



## Nükleer Reseptörler

Yasin KIRTIL<sup>1,a</sup>, Murat KANBUR<sup>2,b</sup>

<sup>1</sup>Tarım ve Orman Bakanlığı, Nevşehir İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, Nevşehir-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE  
ORCID:<sup>a</sup>0000-0002-7757-3961, <sup>b</sup>0000-0002-5594-3984

**Sorumlu yazar:** Yasin KIRTIL; E-posta: yasinkirtil@gmail.com

**Atıf Yapmak için:** Kirtil Y, Kanbur M. Nükleer reseptörler. Erciyes Univ Vet Fak Derg 2023; 20(1):64-71

**Öz:** Gen ifadesinin kontrolü, modern moleküler biyolojinin merkezi ve önemli bir amacı haline gelmiştir. Nükleer reseptörler, tipik olarak hedef genler ile birlikte DNA yanıt elementlerine bağlanarak genetik ifadeyi düzenler. Son yıllarda yapılan araştırmalar, nükleer reseptör ailesinin, vücudun içindeki birçok kimyasal düzeyindeki dalgalanmalara karşı vücudun tepkisine esas faktör olduğunu ortaya koymuştur. Nükleer reseptörler metabolizma, homeostaz, farklılaşma, büyüme ve gelişme, yaşlanma ve üretim (hücre yenilenmesi) gibi birçok fizyolojik süreçte önemli roller oynar. Nükleer reseptör fonksiyonları çok karmaşıktır ve birbiri ile bağlantılıdır. Bu karmaşıklığa rağmen nükleer reseptör ailesi önemli ilaç hedefleri olarak yer almaktadır. Bu derlemede insan ve hayvanlarda bulunan nükleer reseptör ailesi ve fonksiyonları hakkında bilgiler verildi.

**Anahtar kelimeler:** Genetik ifade, hücre yenilenmesi, ilaç hedefleri, nükleer reseptörler, steroid reseptör

### Nuclear Receptors

**Abstract:** Control of gene expression has become a central theme in modern molecular biology. nuclear receptors typically regulate gene expression through binding to DNA response elements associated with target genes. Research over the past decade has demonstrated that the nuclear receptor family is intrinsic to the body's response to fluctuations in the levels of many chemicals within the body. Nuclear receptors play an important role in many physiological processes such as metabolism, homeostasis, differentiation, growth and development, aging, and reproduction. Functions of nuclear receptors are highly complex and connected with each other. Despite this complexity, the nuclear receptor family has had a long history of successful drug discovery. With this review, it was given about nuclear receptor family and its functions in human and animals.

**Keywords:** Cell expression, drug targets, genetic expression, nuclear receptors, steroid receptor

### Giriş

Reseptörler, ilaç moleküllerini tanıyan ve onlarla geçici olarak birleşmeleri sırasında oluşan kimyasal enerjili kendine özgü enzimler veya iyon kanalları gibi yapılarla biyolojik uyarı şeklinde aktaran yapılardır; kısaca kimyasal uyarıyı biyolojik uyarım biçimine dönüştüren bir çeşit enerji dönüştürücülerdir. Reseptörlerin asıl işlevi biyolojik kompartımanlar arasında iletişimi sağlamaktır. En önemlisi de hücre dışından hücre içine bilgi iletimini gerçekleştirmesidir. Yani hücre içine giremeyen moleküllerin varlığının ve konsantrasyonunun hücre içine bildirilmesidir. Bu olaylar sırasında uyarı her basamakta şiddetlenir. Örneğin bir  $\beta$ -adrenerjik reseptörün ( $\beta$ A-R) uyarılması, ilk basamakta bir adenilat siklazı (AS) etkinleştirir; bu ise 100 adenozin trifosfat (ATP) molekülünden benzer sayıda siklik-3, 5'-adenozin monofosfat (sAMP) oluşturur; her sAMP ise 100 protein kinazı etkinleştirir (Çelik, 2013; Kaya, 2009).

### Nükleer Reseptörler

Nükleer reseptörler, gen transkripsiyonunu (genetik kopyalanma) hedef alan fakat hücre sitoplazmasında ve/veya çekirdeğinde yer alan, özel DNA regülatör proteinlerine bağlanabilen ve transkripsiyonun öncü düzenleyicileri olan çözülebilir proteinler olup, sitoplazmik reseptörleri aracılığıyla ısı şoku proteinleri (heat shock protein, HSP) ile etkileşerek hücre çekirdeğinde DNA transkripsiyonunu etkilerler (Süzer, 2008; Ottow ve Weinman, 2008). Klasik olarak ligandı aktive eden transkripsiyon faktörleri olarak tanımlanırlar (Bunce ve Campbeel, 2010; Ottow ve Weinman, 2008).

Nükleer reseptörlerin çoğu ligandlarının (reseptöre bağlanan ve onları aktive eden moleküller) özelliğine göre sınıflanırlar. Diğer transkripsiyon faktörleriyle kıyaslanırsa nükleer reseptör aktivitesi bağlayıcı ligandlara uyan ve biyolojik membranlara kolayca bağlanabilen küçük lipofilik moleküller sayesinde (hormonlar, retinoik asit, yağ asitleri gibi) hedef genlerin düzenlenmesine aracılık eder (Bunce ve Campbeel, 2010; Jameson, 2013; Ottow ve Weinman,

2008).

Nükleer reseptör ailesi yaklaşık 100 üye olarak tanımlanmaktadır. Çoğu nükleer reseptör steroidler, retinoidler ve fosfolipidler gibi küçük lipofilik ligandlar tarafından endojen olarak düzenlenir; ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda tanımlanan bazı nükleer reseptörler, bilinen herhangi bir liganda sahip değildir. Bunların çoğu, eğer varsa tanımlanmayı bekleyen ligandları nedeniyle orphan (yetim) reseptörler olarak sınıflandırılmaktadır. Yeni endokrin düzenleyici sistemin keşfine yol açabilecek olmasından bu yana, bu reseptörlerin (orphan reseptör) oynadığı fizyolojik roller nedeniyle çok önemli olduğu söylenmiştir (Jameson, 2013; Ottow ve Weinman, 2008; Weikum ve ark., 2018).

Nükleer reseptörlerin farmakoloji endüstrisindeki hormon, kanser, yangı, metabolik rahatsızlıklar ve kardiyovasküler hastalıklar için değerli ilaç hedefleri olduğu belirtilmiştir. Ayrıca nükleer reseptörler hücre farklılaşması ve metabolizması, karaciğer yağlanması, fibrozis ve kolestaz gibi birçok patolojik reaksiyonda kilit roller oynar. Bu transkripsiyon düzenleyicileri modern biyomedikal araştırmalar ve ilaç gelişimi konularında büyük ilgi uyandırmaya devam etmektedir. (McEvan, 2009; Ottow ve Weinman, 2008; Tardelli ve ark., 2018).

Nükleer reseptör ailesi ile etkileşen ait ilk ilaçlar öncelikli olarak farmakolojik araştırmalarda keşfedilmiştir. Klinik uygunluğa sahip birçok bileşik başlangıçta doğal ekstraktlardan, biyolojik olarak aktif bileşiklerin teşhisi ile keşfedilmiştir. Yapılan bilimsel çalışmalarda bazı ilaçların hedef olarak farklı aktif molekülleri (nükleer reseptörler) kullandığı belirtilmiştir. Örneğin glukokortikoid reseptörlerin keşfi, böbreküstü bezi özlerinin çıkarılması ile başlatılmıştır. Böbrek üstü bezi ekstraktları, Addison hastalığını (glukokortikoid eksikliği) tedavi etmek için klinisyenler tarafından kullanılmıştır. 1948'de dokudan yeterli miktarda kortizon izole edilmiş ve inflamasyonlu hastalıklardaki etkinliği denenmiştir. Bu erken başarı ile birinci nesil steroid glukokortikoid evrimi başlamış ve bu başarı prednizolon, deksametazon ve fluokortolon gibi güçlü sentetik steroidlerin sentezi ile hız kazanmıştır (Ottow ve Weinman, 2008).

Östrojenik aktivite içeren ekstraktların biyolojik etkilerine ilişkin çalışmalar ise 1960'lı yıllarda doğum kontrolü ve daha sonra östrojene duyarlı meme kanserlerinde anti-östrojenik etkileri olan bileşiklerin araştırılmasıyla başlamıştır. Anti-östrojenik nonsteroidal bileşikler için yapılan çalışmalar etamoksitrifetol, klomifen ve ardından tamoksifenin keşfedilmesine yol açmıştır. Tamoksifen nihayetinde meme kanserinin tedavisi için çok değerli bir konuma gelmiş ve yakın zamanda ilk onaylanmış kanser ilacı olmuştur. Tiazolinedionlar ise, diyabet için ilk nesil seçici peroxizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) modülatörleridir (Chen, 2008;

Moore ve ark., 2006).

Nükleer reseptör fonksiyonları çok karmaşıktır ve nükleer reseptörler tarafından kontrol edilen sayısız ara yollar birbiri ile bağlantılıdır. Nükleer reseptörler metabolizma, homeostaz, farklılaşma, büyüme ve gelişme, yaşlanma ve üretim (hücre yenilenmesi) gibi birçok fizyolojik aşamada hayati rol oynar (Ottow ve Weinman, 2008).

Sığırlarda doğumdan sonra detoksifikasyon mekanizmalarının gelişiminin önemli olduğu ifade edilmiş; konstitütif androstan reseptörü (CAR), pregnane X reseptörü (PXR), PPAR $\alpha$  ve retinoid reseptörlerinin (RAR, RXR) eksojen ve endojen maddelerin detoksifikasyonuna katıldığı belirtilmiştir (Greger ve ark., 2006a).

Nükleer reseptörler başlıca glikokortikoid reseptörleri, androjen reseptörleri, östrojen reseptörleri, vitamin D reseptörü, retinoik asit reseptörü, tiroid hormon reseptörleri, PPAR reseptörleri, ksenobiyotik reseptörleri, farnesoid X receptor (FXR) reseptörleri olarak sınıflandırılmaktadır (Bunce ve Campbeel, 2010). Bu derlemede yağ asiti ve karbonhidrat metabolizmasında önemli olduğu belirtilen PPAR, bileşiklerin metabolizasyonu konusunda önemli bulunan ksenobiyotik reseptörleri ve safra asiti düzenlenmesi, kolesterol, trigliserid, glikoz metabolizmasında önemli olduğu belirtilen FXR reseptörlerinden bahsedilmiştir (Aydoğan ve ark., 2013; Bunce ve Campbeel, 2010; Gonzales ve Yu, 2006).

### **1-Peroxisom Proliferatör Aktive Reseptör (PPAR) Reseptörleri**

Geçmiş yıllarda vücudun kolesterol seviyeleri ile alakalı reseptör ve taşıyıcıların etkileşmesini koordine eden genler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmıştır. Nükleer reseptör süper ailesi üyelerinin ve özellikle PPAR'in, bu aşamaların en önemli düzenleyicisi olduğu anlaşılmıştır. PPAR'ların, yağ asidi ve karbonhidrat metabolizması düzenleyicisi olmakla birlikte, güçlü transkripsiyon faktörleri ve lipid sensörleri olduğu belirtilmiştir (Aydoğan ve ark., 2013). PPAR'lar ligand aktivasyon transkripsiyon faktörleri, nükleer hormon reseptör ailesi içinde olan sınıf II nükleer reseptörlerdir. PPAR'lar, üç üyeden oluşur: bunlar PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , ve PPAR $\gamma$ . PPAR'in her alt-tipi, farklı bir doku dağılımına sahiptir, moleküler yapı olarak benzerdir ve farklı genler tarafından kodlanırlar (Bunce ve Campbeel, 2010; Keong, 2008). PPAR'lar aktif olduklarında bir diğer nükleer reseptör olan Retinoid X (RXR) ile kompleks oluşturur ve hedef genlerin promotor bölgesindeki özel PPAR yanıt elemanlarına bağlanarak gen ifadesini baskılamak veya aktive etmek suretiyle genetik fonksiyonu düzenler (Aydoğan ve ark., 2013). PPAR'ların, diğer birçok nükleer reseptör gibi, transkripsiyon regülasyonunda nükleer reseptör RXR ile birlikte DNA'ya bağlandığı söylen-

mektedir. PPAR reseptörlerinin, makrofaj, monosit, mikrogliya, B-lenfosit, T-lenfosit, düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde bulunduğu belirtilmiştir (Bunce ve Campbeel, 2010; Maeda, 2005; Sağlam, 2009).

Deney hayvanlarında endotoksik şok modeli oluşturularak yapılan çalışmalarda farklı PPAR türlerinin ligandları kullanılmıştır. PPAR $\alpha$  ligandı olan fenofibrat ile yapılmış araştırmada fenofibratın monosit hücre yüzeyindeki hücre faktörünün ifadesini etkileyerek koagülasyon etkinliğini sınırladığı gösterilmiştir. PPAR $\gamma$  ligandı ile yapılan araştırmalarda rosiglitazon ile bazı böbrek ve karaciğer parametrelerindeki artışın baskılandığı ve kalp hızı artışının engellendiği belirtilmiştir (Şenol ve Tunçtan, 2015).

Pregnan X reseptörü (PXR), konstitütif androstan reseptörü (CAR) ve peroksizom proliferatörü ile ilişkili alfa ve gama (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ ) gibi nükleer reseptörler, inflamasyon araçları olup, bunların inflamatuvar bağırsak hastalığında ve köpeklerin gıdaya duyarlı ishalinde rol oynayabilecekleri bildirilmiştir (Greger ve ark., 2006b). PPAR reseptörlerinin genel işlevleri ve bulunduğu dokular Tablo 1'de gösterilmiştir.

oksidasyonda görevli genleri doğrudan düzenlediğini göstermiştir. Bu sebeple PPAR $\alpha$  lipid konsantrasyonları, insülin direnci, obezite veya inflamatuvar cevap değişimlerini içeren çok sayıda metabolik yolak vasıtasıyla kardiyovasküler hastalıklarla etkileşebilecek aday genlerden biridir (Aydoğan ve ark., 2013). PPAR $\alpha$  'nın kalp, karaciğer, iskelet kası ve böbrek gibi yüksek yağ asitleri oksidasyon oranlarına sahip dokularda yağ metabolizmasının birincil transkripsiyonel düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (Huss ve Kelly, 2004). PPAR $\alpha$  etkinleştirmede yüksek yoğunluklu lipoprotein, apoliipoprotein A-I ve apoliipoprotein A-II transkripsiyonunu artırarak yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyini artırmaktadır. Aynı zamanda, PPAR $\alpha$  lipoprotein lipaz ekspresyonunu indüklemekte ve lipoprotein lipaz inhibitörlerinden apoliipoprotein C-III'ün gen ifadesini engellemektedir. Buna ek olarak, PPAR $\alpha$  damar hücrelerinde proinflamatuvar mediyatörlerin ve adezyon moleküllerin üretiminden sorumlu olan Nükleer faktör- $\kappa$ B'nin ekspresyonunu sınırlayarak yangısal yanıtı azaltmaktadır. Kalpte ise yağ asidi girişi ve oksidasyonunda görevli genleri düzenleyerek miyokarda enerji sunumundan sorumludur (Şenol ve Tunçtan, 2015).

**Tablo 1.** PPAR reseptörleri (Aydoğan ve ark., 2013; Şenol ve Tunçtan, 2015)

Alt Tipi	Aktivite Durumu	Primer Dokular	Ligandlar	Fonksiyon	İlişkili Hastalıklar
PPAR $\alpha$	Açlık	Karaciğer Kas Kalp	-Yağ Asitleri (Fibratlar)	-Yağları Yakmak -Antiinflamatuvar	-Dislipidemi -Kardiyomiyopati -Diyabet -İnflamasyon -Ateroskleroz
PPAR $\beta/\delta$	Hareket	-Ubikutöz -Kas -Adipoz	-Yağ Asitleri -Proteinler	-Organojenez (prenatal dönem) -Kas Yapımı -PPAR $\alpha$ işlevine katkı -Enerji Dengesi -lipidmetabolizma düzenlenmesi	-Dislipidemi -Obesite
PPAR $\gamma$	Tokluk	-Adipoz -Kalp -Makrofajlar -Kas	Yağ Asitleri (TZD ilaçları)	-Yağ Depolama	-İnsülin direnci, -Metabolik -Obesite Sendrom, -Kardiyak steatoz -İnflamasyon Hipertansiyon ve retinal hastalıklar -Kanser

### 1.1. PPAR alfa ( $\alpha$ )

PPAR $\alpha$  tarafından yapılan gen düzenlemesi, hücreler arası lipid metabolizması, yağ asidi oksidasyonu, homeostaz ve yangıda yer alan kilit proteinlerin regülasyonuna katıldığı söylenmektedir. Yapılan araştırmalar, PPAR $\alpha$ 'nın karaciğerde yağ asitlerinin hücre içerisine alımı,  $\beta$ -oksidasyon ve Omega ( $\omega$ )-

Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada; PPAR $\alpha$ 'nın, inflamasyon kontrolünde ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde yer aldığı belirtilmiştir. İnflamasyonda, inflamatuvar hücrelerin biriktiği ve inflamatuvar mediyatörlerin salındığı, lökotrien B<sub>4</sub> gibi inflama-

tuar mediatörlerin *PPAR $\alpha$*  ekspresyonunun indüklenmesine yol açabileceği bildirilmiştir (Greger ve ark., 2006b).

Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, *PPAR $\alpha$*  agonisti fenofibratin kalp yetmezliğinde meydana gelen miyokardiyal substrat metabolizmasındaki değişiklikleri etkili bir şekilde önleyebildiği ifade edilmiştir (Labinsky ve ark., 2007).

*PPAR $\alpha$*  insanlarda olduğu gibi kemirgenlerde de birçok dokuda bulunan aktif metabolize yağ asidi olarak bildirilmiştir. Karaciğerde yoğun olarak bulunmakta birlikte, kalp, böbrek, bağırsak, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda, aynı zamanda makrofajlar, T ve B hücreleri gibi farklı tipte bağışıklık hücrelerinde de bulunmaktadır. *PPAR $\alpha$* , birçok farklı metabolik süreçte özellikle açlık koşullarında önemli düzenleyici olarak rol oynamaktadır. *PPAR $\alpha$*  ve yağ asiti katabolizmasındaki ilk bağlantı 1992 yılında ortaya çıkarılmış, *PPAR $\alpha$* 'nın peroksizomal asil koenzim A oksidaz genin direk hedef gen olduğu, bu enzim oksidasyonun peroksizomlardaki çoklu doymamış uzun zincirli yağ asiti oluşumunun ilk basamağını yürüttüğü belirtilmiştir (Bunce ve Campbeel, 2010).

### 1.2. *PPAR beta/delta* ( $\beta/\delta$ )

Bu reseptörün mRNA'sı yüksek oranda cilt, kalp, ince bağırsak, iskelet kası, yağ doku ve beyinde tespit edilmiştir. *PPAR $\alpha$*  ve *PPAR $\gamma$*  ya oranla *PPAR $\delta$* 'nin fonksiyonu daha iyi anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar; *PPAR $\delta$* 'nin sayısız biyolojik süreçte (lipid metabolizması, yara iyileşmesi, kolon kanseri, yangı, plasental gelişim, beyin fonksiyonu ve gelişimi) rol oynadığı gösterilmiştir (Bunce ve Campbeel, 2010). *PPAR $\alpha$*  ve *PPAR $\gamma$* 'ya analog olarak, *PPAR $\delta$* 'nin lipid metabolizmasının ayarlanmasında rol aldığı bildirilmiştir. Obez ve diyabetik hayvan çalışmalarında bu bileşiğin HDL-kolesterolü yükseltip, beyaz adipoz yağ depolarını, trigliserid, açlık insülini ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini azalttığını gösterilmesi ile *PPAR  $\beta/\delta$* 'nin hiperlipidemi ilaçları için uygun bir hedef olduğu belirtilmiştir (Aydoğan ve ark., 2013; Bunce ve Campbeel, 2010).

### 1.3. *PPAR $\gamma$* (*NR1C3*)

*PPAR $\gamma$*  adipogenezde ve obezite gelişimine de katkısı bulunduğundan dolayı en çok araştırma yapılan *PPAR* alt tipidir. Deneysel araştırmalar, *PPAR $\gamma$* 'nin, hücrelerden kolesterol akışına aracılık eden bir gen ağının ekspresyonunu ve plazmada taşınmasını kontrol ederek kolesterol homeostazının düzenlenmesinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir (Arck ve ark., 2010). *PPAR $\gamma$*  adiposit proliferasyonu, glukoz homeostazi, *lökotrien* yıkılımının hızlandırılması, hücre döngü kontrolü, *karsinojen*, *ateroskleroz* ve yarıgıda kritik rollere sahip olan düzenleyici bir proteindir. Başlıca bulunduğu bölgeler, meme bezi, adipoz doku ve bağırsaktır. İlaveten düz kas hücresi, damar endo-

teli, monosit/makrofaj ve köpük hücresinde de (makrofajların oksitlenmiş LDL ile zamanla köpük hücrelerine dönüştüğü belirtilmektedir) eksprese edilmektedir (Şenol ve Tunçtan, 2015; Usman ve Gürçelik, 2009). *PPAR $\gamma$*  aktivasyonu, adipogenesis, karbonhidrat ve lipid metabolizması, inflamasyon süreçleri ve hücre proliferasyonu üzerinde çeşitli etkilere yol açtığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar *PPAR $\gamma$* 'nin tümör baskılayıcı gen gibi davrandığı fikrini desteklemektedir (Bunce ve Campbeel, 2010). Makrofajlar, patojenlerin ve hasarlı veya ölen hücrelerin fagositozu da dahil olmak üzere doğuştan ve sonradan edinilmiş bağışıklık yanıtlarında çok önemli roller oynamaktadır. *PPAR $\gamma$* 'nin okside LDL'nin makrofajlar tarafından alınmasını uyardığı belirtilmiştir (Bunce ve Campbeel, 2010).

Koyun granüloza hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmadan elde edilen sonuçlar ve kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar *PPAR $\gamma$*  ligandlarının foliküler olgunlaşmayı ve korpus luteum işlevselliğini destekleyebileceğini göstermektedir. İlginçtir ki, farelerin ovaryumlarında *PPAR $\gamma$* 'nin inaktivasyonu, serumdaki progesteron seviyelerinde hafif bir düşüşe bağlı olarak implante edilen embriyoların sayısını azalmaya yol açmıştır. Bu, terminal foliküler büyüme sırasında *oositlerin* nihai olgunlaşmasında ve/veya yeni oluşan korpus luteumun için yeterli konsantrasyonlarda progesteron salgılama yeteneğinde *PPAR $\gamma$* 'nin rolü olduğunu akla getirmiştir. Sığırlarda da gebe düvelerin korpus luteumundaki *PPAR $\gamma$*  konsantrasyonunun gebe olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Froment ve ark., 2003).

Kuzey Amerika'da sütçü sığırlarda gebelik kayıplarında *PPAR $\gamma$* 'nin etkisinin incelendiği araştırma Trofektoderm (embriyogenez sırasında ortaya çıkan ilk hücre) hücrelerinin lipid metabolizması ve hayatta kalması için kritik öneme sahip olan nükleer reseptörün *PPAR $\gamma$*  olduğunu ve bu reseptörün aktivitesi ile koordine edildiğini ortaya koymuştur. Çoklu doymamış yağ asitleri ve türevlerinin, *PPAR $\gamma$* 'nin önemli doğal ligandları olduğu ve bunların trofektoderm hücrelerindeki *PPAR $\gamma$*  aktivitesi için önemli olduğu belirtilmiştir (Ribeiro, 2018). Koyunlarda yapılan bir çalışmada elde edilen veriler, *PPAR $\gamma$* 'nin granüloza hücre proliferasyonunu inhibe edebileceğini ve hipotalamo-hipofiz seviyesine doğrudan etki ederek foliküler farklılaşmayı uyarabildiğini göstermiştir (Froment ve ark., 2003).

*PPAR $\gamma$*  agonistlerinin, insülin direnci oluşturulmuş deney hayvanı modellerinde çizgili kas, karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinde glikoz taşıyıcı sayısını artırma yoluyla glikoz kullanımını artırdığı, insülin direncini azalttığı ve insülin duyarlılığını artırdıkları bildirilmiştir. *PPAR $\gamma$*  ligandlarının glikoz homeostazi üzerinde etkili olan adiposit hücre hormonlarının salgılanmasını da düzenlediği belirtilmiştir. Tiyazolidindion diyabet tedavisinde kullanılmak için onaylanmış bir

PPAR $\gamma$  agonistidir. Bu ilaç PPAR $\gamma$  ligandları aracılığında yağ dokuda yağ asitlerinin alınımı ve depolanmasını, karaciğer ve iskelet kası gibi adipoz olmayan hücrelerde ise harcanmamasını tetiklemektedir (Şenol ve Tunçtan, 2015).

### 2-Ksenobiyotik Reseptörler (CAR ve PXR)

Kimyasalların emilim, dağılım, metabolizma ve salgılanma (ADME) işlevlerini metabolize eden enzimlerdir. ADME genlerinin temel ve değiştirilmiş ifadeleri belirli nükleer reseptör aile üyelerinin büyük oranda transkripsiyonal kontrolü altındadır. Bunlar "ksenobiyotik reseptörleri" olarak adlandırılır (Bunce ve Campbeel, 2010). İlk olarak 1994'de klonlanan konstitutif aktif/androstan reseptörü (CAR) ile birlikte nükleer reseptör düzenleyici ADME işlevlerini yerine getiren enzimlerdir. CAR karaciğeri hasara karşı koruyan ksenobiyotik nükleer reseptör olarak da tanımlanmıştır. CAR'ın enerji metabolizmasını düzenlediği ve metabolik hastalıklar üzerinde (tip II diyabet ve obezite gibi) iyileştirici etkileri olduğu belirtilmiştir (Bunce ve Campbeel, 2010; Yan ve ark., 2015).

Yabancı bir bileşik (ksenobiyotik) vücuda girdiğinde ksenobiyotik-metabolize edici enzim ailesi tarafından metabolize edilir. Bu enzim ailesi faz 1 oksidatif enzimleri ve faz 2 konjugasyon enzimlerini içerir. Sitokrom P-450 (CYP) enzimleri de en önemli faz 1 enzimleri arasında olup, bu enzimler genel olarak ksenobiyotiklerin aktivasyonunu sağlarlar. Bunun yanında tedavide kullanılan pek çok ilacı da metabolize ederler. Faz 2 enzimleri ise ilaç ve diğer ksenobiyotiklerin eliminasyonunu ve Sitokrom P-450 tarafından üretilen kanserojen metabolitlerin inaktivasyonunu sağlarlar (Gonzales ve Yu, 2006).

Aflatoksinler, başta *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* olmak üzere bazı *Aspergillus* suşları tarafından üretilen mikotoksinlerdir. Aflatoksin B1 en toksik doğal kanserojenlerden biri olarak ifade edilen ve gıdalarda/yemlerde en yaygın bulunan doğal toksik bileşiktir. Sitokrom P-450 enzim grubu karaciğerde aflatoksin B1'i aflatoksin B<sub>1</sub>-8,9-epoksite dönüştürür (Eraslan ve ark., 2017). Beşeri ve veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan bir "reçetesiz" ilaç olan parasetamol kedilerde zehirlenmeye yol açabilmektedir. Parasetamolün hepatotoksitesitesi, Sitokrom P-450 Faz 2 enzimleri tarafından katalize edilen bir N-hidroksilasyona neden olan reaktif bir metabolitten kaynaklanmaktadır (Nebbia, 2001).

Kanbur ve ark. (2016), tarafından yapılan çalışmada sipermetrine uzun süreli maruz kalmanın karaciğer mikrozomal enzim aktivitesinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, sıçanlara 40 gün boyunca sipermetrin, amitraz ve kombine sipermetrin-amitraz uygulamasının sitokrom P-450 enzim sisteminin indüksiyonuna, Glutasyon peroksidaz seviyelerinde azalmaya, enzim indüksiyonuna ve

lipid peroksidasyonuna neden olduğu, bunun sonucunda da sitokrom P-450 enzim sisteminin indüklenmesine neden olduğu belirlenmiştir. Değişimler kombine sipermetrin-amitraz alan grupta daha belirgin bulunmuştur. Antioksidan enzim aktivitesindeki azalma ve lipid peroksidasyon parametrelerindeki artış ile birlikte değerlendirildiğinde ilaç metabolize edici enzim aktivitesindeki artış, karaciğerde biyotransformasyonlarını takiben sipermetrin, amitraz ve özellikle kombine sipermetrin-amitraz'ın reaktif metabolitler oluşturduğunu düşündürmüştür. Ayrıca bu çalışmada gözlenen eritrosit/doku/organ hasarının antioksidan savunma sistemlerinin etkinliğinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Evcil hayvanlarda ksenobiyotik metabolizmasının cinsiyete bağlı farklılıklar gösterdiğine yönelik araştırmalar bulunmaktadır. Genellikle erkek sıçanlar, yabancı bileşiklere dişilerden daha hızlı metabolize eder ve bu nedenle, metabolik (P450 aracılı) bir biyoaktivasyon gerektiren karbon tetraklorür veya heptaklor gibi zehirlere karşı daha hassastır. Kuş türlerinde hepatik monooksijenaz aktivitelerinde de sıçanlara benzer bir cinsel dimorfizm olduğu bildirilmiştir. Evcil hayvanlarda ise, domuzlarda ve köpeklerde cinsiyete bağlı sınırlı farklılıklar olduğu, geviş getiren hayvanlarda farelerde gözlemlenenin tersine antipirin ve sülfadimidin gibi model bileşiklerin klirensinin erkeklerde dişilere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Nebbia, 2001).

CAR'ın nükleer reseptör süper ailesi içerisinde en yakın akrabasının PXR (pregnan X reseptör) veya insanlarda steroid ve ksenobiyotik reseptörleri (SXR) olduğu belirtilmiştir (Xie ve ark., 2000). PXR ksenobiyotikler ve endojen toksinlerin etkisizleştirilmesinde önemli rol oynar. Karbonitril (PCN) ile muamele edilen karaciğer dokularında Cyp3a11 aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir (Squires ve ark., 2004).

### 3-Farnesoid X Reseptör Reseptör (FXR)

Safra asitlerinin en önemli rolünün yağ asitlerinin sindirimi ve emilimini sağlaması olduğu bilinmektedir. Ancak 1999 yılında safra asitlerinin nükleer farnesoid X reseptörüne (FXR) ilgisinin yüksek olduğunun ortaya çıkmasıyla yeni bir dönem başlamış, yapılan araştırmalarda FXR reseptörlerinin karaciğerde safra asidi sentezi ve düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Ancak daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda FXR reseptörlerinin bağırsak gibi çoklu organ sistemlerinde de fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. FXR ve TGR5 (safra asitleri için G proteinine bağlı membran reseptörü) reseptörlerinin keşfiyle safra asitlerinin parakrin ve endokrin rollerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Safra asitlerinin bağlanmasıyla aktif hale getirilen FXR'ın epiteliyal hemostazda, taşınmada ve bağırsağın bariyer olma fonksiyonunda önemli bir sinyal molekülü olduğu gösterilmiş, mitogenezi uyarmasına rağmen apoptozisi de indüklediği ortaya konulmuştur

(Aksoy, 2012; Anderson ve Gayer, 2021; Friedman, 1997; Friedman, 2000; Lazarević ve ark., 2019; Seydel, 2011).

Nükleer FXR'ın fizyolojik rollerinin anlaşılması konusunda son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. FXR'ın; safra asiti düzenlenmesi, kolesterol, trigliserid, glikoz metabolizmasında önemli olduğu ve periferik organlarda metabolik/enerji homeostazının ana düzenleyicisi olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda FXR'ın antibakteriyel savunma sistemi, karaciğer yenilenmesi, kanser ve yaşlanma mekanizmalarında da fonksiyonları olduğu belirlenmiştir. Bu heyecan verici buluşlar FXR'ın sanıldan daha geniş bir rol oynadığını göstermekte olup, aynı zamanda FXR'ın farklı hastalıklarda önemli bir ilaç hedefi olabileceğini de düşündürmüştür. Günümüzde FXR aktivasyonu ve artışı yapan ilaçların pek çok metabolik hastalığın tedavisine yeni yaklaşımlar getirebileceği belirtilmektedir (Aksoy, 2012; Bunce ve Campbeel, 2010; Ceydilek ve Beyler 2005; Deckmyn ve ark., 2022; Harmanci ve Dağlı, 2013; Ünal ve Ünal, 2011).

Tip 2 diyabetik hayvan modelinde FXR'nin çeşitli organlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmayla; FXR agonisti ile tedavinin, insülin direncini, böbrek lipid metabolizmasını, böbrek ve çeşitli organlardaki fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri iyileştirdiği ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar FXR agonistlerinin diyabetik nefropati ve tip 2 diabetes mellitusta ortaya çıkan organ hasarında kullanılabileceğini göstermektedir. Bu nedenle günümüzde bu reseptörler için yüksek etki ve seçiciliğe sahip safra asidi türevlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Han ve ark., 2021; Lazarević ve ark., 2019 ).

Farelerde yapılan bir çalışmada, yaşam süresi uzun olan farelerde ksenobiotik detoksifikasyon gen ekspresyonları görülmüştür. Bu etkinin beklenen aksine CAR ve PXR aracılı değil, FXR ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Bunce ve Campbeel, 2010). Deckmyn ve ark., (2022), tarafından yapılan bir çalışmada ise, FXR'ın, enerji homeostazının sağlanmasında çok önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir.

Günümüzde FXR ve Takeda G-protein reseptörü-5 (TGR5), sinyal yollarının safra asitleri tarafından aktivasyonu, glikoz, lipid, enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve nihayetinde metabolik sendrom tedavisi için dikkate değer araştırma konularından birisi haline gelmiştir (Lazarević ve ark., 2019).

## Sonuç

Nükleer reseptör fonksiyonları çok karmaşıktır ve nükleer reseptörler pek çok ara yolla birbiri ile bağlantılıdır. Bu karmaşık fonksiyonlarına rağmen nükleer reseptör ailesi önemli ilaç hedefleri olarak önemini korumaktadır. Nükleer reseptörlerin ligand indüklenme aktivitelerinin daha iyi anlaşılması sayesinde doku seçici etkileri iyileştirilmiş ve yan etkileri azaltılmış

güvenli ilaçların geliştirilmesi çalışmalarında önemli gelişmeler kat edilmiş, nükleer reseptör hedefli ilaçların son derece efektif ve geniş çeşitlilikteki hastalıkların tedavisi için çok önemli bir potansiyel taşıdığı bildirilmiştir (Ottow ve Weinman, 2008).

Nükleer reseptörler tipik olarak hedef genler ile birlikte DNA yanıt elementlerine bağlanarak genetik ifadeyi düzenler, ayrıca transkripsiyon aşamasındaki süreçlere de katılırlar. Bu nedenle transkripsiyon düzenleyicileri modern biyomedikal araştırmalar ve ilaç gelişimi konularında büyük ilgi uyandırmaktadır. Konu ile ilgili yapılacak araştırmaların yeni ilaçların geliştirilmesi noktasında önemli olduğu bildirilmiştir (Mangelsdorf ve ark., 1995; McEvan, 2009; Ottow ve Weinman, 2008).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, nükleer reseptör süper ailesinin, vücudun içindeki birçok kimyasal düzeyindeki dalgalanmalara karşı koruyucu bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (Plant ve Aouabdi, 2009). Örneğin koyunlarda yapılan bir çalışmada östrojen, androjen ve progesteron aracılı nükleer reseptörlerin uterus fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev aldığı belirtilmiştir (Duan ve ark., 2019).

Nükleer reseptörler konusunda yapılan araştırmalar, bu reseptörlerin vücudun içindeki birçok kimyasal düzeyindeki dalgalanmalara karşı koruyucu rolleri olduğunu ortaya koymuştur. Hastalık durumunda nükleer reseptör haberleşmelerinin nasıl yapıldığının aydınlatılması bizlere önemli gelişmeler sunacaktır. Bu alanda yapılacak çalışmalar hem beşeri hem de veteriner hekimlikte daha güvenli ve spesifik ilaçların geliştirilmesi konusuna ışık tutacaktır.

## Kaynaklar

- Aksoy H. Deneysel koledok kanal tıkanıklığı sonrası oluşan bakteriyel translokasyon üzerine taurourso deoksikolik asit ve moksifloksasinin etkisi, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniv Tıp Fakültesi, Edirne, 2012; s. 43.
- Anderson KM, Gayer CP. The pathophysiology of farnesoid X receptor (FXR) in the GI tract: inflammation, barrier function and innate immunity. *Cells* 2021; 10(11): 3206.
- Arck P, Toth B, Pestka A, Jeschke U. Nuclear receptors of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family in gestational diabetes: from animal models to clinical trials. *Biol Reprod* 2010; 83 (2): 168-76.
- Aydoğan HY, Kurt Ö, Kurnaz Ö, Teker BA, Küçükhuşeyin Ö. Koroner kalp hastalığında peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) izoformları. *Turk J Biochem* 2013; 38(4): 372-84.
- Bunce MC, Campbeel JM. Nuclear receptors

- (Volume 8). Bunce MC, Springer, London, 2010: pp. 1-327.
- Ceydilek B, Beyler AR. Safra oluşumunda rol oynayan transport proteinleri. *J Ankara Univ Fac Med* 2005; 58: 68-72.
- Chen T. Nuclear receptor drug discovery. *Curr Opin Chem Biol* 2008; 12(4): 418-26.
- Çelik R. İlaç-reseptör etkileşimi ve stereokimyasal faktörler, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Bitirme Tezi, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 2013: s. 70.
- Deckmyn B, Domenger D, Blondel C, Ducastel S, Nicolas E, Dorchies E, Bantubungi K. Farnesoid X receptor activation in brain alters brown adipose tissue function via the sympathetic system. *Front Mol Neurosci* 2022; 14: 808603.
- Duan H, Xiao L, Hu J, Zhang Y, Zhao X, Ge W, Luo W. Expression of oestrogen receptor, androgen receptor and progesterone nuclear receptor in sheep uterus during the oestrous cycle. *Reprod Dom Anim* 2019; 54: 1305-12.
- Eraslan G, Soyer Sarıca Z, Çakır Bayram L, Tekeli MY, Kanbur M, Karabacak M. The effects of diosmin on aflatoxin-induced liver and kidney damage. *Environ Sci Pollut Res* 2017; 24(36): 27931-41.
- Friedman SL. Molecular mechanisms of hepatic fibrosis and principles of therapy. *J Gastroenterol*, 1997; 32: 424-430.
- Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem*, 2000; 275: 2247-2250.
- Froment P, Fabre S, Dupont J, Pisselet C, Chesneau D, Staels B, Monget P. Expression and functional role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in ovarian folliculogenesis in the sheep. *Biol Reprod* 2003; 69(5): 1665-74.
- Gonzales FJ, Yu AM. Cytochrome P450 and xenobiotic receptor humanized mice. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 41-64.
- Greger DL, Gropp F, Morel C, Sauter S, Blum JW. Nuclear receptor and target gene mRNA abundance in duodenum and colon of dogs with chronic enteropathies. *Domest Anim Endocrinol* 2006b; 31(4): 327-39.
- Greger DL, Philipona C, Blum JW. Ontogeny of mRNA abundance of nuclear receptors and nuclear receptor target genes in young cattle. *Domest Anim Endocrinol* 2006a; 31(1): 76-87.
- Han SY, Song HK, Cha JJ, Han JY, Kang YS, Cha DR. Farnesoid X receptor (FXR) agonist ameliorates systemic insulin resistance, dysregulation of lipid metabolism, and alterations of various organs in a type 2 diabetic kidney animal model. *Acta Diabetol* 2021; 58(4): 495-503.
- Harmancı Ö, Dağlı Ü. İnflamatuvar bağırsak hastalığında kolorektal kanser. *Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17(4): 321-4.
- Huss JM, Kelly DP. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res* 2004; 95(6): 568-78.
- Jameson JL. Endokrinolojinin esasları. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. İn: Harison endokrinoloji. Çeviren Akçay T (İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2013) pp. 1-45
- Kanbur M, Siliğ Y, Eraslan G, Karabacak M, Soyer Sarıca Z, Şahin S. The toxic effect of cypermethrin, amitraz and combinations of cypermethrin-amitraz in rats. *Environ Sci Pollut Res* 2016; 23(6): 5232-42.
- Kaya S. İlaçların etki şekilleri ve etkileri. Kaya S. Eds. İn: Veteriner Farmakoloji. Beşinci Baskı. Ankara: Medisan Yayınları, 2009; ss. 89-117.
- Keong KGS. The role of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) isoforms in the pathogenesis of type 1 diabetes in male non-obese diabetic (nod) mice, Master's thesis, USM 2008; s. 110.
- Labinsky V, Bellomo M, Chandler MP, Young ME, Lionetti V, Qanud K, Recchia FA. Chronic activation of PPAR {alpha} with fenofibrate prevents alterations in cardiac metabolic phenotype without changing the onset of decompensation in pacing-induced heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321(1): 165-71.
- Lazarević S, Đanić M, Goločorbin-Kon S, Al-Salami H, Mikov M. Semisynthetic bile acids: A new therapeutic option for metabolic syndrome. *Pharmacol res* 2019; 146: 104333.
- Maeda A, Horikoshi S, Gohda T et al. Pioglitazone attenuates TGF-beta(1)-induction of fibronectin synthesis and its splicing variant in human mesangial cells via activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)gamma. *Cell Biol Int*. 2005; 29(6): 422-8.
- Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schütz G. The nuclear receptor superfamily: The second decade. *Cell* 1995; 83: 835-9.
- McEvan JI. The nuclear receptor superfamily. First Edition. New York: Humana Press, 2009; pp. 1-18.

- Moore JT, Collins JL, Pearce KH. The nuclear receptor superfamily and drug discovery. *Chem Med Chem* 2006; 1(5): 504-23.
- Nebbia C. Biotransformation enzymes as determinants of xenobiotic toxicity in domestic animals. *Vet J* 2001; 161(3): 238-52.
- Ottow E, Weinman H. Nuclear receptors as drug targets. Volume 39. Weinheim, Germany: Wiley-Vch, 2008; p.1-382.
- Plant N, Aouabdi S. Nuclear receptors: the controlling force in drug metabolism of the liver. *Xenobiotica* 2009; 39(8): 597-605.
- Ribeiro ES. Symposium review: Lipids as regulators of conceptus development: Implications for metabolic regulation of reproduction in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2018; 101(4): 3630-3641.
- Sağlam F. Peroksizom proliferatör aktive reseptör-γ agonisti pioglitazon'un enkapsüle peritoneal fibrozis modelinde periton membranı üzerine olan etkileri, Uzmanlık tezi, Çukurova Üniv Sađ Bil Ens, Adana, 2011; s. 46.
- Seydel GŞ. Hepatosellüler karsinomaya neden olan genlerin gen ekspresyonunun kantitatif ölçümü, Doktora tezi, Çukurova Üniv Sađ Bil Ens, Adana, 2011; s. 110.
- Squires EJ, Sueyoshi T, Negishi M. Cytoplasmic localization of pregnane X receptor and ligand-dependent nuclear translocation in mouse liver. *J Biol Chem* 2004; 279 (47): 49307-14.
- Süzer Ö. Farmakodinamik: İlaçların etki mekanizmaları, toksik etkileri, doz yanıt ilişkisi. *Klinik Gelişim* 2008; 21(2): 33-41.
- Şenol ŞP, Tunçtan B. Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptörlerin insülin direnci ve septik şok patojenezindeki rolü. *MÜSBED* 2015; 5(4): 247-58.
- Tardelli M, Claudel T, Bruschi FV, Trauner M. Nuclear receptor regulation of aquaglyceroporins in metabolic organs. *Int J Mol Sci* 2018; 19(6): 1777.
- Usman A, Gürçelik NE. Novel therapeutic approaches in cushing's disease: PPAR-gamma agonists, *Türk J Endocrinol Metab* 2009; 13(4): 80-83.
- Ünal AD, Ünal HÜ. Glukoz metabolizmasında yeni oyuncu: safra asitleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2011, 15 (4): 254-6.
- Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Sci* 2018; 27(11), 1876-92.
- Xie W, Barwick JL, Downes M. Humanized xenobiotic response in mice expressing nuclear receptor srx. *Nature* 2000; 406: 435-8.
- Yan J, Chen B, Lu J, Xie W. Deciphering the roles of the constitutive androstane receptor in energy metabolism. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36: 62-70.