

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

١٤٢٥



دانشکده علوم زیستی
پایان نامه دوره کارشناسی ارشد زیست شناسی
فیزیولوژی جانوری

عنوان

اثر تزریق درون رگی گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد (GH) و
هورمون های تیروئیدی (T3 و T4) در شترهای نابالغ در دو سطح مختلف انرژی

نگارش

منصوره محمدی

استاد راهنما

دکتر همایون خزعلی

استاد مشاور

دکتر محمدعلی امامی

۱۳۸۹ / ۷ / ۲۴

تایید شده است
توسط
دکتر محمدعلی امامی

بهمن ۸۸

۱۴۲۹۲۴

بسمه تعالی

« صور تجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

ان ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع ۴۳۶۶/۲۰۰/د مورخ ۸۸/۱۱/۱۲ جلسه هیأت داوران ارزیابی
پایان نامه خانم منصوره محمدی به شماره شناسنامه ۵۹۱ صادره از نورآباد ممسنی
متولد ۱۳۶۰ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته زیست شناسی - علوم
جانوری - فیزیولوژی جانوری
با عنوان :

اثر تزریق وریدی گرلین بر غلظت پلاسمایی هورمون های تری یدو
تیرونین ، تترایدوتیرونین و هورمون رشد در شتر های نابالغ در
سطوح مختلف انرژی

به راهنمایی:

آقای دکتر همایون خزعلی

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۱۳۸۸/۱۱/۱۳ تشکیل گردید و براساس رأی هیأت داوری و با
عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ ۷۵/۱۰/۲۵ پایان نامه مزبور با
نمره ۱۹٫۴ و درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما: آقای دکتر همایون خزعلی

۲- استاد مشاور: آقای دکتر محمد علی امامی

۳- استاد داور: آقای دکتر حسن رکنی

۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای مهندس وحید عزیزی

تقدیم به

پدر صبور و زحمتکش

و

مادر دلسوز و مهربان

تقدیر و تشکر

آب دریا را اگر نتوان کشید هم به قدر تشنگی باید چشید

سپاس بی پایان خدا را که به من توفیق آموختن و توان تحمل سختی های این مسیر را ارزانی داشت.

با تشکر و قدردانی از زحمات استاد ارجمندم جناب آقای دکتر خزعلی که ضمن تقبل راهنمایی پایان نامه اینجانب، در این راه مرا راهنمایی و ارشاد فرمودند. همچنین از زحمات استاد مشاور بزرگوارم جناب آقای دکتر محمدعلی امامی ممنون و سپاسگزارم.

از مساعدت ها و محبت های بی دریغ جناب آقای مهندس نصرتمند که در تمام مراحل همواره مشوق و پشتیبانم بودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از مدیریت و کارکنان جهاد کشاورزی و مرکز تحقیقات شتر شهرستان بافق، که در طول انجام این پروژه زحمات فراوانی را متحمل شدند بسیار سپاسگزارم.

از تمامی دوستان دوران تحصیل که از محبت و لطفشان برخوردار بوده ام، همچنین از همه کسانی که به نوعی، راهگشای من بوده و در انجام پروژه پایان نامه مرا همراهی نمودند، صمیمانه متشکر و سپاسگزارم.

فهرست

عنوان	صفحه
فصل اول : مقدمه	
۱-۱- مقدمه	۲
فصل دوم : مروری بر منابع	
۱-۲- گرلین	۶
۱-۱-۲- تاریخچه کشف گرلین	۷
۲-۱-۲- ساختار گرلین و جایگاه ژنی آن	۹
۳-۱-۲- توزیع گرلین در بافت ها	۱۲
۱-۳-۱-۲- معده	۱۲
۲-۳-۱-۲- اندام های گوارشی	۱۲
۳-۳-۱-۲- مغز و هیپوفیز	۱۳
۴-۳-۱-۲- بافت های دیگر	۱۵
۵-۳-۱-۲- معده شتر	۱۵
۴-۱-۲- غلظت گرلین	۱۶
۵-۱-۲- جهت انتقال گرلین از سد خونی- مغزی	۱۶
۶-۱-۲- رسپتور گرلین و جایگاه ژنی آن	۱۸
۷-۱-۲- توزیع رسپتور گرلین	۱۹
۸-۱-۲- مکانیسم عمل رسپتور گرلین	۲۰
۹-۱-۲- عوامل مؤثر بر تنظیم ترشح گرلین	۲۱
۱-۹-۱-۲- تغذیه و گرسنگی	۲۱
۲-۹-۱-۲- هورمون رشد	۲۲
۳-۹-۱-۲- گلوکز و انسولین	۲۲

- ۲۳..... ۱-۲-۹-۴- رژیم غذایی
- ۲۳..... ۱-۲-۹-۵- فعالیت های پاراسمپاتیکی
- ۲۴..... ۱-۲-۹-۶- لپتین و دیگر هورمون ها
- ۲۵..... ۱-۲-۱۰-۱- اعمال فیزیولوژیکی گرلین
- ۲۵..... ۱-۲-۱۰-۱- افزایش هورمون رشد
- ۲۸..... ۱-۲-۱۰-۲- تنظیم اشتها
- ۲۸..... ۱-۲-۱۰-۱- تنظیم هیپوتالاموسی اشتها
- ۲۸..... ۱-۲-۱۰-۲- نورون های گرلین در ناحیه تنظیم کننده اشتها
- ۳۱..... ۱-۲-۱۰-۳- مکانیسم تحریک اشتها توسط گرلین
- ۳۱..... ۱-۲-۱۰-۴- اثر گرلین بر هورمون اورکسین
- ۳۲..... ۱-۲-۱۰-۳- اعمال معده ای و روده ای گرلین
- ۳۲..... ۱-۲-۱۰-۴- اثر بر تولید مثل
- ۳۲..... ۱-۲-۱۰-۵- دیگر اثرات اندوکرینی گرلین
- ۳۳..... ۱-۲-۱۰-۶- اثر بر بالانس انرژی
- ۳۶..... ۲-۲- غده تیروئید و هورمون های تیروئیدی
- ۳۶..... ۱-۲-۲- آناتومی غده تیروئید
- ۳۷..... ۲-۲-۲- اعمال غده تیروئید
- ۳۷..... ۱-۲-۲-۲- سنتز هورمون های تیروئیدی
- ۴۰..... ۲-۲-۳- میزان ترشح روزانه T3 و T4
- ۴۰..... ۲-۲-۴- انتقال هورمون های تیروئیدی
- ۴۱..... ۲-۲-۵- متابولیسم هورمون های تیروئیدی
- ۴۳..... ۲-۲-۶- مکانیسم عمل هورمون های تیروئیدی
- ۴۳..... ۲-۲-۷- تنظیم فعالیت غده تیروئید

۴۳.....	TSH - ۱-۷-۲-۲
۴۴.....	ید - ۲-۷-۲-۲
۴۴.....	سطح کالری - ۳-۷-۲-۲
۴۵.....	اعمال فیزیولوژیک غده تیروئید - ۸-۲-۲
۴۵.....	سیستم اعصاب مرکزی - ۱-۸-۲-۲
۴۶.....	سیستم قلب و عروق - ۲-۸-۲-۲
۴۶.....	تولید مثل - ۳-۸-۲-۲
۴۶.....	ترموژنز - ۴-۸-۲-۲
۴۶.....	تغذیه و متابولیسم - ۹-۲-۲
۴۹.....	۳-۲- سنتز و ساختمان هورمون رشد
۴۹.....	۱-۳-۲- تنظیم سنتز و ترشح هورمون رشد
۵۱.....	۲-۳-۲- انتقال و متابولیسم هورمون رشد
۵۲.....	۳-۳-۲- غلظت پلاسمایی هورمون رشد
۵۲.....	۴-۳-۲- رسپتورهای هورمون رشد
۵۲.....	۵-۳-۲- سوماتومدین ها (فاکتورهای رشد شبه انسولینی)
۵۴.....	۶-۳-۲- اعمال فیزیولوژیک هورمون رشد
۵۴.....	۷-۳-۲- آثار متابولیک هورمون رشد
۵۴.....	۸-۳-۲- الگوی ترشح هورمون رشد
۵۵.....	۹-۳-۲- محرک هایی که بر ترشح هورمون رشد تأثیر دارند
۵۶.....	۱۰-۳-۲- مراحل رشد
۵۷.....	۱۱-۳-۲- اثر جنس (هورمون های جنسی) بر هورمون رشد
۵۷.....	۱۲-۳-۲- بیان رسپتورها طی رشد و بالغ شدن رت
۵۸.....	۱۳-۳-۲- اثر هورمونها و نوروترانسمیترهای دیگر بر ترشح GH

۵۸..... ۱-۱۴-۳-۲-۱- گرلین

۵۹..... ۱-۱۴-۳-۲-۱- اورکسین

۵۹..... ۲-۱۴-۳-۲- TRH

فصل سوم : مواد و روش ها

۶۲..... ۱-۳- وسایل استفاده شده در آزمایش

۶۲..... ۲-۳- مواد استفاده شده در آزمایشگاه

۶۲..... ۳-۳- محل انجام آزمایش

۶۲..... ۴-۳- واحدهای آزمایشی

۶۳..... ۵-۳- تغذیه و شرایط نگهداری حیوان

۶۳..... ۶-۳- تیمار های آزمایش

۶۴..... ۷-۳- روش خونگیری

۶۴..... ۸-۳- سنجش هورمونی نمونه های خونی در آزمایشگاه

۶۵..... ۹-۳- اجزای کیت T3

۶۵..... ۱۰-۳- اجزای کیت T4

۶۵..... ۱۱-۳- اجزای کیت GH

۶۶..... ۱۲-۳- طرح آماری و تجزیه و تحلیل داده ها

فصل چهارم : نتایج

۶۸..... ۱-۴- غلظت هورمون ها در پلاسمای خون

۶۸..... ۱-۱-۴- هورمون رشد

۶۹..... ۲-۱-۴- هورمون T3

۷۰..... ۳-۱-۴- هورمون T4

فصل پنجم : بحث و پیشنهادات

۸۱..... ۱-۵- بحث

۸۱..... ۱-۱-۵- هورمون رشد

۸۶..... ۲-۱-۵- هورمون های تیروئیدی

۹۰..... ۲-۵- پیشنهادات

۹۱

منابع علمی

۷۱.....	۱-۱- نمودار ۱.....
۷۲.....	۲-۱- نمودار ۲.....
۷۳.....	۳-۱- نمودار ۳.....
۷۴.....	۴-۱- نمودار ۴.....
۷۵.....	۵-۱- نمودار ۵.....
۷۶.....	۶-۱- نمودار ۶.....
۷۷.....	۷-۱- نمودار ۷.....
۷۸.....	۸-۱- نمودار ۸.....
۷۹.....	۹-۱- نمودار ۹.....

چکیده

گرلین یک پپتید جدید می باشد که عمدتاً از معده جداسازی می شود و به عنوان یک لیگاند اندوژنوس برای رسپتور ترشحی هورمون رشد (GHS-R) شناخته می شود. گرلین تنظیم کننده مهم هورمون رشد بوده و به علاوه فعالانه در کنترل بالانس انرژی، تنظیم جذب غذا و اشتها شرکت میکند و از این طریق می تواند در چاقی مؤثر باشد. هورمون های تیروئیدی جزء مهمترین هورمون های متابولیکی هستند که مصرف انرژی را افزایش می دهند.

هدف از این مطالعه، تحقیق تعیین اثر گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد و هورمون های تیروئیدی در نوشخوارکننده گان نابالغ با دو سطح مختلف انرژی بود. همچنین این آزمایش تاکنون بر روی حیوان شتر انجام نشده بود.

با این هدف، دوازده شتر را بطور تصادفی انتخاب و آنها را به دو گروه مساوی تقسیم کردیم. هر گروه با رژیم غذایی متفاوتی تغذیه شده بودند (سطوح انرژی ۱۰۰٪ و ۵۰٪). حیوانات در هر گروه روزانه میزان $\mu\text{g/Kg BW}$ ۸ گرلین را به مدت چهار روز از طریق رگ وداچ دریافت کردند. نمونه های خونی طی دوازده روز جمع آوری شدند، (چهار روز قبل از اولین تزریق گرلین تا چهار روز پس از آخرین تزریق گرلین). پلاسمای خونی جهت تعیین غلظت هورمون رشد با روش رادیوایمونواسی (RIA) مورد سنجش قرار گرفت.

ما دریافتیم که تزریق درون رگی گرلین میانگین غلظت پلاسمایی هورمون های تیروئیدی (T3 و T4) را در بین تمام حیوانات در دو گروه در سراسر دوره تزریق کاهش و میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد را افزایش می دهد، که این کاهش و افزایش در حیواناتی با سطح انرژی ۵۰٪ مشهود تر است و معنی دار می باشد.

این آزمایش بیانگر تأثیر گرلین بر هورمون های تیروئیدی و رشد و رابطه مستقیم بین میزان تغذیه و

تغییرات غلظت این هورمون ها در نوشخوار کنندگان می باشد. آنالیز داده ها با روش REPEATED

MEASURE ANOVA انجام شد و نتایج در ($P < 0.05$) معنا دار بودند.

کلمات کلیدی: گرلین ، هورمون رشد، هورمون های تیروئیدی، سطوح انرژی



فصل اول

مقدمه

گرلین^۱ یک پتپید ۲۸ آمینو اسیدی است که در سرین شماره ۳ خود اسیده شده است. این هورمون برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ توسط Kojima و همکارانش از معده رت جدا سازی شد و به عنوان لیگاند اندوژنوس برای گیرنده GHS-R1a مطرح گردید (۹۴). گرلین در معده بوسیله سلول های اندوکرین X/A Like موکوس اکسینتیک (oxyntic) سنتز می شود (۶۷). گرلین به مقدار زیادی از معده و به میزان کمی از سایر اندام های مختلف از جمله روده، جفت، هیپوفیز، هیپوتالاموس و... ترشح می شود (۱۰۲). پس می توان گفت این هورمون هم دارای اثرات پاراکرین^۲ و هم اندوکرین^۳ می باشد. گرلین لیگاند درونی پروتئین G کوپل به رسپتور سلولهای ترشح کننده هورمون رشد است (۶۹).

مطالعات نشان داده که گرلین علاوه بر افزایش هورمون رشد (۵۶،۱۰۲)، سبب افزایش تخلیه معده، افزایش اشتها، افزایش وزن بدن (۶۸،۳۲) و کاهش غلظت هورمونهای تیروئیدی (۱۱۳،۶۵،۲۲،۸) می شود. همچنین از اعمال دیگر گرلین می توان به تحریک فعالیت لاکتوتروف و کورتیکوتروف، اثر روی محور هیپوفیز-گنادی، کنترل بالانس انرژی، اثر بر خواب و رفتار، کنترل حرکات معده و ترشح اسید معده، تأثیر بر عملکرد اندوکرین و آگزوکرین^۴ پانکراس، فعالیت های قلبی و عروقی، افزایش فرکانس تکثیر سلول های neoplastic مشابه آنچه در سیستم ایمنی روی می دهد، اثر روی محور هورمونی هیپوفیز، اثر بر بافت تناسلی و اثر بر بافت چربی اشاره کرد. این موضوع نشان می دهد که گرلین در بیشتر فرایندهای انجام شده در بدن درگیر می باشد و می توان احتمال داد که در درمان های کلینیکی مورد استفاده قرار گیرد (۶۹،۱۲).

متابولیسم و فرایند جذب و مصرف انرژی در پستانداران از اهمیت بسزایی برخوردار است و از طریق فاکتورهای متعدد عصبی، هورمونی و محیطی به طور دقیقی تنظیم می شود. از مجموع غدد درون ریز بسیاری که برای تنظیم متابولیسم پایه بدن عمل می کنند، هورمون های تیروئیدی مهمترین و بیشترین نقش را دارند و متابولیسم را در اکثر سلول های بدن افزایش می دهند (۴، ۲۸). بنابراین هرگونه تغییر در عملکرد غده تیروئید و میزان هورمون های T3 و T4، باعث تغییرات وسیعی در بدن می شود که تغییرات

¹. Ghrelin

². Endocrine

³. Paracrine

⁴. Exocrine

متابولیسم و وزن بدن از آن جمله می باشند. لازم به ذکر است، فاکتورهای متعددی بر میزان هورمون های تیروئیدی تأثیر دارند که از بین آنها می توان به گرلین اشاره کرد.

هورمون رشد باعث سنتز پروتئین های مهم در بافت های مختلف بدن می شود و از این طریق باعث رشد سایر قسمت های بدن از جمله ماهیچه ها، کبد، ریه، قلب و... می شود (۳). علاوه بر تحریک رشد بدن، هورمون رشد نقش مهمی در متابولیسم بازی می کند. تغییر در حالت های تغذیه ای، مانند چاقی یا محدودیت غذایی به مقدار زیادی بر ترشح هورمون رشد اثر می گذارد (۸۴). هورمون رشد اثرات فیزیولوژیکی متعددی در بدن ایفا می کند و بیشتر عمل فیزیولوژیکی خود را از طریق IGF-1 انجام می دهد. در گوساله های نابالغ محدودیت انرژی اثر منفی بر غلظت پلاسمایی IGF-1 می گذارد و از این طریق سطوح GH پلازما افزایش می یابد، چون از فیدبک منفی روی GH^۱ کاسته شده است (۱۹). هورمون رشد بر متابولیسم کربوهیدرات ها، چربی ها، پروتئین ها و همچنین جذب مواد معدنی در بدن مؤثر می باشد. نورهورمون های^۲ GHRH و SS، مهمترین تنظیم کننده های ترشح GH هستند اما پتپید گرلین نیز در این میان نقش عمده و مهمی ایفا می کند. مطالعات زیادی در زمینه اثرات فیزیولوژیک گرلین بر ترشح هورمون رشد و نقش مهاری آن بر هورمون های تیروئیدی صورت گرفته است اما اطلاعات ما در زمینه نقش گرلین در تنظیم رشد و متابولیسم در حیوانات نوشخوار کننده محدود و ناچیز می باشد. به علاوه میانکنش وضعیت انرژی و تیمار با گرلین بر ترشح هورمون های تیروئیدی و رشد در حیوانات نوشخوار کننده بررسی نشده است.

شتر، حیوان نوشخوار کننده و زوج سمی است که به گروه پستانداران متعلق است. دستگاه گوارش آن دارای معده چهارگانه بوده و شامل: سیرابی، نگاری، شیردان و هزارلا می باشد، هر چند که هزارلا^۳ در معده شتر توسعه چندانی نیافته به همین دلیل برخی از محققان شتر را در دسته شبه نوشخوار کنندگان طبقه بندی می کنند. تولید مثل شتر فصلی است و در نیمکره شمالی در ماه های آخر زمستان یعنی از دسامبر تا

^۱. Growth Hormone

^۲. Neurohormone

^۳. Omasum

مارس می باشد. دوره شیر دهی در شتر تا ۱۵ ماهگی طول می کشد. سن بلوغ شتر در بین حیوانات اهلی بسیار دیر است، به طوریکه شتر ماده معمولاً در سن ۳ سالگی و نر بین ۳ تا ۴ سالگی بالغ می شوند (۱۱).

هدف از این تحقیق بررسی تغییرات هورمون های تیروئیدی و رشد در حضور گرلین در شتر نابالغ می باشد تا نقش این پپتید، (گرلین)، در مکانیسم ترشحی هورمون های ذکر شده در سطوح مختلف انرژی با محدود کردن دفعات تغذیه مشخص گردد.

فصل دوم
مروری بر منابع

گرلین

۲-۱-۱- تاریخچه کشف گرلین

Bowers و همکارانش در سال ۱۹۷۹ پتپیدی که مشابه اپیوئیدها بود ولی فعالیت اپیوئیدی نداشت و سبب رها شدن هورمون رشد (GH) می شود، سنتز کردند. این پتپید Growth Hormone Tyr-D-Trp-Gly-Phe- (GHS) Secretagogue نامیده شد (۲۵). ساختار نخستین GHS به صورت Met-NH₂ بود، که آزاد شدن GH را به وسیله اثر مستقیم روی هیپوفیز القا می کرد. این پتپید سنتتیک، مشتق انکفالینی متیونین بود که Gly^۱ دوم آن به وسیله یک D- تریتوفان جایگزین شده بود و انتهای COOH آن ساختار آمیدی داشت. پس از کشف گرلین ، نشان داده شد که گروه زنجیره کناری هیدروفوبیک، برای فعالیت آن مهم است. بنابراین D- تریتوفان در GHS فوق الذکر احتمالاً یک ساختار اصلی بود که پیوند آن را با رسپتور GHS میانجیگری می کرد که تا آن زمان هنوز شناخته نشده بود. فعالیت آزاد کنندگی هورمون رشد به وسیله GHS های اولیه بسیار ضعیف بوده و تنها به صورت *in vitro* مشاهده می شود (۷۸). در سال ۱۹۸۴، یک GHS مؤثر یعنی Growth Hormone Releasing Peptide-6 (GHRP-6) سنتز شد. این هگزاپتپید^۲ هم به صورت *in vitro* و هم *in vivo* فعالیت نشان می دهد و امکان به کارگیری آن را برای مصارف کلینیکی فراهم کرد (۲۵). پس از نخستین GHRP سنتتیک، دیگر ترشح کننده های مؤثر GH پیدا شدند، تعدادی از GHS ها با ساختار پتپیدی شان در زیر آورده شده است.

GHRP-6: His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂

GHRP-1: Ala-His-D-2Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂

GHRP-2: D-Ala-D-2Nal-Ala-Trp-Nal-Lys-NH₂

Hexarelin: His-D-2-Me Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂

دسترسی زیستی پایین پتپیدی GHS، محققان را برای یافتن ترکیبات غیر پتپیدی که عملکرد GHRP-6 را در هیپوفیز تقلید کنند، ترغیب کرد (۲۰). در سال ۱۹۹۳ ، نخستین GHS غیر پتپیدی یعنی L-692429 توسط Smith و همکارانش سنتز شد (۶۸). GHS غیر پتپیدی دیگری به نام L-

^۱ . Glycine

^۲ . Hexapeptide

163191 (MK-0677) بود که به طور عملی برای مطالعات کلینیکی به کار برده شد. به طوریکه فعالیت کافی راحتی هنگام استفاده دهانی نیز داشت (۸۶). MK-0677 بهترین کاندید تیمار دارویی در بیماری دارای نقص GH در کودکان می باشد چون ترشح GH را به طور مؤثر و قوی تحریک می کند (۱۲).

همان طور که گفته شد، GHSها، گروهی از ترکیبات مصنوعی هستند که محرک قوی برای ترشح GH از هیپوفیز قدامی می باشد. این ترکیبات از طریق مسیری متفاوت از مسیر GHRH کار تحریک ترشح GH را انجام می دهند. GHRH روی گیرنده خودش یعنی GHRH-R می نشیند و با افزایش cAMP سبب ترشح GH می شود، در حالی که GHSها بر روی گیرنده خود به نام GHS-R¹ عمل کرده و سبب تحریک فسفولیپاز C (PLC) شده و با استفاده از اینوزیتول تری فسفات (IP3) و دی اسیل گلیسرول (DAG)، سبب افزایش غلظت Ca^{2+} درون سلولی می شوند و در نهایت ترشح GH را از هیپوفیز بالا می برند (۶۵). از آنجایی که GHSها به طور طبیعی در بدن وجود ندارند، بنابراین باید یک لیگاند درونی که به رسپتور GHS-R متصل شود، در بدن وجود داشته باشد و اعمال مشابه با GHSها را انجام دهد (۱۰۲). سرانجام در سال ۱۹۹۹ گروهی به رهبری Kojima و همکارانش که ترشحات بافت های مختلف نظیر، قلب، ریه، مغز و معده را آزمایش می کردند، به طور شگفت انگیزی دریافتند که بیشترین فعالیت رسپتور GHS-R در ترشحات معدی یافت می شود. گرلین سرانجام به عنوان یک پپتید ۲۸ آمینواسیدی که در سرین شماره ۳ خود اسیده^۲ شده است توسط Kojima و همکارانش در سال ۱۹۹۹ از معده رت جداسازی شد و به عنوان لیگاند درون زاد برای رسپتور GHS-R در نظر گرفته شد. این ملکول به آسانی تجزیه زیستی می شود (۶۸). در واقع اصطلاح Reverse Pharmacology می تواند عبارت مناسبی برای مسیر کشف گرلین باشد. یعنی ابتدا آگونیست های سنتتیک که فعالیت مشابه با گرلین دارند یعنی GHRP و GHSها به وسیله Bowers و همکارانش در اواخر دهه هفتاد میلادی کشف شد و متعاقباً در سال ۱۹۹۷ به وسیله Bowers گرلین شناسایی شد اما هنوز کشف نشده بود، سپس در دسامبر ۱۹۹۹،

¹. Growth Hormone Secretagogue Receptor

². Acylated