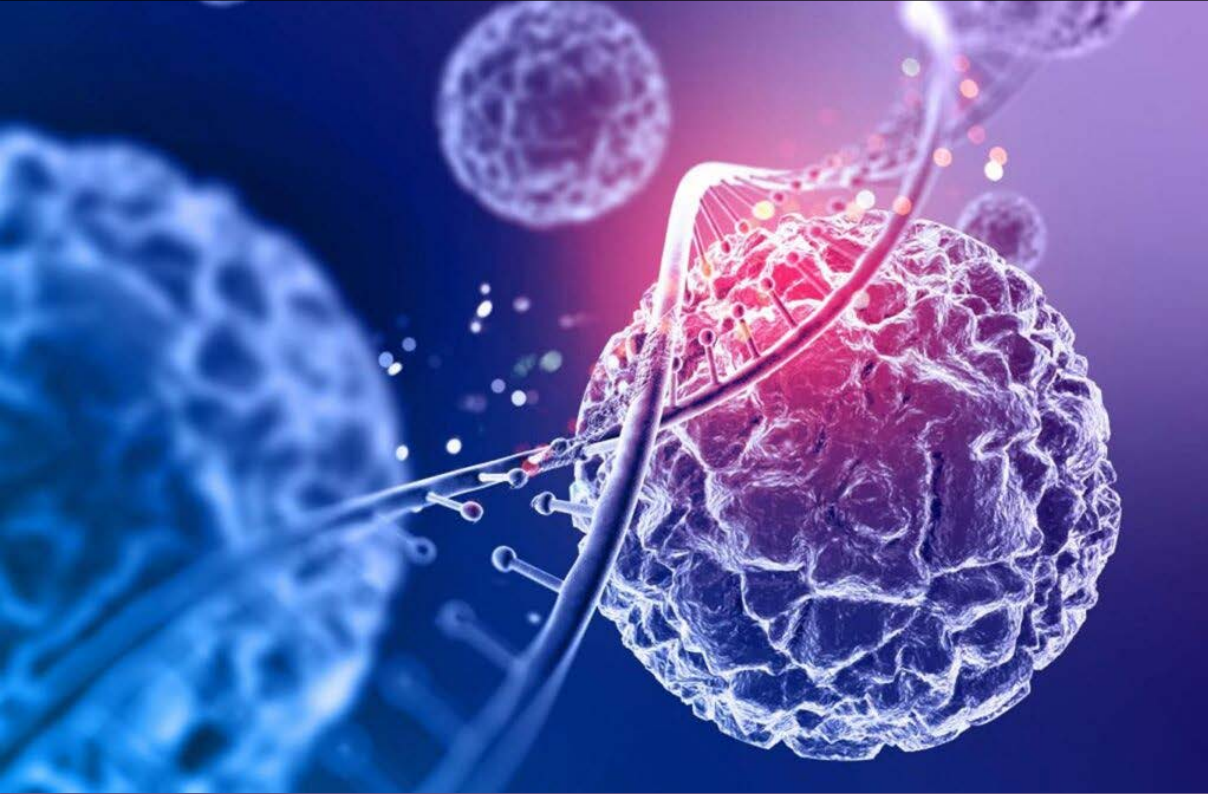


BİYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK ANALİZLER

Editör: Doç. Dr. Nurşen ÇÖRDÜK



BİYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK ANALİZLER

Editör

Doç. Dr. Nurşen ÇÖRDÜK

yaz
yayınları

2024

**BİYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK
ANALİZLER**

Editor: Doç. Dr. Nurşen ÇÖRDÜK

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayımlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6642-26-3

Mart 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

<i>Deinococcus radiodurans</i>'ın Hayatta Kalma Mekanizmaları.....	1
<i>Elif ÖZBEY</i>	
İlk Keşiften Yapısal İncelemeye: Biyofilmlerin Keşfi ve Yapısal Analizi	20
<i>Emine DİNÇER</i>	
Kalp-Damar Sistemi ve Böbreklerde Natriüretik Peptitler Sisteminin Rolü	34
<i>Mustafa ÖZTOP</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

***Deinococcus radiodurans*' IN HAYATTA KALMA MEKANİZMALARI**

Elif ÖZBEY¹

1. GİRİŞ

Deinococcus radiodurans (*D. radiodurans*), Amerikalı bilim insanları: Anderson ve arkadaşları tarafından yüksek dozda iyonize radyasyona maruz kalan konserve etlerden izole edilen bir ekstremofildir (Anderson vd., 1956). Dünyada radyasyona en dirençli organizmalardan biri olarak bilinir ve bu yüzden "Conan bakterisi" olarak adlandırılmıştır. *D. radiodurans*, iyonize radyasyon (IR), ultraviyole radyasyon (UV), kuraklık, güçlü oksidanlar ve kimyasallara karşı şaşırtıcı bir dirence sahiptir (Blasius vd., 2008). Bu özelliklerinden dolayı *D. radiodurans*, radyasyon direnci, ağır metallerin degradasyonu, çevresel arıtma ve antitümör mekanizmaları gibi konularda araştırma konusu olmuştur (Brim vd., 2006; Zhang vd., 2009; Chen vd., 2017; Wook ve Jun, 2017). Bu nedenle dünya çapında değerlendirilme potansiyeli yüksek olan önemli bir mikrobiyal kaynaktır.

D. radiodurans IR' ye karşı olağanüstü bir dirence sahiptir. 5 kGy' lik radyasyon dozunu mutasyon olmaksızın normal gelişim süreci boyunca tolare edebilir (Moseley ve Mattingly, 1971). *D. radiodurans*' ın radyasyon direnci *Escherichia coli*' den (*E. coli*) 30 kat ve İnsanlardan 1,000 kat daha büyüktür (Slade ve Radman, 2011). *D. radiodurans* 8 kGy'

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Battalgazi Meslek Yüksekokulu, Park ve Bahçe Bitkileri Bölümü, Malatya, Türkiye, elif.ozbey@ozal.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7215-1922.

lik radyasyona maruz bırakıldığında, hücrelerin canlı kalma oranı %10 düşer (Daly vd., 1994). Buna karşılık 0.15 kGy' de yaklaşık 50 kat farkla *E. coli'* nin %10' u canlı kalmaktadır (Smith ve Martignoni, 1976). Buna ek olarak logaritmik fazdaki *D. radiodurans'*ın UV direnci, yaklaşık olarak *E. coli'*den 33 kat daha büyüktür (Sweet ve Moseley, 1974). *D. radiodurans* ayrıca hidrojen peroksit gibi (H_2O_2) gibi oksidanlara ve mitomisin gibi kimyasal reaktiflere (Slade ve Radman, 2011) yüksek oranda dirençlidir. H_2O_2 ' in subletal seviyelerinin giderimi bakterinin ultraviyole ışığa ve γ -ışınlarına karşı olan direncini etkilemez (Wang ve Schellhorn, 1995). *D. radiodurans* düşük doz mitomisin stresini mutasyon olmaksızın tolere edebilir ve canlı kalma oranı *E. coli'* den daha yüksektir (Sweet ve Moseley, 1976; Kitayama, 1982). Ayrıca *D. radiodurans* güçlü bir antidesikasyon yeteneğine sahiptir (Narasimha ve Basu, 2021). *D. radiodurans* R1 suşunun desikatörde %5' den daha az bir bağıl nem ile 6 haftanın sonunda %85'lik bir canlı kalma yüzdesine sahip olduğu tespit edilmiştir (Mattimore ve Battista, 1996). Daha da ilginç, kültür altı yıl boyunca desikatörde saklandığında, hayatta kalma oranı hala %10'dur (Bauermeister vd., 2011).

Bu ekstrem direnç yetenekleri arasında, bilimsel camia tarafından en geniş ilgi gören özelliği *D. radiodurans'*ın IR' ye karşı olan direncidir. *D. radiodurans'* ın çeşitli radyasyona direnç mekanizmaları deşifre edilmiştir. *D. radiodurans'* ın radyasyon direnci: benzersiz hücre duvarı, genom kompozisyonu, özel yapısal özellikleri, polar lipidler, etkin DNA onarımı kapasitesi ve etkin antioksidan savunma sistemi gibi birçok etmene bağlanmaktadır (Ghosal vd., 2005; Jin vd., 2019).

2. HÜCRE YAPISI VE GEN KOMPOZİSYONU

2.1. Benzersiz Hücre Duvarı

D. radiodurans, pembe renkli ve optimum büyüme sıcaklığı 30 °C olan aerobik gram-pozitif bir bakteridir. Normal büyüme koşulları altında, logaritmik büyüme fazındaki *D. radiodurans* çiftler halinde bulunurken, kararlı fazdaki *D. radiodurans* esas olarak tetradlar şeklindedir (Minton, 1994). *D. radiodurans*' in hücre duvarı, peptidoglikan ile ayrılmış iki tabakalı membrandan oluşan çok katmanlı bir yapıya sahiptir. Hücre duvarının bir bileşeni olan Deinococcal ekzopolisakaritler (DeinoPol), reaktif oksijen türlerinin temizlenmesinde etkilidir ve stresin indüklediği apoptozise karşı oldukça koruyucudur. *D. radiodurans*' in hücre duvarı, yedi katmana ayrılır: iç membran, gözenekli tabaka, interstisyel ara tabaka, dış membran, elektron yoğun bölge, hegzagonal protein alt ünitelerinden oluşan S tabakası (Rothfuss vd., 2006) ve polisakarit ceketten oluşur (Farci vd., 2014). S-tabaka, bir S-tabaka deिनoksantin bağlayıcı kompleksinden oluşur ve sadece seçici olarak hücre dışı moleküllerle madde alışverişi yapmakla kalmaz aynı zamanda karotenoidler ile kombine bir şekilde ısıya ve radyasyona dayanıklılık özelliklerine de sahiptir (Farci vd., 2022; Farci vd., 2022; Farci vd.,2020). *D. radiodurans*'in çok katmanlı hücre duvarı yapısı, IR radyasyonunu bir dereceye kadar engelleyebilir ve bakterinin hasara karşı direnmesinde yardımcı olur.

2.2. Genom Kompozisyonu ve Özel Yapısal Özellikler

D. radiodurans suşu R1' in genomu, 3.28 Mb' dir ve dört dairesel genomdan oluşur: iki dairesel kromozom (kromozom I: 2,65 Mb; kromozom II: 412 kb), dev bir plazmid (177 kb) ve küçük bir plazmid (45,9 kb) (White vd., 1999). Genetik özellikler oksidatif stres ve DNA hasarı gibi durumlarda önemli rol oynar ve dolayısıyla aşırı stres altında canlı kalmayı

kolaylaştırır. *D. radiodurans*' ın genomu aynı zamanda birçok tekrarlayan dizi içerir ve bunlar hasarlı DNA'nın tamirini kolaylaştırır (Maurya ve Misra, 2021). Diğer organizmaların genomlarından farklı olarak, *D. radiodurans*' ın DNA' sının genleri arasında DNA onarımı veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) temizlenmesini sağlayan birçok yedek kopya bulunur (Makarova vd., 2001; Hua ve Hua, 2016). Bu genler *D. radiodurans*' ın radyasyon direncini teşvik eder. Bu radyasyon direncinde rol oynayan pleiotropik protein PprA, Kromozom I ve II' nin ploidisini düzenler ve promotör protein DnaA' nın aktivitesini inhibe eder. PprA'nın devreden çıkarılması genomik içeriği artırır (Maurya vd., 2021).

Stabil büyüme evresinde *D. radiodurans* genomu dairesel çekirdek benzeri bir yapı oluşturmak için sıkıca sarılmıştır. Tetrada da ki hücreler dört bölmeye ayrılır ve kromatinler bakterilerde nadir bulunan her bir bölmede benzersiz bir halka oluşturur (Levin-Zaidman vd., 2003). Bununla birlikte, *Deinococcus geothermalis* gibi güçlü radyasyon direncine sahip bazı bakteriler, benzer bir halka yapısına sahip değildir. Bu da halka yapısının radyasyon direnci için gerekli olmadığını göstermektedir (Zimmerman ve Battista, 2005). Yapılan bir çalışmada, dairesel çekirdek benzeri yapının *D. radiodurans*' ın radyasyon direncinde bir rolü olmadığını göstermiştir (Gao vd., 2007).

2.3. Polar Lipidler

D. radiodurans' ın lipitleri karmaşık ve çeşitlidir, çoğu fosfoglikolipid olan büyük miktarda polar lipid içerir (Counsell ve Murray, 1986). *D. radiodurans*' ta dokuz adet polar lipit tanımlanmıştır, bunlardan üçü glikolipid, biri fosfolipid ve geri kalanı fosfoglikolipiddir. Dış membran ve plazma membranı aynı lipidlerin farklı miktarlarını içerir (Feng vd., 2013; Fischer, 1977). Lipidler *D. radiodurans*' ı doğrudan radyasyona karşı

korunmalarına rağmen (Reeve vd., 1990), antioksidan olarak hareket edebilirler (Carbonneau vd., 1989) ve iyon geçirgenliğinin korunmasına yardımcı olarak hücreyi radyasyona dirençli hale getirirler. Hücre zarının radyasyona duyarlı mutant suşlarının lipid içeriği yabancı suşlardan daha düşüktür (Merrick ve Bruce, 1965; Moseley, 1967) bu da lipid bileşimi ve içeriğinin radyasyon hassasiyetini etkilediğini göstermiştir. Radyasyonun tetiklediği oksidatif hasar, *D. radiodurans* ve *E. coli*' de hücre zarının akışkanlığını azaltır (Suzuki ve Akamatsu, 1978; Redpath ve Patterson, 1978). Lipidler ve *D. radiodurans*'ın radyasyon direnci arasındaki ilişki derinlemesine araştırılmaya devam etmektedir.

2.4. Etkili DNA Tamir Mekanizması

İyonize radyasyon dört farklı tipte DNA hasarına neden olabilir: DNA çift iplik kırılması, çapraz bağlar, tek iplik kırılması ve tekli baz hasarı (Ujaoney vd., 2021). *D. radiodurans* bu tür DNA hasarlarının üstesinden gelmek için, dört DNA hasarı onarım yolu geliştirmiştir: rekombinasyonel tamir, nükleotid eksizyon tamiri (NER), baz eksizyon tamiri (BER) ve yanlış eşleşme tamiri (MMR) (Misra vd., 2013).

Rekombinasyonel tamir, *D. radiodurans*'daki en önemli tamir yoludur. *D. radiodurans*'ın radyasyon direncinde en kritik rolü oynar. Homolog rekombinasyon (HR) DNA kırıklarının tamiri için önemli bir yoldur. İki HR yolu vardır: RecBCD yolu ve RecFOR yolu. Her ikisi de RecA anahtar proteine dayanır. Beklenenin tersine *D. radiodurans*'ta RecB ve RecC proteinlerini kodlayan genler bulunamamıştır. Bu nedenle, RecBCD onarım yolu *D. radiodurans*'da tanımlanmamıştır (Daly vd., 1994; Purkait vd., 2022). Tek iplikli annealizasyon (SSA), senteze bağlı iplikli annealizasyon (SDSA), genişletilmiş senteze bağlı iplikli annealizasyon (ESDSA) ve homolog olmayan uç birleşimi (NHEJ) rekombinasyon onarımı türleridir

(Zahradka vd., 2006). SSA onarım yolağı, recA geninden yoksun olan *D. radiodurans* suşlarının radyasyona maruz kalmasından sonra onarım mekanizmasının hücre bilimciler tarafından keşfedilmesiyle bulunmuştur, bu da SSA' nın recA proteinine bağılı olmadığını gösterir. SDSA, RecA' dan bağımsız bir diğere DNA hasarı onarım yoludur, esas olarak DNA' daki ciddi hasarları onarabilen DdrA ve DdrB'yi içerir. ESDSA, homolog parçalara sahip kromozomların DNA hasar onarımı için primer olarak kullanıldığı *D. radiodurans*' ta etkili bir DNA hasarı onarım yoludur, böylece daha doğru ve etkili bir onarım elde edilir (Zahradka vd., 2006). NHEJ' in *D. radiodurans*' taki varlığı açık bir şekilde ortaya konamamıştır, ancak PprA proteininin NHEJ yolunda yer aldığı ve pprA geninin devre dışı bırakıldığında *D. radiodurans*' ın radyasyona olan duyarlılığının belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir.

Nükleotid eksizyon tamir (NER), prokaryotlarda ve ökaryotlarda bulunan bir DNA hasar onarım yoludur. *D. radiodurans*' ta, NER yoluna α ve β UV endonükleazlar aracılık eder. NER yolları arasında, UvrABC ve UvrDE yer alır (Tanaka vd., 2005). Baz eksizyon tamiri (BER), esas olarak DNA'ya zarar veren kimyasalların neden olduğu hasarı onarmak için kullanılır (Friedberg, 2016). *D. radiodurans* 'daki BER' de birçok enzim görev almaktadır. BER sistemi DNA glikozilazlar ile apurinin/apirimidinik (AP) ve ekzonükleazlardır (Huang vd., 2008). AP ekzonükleazlar esas olarak baz bölgelerinin tanınmasında rol oynarken, DNA glikozilazların diğere dokuz türü esas olarak hasarlı bazları çıkarır. Mismatch tamir (MMR), temel olarak DNA çift sarmalındaki uyumsuz baz çiftlerini düzeltmeye yarar. Aynı zamanda üç nükleotide kadar tamir etme, ekleme ya da silme işlemlerini yapabilir. MutS, MutL ve MutH MMR' deki ki üç anahtar enzimdir. *D. radiodurans* MutS kodlayan genlere sahiptir ve MutL ve MMR genom bütünlüğünde önemli bir rol oynar.

3. ETKİLİ ANTIÖKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ

D. radiodurans' ın güçlü radyasyon direnci sadece çoklu DNA onarım yolları ile değil aynı zamanda etkili bir antioksidan savunma sistemi ile de sağlanır (Gao vd., 2020). Hücre içi redoks homeostazı *D. radiodurans* için hücre içi homeostazisi, radyasyona maruz kaldıktan sonra hayatta kalabilmesi için önemli bir unsurdur (Sudharsan vd., 2022). *D. radiodurans*' ın antioksidan savunma sistemi radyasyon stresine yanıtta çoklu enzimatik ve enzimatik olmayan sistemleri içerir (Shashidhar vd., 2010).

3.1. Antioksidanlar Enzimler ve Proteinler

IR, hidrojen peroksit, süperoksit iyonu ve hidroksil radikali gibi ROS üretimini indükleyebilir (Chang vd., 2020). IR tarafından indüklenen DNA hasarı doğrudan hasarın sadece %20'sidir. Geriye kalan %80'i ise dolaylı olarak radyasyon tarafından üretilen ROS' un neden olduğu zarardır. Antioksidan enzimler ROS'u hücrelerden hızlı ve etkili bir şekilde uzaklaştırır. *D. radiodurans* süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve peroksidazlar dahil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimler içerir (Tian vd., 2007; Cho vd., 2019). *D. radiodurans*' taki SOD aktivitesi *E. coli*' den altı kat, katalaz aktivitesi ise *E. coli*' den 30 kat daha yüksektir (Tian vd., 2004). Hücre içi ROS' u uzaklaştıran *D. radiodurans*' ı hasardan koruyan diğer antioksidan enzimler alkil peroksidaz ve glutaredoksindir. dr1765 geninin bir alkil hidroperoksidaz benzeri proteini kodladığı tahmin edilmektedir. Bu genin mutasyona uğradığı bir suşun H₂O₂ maruziyetinden sonra canlı kalma oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

3.2. Yüksek Mn⁺²/ Fe⁺² İyonu Konsantrasyonu

Manganez (Mn), hücresel antioksidan sisteminde kilit rol oynamaktadır. Hücre içi Mn⁺² konsantrasyonu, hücresel antioksidan sistem ile yakından ilişkilidir (Tseng vd., 2001). *D.*

radiodurans' taki Mn^{+2} konsantrasyonu *E. coli'* den daha yüksektir. Mn^{+2} sadece süperoksit anyonlarıyla reaksiyona girmekle kalmaz, aynı zamanda çeşitli metabolitlerle düşük molekül ağırlıklı kompleksler oluşturarak bakteriyi oksidatif hasardan korur (Dai vd., 2021). Mn iyon dengesinin sağlanması *D. radiodurans'* ın direncini büyük ölçüde etkiler. MntH (H-bağımlı Mn^{+2} taşıyıcı) ve MntE (Mn^{+2} protein) iki önemli Mn taşıyıcısıdır (Sun vd., 2010). *D. radiodurans* iyonize radyasyon ve kuraklığa maruz kaldığında MntH sentezlenir ve MntH mutantları IR' ye karşı oldukça hassastır (Daly, 2006; Dulermo vd., 2015). Bununla birlikte, MntE mutantları IR' ye karşı dikkate değer bir dirence sahiptir. Mn^{+2} MntE mutantlarının konsantrasyonu yabani tipin iki katıdır, bu da MntE' nin, Mn akışında önemli bir rol oynadığını ve hücre içi Mn birikiminin bakteriyi oksidatif hasardan koruduğunu kanıtlar. *D. radiodurans'* taki yüksek Mn^{+2}/Fe^{+2} oranı (~0,24) radyasyon ve kuraklık direnci ile yakından ilişkilidir (Yan vd., 2007). Mn^{+2} bazı DNA onarım proteinlerini, oksidatif hasardan korur ve böylece enzimi aktivitesini dengede tutar. Bu proteinler veya enzimler DNA hasarının onarımı için hızlı ve etkili bir şekilde hedef bölgeleri tanır.

3.3. Karotenoidler

Ekstremofillerin çoğu karotenoid içerir (Jeong vd., 2021) ve *D. radiodurans* bu anlamda bir istisna değildir. *D. radiodurans* çok sayıda karotenoid sentezleyebilmektedir (Tian vd., 2007). Bunlar arasında, deinoksantin ROS üretimini bir dereceye kadar inhibe edebilir, DNA ve membran proteinlerini oksidatif hasardan koruyabilir (Tian vd., 2009; Ji, 2010). Karotenoid sistemi olmadığı takdirde *D. radiodurans'* ın 50 mmol/L H_2O_2' ye maruz kalması durumunda hayatta kalma oranı yaklaşık olarak 100 kat azalır (Xu vd., 2006). Karotenoid biyosentezinde birçok enzim yer almaktadır. Karotenoid 2- β -hidroksilaz (dr2473), *D. radiodurans'* da karotenoid sentezleyen

proteinlerden biridir (Tian B, Hua, 2010). dr2473 mutanını deinoksantin eksikliğinde, hem UV radyasyonuna hem de oksidatif strese yüksek oranda hassasiyet gösterir (Zhou vd., 2015).

4. DİĞERLERİ

Dps (Starvasyon sırasında DNA koruması) proteinleri, ferritin ailesinin üyeleridir, *D. radiodurans*, doğrudan DNA-Dps kompleksi oluşturmak ve DNA'yı oksidatif hasardan korumak amacıyla iki Dps proteini kodlar (Yan vd., 2007). Çalışmalar, Dps-1' in DNA metabolizmasında rol oynadığını ve Dps-2'nin eksojen ROS'a karşı korunmaya yardımcı olduğunu göstermektedir (Reon vd., 2012). Ek olarak pirolokinolin kinon, *D. radiodurans*'ı DNA onarımına katılarak oksidatif strese karşı korumaya katkı sağladığı yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Bu çalışmalarda *D. radiodurans*'ın risk faktörlerine karşı verdiği proteomik tepkiler incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada *D. radiodurans*'ın vakum ve UV altındaki proteomik yanıtlarındaki farklılıklar tanımlanmıştır. Buna göre toplam 1.661 protein tespit edilmiş olup bu proteinlerin trikarboksilik asit döngüsü, DNA hasarı, ROS temizliği ve transkripsiyonel regülasyonda görevli olduğu saptanmıştır (Ott vd., 2017).

5. SONUÇ

D. radiodurans ekstremofil bir bakteridir ve özellikle iyonize radyasyona göstermiş olduğu dayanıklılıktan ötürü Guinness rekorlar kitabına girmiştir. Bu derleme de bakterinin direnç mekanizmalarının altında yatan faktörlere değinilmiştir. Özetle *D. radiodurans*'ın eşsiz dayanıklılığını; kendine özgü hücre duvar yapısına, genom özelliklerine, polar lipidlere, DNA hasar onarım mekanizmalarına ve antioksidan savunma

sistemine dayandırabiliriz. Bu konudaki bilinmeyen mekanizmaların birçoğunun aydınlatılmış olmasına rağmen, *D. radiodurans* ve uygulamaları ile alakalı hala çözülmeyi bekleyen sorular vardır. Radyasyon direnci ve ROS ile ilgili sınırlı sayıda gen ve protein tespit edilmiştir. 1999 yılında *D. radiodurans*' ın genom dizilimi tespit edilmiş olup kodlanan 3.187 proteinin %24'ünün *D. radiodurans*' a özgü olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bilinmeyen ek genler veya proteinlerin antioksidan ve DNA tamir mekanizmalarında yer aldığı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Anderson, A.W., Nordan, H. C., Cain, R. F. (1956). Studies on a radio-resistant micrococcus1. Isolation, morphology, cultural characteristics, and resistance to gamma radiation. *Food Technol*, 12, 575–578.
- Bauermeister, A., Moeller, R., Reitz, G. (2011). Effect of relative humidity on *Deinococcus radiodurans*' resistance to prolonged desiccation, heat, ionizing, germicidal, and environmentally relevant UV radiation. *Microb Ecol*, 3, 715–722
- Blasius, M., Sommer, S., Hubscher, U. (2008). *Deinococcus radiodurans*: what belongs to the survival kit? *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 3, 221–238
- Brim, H., Osborne, J. P., Kostandarithes, H. M, et al. (2006). *Deinococcus radiodurans* engineered for complete toluene degradation facilitates Cr(VI) reduction. *Microbiology*, 8, 2469–2477
- Carbonneau, M. A, Melin, A. M, Perromat, A., et al. (1989). The action of free radicals on *Deinococcus radiodurans* carotenoids. *Arch Biochem Biophys*. 1, 244–251.
- Chang, R. L., Stanley, J. A., Robinson, M. C, et al. (2020). Protein structure, amino acid composition and sequence determine proteome vulnerability to oxidation-induced damage. *EMBO J*, 23, e104523
- Chen, X. F, Ning, M., Feng, F, et al. (2017). Research progress on the radiation-resistant mechanisms of *Deinococcus radiodurans*. *Biotechnol Bull*, 33, 9–18
- Cho, C., Lee, G. W, Hong, S. H, et al. (2019). Novel functions of peroxiredoxin Q from *Deinococcus radiodurans* R1 as a peroxidase and a molecular chaperone. *FEBS Lett*, 2, 219–229

- Counsell, T. J., Murray, R. G. E. (1986). Polar lipid profiles of the genus *Deinococcus*. *Int J Syst Bacteriol*, 4, 583.
- Dai, S., Xie, Z. M., Wang, B. Q, et al. (2021). Dynamic polyphosphate metabolism coordinating with manganese ions defends against oxidative stress in the extreme bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Appl Environ Microbiol*, 87, 7.
- Daly, M. J. (2006). Modulating radiation resistance: insights based on defenses against reactive oxygen species in the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Clin Lab Med*. 2, 491–504.
- Daly, M.J., Ouyang, L., Fuchs, P, et al. (1994). In vivo damage and recA-dependent repair of plasmid and chromosomal DNA in the radiation-resistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. *J Bacteriol*, 12, 3508–3517.
- Dulermo, R., Onodera, T., Coste, G, et al. (2015). Identification of new genes contributing to the extreme radioresistance of *Deinococcus radiodurans* using a TN5-based transposon mutant library. *PLoS One*, 4, e0124358.
- Farci, D., Aksoyoglu, M. A., Farci, S. F, et al. (2020). Structural insights into the main S-layer unit of *Deinococcus radiodurans* reveal a massive protein complex with porin-like features. *J Biol Chem*, 13, 4224–4236.
- Farci, D., Bowler, M. W., Kirkpatrick J, et al. (2014). New features of the cell wall of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Biochim Biophys Acta*, 7, 1978–1984.
- Farci, D., Haniewicz, P., de Sanctis D, et al. (2022b). The Cryo-EM structure of the S-layer deinoxanthin-binding complex of *Deinococcus radiodurans* informs properties

- of its environmental interactions. *J Biol Chem*, 6, 102031.
- Farci, D., Haniewicz, P., Piano, D. (2022a). The structured organization of *Deinococcus radiodurans* ' cell envelope. *Proc Natl Acad Sci USA*, 45, e2209111119.
- Feng, Q., Tian, B., Hua, Y. J. (2013). Research progress on polar lipids of *Deinococcus radiodurans*. *J Nucl Agric*, 12, 1897–1902
- Fischer, W. (1977). The polar lipids of group. B streptococci. *Biochim Biophys Acta*, 1, 89–104
- Fredrickson, J. K., Li, S. M., Gaidamakova, E. K, et al. (2008). Protein oxidation: key to bacterial desiccation resistance? *ISME J*, 4, 393–403
- Friedberg, E. C. A. (2016). History of the DNA repair and mutagenesis field: The discovery of base excision repair, DNA Repair. (*Amst*), A35–A39
- Gao, G., Lu, H., Yin, L, et al. (2007). Ring-like nucleoid does not play a key role in radioresistance of *Deinococcus radiodurans*. *Sci China C Life*, 4, 525–529.
- Gao, L. H., Zhou, Z. F., Chen, X. N, et al. (2020). Comparative proteomics analysis reveals new features of the oxidative stress response in the polyextremophilic bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Microorganisms*, 3, 451
- Ghosal, D., Omelchenko, M. V., Gaidamakova, E. K, et al. (2005). How radiation kills cells: survival of *Deinococcus radiodurans* and *Shewanella oneidensis* under oxidative stress. *FEMS Microbiol Rev*, 2, 361–375
- Hua, X., Hua; Y. (2016). Improved complete genome sequence of the extremely radioresistant bacterium *Deinococcus*

radiodurans R1 obtained using PacBio single-molecule sequencing. *Genome Announc*, 4, 5

- Huang, X., Yang, T. Y., Chang, S. H, et al. (2008). Research progress in the radioresistance mechanism of *Deinococcus radiodurans*. *Journal of Anhui Agri*, 20, 8410–8412ş8426
- Jeong, S. W., Kim, J. H., Kim, J. W, et al. (2021). Metabolic engineering of extremophilic bacterium *Deinococcus radiodurans* for the production of the novel carotenoid deinoxanthin. *Microorganisms*, 1, 44
- Ji, H. F. (2010). Insight into the strong antioxidant activity of deinoxanthin, a unique carotenoid in *Deinococcus radiodurans*. *Int J Mol Sci*, 11, 4506–4510
- Jin, M., Xiao, A., Zhu, L, et al. (2019). The diversity and commonalities of the radiation resistance mechanisms of *Deinococcus* and its up-to-date applications. *Amb Express*, 1, 138
- Kitayama, S. (1982). Adaptive repair of cross-links in DNA of *Micrococcus radiodurans*. *Biochim Biophys Acta*, 3, 381–384
- Levin-Zaidman, S., Englander, J., Shimoni, E, et al. (2003). Ringlike structure of the *Deinococcus radiodurans* genome: a key to radioresistance? *Sci*, 5604, 254–256
- Makarova, K. S, Aravind, L., Wolf, Y. I, et al. (2001). Genome of the extremely radiation-resistant bacterium *Deinococcus radiodurans* viewed from the perspective of comparative genomics. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1, 44–79
- Mattimore, V., Battista, J. R. (1996). Radioresistance of *Deinococcus radiodurans*: functions necessary to survive

ionizing radiation are also necessary to survive prolonged desiccation. *J Bacteriol*, 3, 633–637

Maurya, G. K., Chaudhary, R., Pandey, N, et al. (2021). Molecular insights into replication initiation in a multipartite genome harboring bacterium *Deinococcus radiodurans*. *J Biol Chem*, 296, 100451

Maurya, G. K., Misra, H. S. (2021). Characterization of ORI and parS-like functions in secondary genome replicons in *Deinococcus radiodurans*. *Life Sci Alliance*, 1, e202000856

Merrick, T. P., Bruce AK. (1965). Radiation response of potassium efflux in *Micrococcus radiodurans* and *Sarcina lutea*. *Radiat Res*, 4, 612–618

Minton, K. W. (1994). DNA repair in the extremely radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Mol Microbiol*, 1, 9–15

Misra, H. S., Rajpurohit, Y. S., Kota, S. (2013). Physiological and molecular basis of extreme radioresistance in *Deinococcus radiodurans*. 2, 194–205

Moseley, B. E. (1967). The isolation and some properties of radiation-sensitive mutants of *Micrococcus radiodurans*. *J Gen Microbiol*, 2, 293–300

Moseley, B. E., Mattingly, A. (1971). Repair of irradiation transforming deoxyribonucleic acid in wild type and a radiation-sensitive mutant of *Micrococcus radiodurans*. *J Bacteriol*, 3, 976–983

Narasimha, A., Basu, B. (2021). New insights into the activation of radiation desiccation response regulon in *Deinococcus radiodurans*. *J Biosci* (Bangalore), 46, 10

- Ott, E., Kawaguchi, Y., Kolbl, D, et al. (2017). Proteometabolomic response of *Deinococcus radiodurans* exposed to UVC and vacuum conditions: initial studies prior to the Tanpopo space mission. *PLoS One*, 12, e0189381
- Purkait, D., Islam, F., Mishra, P. P. A. (2022). Single-molecule approach to unravel the molecular mechanism of the action of *Deinococcus radiodurans* RecD2 and its interaction with SSB and RecA in DNA repair. *Int J Biol Macromol*, 221, 653–664
- Redpath, J. L., Patterson, L. K. (1978). The effect of membrane fatty acid composition on the radiosensitivity of *E. coli* K-1060. *Radiat Res*, 2, 443–447
- Reeve, J., Kligman, L. H., Anderson, R. (1990). Are natural lipids UV-screening agents. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2, 161–166
- Reon, B. J., Nguyen, K. H., Bhattacharyya, G, et al. (2012). Functional comparison of *Deinococcus radiodurans* DPS proteins suggests distinct in vivo roles. *Biochem J*, 3, 381–391
- Rothfuss, H., Lara, J. C, Schmid, A. K, et al. (2006). Involvement of the S-layer proteins HPI and SLPA in the maintenance of cell envelope integrity in *Deinococcus radiodurans* R1. *Microbiology (Reading)*, 152, 2779–2787
- Shashidhar, R., Kumar, S. A., Misra, H. S, et al. (2010). Evaluation of the role of enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in the radiation resistance of *Deinococcus*. *Can J Microbiol*, 3, 195–201

- Slade, D., Radman, M. (2011). Oxidative stress resistance in *Deinococcus radiodurans*. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1, 133–191
- Smith, K. C., Martignoni, K. D. (1976). Protection of *Escherichia coli* cells against the lethal effects of ultraviolet and X irradiation by prior X irradiation: a genetic and physiological study. *Photochem Photobiol*, 6, 515–523
- Sudharsan, M., Prasad, N. R., Kanimozhi, G, et al. (2022). Redox status and metabolomic profiling of thioredoxin reductase inhibitors and 4 kGy ionizing radiation-exposed *Deinococcus radiodurans*. *Microbiol Res*, 261, 127070
- Sun, H., Xu, G., Zhan, H., et al. (2010). Identification and evaluation of the role of the manganese efflux protein in *Deinococcus radiodurans*. *BMC Microbiol*, 10, 319
- Suzuki, S., Akamatsu, Y. (1978). Involvement of membrane lipids in radiation damage to potassium ion permeability of *Escherichia coli*. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*, 2, 185–190
- Sweet, D. M., Moseley, B. E. (1974). Accurate repair of ultraviolet-induced damage in *Micrococcus radiodurans*. *Mutat Res*, 3, 311–318
- Sweet, D. M., Moseley, B. E. (1976). The resistance of *Micrococcus radiodurans* to killing and mutation by agents which damage DNA. *Mutat Res*, 2, 175–186
- Tanaka, M., Narumi, I., Funayama, T, et al. (2005). Characterization of pathways dependent on the *uvrE*, *uvrA1*, or *uvrA2* gene product for UV resistance in *Deinococcus radiodurans*. *J Bacteriol*, 11, 3693–3697

- Tian, B., Hua, Y. (2010). Carotenoid biosynthesis in extremophilic *Deinococcus-thermus* bacteria. *Trends Microbiol*, 11, 512–520
- Tian, B., Sun, Z., Shen, S, et al. (2009). Effects of carotenoids from *Deinococcus radiodurans* on protein oxidation. *Lett Appl Microbiol*, 6, 689–694
- Tian, B., Xu, B. J., Hua, Y. J. (2004). Free radicals scavenging effects of *Deinococcus radiodurans* prevents oxidative damage to DNA. *J Nuclear Agric Sci*, 5, 376–380
- Tian, B., Xu, Z., Sun, Z, et al. (2007). Evaluation of the antioxidant effects of carotenoids from *Deinococcus radiodurans* through targeted mutagenesis, chemiluminescence, and DNA damage analyses. *Biochim Biophys Acta*, 6, 902–911
- Tseng, H. J., Srikhanta, Y., McEwan, A. G, et al. (2001). Accumulation of manganese in *Neisseria gonorrhoeae* correlates with resistance to oxidative killing by superoxide anion and is independent of superoxide dismutase activity. *Mol Microbiol*, 5, 1175–1186
- Ujaoney, A. K., Padwal, M. K., Basu, B. (2021). An in vivo interaction network of DNA-repair proteins: a snapshot at double strand break repair in *Deinococcus radiodurans*. *J Proteome Res*, 6, 3242–3255
- Wang, P., Schellhorn, H. E. (1995). Induction of resistance to hydrogen peroxide and radiation in *Deinococcus radiodurans*. *Can J Microbiol*, 2, 170–176
- White, O., Eisen, J. A., Heidelberg, J. F, et al. (1999). Genome sequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1. *Sci*, 5444, 1571–1577
- Wook, J. S., Jun, C. Y. (2017). Research perspective of an extremophilic bacterium, *Deinococcus radiodurans* on

- bioremediation of radioactive wastes. *Appl Chem Eng*, 2, 133–140
- Xu, Z. J., Tian, B., Xu, G. Z., et al. (2006). Construction and functional analysis of the crtI gene disruptant in *Deinococcus radiodurans*. *Acta Microbiol Sin*, 2, 210–213
- Yan, Z. Y., Xu, Z. J., Xu, G. Z., et al. (2007). Construction of a DPS mutant and its functional analysis in *Deinococcus radiodurans*. *Acta Microbiol Sin*, 4, 610–615
- Zahradka, K., Slade, D., Bailone, A., et al. (2006). Reassembly of shattered chromosomes in *Deinococcus radiodurans*. *Nature*, 7111, 569–573
- Zhang, H. Y., Li, X. J., Gao, N., et al. (2009). Antioxidants used by *Deinococcus radiodurans* and implications for antioxidant drug discovery. *Nat Rev Microbiol*, 6, 476
- Zhou, Z., Zhang, W., Su, S., et al. (2015). Cyp287a1 is a carotenoid 2-beta-hydroxylase required for deinoxanthin biosynthesis in *Deinococcus radiodurans* R1. *Appl Microbiol Biotechnol*, 24, 10539–10546
- Zimmerman, J. M., Battista, J. R. (2005). A ring-like nucleoid is not necessary for radioresistance in the Deinococcaceae. *BMC Microbiol*, 5, 17

İLK KEŞİFTEN YAPISAL İNCELEMAYA: BİYOFİLMLERİN KEŞFİ VE YAPISAL ANALİZİ

Emine DİNÇER¹

1. GİRİŞ

Mikroorganizmalar doğada genellikle katı bir yüzeye yapışıp topluluklar oluşturarak dünyanın dört bir yanındaki farklı habitatlarda karmaşık ekolojik topluluklar oluşturmaktadırlar. Bir yüzeye yapışma, milyonlarca yıldır organizmalar tarafından topluluk halinde hayatta kalmak ve evrimleşmek için kullanılan bir stratejidir ve mikroorganizmaların çeşitli abiyotik stres faktörleri ile başa çıkmalarını sağlamaktadır. Bu tür biyolojik organizasyonlar, en basit haliyle tek bir mikroorganizma türü tarafından oluşturulan monospesifik biyofilmlerden farklı mikroorganizma türlerinin bir araya gelerek oluşturduğu ve çok çeşitli ekolojik etkileşimlerin gözlemlendiği karmaşık mikrobiyal matlara kadar uzanmaktadır (Prieto-Barajas vd., 2018).

Mikroorganizmaların bir araya gelerek, biyotik veya abiyotik yüzeylere yapıştığı ve oluşturdukları ekstraselüler polimerik madde (EPS) matrisi içinde yaşadığı süreci ifade eden bir terim olan biyofilm oluşumu, mikroorganizmaların toplu halde organizeli bir yapı oluşturarak çeşitli yüzeylerde yaşama kabiliyetini ifade etmektedir. Doğada hem bakteriler hem de mantarlar (maya ve filamentli) biyofilm üretme yeteneğine sahiptirler. Biyofilmler mikrobiyal bileşim açısından çeşitlilik

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, edincer@cumhuriyet.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6361-4419.

göstermektedirler. Bu yapı yalnızca tek bir mikrobiyal tür tarafından oluşturulabildiği gibi (tek türlü biyofilmler), iki veya daha fazla farklı türünün birleşiminden (çok türlü biyofilmler), hatta farklı taksonomik seviyelerden mikropların birleşiminden bile oluşabilmektedir (Guzmán-Soto vd., 2021).

Biyofilm üretimi, bilim insanları tarafından, bakteri ve mantarlarda antimikrobiyal direncin ana kaynaklarından biri olarak görülmektedir. Çalışmalar biyofilmlerin antimikrobiyal tedavilere planktonik hücrelere göre 10-1000 kat daha toleranslı olduğunu işaret etmektedir. Bu yapılanma mikroorganizmaları antimikrobiyal maddelerin yanı sıra, konak canlıların savunma mekanizmalarından, kimyasal tedavilerden ve beslenme stresi gibi olumsuz çevresel etkilerinden korumaktadır. Ayrıca, biyofilmlerin fagositoza karşı dirençli olma eğiliminde olduğu çalışmalar ile kesinleştirilmiştir. Bakterileri öldürmeye çalışan fagositler bunun yerine çevre dokulara zarar vererek nekroza neden olabilmektedir. Dolayısıyla, enfeksiyon sırasında etken mikroorganizmaların biyofilm oluşturması enfeksiyonun ortadan kaldırılmasının zorlaşmasına, morbidite ve mortalite oranlarının artmasına, enfeksiyonun kalıcılığına, ve tedavide başarısızlığa, tedavi maliyetinin artmasına yol açabilmektedir. Sonuç olarak mikroorganizmaların biyofilm oluşturması halk sağlığı için ciddi bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Biyofilm oluşumu aynı zamanda endüstrilerde ve su arıtmada da makine ve ekipmanların bütünlüğünü tehlikeye attığı için endüstriyel sektörlerde ciddi ekonomik kayıplara yol açabilmektedir (Hussaini vd., 2023; Shree vd., 2023).

2. BİYOFİMLERİN KEŞFİ

Biyofilm oluşumunun zaman çizelgesi konusunda henüz tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, mikrobiyal biyofilmlerin oldukça eski olduğu ve Dünya'nın erken dönemlerinde önemli bir

rol oynadığı düşünülmektedir. Bilim insanları, biyofilm oluşumunun evrimsel bir süreç olduğunu ve mikroorganizmaların çevreleriyle etkileşim içinde evrildiğini düşünmektedir. Fosil kayıtları ve jeolojik veriler, mikrobiyal biyofilmlerin erken Dünya'da, milyarlarca yıl önce ortaya çıktığını göstermektedir (Stephens ve Sumner, 2002; Noffke, 2013; Petroff, 2013).

Diş yüzeyinden aldığı örneği mikroskopta inceleyerek biyofilm yapısını ilk gözleyen bilim insanının Antonie van Leeuwenhoek olduğu bilim camiasında kabul görmeye birlikte, mikrobiyal biyofilmlerin varlığının ve öneminin anlaşılması tarihsel süreç olarak incelendiğinde, konunun özellikle son 40-45 yıldır dikkatleri üzerine çektiği görülmektedir. İlk olarak 1970'li yıllarda, sucul ortamlarda mikroorganizmaların topluluklar halinde yaşadığına dair yapılan çeşitli araştırmalar, bilim dünyasında önemli bir farkındalık yaratmıştır. Bu dönemde, farklı araştırmacılar, mikroorganizmaların çevreleriyle etkileşim içinde olduklarını ve bu etkileşimlerin genellikle topluluklar halinde gerçekleştiğini göstermiştir. Ancak, konu, 1978 yılında J.W. Costerton ve meslektaşları tarafından yayımlanan "How bacteria stick" adlı çalışma ile gerçek anlamda gözler önüne serilmiştir (Donlan and Costerton, 2002; Vu vd., 2009). Costerton vd. (1978) söz konusu çalışmada, doğada (laboratuvar kültürlerinde değil) bakterilerin yüzeylere ve diğer hücrelere yapışan liflerle kaplı olduğunu belirtmiştir. Çalışmada, bakterilerin sucul ekosistemde çevreleriyle olan kompleks etkileşimleri ve organize bir yapı olan biyofilmlere nasıl dönüştüğü açıklanmıştır. Sonuç olarak bu çalışma, biyofilm alanındaki araştırmaların hız kazanmasına ve biyofilm biliminin gelişmesine öncülük etmiştir. Dolayısıyla çalışma bilim camiasında, mikroorganizmaların yaşam stratejilerini anlama ve biyofilm oluşumunu kontrol etme yollarını geliştirme açısından önemli bir kilometre taşı olarak kabul görmektedir.

Alanda yapılan çalışmalar sonucunda, geçtiğimiz 40 yıl boyunca mikrobiyologlar bakterileri doğada iki yaşam formu gösterecek şekilde kategorize etmişlerdir. Bugün artık bakterilerin doğada planktonik formda yani tek başlarına, bağımsız hücreler olarak yaşamaktan ziyade sessile formda yani biyofilmler içerisinde bir arada yaşadıkları kabul edilmektedir. Zaman içerisinde biyofilm oluşumunu ve biyofilm bakterilerinin planktonik hücrelerden nasıl farklılaştığını incelemek için çok sayıda in vitro sistem geliştirilmiştir. İlk bulgular, planktonik büyümeden biyofilm yapısına geçiş sırasında bakterilerin fenotipik özellikler açısından önemli değişiklikler geçirdiği fikrini desteklemiştir. Yapılan çok sayıdaki çalışma biyofilmlerin yapısının ve oluşumunu etkileyen faktörlerin anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Günümüze kadar en çok kabul gören, beş aşamalı kavramsal biyofilm modeli bu süreçte ortaya çıkmıştır. Bakteriyel biyofilm oluşumu (1) adsorpsiyon, (2) yapışma, (3) mikrokoloni oluşumu, (4) olgunlaşma ve (5) dağılma şeklinde ana aşamalara ayrılmıştır. Genel olarak bu aşamaların hem bakteri hem de maya biyofilmleri için geçerli olduğu kabul edilmiştir. Daha çok *Pseudomonas aeruginosa*'da biyofilm gelişim aşamalarının çalışılması ile ortaya atılan, bu modelin *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* gibi diğer önemli biyofilm üreticisi bakteriler için de çeşitli varyasyonları oluşturulmuştur (O'Toole vd., 2000; Sauer vd., 2002; Vu vd., 2009; Guzmán-Soto vd., 2021; Sauer vd., 2022). Öte yandan yapılan tüm bu çalışmalarda, in vitro sistemlerde genellikle çalkalama işlemi ile iyi karıştırılmış kültürler kullanılmış ve çoğu biyofilm deneyi kontrollü ekim neticesinde tek hücreli planktonik kültürler kullanılarak başlatılmıştır. Tek hücrelerin biyofilm topluluklarına dönüşümü, biyofilm oluşumu ve olgunlaşma süreci sırasında yeni hücre akışı olmaksızın kapalı, yüzey tabanlı in vitro sistemlerde incelenmiştir. Dolayısıyla, *P. aeruginosa* in vitro biyofilm oluşumuna dayanan şematik kavramsal biyofilm gelişim modelinin anlaşılması kolay olmasına ve tüm biyofilmleri

tanımlamak için yaygın olarak genelleştirilmesine rağmen, bu model gerçek dünyada doğal, endüstriyel ve klinik ortamlardaki biyofilmlerin karmaşıklığını tam olarak tanımlamamaktadır (Sauer vd., 2022).

3. KAVRAMSAL BİYOFİLM MODELİ

Biyofilm oluşum sürecini inceleyen çok sayıda çalışma, biyofilm oluşumunun tek, serbest yüzen, planktonik hücrelerin bir yüzeye tutunmasıyla başladığı ve yapı içerisinde mikroorganizmaların ifade ettikleri genler ile proteinler bakımından planktonik formlarından farklılaştığı fikrini desteklemektedir. Bakterilerin planktonik hücrelerden bir yüzeye bağlı bir topluluğun parçası olan hücrelere dönüşümleri sırasında geçirdikleri derin değişiklikler göz önüne alındığında, planktonik büyümeden biyofilm büyüme moduna geçişin genellikle gelişimsel olduğu düşünülen karmaşık ve iyi düzenlenmiş bir süreç olması şaşırtıcı değildir. Biyofilm oluşumunun ilerleyişini daha iyi anlamak amacıyla model organizma olarak kabul gören *P. aeruginosa* başta olmak üzere çeşitli bakteriler tarafından oluşturulan biyofilm yapılarının incelendiği çalışmalarda, yapıların biyofilm gelişiminin farklı bölüm veya aşamalar ile ilişkilendirilebilen farklı fizyolojik özelliklere (yapısal ve metabolik değişiklikler) sahip birden fazla fenotip sergilediği gözlemlenmiştir. Daha sonraki yıllarda farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda her bir biyofilm gelişim aşamasının farklı protein üretimi ve gen ifadesi modellerine karşılık geldiği açığa çıkarılmıştır (Petrova ve Sauer, 2009; Guzmán-Soto vd., 2021; Sauer vd., 2022).

Beş aşamalı biyofilm modelinde, ilk aşama ‘adsorpsiyon’ ya da diğer adı ile ‘tersinir (geri dönüşümlü) bağlanma’ aşaması, hücrelerin bir yüzeye tek bir kutupla tutunmasıyla karakterize edilmektedir. Planktonik bakteriler, fizikokimyasal özelliklerdeki

değişiklikleri algılayarak, fiziksel ve yerçekimi kuvvetlerinin etkisiyle bir yüzeye doğru hareket edebilmektedirler. Bakteri ve yüzey arasındaki bir dizi çekici ve itici spesifik olmayan fizikokimyasal etkileşimler yoluyla, hücreler hem abiyotik hem de biyotik yüzeylerde bir substrata adsorbe olmaktadır. Ancak bu aşamada yüzey temasının çoğu kararsız olduğu için hücreler genellikle bulk (yığın) fazına geri dönmektedirler. Dolayısıyla, ilk bağlanma, bakteriler tarafından yüzeydeki mikro çevreyi algılamak için kullanılan geri dönüşümlü bir bağlanma mekanizması olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra, yapılan çalışmalar bakterilerin yüzeylerle etkileşimlerinin, yalnızca yüzeyi algılamalarına değil, aynı zamanda birbirini takip eden bağlanma-geri çekilme olaylarıyla yüzeye aşamalı olarak adapte olmalarına da olanak tanıdığını göstermektedir (Guzmán-Soto vd., 2021; Sauer vd., 2022).

Geri dönüşümlü bağlanma sırasında deneyimlenen mekanik ipuçları, bakteri hücresinde biyokimyasal düzeyde moleküler değişikliklere neden olmakta ve gevşek bir şekilde yapışan bakteri hücrelerinin bağlanma gücünü kademeli olarak artırmaktadır. Hücre içi sinyallerindeki değişiklikler, yapışmayı güçlendirmek için daha fazla adezin üretimine yol açmaktadır. Özellikle pilus ve flagellum rotasyonu arasındaki etkileşimin, geçici bakteriyel bağlanmadan, genellikle geri döndürülemez olarak adlandırılan stabil bir duruma geçişi teşvik ettiği rapor edilmiştir. Bakteriyel hücre duvarı lipopolisakkaritleri ve proteinlerin de novo üretimi ile birlikte flagella, bakteriyel hücrelerin polar bağlanmadan, bakteriyel hücre gövdesinin yüzeye doğrudan temas ederek yapışma mukavemetini artıran düz bir konuma doğru yönlendirilmesine katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak meydana gelen değişimler neticesinde hücreler daha kararlı bir yüzey varoluşuna geçmektedirler. ‘Yapışma’ olarak adlandırılan bu aşama, ‘tersinmez (geri dönüşümsüz) bağlanma’ olarak da adlandırılmaktadır. Biyofilm gelişiminin bu ilk iki

aşaması, mikroorganizmaların kolonizasyon için bir ortamın potansiyelini algılamasını ve değerlendirmesini sağlamaktadır. Yüzeyle mikroorganizma arasındaki bu ilk etkileşimlerin doğasına bağlı olarak, planktonik hücrelerin biyofilm gelişiminin sonraki aşamalarına devam edip etmeyeceği belirlenmektedir. Yüzey koşullarına uyum sağlayan organizmalarda biyokimyasal düzeyde başka önemli değişiklikler meydana gelmekte ve bu sayede bir sonraki aşamaya geçiş sağlanmaktadır (Kimkes ve Heinemann, 2020; Guzmán-Soto vd., 2021; Sauer vd., 2022).

Planktonik hücreler yüzeye bir kez güçlü bir şekilde tutunduktan sonra, *P. aeruginosa* da dâhil olmak üzere bazı bakteri türlerinde farklılaşmış, mantar veya sütun benzeri yapıların veya sıvı dolu kanallarla serpiştirilmiş mikrokolonilerin varlığı ile karakterize edilen daha karmaşık çok hücreli olgun bir forma dönüşüm başlamaktadır. Olgunlaşma I ve Olgunlaşma II evreleri olarak iki aşamada tanımlanan bu süreç, çeşitli araştırmacılar tarafından ise ‘mikrokolonilerin oluşumu’ ve ‘olgunlaşma’ evreleri olarak da adlandırılmaktadır (Guzmán-Soto vd., 2021; Sauer vd., 2022).

Yapışmayı takiben bakteriler, biyofilm gelişimine farklı şekillerde katkıda bulunan ve hücreler arasındaki boşluğu doldurup, her tarafını kaplayarak yapısal bir destek görevi gördüğü mikro kolonilerin oluşumu için özellikle önemli olan bir EPS matrisini salgılanmaktadır. Bu matris, bakteriyel hücrelerin çok katmanlı olacak şekilde organize olmasına yardımcı olmakta ve etraftaki mikro çevreyle biyofilm arasında ara faz görevi üstlenmektedir. Biyofilm yapısı, yapıyı oluşturan organizma tür veya türlerine, yapının olgunlaşma aşamasına ve mikroçevresel koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterse de, çoğu biyofilm yaklaşık %50-90 oranında EPS matrisinden oluşmaktadır. Geri kalan yüzde, EPS matrisine kıyasla azalmış olsa da, biyofilm gelişiminin genellikle tek veya birkaç hücreden başladığı ve tek hücre izleme çalışmalarında gösterildiği gibi birkaç bin hücre

sayısına ulaştığı göz önüne alındığında yüksek olarak kabul edilebilecek bir hücre yoğunluğuna sahip olan gömülü mikroorganizmalara karşılık gelmektedir (Guzmán-Soto vd, 2021).

Biyofilm oluşum sürecinde yüzeye geri dönüşümsüz olarak tutunmanın ardından hücreler yüzeyde ikiye bölünme ya da asimetrik bölünme ile çoğalmaya başlamaktadırlar. Proliferasyon ve yüzeye kolonizasyon hücrelerde ikincil habercilerin aktivasyonuna, hücreler arası iletişime ve EPS matrisinin salgılanmasının başlamasına yol açmaktadır. Biyofilmlerin yapılandırılmasının, bakteriyel iletişim için kullanılan hücreler arası küçük haberci moleküllere (asillenmiş homoserin laktonlar), rhamnolipidlere ve çoğunlukla iki bileşenli düzenleyici sistemler (TCS'ler) olan düzenleyici proteinlere bağlı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, *P. aeruginosa*'da, hücre sinyali nakavt mutantlarının bile bu yapıyı oluşturduğu gösterilmiştir; bu da yapının, içsel bakteriyel düzenleme ile çevresel koşullar arasındaki etkileşim tarafından da belirlendiğini göstermektedir. Tek tabakalı bir yapının oluşmasının ardından, bakteri hücreleri doğrudan tek katmanlı biyofilm üzerine veya daha fazla biyofilm gelişimi için kolonize olmayan bir yüzeye yerleşmeye devam etmektedirler. Bu hücresel toplanmalar, mikrokoloniler olarak da bilinen bakteri kümelerinin oluşumuna yol açmaktadır. Mikrokoloniler oluşurken, başlangıçtaki tek hücre katmanı, hücrelerin birikmesiyle çok katmanlı hale gelmekte ve kalınlıkta bir artış olmakta, bu da biyofilm yapısında iki boyutlu bir düzenlemeden 3 boyutlu bir düzenlemeye geçişe yol açmaktadır. Bu mekânsal dağılıma ulaşmak için, bakterilerin birbirleriyle kimyasal olarak iletişim kurması ve bir yandan yapısal destek görevi görürken bir yandan da mikrokolonilerin ve daha fazla biyofilm ağının stabilizasyonu için hücresel iletişime izin verecek olan bir EPS matrisinin salgılanması için belirli genleri ifade etmesi gerekmektedir. Üç boyutlu yapı geliştirdikçe,

tabana yakın yerleşik bakteriler, yığın-sıvı ara yüzeyinden, temel enerji veya besin kaynaklarından giderek daha fazla fiziksel ayrılmaya uğramakta yani biyofilm hücreleri sürekli değişen bir mikro çevreye maruz kalmaktadır. Söz konusu bu değişimler, biyofilm içinde tabakalaşmaya, alt popülasyonların oluşmasına yol açan aşırı hücresel atışa, kimyasal gradyanlara ve besin rekabetine bağlı olarak meydana gelmektedir. Böylece, biyofilm yapısı içinde farklı konumlarda bulunan bakteriler oksijene, atık ürünlere (oksijeni azalmış bölgelerde fermantasyonla üretilen asitler gibi), besin kaynaklarına ve hücre dışı sinyal moleküllerine yapı içinde buldukları bölgeye göre değişen oranlarda maruz kalmaktadırlar. Mikro ölçekli kimyasal değişimler ve biyofilm yapısı içindeki yerel çevresel koşullara adaptasyon, biyofilm popülasyonunda, farklı metabolik yolları, stres yanıtlarını ve diğer spesifik biyolojik aktiviteleri ifade eden farklı genotip ve fenotiplere sahip hücrelerin yan yana gelmesine yol açmaktadırlar (Stewart ve Franklin, 2008; Guzmán-Soto vd., 2021; Sauer vd., 2022).

Olgunluğa ulaştıktan sonra bir noktada biyofilmler, ayrılma ve/veya dağılma yoluyla meydana gelebilecek kısmi bir yapısal kayba uğramaktadırlar. ‘Dağılma’ olarak adlandırılan bu aşama matrisle kaplı biyofilm hücrelerinin biyofilmden kaçarak geride aşınmış biyofilmler ve merkezi boşluklu biyofilmler bıraktığı aktif bir olaydır. Biyofilm bölümlerinin serbest bırakılması veya kaybı; mekanik ve kesme stresinin (aşınma, erozyon ve sloughing) yanı sıra konakçıdan gelen bağışıklık saldırısının etkisinin bir sonucu olarak da oluşabilmektedir. Bununla birlikte, dağılma aşamasının dış stres faktörleri tarafından biyofilmden parçaların kopmasından daha fazlasını ifade ettiği unutulmamalıdır; dağılma ilgili fizyolojik değişikliklerin görülmesi ile sonuçlanan belirli sinyallerin, algılanmasını ve işlenmesini gerektiren bir süreç olarak değerlendirilmelidir. Aynı zamanda dağılma aşaması bakteriyel

yayılmaya ve yeni konumların kolonizasyonuna yol açan biyofilm oluşumunun bir sonraki aşaması olarak da kabul edilmektedir (Guzmán-Soto vd., 2021; Sauer vd., 2022).

4. KAVRAMSAL MODELİNİN KISITLILIKLARI

Her ne kadar bilim camiasında kabul görmekte ve yaygın olarak kullanılmakta ise de yukarıda açıklanan beş aşamalı kavramsal modelin bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Sauer vd. (2022) mevcut beş aşamalı biyofilm modelinin eksikliklerini şu şekilde özetlemiştir;

Her şeyden önce mevcut modelin *P. aeruginosa* ve *S. aureus* gibi model olarak kullanılan türler dışındaki mikroorganizmalar tarafından oluşturulan biyofilmleri ve doğada kesintisiz bir hücre akışı olan ortamdaki biyofilm gelişim sürecini tam olarak yansıtıp yansıtmadığı henüz belirlenmemiştir. Ayrıca model, yatay katmanlar boyunca oldukça tabakalı olabilen mikrobiyal matlar² gibi gerçek dünya gözlemlenen çok çeşitli biyofilm yapılarını kapsamamaktadır. Bunun yanı sıra model *S. aureus* gibi hem hareketli hem de hareketsiz bakterilerin yakın dönemde keşfedilen bir araya gelme / ayrılma mekanizmalarının çeşitliliğini de içermemektedir. Son olarak beş aşamalı biyofilm modeli, sürekli olarak yeni hücrelerin kolonizasyona akın ettiği açık sistemlerde oluşan biyofilmlerdeki olayların ardışıklığını da

² Mikrobiyal matlar, mikrobiyal çeşitliliği, fizyolojik faaliyetleri ve bunların dinamiklerini bütün bir sistem olarak modelleyen fizyokimyasal gradyanlar tarafından tanımlanan bir yapı sergileyen yatay tabakalı mikrobiyal topluluklardır. Bu ekosistemler genellikle hepsi fototrofik matları barındıran sıcak su kaynakları, hipersalin göletler ve intertidal kıyı bölgeleri ve oligotrofik ortamlar dâhil olmak üzere sucul habitatlarla ve fotosentetik olmayan matları barındıran asidik sıcak su kaynakları veya asit maden drenajı gibi diğer ortamlarla ilişkilidir.

dikkate almamaktadır. Dental biyofilmler³ için bile tek tür modeli yapıyı tasvir etmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

Beş aşamalı biyofilm modelinin endüstriyel sistemlere uygulanmasında da çeşitli sınırlılıklar bulunmaktadır. Bu sistemler o kadar büyük ve karmaşıktır ki biyofilm oluşum sürecinde görülen bağlanma, büyüme ve ayrılmanın tüm aşamalarının sistemin çeşitli noktalarında aynı anda gerçekleşmesi muhtemeldir. Basit, besin istekleri karşılanmış, kontrollü bir laboratuvar sisteminde biyofilmlerin nasıl oluştuğuna dair elde edilen bulgular, çoğu endüstriyel veya çevresel sistemdeki biyofilmlerin karmaşıklığını yansıtmayabilir; burada kireç veya korozyon gibi yüzey özellikleri, ortamın sıvı dinamikleri ve sıvıların kimyasal özellikleri biyofilm oluşum sürecinde hücrelerin nasıl bağlandığını, büyüdüğünü ve ayrıldığını etkileyecektir. Benzer bir durum enfeksiyon bölgelerinde oluşan biyofilmler için de geçerlidir; enfeksiyon durumunda bölgenin tek bir türe ait hücrelerle mi yoksa agregatlarla mı enfekte olduğu ya da bakterilerin sadece klonal genişleme yoluyla agregatlar oluşturmak yerine karmaşık bir ortamda konakçı materyali içinde hapsolüp hapsolmediği bilinmemektedir. Ayrıca, enfeksiyon ile ilişkili biyofilmleri doğrudan izlemek için bu karmaşık sistemlere dahil edilebilecek in situ sensörler bulunmamaktadır. Sistemin bölümleri belli zaman dilimlerinde örneklenebilmektedir, ancak bu analizler de belirli konumlarda belli bir zaman dilimi için biyofilm yapısına dair bilgi sağlamaktadır.

³ Dental biyofilmlerde, biyofilm ilerlemesinin biyofilmin farklı bölümlerinde çoğalan yeni türlerle ekolojik bir ardışıklık olarak ilerlediği kesinleştirilmiştir. Bu nedenle dental biyofilmler tek tür modeli ile açıklanamayacak yapılardır.

5. SONUÇ

Biyofilmler; mikroorganizmalar, hücre dışı matris ve biyofilm yapısını çevreleyen ortam arasındaki kompleks ilişkiye dayalı olarak gelişen karmaşık yapılardır. Sağlık, çevre ve endüstri gibi çok çeşitli alanlarda her yerde bulunması nedeniyle biyofilmlere olan ilgi katlanarak artmaktadır. Biyofilmlerin öneminin anlaşılmasına paralel olarak biyofilm yapısını inceleyen çalışma sayısı hızla artmış ve konu ile ilgili bilgi birikimi her geçen gün artış göstermiştir. Günümüzde biyofilm yapısını açıklamak için, in vitro ortamda kontrollü deneyler sonucu yapılan gözlemlere dayanarak geliştirilmiş beş aşamalı kavramsal biyofilm modeli sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte mevcut modelin, doğada görülen biyofilm yapılarını tam olarak karşılayamadığı ve oluşum sürecini yeterli düzeyde yansıtamadığı da bilinmektedir. Biyofilm çalışmalarındaki hızlı teknolojik gelişmeler, mikrobiyal toplulukların yapısı, işlevi ve çevresel faktörlere tepkisi hakkındaki anlayışımızı geliştirmeye devam etmektedir.

KAYNAKÇA

- Costerton, J.W., Geesey, G.G., Cheng, K. J. (1978). *Scientific American*, 238(1), 86-95.
- Donlan, R. M., Costerton, J. W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167-193.
- Guzmán-Soto, I., McTiernan, C., Gonzalez-Gomez, M., Ross, A., Gupta, K., Suuronen, E. J., ... Alarcon, E. I. (2021). Mimicking biofilm formation and development: Recent progress in in vitro and in vivo biofilm models. *Iscience*, 24(5). 1-51.
- Hussaini, I. M., Oyewole, O. A., Sulaiman, M. A., Dabban, A. I., Sulaiman, A. N., Tarek, R. (2023). Microbial anti-biofilms: types and mechanism of action. *Research in Microbiology*, 104111.
- Kimkes, T. E., Heinemann, M. (2020). How bacteria recognize and respond to surface contact. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(1), 106-122.
- Noffke, N., Decho, A. W., Stoodley, P. (2013). Slime through time: the fossil record of prokaryote evolution. *Palaios*, 28(1), 1-5.
- O'Toole, G., Kaplan, H. B., Kolter, R. (2000). Biofilm formation as microbial development. *Annual Reviews in Microbiology*, 54(1), 49-79.
- Petroff, A. P., Beukes, N. J., Rothman, D. H., Bosak, T. (2013). Biofilm growth and fossil form. *Physical Review X*, 3(4), 041012.

- Petrova, O. E. Sauer, K. (2009). A novel signaling network essential for regulating *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *PLoS Pathogens*, 5, e1000668.
- Prieto-Barajas, C. M., Valencia-Cantero, E., Santoyo, G. (2018). Microbial mat ecosystems: Structure types, functional diversity, and biotechnological application. *Electronic Journal of Biotechnology*, 31, 48-56.
- Sauer, K., Camper, A. K., Ehrlich, G. D., Costerton, J. W., Davies, D. G. (2002). *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *Journal of Bacteriology*, 184, 1140–1154.
- Sauer, K., Stoodley, P., Goeres, D. M., Hall-Stoodley, L., Burmølle, M., Stewart, P. S., Bjarnsholt, T. (2022). The biofilm life cycle: Expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nature Reviews Microbiology*, 20(10), 608-620.
- Shree, P., Singh, C. K., Sodhi, K. K., Surya, J. N., Singh, D. K. (2023). Biofilms: Understanding the structure and contribution towards bacterial resistance in antibiotics. *Medicine in Microecology*, 100084.
- Stephens, N. P., Sumner, D. Y. (2002). Renalcids as fossilized biofilm clusters. *Palaos*, 17(3), 225-236.
- Stewart, P., Franklin, M. (2008). Physiological heterogeneity in biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, 6, 199–210.
- Vu, B., Chen, M., Crawford, R. J., Ivanova, E. P. (2009). Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation. *Molecules*, 14(7), 2535-2554.

KALP-DAMAR SİSTEMİ VE BÖBREKLERDE NATRIÜRETİK PEPTİTLER SİSTEMİNİN ROLÜ

Mustafa ÖZTOP¹

1. GİRİŞ

Natriüretik peptitler (NP'ler) sistemi, ortak peptit halkalarındaki korunmuş amino asitler ile karakterize peptit yapılı hormonları temsil etmektedir. Guanilat siklaz (GC) aktivitesine sahip aynı reseptör ailesi ile aktive olurlar. İlk başlarda keşfedilen atriyal natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP)'nin kalp-damar sistemi üzerindeki etkileri ve işlevleri iyi bilinmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalar neticesinde bu peptit ailesine C-tip natriüretik peptit, ürodilatin (URO), dendroaspis natriüretik peptit (DNP) ve guanilin peptitler (GP'ler) dahil edilmiştir (Forte vd., 2019; Goetze vd., 2020; Pandey, 2021). Bu çalışmada NP'lerin kalp-damar sistemi dokuları ve böbreklerdeki dağılımları, fizyolojik ve patofizyolojik etkileri üzerinde durulacaktır.

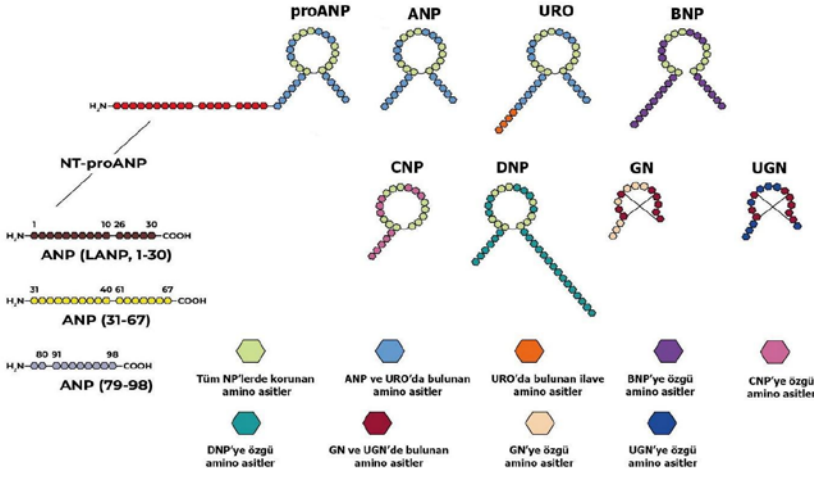
2. NATRIÜRETİK PEPTİTLER AİLESİ

NP ailesinin her üyesi, kendine özgü bir moleküler yapıya sahiptir. Fizyolojik ve patolojik koşullara bağlı olarak ve farklı uyaranlara yanıt olarak birçok doku ve organ tarafından üretilerek salgılanırlar. Bu ailenin üyeleri, kan basıncının düzenlenmesi ve kalp atış hızının düzenlenmesi gibi kalp-damar sistemi işlevlerinin ve sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması gibi böbrek işlevlerinin yerine getirilmesine katılırlar. NP'ler ailesinin en iyi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, mozttop@mehmetakif.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2923-9280.

bilinen üyeleri ANP, BNP ve CNP olmakla birlikte yapılan çalışmalar sonucunda birçok hücre ve doku tipinde ailenin diğer üyeleri olan DNP, guanilin ve üroguanilin ile etkileşimde buldukları reseptörler tanımlanmıştır (Şekil 1) (Öztop vd., 2018, 2019a, 2019b; Forte vd., 2019; Goetze vd., 2020; Pandey, 2021). Bu bölümde NP'ler ailesinin üyeleri üzerinde durulacaktır.

Şekil 1. Moleküler yapıları bakımından NP ailesi üyeleri arasındaki benzerlikler ve farklılıklar



Kaynak: (Della Corte vd., 2023).

2.1. Atriyal Natriüretik Peptit (ANP)

ANP, natriüretik ve diüretik aktiviteye sahip peptit hormon olarak insan atriyum dokusundan izole edilmiştir. ANP, insan atriyum dokusunun kromatografik analiz sonucunda α -ANP, β -ANP ve γ -ANP olmak üzere üç farklı formda tanımlanmıştır. ANP₉₉₋₁₂₆ olarak da bilinen α -ANP, plazmadaki ANP immünoreaktivitesinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (Gunning ve Brenner, 1993). ANP ve diğer NP'lerin atriyal gerilmeye yanıt olarak salındığı gösterilmiştir. NPPA geni tarafından kodlanan ANP, 151 amino asitlik inaktif preproANP peptit şeklinde oluşur ve 25 amino asitlik sinyal peptidinin uzaklaştırılması ile doku formu olan 126 amino asitlik proANP

(proANP1-126 veya γ -ANP)'ye dönüşür. Pro-ANP, atriyal kardiyomiyositlerin salgı granüllerinde depolanır ve kan dolaşımına salınır (Matsuo vd., 2019). ANP-dönüştürücü enzim korin ile proteolitik kesim sonucunda plazmada saptanabilir iki forma (ANP ve NT-proANP) dönüştürülür. Pro-ANP, artan damar içi hacme yanıt olarak atriyum duvarının gerilmesi sonucunda atriyal granüllerden salgılanır. Proteolitik kesim ve salgılanma sonrasında ANP, koroner sinusa geçer ve dolaşım ile hedef organlara taşınır. Su-tuz dengesinin korunması, diürezis, natriürezis ve damar genişlemesinin düzenlenmesi, aldosteron sentezi ve renin salgılanmasının inhibisyonu sayesinde kan ve sıvı hacminin düzenlenmesinde hayati bir rol oynar. Ayrıca vasküler düz kas büyümesini, çoğalmasını ve vasküler fibrozisi önleyerek, kardiyak hipertrofiyi ve fibrozisi baskılayarak kalp-damar sisteminde başka önemli işlevleri de yerine getirir. Fizyolojik koşullarda plazma konsantrasyonu 10 fmol/ml olmasına rağmen konjestif kalp yetmezliği gibi patolojik koşullarda dolaşımdaki konsantrasyonu 30 kata kadar çıkabilmektedir (Horio ve Kawano, 2008; Della Corte vd., 2023).

Natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A)'ya bağlanarak hedef hücre ve organlarda fizyolojik etkilerini göstermektedir. NPR-A'nın GC'ye bağlanması, hedef hücrelerde ikincil haberci siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretilmesini sağlar. Temizleme reseptörü olarak da bilinen hücre yüzeyi reseptörü natriüretik peptit reseptörü-C (NPR-C)'ye bağlanarak dolaşımdan temizlenir. GC aktivitesinden yoksun olan NPR-C, reseptör aracılı hücre içine alım ve yıkım sayesinde NP'lerin lokal konsantrasyonlarını ayarlamaktadır. ANP yıkımını, nötral endopeptidaz neprilizin (NEP) enzimi de katalizler. ANP'nin dolaşımdan temizlenmesinde NPR-C aracılı yıkımın önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Yeteri kadar NPR-C/NP bağlanması gerçekleşince kalan NP'ler, NEP ile yıkılmaktadır (Forte vd., 2019). İnsanlarda ANP'nin plazma yarılanma ömrü,

1,7 ila 3,1 dakika arasında değişim göstermekle birlikte ortalama 2 dakikadır. ANP'nin dolaşımından uzaklaştırılmasından sorumlu organların başında akciğer, karaciğer ve böbrekler gelmektedir (Hollister vd., 1989).

2.2.Beyin Natriüretik Peptit (BNP)

BNP, başlangıçta domuz beyin özütünden saptandığı için “beyin natriüretik peptit” olarak adlandırılmıştır (Sudoh vd., 1988). Daha sonra kalp tarafından üretildiği ortaya konulmuştur (Mukoyama vd., 1991). NPPB geni tarafından kodlanan BNP, 134 amino asitlik preproBNP olarak sentezlenir ve 26 amino asitlik sinyal peptidinin uzaklaştırılması ile 108 amino asitlik proBNP şekline dönüşür. Türler arasında yüksek oranda yapısal benzerlik gösteren preproANP'nin aksine preproBNP, özellikle amino ve karboksil uçlarında benzerlik gösterir. Bu sonuç, memeli türlerinde bu peptidin farklı uzunluklarda olmasını açıklamaktadır. İnsanlarda ve domuzlarda BNP, 32 amino asitten oluşurken; farelerde 45 amino asitten oluşmaktadır. 32 amino asitten oluşan BNP, biyolojik olarak aktif formdur ve 108 amino asitlik polipeptitin kesimi ile oluşur. Geriye kalan 76 amino asitlik kısım, biyolojik açıdan inaktif olup NT-proBNP olarak adlandırılmaktadır. Her iki peptit zinciri, ventriküllerden periferik kan dolaşımına salınır. ProBNP'in proteolitik işlenmesinin konvertaz aktivitesine sahip ve özellikle Golgide bulunan furin enzimi ile gerçekleştirildiği düşünülmektedir (Sawada vd., 1997).

Atrial granüllerde ANP ile birlikte sınırlı olarak depolanmaktadır ve ventriküllerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Basınç ve aşırı hacim yüklenmesi gibi durumlar yaşamayan sağlıklı bireylerde plazma BNP konsantrasyonu, çok düşük olup 1 fmol/ml civarındadır. Bununla birlikte konjestif kalp yetmezliği olan kişilerde plazma konsantrasyonu, önemli ölçüde artmaktadır (Mukoyama vd., 1990). İnsanlarda BNP yarılanma ömrü, ANP'den çok uzundur ve yaklaşık olarak 20 dakikadır.

ANP'nin aksine BNP, başlangıçta NEP enzimi ile kesilmez. Bunun yerine amino ucundaki ilk 6 amino asit, böbrekte bulunan ve kalan peptidin NEP ile uzaklaştırılmasına olanak sağlayan meprin A denilen metalloproteaz enzimi ile kesilir (Pankow vd., 2007). Diğer NP'lere benzer şekilde BNP de NPR-C reseptörü ile dolaşımdan uzaklaştırılabilir. ANP gibi NPR-A reseptörlerini kullandığından fizyolojik etkileri ANP'ye benzemektedir.

2.3.C-tip Natriüretik Peptit (CNP)

C tip natriüretik peptit (CNP), domuz beyninden izole edilmiştir. NPPC geni, 23 amino asitlik bir sinyal dizisi ve 103 amino asitlik proCNP'yi oluşturan 126 amino asitlik bir polipeptidi kodlamaktadır. ProCNP, serin endoproteaz furin enzimi ile işlevsel forma dönüştürülür. Furin, *in vitro* koşullarda 103 amino asitlik proCNP'yi biyolojik açıdan aktif 53 (CNP-53) amino asitlik karboksil uçlu bir peptite dönüştürür ve CNP-53 doku düzeyinde asıl aktif formdur. 22 amino asitlik form (CNP-22), sistemik dolaşımda yaygındır (Pandey vd., 2021). CNP, en çok beyinde ifade edilir ve hipotalamustaki ifadesi, ANP ve BNP'den çok daha yüksektir (Cao ve Yang, 2008). Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından da üretilmektedir. Endotel hücrelerindeki CNP ifadesi, lokal damar tonusunun düzenlenmesi bakımından önemlidir. Çalışmalarda CNP'nin damar gevşetici, endotel hücre çoğalması, anjiyogenez, kardiyomiyosit kontraktilitesi ve ateroskleroz gibi birçok işlevde önemli bir rol oynadığı görülmüştür (Suga vd., 1992; Del Ry, 2013). Birçok dokudaki dağılımı ve nispeten düşük plazma konsantrasyonu dikkate alındığında kalp-damar sistemi dokularında otokrin/parakrin düzenleyici olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (Moyes ve Hobbs, 2019). Natriüretik peptit reseptörü B (NPR-B), CNP ile aktive olan cGMP'nin sentezini katalize eden GC enzimidir. Natriüretik peptit reseptörü-C (NPR-C), reseptör aracılı hücre içine alım ve yıkım yoluyla NP'lerin dolaşımdan temizlenmesinden sorumludur. NPR-C ile

temizlemenin yanı sıra dış-membrana bağlı çinko metallopeptidaz NEP enzimi de biyolojik açıdan aktif CNP ürünlerini doku ve plazmadan hızlıca uzaklaştırmaktadır. İnsan plazmasında CNP-22'nin temizlenmesi çok hızlıdır ve yarılanma ömrü tüm NP'ler arasında 2,6 dakika ile en kısa olandır (Hunt vd., 1994; Potter, 2011; Prickett vd., 2020).

2.4.Dendroaspis Natriüretik Peptit (DNP)

Dendroaspis natriüretik peptit (DNP), yeşil mamba yılanının (*Dendroaspis augusticeps*) zehirinden izole edilen 38 amino asitlik bir peptittir. 17 amino asitlik disülfid halkasının bulunması bakımından ANP, BNP ve CNP ile yapısal ve işlevsel benzerlikler göstermektedir. Diğer NP'lere benzer şekilde reseptörüne bağlanarak ikincil haberci cGMP oluşumunu indüklemektedir. Sağlıklı insanların plazmasında ve kalp yetmezliği olan hastaların kardiyomiyositlerinde tespit edilmiştir. Natriüretik ve diüretik özellikler bakımından en etkin NP olabileceği düşünülmektedir (Schlueter vd., 2014; Della Corte vd., 2023). Sağlıklı köpeklerin ve kalp pili ile indüklenen kalp yetmezliği olan hayvanların DNP biyoaktivitesini araştıran çalışmalarda natriürezis ve diürezisi indüklediği, kalpte dolum basıncını ve sistemik arter basıncını düşürdüğü, renin salgılamasını baskıladığı, plazma ve idrarda cGMP düzeyini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca sağlıklı insan plazmasındaki DNP düzeylerinin ortalama 6 pg/mL ile 2 ila 11 pg/mL aralığında olduğu ancak konjestif kalp yetmezliği olan insanlarda ortalama 37 pg/mL ile 3 ila 200 pg/mL aralığında olduğu gösterilmiştir. İnsanlardaki endojen kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte ANP ve BNP'nin evrimsel ve atasal öncülü olabileceği öne sürülmüştür. BNP, türler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterdiğinden yılan BNP'sinin kendisi de olabilir (Lisy vd., 1999, 2001; Richards, 2002).

2.5.Ürodilatin

Ürodilatin (URO), insan idrarından izole edilen 32 amino asitlik NP'tir. Kardiyak proANP'nin 95'ten 126'ya kadar olan amino asit dizisinden oluşur ve NH₂ ucuna dört amino asit (Thr-Ala-Pro-Arg) eklenince yapısal olarak dolaşımdaki 28 amino asitlik insan ANP'si ile aynıdır. Bununla birlikte diğer tüm dokuların aksine böbrekte proANP, farklı bir translasyon sonrası işleme uğrar. Diğer dokularda ANP'nin oluşması için proANP'deki 98. ve 99. amino asitler arasında kesim olurken, böbreklerde proANP'deki 95. ve 96. amino asitler arasında gerçekleşir. İnsan idrarında saptanabilir düzeyde URO olmasına rağmen plazmada bulunmaması, böbrekler tarafından sentezlenip salgılandığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ters-fazlı HPLC ile insan idrarından elde edilen özütün *in vitro* koşullarda damar düz kaslarını gevşetici özellikte olduğu ortaya çıkarılmıştır (Schulz-Knappe vd., 1988; Feller vd., 1989; Abassi vd., 1992; Vesely vd., 2006).

İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucunda böbrek distal tübülünde yerleşim gösterdiği bulunmuştur. Atriyumlarda bulunan proANP ile aynı olan bir prohormondan böbreklerde kesime uğradığı düşünülmektedir. Büyük bir ihtimalle distal kortikal nefronda sentezlenir ve parakrin aktivite gösterdiği böbrek tübül lümenine salgılanır. URO'nun reseptörlerle etkileşime girme ve aktive etme biçimi ANP ile benzerlik göstermektedir. URO, lümenine salgılandığında iç medüller toplayıcı kanalda bulunan NPR-A reseptörüne bağlanır. Bu etkileşim sonucunda hücre içi cGMP düzeylerinde artışa yol açarak böbreklerde sodyum ve su atılımını uyarır (Heim vd., 1989; Greenwald vd., 1992; Forssmann vd., 2001).

Plazmadaki ANP, böbrek korteks membranında bulunan metalloendoproteaz enzimi ile parçalanarak inaktif hale getirilir. Aynısının URO için olmaması, böbreklerdeki ANP reseptörü/GC

sisteminin ANP'den ziyade URO'nin potansiyel fizyolojik hedefi olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte URO üretimi ve atılımını düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bir grup araştırmacının sonuçları, arteriyel ve böbrek perfüzyon basıncındaki değişimlerin URO atılımını etkileyebileceği yönündeydi. Bu araştırmacı grubu, izole ettikleri perfüze sıçan böbreğinde böbrek perfüzyon ve kan basıncının URO atılımını sağlayan belirleyiciler olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Koehn vd., 1987; Gagelmann vd., 1988; Heringlake vd., 1999). Sol atriyumdaki genişlemenin de URO atılımını uyardığı bildirilmiştir. Damar içi serum fizyolojik infüzyonu ve sol atriyal gerilmeye yanıt olarak bilinci yerinde olan köpeklerde sodyum atılımının kandaki ANP'den ziyade idrardaki URO ile daha iyi ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak kardiyak denervasyon yapılan köpeklerde bu etkinin ortadan kalkması, kalp ile böbrek arasında sinirsel bir eksenin olduğunu akla getirmektedir. Ayrıca bilinci yerinde olan köpeklerin karotid arterine hipertonic tuz çözeltisi infüzyonunun URO ve sodyum atılımında artışa neden olması, sefalik sodyum kemoreseptörleri ile böbreklerden URO salgılanması arasında sinirsel bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir. Sonuç olarak böbrekte URO salınımının aktive edilmesinden sorumlu çeşitli mekanizmalar arasında sol atriyal gerilme, sefalik sodyum konsantrasyonu, böbrek perfüzyon basıncı ve humoral veya nöronal faktörler yer almaktadır. URO etkilerini cGMP aracılığıyla gerçekleştirir ve bu etkiler arasında vazodilatasyon, böbreklerde sodyum geri emiliminin inhibe edilmesi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin inhibisyonu gibi birçok mekanizma söz konusudur (Goetz vd., 1990; Emmeluth vd., 1992: 1996; Norsk vd., 1993; Mitrovic vd., 2005).

2.6.Guanilin ve Üroguanilin

Diğer NP'lere göre bazı farklılıklar göstermelerine rağmen halka yapıları, GC-C aktivasyonu ve böbreklerdeki

diüretik ve natriüretik etkilerinden dolayı guanilin peptitler (GP'ler) de NP ailesine dahil edilmektedir. GP'ler, ilgili prepropeptidlerinden köken alan 15-19 amino asitlik kısa bağırsak peptitleridir. ANP ve BNP'ye benzer şekilde guanilin (GN) ve üroguanilin (UGN) de preprohormonlar şeklinde sentezlenirler. GN, 115 amino asitlik prepropeptitten oluşur. Kesim ile 94 amino asitten oluşan proGN'ye, ardından 15 amino asitten oluşan işlevsel GN formuna dönüşür. UGN, 112 amino asitten oluşan preproUGN'den köken alır. Önce 86 amino asitlik proUGN'e, ardından 16 amino asitten oluşan işlevsel UGN'e dönüştürülür (de Sauvage vd., 1992; Kita vd., 1994).

GN ve UGN, tuz dengesinin sağlanması bakımından böbrekler üzerinde etkiler gösterirler. GP ailesinde sıçan bağırsağından izole edilen GN ve keseli sıçan idrarından izole edilen UGN yer almaktadır. Daha sonra bu aileye renoguanilin ve lenfoguanilin dahil edilmiştir. GP'ler bağırsaklar ve böbrekler üzerinde etkiler göstermekle birlikte solunum yolları, pankreas, testisler, tükürük bezleri ve ter bezleri gibi çeşitli organlarda benzer şekillerde etkiler gösterirler. Bununla birlikte bahsedilen bu organlardaki etkilerinin endokrin tarzda mı yoksa parakrin tarzda mı olduğu hala netlik kazanmayan mekanizmalar arasındadır. Böbrek proksimal tübüllerinde GC-C/cGMP sinyal yolağı aktif olmasına rağmen kortikal toplayıcı kanal hücrelerinde cGMP'den bağımsız sinyal yolağının aktivitesi bulunmaktadır. Bu olası yolak, araşidonik asit üretimini katalize eden fosfolipaz A2 (PLA2)'yi aktive ederken lümendeki K_p kanallarını (ROMK) inhibe eder. UGN eksikliği olan farelerde oral yolla tuz yüklemesi, natriürezisi azaltmaktadır. Ancak UGN'in damar içine uygulanması veya izole edilen perfüze sıçan böbreğine uygulanması natriürezise, kaliürezise ve diürezise yol açar. Asıl üretim bölgelerinin bağırsaklar olduğu göz önüne alındığında GP'ler, bağırsaklar ile böbrekler arasında endokrin

bir bağlantı oluşturabilirler (Sindić ve Schlatter, 2006; Samanta ve Chaudhuri, 2021).

2.7.Doğrusal ANP Formları

Tek bir peptit sentezleyen BNP ve CNP genlerinin aksine 126 amino asitlik proANP, peptit yapılı dört hormona dönüştürülür. ProANP'nin N-terminal ucundan başlayarak amino asit dizilerine göre numaralandırılan bu peptit hormonları, ANP₉₉₋₁₂₆ (α -ANP) ve NT-proANP'nin enzimatik kesimi ile oluşan diğer üç hormondan oluşmaktadır. ANP₉₉₋₁₂₆ dışındaki diğer peptitler, insan kanında tanımlanan doğrusal peptit formları olup ANP₁₋₃₀, ANP₃₁₋₆₇ ve ANP₇₉₋₉₈ olarak adlandırılmışlardır ve güçlü damar genişletici özelliklere sahiptirler. Bu doğrusal formların etki mekanizması, ANP'nin etki mekanizmasına benzemektedir ve her biri belirli bir GC'ı aktive ederek hücre içi haberci cGMP düzeyini artırırlar. ANP₁₋₃₀ ve ANP₃₁₋₆₇, ANP reseptörlerinden farklı reseptörlere sahiptirler (Vesely, 1994, 2006; Ichiki ve Burnett, 2017). ANP₁₋₃₀, sağlıklı insanlarda idrar akışını 4,3 kat ve sodyum atılımını 2,5 kat arttıran uzun etkili NP olarak tanımlanmıştır. Diğer taraftan damar genişletici olarak tanımlanan ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan ANP₃₁₋₆₇, NP'ler arasında en önemli natriüretik ve diüretik etkilere sahip hormondur. Kronik ve sınıf III konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda damar içi ANP₃₁₋₆₇ uygulaması, idrar akışı ve sodyum atılımında önemli bir artışa neden olmuştur. Kaliüretik peptit olarak tanımlanan ANP₇₉₋₉₈, sağlıklı insanlarda idrar akışını arttırmaktadır. Bununla birlikte ANP₇₉₋₉₈, sınıf III konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sodyum atılımını arttırırken sağlık bireylerde arttırmamaktadır (Vesely, 2006; da Silva vd., 2021).

ANP₃₁₋₆₇ formu, uzun süreli ve kayda değer diüretik etkiler göstermektedir. Birçok organ ve doku düzeyinde homeostatik işlevleri yerine getirmektedir. Plazmada pro-

ANP'nin farklı N-terminal ve C-terminal formları bulunmaktadır. Plazmada ANP₃₁₋₆₇ düzeyinin ANP₉₉₋₁₂₆ düzeyinden çok yüksek olması, ANP₃₁₋₆₇ yarılanma süresinin çok daha uzun olduğunu göstermektedir. ANP₃₁₋₆₇ formunun birkaç amino asit hariç idrarda bütün olarak bulunması, nötral endopeptidaz (NEP) gibi endopeptidazlar ile yıkıma karşı dayanıklı olduğunu ve neden böbreklerde daha uzun süreli etkiler gösterdiğini açıklamaktadır. ANP₃₁₋₆₇ formu damar genişletici, diüretik ve natriüretik özellikler bakımından ANP halkasınınine oldukça benzer fizyolojik etkiler göstermektedir. Hem ANP hem de ANP₃₁₋₆₇ formu, toplayıcı kanal hücrelerinde sodyum taşınmasını engellemektedir. ANP₃₁₋₆₇ infüzyonu, sağlıklı bireylerde kan basıncında düşüşe, diürezis ve natriüreziste artışa neden olmaktadır. Ayrıca ANP'ye göre çok daha uzun süreli natriüretik etkiler göstermektedir (Gunning vd., 1992; Gower vd., 1994; Greenwald vd., 1994; Vesely, 1994; Hartter vd., 2000).

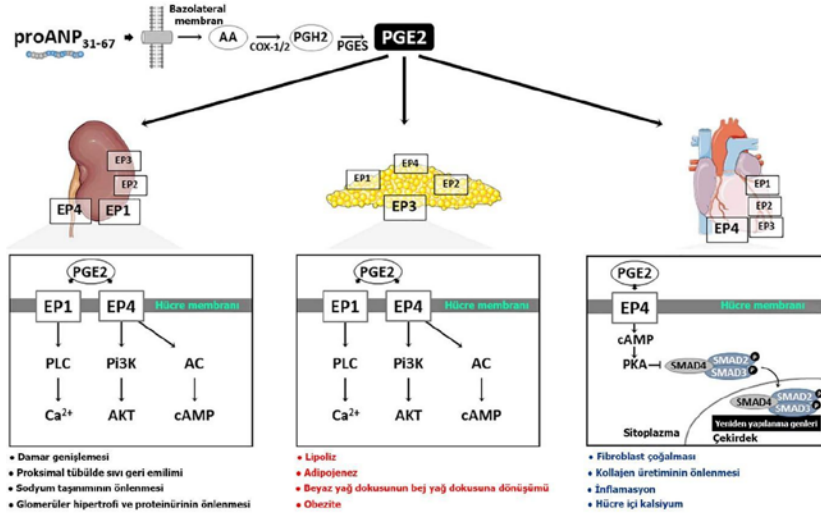
ANP'ye benzer şekilde doğrusal ANP formları da kalp-koruyucu metabolik etkilere sahiptirler. ANP, kahverengi yağ dokusunu aktive ederek, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek ve mitokondriyal solunum aracılığıyla enerji harcamasını arttırarak kalp-koruyucu etkiler göstermektedir. Doğrusal ANP formlarının egzersizle ilişkili homeostazda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Antrenmanlı bisiklet sürücülerinde tek seanslık egzersizin kanın kalbe dönüşünü ve kalp atış hızını arttırdığı ve buna bağlı olarak da idrardaki ANP₃₁₋₆₇ konsantrasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Benzer şekilde dayanıklılık antrenmanı yapan bireylerde kontrol bireylerine göre ANP₃₁₋₆₇ düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (de Palo vd., 2000; Cappellin vd., 2004; Bordicchia vd., 2012; Luce vd., 2020). Bu sonuçlar, ANP₃₁₋₆₇'nin metabolizmada etkin bir rol oynadığını ve etki mekanizması tam olarak bilinmese de kalbi, damarları ve böbrekleri koruyucu bir işlev gördüğüne işaret etmektedir. ANP₃₁₋₆₇'nin diüretik ve kalp-koruyucu etkileri,

NP'lere özgü arteriyal basınç üzerindeki etkiye bağlı olmayabilir. ANP₃₁₋₆₇, NPR-A ve NPR-B gibi NP reseptörlerini aktive etmek yerine farklı reseptörler aracılığıyla cGMP yolağını aktive etmektedir. Prostaglandin E2 (PGE2) fibrozis, hücre büyümesi ve apoptotik süreçleri düzenleyen ve hem inflamasyon hem de oksidatif stres üzerinde etkili olan siklooksijenaz 2 (COX-2) yolağının bir ürünüdür ve böbreklerde ANP₃₁₋₆₇, PGE2 oluşumunu indükleyebilmektedir. Bu prostaglandin aracılığıyla ANP₃₁₋₆₇, toplayıcı kanal hücrelerinde sodyum geri emilim mekanizmalarına etki ederek, diürezis ve natriürezisi artırarak sodyum-potasyum ATPaz pompasını inhibe eder. Böbreklerde ANP₃₁₋₆₇, G proteinine bağlı ve EP1, EP2, EP3 ve EP4 olarak adlandırılan PGE2 reseptörleri aracılığıyla damar genişlemesini sağlayarak glomerüler hipertrofi ve proteinüri başlamasını önlemektedir (Şekil 2) (Vesely vd., 1990, 2000; Purdy ve Arendshorst, 2000; Makino vd., 2002).

PGE2 reseptörleri, kalp kasında çeşitli etkiler göstermektedir. Etkileşim mekanizması tam olarak bilinmese de EP4 reseptörü, kalp kasında yüksek düzeyde ifade edilmektedir. ANP₃₁₋₆₇ formu ile indüklenen PGE2 etkilerinin koruyucu olduğu düşünülmektedir. Basınç yüklenmesi yapılan farelere EP4 agonistlerinin verilmesi sonucunda antifibrotik etkiler ve sistotik fonksiyon bozukluğunda iyileşme görülmüştür. Kalp kası dokusunda EP4 reseptörü inaktive edilen farelerde miyokardiyal enfarktüstten sonra sistolik fonksiyondaki ani bozulma ile birlikte Stat-3 yolağı aktive edilememiştir. Ancak EP4'ün fibroblast büyüme faktörleri üzerindeki baskılayıcı etkisi ve miyofibroblastlara farklılaşmayı önlemesi ile birlikte kardiyomiyositler dışında kalp dokusunda bulunan fibroblastlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerinde de etkiler göstermektedir. Bununla birlikte PGE2, EP1 ve EP3 gibi diğer reseptörler ile de etkileşime girmektedir ve Atk sinyalizasyonu aracılığıyla siklin D3 ve p42/44 MAPK yolağı üzerinden olası

kardiyak fibrozis etkilerini hafifletmektedir (Qian vd., 2008; Harding vd., 2011; Wang vd., 2017; Umemura vd., 2019). Bu nedenle PGE₂/EP4 etkileşiminin etkileri, kalp-koruyucu olarak düşünülmesine rağmen; diğer reseptörler üzerindeki etkisi, kalp yetmezliğinin ayırt edici özellikleri olan kardiyomiyosit ve miyofibroblast hipertrofisi etkilerine de aracılık edebilir (Della Corte vd., 2023). Bu yüzden olası bir terapötik ajan olarak ANP₃₁₋₆₇'nin rolünün daha iyi anlaşılması, hedef hücreler üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına bağlı olduğundan ANP₃₁₋₆₇ ile indüklenen moleküler mekanizmalar konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Şekil 2. Kalp dokusu, böbrekler ve yağ dokusunda ANP₃₁₋₆₇'nin PGE₂ aracılı etkileri PGE₂, Prostaglandin E₂; EP1–4, Gq'a bağlı PGE₂ reseptörleri. AA, Araşidonik asit; COX-1/2, Sikooksijenaz-1/2; PGH₂, Prostaglandin H₂; PGES, Prostaglandin E sentaz; PLC, Fosfolipaz C; Pi3K, Fosfoinositid-3 Kinaz; AC, Adenilat Siklaz; AKT, Protein Kinaz B; cAMP, Siklik Adenozin Monofosfat; PKA, Protein Kinaz A; SMAD2–4, SMAD Ailesi Üyeleri 2, 3 ve 4; PPAR γ , Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama.



Kaynak: (da Silva vd., 2021).

Metabolizmadaki rolü bakımından PGE2, EP3 ve EP4 reseptörleri üzerinde etkiler göstererek beyaz yağ dokusunda lipolizi ve adipojenezi düzenlemektedir. Ayrıca beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlayarak obezite ve metabolik hastalıklara karşı koruma sağlamaktadır. EP3 reseptörü inaktive edilen hayvan modellerinde obeziteye ve insüline dirençli fenotipler elde edilmiştir (García-Alonso vd., 2013; Ceddia vd., 2016; Xu vd., 2016). Bununla birlikte metabolik kontrolde ANP₃₁₋₆₇'nin doğrudan rolüne ilişkin henüz yeterince veri bulunmadığından ANP₃₁₋₆₇'nin metabolik hastalıklar ve kalp-damar sistemi hastalıkları üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde kalp yetmezliğinde NP'lerin patofizyolojik ve patobiyokimyasal rolleri, iyi bilinmektedir. Aşırı hacim yüklenmesi ve adrenerjik sistem ile RAAS'nin aşırı aktive edilmesi, bu NP'lerin düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bununla birlikte kalp yetmezliği geçiren hastalarının %25 kadarında üretimde değişim veya NEP ile yıkımdaki artıştan dolayı NP düzeylerinde öngörülen artışlar olmamaktadır. Kalp yetmezliği olan hastalarda NP'lerin nasıl işlendiği tam olarak bilinmemesine rağmen HPLC yöntemi sayesinde diğer NP'lere göre ANP₃₁₋₆₇ formunun kalp yetmezliği şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, NP sistem bütünlüğünün kalp yetmezliğini kontrol altına almada önemli olduğunu ve terapötik amaçlar doğrultusunda kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Böbrekler üzerindeki son derece önemli etkileri dikkate alındığında ANP₃₁₋₆₇'nin etkinliğini test etmek için kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile veya kardiyorenal sendromla başvuran hastalar uygun tedavi ortamı olarak kullanılabilirler. ANP gibi işlevsel NP'ler ile kıyaslandığında ANP₃₁₋₆₇'nin kan basıncını düzenleyici etkilerine ve (pato)fizyolojik sonuçlarına ilişkin pek çok bilinmeyen vardır (Winters vd., 1989; Reginauld vd., 2019; Altara vd., 2020). Sonuç

olarak tedavi amaçlı kullanımına yönelik mevcut veriler, hem ANP₃₁₋₆₇'nin moleküler etki mekanizmalarını ortaya çıkarabilmemiz için hem de gelecekte daha kapsamlı ve daha yenilikçi araştırmalar yapabilmemiz açısından umut verici olarak görünmektedir.

3. NATRIÜRETİK PEPTİT RESEPTÖRLERİ

NP reseptörleri, yaklaşık 450 amino asitlik hücre dışı bağlanma bölgesi ve yaklaşık 20 amino asitlik transmembran kısım ile karakterize kompleks bir yapıya sahiptirler. Ancak hücre içi kısım bakımından bu reseptörler arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Kinaz homoloji alanı, dimerizasyon alanı ve karboksi-terminal guanilat kinaz aktivitesi bakımından NPR-A ve NPR-B, benzer özellikler sergilerler. cGMP aracılığıyla hücre içi bir bölgeye sinyal aktarımını başlatırlar. Bununla birlikte NPR-C, sadece 37 amino asitten oluşan hücre içi bir kısma sahiptir ve GC aktivitesinden yoksundur. Hücreye reseptör aracılı peptit alımı ve yıkımı ile dolaşımdaki NP konsantrasyonlarını tamponlama işlevini yerine getirmektedir (Rose ve Giles, 2008). NP'lerin reseptörleriyle etkileşimleri, kan basıncını ve vücut sıvı hacmini düzenlemede son derece kritik olsa da NP'ler ve reseptörleri, çeşitli organlar ve ilgili sistemler üzerinde önemli pleiotropik etkiler gösterirler. Bu bölümde NP reseptörleri üzerinde duracağız.

3.1.Natriüretik Peptit Reseptörü A (NPR-A)

NPR-A reseptörü ANP, BNP ve URO'nun ana reseptörüdür. NP'ler reseptöre bağlandığında kinaz homoloji alanının N-terminal kısmında yer alan serin ve treonin amino asitlerinin fosforilasyonu sonucunda ikincil haberci cGMP oluşur. Bu alanın fosforilasyonu reseptör aktivasyonu için gerekli olmasına rağmen NP'lere uzun süre maruz kalma durumunda reseptör aktivitesini sınırlandıran defosforilasyon için de

gereklidir. Bununla birlikte maksimum reseptör aktivasyonu için ATP elzem olduğundan tek başına ANP'nin olması reseptör aktivasyonu için yeterli değildir (Chang vd., 1990; Potter ve Garbers, 1992: 1994; Potter ve Hunter, 1998). ATP, fosforilasyon için substrat olmaktan ziyade NPR-A'nın hücre içi allosterik düzenleyicisi olarak iş görmektedir. Allosterik düzenleyici olarak ATP, reseptör işlevi üzerinde kompleks bir etkiye bulunmaktadır. ANP'yi antagonize ederek reseptör aktivitesindeki azalmayı belirleyebilir. ATP, reseptör-ligand kompleksinin oluşumu için gerekli olan mevcut bölgelerin sayısını azaltarak ANP'nin reseptör ile etkileşimini sınırlandırabilir ve sonuçta inaktive olmasına neden olabilir. Diğer taraftan amilorid gibi diüretikler, ANP'nin reseptör ile etkileşimini artırarak ATP'nin etkilerini ortadan kaldırabilir (De Léan, 1986; Larose vd., 1991).

NPR-A geni ve mRNA'sı kalp, böbrek, testisler, akciğerler, yağ dokusu, beyin ve vasküler düz kas dokusu dahil olmak üzere birçok organda ifade edilir. Çeşitli hayvan deneyleri, NPR-A'nın işlevini anlamada önemli bir yer tutmuştur. NPR-A geni alelleri silinen farelerde kalp hipertrofisi ve fibrozis ile birlikte tuza-dirençli kronik hipertansiyon görülmüştür. Japonya'da NPR-A geni silinen dokuz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sekiz hastanın kan basıncının sürekli yüksek olduğu ve bir hastanın ise kan basıncı normal olmasına karşın miyokardiyal hipertrofi geliştirdiği gözlenmiştir (Nakayama vd., 2000; Goy vd., 2001; Kühn vd., 2002). Birçok doku ve organda NPR-A reseptörü, endojen ligandlarını (ANP ve BNP) bağlayarak temel hücresel işlevleri düzenler. En önemli işlevleri arasında damar hacminin ve kan basıncının korunması, kalp yapısının düzenlenmesi ve natriürezis yer almaktadır. Spesifik allosterik etkileşim gerçekleştiğinde – özellikle ANP, NPR-A'nın hücre dışı alanına ve ATP ise sitoplazmik bölgesine bağlandığında – cGMP üretim süreci aktive edilir. ATP'nin hücre içi kinaz homoloji alanına bağlanması, karboksi terminal GC katalitik

aktivite alanında inhibisyonu ortadan kaldıracı bir etkiye bulunabilir. Böyle bir etki, ikincil haberci cGMP üretimini tetiklemektedir (Potter ve Hunter, 1998). ANP ve BNP, NPR-A/cGMP sinyal yolağı vasıtasıyla NPR-A'ya bağlandığında çeşitli biyolojik işlevleri düzenleyerek birçok organ ve dokuda oluşabilecek hasarlara karşı koruyucu bir rol üstlenirler. Bu sinyal yolağının aktivasyonu, kalp-damar sistemi ve böbreklerde istenmeyen yeniden yapılanmaya karşı koruma sağlamanın yanı sıra RAAS'ni de bloke eder. İkincil haberci cGMP'nin üretilmesi ile beklenen faydalı metabolik etkiler hesaba katıldığında NPR-A, kalp-damar sistemi hastalıkları açısından önemli bir moleküler terapötik hedef haline gelmektedir (Della Corte vd., 2023).

NPR-A'yı hedefleyen mevcut tedavi stratejileri arasında rekombinant sentetik peptitlerin kullanımı yer almaktadır. Karperitit ve nesiritid gibi (sırasıyla) ANP ve BNP analogları, damar içi infüzyona uygun olacak şekilde akut kalp yetmezliği tedavisinde kullanıma onay almıştır. Diğer taraftan daha iyi etki ve biyoyararlanım özelliklerine sahip moleküller arasında ANP analogu MANP, dirençli yüksek tansiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. Terapötik potansiyellerine rağmen damar içi uygulanan ANP ve BNP analoglarının yarılanma ömrü kısadır ve NEP ile hızlıca parçalanarak NPR-C tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar. MANP, NEP ile yıkıma karşı daha iyi direnç gösterse de hormon olduğundan enjeksiyonla verilmesi gerekir (Saito, 2010; Meems vd., 2019; da Silva vd., 2021). Bundan dolayı daha iyi biyoyararlanım özelliklerine sahip ve NPR-C ile yıkıma karşı dirençli moleküller keşfedilmeyi beklemektedir.

Tedavi amaçlı olası moleküller olarak tanımlanan pozitif allosterik modölatörler (PAM'ler)'in bağlandığı reseptör kısmı, endojen ligandların bağlanma bölgesinden farklıdır. Ayrıca PAM'lar, endojen ligandlar olmadan reseptörlere bağlandıklarında herhangi bir etki oluşturmazlar. Terapötik kullanıma yönelik molekülleri bulma çabası sonucunda NPR-A

PAM işlevi gören ve ağız yoluyla alıma uygun MCUF-651 molekülü tanımlanmıştır. Bu molekülün insan kardiyomiyositleri, böbrek proksimal tübül hücreleri ve (iç organ ve deri altı) yağ hücreleri üzerinde etkili olduğu ve allosterik düzenleyicinin bağlandığı bölgenin hücre dışı tarafta olduğu gösterilmiştir (Ogawa vd., 2004; Gentry vd., 2015). PAM'lar ile NPR-A'nın bu alanı arasındaki bağlantı, ANP'nin reseptör cebine bağlanma yeteneğini arttıran yapısal bir değişime gereksinim olduğunu göstermektedir. Ligand-reseptör etkileşiminin güçlenmesi, NPR-A/cGMP sinyal yolağı aktivitesindeki doğrudan artışa bağlıdır. MCUF-651 ile cGMP sinyal yolağının güçlendirilmesi sonucunda bu yolak, kalp-damar sistemi ve böbrekler üzerinde önemli iyileşmeler sağlamıştır. Özellikle MCUF-651 olması halinde ANP, reseptörünün bağlanma cebine daha hızlı bağlanmıştır. Bu olumlu etkileşim sonucunda daha fazla miktarda cGMP üretilmiştir. NPR-A kaynaklı biyolojik etkiler arasında insan kardiyomiyositlerinde hipertrofinin önlenmesi, böbrek tübül hücrelerinde apoptozun önlenmesi ve lipid metabolizmasının uyarılması gibi etkiler yer almaktadır. Bu faydalı etkiler temel alındığında NPR-A üzerinde PAM olarak iş gören MCUF-651 molekülü, terapötik faydalar sağlayabilir ve yararlı biyolojik etkileri başlatabilir. MCUF-651 molekülünün klinik etkinliğini araştıran insan çalışmalarından elde edilen bilgiler, uygulamadan sonra hastalarda NPR-A aktivitesinde doza-bağımlı bir şekilde artışlar olduğunu ve bu molekülünün kalp-damar sistemi hastalıklarını, böbrek hastalıklarını ve metabolik hastalıkları tedavi etmede kullanışlı olabileceğini göstermektedir (Sangaralingham vd., 2021).

3.2.Natriüretik Peptit Reseptörü B (NPR-B)

NPR-B, CNP'nin ana reseptörüdür ve NPR-A ile birçok yönden yapısal benzerlik gösterir. Sıçan NPR-B reseptörü üzerinde yapılan çalışmalar, NPR-B'nin 43 hücre içi ve hücre dışı bölgeye sahip olduğunu ve amino asit dizisi bakımından NPR-A

ile %78 benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. NPR-A gibi NPR-B'nin biyolojik etkileri de ikincil haberci cGMP üretimiyle gerçekleşmektedir. Bu reseptör, NP'lere karşı farklı afinite sergilemektedir. CNP'ye karşı afinitesi yüksek iken; ANP ve BNP'ye karşı daha düşük afinitelidir. NPR-B'nin kinaz homoloji alanının amino terminal kısmında reseptörün aktivasyonunu sağlayan dört serin ve bir treonin amino asidini barındıran iki fosforilasyon bölgesi bulunmaktadır. Ancak bu amino asitlerin defosforilasyonu, daha uzun süre ve sürekli CNP maruziyetinin bir sonucu olarak reseptör aktivitesinin baskılanması ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artış olması anlamına gelmektedir (Schulz vd., 1989; Potthast vd., 2004).

NPR-B geni ve mRNA'sı kalp, böbrekler ve damar duvarı düz kas hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücre ve dokuda ifade edilmektedir. Bu reseptörün sergilediği pleiotropik etkiler, çeşitli hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Farelerde yapılan bir çalışmada NPR-B'nin GC aktivite alanında arjinin yerine lösin gelmesinin reseptörü inaktive ettiği görülmüştür. Bu farelerde kalp atış hızında artış ile ilerleyici ve yüksek tansiyondan-bağımsız kardiyak hipertrofi gözlenmiştir. Bu sonuçlar, NP'ler arasında CNP'nin kalp düzeyinde önemli bir rol oynadığını ve NPR-B'nin ise kalp yetmezliğinde daha etkin bir reseptör olduğunu göstermektedir (Tsuji ve Kunieda, 2005; Bryan vd., 2006; Dickey vd., 2007).

3.3.Natriüretik Peptit Reseptörü C (NPR-C)

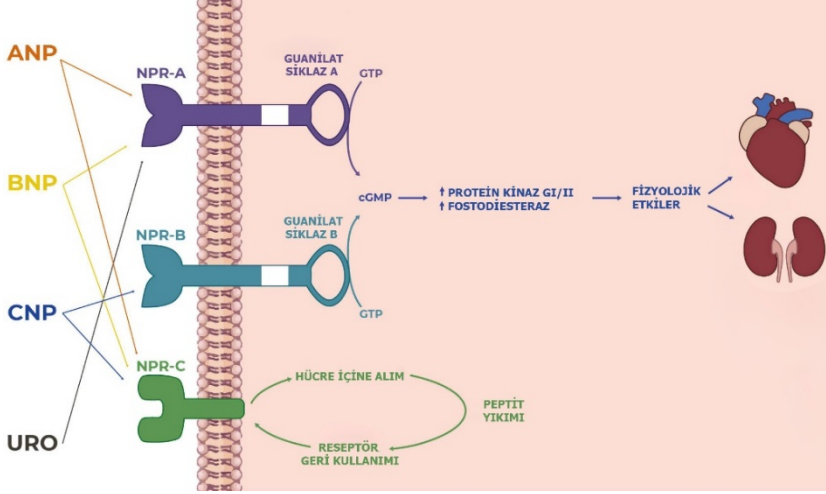
NPR-C, yapısal olarak NPR-A ve NPR-B'ye benzer hücre dışı kısma, transmembran alanına ve 37 amino asitten oluşan bir hücre içi bölgeye sahiptir. Ancak hücre içi bölgesi, NPR-A ve NPR-B'nin hücre içi bölgesinden farklıdır. Enzimatik aktiviteden yoksun olan bu reseptör, sinyal iletimini hücrede bulunan G proteinin dahil olduğu bir sistem aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Rose ve Giles, 2008). Amino terminal bölgesinde üç

glikozilasyon bölgesi vardır. Ligand ile etkileşim, stokiyometrik orana göre iki reseptör molekülü arasında bağlantı kuran bir NP molekülü ile meydana gelmektedir. Reseptör, NP'lere karşı ANP>BNP>CNP şeklinde afinite göstermektedir. Reseptör-ligand kompleksi oluşunca önce hücre içine reseptör-aracılı alım, ardından yıkım gerçekleşir. NPR-C'nin hücre içine alımı, ligandları olmasa bile gerçekleşir. Dolayısıyla bu mekanizmanın reseptöre özgü olduğu düşünülmektedir (Koh vd., 1992; Ammarguerrat vd., 2001; Moffatt vd., 2007). NPR-C, NP reseptörleri arasında en çok temsil edilen reseptördür ve endotel hücrelerinde %94 oranında ANP reseptörü olarak işlev görmektedir. Bununla birlikte diğer NP reseptörlerinde görüldüğü gibi NPR-C reseptörü de adrenal bez, beyin, kalp, böbrek, bağırsak ve damar düz kasları gibi farklı organlarda yaygın olarak bulunmaktadır. NPR-C'nin pleiotropik etkilerini araştıran hayvan deneylerinde NPR-C geninin susturulması sonucunda düşük tansiyon, kendisinin dolaşımdaki konsantrasyonunda ve idrar yoğunluğunda azalmalar görülmüştür (Leitman vd., 1986; Matsukawa vd., 1999).

4. NATRİÜRETİK PEPTİTLERİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

NP'ler ve reseptörleri birçok hedef bölge, doku ve organ üzerinde pleiotropik etkiler sergileyerek insan vücudunda homeostazın korunmasında ve sürdürülmesinde çeşitli fizyolojik işlevler gerçekleştirmektedir. İlk başlarda NP'ler ve reseptörlerinin kalp-damar sistemi üzerindeki etkileri ve etki mekanizmaları ortaya çıkarılsa da günümüzde diğer birçok doku ve organdaki rollerine ilişkin çeşitli etkileşim mekanizmaları ortaya çıkarılmıştır. Bu bölümde NP'lerin kalp-damar sistemi ile böbrekler üzerindeki etkileri tartışılacaktır (Şekil 3).

Şekil 3. Kalp ve Böbreklerde NP'ler ile Reseptörleri Arasındaki Etkileşimler ve Fizyolojik Etkileri



Kaynak: (Della Corte vd., 2023).

4.1.Natriüretik Peptitlerin Kalp-Damar Sistemi Üzerindeki Etkileri

ANP ve BNP ile aktive olan NPR-A kan basıncının düzenlenmesi, natriürezis, istenmeyen yeniden şekillenmenin baskılanması ve RAAS'nin inhibisyonu gibi önemli fizyolojik işlevlere aracılık etmektedir. ANP, NPR-A'nın aktivasyonunda BNP'ye göre biyolojik olarak daha aktif NP'dir. ANP'nin NPR-A reseptörü ile etkileşimi, kan basıncının homeostatik düzenlenmesini aktive etmektedir. Bu etkileşimin önemi, ANP'den yoksun veya NPR-A reseptörü baskılanan farelerde kontrol farelerine göre kan basıncında gözlenen 20-40 mmHg'lik bir artış ile gösterilmiştir. Diğer taraftan ANP ve BNP'yi aşırı ifade eden transgenik farelerde kan basıncı önemli ölçüde düşmüştür (Ogawa vd., 1994; John vd., 1995; Sangaralingham vd., 2022). Ancak NP'lerin hepsi, kan basıncının düzenlenmesinde belirleyici role sahip değildir. CNP infüzyonu, kan basıncı değerlerinde ani düşümlere neden olmasına rağmen CNP geni veya NPR-C reseptörü silinen farelerde kan basıncının

düzenlenmesinde değişimler gözlenmemiştir. Bu sonuç, kan basıncının düzenlenmesinde CNP/NPR-B yolağının etkin bir rol oynamadığını ortaya koymaktadır (Tamura vd., 2004).

NPR-A aracılığıyla kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili etkiler, birçok mekanizmaya bağlıdır. Bu mekanizmalar arasında idrarla sodyum atılımının artması ve sonucunda diürezisde artış görülmesi, RAAS aktivitesinin inhibe edilmesi, damar genişlemesi ve endotel geçirgenliğinde artış yer almaktadır. Bu süreçlerin daha iyi anlaşılmasında atriyal özüt uygulanan hayvanlarda su ve tuz atılımının daha hızlı bir şekilde olduğunun gözlenmesi etkili olmuştur. NPR-A geni silinen farelerde bol miktarda ANP infüzyonunun veya ani hacim artışının natriüretik veya diüretik etkilere neden olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar, basınç-düşürücü etkinin sağlanmasında ANP'nin kendisi kadar reseptörü NPR-A'nın da gerekli olduğunu vurgulamaktadır. Diüretik ve natriüretik etkilerinin yanı sıra NPR-A, akut koşullarda kan basıncı değerlerinin düzenlenmesini sağlayan damar genişletici bir etkide de bulunmaktadır. Damar düz kası hücrelerinde NPR-A gen ifadesi baskılanan laboratuvar hayvanlarına ANP ve BNP infüzyonu, fizyolojik koşullar altında gözlenen damar genişletici yanıtı neden olmamaktadır (Kishimoto vd., 1996; Holtwick vd., 2002). RAAS aktivitesinin baskılanması, anjiyotensin II'nin proksimal tübüllerde ve aldosteronun distal tübüller üzerindeki anti-natriüretik etkilerini önlemiş olabileceğinden konjestif kalp yetmezliği hastalarında furosemid ve BNP uygulaması, sadece furosemid uygulanmasına nazaran kalp-damar sistemi hemodinamiğinde kayda değer etkilere neden olmuştur. Tek böbreği alınan bilinci yerinde köpeklerde böbreklerde bulunan ANP'nin, idrarla sodyum atılımını ve idrar akış hızında anjiyotensin II ile tetiklenen azalmayı önlediği bildirilmiştir. Bu sonuç, böbreklerde bulunan anjiyotensin II'nin sodyum tutucu etkilerinden kurtulmasında

ANP nasıl bir rolünün olduğunu vurgulamaktadır (Siragy vd., 1988; Cataliotti vd., 2004).

Hafif, orta ve ağır hipertansiyonu olan kişiler ile sağlıklı kişilerde BNP ve NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında hafif hipertansiyonu olan kişilerde BNP düzeylerinin değişmediği ancak NT-proBNP düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Hafif ila ağır hipertansiyonu olan insanlarda şiddet arttıkça sol ventriküler hipertrofiye etkilenmemekle birlikte BNP ve NT-proBNP düzeylerinde artışlar görülmüştür. Hafif hipertansiyonda BNP'nin aktive olmaması ve NT-proBNP düzeylerinin düşmesi, hipertansiyonun erken evrelerinde BNP sisteminin iyi çalışmaması anlamına gelebilir. BNP'nin her iki formunun daha geç aktive olması, kardiyak hipertrofiye ziyade hipertansiyonun ciddiyeti ile ilişkili olduğundan geciken telafi edici mekanizma olabilir. Başka bir çalışmada hipertansiyonun erken evrelerinde NT-proBNP üretiminde veya salınımında bozulmanın olduğu, BNP ve NT-proBNP düzeylerinde eş zamanlı azalmanın olduğu ve sadece evre II hipertansiyonda anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak ağır hipertansiyonda telafi edici ANP artışının olmadığı bildirilmiştir (Belluardo vd., 2006; Macheret vd., 2012).

ANP, kan basıncını düzenleyebilen ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olabilen NP üyesi olduğundan ANP temelli yaklaşımların hipertansiyona karşı etkili tedavi yollarının bulunmasına önemli bir katkı sağlaması beklenebilir. Kısa yarılanma süresi nedeniyle doğal ANP uygulanamamaktadır. Bundan dolayı ANP kararsızlığından kaynaklanan zorlukları aşabilmek için çeşitli yaklaşımlar denenmiştir. Bu yaklaşımlar arasında rekombinant ANP ve füzyon peptitleri, NEP inhibisyonu ile ANP yıkımının önlenmesi, gen tedavisi ve tasarlanan peptitler yer almaktadır. Örneğin ANP-temelli bir molekül (MANP-mutant ANP), insanlarda kan basıncını düşürücü etkiler göstermiştir. MANP, ANP'nin 28 amino asidini koruyan ancak

karboksi terminal ucuna 12 amino asitlik bir parça eklenen ANP analogudur. 12 amino asitlik parça hem NEP hem de insülin yıkıcı enzim (IDE) ile yıkıma karşı daha iyi direnç sağlayarak NP reseptörleri ile temizlenmeyi azaltır. 24 saatlik takip sürecinde MANP natriüretik ve aldosteron baskılayıcı özellikler, daha iyi tolere edilebilirlik, uzun süreli ve doza-bağımlı kan basıncını düşürücü etkiler göstermekle birlikte herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır (Chen vd., 2021; Della Corte vd., 2023).

Endotel hücresi geçirgenliği bakımından ANP/NPR-A yolağı, dolaşımdaki kan hacminin düzenlenmesinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Kemirgen modellerinde genetik mühendisliği yöntemleri ile endotel hücrelerinde NPR-A gen ifadesinin azaltılması hipertansiyon, plazma hacminde artış ve vasküler sistemden albümin temizlenmesinde azalmaya neden olmuştur (Sabrane vd., 2005). Kalp-damar sisteminde NP'ler, miyokardiyal hipertrofiyi ve kardiyak yeniden yapılanmayı inhibe eden düzenleyici bir rol üstlenmektedir. Bu noktada hipertrofi ve yeniden yapılanma, yüksek kan basıncına maruz kalmanın anlık ve doğrudan bir yanıtı olmaktan ziyade NP'lerin önemli faktörler olduğu moleküler yollardaki spesifik değişimleri yansıtmaktadır.

ANP/NPR-A yolağı miyokardiyal hipertrofinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynarken ANP/BNP/NPR-A ve CNP/NPR-B yolları, kardiyak yeniden yapılanmada etkin bir rol oynamaktadır. Uzun süreli hipertansiyon, miyokardiyal hipertrofinin başlamasına öncülük etmesine rağmen miyokardiyal hipertrofi, özellikle ANP/NPR-A sistemine bağımlıdır. NPR-A genini düzenli olarak ifade eden kontrol farelerine göre NPR-A geninden yoksun farelerde gözlenen hipertrofi, çok daha belirgindir. Bu sonuç, NPR-A geninin eksikliği durumunda hipertrofik süreçlerin başlayabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca NPR-A geni susturulan farelerde kan basıncını düşürücü ilaçlarla tedaviye rağmen kalp büyümesi

görülmüştür. Kardiyomiyositlerinde NPR-A gen ifadesi azaltılan fareler düşük tansiyonlu olmalarına rağmen orta düzeyde miyokardiyal hipertrofi geliştirmişlerdir (Knowles vd., 2001; Patel vd., 2005). ANP/NPR-A yolağı, miyokardiyal hipertrofide önemli bir denetleyici mekanizma iken; BNP/NPR-A yolağı, fibrotik mekanizmaları denetlemektedir. BNP geni silinen farelerin kan basıncı değerleri ve kardiyak hacimleri normal olmasına rağmen özellikle aşırı basınç yüklenmesi durumunda ventriküler fibrozis geliştirebilirler (Tamura vd., 2000). NPR-A geni silinen farelerde ekokardiyografi ve histopatolojik bulgular, hipertrofi ve interstisyel fibrozisi ortaya çıkarmıştır. Ancak anjiyotensin II reseptör 1A (AT1A reseptörü) geni eş zamanlı olarak silinen veya AT1A reseptör antagonisti verilen farelerde bu patolojilerde azalma gözlenmiştir. Özellikle NPR-A geni silinen farelerde 6-hidroksidopamin gibi tansiyon düşürücü ilaçların uygulanması sonucunda gen silinmesi veya farmakolojik inhibisyon yoluyla AT1A reseptörü bloke edilen farelerde gözlenene benzer kaç basıncı değerleri kaydedilmiştir. Bununla birlikte NPR-A, kan basıncından bağımsız olarak hipertrofiyi ve fibrozisi düzenlediğinden fibrozis ve miyokardiyal hipertrofiyi azaltan herhangi bir etkiye neden olmamıştır (Li vd., 2002). Bu sonuçlar, NPR-A geni susturulan farelerde kardiyomiyositlerin anjiyotensin II'ye karşı yanıtının arttığını, hipertrofi ve interstisyel fibrozis gelişiminin olduğunu göstermekle birlikte miyokardiyal hipertrofi ve kardiyak interstisyel fibrozis gibi patolojik süreçlerin önlenmesinde NPR-A'nın rolünün ne kadar önemli olduğunu doğrulamaktadır. Fibrozis ve hipertrofik mekanizmalarda NPR-A'nın rolünü araştıran benzer çalışmalarda NPR-A'yı aşırı ifade eden transgenik farelerle NPR-A geni susturulan fareler çaprazlanmış ve kalpte NPR-A'yı ifade eden fareler elde edilmiştir. Bu farelerde kan basıncı ve kalp atış hızlarının NPR-A geni susturulan farelerdekine benzerlik gösterdiği ancak kardiyomiyositlerinin daha küçük olduğu, kardiyak ve sistemik düzeyde ANP ve mRNA seviyelerinin NPR-

A ifadesinden dolayı NPR-A geni susturulan farelere kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur (Kishimoto vd., 2001). Bunların tersine kardiyomiyositlerde NPR-A geni seçici olarak silinen farelerde serum ANP düzeylerinin normal farelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. NP'lerin hem böbrekler hem de damarlar üzerindeki etkilerinden dolayı kan basınçları, 7-10 mmHg daha düşük bulunmuştur. Ancak bu farelerde aşırı basınç yüklenmesine karşı kardiyomiyositlerin yanıtı, belirgin bir hipertrofiye ve sistolik fonksiyonda bozulmaya yol açmıştır. NP'ler kardiyak fibroblastlar üzerinde de etkiler göstermektedir. NPR-A ve NPR-B'nin aktive edilmesi, cGMP üretiminde artışa neden olmakla birlikte preproendotelin-1 ifadesinde anjiyotensin II kaynaklı artışı azaltmakta ve fibroblastların kendilerini çoğaltmasını sınırlandırmaktadır. NP'ler ve reseptörlerinin bu hücrelerin büyümesi ve çoğalması üzerindeki düzenleyici etkilerinin daha iyi anlaşılması, NP'ler ve reseptörlerinin kardiyak fibrozis yolağını nasıl denetlediğini anlamamız bakımından önemlidir (Cao ve Gardner, 1995; Holtwick vd., 2003).

ANP miktarı ile kalp kütlesi arasındaki ilişki hem hayvan modellerinde hem de insanlarda gösterilmiştir. Dolaşımdaki ANP seviyelerinin azalması, sürekli hipertansiyonu olan kişilerde daha belirgin kalp hipertrofisi ile ilişkilidir. Serum ANP düzeyleri düşük olan ve allelik ANP gen promotor varyantına sahip kişilerde hipertrofi ve kalp kütlesinin daha belirgin olduğu bulunmuştur. Sağlıklı bireylere kıyasla obezite ve metabolik sendrom gibi hastalıkları olan bireylerde ANP düzeyleri, muhtemelen artan temizlenme ve sentezdeki azalmadan dolayı daha düşüktür. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda belirgin miyokardiyal hipertrofisi olan kişilerde ANP düzeyleri ile kalp kütlesi arasında ters orantılı bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (Rubattu vd., 2006, 2007). İlginç bir şekilde son evre böbrek hastalığı olan bireylerdeki plazma BNP konsantrasyonundaki

artışın diğer NP düzeylerine nazaran konjestif kalp yetmezliğinden bağımsız olarak sol ventriküler hipertrofiyle daha çok bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Sıçan kalbinde proBNP ifadesini sürekli artırmak için miyokarda-özgü adeno-ilişkili virüs serotipi 9 (AAV9) vektörü kullanılmıştır. Kendiliğinden yüksek tansiyonlu sıçanlarda sistemik olarak tek-toz AAV9 vektörü uygulaması, dokuz ay boyunca kalpte uzun-sürelili BNP aşırı ifadesine neden olmakla birlikte sistolik ve diyastolik kan basıncında düşümlere yol açmıştır. Bu sonuçlara göre uzun-sürelili BNP geni uygulaması, sıçanların hipertansiyona bağılı kalp hastalığı gelişmesini önlemiştir (Cataliotti vd., 2001; 2011).

CNP/NPR-B yolağının kardiyak yeniden yapılanmada etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kardiyak iskemi indüklenen farelerde CNP infüzyonu, iskemi sonrası yeniden yapılanmayı ve böylelikle de kalp büyümesi ve konjestif kalp yetmezliğini başlatan olaylar dizisini inhibe etmiştir. Ayrıca abdominal aort daralması nedeniyle aşırı basınç yüklenmesi ve CNP geni susturulan farelerde sol ventriküler genişleme, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile hipertrofi ve fibroziste artış gibi birçok istenmeyen kardiyak değişim gözlenmiştir. Aynı yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, NPR-C geni susturulan farelerde de gözlenmiştir. Bu sonuçlar, NPR-C reseptörünün CNP aracılı faydalı etkilerde etkin olarak rol aldığını göstermektedir. Ayrıca kalp yetmezliğinin hafifletilmesinde CNP/NPR-C yolağının güçlendirilmesi önemli bir rol oynamaktadır (Wang vd., 2007; Sarzani vd., 2022).

ANP'nin NPR-A reseptörüne bağlanması, normal homeostatik kan basıncının düzenlenmesinde kilit bir rol üstlenmektedir. NPR-A kopya sayısının kan basıncı ile ters ilişkili olduğu gösterildiğinden farelerde NPR-A ile kan basıncı arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Bununla birlikte ANP veya BNP'yi aşırı ifade eden transgenik farelerde kan basıncının önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Fizyolojik düzeyin üzerinde

CNP infüzyonu yapılan hayvanların kan basıncında ani bir düşüş olmasına rağmen işlevsel CNP veya NPR-B'den yoksun farelerin normal tansiyonlu olması, CNP/NPR-B yolağının farelerde bazal kan basıncının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamadığını göstermektedir. Kan basıncında NPR-A'ya bağımlı düşüşler natriürezis, diürezis, damar gevşemesi, endotel geçirgenliğindeki artış ve RAAS'nin inhibisyonu ile başarılmaktadır (Clavell vd., 1993; Oliver vd., 1997: 1998). Sonuç olarak NP'lerin kalp-damar sistemi üzerindeki fizyolojik etkileri, çoğunlukla *in vitro* koşullarda ortaya çıkarılmıştır. Diğer taraftan insan vücudu, *in vitro* koşullardan oldukça farklı bir yapıdadır. Bu nedenle fizyolojik koşullarda ve her hedef bölgedeki patolojik koşullarda NP sisteminin nasıl bir etkide bulunduğu anlamak için daha fazla *in vivo* çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4.2.Natriüretik Peptitlerin Böbrekler Üzerindeki Etkileri

NP'ler, böbreklerde akış düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla ve tübüller üzerinde doğrudan etkiler göstererek natriüretik etkilerini gerçekleştirirler. Natriürezis mekanizması tetiklendiğinde bu süreç, böbrek hemodinamiklerindeki değişikliklerden daha uzun sürer. Bunun nedeni, iki etkinin birbirinden farklı olması ve farklı şekilde düzenlenmesidir. NP'ler, götürücü arteriyolün kasılmasını ve getirici arteriyolün genişlemesini sağlayarak glomerüler kılcal damarlarda kan akışının artmasına ve sonucunda glomerüler filtrasyonun artmasına neden olurlar. Ayrıca, mezanjiyal düzeyde NP reseptörlerinin aktive edilmesi, cGMP konsantrasyonunda artışa neden olur ve mevcut filtrasyon yüzey alanını arttırmakla birlikte mezenjiyal hücrelerin gevşemesine yardımcı olur. Bununla birlikte birçok çalışmada glomerüler filtrasyon hızını arttırma yeteneğinde olmayan NP'lerin plazma konsantrasyonlarının, böbrek tübüllerindeki doğrudan etkileri sayesinde natriüretik etkilere neden olabileceği gösterilmiştir. URO, bu bölgede

üretilen ve parakrin bir mekanizma ile etki gösteren NP'dir (Marin-Grez vd., 1986; Schulz-Knappe vd., 1988; Stockand ve Sansom, 1997).

Böbreklerde NP'lerin kompleks etkiler göstermelerinin nedeni, etki ettikleri hedeflerin çeşitlilik göstermesidir. Proksimal kıvrımlı tübüllerde anjiyotensin II'ye bağımlı sodyum ve su taşınmasını bloke ederler, kortikal toplayıcı kanallarda vazopressine-bağımlı su taşınmasını inhibe ederler ve medüller toplayıcı kanallarda cGMP üretimini arttırarak sodyum geri emilimini önlerler. Bu verilerin insan klinik çalışmalarında kullanılmasına yönelik denemelerde fizyolojik plazma konsantrasyonlarının biraz üzerinde ANP ve BNP verilmesi, kan basıncındaki değişimlerden bağımsız bir şekilde hem diürezis hem de natriüreziste artışa neden olması bakımından destekleyici nitelikte bir sonuçtur. Ayrıca denemelerden elde edilen sonuçlar, renin konsantrasyonunda ve anjiyotensin II-aracılı aldosteron salgılanmasında azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde CNP de aldosteron salgılanmasını azaltır ancak kan basıncı ile su ve sodyum atılımı üzerindeki etkileri diğer NP'lere göre daha zayıf kalmaktadır (Dillingham ve Anderson, 1986; Harris vd., 1987; Wijeyaratne ve Moulton, 1993; Hunt vd., 1994; Zeidel, 1995).

CNP genito-üriner sistemlerde ve böbreklerde ifade edilmektedir. İnsan böbreklerinde bu peptit ve reseptörünün bulunması, otokrin ve/veya parakrin bir rolünün olabileceğine işaret etmekle birlikte patofizyolojik önemi hala tam olarak bilinmemektedir. Anestezi altındaki sıçanlarda ve sağlıklı insanlarda hafif diüretik ve natriüretik etkiler gösterse de böbrek içi arterlere CNP verilmesi, idrar hacmi veya idrarla sodyum atılımı üzerinde herhangi bir etkiye neden olmamıştır (Davidson vd., 1996; Cataliotti vd., 2002). Nefrotik sendromu olan hastalarda plazma CNP konsantrasyonlarında ve idrarla CNP atılımında artış olduğu bildirilmiştir. Düşük-protein içerikli

beslenme ile idrarla CNP atılımında önemli bir azalma gözlenirken plazma CNP düzeyinde değişim olmamıştır. Bu bulgular, nefrotik sendromda CNP metabolizmasının değiştiğini göstermekte ve böbrek içi CNP üretim ve salınımindaki artışın protein alımında kısıtlama yapılarak kısmen de olsa dengelenebileceği görüşünü desteklemektedir. ANP ve BNP'nin bilinen diüretik ve natriüretik etkilerine rağmen bu NP'lerin Na⁺ atılımının fizyolojik düzenleyicileri olmayacaklarına ilişkin ilk bulgular, normal ve kalpleri denerve edilen iki köpek grubunda sol atriyal basıncın yükseldiğini gösteren çalışmadan elde edilmiştir. Yükselen atriyal basınç, her iki köpek grubunda dolaşımdaki ANP miktarını benzer şekillerde arttırmıştır. Bununla birlikte sadece normal köpeklerde natriürezis ve diüreziste artış gözlenmiştir. Böyle bir durumda atriyal gerilme ile indüklenen böbrek yanıtı, hem ANP salınımını ve kalp innervasyonunun bütün olması gerektiğini göstermektedir. Plazmadaki ANP'nin sirkadiyen ritmini değerlendiren bir çalışmada kandaki sodyum ile dolaşımdaki ANP seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Goetz vd., 1986; Leppäluoto ve Ruskoaho, 1990; Cataliotti vd., 2002).

Böbreklerde üretilen URO, büyük olasılıkla endojen endopeptidazların aktivitesine karşı daha dirençli olduğundan diğer NP'lere nazaran çok daha düşük dozlarda diüretik ve natriüretik etkiler gösterebilmektedir. Bu özelliğinden dolayı URO, diğer NP'lere kıyasla klinik uygulamada kendine daha fazla yer bulabilir. URO'nun insan idrarından izole edilmesinden sonra böbreklerdeki sodyum miktarının düzenlenmesinden sorumlu NP olduğu görüşünü destekleyen veriler elde edilmiştir. Serum fizyolojik solüsyonunun akut infüzyonunu takiben plazmadaki ANP'den ziyade idrarda bulunan URO'nun natriüretik yanıtlarla oldukça ilişkili olması ilginç bir sonuç olarak yorumlanmıştır. Farklı konsantrasyonlarda tuz içeren öğünlerin tüketilmesini takiben gerçekleşen natriürezise

dolaşımında ANP artışından ziyade URO atılımındaki artışın eşlik ettiği de bildirilmiştir (Saxenhofer vd., 1990; Drummer vd., 1996). Ayrıca kalp denervasyonu yapılan köpeklerde sol atriyal genişleme esnasında plazma ANP düzeyi ile böbreklerden sodyum atılımı arasında negatif bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, böbreklerden sodyum atılımının fizyolojik olarak düzenlenmesinde diğer NP'lerden ziyade URO'nun etkin bir rol oynadığını göstermektedir. Ancak çeşitli kalp-damar sistemi uyaranlarına yanıt olarak daha hızlı ANP ve BNP salgılanması ve kalp-damar sistemi üzerindeki birçok etkiden dolayı ANP ve BNP'nin asıl hedefinin böbrekler yerine kalp-damar sistemi gibi görünmektedir (Goetz vd., 1990).

Böbreklerdeki etkilerinin önemi ve NP'lerin kullanımına ilişkin olası tedavi sonuçları, NPR-A ve NPR-B reseptörleri üzerinde NP antagonisti olarak etki gösteren HS-142-1'in uygulanmasıyla ilişkili hayvan modellerindeki etkilerle elde edilmiştir. Hem sağlıklı hem de deneysel olarak kalp yetmezliği oluşturulan hayvanlarda bu antagonistin diürezisi ve NP-aracılı natriürezisi inhibe edebildiği, böbrek dolaşımında damar direncini ve renin, aldosteron ve katekolaminlerin konsantrasyonlarını arttırabildiği gösterilmiştir. Ayrıca asitli sirozlu sıçanlarda ve diyabetik sıçanlarda bu antagonist, böbreklere kan akışını azaltarak glomerüler filtrasyonda azalmaya neden olmuştur. Bu bulgu, NP sisteminde aksama olması durumunda bu tarz hastalıkların ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Morishita vd., 1992; Wada vd., 1994; Zhang vd., 1994).

5. SONUÇ

Şu ana kadar yapılan çalışmalar, NP'ler ailesinin her bir üyesinin farklı roller üstlenmelerine rağmen bütünleşik bir sistemi oluşturduklarını, kalp-damar sistemi ve böbrekler

üzerinde önemli etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu ailenin her üyesi, reseptörleri ile etkileşebildikleri bir bölgeyi temsil eden ve türler arasında korunmuş halkasal bir yapı bakımından yapısal benzerlikler göstermektedirler. Ailenin çoğu üyesi, GTP'nin cGMP'ye dönüşümünü katalizleyen GC aktivitesine sahip aynı reseptör ailesi ile aktive edilirler. Bu aktivasyon sonucunda kan basıncının düzenlenmesi, sıvı-elektrolit dengesinin korunması, kalp atış hızının ayarlanması gibi birçok hayati işlevi gerçekleştirirler. NP'ler sistemi, bu işlevleri yerine getirmek için kalp-damar sistemi ve boşaltım sistemi gibi birçok sistem arasında köprü vazifesi görürler. RAAS aktivitesini ve damar genişlemesini baskılayarak ve böbrekler yoluyla idrar atılımını tetikleyerek kan basıncının normal düzeylerde kalmasını sağlarlar. Burada sunulan bilgiler, bizlere NP'ler ailesinin üyeleri ve reseptörleri arasında geniş çaplı işlevsel bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı bu sistemi bir bütün olarak düşünmemiz bu sistemin dahil olduğu fizyolojik ve patolojik süreçleri daha anlamamız açısından daha yeni ve umut verici yaklaşımların önünü açacaktır. Sonuç olarak bu sistem kaynaklı kalp-damar sistemi hastalıklarının ve böbrek hastalıklarının arka planında yatan moleküler mekanizmaları daha iyi anlayabilmemiz, klinik alandaki uygulamalarına ve sonuçlarına büyük katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Abassi, Z., Golomb, E., Klein, H. O., & Keiser, H. R. (1992). Urodilatin: a natriuretic peptide of renal origin. *Cardiovascular Drug Reviews*, 10(2), 199-210.
- Altara, R., Da Silva, G. J. J., Frisk, M., Spelta, F., Zouein, F. A., Louch, W. E., . . . Cataliotti, A. (2020). Cardioprotective effects of the novel compound vastiras in a preclinical model of End-Organ damage. *Hypertension*, 75(5), 1195-1204.
- Belluardo, P., Cataliotti, A., Bonaiuto, L., Giuffrè, E., Maugeri, E., Noto, P., . . . Malatino, L. (2006). Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(4), H1529-H1535.
- Bordicchia, M., Liu, D., Amri, E., Ailhaud, G., Dessì-Fulgheri, P., Zhang, C., . . . Collins, S. (2012). Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 122(3), 1022-1036.
- Bryan, P. M., Smirnov, D., Smolenski, A., Feil, S., Feil, R., Hofmann, F., Lohmann, S., & Potter, L. R. (2006). A sensitive method for determining the phosphorylation status of natriuretic peptide receptors: cGK-I alpha does not regulate NPR-A. *Biochemistry*, 45(4), 1295-1303.
- Cao, L., & Gardner, D. G. (1995). Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension*, 25(2), 227-234. Cao, L., & Yang, X. (2008). Natriuretic peptides and their receptors in the central nervous system. *Progress in Neurobiology*, 84(3), 234-248.

- Cappellin, E., De Palo, E. F., Gatti, R., Soldà, G., Woloszczuk, W., & Spinella, P. (2004). Effect of prolonged physical exercise on urinary proANP1-30 and proANP31-67. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 42(9), 1058-1062.
- Cataliotti, A., Malatino, L., Jougasaki, M., Zoccali, C., Castellino, P., Giacone, G., . . . Burnett, J. C. (2001). Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with End-Stage Renal Disease: Role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clinic Proceedings*, 76(11), 1111-1119.
- Cataliotti, A., Giordano, M., De Pascale, E., Giordano, G., Castellino, P., Jougasaki, M., . . . Burnett, J. C. (2002). CNP production in the kidney and effects of protein intake restriction in nephrotic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 283(3), F464-F472.
- Cataliotti, A., Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, L. C., Schirger, J. A., Tsuruda, T., Heublein, D. M., . . . Burnett, J. C. (2004). Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide and suppresses Furosemide-Induced aldosterone activation in experimental heart failure. *Circulation*, 109(13), 1680-1685.
- Cataliotti, A., Tonne, J. M., Bellavia, D., Martín, F. L., Oehler, E. A., Harders, G. E., . . . Ikeda, Y. (2011). Long-Term cardiac pro-B-Type natriuretic peptide gene delivery prevents the development of hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. *Circulation*, 123(12), 1297-1305.
- Ceddia, R. P., Lee, D., Maulis, M. F., Carboneau, L., Threadgill, D. W., Poffenberger, G., . . . Breyer, R. M. (2016). The PGE2 EP3 receptor regulates Diet-Induced adiposity in male mice. *Endocrinology*, 157(1), 220-232.

- Chang, C. H., Kohse, K. P., Chang, B., Hirata, M., Jiang, B., Douglas, J. E., & Murad, F. (1990). Characterization of ATP-stimulated guanylate cyclase activation in rat lung membranes. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1052(1), 159-165.
- Chen, H. H., Wan, S., Iyer, S., Cannone, V., Sangaralingham, S. J., Nuetel, J., & Burnett, J. C. (2021). First-in-Human Study of MANP: A novel ANP (Atrial Natriuretic peptide) analog in human hypertension. *Hypertension*, 78(6), 1859-1867.
- Clavell, A. L., Stingo, A. J., Wei, C., Heublein, D. M., & Burnett, J. C. (1993b). C-type natriuretic peptide: a selective cardiovascular peptide. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 264(2), R290-R295.
- da Silva, G. J. J., Altara, R., Booz, G. W., & Cataliotti, A. (2021). Atrial natriuretic peptide₃₁₋₆₇: a novel therapeutic factor for cardiovascular diseases. *Frontiers in Physiology*, 12, 691407.
- Davidson, N. C., Barr, C. S., & Struthers, A. D. (1996). C-type natriuretic peptide. An endogenous inhibitor of vascular angiotensin-converting enzyme activity. *Circulation*, 93(6), 1155-1159.
- de Léan, A. (1986). Amiloride potentiates atrial natriuretic factor inhibitory action by increasing receptor binding in bovine adrenal zona glomerulosa. *Life Sciences*, 39(12), 1109-1116.
- de Palo, E. F., Woloszczuk, W., Meneghetti, M., De Palo, C. B., Nielsen, H. B., & Secher, N. H. (2000b). Circulating immunoreactive proANP(1-30) and proANP(31-67) in

- sedentary subjects and athletes. *Clinical Chemistry*, 46(6), 843-847.
- de Sauvage, F. J., Keshav, S., Kuang, W., Gillett, N. A., Henzel, W. J., & Goeddel, D. V. (1992). Precursor structure, expression, and tissue distribution of human guanylin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(19), 9089-9093.
- Della Corte, V., Pacinella, G., Todaro, F., Pecoraro, R., & Tuttolomondo, A. (2023). The natriuretic peptide system: a single entity, pleiotropic effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9642.
- Dickey, D. M., Flora, D. R., Bryan, P. M., Xu, X., Chen, Y., & Potter, L. R. (2007). Differential regulation of membrane guanylyl cyclases in congestive heart failure: Natriuretic peptide receptor (NPR)-B, not NPR-A, is the predominant natriuretic peptide receptor in the failing heart. *Endocrinology*, 148(7), 3518-3522.
- Dillingham, M. A., & Anderson, R. J. (1986). Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science*, 231(4745), 1572-1573.
- Drummer, C., Franck, W. A., Heer, M., Forssmann, W. G., Gerzer, R., & Goetz, K. L. (1996). Postprandial natriuresis in humans: further evidence that urodilatin, not ANP, modulates sodium excretion. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 270(2), F301-F310.
- Emmeluth, C., Drummer, C., Gerzer, R., & Bie, P. (1992). Roles of cephalic Na⁺ concentration and urodilatin in control of renal Na⁺ excretion. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 262(3), F513-F516.
- Emmeluth, C., Goetz, K. L., Drummer, C., Gerzer, R., Forssmann, W. G., & Bie, P. (1996). Natriuresis caused

by increased carotid Na⁺ concentration after renal denervation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 270(3), F510-F517.

Feller, S. M., Gagelmann, M., & Forssmann, W. (1989). Urodilatin: a newly described member of the ANP family. *Trends in Pharmacological Sciences*, 10(3), 93-94.

Forssmann, W., Meyer, M., & Forssmann, K. (2001). The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovascular Research*, 51(3), 450-462.

Forte, M., Madonna, M., Schiavon, S., Valenti, V., Versaci, F., Zoccai, G. B., . . . Sciarretta, S. (2019). Cardiovascular pleiotropic effects of natriuretic peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 3874.

Gagelmann, M., Hock, D., & Forssmann, W. (1988). Urodilatin (CDD/ANP-95-126) is not biologically inactivated by a peptidase from dog kidney cortex membranes in contrast to atrial natriuretic peptide/cardioidilatin (α -hANP/CDD-99-126). *FEBS Letters*, 233(2), 249-254.

García-Alonso, V., López-Vicario, C., Titos, E., Morán-Salvador, E., González-Pérez, A., Rius, B., Párrizas, M., Werz, O., Arroyo, V., & Clària, J. (2013). Coordinate functional regulation between microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in the conversion of white-to-brown adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(39), 28230-28242.

Gentry, P. R., Sexton, P. M., & Christopoulos, A. (2015). Novel allosteric modulators of G protein-coupled receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 290(32), 19478-19488.

Goetz, K. L., Drummer, C., Zhu, J. L., Leadley, R. J., Fiedler, F., & Gerzer, R. (1990). Evidence that urodilatin, rather than

- ANP, regulates renal sodium excretion. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1(6), 867-874.
- Goetz, K. L., Wang, B. C., Geer, P. G., Leadley, R. J., & Reinhardt, H. W. (1986). Atrial stretch increases sodium excretion independently of release of atrial peptides. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 250(5), R946-R950.
- Goetze, J. P., Bruneau, B. G., Ramos, H. R., Ogawa, T., De Bold, M. L. K., & De Bold, A. J. (2020). Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*, 17(11), 698-717.
- Gower, W. R., Chiou, S., Skolnick, K. A., & Vesely, D. L. (1994). Molecular forms of circulating atrial natriuretic peptides in human plasma and their metabolites. *Peptides*, 15(5), 861-867.
- Goy, M. F., Oliver, P., Purdy, K. E., Knowles, J. W., Fox, J. E., Mohler, P. J., . . . Maeda, N. (2001). Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide. *Biochemical Journal*, 358(2), 379-387.
- Greenwald, J. E., Needleman, P., Siegel, N. R., Tetens, E., Biel, B., & Ritter, D. (1992). Processing of atriopeptin prohormone by nonmyocytic atrial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 188(2), 644-654.
- Greenwald, J. E., Ritter, D., Tetens, E., & Rotwein, P. (1992). Renal expression of the gene for atrial natriuretic factor. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 263(5), F974-F978.
- Gunning, M., Brady, H. R., Otuechere, G., Brenner, B. M., & Zeidel, M. L. (1992). Atrial natriuretic peptide(31-67) inhibits Na⁺ transport in rabbit inner medullary collecting

- duct cells. Role of prostaglandin E2. *Journal of Clinical Investigation*, 89(5), 1411-1417.
- Gunning, M., & Brenner, B. M. (1993). Urodilatin: a potent natriuretic peptide of renal origin. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2(6), 857-862.
- Harding, P., & LaPointe, M. C. (2011). Prostaglandin E2 increases cardiac fibroblast proliferation and increases cyclin D expression via EP1 receptor. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 84(5-6), 147-152.
- Harris, P., Thomas, D. M., & Morgan, T. (1987). Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature*, 326(6114), 697-698.
- Hartert, E., Khalafpour, S., Missbichler, A., Hawa, G., & Woloszczuk, W. (2000). Enzyme immunoassays for fragments (Epitopes) of human proatrial natriuretic peptides. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 38(1), 27-32.
- Heim, J., Kiefersauer, S., Fülle, H., & Gerzer, R. (1989). Urodilatin and β -ANF: Binding properties and activation of particulate guanylate cyclase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 163(1), 37-41.
- Heringlake, M., Wagner, K., Schumacher, J., & Pagel, H. (1999). Urinary excretion of urodilatin is increased during pressure natriuresis in the isolated perfused rat kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 277(3), F347-F351.
- Hollister, A. S., Rodeheffer, R. J., White, F. J., Potts, J. R., Imada, T., & Inagami, T. (1989). Clearance of atrial natriuretic

factor by lung, liver, and kidney in human subjects and the dog. *Journal of Clinical Investigation*, 83(2), 623-628.

- Holtwick, R., Gotthardt, M., Skryabin, B. V., Steinmetz, M., Potthast, R., Zetsche, B., . . . Kühn, M. (2002). Smooth muscle-selective deletion of guanylyl cyclase-A prevents the acute but not chronic effects of ANP on blood pressure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(10), 7142-7147.
- Holtwick, R., Van Eickels, M., Skryabin, B. V., Baba, H. A., Bubikat, A., Begrow, F., . . . Kühn, M. (2003). Pressure-independent cardiac hypertrophy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of the atrial natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A. *Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1399-1407.
- Horio, T., & Kawano, Y. (2008). Bio-Molecular markers for cardiovascular disease: Significance of natriuretic peptides and adrenomedullin. *Korean Circulation Journal*, 38(10), 507-513.
- Hunt, P. S., Richards, A. M., Espiner, E. A., Nicholls, M. G., & Yandle, T. G. (1994). Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 78(6), 1428-1435.
- Ichiki, T., & Burnett, J. C. (2017). Atrial natriuretic peptide - old but new therapeutic in cardiovascular diseases. *Circulation Journal*, 81(7), 913-919.
- John, S. W. M., Krege, J. H., Oliver, P., Hagaman, J. R., Hodgins, J. B., Pang, S. C., . . . Smithies, O. (1995). Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and Salt-Sensitive hypertension. *Science*, 267(5198), 679-681.

- Kishimoto, I., Dubois, S. K., & Garbers, D. L. (1996). The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: acute handling of sodium and water in response to volume expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(12), 6215-6219.
- Kishimoto, I., Rossi, K., & Garbers, D. L. (2001). A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(5), 2703-2706.
- Kita, T., Smith, C. E., Fok, K. F., Duffin, K. L., Moore, W. M., Karabatsos, P. J., . . . Et, A. (1994). Characterization of human uroguanylin: a member of the guanylin peptide family. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 266(2), F342-F348.
- Knowles, J. W., Esposito, G., Mao, L., Hagaman, J. R., Fox, J. E., Smithies, O., . . . Maeda, N. (2001). Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*, 107(8), 975-984.
- Koehn, J. A., Norman, J., Jones, B., LeSueur, L., Sakane, Y., & Ghai, R. D. (1987). Degradation of atrial natriuretic factor by kidney cortex membranes. Isolation and characterization of the primary proteolytic product. *Journal of Biological Chemistry*, 262(24), 11623-11627.
- Kühn, M., Holtwick, R., Baba, H. A., Perriard, J., Schmitz, W., & Ehler, E. (2002). Progressive cardiac hypertrophy and dysfunction in atrial natriuretic peptide receptor (GC-A) deficient mice. *British Heart Journal*, 87(4), 368-374.

- Larose, L., McNicoll, N., Ong, H., & De Léan, A. (1991). Allosteric modulation by ATP of the bovine adrenal natriuretic factor R1 receptor functions. *Biochemistry*, *30*(37), 8990-8995.
- Leppäluoto, J., & Ruskoaho, H. (1990). Atrial natriuretic peptide, renin activity, aldosterone, urine volume and electrolytes during a 24-h sleep-wake cycle in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, *139*(1-2), 47-53.
- Li, Y., Kishimoto, I., Saito, Y., Hara, M., Kuwahara, K., Izumi, T., . . . Nakao, K. (2002). Guanylyl Cyclase-A inhibits angiotensin II type 1A Receptor-Mediated Cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart. *Circulation*, *106*(13), 1722-1728.
- Lisý, O., Jougasaki, M., Heublein, D. M., Schirger, J. A., Chen, H. H., Wennberg, P. W., & Burnett, J. C. (1999). Renal actions of synthetic Dendroaspis natriuretic peptide. *Kidney International*, *56*(2), 502-508.
- Lisý, O., Lainchbury, J. G., Leskinen, H., & Burnett, J. C. (2001). Therapeutic actions of a new synthetic vasoactive and natriuretic peptide, dendroaspis natriuretic peptide, in experimental severe congestive heart failure. *Hypertension*, *37*(4), 1089-1094.
- Luce, M., Barba, C., Yi, D., Mey, A., Roussel, D., Bres, É., . . . Koppe, L. (2020). Accumulation of natriuretic peptides is associated with protein energy wasting and activation of browning in white adipose tissue in chronic kidney disease. *Kidney International*, *98*(3), 663-672.
- Macheret, F., Heublein, D. M., Costello-Boerrigter, L. C., Boerrigter, G., McKie, P. M., Bellavia, D., . . . Cataliotti, A. (2012). Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones

- ANP and BNP. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(16), 1558-1565.
- Makino, H., Tanaka, I., Mukoyama, M., Sugawara, A., Mori, K., Muro, S., . . . Nakao, K. (2002). Prevention of diabetic nephropathy in rats by prostaglandin E receptor EP1-Selective Antagonist. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(7), 1757-1765.
- Marin-Grez, M., Fleming, J. T., & Steinhausen, M. (1986). Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature*, 324(6096), 473-476.
- Matsuo, A., Nagai-Okatani, C., Nishigori, M., Kangawa, K., & Minamino, N. (2019). Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides*, 111, 3-17.
- Meems, L. M., Andersen, I. A., Pan, S., Harty, G. J., Chen, Y., . . . Burnett, J. C. (2019). Design, synthesis, and actions of an innovative bispecific designer peptide. *Hypertension*, 73(4), 900-909.
- Mitrović, V., Lüss, H., Nitsche, K., Forssmann, K., Maronde, E., Fricke, K., . . . Meyer, M. (2005). Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *American Heart Journal*, 150(6), 1239.e1-1239.e8.
- Morishita, Y., Sano, T., Kase, H., Yamada, K., Inagami, T., & Matsuda, Y. (1992). HS-142-1, a novel nonpeptide atrial natriuretic peptide (ANP) antagonist, blocks ANP-induced renal responses through a specific interaction with guanylyl cyclase-linked receptors. *European Journal of Pharmacology*, 225(3), 203-207.

- Moyes, A. J., & Hobbs, A. J. (2019). C-Type natriuretic peptide: a multifaceted paracrine regulator in the heart and vasculature. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2281.
- Mukoyama, M., Nakao, K., Saito, Y., Ogawa, Y., Hosoda, K., Suga, S. I., . . . Imura, H. (1990). Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 323(11), 757-758.
- Mukoyama, M., Nakao, K., Hosoda, K., Suga, S. I., Saito, Y., Ogawa, Y., . . . Yasue, H. (1991). Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Journal of Clinical Investigation*, 87(4), 1402-1412.
- Nakayama, T., Soma, M., Takahashi, Y., Rehemudula, D., Kanmatsuse, K., & Furuya, K. (2000). Functional deletion mutation of the 5'-flanking region of type A human natriuretic peptide receptor gene and its association with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Japanese. *Circulation Research*, 86(8), 841-845.
- Norsk, P., Drummer, C., Johansen, L., & Gerzer, R. (1993). Effect of water immersion on renal natriuretic peptide (urodilatin) excretion in humans. *Journal of Applied Physiology*, 74(6), 2881-2885.
- Ogawa, H., Qiu, Y., Ogata, C. M., & Misono, K. S. (2004). Crystal structure of hormone-bound atrial natriuretic peptide receptor extracellular domain. *Journal of Biological Chemistry*, 279(27), 28625-28631.
- Ogawa, Y., Itoh, H., Tamura, N., Suga, S. I., Yoshimasa, T., Uehira, M., . . . Nakao, K. (1994). Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse

brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *Journal of Clinical Investigation*, 93(5), 1911-1921.

- Oliver, P., Fox, J. E., Kim, R., Rockman, H. A., Kim, H. S., Reddick, R. L., . . . Maeda, N. (1997). Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(26), 14730-14735.
- Oliver, P., John, S. W. M., Purdy, K. E., Kim, R., Maeda, N., Goy, M. F., & Smithies, O. (1998). Natriuretic peptide receptor 1 expression influences blood pressures of mice in a dose-dependent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(5), 2547-2551.
- Öztop, M., Çınar, K., & Türk, S. (2018). Immunolocalization of natriuretic peptides and their receptors in goat (*Capra hircus*) heart. *Biotechnic & Histochemistry*, 93(6), 389-404.
- Öztop, M., Özbek, M., Liman, N., Beyaz, F., Ergün, E., & Ergün, L. (2019a). Localization profiles of natriuretic peptides in hearts of pre-hibernating and hibernating Anatolian ground squirrels (*Spermophilus xanthoprimum*). *Veterinary Research Communications*, 43(2), 45-65.
- Öztop, M., Özbek, M., Beyaz, F., Köknur, S., Ergün, E., & Ergün, L. (2019b). Expression patterns of natriuretic peptides in pre-hibernating and hibernating Anatolian ground squirrel (*Spermophilus xanthoprimum*) kidney. *Veterinary Research Communications*, 43(4), 249-259.
- Pandey, K. N. (2021). Molecular signaling mechanisms and function of Natriuretic Peptide Receptor-A in the

pathophysiology of cardiovascular homeostasis. *Frontiers in Physiology*, 12, 693099.

- Pankow, K., Wang, Y., Gembardt, F., Krause, E., Sun, X., Krause, G., . . . Walther, T. (2007). Successive action of meprin A and neprilysin catabolizes B-Type natriuretic peptide. *Circulation Research*, 101(9), 875-882.
- Patel, J. B., Valencik, M. L., Pritchett, A. M., Burnett, J. C., McDonald, J. A., & Redfield, M. M. (2005). Cardiac-specific attenuation of natriuretic peptide A receptor activity accentuates adverse cardiac remodeling and mortality in response to pressure overload. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 289(2), H777-H784.
- Potter, L. R. (2011). Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *The FEBS Journal*, 278(11), 1808-1817.
- Potter, L. R., & Garbers, D. L. (1992). Dephosphorylation of the guanylyl cyclase-A receptor causes desensitization. *Journal of Biological Chemistry*, 267(21), 14531-14534.
- Potter, L. R., & Garbers, D. L. (1994). Protein kinase C-dependent desensitization of the atrial natriuretic peptide receptor is mediated by dephosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 269(20), 14636-14642.
- Potter, L. R., & Hunter, T. (1998). Phosphorylation of the kinase homology domain is essential for activation of the A-Type natriuretic peptide receptor. *Molecular and Cellular Biology*, 18(4), 2164-2172.
- Potthast, R., Abbey-Hosch, S. E., Antos, L. K., Marchant, J. S., Kühn, M., & Potter, L. R. (2004). Calcium-dependent dephosphorylation mediates the hyperosmotic and lysophosphatidic acid-dependent inhibition of natriuretic

peptide Receptor-B/Guanylyl Cyclase-B. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48513-48519.

- Prickett, T. C. R., & Espiner, E. A. (2020). Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease. *Peptides*, 132, 170363.
- Purdy, K. E., & Arendshorst, W. J. (2000). EP(1) and EP(4) receptors mediate prostaglandin E(2) actions in the microcirculation of rat kidney. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 279(4), F755-F764.
- Qian, J., Harding, P., Liu, Y., Shesely, E., Yang, X. P., & LaPointe, M. C. (2008). Reduced cardiac remodeling and function in Cardiac-Specific EP 4 receptor knockout mice with myocardial infarction. *Hypertension*, 51(2), 560-566.
- Reginauld, S., Cannone, V., Iyer, S., Scott, C. G., Bailey, K. R., Schaefer, J. J., . . . Burnett, J. C. (2019). Differential regulation of ANP and BNP in acute Decompensated heart failure: Deficiency of ANP. *Journal of the American College of Cardiology - Heart Failure*, 7(10), 891-898.
- Richards, A. M., Lainchbury, J. G., Nicholls, M. G., Cameron, V. A., & Yandle, T. G. (2002). Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious? *The Lancet*, 359(9300), 5-6.
- Rose, R. A., & Giles, W. R. (2008). Natriuretic peptide C receptor signalling in the heart and vasculature. *The Journal of Physiology*, 586(2), 353-366.
- Rubattu, S., Bigatti, G. G. O., Evangelista, A., Lanzani, C., Stanzione, R., Zagato, L., . . . Stella, P. (2006). Association of atrial natriuretic peptide and type A natriuretic peptide receptor gene polymorphisms with left ventricular mass in human essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(3), 499-505.

- Rubattu, S., Sciarretta, S., Ciavarella, G. M., Venturelli, V., De Paolis, P., Tocci, G., . . . Volpe, M. (2007). Reduced levels of N-terminal-proatrial natriuretic peptide in hypertensive patients with metabolic syndrome and their relationship with left ventricular mass. *Journal of Hypertension*, 25(4), 833-839.
- Sabrane, K., Kruse, M. N., Fabritz, L., Zetsche, B., Mitko, D., Skryabin, B. V., . . . Kühn, M. (2005). Vascular endothelium is critically involved in the hypotensive and hypovolemic actions of atrial natriuretic peptide. *Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1666-1674.
- Saito, Y. (2010). Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *Journal of Cardiology*, 56(3), 262-270.
- Samanta, S., & Chaudhuri, A. G. (2021). Guanylin and uroguanylin: a promising nexus in intestinal electrolyte and fluid homeostasis. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 72(5), 667-676.
- Sangaralingham, S. J., Whig, K., Peddibhotla, S., Kirby, R. J., Sessions, H., Maloney, P., . . . Burnett, J. C. (2021). Discovery of small molecule guanylyl cyclase A receptor positive allosteric modulators. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(52), e2109386118.
- Sangaralingham, S. J., Kühn, M., Cannone, V., Chen, H. H., & Burnett, J. C. (2022). Natriuretic peptide pathways in heart failure: further therapeutic possibilities. *Cardiovascular Research*, 118(18), 3416-3433.
- Sarzani, R., Allevi, M., Di Pentima, C., Schiavi, P., Spannella, F., & Giulietti, F. (2022). Role of cardiac natriuretic peptides in heart structure and function. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14415.

- Sawada, Y., Inoue, M., Kanda, T., Sakamaki, T., Tanaka, S., Minamino, N., . . . Takeuchi, T. (1997). Co-elevation of brain natriuretic peptide and proprotein-processing endoprotease furin after myocardial infarction in rats. *FEBS Letters*, 400(2), 177-182.
- Saxenhofer, H., Raselli, A., Weidmann, P., Forssmann, W. G., Bub, A., Ferrari, P., & Shaw, S. (1990). Urodilatin, a natriuretic factor from kidneys, can modify renal and cardiovascular function in men. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 259(5), F832-F838.
- Schlueter, N., de Sterke, A., Willmes, D. M., Spranger, J., Jordan, J., & Birkenfeld, A. L. (2014). Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacology & Therapeutics*, 144(1), 12-27.
- Schulz, S., Singh, S., Bellet, R. A., Singh, G., Tubb, D. J., Chin, H., & Garbers, D. L. (1989). The primary structure of a plasma membrane guanylate cyclase demonstrates diversity within this new receptor family. *Cell*, 58(6), 1155-1162.
- Schulz-Knappe, P., Forssmann, K., Herbst, F., Hock, D., Pipkorn, R., & Forssmann, W. G. (1988). Isolation and structural analysis of "Urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klinische Wochenschrift*, 66(17), 752-759.
- Sindić, A., & Schlatter, E. (2006). Mechanisms of action of uroguanylin and guanylin and their role in salt handling. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 21(11), 3007-3012.
- Siragy, H. M., Lamb, N. E., Rose, C. E., Peach, M. J., & Carey, R. M. (1988). Angiotensin II modulates the intrarenal

effects of atrial natriuretic peptide. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 255(3), F545-F551.

- Stockand, J. D., & Sansom, S. C. (1997). Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 29(6), 971-981.
- Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., & Matsuo, H. (1988). A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 332(6159), 78-81.
- Tamura, N., Ogawa, Y., Chusho, H., Nakamura, K., Nakao, K., Suda, M., . . . Nakao, K. (2000). Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4239-4244.
- Tsuji, T., & Kunieda, T. (2005). A Loss-of-Function Mutation in Natriuretic Peptide Receptor 2 (Npr2) Gene Is Responsible for Disproportionate Dwarfism in *cn/cn* Mouse. *Journal of Biological Chemistry*, 280(14), 14288-14292.
- Umemura, M., Osawa, K., Tanaka, R., Hikichi, M., Nakakaji, R., Rafikul, I., & Ishikawa, Y. (2019). Prostaglandin E2 Receptor Ep4 Regulates Fibrotic Changes via Intracellular Calcium in Cardiac Fibroblast Cells. *Circulation*, 140 (Suppl. S1), A13193.
- Vesely, B., Eichelbaum, E. J., Alli, A. A., Sun, Y., Gower, W. R., & Vesely, D. L. (2006). Urodilatin and four cardiac hormones decrease human renal carcinoma cell numbers. *European Journal of Clinical Investigation*, 36(11), 810-819.

- Vesely, D. L. (2006). Which of the cardiac natriuretic peptides is most effective for the treatment of congestive heart failure, renal failure and cancer? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(3), 169-176.
- Vesely, D. L., Cornett, L. E., MacLeod, S. L., Nash, A. A., & Norris, J. S. (1990). Specific binding sites for prohormone atrial natriuretic peptides 1–30, 31–67 and 99–126. *Peptides*, 11(2), 193-197.
- Vesely, D. L., Douglass, M. A., Dietz, J. R., Gower, W. R., McCormick, M., Rodriguez-Paz, G., & Schocken, D. D. (1994). Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. *Circulation*, 90(3), 1129-1140.
- Vesely, D. L., Perez-Lambo, G. I., & Schocken, D. D. (2000). Vessel dilator, long acting natriuretic peptide, and kaliuretic peptide increase circulating prostaglandin E2. *Life Sciences*, 66(10), 905-913.
- Wada, A., Tsutamoto, T., Matsuda, Y., & Kinoshita, M. (1994). Cardiorenal and neurohumoral effects of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase-coupled receptors. *Circulation*, 89(5), 2232-2240.
- Wang, Q., Oka, T., Yamagami, K., Lee, J. K., Akazawa, H., Naito, A. T., . . . Komuro, I. (2017). An EP4 receptor agonist inhibits cardiac fibrosis through activation of PKA signaling in hypertrophied heart. *International Heart Journal*, 58(1), 107-114.
- Wang, Y., De Waard, M. C., Sterner-Kock, A., Stepan, H., Schultheiß, H., Duncker, D. J., & Walther, T. (2007).

Cardiomyocyte-restricted over-expression of C-type natriuretic peptide prevents cardiac hypertrophy induced by myocardial infarction in mice. *European Journal of Heart Failure*, 9(6-7), 548-557.

Wijeyaratne, C., & Moulton, P. J. A. (1993). The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(2), 343-346.

Xu, H., Fu, J., Miao, Y., Wang, C. J., Han, Q. F., Li, S., . . . Guan, Y. (2016). Prostaglandin E2 receptor EP3 regulates both adipogenesis and lipolysis in mouse white adipose tissue. *Journal of Molecular Cell Biology*, 8(6), 518-529.

Zeidel, M. L. (1995). Regulation of collecting duct Na⁺ reabsorption By ANP 31-67. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 22(2), 121-124.

Zhang, P. L., Mackenzie, H. S., Troy, J. L., & Brenner, B. M. (1994). Effects of an atrial natriuretic peptide receptor antagonist on glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Journal of the American Society of Nephrology*, 4(8), 1564-1570.

BİYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK ANALİZLER



YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-6642-26-3



9 786256 642263