز می‌شوند. آن‌ها با تنظیم سنتز پروتئین، متابولیسم گلوکز و لیپید، مقاومت به انسولین، تکثیر سلول‌های کبدی و ایمنی نقش مهمی در حفظ هموستاز دارند. کاتابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار در بافت چربی قهوه‌ای برای

در نتیجه تولید سروتونین و هم‌چنین مسیرهای تخریب تریپتوفان نقش مهمی در تعیین در دسترس بودن تریپتوفان برای میزبان داشته باشد. چندین گونه باکتریایی متعلق به جنس‌های *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia* و *Klebsiella* با بیان تریپتوفان سنتتاز می‌توانند سروتونین تولید کنند. باکتری‌های هم‌زیست مثل *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Lactobacillus* می‌تواند تریپتوفان را به تریپتامین با روشی وابسته به تریپتوفان دی‌کربوکسیلاز تبدیل کند. تریپتامین یک مونوآمین است، که از نظر ساختاری به سروتونین شباهت دارد. مطالعات میکروبیوتای روده در جمعیت‌های مختلف نشان داده است که در روده ۱۰٪ از انسان‌ها، یک نوع باکتری رمزگذار دی‌کربوکسیلاز کلونیزه شده است [۳۴]. هم‌چنین مسیر تخریب تریپتوفان میکروبی می‌تواند به وسیله‌ی نوع رژیم غذایی تغییر یابد [۳۵].

ایندول متابولیت اصلی تولید شده توسط باکتری‌های روده از تریپتوفان، از طریق عملکرد آنزیم تریپتوفاناز است [۳۶]. در حالی که ایندول یک سیگنال مهم بین‌سلولی در اکوسیستم میکروبی روده است و با ایجاد مقاومت در اتصالات محکم و بیان سیتوکین‌های ضد-التهاب با اپیتلیوم روده ارتباط برقرار می‌کند. این متابولیت پس از جذب در گردش خون، بر عملکرد و رفتار مغز نیز تأثیر می‌گذارد [۳۷]. مشتقات ایندولی ناشی از تخریب تریپتوفان، مانند تریپتامین، IAA (Indole-3-acetic acid) و IPA (Indole-3-propionic acid) شناخته شده‌اند که بر نفوذپذیری روده و ایمنی ذاتی و اکتسابی میزبان تأثیر می‌گذارند. *Peptostreptococcus russellii* و برخی از اعضای *Lactobacillus* به عنوان تولیدکننده‌ی این متابولیت‌ها شناخته می‌شوند [۳۸،۵]. به طور خاص، IPA به عنوان یک متابولیت مفید شناخته می‌شود و به اثرات ضدالتهابی میکروبیوتای روده کمک می‌کند [۳۸].

تاکنون ارتباط متابولیت‌های تریپتوفان حاصل از میکروبیوتای روده با بیماری‌های بسیاری نظیر بیماری‌های التهابی روده (بیماری کرون، کولیت و سندرم روده‌ی تحریک‌پذیر)، سندرم متابولیک (چاقی، دیابت، بیماری کبد چرب غیر الکلی و پوکی استخوان)، برخی بیماری‌های عفونی، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های کلیوی و اختلالات اعصاب و روان (اضطراب، افسردگی و اوتیسم) مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۷].

برای مثال ایندول از تغییرات متابولیسم کلاسترول ناشی از LPS جلوگیری می‌کند و التهاب کبد را کاهش می‌دهد. نقص مسیر AhR که به آن اشاره شد، منجر به کاهش تولید GLP-1 و IL-22 می‌شود، که به نفوذپذیری روده و انتقال لیپوپولی ساکارید (LPS) کمک می‌کند که در نتیجه التهاب، مقاومت به

که در گونه‌های مشترک دستگاه گوارش انسان از جمله *Lactobacillus*، *Bifidobacterium*، *Clostridium* و *Enterococcus* یافت می‌شود. تعداد کمی از گونه‌های باکتریایی که عمدتاً سویه‌های *Clostridium scindens* دارای فعالیت  $\alpha/\beta$ -۷ dehydroxylation نیز هستند که قادر به تبدیل اسیدهای صفراوی اولیه به اسیدهای صفراوی ثانویه هستند. آن‌ها همچنین با تقویت رشد باکتری‌های متابولیزه‌کننده اسید صفراوی و کنترل رشد باکتری‌های حساس به اسید صفراوی، نقشی اساسی در حفظ هموستاز روده دارند. مطالعات نشان داده است که اسیدهای صفراوی باعث کاهش رشد بیش از حد باکتری‌ها و جلوگیری از جابه‌جایی باکتری‌ها و اندوتوکسمی می‌شود. اسیدهای صفراوی همچنین می‌تواند ژن‌های درگیر در محافظت روده را فعال کند و رشد بیش از حد باکتری‌ها و فاکتورهای دخیل در آسیب‌های مخاط، مانند سیتوکین پیش‌التهابی IL-8، iNOS و carbonic anhydrase 12 را مهار کند.

باکتری‌های گرم مثبت نسبت به باکتری‌های گرم منفی نسبت به اسیدهای صفراوی حساسیت بیشتری دارند و دیده شده است اما برخی از باکتری‌های پروبیوتیک مانند *Lactobacillus* و *Bifidobacterium*، *C. scindens* مقاومت به اسیدهای صفراوی را نشان می‌دهند که با فعال‌سازی گلیکولیز همراه است. اسیدهای صفراوی به طور مستقیم و سریع متابولیسم عمومی باکتریایی از جمله آسیب غشایی، متابولیسم اسید آمینه، نوکلئوتید و کربوهیدرات‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۴۶].

کاهش میزان ورود اسیدهای صفراوی به روده با کاهش قابل توجهی در اعضای گرم مثبت میکروبیوتای طبیعی مانند *Blautia* و *Ruminococcaceae* ارتباط دارد. بین اسیدهای صفراوی ثانویه مدفوع و اعضای *XVIa Clostridium*، که شامل باکتری‌های شناخته شده برای تولید آن‌ها است نیز هم‌بستگی قابل توجهی وجود دارد و همچنین افزایش گونه‌های پیش‌التهابی و بیماری‌زای بالقوه‌ی *Enterobacteriaceae* با کاهش سطح اسیدهای صفراوی مدفوع دیده شده است. فراوانی اسیدهای صفراوی اولیه با افزایش فراوانی *Firmicutes* و *Clostridia* همراه است. افزایش میزان اسیدهای صفراوی با کاهش *Bacteroidetes* و *Actinobacteria* و افزایش گونه‌های *Firmicutes* و گونه‌های *deoxycholic acid producing bacteria* همراه است [۴۷].

اختلال در ترکیب میکروبیوتای روده در به شدت بر متابولیسم اسیدهای صفراوی تأثیر می‌گذارد. تجمع و عدم توانایی در متابولیسم اسیدهای صفراوی اولیه و ثانویه باعث اختلال در هموستاز و التهاب در میزبان می‌شود. تغییر کمی و

کنترل ترموژن ضروری است. علاوه بر این اسیدهای آمینه شاخه‌دار باعث افزایش میکروبیوتای سالم با افزایش در *Akkermansia* و *Bifidobacterium* و کاهش در *Enterobacteriaceae* می‌شود. با این حال، اثرات مثبت بالقوه اسیدهای آمینه شاخه‌دار بحث‌برانگیز است، زیرا از سوی دیگر افزایش سطح سیستمیک آن‌ها با چاقی و دیابت مرتبط است. همچنین استیل‌سیون هیستون‌ها نیز که بیان ژن و پیشرفت سرطان را تقویت می‌کنند، به استیل‌کوآ نیاز دارند که خود می‌تواند از اسیدهای آمینه شاخه‌دار حاصل و باعث رشد تومور شود [۴۳]. یک مطالعه‌ی مولتی‌اومیکس بر روی سرطان روده‌ی بزرگ نشان از افزایش معنادار میزان اسیدهای آمینه‌ی شاخه‌دار و آروماتیک در بیماران نسبت به افراد سالم دارد. لذا افزایش اسیدهای آمینه شاخه‌دار می‌تواند به عنوان یک نشانگر برای تشخیص بیماری باشد و همچنین تعدیل میکروبیوتای روده‌ی فرد بیمار و متابولیت‌های آن می‌تواند در جلوگیری از پیشرفت بیماری و درمان کمک‌کننده باشد [۴۴]. همچنین افزایش اسیدهای آمینه‌ی شاخه‌دار، آروماتیک و آمینوآدیپیک اسید ۱۵ سال قبل از بروز بیماری دیابت نوع دو در افراد گزارش شده است. مکانیسم‌های پیچیده‌ای برای این اثرگذاری‌ها وجود دارد. برای مثال اسیدهای آمینه‌ی شاخه‌دار، آنالوگ انسولین هستند که میکروبیوتا در متابولیسم این اسیدهای آمینه نقش دارد [۴۵]. بنابراین می‌تواند در علت‌شناسی دیابت نوع دو، مورد توجه پزشکی فردمحور قرار گیرند.

#### متابولیت‌های اسیدهای صفراوی

اسیدهای صفراوی مولکول‌های کوچکی هستند که در سلول‌های کبدی از کلسترول ساخته می‌شوند. اسیدهای صفراوی اولیه کنوداکسی کولیک و اسید کولیک برای هضم و جذب لیسید و ویتامین‌ها ضروری هستند. ۹۵٪ آن‌ها به طور فعال از ایلوم انتهای جذب و در کبد بازیافت می‌شوند. اسیدهای صفراوی اولیه همچنین به اسیدهای صفراوی ثانویه تبدیل شده و توسط میکروبیوتای روده تجزیه می‌شوند. آن‌ها می‌توانند به صورت منفعل دوباره جذب شده و در نهایت از طریق مدفوع دفع شوند. اسیدهای صفراوی نقش‌های متنوعی در بدن دارند. سنتز گلیکوژن و حساسیت انسولین را در کبد تقویت می‌کند؛ ترشح انسولین توسط پانکراس را افزایش می‌دهد؛ مصرف انرژی را به ویژه در کبد، بافت چربی قهوه‌ای و عضلات تسهیل می‌کند؛ در ترموژن و در نتیجه کاهش وزن بدن، و ارسال پیام سیری در مغز نقش دارند [۹].

میکروبیوتای روده نیز نقش مهمی در متابولیسم اسید صفراوی دارد. تجزیه اسید صفرا توسط آنزیم‌های باکتریایی معروف به هیدرولازهای نمک صفراوی (BSH) کاتالیز می‌شود

منابع غذایی متابولیزه کرده و تولید تری‌متیل‌آمین (TMA) کند. اکثر منابع کولین غذاهای حیوانی است. فسفاتیدیل کولین یا لسیتین می‌تواند توسط آنزیم فسفولیپاز D به کولین تبدیل می‌شود و کولین با عملکرد آنزیم کولین تری‌متیل‌آمین لیاز به تری‌متیل‌آمین تبدیل می‌شود. از سویی بتائین، که بیش‌تر در گیاهان یافت می‌شود، توسط بتائین ردوکتاز به تری‌متیل‌آمین احیا می‌شود. این تری‌متیل‌آمین پس از آن جذب شده، به کبد می‌رسد، و در آن‌جا از طریق فعالیت آنزیمی فلاوین مونوکسیژناز کبدی ۳ (FMO3) به تری‌متیل‌آمین-N اکسید (TMAO) تبدیل می‌شود [۵۱، ۹]. تری‌متیل‌آمین-N اکسید اخیراً به عنوان یک عامل خطر نامزد در بیماری‌های قلبی عروقی، چاقی، مقاومت به انسولین، سرطان، تصلب شرایین، کلیوی، عصبی و سایر پیامدهای نامطلوب سلامتی مطرح شده است. این متابولیت در تغییرات کلسترول، متابولیسم اسید صفراوی و فعال‌سازی مسیرهای التهابی نیز نقش دارد [۵۱، ۵۲]. برای مثال یکی از مطالعات مروری و متآنالیز نشان داده است میزان انواع عوارض جدی قلبی-عروقی نظیر انسداد عروق، نارسایی قلبی یا کرونری در افرادی که میزان تری‌متیل‌آمین اکساید در آن‌ها بیش‌تر است، حدود ۱/۵ برابر سایر افراد است [۵۳]. همچنین این متابولیت شیوع دیابت نوع دو را در حدود ۵۴٪ افزایش می‌دهد [۵۴]. به طور کلی نیز افزایش تری‌متیل‌آمین اکساید با ۴۷٪ موارد مرگ و میر به علل مختلف در ارتباط است.

مشخص شده است برخی سویه‌های *Clostridium XIVa*، *Bacteroides* و *Collinsella Eubacterium* از میکروبیوتای روده پتانسیل تولید تری‌متیل‌آمین را دارند [۵۵، ۵۶]. ظاهراً این سویه‌های باکتری تولیدکننده تری‌متیل‌آمین در میکروبیوتای روده‌ی سالم فراوانی کمی دارند و تری‌متیل‌آمین-N اکسید می‌تواند نشانه‌ی تغییر در تعادل میکروبیوتای روده باشد [۵۷]. در این زمینه هنوز روشن نشده است که تری‌متیل‌آمین اکساید در بروز و پیشرفت بیماری موثر است و می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی بیماری باشد یا این بیماری است که با تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده بر تولید و میزان این متابولیت اثرگذار است. اما با توجه به شواهد این امکان در دست بررسی است که تعدیل این متابولیت و آنزیم‌های تولیدکننده آن به عنوان هدف درمانی بیماری‌های مرتبط با آن باشد.

#### ویتامین‌ها

ویتامین‌ها در بدن انسان از طریق دریافت غذا یا تغییر شکل و سنتز مواد دیگر تولید می‌شوند که هم‌چنین می‌توانند توسط باکتری‌های روده تأمین شوند. به عنوان مثال، باکتری‌های روده‌ای انسان شامل *Bifidobacteria* و *Lactic acid bacteria*

کیفی در متابولیسم اسیدهای صفراوی توسط میکروبیوتای روده باعث اختلالات متابولیک می‌گردد. علاوه بر این، اسیدهای صفراوی تأثیر مهمی بر عملکرد و نفوذپذیری اپیتلیوم روده دارد [۹].

ارتباط متقابل میکروبیوتای روده و متابولیت‌های اسیدهای صفراوی حاصل از آن می‌تواند در بروز و کنترل بیماری‌های مرتبط با صفرا نظیر سیروز کبدی، سنگ صفرا و سرطان کبد نقش داشته باشد [۴۷]. برای مثال مطالعه‌ای بر روی ۸۶ بیمار مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی کاهش تنوع و فعل و انفعالات میکروبی را در مقایسه با افراد سالم نشان داد. به طوری که متابولیسم بالای اسیدهای صفراوی ثانویه، ژن‌های باکتریایی متابولیزه‌کننده اسیدهای صفراوی و تغییر در فراوانی برخی از باکتری‌ها در این بیماران مشاهده شده است. محققین در این مطالعه ژن‌ها و باکتری‌های جدید متابولیزه‌کننده اسیدهای صفراوی باکتریایی را شناسایی کردند که احتمالاً به پاتوژن بیماری کبد چرب غیرالکلی کمک کرده و به عنوان نشانگر بیماری عمل می‌کنند. این نتایج پتانسیل متابولیت‌های مترشحه از میکروبیوتای روده در درمان فردمحور این بیماری را برجسته می‌کند [۴۸].

در مطالعه‌ای نیز که بر روی ۶۹۳ نمونه ژنوم روده در افراد مبتلا به بیماری التهابی روده و افراد سالم و ۲۳۲ ژن موثر در متابولیسم اسیدهای صفراوی انجام شد، مشاهده شد که باکتری‌ها در همکاری با یک‌دیگر، متابولیسم و انتقال زیستی اسیدهای صفراوی را گسترش می‌دهند و هر یک به تنهایی فعالیت متفاوتی دارند. هم‌چنین مشخص شد سهم سویه‌های مختلف در تولید متابولیت‌های اسیدهای صفراوی در بیماران با افراد سالم متفاوت است. نتایج حاصل از چنین روش‌های مدل‌سازی نوین درک ما از فعل و انفعالات متابولیکی بین میزبان و میکروبیوتای روده و نقش آن در پزشکی فردمحور برای درمان بیماری‌ها را افزایش می‌دهد [۴۹].

مشاهدات دیگری مانند تغییر متابولیسم اسیدهای صفراوی به علت دیس‌بیوزیز میکروبیوتا در افراد چاق و ارتباط آن با بروز سرطان کبد [۵۰] نیز نشان می‌دهد فاکتورهای خطر بروز بیماری‌ها وابسته به شرایط فیزیولوژیک و محیطی هر فرد می‌تواند تغییر کند که اهمیت متابولیت‌های اسیدهای صفراوی حاصل از میکروبیوتای روده در پزشکی فردمحور را به اثبات می‌رساند.

#### متابولیت‌های کولین

کولین، یک ترکیب حاوی تری‌متیل‌آمین و بخشی از گروه اصلی فسفاتیدیل کولین، فسفوکولین، اسفنگومیلین و غیره است. میکروبیوتای روده می‌تواند کولین، ال-کارنیتین و بتائین را از

این متابولیت‌ها چقدر و چه نقش اساسی در سلامت و شکل‌گیری جوامع میکروبی دارند، ناشناخته مانده است [۶۰، ۵۸، ۳]. شواهدی برای نقش ویتامین‌های مختلف محلول در آب یا چربی در کلونیزاسیون باکتری‌های روده و اثر عملکردی آن‌ها وجود دارد [۶۲، ۶۱]. اما در مقابل در صورتی که مشخص شود فراوانی و ترکیب میکروبیوتای روده چه تاثیری در فراهمی زیستی ویتامین‌ها دارد، می‌توان از این داده‌ها در پزشکی فردمحور استفاده‌ی بسیار مفیدی کرد.

#### محرک‌های (QS) Quorum-Sensing

با افزایش تدریجی و تجمع باکتری‌ها در یک فضای خاص، باکتری‌ها برخی تغییرات فیزیولوژیکی یا بیوشیمیایی را نشان می‌دهند و Quorum-Sensing را تسهیل می‌کنند. در یک سیستم QS، یک یا چند مولکول سیگنالینگ تولید شده توسط باکتری‌ها در سیتوپلاسم آزاد می‌شوند تا غلظت باکتری را بسنجند. وقتی غلظت باکتری به آستانه خاصی برسد، مولکول‌های سیگنالینگ به گیرنده‌های QS در سطح باکتری‌ها یا سایر باکتری‌های تنظیم شده متصل می‌شوند که آن‌ها سپس برای تغییر رفتار باکتریایی، به گیرنده‌های مربوط به ژن‌ها متصل می‌شود [۳]. بیش‌تر مطالعات در مورد QS بر روی تأثیرات و مکانیسم‌های حدت بیماری‌زا و کشف بازدارنده‌های جدید QS متمرکز بوده است. با این حال، اکثریت قریب به اتفاق میکروبیوتای روده برای بدن مفید هستند. این‌که آیا می‌توان از QS برای تقویت توانایی زنده ماندن این پروبیوتیک‌ها و مقاومت در برابر حمله پاتوژن استفاده کرد، هنوز یک موضوع کشف نشده در این زمینه است.

#### باکتریوسین‌ها

باکتریوسین‌ها ابتدا در اشریشیاکلی شناسایی شدند و می‌توانند در برابر طیف محدودی از باکتری‌ها فعال باشند. باکتریوسین‌ها در تمام دودمان‌های اصلی باکتری‌ها یافت شده‌اند. باکتریوسین‌های باکتری‌های گرم مثبت بسیار زیاد و حتی متنوع‌تر از آن‌هایی است که در باکتری‌های گرم منفی ایجاد می‌شود. معمول‌ترین باکتری‌های گرم مثبت تولیدکننده باکتریوسین lactic acid bacteria هستند. باکتریوسین‌ها باعث ایجاد منافذ در دیواره سلولی و از بین بردن سایر باکتری‌ها می‌شود. علاوه بر این، مواد ژنتیکی در سلول‌های پاتوژن، هدف باکتریوسین‌ها هستند. علاوه بر این، باکتریوسین‌ها می‌توانند سنتز پروتئین‌های اصلی را در عوامل بیماری‌زا مهار کنند [۳]. این اثر نشان می‌دهد که عملکرد هم‌افزایی بین باکتریوسین‌ها و باکتری‌های مفید می‌تواند باکتری‌های مضر را مهار کند. اگر این مکانیسم در سایر باکتری‌های روده‌ای هم وجود داشته باشد، باکتریوسین‌ها می‌توانند ظرفیت ضد

می‌تواند اغلب ویتامین‌های محلول در آب گروه B و ویتامین K2 را سنتز کنند. در این فرایندها، ویتامین K2 نقش مهمی در حفظ استراتژی‌های زنده ماندن عوامل بیماری‌زا دارد. با این حال، آنالوگ‌های آن به طور گسترده‌ای از رشد پاتوژن‌ها جلوگیری می‌کنند. ویتامین‌های گروه B نیز توسط باکتری‌های روده سنتز می‌شوند. ویتامین‌های گروه B در عملکردهای مختلف متابولیکی مانند تکثیر DNA، ترمیم و متیلاسیون و سنتز نوکلئوتیدها، ویتامین‌ها و اسیدهای آمینه خاص نقش دارد. مشخص شده است گونه‌های مختلفی از *Bifidobacterium* و *Lactobacillus* در روده فولات تولید می‌کنند [۵۸].

ویتامین B2 پیش ماده کوآنزیم فلاوومونونوکلوئید (FMN) و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتیدها (FAD) است و در متابولیسم سلول شرکت می‌کند. شواهد نشان می‌دهد ویتامین B2 می‌تواند مقاومت غیراختصاصی را در برابر عوامل بیماری‌زای مختلف افزایش دهد. بیش‌تر اعضای خانواده ویتامین B به طور عمده سیستم ایمنی بدن را فعال می‌کنند تا از عفونت با پاتوژن‌ها جلوگیری کنند. به عنوان مثال، ویتامین B9 عمدتاً با تخمیر پروبیوتیک‌هایی مانند *bifidobacteria* و *lactobacilli* در بدن انسان تولید می‌شود. کمبود ویتامین B9 باعث کاهش تکثیر لنفوسیت‌ها و فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود، و نقش محوری در بقای سلول‌های T نظارتی دارد. برخی از باکتری‌ها هم‌زیست در روده، نظیر *P. E. coli*، *Bacillus Subtilis* و *Serratia marcescens* می‌توانند ویتامین B6 تولید کنند. مصرف مکمل باکتریایی و ویتامین B6 ایمنی سلولی و هومورال را در بدن تقویت و از رشد عوامل بیماری‌زا جلوگیری می‌کند [۳].

مثالی که بیش‌تر شناخته شده است، سنتز میکروبی ویتامین B12 است. آنزیم‌های مورد نیاز برای سنتز B12 در باکتری‌ها موجود است اما گیاهان و حیوانات آن را ندارند [۵۹]. *Propionibacterium freudenreichii* و *Lactobacillus reuteri* از باکتری‌هایی است که قادر به تولید این ویتامین هستند [۵۸].

به طور خلاصه، ویتامین‌های تولیدشده توسط میکروبیوتای روده نقش مهمی در فعال‌سازی پاسخ ایمنی روده و دفاع در برابر عفونت توسط عوامل بیماری‌زای خارجی دارند. با این حال، مکانیسم تعامل مستقیم بین ویتامین‌های تولید شده توسط میکروبیوتا و عوامل بیماری‌زا هم‌چنان نامشخص است. بررسی‌های متازنومیک بر روی میکروبیوتای روده نشان می‌دهد که بسیاری از گونه‌های باکتریایی وجود دارند که توانایی تولید آمینواسیدها و ویتامین‌ها را دارند. اما سهم میکروبیوتا و این‌که



غذایی است، هم‌چنین رژیم غذایی با تامین پیش‌ماده‌ی مورد نیاز، در کنار تنوع میکروبیوتای روده بر تولید متابولیت‌های باکتریایی تأثیر می‌گذارد [۶۶]. بنابراین تعدیل رژیم غذایی بیمار در کنار تجویز پره‌بیوتیک و پروبیوتیک‌های مناسب، از جمله راه‌کارهایی است که تغییر در متابولیت‌های میکروبیوتای روده در راستای رسیدن به اهداف پزشکی فرد محور پیشنهاد می‌دهد. برای مثال رژیم غذایی غنی از فیبر که با افزایش نسبت *Prevotella / Bacteroides* و بهبود متابولیسم گلوکز همراه است و یا کاهش مصرف گوشت قرمز که باعث کاهش سطح تری‌متیل‌آمین و در نتیجه پیش‌گیری از عوارض گسترده‌ی این متابولیت در طولانی‌مدت می‌شود، از نمونه استراتژی‌های در دسترس برای استفاده‌ی بالقوه در پزشکی فردمحور است [۶۷]. در ادامه مشخص شده است میکروبیوتای روده نقش مهمی در متابولیسم داروها نیز دارد. تنوع میکروبیوتای روده در پاسخ‌های متفاوت به درمان دارویی و سمیت آن اثرگذار است [۶۸،۶۹]. با توجه به اهمیت متابولیت‌های میکروبیوتای روده، به نظر می‌رسد این عوامل نیز در متابولیسم مشترک میزبان- میکروبیوتا و در نتیجه متابولیسم داروها و اثرگذاری آن‌ها نقش دارد. متابولیت‌های میکروبیوتای روده با توجه به تنوع زیستی و ترکیب میکروبیوتا در هر فرد تحت تأثیر سن، جنس، نژاد، سبک زندگی و شرایط فیزیولوژیک متغیر است. بنابراین اثرگذاری داروها و رژیم‌های غذایی مختلف ممکن است تحت تأثیر این مولکول‌های زیستی تقویت و یا خنثی گردد. پزشکی فردمحور می‌تواند با بررسی و تعدیل میکروبیوتای روده‌ی هر بیمار و متابولیت‌های آن زمینه‌ساز موفقیت بیشتر درمان‌های دارویی رایج باشد. واضح است که چنین هدف‌گذاری‌های ویژه‌ی نیاز به دانش قبلی دقیق در مورد متابولیت‌های میکروبیوتای روده و مکانیسم‌های اثرگذاری آن‌ها در بیماری‌های مختلف دارد.

به طور کلی، فعل و انفعالات میکروبیوتای روده بر سلامت متابولیک میزبان تأثیرگذار است و تعادل انرژی، هضم و جذب غذا، متابولیسم زنبیوتیک‌ها، مقاومت در برابر کلونیزاسیون پاتوژن‌ها و تکامل ایمنولوژیک را تنظیم می‌کند. از آن‌جا که ترکیب و تنوع میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن از بدو تولد و در طول عمر با توجه به عوامل مختلف محیطی نظیر انواع رژیم غذایی، مصرف داروها و مکمل‌ها، دریافت آنتی‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها و پره‌بیوتیک‌ها، میزان فعالیت‌های بدنی، شرایط مختلف محیط زندگی و هم‌چنین عواملی هم‌چون ژنتیک و ابتلا به بیماری‌های مختلف تغییر می‌کند، احتمالاً برای هر فرد منحصر است. به نظر می‌رسد تجزیه و تحلیل میکروبیوتای روده و متابولیت‌های مربوطه، به ما این امکان را می‌دهد تا پاسخ‌های

باکتریایی باکتری‌های هم‌زیست را افزایش داده و به سرعت عوامل بیماری‌زا را پاک کنند. سلول‌های میزبان به خاطر عدم وجود دیواره‌ی سلولی به باکتریوسین‌ها مقاوم هستند. شناخت باکتریوسین‌ها به شناخت فعل و انفعالات میکروبیوتای روده و حل مشکلات مقاومت آنتی‌بیوتیکی نیز کمک می‌کند.

#### ایمیدازول پروبیونات

در بررسی‌های میکروبیوتای روده و متابولیت‌های مشتق شده از آن اخیراً نشان داده شده که ایمیدازول پروبیونات، متابولیتی که توسط میکروبیوتای روده با استفاده از هیستیدین تولید می‌شود در بعضی اختلالات نظیر دیابت نوع ۲ و التهابات مزمن افزایش می‌یابد و می‌تواند پیش‌آگهی‌دهنده این بیماری‌ها باشد. ایمیدازول پروبیونات با کاهش *Bacteroides* افزایش پیدا می‌کند. هم‌چنین رژیم غذایی ناسالم ارتباط دارد [۹].

#### سوکسینات

سوکسینات یکی از واسطه‌های چرخه کربس است که هم توسط سلول‌های میزبان و هم میکروبیوتا تولید می‌شود. در میزبان، سوکسینات در متابولیسم انرژی نقش دارد. هم‌چنین به عنوان یک سیگنال مهم پیش‌التهابی عمل می‌کند [۶۳]. سطح برخی از بیماری‌های مرتبط با متابولیسم و التهاب، از جمله بیماری ایسکمیک قلب، فشار خون، دیابت نوع دو، چاقی و بیماری‌های التهابی روده افزایش می‌یابد [۵، ۶۴]. سوکسینات نه تنها پیش‌ساز پروبیونات است و معمولاً توسط تخمیرکننده‌های اولیه مانند باکتریوئیدها تولید می‌شود، بلکه توسط تخمیرکننده‌های ثانویه نیز مصرف می‌شود [۶۴].

### بحث و نتیجه‌گیری

امروزه پزشکی فردمحور با شناخت بیشتر از مکانیسم‌های مولکولی تعدیل‌کننده سلامت و هم‌چنین بروز بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است. روش‌های آزمایشگاهی توانمندی هم‌چون ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس و پروتئومیکس و بیش از همه متابولومیکس با توان عملکردی بالا نیز در پزشکی فردمحور از اهمیت بالایی برخوردارند که منجر به درک قابل توجهی از مکانیسم‌های بیماری‌ها و نشانگرهای آن خواهد شد. این رویکرد جامع، گام بزرگی به سوی ارائه مراقبت‌ها در پزشکی فردمحور و شناسایی بهترین روش درمانی مختص هر فرد به شمار می‌رود [۶۵]. در این میان به نظر می‌رسد متابولیت‌های میکروبیوتای روده می‌توانند به عنوان نشانگر و پیش‌آگهی‌دهنده‌ی انواع بیماری‌ها پیش از بروز علائم بیماری، راه‌گشای پزشکی فردمحور در تشخیص بیماری و عوامل تهدیدکننده‌ی سلامت باشند. علاوه بر این، مطالعات به خوبی نشان داده است که ترکیب میکروبیوتای روده تحت تأثیر رژیم

- [6] Ejtahed HS, Soroush AR, Angoorani P, Larijani B, Hasani-Ranjbar S. Gut microbiota as a target in the pathogenesis of metabolic disorders: a new approach to novel therapeutic agents. *Horm Metab Res* 2016; 48: 349-358.  
<https://doi.org/10.1055/s-0042-107792>  
PMid:27203411
- [7] Koen N, Du Preez I. Metabolomics and personalized medicine. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2016; 102: 53-78.  
<https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2015.09.003>  
PMid:26827602
- [8] Hasani-Ranjbar S, Larijani B. Human Microbiome as an approach to personalized medicine. *Altern Ther Health Med* 2017; 23: 8-9.
- [9] Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut* 2020.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>  
PMid:33272977 PMCID:PMC8108286
- [10] Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients* 2015; 7: 2930-2946.  
<https://doi.org/10.3390/nu7042930>  
PMid:25894657 PMCID:PMC4425181
- [11] Chen MX, Wang SY, Kuo CH, Tsai IL. Metabolome analysis for investigating host-gut microbiota interactions. *J Formos Med Assoc* 2019; 118: S10-S22.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.09.007>  
PMid:30269936
- [12] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 277.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01486>
- [13] Zheng X, Qiu Y, Zhong W, Baxter S, Su M, Li Q, et al. A targeted metabolomic protocol for short-chain fatty acids and branched-chain amino acids. *Metabolomics* 2013; 9: 818-827.  
<https://doi.org/10.1007/s11306-013-0500-6>  
PMid:23997757 PMCID:PMC3756605
- [14] Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011; 6: e25792.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025792>  
PMid:22043294 PMCID:PMC3197175
- [15] Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine* 2019; 46: 512-521.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.06.031>  
PMid:31257149 PMCID:PMC6710855
- [16] Kim CH. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes? *Cell Mol Immunol* 2018; 15: 88-91.  
<https://doi.org/10.1038/emi.2017.57>  
PMid:28713163 PMCID:PMC5811682
- [17] Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 162021.  
<https://doi.org/10.1155/2014/162021>  
PMid:25214711 PMCID:PMC4151858
- [18] Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, Koonen DP, Weersma RK, Touw DJ, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? *Protein Cell* 2018; 9: 432-445.  
<https://doi.org/10.1007/s13238-018-0547-2>  
PMid:29705929 PMCID:PMC5960471
- [19] Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vila AV, Vösa U, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet* 2019; 51: 600-605.  
<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x>  
PMid:30778224 PMCID:PMC6441384
- [20] Behrouzi A, Nafari AH, Siadat SD. The significance of microbiome in personalized medicine. *Clin Transl Med* 2019; 8: 16.

فردی به غذاها و داروهای مختلف را پیش‌بینی کنیم و هم‌چنین روش‌های تعدیل میکروبیوتا ممکن است به روش‌های معمول پزشکی فردمحور اضافه شود. شناخت متابولیت‌های میکروبیوتا می‌تواند رویکرد نویدبخشی برای شناسایی نشانگرهای زیستی برای تشخیص زودهنگام و پیش‌آگاهی و هم‌چنین هدف امیدوارکننده‌ای برای توسعه ابزارهای درمانی جدید برای بیماری‌های مختلف باشد. عوامل درمانی بالقوه مانند مکمل‌های پره‌بیوتیک و پروبیوتیک‌های نسل جدید، مداخلات رژیم غذایی، آنتی‌بیوتیک‌های اختصاصی و پیوند میکروبیوتای مدفوع می‌تواند برای تعدیل میکروبیوتای روده و تغییر متابولیت‌های میکروبیوتا در افراد مختلف استفاده شود و یک استراتژی موثر در آینده پزشکی فردمحور باشد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از "پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران" و تمامی افرادی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، ابراز می‌نمایند.

## مشارکت و نقش نویسندگان

هانیه السادات اجتهد: ایده و طراحی مطالعه، زهرا حسینی توسل و هانیه السادات اجتهد: تفسیر نتایج و نگارش نسخه اول مقاله، زهرا حسینی توسل و عارفه شهریاری: جمع‌آوری داده‌ها. احمدرضا سروش، شیرین حسینی رنجبر و سید داور سیادت: بازبینی نقادانه‌ی مقاله، شکوفه نیکفر: ویرایش مقاله، باقر لاریجانی: مدیریت پروژه. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

## منابع

- [1] Idle JR, Gonzalez FJ. Metabolomics. *Cell Metab* 2007; 6: 348-351.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.005>  
PMid:17983580 PMCID:PMC2140247
- [2] Li B, He X, Jia W, Li H. Novel applications of metabolomics in personalized medicine: a mini-review. *Molecules* 2017; 22: 1173.  
<https://doi.org/10.3390/molecules22071173>  
PMid:28703775 PMCID:PMC6152045
- [3] Li Z, Quan G, Jiang X, Yang Y, Ding X, Zhang D, et al. Effects of metabolites derived from gut microbiota and hosts on pathogens. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 314.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00314>  
PMid:30276161 PMCID:PMC6152485
- [4] Behrouzi A, Ashrafian F, Mazaheri H, Lari A, Nouri M, Rad FR, et al. The importance of interaction between MicroRNAs and gut microbiota in several pathways. *Microb Pathog* 2020; 144: 104200.  
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104200>  
PMid:32289465
- [5] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 1-15.  
<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>  
PMid:32076145

- produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 495-503.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.09.001>  
 PMid:25263219 PMCID:PMC4260654
- [35] Krishnan S, Ding Y, Saeidi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, et al. Erratum: gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. *Cell Rep* 2019; 28: 3285.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.080>  
 PMid:31533048 PMCID:PMC6935324
- [36] Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 13.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00013>  
 PMid:29468141 PMCID:PMC5808205
- [37] Whitfield-Cargile CM, Cohen ND, Chapkin RS, Weeks BR, Davidson LA, Goldsby JS, et al. The microbiota-derived metabolite indole decreases mucosal inflammation and injury in a murine model of NSAID enteropathy. *Gut Microbes* 2016; 7: 246-261.  
<https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1156827>  
 PMid:27007819 PMCID:PMC4939928
- [38] Jennis M, Cavanaugh C, Leo G, Mabus J, Lenhard J, Hornby P. Microbiota-derived tryptophan indoles increase after gastric bypass surgery and reduce intestinal permeability in vitro and in vivo. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13178.  
<https://doi.org/10.1111/nmo.13178>  
 PMid:28782205
- [39] Mondanelli G, Orecchini E, Volpi C, Panfili E, Belladonna ML, Pallotta MT, et al. Effect of probiotic administration on serum tryptophan metabolites in pediatric type 1 diabetes patients. *Int J Tryptophan Res* 2020; 13: 1178646920956646.  
<https://doi.org/10.1177/1178646920956646>  
 PMid:33061415 PMCID:PMC7534075
- [40] Galligan J. Beneficial actions of microbiota-derived tryptophan metabolites. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13283.  
<https://doi.org/10.1111/nmo.13283>  
 PMid:29341448
- [41] Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, Mayo L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med* 2016; 22: 586-597.  
<https://doi.org/10.1038/nm.4106>  
 PMid:27158906 PMCID:PMC4899206
- [42] Jazani NH, Savoj J, Lustgarten M, Lau WL, Vaziri ND. Impact of gut dysbiosis on neurohormonal pathways in chronic kidney disease. *Diseases* 2019; 7: 21.  
<https://doi.org/10.3390/diseases7010021>  
 PMid:30781823 PMCID:PMC6473882
- [43] Lieu EL, Nguyen T, Rhyne S, Kim J. Amino acids in cancer. *Exp Mol Med*. 2020; 52: 1-16.  
<https://doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>  
 PMid:31980738 PMCID:PMC7000687
- [44] Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 968-976.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0458-7>  
 PMid:31171880
- [45] Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discover* 2016; 15: 473.  
<https://doi.org/10.1038/nrd.2016.32>  
 PMid:26965202
- [46] Tian Y, Gui W, Koo I, Smith PB, Allman EL, Nichols RG, et al. The microbiome modulating activity of bile acids. *Gut Microb* 2020; 1-18.  
<https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1732268>  
 PMid:32138583 PMCID:PMC7524280
- [47] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 332.  
<https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000057>  
 PMid:24625896 PMCID:PMC4215539
- <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0232-y>  
 PMid:31081530 PMCID:PMC6512898
- [21] Christensen L, Roager HM, Astrup A, Hjorth MF. Microbial enterotypes in personalized nutrition and obesity management. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 645-651.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy175>  
 PMid:30239555
- [22] Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep* 2018; 7: 198-206.  
<https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>  
 PMid:30264354 PMCID:PMC6244749
- [23] Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, Paganelli G-M, Bartram P, Christl S, et al. Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 51-56.  
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91094-K](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91094-K)
- [24] Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, Wood CM. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *N Engl J Med* 1989; 320: 23-28.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198901053200105>  
 PMid:2909876
- [25] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 1.  
<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>  
 PMid:31123355
- [26] Kałużna-Czaplińska J, Gałarek P, Chirumbolo S, Chartrand MS, Bjørklund G. How important is tryptophan in human health? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 72-88.  
<https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1357534>  
 PMid:28799778
- [27] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 716-724.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>  
 PMid:29902437
- [28] Yu M, Mu C, Yang Y, Zhang C, Su Y, Huang Z, et al. Increases in circulating amino acids with in-feed antibiotics correlated with gene expression of intestinal amino acid transporters in piglets. *Amino Acids* 2017; 49: 1587-1599.  
<https://doi.org/10.1007/s00726-017-2451-0>  
 PMid:28623466
- [29] Mu C, Yang Y, Yu K, Yu M, Zhang C, Su Y, et al. Alteration of metabolomic markers of amino-acid metabolism in piglets with in-feed antibiotics. *Amino Acids* 2017; 49: 771-781.  
<https://doi.org/10.1007/s00726-017-2379-4>  
 PMid:28101652
- [30] O'Mahony SM, Clarke G, Borre Y, Dinan T, Cryan J. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>  
 PMid:25078296
- [31] Gao K, Pi Y, Mu CL, Farzi A, Liu Z, Zhu WY. Increasing carbohydrate availability in the hindgut promotes hypothalamic neurotransmitter synthesis: aromatic amino acids linking the microbiota-brain axis. *J Neurochemistry* 2019; 149: 641-659.  
<https://doi.org/10.1111/jnc.14709>  
 PMid:31006109
- [32] Gao K, Pi Y, Mu CL, Peng Y, Huang Z, Zhu WY. Antibiotics-induced modulation of large intestinal microbiota altered aromatic amino acid profile and expression of neurotransmitters in the hypothalamus of piglets. *J Neurochemistry* 2018; 146: 219-234.  
<https://doi.org/10.1111/jnc.14333>  
 PMid:29524228
- [33] Marcobal A, Kashyap P, Nelson T, Aronov P, Donia M, Spormann A, et al. A metabolomic view of how the human gut microbiota impacts the host metabolome using humanized and gnotobiotic mice. *ISME J* 2013; 7: 1933-1943.  
<https://doi.org/10.1038/ismej.2013.89>  
 PMid:23739052 PMCID:PMC3965317
- [34] Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can

- host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24: 160-168.  
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>  
 PMid:22940212
- [59] Morowitz MJ, Carlisle EM, Alverdy JC. Contributions of intestinal bacteria to nutrition and metabolism in the critically ill. *Surg Clin* 2011; 91: 771-785.  
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.05.001>  
 PMid:21787967 PMCID:PMC3144392
- [60] Degnan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab* 2014; 20: 769-778.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.002>  
 PMid:25440056 PMCID:PMC4260394
- [61] Luthold RV, Fernandes GR, Franco-de-Moraes AC, Folchetti LG, Ferreira SRG. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism* 2017; 69: 76-86.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.007>  
 PMid:28285654
- [62] Mach N, Clark A. Micronutrient deficiencies and the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2017; 25: 607-610.  
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.06.004>  
 PMid:28645724
- [63] Mills EL, Kelly B, Logan A, Costa AS, Varma M, Bryant CE, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages. *Cell* 2016; 167: 457-470. e13.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.064>  
 PMid:27667687 PMCID:PMC5863951
- [64] Fernández-Veledo S, Vendrell J. Gut microbiota-derived succinate: Friend or foe in human metabolic diseases? *Rev Endoc Metab Disord* 2019; 20: 439-447.  
<https://doi.org/10.1007/s11154-019-09513-z>  
 PMid:31654259 PMCID:PMC6938788
- [65] Jacob M, Lopata AL, Dasouki M, Abdel Rahman AM. Metabolomics toward personalized medicine. *Mass Spectrom Rev* 2019; 38: 221-238.  
<https://doi.org/10.1002/mas.21548>  
 PMid:29073341
- [66] Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 13-22.  
<https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>  
 PMid:25268552
- [67] Tebani A, Bekri S. Paving the way to precision nutrition through metabolomics. *Front Nutr* 2019; 6: 41.  
<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00041>  
 PMid:31024923 PMCID:PMC6465639
- [68] Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 31-40.  
<https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1121234>  
 PMid:26569070 PMCID:PMC5683181
- [69] Kang MJ, Kim HG, Kim JS, Oh DG, Um YJ, Seo CS, et al. The effect of gut microbiota on drug metabolism. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 1295-1308.  
<https://doi.org/10.1517/17425255.2013.807798>  
 PMid:24033282
- [48] Jiao N, Loomba R, Yang ZH, Wu D, Fang S, Bettencourt R, et al. Alterations in bile acid metabolizing gut microbiota and specific bile acid genes as a precision medicine to subclassify NAFLD. *Physiol Genomics* 2021; 53: 336-348.  
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00011.2021>  
 PMid:34151600
- [49] Heinken A, Ravcheev DA, Baldini F, Heirendt L, Fleming RM, Thiele I. Systematic assessment of secondary bile acid metabolism in gut microbes reveals distinct metabolic capabilities in inflammatory bowel disease. *Microbiome* 2019; 7: 75.  
<https://doi.org/10.1186/s40168-019-0689-3>  
 PMid:31092280 PMCID:PMC6521386
- [50] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; 499: 97-101.  
<https://doi.org/10.1038/nature12347>  
 PMid:23803760
- [51] Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients* 2018; 10: 1398.  
<https://doi.org/10.3390/nu10101398>  
 PMid:30275434 PMCID:PMC6213249
- [52] Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-oxide: the good, the bad and the unknown. *Toxins* 2016; 8: 326.  
<https://doi.org/10.3390/toxins8110326>  
 PMid:27834801 PMCID:PMC5127123
- [53] Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004947.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004947>  
 PMid:28663251 PMCID:PMC5586261
- [54] Zhuang R, Ge X, Han L, Yu P, Gong X, Meng Q, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesit Rev* 2019; 20: 883-894.  
<https://doi.org/10.1111/obr.12843>  
 PMid:30868721
- [55] Rath S, Heidrich B, Pieper DH, Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome* 2017; 5: 1-14.  
<https://doi.org/10.1186/s40168-017-0271-9>  
 PMid:28506279 PMCID:PMC5433236
- [56] Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio* 2015; 6.  
<https://doi.org/10.1128/mBio.02481-14>  
 PMid:25784704 PMCID:PMC4453578
- [57] Landfald B, Valeur J, Berstad A, Raa J. Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microb Ecol Health Dis* 2017; 28: 1327309.  
<https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1327309>  
 PMid:28588431 PMCID:PMC5444358
- [58] LeBlanc JG, Milani C, De Giori GS, Sesma F, Van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their

## Clinical application of gut microbiota metabolites: A novel opportunity in personalized medicine

Zahra Hoseini-Tavassol (Ph.D candidate)<sup>1</sup>, Hanieh-Sadat Ejtahed (Ph.D)<sup>\*1,2</sup>, Ahmad-Reza Soroush (M.D)<sup>1</sup>, Arefeh Shahriari (M.Sc)<sup>1,3</sup>, Seyed-Davar Siadat (Ph.D)<sup>2,3</sup>, Shirin Hasani-Ranjbar (M.D)<sup>1</sup>, Shekoufeh Nikfar (Ph.D)<sup>4</sup>, Bagher Larijani (M.D)<sup>2</sup>

1 - Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

4- Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 21 88631298 haniejtahed@yahoo.com

Received: 26 Apr 2021; Accepted: 7 Jul 2021

Nowadays, metabolomics studies are performed with different approaches to identify biomarkers, clarify the underlying mechanisms of diseases and achieve novel treatment strategies. In this context, gut microbiota-derived metabolites are known as one of the most important mediators of gut microbiota effects on human health and various diseases. Due to the inefficiency of conventional therapies in some cases, personalized medicine is of great clinical importance. Recent studies have shown that alterations in gut microbiota metabolites like short-chain fatty acids (SCFAs), amino acids, bile acid metabolites, and choline metabolites can link gut microbiota to numerous chronic non-communicable diseases including obesity, diabetes, inflammatory bowel diseases, psychological disorders, cardiovascular diseases and cancers. Understanding the composition of gut microbiota and the relationship between its derived-metabolites and the occurrence of various diseases is necessary to achieve new clinical applications. Furthermore, potential therapeutic agents such as prebiotic supplements and next-generation probiotics, dietary interventions, antibiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT) could be among the leading strategies for personalized medicine in prognosis, diagnosis and treatment of various diseases, via modulating the diversity and composition of gut microbiota and its metabolites.

**Keywords:** Gastrointestinal Microbiome, Metabolomics, Metabolome, Precision Medicine