

DENEYSEL OBEZİTE MODELLERİ VE ARAŞTIRMA TEKNİKLERİ

12 BÖLÜM

Ersen ERASLAN

Ayhan TANYELİ

Obezite, enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki sürekli dengesizlikten kaynaklanmaktadır ve fazla enerjinin yağ dokusunda trigliserit halinde depolanmasıyla karakterizedir. Bu nedenle, enerji depolama ve enerji harcama mekanizmalarının, enerji alımıyla ilgili mekanizmalarla uygun şekilde dengelenmesi gerekmektedir. Son yıllarda, obezite ve bununla ilişkili bozuklukların görülme sıklığı yükselmiştir (1). Obezite ile özellikle kardiyovasküler hastalıklar, inme, periferik vasküler hastalık, böbrek yetmezliği, kanser, osteoartrit ve tip 2 diyabetes mellitus riskini önemli ölçüde artırır (2, 3). Obez bireyler yaşamlarının devamında daha düşük bir yaşam kalitesi ve hayat konforuna sahip olurlar ve toplumdan uzaklaşmaya başlarlar. Ayrıca halk sağlığı sistemlerinde fazla harcama yapan daha az verimli bir topluma yol açabilir (4).

Gıda alımı ve enerji harcamaları öncelikle merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından kontrol edilir. Tüm türlerde hayatta kalma ve üreme için gıda alımı ve gıda tüketimi esastır, bu nedenle beslenme davranışını korumak için çok sayıda sinir devresi gelişmiştir. Gıda sinyalleri ve gıda ile ilgili ipuçları çoklu duyu organları tarafından tespit edilir (5, 6). Enerji homeostazının düzenlenmesinde MSS ve özellikle hipotalamus önemli bir rol oynar (7, 8). Hipotalamusta yer alan

arkuat çekirdek (AÇ), paraventriküler çekirdek (PVÇ), ventromedial çekirdek (VMÇ), lateral hipotalamik alan (LHA) ve dorsomedial hipotalamus (DMH) gibi farklı çekirdekler nöronal bağlantıları paylaşır ve birlikte vücut homeostazını korurlar (9). AÇ, gıda alımı ve enerji homeostazının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. AÇ, gıda alımı üzerinde zıt etkileri olan iki nöron grubu içerir (10). Gıda alımını artıran ve oreksijenik etkiler gösteren, nöropeptid Y (NPY) ve agouti ilişkili protein (AİP) nöronları ortak eksprese edilir. Gıda alımını baskılayan ve anoreksijenik etkiler gösteren pro-opiomelanokortin (POMK) ve kokain amfetamin düzenleyici transkript (KADT) nöronlar bir arada bulunur (11, 12). Bunlara ek olarak beslenme davranışının düzenlenmesine periferden gelen birçok sinyal de katılmaktadır. Bunlardan bazıları tiroid hormonları (triiodotironin ve tiroksin), gastrointestinal sistem hormonları (ghrelin, oksintomodulin, peptid YY, glukagon benzeri peptid-1, kolesistokinin ve galanin), yağ doku hormonları (leptin ve adiponektin), pankreas hormonları (insülin ve glukagon) (13) ve kas dokusundan salgılanan irisin peptididir (14). Ancak burada ifade edilen moleküller dışında birçok oreksijenik ve anoreksijenik molekül tanımlanmıştır (bkz. tablo 1 (15, 16)).

gruplarında aktivasyon/inhibisyona sebep olduğunu belirlemede kullanılır (21).

4. Deney Hayvanlarında Moleküler Manipülasyonlar

Çalışmalarda kullanılacak olan deney hayvanlarında genetik bir dizi değişiklikler yapılır. Bu değişikliklerden bazıları o hayvanda bulunan herhangi bir genin kalıcı olarak silinmesi veya bir genin aşırı ekspresyonu gerçekleştirilerek yapılır. Günümüzde en çok araştırılan genetik manipülasyon leptin geni üzerinde gerçekleştirilmektedir (22, 23).

KAYNAKLAR

1. Ng M, Fleming T, Robinson M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 (vol 384, pg 766, 2014). *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):746-.
2. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
3. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):635-43.
4. Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metabolism*. 2015 Dec 1;22(6):962-70.
5. Berthoud HR. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol*. 2011 Dec;21(6):888-96.
6. Berthoud HR. The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *P Nutr Soc*. 2012 Nov;71(4):478-87.
7. Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, Cone RD. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*. 1999 Sep;24(1):155-63.
8. Kim JD, Leyva S, Diano S. Hormonal regulation of the hypothalamic melanocortin system. *Front Physiol*. 2014;5:480.
9. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000 Apr 06;404(6778):661-71.
10. Parkinson JRC, Dhillo WS, Small CJ, Chaudhri OB, Bewick GA, Pritchard I, et al. PYY3-36 injection in mice produces an acute anorexigenic effect followed by a delayed orexigenic effect not observed with other anorexigenic gut hormones. *Am J Physiol-Endoc M*. 2008 Apr;294(4):E698-E708.
11. Kokoeva MV, Yin H, Flier JS. Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):679-83.
12. Bouret SG, Simerly RB. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clin Genet*. 2006 Oct;70(4):295-301.
13. Field BC, Chaudhri OB, Bloom SR. Obesity treatment: novel peripheral targets. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Dec;68(6):830-43.
14. Tekin S, Erden Y, Ozyalin F, Cigremis Y, Colak C, Sandal S. The effects of intracerebroventricular infusion of irisin on feeding behaviour in rats. *Neurosci Lett*. 2017 Apr 3;645:25-32.
15. Magni P, Dozio E, Ruscica M, Celotti F, Masini MA, Prato P, et al. Feeding behavior in mammals including humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Apr;1163:221-32.
16. Carmen Adela Sabio Sanz IR, Elvira Alvarez, Verónica Hurtado, Enrique Blázquez. *Glucokinase as a Glucose Sensor in Hypothalamus - Regulation by Orexigenic and Anorexigenic Peptides*: IntechOpen; 2011.
17. <http://themedicalbiochemistrypage.org/gut-brain.php#intro>. Gut-Brain Interrelationships and Control of Feeding Behavior. <http://themedicalbiochemistrypage.org/gut-brain.php#intro>; 2015 [updated 09.04.2015; cited 2015 28.05.2015].
18. Munshi RP, Joshi SG, Rane BN. Development of an experimental diet model in rats to study hyperlipidemia and insulin resistance, markers for coronary heart disease. *Indian J Pharmacol*. 2014 May-Jun;46(3):270-6.
19. Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ. Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats. *Obes Res*. 2002 Sep;10(9):956-63.
20. Delahaye LB, Bloomer RJ, Butawan MB, Wyman JM, Hill JL, Lee HW, et al. Time-restricted feeding of a high-fat diet in male C57BL/6 mice reduces adiposity but does not protect against increased systemic inflammation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018 Oct;43(10):1033-42.
21. Sternson SM, Atasoy D. Agouti-related protein neuron circuits that regulate appetite. *Neuroendocrinology*. 2014;100(2-3):95-102.
22. Murphy KT, Schwartz GJ, Nguyen NL, Mendez JM, Ryu V, Bartness TJ. Leptin-sensitive sensory nerves innervate white fat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Jun 15;304(12):E1338-47.
23. Zhang Y, Kerman IA, Laque A, Nguyen P, Faouzi M, Louis GW, et al. Leptin-receptor-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus and median preoptic area regulate sympathetic brown adipose tissue circuits. *J Neurosci*. 2011 Feb 2;31(5):1873-84.