

SIARA I MLEKO W KSZTAŁTOWANIU MIKROBIOMU CZŁOWIEKA

2020

MIKROBIOM CZŁOWIEKA

LICZBA KOMÓREK CIAŁA,
I LICZBA MIKROORGANIZMÓW
Ron Sender i wsp. 2016

LICZBA
KOMÓREK CIAŁA
~ 30 BLN

LICZBA
MIKROORGANIZMÓW
BAKTERIE, GRZYBY, WIRUSY, ARCHEONY,
PIERWOTNIAKI
90% to bakterie kwasu mlekowego
~ 39 BLN

LICZBA GENÓW CZŁOWIEKA,
I LICZBA GENÓW
MIKROORGANIZMÓW

GENOM
CZŁOWIEKA
21 000
genów
0,5%

37% zbliżona do genów
bakterii, grzybów i wirusów

GENOMY
MIKROORGANIZMÓW
4 000 000 genów
99,5%

CZY JA, TO JA? ?

KTO TU RZĄDZI ?

MIKROBIOM JELITOWY

- **Mikrobiom jelitowy zawiera ~2000 gatunków**
- **i szczepów bakterii** – 90% stanowią bakterie *Lactobacillus* — Miecznikow 1908
- **Zawartość bakterii w kolejnych odcinkach przewodu pokarmowego (w 1 ml)**
 - **żołądek ~1000** (*Helikobakter pylori*, *salmonella*, *E.coli* ...)
 - **początek jelita ~10 000** (*lactobacillus casei*, *Capelobakter* i inne)
 - **końcowa część jelita ~10 mln**
 - **okreźnica ~1 bln**
- **W jamie ustnej, układzie moczowo-płciowym i na ciele występuje ok. 10 000 gatunków bakterii**
- **Mikrobiom tworzy złożony świat współzależności i symbiozy. Bakterie bywają dobre i złe w tym warunkowo chorobotwórcze**

KOMÓRKI NERWOWE, WYDZIELNICZE I ODPORNOŚCIOWE W JELITACH I ICH FUNKCJE

JELITA ZAWIERAJĄ

- ❖ 50-100 mln komórek nerwowych, **tyle co rdzeń kręgowy**
- ❖ 20 rodzajów komórek wydzielniczych, które produkują łącznie więcej niż pozostałe gruczoły wydzielania wewnętrznego, w tym: **ok 20 hormonów, enzymy (amylazę, maltazę, lipazę, trypsynę,) i inne**
- ❖ Liczba komórek odpornościowych w jelitach jest **większa niż w szpiku kostnym i innych organach**

75%
funkcji
odpornościowej
organizmy
znajduje się
w jelitach

NIEKTÓRE PRODUKTY I FUNKCJE REALIZOWANE W JELITACH

na ile karmimy człowieka, a na ile mikroorganizmy?

- **Funkcje trawienne - 40% metabolitów przechodzących do krwi to produkty przemian drobnoustrojów**
- **Fukcje komunikacyjne wytwarzanych produktów:**
 - **Cytokiny jelitowe –** przedostają się z jelit do układu krwionośnego, a następnie do komórek glejowych mózgu
 - **serotonina – 90% powstaje w błonie śluzowej jelit - pośredni neuroprzekaźnik z mózgiem –** pobudza nerw błędny i przekazuje inf. do mózgu, hormon szczęścia
- **75% komórek odpornościowych znajduje się w jelitach**
- **75% zawartości kału stanowią mikroorganizmy, głównie bakterie**

To w jelitach zawarte jest zdrowie, miłość, radość i szczęście, ale też smutek, niepokój, depresja, emocje i śmierć

SKUTKI ZABURZENIE MIKROBIOMU

Śmierć pochodzi z jelit - Hipokrates

- zatrucia
- niestrawności
- obniżenie odporności
- depresje,
- nadpobudliwość emocjonalna,
- otyłość
- alzheimer
- halucynacje
- niepokój
- a nawet śmierć - *Miecznikow*

Chory mikrobiom – chory człowiek

KSZTAŁTOWANIE MIKROBIOMU DZIECKA W OKRESIE OKOŁOPORODOWEGO

❖ Okres przed porodem

- ❖ nieliczne bakterie, głównie kwasu mlekowego mogą przechodzić do płodu przez łożysko
- ❖ bakterie spotyka się też w łożysku i w płynie owodniowym
- ❖ smółka noworodka zawiera pojedyncze bakterie E. coli, Klabsilla
- ❖ Przed porodem w pochwie matki następuje wzrost liczby bakterii

Lactobacillus, Propionibacterium, Streptococcus, Staphylococcus

- ❖ W czasie przechodzenia płodu przez drogi rodne flora bakteryjna matki pokrywa ciało płodu i przedostaje się do przewodu pokarmowego

SIARA I MLEKO KOBIET W KSZTAŁTOWANIU MIKROBIOMU NOWORODKA



- ❑ Niektóre komórki jelitowe mogą przepuszczać do krwi, a następnie do siary i mleka bakterie: **Lactobacillus** (90%), **Streptococcus**, **Enterococcus**, **Sataphylococcus** ...
- ❑ Komórki somatyczne w sianie (ok. 1 mln/ml) i w mleku przekazują informacje immunologiczne od matki do dziecka, w tym ponad 50% limfocytów T i ponad 30% limfocytów B
- ❑ Prebiotyki w sianie i mleku kobiet stanowi ok. 200 różnych oligosacharydów – ok. 25 ml/l
- ❑ **Bifidobacterium infantis** i inne wykorzystując te prebiotyki powodują:
 - ❖ blokują dostęp do komórek jelita bakterii: **E. coli**, **Campylobacter**, **salmonelle** i inne,
 - ❖ blokuje dostęp do jelit niektórych wirusów, np. **HIV...**
 - ❖ produkują kwas sjałowy oddziałujący na rozwój mózgu,
 - ❖ produkują krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe: kwas masłowy, octowy, propionowy i mlekowy
- ❑ **Brak oligosacharydów** (nie karmienie piersią) i **flory porodowej matki** (cesarskie cięcie) zwiększają skłonność do występowania egzemy, białaczki, uczuleń, cukrzycy i wpływa na obniżenie odporności

BIOPEPTYDY POWSTAJĄCE W WYNIKU ROZKŁADU BIAŁEK MLEKA PRZEZ BAKTERIE I ENZYMY JELITOWE

ŚWIATOWA BAZA BIOPEPTYDÓW BIAŁEK „BIOPEP”

ZAWIERA:

- 707 sekwencji białek,
- 3587 bioaktywnych peptydów,
- 135 alergennych protein

Minkiewicz i wsp. (2008)

Enzymy mikroorganizmów i enzymy jelitowe produkują z białek mleka bioaktywne peptydy, ale też witaminy i inne związki, które w żywieniu odgrywają szczególną rolę.

BIOPEPTYDY (powstają z 2 - 3 a nawet 25 aminokwasów), powstające w wyniku glikozylacji, fosforylacji lub acylowania reszt aminokwasowych kazein i białek serwatkowych, mogą m.in. (Dziuba i Fornal 2009)



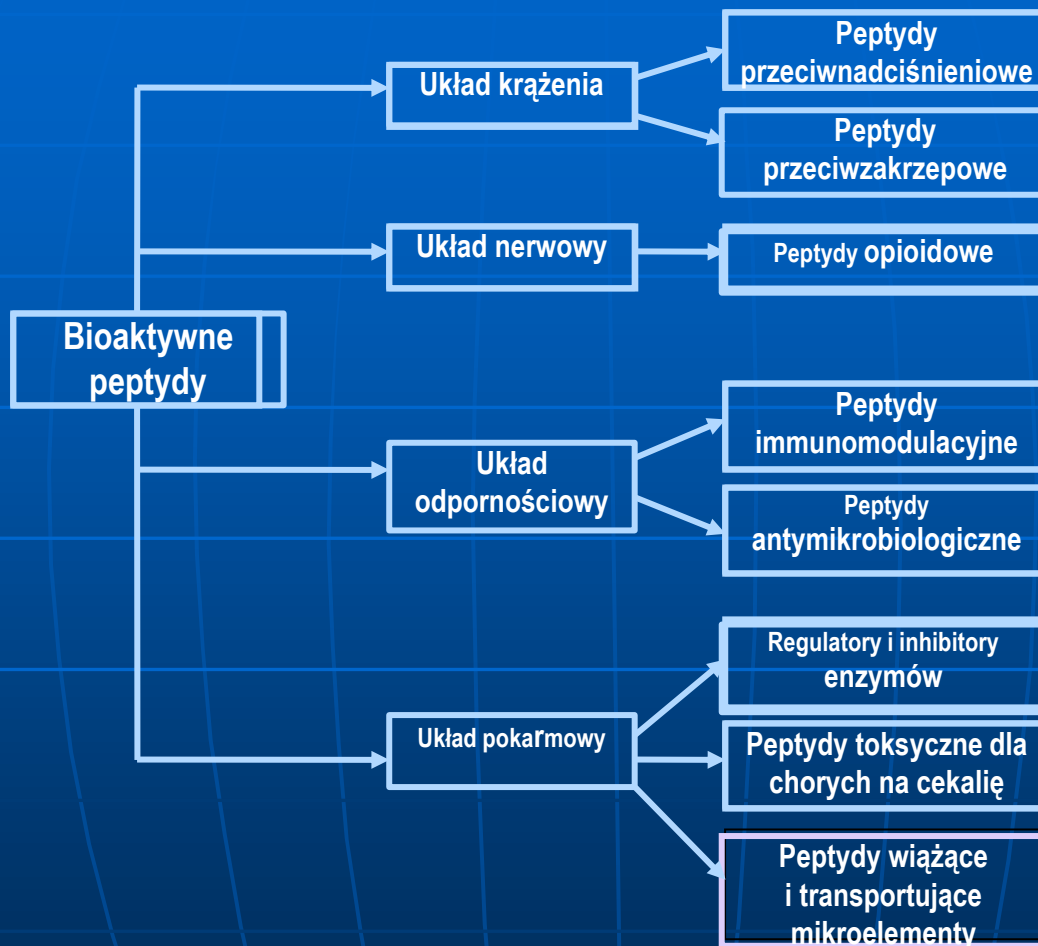
- ☐ obniżać ciśnienia krwi,
- ☐ stymulować aktywność układu odpornościowego,
- ☐ hamować proces agregacji płytek krwi,
- ☐ zmniejszać szybkość autooksydacji i zawartości nadtlenkowych form kwasów ,
- ☐ wiązać i transportować metale i mikroelementy,
- ☐ wykazywać działanie antybakteryjne i grzybobójcze,
- ☐ spełniać rolę neuroprzekaźników i kształtować właściwości sensoryczne,
- ☐ poprawiać wartość odżywczą, kontrolować masę ciała,
- ☐ regulować zaburzenia neurologiczne,
- ☐ obniżają poziom cholesterolu,
- ☐ ułatwiają wchłanianie żelaza,
- ☐ hamują aktywność tzw. enzymów fekalnych i przeciwdziałają ich karcynogennemu działaniu,
- ☐ Peptydoglikan bakterii mlekowych wykazuje zdolność wiązania prokarcynogenów.

WŁAŚCIWOŚCI FUNKCJONALNE PEPTYDÓW BIAŁEK MLEKA



FUNKCJE BIOAKTYWNYCH PEPTYDÓW Z BIAŁEK ŻYWNOŚCI

(Dziuba i Fornal 2010)



PROZDROWOTNE DZIAŁANIE PEPTYDÓW POWSTAJĄCYCH Z BIAŁEK MLEKA

KAZEINY

- ❑ **antynowotworowe** (McIntosh i wsp., 1995)
- ❑ **zapobiegają powstawaniu nadciśnienia** (Ikeda, 1987)
- ❑ **κ -kazeina hamuje adhezję *Helicobacter pylori* do błony śluzowej żołądka** (Stromqvist i wsp., 1995)
- ❑ **Hamują rozwój *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus*** (Hamosh, 1998)
- ❑ **właściwości przeciwzakrzepowe** (Drouet, 1990)
- ❑ **κ -kazeina zawiera kazeinomakropeptyd nośnik wapnia i innych mikroelementów**

PROZDROWOTNE DZIAŁANIE PEPTYDÓW POWSTAJĄCYCH Z BIAŁEK MLEKA

α -LAKTOALBUMINY

- ❑ **biorą udział w biosyntezie laktozy**
(Heine i wsp., 1991)
- ❑ **są nośnikami: wapnia magnezu, kobaltu i cynku**
(Creamer i wsp., 1996)
- ❑ **pełnią rolę czynnika immunologicznego (szczególnie ważne w żywieniu noworodków)**
- ❑ **pełnią rolę czynnika antynowotworowego** Håkansson i wsp., 1995)
- ❑ **towarzyszą apoptozie** (Teschemacher i wsp., 1998)

PROZDROWOTNE DZIAŁANIE PEPTYDÓW POWSTAJĄCYCH Z RÓŻNYCH BIAŁEK MLEKA

β -LAKTOGLOBULINY

- **nośnik retinolu** Creamer i wsp., 1996; Shah, 2000)
- **zdolność wiązania kwasów tłuszczowych**
Creamer i wsp., 1996)
- **własności antyoksydacyjne**
- **pobudza receptor opioidowy** (Regester i wsp., 1997)
- **oporna na działanie pepsyny - w prawie natywnej formie przechodzi przez jelita** (McIntosh i wsp., 1998)
- **może stymulować aktywność lipaz**

PROZDROWOTNE DZIAŁANIE PEPTYDÓW POWSTAJĄCYCH Z BIAŁEK MLEKA

LAKTOFERYNA

- ❑ antybakteryjne, przeciwzapalne, bakteriostatyczne, Antywirusowe
(m.in. *Helicobacter pylori* !)
- ❑ nośnik Fe oraz uczestniczy w transporcie: Ca, Cu, Mn, Zn i Al
- ❑ antyoksydacyjne
- ❑ immunomodulacyjne (stymuluje układ odpornościowy)
- ❑ składnik niespecyficznej odporności komórkowej
- ❑ reguluje produkcję i uwalnianie różnych cytokin (np. interleukin)
oraz czynnika martwicy nowotworów (TNF- α)

FUNKCJE LAKTOFERYNY *Brock, 2002*



PROZDROWOTNE DZIAŁANIE PEPTYDÓW POWSTAJĄCYCH Z BIAŁEK MLEKA

LIZOZYM

- synergistyczne działanie antybakteryjne z Ig i Laktoferyną
- powodują lizę bakterii, głównie Gram-dodatnich i częściowo bakterii Gram-ujemnych (Hamosh, 1998)
- pobudzając komórki do produkcji interferonu przejawia właściwości antywirusowe i antyzapalne (Kiczka, 1994)
- w mleku krowim występuje w śladowych ilościach, ok. 0,02 mg/l, natomiast w mleku kobiet ok. 0,5 mg/l
- w efekcie jego biologiczna aktywność w mleku krów nie ma tak dużego znaczenia

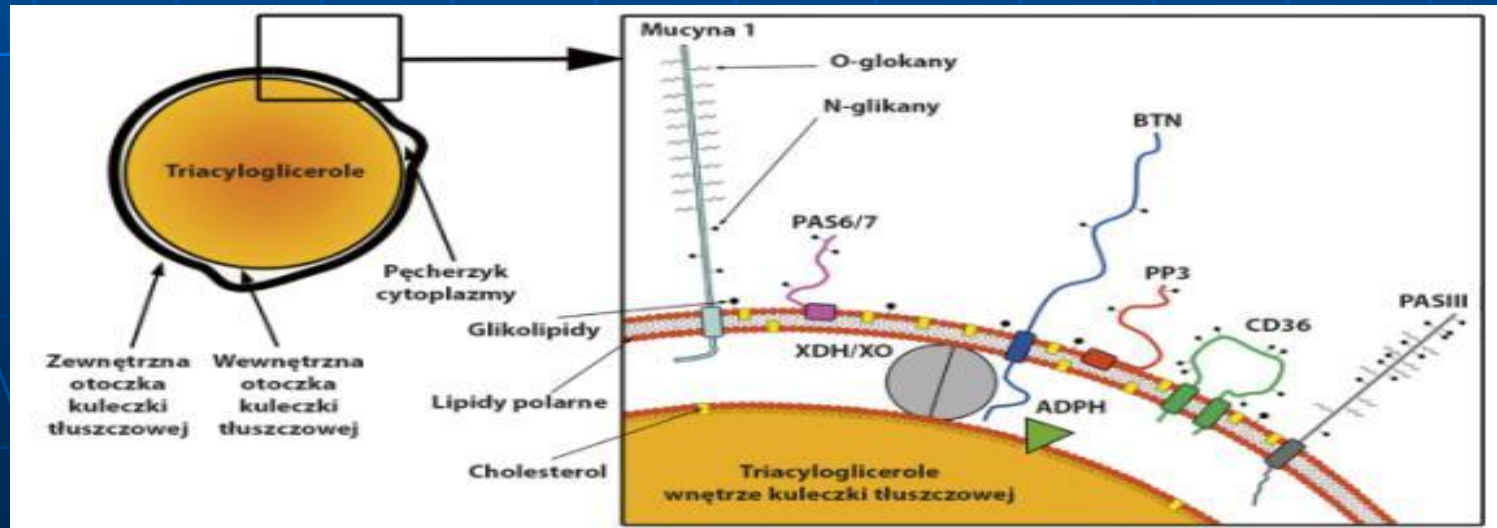
NIEKTÓRE WŁAŚCIWOŚCI KWASÓW TŁUSZCZOWYCH TŁUSZCZU MLEKA

według różnych autorów



PROZDROWOTNE WŁAŚCIWOŚCI PEPTYDÓW POWSTAJĄCYCH Z BIAŁEK KULECZEK TŁUSZCZOWYCH

- ❑ bioaktywne peptydy mogą powstawać również z białek otoczek kuleczek tłuszczowych (w wyniku hydrolizy enzymatycznej oraz działania enzymów niektórych bakterii i grzybów, np.: *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Lactobacillus rhamnosus* Dionysius, *Lactobacillus* (Helveticus i wsp. 2000).
- ❑ wiele peptydów powstaje również w procesie produkcji i dojrzewania serów twardych, a ich zawartość zwiększa się w miarę dojrzewania wsp. 2014. (Darewicz i



FUNKCJE REGULATOROWE KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W TWORZENIU MIKROBIOMU

- ❖ **Krótko- i średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe** - stymulują rozwój bakterii mlekowych hamują rozwoju niektórych bakterii, grzybów i pleśni w jelitach
- ❖ **Kwas laurynowy i kaprynowy wykazują działanie bakteriobójcze w odniesieniu do bakterii:** *Listeria monocytogenes*, *Clostridium Perfringenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobakter* (Rutkowski i wsp. 2015)
- ❖ **Monoacetoglicerole** - działanie antywirusowe i antybakteryjne
- ❖ **Kwas masłowy** - hamuje syntezę DNA komórek nowotworowych, stymulują w przewodzie pokarmowym rozwój bakterii *Lactobacillus bifidus*, hamują w jelitach rozwój grzybów i pleśni
- ❖ **CLA o konfiguracji *cis-9*, *trans-11* oraz *trans-10*, *cis-12* powstający w wyniku** bakteryjnej biohydrogenacji, głównie kwasu linolowego, a także synteza z kwasu *trans* wakcenowego t11C18:1 w gruczole mlekowym przy udziale enzymu $^9\Delta$ -desaturazy działa przeciwnowotworowo

BAKTERIE PROBIOTYCZNE W PRODUKTACH ŻYWNOŚCIOWYCH

- **Przetwory mleczne** (jogurt, kefir, mleko acidofilne, sery...
- **Kwaszone inne produkty żywnościowe** kapusta, ogórki, buraki cukinia...
- **Specjalne dodatki** różnych szczepów bakterii w formie liofilizowanej lub w formie dodatków płynnych
- **Probiotyki**

PRZYKŁADOWA MIKROFLORA STOSOWANA W PRODUKCJI PRZETWORÓW MLECZNYCH (Fesnak, 1998)

ZIARNA KEFIROWE

Bakterie kwaszące	Bakterie octowe	Drożdże	Inne bakterie
<i>Lac. lactis ssp. lactis</i> <i>Lac. lactis var. diacetylactis</i> <i>Lac. lactis ssp. cremoris</i> <i>Leu. mesenteroides ssp. cremoris</i> <i>Leu. mesenteroides ssp. dextranicum</i> <i>Lbc. brevis</i> <i>Lbc. casei ssp. casei</i> <i>Lbc. kefir</i> <i>Lbc. acidophilus</i> <i>Lbc. caucasicus</i> <i>Lbc. casei ssp. alactosus</i> <i>Lbc. casei ssp. rhamnosus</i> <i>Lbcdelbrueckii ssp. bulgaricus</i> <i>Lbc. confusus</i> <i>Lbc. kefiranofaciens</i> <i>. cellobiosus</i> <i>Lbc. helveticus ssp. jogurti</i> <i>Lbc.</i>	<i>Ace. aceti</i> <i>Ace. rancens</i>	<i>Sac. cerevisiae</i> <i>Sac. exiguus</i> <i>Sac. omnispurus</i> <i>Sac. delbrueckii</i> <i>Sac. florentinus</i> <i>Sac. lactis</i> <i>Sac. kefir</i> <i>Sac. carlsbergensis</i> <i>Can. kefir</i> <i>Can. valida</i> <i>Can. tenuis</i> <i>Can. pseudotropicalis</i> <i>Can. holmii</i> <i>Klu. marxianus</i> <i>Klu. lactis</i> <i>Torula kefir</i> <i>Torulopsis holmii</i> <i>Brettanomyces anomalus</i> <i>Debaryomyces hansenii</i> <i>Can. etchellsii</i> <i>Klu. wickerhamii</i>	<i>Bacillus caucasicus</i> <i>Bacterium caucasicum</i> <i>Betabacterium caucasicum</i>

PRZYKŁADOWA MIKROFLORA WYKORZYSTYWANA W INNYCH PRZETWORACH MLECZNYCH

Mikroorganizmy		Wyroby mleczarskie	Mikroorganizmy stosowane w ich produkcji*
1	Bakterie fermentacji mlekowej - mezofilne	masło, śmietana spożywcza, mleko zsiadłe	1,2,3,4,5
	<i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i>		
	<i>Lactococcus lactis ssp. cremoris</i> ,	twarogi	1,2,3,4,5,13,18
	<i>Lactococcus lactis ssp. lactis var. diacetylactis</i>		
	<i>Leuconostoc mesenteroides ssp. cremoris</i>		
5	<i>Leuconostoc mesenteroides ssp. dextranicus</i>	sery dojrzewające bez oczek	1,2
6	<i>Lactobalillus casei ssp. casei</i>	sery dojrzewające i półtwarde (niskoogrzewane)	1,2,3,4,5
7	<i>Lactobalillus plantarum</i>		
8	Bakterie fermentacji mlekowej-termofilne		
	<i>Streptococcus thermophilus</i>		
	<i>Pediococcus acidilactici</i>		
	<i>Lactobalillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	sery dojrzewające twarde typu holenderskiego (średnioogrzewane)	1,2,3,4,5,6,7,9,15,16
	<i>Lactobalillus delbrueckii ssp. lactis</i>		
12	<i>Lactobalillus helveticus</i>		
13	<i>Lactobalillus acidophilus</i>	sery dojrzewające twarde typu holenderskiego (wysokoogrzewane)	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,15,16
14	<i>Lactobalillus salivarius</i>		
15	<i>Enterococcus faecalis</i>		
16	<i>Enterococcus faecium</i>		

ZESTAWIENIE NIEKTÓRYCH BIOAKTYWNYCH SEKWENCJE PEPTYDÓW POWSTAJĄCYCH Z BIAŁEK MLEKA I ICH DZIAŁANIE (Dziuba, Darewicz 2008)

Aktywność	Kazeina				β -lakto- globulina	α – lakto- albumina	Albumin a	Laktoferyna
	β	α _{s1}	α _{s2}	κ				
	liczba rozpoznanych bioaktywnych sekwencji peptydów							
Przeciwnadciśnieniowa	42	20	14	10	21	10	17	26
Opioidowa	2	4	1	3	1	2	2	2
Antagonistyczna do opioidowej	2	2	-	2	1	1	2	-
Immunomodulacyjna	2	-	-	2	-	2	2	5
Immunostymulacyjna	2	1	-		-	-		-
Ligand permeazy bakteryjnej	1	1	1	1	1	1	1	1
Antybakteryjna	-	-	4	-	-	-		8
Antyoksydacyjna	2	1		4	-	-		2
Antyamnezyjna	6	-	1	-	-	-		3
Regulująca czynność błony śluzowej żołądka	1	-	1	-	-	-	1	3
Przeciwwkrzepliwa	1	-	1	4	-	-	1	3
Inhibitor dipeptydylopeptydazy	10	9	9	6	8	3	15	14
Hemolityczna	-	-	5	-	-	-		-
Kształtowanie smaku gorzkiego	39	22		17	17	16	46	42



**RACJONALNE SPOŻYWANIE MELKA ZAPEWNI
ZDROWIE, POMYŚLNOŚĆ I RADOŚĆ**