

SIÇAN KARACİĞER FLAVİN MONOOKSİJENAZ (FMO) ENZİMİNİN AKTİVİTE VE PROTEİN EKSPRESYONUNUN ELAJİK ASİT TARAFINDAN DEĞİŞİMİ

Hasan Ufuk ÇELEBİOĞLU^a, Serdar KARAKURT^a, Alaattin ŞEN^b, Orhan ADALI^a

^aOrta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler, Ankara,

^bPamukkale Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Denizli,

TÜRKİYE

Flavin monooksijenazlar (FMO) FAD içeren endoplazmik retikuluma ve de çekirdek zarına yapışık bulunan ve ksenobiyotik metabolizmasında rol alan Faz I enzimleridir. FMO'lar NADPH'ı kofaktör olarak kullanarak çok çeşitli nükleofilik azot, sülfür, fosfor ve selenyum içeren tamoxifen, imipramin, metimazol gibi ilaçların ve diğer kimyasalların oksidasyonundan sorumludurlar. Elajik asit birçok bitki türünde, özellikle meyvelerde doğal olarak bulunan bir çeşit polifenoldür. Elajik asidin antimutajenik, antioksidan, antiinflamatuvar ve potansiyel antikarsinojenik aktivitelere sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada elajik asidin FMO aktivitesi ve protein ekspresyonu üzerine *in vivo* etkileri araştırıldı. Bunun için, erkek sıçanlara kilo başına günlük 10 mg DMSO'da çözülmüş elajik asit 9 gün boyunca periton içine enjekte edildi. Bunun yanı sıra bir grup sıçana da sadece DMSO çözeltisi enjekte edildi ve bunlar da kontrol olarak kullanıldı. Sıçan karaciğerlerinden mikrozomal fraksiyonlar elde edilip, metimazol substratı kullanılarak FMO aktivitesi ve "Western blot" tekniği kullanılarak da FMO3 protein ekspresyonu tayini yapıldı. Deneyler sonucunda, elajik asidin FMO aktivitesini %57 ve FMO3 protein ekspresyonunu da %40 artırdığı bulunmuştur. Bu sonuçlar göstermektedir ki bitkilerde bulunan ve diyetle birlikte alınan elajik asit, ilaçları ve diğer ksenobiyotikleri metabolize eden FMO enzimini modüle ederek bu çeşit moleküllerin detoksifikasyonunu artırabilir.

Anahtar kelimeler: Flavin monooksijenaz (FMO), elajik asit, enzim aktivitesi, protein ekspresyonu, sıçan karaciğeri, ksenobiyotik metabolizması

ALTERATION OF RAT LIVER FLAVIN-CONTAINING MONOOXYGENASE (FMO) ACTIVITY AND PROTEIN EXPRESSION BY ELLAGIC ACID

Hasan Ufuk ÇELEBİOĞLU^a, Serdar KARAKURT^a, Alaattin ŞEN^b, Orhan ADALI^a

^aMiddle East Technical University, Department of Biological Sciences, Ankara,

^bPamukkale University, Department of Biology, Denizli,

TURKEY

Flavin-containing monooxygenases (FMOs) are flavoproteins which contain FAD molecule. They are phase I xenobiotic-metabolizing enzymes bound to smooth endoplasmic reticulum and nuclear envelope. FMOs are responsible for oxidation of wide-range of nucleophilic nitrogen, sulfur, phosphorus, and selenium heteroatom-containing drugs such as tamoxifen, imipramine, methimazole and other chemicals by using NADPH as cofactor. Ellagic acid is a polyphenolic compound that exists naturally in the plant species, and considered as anti-mutagenic, antioxidant, anti-inflammatory, and potent anti-carcinogenic agent in mammalian cells.

The aim of the present study was to determine the *in vivo* effect of ellagic acid on FMO activity and FMO3 protein expression in rat liver. 10 mg of ellagic acid in DMSO/kg body weight was injected intraperitoneally to Wistar albino rats for nine consecutive days. On the other hand, a group of rats was injected only with DMSO solution and used as control. Following the decapitation of the animals, the livers were removed and microsomal fractions were prepared by differential centrifugation. FMO activities by using methimazole as substrate and FMO3 protein expressions by Western blot were determined. The results showed that ellagic acid significantly increased the mean FMO activity, 57%, and mean FMO3 protein expression, 40% with respect to control group. In conclusion, FMO dependent metabolism of drugs and other xenobiotics may be altered due to the changes in activity and protein expressions of FMO enzyme by the ellagic acid found in the diet.

Key words: Flavin-containing monooxygenase (FMO), ellagic acid, enzyme activity, protein expression, rat liver, xenobiotic metabolism