

Uz, G., et al., *Schizosaccharomyces pombe*' de Magnezyum Kısıtlamasının Glukoz Transportu Üzerine Etkisinin Araştırılması. International Journal of Life Sciences and Biotechnology, 2022. 5(3): p. 335-345. DOI: 10.38001/ijlsb.1103724

Schizosaccharomyces pombe' de Magnezyum Kısıtlamasının Glukoz Transportu Üzerine Etkisinin Araştırılması

Gülşen Uz^{1,2*}, Tuğba Pesen¹, Ahsen Berber¹, Cenk Kığı³,
Bedia Palabıyık⁴, Ayşegül Topal Sarıkaya³

ÖZET

Magnezyum, enerji metabolizması, nükleik asit ve protein sentezi, sinyal iletimi, hücre bölünmesi gibi birçok biyolojik süreç için hayati önem taşır. Magnezyum homeostasisinin bozulması, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve kanser başta olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Dünya çapında 300 milyondan fazla insan tip 2 diyabet ile mücadele etmektedir ve bu sayı katlanarak artmaktadır. Klinik çalışmalar, tip 2 diyabetli hastalarda serum magnezyum seviyesinin düştüğünü ve magnezyum takviyesinin glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, biyolojik süreçler ve genetik mekanizmalar bakımından memeli hücreleriyle benzerlik gösteren *Schizosaccharomyces pombe* mayasının magnezyum transportu kısıtlı mutant suşunda glukoz tüketimi ve glukoz taşıyıcılarının (*ght1*, *ght2*, *ght5*) anlatım seviyeleri araştırılmıştır. Magnezyum transportu kısıtlı olan mutant suşta, besi ortamına ilave edilen magnezyum artışına bağlı olarak glukoz tüketimi artmıştır. Glukoz taşıyıcılarından *ght1*, *ght2*'nin anlatım düzeyi, 30 mM Mg⁺² destekli ortamda artmış, suş için optimum üremenin görüldüğü daha yüksek magnezyum konsantrasyonunda (75 mM) azalmış, *ght5*'in anlatım düzeyinde ise anlamlı bir değişim bulunmamıştır. Bulgularımız, glukoz taşıyıcılarından *ght1* ve *ght2*'nin *ght5*'ten farklı bir mekanizma ile düzenlendiğini işaret etmektedir.

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş

18 Nisan 2022

Kabul

27 Nisan 2022

ANAHTAR KELİMELER

magnezyum
eksikliği,
glukoz transportu,
S. pombe

¹İstanbul Yeni Yüzyıl University, Faculty of Science and Literature, Department of Molecular Biology and Genetics, İstanbul / Turkey

²İstanbul University, Institute of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, İstanbul/ Turkey

³İstanbul Yeni Yüzyıl University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, İstanbul / Turkey

⁴İstanbul University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, İstanbul/ Turkey

* Corresponding Author: Gülşen Uz, E-mail: gulsen.uz@yeniuyuzuil.edu.tr

Investigation of the Effect of Magnesium Restriction on Glucose Transport in *Schizosaccharomyces pombe*

ABSTRACT

Magnesium is vital for many biological processes such as energy metabolism, nucleic acid, and protein synthesis, signal transduction, and cell division. Impairment of magnesium homeostasis is associated with many diseases, especially cardiovascular diseases, hypertension, type 2 diabetes, and cancer. More than 300 million people worldwide struggle with type 2 diabetes, and this number is growing exponentially. Clinical studies have shown that serum magnesium levels were decreased in patients with type 2 diabetes and that magnesium supplementation has positive effects on glucose metabolism. In this study, glucose consumption and the expression levels of glucose transporters (*ght1*, *ght2*, *ght5*) were investigated in magnesium transport-restricted mutant strain of *Schizosaccharomyces pombe* yeast, which is similar to mammalian cells in terms of biological processes and genetic mechanisms. In mutant strain with limited magnesium transport, glucose consumption increased due to the increase in magnesium added to the medium. The expression level of *ght1*, *ght2*, one of the glucose transporters, increased in 30 mM Mg²⁺ supplemented medium, decreased at higher magnesium concentration (75 mM), where optimum growth was observed for the strain, and there was no significant change in the expression level of *ght5*. Our findings indicate that the glucose transporters *ght1* and *ght2* are regulated by a different mechanism than *ght5*.

ARTICLE HISTORY

Received

18 April 2022

Accepted

27 April 2022

KEY WORDS

magnesium deficiency, glucose transport, *S. pombe*

Giriş

Magnezyum (Mg²⁺), ökaryotik hücrelerde potasyumdan sonra en fazla bulunan katyondur [1]. Memeli hücrelerinde magnezyum konsantrasyonu ~10-30 mM civarındadır. Hücrede magnezyum negatif yüklü yapılara; ATP, DNA ve RNA gibi fosfat grupları taşıyan makromoleküllere, ribozomlara ve hücre membranına bağlı olup, ~0.5-1.2 mM düzeyinde de serbest iyon olarak bulunur [2]. Bununla birlikte, negatif yüklü gruplar taşıyan yapılara bağlanarak yapısal kararlılık sağlamanın yanında, nükleik asit, protein, lipid, glukoz ve enerji metabolizması gibi önemli biyolojik süreçlerde yer alan 600' den fazla enzimin kofaktörü/allosterik düzenleyicisi olarak hayati önem taşır [2].

Magnezyum, evrensel enerji molekülü ATP' ye bağlanıp, fosfat transferini kolaylaştırarak ATP' yi biyolojik olarak aktif duruma getirir [3]. Glukoz, prokaryotlardan tek hücreli ökaryotlara ve omurgalılara kadar çok çeşitli canlı türünde, hücrenin biyosentez ve fonksiyonel işlevleri için gerekli ATP' nin sağlanmasında başlıca karbon kaynağıdır.

Glukozdan ATP sentezi sürecinde yer alan reaksiyon basamaklarında, glikoliz evresi (heksokinaz, fosfofruktokinaz, fosfogliserat kinaz, piruvat kinaz), krebs döngüsü (izositrat dehidrogenaz, α -ketogluterat dehidrogenaz, piruvat dehidrogenaz) ve oksidatif fosforilasyonda (ATP-sentaz) magnezyuma bağımlı çok sayıda enzim görev alır [4]. Magnezyum ATP sentez süreci dışında, pankreas beta hücrelerinde hücreye Ca^{+2} girişini ve buna bağlı insülin salınımını kontrol eder [5]. İnsüline duyarlı pankreas, karaciğer, kas, yağ ve beyin hücrelerinde, insülinin reseptörüne bağlanması, insülin reseptör tirozin kinazın fosforilasyonu ve devamında gerçekleşen bir dizi fosforilasyon reaksiyonu Mg-ATP kompleksine bağlıdır; bu reaksiyonlar sonrasında glukoz transportu, glikojen, yağ ve protein sentezi gibi hayati hücresel süreçler gerçekleşir [5].

Magnezyum homeostasisini ve glukoz metabolizması ile ilişkisini araştıran çok sayıda klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, insülin direnci, şişmanlık, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize edilen metabolik sendrom tanısı konulmuş hastalarda, sağlıklı bireylere kıyasla, serum magnezyum seviyesi fizyolojik alt sınır 0.75 mmol/L' den daha düşük bulunmuştur [6]. 10 yıl süre ile takip edilen 817 katılımcının yer aldığı başka bir çalışmada, şiddetli hipomagnezemi bulunan bireylerde (serum $Mg^{+2} < 0.5$ mmol/L) açlık glukoz düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir [7]. 7 yıl süre ile takip edilen 2582 katılımcının yer aldığı diğer bir çalışmada diyet ve takviye ile birlikte yüksek magnezyum alınmasının (365 mg/gün), glukoz metabolizması ile ilişkili hastalıkların gelişme riskini ~%30-40 oranında düşürdüğü belirtilmiştir [8].

22.900 diyabet tanılı hastanın yer aldığı yaklaşık 21 bağımsız çalışmada, serum Mg^{+2} konsantrasyonu düşük bulunmuştur [9,10,11]. Benzer şekilde başka çalışmalarda, diyabetiklerde hipomagnezemi görülme sıklığının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir [12,13]. Çalışma grubumuzun 2020 yılında yaptığı bir araştırmada normal referans aralığında bulunduğu halde, kandaki Mg^{+2} düzeyinin alt sınıra yakın değerlerde bulunduğu bireylerde diyabete yatkınlık riski oluşabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir [14].

Diyabet hastalarında kan damarlarında meydana gelen hasar nedeniyle yüksek kan basıncına bağlı olarak böbrek yetmezliği gelişme riski yüksektir [15]. Diyabete bağlı böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun sonucu olarak hipomagnezemi gelişmektedir. Ayrıca

tedavide kullanılan insülin duyarlılığını artıran ilaçlar da diyareye neden olarak hipomagnezemiye neden olmaktadır [16]. Bununla birlikte insülin tedavisi de magnezyumun hücre içine girmesine neden olarak serum magnezyum konsantrasyonunun azalmasına neden olur [17]. Hipomagnezemi, diyabet hastalığının bir sonucu olarak görülse de TRPM (Transient Receptor Potential Melastatin) gibi magnezyum kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların bir sonucu olarak da gelişebilmektedir [18, 9].

Schizosaccharomyces pombe (*S. pombe*) mayası yetiştirilmesi kolay, genom yapısı aydınlatılmış [32] ökaryotik bir model organizma olup, kromozom organizasyonu [19], rekombinasyon [33], stres yanıt mekanizmaları [34], hücre döngüsü [35], mRNA kırılma mekanizmaları [36] bakımından yüksek ökaryotlarla benzerlik taşıması nedeniyle glukoz ve magnezyum metabolizmasının araştırılmasında tercih edilmektedir. *S. pombe*' de, 8 heksoz taşıyıcı protein (Ght1-Ght8) tanımlanmıştır [20]. Bunlardan Ght5, yüksek afiniteli glukoz/fruktoz:proton taşıyıcısıdır ve başlıca glukoz transportundan sorumludur. Ght1 ve Ght2, glukoz afinitesi Ght5' den daha düşük olan glukoz taşıyıcılarıdır. Diğer heksoz taşıyıcıları fruktoz, glukonat gibi farklı heksozların taşınmasından sorumludur [21]. Ght5' in transkripsiyonu ve lokalizasyonu insandaki glukoz transport proteinlerine (GLUT) benzer şekilde düzenlenir. Yüksek glukoz içeren besi ortamında (%3) Scr1 baskılayıcı protein *ght5*' in anlatımını baskılar, düşük glukoz ortamında (%0.1) baskılayıcı protein nukleustan ayrılır ve *ght5* anlatım yapar [21].

S. pombe mayasında magnezium transportu tamamen aydınlatılamamıştır. Magnezium transportundan sorumlu proteinler, hücre membranında *Saccharomyces cerevisiae* mayasındaki CorA protein ailesine ait ALR1 (Aluminum resistance protein 1) homoloğu (SPBC27B12.12c) kanal proteini, mitokondri membranında MRS2 (Mitochondrial RNA Splicing 2) homoloğu (SPBC25H2.08c) [22] ve vakuol membranında MNR2 (MaNganese Resistance 2) homoloğudur (SPAC17A2.14) [23, 24, 25]. Hücre membranındaki ALR1 homoloğu olarak bilinen Mg^{+2} kanal proteinini taşımayan mutant *S. pombe* suşu, besi ortamına oldukça yüksek konsantrasyonda Mg^{+2} eklendiğinde bölünebilmekte ve canlılığını sürdürebilmektedir [24]. Bu çalışmada, *S. pombe*' nin plazma membranındaki ve vakuol membranındaki Mg^{+2} kanal proteinlerini taşımayan, hipomagnezemi için model oluşturan suşunda, glukoz transportunun ve glukoz tüketiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Kullanılan suşlar ve besi ortamları

Çalışma kapsamında bilinen iki Mg²⁺ kanal proteinini kodlayan genler bakımından PCR temelli delesyon yapılmış GA2 suşu (Δ SPAC17A2.14 Δ SPBC27B12.12 leu1-32 ura4-D18 ade6-M216 kanr) ve kontrol grubu olarak bu suşun elde edildiği atasal suş Sp292 (leu1-32 ura4-D18 ade6-M210 h-) kullanıldı. Sp292 suşunun üretilmesinde maya ekstreli sıvı besi ortamı (YEL: yeast extract 5g/L, glukoz 30 g/L), maya ekstreli katı besi ortamı (YEA: yeast extract 5g/L, glukoz 30 g/L, 20 g/L) kullanıldı. GA2 suşunun üretilmesinde, YEA besi ortamına suşun optimum üreyebildiği miktarda 200 mM MgCl₂, YEL besi ortamına 75mM MgCl₂ eklendi.

Glukoz tüketim analizi

20 ml YEL besi yerine 30 mM ve 75 mM düzeyinde MgCl₂ eklenerek hazırlanan deney ortamlarına 0.1 OD (600nm), $\sim 1 \times 10^6$ hücre/mL, olacak şekilde hücre ekimi yapıлып, 24 saat sonundaki hücre süspansiyonlarından elde edilen üst fazlar, Nzytec marka GOD-POD kolorimetrik glukoz analiz kiti kullanılarak glukoz tüketim miktarları (g/L) belirlendi. Üç biyolojik tekrardan elde edilen veriler GraphPad Prism 6 istatistik analiz programında, one-way ANOVA ve Tukey's Multiple Comparison Post testi ile değerlendirildi.

RNA izolasyonu ve cDNA sentezi

Logaritmik fazdaki ~ 0.6 OD (600nm) yoğunluğundaki hücre süspansiyonlarından, fenol-kloroform yöntemi ile RNA izolasyonu yapıldı [26]. Genomik DNA' yı uzaklaştırmak için (Zymoresearch) DNase I (1 U/ μ l) örnekler üzerine uygulandı. Spektrofotometrik olarak saflık ve miktar analizi yapıldıktan sonra, 20 ng RNA örneklerinden (GeneMarkBio) cDNA sentez kiti ile cDNA sentezi gerçekleştirildi.

Real-Time PCR

Gen ekspresyonlarının göreceli analizinde SYBR temelli Real-time PCR kullanıldı. SybrGreen I (GeneMarkBio), 5 pmol forward ve revers primerler kullanılarak, 20 ng RNA'ya denk gelen miktarda cDNA olacak şekilde toplam 20 μ l hacimde reaksiyon bileşenleri hazırlandı. Reaksiyon Applied Biosystem QuantStudio5 Real-time PCR cihazında, 95 °C'de

5 dakikalık bir ön denatürasyonu takiben, 45 döngüden oluşan 95 °C’de 15 saniye, 59 °C’de 15 saniye, 72 °C’de 15 saniye ve 60 °C’de 1 dk erime eğrisi basamakları ile gerçekleştirildi. Referans olarak *act1* geni kullanılarak *ght1*, *ght2* ve *ght5* genlerinin anlatım düzeyi $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi [27] ile hesaplandı. Gen ekspresyonlarının istatistiksel anlamlılık düzeyleri GraphPad Prism 6 programında, two-way ANOVA ve Bonferroni Post testi ile belirlendi. Çalışmada kullanılan primerlere ait dizi bilgisi Tablo 1’ de verildi.

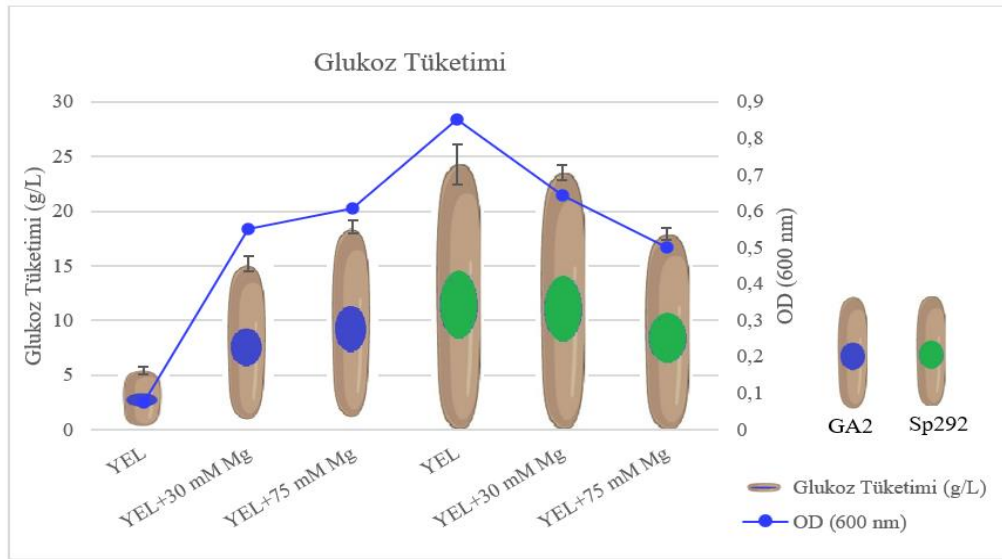
Tablo 1 Çalışmada kullanılan primer dizileri

	Forward primer	Reverse primer
Act1	TCATGCGTCTTGATCTCGCC	ATTTCACGTTTCGGCGGTAGT
Ght1	TTCAAGTCACCGCTGTTCCA	CGAATATGGGGAGGAGCCAC
Ght2	TACCGGTTCCATTGGTGGTG	AAGACCTTGACGAGCCGAAG
Ght5	CGTGGTGTTCAAGGCGAAAG	CGTGGTAGCTAGATTCCGGC

Bulgular ve Tartışma

Farklı magnezyum konsantrasyonları içeren besi ortamlarında glukoz tüketimi

Schizosaccharomyces pombe’ nin bilinen Mg^{+2} kanal proteinlerini ($\Delta alr1 \Delta mnr2$) taşımayan GA2 suşunda Mg^{+2} ilavesi yapılmayan YEL besi ortamında (Mg: ~ 0.2 mM) glukoz tüketimi en düşük bulundu (5.4 g/L). En yüksek glukoz tüketiminin ise Sp292’ nin YEL ve 30 mM Mg^{+2} destekli YEL besi ortamında (24.3-23.5 g/L) olduğu belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1 GA2 ve Sp292 suşlarında YEL, 30 ve 75 mM Mg^{+2} ilave edilen YEL besi ortamlarında glukoz tüketimi (g/L) ve hücre yoğunlukları (OD_{600nm})

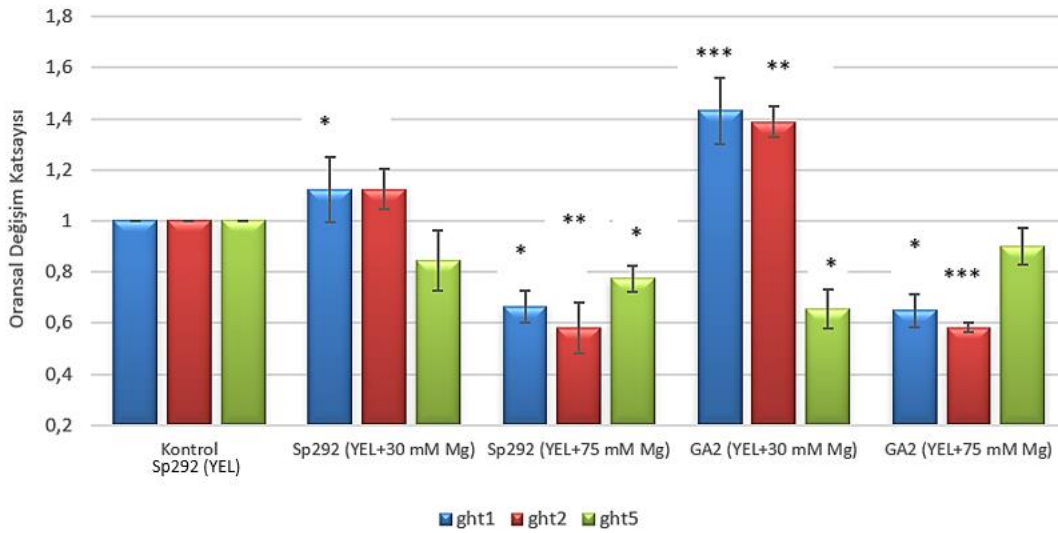
Sp292 suşunda 30 ve 75 mM Mg⁺² ilavesinin hücre yoğunluğunu anlamlı bir şekilde azalttığı belirlendi (p<0.05). Buna karşın, YEL ve 30 mM Mg⁺² destekli YEL besi ortamındaki glukoz tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. GA2 suşu besi ortamına Mg⁺² ilave edilmeden çoğalamamaktadır. Besi ortamına artan konsantrasyonlarda Mg⁺² ilave edildiğinde hücre yoğunluğu ile birlikte glukoz tüketiminin de arttığı belirlendi. 75 mM Mg⁺² ilave edilen besi ortamında, Sp292 suşunun hücre yoğunluğu GA2 suşuna kıyasla daha düşük olmasına rağmen, iki suşun 75 mM Mg⁺² destekli besi ortamında glukoz tüketimi bakımından anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmamızda magnezyumu dış ortamdan hücre içine alamayan, hücrede Mg⁺² deposu olan vakuolden sitoplazmaya çıkışı olmayan, dolayısıyla depo organeldeki magnezyumu kullanamayan *S. pombe* suşu kullanılarak uzun süreli magnezyum eksikliğinin glukoz tüketimi ve glukoz transportu üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu suş ~0.2 mM Mg⁺² içeren zengin besi ortamında (YEL) çoğalamamaktadır, besi ortamına 75 mM Mg⁺² ilave edildiğinde çoğalması ~%50 oranında iyileşmektedir [25]. Besi ortamına 30 ve 75 mM olarak ilave edilen Mg⁺², atasal suşun (Sp292) çoğalmasını olumsuz yönde etkilerken, magnezyum transportundan sorumlu genler bakımından delesyonlu GA2 suşunda belirtilen konsantrasyonlar hücre çoğalmasını iyileştirmektedir. Atasal suşun (Sp292) çoğalmasını olumsuz yönde etkileyen yüksek konsantrasyondaki Mg⁺²'nin, henüz belirlenememiş bir taşıyıcı sistemle GA2 suşunda hücreye kısıtlı oranda girdiği düşünülmektedir.

Magnezyum eksikliği, karbonhidrat intoleransı ve insülin direnci ile de ilişkili olup, diyabetin gelişmesinde ve ilerlemesinde etkili olduğu belirtilmektedir [28, 10]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, diyetle magnezyum takviyesi yapılmasının glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkileri olduğunu [29] tip 2 diyabet gelişme riskini azalttığını [30] göstermektedir. Diğer taraftan, diyabet tedavisinde kullanılan insülin duyarlılığını artıran metformin vb. ilaçlar, insülin tedavisi, diyabete bağlı gelişen böbrek fonksiyon bozuklukları, hipomagnezemiye neden olur. Bu nedenle de hipomagnezemi diyabet hastalarında sıklıkla rastlanan durumdur.

Farklı magnezyum konsantrasyonlarında glukoz taşıyıcılarının (*ght1*, *ght2*, *ght5*) anlatım düzeyleri

Zengin besi ortamına (YEL) 30 mM Mg⁺² ilave edildiğinde, Sp292 suşunda sadece *ght1*' in ekspresyonu anlamlı olarak artmıştır (oransal kat artışı: 1,12), GA2 suşunda ise *ght1* ve *ght2* genlerinin ekspresyonu artmış, *ght5* geninin ekspresyonu azalmıştır. 75 mM Mg⁺² ilave edildiğinde Sp292 suşunda, *ght1*, *ght2* ve *ght5* genlerinin ekspresyonu anlamlı olarak azalmış, GA2 suşunda *ght1* ve *ght2* genlerinin ekspresyonu azalmış, *ght5* geninin anlatımında anlamlı bir değişme bulunamamıştır (Şekil 2, Tablo 3).



Şekil 2 Farklı Mg⁺² konsantrasyonlarında *ght1*, *ght2* ve *ght5* gen ekspresyonu oransal kat değişimlerinin karşılaştırılması (***:P<0.001, **: P<0.01, *: P <0.05)

Tablo 3 GA2 ve Sp292 suşlarında 30 ve 75 mM Mg⁺² ilave edilen YEL besi ortamlarında *ght1*, *ght2* ve *ght5* gen ekspresyonlarının oransal kat değişimleri

	Sp292 (YEL+30 mM Mg)	Sp292 (YEL+75 mM Mg)	GA2 (YEL+30 mM Mg)	GA2 (YEL+75 mM Mg)
<i>ght1</i>	1.122± 0.128	0.664± 0.063	1.43± 0.131	0.648± 0.06
<i>ght2</i>	1.124± 0.077	0.579± 0.099	1.387± 0.058	0.582± 0.019
<i>ght5</i>	0.843± 0.116	0.773± 0.052	0.654± 0.074	0.899± 0.071

GA2 suşunda zengin besi ortamına 30 ve 75 mM olarak ilave edilen Mg⁺²' nin, hücre bölünmesini teşvik etmesi nedeniyle glukoz tüketimini arttırdığı görülse de suşun bölünmesi

için optimum Mg^{+2} konsantrasyonunda (75mM) glukoz taşınmasından sorumlu iki genin (*ght1* ve *ght2*) ekspresyonu azalmış, başlıca glukoz taşınmasından sorumlu *ght5*' in ekspresyonunda ise anlamlı değişim bulunamamıştır. 30 mM Mg^{+2} ilavesi ise *ght1* ve *ght2*' nin anlatımını arttırmış, *ght5*' in anlatımını azaltmıştır. Atasal suşta ise, besi ortamına 30 mM Mg^{+2} ilavesi *ght1*' in anlatımını arttırmış, 75 mM Mg^{+2} ilavesi her üç glukoz taşıyıcısının anlatımında azalmaya neden olmuştur. Bu bulgular bize *ght1* ve *ght2*' nin anlatımının *ght5*' ten farklı bir mekanizmayla düzenlendiğini işaret etmektedir. Çalışmanın diğer önemli bulgusu, 30 mM Mg^{+2} ilavesinin atasal suşun çoğalmasında olumsuz yönde etkilemesine rağmen glukoz tüketimini azaltmamasıdır. Bu da daha az sayıdaki hücrenin daha fazla glukoz tükettiğini göstermektedir. Bu bulgu ise 30 mM Mg^{+2} ilavesinin, magnezyum transport sistemi bakımından sağlıklı olan suşta çevresel stres yanıtının aktifleşmiş olabileceğini düşündürmekle birlikte aday stres yanıt yollarının (osmotik stres, oksidatif stres, ağır metal, ısı şoku vb.) araştırılması gerekmektedir.

Sonuç

Dünya Sağlık Örgütü' nün 2016 yılındaki raporuna göre; dünya genelinde 400 milyondan fazla diyabet hastası vardır, diyabet nedeniyle 1.5 milyondan fazla kişi ve buna ek olarak diyabete bağlı gelişen özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek yetmezliği nedeniyle 2.5 milyondan fazla kişi hayatını kaybetmiştir [31]. Bu kronik hastalığın başarılı bir şekilde yönetilmesi için altında yatan patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması önem taşımaktadır. Hipomagnezemi için önemli bir model teşkil eden maya suşu ile yaptığımız bu çalışma, magnezyum homeostasisi ile ilişkili diyabet başta olmak üzere çeşitli hastalıkların hücrel mekanizmalarının aydınlatılması bakımından yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Açıklama ve Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programının, 1919B011702923 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Jahnen-Dechent, W. and Ketteler, M., Magnesium basics. CKJ: Clinical Kidney Journal, 2012. 5: p.3-14.
2. De Baaij, J., Hoenderop, J. and Bindels, R., Magnesium in man: implications for health and disease. Physiol. Rev., 2015. 95: p.1-46.

3. Fiorentini, D., et al., Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*, 2021.13(1136): p. 1-44.
4. Pilchova, I., et al., The Involvement of Mg⁺² in Regulation of Cellular and Mitochondrial Functions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. 6797460: p.1-8.
5. Kostov, K., Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signalling. *Int. J. Mol. Sci*, 2019. (20)1351: p. 1-15.
6. Guerrero-Romero, F., and Rodríguez-Morán, M., Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol*, 2002. 39: p. 209–213.
7. Guerrero-Romero, F., et al., Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study, *European journal of clinical investigation*, 2008. 38(6): p. 389–396.
8. Hruby, A., et al., Higher magnesium intake reduces risk of impaired glucose and insulin metabolism and progression from prediabetes to diabetes in middle-aged Americans. *Diabetes care*, 2014. 37 (2): p. 419-427.
9. Mooren, F.C., Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2015. 17(9): p. 813–823.
10. Barbagallo, M., et al., Serum ionized magnesium in diabetic older persons. *Metabolism: clinical and experimental*, 2014. 63(4): p. 502–509.
11. Wälti, M.K., et al., Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss medical weekly*, 2003. 133(19-20): p. 289–292.
12. Lecube, A., et al., Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *PLoS one*, 2012. 7(1): p. 1-7.
13. Chambers, E.C., et al., Serum Magnesium and Type-2 Diabetes in African Americans and Hispanics: A New York Cohort. *Journal of the American College of Nutrition*, 2006. 25(6): p. 509-513.
14. Kılıç, C., et al., Magnesium Deficiency Can Be a Sign for Predisposition to Diabetes. *Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences*, 2020. 2: p. 32-38.
15. Nathan, D.M., et al., Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2005. 353: p. 2643–2653.
16. Svare, A., A patient presenting with symptomatic hypomagnesemia caused by metformin-induced diarrhoea: a case report. *Cases J*, 2009. 2: p. 156.
17. Paolisso, G., et al., Insulin induces opposite changes in plasma and erythrocyte magnesium concentrations in normal man. *Diabetologia*, 1986. 29: p. 644-647.
18. Song, Y., et al., Common genetic variants of the ion channel transient receptor potential membrane melastatin 6 and 7 (TRPM6 and TRPM7), magnesium intake, and risk of type 2 diabetes in women. *BMC medical genetics*, 2009. 10: p. 4.
19. Cam, H., and Whitehall, S., Analysis of heterochromatin in *Schizosaccharomyces pombe*. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2016. 11: p. 920-927.
20. Heiland, S., et al., Multiple hexose transporters of *Schizosaccharomyces pombe*. *J Bacteriol*, 2000. 182: p. 2153–2162.
21. Saitoh, S., et al., Mechanisms of expression and translocation of major fission yeast glucose transporters regulated by CaMKK/phosphatases, nuclear shuttling, and TOR. *Molecular biology of the cell*, 2015. 26(2): p. 373–386.
22. Matsuyama, A., et al., ORFeome cloning and global analysis of protein localization in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Nature biotechnology*, 2006. 24(7): p. 841–847.
23. Kim, D., et al., Analysis of a genome-wide set of gene deletions in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Nat Biotechnol*, 2010. 12(1308): p. 617-623.

24. Topal Sarikaya, A., Akman, G., and Temizkan, G., Nickel resistance in fission yeast associated with the magnesium transport system. *Molecular Biotechnology*, 2006. 32: p.139-145.
25. Uz, G. and Topal Sarikaya, A., The effect of magnesium on mitotic spindle formation in *Schizosaccharomyces pombe*. *Genetics and Molecular Biology*, 2016. 39(3): p.459-464.
26. Bähler, J. and Wise, J., Preparation of total RNA from fission yeast. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2017. 4: p. 306-310.
27. Livak, K. and Schmittgen, T., Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*, 2001. 25 (4): p. 402-408.
28. Weisinger, J.R., and Bellorín-Font, E., Magnesium and phosphorus, *Lancet*, 1998. 352: p. 391-396.
29. Rodríguez-Morán, M., and Guerrero-Romero, F., Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care*, 2003. 26: p.1147–1152.
30. Dong, J.Y., et al., Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*, 2011. 34: p. 2116-2122.
31. World Health Organization, Global report on diabetes, 2016.
32. Wood, V., Gwilliam, R., Rajandream, M. A. et al., The genome sequence of *Schizosaccharomyces pombe*. *Nature*, 2002. 415: p. 871–880.
33. Fowler K. R., Sasaki M., Milman N. et al., Evolutionarily diverse determinants of meiotic DNA break and recombination landscapes across the genome. *Genome Res.*, 2014. 24: p.1650–1664.
34. Papadakis, M. A., Workman, C. T., Oxidative stress response pathways: Fission yeast as archetype. *Critical Reviews in Microbiology*, 2015. 41:4 p. 520-535.
35. Nurse P., Thuriaux P., Nasmyth K., Genetic control of the cell division cycle in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Mol. Gen. Genet.*,1976.146: p. 167–178.
36. Hoffman, C.S., Wood, V., Fantes, P. A., An Ancient Yeast for Young Geneticists: A Primer on the *Schizosaccharomyces pombe* Model System. *Genetics*, 2015. 201(2): p. 403–423.