

Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin

A Hormone Released from Adipose Tissue: Apelin

Süleyman SANDAL, Suat TEKİN

Mong Üniuersitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Malatya

Özet

Ya doku pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Özellikle beyaz ya doku büyük ölçüde protein sinyallerini ve adipokin adı verilen faktörleri salgılayan önemli bir endokrin organdır. Apelin adipokin ailesine yeni katılmı peptid yapıda bir hormondur. Birçok fizyolojik rol üstlenen apelin, G protein kenetli orfan reseptörünün (APJ) endojen ligandır. Bu derlemenin amacı apelin ve reseptörü olan APJ'nin olası fizyolojik rollerini açıklamaktır.

Anahtar Kelimeler: Apelin, APJ, adipoz doku, adipokin, peptid.

Abstract

Adipose tissue is a passive energy storage and works an active metabolic endocrine organ. Especially, white adipose tissue is an important endocrine organ secreting factors called adipokines and a large extent of protein signals. Apelin is a peptide hormone that recently included to the adipokine family. Apelin, is an endogenous ligand for the G protein-coupled orphan receptors, has many physiological roles. The purpose of this review is to explain the possible physiological roles of the apelin/APJ receptor system.

Key words: Apelin, APJ, adipose tissue, adipokine, peptide.

Giri

Ba dokusunun özel bir tipi olan adipoz doku, yeti kin memelilerde adiposit olarak bilinen lipid dolu hücrelerin zayıf kimyasal etkileimleri ile meydana gelmiştir. Ya doku organizmadaki en büyük enerji kaynağı olarak bilinmekle birlikte, enerjinin ya hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilmektedir (1). Adipositlerden ve adipositler arasında bulunan ba dokusu hücrelerinden salgılanan proteinlerin (adipokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu tespit edilmiştir (2). Adipoz dokunun sadece bir enerji deposu olmadığı, aksine aktif bir endokrin organ olarak işlev gördüğü gerçeği yaygın olarak kabul edilmektedir (3, 4).

1998 yılında Tatemoto ve ark. tarafından sıvı mide öz suyundan izole edilen apelin, adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni bir üyedir (5). Apelin, G-protein kenetli (APJ) reseptörünün endojen bir ligandır ve etkilerini APJ'ye bağlanarak ortaya koymaktadır (5).

Yapılan çalışmalar, apelinin kardiyovasküler fonksiyonlar (6), ön hipofiz fonksiyonları ve sıvı homeostazisinin düzenlenmesi üzerinde rolünün olduğunu (7), ayrıca apoptozun baskılanmasında görev aldığı (8) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda da bir koreseptör olarak işlev gördüğünü (9) ortaya koymuştur.

Bu derlemenin amacı, apelin/APJ reseptör sisteminin memelilerde olası fizyolojik ve patofizyolojik rollerininin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktır.

Apelinin biyokimyasal yapısı

Apelin "ters farmakoloji" ile keşfedilmiş bir adipokindir. İlk olarak 1993 yılında reseptörü tespit edilmiş, ardından 1998 yılında bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir (10).

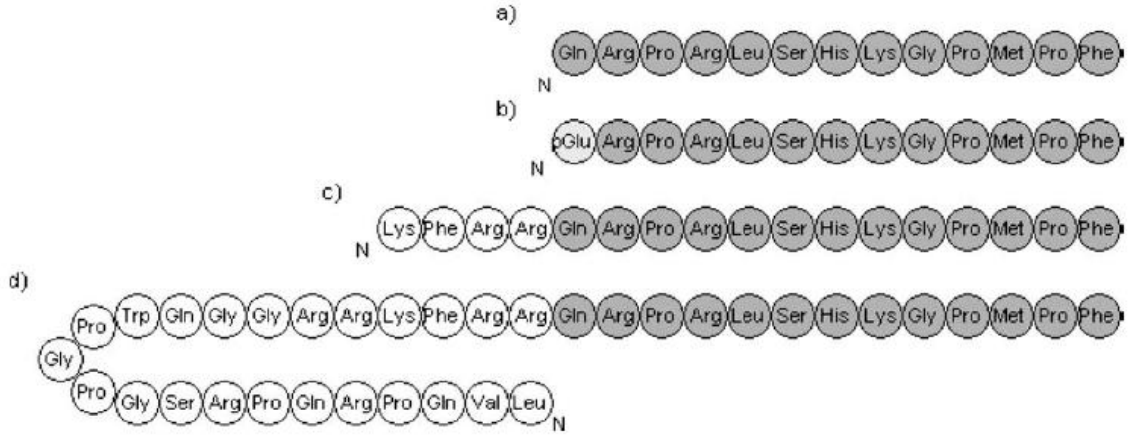
Geni, Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunan apelin (11), 77 aminoasitlik bir preproapelin köken alır ve farklı kısımlarından parçalanarak değişik sayıda aminoasitlere (apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36 gibi) sahip fragmanlar oluşturur (ekil 1).

Apelin reseptörünün aktivasyonunu sağlayan apelin formları en az 12 C uç kalıntısı içerir (12-14). Son 12 C uç aminoasit formu en kısa aktif sıradır, bundan daha kısa peptidler (apelin-11, apelin-10) ise inaktiftir (14). Apelinin biyolojik aktivitesi ve reseptöre bağlanmasında preproapelinin C ucu büyük önem taşımaktadır. Apelin formlarının N uç kısmı ise, peptidin reseptöre bağlanmasında anahtar rol oynamaktadır (5).

Apelinin etkileri formlarına göre değişiklik göstermektedir. 13 ve 17 aminoasitten oluşan apelinin, 36 aminoasit içeren apelin formundan daha güçlü bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (5). Apelin-13, N-terminal piroglutamat rezidülerine sahip olduğu için biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarına oranla daha yüksektir. Apelin-13'ün apelin-17'den 8, apelin-36'dan ise 60 kat daha etkin olduğu ileri sürülmektedir (5). Apelin-13'ün yüksek biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle araştırmalar apelinin bu formu üzerine yoğunlaşmıştır. Her ne kadar biyolojik

olarak en aktif form apelin-13 olarak kabul edilmiş olsa da, apelin-36'nın APJ'ye bağlanma affinitesinin apelin-13'ten çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Plazmada bulunan asıl apelin formlarının apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 (apelin-13'e göre daha az oranda) olduğu düşünülmektedir (10). Peptidin insanlardaki plazma seviyesinin 89.8 ± 5.3 pg/ml (16), dolağıdaki

yarılanma ömrünün ise yaklaşık 8 dakikada olduğu bildirilmiştir (17). Ancak apelinin plazmadaki konsantrasyonu diğer dokulara göre oldukça azdır. Bu da apelinin dolağımda bir endokrin faktör olmasının yanında, nörotransmitter olarak da parakrin bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (15).



ekil 1. Apelinin moleküler yapısı a) apelin-13 b) p[Glu] apelin-13, c) apelin-17 ve d) apelin-36.

*Gri renkli amino asit dizisi bütün apelin formları için ortak, beyaz renkli dizi ise apelin formlarına göre değişiklik göstermektedir (13).

Apelin reseptörü

O'Dowd ve ark. tarafından 1993 yılında Anjiyotensin II tip I reseptör geniyile benzer dizilime sahip bir gen keşfedildi (18). Bu gen APJ olarak adlandırıldı ve 1998 yılında Tatamoto ve ark. tarafından endojen ligandı tanımlanmaya kadar orfan reseptör olarak anıldı (5). 380 aminoasitten meydana gelen APJ, yedi transmembran bölgeden oluşan G protein kenetli reseptör ailesindedir (18).

Apelinin, APJ eksprese eden hücrelerde forskolinle indüklenmiş siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapımını inhibitör G proteinlerine bağlanarak inhibe ettiğini gösterilmiştir (19). Pertusis toksininin apelinin etkilerini bloke etmesi de bu görüşü desteklemektedir (20). Pitkin ve ark. fare ve sıçanlardaki apelin reseptörünün 377 aminoasitten oluştuğunu ve insanlardaki APJ'nin aminoasit dizilimiyle büyük benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir (21). Farklı canlılarda yapılan APJ gen tanımlamaları Tablo 1'de sunulmuştur. Birçok canlı türünde ve vücut dokusunda apelin reseptörünün geni de bulunmuş, apelinin vücutta birçok fizyolojik mekanizmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

APJ'nin lokalizasyonu

İnsan, sıçan ve fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarla apelin ve APJ'nin varlığı birçok dokuda gösterilmiştir (Tablo 2). Apelin ve APJ mRNA'larının serebellum, damar endoteli, kalp, akciğer ve böbrek gibi dokularda daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir (5, 14, 15). Lee ve ark. Northern blot analiz ve *in situ* hibridizasyon yöntemleri ile bu bulgulara kesinlik kazandırmışlardır (22).

Sıçanların böbrek, hipofiz bezi, over dokusu ve iskelet kaslarında APJ mRNA'sının düşük seviyede olduğu belirlenmiştir (9). APJ'nin fare embriyolarının vasküler ve endokardiyal endotel hücrelerindeki varlığı da Devic ve ark. tarafından gösterilmiştir (23).

İnsanlarda APJ mRNA'sı dalak, timus, prostat, testis, yumurtalık, bağırsak, kalp ve meme bezi gibi birçok periferik dokuda belirlenmiştir (12, 24-27). Foldes ve ark. insanda apelinin periferik lokalizasyonunun en fazla mide epitel hücreleri ve miyokarda olduğunu ortaya koymuşlardır (16).

APJ'nin periferik dokular haricinde hipokampus, serebellum, striatum ve hipotalamusta da varlığı belirlenmiştir (7, 20). Hipotalamusta apelin immünoaktif nöronların yoğun olarak bulunduğu (28) ve özellikle de supraoptik (SON) ve paraventriküler nükleusda (PVN) apelin ve APJ ekspresyonunun çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir (28, 29). Tüm bu bulgular apelinin hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularda önemli roller üstlenebileceğini sinyallerini vermektedir.

Apelinin Etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Apelinle ilgili ilk çalışmalar kardiyovasküler sistem üzerinde yoğunlaşmıştır (30). İnsan ve sıçanlarda apelin ve APJ mRNA'larının kalp, damarlar ve periferik dokularda yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (20, 23-27). İnsanlardaki damar endotel hücrelerinde yüksek seviyede APJ varlığı tespit edilmiştir (12). Aynı şekilde bu durumun reseptörün ligandı olan apelin içinde geçerli olduğu gösterilmiştir (22).

Tablo 1. Apelin ve APJ'nin karakteristik özellikleri (13).

	APJ	APEL N
Sinonimleri	AT1R	APJ endojen ligand
Moleküler Sınıf	7 transmembran kenetlenmiş G protein reseptör	Peptid ligand
Aynı Yönlü etki	-	Özellikle sahip değildir
Zıt yönlü etki	(Ala13) apelin-13 (fonksiyonel antagonist)	Özellikle sahip değildir
Aminoasit sayısı	380	77
Moleküler ağırlığı (Da)	42,660	8569
mRNA boyutu (bp)	1143	234
Kromozom lokusu	11q12.1	X25-26.3
Türlerdeki gen tanımlanması	<i>Homo sapiens</i> (SwissProt P35414) <i>Rattus norvegicus</i> (SwissProt Q9JHG3) <i>Mus musculus</i> (SwissProt Q9WV08) <i>Macaca mulata</i> (SwissProt O97666) <i>Danio rerio</i> (EMBL AW460831) <i>Xenopus laevis</i> (SwissProt P79960)	<i>Homo sapiens</i> (SwissProt Q9ULZ1) <i>Rattus norvegicus</i> (SwissProt Q9R0R3) <i>Mus musculus</i> (SwissProt Q9R0R4) <i>Bos taurus</i> (SwissProt Q9TUI9) <i>Macaca mulatta</i> (EMBL BV209065)

Apelinin, insanlardaki arterler, venler ve küçük damarlar da dahil olmak üzere damar boyunca endotel hücrelerinde tespit edilmesi (13) ve sıçan endotel hücrelerinde önemli miktarda varlığının gösterilmesi (14), apelinin kardiyovasküler sistemde önemli rollere sahip olabileceğini akla getirmiştir.

Apelin-13'ün sıçanlara intravenöz (iv) infüzyonu ile sistolik ve diyastolik kan basıncında düşme meydana gelmesi, apelinin kardiyovasküler sistemdeki fonksiyonları için ilk bulgularını oluşturmuştur (22). Farklı apelin formları kullanılarak yapılan benzer bir deneyde, kullanılan formların moleküler ağırlığı ile basınç değişimi arasında ters korelasyon gösterdiği ve apelin-12'nin, apelin-13 ve 36'dan daha güçlü bir etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (14). Akıcılar ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da hipertansif sıçan modelinde, apelin-13'ün kronik uygulanmasının hipotansif etki gösterdiği rapor edilmiştir (31). Apelinin düşük dozlarda arteriyel basıncı çok fazla etkilemediği, yüksek dozlarda ise bifazik arteriyel basınç cevabı oluşturduğunu, yani önce hipertansiyon sonrada hipotansiyon meydana getirdiği gösterilmiştir (32). Apelinin damarlarda vazodilatör (14) ve kalp üzerinde de pozitif inotropik etkileri (33) tanımlanmıştır. Lee ve arkadaşları peptidin hipotansif etkilerini belirlemiş (22), Tatamoto ve arkadaşları da bu etkinin nitrik oksit (NO) aracılığıyla olabileceğini ortaya koymuştur (14).

Sıçanlara intraserebroventriküler (icv) apelin enjeksiyonu, ortalama kan basıncını etkilemezken (7), iv olarak verilmesi ortalama arteriyel basınçta azalmalara sebep olmuştur (22). Kagiya ve arkadaşları

sıçanlara hem icv hem de iv apelin-13 enjeksiyonunun kalp hızı ve ortalama arteriyel basınçta doz bağımlı bir artış meydana getirdiğini ortaya koymuştur (34). Yine aynı çalışmada apelinin icv uygulanmasının iv uygulamaya göre çok daha güçlü etki meydana getirdiği tespit edilmiştir (34).

APJ sıçanların vasküler düz kas hücrelerinde apelin miyozin hafif zincirlerinin fosforillenmesine neden olur (35). Bu bulgular apelinin ayrılmış olarak vasküler doku üzerindeki etkilerini, endotelden NO yapımını artırarak meydana getirdiğini düşündürmektedir.

Sıvı elektrolit dengesi üzerine etkileri

Hipotalamusun SON ve PVN nöronlarının sıvı dengesinin düzenlenmesinde önemli roller üstlendikleri bilinmektedir (21). Merkezi sinir sisteminde salıverilen apelin, antidiüretik hormonu (ADH) ve baka mediyatörler yoluyla da çevre dokuları ve böbreği etkilemektedir (35, 36). Raux ve arkadaşları yaptığı çalışmada susuz bırakılan farelerde icv apelin-13 uygulamasının su alımında artışa neden olduğunu ve böylece apelin-13'ün sıvı homeostazisini düzenleyici bir fonksiyonunun olabileceğini ileri sürmüştür (7). Sıçanlara intraperitoneal (ip) ve icv apelin-13 enjeksiyonunun su tüketimini arttırdığı bildirilmiştir (22, 37). Tobin ve arkadaşları tarafından hipotalamik SON içine mikrodializ yöntemiyle apelin-13 uygulamasının ADH nöronlarının elektrofizyolojik aktivitesini uyardığı ve somatodendritik ADH salıverilmesini indüklediği gösterilmiştir (38). Bu bulgular apelinin su tüketimini arttırdığını ortaya koymakta ancak mekanizmalar hakkında detaylı bilgiler vermemektedir.

Sindirim sistemi üzerine etkileri

APJ'nin mide enterokromafin hücrelerinde (39, 40), pankreas hücrelerinde (41) ve kolon epitel hücrelerinde (42) bulunması; mide fundusunda, barsaklarda, duodenumda, kolon ve ileumda da apelin ekspresyonunun gösterilmesi (39), apelinin gastrointestinal sistemde de rollerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Apelinin kemirgen intestinal dokudan kolesistokinin sekresyonunu uyardığı ve mide hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (39). Paryetal hücreler tarafından üretilen apelin enterokromafin hücre reseptörlerini aktive ederek bu hücrelerden histamin salınımını bloklamakta ve sonuçta paryetal hücrelerden daha az asit sekresyonuna sebep olmaktadır (40).

Farelere iv apelin-13 uygulanmasının doz bağımlı mide boşalması ve barsak geçiş hızı üzerinde inhibitör etki yaptığı, ip uygulanmasının ise mide boşalmasına etki etmediği gösterilmiştir (43). Apelin-36 uygulanan farelerde, normal artlarda hiperglisemiye yanıt olarak

oluşan insülin salgısının meydana gelmediği tespit edilmiştir (41). Başka bir çalışmada insülinin adipoz dokudan apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (44). Bu durum apelin sinyalleri ile insülin sinyallerinin fonksiyonel olarak bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Aç bırakılan farelerde hem plazma insülin düzeyi hem de adipoz dokuda apelin ekspresyonunun azaldığı görülmüştür ve sonuç olarak plazma apelin düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Beslenme sonrasında ise hem plazma apelin düzeyi hem de adipoz dokudaki apelin mRNA seviyesinin normal düzeyine geri döndüğü gösterilmiştir (44).

Apelinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmaları genellikle peptidin ve reseptörünün lokalizasyonunu belirlemeye ve insülin ile ilgili konuyu açıklamaya yönelik olarak gerçekleştirilmiştir. Fizyolojik etki ve mekanizma açıklamaya yönelik çalışmalar nispeten daha az sayıdadır.

Tablo 2. Apelin ve APJ mRNA'larının insan, sıçan ve fare dokularındaki dağılımı (12, 18, 22-24).

	APJ			APELIN		
	Sıçan	Fare	insan	Sıçan	Fare	insan
Beyin	++	+	+++	+	+++	++
Serebellum	+		+	+		+
Hipofiz	+		+	+		++
Spinal Kord	+++	++	+	++	-	++
Adrenal bez	+			+		
Tiroid	++					
Dalak	-	+	+++	-	+	
Timus		+	+		-	
Kalp	++	+++	+	++	++	+
Akciğer	+++	++	++	+++	++	+
Mide	+		+	+		-
ince barsak	+		++	+		
Kalın barsak	+		++	+		
Karaciğer	+	+		-	-	-
Pankreas	-		+	-		+
Böbrek	+	+	+	+	+	+
Testis	+	+	+	+	++	+
Ovaryum	+	+	+	+	+	
Uterus	+	+	+	+	-	-
Plösent	++		++			+++
Adipöz doku	++	++	+	+	+	-

Besin alımı üzerine etkileri

APJ, merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde ekspresyon edilmektedir. Sıçanların hipotalamusunda beslenme davranışını kontrol eden alanların apelin için en uygun hedef bölge olabileceği ortaya konmuştur (28). SON ve özellikle PVN'de apelin ve APJ ekspresyonunun oldukça yoğun olması (28, 29) apelinin gıda alımı üzerine etkili olabileceğini akla getirmektedir.

Apelinin gıda alımı üzerine olan etkilerini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (37, 43, 45). Apelinin iv olarak uygulanması besin alımını etkilemezken, santral yolla uygulanmasının besin alımında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (45). Taheri ve ark. ise yaptıkları çalışmada iv apelin-13 uygulamasının gıda alımında anlamlı bir değişiklik meydana getirmediğini göstermiştir (37). Sunter ve ark. da sıçanlara iv apelin-13 enjeksiyonunun, gıda alımında herhangi bir değişiklik

olu turmadı nı rapor etmi lerdir (45). Bir ba ka çalı mada da farelere kronik apelin enjeksiyonunun gıda alımında herhangi bir de i iklik meydana getirmed i gösterilmi tir (46). Lv ve ark. apelin-13'ün, beyinde APJ reseptörü ve kortikotropin reseptör aktivasyonu ile yiyecek alımını düzenledi ini göstermi lerdir (43).

Yapılan bazı çalı malarda apelinin gıda alımını etkilemedi i, bazılarında azalttı ı ve bazı çalı malarda ise artırdı ı yönünde birbiriyle çeli en sonuçlar mevcuttur. Bu çeli kilerin altında yatan temel nedenin uygulanan apelin dozları, deney için seçilen hayvanların türleri ve enjeksiyon bölgelerinin farklı olmasından kaynaklandı ı dü ünülmektedir.

Apelin seviyesinin beslenme alı kanlı ma ba lı olarak de i ti i, yüksek ya lı diyetle beslenen ratlarda apelin mRNA seviyesinin arttı ı gösterilmi tir (47). Obez insan ve deney hayvanlarında, plazma apelin düzeyinin yüksek oldu u (44) ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF alfa aracılı ıyla artı gösterdi i ileri sürülmü tür (48). Obezlerde artan vücut ya içeri i ve hiperinsülinemiye paralel olarak plazma apelin düzeyinin arttı ı bilinmektedir (44).

Tip 2 diyabeti olan bireylerin, plazma apelin seviyesinin dü ük oldu u gözlenmi tir (49). Apelinin açlık kan ekeri, insülin direnci ve hemoglobin-A1c düzeyleri ile negatif korelesyon, insülin duyarlılı ı ile pozitif korelesyon gösterdi i bilinmektedir (50). Farelerde apelinin iv enjeksiyonunun, iskelet kasında glukoz kullanımını artırarak kan ekerini güçlü bir ekilde dü ürdü ü gösterilmi tir (51). Apelinin bu yönüyle insülin rezistansının takibinde ümit verici bir ajan olabilece i dü ünülmektedir.

Üreme sistemi üzerine etkileri

Apelin ve APJ'nin, özellikle SON ve PVN gibi beyin alanlarında; insan, sıçan ve farelerin testis ve ovaryum dokularında yo un olarak bulunması, apelinin üreme sistemi üzerinde etkilerinin olabilece ini ve bazı reproduktif süreçlerin apelin ve APJ aracılı ıyla düzenlenebilece ini akla getirmektedir.

Habata ve ark. sıçan ovaryum dokusunda apelin ekspresyonu oldu unu göstermi lerdir. Yine aynı grup, sıçan meme dokusunda gebelik ve laktasyon döneminde apelin ekspresyonunda ciddi artı lar oldu unu rapor etmi lerdir (52). Daha sonraki bir çalı mada ise Hosoya ve ark., sıçan over ve uterus dokusunda yaygın olarak APJ reseptörlerinin ekspresyonunu ortaya koymu lardır (20). Sı ır ovaryum teka tabakasında apelin sentezinin varlı ı belirlenmi , granüloza hücrelerinde de APJ' nin varlı ı gösterilmi tir (53).

nsanlar üzerinde yapılan çalı malarda, fetüs ve plasentada apelin konsantrasyonunun yüksek bulunması, apelinin intrauterin büyümede rolü olabilece ini dü ündürmektedir (54). Apelinin insan uterus miyometriyumunda spontan ve oksitosin ile indüklenen kontraksiyonlar üzerinde inhibitör etki yaptı ı da ayrıca gösterilmi tir (55). Gebe kadınlarda serum apelin seviyesinin kontrol grubuna göre az oldu u tespit edilmi (56), bir ba ka çalı mada ise polikistik over sendromlu

hastaların serum apelin seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek oldu u belirlenmi tir (57).

Hipotalamo-hipofizyal-gonadal eksen ve dolayısıyla üreme sistemi de apelin için önemli bir etki alanıdır. Taheri ve ark. tarafından icv apelin uygulamasının plazma LH ve FSH seviyelerini azalttı ı gösterilmi tir (37). Ancak hipotalamus, hipofiz ve gonadal eksen de meydana gelebilecek hormonal de i ikliklerin üreme sistemi üzerine olan etkilerinin ara tırıldı ı çalı maların sayısı yetersizdir ve apelinin üreme eksenindeki rolünün anla ılabilmesi için daha fazla çalı maya ihtiyaç oldu u açıktır.

Solunum sistemi üzerine etkileri

Apelinin solunum sistemi üzerinde önemli bir role sahip olabilece i fikri, sıçan akci erlerinde yüksek miktarlarda apelin ve APJ mRNA ekspresyonunun gösterilmesiyle ortaya çıkmı tir (15, 20).

Apelin-13'ün nükleus traktus solitarius mikrojeksiyonunun apneyle sonuçlandı ı gösterilmi tir (58). Kronik hipoksik pulmoner hipertansiyon modeli olu turulmu sıçanlarda, akci er dokusundaki apelin konsantrasyonunun azaldı ı ancak pulmoner doku kitlesinin artması sonucu toplam pulmoner apelin içeri inin aynı kaldı ı tespit edilmi tir. Pulmoner apelin düzeyinin, hipoksiyle de i medi i ve plazma apelin seviyesiyle aralarında bir korelasyon olmadı ı belirtilmi tir (59). Mevcut literatürde apelin ve solunum sistemi arasındaki ili kiyi özetleyen sınırlı sayıda bilgi olup, mekanizmanın aydınlatılması için çok sayıda çalı ma yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Adipoz doku sadece bir enerji deposu olmayıp, aynı zamanda endokrin bir organ olarak da fonksiyon görür. Ayrıca ya doku birçok adipokini üretilip dola ıma salıvermektedir. Bu adipokinlere son zamanlarda katılan apelin hormonu, lokal ve sistemik etkileri sayesinde enerji metabolizması, kardiyovasküler fonksiyonlar, insülin duyarlılı ı ve vasküler cevaplar üzerinde birçok etkilere sahiptir. Ancak bu etkilerin hangi mekanizmalar üzerinden nasıl gerçekte ti i ise çok açık de ildir. Peptidin fizyolojik rollerine dair mevcut literatür bilgileri kısıtlı olup, fizyolojik mekanizmaları aydınlatmaya yönelik çalı maların artırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Altunkaynak BZ, Özbek E. Ya dokusu endokrin bir organ mıdır? Dicle Tıp Dergisi 2005; 32(4): 211-217.
2. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. Expert Opin Biol Ther 2003; 3(5): 705-13.
3. Wozniak S, Gee L, Wachtel M, Frezza E. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. Digestive Diseases and Sciences 2009; 54(9): 1847-1856.
4. Liu Y, Song CY, Wu SS, Liang QH, Yuan LQ, Liao EY. Novel adipokines and bone metabolism. Int J Endocrinol 2013; 2013: 895045.
5. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications 1998; 251(2): 471-476.

6. Katugampola S, Davenport A. Emerging roles for orphan G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends in Pharmacological Sciences* 2003; 24(1): 30-35.
7. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of Neurochemistry* 2001; 77(4): 1085-1096.
8. Tang SY, Xie H, Yuan LQ, Luo XH, Huang J, Cui RR, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides* 2007; 28(3): 708-18.
9. Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, Choe H, Fukusumi S, Kitada C, Nishizawa N, Hosoya M, Nishimura O, Messele T, Pollakis G, Goudsmit J, Fujino M, Sodroski J. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *Journal of Virology* 2000; 74(24): 11972-11976.
10. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Medical Science Monitor* 2006; 12(6): Ra112-Ra119.
11. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergetic system: The role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia* 2008; 90(5): 374-380.
12. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, Lawrie KWM, Hervieu G, Riley G, Bolaky JE, Herrity NC, Murdock P, Darker JG. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *Journal of Neurochemistry* 2003; 84(5): 1162-1172.
13. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & Therapeutics* 2005; 107(2): 198-211.
14. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory Peptides* 2001; 99(2-3): 87-92.
15. Kawamata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 2001; 1538(2-3): 162-171.
16. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt A, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R, Lako-Futo Z, deChatel R, Ruskoaho H, Toth M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 308(3): 480-485.
17. Japp AG, Cruden NL, Amer DAB, Li VKY, Goudie EB, Johnston NR, Sharma S, Neilson I, Webb DJ, Megson IL, Flapan AD, Newby DE. Vascular effects of apelin in vivo in man. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(11): 908-913.
18. Odowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui LC, Kennedy JL, Shi XM, Petronis A, George SR, Nguyen T. A Human Gene That Shows Identity with the Gene Encoding the Angiotensin Receptor Is Located on Chromosome-11. *Gene* 1993; 136(1-2): 355-360.
19. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, Kitada C, Nishizawa N, Murosaki S, Kurokawa T, Onda H, Tatemoto K, Fujino M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 1999; 1452(1): 25-35.
20. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, Kitada C, Honda S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular and functional characteristics of APJ - Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275(28): 21061-21067.
21. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function. *Pharmacological Reviews* 2010; 62(3): 331-342.
22. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of Neurochemistry* 2000; 74(1): 34-41.
23. Devic E, Rizzoti K, Bodin S, Knibiehler B, Audigier Y. Amino acid sequence and embryonic expression of *msr/apj*, the mouse homolog of *Xenopus X-msr* and human APJ. *Mechanisms of Development* 1999; 84(1-2): 199-203.
24. Edinger AL, Hoffman TL, Sharron M, Lee BH, Yi YJ, Choe W, Kolson DL, Mitrovic B, Zhou YQ, Faulds D, Collman RG, Hesselgesser J, Horuk R, Doms RW. 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. *Journal of Virology* 1998; 72(10): 7934-7940.
25. Choe W, Albright A, Sulcove J, Jaffer S, Hesselgesser J, Lavi E, Crino P, Kolson DL. Functional expression of the seven-transmembrane HIV-1 co-receptor APJ in neural cells. *Journal of Neurovirology* 2000; 6: S61-S69.
26. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [I-125]-(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. *British Journal of Pharmacology* 2001; 132(6): 1255-1260.
27. Saint-Geniez M, Argence B, Knibiehler B, Audigier Y. The *msr/apj* gene encoding the apelin receptor is an early and specific marker of the venous phenotype in the retinal vasculature. *Gene Expression Patterns* 2003; 3(4): 467-472.
28. Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience* 2002; 113(3): 653-662.

29. Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ. Apelin-immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neuroscience Letters* 2002; 327(3): 193-197.
30. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol* 2005; 24(10): 1263-76.
31. Akcilar R, Turgut S, Caner V, Akcilar A, Ayada C, Elmas L, Ozcan TO. Apelin Effects on Blood Pressure and RAS in DOCA-Salt-Induced Hypertensive Rats. *Clin Exp Hypertens* 2013.
32. Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *Journal of Endocrinology* 2006; 189(3): 701-710.
33. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H, Pikkarainen S, Piuholta J, Rysa J, Toth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circulation Research* 2002; 91(5): 434-440.
34. Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin YZ, Fuji K, Iida M. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regulatory Peptides* 2005; 125(1-3): 55-59.
35. Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, Fukamizu A, Kitamura H, Umemura S. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006; 26(6): 1267-1272.
36. Zhong JC, Huang DY, Liu GF, Jin HY, Yang YM, Li YF, Song XH, Du K. Effects of all-trans retinoic acid on orphan receptor APJ signaling in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular Research* 2005; 65(3): 743-750.
37. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 291(5): 1208-1212.
38. Tobin VA, Bull PM, Arunachalam S, O'Carroll AM, Ueta Y, Ludwig M. The Effects of Apelin on the Electrical Activity of Hypothalamic Magnocellular Vasopressin and Oxytocin Neurons and Somatodendritic Peptide Release. *Endocrinology* 2008; 149(12): 6136-6145.
39. Wang GY, Anini Y, Wei W, Qi X, O'Carroll AM, Mochizuki T, Wang HQ, Hellmich MR, Englander EW, Greeley GH. Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004; 145(3): 1342-1348.
40. Lambrecht NWG, Yakubov I, Scott D, Sachs G. Identification of the K efflux channel coupled to the gastric H-K-ATPase during acid secretion. *Physiological Genomics* 2005; 21(1): 81-91.
41. Winzell MS, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regulatory Peptides* 2005; 131(1-3): 12-17.
42. Wang GY, Kundu R, Han S, Qi X, Englander EW, Quertermous T, Greeley GH. Ontogeny of apelin and its receptor in the rodent gastrointestinal tract. *Regulatory Peptides* 2009; 158(1-3): 32-39.
43. Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Mo JR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides* 2012; 33(1): 132-138.
44. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpenne C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1764-1771.
45. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neuroscience Letters* 2003; 353(1): 1-4.
46. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 2007; 148(6): 2690-2697.
47. Paternain L, de la Garza AL, Batlle MA, Milagro FI, Martinez JA, Campion J. Prenatal stress increases the obesogenic effects of a high-fat-sucrose diet in adult rats in a sex-specific manner. *Stress* 2012.
48. Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends in Pharmacological Sciences* 2006; 27(4): 190-4.
49. Foresta C, Bordon P, Rossato M, Mioni R, Veldhuis JD. Specific linkages among luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone release in the peripheral blood and human spermatic vein: Evidence for both positive (feed-forward) and negative (feedback) within-axis regulation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82(9): 3040-3046.
50. Zhang Y. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Chinese people. *Endocrine Journal* 2010; 57: S392-S392.
51. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M, Cani PD, Attane C, Guigne C, Carpenne C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P. Apelin Stimulates Glucose Utilization in Normal and Obese Insulin-Resistant Mice. *Cell Metabolism* 2008; 8(5): 437-445.
52. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, Kitada C, Nishizawa N, Murosaki S, Kurokawa T, Onda H, Tatemoto K, Fujino M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1999; 1452(1): 25-35.

53. Shimizu T, Kosaka N, Murayama C, Tetsuka M, Miyamoto A. Apelin and APJ receptor expression in granulosa and theca cells during different stages of follicular development in the bovine ovary: Involvement of apoptosis and hormonal regulation. *Animal Reproduction Science* 2009; 116(1-2): 28-37.
54. Malamitsi-Puchner A, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Briana DD. Circulating apelin concentrations in mother/infant pairs at term. *Acta Paediatrica* 2007; 96(12): 1751-1754.
55. Hehir MP, Morrison JJ. The adipokine apelin and human uterine contractility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 206(4).
56. Kourtis A, Gkiomisi A, Mouzaki M, Makedou K, Anastasilakis AD, Toulis KA, Gerou S, Gavana E, Agorastos T. Apelin levels in normal pregnancy. *Clinical Endocrinology* 2011; 75(3): 367-371.
57. Goren K, Sagsoz N, Noyan V, Yucel A, Caglayan O, Bostanc MS. Plasma apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2011.
58. Seyedabadi M, Goodchild AK, Pilowsky PM. Site-specific effects of apelin-13 in the rat medulla oblongata on arterial pressure and respiration. *Auton Neurosci* 2002; 101(1-2): 32-8.
59. Andersen CU, Markvardsen LH, Hilberg O, Simonsen U. Pulmonary apelin levels and effects in rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2009; 103(11): 1663-71

İletişim

Süleyman SANDAL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD, Malatya
suleyman.sandal@inonu.edu.tr