



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN
FARELERDE TAURİN TAKVİYESİNİN
KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU
OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİ**

GÖKHAN BAĞCI

**DOKTORA TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

SIVAS-2020

**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN
FARELERDE TAURİN TAKVİYESİNİN
KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU
OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİ**

GÖKHAN BAĞCI

**DOKTORA TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hatice ÖKTEN**

SİVAS-2020

“Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Taurin Takviyesinin Kahverengi Yağ Dokusu Oluşumu Üzerine Etkisi” adlı **Doktora** Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya** Ana Bilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Sevtap BAKIR



Üye

Prof. Dr. Hesna Nursevin ÖZTOPRAK



Üye

Doç. Dr. Köksal DEVECİ



Üye

Dr. Öğr. Üyesi İsmail SARI



Üye (Danışman)

Prof. Dr. Hatice ÖKTEN



ONAY

Bu tez çalışması, Tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır. Bu tez çalışması, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No. T-749)



Aileme

ÖZET

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARELERDE TAURİN TAKVİYESİNİN KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİ

Gökhan BAĞCI

Doktora Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hatice ÖKTEN

2020, 94 Sayfa

Son yıllarda, beyaz yağ doku (BYD) ve kahverengi yağ dokudan (KYD) farklı olarak yeni bir yağ doku (bej yağ doku) tipinden de bahsedilmektedir. Bej hücreler KYD gibi termogenez yeteneğine sahiptir. Çeşitli uyarılara yanıt olarak bej yağ hücreleri “kahverengileşme” adlı bir süreç ile BYD’de gelişebilmektedir. Bu yüzden yeni potansiyel uyarımlarla BYD kahverengileşmesi sağlanarak obezite ve ilişkili hastalıkların önlenmesi son yıllarda yoğun bir biçimde çalışılmaktadır. Taurinin vücutta bir çok fizyolojik görevinin olmasının yanı sıra obezite ve ilişkili metabolik bozukluklar üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda taurin takviyesinin BYD kahverengileşmesi ve obeziteyi azaltma üzerinde etkilerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Otuз iki erkek C57BL/6 fare çalışma için kullanıldı. Fareler kontrol, kontrol + taurin, yüksek yağlı diyet (YYD), YYD + taurin olmak üzere 4 gruba ayrılarak 20 hafta boyunca beslendi. Taurin içme suyu içinde (% 5) verildi. Farelerden epididimal BYD örnekleri alındı ve bu dokulardan RNA izolasyonu yapıldı. FLCN, mTOR, TFE3, PGC-1 α , PGC1-1 β , AMPK, S6K ve UCP1 gen ifadeleri real-time PCR ile belirlendi.

Taurin takviyesi YYD ile indüklenen obeziteyi azalttı. Hiçbir grupta UCP1 ifadesi tespit edilmedi. YYD grubu ile YYD + taurin grupları arasında hiçbir gen ifadesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. PGC-1 α , PGC-1 β ifadeleri hem YYD hem de YYD + taurin gruplarında azaldı.

Sonuç olarak, bu çalışmada, taurin YYD ile beslenen farelerde obeziteyi azalttı, fakat epididimal BYD kahverengileşmesini etkilemedi.

Anahtar kelimeler: Taurin, Kahverengi yağ doku, Bej yağ doku, Beyaz yağ doku, Obezite, Yüksek yağlı diyet, Gen ifadesi, UCP1

ABSTRACT

THE EFFECT OF TAURINE SUPPLEMENTATION ON THE DEVELOPMENT OF BROWN ADIPOSE TISSUE IN HIGH-FAT DIET FED MICE

Gökhan BAĞCI

PhD Thesis, Department of Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. Hatice ÖKTEN

2020, 94 Pages

In recent years, a new type of adipose tissue (beige adipose tissue) has been mentioned, unlike white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT). Beige cells are capable of thermogenesis like BAT. In response to various agents, beige cells can develop within WAT through a process called “browning”. Therefore, the prevention of obesity and related diseases by providing WAT browning with new potential agents has been extensively studied in recent years. Taurine has many physiological functions in the body and has beneficial effects on obesity and related metabolic disorders. For this reason, we aimed to investigate whether taurine supplementation has effects on browning of WAT and attenuating obesity.

Thirty-two male C57BL/6 mice were used for the study. Mice were divided into 4 groups as control, control + taurine, high fat diet (HFD) and HFD + taurine, and fed for 20 weeks. Taurine was given in drinking water (5%). Epididymal WAT samples were obtained from mice and RNA was extracted from these tissues. Expression levels of FLCN, mTOR, TFE3, PGC-1 α , PGC1-1 β , AMPK, S6K and UCP1 genes were measured by real-time PCR.

Taurine supplementation reduced HFD-induced obesity. No UCP1 expression was detected in any of the groups studied. Any of the gene expressions were not significantly different between HFD and HFD + taurine groups. Reduced PGC-1 α and PGC-1 β expressions were observed in both HFD and HFD + taurine groups.

In conclusion, taurine reduced the obesity in HFD fed mice, but had no effect on browning of epididymal WAT in this study.

Keywords: Taurine, Brown adipose tissue, Beige adipose tissue, White adipose tissue, Obesity, High fat diet, Gene expression, UCP1

TEŞEKKÜR

Tez alıőmamın baőından itibaren değerli bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana yol gösteren danışman hocam sayın Prof. Dr. Hatice ÖKTEN'e destek, sabır ve anlayıőından dolayı tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince bilgi birikimlerinden yararlandığım ve üzerimde çokça emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı'nın tüm ğretim üyelerine ve tüm çalıőanlarına tüm kalbimle teşekkür ederim.

Deney hayvanlarının beslenmesi ve sonrasında dokularının alınmasında büyük emekleri olan ğretim Görevlisi Dr. Yücel YALMAN ve Seyfettin ŐENER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Bugün hayatta olamasalar da bana olan sevgi ve güvenlerini daima hissettiğim, annem Yasemen BAğCI, babam İsa BAğCI, abim İsmail BAğCI'ya ve ayrıca canım kardeőlerime sonsuz teşekkür ederim. Doktora eğitimimin baőından itibaren tüm zor ve iyi günlerde yanımda olan, her konuda desteğini esirgemeyen ve yanımda olmaktan her zaman onur duyduğum sevgili eőim Doç. Dr. Binnur BAğCI'ya ve tez çalıőmalarım esnasında dünyaya gelen ve hayatımızı güzelleőtiren biricik kızım Yasemin Duru BAğCI'ya tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ÖZET..... | i |
| ABSTRACT..... | ii |
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | vi |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | vii |
| KISALTMALAR DİZİNİ | viii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1 Yağ Doku | 4 |
| 2.1.1 Beyaz Yağ Doku..... | 4 |
| 2.1.2 Kahverengi Yağ Doku | 4 |
| 2.1.3 Bej Yağ Doku..... | 5 |
| 2.1.4 Kahverengi ve Bej Yağın fonksiyonları..... | 7 |
| 2.1.4.1 Termojenez | 7 |
| 2.1.4.2 Enerji Homeostazı ve Vücut Kütlesi | 8 |
| 2.1.4.3 Glukoz ve Lipid Homeostazı..... | 9 |
| 2.1.4.4 Endokrin Fonksiyonlar | 10 |
| 2.1.5 Kahverengileştirme Ajanları | 10 |
| 2.1.5.1 Amino Asitlerin BYD Kahverengileşmesindeki Roller ve Anti-obezite Etkileri..... | 11 |
| 2.2 Obezite | 12 |
| 2.2.1 Obezitenin Etiyolojisi..... | 13 |
| 2.2.2 Obezite Prevelansı..... | 14 |
| 2.3 Diyabet | 16 |
| 2.3.1 Tip 1 Diyabet..... | 16 |
| 2.3.2 Tip 2 Diyabet..... | 17 |
| 2.3.3 İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom..... | 18 |
| 2.3.4 Obezite ve Tip 2 Diyabet İlişkisi | 19 |
| 2.4 Taurin | 19 |
| 2.4.1 Taurinin Görevleri | 21 |
| 2.4.2 Endojen Taurin Sentezi..... | 21 |
| 2.4.3 Taurinin Anti-obezite Etkileri | 22 |

| | |
|--|----|
| 2.5 FLCN..... | 24 |
| 2.6 AMPK | 26 |
| 2.7 mTORC1 | 27 |
| 2.8 S6K..... | 28 |
| 2.9 TFE3..... | 28 |
| 2.10 PGC-1 α | 29 |
| 2.11 PGC-1 β | 29 |
| 2.12 UCP1..... | 30 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 32 |
| 3.1 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler | 32 |
| 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Kitler ve Fare Yemleri..... | 32 |
| 3.3. Deney hayvanları | 33 |
| 3.3.1 Farelerin beslenmesi | 33 |
| 3.3.2 Farelerden Epididimal Yağ Dokunun Alınması..... | 34 |
| 3.4 RNA İzolasyonu | 35 |
| 3.4.1 Yöntemin Temel Prensipleri | 36 |
| 3.4.2 Epididimal Yağ Doku Homojenizasyonu | 36 |
| 3.4.3. Epididimal Yağ Dokudan Total RNA İzolasyonu..... | 36 |
| 3.5 Kalıp RNA Kalite ve Miktarlarının Belirlenmesi..... | 37 |
| 3.6 cDNA Sentezi | 37 |
| 3.7 Gen İfadesi Analizi | 38 |
| 3.7.1 Örneklerin hazırlanması..... | 40 |
| 3.7.2 Gen İfadelerinin Belirlenmesi | 40 |
| 3.7.3 Gen İfadesi Verilerinin İncelenmesi | 41 |
| 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 43 |
| 5. BULGULAR..... | 44 |
| 5.1 Farelerin Yem ve Su Tüketimleri | 44 |
| 5.2 Farelerin Kütle Değişimleri..... | 46 |
| 5.3 Genlerin İfade Düzeylerinin Belirlenmesi | 49 |
| 6. TARTIŞMA VE SONUÇ | 57 |
| 7. KAYNAKLAR | 65 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ | 80 |
| EK-1 | 81 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|------------|---|----|
| Şekil 2.1 | Adiposit hücrelerinin kökeni..... | 6 |
| Şekil 2.2 | Farklı yağ doku tiplerinin şematik olarak gösterimi ve genel özellikleri..... | 6 |
| Şekil 2.3 | Kahverengi adipositlerde β 3-AR aracılı termojenez..... | 8 |
| Şekil 2.4 | DSÖ 2016 obezite raporuna göre 18 yaş üstü erkeklerde obezite prevalansı.. | 14 |
| Şekil 2.5 | DSÖ 2016 obezite raporuna göre 18 yaş üstü kadınlarda obezite prevalansı.. | 15 |
| Şekil 2.6 | Taurinin kimyasal formülü..... | 20 |
| Şekil 2.7 | Sistein ve metiyonin amino asitlerinden taurin biyosentezi..... | 22 |
| Şekil 2.8 | BYD kahverengileşmesinde FLCN, TFE3 ve mTORC1 arasındaki ilişkinin şematik gösterimi..... | 25 |
| Şekil 2.9 | Adipoz doku kahverengileşmesini düzenlediği düşünülen iki mTORC1 yolağının şematik gösterimi..... | 26 |
| Şekil 3.1 | Beslenme tiplerine göre fareler..... | 34 |
| Şekil 3.2 | Fare epididimal yağ dokusu..... | 35 |
| Şekil 3.3 | Yağ dokudan total RNA izolasyonu yönteminin temel protokolü..... | 35 |
| Şekil 5.1 | K grubundaki farelerin haftalık kütle değişimi..... | 46 |
| Şekil 5.2 | K + T grubundaki farelerin haftalık kütle değişimi..... | 47 |
| Şekil 5.3 | YYD grubundaki farelerin haftalık kütle değişimi..... | 47 |
| Şekil 5.4 | YYD + T grubundaki farelerin haftalık kütle değişimi..... | 48 |
| Şekil 5.5 | Bir örneğe ait ilgili genlerin amplifikasyon eğrileri ve Ct değerleri..... | 50 |
| Şekil 5.6 | Bir örneğe ait ilgili genlerin erime eğrisi analiz sonuçları..... | 51 |
| Şekil 5.7 | İlgili genlere ait real-time PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü.. | 52 |
| Şekil 5.8 | K grubuna göre K + T grubu gen ifade düzeyi ortalamaları..... | 53 |
| Şekil 5.9 | YYD grubuna göre YYD + T grubu gen ifade düzeyi ortalamaları..... | 54 |
| Şekil 5.10 | K grubuna göre YYD grubu gen ifade düzeyi ortalamaları..... | 55 |
| Şekil 5.11 | K + T grubuna göre YYD + T grubu gen ifade düzeyi ortalamaları..... | 56 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Çizelge 2.1 Yağ dokuda kahverengileşmeyi indükleyen veya YYD ile indüklenmiş obeziteden korunma sağlayan bazı kahverengileştirici ajanlar..... | 11 |
| Çizelge 2.2 Türkiye’de yetişkinlerde yapılmış bazı obezite çalışmaları..... | 16 |
| Çizelge 3.1 Beslenme tiplerine göre farelerin gruplandırılması..... | 33 |
| Çizelge 3.2 cDNA reaksiyonu için 1. karışımın (genomik DNA eliminasyon karışımı) hazırlanması..... | 38 |
| Çizelge 3.3 cDNA reaksiyonu için 2. karışım hazırlanması (revers transkripsiyon karışımı)..... | 38 |
| Çizelge 3.4 Çalışmada yer alan genlere ait bilgiler | 39 |
| Çizelge 3.5 Her bir örnek için PCR karışımı..... | 40 |
| Çizelge 3.6 DNA amplifikasyonu koşulları | 41 |
| Çizelge 5.1 Grupların fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi..... | 44 |
| Çizelge 5.2 K ve K + T grubunun fare başı ortalama günlük yem ve su tüketimi | 44 |
| Çizelge 5.3 YYD ve YYD + T grubunun fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi..... | 45 |
| Çizelge 5.4 K ve YYD grubunun fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi | 45 |
| Çizelge 5.5 K + T ve YYD + T grubunun fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi..... | 45 |
| Çizelge 5.6 Gruplara göre ortalama kütle değişimleri | 49 |
| Çizelge 5.7 Gruplar arasında ortalama kütle değişiminin karşılaştırılması..... | 49 |
| Çizelge 5.8 K grubu ile K + T grubu gen ifade düzey ortalamalarının analizi | 52 |
| Çizelge 5.9 YYD grubu ile YYD + T grubu gen ifade düzey ortalamalarının analizi ... | 53 |
| Çizelge 5.10 YYD grubu ile K grubu gen ifade düzey ortalamalarının analizi | 54 |
| Çizelge 5.11 K + T grubu ile YYD + T grubu gen ifade düzey ortalamalarının analizi..... | 55 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---------------------------------|--|
| ACC | Asetil KoA karboksilaz |
| AKT | Protein kinaz B |
| AMPK | AMP ile aktive olan protein kinaz |
| BKİ | Beden kitle indeksi |
| BYD | Beyaz yağ doku |
| Ct | Threshold cycle |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| eBYD | Epididimal beyaz yağ doku |
| FGF21 | Fibroblast büyüme faktörü 21 |
| FLCN | Folikülin |
| FNIP1 | Folikülin ile etkileşen protein 1 |
| GAP | GTPaz aktive edici protein |
| GEF | Guanin değişim faktörü |
| HMG-CoA | 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA |
| IL-6 | İnterlökin-6 |
| IRS | İnsülin reseptörü substrat proteini |
| iBYD | İnguinal beyaz yağ doku |
| KYD | Kahverengi yağ doku |
| LPL | Lipoprotein lipaz |
| MSG | Monosodyum glutamat |
| mTORC1 | Mammalian target of rapamycin C1 |
| MYF5 | Miyojen faktörü 5 |
| NRF-1 | Nükleer respiratör faktör-1 |
| PGC-1α | Peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptör γ ko-aktivatör 1 α |
| PGC-1β | Peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptör γ ko-aktivatör 1 β |
| PKA | Protein kinaz A |
| PPARγ | Peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptör γ |
| S6K | S6 kinaz |
| SDO | Sistein dioksijenaz |
| SSD | Sistein sülfirik asit dekarboksilaz |

| | |
|--------------------------------|--|
| SYA | Serbest yağ asitleri |
| TAG | Triaçilgliserol |
| TBSA | Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması |
| TEKHARF | Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri |
| TFE3 | Transcription factor binding to IGHM enhancer 3 |
| TGF-β | Transforming growth factor- β |
| TNF-α | Tümör nekroz faktörü- α |
| TURDEP | Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması |
| UCP1 | Uncoupling protein 1 |
| V-ATPaz | Vakuolar ATPaz |
| YD | Yağ doku |
| YYD | Yüksek yağlı diyet |
| β-AR | β - adrenerjik reseptör |
| β3-AR | β 3- adrenerjik reseptör |

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalarla yağ dokunun (YD) yalnızca enerjinin depo edildiği bir doku olmadığı, yağ hücrelerinden salgılanan çeşitli maddelerden dolayı çok önemli fonksiyonlara sahip bir doku olduğu gösterilmiştir. İki sınıf YD vardır; beyaz YD (BYD); nötral yağların depolanması ve gerektiğinde enerji eldesi için serbest yağ asitlerinin (SYA) salınımından sorumludur. Kahverengi YD (KYD) ise termojenezde önemlidir (Berry ve ark., 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarla BYD ve KYD'den farklı olarak yeni bir YD sınıfından da bahsedilmektedir. Bu adipositler ise farklı bir grup olarak "bej" (kahverengi-beyaz, pembe, indüklenen kahverengi) YD olarak adlandırılmıştır (Harms ve Seale, 2013; Wu ve ark., 2012).

KYD yenidoğan döneminde işlev görse de, yakın tarihli çalışmalar KYD'nin yetişkinlerde de var olduğunu göstermiştir (Nedergaard ve ark., 2007). KYD hücreleri, "uncoupling protein-1" (eşleşme bozucu protein-1, termojenin, UCP1) içeren mitokondri ile doludur. Mitokondriyal solunum zinciri, iç mitokondriyal membran boyunca ATP üretimi için bir proton gradiyenti oluşturmaktadır. Ancak KYD ve bej YD'ye spesifik olan UCP1 proteini iç zardan proton kaçışına sebep olup, solunum zinciri sonrası oluşan ADP'nin fosforilasyonu ile ATP oluşturmasını önleyerek ısı üretimi sağlar (Cinti, 2012).

Obezite, beden kitle indeksinin (BKİ) 30 kg/m²'den fazla olmasıyla tanımlanan, özellikle batılı ülkelerde epidemik olarak görülen ve çoğunlukla diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte bulunan bir hastalıktır (Bastien ve ark., 2014). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (World Health Statistics, 2017) ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı raporlarına (Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010, 2014) göre obezite prevalansında tehlikeli boyutlara varan bir artış gözlenmektedir. Obezite, özellikle tip 2 diyabet, hipertansiyon, kalp damar hastalıkları ve bazı kanser türlerine yakalanma riskini artırmaktadır (Bastien ve ark., 2014; Wiltink ve ark., 2013). Obezite yüzyılın en önemli sağlık problemlerinden biri kabul edilmektedir. Bu yüzden obezitenin azaltılması/önlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Taurin, deniz ürünlerinde bol bulunan, kükürt içeren ve standart olmayan bir amino asittir (Murakami, 2015; Ito ve ark., 2015). Hayvanlarda, diyetle alınan taurinin hipertansiyon, karaciğer hasarı ve hiperkolesterolemiye karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Xu ve ark., 2008). Taurin takviyesinin obez farelerde vücut kütlelerini ve karın yağ depolarını azalttığı, glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını ise artırdığı gözlenmiştir (Tsuboyama-Kasaoka ve ark., 2006). Taurinin fazla kilolu ve obez

bireylerde serum lipidleri üzerinde faydalı etkileri olduğu görülmüştür (Zhang ve ark., 2004). Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde diyetdeki taurinin, obezite ve diyabet hastalığını ve bunların komplikasyonlarını önlemede faydalı olabileceği iddia edilmiştir.

AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ökaryotik hücrelerdeki hücresel enerji ve besin durumunun bir sensörüdür (Hardie, 2014). “Mammalian target of rapamycin C1“ (mTORC1), üç temel alt birimden oluşan bir protein kompleksidir. Büyüme faktörleri, enerji durumu, amino asitler ve mekanik uyarılar gibi çeşitli uyarılar tarafından düzenlenir. β -adrenerjik reseptör (β -AR) uyarımı üzerine, protein kinaz A (PKA), raptoru doğrudan fosforile eder ve standart mTORC1 substratı S6 kinaz (S6K)'nın fosforilasyonuna ve daha sonra kahverengileşme programının indüksiyonuna yol açar (Shimobayashi ve Hall, 2016; Liu ve ark., 2016). Biyokimyasal ve genetik çalışmalarla, amino asit algılama yolunda mTORC1'in düzenleyicileri tanımlanmıştır. Bununla birlikte, amino asit varlığının mTORC1'e aktarıldığı kesin mekanizma ve farklı amino asitlerin mTORC1 aktivitesini nasıl teşvik ettiği ise halen anlaşılamamıştır (Shimobayashi ve Hall, 2016).

Folikülin'in (FLCN), FLCN ile etkileşen protein (FNIP) aracılığıyla ana enerji sensörü AMPK'nın bir represörü olarak işlev gördüğü ortaya konmuştur (Baba ve ark., 2006). Yakın zamanda yapılan araştırmalar, FNIP ile kompleks yapmış olan FLCN'nin mTORC1 lizozomal translokasyonunu ve amino asitlere cevap olarak mTORC1 aktivitesini uyardığını göstermiştir. FLCN represyonu, peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptör γ ko-aktivatör 1α (PGC- 1α) ekspresyonunu (ifadesini) uyararak AMPK'yi aktive eder ve artmış mitokondriyal aktivite ile sonuçlanır. Bu da FLCN'nin mTORC1 yolağının bir pozitif düzenleyicisi olduğunu vurgulamaktadır (Petit ve ark., 2013; Tsun ve ark., 2013). FLCN kaybı üzerine, “transcription factor binding to IGHM enhancer 3” (TFE3) nükleusa girer ve PGC- 1β 'nin doğrudan harekete geçirilmesi yoluyla bir kahverengileşme programını indükler. Amino asit uyarımının TFE3'ü sitoplazmada lokalize ettiğini ancak FLCN'den yoksun hücrelerin bunu yapamadığı gösterilmiştir. Bu da amino asit algılamasında FLCN'nin önemli bir rolü olduğunu düşündürmüştür (Wada ve ark., 2016). Bu süreçte hangi spesifik amino asit (ler)'in yer aldığı veya işlemin hangi mekanizma ile gerçekleştiği ise belirsizliğini korumaktadır.

Kalori kısıtlama ve yoğun egzersiz gibi geleneksel yöntemler ya da farmakolojik müdahalelerin obezitenin önlenmesi/azaltılması açısından yetersiz olduğu görülmektedir.

BYD'nin çeşitli uyarımlarla kahverengileştirilmesi ve böylece obezite ve bağı hastalıkların önlenmesi, üzerinde son yıllarda yoğun bir biçimde çalışılan bir alan olmuştur. Yüksek oranda UCP1 ifade eden mitokondri içeriğinden dolayı, KYD veya bej YD'de enerji harcanmasının artırılarak kilo verilebileceği düşünülmektedir. Birçok çalışmada taurin takviyesi ile obezite ve ilişkili komplikasyonların azaltıldığı gösterilmiştir. Yaygın görüşe göre, BYD'nin bej YD'ye dönüşümü standart yolak olan AMPK/mTORC1/S6K/PGC-1 α sinyal yolağının aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (Liu ve ark., 2016). Fakat son zamanlarda AMPK/mTORC1/S6K/PGC-1 α sinyal yolağına alternatif olarak FLCN/mTORC1/TFE3/PGC-1 β sinyal yolağı üzerinden de kahverengileşme programının indüklenebildiği öne sürülmüştür (Wada ve ark., 2016). Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmadaki amaçlarımız;

- 1) Taurin takviyesinin vücut kütlesini azaltma üzerine bir etkisi olup olmadığını,
- 2) Taurin takviyesinin BYD kahverengileşme programını indüklemeye üzerine bir etkisi olup olmadığını,
- 3) Eğer varsa bu etkinin klasik sinyal yolağı olan AMPK/mTORC1/S6K/PGC-1 α üzerinden mi yoksa yeni önerilen bir yolak olan FLCN/mTORC1/TFE3/PGC-1 β yolağı üzerinden mi gerçekleştirildiğini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yağ Doku

Son yıllarda yapılan çalışmalarla YD'nin yalnızca enerjinin depo edildiği bir organ olmadığı, yağ hücrelerinden salgılanan çeşitli maddelerden dolayı çok önemli bir doku olduğu gösterilmiştir. Normal bir erişkinin deri altı, karın boşluğu, iskelet kası, meme bezleri ve damarlarının etrafında çok fazla miktarda YD bulunmaktadır (Berry ve ark., 2013). YD metabolizma için yakıt deposu görevi görerek organizmanın yaşamsal gereksinimlerinin çoğuna katkıda bulunur. Ayrıca termojenez, hormon sentezi ve salınımı, laktasyon ve immün cevapta önemli rolleri vardır (Cinti, 2012; Harms ve Seale, 2013).

İki sınıf YD vardır; BYD, nötral yağların depolanması ve gerektiğinde enerji eldesi için SYA'nın salınımından sorumludur, KYD ise termojenezde önemlidir (Berry ve ark., 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarla BYD ve KYD'den farklı olarak yeni bir YD sınıfından da bahsedilmektedir. Bu adipositler ise farklı bir grup olarak bej YD olarak adlandırılmıştır (Harms ve Seale, 2013; Wu ve ark., 2012).

2.1.1 Beyaz Yağ Doku

BYD trigliserit depolaması sağlayan tek bir büyük vakuolün hakimiyeti altındadır, fakat hala damarlanma gösterir. BYD ayrıca, beyaz adiposit proliferasyonu ve adaptasyonu üzerinde merkezi kontrolü kolaylaştıran, hem afferent hem de efferent sempatik sinirlerle de oldukça iç içedir (Bartness ve Song, 2007; Bartness ve ark., 2014; Merlin ve ark., 2016). Fazla miktarda besin alımından (veya düşük enerji harcanmasından) sonra BYD, hem glukozu hem de SYA'yı, kan plazmasından trigliseritlere dönüştürülmek üzere alabilir (Virtue ve ark., 2012). BYD, leptin, adiponektin, resistin gibi adipokinler ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) dahil inflamatuvar mediatörleri vasküler ve lenfatik sistemlere salgılayarak besinsel durumu değiştirebilir. Obezite bağlamında düşünüldüğünde, bu mediatörler hem adiposit proliferasyonu ve farklılaşması gibi etkiler yaparak yerel, hem de tokluğu ve enerji katabolizmasını kontrol ederek merkezi bir rol oynarlar (Galic ve ark., 2010; Ouchi ve ark., 2011).

2.1.2 Kahverengi Yağ Doku

KYD, hayvanları hipotermiden korumakta önemli bir rol oynar ve daha çok kış uykusu döneminde kullanılır. KYD'nin yenidoğanlarda işlev gördüğü uzun zamandır bilinmektedir. Fakat yakın tarihli çalışmalar, KYD'nin yetişkinlerde de var olduğunu

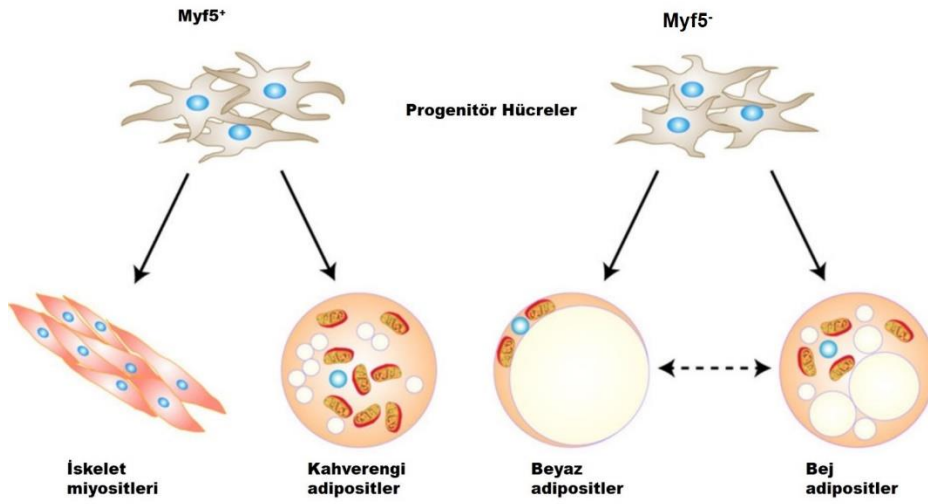
göstermiştir (Nedergaard ve ark., 2007). KYD'ye mültiloküler YD'de denir. KYD'de çok sayıda kan kapillerleri vardır ve bolca mitokondri içermektedir. Yoğun bir sinirlenme göstermektedir. Mitokondriyal enzim olan sitokrom oksidazdaki hem kofaktörlerinin bulunmasından dolayı, makroskopik olarak doku kahverengi görünümde olur. KYD vücudun her yerinde bulunan BYD'ye oranla daha sınırlı dağılım gösterir. BYD hücrelerine oranla, KYD'nin hücreleri küçük ve çok kenarlıdır. Sitoplazmalarında çok miktarda ve çeşitli boyutlarda lipid damlacığı içerir. Ayrıca merkezde yerleşmiş bir nükleus ve bol miktarda uzun kristal mitokondrieleri vardır (Cedikova ve ark., 2016).

Kahverengi adipositlerdeki mitokondri, düşük ATP sentaz düzeyine sahiptir. Bundan dolayı mitokondri ATP üretmek için proton gradyanını kullanamaz. Bunun yerine, hücresel solunum ve ATP sentezini birbirinden ayıran UCP1 kullanırlar ve böylece ısı açığa çıkar (Kajimura ve Saito., 2014). *In vivo* çalışmalar, UCP1 genine sahip olmayan farelerin obez bir fenotipe sahip olduğunu göstermiştir (Feldmann ve ark., 2009).

2.1.3 Bej Yağ Doku

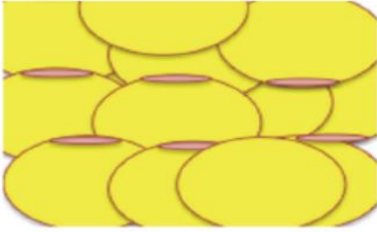
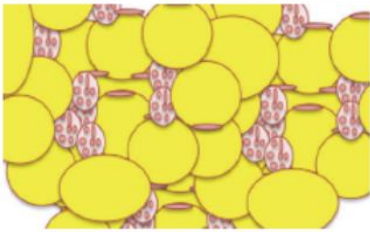
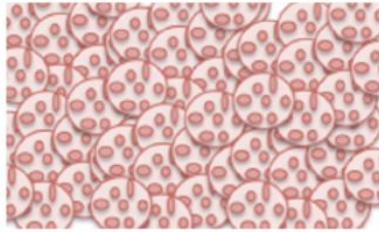
Son yıllarda yapılan çalışmalarda termojenik kapasiteye sahip UCP1 ifade eden yağ hücrelerinin çeşitli uyarılara yanıt olarak BYD'de de gelişebildiği gösterilmiştir. Bu adipositler ise BYD ve KYD'den farklı bir grup olarak "bej" (kahverengi-beyaz, pembe, indüklenen kahverengi) YD olarak adlandırılmıştır (Harms ve Seale, 2013; Wu ve ark., 2012). Bu şekilde adlandırılmasının sebebi, bej adipositlerin; miyositler ve "klasik" kahverengi adipositlerden farklı olarak miyojen faktörü 5 (MYF5)-pozitif adipomyoblastlardan değil, beyaz adipositler gibi MYF5-negatif mezodermal kök hücreden köken almasıdır (Şekil 2.1) (Merlin ve ark., 2016).

Bej YD hücreleri BYD içinde infiltre olmuşlardır. Yoğun mitokondri içerirler. Bej YD hücreleri de KYD gibi yoğun vaskülarizasyon ve sinirlenme gösterirler ve soğuk ve çeşitli uyarılarla aktifleştirilerek oluşturulurlar (Şekil 2.2) (Wankhade ve ark., 2016). Hücre soy çalışmaları, soğuğa maruz kalan farelerden inguinal BYD (iBYD)'de bej adipositlerin doğrudan önceden var olan beyaz adipositlerden ve düz kas hücrelerinden elde edildiğini göstermektedir (Lee ve ark., 2014; Long ve ark., 2014). İnsanlarda YD'nin ara formu olan bej YD'ye, hem deri altında hem de visseral bölgelerde rastlanmaktadır (Saito, 2014).



Şekil 2.1 Adiposit hücrelerinin kökeni (Merlin ve ark., 2016)

Myf-5 ifade eden progenitör hücreler, iskelet kası ve kahverengi adipositlere gelişebilir. Myf-5 negatif progenitör hücreler, beyaz adipositler ve bej adipositler için öncüllerdir.

| Beyaz yağ doku | Bej yağ doku | Kahverengi yağ doku |
|---|--|---|
|  |  |  |
| Tüm vücutta bulunur | BYD'da infiltre olmuştur. | Çoğunlukla interskapüler |
| -Üniloküler lipid damlacıkları | -Multiloküler lipid damlacıkları BYD içinde infiltre olmuştur | -Multiloküler lipid damlacıkları |
| -Seyrek mitokondri | -Yoğun mitokondri | -Yoğun mitokondri |
| -Enerji fazlasının depolanması | -Damar ve sinirle donatılmış | -Yüksek derecede damar ve sinirle donatılmış |
| | -Isı şeklinde enerji üretimi | -Isı şeklinde enerji üretimi |
| | -Soğuk ve çeşitli uyaranlarla oluşturulur | |

Şekil 2.2 Farklı yağ doku tiplerinin şematik olarak gösterimi ve genel özellikleri (Wankhade ve ark., 2016)

Soğuk, egzersiz, besinsel takviyeler vb. gibi çeşitli uyaranlarla BYD'nin indüklenerek bej YD'ye dönüşebildiği bilinmektedir. Bej YD'nin lipidlerin plazmadan temizlenmesinde ve hiperlipideminin tedavisinde önemli rol oynadığı fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Bartelt ve ark., 2011). Ayrıca, bej yağ dokunun glukoz toleransı üzerine olan etkileri de mevcuttur (Guerra ve ark., 2001). BYD'nin bej YD'ye dönüştürülmesinin obezite ve ilişkili komplikasyonların tedavisinde gelecek vaad eden bir hedef olabileceği öngörülmektedir (Tan ve ark., 2011).

İnsan ve fare çalışmaları arasındaki fikir birliğine dayanarak, UCP1 hem kahverengi hem de bej adipositler için anahtar belirteç iken, "*T-box transkripsiyon faktörü 1*" (Tbx1) bej adipositler için en seçici belirteçtir (Wu ve ark., 2012). Hem kahverengi hem de bej adipositler ayrıca enerji metabolizmasının ana düzenleyicisi olan PGC-1 α 'yı da yüksek oranda ifade eder. "*Homeobox c9*" (Hoxc9), BYD'da ve subkütan adipoz doku kökenli fare bej adipositlerinde ifade edilir. İnsan supraklaviküler örneklerde ise daha düşük ifade görülür (Merlin ve ark., 2016).

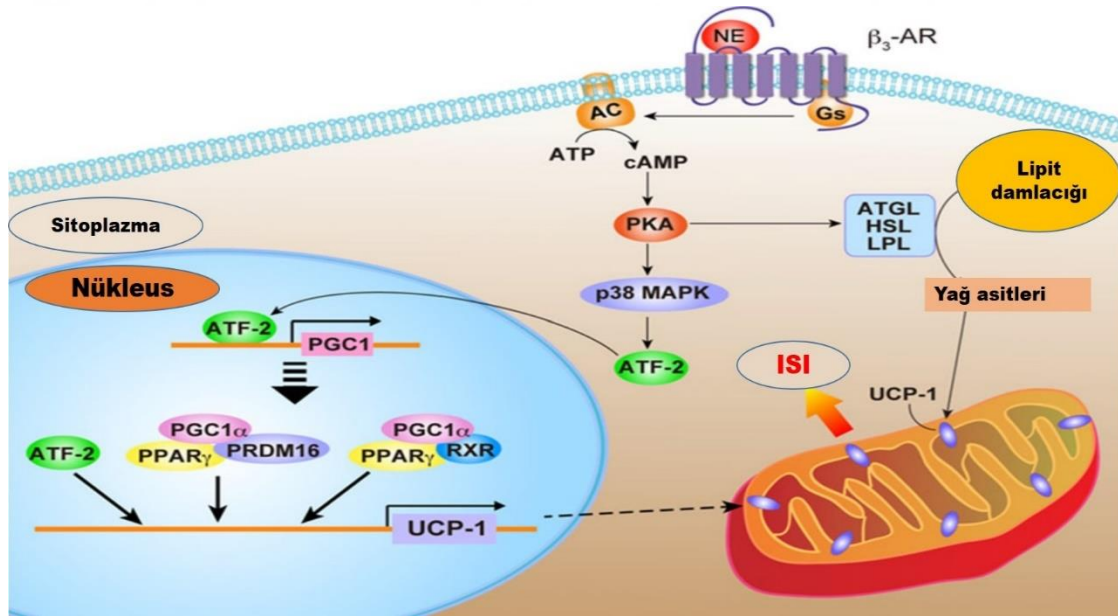
2.1.4 Kahverengi ve Bej Yağın fonksiyonları

KYD ve bej yağ dokunun BYD'den ayrı fonksiyonları vardır. BYD, aşırı kimyasal enerjinin triaçilgliserol (TAG) olarak depolandığı vücut için bir enerji deposu görevi görür. Buna karşılık, hem KYD hem de bej yağ yüksek derecede metabolik olarak aktiftir ve ısı üretimi için kimyasal enerji kullanır. KYD ve bej yağ; termojenez, vücut sıcaklığı, enerji homeostazı ve vücut kütlesi kontrolünde kritik rol oynar. Son bulgular, KYD ve bej yağın metabolik fonksiyonunu da vurgulayarak, metabolik hastalıklar için potansiyel terapötik hedef olma ihtimalini artırmaktadır (Wankhade ve ark., 2016).

2.1.4.1 Termojenez

Termojenez, kimyasal enerjiyi ısıya dönüştürme işlemidir. Titremeli termojenez, ısı üretmek için hızlı kas titremelerinden faydalanırken, KYD titremesiz veya adaptif termojenez adı verilen bir işlemle ısı üretmek için özelleşmiş doku tipidir (Azhar ve ark., 2016). Mitokondriyal solunum zinciri, iç mitokondriyal membran boyunca ATP üretimi için bir proton gradiyenti oluşturmaktadır. Ancak KYD ve bej YD'ye spesifik olan UCP1 proteini iç zardan proton kaçışına sebep olup ADP'nin, solunum zinciri sonrası oluşan fosforilasyonu ile ATP oluşturmasını önleyerek ısı üretimi sağlar (Chouchani ve ark., 2019). Sonuç olarak, KYD'deki UCP1 ifadesi mitokondride ATP sentezini yönlendiren

elektrokimyasal gradiyenti bozar ve ATP sentezi yerine ısı enerjisi açığa çıkar (Cinti, 2012). Termojenez olarak adlandırılan bu işlem, β_3 -adrenerjik reseptör sempatik stimülasyonu ile kontrol edilse de aynı zamanda yağ asitleri ve tiroid hormonları da gerekli düzenlemeler için önemli role sahiptir (Harms ve Seale, 2013) Sempatik sinir sistemi, KYD termojenezinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Transient reseptör potansiyel (TRP) katyon kanalları (A1, M8 ve V1 üyeleri) yoluyla soğuk maruziyeti ile sempatik uyarılmanın bir sonucu olarak norepinefrin gibi katekolaminlerin salınması KYD'de mitokondri aktivasyonuna yol açar bu da daha fazla ısı oluşumunu sağlar. Norepinefrinin β_3 -AR'ye bağlanması, UCP1 kaynaklı termojenez için ana enerji kaynağı olan KYD'den SYA'nın salınımına neden olur (Şekil 2.3) (Saito 2014).



Şekil 2.3 Kahverengi adipositlerde β_3 -AR aracılı termojenez

β_3 -AR'lere etki eden sempatik sinirlerden salınan noradrenalin, hücre içi cAMP düzeyini yükselterek lipazları fosforillemesi için PKA'yi aktive eder. Böylece lipoliz ile oluşan serbest yağ asitleri de UCP'yi aktive eder. PKA ayrıca P38 MAPK'yi fosforile eder, böylece bir dizi transkripsiyonel proteinin aktivasyonuna yol açarak UCP1 geninin ifadesinin artmasına yol açar. AC: Adenilat siklaz; ATF2: Activating transcription factor 2; ATGL: Adipoz trigliserit lipaz; cAMP: Siklik adenosin monofosfat; HSL: Hormon sensitif lipaz; LPL: Lipoprotein lipaz; NE: Norepinefrin; P38 MAPK: p38 mitogen-activated protein kinase; PGC1 α : Peroksizom proliferatör aktiveleştirici reseptör γ ko-aktivatör 1 α ; PKA: Protein Kinaz A; PPAR- γ : Peroksizom proliferatör aktiveleştirici reseptör γ ; PRDM16: PR domain containing 16; RXR: Retinoid X reseptör; UCP1: Uncoupling protein-1; β_3 -AR: β_3 - adrenerjik reseptör (Merlin ve ark., 2016).

2.1.4.2 Enerji Homeostazı ve Vücut Kütlesi

Enerji harcanması enerji alımını dengeler, böylece vücut kütlesini nispeten sabit bir seviyede tutar (Rui, 2013). Birçok kanıt KYD ve bej yağ kaynaklı termojenezin enerji harcanmasına katkıda bulunduğu ve obeziteye karşı koruduğu görüşünü

desteklemektedir. Bu kavram doğrultusunda, çeşitli metabolik hormonlar, metabolitler ve besinler kahverengi ve/veya bej adipogenezi uyarabilir (Seale ve ark., 2009). KYD ve bej yağ, en azından kısmen, diyet kaynaklı termojeneze aracılık eder. Böylece kilo artışını engeller (Feldmann ve ark., 2009). Farmakolojik veya genetik yaklaşımların kullanılmasıyla, KYD ve bej yağ termojenezinin aktivasyonu, kemirgenlerde önemli ölçüde kütle kaybına neden olmuştur (Seale ve ark., 2011). Tersine, KYD ve bej yağın ablasyonunun farelerde ciddi obezite ile sonuçlandığı gözlenmiştir (Lowell ve ark., 1993). Daha da önemlisi, kronik soğuk maruziyetinin kahverengi ve bej yağ hücrelerini aktive ederek yetişkin insanlarda da vücut kütlesi ve yağ kütlesini azalttığı bildirilmiştir (Yoneshiro ve ark., 2013).

2.1.4.3 Glukoz ve Lipid Homeostazi

Enerji harcanması ve vücut kütlesinin düzenlenmesindeki önemli rolleri göz önüne alındığında, KYD ve bej YD'nin metabolik homeostazın düzenlenmesinde yer alması şaşırtıcı değildir. Ayrıca, KYD ve bej yağ vücut kütlesinden bağımsız bir mekanizma ile glukoz ve lipid metabolizmasını da düzenleyebilir. KYD transplantasyonunun hiperglisemiye normalleştirdiği ve streptozotosin ile indüklenen veya tip 1 diyabetli alıcı farelerde glukoz intoleransını önemli ölçüde iyileştirdiği gözlenmiştir (Gunawardana ve Piston, 2015; Gunawardana ve Piston, 2012). KYD transplantasyonu ile yüksek yağlı diyet (YYD) ile indüklenmiş obez alıcı farelerde insülin direncinin de azaldığı görülmüştür. (Srivastava ve ark., 2012). Bununla birlikte, KYD'nin, insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizmasındaki etkilerinin mekanizması belirsiz kalmaktadır.

KYD ve bej YD öncelikle termojenezi beslemek için yağ asitlerini kullanır. Lipidler, KYD'ye ve bej YD'ye ya SYA ya da TAG bakımından zengin lipoprotein partikülleri şeklinde gönderilir. Kemirgenlerde, KYD ve bej YD soğuk maruziyeti ile bol miktarda lipoprotein lipaz (LPL) ifade eder ve salgılar. LPL, TAG bakımından zengin lipoproteinleri hidrolize ederek, kahverengi ve bej adipositlere alınan SYA'ları, bir plazma zarı SYA taşıyıcısı olan CD36 aracılığıyla serbest bırakır (Bartelt ve ark., 2011; Carneheim ve ark., 1984) Soğuğa maruz kalma, KYD'de bulunan, endojen LPL inhibitörü olan anjiyopoyetin benzeri protein 4'ü azaltır, böylece LPL aktivitesini artırır (Dijk ve ark., 2015). Kemirgenlerde KYD ve bej YD'nin kan TAG homeostazının korunmasında kritik bir rol oynadığı ortaya çıkmaktadır. İnsandaki KYD ve bej YD'nin da benzer şekilde glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlemesi muhtemeldir (Rui, 2017).

2.1.4.4 Endokrin Fonksiyonlar

BYD'nin, leptin ve adiponektin de dahil olmak üzere birçok metabolik hormon ve mediatör (adipokinler) salgıladığı ve bu adipokinlerin de enerji ve besin metabolizmasını yönetmeye yardımcı olduğu iyi bilinmektedir. Aynı şekilde, kahverengi ve bej adipositler de leptin ve adiponektin salgırlarlar. BYD'a göre küçük kütleleri göz önüne alındığında, kahverengi ve bej yağın insanlarda dolaşımdaki leptin ve adiponektinin önemli bir kaynağı olma olasılığı düşüktür. Ek olarak, kahverengi ve bej adipositler, neuregulin 4, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) ve interlökin-6 (IL-6) (de Jong ve ark., 2015; Fisher ve ark., 2012; Gunawardana ve Piston, 2015; Keipert ve ark., 2015; Wang ve Wahl, 2014) dahil olmak üzere birçok spesifik adipokin salgırlar. Bu adipokinlerden neuregulin 4, bir endokrin hormon olarak hepatik lipojenezi baskılar (Wang ve Wahl, 2014). FGF21 ve IL-6, parakrin veya otokrin yolla kahverengi ve bej adiposit termojenezini uyarmaktadır (Hondares ve ark., 2010; Fisher, 2012; Knudsen ve ark., 2014). KYD transplantasyonu yapılan tip 1 diyabetli farelerde IGF-1'in düzeyinin arttığı, buna bağlı olarak da hipergliseminin azaltılmasında rol oynadığına inanılmaktadır (Gunawardana ve Piston, 2015).

2.1.5 Kahverengileştirme Ajanları

Kalori kısıtlaması ve yoğun egzersiz gibi geleneksel yöntemler ya da farmakolojik müdahalelerin obezitenin önlenmesi/azaltılması açısından yetersiz olduğu görülmektedir. BYD'nin çeşitli uyaranlarla kahverengileştirilmesi ve böylece obezite ve bağlı hastalıkların önlenmesi, üzerinde son yıllarda yoğun biçimde çalışılan bir alan olmuştur. Yüksek oranda UCP1 ifade eden mitokondri içeriğinden dolayı, KYD veya BYD'de enerji harcanmasının artırılarak kilo verilebileceği düşünülmektedir. Bugüne kadar soğuk maruziyeti, egzersiz gibi uyaranlara ek olarak tiroid hormonları, leptin, melatonin dahil çeşitli hormonların; peroksizom proliferatör-aktifleştirici reseptör (PPAR) agonistleri gibi farmakolojik ajanların; kapsaisin, bütein gibi bitkisel kökenli maddelerin BYD'yi kahverengileştirilebildiği veya YYD ile indüklenmiş obeziteye karşı koruyucu oldukları gösterilmiştir. Ayrıca bazı genlerin bloklanması ya da bazı genlerin aşırı ifade edilmesinin de etkileri olduğu görülmüştür. Bu amaca yönelik olarak özellikle son yıllarda birçok ajan denenmiştir ve birçoğunun kahverengileşme üzerine ve YYD ile indüklenen obeziteye karşı önemli etkileri olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 2. 1) (Wankhade ve ark., 2016; Kaisanlahti ve Glumoff, 2019).

Çizelge 2.1 Yağ dokuda kahverengileşmeyi indükleyen veya YYD ile indüklenmiş obeziteden korunma sağlayan bazı kahverengileştirici ajanlar (Wankhade ve ark., 2016; Kaisanlahti ve Glumoff, 2019)

| Ajan | Kaynak |
|---|-------------------------------|
| Soğuk maruziyeti | Young ve ark.,1984 |
| Egzersiz | Wu ve ark., 1999 |
| UCP1 (Uncoupling protein-1) | Kopecky ve ark., 1995 |
| Prdm16 (PR domain containing 16) | Seale ve ark.,2011 |
| Cox2 (Siklooksijenaz 2) | Vegiopoulos ve ark., 2010 |
| LXA4 (Lipoksin A4) | Zietak ve Kozak, 2016 |
| ABHD6 (Alpha/beta-Hydrolase domain containing 6) | Zhao ve ark., 2016 |
| FLCN (Folikülin) | Yan ve ark., 2016 |
| CL 316243 (beta3-adrenerjik agonist) | Guerra ve ark., 1998, |
| PPAR agonistleri | Fukui ve ark., 2000 |
| Asetat | Sahuri-Arisoylu ve ark., 2016 |
| TZDler (Thiazolidinedionlar) | Petrovic ve ark., 2010 |
| PGE2 (Prostaglandin E2) | Garcia-Alonso ve Claria, 2014 |
| Tiroid hormonları | Weiner ve ark., 2017 |
| GLP-1 (Glukagon benzeri peptid-1) | Beiroa ve ark., 2014 |
| Leptin | Dodd ve ark., 2015 |
| Melatonin | Jiménez-Aranda ve ark., 2013 |
| Butein | Song ve ark., 2016 |
| Kapsaisin | Baskaran ve ark., 2016 |
| Retinoik asit | Wang ve ark., 2017 |
| Laktat | Carrière ve ark., 2014 |
| β-hidroksibütirat | Carrière ve ark., 2014 |

2.1.5.1 Amino Asitlerin BYD Kahverengileşmesindeki Roller ve Anti-obezite

Etkileri

Yapılan çalışmalarla bazı amino asitlerin kısıtlanması ya da takviye edilmesinin hem hücre enerji harcanmasında artış, hem de UCP1 ve PGC-1 α gen ifadelerinde artışa neden olduğu görülmüştür. Diyetteki metiyonin kısıtlanması, BYD'de hatta *ob/ob* farelerde bile UCP1 ifadesinde artış ile birlikte enerji harcanmasında da artışa neden olur (Hasek ve ark., 2010; Jha ve ark., 2014). Diyetsetel metiyonin kısıtlanması ile, BYD ve KYD'de sinir sistemi uyarımı ile UCP1 düzeyi ve enerji harcanmasının arttığı görülmektedir (Plaisance ve ark., 2010).

Arjinin amino asidinin mitokondriyal biyogenezi ve KYD gelişimini artırabileceğine dair inandırıcı kanıtlar bulunmuştur. Arjininin bu metabolik etkileri, artmış PGC-1 α ifadesiyle ilişkilidir (Satterfield ve Wu, 2011; Jobgen ve ark., 2009). Arjininli diyet takviyesi yetişkin sıçanlarda mitokondri sayısını ve kütlesini artırabilir. (Petrovic ve ark., 2008). Arjininden elde edilen nitrik oksit de PGC-1 α bağımlı bir mekanizma ile mitokondriyal biyogenezin bir düzenleyicisi olduğu tespit edilmiştir (Nisoli ve ark., 2008). Diğer bir potansiyel besin, sitrulin amino asididir. Sitrülin amino asidi üre siklusunda görev alır ve arjininin sentezinde gereklidir. Sitrülin amino asidinin gerek kontrol gerekse YYD ile indüklenen obez sıçanlara verilmesinin, BYD'de UCP1, PPAR- α ve PGC1- α ifadelerini artırdığı görülmüştür (Joffin ve ark., 2015).

Esansiyel ve dallı zincirli amino asitlerden biri olan lösin takviyesinin yüksek yağ/kolesterol diyeti ile beslenen farelerde lipid metabolizmasını iyileştirdiği görülmüştür. Lösin takviyesinin UCP1, β 3-AR'ler, PGC1- α ve FGF21 gibi termojenik program ve BYD kahverengileşmesi ile ilgili genlerin ifadelerini artırdığı görülmüştür (Jiao ve ark., 2016). Lösin kısıtlanmış diyet verilmesiyle, farelerde KYD'de UCP1 ifadesinin arttığı bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2010). Bazı amino asitlerin takviye edilmesi bazılarının da kısıtlanması ile BYD kahverengileşmesi üzerinde etkilerinin olduğu görülmektedir. Hatta lösin gibi hem takviye (Jiao ve ark., 2016) hem de kısıtlanma (Cheng ve ark., 2010) durumunda BYD kahverengileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu göz önüne alındığında, amino asitlerin BYD kahverengileşmesi üzerindeki potansiyel etkilerinin hangi beslenme şekli ile ve hangi mekanizmalar üzerinden olduğunun aydınlatılması büyük önem taşımaktadır.

2.2 Obezite

Obezite; enerji alımının, enerji harcanmasından fazla olması nedeniyle gelişen bir enerji dengesizliği hastalığıdır. BKİ'nin 30 kg/m²'den fazla olmasıyla tanımlanır (Chakrabarti, 2009). DSÖ'ye göre obezite "Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir." (WHO Technical report 894, 2000).

Vücutta fazla olan enerji, trigliserit formunda adipoz dokuda depolanmaktadır. Olgun yağ hücreleri enerji fazlasına yağ hücresinin içine TAG'leri alarak genişleme (hipertrofi) ile cevap verirler. Aşırı enerji alımı ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında preadipositlerden yeni adipositler de gelişebilir (hiperplazi) (Chakrabarti, 2009). Erişkinlerde görülen çoğu obezite formunda hipertrofik yağ hücresi ve artmış lipoliz görülür. Bu hastalarda genellikle santral tipte obezite ve insülin direnci görülür.

Genellikle çocuklarda görülen obezite tipinde (hipersellüler obezite) ise toplam yağ hücrelerinin sayısında artış görülür ve BKİ genellikle 35 kg/m² üzerindedir (Chakrabarti, 2009; Ersoy ve Çakır, 2007).

Obezite günümüzde sadece bir estetik problem olmaktan çıkmıştır. Çok fazla hastalığa zemin oluşturduğu anlaşılmıştır (Bastien ve ark., 2014; Rayalam ve ark., 2008; Sullivan ve ark., 2005). Bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, felç, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kanser (meme, endometrium, prostat, kolon) safra kesesi ile ilgili hastalıklar, osteoartrit, astım ve uyku apnesi yer almaktadır. Nefes alma kapasitesi ve fiziksel aktivite yeteneğinin obezite ile kısıtlandığı (Grundy, 2000; Racette ve ark., 2003), ayrıca kendine güvensizlik, depresyon gibi psikolojik yönden negatif etkileri olduğu da bilinmektedir (Wiltink ve ark, 2013). Bu yüzden 21. yüzyılın en önemli sağlık problemlerinden biri olan obezite insidansının azaltılması ve önlenmesi büyük önem taşımaktadır.

2.2.1 Obezitenin Etiyolojisi

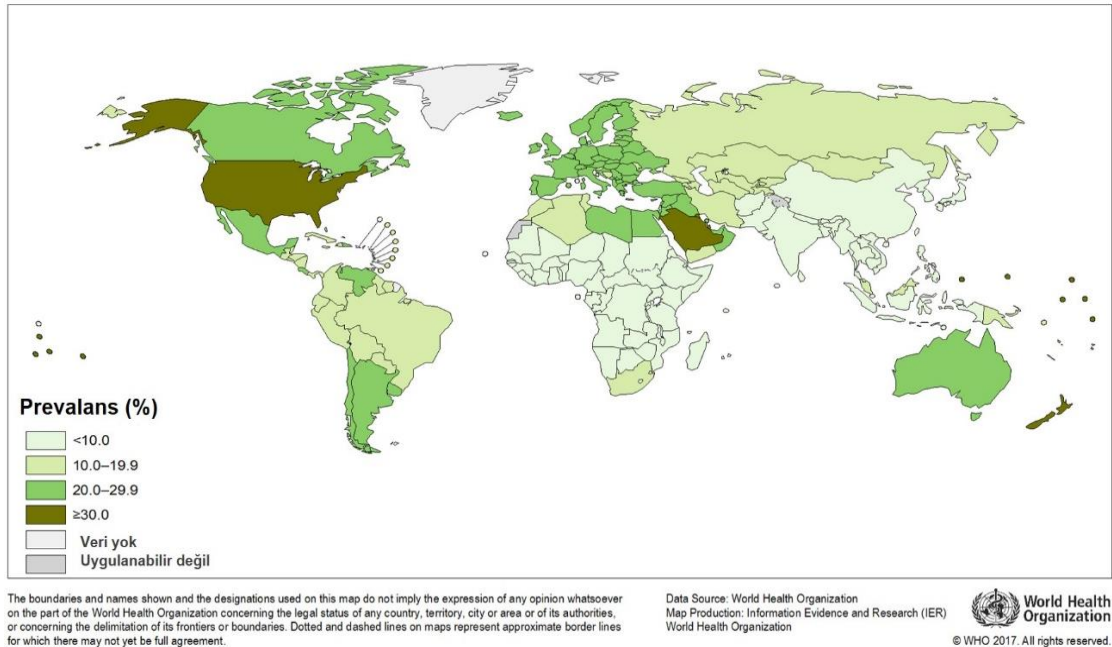
Obeziteye neden olan faktörlerin başında aşırı ve yanlış beslenme ile fiziksel aktivite yetersizliği gelmektedir. Genetik, çevresel, biyokimyasal, fizyolojik, psikolojik, nörolojik ve sosyo-kültürel pek çok faktörün de obezite oluşumu üzerinde etkileri olduğu anlaşılmıştır. Obezitenin başlıca nedenleri enerji bakımından zengin fakat besin değeri açısından fakir diyetle (doymuş yağlar ve şekerler gibi) beslenmenin artması ve fiziksel aktivitenin azalmasıdır (Chakrabarti, 2009; Wright ve Aronne, 2012). Genetik faktörler de obezite üzerinde etkilidir. Anne babası obez olan çocukların obez olma olasılığı diğerlerine göre 2-3 kat fazladır. Fakat bu durumu aile içi faktör ve çevrenin etkisinden ayırmak zordur. Obezite görülme sıklığında 60 yaşa kadar hem kadın hem de erkeklerde düzenli bir artış gözlenmektedir. Fakat kadınlarda östrojenin etkisi, gebelik, emzirme ve menopoz dönemindeki hormonal değişiklikler nedeniyle obezite görülme oranı daha yüksek seyretmektedir (Thaker, 2017; Wright ve Aronne, 2012).

Kullanılan bazı ilaçlar (antidepresanlar vb.), sigara ve alkol kullanımı, sosyo-kültürel düzey, gelir düzeyi, eğitim, meslek, ve evlilik gibi sosyal faktörlerin de beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi üzerinden obeziteyi etkileyen faktörler arasında yer aldığı değerlendirilmektedir. Ayrıca, stres, anksiyete, öfke gibi psikolojik durumlara bireylerin aşırı yeme ile yanıt vermesi obeziteye neden olan bir diğer faktördür. Ayrıca cushing sendromu, polikistik over sendromu ve hipotiroidizm gibi nöroendokrin nedenler de obeziteye sebep olan hastalıklardır (Wright ve Aronne, 2012). Anne sütüyle beslenen

çocuklarda obezite gelişiminin anne sütü ile beslenmeyen çocuklardan daha az olduğu görülmüştür. Anne sütü verme süresinin de yine obezite gelişim riski ile ters orantılı olduğu görülmüştür (Singhal ve Lanigan, 2007).

2.2.2 Obezite Prevelansı

DSÖ'nün en son 2016 yılını kapsayan raporuna göre, dünya çapında obezite prevalansının 1975'ten bu yana neredeyse üç kat arttığı anlaşılmıştır. Bin dokuz yüz yetmiş beş yılında erkeklerde % 3,2 ve kadınlarda % 6,4 olmasına karşın 2016 yılında, 1,9 milyardan fazla 18 yaş ve üstü yetişkinin fazla kilolu olduğu, bunların 650 milyondan fazlasının ise obez olduğu bildirilmiştir. DSÖ 2016 raporunda, 18 yaş ve üstü yetişkinlerin yaklaşık % 40'ının fazla kilolu olduğu görülmüştür. Yetişkinlerin yaklaşık % 13'ü ise (erkekler % 11 ve kadınlar % 15) obez olarak değerlendirilmiştir. 5-19 yaş arası çocuklar ve adolesanlar arasında fazla kiloluluk ve obezite prevalansı, 1975'te % 4'ten 2016'da % 18'e yükselmiştir. Artış, erkekler ve kızlar arasında benzer oranlarda gerçekleşmiştir (kızlarda % 18 ve erkeklerde % 19). Bin dokuz yüz yetmiş beş yılında 5-19 yaş arası çocukların ve ergenlerin sadece % 1'inden azı obezken, 2016'da 124 milyondan fazla çocuk ve ergen (kızlarda % 6 ve erkeklerde % 8) obez olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5).

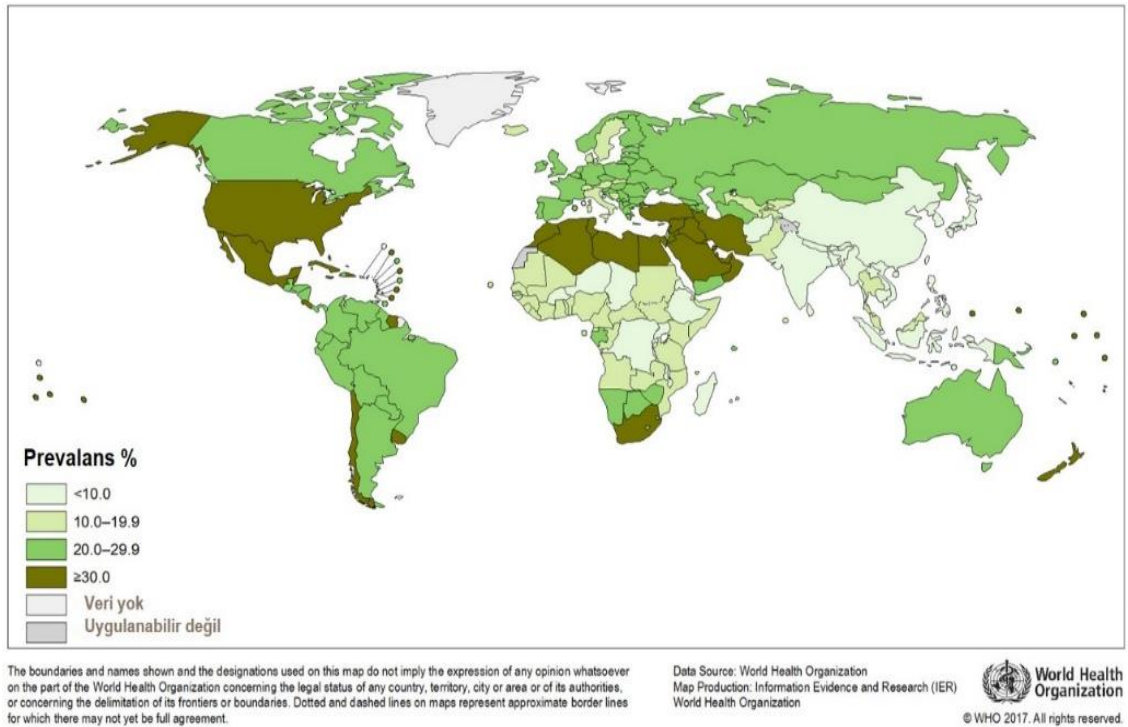


Şekil 2.4 DSÖ 2016 obezite raporuna göre 18 yaş üstü erkeklerde obezite prevalansı

(http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Obesity_2016_Male.png)

Erişim: 30.10.2019

Fazla kiloluluk ve obezite, dünya çapında aşırı zayıflıktan daha fazla ölüm nedeni ile bağlantılıdır. Dünyada aşırı zayıflardan daha fazla obez insan vardır. Sahra altı Afrika ve Asya bölgelerinin dışındaki her bölgede bu durum gözlenmektedir. Bir zamanlar yüksek gelirli ülkelerin bir problemi olarak kabul edilse de, fazla kiloluluk ve obezite, düşük ve orta gelirli ülkelerde de özellikle kentsel bölgelerde artmaktadır. 2000 yılından bu yana Afrika'da, 5 yaşın altındaki fazla kilolu çocukların sayısı yaklaşık yüzde 50 artmıştır. 2016 yılında 5 yaş altındaki fazla kilolu veya obez çocukların yaklaşık yarısı Asya'da yaşamaktadır (World Health Statistics 2017).



Şekil 2.5 DSÖ 2016 obezite raporuna göre 18 yaş üstü kadınlarda obezite prevalansı (http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Obesity_2016_Female.png)
Erişim: 30.10.2019

Türkiye’de de obezitenin yaşam tarzının hızla değişmesinden dolayı, sıklığı giderek artan ve halk sağlığını büyük ölçüde tehdit eden bir sorun haline gelmiştir. Türkiye’de de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelere benzer biçimde, özellikle kadınlarda yüksek oranlara ulaşmaktadır. Ülkemizde yetişkinlerle yapılan başlıca obezite çalışmaları Çizelge 2.2’de verilmiştir. 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP-I) çalışmasında yetişkinlerde obezite prevalansı % 22,3 (kadınlar % 30, erkekler % 13) olarak tespit edilmiştir (Satman ve ark., 2002). TURDEP-II çalışmasında ise obezite prevalansının % 40 artarak 2010’da % 31,2’ye (kadınlar % 44, erkekler % 27) ulaştığı görülmüştür

(Satman ve ark., 2013). Son olarak Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmüş Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010, (2014) sonuçlarına göre, obezite sıklığı; 19 yaş ve üzerindeki bireylerde % 30,3 (kadınlar % 41, erkekler % 20,5) olarak tespit edilmiş, fazla kilolu olma oranı ise % 34,6 olarak tespit edilmiştir. Bölgesel dağılımlar göz önüne alındığında, en yüksek oran % 33,1 ile Doğu Karadeniz Bölgesinde, en düşük oran ise Ortadoğu Anadolu Bölgesinde görülmüştür. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2017 ise halen devam etmekte olup henüz çalışma sonuçları yayımlanmamıştır. Bu yüzden elimizde son yıllara ait veriler bulunmamaktadır.

Çizelge 2.2 Türkiye’de yetişkinlerde yapılmış bazı obezite çalışmaları (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018)

| Çalışma | Yıl | Katılımcı sayısı / yaş | Obezite prevalansı (%) |
|---|--------------|--------------------------------------|--|
| TURDEP-I (Satman ve ark., 2002) | 1997-1998 | 24788 (K: 13708; E: 11080), ≥ 20 yaş | Genel: 22,3 (K: 29,9; E: 12,9) |
| TEKHARF (Onat, 2017) | 2000 2003 | 3681, ≥ 30 yaş 2269, ≥ 30 yaş | (K: 43,0; E: 21,1) (K: 44,2; E: 25,2) |
| TURDEP-II (Satman ve ark., 2013) | 2010 | 26499 (K: 16696; E: 9327), ≥ 20 yaş | Genel: 31,2 (K: 44,0; E: 27,0) |
| TBSA-2010 (Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010, 2014) | 2010 | 4853 (K: 3038; E: 1815), ≥ 19 yaş | Genel: 30,3 (K: 41,0; E: 20,5) |

K: Kadın, E: Erkek, TURDEP Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması, TEKHARF: Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri, TBSA: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması.

2.3 Diyabet

Amerikan Diyabet Derneği sekiz saatlik açlık kan şekerinin 126 mg/dl üzerinde olmasını diyabet olarak kabul etmiştir ve diyabet hastalığını tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet türleri olmak üzere dört ayrı tipte sınıflandırmıştır (American Diabetes Association, 2017).

2.3.1 Tip 1 Diyabet

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan, beta hücrelerinden salgılanır (Katsarou ve ark., 2017). İnsülin, glukozun hücre içerisine girmesini ve metabolizmasını sağlayan bir hormondur. İmmün sistemde rol alan makrofajların, T ve B lenfositlerin, beta hücrelerinde harabiyete sebep olarak Tip 1 diyabet hastalığının oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir (Hassan ve ark., 2012). Tip 1 diyabet, otoimmün kaynaklı veya immün yanıt oluşturan farmakolojik ajanlar vb. aracılığıyla pankreasın beta hücrelerinde harabiyete bağlı gelişen insülin salınımının azalması ya da engellenmesi ile gelişen

diyabet türüdür (Bandeira ve ark., 2012). Tip 1 diyabet, juvenil diyabet ya da insüline bağımlı diyabet olarak da isimlendirilir. Daha çok çocuklarda ve gençlerde görülse de her yaşta görülebilir. Tip 1 diyabet, diyabet vakalarının ortalama % 5-10'unu oluşturmaktadır ve hastalık dışarıdan insülin kullanımını gerektirir (Satman, 2007).

2.3.2 Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, organizmada oluşan insülin direncine bağlı gelişen diyabet türüdür (DeFronzo ve ark., 2015). Hücrelerde insülin cevabı, hücrelerin membranlarında bulunan insülin reseptörleri aracılığı ile olur. Bu reseptörlerde gelişen insülin duyarlılığındaki azalmaya bağlı plazma insülin seviyesinde artış olur. Tip 2 diyabette vücut insülini etkili kullanamaz. Bu duruma bağlı olarak kanda glukoz düzeyi artar (Feero ve ark., 2010).

Eskiden insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus olarak da adlandırılan, tip 2 diyabet değişken oranlarda insülin direnci, ilerleyici β hücre disfonksiyonu ve bazı bireylerde insülin salınım eksikliği veya yokluğu ile karakterize bir hastalıktır. Tip 2 diyabet, erişkinlerde en sık görülen diyabet tipidir (> % 90). Son yıllarda tip 2 diyabet prevalansı aşırı düzeyde artmıştır. Obezite ve sedanter yaşam tarzının bu artışta etkisinin çok büyük olduğu değerlendirilmektedir (DeFronzo ve ark., 2015; Sullivan ve ark., 2005). Tip 2 diyabet hastalarında değişen düzeylerde insülin direnci ve göreceli insülin yetersizliği vardır (Stumvoll ve ark., 2005). Her iki durum da tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca, hiperglisemi başlı başına pankreas beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini artırabilir. Böylelikle, oluşan hiperglisemi kısır döngüsü sonucunda, metabolik durum daha da kötüleşir (Li ve ark., 2004).

Tip 2 diyabette insülinin sentez, salgı ve depolanmasında bir bozukluk olmadığı halde, perifer dokularda mevcut insüline karşı direnç vardır. Açlık ve gıda alımı sonrası hipergliseminin gelişmesi β hücre sekresyonunu daha fazla uyarmaktadır. Bunun sonucunda da insülin salınımı artar ve insülinin reseptörlerine bağlanması reseptör sayısını azaltır (down regülasyon). Bu durum insülinin etkilerini bozarak insülin direncini daha da şiddetlendirir (American Diabetes Association, 2017). Oluşan insülin direnci, reseptör sayısında azalmadan ziyade reseptörlere duyarsızlıktan kaynaklanmaktadır (Li ve ark., 2004).

İnsülinin insülin reseptörüne bağlanması reseptör üzerindeki tirozin kalıntılarının otofosforilasyonunu teşvik eder. İnsülin reseptörü substrat proteinleri (IRS1 ve IRS2), insülin reseptör tirozin kinazın anahtar hedefleridir ve metabolizmanın hormonal kontrolü

için gereklidir. Hücre bazlı çalışmalar, IRS'nin serin ve treonin kalıntılarının fosforilasyonu aracılığı ile insülin sinyalinin bozulduğunu göstermektedir, bu durum da diyabette insülin direncine katkıda bulunabilir (Copps ve White, 2012).

2.3.3 İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom

İnsülin direnci, hücre reseptör defektlerine bağlı olarak üretilen insülinin dokularda kullanımındaki sorunlar nedeniyle, glukozun hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamamasından kaynaklanan, özellikle kas, karaciğer ve YD gibi dokularda insülinin etkisinde yetersizlik meydana gelmesi ile karakterize bir bozukluktur. Ayrıca pankreas da, kan glukoz düzeyine cevap olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Tip 2 diyabet öncesinden başlayan insülin direnci yıllarca sürmesine rağmen, insülin salınımında ciddi azalma diyabetin ileri dönemlerinde veya diğer hastalıklar ile komplike olduğu durumlarda ön plana çıkmaktadır (Roden ve ark., 2017).

İnsüline dirençli ve diyabetik insanlardan alınan dokularda, IRS'ye bağımlı sinyallerde bozukluk olduğu görülmüştür. Bu durum IRS bağımlı sinyal iletiminin bozulmasının metabolik hastalığın başlamasında ve ilerlemesindeki önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, IRS1 ve IRS2 50'den fazla serin/treonin kalıntısının fosforilasyonunu içeren karmaşık bir mekanizma ile düzenlenir. İnsülinle uyarılan kinazlar (protein kinaz C, protein kinaz B, mTOR, S6K dahil) IRS'nin feedback serin/treonin fosforilasyonuna aracılık ederler (Copps ve White, 2012). YYD ile beslenerek obez ve insülin direnci oluşturulan kemirgenlerin metabolik dokularında mTORC1 ve S6K aktivasyonunun arttığı, ayrıca IRS1'in bazı serin kalıntılarının fosforilasyonunun da arttığı gösterilmiştir (Um ve ark., 2004; Khamzina ve ark., 2005). Genetik olarak obez *ob/ob* farelerde S6K tarafından fosforillenen IRS1'in serin kalıntılarında artmış fosforilasyon olduğu gösterilmiştir (Shah ve Hunter, 2006).

İnsülin direnci tip 2 diyabet gelişimi için en önemli belirleyici olarak kabul edilmektedir. Bu durum yaş ve kilo alımı ile daha ciddi seviyelere ulaşmaktadır (Sigal ve ark., 1997). Hiperglisemi ise, muhtemelen insülin gen ifadesini bozarak, pankreas beta hücreleri üzerine toksik etkiyle durumun ilerlemesine sebep olur. Ayrıca, insülin direncinin gelişmesinde, adipositlerden salınan leptin, adiponektin, TNF- α ve rezistin gibi adipokinler de sorumlu tutulmaktadır (Moran ve ark., 1997).

Hipertansiyon, serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol yüksekliği ve serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü sıklıkla tip 2

diyabete eşlik eder ve bu klinik durumlar da kardiyovasküler hastalık riskini artırır. İnsülin direnci sonucu ortaya çıkan hiperinsülinemi bu anormalliklerin oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Tabák ve ark., 2009). Ayrıca insülin direnci, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi (trigliserit ve LDL kolesterolde artış) ile birlikte ortaya çıkabilir. Diğer metabolik anormalliklerden biri veya daha fazlası hastalığın klinik olarak ortaya çıkışından önce mevcut olup bunlarla birlikte insülin direncinin de meydana gelmesi metabolik sendrom olarak tanımlanır (Baez-Duarte ve ark., 2010).

2.3.4 Obezite ve Tip 2 Diyabet İlişkisi

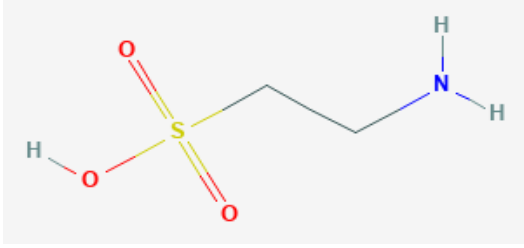
Dünya çapında tip 2 diyabette görülen artışın, obezite prevalansındaki artış ile paralel olduğu görülmektedir (Grundy, 2000; Sullivan ve ark., 2005). Tip 2 diyabet ile obezite arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Hastaların çoğunluğu obez ve BKİ 35 kg/m² üzerindedir. Bu kişilerde diyabet görülme riski çok fazladır ve obezitenin insülin direncine neden olarak tip 2 diyabet oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (Leung ve ark, 2017).

Obez bireylerde adipoz dokudan artan miktarda esterleşmemiş yağ asitleri, gliserol, proinflamatuvar sitokinler, hormonlar gibi insülin direncinin gelişmesi ile ilişkili olan çeşitli faktörler salgılanmaktadır. Uygun miktarda SYA insan sağlığı için önemli olmasına rağmen yüksek miktarda olduklarında genellikle insülin direnci, hipertrigliseridemi, hepatik insülin klirensinde azalma ve β hücrelerinden insülin salınımında bozulma meydana gelir. İnsülin direnci ile birlikte insülin salgılanmasından sorumlu olan pankreas β hücreleri disfonksiyonu gerçekleştiğinde kan glukoz düzeyinin kontrolü bozulmaktadır. β hücrelerinin çalışmasında problem yaşanması tip 2 diyabet oluşumunda oldukça kritiktir. Bu durum göz önüne alındığında obezitenin, insülin direnci ve tip 2 diyabetin gelişmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Kahn ve ark., 2006). Metabolik sendromun da dahil olduğu bu süreç kan damarları üzerinde olumsuz etkilere sahiptir ve erken ateroskleroz için yüksek risk teşkil eder (Baez-Duarte ve ark., 2010).

2.4 Taurin

Taurin (2-aminoetansülfonik asit), kükürt içeren, renksiz, suda çözünen, mol kütlesi yaklaşık 125 dalton olup metiyonin ve sistein metabolizmasından türeyen standart olmayan bir amino asittir. Memeli dokularında, anne sütünde ve deniz ürünlerinde yüksek oranlarda bulunmaktadır (Das ve ark., 2012). Taurini diğer amino asitlerden farklı kılan karakteristik özellik karboksil (-COOH) grubu yerine sülfonik asit (-SO₃H) grubu içermesidir (Şekil 2.6) (Kendler, 1989). Diğer amino asitlerdeki bir karboksil grubunun

aksine, bir sülfonik asit grubunun varlığı, taurine 1.5 pKa değeri kazandırarak onu en asidik amino asit yapar (Jacobsen ve Smith, 1968).



Şekil 2.6 Taurinin kimyasal formülü (Jacobsen ve Smith, 1968)

Bugünkü bilinen adıyla “taurin” ilk olarak 1827’de Friedrich Tiedemann ve Leopold Gmelin isimindeki iki Alman bilimadamı tarafından boğa (*Bos taurus*) safirasından izole edilmiştir ve Gallen-Asparagin olarak isimlendirilmiştir (Tiedmann ve Gmelin, 1827). Sonrasında Taurus diye anılan bu molekül literatürde ilk kez 1838 yılında von H. Demarcay tarafından bugünkü adıyla kullanılmıştır (Demarcay, 1838). 1975 yılında, kedilerdeki taurin eksikliğinin, taurin takviyesi ile tersine çevrilen retina dejenerasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu tarihe kadar, sadece kükürtlü amino asitlerin metabolizmasının bir yan ürünü olduğu düşünülmüştür. Emziren anne sıçanlara intraperitoneal olarak verilen işaretli taurinin hem yavruların beyinde hem de anne sıçanların sütünde bulunması (Struman ve ark., 1977), yeterli miktarda taurin alımının beyin gelişimi için önemli olduğunu göstermiştir. Bu bulgulara dayanarak, 1980’lerden sonra çoğu bebek mamasına taurin eklenmiştir (Tyson ve ark., 1989). Taurin enerji içeceklerine de eklenmektedir. Mental performans üzerine olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Fakat bu etkilerin enerji içeceğindeki üç bileşenin (kafein, taurin, glukoronolakton) etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu etkiler, kafeinin purinerjik reseptörler ve taurinin reseptör düzenleyici etkisi ile açıklanmıştır (Seidl ve ark., 2000). Taurin yaklaşık 200 yıldır literatürde olmasına karşın yalnızca son 45 yıldır klinik ve besinsel özellikleri üzerine çalışılmaktadır (Hayes ve Carey, 1975; Murakami, 2017).

Taurin hayvan dokularında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bazı algler hariç bitki hücrelerinde bulunmaz. Örneğin 70 kg kütlede bir erkeğin 70 g taurin içerdiği hesaplanmıştır (Jacobsen ve Smith, 1968). Kalp 25-30 mM, akciğer 11-17 mM, nötrofiller 50-60 mM, retina 50-70 mM düzeyde taurin içerir (Green ve ark., 1991). Plazma, serebrospinal sıvı ve ekstrasellüler sıvı gibi vücut sıvıları ise 10-100 µM arasında, düşük oranda taurin içermektedir. Fakat fizyolojik rolü tam olarak açık değildir

(Hansen, 2001). İki kaynak vücuttaki taurin seviyelerine katkıda bulunur: diyetten aktif alım, sistein ve metiyonin gibi diğer kükürt içeren amino asitlerin biyosentetik yolları (Lambert ve Hansen, 2011).

2.4.1 Taurinin Görevleri

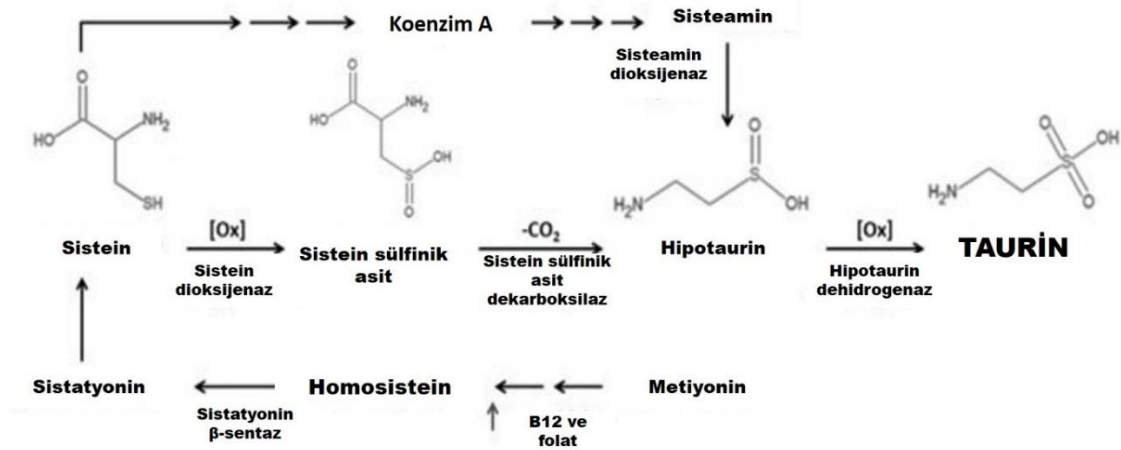
Taurin, hücre homeostazının temel bir düzenleyicisi olarak kabul edilir. Hücresel taurin; sentez, hücreye giriş ve hücre dışına çıkışın uyumlu çalışması sonucu oluşur. En iyi bilinen rolü safra asitleri ile konjüge olmasıdır. İyi bilinen bu rolüne ek olarak, yapılan enerjetik çalışmalar, taurinin çeşitli fizyolojik ve farmakolojik etkilerini ortaya koymuştur. Bu etkiler osmoregülasyon, anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-aterosklerotik, Ca^{2+} modülasyonu, hücre zarı stabilizasyonu ve nöromodülasyon ile ilişkilendirilir (Huxtable, 1992; Bouckenooghe ve ark., 2006). Taurin mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizotlar (MELAS) ve miyoklonik epilepsi ve ragged-red lifleri (MERRF)'in patolojilerinde önemli rol oynar (Suzuki ve ark., 2002; Schaffer ve ark., 2014). Koruyucu bir madde olarak, çeşitli çevresel toksinlere ve ilaca bağlı çoklu organ hasarına karşı korur (Das ve ark., 2012).

2.4.2 Endojen Taurin Sentezi

Taurin, hem amin hem de sülfonik grupları iyonize olabilen nötr bir β -amino asittir. Taurin biyosentezi, insanlarda düşük ve kemirgenlerde yüksek olmasından dolayı türe bağımlıdır. Taurinin vücuttaki toplam içeriği; diyetten doğrudan taurin alımı, karaciğer ve alternatif dokularda *de novo* taurin sentezi ve böbrekten geri emilim olmak üzere üç farklı şekilde sağlanır. Endojen taurin sentezi çoğunlukla karaciğer ve beyinde oluşur. Vitamin B6'nın eksikliğinde, taurin sentezi azalır. Çünkü, sistatyonin β -sentez, sistatyonin γ -liyaz ve sistein sülfonik asit dekarboksilaz (SSD) enzimlerinin tamamı kofaktör olarak vitamin B6'ya ihtiyaç duyarlar (Lourenço ve Camilo, 2002).

Taurin, kükürt içeren amino asitlerin metabolizmasındaki bir ürün olarak metiyonin ve sisteinden sentezlenebilir (Şekil 2.7). Sentezin ilk adımı metiyoninin, transmetilasyon ve remetilasyon işlemleri ile homosistein'e geri dönüşümlü olarak dönüştürülmesidir. Homosistein daha sonra, sistatyonin β -sentez ve sistatyonin γ -liyaz tarafından katalize edilen transsülfürasyon yolu aracılığı ile geri dönüşümsüz bir şekilde sisteine dönüştürülebilir. Taurin sentezinde sistein, sistein dioksijenaz (SDO) enzimi ile sistein sülfonik asite oksidize edilir. Daha sonra SSD ile sistein sülfonik asit, hipotaurine çevrilir. Hipotaurini taurine dönüştüren enzim ise hipotaurin dehidrogenazdır. Bununla birlikte, hipotaurinin taurine oksidasyonunun enzimatik reaksiyon olup olmadığı hala

belirsizliğini sürdürmektedir (Ueki ve Stipanuk, 2009, De Luca ve ark., 2015) Taurin biyosentetik enzimlerine birkaç faktör katkıda bulunur. Protein seviyeleri ve kükürtlü amino asitler SSD'nin aktivitesini etkiler. Düşük doz taurin ve düşük protein ve kükürtlü amino asitlerden kısıtlandırılmış diyetler, hücre içi taurin konsantrasyonunu artırabilir ve endojen olarak taurin biyosentetik yolunu uyarabilir (Zhang ve ark., 2013; Rozen ve Charles, 1982). Sistein seviyeleri hepatic aktivitenin düzenlenmesinden etkilenir (Stipanuk ve ark., 2002). Taurin biyogenezinin aktivitesinin SSD ve SDO ile sınırlı olduğu öne sürülmüştür. SDO, iskelet kası ve kalp kasında düşük ifade gösterir, ancak karaciğer, BYD ve KYD'de yüksek oranda ifade edilir. Bununla birlikte, obez farelerde, BYD'de SDO ifadesinin azalması, büyük boyutlu adipositlerin daha düşük seviyede taurin sentezlediğini ve salgıladığını gösterir (Tsuboyama-Kasaoka ve ark., 2006). Bazı dokularda sistein, N-asetil sistein ve glutatyon gibi öncül maddelerden de taurin sentezlenebildiğinden, bu bileşiklerdeki konstrasyon değişiklikleri hücrede taurin konsantrasyonunda değişimlere yol açabilir (Hansen, 2001).



Şekil 2.7 Sistein ve metiyonin amino asitlerinden taurin biyosentezi (De Luca ve ark., 2015)

2.4.3 Taurinin Anti-obezite Etkileri

Taurin, vücutta çeşitli fizyolojik roller oynar. Taurinin, obezite karşıtı etkisinin olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden çoğunlukla obezite ile ilişkili olan dislipidemi, insülin direnci ve hiperglisemi gibi metabolik işlev bozukluklarını azaltmak için faydalı bir molekül olarak araştırılmıştır (Kim ve ark., 2012, Zhao ve ark., 2019). Taurinin anti-obezite etkisi, birçok araştırmacı tarafından kilo vermek için potansiyel güvenli bir ajan olarak büyük ilgi görmüştür (Murakami, 2017). Obez insanların vücudunda daha düşük

miktarda taurin bulunduğu bildirilmiştir (Rosa ve ark., 2014). Yüksek miktarda taurin içeren çok fazla deniz ürünü tüketenlerin obezite, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıklara yakalanma riskinin tüketmeyenlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Yamori ve ark. 2009; Sagara ve ark., 2015). Bu gözlemler dolaylı olarak vücuttaki taurin eksikliğinin obezite ve dislipidemi gibi metabolik işlev bozukluklarına neden olabileceğini ve taurinin çok önemli ve faydalı bir amino asit olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, taurinin hangi moleküler mekanizma ile metabolizmayı etkilediğini açığa kavuşturmak büyük önem taşımaktadır.

Taurinin anti-obezite etkileri fare, sıçan ve *Caenorhabditis elegans'ta* (*C. elegans*) incelenmiştir. Diyetteki taurinin, obezite ve diyabet hastalığını ve bunların komplikasyonlarını önlemede faydalı olabileceği iddia edilmiştir (Murakami, 2015; Ito ve ark., 2012). YYD ile indüklenen modeller, hayvanlarda obezite etkilerini değerlendirmek için en çok kullanılan modellerdir. Özellikle, hayvan çalışmaları, taurinin, YYD ile beslenen farelerde obeziteyi etkili bir şekilde azalttığını veya geciktirdiğini göstermiştir (Lin ve ark., 2013; Batista ve ark., 2013). Taurin takviyesinin obez farelerde vücut kütlesi ve karın yağ depolarını azalttığı, glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını ise artırdığı gözlenmiştir (Tsuboyama-Kasaoka ve ark., 2006). Hayvanlarda, diyetle alınan taurinin hipertansiyon, karaciğer hasarı ve hiperkolesterolemiyi düzelttiği bildirilmiştir (Xu ve ark., 2008). Diyabetik sıçanlarda diyetle verilen taurin takviyesinin insülin duyarlılığını artırdığı gözlenmiştir (Nakaya ve ark., 2000). Glukoz metabolizmasını düzenlemek için insülin direncini hafifletmek de dahil olmak üzere metabolik sendromu iyileştirici etkileri vardır (Chen ve ark., 2016).

Hayvan çalışmalarının aksine, taurinin insanlarda anti-obezite etkileri hakkında çok daha az veri mevcuttur. Taurinin aşırı kilolu ve obez bireylerde serum lipidleri üzerinde faydalı etkileri olduğu görülmüştür. Taurinin bu özelliğinden dolayı kardiyovasküler hastalıkları önlemeye yönelik olarak da önemli bir role sahip olduğu öne sürülmüştür (Zhang ve ark., 2004). Sekiz haftalık taurin takviyesinden sonra plazma taurin ve adiponektin düzeyinin arttığı, oksidatif stres ve inflamasyonun azaldığı görülmüştür (Rosa ve ark., 2014). Ek olarak, idrar taurin içeriği yüksek olan kişilerde daha düşük BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve plazma total kolesterolü saptanmıştır (Sagara ve ark., 2015). Daha çok balık tüketenlerin vücut taurin seviyelerinin et yiyenlere veya vejeteryanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Yamori ve ark., 2009). Bu bulgulara dayanarak, sürekli bir şekilde diyetel taurin alımının, obezite,

diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik hastalık riskini ve kardiyovasküler hastalıklardan dolayı meydana gelen ölümleri azaltabileceği öne sürülmüştür.

2.5 FLCN

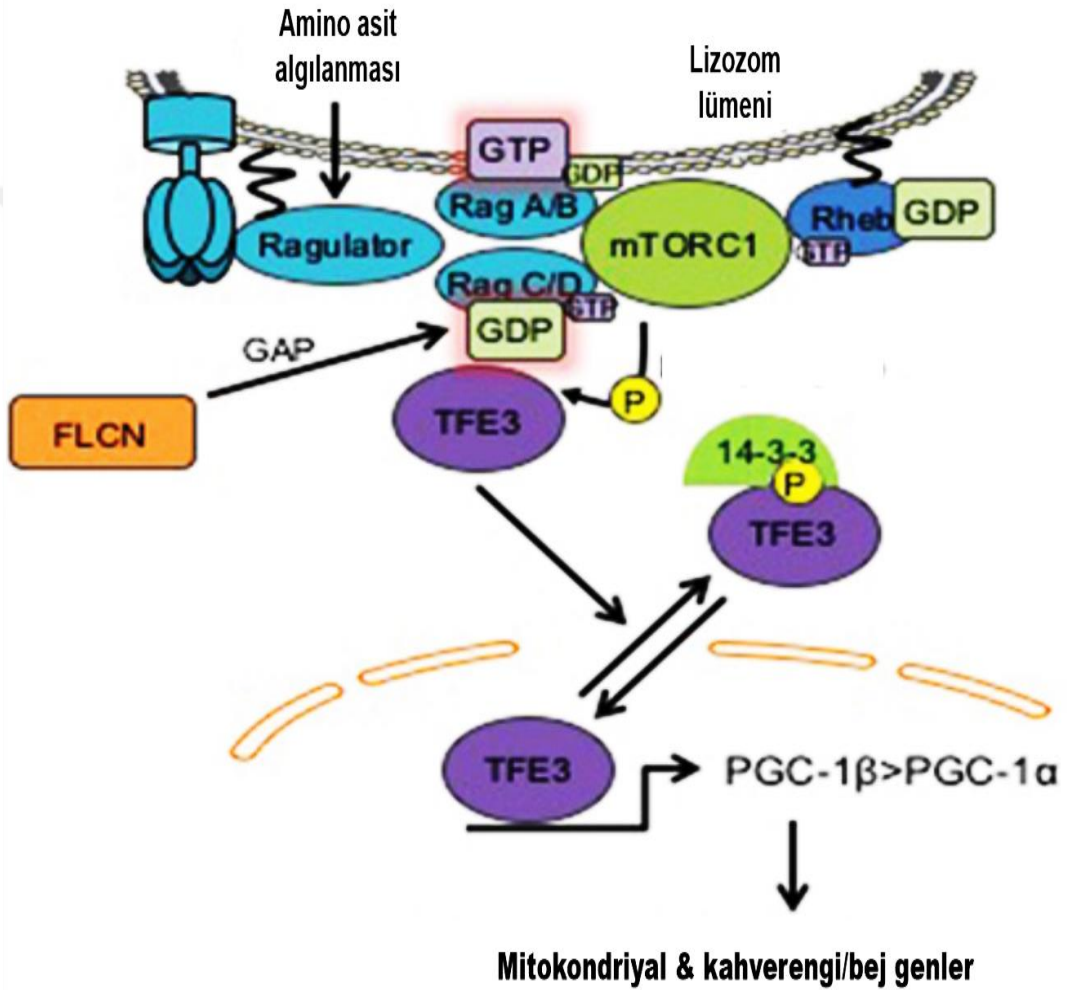
FLCN başlangıçta Birt-Hogg-Dubé sendromlu hastalarda mutasyona uğramış bir gen olarak tanımlanmış ve tümör süpresor gen olduğu bildirilmiştir (Khoo ve ark., 2001; Nickerson ve ark., 2002). Daha sonraki çalışmalar FLCN'nin, folikülin ile etkileşen protein 1 (FNIP1) aracılığıyla ana enerji sensörü AMPK'nın bir represörü olarak işlev gördüğünü (Baba ve ark., 2006), deri ve uzantıları, akciğerler (tip 1 pnömositler) ve böbrek (distal nefron) dahil olmak üzere çoğu dokuda ifade edildiğini ortaya çıkarmıştır (Warren ve ark., 2004).

FLCN'nin C terminali FNIP1 proteini aracılığıyla AMPK ile etkileşime girer. Hasumi ve ark.'nın (2008) FNIP1 homologlarını araştırmak için yaptıkları çalışma sonucu FNIP1 ile % 49 homolojiye sahip, FLCN'nin C terminali aracılığı ile AMPK ile etkileşen, FNIP2'yi tanımlamışlardır. FLCN, mTOR ve AMPK sinyalleri aracılığı ile fosforile edilen çoklu fosforilasyon bölgelerine sahiptir (Baba ve ark., 2006). FLCN'nin Rag proteinlerine bağlanması için FNIP2 gereklidir. FLCN-FNIP2, Rag C (ve daha az oranda Rag D) için bir GTPaz aktive edici protein (GAP) olarak görev yapar ve bu etkisi aracılığı ile mTORC1'in Rag heterodimerine bağlanmasını teşvik eder (Tsun ve ark., 2013).

FLCN, amino asit açlığına yanıt olarak lizozomal yüzeye lokalize olur ve amino asit stimülasyonu üzerine ayrılır. FLCN varlığında amino asit algılanması, Rag C/D'nin aktivasyonuna yol açar, bu da TFE3'ün Rag kompleksine alınıp ardından mTORC1 tarafından fosforile edilmesini sağlar. Fosforile edilmiş TFE3, 14-3-3 proteini ile bağlanır ve sitoplazmada tutulması sağlanır. FLCN'nin yokluğunda, TFE3 nükleusa geçerek (PGC-1 β 'yi PGC-1 α 'dan daha fazla olmak üzere) aktive ederek mitokondriyal ve kahverengi/bej yağ genlerinin aktivasyonunu sağlar (Şekil 2.8) (Wada ve ark., 2016).

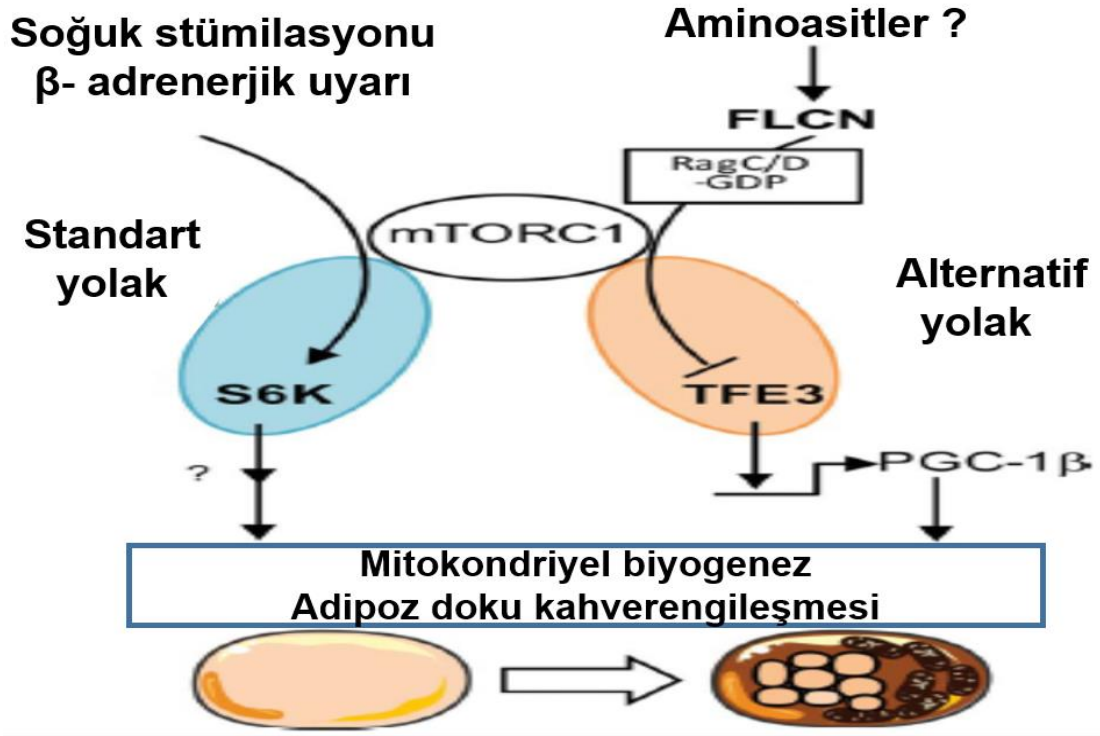
FLCN represyonu, PGC-1 α ifadesini uyararak AMPK'yi aktive eder ve artmış mitokondriyal aktivite ile sonuçlanır. Bu da FLCN'nin mTOR yolağının pozitif düzenleyicisi olduğunu düşündürmektedir (Yan ve ark., 2014; Tsun ve ark., 2013; Possik ve ark., 2014; Petit ve ark., 2013). FLCN'nin aşağı sinyal yolağında BYD'nin kahverengileşmesini düzenleyen, klasik kahverengileşme yolağından farklı, yeni bir mTORC1-TFE3 sinyal yolağı tespit edilmiştir. FLCN kaybı üzerine, TFE3 nükleusa

lokalize olur ve burada TFE3, PGC-1 β aracılığıyla bir kahverengileşme programını indükler (Şekil 2.9) (Wada ve Arany, 2017). Amino asit uyarımının TFE3'ü sitoplazmada lokalize ettiği ancak FLCN'den yoksun hücrelerin bunu yapamadığı görülmüştür. Dolayısıyla amino asit algılamasında FLCN'nin önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür (Wada ve ark., 2016). Bu süreçte hangi spesifik amino asit (ler)'in yer aldığı veya işlemin mekanizmasının belirsizliği devam etmektedir.



Şekil 2.8 BYD kahverengileşmesinde FLCN, TFE3 ve mTORC1 arasındaki ilişkinin şematik gösterimi (Wada ve ark., 2016)

FLCN varlığında amino asit algılanması, Rag C/D'nin aktivasyonuna yol açar, bu da TFE3'ün Rag kompleksine alınmasına ve ardından mTORC1 tarafından fosforile edilmesine neden olur. Fosforile edilmiş TFE3, 14-3-3 proteini ile bağlanır ve sitoplazmada tutulur. FLCN'nin yokluğunda, TFE3 nükleusa geçerek (PGC-1 β 'yi PGC-1 α dan daha fazla olmak üzere) aktive ederek mitokondriyal ve kahverengi/bej yağ genlerini aktive eder.



Şekil 2.9 Adipoz doku kahverengileşmesini düzenlediği düşünülen iki mTORC1 yolağının şematik gösterimi

Soğuk stimülasyonu veya β -adrenerjik uyarı, kahverengileşmeyi indüklemek için PKA aracılığıyla mTORC1'i aktive eder. Diğer yandan, amino asitler tarafından FLCN, RagC/D guanil nükleotid yüklü durumunu kontrol ederek mTORC1 aracılığıyla TFE3'ün nükleusa lokalize olmasını baskılar. mTORC1 kaybı, soğuk stimülasyonu üzerine kahverengileşme tepkisini ortadan kaldırırken aynı zamanda kahverengileşmeye neden olan TFE3'ün sürekli olarak aşırı aktif olmasına neden olur (Wada ve Arany, 2017).

2.6 AMPK

AMPK ökaryotik hücrelerdeki hücresel enerji ve besin durumunun bir sensörüdür (Hardie, 2014). AMPK katalitik α alt birim ve düzenleyici β ve γ alt birimleri olmak üzere 3 alt birimden oluşan bir serin/treonin kinazdır. İskelet kası ve karaciğer dahil çeşitli dokularda ifade edilir. Tüm ökaryotlarda ifade edilir. Memelilerde AMPK, hücre içi ATP düzeyi azaldığı zaman aktifleştirilir. Besinsel yoksunluk, hipoksi ve oksidatif stres gibi metabolik stres durumlarında AMPK, daha fazla ATP oluşturmak için katabolik yolları (glikoliz, yağ asidi oksidasyonu ve mitokondriyal biyogenez) teşvik eder ve anabolik yolları (glukoneogenez, lipogenez ve protein sentezi) inhibe eder (Hardie, 2014; Mihaylova ve Shaw, 2011). AMPK karaciğer, iskelet kası ve hipotalamus da dahil bir çok dokuda enerji dengesi üzerinde leptin, adiponektin, glukokortikoidler ve insülin gibi hormonların metabolik etkilerine aracılık eder (Lim ve ark., 2010; Long ve Zierath, 2006).

Aktive edilen AMPK, metabolik enzimlerin doğrudan fosforilasyonu ve gen ifadesinin düzenlenmesi yoluyla enerji homeostazını kolaylaştırır. AMPK, hücrel AMP veya ADP düzeylerindeki yükselişe cevap olarak, asetil KoA karboksilaz (ACC) ve 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz (HMG-CoA redüktaz) gibi anahtar lipojenik enzimleri fosforile ederek inaktifleştirir. AMPK YD'de lipojenik genlerin ifadesini baskılar. AMPK ayrıca birkaç farmakolojik ajana yanıt olarak da aktive edilebilir. En yaygın reçete edilen tip 2 diyabet ilacı olan metformin'in AMPK'yi aktive ettiği gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2001; Mihaylova ve Shaw, 2011). Hücrel enerji durumunu gösteren önemli bir enerji algılama enzimi olan AMPK, mTOR'un negatif bir düzenleyicisidir. FNIP1 ve FNIP2'nin aracılık ettiği FLCN ve AMPK etkileşiminin mTOR sinyalini düzenlediği gösterilmiştir (Baba ve ark., 2006; Hasumi ve ark., 2008).

2.7 mTORC1

mTORC1 mTOR, Raptor ve mLST8 olmak üzere üç temel alt birimden oluşan bir protein kompleksidir. Büyüme faktörleri, enerji durumu, amino asitler ve mekanik uyarılar gibi çeşitli sinyaller tarafından düzenlenir. mTORC1 protein sentezi, glukoz metabolizması, ribozom biyogenezi, besinlerin taşınması ve lipid sentezi gibi süreçleri düzenler. Bu nedenle, besin, enerji ve büyüme faktörlerini içeren süreçlerde bir sensör gibi davranmaktadır. Bu özelliği nedeniyle, otofaji üzerinde negatif düzenleyici etkisi vardır. mTORC1, protein, lipid ve organel biyosentezi gibi anabolik süreçleri artırmaya karşın otofaji gibi katabolik süreçleri sınırlamaktadır (Laplante ve Sabatini, 2009).

Memeli hücrelerinde amino asitlerle mTORC1 aktivasyonu, lizozom üzerindeki vakuolar ATPaz (V-ATPaz), Ragülatör kompleksi ve Rag GTPazlardan oluşan bir protein kompleksi aracılığı ile gerçekleştirilir. Rag proteinleri, Rag A/B ve Rag C/D gibi zorunlu heterodimerler olarak fonksiyon yapar. Lizozomal lümen içindeki amino asitlerin sinyali ragülatöre V-ATPaz bağımlı bir şekilde gönderilir. Ragülatör daha sonra guanin "exchange" (değişim) faktörü (GEF) aktivitesi aracılığı ile Rag A/B'yi aktive eder. Rag A/B heterodimeri mTORC1'i küçük GTPaz "Ras homolog enriched in brain" (RHEB) tarafından aktive edilmesi için lizozom yüzeyine yönlendirir (Bar-Peled ve Sabatini, 2014). Rag proteinlerinin nükleotit bağlı durumu (GDP/GTP), mTORC1'in lizozoma yönlendirilmesini belirler (Petit ve ark., 2013).

β -AR uyarımı üzerine, PKA, raptoru doğrudan fosforile eder ve standart mTORC1 substratı S6K'nın fosforilasyonuna ve daha sonra aşağı yönlü bir kahverengileşme programının indüksiyonuna yol açar (Bkz. Şekil 2.9) (Shimobayashi ve

Hall, 2016; Liu ve ark., 2016). Biyokimyasal ve genetik çalışmalar, amino asit algılama yolunda mTORC1'in düzenleyicilerini tanımlamıştır (Shimobayashi ve Hall, 2016). Bununla birlikte, amino asit mevcudiyetinin mTORC1'e aktarıldığı kesin mekanizma ve farklı amino asitlerin mTORC1 aktivitesini nasıl teşvik ettiği hala anlaşılamamıştır.

Yağ dokuya spesifik olarak mTORC1'in önemli bir bileşeni olan raptor geninin delesyona uğratıldığı (raptor^{ad-/-}) farelerle yapılan bir çalışmada, farelerin YYD ile indüklenen obeziteye karşı dirençli olduğu, ve bu farelerde BYD'nin kahverengileştiği gösterilmiştir (Polak ve ark., 2008). Bu çalışmanın sonuçları mTORC1'in kahverengileşmeyi baskıladığını öne sürmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalar mTORC1'in soğukla indüklenebilen BYD kahverengileşmesini artırdığını bildirmiştir (Liu ve ark., 2016; Tran ve ark., 2016). Dolayısıyla mTORC1'in soğuk maruziyeti veya β -adrenerjik uyarana cevap olarak kahverengileşmeyi teşvik ettiği, fakat termal nötralitede ters etkili olduğunu bildiren birbirini desteklemeyen sonuçlar bulunmaktadır.

2.8 S6K

Ribozomal bir protein olan S6K, mTORC1'in substratıdır. S6K aktivasyonu için mTORC1 aracılı fosforilasyon gereklidir. Her ne kadar mTORC1-S6K sinyalinin fizyolojideki rolünü tam olarak anlayamamak da, kanıtlar bu sinyal ekseninin, en azından kısmen, glukoz homeostazı, insülin duyarlılığı, adiposit metabolizması, vücut kütlesi, enerji dengesi, hafıza ve yaşlanmayı kontrol ettiğini göstermektedir. Bir çok kanıt bozulmuş mTORC1-S6K sinyal yolağının diyabet, obezite, kanser, organ hipertropisi gibi çeşitli patolojik durumlara katkıda bulunduğunu göstermiştir (Magnuson ve ark., 2012).

2.9 TFE3

TFE3, X kromozomunun (p) kolunun 11.2 konumunda lokalize olan bir gendir. Genlerin promotöründe MUE3 tipi E-kutu dizilerine bağlanan bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Bu protein, "transforming growth factor- β " (TGF- β) sinyalinin aşağı yönündeki genlerin ifadesini uyarır, renal hücreli karsinomlarda ve diğer kanserlerde kromozomal translokasyonlarda rol oynayabilir ve füzyon proteinlerinin üretilmesine neden olabilir. Alternatif splicing, çoklu transkript varyantlarına yol açar (Kauffman ve ark., 2014).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, araştırmacılar TFE3 ve FLCN arasında klasik kahverengileşme yolağına alternatif olan bir yolak olduğunu bildirmişlerdir. FLCN kaybı

üzerine, TFE3 nükleusa lokalize olur ve burada TFE3, PGC-1 β 'nin doğrudan harekete geçirilmesi yoluyla bir kahverengileşme programını indükler (Bkz Şekil 2.8, Şekil 2.9) (Wada ve ark., 2016).

TFE3'ün metabolik genlerin ifadesini düzenlemedeki rolü daha belirsizdir. TFE3, insülin sinyal yolağında yer alan birkaç genin ifadesini düzenleyerek karaciğer ve kasta enerji homeostazında önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Kasa spesifik TFE3 geni değiştirilmiş farelerde glikojen depolanmasında artış ve yüksek egzersiz dayanıklılık kapasitesi görülmüştür (Iwasaki ve ark., 2012). TFE3 ayrıca, kasta PGC-1 α ifadesini düzenler (Salma ve ark., 2015). Son olarak, TFE3'ün lipolizi düzenleyen anahtar proteinlerin ifadesi üzerinden YD'de lipid metabolizmasını düzenlediği öne sürülmüştür (Fujimoto ve ark., 2013; Raben ve Puertollano, 2016).

2.10 PGC-1 α

PGC-1 α , PPAR γ 'nin bir koaktivatörü olarak rolü anlaşıldıktan sonra bu isimle adlandırılmıştır. PGC-1 α , ATP sentezinde oksidasyon-fosforilasyon kenetlenmesini bozan proteinleri indükleyerek ve nükleer solunum yolu faktörlerini modüle ederek mitokondriyal biyogenez ve hücre solunum sistemini kontrol eder (Wu ve ark., 1999). Soğuğa maruziyet PGC-1 α 'nın ifadesini artırır (Puigserver ve ark., 1998). KYD termojenezi için gerekli olmasına karşın KYD farklılaşması için gerekli değildir (Uldry ve ark., 2006).

Farelerde adipoz PGC-1 α eksikliği, deri altı BYD'de termojenik ve mitokondriyal genlerin ifadesinde azalmaya yol açmıştır (Kleiner ve ark., 2012). Bununla birlikte, YD'de PGC-1 α geni bloklanmış fare modelinde, PGC-1 α 'nın BYD'de mitokondriyal gen ifadesi veya biyogenezinin indüksiyonu için zorunlu olmamakla birlikte, UCP1 ve diğer KYD-spesifik genlerin indüksiyonu için gerekli olduğu bulunmuştur (Pardo ve ark., 2011). UCP1 ifadesinin PGC-1 α 'ya bağımlı olarak artması, BYD'nin de eş zamanlı olarak kahverengileşmesine, dolayısıyla yağ metabolizması, obezite ve tip 2 diyabetin de düzelmesine yol açar (Wu ve ark., 2012).

2.11 PGC-1 β

PGC-1 α 'ya analog olan PGC-1 β da, ağırlıklı olarak yüksek mitokondri içeriğine sahip önemli metabolik dokular olan KYD, kalp, beyin ve kasta ifade edilir. PGC-1 β çoğu dokuda ise düşük seviyelerde ifade edilir. PGC-1 β , nükleer reseptör bağlanması ve transkripsiyonel aktivasyon dahil olmak üzere PGC-1 α ile benzer moleküler yapı ve işlevi

paylaşır ve ayrıca mitokondriyal biyogenezi de düzenler (Uldry ve ark., 2006). PGC-1 β östrojen reseptörü alfa, nükleer respiratör faktör-1 (NRF-1) ve glukokortikoid reseptörü dahil olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve nükleer reseptörlerin aktivitesini uyarır. PGC-1 β kahverengi yağ hücre farklılaşması sırasında indüklenir. Bu yüzden PGC-1 β 'nin kahverengi yağ hücrelerinin gelişiminde temel bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Lin ve ark., 2005).

PGC-1 β proteininin yağ oksidasyonu, oksidatif olmayan glukoz metabolizması ve enerji harcanmasının düzenlenmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Lin ve ark., 2005). Obez farelerde PGC-1 β gen ifadesinin azaldığı görülmüştür (Crunkhorn ve ark., 2007). L6 myoblastlarında olduğu gibi PGC-1 β 'nin ektopik ifadesi, mitokondriyal biyogenezi indükler ve bazal oksijen tüketimini artırır. Bununla birlikte, PGC-1 α 'dan farklı olarak, PGC-1 β ifadesi soğuğa cevap olarak KYD'de ve egzersize cevap olarak kasta transkripsiyonel seviyede düzenlenmez. PGC-1 α ve PGC-1 β 'nin bağımsız olarak uyarıldığı, ancak her ikisinin de hücrenin enerji gereksinimlerini karşılamasını sağlamak için NRF-1 aracılığıyla mitokondriyal biyogenezin düzenlenmesini sağladığı gösterilmiştir (Uldry ve ark., 2006; Meirhaeghe ve ark., 2003).

2.12 UCP1

Oksidatif fosforilasyonda oksidasyon-fosforilasyon kenetlenmesini bozan “uncoupling” proteinler (1, 2, 3, 4, 5) mitokondri iç membranında bulunan ve mitokondriyal membran potansiyelini düzenleyen anyon taşıyıcı proteinlerin süper ailesindedir. UCP1, ağırlıklı olarak KYD'de bulunmaktadır (Fisler ve Warden, 2006). Yakın zamana kadar UCP1'in sadece KYD'de ifade edildiğine inanılıyordu; ancak UCP1 mRNA ve/veya protein ifadesinin, fare ve insan BYD'sinde, memeli pankreas adacıkları, insan iskelet kası, sıgır retinası, sıçan ve fare timositlerinde de gözlemlendiği bildirilmiştir (Brondani ve ark., 2012).

Elektron transportu normal şartlarda protonların mitokondri matriksinden zarlar arası boşluğa geçişi ile gerçekleşir. Elektronların transferi esnasında açığa çıkan enerjinin çoğu zarlar arası boşluğa proton pompalamak için kullanılır ve bu zar boyunca bir proton gradientinin oluşmasına neden olur. Böylece elektron transfer enerjisi zar boyunca proton gradienti şeklinde korunur. Proton gradienti şeklinde depolanan enerji ATP sentezi için gereken enerjiyi sağlar. Bu olay oksidatif fosforilasyon olarak tanımlanır. UCP1, mitokondri iç zarında bir por oluşturarak mitokondri matriksine proton kaçışına neden olarak elektrokimyasal gradienti bozar. Sonuç olarak daha az ATP üretimine neden olarak ısı üretimi sağlar (Chouchani ve ark., 2019).

UCP1 soğuk ve diyetle bağılı termojenezde enerji dengesi, metabolik düzenleme ve mitokondri aracılı reaktif oksijen türlerinin üretiminin azaltılmasında önemli rol oynar. UCP1 gen ifadesi soğuk, adrenerjik stimülasyon, β 3-agonistler, retinoidler, tiroid hormonları ve cAMP uyarısı ile artar (Azzu ve Brand, 2010; Dalgaard ve Pedersen, 2001). BYD'de artmış UCP1 ifadesi olan genetiği değiştirilmiş farelerin, doymuş yağ bakımından zengin bir diyetle beslendikten sonra obeziteye dirençli olduğu gözlenmiştir. Obez insanlarda karın içi BYD'de UCP1 ifadesinin normal kilolulara göre % 50 daha az olduğu tespit edilmiştir (Dalgaard ve Pedersen, 2001).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- Homojenizatör (TissueLyser LT, Qiagen; Almanya)
- Real-time PCR (Rotor Gene Q, Qiagen; Almanya)
- Mikro hacimli spektrofotometre (Maestro gen; Tayvan)
- pH metre (Metle Toledo MP 2200, UK)
- Masa üstü santrifüj (Sabit başlıklı) (Hettich Rotina 380R; Almanya)
- Mikro santrifüj (Eppendorf 5415C; Almanya)
- Biyogüvenlik kabini (Bilser class 2; Türkiye)
- Hassas teraziler (Sartorius; Almanya, Desis; Türkiye)
- Otomatik pipetler (10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl) (Gilson; ABD)
- Buzdolabı (Arçelik; Türkiye)
- Derin dondurucu (Ariston; İtalya)
- Vorteks (WiseMix; Kore)
- Strip tüp (0,1mL, Qiagen; Almanya)

3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler, Kitler ve Fare Yemleri

- Etanol %96 (Merck; Almanya)
- Kloroform (MERCK; Almanya)
- Tris (hidroksimetil) aminometan (Merck; Almanya)
- Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) (Sigma-Aldrich; ABD)
- Hidroklorik asit (HCl) (Merck; Almanya)
- Asetik asit (Riedel deHaen; Almanya)
- Agaroz (PRONA; İspanya)
- Taurin \geq % 99 (Sigma-Aldrich; ABD)
- Marker (Gene Ruler 100 bç'lik DNA Ladder, ThermoFischer Scientific; ABD)
- RNA stabilize edici solüsyon (RNAlater RNA Stabilization Reagent, Qiagen; Almanya)
- cDNA sentez kiti (RT2 First Strand Kit, Qiagen; Almanya)
- FLCN QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)
- mTOR QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)
- TFE3 QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)
- PGC1-Alfa QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)
- PGC1-Beta QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)

- AMPK QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)
- S6K QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)
- UCP1 QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)
- Beta aktin QuantiTect Primer Assay (Qiagen; Almanya)
- RT² SYBR Green qPCR Mastermix (Qiagen; Almanya)
- Fare yemi (Yüksek oranda yağ içeren, % 60) (C1090-60, Altromin; Almanya)
- Fare yemi (Kontrol-adaptasyon, % 10) (C1090-10, Altromin; Almanya)

3.3 Deney hayvanları

Projeye başlamadan önce Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'na başvuruldu ve 01.06.2017 tarih ve "65202830-63" sayı no ile etik kurul onayı alındı. YYD ile indüklenen obeziteye yatkın bir ırk olması sebebi ile C57BL/6 fare ırkı çalışmada tercih edilmiştir (Wang ve Liao, 2012). Çalışmada kullanılacak 8 haftalık 32 adet erkek C57BL/6 ırkı fare Bilkent Üniversitesi, Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Deney Hayvanları Araştırma Ünitesinden temin edildi.

3.3.1 Farelerin beslenmesi

Farelerin beslenmesi Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hayvan Laboratuvarı bünyesinde gerçekleştirildi. Fareler deneye başlamadan önce yeni ortamlarına ve deneyde kullanılacak yemlere adapte olmaları için 2 hafta boyunca aynı koşullar altında kontrol-adaptasyon yemi (Altromin, Almanya) ile beslendi. 2 haftalık adaptasyon süresinden sonra deneye 10 haftalık fareler ile başlanmış oldu. Fareler beslenme şekillerine göre Çizelge 3.1 ve Şekil 3.1'de gösterildiği gibi her bir grupta eşit sayıda (8) fare olacak şekilde 4 farklı gruba ayrıldı.

Çizelge 3.1 Beslenme tiplerine göre farelerin gruplandırılması

| | |
|----------------|--|
| K | Kontrol yemle beslenen fareler |
| K + T | Kontrol yem + % 5 taurinle beslenen fareler |
| YYD | % 60lık yüksek yağlı yemle beslenen fareler |
| YYD + T | % 60lık yüksek yağlı yem + % 5 taurinle beslenen fareler |

Deneyin başında tüm gruptaki farelerin kütle ölçümleri yapıldı. Farelerin beslenmesi *ad libitum* (istediği zaman yem ve suya ulaşacak şekilde) olarak yapıldı. Taurin (Taurin \geq % 99, Sigma-Aldrich, ABD) % 5 (kütle/hacim) olacak şekilde, içme suyu içinde K + T ve YYD + T grubuna verildi. Grup K ve YYD'deki farelere ise yalnızca içme suyu verildi. Fareler, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde, 22 ± 2 °C'de tutuldu.

Çalışma gruplarındaki farelerin her hafta sonunda kütle ölçümü yapılarak haftalık ortalama kütleleri belirlendi. Benzer şekilde her gruptaki farelerin haftalık ortalama yem ve su tüketimi ölçüldü. Fare başı yem ve su tüketimi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

- ✓ Fare başı günlük yem tüketimi = Haftalık toplam yem tüketimi / fare sayısı / 7 gün,
- ✓ Fare başı günlük su tüketimi = Haftalık toplam su tüketimi / fare sayısı / 7 gün.

Her bir gruptaki fareler 20 hafta boyunca beslendi. 20 haftalık beslenme sonunda hiçbir grupta herhangi bir fare ölümü gerçekleşmedi.



K

K + T

YYD

YYD + T

Şekil 3.1 Beslenme tiplerine göre fareler

3.3.2 Farelerden Epididimal Yağ Dokunun Alınması

Deney sonunda her gruptaki farelere ötenazi uygulandı. Farelerde YD'nin bolca bulunduğu ve daha önceki çalışmalarda BYD kahverengileşmesinin gösterildiği bir doku olan epididimis etrafındaki yağlardan oluşan epididimal BYD (eBYD) çalışma için tercih edildi (Şekil 3.2). Bu amaca uygun olarak çalışma gruplarındaki farelerden ~100 mg eBYD alındı. Dokular hemen RNA stabilize edici solüsyon (RNAlater RNA Stabilization Reagent, Qiagen; Almanya) içerisine alınarak -20 °C'de saklandı.



Şekil 3.2 Fare epididimal yağ dokusu

3.4 RNA İzolasyonu

RNA izolasyonu için beyin ve YD gibi yağ bakımından zengin dokuların optimal lizisi ve yüksek kaliteli total RNA'nın izolasyonu için üretilmiş yağ dokudan RNA izolasyon kiti (RNeasy Lipid Tissue Mini Kit, Qiagen; Almanya) kullanıldı. Kitin kullanım protokolüne uygun olarak izolasyon işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Yağ dokudan total RNA izolasyonu yönteminin temel protokolü

3.4.1 Yöntemin Temel Prensibi

Yöntem, fenol/guanidin bazlı örnek lizisi ve total RNA'nın silika-membran kullanılarak izole edilmesinin entegrasyonu esasına dayanır. Kit içerisinde bulunan QIAzol Lizis Reaktifi, yağ dokularının parçalanmasını kolaylaştırmak ve RNazları inhibe etmek için tasarlanmış monofazik fenol ve guanidin tiyosiyanat çözeltisidir. Reaktifin yüksek lizis verimliliği ve daha sonra organik faz ekstraksiyonu ile kontamine edici maddelerin uzaklaştırılması, spin kolonlar ile daha büyük miktarlarda dokunun kullanılmasına olanak sağlar.

Doku örnekleri QIAzol lizis reaktifi içinde homojenize edilir. Kloroform eklendikten sonra, homojenat santrifüjleme ile sulu ve organik fazlara ayrılır. RNA üst, sulu faza ayrılırken, DNA ara faza, proteinler ise alttaki organik faz veya ara faza ayrılır. RNA içeren üst sulu faz toplanır ve uygun bağlama koşullarını sağlamak için etanol eklenir. Numune daha sonra, total RNA'nın membrana bağlandığı ve fenol ve diğer kontamine edici maddelerin verimli bir şekilde yıkanarak uzaklaştırıldığı bir spin kolona aktarılır. Yüksek kaliteli RNA daha sonra nükleaz içermeyen su içinde ayrıştırılarak saklanır.

3.4.2 Epididimal Yağ Doku Homojenizasyonu

Çalışmamızda homojenizasyon için TissueLyser LT (Qiagen; Almanya) kullanıldı. Homojenizasyon işleminin aşamaları aşağıda sırasıyla verilmiştir.

- RNAlater içinde -20 °C'de korunan eYD'ler (~35 mg) içinde 1 adet paslanmaz çelik boncuk bulunan 2 mL'lik tüp içine alındı
- 1 mL QIAzol Lysis Reagent tüpün içine konuldu.
- 3 dakika 20 Hz. de homojenize edildi.
- Elde edilen lizat başka bir tüpe aktarıldı ve RNA izolasyonu öncesi 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

3.4.3 Epididimal Yağ Dokudan Total RNA İzolasyonu

İzolasyon işlemine başlamadan önce RPE tampon çözeltisi üzerine 44 mL mutlak (% 96-100) etanol eklendi ve karıştırıldı. Her bir örnek için total RNA izolasyonu işleminin aşamaları aşağıda sırası ile verilmiştir.

- Homojenizasyon işlemi ile elde edilen lizat üzerine 200 µl kloroform eklendi.
- 15 saniye hafifçe çalkalandı.
- Oda sıcaklığında 3 dakika bekletildi.

- +4 °C'de 12.000 g'de 15 dakika santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası örnek 3 faza ayrıldı: RNA içeren üst renksiz sulu faz, beyaz ara faz, ve daha düşük kırmızı organik faz.
- RNA içeren üst sulu faz yeni bir tüpe aktarıldı.
- Tüpün içerisine 600 µl % 70'lik etanol eklendi ve vortekslendi
- Örneğin 700 µl'lik kısmı 2 mL'lik bir toplama tüpüne yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı. Kolonun kapağı yavaşça kapatıldı ve oda sıcaklığında 8000 x g'de 15 s santrifüj edildi.
- Kolon tekrar saklama tüpüne konularak, oda sıcaklığında 8000 x g'de 15 s santrifüjlendi.
- Kolon üzerine 700 µl RW1 tampon çözeltisi konuldu ve kolonun kapağı kapatılarak oda sıcaklığında 8000 x g'de 15 s santrifüjlendi.
- Kolona 500 µl RPE tampon çözeltisi eklenerek tekrar santrifüjlendi.
- Kolona 500 µl RPE tampon çözeltisi eklenerek aynı koşullarda 2 dakika santrifüjlendi.
- Kolon yeni bir saklama tüpüne alınarak 13000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı.
- Kolon yeni bir 1,5 mL'lik saklama tüpüne aktarıldı. Üzerine 20 ve 10 µl nükleaz içermeyen su eklenip 8000 x g'de 1'er dakika santrifüj edilerek total RNA elüe edildi.
- Elde edilen RNA'nın 1-2 µl kadarı RNA saflık ve konsantrasyon ölçümünde kullanıldı. Kalan kısım uzun süreli saklanmak üzere -20 °C'lik dondurucuya kaldırıldı.

3.5 Kalıp RNA Kalite ve Miktarlarının Belirlenmesi

eBYD'den elde edilen RNA örneklerinin saflık ve konsantrasyon ölçümleri mikro hacimli spektrofotometre (Maestro gen; Tayvan) kullanılarak yapıldı. Örneklerin A260/A280 oranlarının 1,9-2,1 arasında olması sağlandı. Her bir örnek için RNA miktarları, 1µg/µl olacak şekilde hazırlandı. Bu şekilde örneklerdeki ifade farklılıklarının kalıp RNA miktarlarından kaynaklanmasının önüne geçilmiş oldu. cDNA sentezi için reaksiyon hacmi 8 µl'yi geçmeyecek şekilde gerekli su miktarları RNA üzerine eklendi.

3.6 cDNA Sentezi

Her bir örnekten elde edilen RNAlardan, cDNA sentez kiti (RT2 First Strand cDNA syhntesis kit, Qiagen; Almanya) kullanılarak cDNA sentezlendi. Çizelge 3.2'de verildiği gibi cDNA reaksiyonu için toplam hacim 10 µl olacak şekilde 8 µl RNA + nükleaz içermeyen su ve 2 µl Buffer GE tamponu (genomik DNA eliminasyonu için) eklenerek

1. karışım hazırlandı. Karışım termal cyclerda 42 °C’ de 5 dakika inkübe edildikten sonra hızlı bir biçimde buz içine alındı ve 1 dakika bekletildi.

Çizelge 3.2 cDNA reaksiyonu için 1. karışımın (genomik DNA eliminasyon karışımı) hazırlanması

| Reaksiyon bileşeni | Her bir örnek için eklenecek miktar (µl) |
|----------------------------|--|
| RNA + nükleaz içermeyen su | 8 |
| GE tamponu | 2 |
| Toplam hacim | 10 |

Çizelge 3.3’de gösterilen revers transkripsiyon karışımı için hazırlanmış olan 2. karışım, daha önce genomik DNA eliminasyon karışımı için hazırlanıp 42 °C’de inkübe edilen 1. karışımın üzerine eklendi. Bir pipet yardımıyla hafice karıştırıldı. Toplam hacim 20 µl olacak şekilde 42 °C’de 15 dakika ve 95 °C’de 5 dakika inkübe edildi. Elde edilen cDNA’lar -20 C’de saklandı.

Çizelge 3.3 cDNA reaksiyonu için 2. karışım hazırlanması (revers transkripsiyon karışımı)

| Reaksiyon bileşeni | Hacim (µl) |
|----------------------------------|------------|
| 5x BC3 tamponu | 4 |
| Kontrol P2 | 1 |
| RE3 revers transkriptaz karışımı | 2 |
| Nükleaz içermeyen su | 3 |
| Toplam hacim | 10 |

3.7 Gen İfadesi Analizi

Çalışmamızdaki cDNA örneklerinde real-time PCR yöntemi kullanılarak gen ifadesi analizi yapıldı. FLCN, mTOR, TFE3, PGC-1 α , PGC1- β , AMPK, S6K ve UCP1 genlerinin ifadeleri analiz edildi (Bkz. Çizelge 3.4). Referans gen olarak da “*beta aktin*” geni kullanıldı. “*Threshold*” (eşik) değeri 0,03 alınarak değerlendirme yapıldı, elde edilen “cycle threshold”, eşik döngüsü, (Ct) değerleri kaydedildi.

Çizelge 3.4 Çalışmada yer alan genlere ait bilgiler

| Gen | Kromozom | Gen ID No. |
|---------------------------|----------|-------------|
| FLCN | 11 | NC_000077.6 |
| mTOR | 4 | NC_000070.6 |
| TFE3 | X | NC_000086.7 |
| PGC-1Alfa | 5 | NC_000071.6 |
| PGC-1Beta | 18 | NC_000084.6 |
| AMPK | 15 | NC_000081.6 |
| S6K | 11 | NC_000077.6 |
| UCP1 | 8 | NC_000074.6 |
| Beta aktin (referans gen) | 5 | NC_000071.6 |

Yöntemin temel prensibi: Real-time PCR, gen ifadesi analizinde kullanılan altın standart bir yöntemdir. Bu yöntem için öncelikle mRNA'nın revers transkripsiyon işlemi ile cDNA'ya çevrilmesi gerekmektedir. PCR reaksiyonu esnasında çoğaltılan DNA veya cDNA'nın floresan boyalar kullanılarak gerçek zamanlı kantitatif tespittir. PCR reaksiyonu esnasında çoğaltılan ürün miktarı, floresan boyaların verdiği sinyal ile doğru orantılı olarak artmakta ve hangi döngüde hangi oranda artışın olduğu reaksiyon esnasında belirlenebilmektedir.

Real-time-PCR, dört aşamada gerçekleşir:

- Doğrusal düzlem fazı
- Üssel faz
- Logaritmik doğrusal faz
- Plato fazı

Doğrusal düzlem fazında genellikle ilk 10-15 döngüde her bir döngüde floresan emilimi zemin çizgisinin üzerine çıkacak düzeyde değildir. Böylece zemin floresan düzeyinin altında kalır ve saptanabilir oranda ürün ortaya çıkmaz. Üssel fazda, floresan miktarı zemin çizgisindeki floresan boyadan daha güçlü olarak saptanabileceği eşik değerine ulaşır. Amplifikasyonun başladığı döngü (eğrinin zemin çizgisinden yükselmeye başladığı döngü), “cycle threshold”, eşik döngüsü, (Ct) olarak adlandırılır ve örnekteki ilgili gen miktarının belirlenmesi açısından real-time PCR için çok önemli bir noktadır. Amplifikasyonla ilişkili floresan sinyallerin alınması için gereken siklus sayısı (Ct değeri) başlangıçtaki hedef nükleik asit miktarı ile ters orantılıdır. Logaritmik doğrusal fazda, her döngüde floresan miktarının artışı gözlenir ve eğri yükselmeye devam eder. Son faz olan plato fazında ise amplifikasyon durma noktasına gelir. Bu durumun nedeni ise reaksiyon ortamında primer, enzim ve nükleotitlerin tükenmesi, ürünlerin

birbiriyle eşleşerek yapışmaya başlaması, yüksek sıcaklık nedeniyle hidroliz ve ekzonükleaz aktivitesi nedeniyle bir kısım ürünün kaybedilmesi olarak açıklanmaktadır.

3.7.1 Örneklerin hazırlanması

Primerler

Çalışmamızda ilgili gene spesifik PCR ürünü oluşturmak için sıcaklık profilleri üretici firma tarafından optimize edilmiş primerler kullanıldı. Primerler liyofilize halde bulunduğundan dolayı her bir primerin üzerine 1.1 mL (10 mM Tris-Cl ve 1 mM EDTA içeren) TE tamponu (pH 8.0) eklenerek sulandırıldı.

cDNA'nın sulandırılması

Daha önce sentezlenmiş olan cDNAların üzerine 45 µl nükleaz içermeyen su eklenerek seyreltme işlemi yapıldı.

3.7.2 Gen İfadelerinin Belirlenmesi

Her bir PCR karışımı toplam hacim 25 µl olacak şekilde Çizelge 3.5'de belirtildiği gibi hazırlandı.

Çizelge 3.5 Her bir örnek için PCR karışımı

| PCR bileşenleri | Her bir örnek için eklenecek miktar (µl) |
|---|--|
| SYBR® Green Mastermix (SYBR® Green içeren floresan boya, HotStarTaq Plus DNA Polimeraz, dNTP, enzim, tampon ve tuz) | 12,5 |
| Primer (Her bir gen için) | 2,5 |
| Nükleaz içermeyen su | 5 |
| cDNA | 5 |
| Toplam Hacim | 25 |

Hazırlanan PCR karışımı real-time PCR cihazına yerleştirilerek Çizelge 3.6'da gösterilen DNA amplifikasyon koşullarına göre her bir genin amplifiye edilmesi sağlandı. Real-time PCR reaksiyonu sonrasında amplifiye edilen PCR ürünlerinin spesifikliği "melting-curve analysis" (erime eğrisi analizi) ve % 2'lik agaroz jelde ürünün görüntülenmesi yoluyla teyit edildi.

Çizelge 3.6 DNA amplifikasyonu koşulları

| Basamak | Sıcaklık | Süre | Açıklamalar |
|-----------------------|-------------------|--------|--|
| Başlangıç aktivasyonu | 95 °C | 10 dk. | HotStarTaq Plus DNA Polimerazı aktive eder |
| Denatürasyon | 95 °C | 15 sn | |
| Uzama | 40 döngü 60 °C | 60 sn | Floresan veri birikimi sağlar. |

3.7.3 Gen İfadesi Verilerinin İncelenmesi

Prencip: Bir genin ifade düzeyinin belirlenmesinde mRNA miktar ölçüm yöntemi oldukça önemlidir. Rölatif (göreceli) kantitasyon iki grup arasında mRNA ifadesindeki göreceli değişimleri belirler. Böylelikle, göreceli kantitasyon, temelde iki grup arasındaki kat değişimlerinin (gen ifadesi değişimleri) belirlenmesine imkan sağlar. Kısa sürede hazırlanması ve daha kolay kullanım sağlamasından dolayı göreceli kantitasyon çok fazla tercih edilmektedir. Real-time PCR ile gen ifadesi tayininde ilgili gen için karşılaştırma yapılacak her iki grubun da örnekleri uygun bir referans gen ile normalize edilir.

2^{-ΔΔCt} yöntemi ile göreceli gen ifadesi değerlerinin eldesi: Her bir gen için çalışma gruplarında belirlenen ortalama Ct değerleri ile referans gen arasındaki ortalama Ct değerlerinin farkı ile ΔCt değeri elde edildi. Gruplar arasında karşılaştırma yapmak için ise örnek grubun ortalama ΔCt değeri ile kontrol grubunun ortalama ΔCt'si arasındaki fark hesaplanarak ΔΔCt değeri elde edildi. 2^{-ΔΔCt} değeri örnek grubunun kontrol grubuna göre kaç kat arttığı ya da azaldığını gösteren değerdir. 2^{-ΔΔCt} yöntemi, olarak adlandırılan bu yöntemin formülü aşağıda verilmiştir:

$$2^{-\Delta\Delta C_t} = 2^{-(\Delta C_t \text{ örnek} - \Delta C_t \text{ kontrol})}$$

$$\Delta C_t (\text{örnek}) = \text{Ortalama Ct ilgili gen} - \text{ortalama Ct referans gen}$$

$$\Delta C_t (\text{kontrol}) = \text{Ortalama Ct ilgili gen} - \text{ortalama Ct referans gen}$$

$$\Delta\Delta C_t = \Delta C_t (\text{örnek}) - \Delta C_t (\text{kontrol}) \quad (\text{Kubista ve ark., 2006}).$$

Ct değeri 35'in altında olan örnekler analize dahil edilmiş olup 35'in üstünde olanlar analiz dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda hedef gen ifadesi değişimleri, RT2 Profiler PCR Array Data Analysis v3.5 programı ile (<https://dataanalysis2.qiagen.com> Erişim: 30.10.2019) ΔΔCt değerleri kullanılarak belirlendi. Normalizasyon metodu olarak aritmetik ortalama alındı. Veri normalizasyonu için ise “fold change” (kat değişimi = 2^{-ΔΔCt}) değeri hesaplandı. Kat değişimi değeri birden büyükse ilgili genin ifade düzeyinin arttığı, birden azsa gen ifade düzeyinin azaldığı anlamına gelir. “Fold regulation” (kat

regülasyonu) kat değişim sonuçlarının biyolojik sistemlere uyarlanmasıdır. Eğer kat değişimi değeri ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) birden büyükse kat regülasyonu değerine eşittir. Kat değişimi değeri ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) birden küçükse kat regülasyonu değeri kat değişimi değerinin negatif tersidir ($-1/2^{-\Delta\Delta C_t}$).



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için “*Statistical Package for the Social Sciences*” (IBM SPSS Versiyon 22; IBM, ABD) istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel testlerde yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı. Veriler ortalama \pm SD olarak gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde “*Shapiro-Wilk*” testi kullanıldı. Tüm gruptaki verilerin normal dağılım gösterdiği görüldü. İki grup arasında, her hafta sonunda farelerin fare başı ortalama günlük yem ve su tüketimi, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, “*Student’s T-test*” kullanılarak analiz edildi. Çalışmaya başlandığı gün ölçülen her bir grubun ortalama kütlesi ile çalışma sonlandırıldığı gün arasındaki ortalama kütle arasındaki farkın analiz edilmesi için bağımlı grupta t testi “*Paired sample T-test*” kullanıldı. Gruplar arası farklılıkları belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırmalarında post hoc analizi olarak “*Tukey test*” kullanıldı. Çalışmamızdaki genlerin ifadelerinin verileri (ct değeri) kullanılarak iki grup arasındaki kat değişiminin “*fold change*” ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) hesaplanması için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi “*Student’s T-test*” kullanıldı.

5. BULGULAR

5.1 Farelerin Yem ve Su Tüketimleri

YYD ile beslenen farelerde taurin amino asidinin bej YD oluşumu üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada kullanılan fareler aşağıda belirtildiği gibi gruplara ayrılmıştır;

- K: Kontrol yemle beslenen fareler,
- K + T: Kontrol yem + % 5 taurinle beslenen fareler,
- YYD: % 60lık yüksek yağlı yemle beslenen fareler,
- YYD + T: % 60lık yüksek yağlı yem + % 5 taurinle beslenen fareler.

Fareler 20 hafta boyunca beslendi ve her hafta sonunda kütle ölçümleri, yem ve su tüketimleri belirlendi.

Farelerin 20 hafta sonunda fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi Çizelge 5.1’de gösterilmiştir. Hesaplamalar toplam tüketim / 20 hafta / 7 gün olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 5.1 Grupların fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi

| Grup | Yem (g) | Su (mL) |
|----------------|-------------|-------------|
| K | 2,59 ± 0,08 | 2,93 ± 0,16 |
| K + T | 2,62 ± 0,1 | 4,06 ± 0,57 |
| YYD | 2,66 ± 0,33 | 2,46 ± 0,27 |
| YYD + T | 2,81 ± 0,38 | 3,13 ± 0,22 |

K grubundaki fareler ile K + T grubundaki farelerin haftalık fare başı yem ve su tüketimi karşılaştırıldığında K grubundaki farelerin ortalama günlük yem tüketimi 2,59 ± 0,08 g olarak saptanmıştır. K + T grubundaki farelerin yem tüketimi de benzer şekilde 2,62 ± 0,1 g olarak tespit edilmiştir. Yem tüketimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı analiz edilmiştir ($p > 0,05$). İki grubun su tüketimi karşılaştırıldığında K + T grubundaki farelerin K grubundaki farelerden daha fazla su tükettiği görülmüştür (K: 2,93 ± 0,16 mL; K + T: 4,06 ± 0,57 mL). Bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$) (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.2 K ve K + T grubunun fare başı ortalama günlük yem ve su tüketimi

| Grup | Yem (g) | <i>p</i> | Su (mL) | <i>p</i> |
|--------------|-------------|----------|-------------|--------------------------------|
| K | 2,59 ± 0,08 | $> 0,05$ | 2,93 ± 0,16 | $< 0,001$ |
| K + T | 2,62 ± 0,1 | | 4,06 ± 0,57 | |

YYD ve YYD + T grubundaki farelerin günlük ortalama yem ve su tüketimleri Çizelge 5.3’de gösterilmiştir. YYD grubundaki farelerin günlük yem tüketimi $2,66 \pm 0,33$ g iken YYD + T grubundaki farelerin $2,81 \pm 0,38$ g yem tükettiği gözlenmiştir. Yem tüketimi açısından 2 grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p = 0,22$). İki grubun günlük fare başı su tüketimi değerlendirildiğinde YYD grubundaki farelerin $2,46 \pm 0,27$ mL, YYD + T grubundaki farelerin ise $3,13 \pm 0,22$ mL su tükettiği görülmüştür. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

Çizelge 5.3 YYD ve YYD + T grubunun fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi

| Grup | Yem (g) | <i>p</i> | Su (mL) | <i>p</i> |
|---------|-----------------|----------|-----------------|--------------------------------|
| YYD | $2,66 \pm 0,33$ | $> 0,05$ | $2,46 \pm 0,27$ | $< 0,001$ |
| YYD + T | $2,81 \pm 0,38$ | | $3,13 \pm 0,22$ | |

K ve YYD grupları arasında günlük ortalama yem tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken ($p > 0,05$) su tüketimi açısından değerlendirildiğinde K grubunun YYD grubundan daha fazla su tükettiği görülmüştür (K: $2,93 \pm 0,16$ mL; YYD: $2,46 \pm 0,27$ mL). Bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$) (Çizelge 5.4).

Çizelge 5.4 K ve YYD grubunun fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi

| Grup | Yem (g) | <i>p</i> | Su (mL) | <i>p</i> |
|------|-----------------|----------|-----------------|--------------------------------|
| K | $2,59 \pm 0,08$ | $> 0,05$ | $2,93 \pm 0,16$ | $< 0,001$ |
| YYD | $2,66 \pm 0,33$ | | $2,46 \pm 0,27$ | |

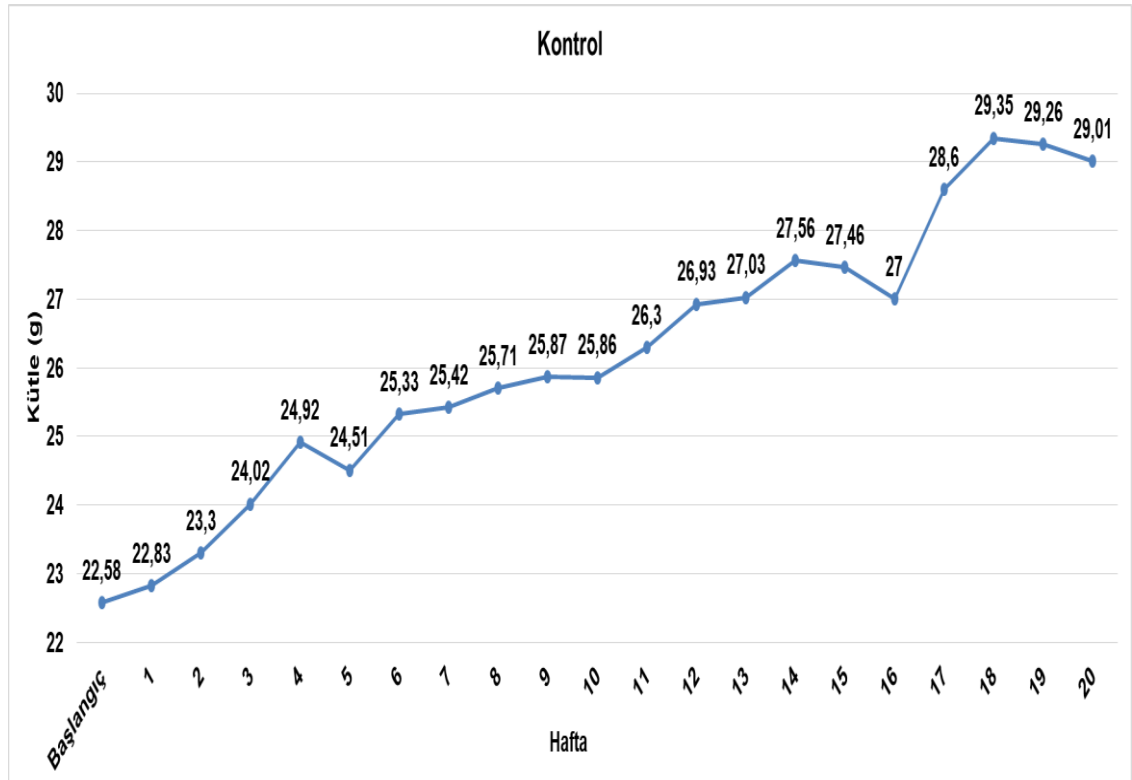
K + T ile YYD + T grubundaki farelerin günlük ortalama yem ve su tüketimleri Çizelge 5.5’de gösterilmiştir. YYD + T grubundaki fareler ile K + T grubundaki farelerin günlük ortalama yem tüketimi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). K + T grubundaki farelerin YYD + T farelerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla su tükettiği görülmüştür (K + T: $4,06 \pm 0,57$ mL; YYD + T: $3,13 \pm 0,22$ mL; $p < 0,001$).

Çizelge 5.5 K + T ve YYD + T grubunun fare başı günlük ortalama yem ve su tüketimi

| Grup | Yem (g) | <i>p</i> | Su (mL) | <i>p</i> |
|---------|-----------------|----------|-----------------|--------------------------------|
| K + T | $2,62 \pm 0,1$ | $> 0,05$ | $4,06 \pm 0,57$ | $< 0,001$ |
| YYD + T | $2,81 \pm 0,38$ | | $3,13 \pm 0,22$ | |

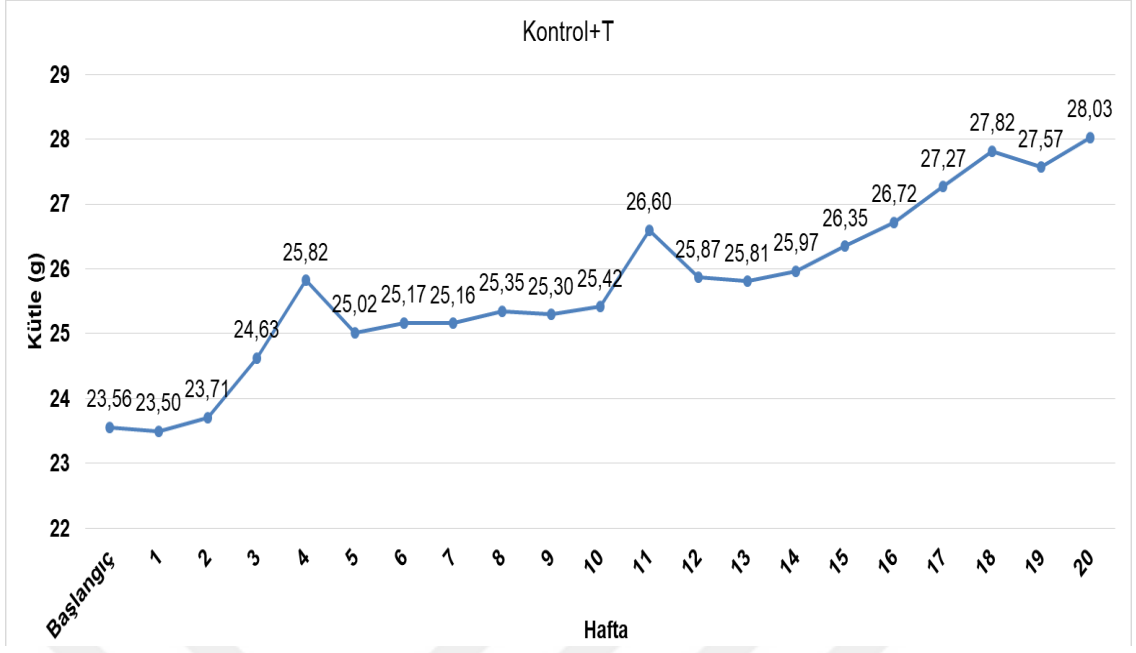
5.2 Farelerin Kütle Değişimleri

K grubundaki farelerin çalışmaya başladığı hafta ve çalışmanın sonlandırıldığı 20. hafta arasındaki haftalık kütle değişim grafiği Şekil 5.1’de verilmiştir. Çalışmanın başlangıcında fare başı ortalama kütle 22,58 g olduğu gözlenirken çalışma sonunda 29,01 g’ a ulaştığı gözlenmiştir. Ortalama kütle değişiminin 6,43 g olduğu ve başlangıç haftasına göre % 28,47 kütle artışı olduğu görülmüştür.



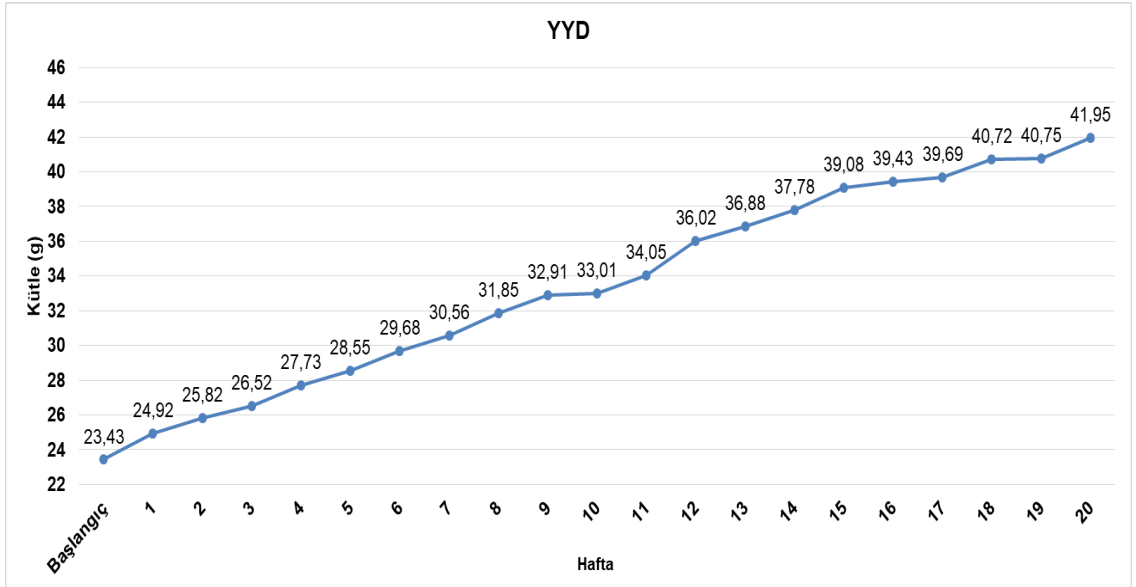
Şekil 5.1 K grubundaki farelerin haftalık kütle değişimi

Şekil 5.2’de K + T grubundaki farelerin çalışmaya başlanan hafta ve çalışma sonu arasındaki haftalık ortalama kütle değişim grafiği sunulmuştur. Çalışmanın başlangıcında fare başı ortalama kütle 23,56 g olarak ölçülürken, çalışma sonunda, aynı zamanda haftalık en yüksek kütle olan 28,03 g kütleyle ulaştığı gözlenmiştir. Çalışma sonunda başlangıç haftasına göre ortalama kütle artışı 4,47 g (% 18,97) olmuştur.



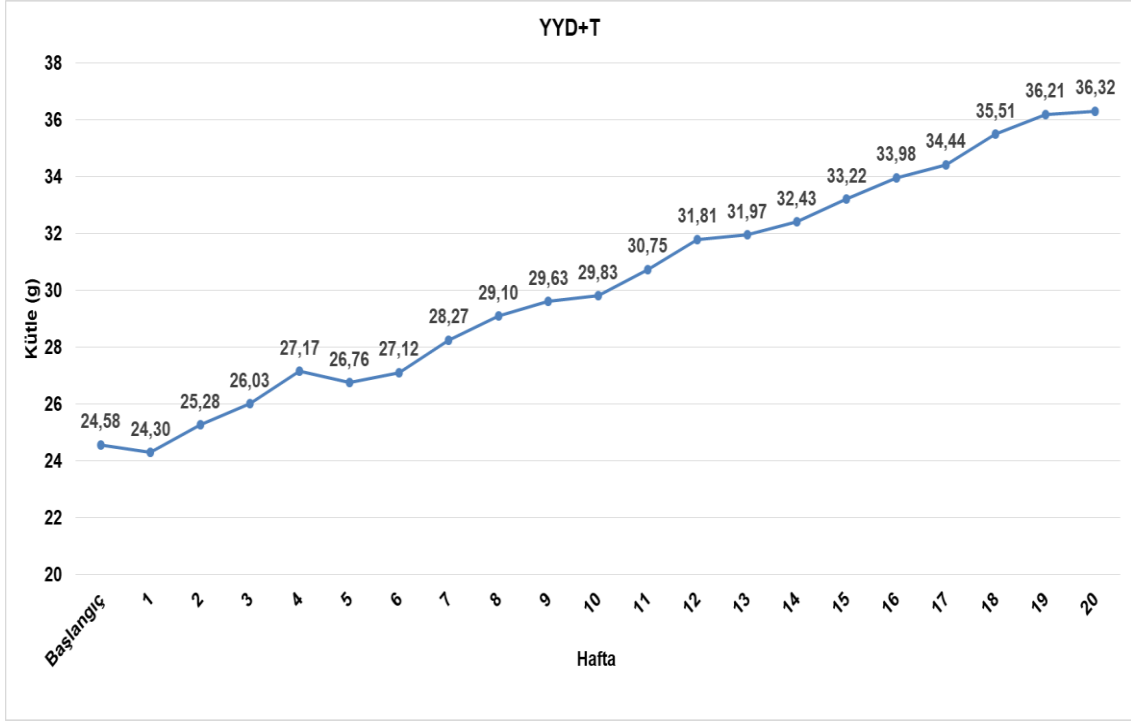
Şekil 5.2 K + T grubundaki farelerin haftalık kütle değişimi

YYD grubundaki farelerin çalışmaya başladığı hafta ve sonlandırıldığı 20. hafta arasındaki haftalık ortalama kütle değişim grafiği Şekil 5.3’de verilmiştir. Çalışmaya 23,43 g fare başı ortalama kütle ile başlanmışken çalışma sonunda farelerin 41,95 g kütleyle ulaştıkları görülmüştür. Farelerin kütlelerinin ortalama yaklaşık 18,52 g (% 79,04) arttığı görülmüştür.



Şekil 5.3 YYD grubundaki farelerin haftalık kütle değişimi

YYD + T grubundaki farelerde kütle artışının YYD grubundaki farelere göre daha az olduğu görülmüştür (Şekil 5.4). Çalışmanın başlangıcında fare başı ortalama kütle 24,58 g iken çalışma sonunda farelerin kütlesi 36,32 g olarak belirlenmiştir. Farelerde ortalama kütle değişiminin 11,74 g (% 47,76) olduğu gözlenmiştir. Bu değişimin YYD ile beslenen gruptaki değişimden (18,52 g) daha az olduğu gözlenmiştir.



Şekil 5.4 YYD + T grubundaki farelerin haftalık kütle değişimi

Çizelge 5.6'da çalışma başında ve çalışma sonunda tüm gruplardaki farelerin ortalama kütleleri verilmiştir. Her grubun çalışma başı ile çalışma sonu arasındaki kütle değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (tüm gruplar $p < 0,001$). K grubundaki farelerin kütlelerinin başlangıç haftası ($22,58 \pm 1,27$ g) ile çalışmanın sonlandırıldığı hafta ($29,01 \pm 2,64$ g) arasında ortalama $6,43 \pm 2,3$ g arttığı görülmüştür ($p < 0,001$). K + T grubunda da çalışma başı ($23,56 \pm 1,11$) ile sonu ($28,03 \pm 1,28$) arasında ortalama kütle artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). YYD ile beslenen farelerde kütle başlangıç haftası ($23,43 \pm 1,16$) ile çalışmanın sonlandırıldığı hafta ($41,95 \pm 7,50$) arasında ortalama $18,52$ g arttığı görülmüştür ($p < 0,001$). Benzer şekilde YYD + T grubundaki farelerin de ortalama kütlelerinin çalışma sonunda ($36,32 \pm 5,14$) çalışma başına ($24,58 \pm 1,63$) göre $11,74 \pm 5,42$ g arttığı ve bu artışın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$).

Çizelge 5.6 Gruplara göre ortalama kütle değişimleri

| Grup | Başlangıç kütle ortalaması (g) | Çalışma sonunda kütle ortalaması (g) | Ortalama kütle değişimi (g) | Ortalama kütle değişimi (%) | <i>p</i> |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| K | 22,58 ± 1,27 | 29,01 ± 2,64 | 6,43 ± 2,3 | 28,47 | < 0,001 |
| K + T | 23,56 ± 1,11 | 28,03 ± 1,28 | 4,47 ± 1,35 | 18,97 | < 0,001 |
| YYD | 23,43 ± 1,16 | 41,95 ± 7,50 | 18,52 ± 7,42 | 79,04 | < 0,001 |
| YYD+T | 24,58 ± 1,63 | 36,32 ± 5,14 | 11,74 ± 5,42 | 47,76 | < 0,001 |

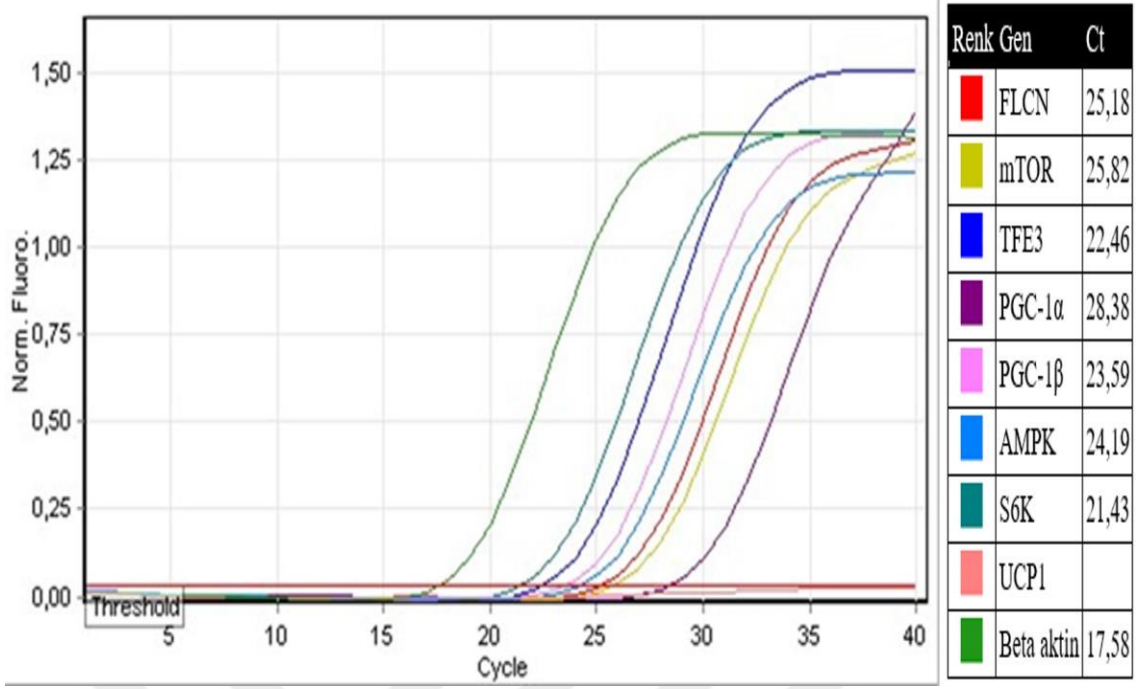
Çizelge 5.7’de 20 haftalık beslenme sonunda başlangıç kütlelerine göre ortalama kütle değişimlerinin gruplar arası karşılaştırması gösterilmiştir. K grubundaki fareler ile K + T grubundaki fareler arasındaki ortalama kütle değişimi farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). K grubu ile YYD grubu karşılaştırıldığında ise iki grubun kütle değişimleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Benzer şekilde YYD ile YYD + T grubu ve K + T ile YYD + T grubu karşılaştırıldığında ortalama kütle değişiminin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Çizelge 5.7 Gruplar arasında ortalama kütle değişiminin karşılaştırılması

| Grup | Ortalama kütle değişimi (g) | <i>p</i> |
|------------------------|-----------------------------|----------------|
| K / K + T | 6,43 / 4,47 | > 0,05 |
| K / YYD | 6,43 / 18,52 | < 0,001 |
| YYD / YYD + T | 18,52 / 11,87 | < 0,05 |
| K + T / YYD + T | 4,47 / 11,87 | < 0,05 |

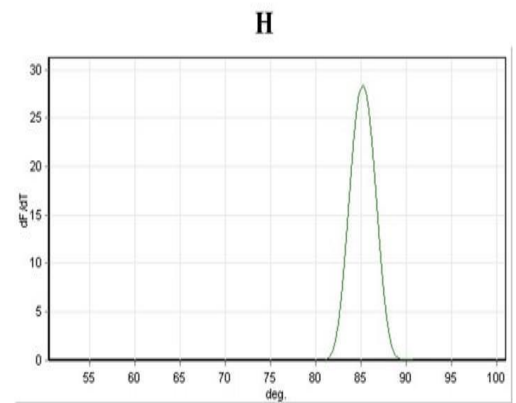
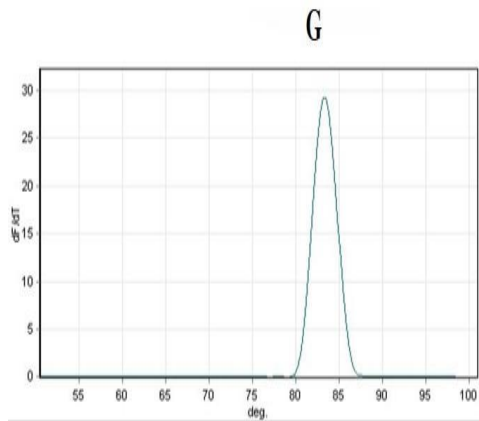
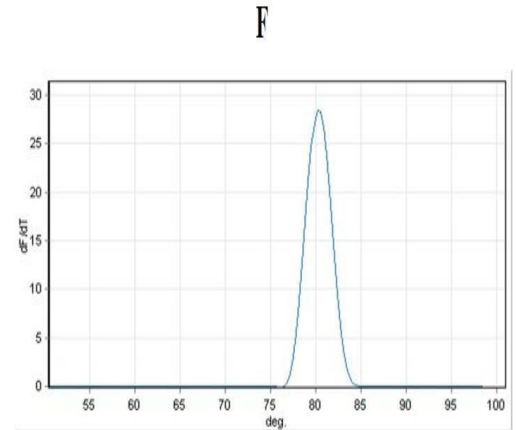
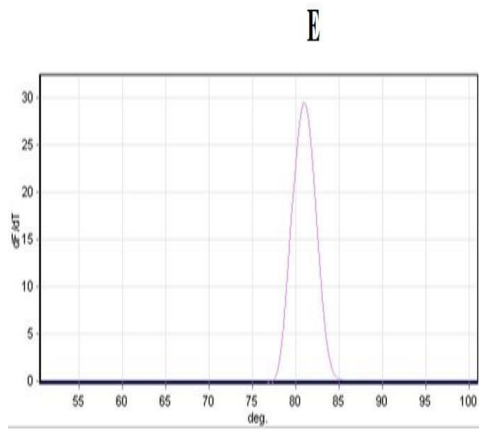
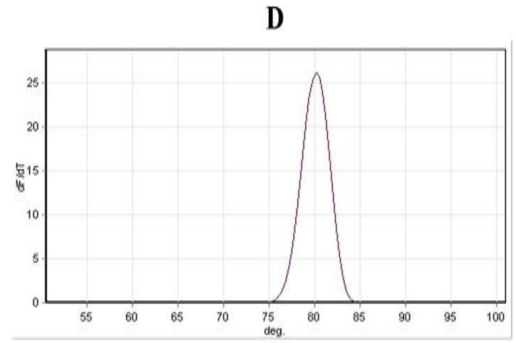
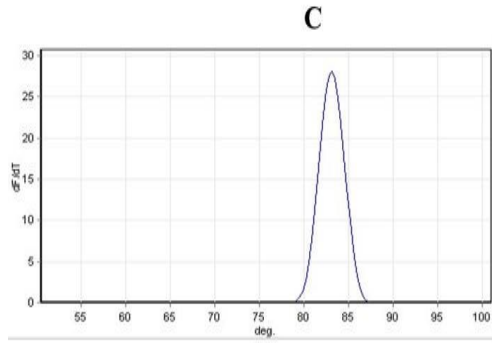
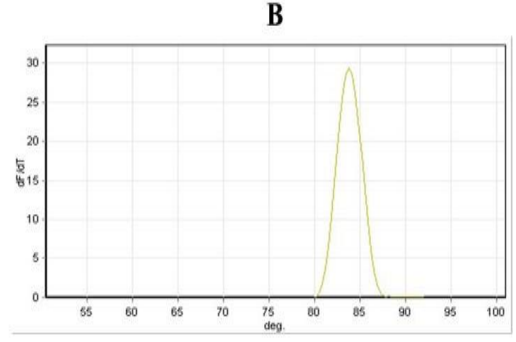
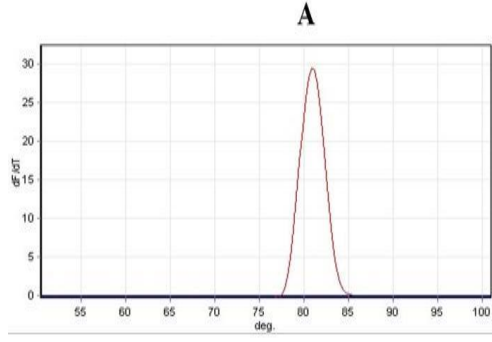
5.3. Genlerin İfade Düzeylerinin Belirlenmesi

BYD’nin bej YD’ye dönüşümü ile ilgili olabileceği bildirilen FLCN, mTOR, TFE3, PGC-1 α , PGC-1 β , AMPK, S6K ve UCP1 genlerinin ifade düzeyleri real-time PCR cihazı ile $2^{-\Delta\Delta C_t}$ metodu kullanılarak rölatif kantitasyon ile belirlendi. Çalışmadaki grupların hiçbirinde UCP1 geninde amplifikasyon gözlenmedi. Elde ettiğimiz gen amplifikasyon eğrilerine ait bir örnek Şekil 5.5’de verilmiştir.



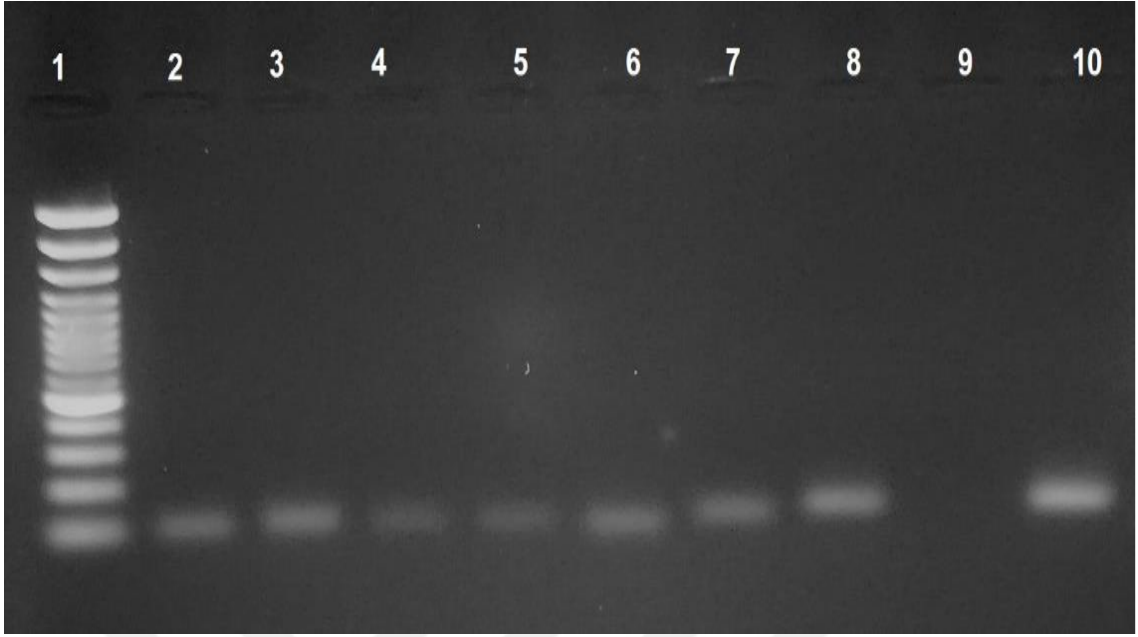
Şekil 5.5 Bir örneğe ait ilgili genlerin amplifikasyon eğrileri ve Ct değerleri

Real-time PCR sonrasında amplifiye edilen PCR ürünlerinin spesifikliğı “*melting curve analysis*” (erime eğrisi analizi) (Şekil 5.6) ve % 2’lik agaroz jel elektroforezi ile teyit edildi (Şekil 5.7). UCP1 dışındaki tüm genlere ait erime eğrisi analizi sonuçları Şekil 5.6’da verilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi her gen için spesifik tek bir ürün elde edilmiştir. Agaroz jel elektroforez sonuçlarından da UCP1 geninin amplifiye olmadığı fakat diğer genlerde tek bir amplifikasyon ürünü oluştuğu görüldü (Bkz. Şekil 5.7, 9 numaralı örnek).



Şekil 5.6 Bir örneğe ait ilgili genlerin erime eğrisi analiz sonuçları

A: FLCN; B: mTOR; C: TFE3; D: PGC-1 α ; E: PGC-1 β ; F: AMPK; G: S6K; H: β -aktin

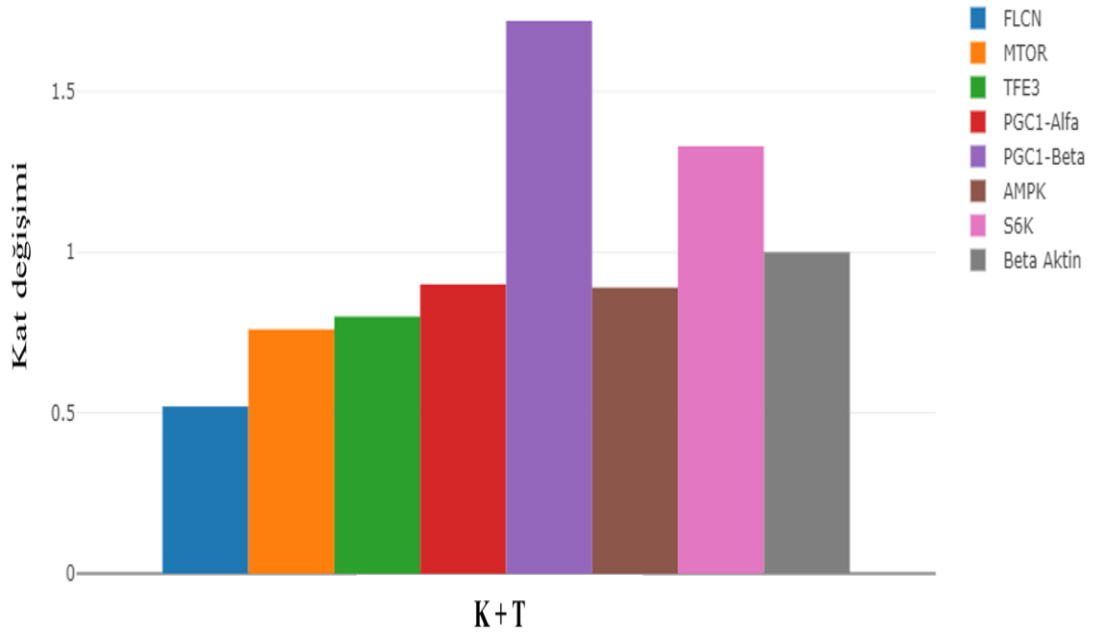


Şekil 5.7 İlgili genlere ait real-time PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü. **1:** Marker (Gene Ruler 100 bç'lik DNA Ladder); **2:** FLCN; **3:** mTOR; **4:** TFE3; **5:** PGC-1 α ; **6:** PGC-1 β ; **7:** AMPK; **8:** S6K; **9:** UCP1; **10:** β -aktin (referans gen).

K grubu ile K + T grubu gen ifade ortalamalarının istatistiksel analizi Çizelge 5.8 ve Şekil 5.8'de verilmiştir. UCP1 geninde ifade saptanmadığından analize dahil edilmemiştir. K+ T grubunda FLCN (-1,92) ve PGC-1 β (1,72) gen ifade düzeyleri K grubuna göre yüksek düzeyde farklı bulunmasına karşın bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Diğer genlerde de iki grup arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Çizelge 5.8 K grubu ile K + T grubu gen ifade düzey ortalamalarının analizi

| Gen adı | Ortalama Ct değeri | | Ortalama ΔC_t | | Kat değişimi $2^{(-\Delta\Delta C_t)}$ | <i>p</i> | Kat regülasyonu K + T / K |
|---------------------------------|--------------------|-------|-----------------------|-------|---|----------|------------------------------|
| | K+ T | K | K + T | K | | | |
| FLCN | 22,76 | 20,97 | 7,70 | 6,76 | 0,52 | 0,18 | -1,92 |
| mTOR | 22,6 | 21,35 | 7,54 | 7,14 | 0,76 | 0,50 | -1,32 |
| TFE3 | 20,92 | 19,75 | 5,86 | 5,55 | 0,80 | 0,39 | -1,24 |
| PGC-1α | 27,1 | 26,1 | 12,04 | 11,89 | 0,9 | 0,82 | -1,11 |
| PGC-1β | 22,25 | 22,18 | 7,19 | 7,97 | 1,72 | 0,18 | 1,72 |
| AMPK | 22,94 | 21,93 | 7,88 | 7,72 | 0,89 | 0,54 | -1,12 |
| S6K | 20,16 | 19,72 | 5,10 | 5,51 | 1,33 | 0,78 | 1,33 |

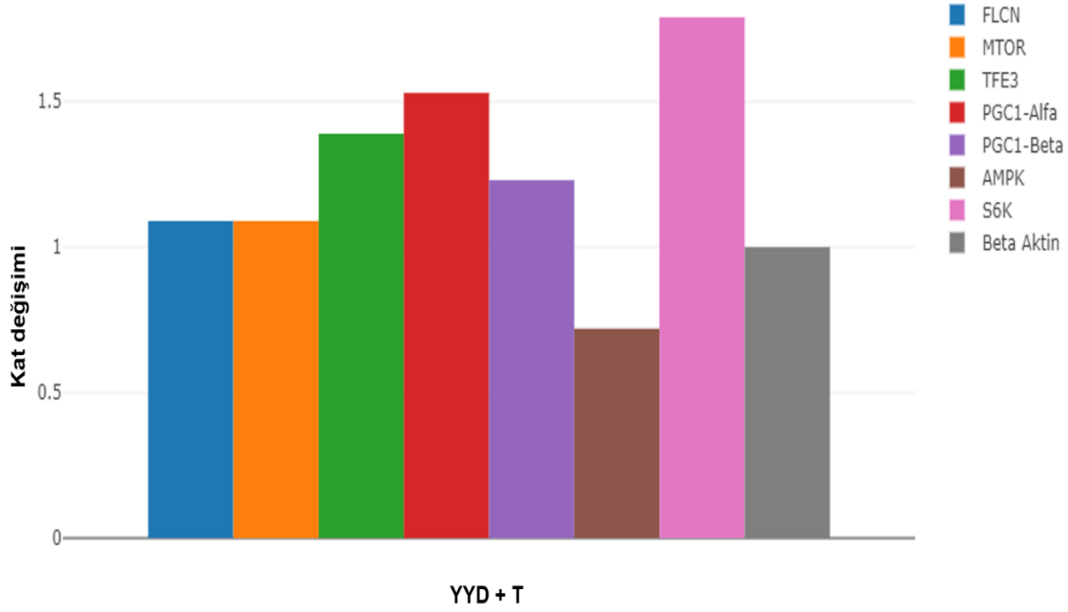


Şekil 5.8 K grubuna göre K + T grubu gen ifade düzeyi ortalamaları

Çizelge 5.9 ve Şekil 5.9’da YYD grubu ile YYD + T grubundaki gen ifadelerinin istatistiksel analizi sunulmuştur. UCP1 geninde ifade saptanmadığından analize dahil edilmemiştir. YYD + T grubunda PGC-1 α (1,53) ve S6K (1,79) gen ifade düzeyleri YYD grubuna göre yüksek düzeyde farklı bulunmuş olmasına karşın bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Diğer genlerde de iki grup arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Çizelge 5.9 YYD grubu ile YYD + T grubu gen ifade düzey ortalamalarının analizi

| Gen | Ortalama Ct değeri | | Ortalama ΔC_t | | Kat değişimi $2^{(-\Delta\Delta C_t)}$ | <i>p</i> | Kat regülasyonu |
|---------------------------------|--------------------|-------|-----------------------|-------|---|----------|-----------------|
| | YYD + T | YYD | YYD + T | YYD | | | |
| FLCN | 22,25 | 21,33 | 7,81 | 7,93 | 1,09 | 0,47 | 1,09 |
| mTOR | 22,06 | 20,75 | 7,62 | 7,75 | 1,09 | 0,46 | 1,09 |
| TFE3 | 20,39 | 19,83 | 5,95 | 6,43 | 1,39 | 0,12 | 1,39 |
| PGC-1α | 28,4 | 27,97 | 13,96 | 14,57 | 1,53 | 0,47 | 1,53 |
| PGC-1β | 23,21 | 27,97 | 8,77 | 9,06 | 1,23 | 0,49 | 1,23 |
| AMPK | 23,61 | 21,09 | 9,17 | 8,69 | 0,72 | 0,22 | -1,39 |
| S6K | 20,03 | 19,84 | 5,59 | 6,44 | 1,79 | 0,12 | 1,79 |



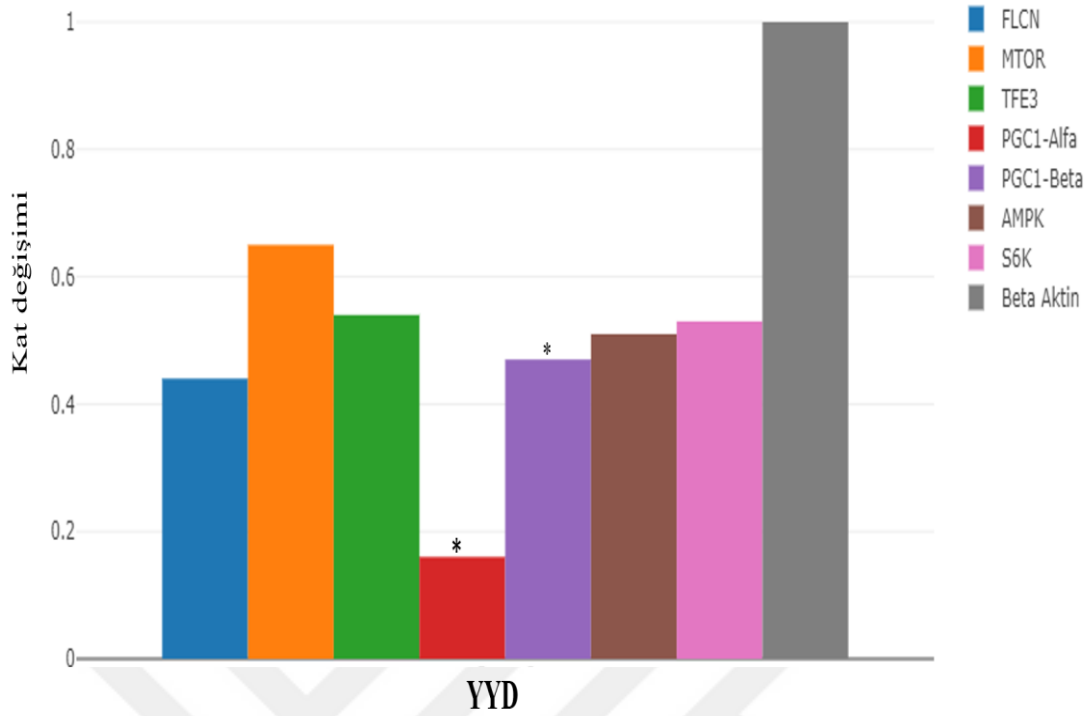
Şekil 5.9 YYD grubuna göre YYD + T grubu gen ifade düzeyi ortalamaları

YYD ile K grupları gen ifade düzeyi ortalamaları Çizelge 5.10 ve Şekil 5.10'da verilmiştir. YYD ile beslenen farelerde PGC-1 α geninde K grubuna göre 6,42 kat ($p = 0.012$), PGC-1 β geninde ise 2,16 kat ($p = 0.049$) ifade azalması saptanmıştır. FLCN gen ifadesi 2,26 kat azalmış olmasına karşın bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamıştır ($p = 0.12$). Benzer şekilde YYD grubundaki mTOR, TFE3, AMPK ve S6K genlerinin ifadelerinin K grubuna göre çok düşük olduğu görülmüştür. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık sınırına çok yakın olsa da p değerleri 0,05'den büyük saptanmıştır.

Çizelge 5.10 YYD grubu ile K grubu gen ifade düzeyi ortalamalarının analizi

| Gen adı | Ortalama Ct değeri | | Ortalama ΔC_t | | Kat değışimi $2^{(-\Delta\Delta C_t)}$ | p | Kat regülasyonu |
|----------------|--------------------|-------|-----------------------|-------|---|---------------|-----------------|
| | YYD | K | YYD | K | | | |
| FLCN | 21,33 | 20,97 | 7,93 | 6,76 | 0,44 | 0,12 | -2,26 |
| mTOR | 20,75 | 21,35 | 7,75 | 7,14 | 0,65 | 0,15 | -1,53 |
| TFE3 | 19,83 | 19,75 | 6,43 | 5,55 | 0,54 | 0,13 | -1,84 |
| PGC-1 α | 27,97 | 26,1 | 14,57 | 11,89 | 0,16 | 0,012* | -6,42 |
| PGC-1 β | 27,97 | 22,18 | 9,06 | 7,97 | 0,46 | 0,049* | -2,16 |
| AMPK | 21,09 | 21,93 | 8,69 | 7,72 | 0,51 | 0,21 | -1,96 |
| S6K | 19,84 | 19,72 | 6,44 | 5,51 | 0,53 | 0,13 | -1,90 |

* $p < 0.05$



Şekil 5.10 K grubuna göre YYD grubu gen ifade düzeyi ortalamaları
*PGC-1 α geninde 6.42 kat ($p = 0.012$), PGC-1 β geninde ise 2.16 kat ($p = 0.049$) ifade azalması.

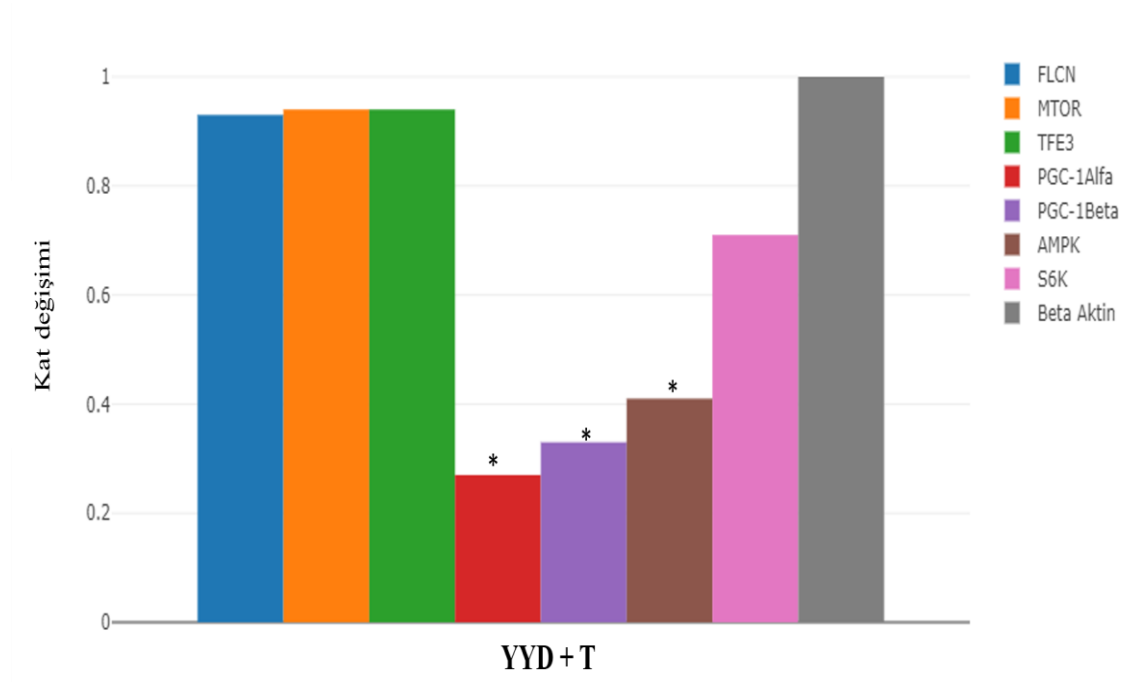
K + T grubu ile YYD + T grubundaki gen ifade düzeyi ortalamalarının istatistiksel analizi Çizelge 5.11 ve Şekil 5.11’de verilmiştir. YYD ile beslenen grupta K grubuna göre PGC-1 α , PGC-1 β ve AMPK genlerinin ifadesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.

Çizelge 5.11 K + T grubu ile YYD + T grubu gen ifade düzeyi ortalamalarının analizi

| Gen adı | Ortalama Ct değeri | | Ortalama ΔC_t | | Kat değişimi $2^{(-\Delta\Delta C_t)}$ | p | Kat regülasyonu |
|---------------------------------|--------------------|-------|-----------------------|-------|--|---------------|-----------------|
| | YYD + T | K+ T | YYD + T | K + T | | | |
| FLCN | 22,25 | 22,76 | 7,81 | 7,70 | 0,93 | 0,72 | -1,08 |
| mTOR | 22,06 | 22,6 | 7,62 | 7,54 | 0,94 | 0,71 | -1,06 |
| TFE3 | 20,39 | 20,92 | 5,95 | 5,86 | 0,94 | 0,98 | -1,07 |
| PGC-1α | 28,4 | 27,1 | 13,96 | 12,04 | 0,27 | 0,046* | -3,77 |
| PGC-1β | 23,21 | 22,25 | 8,77 | 7,19 | 0,33 | 0,024* | -2,99 |
| AMPK | 23,61 | 22,94 | 9,17 | 7,88 | 0,41 | 0,037* | -2,44 |
| S6K | 20,03 | 20,16 | 5,59 | 5,10 | 0,71 | 0,43 | -1,41 |

* $p < 0.05$

YYD + T grubunda K + T grubuna göre gen ifadelerinin PGC-1 α geninde 3,77 kat (p = 0.046), PGC-1 β geninde 2,99 kat (p = 0.024), AMPK geninde ise 2.44 kat (p = 0.037) azaldığı saptanmıştır.



Şekil 5.11 K + T grubuna göre YYD + T grubu gen ifade düzeyi ortalamaları
*PGC-1 α geninde 3,77 kat (p = 0.046), PGC-1 β geninde 2,99 kat (p = 0.024) ve AMPK geninde 2.44 kat (p = 0.037) ifade azalması.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hareketsiz bir yaşam ve yüksek kalorili beslenme, gelişmiş ülkelerde obezite prevalansında hızlı bir artışa neden olmaktadır. Bu durum, özellikle tip 2 diyabet, kalp hastalığı, insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve birçok kanser türü dahil olmak üzere çok sayıda obezite ile ilişkili hastalıkları artırması nedeniyle endişe vericidir (Bastien ve ark., 2014; WHO Technical report 894, 2000). Sonuç olarak, toplumdaki kronik hastalıklara sahip bireylerin artması, sağlık harcamalarının aşırı yükselmesi ve ileriki nesillerin önceki nesillere göre daha kısa ömre sahip olacağı öngörülmüştür. Bu nedenle, yeni kilo verme stratejilerine acil ihtiyaç bulunmaktadır (Cai ve ark., 2010; Hammond ve Levine, 2010).

Günümüzde, obezite için farmakolojik tedavi çok kısıtlıdır ve birçok ilaç çoğu zaman ciddi yan etkiler nedeniyle geri çekilmektedir. Temel olarak, obezite tedavisindeki mekanizmalara yaklaşım iki seçeneğe odaklanır: 1) merkezi etki, yani besin alımını azaltma 2) çevresel etki, örneğin lipid emiliminin inhibe edilmesi (Tseng ve ark., 2010). Bununla birlikte, obezitede yağ doku inflamasyonlu ve işlevi bozulmuş olduğundan doğrudan etkili olan onaylanmış bir ilaç yoktur. Aynı zamanda endokrin bir organ olarak işlevi bozulmuş yağ doku, diğer organları etkileyen ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili anormalliklerinin gelişmesine katkıda bulunan birkaç molekülü salgılar (Vargas-Castillo ve ark., 2017).

Obezite ile mücadelede enerji harcanmasını hedef alanın cezbedici bir yaklaşım olduğuna inanılmaktadır. Termojenez, enerjiyi ısı şeklinde dağıtarak metabolik homeostazı geliştirir. Bu işlem, kahverengi ve bej adipositler dahil termojenik adipositlere özgü olan ve bu hücreler için fonksiyonel bir belirteç görevi gören UCP1'in aktivasyonu ile gerçekleştirilir. KYD'de termojenik kapasitenin teşvik edilmesi veya BYD'de KYD benzeri özellikler elde edilmesi, obezitenin ve komplikasyonlarının tedavisi için terapötik bir strateji olabilir (Bartelt ve Heeren, 2014; Yoneshiro ve ark., 2013). BYD kahverengileşmesi, plazmadan glukoz alımında ve lipidlerin alınmasında etkilidir. Bu yüzden BYD kahverengileşmesini aktive eden yeni moleküllerin bulunmasının obezite ve diyabete karşı mücadelede katkı sağlaması beklenmektedir (Mössenböck ve ark., 2014; Yoneshiro ve ark., 2013). Termojenik adipositler plazmadan SYA'ları alıp oksidasyon için kullanarak dislipideminin iyileştirilmesini sağlarlar. Her ne kadar kahverengileştirme sürecini indüklemek obezite ve ilişkili bozuklukların tedavisinde çok cazip bir yaklaşım olsa da, bu ajanların insanlarda kahverengileştirme

cevabını sürdürüp sürdüremediğini ve bunun yanı sıra uzun vadeli potansiyel yan etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Vargas-Castillo ve ark., 2017).

Taurin insan vücudunda bol bulunan bir amino asittir. Taurin, vücutta çeşitli fizyolojik roller oynar ve çoğunlukla obezite ile ilişkili olan dislipidemi, insülin direnci ve hiperglisemi gibi metabolik işlev bozukluklarını azaltmak için faydalı bir molekül olarak araştırılmıştır (Lambert ve ark., 2015; Kim ve ark., 2012). Bu nedenle, taurinin anti-obezite etkisi, birçok araştırmacı tarafından, küresel obezite çağında kilo vermek için potansiyel olarak güvenli bir ajan olarak büyük ilgi görmüştür (Murakami, 2017). Obez insanların vücudunda daha düşük miktarda taurin bulunduğu bildirilmiştir (Rosa ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarla taurin takviyesinin yağ doku üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bu etkileri; BYD depolanmasının azaltılması (Tsuboyama-Kasaoka ve ark., 2006; Nardelli ve ark., 2011; Batista ve ark., 2013; Bonfleur ve ark., 2015; Cao ve ark., 2016; Caetano ve ark., 2017; Branco ve ark., 2017; Leao ve ark., 2019), KYD'nin artırılması (Cao ve ark., 2016), PKA aktivitesinin ve β -adrenerjiklerle indüklenen lipolizin artırılması (Pina-Zentella ve ark., 2012), PGC-1 α (Tsuboyama-Kasaoka ve ark., 2006; Cao ve ark., 2016) ve UCP1 ifadesinin artırılması (Guo ve ark., 2019), proinflamatuvar moleküllerin azaltılması ve anti-inflamatuvar moleküllerin artırılması (Caetano ve ark., 2017; Murakami, 2017) olarak sıralayabiliriz. Özellikle hayvan çalışmaları, taurinin YYD ile beslenen farelerde obeziteyi etkili bir şekilde azalttığını veya geciktirdiğini göstermiştir (Lin ve ark., 2013; Batista ve ark., 2013). Bu gözlemler, vücuttaki taurin eksikliğinin dolaylı olarak obezite ve dislipidemi gibi metabolik işlev bozukluklarına neden olabileceğini ve taurinin çok önemli etkileri olan faydalı bir amino asit olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, taurinin metabolik disfonksiyonu inhibe ettiği moleküler mekanizmayı açıklığa kavuşturmak daha da önemlidir.

Çalışmamızın öncelikli amacı bizim deney koşullarımızda YYD ile beslenmede taurin takviyesinin vücut kütlelerini azaltma üzerine bir etkisi olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaca uygun olarak hem YYD hem de YYD + T grubu 20 hafta boyunca beslendi. YYD + T grubunun ortalama kütlelerinin $36,32 \pm 5,14$ g olduğu, YYD grubundaki farelerin ortalama kütlelerinin ise $41,95 \pm 7,50$ g olduğu görüldü. Bu kütle artışlarının yem tüketimi ile ilgili olup olmadığı analiz edildiğinde YYD ve YYD + T gruplarının yem tüketim miktarlarının benzer olduğu görüldü. Yem tüketimleri benzer olmasına karşın, taurin verilen grupta YYD grubuna oranla kütle artışının daha az olduğu

gözlendi. (Bkz. Şekil 5.3, Şekil 5.4, Çizelge 5.6, Çizelge 5.7). Taurin ile beslenen gruplarda yem tüketimi açısından farklılık olmamasına rağmen, taurin içeren gruplarda taurin içermeyen gruplara göre su tüketimi fazlaydı (Bkz. Çizelge 5.2, Çizelge 5.3). Taurin takviyesinin böbrek boşaltım fonksiyonunu artırdığına işaret eden birçok çalışma vardır. Vücutta taurin homeostazını sağlamak için, renal taurin taşıyıcı ko-transporter (Na^+ - Cl^- taurin ko-transporter) çok sıkı bir şekilde düzenlenir (Mozaffari ve Schaffer, 2002). Diyetle aşırı taurin alındığında, renal taurin taşıyıcı ko-transporter ifadesi azalır ve idrarda fazla miktarda taurinin bulunmasına neden olur. Renal ko-transporter aktivitesi azaldığında tübül hücrelerine daha az taurin alındığından, bunu tübül hücrelerine daha az sodyum taşınması takip eder (Mozaffari ve Schaffer, 2002). Bu nedenle, taurin takviyesinin, natriürez ve diürezini artırarak taurinüriye yol açması olasıdır. Çalışmamızdaki taurin takviyesi yapılan gruplarda aşırı taurin tüketimine bağlı olarak diürezin artmış olabileceği, artmış diürezin de taurin takviyesi alan gruplarda su tüketimini artırdığı düşünülebilir.

Vücuttaki taurin miktarı ile obezite arasında zıt bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar obez insanlarda ve hayvanlarda plazma taurin seviyelerinin azaldığını tespit ederek obezitenin taurin eksikliği ile ilişkili bir durum olduğunu vurgulamışlardır (Rosa ve ark., 2014; Tsuboyama-Kasaoka ve ark., 2006). Obez fare ve sıçanlarda taurin miktarının ve *de novo* taurin sentezinden sorumlu SDO ve SSD gen ifade düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (Tsuboyama-Kasaoka ve ark., 2006; Ueki ve Stipanuk 2009). YYD ile beslenen farelerde plazma SDO ve taurin seviyelerinin BYD'de azalmasına karşın KYD'de azalmadığı görülmüştür. Bu durum, BYD'de bulunan SDO'nun plazma taurin seviyelerini düzenlediğini, adiposit büyüklüğü arttıkça taurin sentezinin azaldığını göstermiştir (Tsuboyama-Kasaoka ve ark., 2006). Adipositler, adiponektin gibi çeşitli moleküller salgırlar. Obez hastalarda ve sıçanlarda adiponektin düzeyleri düşmektedir. Taurin takviyesi ile YYD ile beslenen sıçanlarda plazma adiponektin düzeyinin arttığı, ayrıca, plazma taurin düzeyi ile total kolesterol düzeyi arasında negatif, plazma adiponektin düzeyi arasında ise pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. (You ve ark., 2013). Taurinin adiponektin düzeyini artırarak obeziteyi azaltabileceği ve insülin duyarlılığını artırabileceği düşünülmektedir (Rosa ve ark., 2014). Taurinin YYD ile indüklenen obeziteyi azaltması, doza bağlı bir şekilde yağ depolarını ve plazma insülin seviyelerini düşürmesi ile ilişkilendirilmiştir (Wen ve ark., 2019). Taurinin PKA katalitik aktivitesini uyararak adipositlerdeki lipolizi artırdığı öne sürülmüştür (Pina-Zentella ve

ark., 2012). Taurinin, doza bağı bir şekilde insan preadipositlerinin adipositlere farklılaşmasını inhibe ettiği gözlenmiştir (Kim ve ark., 2013; Kim ve ark., 2019). Makrofajlar tarafından üretilen taurin kloramin, preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını engeller. Taurin kloraminin “signal transducer and activator of transcription-3” (stat-3) sinyal yolağını inhibe ederek, adipokinlerin ifadesini düzenlediği, böylelikle obezite ile ilişkili hastalıklar için faydalı bir ajan olarak kullanılabilirliği önerilmiştir (Kim ve ark., 2013).

Obezite ve obezite ile ilişkili metabolik araştırmalar için uygun bir hayvan modelinin kullanılması, ilgili fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için büyük önem taşımaktadır. Leptin geninde (*ob/ob*) ve leptin reseptörü geninde mutasyon taşıyan (*db/db*) gibi monogenik olarak bilinen transgenik fare modelleri obezite çalışmalarında en sık kullanılan hayvan modelleridir (Matyskova ve ark., 2008). Ancak, monogenik hayvan modelleri insanlardaki obeziteyi taklit edecek özellikte değildir. Çünkü insanlarda tek gen eksikliğine bağı görülen obezite tüm obezite olgularının sadece çok az bir kısmını temsil etmektedir. Farelerde YYD ile oluşturulan obezite modeli gen düzeyinde oluşturulan obezite modellerine göre geç oluşturulan bir obezite modeli olmakla birlikte sedanter yaşam, hazır gıdanın kolaylıkla bulunabilmesi ve yüksek oranda enerji içeren diyet tüketimine bağı şekillenen insan obezitesini taklit edebilecek en uygun model olarak değerlendirilmektedir. Deney hayvanının türü ve ırkının yanında, kullanılan diyetteki yağ oranı ve besleme süresi bu obezite modelinde gerekli vücut kütlesi artışının sağlanabilmesi için önemli olmaktadır (Tschöp ve Heiman, 2001; Hariri ve Thibault, 2010). Yapılan çalışmalar, YYD ile oluşturulan obezite modeli için C57BL/6 ırkının uygun bir fare ırkı olduğunu göstermektedir (Chu ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda da C57BL/6 fare ırkı kullanılmıştır. Çalışmamızda 20 haftalık YYD ile beslenme sonucunda hem YYD ile beslenen grupta hem de YYD + T ile beslenen grupta 1. haftadan itibaren belirgin bir şekilde vücut kütlelerinde artış görülmüştür. Deney sonunda deney başlangıcına göre vücut kütlelerinin YYD ile beslenen grupta yaklaşık % 79, YYD + T ile beslenen grupta ise yaklaşık % 48 artmış olduğu görülmüştür. Ayrıca bu artışlar sırasıyla K ve K + T grupları ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Bkz. Çizelge 5.6). Sonuç olarak C57BL/6 fare ırkının YYD ile indüklenen obezite çalışmaları için uygun bir fare ırkı olduğu bizim çalışmamızda da gözlenmiştir.

Taurin ile uzun süreli tedavi obez fare modellerinde anti-obezite, anti-hiperglisemik ve anti-aterosklerotik etkiler gibi faydalı etkiler göstermiştir (Borck ve

ark., 2018; Murakami ve ark., 2000). Monosodyum glutamat (MSG) ile indüklenen obez sıçanlarda, 70 gün boyunca içme suyunda % 2,5 oranında taurin takviyesinin BYD'de yağ birikimini azalttığı, plazma ve karaciğer lipid seviyelerini düşürdüğü görülmüştür (Nardelli ve ark., 2011). Hafif obez farelerde taurin takviyesi ile adipogenezle ilişkili genlerin ifadesinin BYD'de azaldığı KYD'de ise değişmediği görülmüştür. Uzun süreli taurin takviyesinin muhtemelen BYD'de adipogenezini inhibe ederek kilo kaybına neden olduğu öne sürülmüştür (Kim ve ark., 2019). Genetik olarak obez/hiperglisemik (*ob/ob*) farelere süttten kesilmelerini takiben 90 günlük oluncaya kadar içme suyunda % 5 taurin verilmiş, glukoz homeostazının düzeldiği, obezitenin ise etkilenmediği görülmüştür (Santos-Silva ve ark., 2015). On dört hafta boyunca YYD ile beslenen C57BL/6J farelerde, % 5 taurin takviyesi ile vücut kütle artışının ve BYD miktarının azaldığı gözlenmiştir. Taurinin bu etkileri, YD'de inflamasyonun iyileştirilmesi, makrofaj infiltrasyonunun baskılanması ve proinflamatuvar adipokin üretiminin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (Lin ve ark., 2013). Taurinin anti-obezite etkileri ayrıca genetik olarak obez farelerde de gösterilmiştir. Genetik olarak obez/hiperglisemik KK farelerde yirmi haftalık taurin takviyesinin (içme suyunda % 0,5 ve % 1), kontrol KK farelerine kıyasla vücut kütle artışını ve abdominal yağ depolarını azalttığı gösterilmiştir (Fujihira ve ark., 1970). Bizim çalışmamızla da uyumlu olarak yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçlarından da görüleceği gibi taurinin anti-obezite etkili bir amino asit olduğu ile ilgili kanıtların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Fakat bu etkinin hangi mekanizma üzerinden gerçekleştiğinin detayları üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Bu alandaki çalışmalar birbirine benzer ya da farklı mekanizmalar önerebilmektedir.

Çalışmamızın bir diğer amacı da taurin takviyesinin BYD kahverengileşme programını indüklemeye üzerine etkisi olup olmadığının ve bu etkinin muhtemel yollarının incelenmesidir. Bu amaca uygun olarak her bir gruptaki farelerden alınan eBYD'de AMPK, mTOR, S6K, PGC-1 α , FLCN, TFE3, PGC-1 β ve UCP1 genlerinin ifade düzeyleri belirlendi. Çalışılan bu genler BYD'nin kahverengileşme yollarında rol aldığı bildirilen genlerdir. Birçok çalışma BYD'nin kahverengileşmesinin AMPK/mTORC1/S6K/PGC-1 α genlerinin kodladığı proteinler üzerinden gerçekleştiğini bildirmiştir. 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, bu yolak dışında BYD kahverengileşmesinin alternatif bir yolak üzerinden de gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Söz konusu çalışmaya göre de, FLCN, mTORC1, TFE3 ve PGC-1 β genleri tarafından kodlanan proteinlerin etkileşimlerinin kahverengileşmeyi gerçekleştirebileceğinden söz

edilmektedir (Wada ve ark., 2016). Biz de bu çalışmada hem taurinin kahverengileşme üzerindeki etkisini hem de bu etkiyi hangi yolak üzerinden gerçekleştirdiğini belirlemek amacıyla her iki yolakta etkili olan genlerin ifade düzeylerini belirledik.

BYD'nin bej YD'ye dönüşümünde fonksiyonu olabileceği bildirilen genlerin ifade düzeylerinin incelendiği bu çalışmada ne K ve K + T ne de YYD ve YYD + T grupları karşılaştırıldığında çalıştığımız genlerin ifade düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bizim deney koşullarımızda taurinin bu genlerin ifadesi üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığı görülmüştür. Ekim 2019'da yayınlanan bir çalışmada Guo ve ark., (2019) + 4 °C'de YYD ile beslemiş olduğu C57BL/6 farelere, besleme süresinin (14 hafta) son 5 haftasından itibaren intraperitoneal olarak taurin (günlük fare başı 150 mg/kg) vermişlerdir. Beş haftalık taurin takviyesinin fareleri kütle artışına karşı koruduğunu gözlemlemişlerdir. Taurin takviyesi ile en fazla iBYD'de olmak üzere KYD, iBYD ve eBYD'de UCP1 ve PGC-1 α gen ifadelerinin indüklendiği görülmüştür. Sonuç olarak araştırmacılar taurinin anti-obezeite özelliği olduğunu ve özellikle iBYD'de BYD kahverengileşmesini indüklediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda en önemli kahverengileşme belirteci olan UCP1 geninin mRNA düzeyi hiçbir grupta saptanabilir düzeyde olmadığından analiz edilemedi. Bu durum tüm gruplarda BYD kahverengileşmesinin ya hiç gerçekleşmediğini ya da saptanamayacak kadar minimum düzeyde olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da BYD'de UCP1 gen ifadesinin saptanmadığı bildirilmiştir (García-Ruiz ve ark., 2015; Castrejón-Tellez ve ark., 2016). Çeşitli çalışmalar eBYD'nin iBYD ile karşılaştırıldığında kahverengileşmeyi uyaran ajanlara karşı daha az duyarlı olduğunu göstermiştir (Wang ve ark., 2015; Seale ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2014; Guo ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da eBYD'de UCP1 gen ifadesinin saptanamamasının nedeni buna bağlı olabilir. Guo ve ark.'nın (2019) hem iBYD hem de eBYD'de taurinin BYD kahverengileşmesini uyardığını bildirdikleri çalışmalarında araştırma boyunca fareleri + 4 °C sıcaklıkta tutmuşlardır. Onların çalışmasında + 4 °C'de besleme ile soğukla indüklenen (adaptif) termojenezin indüklenmiş olması olasıdır. Çünkü soğuğa maruziyetin UCP1 gen ifadesinin en önemli uyarıcı olduğu bilinmektedir (Chouchani ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda fareler yaklaşık oda sıcaklığında beslendi (22 \pm 2 °C). UCP1 gen ifadesini hiçbir grupta saptayamamış olmamızın nedeni farelerin beslendiği ortam sıcaklığı olabilir. Ayrıca Guo ve ark.'nın (2019) çalışmaları ve bizim çalışmamız farelere taurinin uygulanma şekli itibarıyla de birbirinden ayrılmaktadır. Onlar taurini

intraperitoneal olarak uygulamışken biz içme suyu içinde çözülmüş olarak verdik. Dolayısıyla onların çalışmasında taurin doğrudan dokuya ulaştığı halde bizim çalışmamızda gastrointestinal sistemden emilerek kan yoluyla ulaştığından taurinin emilimi ile ilgili faktörler maddenin dokuya ulaşan miktarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında YYD grubundaki PGC-1 α mRNA düzeyinin kontrol grubuna göre 6,42 kat ($p = 0,012$) azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde PGC-1 β mRNA düzeyinde ise 2,16 kat ($p = 0,049$) azalma olduğu görülmüştür. Diğer genlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır (Bkz. Çizelge 5.10). YYD + T grubunda da K + T grubuna göre PGC-1 α , PGC-1 β ve AMPK genlerinin ifadesinin anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. PGC-1 α geninde 3,77 kat ($p = 0,046$), PGC-1 β geninde 2,99 kat ($p = 0,024$), AMPK geninde ise 2.44 kat ($p = 0,037$) azalmış ifade saptanmıştır (Bkz. Çizelge 5.10). Daha önce yapılan çalışmalarda YYD ile beslenen hayvanlarda kontrol yemle beslenen hayvanlara göre PGC-1 α ve AMPK ifadesinin azaldığı bildirilmiştir (Barroso ve ark., 2018; Lindholm ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da yüksek yağlı beslenmenin yağ dokuda PGC-1 α , PGC-1 β ve AMPK ifadelerini azalttığı ve taurin takviyesinin bu genlerin ifadesi üzerinde bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Aşırı beslenme ve obezitenin azalmış PGC-1 α ifadesi üzerinden mitokondriyal ve metabolik genlerin ifadesini azaltarak oksidatif fosforilasyon ve lipid oksidasyon hızını düşürdüğü, böylelikle insülin direnci ve tip 2 diyabete neden olduğu düşünülmektedir (Liang ve Ward, 2006; Patti ve ark., 2003).

Et tüketiminin artmasına bağlı olarak alınan yağ miktarındaki artışın obezite ve tip 2 diyabetin nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Et temelli bir beslenme yerine deniz ürünleri ile beslenmenin obezite ve diyabet riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Ete göre deniz ürünlerinde bol miktarda bulunan taurin, obezite ve diyabeti önlemede faydalı olabilecek bir amino asittir (Nkondjock ve Receveur, 2003). Taurin içeriği yüksek deniz ürünleriyle beslenmenin obezite, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıklara yakalanma riskini azaltması beklenmektedir (Yamori ve ark., 2009; Sagara ve ark., 2015). Örneğin, Norveçte yapılan bir çalışmada, yüksek taurin içeriğine sahip olan ringa balığı veya somon balığı proteinlerinin hidrolizatlarından elde edilen besinlerin obez Zucker sıçanlarda büyümeyi, lipid metabolizmasını, tokluk kan glukoz regülasyonunu ve serum ve adipoz dokulardaki yağ asidi içeriğini etkilediği görülmüştür (Drotningvik ve ark., 2016). Japonya'da yenilebilir bir deniz ürünü olan, yüksek taurin içeriğine sahip, pudra haline getirilmiş deniz tarağının sıçanlarda vücut yağ

kütlesini azalttığı, ayrıca hem BYD'deki lipolizi hem de UCP1 proteininin ifadesini artırdığı görülmüştür (Liu ve ark., 2006). Balık yağı ve taurin kombinasyonunu tüketmenin, tip 2 diyabetik/obez KK-A(y) farelerde yağ birikimini azalttığı, kan glukoz seviyelerini düşürdüğü ve kas dokunun plazma membranında GLUT-4 yoğunluğunu artırdığı görülmüştür (Mikami ve ark., 2012).

Günümüzde, kahverengileştirme aktivatörleri olarak kullanılacak diyetsel biyoaktif bileşikler bulunmaktadır. Bununla birlikte, yakın gelecekte, termojenik programı hedefleyen ve aktive edebilen spesifik moleküllerin tasarımı, obezite tedavisi için yeni nesil bir farmakolojik tedavi stratejisi olabilir. Ancak yine de, insanlarda bu faydalı etkilerin çok az olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, gelecekteki kahverengileştirme ajanlarının obez insanlarda terapötik amaçlı kullanılabilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Vargas-Castillo ve ark., 2017).

Sonuç olarak, çalışmamızda taurin takviyesinin vücut kütlesini azaltma üzerine önemli etkileri olduğu görülmüştür. Bu yüzden taurinin anti-obezite özelliği gösteren bir amino asit olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda taurinin BYD kahverengileşmesi üzerinde bir etkisi saptanmamıştır. Taurinin BYD kahverengileşmesi üzerine olan etkilerini değerlendirebilmek için farklı deney koşullarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- American Diabetes Association. (2017). Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S11–S24.
- Azhar, Y., Parmar, A., Miller, C.N., Samuels, J.S., Rayalam S. (2016). Phytochemicals as novel agents for the induction of browning in white adipose tissue. *Nutrition & Metabolism*, 13(89), 1-11.
- Azzu, V., Brand, M.D. (2010). The on-off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends Biochem Sci* 35(5), 298-307.
- Baba, M., Hong, S.B., Sharma, N., Warren, M.B., Nickerson, M.L., Iwamatsu, A., Esposito, D., Gillette, W.K., Hopkins, R.F. 3rd., Hartley, J.L., Furihata, M., Oishi, S., Zhen, W., Burke, T.R, Jr., Linehan, W.M., Schmidt. L.S., Zbar, B. (2006). Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci*, 103, 15552–15557.
- Baez-Duarte, B.G., Sánchez-Guillén, M.D., Pérez-Fuentes, R., Zamora-Ginez, I., Leon-Chavez, B.A., Revilla-Monsal, C., Islas-Andrade, S. (2010). β -cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 3, 301–309.
- Bandeira, S.M., Guedes, G.S., da Fonseca, L.J., Pires, A.S., Gelain, D.P., Moreira, J.C., Rabelo, L.A., Vasconcelos, S.M., Goulart, M.O. (2012). Characterization of Blood Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Increase in Lipid Peroxidation and SOD Activity. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 819310.
- Bar-Peled, L., Sabatini, D.M. (2014). Regulation of mTORC1 by amino acids. *Trends Cell Biol*, 24, 400–406.
- Barroso, W.A., Victorino, V.J., Jeremias, I.C., Petroni, R.C., Ariga, S.K.K., Salles, T.A., Barbeiro, D.F., de Lima, T.M., de Souza, H.P. (2018). High-fat diet inhibits PGC-1 α suppressive effect on NF κ B signaling in hepatocytes. *Eur J Nutr*, 57(5), 1891-1900.
- Bartelt, A., Bruns, O.T., Reimer, R., Hohenberg, H., Ittrich, H., Peldschus, K., Kaul, M.G., Tromsdorf, U.I., Weller, H., Waurisch, C., Eychmüller, A., Gordts, P.L., Rinninger, F., Bruegelmann, K., Freund, B., Nielsen, P., Merkel, M., Heeren, J. (2011). Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med*, 17(2), 200–205.
- Bartelt, A., Heeren, J. (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*, 10, 24–36.
- Bartness, T. J., Liu, Y., Shrestha, Y. B., Ryu, V. (2014). Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis. *Front. Neuroendocrinol*, 35, 473–493.
- Bartness, T.J., Song, C.K. (2007). Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *J Lipid Res*, 48, 1655–1672.
- Baskaran, P., Krishnan, V., Ren, J., Thyagarajan, B. (2016). Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol*, 173(15), 2369-2389.
- Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., Després, J.P. (2014). Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.*, 56(4):369–381.
- Batista, T.M., Ribeiro, R.A., da Silva, P.M., Camargo, R.L., Lollo, P.C., Boschero, A.C., Carneiro, E.M., (2013). Taurine supplementation improves liver glucose control in normal protein and malnourished mice fed a high-fat diet. *Mol Nutr Food Res*, 57, 423–434.

- Beiroa, D., Imbernon, M., Gallego, R., Senra, A., Herranz, D., Villarroya, F., Serrano, M., Ferno, J., Salvador, J., Escalada, J., Dieguez, C., Lopez, M., Fruhbeck, G., Nogueiras, R. (2014). GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*, 63(10), 3346–3358.
- Berry, D.C., Stenesen, D., Zeve, D., Graff, J.M. (2013). The developmental origins of adipose tissue. *Development*, 140(19), 3939–3949.
- Bonfleur, M.L., Borck, P.C., Ribeiro, R.A., Caetano, L.C., Soares, G.M., Carneiro, E.M., Balbo, S.L. (2015). Improvement in the expression of hepatic genes involved in fatty acid metabolism in obese rats supplemented with taurine. *Life Sci*, 135, 15–21.
- Borck, P.C., Vettorazzi, J.F., Branco, R.C.S., Batista TM, Santos-Silva JC, Nakanishi VY, Boschero AC, Ribeiro RA, Carneiro EM. (2018). Taurine supplementation induces long-term beneficial effects on glucose homeostasis in ob/ob mice. *Amino Acids*, 50(6), 765–774.
- Bouckenooghe, T., Remacle, C., Reusens, B. (2006). Is taurine a functional nutrient? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 9, 728–733.
- Branco, R.C.S., Camargo, R.L., Batista, T.M., Vettorazzi, J.F., Borck, P.C., Dos Santos-Silva, J.C.R., Boschero, A.C., Zoppi, C.C., Carneiro, E.M. (2017). Protein malnutrition blunts the increment of taurine transporter expression by a high-fat diet and impairs taurine reestablishment of insulin secretion. *FASEB J*, 31(9), 4078–4087.
- Brondani, L.A., Assmann, T.S., Duarte, G.C., Gross, J.L., Canani, L.H., Crispim, D. (2012). The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 56(4), 215–225.
- Caetano, L.C., Bonfleur, M.L., Ribeiro, R.A., Nardelli, T.R., Lubaczeuski, C., do Nascimento da Silva, J., Carneiro, E.M., Balbo, S.L. (2017). Taurine supplementation regulates I κ -B α protein expression in adipose tissue and serum IL-4 and TNF- α concentrations in MSG obesity. *Eur J Nutr*, 56(2), 705–713.
- Cai, L., Lubitz, J., Flegal, K.M., Pamuk, E.R. (2010). The predicted effects of chronic obesity in middle age on medicare costs and mortality. *Med Care*, 48, 510–517.
- Cao, P.J., Jin, Y.J., Li, M.E., Zhou, R., Yang, M.Z. (2016). PGC-1 α may associated with the anti-obesity effect of taurine on rats induced by arcuate nucleus lesion. *Nutr Neurosci*, 19(2), 86–93.
- Carneheim, C., Nedergaard, J., Cannon, B. (1984). Beta-adrenergic stimulation of lipoprotein lipase in rat brown adipose tissue during acclimation to cold. *Am J Physiol*, 246, E327–333.
- Carrière, A., Jeanson, Y., Berger-Muller, S., Andre, M., Chenouard V, Arnaud, E, Barreau, C., Walther, R., Galinier, A., Wdziekonski, B., Villageois, P., Louche, K., Collas, P., Moro, C., Dani, C., Villarroya, F., Casteilla, L. (2014). Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. *Diabetes*, 63(10), 3253–3265.
- Castrejón-Tellez, V., Rodríguez-Pérez, JM., Pérez-Torres, I., Pérez-Hernández, N., Cruz-Lagunas, A., Guarner-Lans, V., Vargas-Alarcón, G., Rubio-Ruiz, M.E. (2016). The Effect of Resveratrol and Quercetin Treatment on PPAR Mediated Uncoupling Protein (UCP-) 1, 2, and 3 Expression in Visceral White Adipose Tissue from Metabolic Syndrome Rats. *Int J Mol Sci*, 17(7).
- Cedikova, M., Kripnerová, M., Dvorakova, J., Pitule, P., Grundmanova, M., Babuska, V., Mullerova, D., Kuncova, J. (2016). Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells Int*. 2016, 6067349.

- Chakrabarti, R. (2009). Pharmacotherapy of obesity: emerging drugs and targets, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 13(2), 195–207.
- Chen, W., Guo, J. X., Chang, P. (2012). The effect of taurine on cholesterol metabolism. *Mol Nutr Food Res*, 56, 681–690.
- Chen, W., Guo, J., Zhang, Y., Zhang J. (2016). The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome. *Food Funct*. 7(4), 1849–1863.
- Cheng, Y., Meng, Q., Wang, C., Li, H., Huang, Z., Chen, S., Xiao, F., Guo, F. (2010). Leucine deprivation decreases fat mass by stimulation of lipolysis in white adipose tissue and upregulation of uncoupling protein 1 (UCP1) in brown adipose tissue. *Diabetes*, 59(1), 17–25.
- Chouchani, E.T., Kazak, L., Spiegelman, B.M. (2019). New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond. *Cell Metab*. 29(1), 27–37.
- Chu, D.T., Malinowska, E., Jura, M., Kozak, L.P. (2017). C57BL/6J mice as a polygenic developmental model of diet-induced obesity. *Physiol Rep*. 5(7), e13093.
- Cinti, S. (2012). The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech*, 5(5), 588–594.
- Copps, K.D., White, M.F. (2012). Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*, 55(10), 2565–2582.
- Crunkhorn, S., Dearie, F., Mantzoros, C., Gami, H., da Silva, W.S., Espinoza, D., Faucette, R., Barry, K., Bianco, A.C., Patti, M.E. (2007). Peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator-1 expression is reduced in obesity: potential pathogenic role of saturated fatty acids and p38 mitogen-activated protein kinase activation. *J Biol Chem*. 282(21), 15439–15450.
- Dalgaard, L.T., Pedersen, O. (2001). Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia*, 44(8), 946–965.
- Das, J., Roy, A., Sil, P.C. (2012). Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: A review. *Food Funct*, 3(12), 1251–1264.
- de Jong, J.M., Larsson, O., Cannon, B., Nedergaard, J. (2015). A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 308, E1085–1105.
- De Luca, A., Pierno, S., Camerino, D.C. (2015). Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders. *J Transl Med*. 13, 243.
- DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R.R., Herman, W.H., Holst, J.J., Hu, F.B., Kahn, C.R., Raz, I., Shulman, G.I., Simonson, D.C., Testa, M.A., Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 1, 15019.
- Demarcay, H. (1838). Über Die Natur der galle. *Ann Pharm*, 27(3), 270–291.
- Dijk, W., Heine, M., Vergnes, L., Boon, M.R., Schaart, G., Hesselink, M.K., Reue, K., van Marken Lichtenbelt, W.D, Olivecrona, G., Rensen, P.C., Heeren, J., Kersten, S. (2015). ANGPTL4 mediates shuttling of lipid fuel to brown adipose tissue during sustained cold exposure. *Elife*, 4, e08428.
- Dodd, G.T., Decherf, S., Loh, K., Simonds, S.E., Wiede, F., Balland, E., Merry, T.L., Munzberg, H., Zhang, Z.Y., Kahn, B.B., Neel, B.G., Bence, K.K., Andrews, Z.B., Cowley, M.A., Tiganis, T. (2015). Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell*, 160(1–2), 88–104.
- Drotningsvik, A., Mjøs, S.A., Pampanin, D.M., Slizyte, R., Carvajal, A., Remman, T., Høgøy, I., Gudbrandsen, O.A. (2016). Dietary fish protein hydrolysates containing bioactive motifs affect serum and adipose tissue fatty acid compositions, serum

- lipids, postprandial glucose regulation and growth in obese Zucker fa/fa rats. *Br J Nutr*, 116(8), 1336–1345.
- Ersoy, B., Çakır, B., (2007). Obesity. *Turkish Medical Journal*, 1(2), 107-116.
- Feero, W.G., Guttmacher, A.E., McCarthy, M.I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *New England Journal of Medicine*, 363, 2339–2350.
- Feldmann, H.M., Golozoubova, V., Cannon, B., Nedergaard, J. (2009). UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab*, 9, 203–209.
- Fisher, F.M., Kleiner, S., Douris, N., Fox, E.C., Mepani, R.J., Verdeguer, F., Wu, J., Kharitonov, A., Flier, J.S., Maratos-Flier, E., Spiegelman, B.M. (2012). FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*, 26, 271–281.
- Fisler, J.S., Warden, C.H. (2006). Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*, 3, 38.
- Fujihira, E., Takahashi, H., Nakazawa, M. (1970). Effect of long-term feeding of taurine in hereditary hyperglycemic obese mice, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 18(8), 1636–1642.
- Fujimoto, Y., Nakagawa, Y., Satoh, A., Okuda, K., Shingyouchi, A., Naka, A., Matsuzaka, T., Iwasaki, H., Kobayashi, K., Yahagi, N., Shimada, M., Yatoh, S., Suzuki, H., Yogosawa, S., Izumi, T., Sone, H., Urayama, O., Yamada, N., Shimano, H. (2013). TFE3 controls lipid metabolism in adipose tissue of male mice by suppressing lipolysis and thermogenesis. *Endocrinology*, 154, 3577–3588.
- Fukui, Y., Masui, S., Osada, S., Umesono, K., Motojima, K. (2000). A new thiazolidinedione, NC-2100, which is a weak PPAR- γ activator, exhibits potent antidiabetic effects and induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of KK Δ y obese mice. *Diabetes*, 49(5), 759–767.
- Galic, S., Oakhill, J.S., Steinberg, G.R. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, 316, 129–139.
- Garcia-Alonso, V., Claria, J. (2014). Prostaglandin E2 signals white-to-brown adipogenic differentiation. *Adipocyte*, 3(4), 290–296.
- García-Ruiz, E., Reynés, B., Díaz-Rúa, R., Ceresi, E., Oliver, P., Palou, A. (2015). The intake of high-fat diets induces the acquisition of brown adipocyte gene expression features in white adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*, 39(11), 1619–1629.
- Green, T.R., Fellman, J.H., Eicher, A.L., Pratt, K.L. (1991). Antioxidant role and subcellular location of hypotaurine and taurine in human neutrophils. *Biochim Biophys Acta*, 1073(1), 91–97.
- Grundy, S.M. (2000). Metabolic complications of obesity. *Endocrine*, 13(2), 155–165.
- Guerra, C., Koza, R.A., Yamashita, H., Walsh, K., Kozak L.P. (1998). Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity, *The Journal of Clinical Investigation*, 102(2), 412–420.
- Guerra, C., Navarro, P., Valverde, A.M., Arribas, M., Brüning, J., Kozak, L.P., Kahn, C.R., Benito, M. (2001). Brown adipose tissue-specific insulin receptor knockout shows diabetic phenotype without insulin resistance. *J Clin Invest*. 108(8), 1205–1213.
- Gunawardana, S.C., Piston, D.W. (2012). Reversal of type 1 diabetes in mice by brown adipose tissue transplant. *Diabetes*, 61(3), 674–682
- Gunawardana, S.C., Piston, D.W. (2015). Insulin-independent reversal of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice with brown adipose tissue transplant. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 308(12), E1043–1055.

- Guo, Y.Y., Li, B.Y., Peng, W.Q., Guo, L., Tang, Q.Q. (2019). Taurine-mediated browning of white adipose tissue is involved in its anti-obesity effect in mice. *J Biol Chem*, 294(41), 15014–15024.
- Hammond, R.A., Levine, R. (2010). The economic impact of obesity in the United States. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 3, 285–295.
- Hansen, H.S. (2001). The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes/Metabolism Research Reviews*, 17(5), 330–346.
- Hardie, D.G. (2014). AMPK--sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell Metab*, 20(6), 939–952.
- Hariri, N., Thibault, L. (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*, 23(2), 270–299.
- Harms, M., Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 19(10), 1252–1263.
- Hasek, B.E., Stewart, L.K., Henagan, T.M., Boudreau, A., Lenard, N.R., Black, C., Shin, J., Huypens, P., Malloy, V.L., Plaisance, E.P., Krajcik, R.A., Orentreich, N., Gettys, T.W. (2010). Dietary methionine restriction enhances metabolic flexibility and increases uncoupled respiration in both fed and fasted states. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299(3), R728–739.
- Hassan, G.A., Sliem, H.A., Ellethy, A.T., Salama, Mel-S. (2012). Role of immune system modulation in prevention of type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(6), 904–909.
- Hasumi, H., Baba, M., Hong, S.B., Hasumi, Y., Huang, Y., Yao, M., Valera, V.A., Linehan, W.M., Schmidt, L.S. (2008). Identification and characterization of a novel folliculin-interacting protein FNIP2. *Gene*, 415(1-2), 60–67.
- Hayes, K.C., Carey, R.E. (1975). Retinal degeneration associated with taurine deficiency in the cat. *Science*, 188, 949–51.
- Hondares, E, Rosell, M, Gonzalez, F.J., Giralt, M., Iglesias, R., Villarroya, F. (2010). Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metab*, 11(3), 206–212,
http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Obesity_2016_Male.png
 (Erişim: 30.10.2019).
http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Obesity_2016_Female.png
 (Erişim: 30.10.2019).
<https://dataanalysis2.qiagen.com> (Erişim: 30.10.2019).
- Huxtable, R.J. (1992). Physiological actions of taurine, *Physiol Rev*, 72(1), 101–163.
- Ito, T., Schaffer, S.W., Azuma, J. (2012). The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*, 42(5), 1529–1539.
- Ito, T., Yoshikawa, N., Ito, H., Schaffer, S.W. (2015). Impact of taurine depletion on glucose control and insulin secretion in mice. *J Pharmacol Sci*, 129(1), 59–64.
- Iwasaki, H., Naka, A., Iida, K.T., Nakagawa, Y., Matsuzaka, T., Ishii, K.A., Kobayashi, K., Takahashi, A., Yatoh, S., Yahagi, N., Sone, H., Suzuki, H., Yamada, N., Shimano, H. (2012). TFE3 regulates muscle metabolic gene expression, increases glycogen stores, and enhances insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302(7), E896–902.
- Jacobsen, J.G., Smith, L.H. (1968). Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. *Physiol Rev*, 48(2), 424–511.
- Jha, P., Knopf, A., Koefeler, H., Mueller, M., Lackner, C., Hoefler, G., Claudel, T., Trauner, M. (2014). Role of adipose tissue in methionine-choline- deficient model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochim Biophys Acta*, 1842(7), 959–970.

- Jiao, J., Han, S.F., Zhang, W., Xu, J.Y., Tong, X., Yin, X.B., Yuan, L.X., Qin, L.Q. (2016). Chronic leucine supplementation improves lipid metabolism in C57BL/6J mice fed with a high-fat/cholesterol diet. *Food Nutr Res*, 60, 31304.
- Jiménez-Aranda, A., Fernández-Vázquez, G., Campos, D., Tassi, M., Velasco-Perez, L., Tan, D.X., Reiter, R.J., Agil, A. (2013). Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res*, 55(4), 416–423.
- Jobgen, W.J., Meininger, C.J., Jobgen, S.C., Li, P., Lee, M.J., Smith, S.B., Spencer, T.E., Fried, S.K., Wu, G. (2009). Dietary L-arginine supplementation reduces white-fat gain and enhances skeletal muscle and brown fat masses in diet-induced obese rats. *J Nutr*, 139(2), 230–237.
- Joffin, N., Jaubert, A.M., Bamba, J., Barouki, R., Noirez, P., Forest, C. (2015). Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats. *Adipocyte*, 4(2), 129–134.
- Kahn, S.E., Hull, R.L., Utzschneider, K.M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840–846.
- Kaisanlahti, A., Glumoff, T. (2019). Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J Physiol Biochem*, 75(1), 1–10.
- Kajimura, S., Saito, M.A. (2014). A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. *Annu Rev Physiol*, 76, 225–249.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B.J., Jacobsen, L.M., Schatz, D.A., Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17016.
- Kauffman, E.C., Ricketts, C.J., Rais-Bahrami, S., Yang, Y., Merino, M.J., Bottaro, D.P., Srinivasan, R., Linehan W.M. (2014). Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. *Nat Rev Urol*. 11(8), 465–475.
- Keipert, S., Kutschke, M., Lamp, D., Brachthäuser, L., Neff, F., Meyer, C.W., Oelkrug, R., Kharitonov, A., Jastroch, M. (2015). Genetic disruption of uncoupling protein 1 in mice renders brown adipose tissue a significant source of FGF21 secretion. *Mol Metab*, 4(7), 537–542.
- Kendler, B.S. (1989). Taurine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med*, 18(1), 79–100.
- Khamzina, L., Veilleux, A., Bergeron, S., Marette, A. (2005). Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity linked insulin resistance. *Endocrinology*, 146, 1473–1481.
- Khoo, S.K., Bradley, M., Wong, F.K., Hedblad, M.A., Nordenskjöld, M., Teh, B.T. (2001). Birt-Hogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene*, 20(37), 5239–5242.
- Kim, K.S., Jang, M.J., Fang, S., Yoon, S.G., Kim, I.Y., Seong, J.K., Yang, H.I., Hahm, D.H. (2019). Anti-obesity effect of taurine through inhibition of adipogenesis in white fat tissue but not in brown fat tissue in a high-fat diet-induced obese mouse model. *Amino Acids*, 51(2), 245–254.
- Kim, K.S., Ji, H.I., Chung, H., Kim, C., Lee, S.H., Lee, Y.A., Yang, H.I., Yoo, M.C., Hong, S.J. (2013). Taurine chloramine modulates the expression of adipokines through inhibition of the stat-3 signaling pathway in differentiated human adipocytes. *Amino Acids*, 45(6), 1415–1422.
- Kim, K.S., Oh, D.H., Kim, J.Y., Lee, B.G., You, J.S., Chang, K.J., Chung, H.J., Yoo, M.C., Yang, H.I., Kang, J.H., Hwang, Y.C., Ahn, K.J., Chung, H.Y., Jeong, I.K. (2012). Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin

- resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes. *Exp Mol Med*, 44(11), 665–673.
- Kleiner, S., Mepani, R.J., Laznik, D., Ye, L., Jurczak, M.J., Jornayvaz, F.R., Estall, J.L., Chatterjee Bhowmick, D., Shulman, G.I., Spiegelman, B.M. (2012). Development of insulin resistance in mice lacking PGC-1 α in adipose tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(24), 9635–9640.
- Knudsen, J.G., Murholm, M., Carey, A.L., Bienso, R.S., Basse, A.L., Allen, T.L., Hidalgo, J., Kingwell, B.A., Febbraio, M.A., Hansen, J.B., Pilegaard H. (2014). Role of IL-6 in exercise training- and cold-induced UCP1 expression in subcutaneous white adipose tissue. *PLoS One*, 9(1), e84910.
- Kopecky, J., Clarke, G., Enerback, S., Spiegelman, B., Kozak, L.P. (1995). Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. *J Clin Invest*, 96(6), 2914–2923.
- Kubista, M., Andrade, J.M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K., Sindelka, R., Sjöback, R., Sjögreen, B., Strömbom, L., Ståhlberg, A., Zoric, N. (2006). The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med*, 27(2-3), 95–125.
- Lambert, I.H., Hansen, D.B. (2011). Regulation of taurine transport systems by protein kinase ck2 in mammalian cells. *Cell physiol and biochem*, 28(6), 1099–1110.
- Lambert, I.H., Kristensen, D.M., Holm, J.B., Mortensen, O.H. (2015). Physiological role of taurine—from organism to organelle. *Acta Physiol (Oxf)*, 213(1), 191–212.
- Laplante, M., Sabatini, D.M. (2009). mTOR signaling at a glance. *Journal of Cell Science*, 122(20), 3589–3594.
- Leao, V.F., Ferreira, L., Melo, C.M., Bonfleur M.L., da Silva, L.L., Carneiro, E.M., Raimundo, J.M., Ribeiro, R.A. (2019). Taurine supplementation prevents endothelial dysfunction and attenuates structural changes in aortas from hypothalamic obese rats. *Eur J Nutr*, 58(2), 551–563.
- Lee, Y.H., Petkova, A.P., Konkar, A.A., Granneman, J.G. (2014). Cellular origins of cold-induced brown adipocytes in adult mice. *FASEB J*, 29(1), 286–299.
- Leung, M.Y., Carlsson, N.P., Colditz, G.A., Chang, S.H. (2017). The Burden of Obesity on Diabetes in the United States: Medical Expenditure Panel Survey, 2008 to 2012. *Value Health*. 20(1): 77-84.
- Li, Y., Xu, W., Liao, Z., Yao, B., Chen, X., Huang, Z., Hu, G., Weng, J. (2004). Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*, 27(11), 2597–2602.
- Liang, H., Ward, W.F. (2006). PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ*. 30(4); 145-51.
- Lim, C.T., Kola, B., Korbonits, M. (2010). AMPK as a mediator of hormonal signalling. *J Mol Endocrinol*, 44, 87–97.
- Lin, J., Handschin, C., Spiegelman, B.M. (2005). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*, 1(6), 361–370.
- Lin, S., Hirai, S., Yamaguchi, Y., Goto, T., Takahashi, N., Tani, F., Mutoh, C., Sakurai, T., Murakami, S., Yu, R., Kawada, T. (2013). Taurine improves obesity-induced inflammatory responses and modulates the unbalanced phenotype of adipose tissue macrophages. *Mol Nutr Food Res*, 57(12), 2155–2165.
- Lindholm, C.R., Ertel, R., Bauwens, J.D., Schmuck, E.G., Mulligan, J.D., Saupe, K.W. (2013). A high-fat diet decreases AMPK activity in multiple tissues in the absence of hyperglycemia or systemic inflammation in rats. *J Physiol Biochem*. 69(2), 165–175.

- Liu, D., Bordicchia, M., Zhang, C., Fang, H., Wei, W., Li, J.L., Guilherme, A., Guntur, K., Czech, M.P., Collins, S. (2016). Activation of mTORC1 is essential for β -adrenergic stimulation of adipose browning. *J Clin Invest*, 126(5), 1704–1716.
- Liu, Y.C., Satoh, K., Hasegawa, Y. (2006). Feeding scallop shell powder induces the expression of uncoupling protein 1 (UCP1) in white adipose tissue of rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 70(11), 2733–2738.
- Long, J.Z., Svensson, K.J., Tsai, L., Zeng, X., Roh, H.C., Kong, X., Rao, R.R., Lou, J., Lokurkar, I., Baur, W., Castellot, J.J.Jr., Rosen, ED., Spiegelman, B.M. (2014). A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab*, 19(5), 810–820.
- Long, Y.C., Zierath, J.R. (2006). AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest*, 116, 1776–1783.
- Lourenço, R., Camilo, M.E. (2002). Taurine: A conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutricion Hospitalaria*, 17(6), 262–270.
- Lowell, B.B., S-Susulic, V., Hamann, A., Lawitts, J.A., Himms-Hagen, J., Boyer, B.B., Kozak, L.P., Flier, J.S. (1993). Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature*, 366(6457), 740–742.
- Magnuson, B., Ekim, B., Fingar, D.C. (2012). Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. *Biochem J*, 441(1), 1–21.
- Matyskova, R., Maletinska, L., Maixnerova, J., Pirnik, Z., Kiss, A., Zelezna, B. (2008). Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57BI/6 and NMRI mice, *Physiol Res*, 57(5), 727-734.
- Meirhaeghe, A., Crowley, V., Lenaghan, C., Lelliott, C., Green, K., Stewart, A., Hart, K., Schinner, S., Sethi, J.K., Yeo, G., Brand, M.D., Cortright, R.N., O'Rahilly, S., Montague, C., Vidal-Puig, A.J. (2003). Characterization of the human, mouse and rat PGC1 β (peroxisome-proliferator-activated receptor- γ co-activator 1 β) gene in vitro and in vivo. *Biochem J*, 373(Pt 1), 155–165.
- Merlin, J., Evans, B.A., Dehvari, N., Sato, M., Bengtsson, T., Hutchinson, D.S. (2016). Could burning fat start with a brite spark? Pharmacological and nutritional ways to promote thermogenesis. *Mol Nutr Food Res*, 60(1), 18–42.
- Mihaylova, M.M., Shaw, R.J. (2011). The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*, 13(9), 1016–1023.
- Mikami, N., Hosokawa, M., Miyashita, K. (2012). Dietary combination of fish oil and taurine decreases fat accumulation and ameliorates blood glucose levels in type 2 diabetic/obese KK-A(y) mice. *J Food Sci*, 77(6), H114–120.
- Moran, A., Zhang, H.J., Olson, L.K., Harmon, J.S., Poitout, V., Robertson, R.P. (1997). Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest*, 99(3), 534–539.
- Mozaffari, M.S., Schaffer, S.W. (2002). Chronic taurine treatment ameliorates reduction in saline-induced diuresis and natriuresis. *Kidney Int*, 61(5), 1750-1759.
- Mössenböck, K., Vegiopoulos, A., Rose, A.J., Sijmonsma, T.P., Herzig, S., Schafmeier, T. (2014). Browning of white adipose tissue uncouples glucose uptake from insulin signaling. *Plos One*, 9(10), e110428.
- Murakami, S. (2015). Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res*, 59(7), 1353–1363.
- Murakami, S. (2017). The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity. *Life Sci*, 186, 80–86.

- Murakami, S., Kondo, Y., Nagate, T. (2000). Effects of long-term treatment with taurine in mice fed a high-fat diet: improvement in cholesterol metabolism and vascular lipid accumulation by taurine. *Adv Exp Med Biol*, 483, 177–186.
- Nakaya, Y., Minami, A., Harada, N., Sakamoto, S., Niwa, Y., Ohnaka, M. (2000). Taurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 71(1), 54–58.
- Nardelli, T.R., Ribeiro, R.A., Balbo, S.L., Vanzela, E.C., Carneiro, E.M., Boschero, A.C., Bonfleur, M.L. (2011). Taurine prevents fat deposition and ameliorates plasma lipid profile in monosodium glutamate obese rats. *Amino Acids*, 41(4), 901–908.
- Nedergaard, J., Bengtsson T., Cannon B., (2007). Unexpected evidence for active Brown adipose tissue in adult humans, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293, E444–E452.
- Nickerson, M.L., Warren, M.B., Toro, J.R., Matrosova, V., Glenn, G.M., Turner, M.L., Duray, P., Merino, M.J., Choyke, P., Pavlovich, C.P., Sharma, N., Walther, M.M., Munroe, D., Hill, R., Maher, E., Greenberg, C., Lerman, M.I., Linehan, W.M., Zbar, B., Schmidt, L.S. (2002). Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell*, 2, 157–164.
- Nisoli, E., Cozzi, V., Carruba, M.O. (2008). Amino Acids and Mitochondrial Biogenesis. *Am J Cardiol*, 101(11A), 22E–25E.
- Nkondjock, A., Recheur, O. (2003). Fish-seafood consumption, obesity, and risk of type 2 diabetes: an ecological study. *Diabetes Metab*, 29, 635–642
- Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. (2018). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
- Onat, A, TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. (2017). Logos Yayıncılık, İstanbul.
- Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 11(2), 85–97.
- Pardo, R., Enguix, N., Lasheras, J., Feliu, J.E., Kralli, A.A., Villena, J.A. (2011). Rosiglitazone-induced mitochondrial biogenesis in white adipose tissue is independent of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α . *PLoS ONE*, 6(11), e26989
- Patti, M.E., Butte, A.J., Crunkhorn, S., Cusi, K., Berria, R., Kashyap, S., Miyazaki, Y., Kohane, I., Costello, M., Saccone, R., Landaker, E.J., Goldfine, A.B., Mun, E., DeFronzo, R., Finlayson, J., Kahn, C.R., Mandarino, L.J. (2003). Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(14), 8466–8471.
- Petit, C.S., Roczniak-Ferguson, A., Ferguson, S.M. (2013). Recruitment of folliculin to lysosomes supports the amino acid-dependent activation of Rag GTPases. *J Cell Biol*, 202(7), 1107–1122.
- Petrovic, N., Walden, T.B., Shabalina, I.G., Timmons, J.A., Cannon, B., Nedergaard, J. (2010). Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived White adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem*, 285, 7153–7164.
- Petrović, V., Korać, A., Buzadžić, B., Vasilijević, A., Janković, A., Mićunović, K., Korać, B. (2008). Nitric oxide regulates mitochondrial re-modelling in interscapular brown adipose tissue: ultrastructural and morphometric-stereologic studies. *J Microscopy*, 232(3), 542–548.

- Pina-Zentella, G., de la Rosa-Cuevas, G., Vazquez-Meza, H., Pina, E., de Pina, M.Z. (2012). Taurine in adipocytes prevents insulin mediated H₂O₂ generation and activates Pka and lipolysis. *Amino Acids*, 42(5), 1927–1935.
- Plaisance, E.P., Henagan, T.M., Echlin, H., Boudreau, A., Hill, K.L., Lenard, N.R., Hasek, B.E., Orentreich, N., Gettys, T.W. (2010). Role of beta-adrenergic receptors in the hyperphagic and hypermetabolic responses to dietary methionine restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299(3), R740–750.
- Polak, P., Cybulski, N., Feige, J.N., Auwerx, J., Rueegg, M.A., Hall, M.N. (2008). Adipose-specific knockout of raptor results in lean mice with enhanced mitochondrial respiration. *Cell Metab*, 8(5), 399–410.
- Possik, E., Jalali, Z., Nouet, Y., Yan, M., Gingras, M.C., Schmeisser, K., Panaite, L., Dupuy, F., Kharitidi, D., Chotard, L., Jones, R.G., Hall, D.H., Pause, A. (2014). Folliculin regulates ampk-dependent autophagy and metabolic stress survival. *PLoS Genet*, 10, e1004273.
- Puigserver, P., Wu, Z., Park, C.W., Graves, R., Wright, M., Spiegelman, B.M. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 92(6), 829–839.
- Raben, N., Puertollano, R. (2016). TFEB and TFE3: Linking Lysosomes to Cellular Adaptation to Stress. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 32, 255–278.
- Racette, S.B., Deusinger, S.S., Deusinger, R.H. (2003). Obesity: Overview of prevalence, etiology, and treatment. *Physical Therapy*, 83(3), 276–288.
- Rayalam, S., Della-Fera, M.A., Baile, C.A. (2008). Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(11), 717–726.
- Roden, M., Petersen, K., Shulman, G. (2017). Insulin resistance in type 2 diabetes. *Textbook of Diabetes*, 174–186.
- Rosa, F.T., Freitas, E.C., Deminice, R., Jordão, A.A., Marchini, J.S. (2014). Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebocontrolled study. *Eur J Nutr*, 53(3), 823–830.
- Rozen, R., Charles, R.S. (1982). Renal transport of taurine adapts to perturbed taurine homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79(6), 2101–2105.
- Rui, L. (2013). Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord*, 14(4), 387–407.
- Rui, L. (2017). Brown and Beige Adipose Tissues in Health and Disease. *Compr Physiol*, 7(4), 1281–1306.
- Sagara, M., Murakami, S., Mizushima, S., Liu, L., Mori, M., Ikeda, K., Nara, Y., Yamori, Y. (2015). Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle aged subjects in 50 populations of the World. *Adv Exp Med Biol*, 803, 623–636.
- Sahuri-Arisoylu, M., Brody, L.P., Parkinson, J.R., Parkes, H., Navaratnam, N, Miller, A.D, Thomas, E.L., Frost, G., Bell, J.D. (2016). Reprogramming of hepatic fat accumulation and 'browning' of adipose tissue by the short-chain fatty acid acetate. *International Journal of Obesity*, 40, 955–963.
- Saito, M. (2014). Human brown adipose tissue: regulation and anti-obesity potential. *Endocr J*, 61(5), 409–416.
- Salma, N., Song, J.S., Arany, Z., Fisher, D.E. (2015). Transcription Factor Tfe3 Directly Regulates Pgc-1alpha in Muscle. *Journal of Cellular Physiology*, 230: 2330–2336
- Santos-Silva, J.C., Ribeiro, R.A., Vettorazzi, J.F., Irlles, E., Rickli, S., Borck, P.C., Porciuncula, P.M., Quesada, I., Nadal, A., Boscherio, A.C., Carneiro, E.M. (2015). Taurine supplementation ameliorates glucose homeostasis, prevents insulin and

- glucagon hypersecretion, and controls β , α , and δ -cell masses in genetic obese mice. *Amino Acids*, 47(8), 1533–1548.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., Tuomilehto, J.; TURDEP-II Study Group, (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 28(2), 169–180.
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tütüncü, Y., Sargin, M., Dinççag, N., Karsidag, K., Kalaça, S., Ozcan, C., King, H., (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP), *Diabetes Care*, 25(9):1551–1556.
- Satman, İ. (2007). Diabetes mellitus tanı ve izleminde yeni kriterler ve belirlenme gerekçeleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 3, 1–15.
- Satterfield, M.C., Wu, G. (2011). Growth and development of brown adipose tissue: significance and nutritional regulation. *Front Biosci*, 16, 1589–1608.
- Schaffer, S.W, Jong, C.J, Ito, T., Azuma, J. (2014). Role of taurine in the pathologies of melas and merrf. *Amino Acids*, 46, 47–56.
- Seale, P., Conroe, H.M., Estall, J., Kajimura, S., Frontini, A., Ishibashi, J., Cohen, P., Cinti, S., Spiegelman, B.M. (2011). Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest*, 121(1), 96–105.
- Seale, P., Kajimura, S., Spiegelman, B.M. (2009). Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function--of mice and men. *Genes Dev*, 23(7), 788–797.
- Seidl, R., Peyrl, A., Nicham, R., Hausre, E. (2000). A taurine and caffeine-containing drink stimulates cognitive performance and well-being. *Amino Acids*, 19(3-4), 635–642.
- Shah, O.J., Hunter, T. (2006). Turnover of the active fraction of IRS1 involves raptor-mTOR- and S6K1- dependent serine phosphorylation in cell culture models of tuberous sclerosis. *Mol Cell Biol.* 26, 6425–6434.
- Shimobayashi, M., Hall, M.N. (2016). Multiple amino acid sensing inputs to mTORC1. *Cell Res*, 26(1): 7–20.
- Sigal, R.J., El-Hashimy, M., Martin, B.C., Soeldner, J.S., Krolewski, A.S., Warram, J.H. (1997). Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes*, 46(6), 1025–1029.
- Singhal, A., Lanigan, J. (2007). Breastfeeding, early growth and later obesity. *Obes Rev*, 8(Suppl 1), 51-54.
- Song, N.J., Choi, S., Rajbhandari, P., Chang, S.H., Kim, S., Vergnes, L., Kwon, S.M., Yoon, J.H., Lee, S., Ku, J.M., Lee, J.S., Reue, K., Koo, S.H., Tontonoz, P., Park, K.W. (2016). Prdm4 induction by the small molecule butein promotes white adipose tissue browning. *Nature Chemical Biology*, 12(7), 479-481.
- Srivastava, S., Kashiwaya, Y., King, M.T., Baxa, U., Tam, J., Niu, G., Chen, X., Clarke, K., Veech, R.L. (2012). Mitochondrial biogenesis and increased uncoupling protein 1 in brown adipose tissue of mice fed a ketone ester diet. *FASEB J*, 26, 2351–2362.
- Stipanuk, M., Londono, M., Lee, J.I., Hu, M., Yu, A.F. (2002). Enzymes and metabolites of cysteine metabolism in nonhepatic tissues of ratsshow little response to changes in dietary protein or sulfur amino acid levels. *J Nutr*, 132, 3369–3378.
- Struman, J.A., Rassin, D.K., Gaull, G.E. (1977). Taurine in developing rat brain: transfer of taurine to pups via the milk. *Pediatr Res*, 11, 28–33.
- Stumvoll, M., Goldstein B.J., van Haeften, T.W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy, *Lancet*, 365(9467), 1333–1346.

- Sullivan, P.W., Morrato, E.H., Ghushchyan, V., Wyatt, H.R. Hill, J.O. (2005). Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*, 28(7), 1599–1603.
- Suzuki, T., Suzuki, T., Wada, T., Saigo, K., Watanabe, K. (2002). Taurine as a constituent of mitochondrial tRNAs: new insights into the function of taurine and human mitochondrial diseases. *EMBO J.* 21(23), 6581–6589.
- Tabák, A.G., Jokela, M., Akbaraly, T.N., Brunner, E.J., Kivimäki, M., Witte, D.R. (2009). Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*, 373(9682), 2215–2221.
- Tan, C.Y., Ishikawa, K., Virtue, S., Vidal-Puig, A. (2011). Brown adipose tissue in the treatment of obesity and diabetes: Are we hot enough? *J Diabetes Investig.* 2(5), 341–350.
- Thaker, V.V. (2017). Genetic and epigenetic causes of Obesity. *Adolesc Med State Art Rev*, 28(2), 379-405.
- Tiedmann, F., Gmelin, L. (1827). Binige nede bestandtheile der galle des ochsen. *Annalen der Physik und Chemi*, 9, 326.
- Tran, C.M., Mukherjee, S., Ye, L., Frederick, D.W., Kissig, M., Davis, J.G., Lamming, D.W., Seale, P., Baur, J.A. (2016). Rapamycin blocks induction of the thermogenic program in white adipose tissue. *Diabetes*, 65(4), 927–941.
- Tschöp, M., Heiman, M.L. (2001). Rodent obesity models: an overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109(6), 307–319
- Tseng, Y.H., Cypess, A.M., Kahn, C.R. (2010). Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 9(6), 465–482.
- Tsuboyama-Kasaoka, N., Shozawa, C., Sano, K., Kamei, Y., Kasaoka, S., Hosokawa, Y., Ezaki, O. (2006). Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology*, 147(7), 3276–3284.
- Tsun, Z.Y., Bar-Peled, L., Chantranupong, L., Zoncu, R., Wang, T., Kim, C., Spooner, E., Sabatini, D. (2013). The folliculin tumor suppressor is a GAP for the RagC/D GTPases that signal amino acid levels to mTORC1. *Mol Cell*, 52(4), 495–505.
- Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010, (2014). Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi.
- Tyson, J.F., Lasky, R., Flood, D., Mize, C., Picone, T., Paule, C.L. (1989). Randomized trial of taurine supplementation for infants (1,300-gram birth weight: effect on auditory brainstem-evoked responses. *Pediatrics*, 83(3), 406–415.
- Ueki, I., Stipanuk, M.H. (2009). 3T3-L1 adipocytes and rat adipose tissue have a high capacity for taurine synthesis by the cysteine dioxygenase/cysteinesulfinate decarboxylase and cysteamine dioxygenase pathways. *J Nutr*, 139(2), 207–214.
- Uldry, M., Yang, W., St-Pierre, J., Lin, J., Seale, P. Spiegelman, B.M. (2006). Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab*, 3(5), 333–341.
- Um, S.H., Frigerio, F., Watanabe, M., Picard, F., Joaquin, M., Sticker, M., Fumagalli, S., Allegrini, P.R., Kozma, S.C., Auwerx, J., Thomas, G. (2004). Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature*, 431, 200–205.
- Vargas-Castillo, A., Fuentes-Romero, R., Rodriguez-Lopez, L.A., Torres, N., Tovar, A.R. (2017). Understanding the Biology of Thermogenic Fat: Is Browning A New Approach to the Treatment of Obesity? *Arch Med Res*, 48(5), 401–413.

- Vegiopoulos, A., Müller-Decker, K., Strzoda, D., Schmitt, I., Chichelnitskiy, E., Ostertag, A., Berriel Diaz, M., Rozman, J., Hrabe de Angelis, M., Nüsing, R.M., Meyer, C.W., Wahli, W., Klingenspor, M., Herzig, S. (2010). Cyclooxygenase-2 controls energy homeostasis in mice by de novo recruitment of brown adipocytes. *Science*, 328(5982), 1158–1161.
- Virtue, S., Masoodi, M., Velagapudi, V., Tan, C.Y., Dale, M., Suorti, T., Slawik, M., Blount, M., Burling, K., Campbell, M., Eguchi, N., Medina-Gomez, G., Sethi, J.K., Orešič, M., Urade, Y., Griffin, J.L., Vidal-Puig, A. (2012). Lipocalin prostaglandin D synthase and PPAR γ 2 coordinate to regulate carbohydrate and lipid metabolism in vivo. *PLoS One*, 7(7), e39512.
- Wada, S., Arany, Z. (2017). Adipose tissue browning: mTOR branches out. *Cell Cycle*, 16(6), 493–494.
- Wada, S., Neinast, M., Jang, C., Ibrahim, Y.H., Lee, G., Babu, A., Li, J., Hoshino, A., Rowe, G.C., Rhee, J., Martina, J.A., Puertollano, R., Blenis, J., Morley, M., Baur, J.A., Seale, P., Arany, Z. (2016). The tumor suppressor FLCN mediates an alternate mTOR pathway to regulate browning of adipose tissue. *Genes Dev*, 30(22), 2551–2564.
- Wang, B., Fu, X., Liang, X., Deavila, J.M., Wang, Z., Zhao, L., Tian, Q., Zhao, J., Gomez, N.A., Trombetta, S.C., Zhu, M.J., Du, M. (2017). Retinoic acid induces white adipose tissue browning by increasing adipose vascularity and inducing beige adipogenesis of PDGFR alpha(+) adipose progenitors. *Cell Discov*, 3, 17036.
- Wang, C.Y., Liao, J.K. (2012). A mouse model of diet-induced obesity and insulin resistance. *Methods Mol Biol*, 821, 421-33.
- Wang, S., Wang, X., Ye, Z., Xu, C., Zhang, M., Ruan, B., Wei, M., Jiang, Y., Zhang, Y., Wang, L., Le, X., Lu, Z. (2015). Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun*. 466(2), 247–53.
- Wang, X., Wahl, R. (2014). Responses of the insulin signaling pathways in the brown adipose tissue of rats following cold exposure. *PLoS One*, 9(6), e99772.
- Wankhade, U.D., Shen, M., Yadav, H., Thakali, K.M. (2016). Novel Browning Agents, Mechanisms, and Therapeutic Potentials of Brown Adipose Tissue. *Biomed Res Int*, 2016, 2365609.
- Warren, M.B., Torres-Cabala, C.A., Turner, M.L., Merino, M.J., Matrosova, V.Y., Nickerson, M.L., Ma, W., Linehan, W.M., Zbar, B., Schmidt, L.S. (2004). Expression of Birt-Hogg-Dube gene mRNA in normal and neoplastic human tissues. *Mod Pathol*, 17(8), 998–1011.
- Weiner, J., Hankir, M., Heiker, J.T., Fenske, W., Krause, K. (2017). Thyroid hormones and browning of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*, 458, 156–159.
- Wen, C., Li, F., Zhang, L., Duan, Y., Guo, Q., Wang, W., He, S., Li, J., Yin, Y. (2019). Taurine is Involved in Energy Metabolism in Muscles, Adipose Tissue, and the Liver. *Mol Nutr Food Res*. 63(2), e1800536.
- Wiltink, J., Michal, M., Wild, P.S., Zwiener, I., Blettner, M., Münzel, T., Schulz, A., Kirschner, Y., Beutel, M.E. (2013). Associations between depression and different measures of obesity (BMI, WC, WHtR, WHR). *BMC Psychiatry*, 13, 223.
- World Health Organization. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva, WHO Technical report 894.
- World Health Statistics 2017: Monitoring health for the SDGs. https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/en/ Erişim tarihi: 30.10.2019.
- Wright, S.M., Aronne, L.J. (2012). Causes of obesity. *Abdom Imaging*, 37(5), 730–732.

- Wu, J., Bostrom, P., Sparks, L.M., Ye, L., Choi, J.H., Giang, A.H., Khandekar, M., Virtanen, K.A., Nuutila, P., Schaart, G., Huang, K., Tu, H., van Marken Lichtenbelt, W.D., Hoeks, J., Enerbäck, S., Schrauwen, P., Spiegelman, B.M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150(2), 366–376.
- Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., Troy, A., Cinti, S., Lowell, B., Scarpulla, R.C., Spiegelman, B.M. (1999). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, 98(1), 115–124.
- Xu, Y.J., Arneja, A.S., Tappia, P.S., Dhalla, N.S. (2008). The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease. *Exp Clin Cardiol*, 13(2), 57–65.
- Yamori, Y., Liu, L., Mori, M., Sagara, M., Murakami, S., Nara, Y., Mizushima, S. (2009). Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey. *Adv Exp Med Biol*, 643, 13–25.
- Yan, M., Audet-Walsh, É., Manteghi, S., Dufour, C.R., Walker, B., Baba, M., St-Pierre, J., Giguère, V., Pause, A. (2016). Chronic AMPK activation via loss of FLCN induces functional beige adipose tissue through PGC-1 α /ERR α . *Genes Dev*, 30(9), 1034–1046.
- Yan, M., Gingras, M.C., Dunlop, E.A., Nouët, Y., Dupuy, F., Jalali, Z., Possik, E., Coull, B.J., Kharitidi, D., Dydensborg, A.B. (2014). The tumor suppressor folliculin regulates AMPK-dependent metabolic transformation. *J Clin Invest*, 124 (6), 2640–2650.
- Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Kayahara, T., Kameya, T., Kawai, Y., Iwanaga, T., Saito, M. (2013). Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest*, 123(8), 3404–3408.
- You, J.S., Zhao, X., Kim, S.H., Chang, K.J. (2013). Positive correlation between serum taurine and adiponectin levels in high-fat diet-induced obesity rats. *Adv Exp Med Biol*, 776, 105–111.
- Young, P., Arch, J.R., Ashwell, M. (1984). Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS Lett*, 167(1), 10–14
- Zhang, M., Bi, L.F., Fang, J.H., Su, X.L., Da, G.L., Kuwamori, T., Kagamimori, S. (2004). Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Amino Acids*, 26(3), 267–71.
- Zhang, Y., Yang, L., Yang, Y., Liu, X.Y., Jia, J.G., Qian J.Y., Wang, K.Q., Zuo, J., Ge, J.B. (2013). Low-dose taurine upregulates taurine transporter expression in acute myocardial ischemia. *Int J Mol Med*, 31(4), 817–824.
- Zhang, Z., Zhang, H., Li, B., Meng, X., Wang, J., Zhang, Y., Yao, S., Ma, Q., Jin, L., Yang, J., Wang, W., Ning, G. (2014). Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nat Commun*, 5, 5493.
- Zhao, D., Lv, Q., Yang, J., Wu, G., Liu, M., Yang, Q., Han, J., Feng, Y., Lin, S., Hu, J. (2019). Taurine Improves Lipid Metabolism and Skeletal Muscle Sensitivity to Insulin in Rats Fed with High Sugar and High Fat Diet. *Adv Exp Med Biol*, 1155, 133–146.
- Zhao, S., Mugabo, Y., Ballentine, G., Attane, C., Iglesias, J., Poursharifi, P., Zhang, D., Nguyen, T.A., Erb, H., Prentki, R., Peyot, M.L., Joly, E., Tobin, S., Fulton, S., Brown, J.M., Madiraju, S.R., Prentki, M. (2016). α/β -Hydrolase Domain 6 Deletion Induces Adipose Browning and Prevents Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Rep*, 14(12), 2872–2888.
- Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M.F., Goodyear, L.J., Moller, D.E.

- (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 108(8), 1167–1174.
- Zietak, M., Kozak, L.P. (2016). Bile acids induce uncoupling protein 1-dependent thermogenesis and stimulate energy expenditure at thermoneutrality in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 310(5), E346–354.



8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

| | |
|----------------------|---|
| Adı Soyadı | Gökhan BAĞCI |
| Doğum Yeri ve Tarihi | Bulanık, 09.03.1985 |
| Medeni Hali | Evli |
| Yabancı Dil | İngilizce |
| İletişim Adresi | Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD. 58140-SİVAS |
| E-posta Adresi | gokhanbagci@hotmail.com.tr |

Eğitim Durumu

| | |
|---------------|---|
| Lise | Kazım Karabekir Anadolu Öğretmen Lisesi, KARS, 2003 |
| Lisans | İstanbul Üniversitesi/ Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, 2007 |
| Yüksek Lisans | İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp AD. 2009 |
| Doktora | Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD. 2020 |

İş Tecrübesi

| | |
|--|-----------|
| İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji BD. | 2007-2009 |
| Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD. | 2009-... |

EK-1
ETİK KURUL KARARI

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

01.06.2017

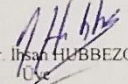
Sayı : 65202830-050.04.04- 63
Konu : Etik Kurul Kararı.

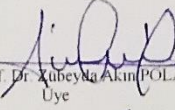
Sayın

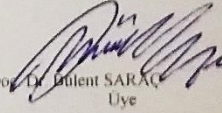
Prof.Dr. Hatice PINARBAŞI
Tıp Fakültesi
Biyokimya AD

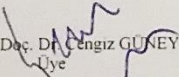
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 01.06.2017 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

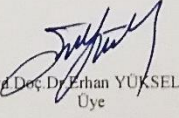
Prof.Dr. Hatice PINARBAŞI'nın yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Biyolog, Gökhan BAĞCI'nın 25.05.2017 tarih ve 43 sayılı "**Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde taurin takviyesinin kahverengi yağ dokusu oluşumu üzerine etkisi.**" isimli Doktora Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.

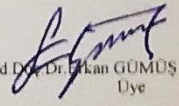

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU
Üye

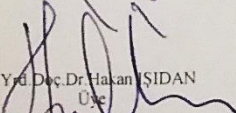

Prof. Dr. Zübeyde Akın POLAT
Üye

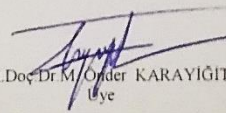

Doç. Dr. Bulent SARAÇ
Üye

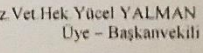

Yrd. Doç. Dr. Cengiz GÜNEY
Üye

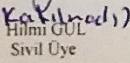

Yrd. Doç. Dr. Erhan YÜKSEL
Üye

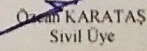

Yrd. Doç. Dr. Erkan GÜMÜŞ
Üye


Yrd. Doç. Dr. Hakan ŞİDAN
Üye


Yrd. Doç. Dr. M. Önder KARAYİĞİT
Üye


Uz. Vet. Hek. Yücel YALMAN
Üye - Başkanvekili


(Kağıt Üyesi)
Hilmi GÜL
Sivil Üye


Özkan KARATAŞ
Sivil Üye

Prof. Dr. Haki KARA
Başkan

