

Son Yıllarda Belirlenen Bazı Endojen Peptidler ve Fizyolojik Etkileri-I

Banu Atalay * Ercan Keskin**

* Batman Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Batman-TÜRKİYE

** Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya-TÜRKİYE

Özet

Teknolojide sürekli meydana gelen ilerlemeler, bilimsel alanda yapılan çalışmaların çeşitliliğini artırdığı gibi; bilinen veya bilinmeyen bir çok maddenin tanımı, yapısı, fizyolojik fonksiyonları ve kaynaklarına dair yeni açıklamalar ve bilgiler katmaya da devam etmektedir. Bu gelişmeler ve araştırmaların ortaya koyduğu yeni bir çok biyolojik ajanın daha iyi anlaşılabilmesi, kullanım alanlarının açıklığa kavuşması, bu maddelerin özellikleri bir arada, detaylı ve anlaşılır biçimde araştırıcı kitlelerine bir bütün halinde sunulmasıyla mümkün olabilir. Bu nedenle son yıllarda bulunan peptid yapısındaki çeşitli maddelerin farklı kaynaklardan güncel bilgilerle derlenip, literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Endojen madde, Fizyolojik etki, Peptidler

Endogenous Peptides Which Have Been Recently Determined and Theirs Physiologic Effects-I

Abstract

The continuous technological improvements increase sortness of the studies in the scientific field. Besides these improvements keep on to add new explanation and knowledge about to definitions, structures, physiological functions and sources of known and unknown many substances. The better understanding and clarifying of their use fields of new many biological agents which result from these developments and researches are achieved by presenting of these agents together as detailed and comprehensible to researchers. Therefore in this review, it is aimed to review new peptides determined recent years from many articles and in this way to contribute to current literatures.

Key words: Endogen substance, Physiologic effect, Peptides

Giriş

Teknoloji ve bilimdeki ilerlemelere paralel olarak insan ve hayvan vücudundaki bilinen proteinlerin sayısı ve işlevlerine yönelik bilgi her geçen gün artmaktadır. Yeni belirlenen proteinlerin, vücudun işleyişine dair mekanizmaların daha iyi anlaşılması, şu ana kadar çözülmemiş metabolik yolların açıklığa kavuşturulması, hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanımı gibi durumlar konunun cazipliğini artırmaktadır. Belli bir protein sınıfına ait olmamakla birlikte yaklaşık son 20 yıldır belirlenen, peptid yapısındaki bazı endojen maddelerin etkilerine yönelik hazırladığımız derlememizin bu ilk bölümünde onbeş tane peptidin kimyasal özellikleri, fizyolojik etkileri ve farklı amaçlarla kullanımlarına dair özet tarzında bilgi sunulmaktadır.

1. NÖROPİLİN

1987 yılında Shin Takagi, Hajime Fujisawa ve çalışma arkadaşları *Xenopus laevis*'in (bir kurbağa çeşidi) optik taktumundan yeni bir membran proteini izole etmişler ve bu yeni proteini "Nöropilin (NRP)" olarak isimlendirmişlerdir (1). On yıl sonra NRP'in, nöronal ve vasküler sistemlerin gelişmesi yönünde rolü olduğu kanıtlanmıştır (2). NRP, yaklaşık 140 kDa'luk kısa sitoplazmik bir bölge ve ekstrasellüler bir parçaya sahip üç farklı yapısal bölge içeren membran bir proteindir. 1997 yılında iki ayrı çalışma grubu, normal nöronal gelişme için hayati öneme sahip olan *Sema3A*'nın reseptörü olarak NRP-1'i izole etmişlerdir. Aynı zamanda NRP-2'yi de tanımlamışlardır (2, 3). 1998'de NRP-1'in, güçlü bir anjiyojenik faktör olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)'ün yeni bir reseptörü olduğu açıklanmıştır (4).

Kapiller ve kan damarı endotel hücrelerinde ve kan damarlarını çevreleyen mezankimal hücrelerde NRP-1 bulunmaktadır. Doğumdan sonra nöronal dokularda NRP-1 ekspresyonu azalmaktadır. Fakat çoğu yetişkin dokusunda, özellikle de plasenta ve kalpte NRP-1 ekspresyonu devam etmektedir (5). NRP-1 ekspresyonu endotelial hücrelerde Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) ve VEGF tarafından, insan gastrik ve pankreatik kanser hücrelerinde ise epidermal growth faktör tarafından düzenlenmektedir. Nöropilin nöronal rehberlik, kardiyovasküler gelişme, anjiogenez ve tümör ilerlemesinde önemli roller oynamaktadır (6).

2. BRAİN NATRIÜRETİK PEPTİD

Brain natriüretik peptid (BNP) ilk olarak domuz beyninden izole edilmesine rağmen, başlıca üretim bölgesi kalbin sol ventrikülüdür (7).

32 aminoasitlik bir peptid hormon olan BNP; natriürezis, diürezis, hipotansiyon ve düz kas gevşemesini sağlar. Kan basıncı, glomeruler filtrasyon oranı ya da renal kan akımını değiştirmeksizin, idrar akış hızı ve sodyum ekskresyonunu artırmaktadır (8). BNP, Anjiyotensin II aracılı aldosteron salınımı ve renin sekresyonunu ise azaltmaktadır. Aynı zamanda vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) oluşumunda da etkilidir. Kalpte BNP sentezi için en önemli uyarıcı, kalp duvarı geriliminin artması iken, atriyal daralma ve kardiyak hasar, peptidin sentezini hızla azaltmaktadır (9). Yapılan bir çalışmada, BNP'nin miyokardiyal fibroz ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu önlediği ve damar endotel hücrelerinde doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 ekspresyonunu baskıladı; bu yüzden de konjestif durumlarda trombozu önleme konusunda yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (8).

3. ENDOTELİN

Endotelin (ET), Yanagisawa ve ark (1988) tarafından domuz aortik endotel hücrelerinden izole edilen, 21 aminoasitten oluşmuş endotel kökenli bir kasılma faktörüdür (10). Çok geçmeden o ana kadar keşfedilmiş en güçlü ve uzun süre etkili endojen vazokonstriktif madde olarak tanımlanmıştır (11). Anjiyotensinden en az 10 kat daha fazla kuvvetli vazokonstriktif özelliklere sahiptir. Endotelin-1 (ET-1) olarak isimlendirilen bu peptid, daha sonra bulunan ET-2 ve ET-3 ile birlikte, endotelin izopeptid ailesine katılmıştır (12). ET sisteminin sinir, solunum, üriner, kardiyovasküler, gastrointestinal ve endokrin sistemle ilgili çok sayıda fizyolojik fonksiyonlarda yer aldığı belirlenmiştir. Ayrıca karsinogenez, bronkokonstriksiyon, fibrozis, kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gibi çoğu

hastalıkta prosese dahil edildiği görülmüştür. ET-1, başlıca damar endotelinde üretilmekle birlikte, vasküler düz kas hücreleri, mukozal epitel hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, kardiyomiyositler, nöronlar, trakeyal epitel, renal medulla, hepatoid sinozoidler ve Kupffer hücreleri gibi diğer hücrelerde de bulunmaktadır. ET-2 bağırsakta ve ET-3 ise akciğer, merkezi sinir sistemi (MSS) ve bağırsaklarda bulunur. ET-1 ekstrasellüler matris proteini ve fibronektin formasyonunu indükler, aldosteron üretimini stimüle eder, pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir (11).

Konjestif kap yetmezliği (13, 14, 15), obezite ve diyabeti içeren çeşitli hastalık durumlarında plazma ET-1 seviyesinin arttığı rapor edilmiştir (16). Son zamanlarda, adipöz kökenli sekreter faktörlerin salgılanmasında da düzenleyici bir ajan olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

4. GUANİLİN PEPTİDLER

Guanilin ısıya dayanıklı enterotoksinlere benzer yapıda bir peptid hormon olup (20) intestinal kanal boyunca üretilmektedir (19). Guanilin ailesi (1992) guanilin, üroguanilin ve lenfoguanilin isimli üç endojen peptid ve enterik bakteriler tarafından üretilen, peptid yapıdaki ısıya dayanıklı (termo stabil, ST) ekzojen bir toksinden ibarettir. Sistein yönünden zengin olan bu peptidler, intrinsik guanilat siklaz (GC) aktivitesine sahiptir. Böylece, hücre içi ikincil haberci olan cGMP yoluyla hücre fonksiyonları modüle eden hücre yüzey reseptörleri aktive ederler. Membran GC-C'si, bağırsak lümenine klor ve bikarbonat sekresyonunun stimülasyonundan sorumlu olan guanilin ve üroguanilin reseptörüdür (18). Bu reseptörler, proksimal tubül ve intestinal kanal boyunca uzanan epitel hücrelerin luminal yüzeyleri üzerinde bulunmuştur (19).

İntestinal kanal boyunca üretilen (19)guanilin son yıllarda keşfedilen, ısıya dayanıklı enterotoksinlere benzer yapıda bir peptid hormondur (20). Üroguanilin idrarda bol miktarda bulunur ve biyolojik aktivite bakımından guaniline benzer (21). Ayrıca mide, böbrek, akciğer ve pankreasta da bulunmaktadır (12). Endokrin mekanizmalarla vücut sodyum homeostazını etkileyen intestinal natriüretik bir hormon olarak görev yapmaktadır.

Lenfoguanilin, böbrek ve kalpte yüksek oranda bulunmakta olup, cGMP yolunu etkileyebileceği ihtimali bildirilmiştir (22). Enterik bakterilerin salgıladığı ST ise guanilin ve üroguanilin intestinal reseptörleri aktive etme görevini taklit ederek sekreterik diyare oluşturmaktadır (18).

5. SEMAFORİNLER

Semaforinler ilk olarak 1992 yılında omurgasızlarda tanımlanmıştır (23). Sema3A, bu ailenin vertebrata prototip üyesidir ve ilk olarak 1993 yılında kanatlı beyin ekstraktlarından saflaştırılmıştır. Semaforin ailesi, membrana bağlı bulunan yada salgılanmış en az 20 üyeden oluşmaktadır ve sekizden fazla alt sınıfa ayrılmıştır. İlk iki sınıf omurgasız hayvanların, 3-7 arası omurgalı hayvanların semaforinleri ve 8. sınıf ise viral semaforinlerdir (24). Semaforinler hücreler arası bir sinyal proteini ailesi olup, çoğu aksonal rehber molekülü olarak görev yapmaktadır. Bunlardan biri immün sistemdeki sinyalizasyona katılsa da çoğunun biyolojik fonksiyonları hala bilinmemektedir (25).

Üçüncü sınıf semaforinler, en iyi tanımlanmış olanlardır. Sema3A ve Sema3F gelişmekte olan sinir sisteminde spesifik MSS yolları ve periferel sinirlerin rehberliğinde önemli roller oynadığı görülmüştür. Semaforinlerin nöronal hücre ölümünde görev aldıklarına dair bulgular bulunmaktadır. NRP-1'e (sema reseptörü) karşı oluşturulan antikorlar, hücre ölümünü zayıflatabilir. Sempatik nöronların Sema3A proteinine yada bundan köken alan küçük bir peptide maruz kalması nöronal apoptozun indüksiyonu ile sonuçlanmıştır (24).

6. ADRENOMEDULLİN

İlk olarak 1993 yılında bildirilen adrenomedullin, insan adrenal medulla tümöründen (feokromasitoma) izole edilen vazodilatatör ve hipotansif özelliklere sahip endojen bir peptiddir (26). Daha sonra adren, kalp, akciğer ve böbrek gibi dokular ile plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS), ter, amniyon sıvısı ve idrar gibi biyolojik sıvılarda da belirlenmiştir. Elli iki aminoasitten oluşan adrenomedullinin karboksil terminalinde bulunan tirozin aminlenmiştir. Bu yapı peptidin hipotansif ve diğer biyolojik aktiviteleri için gereklidir (27).

Adrenomedullin, vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerce sentezlenip salınmaktadır. Salınımı bazı hormon ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir. TNF- α , damar düz kas hücrelerinden ve glukokortikoidler ise endotelial hücrelerden adrenomedullin salınımını artırmaktadır (28).

Kardiyovasküler homeostaz, büyüme, kardiyovasküler doku ve kemik gelişimi, enfeksiyonların önlenmesi, vücut sıvısı ve elektrolit dengenin düzenlenmesi gibi çok sayıda biyolojik görevleri vardır. Aldosteron sekresyonunu baskılayan adrenomedullin, anjiotensin II'nin indüklediği periferel direnç artışını önlemektedir. Kalp yetmezliği yada enfarktüsünden sonra plazmada belirlenen adrenomedullin miktarının

arteriyel basıncı azalttığı, kalp atım sayısı ve kardiyak outputu artırdığı, sempatik ve renin anjiotensin sistemlerini aktive ettiği ve aldosteronu baskıladığı gösterilmiştir (29).

7. LEPTİN

Adipositler tarafından üretilen leptin, ob geninin (leptin geni olarak bilinir) ürünü olarak Zhang ve ark (1994) tarafından keşfedilmiştir (30). Adipositlerden salınan leptin, beyine metabolik durumla ilgili bilgiler vermektedir. Nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (31). Lipid ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesi, enerji harcanması, anjiyogenez, adipositlerin apoptozisi, hematopoez, kan basıncı, yara iyileşmesi, kemik ve beyin gelişimi ve ovaryumlardan progesteron sekresyonunu kapsayan fizyolojik görevler için gereklidir (32).

Leptin sentezi adipöz dokuda depolanan enerji miktarından etkilenmektedir. Bu nedenledir ki dolaşımdaki leptin düzeyi ve mRNA'sı, obez fertlerde zayıf bireylerden daha yüksektir. Leptin konsantrasyonu aynı yaş, ağırlık ve vücut yağına sahip dişilerde erkeklerden daha yüksektir. Bu seksüel farklılık, kısmen dişilerde subkutan adipöz dokunun fazla oranda bulunmasından dolayı olabilir (33, 34).

TNF- α , Lökosit migrasyon inhibisyon faktörü ve İnterlökin-6 gibi proinflatuar sitokinler, akut enfeksiyon ve endotoksin, leptin sentezini stimüle etmektedir. Soğuğa maruz kalma ve katekolaminler muhtemelen β -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla leptin düzeyini azaltmaktadır. Yakın zamanda melatoninin de leptin düzeyini azalttığı görülmüştür (34). Enerji üretimi ve tüketimi eşit olduğu zaman leptin adipöz dokudaki depolanmış trigliserit miktarını yansıtmaktadır (35).

8. KORTİSTATİN

Bu hormon (14 aminoasit; CST-14; Kortistatin-14) başlangıçta somatostatinle yapısal olarak ilişkili bir sıçan kortikal hormonu olarak tanımlanmıştır (36). Nöropeptid preprokortistatin'den köken almaktadır (114 aminoasit). Farelerin ve sıçanların nöropeptidleri benzerken, insanlardaki kortistatin (CST-17; Kortistatin-17) tek bir amino asit substitüsyonuna, amino terminalinde fazladan 3 amino aside sahip olup 105 amino asitten oluşan bir preprokortistatin prekürsöründen elde edilmektedir (37, 38). mRNA'sı serebral korteksteki ve hipokampustaki gamma amino bütirik asit (GABA)-içeren hücrelerle sınırlıdır (37). Kortistatin ayrıca somatostatinden farklı olarak yavaş dalga uykusunun indüksiyonu (38), lokomotor aktivitenin azaltılması, sıçanlarda hafıza işleyişinin modülasyonu (39) ve somatostatine cevap vermeyen katyon seçici

akımların aktivasyonunu (40) kapsayan bir çok görevi vardır. Braun ve ark (1998) CST-14'ün sıçanlarda kainatla indüklenmiş nörotoksositeye karşı antikonvülviz ve nöroprotektif etkiler sergilediğini göstermiştir (41).

Kortistatin somatostatin reseptörlerinin tüm alt tiplerine bağlanmaktadır. Robas ve ark (2003) tarafından spesifik bir reseptörü tanımlanmıştır (42). Kortistatin ayrıca ghrelin reseptörüne de bağlanmaktadır. Ghrelin sekresyonunu güçlü ve sürekli olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (43). Sıçanlarda büyüme hormonu salınmasının güçlü ve etkili bir inhibitörü olan (44) kortistatine ait mRNA'nın Dalm ve ark (2003) insan immün hücrelerinde, lenfoid dokularında ve kemik iliğinde ekspre edildiğini bildirmişlerdir (45). Ekspresyonunun monositlerin makrofajlara ve dendritik hücelere farklılaşması sırasında upregüle edildiği gösterilmiştir. Cassoni ve ark (2002) kortistatinin hem foliküler hem de parafoliküler kökenli insan tiroid karsinomu hücre hatlarının hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (46). Ejeskar ve ark (2000) tarafından gerçekleştirilen ekspresyon çalışmaları prepro-Kortistatin'in ganglionöromalara ilave olarak tüm farklı aşamadaki nöroblastomlarda da ekspre edildiğini göstermişlerdir (47).

8. ADİPONEKTİN

Adiponektin 1995 yılında farklı deneysel uygulamalar kullanılarak dört bağımsız araştırma grubu tarafından identifiye edilen adiposit kökenli bir hormondur (48). Adiponektin antidiyabetik özelliklere sahip olup, visseral yağlanmanın artması, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi durumlarda plazma konsantrasyonunun azaldığı bildirilmektedir (49). Peptidin plazma konsantrasyonu vücut kitle indeksi (BMI) ile negatif ilişkilidir (50). Plazma adiponektininin cAMP-PKA ve NF-κB yoluyla endotelial hücrelerin yangısel cevabını modüle ettiği ileri sürülmüştür. Aynı zamanda atheromatik plakların gelişmesinde diğer önemli safha olan makrofaj-köpük hücre formasyonunu baskılar ve vasküler stenoza önler (48).

Fizyolojik dozda adiponektin, endotel üzerinde Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü-1 (E-Selektin), Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) ve İntrasellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1)'in ekspresyonu ve TNF-α oluşumunu indükleyen monosit adezyonunu inhibe eder. Son zamanlarda endotelial hücrelerde nitrik oksit (NO) üretimini doğrudan stimüle ettiği rapor edilmiştir (51).

9. ORFANİN FQ / NOSİSEPTİN

'Orphan' opioid reseptörü ORL-1 (NOP₁) için endojen bir ligand olan orphanin FQ/nociceptin

(OFQ/N), ilk olarak 1995 yılında tanımlanmış olup, MSS boyunca OFQ/N ve reseptörleri bulunmuştur (52). Hücresel düzeyde adenilat siklazın inhibisyonu (cAMP oluşumu inhibe edilir), Mitojen aktive eden protein (MAP) kinaz yolunun aktivasyonu, N-tipi Ca⁺⁺ kanallarının inhibisyonu ve K⁺ iletkenliğinde artış gibi görevleri vardır. Ventral tegmental bölgede, OFQ/N dopaminerjik ve nondopaminerjik (GABA'erjik) nöronları inhibe etmektedir (53).

Farelere intraserebroventriküler (icv) yolla verildikten sonra morfinin indüklediği analjeziyi tersine çevirir ve hiperanaljeziyi indükler. İntratekal yolla verildiğinde ise analjeziyi indükleyip, morfin analjezisini güçlendirmektedir. Aynı zamanda anksiyete ve stres cevabını modüle ettiği, lokomotor aktiviteyi etkilediği görülmüştür. OFQ/N icv yolla verildiğinde prolaktin, büyüme hormonu ve çeşitli nörotransmitterlerin salınımını stimüle eder. Oksidatif stres ve proinflatuar medyatörler tarafından nöronlar ve astrositlerdeki OFQ/N ekspresyonu güçlü derecede indüklenmektedir (54).

10. ÜROKORTİN

Ürokortin (Urocortin, UCN), ilk olarak 1995 yılında keşfedilen, Kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) ailesinin yeni bir üyesidir (55). UCN mRNA'sı beyin, kalp, gastrointestinal kanal, dalak ve timusu kapsayan periferel organlarda belirlenmiştir (56).

UCN, memelilerde hipotalamik-hipofizel-adrenal sistem ve stres cevabının merkezi aracısı olan CRF ile sıkı ilişki içerisindedir. Çalışmalar; UCN'in kan basıncını düşürme özelliği yanında kalp atım sayısı, kardiyak output ve koroner kan akımında doza bağımlı bir artışı indüklemeye yeteneğinin olduğunu da göstermiştir (55). UCN, kardiyak hücrelerin strese verdikleri cevap ve kardiyak fonksiyon üzerine yararlı etkilere sahiptir (55, 57). Ürokortin kardiyomiyositlerdeki cAMP üretimini stimüle etmektedir. Aynı zamanda neonatal sıçan kardiyomiyositlerinde lösin alımını stimüle eder ve endotelin-1'in indüklediği lösin alımındaki artışı güçlendirir (58).

11. AGUTİ - İLİŞKİLİ PEPTİD

Aguti - ilişkili peptid (Agouti-Related Peptide, AGRP), sentral melanokortin reseptörleri yoluyla görev yapan oreksijenik bir nöropeptiddir (59). Melanokortinin doğal bir antagonisti olup, başlıca melanokortin reseptörü 3 (MC3R) ve MC4R'ü antagonize ederek etki göstermektedir (60). AGRP verilmesi gıda tüketimi ve ağırlık artışını artırır ve dolaşımdaki tiroid hormonları (T₃ ve T₄) seviyelerini baskılar. İnfüzyonu sentral hipotiroidizmle sonuçlanmaktadır (61). AGRP, başlıca Nöropeptid Y

(NPY) üreten arkuat nükleus nöronlarında ekspire edilmektedir ve kemirgenlerde vücut örtüsünü düzenleyen aguti proteinine homolog olmasıyla keşfedilmiştir. Agouti ve AGRP'nin C terminal bölgesi melanokortin reseptörüne bağlanmak için yeterlidir (62).

NPY ve AGRP; leptin ve insülin düzeylerinin yükseldiği, ghrelin seviyesinin düştüğü enerji dengesinin pozitif olduğu durumlarda baskılanmaktadır. Sentral olarak AGRP verilmesi gıda alımı üzerine kuvvetli stimülatör etkiye sahiptir (62).

12. APELİN

Apelin, 1998 yılında sığır midesinden izole edilen, G-proteinine bağlı APJ reseptörünün endojen peptid ligantıdır (63). Apelin peptidlerinin depresör cevabı, peptidin moleküler büyüklüğünden önemli oranda etkilenmektedir. Apelin-12 preproapelin ürünlerinden en aktif olanıdır. Apelin-13 enjeksiyonu kan basıncını düşürürken, apelin-9, apelin-10 ve apelin-11 enjeksiyonlarının ise arteriyel basınç üzerine etkisi yoktur. Karaciğer, dalak, akciğer, pankreas, bağırsak, böbrek ve yağ dokusu gibi çoğu organdaki küçük arterlerin endotelinde lokalize olduğu gösterilmiştir (64).

Apelinin sıçanlarda su alımını etkileyen bir peptid olarak sıvı homeostazının düzenleyicisi olduğu ileri sürülmüştür. Sıçan hipotalamusunda vazopressinle birlikte lokalize olmaktadır (65). Çin hamster ovaryum hücrelerinde, hücre dışı asidifikasyonun yükseltilmesi ve cAMP üretiminin inhibisyonunu indükler. İn vitro kültürlerde fare dalak hücrelerinden sitokin üretimini kısmen baskıladı ve CHO₁₀ hücreleri üzerine kemotaksik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Sıçanlara apelin verilmesi kan basıncını düşürmüştü ve su içme davranışını artırmıştır (66).

13. OREKSİN

Oreksinler (Orexin), 1998 yılında hipotalamik ekstraktların taranması sırasında keşfedilmiştir (67). Bu peptidler hipotalamusun dorsal, lateral ve posterior bölgeleri ile preforikal nükleusta lokalize olan nöronlarda üretilmektedir (68). Son zamanlarda bağırsaklarda da oreksin ve oreksin reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (69).

Bu peptidler, daha sonra oreksin A (hypocretin-1, 33 aminoasitten ibarettir) ve oreksin B (hipokretin-2, 28 aminoasitten ibarettir)'ye ayrılacak olan bir prekürsörü kodlayan preprooreksin geninden köken almaktadır. Oreksinler beslenme ile ilgili çeşitli sinyallerden etkilenmektedir. Gıda alımının güçlü bir uyarıcı olan insülinle indüklenmiş hipoglisemi, sıçanlarda

oreksin nöronlarını stimüle eder. Oreksin ekspresyonu tam açlıkta artar, fakat besin alınması sınırlandığı zaman artmaz. Mideden salınan ve iştahı stimüle eden bir hormon olan ghrelinin, oreksin nöronlarını aktive ettiği gösterilmiştir. Bu nöronlar fonksiyonel leptin reseptörüne sahip olmakla birlikte fizyolojik düzenleyicisi olarak leptinin önemli olduğu kesin değildir. Sentral olarak verildiğinde, hipotalamik oreksin A seviyesini azaltır. Oreksin A'nın çeşitli kemirgenler, balık ve kanatlılarda besin alımını indüklediği doğrulanmıştır. Oreksinler aynı zamanda enerji harcanması işlevlerinde de yer alabilir. Sıçanlara sentral olarak oreksin A verilmesi, lipid kullanımını artırmak suretiyle metabolik hızı artırmıştır (69).

Enerji dengesinin düzenlenmesi, nöroendokrin salınımını ve sempatik akışın düzenlenmesi üzerine hipokretinler için ilave fonksiyonlar tanımlanmıştır. Tiroid sistemi, oreksin sistemi tarafından inhibe edilmektedir ve termoregülasyon üzerine peptidlerin etkilerinden sorumlu olabilir. Oreksin infüzyonu hipofizden kortikotropinle indüklenen Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını inhibe eder (70).

14. PROLAKTİN SALGILATICI PEPTİD

1990'ların sonlarında sıçan hipotalamusundan 31 aminoasitten oluşan bir peptid izole edilmiş ve prolaktin (PRL) salınımını selektif olarak stimüle etmesinden dolayı "Prolaktin Salgılatıcı Peptid (Prolactin-Releasing Peptid, PrRP)" olarak isimlendirilmiştir (71). PrRP, hGR₃ orfan reseptörünün endojen hipotalamik bir ligantıdır (72).

PrRP, sıçanlarda besin alımını ve vücut ağırlık artışını azaltan bir maddedir, yani bir anoreksijendir. Diğer anoreksijenler gibi dişi sıçanlarda laktasyon ve açlık gibi negatif enerji dengesi süresince PrRP mRNA ekspresyonu azalmaktadır (73).

PrRP'in intravenöz yolla verilmesi, dişi ve erkek sıçanlarda PRL sekresyonunu stimüle etmesine rağmen, erkeklerde hormonal cevabı indüklemek için yüksek doza gereksinim olduğu bildirilmiştir (74). PrRP'in dorsomediyal hipotalamik nükleus ve bazı A₁/A₂ nöronlar tarafından üretildiği belirlenmiştir. Sentral olarak PrRP verilmesi ise CRH aracılığı ile ACTH sekresyonunu stimüle etmektedir (75).

Aynı genin post-translasyonel modifikasyonları olan ve PrRP-20 ve PrRP-31 olarak isimlendirilen iki PrRP daha tanımlanmıştır. Bu peptidlerin prolaktin salgılatıcı faktör aktivitesi, tirotropin salgılatan hormon gibi bilinen PRF'ler ile karşılaştırıldığında zayıf sekretagog olduğu ve sadece invitro dişi hipofiz bezindeki hücrelerde aktive olduğu bildirilmiştir (72).

Hipotalamus ve beyin kökündeki otonomik merkezlerin PrRP innervasyonu ve medullar A₁ ve

A₂ nöronlarını ekspire eden tirozin hidroksilazla PrRP'in birlikte lokalizasyonu, peptidlerin kardiyovasküler fonksiyonların merkezi düzenlenmesinde geniş bir rolünün olabileceğini akla getirmektedir (72).

15. KOKAİN VE AMFETAMİN DÜZENLEYİCİ TRANSKRİPT

Kokain ve Amfetamin Düzenleyici Transkript (CART) ilk olarak kokain ve amfetamin uygulanmasının CART majör beyin mRNA'sını artırarak düzenlemesi esnasında tanımlanmıştır. CART'ın sıçanlara icv enjeksiyonu besin alımını inhibe etmektedir. Buna karşı oluşan antiserum ise normal sıçanlarda besin alımını artırmıştır. CART'ın memelilerde beslenmenin endojen bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Beyin CART'ı omurgalılarda besin alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Anoreksijenik etkilerinin leptinle sinerjik etki oluşturduğu rapor edilmiştir. Cıvcıvlere de icv yolla verildiği zaman besin alımını inhibe eder (76). Bu peptidin en fazla ekspire edildiği yer hipotalamusta bulunmuş olup, bu durum peptidin enerji dengesinde rolünün olmasını, ayrıca CART immünoreaktivitesinin hipofiz ve adrenal bezde bulunması da hipotalamus-hipofiz-adren sistemindeki rolünü ileri sürmektedir. Sempatik gangliyonlarda bulunması ise sempatoadrenal sistemdeki rolünün göstergesidir. CART ekspresyonu leptin verilmesi veya hiperleptinemi ile stimüle edilmektedir. Hipotalamik CART seviyesi ayrıca insülin ve glukokortikoid durumu tarafından da düzenlenmektedir. Diyabetik sıçanlarda peptidin seviyesinde azalma belirlenmiştir (62). Davranışsal ve biyokimyasal çalışmalar çok sayıda CART reseptörünün varlığını ileri sürmüştür. Yakın zamanda yapılan çalışmalar AtT20 hücre hattında hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1 ve 2'nin CART'la indüklenmiş doza ve zamana bağımlı aktivasyonunu göstermiştir (77). İntratekal yolla CART uygulanması bir nöropatik fare modelinde hiperaljeziyi ve allodini belirtilerini doza bağlı olarak zayıflatması, bu peptidin ağrı iletiminde yer alan beyin ve omurilik alanlarında bulunmasını açıklamaktadır (78).

Kaynaklar

1. Takagi S, Tsuji T, Amagai T, Takamatsu T, Fujisawa H. (1987). Specific cell surface labels in the visual centers of *Xenopus laevis* tadpole identified using monoclonal antibodies. *Dev Biol.* 122:90-100.

2. He Z, Tessier-Lavigne M. (1997). Neuropilin is a receptor for the axonal chemorepellent Semaphorin III. *Cell.* 90: 739-751.

3. Kolodkin AL, Levenson DV, Rowe EG, Tai YT, Giger RJ, Ginty DD. (1997). Neuropilin is a semaphorin III receptor. *Cell.* 90: 753-762.

4. Soker S. (2001). Neuropilin in the midst of cell migration and retraction. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 33: 433-437.

5. Rossignol M, Gagnon ML, Klagsbrun M. (2000). Genomic organization of human neuropilin-1 and neuropilin-2 genes: identification and distribution of splice variants and soluble isoforms. *Genomics.* 70: 211-222.

6. Cackowski FC, Xu L, Hu B, Cheng SY. (2004). Identification of two novel alternatively spliced neuropilin-1 isoforms. *Genomics.* 84: 82-94.

7. Chen HH, Redfield MM, Nordstrom LJ, Horton DP, Burnett JC. (2004). Subcutaneous administration of the cardiac hormone BNP in symptomatic human heart failure. *Journal of Cardiac Failure.* 10: 2: 115-119.

8. Cowie MR, Mendez GF. (2002). BNP and congestive heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 44: 4: 293-321.

9. Latini R, Masson S, Angelis ND, Anand I. (2002). Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. *Journal of Cardiac Failure.* 8: 5: 288-299.

10. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 332: 411-415.

11. Galie N, Manes A, Branzi A. (2004). The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 1; 61 (2): 227-237.

12. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A. (2000). The endothelin system in septic and endotoxin shock. *European Journal of Pharmacology.* 407: 1-15.

13. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. (1992) Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation.* 85: 1374-9.

14. Lerman A, Kubo SH, Tschumperlin LK, Burnett JC Jr. (1992). Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 20: 849- 53.

15. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, Heublein DM, et al. (1994). Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*. 89: 1580-6.
16. Lilyasari O, Kosasih A, Liastuti LD, Libratoro I, Gunawan IR, Idhamet I al. (2007). Hypertension: inflammatory and genetic etiologies, Abstract 1628: Increased circulating endothelin-1 in obesity-related hypertension, but not in obesity or hypertension alone circulation. 116: II, 341.
17. Clarke KJ, Zhong Q, Schwartz DD, Coleman ES, Kempainen RJ, Judd RL. (2003). Regulation of adiponectin secretion by endothelin-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 312: 945-949.
18. Forte LR. (1999). Guanylin regulatory peptides: structures, biological activities mediated by cyclic GMP and pathobiology. *Regul Pept*. 31: 81 (1-3): 25-39.
19. Forte LR, Fan X, Hamra FK. (1996). Salt and water homeostasis: uroguanylin is a circulating peptide hormone with natriuretic activity. *Am J Kidney Dis*. 28 (2): 296-304.
20. Hamra FK, Forte LR, Eber SL, Pidhorodeckyj NV, Krause WL, Freeman RH, et al. (1993). Uroguanylin: structure and activity of a second endogenous peptide that stimulates intestinal guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90: 10464-10468.
21. Forte LR, Currie MG. (1995). Guanyline: a peptide regulatory of epithelial transport. *Faseb J*. 9: 8: 643-50.
22. Forte LR, Freeman RH, Krause WJ, London RM. (1999). Guanylin peptides: cyclic GMP signaling mechanisms. *Braz J Med Biol Res*. 32: 11: 1329-36.
23. Kolodkin AL, Matthes DJ, O'Connor TP, Patel NH, Admon A, Bentley D. (1992). Fasciclin IV: sequence, expression, and function during growth cone guidance in the grasshopper embryo. *Neuron*. 9: 831-845.
24. de Wit J, Verhaagen J. (2003). Role of semaphorins in the adult nervous system. *Prog Neurobiol*. 71 (2-3): 249-267.
25. Raper JA. (2000). Semaphorins and their receptors in vertebrates and invertebrates. *Current Opinion in Neurobiology*. 10: 88-94.
26. Charles CJ, Lainchbury JG, Nicholls MG, Rademaker MT, Richards AM, Troughton RW. (2003). Adrenomedullin and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Regulatory Peptides*. 112: 41-49.
27. Kitamura K, Matsui E, Kato J, Katoh F, Toshohiro K, Tsuji T, et al. (2001). Adrenomedullin (11-26): a novel endogenous hypertensive peptide isolated from bovine adrenal medulla. *Peptides*. 22: 1713-1718.
28. Magni P, Motta M, Martini L. (2000). Leptin: a possible link between food intake, energy expenditure, and reproductive function. *Regulatory Peptides*. 92: 51-56.
29. Nicholls MG. (2004). Hemodynamic and hormonal actions of adrenomedullin. *Braz J Med Biol Res*. 37 (8): 1247-1253.
30. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1: 372 (6505): 424-432.
31. Prolo P, Wong ML, Licinio J. (1998). Leptin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 30: 1285-1290.
32. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, et al. (2002). Role of leptin in pregnancy-a review. *Placenta*. 23: A: 80-86.
33. Himms-Hagen J. (1999). Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 36: 575-655.
34. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. (2000). Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 21: 263-307.
35. Barb CR, Kraeling RR. (2004). Role of leptin in the regulation of gonadotropin secretion in farm animals. *Animal Reproduction Science*. 82-83: 155-167.
36. de Lecea L, Criado JR, Prospero-Garcia O, Gautvik KM, Schweitzer P, Danielson PE, et al. (1996). A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties. *Nature*. 381: 242-245.
37. de Lecea L, Ruiz-Lozano P, Danielson PE, Peelle-Kirley J, Foye PE, Frankel WN, Sutcliffe JG. (1997). Cloning, mRNA expression, and chromosomal mapping of mouse and human prepro-Cortistatin. *Genomics* 42: 499-506.
38. Fukusumi S, Kitada C, Takekawa S, Kizawa H, Sakamoto J, Miyamoto M, et al. (1997). Identification and characterization of a novel human cortistatin-like peptide. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 232: 157-163.
39. Sánchez-Alavez M, Gómez-Chavarrín M, Navarro L, Jiménez-Anguiano A, Murillo-Rodríguez

- E, Prado-Alcalá RA, et al. (2000). Cortistatin modulates memory processes in rats. *Brain Research*. 858(1): 78-83.
40. Spier AD, de Lecea L. (2000). Cortistatin: a member of the somatostatin neuropeptide family with distinct physiological functions. *Brain Research and Brain Research Reviews*. 33(2-3): 228-241.
41. Braun H, Schulz S, Becker A, Schröder H, Höllt V. (1998). Protective effects of cortistatin (CST-14) against kainate-induced neurotoxicity in rat brain. *Brain Research*. 803(1-2): 54-60.
42. Robas N, Mead E, Fidock M. (2003). MrgX2 is a high potency cortistatin receptor expressed in dorsal root ganglion. *Journal of Biological Chemistry*. 278(45): 44400-44404.
43. Broglio F, Koetsveld Pv P, Benso A, Gottero C, Prodham F, Papotti M, et al. (2002). Ghrelin secretion is inhibited by either somatostatin or cortistatin in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 87(10): 4829-4832.
44. Deghenghi R, Avallone R, Torsello A, Muccioli G, Ghigo E, Locatelli V. (2001). Growth hormone-inhibiting activity of cortistatin in the rat. *Journal of Endocrinological Investigations*. 24(11): RC31-33.
45. Dalm VA, van Hagen PM, van Koetsveld PM, Langerak AW, van der Lely AJ, Lamberts SW, et al. (2003). Cortistatin rather than somatostatin as a potential endogenous ligand for somatostatin receptors in the human immune system. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 88(1): 270-276.
46. Cassoni P, Muccioli G, Marrocco T, Volante M, Allia E, Ghigo E, et al. (2002). Cortistatin-14 inhibits cell proliferation of human thyroid carcinoma cell lines of both follicular and parafollicular origin. *Journal of Endocrinological Investigations*. 25(4): 362-368.
47. Ejeskär K, Abel F, Sjöberg R, Bäckström J, Kogner P, Martinsson T. (2000). Fine mapping of the human prepro-cortistatin gene (CORT) to neuroblastoma consensus deletion region 1p36.3--> p36.2, but absence of mutations in primary tumors. *Cytogenetics Cellular Genetics*. 89(1-2): 62-66.
48. Gil-Campos M, Canete R, Gil A. (2004). Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical Nutrition*. 23: 5: 963-974.
49. Takahashi N, Qi Y, Patel HR, Ahima RS. (2004). A novel aminosterol reverses diabetes and fatty liver disease in obese mice. *Journal of Hepatology*. 41: 3: 391-398.
50. Arner P. (2003). The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*. 14; 3: 137-145.
51. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. (2004). Adiponektin and atherosclerotic disease. *Clinica Chimica Acta*. 344: 1-12.
52. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, et al. (1995). Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein coupled receptor. *Science*. 3: 270(5237): 792-4.
53. Heinricher MM. (2003). Orphanin FQ/nociceptin: from neural circuitry to behavior. *Life Sciences*. 73: 813-822.
54. Witta J, Palkovits M, Rosenberger J, Cox BM. (2004). Distribution of nociceptin/orphanin FQ in adult human brain. *Brain Research*. 997: 24-29.
55. Latchman DS. (2002). Urocortin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 34: 907-910.
56. Abdelrahman AM, Pang CCY. (2003). Regional haemodynamic effects of urocortin in the anaesthetized rat. *European Journal of Pharmacology*. 446: 317-321.
57. Bernstein EL, Koutkia P, Ljungquist K, Breu J, Canavan B, Grinspoon S. (2004). Acute regulation of adiponectin by free fatty acids. *Metabolism*. 53: 6: 790-793.
58. Ikeda K, Tojo K, Sato S, Ebisawa T, Tokudome G, Hosoya T, et al. (1998). Urocortin, a newly identified corticotropin-related mammalian peptide, stimulates atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide secretions from neonatal rat cardiomyocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 250: 298-304.
59. Wilson BD, Bagnol D, Kaelin CB, Ollmann MM, Gantz I, Watson SJ, et al. (1999). Physiological and anatomical circuitry between agouti-related protein and leptin signaling. *Endocrinology*. 140: 5: 2387-2397.
60. Yang YK, Thompson DA, Dickinson CJ, Wilken J, Barsh GS, Kent SBH, et al. (1999). Characterization of agouti-related protein binding to melanocortin receptors. *Molecular Endocrinology*. 13: 1: 148-155.
61. Mizuno TM, Makimura H, Mobbs CV. (2003). The physiological function of the agouti-related peptide gene: the control of weight and metabolic rate. *Ann Med*. 35 (6): 425-33.

62. Leibowitz SF, Wortley KE. (2004). Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides*. 25: 473-504.
63. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 251: 471-6.
64. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. (2001). The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory Peptides*. 99: 87-92.
65. Kleinz MJ, Davenport AP. (2004). Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regulatory Peptides*. 118: 119-125.
66. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al. (2001). Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et Biophysica*. 1538: 162-171.
67. Lecea LD, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95 (1): 322-7.
68. Lees G, Coyne L. (2004). The orexins: a novel family of sleep regulating neuropeptides. *Current Anaesthesia et Critical Care*. 15: 75-77.
69. Williams G, Cai XJ, Elliot JC, Harrold JA. (2004). Anabolic neuropeptides. *Physiology&Behaviour*. 81: 211-222.
70. Lecea LD, Sutcliffe JG, Fabre V. (2002). Hypocretins/orexins as integrators of physiological information: lessons from mutant animals. *Neuropeptides*. 36 (2-3): 85-95.
71. Yamakawa K, Kudo K, Kanba S, Arita J. (1999). Distribution of prolactin-releasing peptide-immunoreactive neurons in the rat hypothalamus. *Neuroscience Letters*. 267: 113-116.
72. Samson WK, Resch ZT, Murphy TC. (2000). A novel action of the newly described prolactin-releasing peptides: cardiovascular regulation. *Brain Research*. 858: 19-25.
73. Ellacott KL, Lawrance CB, Rothwell NJ, Luckman SM. (2002). PRL-releasing peptide reduces food intake and may mediate satiety signaling. *Endocrinology*. 143 (2): 360-367.
74. Hizume H, Watanobe H, Masashi Y, Suda T, Schiöth HB. (2000). Involvement of prolactin-releasing peptide in the preovulatory luteinizing hormone and prolactin surges in the rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 279: 35-39.
75. Maruyama M, Matsumoto H, Fujiwara K, Noguchi J, Kitada C, Fujino M, et al. (2001). Prolactin-releasing peptide as a novel stress mediator in the central nervous system. *Endocrinology*. 142 (5): 2032-2038.
76. Tachibana T, Takagi T, Tomonaga S, Ohgushi A, Ando R, Denbow DM, et al. (2003). Central administration of cocaine- and amphetamine-regulated transcript inhibits food intake in chicks. *Neuroscience Letters*. 337: 131-134.
77. Lakatos A, Prinster S, Vicentic A, Hall RA, Kuhar MJ. (2005). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide activates the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway in AtT20 cells via putative G-protein coupled receptors. *Neurosci Lett*. 12-19: 384 (1-2): 198-202.
78. Damaj MI, Zheng J, Martin BR and Kuhar MJ. (2006). Intrathecal CART (55–102) attenuates hyperalgesia and allodynia in a mouse model of neuropathic but not inflammatory pain *Peptides*. 27: 8: 2019-2023.