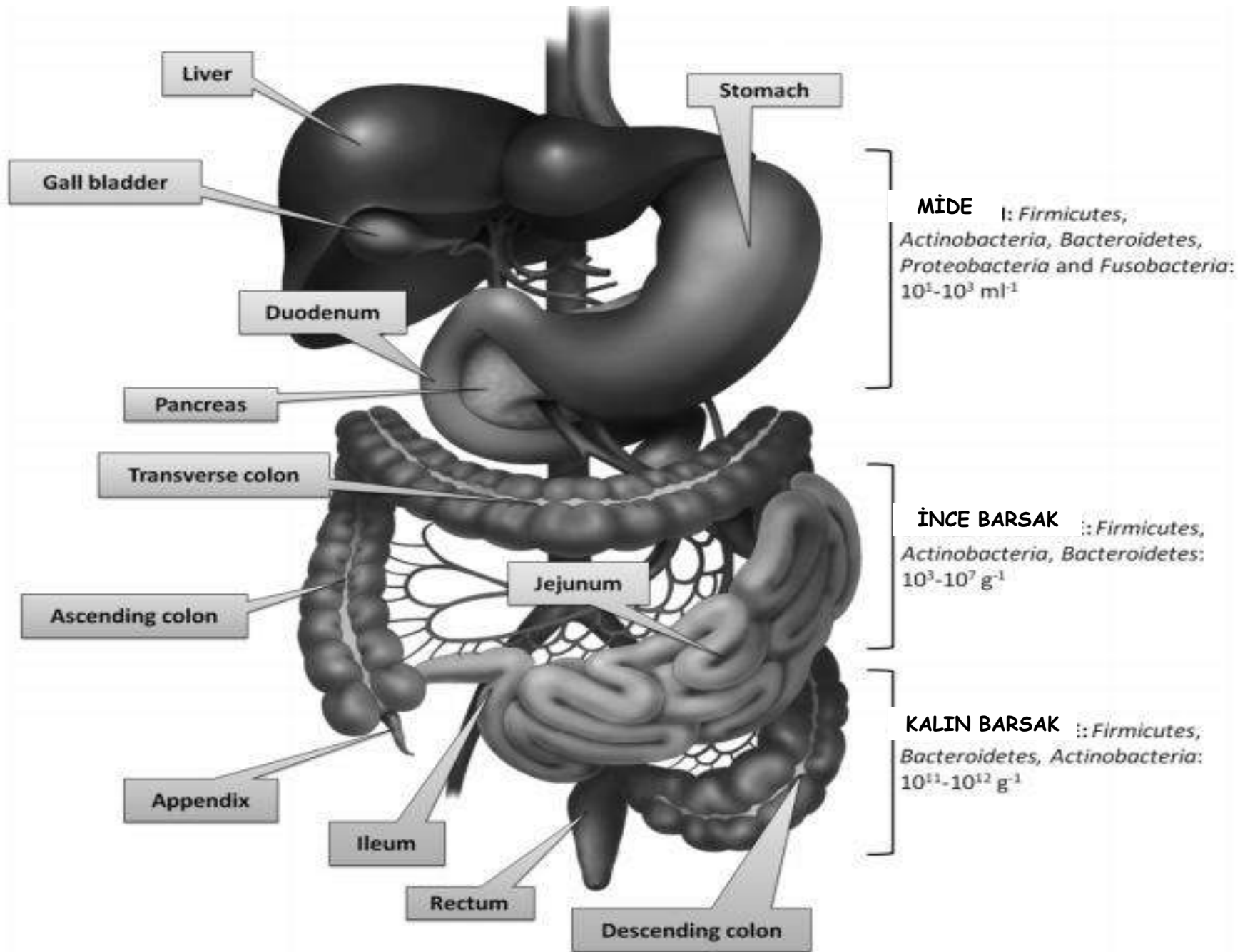


MİKROBİYATAYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER ve METABOLİK HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

PROF.DR.Ş.EROL BOLU



Bağırsak Mikrobiyotası = florası

- Mikrobiyota - İnsanın içinde ve üzerinde yaşayan mikroorganizmalar
 - Mikrobiyom - mikropların genomu
- Metabolik yeteneklerimiz insan ve mikrop özelliklerinin birleşimi (En büyük endokrin organ ?)

- Parmak izi (Her insanın kendine has mikrobiyota)
- İnsan mikrobiyomunda 3.3 milyon gen var ve bunun %99 bakteriyel kökenli
- İnsan genomundan 150 kat daha büyük
- Bireyler arasında birçok mo türü paylaşılırken mikrobiyel genlerde daha fazla varyasyon mevcuttur

- İnsanlar kabaca, %10'u insan hücrelerinden ve %90'ı mikrobiyel hücrelerden oluşan, *'süperorganizma'* veya *'holobiont'*.

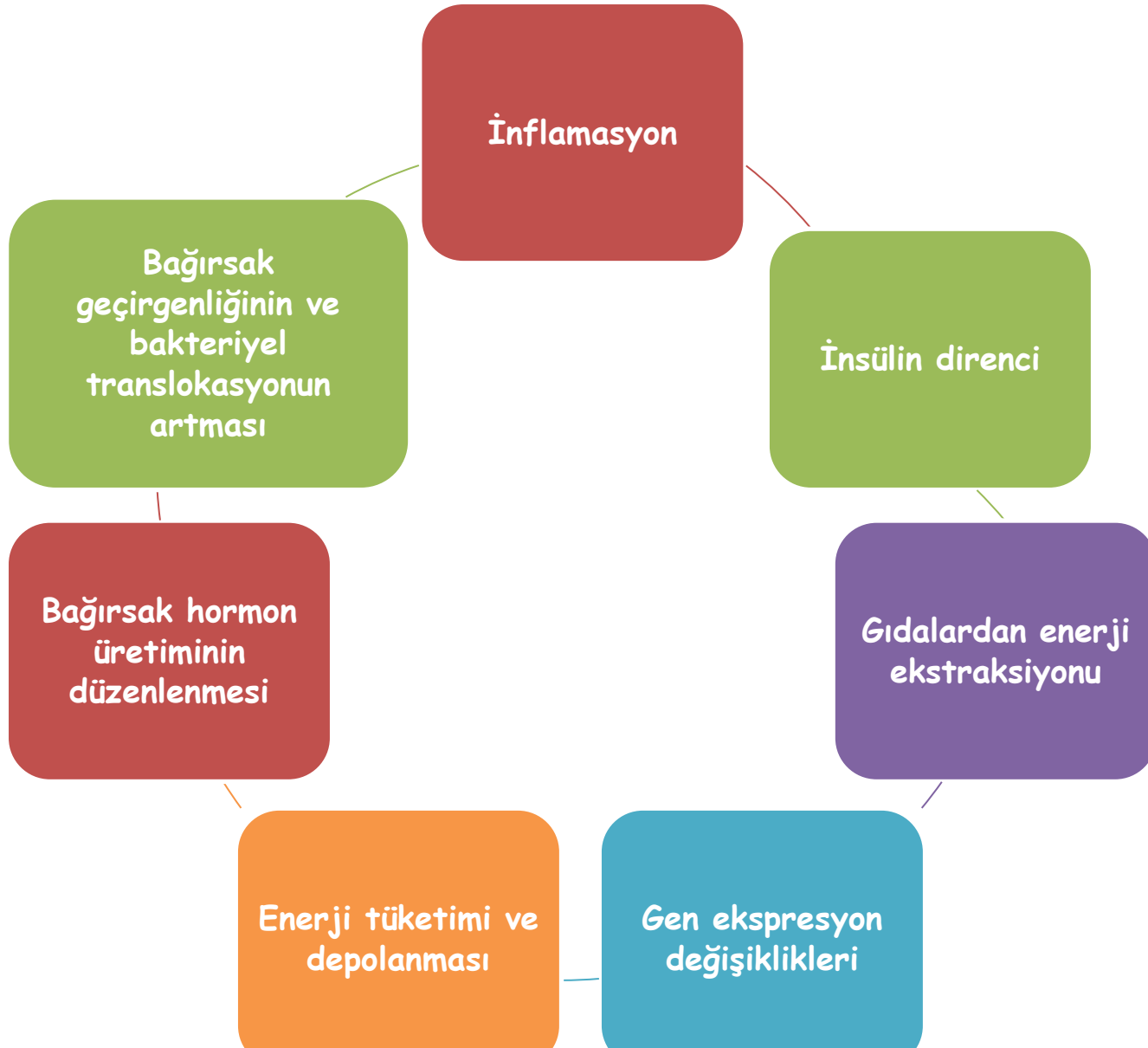


- %100 oranında insan değiliz.
- İnsan ve mikrobiyel genomlar birlikte evrimleşmiştir *'hologenom'*.
- Metabolik yeteneklerimiz insan ve mikrop özelliklerinin birleşimi
(En büyük endokrin organ ?)

6 bakteriyel küme vardır

1. Firmicutes (Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium vb. gram pozitif cinsleri kapsamakta),
2. Bacteroidetes (Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella vb. gram negatif cinsleri kapsamakta),
3. Proteobacteria (Enterobacteriaceae gibi gram negatif cinsleri kapsamakta),
4. Actinobacteria (gram pozitif Bifidobacterium cinsini kapsamakta),
5. Fusobacteria
6. Verrucomicrobia (Akkermansia vb. cinsleri kapsamakta)

GİS MİKROBİYATASININ METABOLİK HASTALIKLARDAKİ MUHTEMEL ETKİLEŞİMLERİ-1

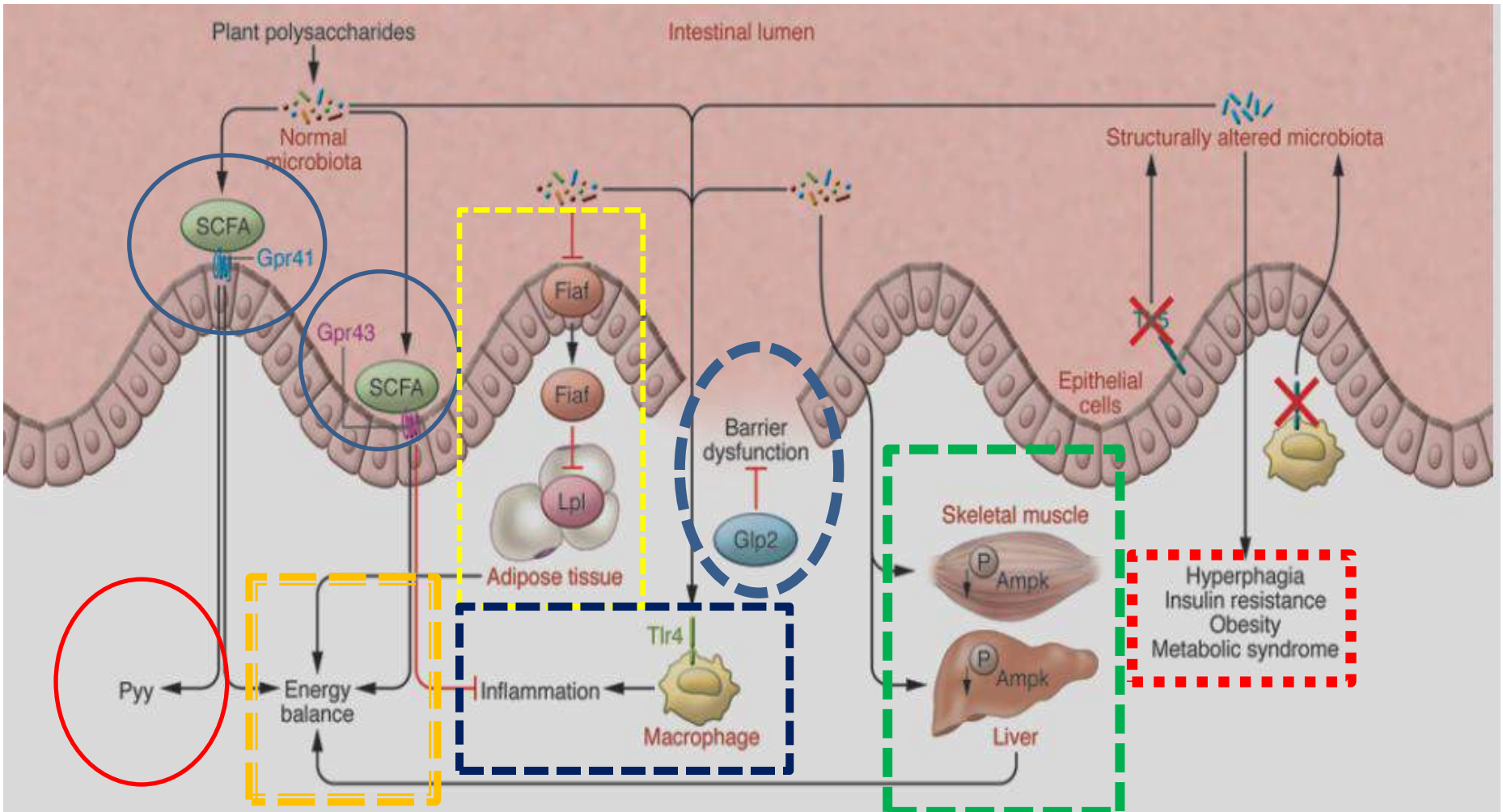


GİS MİKROBİYATASININ METABOLİK HASTALIKLARDAKİ MUHTEMEL ETKİLEŞİMLERİ-2



MIKROBIYATANIN FONKSIYONLARI

MİKROBİYATANIN KONAKÇININ METABOLİK FONKSİYONLARINI ETKİLEME YOLAKLARI

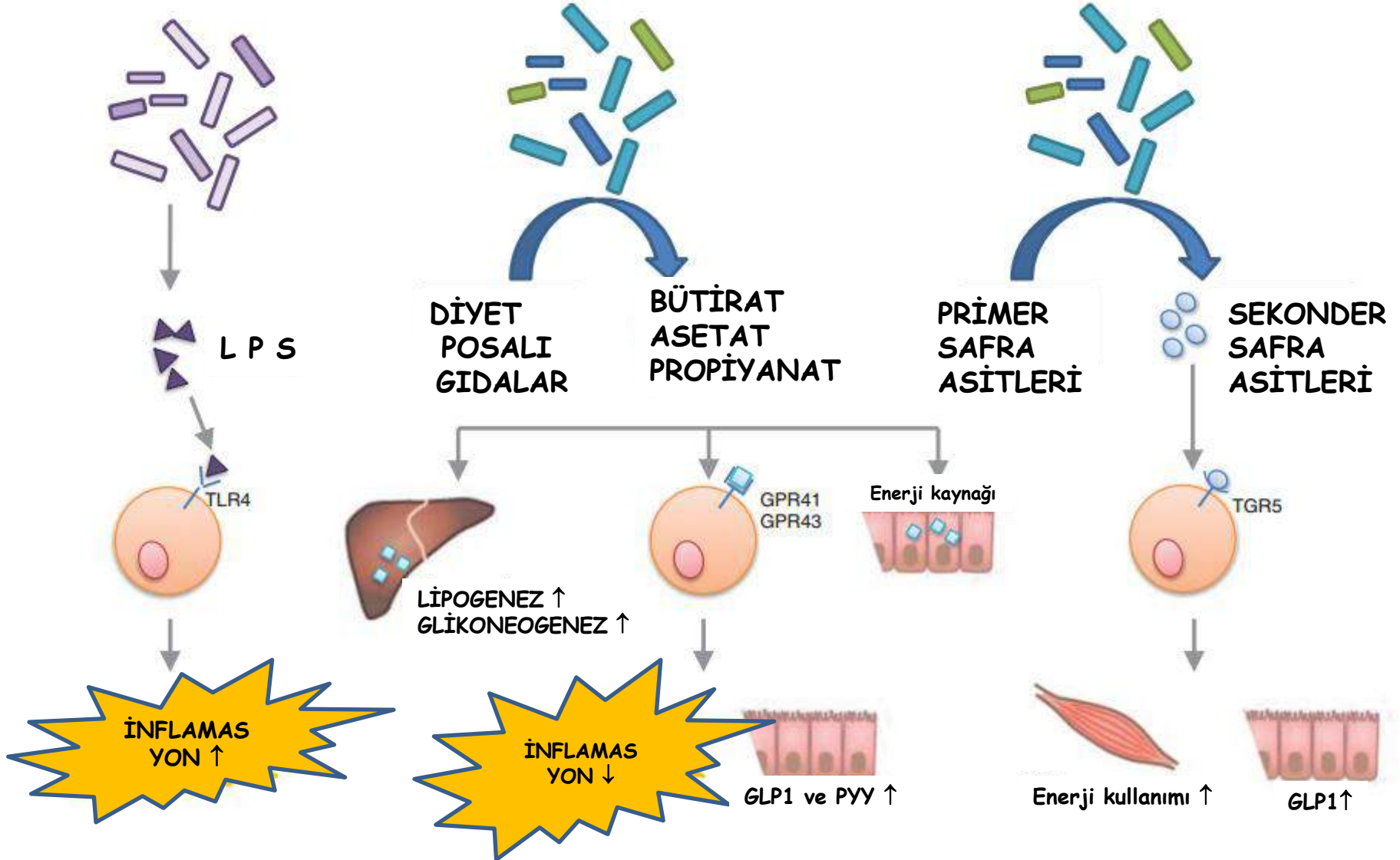


MİKROPLAR VE KONAKÇI METABOLİZMASI

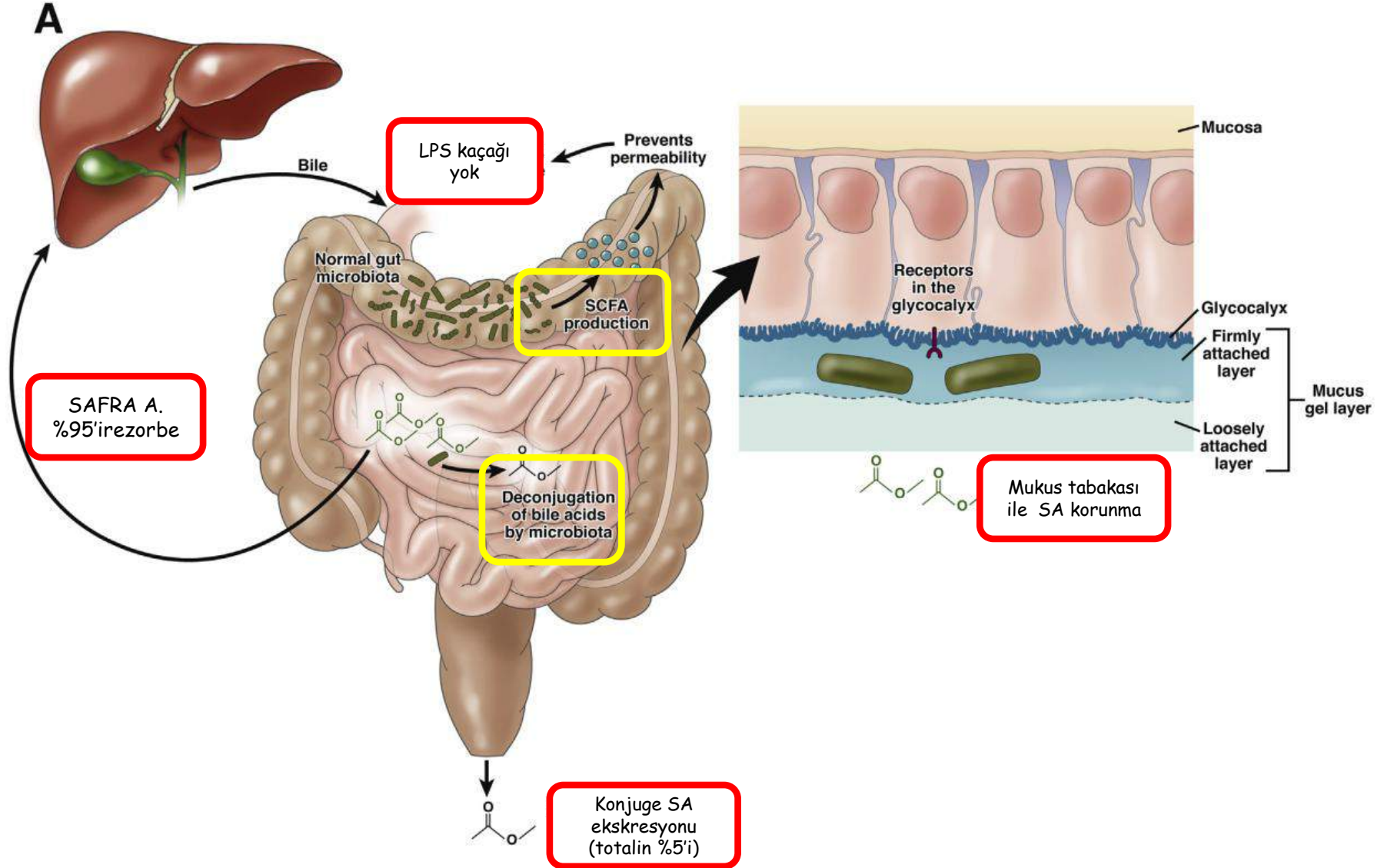
LİPOLİSAKKARİDLER

KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ

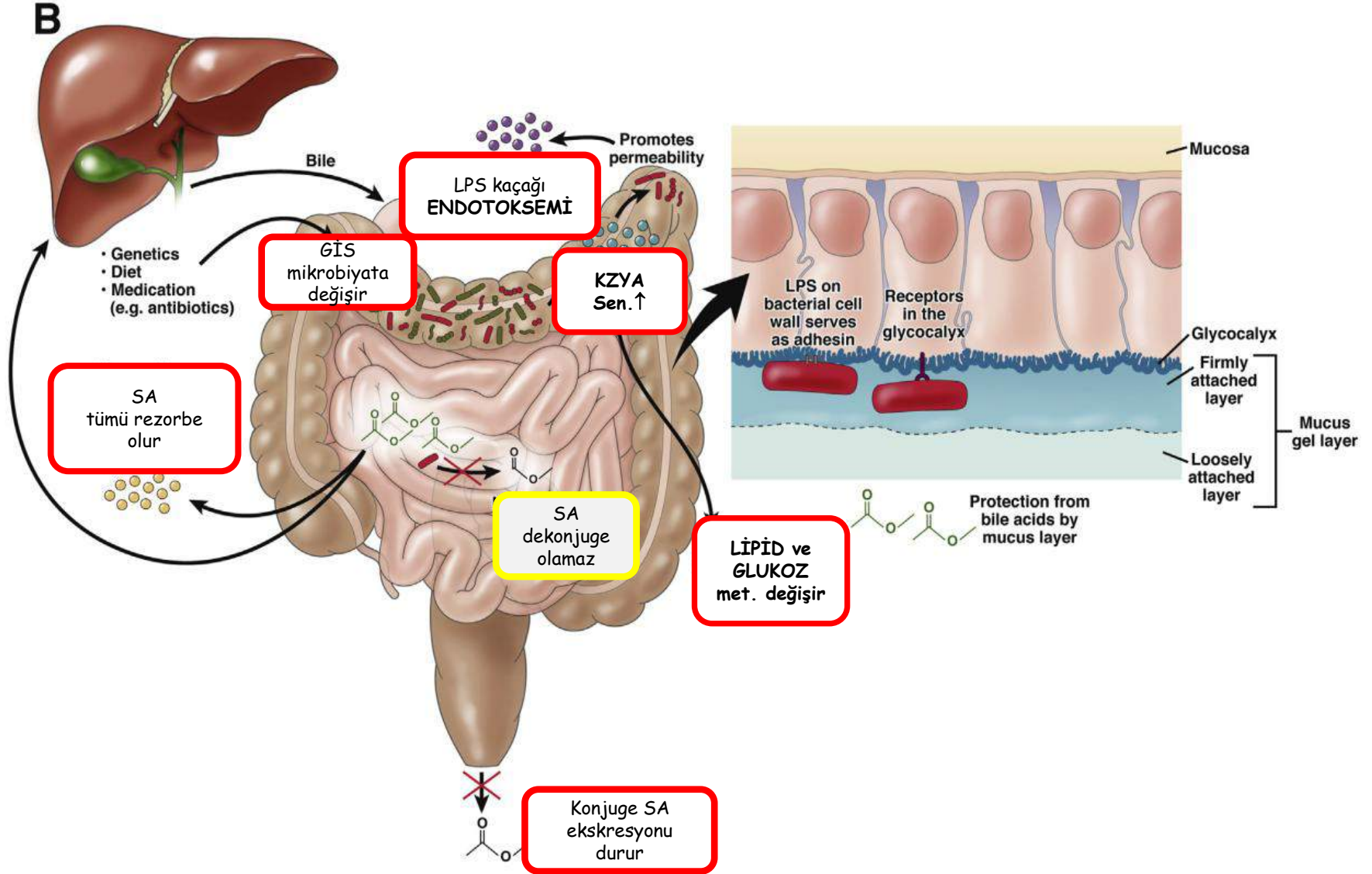
SAFRA ASİTLERİ



SAFRA ASİDLERİ ve KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ METABOLİZMASI -fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda



SAFRA ASİDLERİ ve KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ METABOLİZMASI -fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda



The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage

Fredrik Bäckhed^{1,2}, Hao Ding^{1,3,5}, Ting Wang¹, Lora V. Hooper^{1,2*}, Gou Young Koh^{1,4}, Andras Nagy^{3,5,7}, Clay F. Semenkovich^{5,8}, and Jeffrey I. Gordon^{1,2,9,10}

¹Center for Genome Sciences and Departments of ²Molecular Biology and Pharmacology, ³Genetics, and ⁴Medicine, Cell Biology, and Physiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110; ⁵Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada M5G 1X5; ⁶Biomedical Center, Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, 305-701, Republic of Korea; and ⁷Department of Medical Genetics and Microbiology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada M5S 1A8

Contributed by Jeffrey I. Gordon, September 23, 2004

New therapeutic targets for noncognitive reductions in worldwide intake, absorption, or storage are crucial given the worldwide epidemic of obesity. The gut microbial community (microbiota) is essential for processing dietary polysaccharides. We found that conventionalization of adult germ-free (GF) C57BL/6 mice with a normal microbiota harvested from the distal intestine (cecum) of conventionally raised animals produces a 60% increase in body fat content and insulin resistance within 14 days despite reduced food

promoting health. In the current study, we use normal and genetically engineered gnotobiotic mice to address the hypothesis that the microbiota acts through an integrated host signaling pathway to regulate energy storage in the host.

Materials and Methods

Animals. C57BL/6J (B6) WT and *Rag1*^{-/-} mice were purchased from The Jackson Laboratory. B6 peroxisome proliferator-

Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice

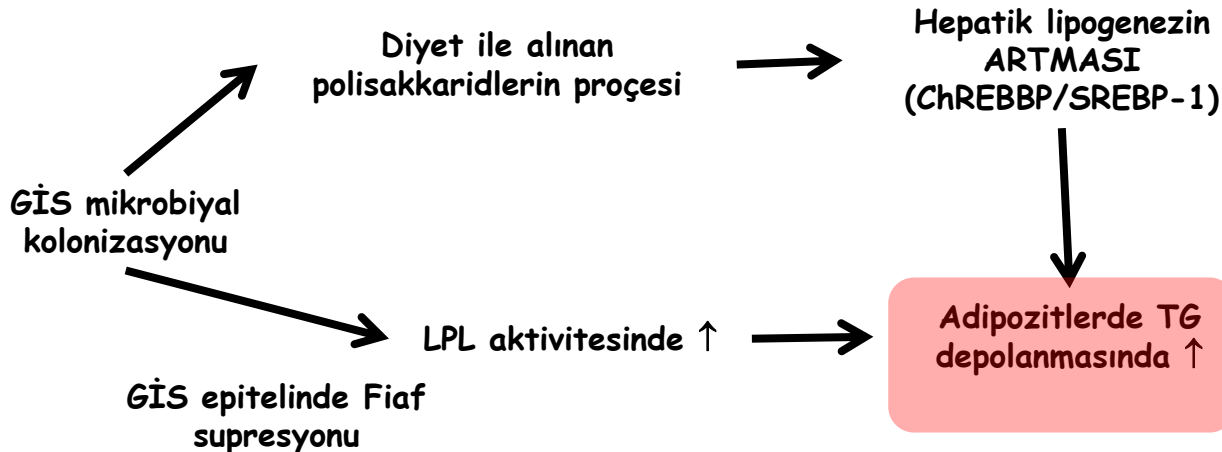
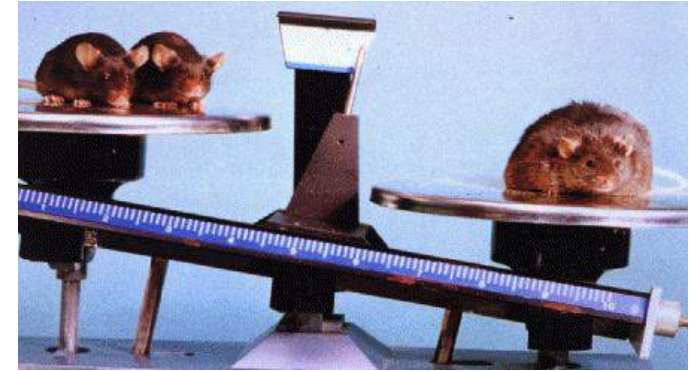
Fredrik Bäckhed¹, Jill K. Manchester², Clay F. Semenkovich³, and Jeffrey I. Gordon^{4*}

¹Center for Genome Sciences and ²Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63108

Edited by John J. Mekalanos, Harvard Medical School, Boston, MA, and approved November 22, 2006 (received for review June 27, 2006)

The trillions of microbes that colonize our adult intestines function collectively as a metabolic organ that communicates with, and complements, our own human metabolic apparatus. Given the worldwide epidemic in obesity, there is interest in how interactions between human and microbial metabolomes may affect our energy balance. Here we report that, in contrast to mice with a gut microbiota, germ-free (GF) animals are protected against the obesity that develops after consuming a Western-style, high-fat, sugar-rich diet. Their persistently lean phenotype is associated with increased skeletal muscle and liver levels of phosphorylated AMP-activated protein kinase (AMPK) and its downstream targets involved in fatty acid oxidation (acetyl-CoA carboxylase; carnitine-palmitoyltransferase). Moreover, GF knockout mice lacking fasting-induced adipose factor (Fiaf), a circulating lipoprotein lipase inhibitor whose expression is normally selectively suppressed in the gut epithelium by the microbiota, are not protected from diet-induced obesity. Although GF *Fiaf*^{-/-} animals exhibit similar levels of phosphorylated AMPK as their wild-type littermates in liver and gastrocnemius muscle, they have reduced

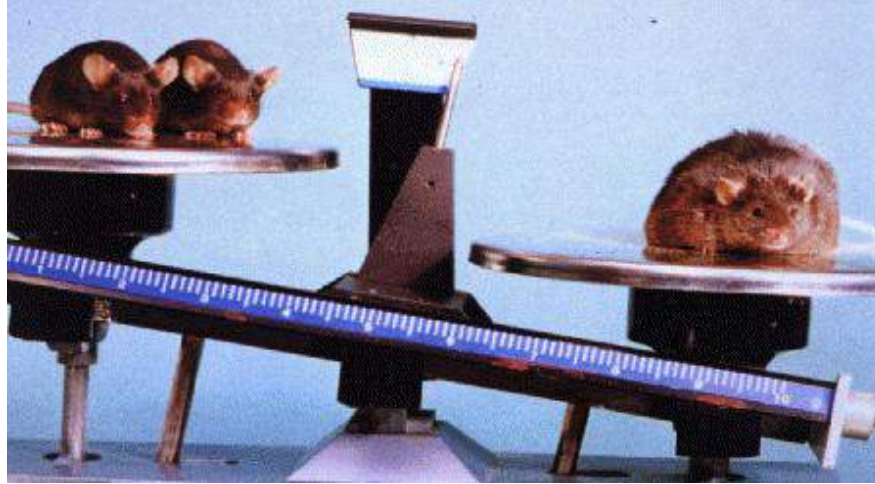
dietary plant polysaccharides with glycosidic linkages that the host is ill-equipped to cleave with their own complement of glycoside hydrolases, but also modulates host genes that affect energy deposition in adipocytes. Colonization increases glucose uptake in the small intestine (5) as well as fermentation of carbohydrates to short-chain fatty acids (SCFAs) in the distal gut (3). SCFAs are absorbed with subsequent stimulation of *de novo* synthesis of triglycerides in the liver. In addition, the microbiota suppresses expression of fasting-induced adipose factor (Fiaf), also known as angiopoietin-like protein-4, a secreted lipoprotein lipase (LPL) inhibitor; this suppression is confined to the intestinal epithelium and does not occur at other sites where Fiaf is produced (liver and fat) (2). LPL functions in a number of cell lineages as the rate-limiting step for uptake of triglyceride-derived fatty acids (4, 5). By suppressing Fiaf, colonization increases LPL activity in adipocytes and enhances storage of liver-derived triglycerides (2). The physiologic importance of Fiaf was established by studying GF *Fiaf*^{-/-} and wild-type littermates fed a standard low-fat polysaccharide-rich diet. GF



Alınan kalörinin adipoz dokuda birikmesine yardım eder.

Enerji metabolizması

- Daha fazla enerji tüketmelerine rağmen germ-free fareler daha zayıf
- Konvansiyonel farelerin çekal mikrobiyotasının nakli sonrası - gıda alımları azaltılmış olmasına rağmen - germ-free farelerde 14 gün içinde %60'lık adipozite artışı ve belirgin insülin direnci
 - *Mollicutes* (*Firmicutes*)'lerde artış, *Bacteroidetes*'lerde azalma



Artmış enerji metabolizması

Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans¹⁻³

Reiner Jumpertz, Duc Son Le, Peter J Turnbaugh, Cathy Trinidad, Clifton Bogardus, Jeffrey I Gordon, and Jonathan Krakoff

ABSTRACT

Background: Studies in mice indicate that the gut microbiome influences both sides of the energy-balance equation by contributing to nutrient absorption and regulating host genes that affect adiposity. However, it remains uncertain as to what extent gut microbiota are an important regulator of nutrient absorption in humans.

Objective: With the use of a carefully monitored inpatient study cohort, we tested how gut bacterial community structure is affected by altering the nutrient load in lean and obese individuals and whether their microbiota are correlated with the efficiency of dietary energy harvest.

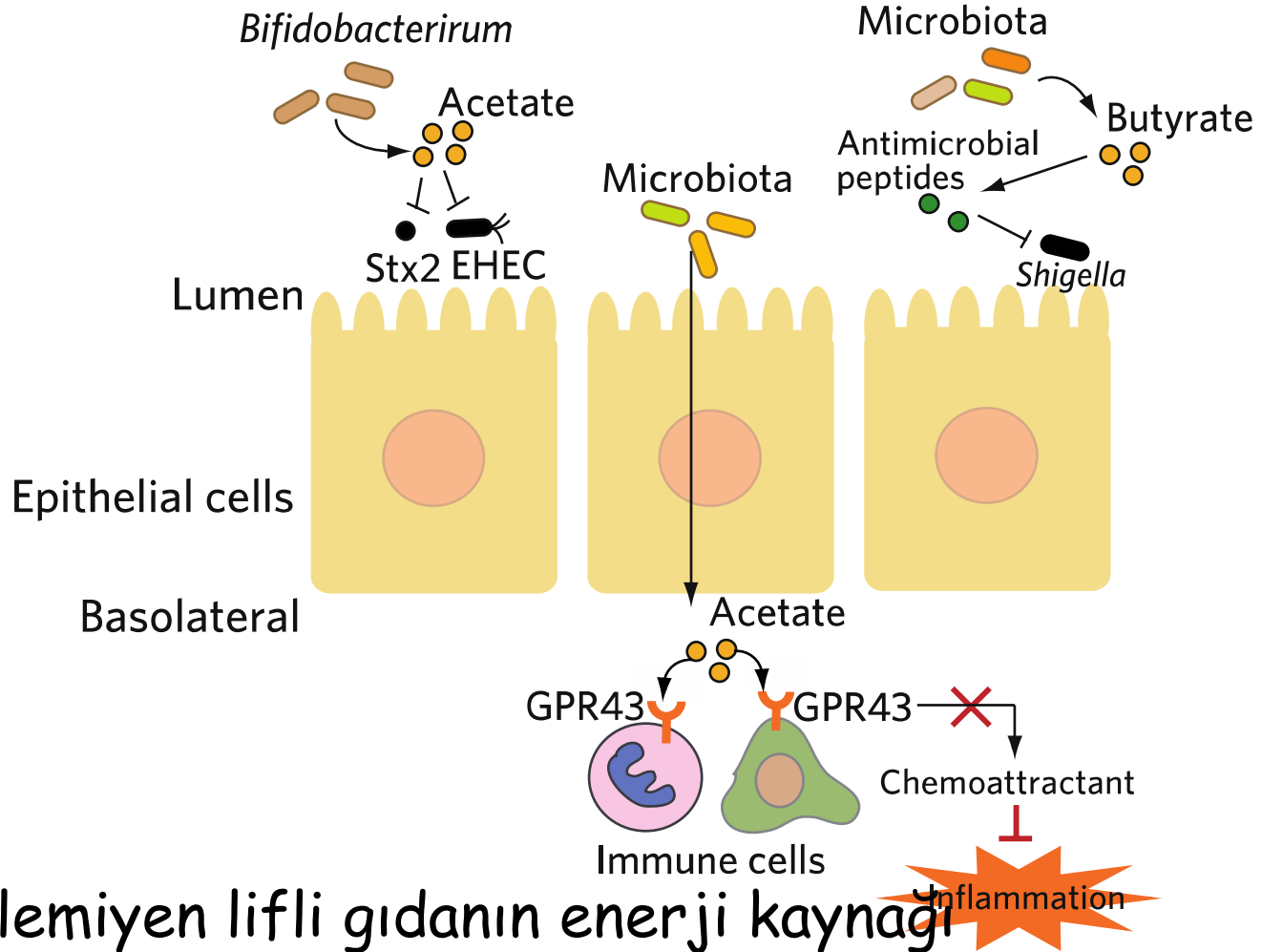
Recent studies in mice have indicated an interrelation between energy balance, diet, and the composition of the gut microbial community and its pool of genes (10–14). Gut-microbiota transplants into germ-free mouse recipients indicated that associations between the gut microbial ecology and obesity may be causal rather than casual (13, 14), which was underscored by the finding that the transplantation of a gut microbiome from obese donors into germ-free recipients resulted in a greater increase in recipient adiposity than did transplants from lean donors (13). Accordingly, the microbiota influences nutrient partitioning by modulating the expression of host genes (eg, studies in genetically

12 zayıf ve 9 obez yetişkin erkek başlangıçta 3 gün süreyle 2400 kkal/gün ve 3400 kkal/gün'lük diyete randomize edilmiş, sonrasında 3 günlük kilo koruyucu diyet ile washout uygulanmış ve bu periyod bitiminde diyetlerinde çaprazlama yapılmış

Kalori miktarındaki değişiklikler sonucu bağırsak mikrobiyota içeriğinin 3 gün içerisinde değişebildiği; fazla kaloringin Firmicutes sayılarını arttırdığı, Bacteroidetes sayılarını ise azalttığı saptanmıştır.

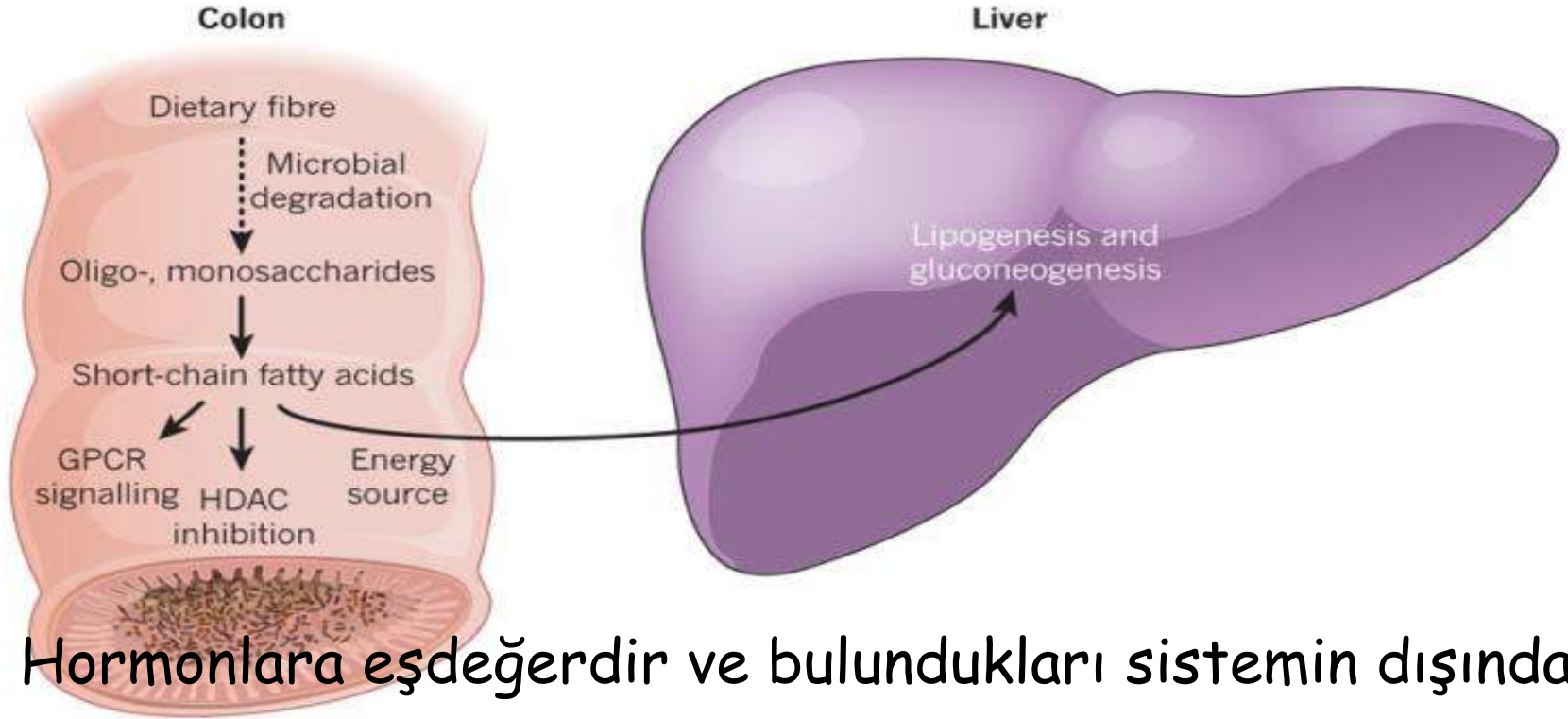
Firmicutes'lerdeki %20'lik artış ve Bacteroidetes'lerdeki %20'lik azalma konakçı tarafından enerji tüketiminde yaklaşık olarak 150 kkal'lik artış ile ilişkili bulunmuştur

Bakteriyel fermantasyon



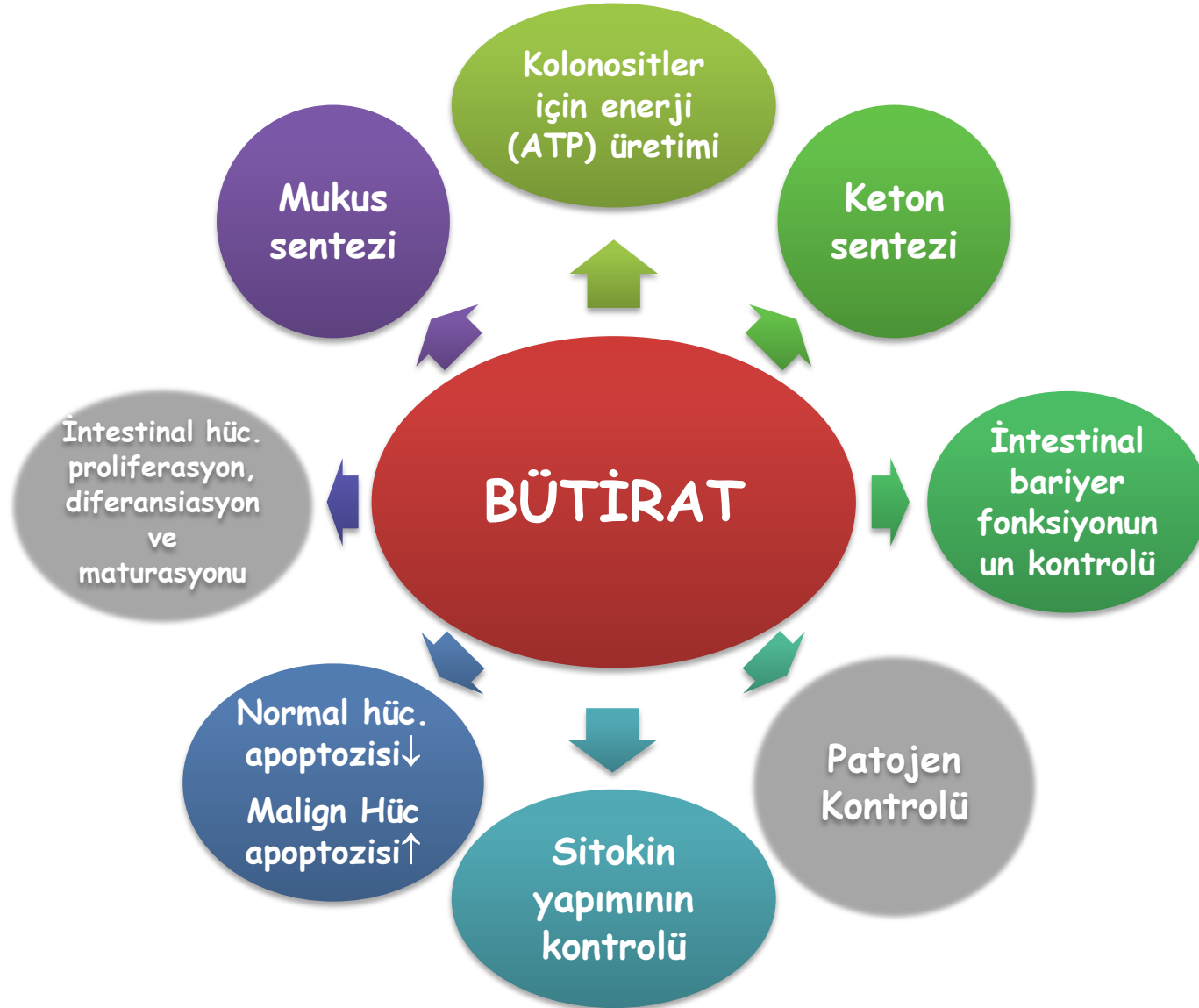
- Sindirilemeyen lifli gıdanın enerji kaynağı haline getirilme yeteneğidir (%6-10'u).
- Bu hem mikroplar hem de konakçı için önemli bir süreçtir.

Bakteriyel fermantasyon



- Hormonlara eşdeğerdir ve buldukları sistemin dışında da fonksiyonlar görürler.
- Diyet kaynaklı enerjiyi kendileri veya konakçı için hormonal messenger, prekürsör veya antagonist gibi kullanırlar.

GİSde Bütiratın lokal etkileri



GISde Bütiratin lokal etkileri

DİREKT ETKİLERİ

Gen ekspresyonunun regülasyonu (>100 gen)

GLP-1↑

Proglukagon mRNA ↑

İmmün fonksiyon uyarılması

KC detoksifikasyon yolları

İNDİREKT ETKİLER?

Beslenme konversiyon oranı↑

Büyüme performansı ↑

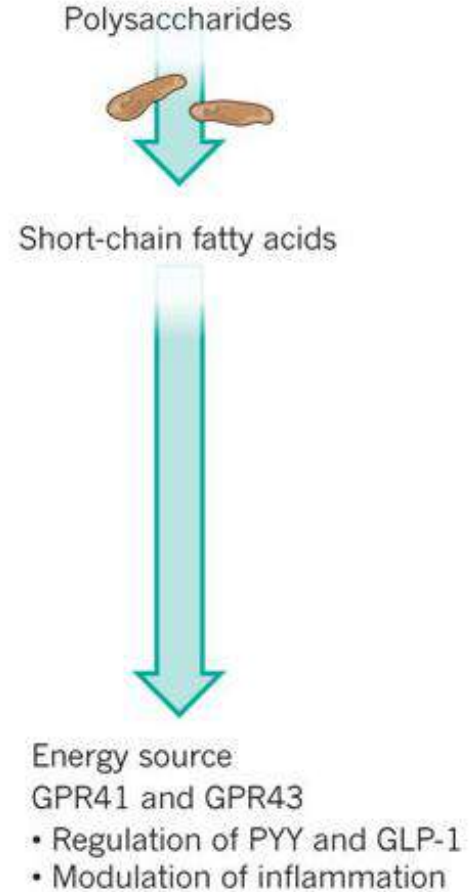
Pankreatik sekresyon (lipaz+++)↑

Vücut ısısında artış

Vücut adipoz doku kontrolü (POMC ekspresyonu üzerinden)

BAĞIRSAK PEPTİDLERİ

- Farelere asetat, bütirat ve propionat verilmesi obezite ve insülin direnci gelişimine karşı koruyucu
- SYAR-2 (GPR 43) ve SYAR-3 (GPR-41) aktivasyonu...
 - GLP-1 ve PYY artışı (enteroendokrin hücrelerden)
 - Ghrelin baskılanması
 - Leptin artışı (adipositlerden)



Lin et al., Plos ONE, 2012.

Delzenne et al., Obes. Rev., 2010.

Alvarez-Castro et al., Mini Rev. Med. Chem., 2012.

**MİKROBİYATAYI NELER
ETKİLEMEKTEDİR**

DIŞ FAKTÖRLERİN İNSAN GİS FLORASINA ETKİSİ



YENİDOĞAN DÖNEMİNDEN YAŞLILIĞA MİKROBİYATA

MİKROBİYATANIN GELİŞİMİ

DOĞUMDA



NEONATAL



6 AYLIK

Katı gıdaya geçilmesi, tam kolonizasyon

2.5 YAS

Erişkin Mikrobiyotası



ERİŞKİN



YAŞLILIK

Önemli kişisel değişkenlik



DOĞUMDA ANNE YAŞI

SAĞLIK KOŞULLARI

ANTİBİYOTİKLERE MARUZİYET

DOĞUM ŞEKLİ

Vajinal doğum

Sezeryan

Anne vajina mikrobiyotası na benzer

Deri mikrobiyotası na benzer

DİYET

ANNE SÜTÜ

MAMA

Actinobacteria
ve
Proteobacteria

Actinobacteria
ve
Firmicutes

Y A Ş

DİYET

SAĞLIK KOŞULLARI

COĞRAFYA

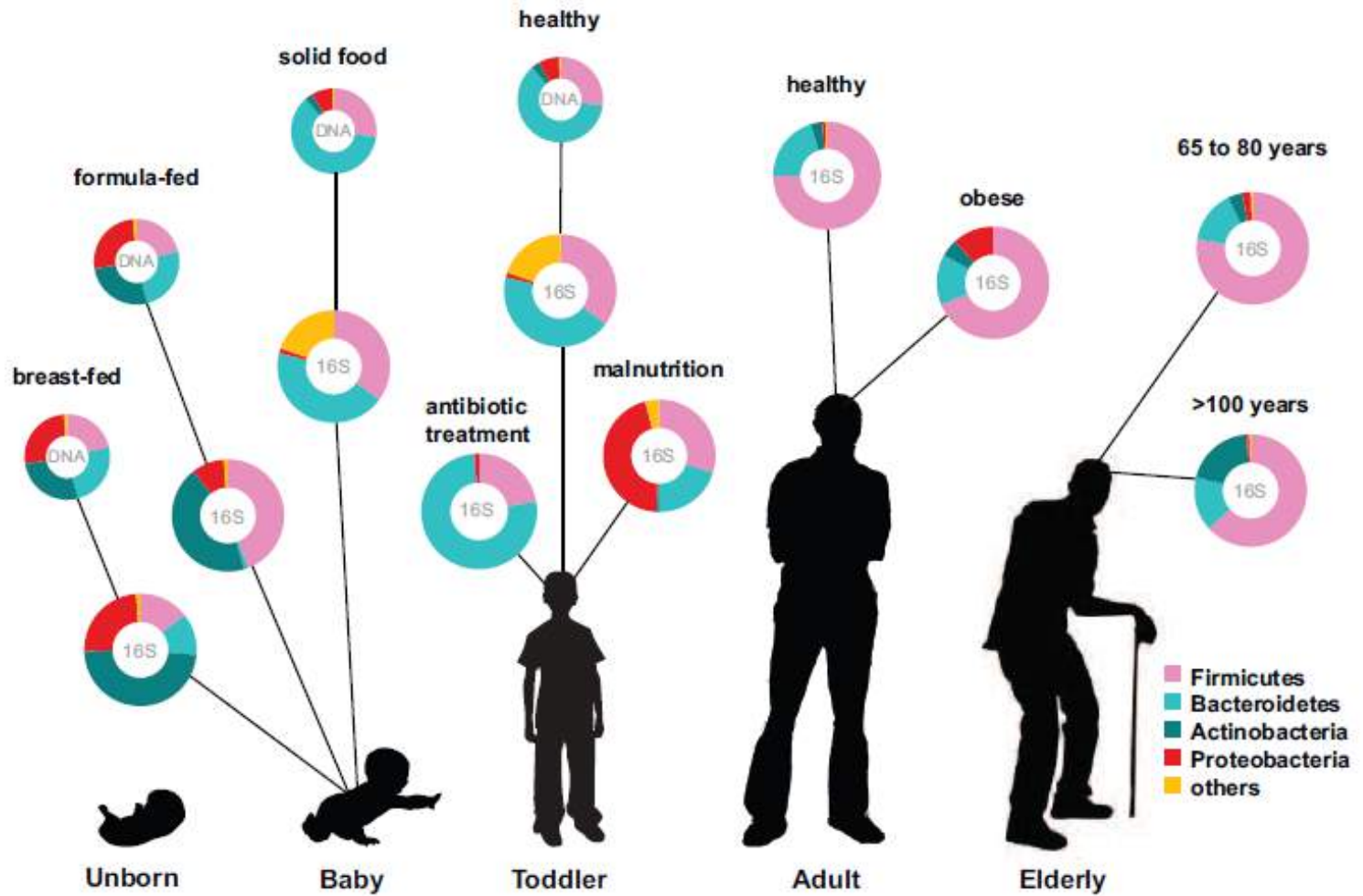
ANTİBİYOTİK, PROBİYOTİK,
PREBİYOTİKLERE

STRES

Firmicutes ve
bacteroidetes

> ÇEŞİTLİLİK ve > STABİLİTE

< ÇEŞİTLİLİK



COĞRAFI KOŞULLAR

SOĞUK İKLİM		Firmicutes
NEOLİTİK BESLENME	Burcinao Faso	<i>Prevotella</i>
	Venezuela ve Malawi, Bangaldeş	<i>Prevotella</i>
	İtalya	<i>Bacteroides</i>
	Kuzey Amerika	<i>Bacteroides</i>

Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre mikrobiyota farklıdır ama benzer beslenme alışkanlıkları olan farklı coğrafi bölgeler arasında benzerlikler vardır

DIYET İLE OLUŞAN DİSBIYOZİS

DIYET	ETKİLENEN BAKTERİ	BAKTERİ DEĞİŞİMİ
Yüksek yağ	<i>Bifidobacteria spp.</i>	↓
Yüksek yağ ve yüksek şeker	<i>Clostridium innocuum, Catenibacterium mitsuokai ve Enterococcus spp.</i>	↑
	<i>Bacteroides spp.</i>	↓
Karbonhidrat azaltılmış	<i>Bacteriodetes</i>	↑
Karbonhidrat sınırlı	<i>Clostridium coccoides, Lactobacillus spp. ve Bifidobacteria spp.</i>	↓
Kompleks KH	<i>Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis ve Enterobacteriaceae</i>	↓
	<i>B. longum subspecies longum, B.breve and B. Thetaiotaomicron</i>	↑
Rafine şekerler	<i>C. difficile ve C. Perfringens</i>	↑
Vejeteryan	<i>E.Coli</i>	↓
Yüksek n-6 PUFA	<i>Bacteriodetes</i>	↓
	<i>Firmicutes, Actinobacteria ve Proteobacteria</i>	↑
	<i>δ-Proteobacteria</i>	↑
Yağlı süt	<i>δ-Proteobacteria</i>	↑

ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Yenidoğan döneminde ampisilin veya gentamisine, vankomisin ile tedavi edilenlerde (Proteobacteria, Actinobacteria, ve *Lactobacillus artmakta*) astım daha fazladır

Vankomisin kullanımı safra asid ve glukoz metabolizmasını etkileyerek obeziteyi arttırmaktadır.

SAĞLIK ve HASTALIKTA BEYİN GİS-MİKROBİYOM İLİŞKİSİ

SAĞLAM

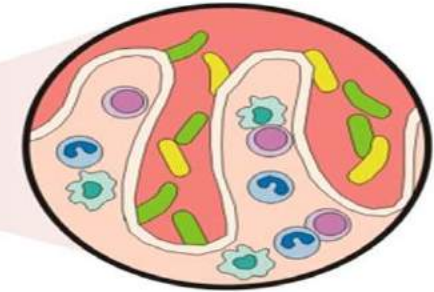
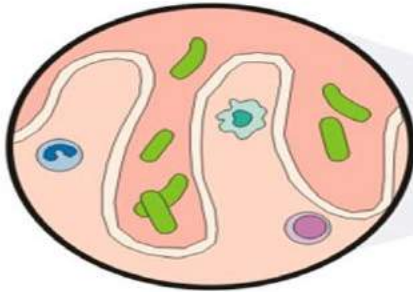
STRES ve HASTALIK

Sağlıklı SSS

Davranış, kognitif fonks.,
emosyon, nosisepsiyon
değişiklikleri

NORMAL GİS
FİZYOLOJİSİ

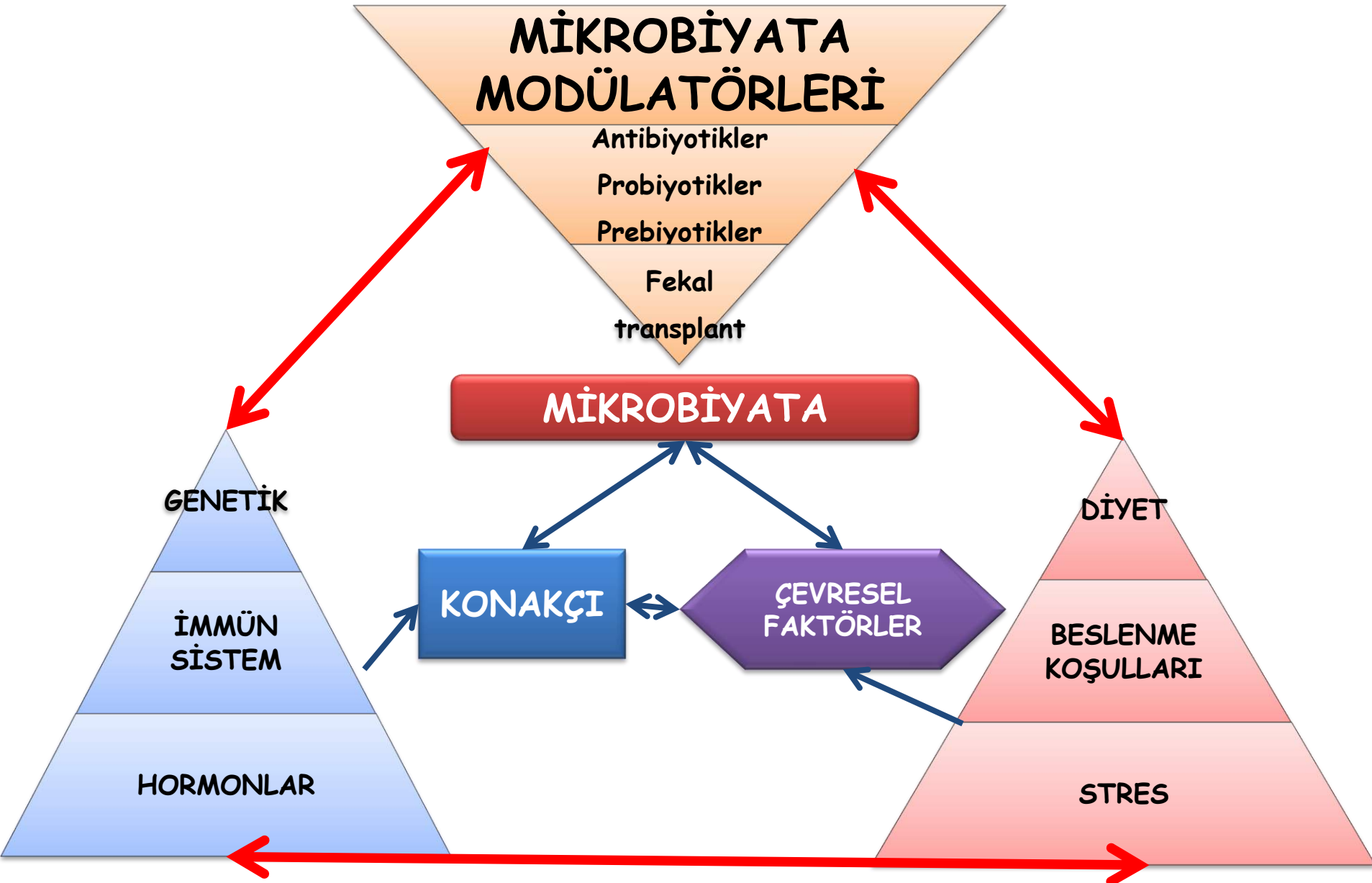
ANORMAL GİS
FİZYOLOJİSİ



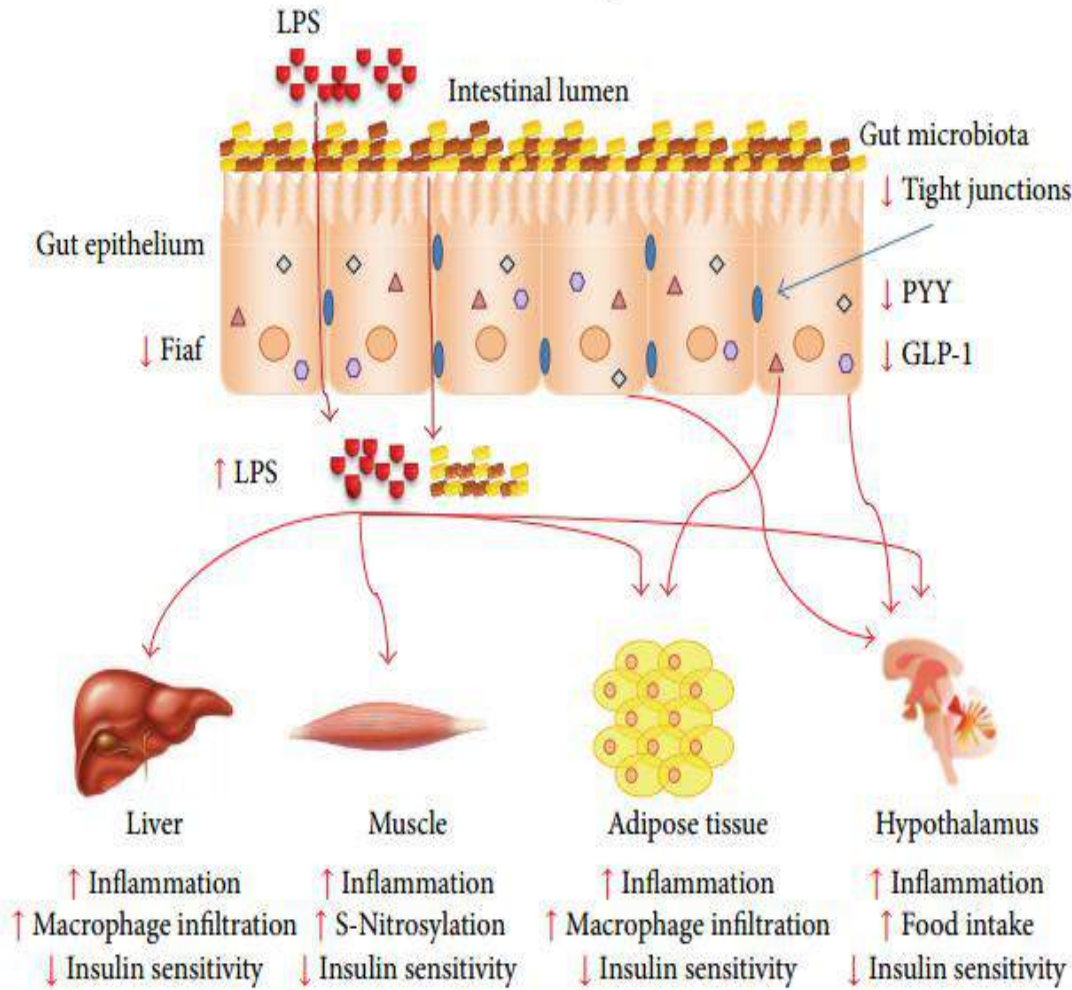
FİZYOLOJİK İNFLAMATUAR
HÜCRESEL/MEDYATÖRLER
NORMAL GİS MİKROBİYATA

İNFLAMATUAR
HÜCRESEL/MEDYATÖRLERDE YÜKSELME
İNTESTİNAL DİSBİOZİS

MİKROBİYATA, KONAKÇI ve ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN ETKİLEŞİMİ



SUBKLİNİK İNFLAMASYON ve İNSULİN DİRENCİ ve METABOLİK ENDOTOKSEMI İLİŞKİSİ



Metabolik endotoksemi :

Diffüzyon ve intestinal parasellüler permeabilite artışı sonrası veya şilomikron sekresyonu sırasında enterositlerce absorbe edilmeleri sonucu LPS gibi bakteriyel fragmanlar sistemik dolaşıma katılmasındır.

Bifidobacterium spp.'lerin kaybı ile ilişkilidir

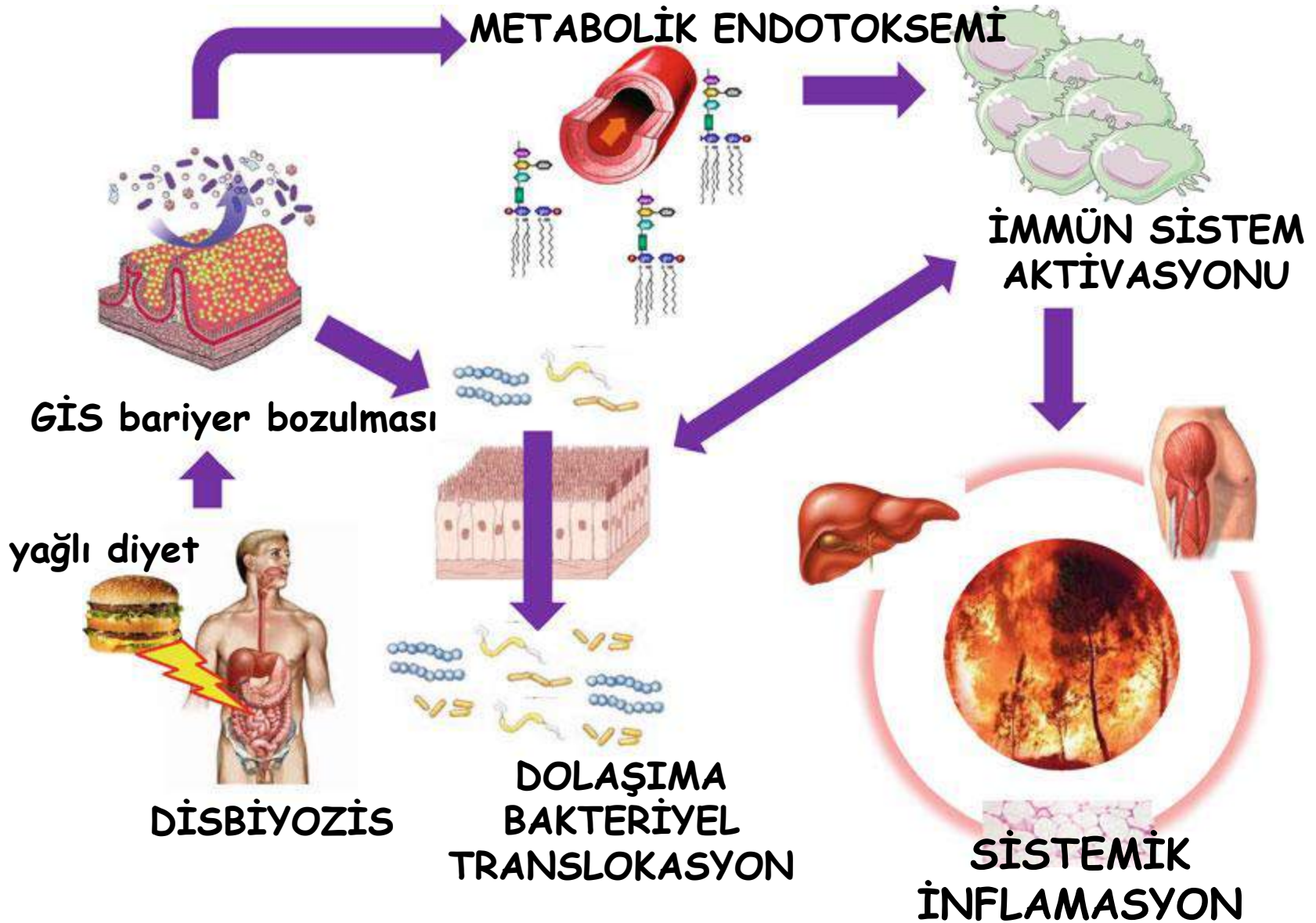
Metabolik bakteriyemi

Bakteriyel fragmanlara ilave olarak canlı bakterin, konakçı dokulara translokasyonu da obezite ve diyabete neden olmaktadır (metabolik bakteriyemi).

Sadece 1 haftalık yüksek yağ içelikli diyet ile beslenme sonrası 16S rRNA analizi ile total bakterilerin, gram-negatif bakterilerin ve Escherichia Coli DNA düzeylerinin bağırsak lümeninde, ileal mukozada, kan ve mezenterik adipoz dokuda önemli oranda arttığı gösterilmiştir .

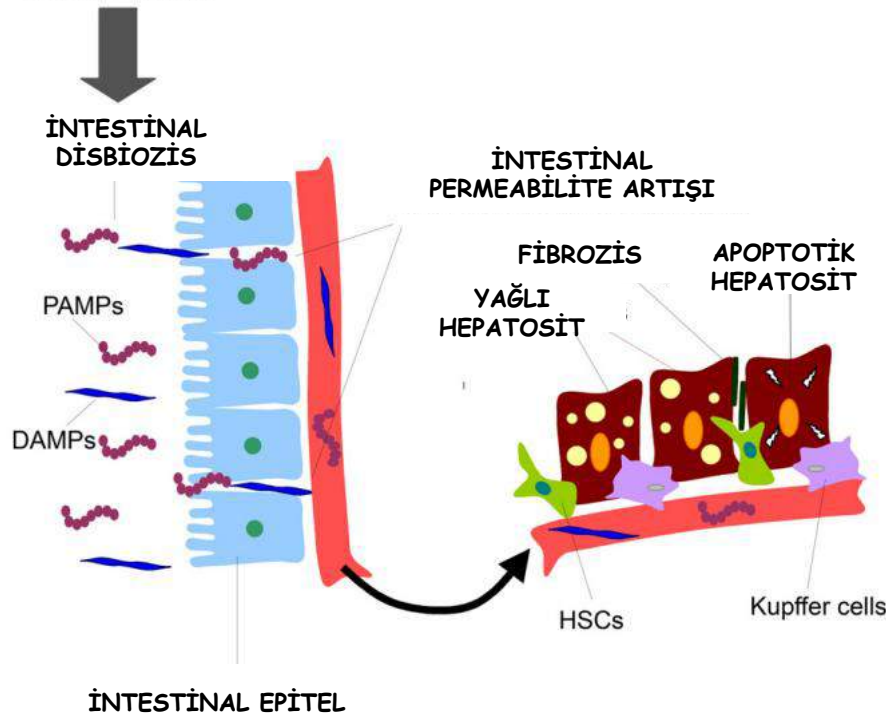
Yüksek yağ içelikli diyet gram-negatif bakterilerin intestinal mukozaya aderansını ve transmukozal translokasyonunu arttırmaktadır.

İNFLAMATUAR PATLAMA GİS MİKROBİYATA TA DİSBIYOZİSİ VE METABOLİK BOZUKLUKLAR



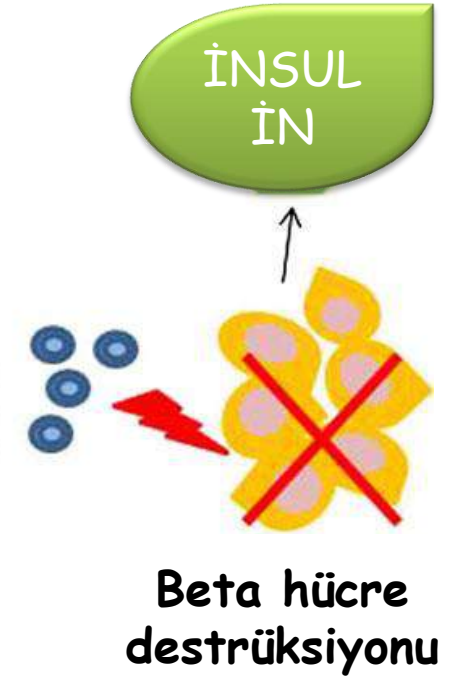
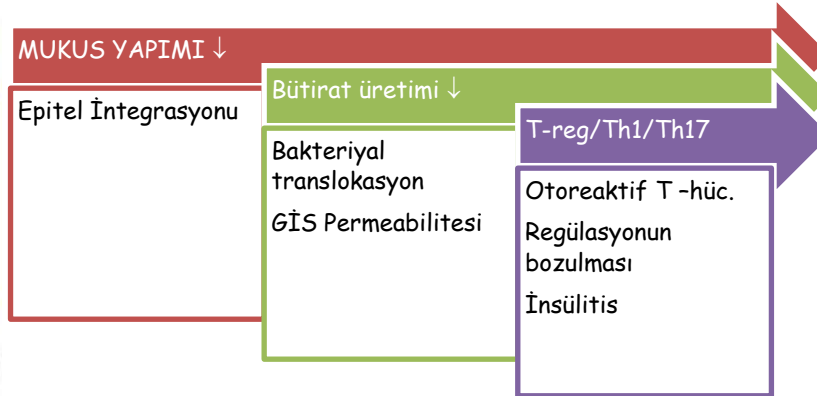
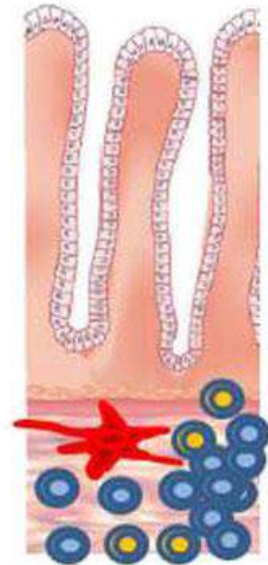
NAFL ve MİKROBİYATA'nın ROLÜ

Yağ ve fruktoz



Yağ ve fruktozdan zengin diyetler intestinal bariyeri geçerek, GIS kaynaklı ürünlere intestinal permeabiliteyi arttırarak ve dolaşıma PAMP (patojen ile ilişkili-LPS, DNA, RNA vs) ve DAMP (hasar ile ilişkili) salınımını arttırırlar. PAMP ve DAMP hepatositlerde yağ birikimine ve ardından fibrozis ve karaciğer hasarına neden olurlar.

GIS MIKROBIYATA ve TIP 1 DM ilişkisi



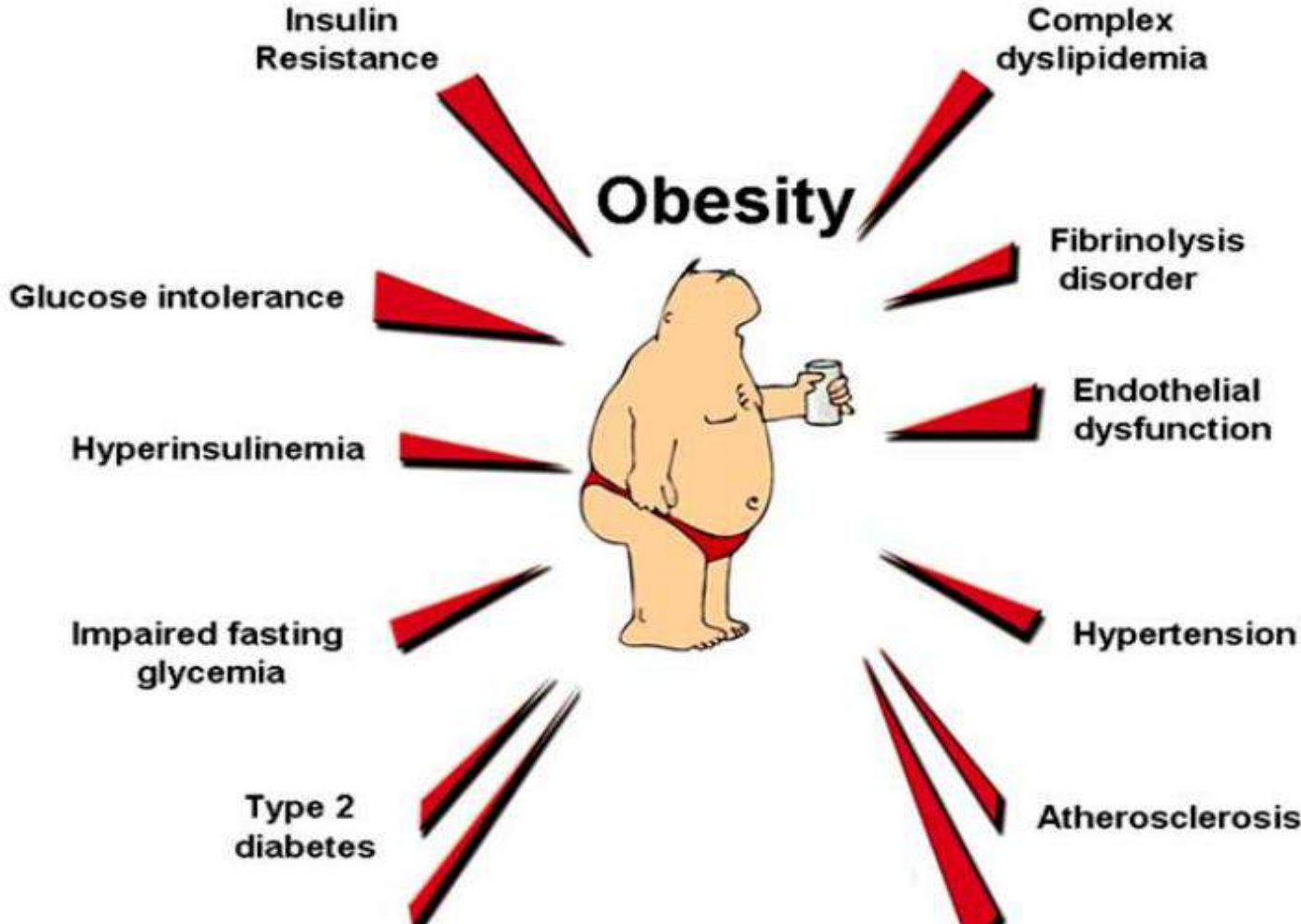
Bağırsağın bariyer fonksiyonunu koruyan ve bakteriyel translokasyonu önleyen mekanizmalar

- GLP-2
- TLR-2
- MyD88; MyD88, inflamasyon ve strese yanıt olarak TLR-2 aracılı tight-junction ve intestinal bariyer fonksiyonlarının korunması için gereklidir .MyD88 eksikliği distal bağırsakta bakteriyel içeriğin değişmesine neden olmuş (Firmutes/Bacteroidetes oranı artmış
- NLRC2 (NOD2)
- intestinal alkalın fosfataz ALP

TLR-2 bağırsak epitel hücrelerinde stres ve hasarlanmanın indüklediği apoptozisi önlemektedir.

Bakteriyel translokasyonu arttıran konakçıya ait mekanizmalar

- CD14/TLR4
- NLRC1 (NOD1)
- Endokannabinoid (eCB) sistem







- Son 200 yıl içinde son 160 milyondır birlikte evrimleştiğimiz **MİKROBİYOMU** beklemeden evrimleşiyoruz.
- Muhtemelen bu hatayı insanoğlu ödeyecek.

