



ODÜ Tıp Dergisi / *ODU Journal of Medicine*
<http://otd.odu.edu.tr>

Derleme

Review

Odu J Med
(2015) 2: e41-e47

Nöroendokrin Bir Peptid: Apelin
A Neuroendocrine Peptide: Apelin

Arzu ŞAHİN¹, Sinan SARAL²

¹ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Ordu

² Artvin Çoruh Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik
Bölümü, Artvin

Yazının geliş tarihi / Received: 7 Nisan 2014 / April 7, 2014
Düzeltilme / Revised: 2 Haziran 2014 / June 2, 2014
Kabul tarihi / Accepted: 23 Temmuz 2014 / July 23, 2014

Özet

Vücudun enerji deposu olarak kabul edilen yağ doku ürettiği; leptin, resistin, adiponektin gibi çok sayıda adipokin aracılığıyla organizmanın enerji dengesi ve vücut ağırlığının kontrolünde etkin rol oynar. Son dönemde adipokin ailesine katılan peptidlerden birisi de apelin'dir. Apelinin başta kardiyovasküler fonksiyonlar olmak üzere sıvı metabolizması, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aracılığı ile strese yanıt, hipotalamik nöronal çekirdekler aracılığıyla besin alımının düzenlenmesi, enerji metabolizması ve immun fonksiyonlar gibi çok sayıda sürecin düzenlenmesinde görev aldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, apelinin sistematik rolü hakkında bilinenler sınırlı düzeydedir. Bu derlemenin amacı; literatürler ışığında apelinin sisteminin hem fizyolojik hem de fizyopatolojik önemini vurgulanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Apelin, APJ, Adipokin, Yağ doku

Abstract

Adipose tissue, which is acknowledged as the energy source of the body, plays an effective role in the energy balance of the organism and control of body weight, by means of several adipokines such as leptin, resistin, adiponectin. One of the peptides that has recently joined to the family of adipokines is apelin. It has been determined that it functions in regulation of several processes such as cardiovascular functions, as well as fluid metabolism, reaction to stress via hypothalamo-hypophyseal-adrenal axis, regulating nutritional intake by virtue of hypothalamic neuronal nuclei, energy metabolism and immune functions. Nonetheless, what we know about the systemic role of apelin is limited. The aim of this review to emphasize the importance of apelinergic system both physiologically and physiopathologically under the light of the relevant literatures.

Keywords: Apelin, APJ, Adipokine, Adipose tissue

Organizmanın en büyük enerji kaynağı olarak bilinen yağ doku bağ dokunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşur. Adipoz doku, sadece yağ depolayan adipositlerin oluşturduğu bir depo olmayıp aynı zamanda salgıladığı hormonlar ile çok sayıda fizyolojik süreci etkiler (1, 2).

Adipositler ve adiposit arası bağ doku hücrelerinden salgılanan adipokinlerin birçok önemli etkileri vardır (3). Yağ dokunun endokrin fonksiyonlarına aracılık ettiği düşünülen yeni bir adipokin ise apelin'dir. Tatemoto ve ark. tarafından 1998 yılında sığır mide ekstraktlarından izole edilen apelin, 2005 yılında yağ dokudan da izole edilmiş ve adipokin ailesinin yeni bir üyesi olarak kabul edilmiştir (4). Deneysel apelin çalışmaları başlangıçta kardiyovasküler sistem üzerine yoğunlaşmış ise de daha sonra yapılan çalışmalarda apelinin; gıda alımının düzenlenmesinde (5), sıvı metabolizmasının regülasyonunda (6), deneysel ağrı modellerinde (7), kemik metabolizmasında (8) ve insan adipositlerinde oluşan oksidatif stresin önlenmesi (9) gibi çok sayıda süreçte rol oynadığı rapor edilmiştir. Ayrıca, apelinin insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ile simian immun yetmezlik virüsü (SIV) için koreseptör olarak etki gösterdiği de bildirilmiştir (10,11).

APJ Reseptörü

O'Dowd ve ark. tarafından 1993 yılında keşfedilen APJ reseptörü, 380 amino aside sahip, G proteinine bağlı ve yedi tane transmembran alanı (domain) bulunan bir reseptördür. Yapısal olarak yaklaşık % 54 oranında anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptörüne benzeyen APJ, 11. kromozom üzerinde q12 bandında yer alan bir moleküldür (12). APJ, insanlarda ve kemirgenlerde farklı amino asit dizilimlerine sahip olmasına karşın, insanlarda bulunan APJ' nin amino asit sekans benzerliği sıçan ve

fareler ile karşılaştırıldığında % 92 oranında paralellik gösterdiği saptanmıştır (13).

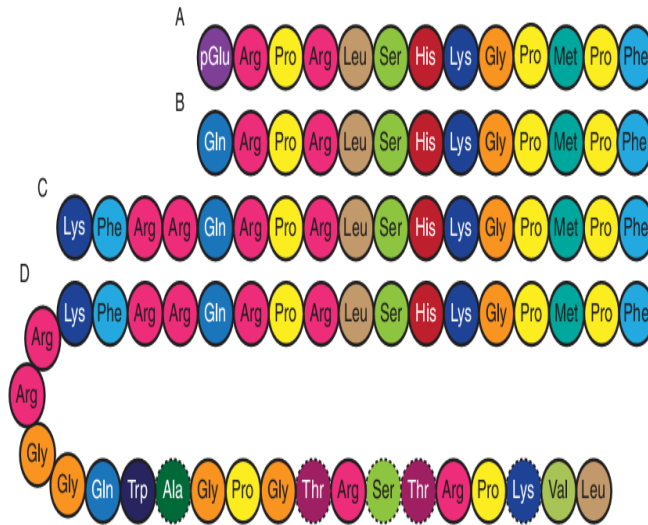
Diğer yandan, APJ reseptörünün, AT1 reseptörü ile sadece transmembran amino asit dizilimlerinin birçoğunu paylaştıklarından dolayı değil, aynı zamanda benzer bir doku ekspresyonu gösterdikleri için homolog oldukları düşünülmüştür (12, 14). Ancak, bu benzerliklerine rağmen, ne anjiyotensin II APJ reseptörüne, ne de apelin AT1 reseptörüne bağlanır. APJ, apelin'in bağlandığı tek reseptör tipi olarak bilinmektedir. Apelin/APJ bağı reversibil/iki taraflı, doyurulabilir ve tek bağlanma bölgesine özel yapıdadır (14,15, 16).

APJ, 1998 yılında apelinin keşfine kadar bir "orfan" (endojen ligandı bilinmeyen) reseptör olarak kalmıştır. Başlangıçta insanlarda keşfedilen APJ reseptörünün diğer birçok canlı türünde de (sıçan, fare, rhesus maymunları, kurbağa, sığır) varlığı tespit edilmiştir. Doku dağılımına bakıldığında APJ mRNA'sı akciğer, kalp, adipoz doku, ince bağırsak, kolon mukozası, ovaryum, tiroid bezi, ve hipotalamusta tespit edilmiştir (4,17).

Apelin

Apelin, APJ reseptörünün endojen ligandı olarak keşfedilmiştir. Apelin, 77 amino asitlik prekürsörü olan preproapelin'den (Şekil 1.) enzimatik reaksiyonla ayrışarak, apelin-12, apelin-13, pyroglutamil apelin-13 [Pyr(1)- apelin-13], apelin-17 ve apelin-36 gibi çeşitli izoformlara dönüşür (4,18).

Ancak, dokulara göre apelin izoform düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir. Örneğin, apelin-36 akciğer, testis ve uterus içerisinde yaygın olarak bulunurken, (Pyr¹)apelin-13 ise meme bezlerinde daha belirgin bir lokalizasyon gösterir (19).



Şekil 1. Erişkin sıçanlarda apelin izoformlarının aminoasit dizilimleri. Amino asit dizisi (A) (Pyr1) apelin-13, (B) apelin-13, (C) apelin-17 ve (D) apelin-36. Siyah daire içerisinde alınan diziler, insan, sığır, sıçan ve fare için özdeş olanları göstermektedir (18).

Benzer şekilde, apelin-17 sıçan hipotalamus ve plazmasında düşük düzeyde yer alırken aynı izoformun insan kalp dokusunda daha fazla yer aldığı rapor edilmiştir (18). Apelinin plazma yarılanma süresinin yaklaşık 8 dk olduğu ve insanlarda plazma apelin seviyesinin 208- 466 pg/mL aralığında değiştiği bildirilmiştir (20).

Apelinin Doku Dağılımı

Apelin'in dokulardaki dağılımı ve preproteininin mRNA ekspresyonu sıçanlarda ve farelerde ayrıntılı şekilde incelenmiştir. İnsanlarda, preproapelinin mRNA'sı ilk olarak santral sinir sisteminin (SSS); hipokampus, talamus, hipotalamus, frontal korteks ve spinal kord gibi çeşitli bölgelerinde bulunmuştur (21,22).

Daha sonra, SSS'nin diğer bölgeleri (korpus kallosum amigdala, substansiya nigra ve hipofiz) ile böbrek, adipoz dokuda, kalp, akciğer, meme bezleri ve plasenta gibi çeşitli doku ve organlarda saptanmıştır (22). Biyolojik olarak aktif olan apelin gastrik mukozanın epitel hücrelerinde, miyokard ve endokard içerisinde, büyük ve küçük damarların endotelinde de tespit edilmiştir (23, 24).

Apelinin Etkileri

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Çeşitli çalışmalarda apelin ile kardiyovasküler sistemin düzenlenmesi arasında bağlantı kurulmuş, apelinin hayvanlarda kalp hızı ve kalp kasılmasını uyardığı gösterilmiştir (25, 26).

Ancak, intraserebroventriküler (isv) ve intravenöz (iv) yoldan apelin uygulamasını takiben kan basıncında değişken sonuçlar gözlenmiştir. İntravenöz yoldan uygulanan apelin-12 ve apelin-13'ün hem anestezi altındaki hem de bilinçli sıçanlarda arterlerde vazodilatasyona neden olduğu ve bu etkisini nitrik oksit (NO) bağımlı bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştirdiği bildirilmiştir (27-30).

Fakat; Kagiya ve ark. sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; apelin-13'ün isv enjeksiyonunu takiben ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp hızında artışların görüldüğünü ancak, iv enjeksiyonların etkisinin ise çok zayıf olduğunu gözlemlemişlerdir (31).

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda; apelinin yoksun olan farelerde kan basıncı ve kalp hızında anlamlı düzeyde değişiklik olmadığı ve portal hipertansiyon bulunan sıçanlarda APJ blokajının kan basıncı ve kalp hızı üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı ileri sürülmüştür (32, 33). Benzer bir şekilde Japp ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; apelin-36 ve apelin-13'ün insan brakiyal arterlerinde NO'ye bağlı arteriyel vazodilatasyona neden olduğu fakat venöz tonus, kalp atım hızı veya sistemik kan basıncında belirgin bir etki yaratmadığı gösterilmiştir (30).

Yapılan bazı çalışmalarda plazma apelin düzeylerinin kronik kalp yetmezliği olan hastalarda ve iskemik kalp hastalığından sonra sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda düşük olduğu tespit edilmiştir (34, 35).

Ayrıca, sol ventrikül revers yeniden modelleme ile birlikte kardiyak resen-kronizasyon tedavisinden 9 ay sonra plazma apelin düzeyi artmış, N terminal pro B- tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeyleri azalmış ve ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme saptanmıştır, bu sonuçlar apelinin kardiyak fonksiyon bozukluğuna karşı koruyucu bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir (36). Apelinin yoksun farelerde; yaşlanmayla birlikte aşırı kardiyak yüklenme ve kardiyak fonksiyon bozukluklarının ortaya çıktığı görülmüştür. Bu durum; kan basıncı inatçı şekilde yüksek seyrederken, apelinin kardiyak fonksiyonları korumaya yardımcı olabileceğine işaret etmektedir (37). Yine başka bir çalışmada sıçanlarda isopretenole bağlı kardiyak hasarı düzelttiği için apelinin, kalp yetmezliğine karşı koruyucu bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (38).

Bu sonuçlar; apelinin, kalp yetmezliği olan hastalarda yeni bir potansiyel tedavi edici ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (39- 41).

Gıda ve Su Alımı Üzerine Etkileri

Sıçan hipotalamusunda sirkadiyen ritim, sıvı metabolizması ve beslenme davranışının kontrolünü sağlayan paraventriküler nükleus (PVN), arkuat nükleus (ARN), supraoptik nükleus (SON) ve önhipofiz gibi beyin bölgelerinde apelin immunreaktif hücre gövdelerinin varlığı tespit edilmiştir (42,43). Literatürlerde yer alan bazı çalışmalarda, apelinin santral ve periferik uygulamalarının besin alımını arttırdığı (44), değiştirmedikleri (45) ve azalttığı (5) yönünde bildirimler bulunmaktadır.

Sunter ve ark. Hem aç bırakılan hem de ad-libitum beslenme uygulanan sıçanlara akut iv veya isv apelin-13 enjeksiyonunun besin alımını baskıladığını rapor etmişlerdir. Besin alımındaki azalmanın ad-libitum beslenme uygulanan sıçanlarda uygulamadan 4 saat sonra başladığı, aç bırakılan sıçanlarda ise bu etkinin 24 saat sonra anlamlılık düzeyine çıktığı gösterilmiştir (5). Benzer şekilde, yüksek yağ diyeti ile obezite oluşturulan sıçanlarda santral apelin-13 enjeksiyonlarının besin alımını azalttığı bildirilmiştir (46). Apelinin aydınlık ve karanlık periyottaki yeme davranışı üzerine etkilerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada karanlık faza geçişte isv apelin-12 enjekte edilen sıçanlarda besin alımı azalırken, ışık fazında yapılan düşük dozdaki uygulamaların gıda alımı üzerinde değişiklik meydana getirmedikleri gözlenmiştir (45). Bu sonuçlardan farklı olarak, Valle ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik isv apelin-13 enjekte edilen farelerde vücut ağırlığı ve gıda alımının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (44). Bu çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlar yazarlar tarafından, deneylerde kullanılan apelinin moleküler tipi, deney

hayvanı türü, uygulama zamanı, uygulama şekli ve dozundan kaynaklı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Araştırmacılar tarafından öne sürülen bazı etkenlerin farklı ve çelişkili sonuçların ortaya çıkışına zemin hazırlayabileceği öngörülebilir (5, 44, 45). Çünkü literatür örnekleri incelendiğinde özellikle akut ya da kronik uygulamalar ile santral veya periferik uygulamaların birbirinden farklı sonuçlar ortaya koyması dikkat çekicidir. Bu nedenle apelinin gıda alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesine yönelik etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için ilave çalışmalar yapılması önem arz etmektedir.

Apelinerjik sistemin sıvı metabolizmasının düzenlendiği ön hipofiz, hipotalamik PVN ve SON gibi spesifik beyin bölgelerinde dağılım gösterdiği bilinmektedir (47,48). Apelinin sıvı homeostazisinin düzenlenmesinde rol oynayabileceğine yönelik kanıtlar var olmakla birlikte bu konuda bilinenler sınırlıdır. Deneysel olarak, farmakolojik dozlarda santral ve periferik apelin uygulamalarının sıvı alımını arttırdığı, değiştirmede ve azalttığına yönelik değişken sonuçlar ortaya konulmuştur (6,29,48,49).

Apelinin, hipotalamusta, vazopresin salgılayan hormonların elektriksel aktivitesini inhibe ederek sıvı dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunduğu saptanmıştır (50). Bazı çalışmalarda; apelinin santral ve periferik enjeksiyonlarının susuz bırakılmış farelerde su alımını arttırdığı bildirilirken (6,14), aksine diğer bir çalışmada; apelin-13'ün 24 saat susuz bırakılmış sıçanlarda su alımı üzerine inhibe edici bir etkisinin olduğu bildirilmiştir (42). Mitra ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda; farmakolojik dozlarda apelin-13'ün, santral ve periferik yoldan uygulanmasının su alımı üzerinde herhangi bir güvenilir etki oluşturmadığını belirtmişlerdir (29).

İnsülin ve Obezite Üzerine Etkileri

Yapılan literatür taramasında apelinin diyabet ve obeziteyle ilişkisini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır.

Boucher ve ark. yaptıkları çalışmalarında; insanlarda ve farelerde adipositlerden apelinin salgılandığını tespit etmişler ve dört farklı obez fare modelinin karşılaştırılması sonucunda; sadece hiperinsülinemi olan modellerde apelin düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışma, insüline bağımlı farelerde düşük insülin düzeylerinin adipositlerden apelin salgılanmasındaki azalma ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada insülin gibi, apelin ekspresyonunun da açlık ile güçlü bir şekilde inhibe edildiği ancak; besin alımını takiben apelin düzeyinin hızla normale döndüğü ortaya konulmuştur (51).

Castan -Laurell ve ark., obez hastalarda diyetle bağlı kilo kaybı gerçekleşikten 3 ay sonra yapılan değerlendirmede adipoz dokuda hem apelin hem de APJ mRNA ile plazma apelin düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir (52). Ayrıca yapılan diğer bir çalışmada; apelin-36'nın farelerde

glikozun stimüle ettiği insülin sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (53). Cavallo ve ark., diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında; tip 2 diyabet hastalarında apelin düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek düzeyde olduğunu ancak; tip 1 diyabet hastaları ile kontrol grubu arasında ise apelin düzeyleri bakımından önemli bir farklılığın bulunmadığını belirtmişlerdir (54).

Apelinin insülin direnci, hemoglobin-A1c seviyesi ile negatif insülin duyarlılığı ile pozitif bir korelasyon ilişkisi gösterdiği tespit edilmiştir ve apelinin kaslarda glikoz kullanımını artırarak kan şekeri düşürdüğü de ileri sürülmüştür (51).

Bu özelliklerinden dolayı apelinin; insülin direncinin kontrol edilmesinde terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

İmmün Sistem Üzerine Etkileri

APJ reseptörünün, SSS, HIV ve SIV için ko-reseptör olarak etki gösteren çok sayıdaki G proteine bağlı reseptörlerden (GPCRs) birisi olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (10).

Ayrıca insan beyninde, özellikle nöronlarda ve CD4 reseptörünü taşıyan hücrelerde APJ mRNA ekspresyonu, virüsün bu hücrelere girişinde bir ko-reseptör olarak APJ'nin rolünü vurgular (55). Bazı çalışmalarda; apelinin hücrelerin HIV ile enfekte olmasını önlediği bildirilmiştir (11). Bu koruyucu etkinin gücü ile apelin yapısındaki aminoasitlerin sayısı arasında ters bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (11,56).

Apelinin immünsistem ile ilişkisinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha fazla deneysel çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Ağrı Duyusu Üzerine Etkileri

Santral düzeyde ağrının kontrolünü sağlayan hipotalamus, amigdala ve dorsal rafe çekirdeği gibi beyin bölgelerinde APJ reseptör mRNA'sının varlığı gösterilmiştir. Lv ve ark. farelerde asetik asit ile indüklenen iç organ ağrı modellerinde apelin-13'ün farklı dozlarda isv enjeksiyonlarının antinosiseptif etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu etki apelin-13 tarafından morfinin analjezik etkisinin güçlendirilmesinin bir sonucu olduğu şeklinde yorumlanmıştır (7). Bu sonucu destekler nitelikte farklı bir çalışmada ise morfin bağımlı farelerin lateral hipotalamus'unda apelin transkripsiyon düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (57). Benzer şekilde, supraspinal düzeyde ağrı modülasyonuna apelin-13'ün etkisini inceleyen deneysel bir çalışmada, apelin-13'ün farelerde doz ve zamana bağlı antinosiseptif etkisinin varlığı gösterilmekle birlikte, apelin-13'ün antinosiseptif etkinliğinin endojen opioid sistemin aktivasyonu aracılığıyla ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ortaya çıkan antinosiseptif etki APJ reseptör antagonisti

apelin-13 tarafından antagonize edilmiştir (58). Bu sonuçlar, apelinin APJ ve opioid sistem aracılı analjezik etki ile ağrının kontrolünde yeni farmakolojik yaklaşımlara ışık tutabileceğini düşündürmüştür.

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Sıçan akciğerlerinde apelin ve APJ'nin tespit edilmesi; apelinin solunum sistemi üzerine önemli etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (17,19).

Ayrıca apelinin, pulmoner vasküler homeostazın düzenlenmesinde önemli etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (59).

Yapılan çalışmalarda apelinin solunum sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili bilginin kısıtlı olduğu ve daha fazla çalışmanın yapılmasına gereksinim duyulduğu vurgulanmıştır.

Diğer Etkileri

Kemik dokunun olgunlaşmamış öncül hücreleri olan osteoblastlarda apelin ve APJ reseptör mRNA'sı tespit edilmiştir. Apelin farelerin osteoblastik hücre dizilerinde bir yandan hücre proliferasyonunu uyarırken diğer yandan apoptosis oluşumunu baskılar (8). Bununla birlikte, yapılan diğer bir çalışmada eklem sıvılarında apelin peptidi tespit edilmekle birlikte osteoartritli hastaların plazma apelin düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, apelinin osteoartritisin fizyopatolojisinde potansiyel bir role sahip olabileceği hipotezini güçlendirmektedir (60). Strese karşı oluşan nöroendokrin yanıtın anahtar bölgeleri olan PVN ve ön hipofizde APJ mRNA'sının varlığı gösterilmiştir. Bu lokalizasyon strese karşı hipotalamus hipofiz adrenal aksının oluşturduğu yanıtta apelin/APJ sisteminin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Taheri ve ark. in vitro bir çalışmada sıçan hipotalamik ekstratlarından apelin-13 uygulamasını takiben kortikotropin salgılatıcı hormon ve vazopressin salınımının uyarıldığını tespit etmişlerdir (6). Bu hormonlarda meydana gelen artış strese karşı oluşan endokrin yanıt ile paralellik göstermektedir. Diğer yandan, apelinin sistemin ovaryum ve testis dokusundaki lokalizasyonu, Apelin ve APJ'nin üreme fizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (61).

Sonuç

Vücudun enerji deposu olarak kabul edilen yağ doku, ürettiği çok sayıda adipokin aracılığıyla organizmanın fonksiyonlarına önemli katkılar sağlamaktadır. Yağ dokunun üretmiş olduğu adipokinlerden biri olan apelin hormonunun; başta kardiyovasküler fonksiyonlar olmak üzere sıvı metabolizması, strese yanıt, besin alımının düzenlenmesi, enerji metabolizması ve immun fonksiyonlar gibi çok sayıda sürecin düzenlenmesinde etkin olarak rol aldığı belirlenmiştir. Fakat apelinin birçok

etkisini gösterirken izlemiş olduğu mekanizmalar tam olarak açık değildir. Fizyolojik mekanizmaların aydınlatılması ve çelişkili sonuçların netleştirilmesine yönelik daha fazla çalışmanın yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Cesur G, Gökyiğit A. Yağ Dokunun İşlevsel Sırları. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 13(2): 47-53.
2. Gimble, J.M. "Adipose tissue-derived therapeutics", Expert Opin Biol Ther 2003; 3: 705- 13.
3. Lau DCW, Dhillon B, Yan HY, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Physiol-Heart C 2005; 288(5): 2031- 41.
4. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251(2): 471- 6.
5. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003; 353:1- 4.
6. Taheri S, Murphy K, Cohen M, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291:1208- 12.
7. Lv SY, Qin YJ, Wang NB, et al. Supraspinal antinociceptive effect of apelin-13 in a mouse visceral pain model. *Peptides* 2012; 37: 165-70.
8. Tang SY, Xie H, Yuan LQ, et al. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of Mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides* 2007;28: 708- 18.
9. Than A, Zhang X, Leow MK, et al. Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes. *J Biol Chem* 2014; 289(6): 3763- 74.
10. Choe H. Chemokine receptors in HIV-1 and SIV infection. *Arch Pharm Res* 1998; 21: 634- 9.
11. Zou MX, Liu HY, Haraguchi Y, et al. Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV). *FEBS Lett* 2000, 473: 15- 18.
12. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136: 355 - 60.
13. George R. Pope, Emma M, AM O'Carroll, et.al. Central and peripheral apelin receptor distribution in the Mouse: Species differences with rat. *Peptides* 2012; 33(1): 139- 48.
14. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of Apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34- 41.
15. Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, et al. Gprotein-coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, Apelin and ghrelin) receptors. *Clin Sci* 2002; 103: 171- 5.
16. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, et al. (Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255- 60.
17. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of

- mRNA and interaction with the endogenous ligand Apelin. *J Biol Chem* 2000; 275: 21061- 67.
18. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, et al. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol* 2013; 219 (1): 13- 35.
 19. Kawamata Y, Fukusumi S, Hosoya M, et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biophys Acta* 2001; 1538(2-3): 162- 71.
 20. Mesmin C, Dubois M, Becher F, et al. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the absolute quantification of the expected circulating apelin peptides in human plazma. *Rapid Commun Mass Sp* 2010; 19: 2875- 84.
 21. O'Dowd BF, Nguyen T, Marchese A, et al. Discovery of three novel G-protein-coupled receptor genes. *Genomics* 1998; 47: 310- 13.
 22. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand Apelin. *J Neurochem* 2003; 84: 1162- 72.
 23. Wang G, Anini Y, Wei W, et al. Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointes-1276 tinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and secretion of cholecystokinin secretion. *Endocrinol* 2004; 145: 1342- 48.
 24. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide Apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept* 2004; 118: 119- 25.
 25. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 434- 40.
 26. Berry MF, Pirolli J, Jayasankar V, et al. Apelin has in vivo inotropic effect on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110: 187- 93.
 27. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide Apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87- 92.
 28. Cheng X, Cheng XS, and Pang CC. Venous dilator effect of Apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 470: 171- 5.
 29. Mitra A, Katovich MJ, Mecca A, et al. Effects of central and peripheral injections of Apelin on fluid intake and cardiovascular parameters in rats. *Physiol & Behav* 2006; 89: 221- 5.
 30. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, et al. Vascular effects of Apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol* 2008; 9: 908- 13.
 31. Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, et al. Central and peripheral cardiovascular actions of Apelin in conscious rats. *Regul Pept* 2005; 125: 55- 59.
 32. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *Chem* 2004; 279: 26274- 79.
 33. Tian C, Garcia-Pras E, Mejias M, et al. Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension. *J Hepatol* 2008; 50: 296- 305.
 34. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, et al. Plasma concentrations of the novel peptide Apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 355- 60.
 35. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, et al. Circulating and cardiac levels of Apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 480- 85.
 36. Francia P, Salvati A, Balla C, et al. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope Apelin. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 306- 9
 37. Kuba K, Zhang LI, Arab S, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res* 2007; 101: 32- 42.
 38. Jia YX, Pan CS, Zhang J, et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *Regul Pept* 2006; 133:147- 54.
 39. Japp AG, Cruden NL, Barnes G. Acute cardiovascular effects of Apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2010; 21: 1818- 27.
 40. Koguchi W, Kobayashi N, Takeshima H, et al. Cardioprotective effect of Apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure. *Circ J* 2012; 76: 137- 44.
 41. Rastaldo R, Cappello S, Folino A, et al. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: 2308- 15.
 42. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of Neurochemistry* 2001; 77(4): 1085- 96.
 43. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, et al. Central nervous system control and food intake. *Nature* 2000; 404: 661- 71.
 44. Valle A, Hoggard N, Adams AC, et al. Chronic centraladministration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotoractivity and body temperature in C57BL/6 mice. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 79- 84.
 45. O'Shea M, Hansen MJ, Tatemoto K, et al. Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat. *Nutr Neurosci* 2003; 6: 163- 7.
 46. Clarke KJ, Whitaker KW, Reyes TM. Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet. *J Neuroendocrinol* 2009; 21: 83- 9.
 47. Roberts EM, Newson MJ, Pope GR, et al. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *J Endocrinol* 2009; 202: 453- 62.
 48. Brailoiu GC, Dun S, Yang J, et al. Apelin immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett* 2002; 327: 193- 7.
 49. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198- 11.
 50. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 10464- 69.
 51. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinol* 2005; 146: 1764- 71.
 52. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obeze women on plasma Apelin and adipose tissue expression of Apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 905- 10.
 53. Sorhede Winzell M, Magnusson C, and Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, Apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131: 12- 17.
 54. Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum Apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *Plos One* 2012; 7: 51236- 38.
 55. Edinger AL, Hoffman TL, Sharron M, et al. An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 1998; 72: 7934- 40.
 56. Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* 2000; 74: 11972- 76.

57. Befort K, Filliol D, Darceq E, et al. Gene expression is altered in the lateral hypothalamus upon activation of the mu opioid receptor. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:175- 84.
58. Xu N, Wang H, Fan L, Chen Q. Supraspinal administration of apelin-13 induces antinociception via the opioid receptor in mice. *Peptides* 2009; 30: 1153-57.
59. Kim J. Apelin-APJ Signaling: a Potential Therapeutic Target for Pulmonary Arterial Hypertension. *Mol Cell* 2014 ; 37(3):196- 1.
60. Hu PF, Tang JL, Chen WP, et al. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients. *Int Orthop* 2011; 35(9):1421- 26.
61. Sandal S., Tekin S. Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; (1):55-62.