



ACIDOS GRASOS DE CADENA CORTA, COMO PRODUCTOS MODULADORES DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES GPR-41 Y GPR-43 A NIVEL INTESTINAL

Dayanna Itzel Ponce Sandovala ^a, Rubén Chávez-Rivera ^a, Víctor Meza Carmen ^b, Rafael Ortiz-Alvarado ^a ^a Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Calle Tzintzuntzan No. 173, Col., Matamoros, C.P. 58240. Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

rafael.ortiz@umich.mx

1706350j@umich.mx

Resumen

Las enfermedades no infecciosas, en la actualidad tienen un fuerte componente desencadenante en la dieta, misma que carece cada vez más de micronutrientes como la fibra dietética y es alta en carbohidratos simples como la glucosa, sustancia presente en casi todos los alimentos ultraprocesados, estos hechos favorecen el desarrollo del tejido adiposo, proceso estrechamente relacionado con el sobrepeso y obesidad, lo cual de manera simple ha sido concurrente con una mayor ingesta calórica; sin embargo, se tienen evidencias de que la glucosa en la dieta, proveniente de los productos ultraprocesados, inhiben diversas especies bacterianas que funcionan como probióticos; por lo tanto es necesario apuntalar otras líneas de investigación que permitan entender el sobrepeso y las consecuencias de salud que conlleva este estado de salud. El presente trabajo aporta evidencias químicas y microbiológicas que señalan que diversas moléculas de carbohidratos pueden influir de una manera favorable en microorganismos fermentativos, teniendo como característica representativa permitir el metabolismo de compuestos prebióticos como la fibra dietética, este proceso provoca la generación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, el cual es el metabolito de los enterocitos y colonocitos, los cuales expresan selectivamente el receptor para AGCC (GPR-43). Por consiguiente, la obesidad y el sobrepeso, son consecuencia, de una sumatoria de procesos de ingesta de compuestos que tienen diversos efectos negativos en el microambiente intestinal, comprendiendo aspectos prebióticos y probióticos, no solo en la flora intestinal sino en la expresión de receptores celulares específicos del enterocito y colonocito.

Palabras clave: Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC); GPR-41; GPR-43, Prebióticos.



Abstract

Non-infectious diseases currently have a strong triggering component in the diet, which increasingly lacks micronutrients such as dietary fiber and is high in simple carbohydrates such as glucose, a substance present in almost all ultra-processed foods, these facts they favor the development of adipose tissue, a process closely related to overweight and obesity, which in a simple way has been concurrent with a higher caloric intake; however, there is evidence that glucose in the diet, from ultra-processed products, inhibits various bacterial species that function as probiotics; therefore, it is necessary to support other lines of research that allow us to understand overweight and the health consequences that this state of health entails. The present work provides chemical and microbiological evidence that indicates that various carbohydrate molecules can have a favorable influence on fermentative microorganisms, having as a representative characteristic allowing the metabolism of prebiotic compounds such as dietary fiber, this process causes the generation of chain fatty acids short (SCFA) as butyrate, which is the metabolite of enterocytes and colonocytes, which selectively express the receptor for SCFA (GPR-43). Therefore, obesity and overweight are the consequence of a sum of compound intake processes that have various negative effects on the intestinal microenvironment, including prebiotic and probiotic aspects, not only in the intestinal flora but also in the expression of cell receptors. Enterocyte and colonocyte specific..

Keywords: *Short Chain Fatty Acid, GPR-41, GPR-43, Prebiotics*

1. Introducción

Las enfermedades de tipo no infecciosas como el sobrepeso y la obesidad, tiene un componente dietético (Widmer, 2015). La dieta actualmente tiene un origen de tipo industrializado en alguna de etapas de desarrollo, lo cual ha estado relacionado, con diversas patologías, como sobrepeso y obesidad (Thompson, 2020; Zinöcker, 2018). Los carbohidratos refinados como la glucosa, que se encuentra en los alimentos ultraprocesados han condicionado el desarrollo de microorganismos (flora normal intestinal) que favorecen el metabolismos de carbohidratos complejos como los α -oligofructosacaridos, los cuales son transforman en ácidos grasos de cadena corta,

como el propionato y butirato, los cuales son los metabolitos adecuados de los colonocitos, que expresan los receptores correspondientes para ácidos grasos de cadena corta GPR-41 Y GPR-43 también conocidos como FFAR-1 Y FFAR-2 (Darzi, 2016). El presente trabajo aporta evidencias químicas y microbiológicas que señalan que diversas moléculas de carbohidratos pueden influir de una manera favorable en microorganismos fermentativos, teniendo como característica representativa permitir el metabolismo de compuestos prebióticos como la fibra dietética y los α -oligofructosacaridos, provenientes de fuentes nativas de México.

2. Material y Métodos

Se utilizo la dieta AIN-93/M, con la siguiente formulación, donde la dieta AIN-93/M, se utiliza para mantenimiento de los animales de experimentación. Los principales cambios incluyeron la sustitución de almidón de maíz por α -oligofructosacaridos, provenientes de la

especie de *Agave cupreta*, silvestre y aceite de soja por aceite de maíz y el aumento de la cantidad para suministrar ambos ácidos grasos esenciales (linoleico y linolénico) y fibra dietética al 4%, comercial, e sustitución de la carboximetil celulosa de la dieta estándar de



referencia. La inducción del estado hiperglicémico se realizó a través de la administración de estreptozocina en una sola dosis a una concentración de 175 mg/kg, vía intraperitoneal (Deeds, 2011). Las determinaciones de bioquímicas se realizarán por métodos enzimáticos específicos para glucosa y triglicéridos, para determinar posteriormente el índice de glucosa y triglicéridos, como indicador de resistencia a la insulina, todas las manipulaciones con modelos biológicos se realizaron, siguiendo la Norma Oficial Mexicana -NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Y el visto bueno de la Academia de Bioética y legislación del Programa de Biotecnología de la UMSNH.

2.1 Obtención de α -oligofructosacaridos.

Los azúcares de tipo α -oligofructosacaridos, se purificaron por métodos térmicos no destructivos, hasta evaporación de 1 agua contenida en la savia proveniente de la especie *Agave crupreta*.

3. Resultados

Se formaron tres grupos de experimentación, con una N=4, cada grupo, primer grupo control sin estado hiperglucémico y con acceso a la dieta estándar AIN-93/M, segundo grupo con estado hiperglucémico y con dieta AIN-93/M y tercer grupo, estado hiperglucémico con acceso a dieta AIN-93M modificada con α -oligofructosacaridos. El índice de glucosa y triglicéridos tiene como valores de referencias inferiores de 9.5. Donde el primer grupo (control), mostro un índice de glucosa/triglicéridos (G/T) promedio de 9.36 con una desviación estándar de ± 0.104 . El segundo grupo, hiperglucémico con dieta AIN-93/M, normal, mostraron un promedio de 9.93 con una desviación estándar de ± 0.136 y el tercer grupo hiperglucémico con acceso a la dieta AIN-93/M modificadas con α -oligofructosacaridos, mostrarón un índice

2.2 Aislamiento y curva de crecimiento de microorganismos Probióticos

Se aislaron por medio de medios selectivos, Agar Papa Dextrosa (APD), Agar Sabouraud a organismos de tipo levaduriforme, los cuales se caracterizaron, bioquímicamente para diversos sustratos fermentables y oxidables. Posteriormente se diseñó un medio de cultivo mínimo líquido de sales, MMSP: Medio mínimo de sales (modificación del medio mínimo de Lee: KH_2PO_4 2.5 g; MgSO_4 0.2 g; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 5 g; NaCl 5 g; peptona de caseína 0.1 %; H_2O cbp 1 L. El medio para crecimiento, fue complementado, con diferentes fuentes de carbono: Glucosa (BIOXON) usada como control de comparación morfológica y bioquímica. Para la curva de crecimiento, con sustratos como glucosa, α -oligofructosacaridos y glicerol, respectivamente, para cada sustrato, las lecturas de desarrollo se realizaron, a 600 nanómetros en espectrofotómetro.

promedio de 9.38 y una desviación estándar de ± 0.05 .

3.1 Curva de crecimiento

En la Figura No.1 se muestra el comportamiento de metabólico del microorganismo frente a la fuente de Carbono correspondiente, observado que la curva de glucosa permite un desarrollo inicial adecuado, sin embargo, después de 4 horas de desarrollo el ambiente, en el medio de cultivo inhibe el crecimiento del microorganismo. Para la curva de crecimiento que corresponde al sustrato α -oligofructosacaridos, la curva de crecimiento, muestra un metabolismo que favorece el desarrollo del microorganismo de estudio, a lo largo de todo el experimento (6 horas), indicando un ambiente que favorece la producción de ácidos grasos de cadena corta que serán el sustrato de los receptores de tipo GPR-41 y GPR-43 en los colonocitos de los modelos biológicos; el medio de cultivo, suplementado con glicerol, mostró un



crecimiento lento, frente a las otras fuentes fermentables.

4. Conclusiones

El microorganismo aislado puede utilizar, tanto fuentes oxidables o fermentables, como fuentes de carbono, donde la glucosa, puede inhibir el desarrollo de microorganismos con funciones prebióticas, favoreciendo la producción de ácidos grasos de cadena corta los cuales tienen como blanco molecular su

interacción con receptores específicos, como son los de tipo GPR-41 y GPR-43, expresados, en los colonocitos de los modelos biológicos utilizados.

El presente trabajo, sienta las bases para el uso de diversos productos prebióticos (α -oligofructosacaridos) provenientes de las especies del género *Agave spp.* como herramienta de investigación básica en el área química y biológica con implicaciones en la salud humana.

Referencias bibliográficas

Fructo-oligosacáridos de cadena corta pueden proporcionar una herramienta nutricional de apoyo "día a día" en tiempos de infecciones virales. (s. f.). Recuperado 3 de octubre de 2022, de

<https://www.industriaalimentaria.org/blog/contenido/fructo-oligosacaridos-de-cadena-corta-pueden-proporcionar-una-herramienta-nutricional-de-apoyo-dia-a-dia-en-tiemposde-infecciones-virales#:~:text=Los%20fructo%20oligosac%C3%A1ridos%20de%20cadena,en%20el%20bienestar%20del%20colon.>

Darzi J, Frost GS, Swann JR, Costabile A, Robertson MD. L-rhamnose as a source of colonic propionate inhibits insulin secretion but does not influence measures of appetite or food intake. *Appetite*. 2016 Mar 1;98:142-9. doi: 10.1016/j.appet.2015.12.011. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26706043.

Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, Gastineau DA, Hiddinga HJ, Jahangir A, Eberhardt NL, Kudva YC. Single dose

streptozotocin-induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Lab Anim*. 2011 Jul;45(3):131-40. doi: 10.1258/la.2010.010090. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21478271; PMCID: PMC3917305.

Thompson HJ. It Is Really Simple: Foods and Human Health, The Whole Story. *Nutrients*. 2020 Jul 16;12(7):2102. doi: 10.3390/nu12072102. PMID: 32708552; PMCID: PMC7400794.

Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015 Mar;128(3):229-38. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25447615; PMCID: PMC4339461.

Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients*. 2018 Mar 17;10(3):365. doi: 10.3390/nu10030365. PMID: 29562591; PMCID: PMC5872783.

Figuras

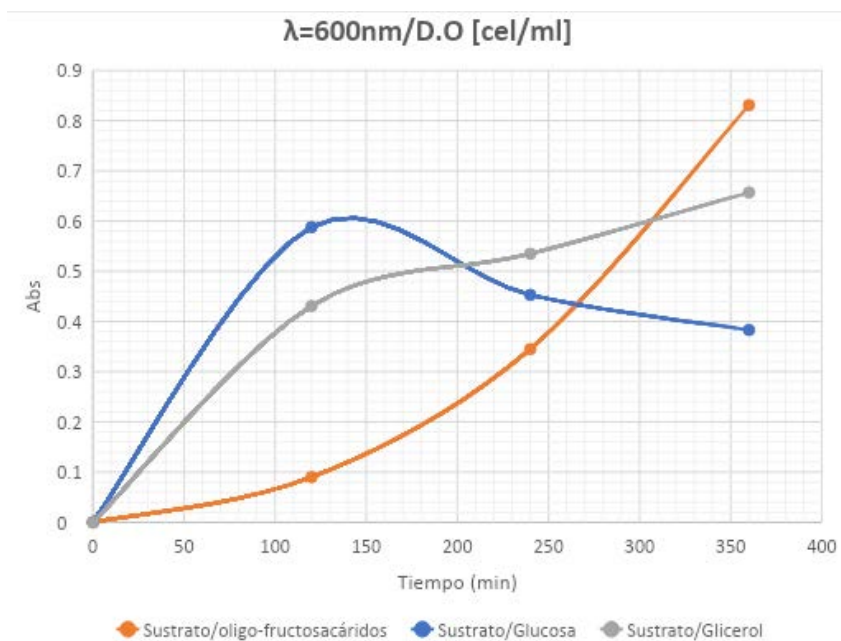


Figura 1. Curva de crecimiento, microbiano, en medio de cultivo líquido, con diferentes sustratos, fermentables: α -oligofructosacaridos, glucosa y sustrato oxidable: glicerol, las lecturas se realizaron a 600 nanometros (nm), cada punto se determinó con una N=4 lecturas.