

STRESZCZENIE

Neuronostatyna jest hormonem peptydowym kodowanym przez gen somatostatyny. Została odkryta w 2008 roku dzięki zastosowaniu metod bioinformatycznych. Badania na gryzoniach wykazały, że wywiera ona szerokie działanie w centralnym układzie nerwowym, jak również w tkankach obwodowych. Wykazano, że neuronostatyna zmniejsza pobieranie pokarmu oraz wody, spowalnia pasaż żołądkowo-jelitowy, a także może mieć znaczenie w procesie adipogenezy. Peptyd ten powoduje również zwiększenie wydzielania glukagonu z komórek alfa wysp trzustkowych. Ponadto, dowiedziono, że neuronostatyna wpływa na kurczliwość serca oraz na ciśnienie krwi, a także bierze udział w procesach związanych z zapamiętywaniem, odczuwaniem bólu oraz lęku, a także może wywoływać efekt zbliżony do depresji. W niniejszej pracy dokonano aktualnego stanu na temat biologicznej roli neuronostatyny w organizmie.

WPROWADZENIE

Neuropeptydy regulatorowe o aktywności hormonalnej odgrywają istotną rolę w kontroli metabolizmu i homeostazy energetycznej. Zaangażowane są one w takie biologiczne procesy, jak: regulacja cyklu sen-czuwanie, pobieranie pokarmu, czy funkcjonowanie układu rozrodczego. Ponadto, coraz więcej danych literaturowych wskazuje na ich udział w regulacji metabolizmu lipidowo-węglowodanowego oraz ich zastosowanie w terapii chorób metabolicznych, takich jak otyłość i cukrzyca. Rozwój technik biologii molekularnej oraz zastosowanie narzędzi bioinformatycznych spowodowały, że lista znanych hormonów o budowie peptydowej w ostatnich latach znacząco wzrosła, a ich biologiczne właściwości są przedmiotem intensywnych badań w laboratoriach na całym Świecie. W 2008 roku zastosowanie analiz bioinformatycznych doprowadziło do zidentyfikowania hormonu peptydowego kodowanego przez gen somatostatyny, który nazwano neuronostatyną [1]. Co istotne, mimo wspólnego prekursora, efekty biologiczne neuronostatyny są w znacznej mierze odmienne od somatostatyny i niezależne od jej receptorów. W niniejszym artykule dokonano przeglądu literatury dotyczącej biologicznej roli neuronostatyny, przede wszystkim w regulacji funkcji układu nerwowego oraz tkanek obwodowych.

ODKRYCIE I BUDOWA NEURONOSTATYNY ORAZ JEJ POTENCJALNYCH RECEPTORÓW

Neuronostatyna i somatostatyna są produktami transkrypcji tego samego genu. Białko prekursorowe, jakim jest preprosomatostatyna ulega proteolitycznym przemianom, w wyniku których powstają dwie izoformy somatostatyny, 14 oraz 28-aminokwasowa [2]. Jak wykazały jednak badania z 2008 roku z białka prosomatostatyny powstaje również neuronostatyna (Ryc. 1) [1]. Neuronostatyna jest hormonem peptydowym, a jej najlepiej scharakteryzowana forma zbudowana jest z 13 aminokwasów i posiada amidację na końcu C. Hormon ten zidentyfikowano dzięki wykorzystaniu metod bioinformatycznych. Poszukiwania niezidentyfikowanych peptydów rozpoczęto od sprawdzenia miejsc cięcia proteolitycznego w znanych już 200 hormonach peptydowych, które wybrane zostały z bazy danych Human Plasma Membrane Receptome i charakteryzowały się aktywacją receptorów sprzężonych z białkami G. Następnie wybrane regiony zostały sprawdzone pod względem ewolucyjnie konserwatywnych sekwencji. Strategia ta doprowadziła do identyfikacji czterech izoform neuronostatyny o długości 6, 11, 13 i 19 aminokwasów [1].

Endogenną neuronostatynę wyizolowano z trzustki i śledziony świni. Do oczyszczenia peptydu zastosowano przeciwciała skierowane przeciwko 19-aminokwasowej formie neuronostatyny, a wyniki zostały zweryfikowane przez zastosowanie metod radioimmunologicznych. Wyizolowane peptydy oczyszczono z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC),

mgr Małgorzata Krążek,
inż. Adrian Ligęza,
dr Tatiana Wojciechowicz,
dr hab. Marek Skrzypski✉

Katedra Fizjologii, Biochemii i Biostruktury
Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

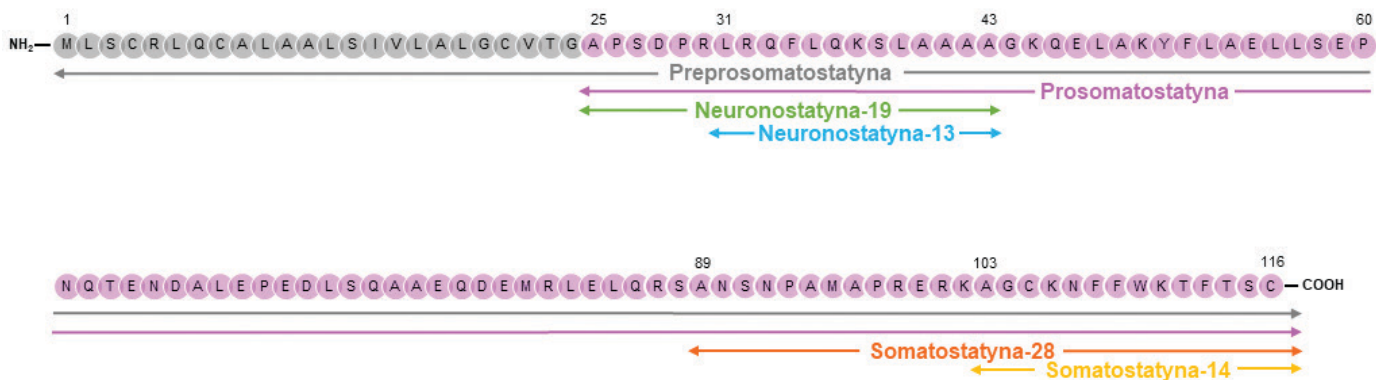
https://doi.org/10.18388/pb.2021_476

✉autor korespondujący: marek.skrzypski@up.poznan.pl

Słowa kluczowe: metabolizm, neuronostatyna, neuropeptydy, receptor GPR107, somatostatyna

Wykaz skrótów: AMP – adenozylo-5'-monofosforan; AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP; ATPaza – adenozylotrifosfataza; GPR – receptory sprzężone z białkami G; HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa; JNK – kinaza c-Jun N-terminalna; NF-κB – transkrypcyjny czynnik jądrowy κB; PCa – rak gruczołu krokowego; PCNA – antygen jądrowy proliferujących komórek; PKA – kinaza białkowa A

Podziękowania: Publikacja powstała w ramach realizacji projektu badawczego Preludium Bis, (2021/43/O/NZ4/00275), finansowanego ze środków przyznawanych przez Narodowe Centrum Nauki.



Rycina 1. Schemat przedstawiający konwersję proteolityczną preprosomatostatyny do somatostatyny oraz neuronostatyny.

a następnie uzyskana frakcja została poddana analizie za pomocą spektrometrii mas MALDI-TOF oraz sekwencjonowaniu, które potwierdziło 12 pierwszych aminokwasów, zidentyfikowanych przy pomocy analizy bioinformatycznej, co z kolei umożliwiło wykrycie formy 13-aminokwasowej neuronostatyny. Spektrometria mas wykazała również obecność izoforny 19-aminokwasowej, jednak jej ilość była zbyt niska do przeprowadzenia sekwencjonowania, stąd dalsze badania nad tym peptydem skupiają się głównie na neuronostatynie 13-aminokwasowej [1].

Mimo, że neuronostatyna wywodzi się z tego samego genu co somatostatyna, hormony te wykazują odmienny poziom ekspresji w tych samych tkankach. Doświadczenia przeprowadzone na kardiomiocytach wykazały, że działanie neuronostatyny jest zależne od receptora sprzężonego z białkiem G o nieznanym ligandzie. Badania przeprowadzone na strukturach, o których wiadomo było, że posiadają komórki reagujące na neuronostatynę tj. podwzgórze, sercu, komórkach α trzustki oraz linii komórkowej guza żołądka KATOIII zasugerowały 4 możliwe receptory: GPR56, GPR107, GPR146 i GPR160. Dalsze analizy wykazały, że neuronostatyna najprawdopodobniej działa przez receptor GPR107 [3-4].

ROLA I EKSPRESJA NEURONOSTATYNY W UKŁADZIE NERWOWYM

Badania immunohistochemiczne wykazały, że neuronostatyna ulega ekspresji w tych samych tkankach, w których ujawniono obecność somatostatyny, jednak, jak wspomniano wyżej, poziomy ekspresji tych hormonów różnią się od siebie. W układzie nerwowym obecność neuronostatyny wykazano w mózdzku, przysadce mózgowej, hipokampie, korze ruchowej, ciele migdałowatym oraz wyniosłości pośredniej. W ośrodkowym układzie nerwowym największa liczba komórek z ekspresją neuronostatyny była obserwowana w podwzgórze [5]. Wykazano, że neuronostatyna powoduje depolaryzację neuronów jądra przykomorowego podwzgórze (PVN). Ze względu na to, że PVN bierze udział w regulacji pasażu żołądkowo-jelitowego, sprawdzono wpływ dokomorowego podawania neuronostatyny na szybkość motoryki żołądka. Wykazano, że neuronostatyna spowalnia tempo opróżniania żołądka, a w wywołany

efekt zaangażowany jest centralny układ melanokortyny oraz układ opioidowy [6]. Innym obszarem podwzgórze, charakteryzującym się wysoką immunoaktywnością neuronostatyny jest jądro okołokomorowe, które jest obszarem mózgu związanym z łaknieniem. W kolejnych badaniach sprawdzono w jaki sposób podawanie neuronostatyny bezpośrednio do bocznej komory mózgu wpłynie na pobieranie pokarmu przez szczury. Doświadczenie to wykazało hamujący wpływ neuronostatyny na pobieranie zarówno pokarmu, jak i wody, w sposób zależny od dawki. Ponadto, poprzez podawanie szczurom antagonisty receptora melanokortyny SHU9119 wykazano, że w anorektycznym działaniu tego hormonu pośredniczy centralny układ melanokortyny [7]. Podawanie neuronostatyny do bocznej komory mózgowej szczurów wykazało również, że zwiększa ona na ciśnienie tętnicze. Wzrost ciśnienia powodowany był zarówno przez zwiększenie aktywności współczulnego układu nerwowego, jak i wzmożenie wydzielania wazopresyny z tylnego płata przysadki, w który zaangażowany był centralny układ melanokortyny [8].

Wiadomo, że somatostatyna wykazuje działanie przeciwbólowe, zarówno w modelu bólu przewlekłego jak i ostrego. Sprawdzono zatem wpływ neuronostatyny na nocycępcję. Dokomorowe podawanie hormonu powodowało działanie przeciwbólowe u myszy w modelu ostrego bólu. Dowiedzono również, że w efekcie antynocycępcyjnym neuronostatyny brał udział zarówno centralny układ melanokortyny, jak i układ opioidowy [9], co zainspirowało do sprawdzenia interakcji pomiędzy neuronostatyną a morfiną [10]. Wykazano, że neuronostatyna zwiększa przeciwbólowe działanie morfiny w modelu bólu ostrego u myszy [10]. Wpływ neuronostatyny na odczuwanie bólu przewlekłego oceniono na podstawie testu formalinowego. Wyniki doświadczenia dowiodły, że dokomorowe podawanie neuronostatyny w bólu tonicznym wywołuje efekt przeculicy bólowej i tak jak w poprzednich przypadkach, w efekcie tym bierze udział centralny układ melanokortyny oraz układ opioidowy. Mimo zróżnicowanych wyników przeprowadzonych badań można wysnuć ogólny wniosek, że neuronostatyna bierze udział w modulacji zarówno bólu ostrego jak i przewlekłego [11]. W teście wymuszonego pływania u myszy zaobserwowano, że dokomorowe podawanie neuronostatyny wywołuje efekt podobny do depresji, a

w wywołanym efekcie bierze udział centralny układ melanonkortyny oraz receptor GABA-A [12].

W innych doświadczeniach zbadano czy neuronostatyna wpływa na zachowania lękowe, proces uczenia się oraz zapamiętywania. W tym celu hormon podawany był bezpośrednio do hipokampu myszy, a jego działanie sprawdzane było w teście rozpoznawania nowych obiektów. Zaobserwowano, że neuronostatyna wykazuje działanie przeciwlękowe, ale upośledza również proces uczenia się i zatrzymywania wspomnień [13]. Upośledzenie pamięci pod wpływem neuronostatyny było również badane w kontekście jej wpływu na chorobę Alzheimera. Dokomorowe podawanie neuronostatyny pogarszało upośledzenie funkcji poznawczych wywoływanych amyloidem β [14]. Badanie z 2020 roku wskazuje, że rola neuronostatyny w patogenezie choroby Alzheimera polega na promowaniu przez nią nieprawidłowego metabolizmu glukozy w mózgu, indukowanego przez amyloid β [15].

Podsumowując, neuronostatyna charakteryzuje się szerokim spektrum działania w centralnym układzie nerwowym, w szczególności w podwzgórzu i hipokampie. Badania na gryzoniach wykazały, że neuronostatyna powoduje zmniejszenie pobierania pokarmu oraz wody, spowalnia pasaż żołądkowo-jelitowy, zwiększa ciśnienie krwi, ale również wpływa na emocje, odgrywa rolę w depresji, odczuwaniu bólu oraz w procesach związanych z pamięcią.

EKSPRESJA ORAZ ROLA NEURONOSTATYNY W TKANKACH OBWODOWYCH

Obecność neuronostatyny wykazano również w narządach obwodowych. Najwyższy poziom neuronostatyny został zaobserwowany w śledzionie [1]. Ponadto neuronostatynę wykryto w trzustce, płucach, nerkach, żołądku, wątrobie, sercu, jelicie oraz jajniku [1].

Badania przeprowadzone na myszach wskazują, że neuronostatyna podawana dootrzewnowo – analogicznie do iniekcji dokomorowych – powoduje zmniejszenie przyjmowania pokarmu oraz pasażu żołądkowo-jelitowego. Podawanie neuronostatyny bezpośrednio do izolowanych żołądków myszy powodowało rozkurcz mięśni gładkich. Działanie to ulegało odwróceniu po zastosowaniu tetrodotoksyny, co sugeruje, że neuronostatyna może wpływać na motorykę żołądka, działając na kanały sodowe śródścienne splotów nerwowych Auerbacha. Podawanie neuronostatyny dootrzewnowo myszom powodowało spowolnienie opróżniania żołądka oraz tempa pasażu jelitowego, co z kolei mogło przyczynić się do krótkotrwałego zahamowania pobierania pokarmu [16].

Neuronostatyna odgrywa również znaczącą rolę w regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego [5]. Badania przeprowadzone przez Hua i współpracowników wskazują, że hormon ten w zależności od dawki obniża czynność skurczową całego serca jak i kardiomiocytów [3]. Mechanizm ten jest zależny od aktywacji kinazy białkowej A (PKA) i kinazy JNK. Neuronostatyna przede wszystkim hamowała ciśnienie rozkurczowe lewej komory, częstość akcji serca, szczytowe skracanie kardiomiocytów i maksymalną

prędkość skracania/wydłużania komórek [3]. Wyniki tych badań są natomiast częściowo sprzeczne z wnioskami wysnutymi przez Vainio i współpracowników, którzy wykazali, że neuronostatyna nie ma wpływu na aktywację PKA i co ważne, nie ma też wpływu na kurczliwość lewej komory. Ponadto neuronostatyna nie wpływała na zwiększoną kurczliwość serca wywołaną podaniem izoprenaliny. Wykazano natomiast, że neuronostatyna zmniejszała dodatni efekt inotropowy wywołany podaniem endoteliny-1. Dodatkowo, w doświadczeniu nie zaobserwowano wzrostu troponiny I, której fosforylacja zachodzi pod wpływem kinazy białkowej A. Na podstawie tych obserwacji wysnuto wniosek, że w zmniejszeniu kurczliwości serca pod wpływem neuronostatyny nie pośredniczy mechanizm zależny od PKA [17]. W celu zbadania czy efekty te można zaobserwować *in vivo*, wstrzyknięto myszom odpowiednią dawkę neuronostatyny, co skutkowało stłumieniem kurczliwości serca. Efekt ten wytłumaczono zmniejszoną fosforylacją pompy wapniowej w siateczce śródplazmatycznej kardiomiocytów. Wykazano również aktywację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) pod wpływem neuronostatyny [3]. Badania *in vitro* oraz *in vivo* dały sprzeczne wyniki, co sugeruje konieczność dalszych badań w celu ustalenia wpływu neuronostatyny na kardiomiocyty. Wiedza ta mogłaby być zostać potencjalnie wykorzystana do opracowania leków stosowanych w niewydolności serca.

Badania przeprowadzone w naszym zespole dowiodły, że neuronostatyna może być zaangażowana w funkcjonowanie żółtej (nazywanej również białą) tkanki tłuszczowej. Otrzymane wyniki wykazały, że potencjalny receptor neuronostatyny (GPR107) ulega ekspresji w preadipocytach szczura oraz komórkach 3T3-L1 [18], które są powszechnie stosowaną linią komórkową fibroblastów, wyprowadzoną z embrionów myszy i stanowiącą model żółtych adipocytów [19]. Ponadto wykazano, że działając na preadipocyty szczura oraz komórki 3T3-L1, neuronostatyna zwiększa ich proliferację oraz stymuluje ekspresję genów zaangażowanych w ten proces, takich jak *Pcna* i *Ccnd1* [18]. Badania nad molekularnym mechanizmem tego efektu wykazały, że wzrost proliferacji badanych komórek w obecności neuronostatyny wynika z aktywacji receptora GPR107 oraz kinazy białkowej AKT (PKB) [18]. Z kolei inne doświadczenia dowiodły, że neuronostatyna zmniejsza różnicowanie preadipocytów szczura oraz komórek 3T3-L1 w dojrzałe adipocyty. Hamujący wpływ neuronostatyny na ten proces wyrażał się obniżeniem akumulacji wewnątrzkomórkowych lipidów oraz ekspresji genów, które są markerami różnicowania, takich jak *Ppar γ* , *Fabp4*, *C/ebp α* [18]. Podsumowując, otrzymane wyniki dostarczyły przekonujących danych, że neuronostatyna może regulować proces powstawania żółtej tkanki tłuszczowej. Z jednej strony zwiększa potencjał proliferacyjny preadipocytów, z drugiej zmniejsza ich różnicowanie w dojrzałe komórki tłuszczowe. Obserwacje te mogą sugerować, że peptyd ten jest zaangażowany w formowanie tkanki tłuszczowej. Należy jednak podkreślić, że opublikowane wyniki pochodzą z badań *in vitro*, dlatego aby odpowiedzieć na pytanie o fizjologiczne znaczenie neuronostatyny w regulacji adipogenezy wymagane są kolejne eksperymenty *in vivo*.

Dostępne dane literaturowe sugerują, że neuronostatyna może być zaangażowana w regulację metabolizmu i homeostazy energetycznej poprzez wpływ na komórki α i β wysp trzustkowych. Pierwsza z prac, donosząca o odkryciu peptydu dowiodła również, że neuronostatyna jest obecna w wyspach trzustkowych [1]. Jak już wcześniej wspomniano, w tej samej pracy wykazano, że dootrzewnowe podanie neuronostatyny u szczura powoduje aktywację białka szybkiej odpowiedzi c-JUN, a efekt ten zaobserwowano między innymi w obwodowych częściach wyspy trzustkowej, gdzie u gryzoni zlokalizowane są komórki α odpowiadające za produkcję i wydzielanie glukagonu [20]. Wyniki te zasugerowały, że neuronostatyna może być zaangażowana w regulację endokrynną funkcji wyspy trzustkowej, w szczególności funkcji komórek α . Kolejne eksperymenty potwierdziły te przypuszczenia. Wykazano, że działając na linię komórek α TC1-9, neuronostatyna zwiększa wydzielanie glukagonu w obecności niskiego stężenia glukozy [20]. Co więcej, dowiedziono, że działając na izolowane wyspy trzustkowe, neuronostatyna zwiększa ekspresję mRNA glukagonu. Zauważono również, że neuronostatyna obniża stymulowane glukozą wydzielanie insuliny z wysp trzustkowych [20]. Należy podkreślić, że hamującego wpływu neuronostatyny na wydzielanie insuliny nie udało się zaobserwować gdy w eksperymentach wykorzystano linie komórek β INS 832/13. Dlatego też autorzy badań zasugerowali, że wpływ neuronostatyny na sekrecję insuliny nie wynika z jej bezpośredniego oddziaływania na komórki β , a jest efektem pośrednim, zależnym od interakcji z innymi komórkami wchodzącymi w skład wyspy trzustkowej [20]. Dowiedziono również, że neuronostatyna nie wpływa na ekspresję mRNA proinsuliny w izolowanych wyspach trzustkowych szczura. Co ważne, potencjalny wpływ neuronostatyny na produkcję i wydzielanie hormonów trzustkowych udało się potwierdzić *in vivo*. Wykazano, że podanie neuronostatyny obniża tolerancję glukozy i poziom insuliny we krwi [20]. Kolejne badania wskazały, że hamujący wpływ neuronostatyny na ekspresję glukagonu w komórkach α TC1-9 i wyspach trzustkowych szczura wynika z aktywacji receptora GPR107, kinazy białkowej A oraz czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [21]. Należy również wspomnieć, że w tej samej pracy wykazano, że w przeciwieństwie do komórek α TC1-9, GPR107 nie ulega ekspresji w mysiej linii komórek beta min6 [21]. GPR107 wykryto również w komórkach odpowiedzialnych za produkcję glukagonu w ludzkich skrawkach trzustki, jego ekspresji nie odnotowano jednak w komórkach niesyntetyzujących glukagonu [21]. Wyniki te mogą stanowić wyjaśnienie obserwowanego wcześniej braku bezpośredniego wpływu neuronostatyny na komórki β . Podsumowując, neuronostatyna zwiększa ekspresję i wydzielanie glukagonu z komórek α wysp trzustki. Z drugiej strony, peptyd ten obniża wydzielanie insuliny z wysp trzustkowych, jednak efekt ten nie jest zależny od bezpośredniego wpływu neuronostatyny na komórki beta wysp trzustkowych.

ROLA NEURONOSTATYNY W NOWOTWORACH

Wpływ neuronostatyny na procesy nowotworowe pozostaje nadal słabo poznany. Dotychczas przeprowadzone badania wskazały, że neuronostatyna stymuluje proliferację

komórek linii KATOIII, które są komórkami gruczolakoraka żołądka oraz indukuje w nich ekspresję genu wczesnej odpowiedzi komórkowej c-Fos [1]. Dokładniej zbadano wpływ neuronostatyny na nowotwór prostaty. Przesłanką do zbadania nowotworu właśnie tego narządu było to, że somatostatyna, a także jej receptory, ulegają ekspresji zarówno w zdrowym gruczole krokowym, jak i w tkance nowotworowej rozwijającej się w tym narządzie. Udowodniono, że gen GPR107 ulega ekspresji w komórkach raka prostaty i jest związany z agresywnością i stopniem złośliwości. Zarówno wyciszenie ekspresji receptora GPR107 jak i podawanie egzogennej neuronostatyny powodowało zmniejszenie proliferacji oraz migracji komórek raka prostaty, a także spadek fosforylacji kinazy białkowej B. Ponadto wykazano, że wyższy poziom ekspresji GPR107 obserwowany jest u pacjentów, u których wystąpiły już przerzuty, co może w przyszłości stać się cennym narzędziem diagnostycznym. Dostarcza to przesłanek o potencjalnej roli neuronostatyny oraz jej receptora w nowotworze prostaty, a także sugeruje wykorzystanie nowo odkrytego peptydu w diagnostyce i terapii tego nowotworu [22].

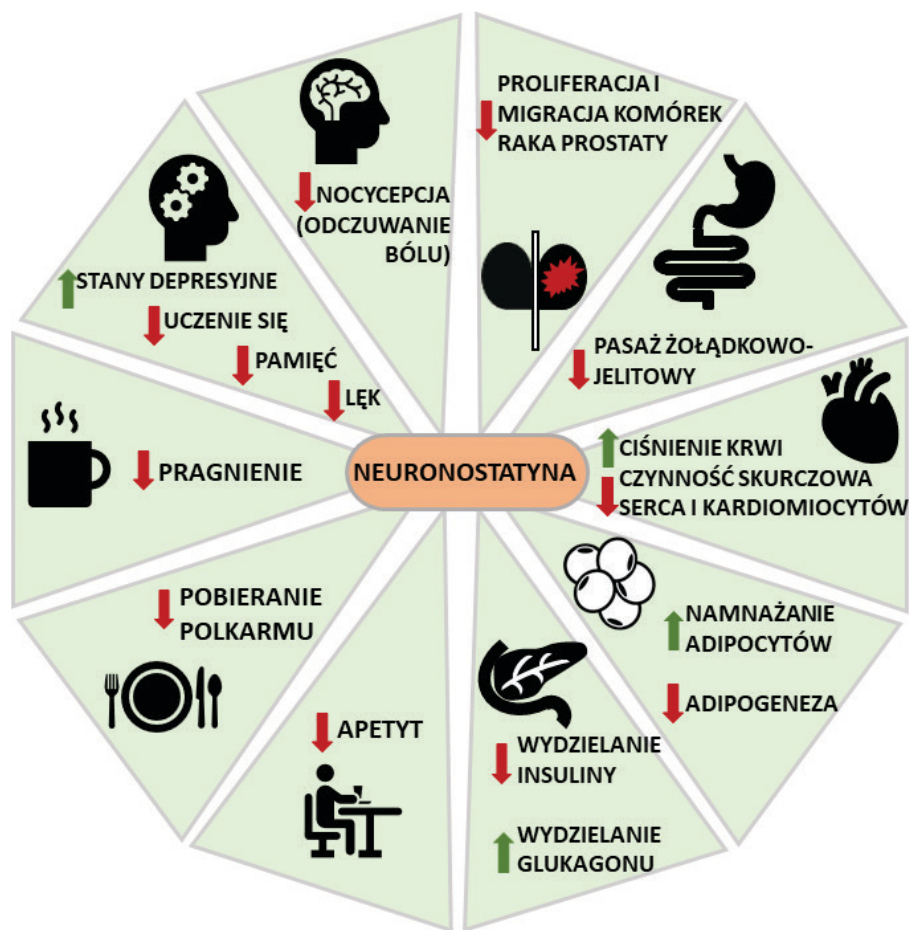
PODSUMOWANIE

Neuronostatyna pełni szereg funkcji zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym. Biologiczną rolę neuronostatyny podsumowano na rycinie 2. Podawanie neuronostatyny do mózgu powoduje zwiększenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie poziomu lęku, depresję, wpływało na nocycepcję, a także upośledzało pamięć. Szczególnie interesujące wydaje się być to, że podawanie neuronostatyny zarówno bezpośrednio do komór mózgu jak i dootrzewnowo powoduje zmniejszenie przyjmowania pokarmu oraz spowalnia opróżnianie żołądka.

W wyspach trzustkowych neuronostatyna powoduje zwiększenie wydzielania glukagonu oraz obniżenie wydzielania insuliny, jednak nie jest to związane z jej bezpośrednim wpływem na komórki β wysp trzustkowych. W kardiomiocytach neuronostatyna powoduje zmniejszenie zarówno siły jak i częstości skurczu, co z kolei może czynić ją potencjalnym środkiem w chorobach związanych z niewydolnością serca. Co istotne, doświadczenie przeprowadzone na mysich preadipocytach linii 3T3-L1 oraz szczurzych preadipocytach dowiodło, że neuronostatyna może mieć istotne znaczenie w procesie adipogenezy. Jeżeli uzyskane wyniki znalazłyby potwierdzenie u ludzi, wykorzystanie neuronostatyny wydaje się być potencjalną metodą w leczeniu otyłości.

Zaobserwowano również, że w guzie gruczołu krokowego receptor GPR107 wykazuje zwiększoną ekspresję, natomiast podawanie neuronostatyny hamuje proliferację komórek tego nowotworu.

Podsumowując, neuronostatyna oraz jej receptor wywierają szereg efektów fizjologicznych i potencjalnie mogą w przyszłości zostać wykorzystane do opracowania terapii otyłości, nadciśnienia, nowotworu prostaty, czy choroby Alzheimerera. Jednak jak dotąd jej właściwości badane były jedynie w gryzoniach. Aby móc przełożyć odkryte w modelach zwierzęcych działanie neuronostatyny i wykorzystać



Rycina 2. Zestawienie przedstawiające udział neuronostatyny w regulacji funkcji centralnego układu nerwowego oraz tkanek obwodowych.

jej potencjalne właściwości terapeutyczne, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań podstawowych o charakterze klinicznym.

PIŚMIENNICTWO

- Samson W, Zhang J, Avsian-Kretchmer O, Cui K, Yosten G, Klein C, Lyu R, Wang Y, Chen X, Yang J, Price C, Hoyda T, Ferguson A, Yuan X, Chang J, Hsueh A (2008) Neuronostatin Encoded by the Somatostatin Gene Regulates Neuronal, Cardiovascular, and Metabolic Functions. *J Biol Chem*: 31949–31959
- O'Toole TJ, Sharma S (2022) *Physiology, Somatostatin*, StatPearls Publishing, Treasure Island, Floryda
- Hua Y, Ma H, Samson WK, Ren J (2009) Neuronostatin inhibits cardiac contractile function via a protein kinase A- and JNK-dependent mechanism in murine hearts. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integr Comp Biol* 297: R682–R689
- Yosten GLC, Redlinger LJ, Samson WK (2012) Evidence for an interaction of neuronostatin with the orphan G protein-coupled receptor, GPR107. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303: R941–R949
- Dun SL, Brailoiu GC, Tica AA, Yang J, Chang JK, Brailoiu E, Dun NJ (2010) Neuronostatin is co-expressed with somatostatin and mobilizes calcium in cultured rat hypothalamic neurons. *Neuroscience* 166: 455–463
- Su S-F, Yang A-M, Yang S-B, Wang NB, Lu SS, Wang HH, Chen Q (2012) Intracerebroventricular administration of neuronostatin delays gastric emptying and gastrointestinal transit in mice. *Peptides (NY)* 35: 31–35
- Yosten GLC, Samson WK (2010) The melanocortins, not oxytocin, mediate the anorexigenic and antidipsogenic effects of neuronostatin. *Peptides* 31: 1711–1714
- Yosten GLC, Pate AT, Samson WK (2011) Neuronostatin acts in brain to biphasically increase mean arterial pressure through sympatho-activation followed by vasopressin secretion: the role of melanocortin receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R1194–R1199
- Yang A, Ge W, Lu S, Yang S, Su S, Mi Z, (2011) Central administration of neuronostatin induces antinociception in mice. *Peptides (NY)* 32: 1893–1901
- Yang S-B, Yang A-M, Shao T-J, Su SF, Q Chen Q (2013) Synergistic analgesic effects between neuronostatin and morphine at the supraspinal level. *Peptides* 44: 105–110
- Yang S, Yang A, Su S, Wang H, Wang N, Chen Q (2012) Neuronostatin induces hyperalgesia in formalin test in mice. *Neurosci Lett* 506: 126–130
- Yang A, Ji Y, Su S, Yang S, Lu S, Mi Z, Yang Q, Chen Q (2011) Intracerebroventricular administration of neuronostatin induces depression-like effect in forced swim test of mice. *Peptides* 32: 1948–1952
- Carlini VP, Ghersi M, Gabach L, Schiöth HB, Pérez MF, Ramirez OA, de Cuneo MF, de Barioglio SR (2011) Hippocampal effects of neuronostatin on memory, anxiety-like behavior and food intake in rats. *Neuroscience* 197: 145–152
- Yang S, Shao T, Yu P, Cao R, Zhang M, Wen K, Fan M, He B (2019) Neuronostatin promotes soluble A β 1-42 oligomers -induced spatial learning and memory impairments in mice. *Behav Brain Res* 364: 62–74

15. Yang S, Zhou F, Ma M, Yuan Y, Zhao S, Yu P (2020) Neuronostatin Promotion Soluble A β 1-42 Oligomers: Induced Dysfunctional Brain Glucose Metabolism in Mice. *Neurochem Res* 45: 2474–2486
16. Amato A, Baldassano S, Caldara G, Mulè F (2015) Neuronostatin: Peripheral site of action in mouse stomach. *Peptides* 64: 8–13
17. Vainio L, Perjes A, Rytö N, Magga J, Alakoski T, Serpi R, Kaikkonen L, Piuhola J, Szokodi I, Ruskoaho H, Kerkelä R (2012) Neuronostatin, a Novel Peptide Encoded by Somatostatin Gene, Regulates Cardiac Contractile Function and Cardiomyocyte Survival. *J Biol Chem* 287: 4572–4580
18. Jaszczwili M, Wojciechowicz T, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M (2021) The effects of neuronostatin on proliferation and differentiation of rat primary preadipocytes and 3T3-L1 cells. *Bba-Mol Cell Biol L* 1866: 159018
19. Arsenijevic T, Grégoire F, Delforge V, Delporte C, Perret J (2012) Murine 3T3-L1 Adipocyte Cell Differentiation Model: Validated Reference Genes for qPCR Gene Expression Analysis. *PLoS One* 7: e37517
20. Salvatori AS, Elrick MM, Samson WK, Corbett JA, Yosten GLC (2014) Neuronostatin inhibits glucose-stimulated insulin secretion via direct action on the pancreatic α -cell. *Am J Physiol-Endoc M* 306: E1257–E1263
21. Elrick MM, Samson WK, Corbett JA, Salvatori AS, Stein LM, Kolar GR, Naatz A, Yosten GLC (2016) Neuronostatin acts via GPR107 to increase cAMP-independent PKA phosphorylation and proglucagon mRNA accumulation in pancreatic α -cells. *Am J Physiol-Reg I* 310: R143–R155
22. Sáez-Martínez P, Jiménez-Vacas JM, León-González AJ, Herrero-Aguayo V, Montero Hidalgo AJ, Gómez-Gómez E, Sánchez-Sánchez R, Requena-Tapia MJ, Castaño JP, Gahete MD, Luque RM (2020) Unleashing the Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential of the Neuronostatin/GPR107 System in Prostate Cancer. *J Clin Med* 9: 1703

The biological role of neuronostatin, a hormone encoded by the somatostatin gene

Małgorzata Krążek, Adrian Ligeża, Tatiana Wojciechowicz, Marek Skrzypski✉

Department of Animal Physiology, Biochemistry and Biostructure, Poznan University of Life Sciences

✉Corresponding author: marek.skrzypski@up.poznan.pl

Keywords: neuronostatin, somatostatin, GPR107 receptor, metabolism, neuropeptides

ABSTRACT

Neuronostatin is a peptide hormone encoded by the somatostatin gene. Neuronostatin was discovered in 2008 using bioinformatics methods. Studies in rodents have shown that it exerts widespread effects in the central nervous system, as well as in peripheral tissues. It was demonstrated that neuronostatin reduces food and water intake, delays gastrointestinal transit, and may have significant role in adipogenesis. It also increases glucagon secretion from pancreatic islet alpha cells. In addition, it has been proven that neuronostatin can affect cardiac contractility and blood pressure, and may be involved in processes related to memory, pain sensation and anxiety. In addition neuronostatin can induce a depression-like effect. In this article we review the literature addressing the biological role of neuronostatin in the organism.

NEURONOSTATYNA

ODKRYCIE 2008

NEUROHORMON REGULUJĄCY PROCESY FIZJOLOGICZNE

W CENTRALNYM UKŁADZIE NERWOWYM



ORAZ

W TKANKACH OBWODOWYCH

