

Ghrelin; Gündemdeki Hormon

H. Murat Bilgin

ÖZET

Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alınımının düzenlenmesinde rol oynayan 28 aminoasitli bir hormondur. Başlıca midenin oksintik bezlerinde bulunan özelleşmiş A-benzeri hücreleri tarafından kan akımına salınır ancak daha düşük düzeylerde olmak üzere, vücudun diğer birçok bölgesinden salındığı da gösterilmiştir. Ghrelin hormonunun birçok fonksiyonlara sahip olduğu, yapılan deneysel çalışmalardan anlaşılmış bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin, Fizyoloji

Ghrelin; The Renown Hormone

SUMMARY

Ghrelin , a 28 amino acid gastric peptide, was found to be a potent releaser of GH and in addition, actively participate in controlling energy balance and the regulation of food intake. Specifically, plasma ghrelin originates in the oxyntic gland where A-like cells exist and is secreted into the bloodstream. Lower concentrations have also been reported at various regions in the body. It is well known that ghrelin participates in the regulation of many functions in the body.

Key Words: Ghrelin, Physiology

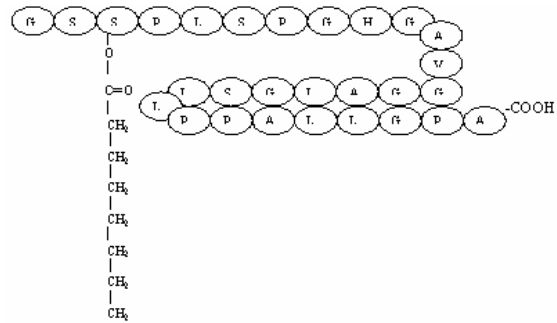
GİRİŞ

Ghrelin'in İzolasyonu ve Yapısı

Ghrelin, in vivo ve in vitro olarak GH (büyüme hormonu) salınımını uyaran GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) için spesifik endojen bir ligand olarak izole edilmiş, 28 aminoasitli, peptid yapısında bir hormondur (Şekil 1). Başlıca salınım yeri mide oksintik mukozasındaki A- benzeri hücrelerdir (1).

Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasit'den oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serin'e n-octanoyl eklenir ki bu da ghrelin'in GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofiz'e geçişine imkan sağlamaktadır. Hücre biyolojisinde ilk defa, salınan bir proteinde açıl bağlanması işlemi gözlenmiş olmaktadır. Bu orijinal sentezin sonunda matür ghrelin oluşur. Açıl grubu taşımayan ghrelin formu olan des-octanoyl-ghrelin'in hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanmadığının görülmesi, n-octanoyl grubunun moleküle kazandırdığı hidro-

fobik özelliğin, ghrelin'in GHS-R ile bağlanmasının da çok önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (2). 14. pozisyondaki glutamin' in olmadığı bir analog peptid daha vardır ve des-Gln(14)-ghrelin adını alır (3). Burada CAG kodonunda bir delesyon söz konusudur. Bu arada testis'e spesifik bir ghrelin kökenli transkript (GGDT) bulunmuştur. Bu molekül 12 aminoasit büyüklüğündedir (4).



Şekil 1. Ghrelin'in 28 aminoasitli moleküler yapısı.

Ghreltin ve Büyüme Hormonu (GH) Salınımı

Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS), büyüme hormonu salgılatmasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir(5). GH Salgılatıcı Reseptör (GHS-R) ilk kez 1996'da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand, ghreltin bulunana kadar tanımlanamamıştı. Ghreltin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısıdır (6). Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalar, ghreltin/GHS-R ekseninde bazı kanser tiplerinde çok önemli otokrin / parakrin etkileşimlerin görülebileceğine işaret etmektedir.

İnsan GHS-R'ü, Howard ve arkadaşlarınca tanımlanmış ve klonlanmıştır (7). GHS-R mRNA'sının tip 1a ve 1b olarak tanımlanan iki izoformu vardır (8). Bu iki tip reseptör de beyin ve periferik organlarda yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Sentetik GH salgılatıcılar GHS-R1a ile doğrudan bağlanarak, hipofiz bezi somatotrop hücrelerinden GH salınımına yol açarlar. Ghreltin'in etkisini GHS-R1a üzerinden gösterdiği bilinmektedir (9). Des-acyl ghreltin, ghreltin'den daha yaygın olarak bulunmasına rağmen, GHS-R1a'ya bağlanmaz ve endokrin aktivitesi yoktur.

Ghreltin Hormonunun Dokulardaki Dağılımı

Vücutta ghreltin üretimi ile ilişkili iki hücreyel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez; ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghreltin salınımı yaptığı santral sinir sistemi. Ghreltin çoğunlukla mide fundus mukozası oksintik bezleri içerisindeki X/A-benzeri hücreler tarafından üretilir (1). Bu hücreler sıçan ve insan sindirim sisteminde ışık ve elektron mikroskopisi immünohistokimyasal yöntemi, ayrıca in situ hibridizasyon metodu kullanılarak tanımlanabilmiştir (10). Ghreltin mRNA'sının ekspresyonu revers transkripsiyonu PCR yöntemiyle az miktarda da plasenta (10), testis (11), böbrek (12), hipofiz (10), prostat (4), ince barsak (10), pankreas (13), beyin (10) ve diğer birçok organda gösterilmiş olması, onun birçok

biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynayan bir peptid olduğunu göstermektedir.

Ghreltin Sekresyon Mekanizması

Ghreltin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir ve oksintik bez lümeni ile irtibatı yoktur. Bu da salınımın gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylelikle de tüm vücudu dolaşır (3).

Gastrik ghreltin sekresyonu lokal veya merkezi uyarım ile düzenlenebilir. Bu da mekanik uyarı, mide lümenindeki sindirim ürünlerinin hareketi, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları kapsar.

Ghreltin hipotalamusta lateral, arkuat (besin alınımının düzenlendiği merkez), ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salınır. Hipotalamustaki bu bölge, suprakiazmatik nukleusdan gelen uzantılarla içiçe girer (14). Liflerin bu şekilde karışmasının ghreltin'in sirkadyen ritminden sorumlu olduğu düşünülür.

Ghreltin'in yarı ömrü 60 dakikadan kısadır (15) çünkü plazma esteraz'ı tarafından kolayca yıkılır ve des-octanoyl-ghreltin'e dönüşür ki bu molekül inaktiftir (10). Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir fakat %80'i deamide ghreltin'dir, yani biyolojik aktiviteden yoksundur.

Ghreltin ve Nitrik Oksit (NO)

NO, mitokondri iç membranında nitrik oksit sentaz(NOS) aracılığıyla L-arginin'den sentezlenir. NOS enzimi sitokrom P450 protein ailesindedir ve L-NAME gibi bazı arginin analogları ile inhibe olur.

NO'nun besin alınımının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. İntraserebroventriküler ghreltin uygulaması hipotalamustaki NOS seviyelerini artırır. Ghreltin'in gıda alınımını artırıcı etkisinin N-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME) uygulanımı ile inhibe olduğu gözlenmiştir(16). Bu durum, ghreltin'in en azından bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir.

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri:

Ghreltin, kemirgenlerde yapılan çalışmalarda yağ dokusunun enerji kaynağı olarak kullanılmasını azaltırken, gıda alınımında ve

beslenmede artışa neden olmuştur. Yani enerji dengesinin düzenlenmesinde rol almaktadır(2). İştah açıcı ve adipojenik etkileri vardır(17). İştah açıcı etkisini hipotalamusun arcuate çekirdeğinde bulunan nöropeptid Y(NPY) ve Agouti-related protein(AgRP) üzerinden yapar; ghrelin'in intraserebroventriküler enjeksiyonu ile NPY içeren nöral hücrelerde c-Fos proteini ekspresyonu başlatılır (c-fos, bir nöronal aktivite marker'ıdır) ve arkuat çekirdekdeki NPY mRNA miktarı artar (14). Santral ve/veya periferik yolla verilen ghrelin sıçan ve/veya farelerde mide hareketlerini, boşalma hızını ve asit salgılanımını artırır (18). Gastrik vagal afferentlerin blokajının ghrelinle uyarılan GH salınımını ve beslenmeyi önleyebileceği bilinmektedir (19). Hayvan modellerinde ghrelinin açlık ve hipoglisemi esnasında artış gösterdiği bildirilmiştir (20). Gebelikte ghrelin düzeylerin de bir artış gözlenmemiştir. Bu da, gebelikte artmış besin alımının ghrelinden bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Ghrelin düzeyleri obezlerde düşük iken, anorexia'lı şahıslarda yüksek bulunmuştur (10).

Leptin, obez fare (ob) geninin pozisyonel klonlanmasıyla keşfedilmiş, adiposit kökenli anoreksijenik bir hormondur. Leptin'in periferik veya merkezi yolla uygulanımı sonucu enerji harcanımı artar ve iştah azalır. Ghrelin, leptin'in bu anoreksijenik etkisini hipotalamik nöropeptid Y/Y1 reseptör yoluyla antagonize eder (21). Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, vücuttaki işlevleri açısından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır.

Yemekten 1 saat önce ve yemekten 1 saat sonra ghrelin düzeyleri insanlarda ve kemirgenlerde yüksek bulunmuştur (1). Son zamanlarda kısa barsak sedromundan kaynaklanan malnütrisyonlu bazı hastalarda ghrelin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (22). Gastrektomi sonrası ghrelin salınımında %70 oranında azalma gözlenmiştir (14).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Ghrelin kardiyak kan atım miktarını arttırmaktadır ve bu etkisi sistemik vasküler direnci azaltmasına bağlı olduğu saptanmıştır (23). Ghrelin'in endotelial hücreler ve kardiyomyositlerde apoptozis'i inhibe ettiği, bunu da ERK1/2 ve PI 3-kinaz yoluyla yaptığı

gösterilmiştir (24). Wiley ve Davenport'a göre ghrelin, endotelden bağımsız bir direkt vazodilatatör ajandır (25). Ghrelin infüzyonu idrar hacmi, idrar Na⁺ atılımı ve kreatinin klirensini değiştirmez. Yani ghrelin kalp yetmezliği olan hastalarda böbrekler üzerinde etki oluşturmaksızın, hemodinamik bozukluğu düzeltebilmektedir.

Genitöüiner Sistem Üzerine Etkileri:

Ghrelin'in testiküler steroidogenez ve Leydig hücrelerinden testosteron salınımında rol aldığı gösterilmiştir (26). Sıçan seminifer tübüllerinde kök hücre faktörü ekspresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Son zamanlarda endometrial stromal hücrelerinin kalınlaşmasında da görev aldığı belirtilmiştir (27).

Ghrelin ve Kanser:

Ghrelin neoplastik hücrelerin büyümesine etki edebilmektedir. İnsanlar üzerindeki çalışmalarda, tümoral doku kesitlerinde GHR proteini ekspresyonunun tümör dokusuna komşu meme dokusuna göre artmış olduğu bulunmuştur. Bazı meme Ca⁺lı dokularda ghrelin bağlanma alanları gösterilmiş ve meme Ca⁺lı hastalarda eksojen ghrelin uygulamasının büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (28).

Prostat bezi normal gelişimi ve fonksiyonları için GH ve IGF'leri de kapsayan çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Ghrelin, GHS-R ve ilişkili olduğu sinyal iletim sistemlerinin aktivasyonu, prostatik hücre çoğalmasına katkıda bulunur (29). Ghrelin hipofiz ve ACTH salgılayan tümörleri de içeren diğer nöroendokrin tümörlerde gösterilmiştir. Adenomatöz insan hipofiz dokusunda gösterilmesi ile, burada GH salınımında düzenleyici görevinin olabileceği söylenmiştir (30).

Gastrik karsinoid'li hastalarda da ghrelin'in üretildiği bulunduğundan, ghrelin düzeyi gastrointestinal tümör tanısında faydalı olabilir (31). Neoplazi durumunda anti-proliferatif etkisinin olduğu da belirtilmiştir (32).

Ghrelin ve Prader Willi Sendromu (PWS)

PWS en sık görülen genetik obesite sendromlarından birisidir. Bu sendromda hipotalamik disfonksiyona bağlı olarak



doyurulamayan açlık hissi, hipotoni ve büyüme hormonu salınım yetersizliği görülür. PWS'de ghrelin seviyeleri, zayıf ve obez kontrol gruplarına göre 3-4 kat daha yüksek bulunmuştur.

Kojima ve arkadaşları tarafından bulunan ve başlıca mideden salınan ghrelin hormonunun fonksiyonları hakkındaki bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. Ghrelin'in büyüme hormonu salınımını sağladığı, iştahı arttırdığı ve vücudun hemen her yerinde ve hemen her sistem üzerinde çeşitli etkilerinin bulunduğu yapılan yeni çalışmalardan anlaşılmaktadır. Dolayısıyla güncelliğini koruyan bu konu ile ilgili olarak, yeni bilgilere sahip olunması için daha fazla ve detaylı olarak yapılacak çalışmalar bize yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999; 402: 656- 660.
2. Casanueva FF, Dieguez C: Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders*, 2002; 3: 325-338.
3. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K: Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem*, 2000; 29: 1995- 2000.
4. Tanaka M, Hayashida Y, Nakao N, Nakai N, Nakashima K: Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochem Biophys Acta*, 2001; 1522: 62- 65.
5. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K: Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinol*, 1980; 106: 663-667.
6. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M: The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 881- 887.
7. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI et al: A receptor in pituitary and hypothalamus that

functions in growth hormone release. *Science*, 1996; 273: 974- 977.

8. Petersenn S: Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor. *Minerva Endocrinol*, 2002; 27: 243-256.

9. Ghigo E, Avrat E, Broglio F, Giordano R, Gianotti L, Muccioli G et al: Endocrine and non-endocrine activities of growth hormone secretagogues in humans. *Horm. Res.*, 1999; 51: 9-15.

10. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T et al: Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86: 4753- 4758.

11. Barreiro ML, Gaytan F, Caminos JE: Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biol Reprod*, 2002a; 67: 1768 -1776.

12. Sleisenger C, Foltran B. *Gastrointestinal and Liver Disease: WB Saunders* 7th ed., 2002.

13. Volante M, Allia E, Gugliotta P: Expression of ghrelin and GHS receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002a; 87: 1300-1308.

14. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M: Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology*, 2001; 142: 4163- 4169.

15. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P: Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation GH, feeding behaviour and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology*, 2002; 143: 1353 -1361.

16. Gaskin F.S, Farr S.A, Banks WA, Kumar VB, Morley JE: Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides*, 2004; 24: 913- 918.

17. Inui A: Ghrelin an somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci*, 2001; 2: 551- 560.

18. Asakawa A, Inui A, Kaya T: Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, 2001; 120: 337- 345.

19. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H et al: The role of gastric vagal afferent in feeding and growth hormone secretion effects of ghrelin. *Gastroenterology*,2002; 123:1121- 1128.
20. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, et al: Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting,insulin induced hypoglycemia and leptin administration. *Biochem. Biophys. Res. Commun*,2001; 281:1220- 1225.
21. Shintani M,Ogawa Y,Ebihara K: Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*, 2001; 50:227-232.
22. Krsek M, Rosicka M, Haluzik M, Svobodova J, Kotrlíkova E, Justova V et al. Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. *Endocr Res*, 2002; 28: 27-33.
23. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M: Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001;280:1483-1487.
- 24.Ghigo E, Arvat E, Giordano R: Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine*,2001;14:87-93.
25. Wiley KE, Davenport AP: Comparison of vasodilators in human internal mammary artery; ghrelin is a potent physiological antagonist of endotelin-1. *Br J Pharmacol*, 2002; 136:1146-1152.
26. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE et al: Novel expression and functional role for ghrelin in rat testis. *Endocrinology*,2002; 143:717- 725.
27. Tanaka K,Minoura H, Isobe T, Yonaha H, Kawato H, Wang DF et al: Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*,2003; 88: 2335- 2340.
28. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin; discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism*,2001; 12:118-122.
29. Chopin LK, Veveris-Lowe TL, Philipps AF, Herington AC : Co-expression of GH and GHR isoforms in prostate cancer cell lines. *Growty Horm IGF Res*,2002; 12: 126.
30. Kim K, Arai K, Sanno N, Osamura RY, Teramoto A, Shibasaki T: Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2001; 54: 759- 768.
31. Duxbury MS, Waseem T, Ito H, Robinson MK, Zinner MJ, Ashley SW et al: Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem Biophys Res Commun*,2003; 309:464- 468.
32. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, et al: Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel GHR-P, in healthy humans. *Clin Sci*,2003;10.

Yazışma Adresi

H.Murat BİLGİN

Dicle Üniv. Tıp Fak. Fiziyojoloji A.D. / Diyarbakır
hmbilgin@dicle.edu.tr

