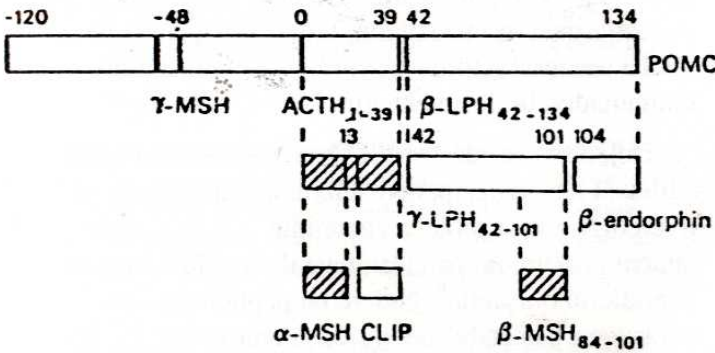


## MELANOKORTİN PEPTİDLER (Melanocortin Peptides)

Dr. Ali Bilgiç\*, Dr. Neyhan ERGENE\*\*

\* İ.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, \*\* S.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı

Hipofiz hormonlarından Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve Melanofor Stimulan Hormon'a ( $\alpha$ ,  $\beta$ -MSH) ait peptidler kısaca MELANOKORTİN PEPTİD'ler olarak nitelendirilmektedir. Bu hormonların amino asit zincirleri endorfin ile birlikte biyolojik olarak inaktif şekildeki büyük prekürsör polipeptid proopiomelanokortin (POMC) molekülü içinde bulunmaktadır. POMC molekülü içinde  $\alpha$ ,  $\beta$ -MSH ve ACTH<sub>1-36</sub>'nın tam zinciri elde edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Proopiomelanokortin ve parçalanması ile açığa çıkan melanokortin peptidleri. Nakanishi ve ark. alınmıştır (2).

İnsan ve hayvanların fizyolojik durumu ve gelişmelerine bağlı olarak, POMC'un proteolizi sonucu farklı zincir ve yapıda melanokortinler açığa çıkmaktadır. POMC'un biyolojik olarak inaktif biçimde bulunmasına karşın, parçalanması ile açığa çıkan peptidler oldukça aktiftirler (1,2,3,4).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda beyin birçok bölgesindeki nöronlar içinde de melanokortinlerin mevcudiyeti belirlenmiştir. Nöronların içinde tespit edilen melanokortinlerin de hipofizdeki POMC'a identikal moleküllerden sentezlendiği açığa çıkmıştır (5,6).

Melanokortinler nöronlarda sentezlenmelerinin belirlenmesi ile NÖROPEPTİD'ler olarak da ifade edilmeye başlanmıştır (7).

ACTH'nin bilinen klasik etkisi, adrenal korteks hücrelerinden kortikosteroid hormonların üretimini stimule etmesidir. Melanokortinlerin bu endokrin etkileri yanında sinir fonksiyonu üzerine de çeşitli etkileri mevcuttur.

Melanokortinlerin sinir fonksiyonu üzerine etkisi ilk defa hipofizektomili hayvanlarda ortaya çıkan sinirsel bozuklukların melanokortin enjeksiyonu ile tedavi edilmesi sonucu anlaşılmıştır (7,8,9,10).

### Gelişen sinirlerde melanokortinlerin etkisi

Santral sinir sisteminin gelişmesi üzerine melanokortinlerin etkisini gösteren bir dizi araştırma yapılmıştır. Swaab ve Martin (11) Melanostimulan Hormon'un fetal beyin ve sinir sisteminin gelişmesinde fizyolojik olarak çok önemli olduğunu belirlemişlerdir. Yeni doğan kedi yavrularına parenteral ACTH uygulaması göz açılmasını çabuklaştırmıştır (12). Erişkinlerde ise  $\alpha$ -MSH davranış parametrelerini değiştirmiştir (13). ACTH ile ilgili tetkiklerin beyin protein sentezine etki ettiği saptanmıştır (14,15).

Gelişmekte olan nöromuskuler bağlantılar POMC'dan derive edilen peptidlerin iki sınıfına karşı hassas bulunmuştur. Bunlar melanokortinler ve  $\beta$ -endorfin (16). POMC'dan derive edilen peptidlerden melanokortinler ve  $\beta$ -endorfin gelişmiş motor nöronlarda tesbit edilmesine karşın gelişmişlerde bulunamamıştır (17,18). Elektrofizyolojik çalışmalar olgunlaşmamış motor nöronların melanokortinlere karşı çok hassas olduğunu belirlemiştir (19).

$\beta$ -endorfin ve melanokortinlerin yeni şekillenen sinaptik kontakların ve nöromuskuler tranmis-

yonun gelişmesinde kolaylaştırıcı etkisinin olduğu tesbit edilmiştir (16,17).

### **Melanokortinlerin sinir rejenerasyonu üzerine etkisi**

ACTH<sub>1-36</sub> ve sentetik ACTH<sub>1-24</sub> nörolojik hastalıkların geniş bir alanında örneğin multiple sclerosis, myastenia gravis, periferik sinirlerde ezilme, gerilme gibi mekanik hasarlarda ve toksik nöropatilerde yaygın şekilde kullanılmaktadır (20).

Bijsma (21) hipofizektomili hayvanlarda farklı peptid zincirine sahip melanokortinlerin etkisini incelemek için yaptığı çalışmasında, melanokortinlerin sinir sistemi üzerindeki rejenerasyon etkilerinin antiinflamatuvar ve kortikotrop etkilerden kaynaklanmadığını belirlemiştir.

Ratların siyatik sinirlerinin 3 mm distalinde he mostatik pens ile yarım dakika tutularak standart ezilme (crush) lezyon meydana getirilmektedir. Crush lezyon sonrası sinirin distal kısmında Wallerian dejenerasyonu oluşmakta, dejenerasyon ile birlikte arka ayakların sensorik ve motor fonksiyonları kaybolmaktadır (22,23). Bu fonksiyonların geri dönüşü ise çeşitli deneyler ile saptanmıştır (24,25,26,27).

Standart crush lezyon sonucu oluşan aksonal dejenerasyonlarda melanokortin peptidlerden ACTH<sub>4-10</sub>, ACTH<sub>4-9</sub>, ACTH<sub>4-9</sub>'un sentetik analogu Organon 2766, ACTH<sub>4-7</sub>, ACTH<sub>6-10</sub>, ACTH<sub>1-6</sub> ve  $\alpha$ -MSH'un rejenerasyon güçleri araştırılmıştır. Melanokortinlerin steroid etkili olmayan fragmentlerinden  $\alpha$ -MSH ve Organon 2766'un en güçlü rejenerasyon etkisine sahip olduğu tesbit edilmiştir. Organon 2766'nın sentetik olması nedeni ile metabolik yıkıma karşı dirençli olduğundan rejenerasyon üzerine daha da etkili olabileceği öne sürülmüştür (23).

Ratlara crush lezyon uygulandıktan sonra 8 gün süre ile Organon 2766 enjekte edilerek fonksiyonun geri dönüşü elektrofizyolojik ölçümler ile değerlendirilmiştir. Peptid uygulanan grupta sensorik ve motor fonksiyonun iyileşmesinde kontrol grubuna göre % 30-40'lık bir artış sağlandığı tesbit edilmiştir (27).

Melanokortinlerin etkilerini incelemek için yapılan çalışmalarda Organon 2766 ve  $\alpha$ -MSH'nun aksonal dejenerasyonlarda sağlam kalan proksimal taraftaki kollateral filizlenmeler üzerinde etkili olduğu, peptid uygulanan hayvanlarda filizlenmelerin

sayıca arttığı, filizlerin büyüme hızını daha uzun süre koruduğu ve hedef dokuya ulaşma şansını arttırdığı kaydedilmektedir (3,4,20,28,29).

Yapılan diğer bir çalışmada da (30) ratların her iki siyatik siniri distale yakın bir yerden kesilmiş, siyatik sinirlerden biri kesik bırakılırken diğer tarafın siyatik sinirinin proksimal ve distal parçaları sentetik  $\alpha$ -MSH emdirilmiş accurel polipropilen tüp içinde birleştirilmiştir.  $\alpha$ -MSH emdirilmiş tüp ile sarılan taraflarda % 39'luk bir rejenerasyon artışı sağlanmıştır.

Edwards (25,24) crush lezyonu izleyen aksonal dejenerasyonlarda  $\alpha$ -MSH uygulamasının duysal sinir fonksiyonunun iyileşmesini kolaylaştırıcı ve iyileşme periyodunu kısaltıcı etkisinin lezyon oluşumdan sonraki 8 günlük bir süre ile sınırlı olduğunu belirterek bu sürenin dışında peptid uygulamasının etkisiz olduğunu kaydetmiştir.

Ratların siyatik sinirlerinde oluşturulan dejenerasyondan 4-8 gün sonra dejenerasyonun ekstrasitlerinde in vitro olarak bioassay yöntemi ile  $\alpha$ -MSH benzeri faktörün saptandığı, sağlam sinirde ise bulunmadığı bildirilmektedir (25).

Dejenerasyonun  $\alpha$ -MSH benzeri faktörün tesbit edilmesi aksonal dejenerasyonlarında kalsiyumun aktive ettiği nötral proteaz enziminin orta boy nörofilament proteininin parçalanması ile  $\alpha$ -MSH benzeri peptidlerin oluşabileceğini ve bu peptidlerin de rejenerasyonu başlatabileceğini düşündürmüştür (3, 25, 31,32,33,34).

### **Nöropatilerde melanokortinlerin uygulanması**

Akrilamid insan ve hayvanlarda periferik nöropati oluşturan kümülatif bir nörotoksindir. Akrilamid ile zehirlenmiş ratlarda periferik sinir aksonlarının distal kısmında başlayan dejenerasyonlar merkeze doğru ilerleyen tarzdadır. İyileşme ise aksunun sağlam proksimal tarafından kollateral filizlenmelerin başlaması şeklinde oluşmaktadır (35). Bu tip nöropatilerde ratlarda Organon 2766'nın uygulanmasının duysal ve motor sinir fonksiyonlarının iyileşmesini hızlandırdığı tesbit edilmiştir (36,37).

Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan Cisplatin (Cis diamine-dichloro platinum 11)'in yan etkisi olarak insanlarda duysal sinir fonksiyonlarının kaybı, nöropati, retrobulbar nevritis ve saç dökülmesi görülmektedir (38). Organon 2766'nın uygulan-

yan etki olarak ortaya çıkan sinir fonksiyon bozukluklarının iyileşmesinde yararlı etki gösterdiği ortaya konulmuştur (39,40).

Diabetik nöropatilerde de melanokortinlerin yararlı etkileri saptanmıştır (41).

### Melanokortinlerin sentral sinir sistemi üzerine etkisi

Santral sinir sisteminin rejenerasyon kapasitesi periferik sinir sistemi ile karşılaştırıldığında yok denecek kadar azdır. Santral sinir sistemi lezyonlarında rejenerasyonu incelemek için yapılan histopatolojik çalışmalarda hasarı takiben ilk haftada ACTH en-

jeksiyonunun rejenerasyon olan sinir ipliklerinin sayısında artışa neden olduğu kaydedilmiştir (42,43).

Septal lezyonların iyileşmesi esnasında nonkortikotropik melanokortin peptid uygulamasının davranış parametrelerini iyileştirdiği gözlenmiştir (44).

Melanokortinlerin erken santral sinir sistemi lezyonlarına etkisi tartışmalı sonuçlar ortaya koymaktadır. Çünkü melanokortinlerin kan beyin bariyerini geçemediği öne sürülmektedir (45).

## KAYNAKLAR

1. Gispen WH, Isaacson RI, Spruijt BM, de Wied D. Melanocortins, neural plasticity and aging. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1986; 10: 415-26.
2. Nakanishi S, Inoue A, Kita T, Nakamura M, Chang ACY, Cohen SN, et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin- $\beta$ -lipotropin precursor. *Nature* 1979; 278 : 423-7.
3. Verhaagen J, Edwards PM, Jennekens FGI, Gispen WH. Early effect of an ACTH (4-9) analog (Org.2766) on regenerative sprouting demonstrated by the use of neurofilament binding antibodies isolated from a serum raised by  $\alpha$ -MSH immunization. *Brain Res* 1987 ; 404 : 142-50.
4. Van der Zee CEEM, Brakkee JH, Gispen WH.  $\alpha$ -MHS and Org. 2766 in peripheral nerve regeneration: different routes of delivery. *Eur J Pharmacol* 1988; 147 : 351-7.
5. Liotta AS, Advis JP, Krause JK, McKelvy JF, Krieger DT. Demonstration of in vivo synthesis of adult rat brain. *J Neurosci* 1984; 4 : 956-65.
6. Palkovits M. Distribution of neuropeptides in the central nervous system: a review of biochemical mapping studies. *Prog Neurobiol* 1984; 23 : 151-89.
7. De Wied D, Jolles J. Neuropeptides derived from proopiomelanocortin: behavioral, physiological and neurochemical effect. *Physiol Rev* 1982; 62 : 976-1059.
8. Bijlsma WA, Jennekens FGI, Schotman P, Gispen WH. Neurotropic factors and regeneration in the peripheral nervous system. *Psychoneuroendocrinology*. 1984; 4 : 199-215.
9. Gonzales ER, Strand FL. Neurotropic action of MSH/ACTH<sub>4-10</sub> on neuromuscular function in hypophysectomized rats. *Peptides (Suppl 11)* 1981; 2 : 107-13.
10. Strand DF, Smith CM. LPH, ACTH, MSH and motor systems *Pharmacol Ther* 1980; 11 : 509-33.
11. Swaab DF, Martin JT. Functions of  $\alpha$ -melanotropin and other opiomelanocortin peptides in labour, intrauterine growth and brain development. *Peptides of the pars intermedia*. Ciba Found Symp 1981; 81 : 196-217.
12. Van der Helm-Hylkema H, de Wied D. Effect of neonatally infected ACTH and ACTH analogues on eye-opening of the rat. *Life Sci* 1976; 18 : 1099-104.
13. Beckwith BE, Sandman CA, Hothersall D, Kastin AJ. Influence of neonatal injections of  $\alpha$ -MSH on learning, memory and attention in rats. *Physiol Behav* 1977; 18 : 63-71.
14. Dunn AJ, Schotman P. Effect of ACTH and related peptides on cerebral RNA and protein synthesis. *Pharmacol Ther* 1981; 92 : 353-72.
15. Edwards PM, Verhaagen J, Spierings T, Schotman P, Jennekens FGI, Gispen WH. The effect of ACTH (4-10) on protein synthesis, actin and tubulin during regeneration. *Brain Res Bull* 1985; 15: 267-72.
16. Haynes LW, Smith ME. The actions of proopiomelanocortin peptides at the developing neuromuscular junction. *Trends Pharmacol* 1984; 5 : 165-68.
17. Hynes LW, Smith ME, Smith DG. Evidence for the neurotropic regulation by collagen-tailed acetylcholinesterase in immature skeletal muscle by  $\beta$ -endorphin. *J Neurochem* 1984; 42 : 1542-51.
18. Hynes LW, Smith ME. Presence of immunoreactive  $\alpha$ -melanotropin and  $\beta$ -endorphin in spinal motoneurons of the dystrophic mouse. *Neurosci Lett* 1985; 58 : 13-8.
19. Smith CM, Strand FL. Neuromuscular response of the immature rat to ACTH/MSH 4-10. *Peptides* 1981; 2 : 197-206.
20. Dekker AJAM, Gispen WH, deWied D. Axonal regeneration, growth factors and neuropeptides. *Life Sci* 1987; 8 : 1667-87.

21. Bijlsma WA, Jennekens FGI, Schotman P, Gispen WH. Effect of corticotropin (ACTH) on recovery of sensorimotor function in the rat: structure-activity study. *Eur J Pharmacol* 1981; 76 : 73-9.
22. de Koning P, Brakkee JH, Gispen WH. Methods for producing a reproducible crush in the sciatic and tibial nerve of the rat and precise testing of return of sensory function: beneficial effects of melanocortins. *J Neurol Sci* 1986; 74 : 237-46.
23. Strand FL, Kung TT. ACTH accelerates recovery of neuromuscular function following crushing of peripheral nerve. *Peptides* 1970; 1 : 135-8.
24. Bijlsma WA, Schotman P, Jennekens FGI, Gispen WH, de Wied D. The enhanced recovery of sensorimotor function in rats is related to the melanotropic moiety of ACTH/MSH neuropeptides. *Eur J Pharmacol* 1983; 221-36.
25. Edwards PM, van der Zee CEEM, Venhagen J, Schotman P, Jennekens FGI, Gispen WH. Evidence that the neurotropic action of  $\alpha$ -MSH may derive from its ability to mimic the actions of a peptide formed in degenerating nerve stumps. *J Neurol Sci* 1984; 64 : 333-40.
26. Edwards PM, Schrama LH, Spierings T, Verhaagen J, Schotman P, Gispen WH. Presence of melanotropic activity in degenerating nerve extracts. Possible connection with generation of neurotropic factors by neurofilament protein breakdown. *Neurosci Lett (Suppl)* 1984; 18 : 89-92.
27. Koning P, de Gispen WH. Org. 2766 improves functional and electrophysiological aspects of regenerating sciatic nerve in the rat. *Peptides* 1987; 8 : 415-22.
28. Bijlsma WA, Jennekens FGI, Schotman P, Gispen WH. Stimulation by ACTH 4-10 of nerve fiber regeneration following sciatic nerve crush. *Muscle Nerve* 1983; 6 : 104-12.
29. Verhaagen J, Edwards PM, Jennekens FGI, Schotman P, Gispen WH.  $\alpha$ -MSH stimulates the outgrowth of myelinated nerve fibers after peripheral nerve crush. *Exp Neurol* 1986; 92 : 451-4.
30. Edwards PM, Kuiters RRF, Boer GJ, Gispen WH. Recovery from peripheral nerve transection is accelerated by local application of  $\alpha$ -MSH by means of accurel polypropylene tubes. *J Neurol Sci* 1986; 74 : 171-76.
31. Nixon RA, Brown BA, Marotta CA. Limited proteolytic modification of neurofilament protein involves a proteinase activated by endogenous levels of calcium. *Brain Res* 1983; 275 : 384-8.
32. Nixon RA, Marotta CA. Degradation of neurofilament proteins by purified human brain cathepsin D. *J Neurochem* 1984; 43 : 507-16.
33. Schlaepfer WW, Micro S. Chemical and structural changes of neurofilaments in transected rat sciatic nerve. *J Cell Biol* 1978; 78 : 369-78.
34. Verhaagen J, Edwards PM, Schotman P, Jennekens FGI, Gispen WH. Characterisation of epitopes shared by  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) and the 150 kDa neurofilament proteins (NF 150); Relationship to neurotropic sequences. *J Neurosci Res* 1986; 16 : 589-600.
35. Suzuki K, Pfaff LD. Arcylamide neuropathy in rats. *Acta Neuropathol* 1979; 24 : 197-213.
36. Griffin JW, Price DR, Drachman DB. Impaired axonal regeneration in acrylamide intoxication. *J Neurobiol* 1976; 8 : 355-70.
37. Sporel-Özkat RE, Peripheral nerve damage and repair : a pharmacological therapeutic approach, PhD thesis. The Division of Molecular Neurobiology State University Of Utrecht, Netherlands 1990.
38. de Koning P, Neijt JP, Jennekens FGI, Gispen WH. Evaluation of cis-diaminochloro platinum (II) (Cisplatin) neurotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 89 : 81-7.
39. Van der Hoop, Gerritsen P, de Koning P, Neijt JP, Jennekens FGI, Gispen WH. Efficacy of the neuropeptide Org 2766 in the prevention of cisplatin induced neurotoxicity in rats. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24 : 637-42.
40. de Koning P, Neijt JP, Jennekens FGI, Gispen WH. Org 2766 protects from cisplatin induced neurotoxicity in rats. *Exp Neurol* 1987; 97 : 746-50.
41. Van der Zee CEEM, Edwards PM, de Koning P, Gispen WH. Beneficial effects of melanocortins on axonal regeneration: possibility for treatment of diabetic-induced peripheral neuropathy. *Neurosci Lett Suppl* 1987; 22 : 254-6.
42. Berry M, Knowles J, Willis P, Riches AJ, Morgans GP, Steer D. A reappraisal of the effects of ACTH on the response of the central nervous system to injury. *J Anat* 1979; 128 : 859-71.
43. Ferting A, Kiernan JA, Seyan SSAS. Enhancement of axonal regeneration in the brain of the rat by corticotropin and triiodothyronine. *Exp Neurol* 1971; 33 : 372-85.
44. Isaacson RL, Poplawski A. An ACTH 4-9 analog (Org 2766) speeds recovery from septal hyperemotionality in the rat. *Behav Neural Biol* 1983; 39 : 52-9.
45. Wilson JF, Anderson S, Snook G, Llewellyn KD. Quantification of the permeability of the blood-CSF barrier to  $\alpha$ -MSH in the rat. *Peptides* 1984; 5 : 681-5.