

Received: 2011.02.11
Accepted: 2012.03.26
Published: 2012.04.16

Odkrycie neuromedyny U i jej rola w centralnej regulacji homeostazy energetycznej

The discovery of neuromedin U and its pivotal role in the central regulation of energy homeostasis

Katarzyna Kirsch, Dorota A. Zięba

Pracownia Biotechnologii i Genomiki, Katedra Hodowli Trzody Chlewnej i Małych Przeżuwaczy Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt UR w Krakowie

Streszczenie

Neuromedyna U (NMU) jest neuropeptydem o wysoce konserwatywnej strukturze, a jej receptory (NMUR1 i NMUR2) należą do rodziny receptorów związanych z białkami G (GPCR) zaliczanych do grupy tzw. receptorów sierocych. Aktywacja podjednostki $G_{q/11}$ białka G aktywuje niewrażliwą na toksynę krztuśca (PTX) fosfolipazę C typu β oraz kaskadę kinaz regulowanych w odpowiedzi na stymulację mitogenną (MAP). Z kolei aktywacja podjednostki G_o wrażliwej na PTX prowadzi do obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznej adenylanowej. Dodatkowo NMU selektywnie hamuje kanały wapniowe typu L aktywowane wysokim napięciem w hipokampie u myszy, a w korzeniach grzbietowych nerwów rdzeniowych (DRG) hamuje kanały wapniowe typu T aktywowane niskim napięciem. Głównym miejscem syntezy NMU i jej receptorów jest przewód pokarmowy oraz swoiste rejony mózgu zaangażowane w regulację homeostazy energetycznej. Nowo odkryta neuromedyna S (NMS) i NMU wykazują między sobą strukturalne podobieństwo końca C-łańcucha polipeptydowego. Oba peptydy regulują pobór pokarmu i są zaangażowane w utrzymanie endogennych rytmów biologicznych. W ich anorektycznym działaniu pośredniczy NMUR2, dlatego też stosowanie agonistów NMUR2 budzi nadzieję na skuteczną walkę z otyłością.

Słowa kluczowe: neuromedyna U i S • receptory związane z białkami G • przekaz sygnału komórki • homeostaza energetyczna • pobór pokarmu • otyłość

Summary

Neuromedin U (NMU) is a structurally highly conserved neuropeptide and has been paired with the G-protein-coupled receptors (GPCRs) NMUR1 and NMUR2, which were formerly classified in the orphan receptor family. Activation of the G protein $G_{q/11}$ subunit causes a pertussis toxin (PTX)-insensitive activation of both phospholipase C and mitogen-activated protein kinase (MAP), and activation of the G_o subunit causes a PTX-sensitive inhibition of adenylyl cyclase. Additionally, NMU selectively inhibits L-type high-voltage-gated Ca^{2+} channels in mouse hippocampus, as well as low-voltage-activated T-type Ca^{2+} channels in mouse dorsal root ganglia (DRG). NMU peptide and its receptors are predominantly expressed in the gastrointestinal tract and specific structures within the brain, reflecting its major role in the regulation of energy homeostasis. A novel neuropeptide, neuromedin S (NMS), is structurally related to NMU. They share a C-terminal core structure and both have been implicated in the regulation of food intake, as well as the circadian rhythms. The acute anorectic and weight-reducing effects of NMU and NMS are mediated by NMUR2. This suggests that NMUR2-selective agonists may be useful for the treatment of obesity.

Key words: neuromedin U and S • G protein-coupled receptors • signal transduction • energy homeostasis • food intake • obesity



Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=991448>**Word count:** 3046**Tables:** –**Figures:** 2**References:** 49**Adres autorki:** mgr inż. Katarzyna Kirsz, Pracownia Biotechnologii i Genomiki, Katedra Hodowli Trzody Chlewniej i Małych Przeżuwaczy, ul. Rzędzina 1B, 30-274 Kraków, e-mail: k.kirsz.ur@gmail.com

Wykaz skrótów: **AgRP** – białko związane z umaszczeniem aguti (agouti-related protein); **ARC** – jądro łukowate (arcuate nucleus); **CART** – transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą (cocaine and amphetamine regulated transcript); **CHO** – komórki jajnika chomika chińskiego (chinese hamster ovary cells); **CNS** – centralny układ nerwowy (central nervous system); **CRE** – regulatorowe sekwencje DNA wiążące czynniki transkrypcyjne aktywowane w odpowiedzi na cAMP (cAMP response element); **CREB** – czynnik transkrypcyjny aktywowany w odpowiedzi na cAMP (cAMP response element binding protein); **CRH** – hormon kortykotropowy (corticotropin-releasing hormone); **DAG** – 1,2-diacylglicerol (diacylglycerol); **DIO** – otyłość spowodowana dietą (diet induced obesity); **DMH** – jądro grzbietowo-przyśrodkowe (dorsomedial nucleus); **DR** – oporność na dietę (diet resistant); **ERK-1 i ERK-2** – kinazy regulowane czynnikami zewnętrznymi (extracellular signal-related kinase); **DRG** – zwój korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych (dorsal root ganglia); **GH** – hormon wzrostu (growth hormone); **GHSR1b** – receptor greliny typu 1b (growth hormone secretagogue receptor type 1b); **GPCR** – receptory związane z białkami G (G-protein-coupled receptors); **HPA** – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamus-pituitary-adrenal axis); **IIIIV** – trzecia komora mózgu (third ventricle); **IP₃** – 1,4,5 3-fosforan inozitolu (1,4,5-trisphosphate); **LH** – boczne podwzgórze (lateral hypothalamus); **LTP** – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long term potentiation); **LVA** – kanały aktywowane przy niskiej depolaryzacji (low voltage activated); **MAP** – kinazy białkowe aktywowane w odpowiedzi na stymulację mitogenną (mitogen activated-protein kinase); **MCH** – hormon koncentrujący melaninę (melanin-concentrating hormone); **NMS** – neuromedyna S (neuromedin S); **NMU** – neuromedyna U (neuromedin U); **NMUR1 i NMUR2** – receptor NMU typu 1 i 2 (neuromedin U receptor type 1 and 2); **NPY** – neuropeptyd Y (neuropeptid Y); **NSCL** – niedrobnokomórkowy rak płuc (non-small cell lung cancer); **NTS** – jądro pasma samotnego (nucleus tractus solitarius); **NTSR1** – receptor neurotensyny typu 1 (neurotensin receptor type 1); **PI-3K** – kinaza 3-fosfatidyloinozytolu (phosphatidylinositol 3-kinase); **PIP₂** – 2-fosforan fosfatidyloinozytolu (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate); **PKC** – kinaza białkowa C (protein kinase C); **PKCε** – kinazą białkową C epsilon (protein kinase C epsilon); **POMC** – proopiomelanokortyna (proopiomelanocortin); **PTX** – toksyna krztuśca (pertussis toxin); **PVN** – jądro przykomorowe (paraventricular nucleus); **SCN** – jądra nadskrzyżowaniowe (suprachiasmatic nucleus); **SON** – jądro nadwzrokowe (supraoptic nuclei); **VMH** – jądro brzuszno-przyśrodkowe (ventromedial nucleus).

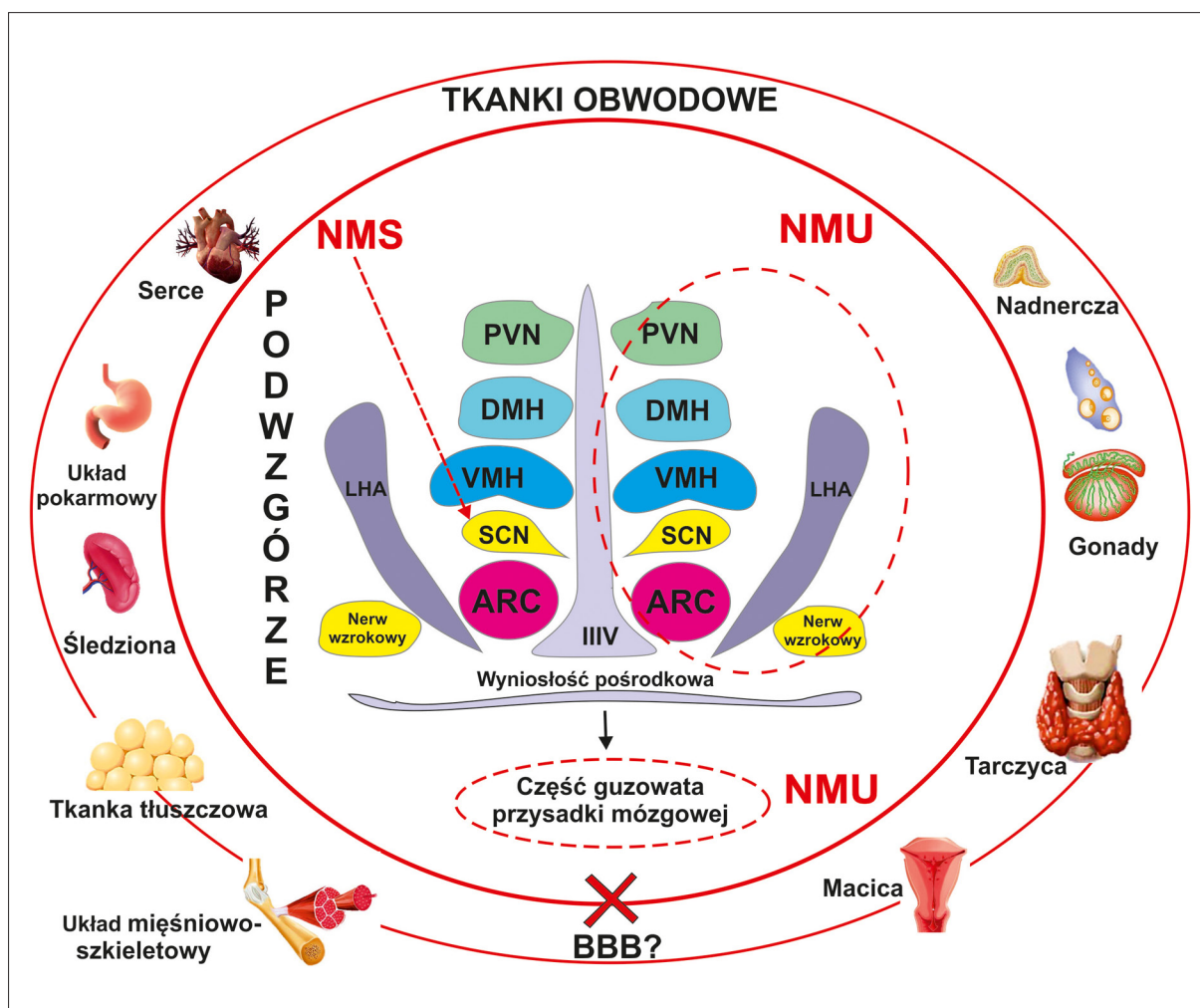
WSTĘP

W ostatnich latach wykazano, że znaczna liczba neuropeptydów tworzy grupę związków zaangażowanych w regulację wielu procesów fizjologicznych, których ostatecznym celem działania jest utrzymanie stanu względnej równowagi energetycznej wobec bezustannie zmieniającego się środowiska, zarówno zewnętrznego, jak i wewnętrznego oraz wielu bodźców do niego dochodzących. Nadal są odkrywane kolejne neuropeptydy, co pociąga za sobą poznawanie nowych mechanizmów przekazu sygnału do i na zewnątrz komórki. Początkowo, gdy związki te opisywano na podstawie charakterystyki ich wiązania z różnymi białkami receptorowymi, wielu farmakologów twierdziło, że są to artefakty. Dopiero jednak badania molekularne przyniosły przełom w dziedzinie rozpoznawania peptydów pod względem ich budowy i składu aminokwasowego.

Zsekwencjonowanie ludzkiego genomu dostarczyło wiedzy o istnieniu setek białek receptorowych [44], wciąż jednak w wielu przypadkach nie są znani ich naturalni agoniści, a ich funkcja pozostaje zagadką, stąd grupę tych receptorów nazwano receptorami sierocymi (orphan receptor). Neuromedyna U należy właśnie do tego typu neuropeptydów, których odkrycie było poprzedzone zidentyfikowaniem swoistych dla nich receptorów.

BUDOWA CZĄSTECZKI NEUROMEDYNY U I JEJ BIOLOGICZNE WŁAŚCIWOŚCI

Neuromedyna U (NMU) została po raz pierwszy wyizolowana z rdzenia kręgowego świni domowej, a swoją nazwę zawdzięcza właściwościom stymulującym skurcze mięśni gładkich macicy szczura [26]. Należy do grupy białek o wysoce konserwatywnej sekwencji aminokwasowej, prawie



Ryc. 1. Obszary aktywności biologicznej neuromedyny U i S (schemat). W tkankach centralnych głównym miejscem biosyntezy NMU i NMUR2 są jądra podwzgórza (ARC – jądro łukowate; SCN – jądra nadskrzyżowaniowe; VMH – jądro brzuszno-przyśrodkowe; DMH – jądro grzbietowo-przyśrodkowe; PVN – jądro przykomorowe; LHA – obszar bocznego podwzgórza) oraz część guzowata przysadki mózgowej. Obecność NMS zidentyfikowano przede wszystkim w SCN. Powyższe obszary mózgowia są odpowiedzialne za utrzymanie równowagi energetycznej i regulację endogennych rytmów biologicznych. W tkankach obwodowych główne miejsca syntezy NMU i NMUR1 to gonady, macica, tarczyca, nadnercza, serce, układ mięśniowo-szkieletowy i pokarmowy, a NMS – gonady i śledziona. Nie potwierdzono jeszcze zdolność NMU i NMS do przekraczania bariery krew–mózg i mózg–krew (BBB). IIIIV – trzecia komora mózgu

z absolutną międzygatunkową homologią C-końca łańcucha białkowego (-Phe-Arg-Pro-Arg-Asn-NH₂), co wskazuje na istnienie silnej presji ewolucyjnej w zachowaniu tego neuropeptydu, a także jego niezbędnego udziału w prawidłowym funkcjonowaniu żywych organizmów [5]. Częsteczka neuromedyny występuje przeważnie w dwóch izoformach: długiej składającej się z 23 lub 25 aminokwasów (NMU-23, NMU-25) oraz krótkiej ośmio- lub dziewięcioaminokwasowej (NMU-8, NMU 9) [5]. W skórze chińskiego kumaka nizinnego (*Bombina maxima*) zidentyfikowano również 17 aminokwasową wersję NMU [23], a w mózgu karasia złocistego (*Carassius auratus*) cząsteczkę zbudowaną z 21 i 38 aminokwasów [24]. Neuromedyna zyskuje zdolność do tworzenia kompleksu ze swoistym receptorem w wyniku potranslacyjnej amidacji w rejonie końca C-łańcucha polipeptydowego [10], a główną rolę w tej reakcji odgrywa obszar między 17 a 22 aminokwasem (FLFRPR-NH₂) dla szczurzej NMU-23, a w przypadku NMU-8 – arginina w pozycji 7. Usunięcie lub zastąpienie innym któregośkolwiek z powyższych aminokwasów skutkuje całkowitym

zniesieniem aktywności biologicznej tego białka [10,15]. Natomiast o sile powinowactwa NMU do swojego receptora decyduje N-koniec łańcucha polipeptydowego. W badaniach nad kurczliwością macicy szczura w warunkach *in vitro* wykazano dwukrotnie większą aktywność szczurzej NMU-23 w stosunku do świńskiej NMU-25 [25] i trzykrotnie większą w porównaniu do NMU-17 wyizolowanej z chińskiego kumaka nizinnego [23].

Za pomocą technik immunohistochemicznych oraz hybrydacji *in situ* zlokalizowano NMU w przewodzie pokarmowym, układzie moczowo-płciowym, gonadach, łożysku, tkance tłuszczowej, tarczycy, części gruczołowej przysadki mózgowej i sercu. Jej biologiczna rola w tkankach obwodowych dotyczy głównie regulacji: poboru pokarmu, motoryki jelit, kurczliwości mięśni gładkich, ciśnienia krwi i transportu jonów [5]. Duże zainteresowanie budzi aktywność NMU w centralnym układzie nerwowym (CNS – central nervous system), w tym w wybranych jądrach podwzgórza: nadskrzyżowaniowych (SCN



– suprachiasmatic nucleus), łukowatym (ARC – arcuate nucleus), przykomorowym (PVN – paraventricular nucleus), grzbietowo-przyśrodkowym (DMH – dorsomedial nucleus), brzuszno-przyśrodkowym (VMH – ventromedial nucleus), które są zaangażowane w regulację homeostazy energetycznej i powstawanie endogennych rytmów biologicznych [11, 27] (ryc. 1).

SZLAK PRZEKAZU SYGNAŁU NEUROMEDYNY U I JEJ TERAPEUTYCZNE ZASTOSOWANIE

Neuromedyna U wpływa na komórki docelowe przez aktywację dwóch typów receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR – G-protein coupled receptor): FM-3/GPR66 i FM-4/TGR-1 [39]. W literaturze naukowej są one określone, jako receptor neuromedyny U typu 1 i 2 (NMUR1, NMUR2 – neuromedin U receptor, type 1; type 2). U człowieka postacie 1 i 2 zbudowane są odpowiednio z 403 i 412 aminokwasów i wykazują 51% podobieństwa sekwencji aminokwasowej [5,17]. Gen kodujący FM-3 i FM-4 został zlokalizowany kolejno na chromosomie 2q34-q37 i 5q31.1 q31.3 [39]. Oba typy receptorów wykazują prawie 30% homologię z ludzkimi receptorami: greliny, motyliny, hormonu wzrostu i neurotensyny [5]. Podobnie do neuromedyny również sekwencja aminokwasowa jej receptorów jest u ssaków wysoce konserwatywna. Podobieństwo między człowiekiem i szczurem wynosi 73% dla NMUR1 i 75% dla NMUR2 [17], a między człowiekiem i myszą 79 i 81% [10]. Natomiast kurza NMUR1 i NMUR2 wykazuje odpowiednio 54,8–56,5% i 67,3–70,1% homologii z ludzkim, mysim oraz szczurzym 1 i 2 typem receptora [47]. Według dostępnych danych literaturowych ekspresja mRNA NMUR1 zachodzi przede wszystkim w tkankach obwodowych, takich jak jelita, gonady, macica, trzustka, nerki i płuca [5]. Natomiast głównym rejonem aktywności NMUR2 są jądro przykomorowe i łukowate podwzgórze, wyściółka III komory mózgu oraz obszar CA1 hipokampa [31] (ryc. 1).

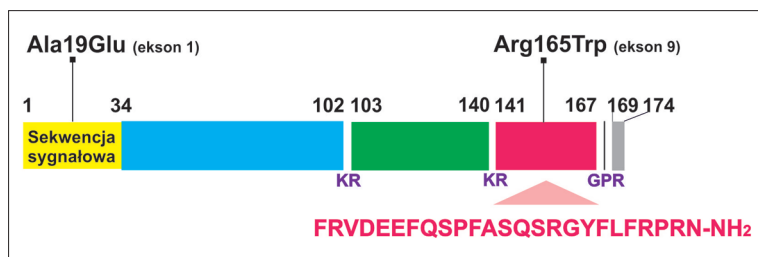
Mechanizm transdukcji sygnału neuromedyny między obszarem pozakomórkowym a jądrem komórki wciąż nie jest w pełni rozpoznany. W przeprowadzonych badaniach na komórkach HEK293 i komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO – chinese hamster ovary cells) transfekowanych w celu uzyskania stabilnej ekspresji NMUR1 i NMUR2 stwierdzono, że neuromedyna stymuluje cyklazę adenylanową, enzym katalizujący przekształcenie ATP do cAMP, a wiązało się to z białkiem G_{q11} . Prowadzi to do aktywacji fosfolipazy C typu β oraz hydrolizy 2 fosforanu fosfatydilinozytolu (PIP_2 – phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) i powstania wtórnych przekazników: 1,4,5-trifosforanu inozytolu (IP_3 – inositol 1,4,5-trisphosphate) i 1,2-diacylglicerolu (DAG – diacylglycerol). W wyniku aktywacji tych ścieżek przekazu zmienia się wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia (Ca^{2+}) i wzrasta aktywność kinazy białkowej C (PKC – protein kinase C) [5,16,41]. Jednak neuromedyna poprzez białko G_i może hamować cyklazę adenylanową i tym samym obniżyć stężenie cAMP w komórce, co dodatkowo aktywuje kanały potasowe a hamuje wapniowe [6]. Za pomocą konstruktu chimericznego białka G_s Hsu i Luo [18] wykazali, że udział G_{q11} w przekazie sygnału NMU jest swoisty tylko dla jej receptora typu 1, natomiast białka G_i tylko dla NMUR2. Z kolei na modelu szczurzych komórek okrężnicy *in vitro* obie podrodziny

białek G były aktywowane przez NMUR1 i NMUR2 [7]. W powyższym przekazie sygnału nie uczestniczyło białko G_s [4]. Obecnie wiadomo, że neuromedyna poprzez białko G_{q11} uruchamia również kaskadę kinaz regulowanych czynnikami zewnętrznymi: ERK-1 i ERK-2 (extracellular signal-related kinase), które należą do kinaz białkowych aktywowanych w odpowiedzi na stymulację mitogenną (MAP – mitogen activated protein) [4].

Poza tkankami obwodowymi ekspresja NMUR1 została zlokalizowana w hipokampie, gdzie neuromedyna hamuje kanały wapniowe typu L aktywowane wysokim napięciem (HVA – high voltage activated). Efekt ten jest związany z podjednostkami $\beta\gamma$ białka G_o , kinazą 3 fosfatydilinozytolu (PI-3K – phosphatidylinositol 3-kinase), kinazą białkową C epsilon (PKC ϵ – protein kinase C epsilon) i prowadzi do wstrzymania napływu jonów wapnia do wnętrza komórki [48]. Czyni to z neuromedyny potencjalny lek w chorobie Alzheimera, postępującemu z wiekiem osłabieniu zjawiska tzw. długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP – long term potentiation) oraz zmniejszeniu sprawności przewodnictwa synaptycznego i plastyczności neuronów w hipokampie. Za powyższe zmiany degenerujące tkankę nerwową odpowiada bowiem wzrost poziomu fosforylacji białek kanału wapniowego typu L, a w konsekwencji wzrost napływu jonów Ca^{2+} do komórki [8].

Kolejnym nowo odkrytym miejscem ekspresji NMUR1 jest zwój korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych (DAG – dorsal root ganglion) zawierających włókna czuciowe. W ich obszarze neuromedyna U poprzez szlak aktywacji białka $G_{\beta\gamma}$ i zależnej od cAMP kinazy białkowej A hamuje kanały wapniowe typu T. Cechą charakterystyczną tych kanałów jest aktywacja przy niewielkiej depolaryzacji (LVA – low voltage activated) i stosunkowo szybka inaktywacja, dzięki której komórki pobudliwe są zdolne do wytwarzania powtarzalnych serii potencjałów spoczynkowych. Omawiane kanały wapniowe odgrywają istotną rolę w rejonie wzgórza, a zaburzenie ich pracy jest jedną z przyczyn wystąpienia padaczki oraz zaburzenia czucia bólu. Komórki bogate w kanały T stały się celem terapii zarówno neuropatycznego bólu jak i ostrego bólu powstałego w wyniku inwazyjnej operacji lub zapalenia. Sposobem na zlikwidowanie bólu byłoby stosowanie leków blokujących aktywność tych kanałów, w tym neuromedyny U [45].

Terapeutyczne zastosowanie neuromedyny U dotyczy również walki z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCL – non-small cell lung cancer), który stanowi 80% wszystkich przypadków nowotworów tego narządu. Wyciszenie genu *NMU* za pomocą techniki siRNA hamuje proliferację komórek NSCL. Z kolei wzbogacenie medium hodowlanego o dodatek tego neuropeptydu stymuluje wzrost komórek linii COS-7. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na grupie pacjentów cierpiących na NSCL z nadekspresją neuromedyny U odnotowano znacznie krótszy okres przeżywalności w porównaniu do pacjentów, u których nie zachodziła ekspresja NMU w komórkach guza. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* świadczą o tym, że neuromedyna może być ważnym czynnikiem zaangażowanym we wroście oraz inwazyjności komórek rakowych NSCL. W jej działaniu nie pośredniczą jednak receptory NMUR1 i NMUR2, ale dimer tworzony przez receptor greliny typu 1b (GHSR1b – growth hormone secretagogue receptor type



1b) oraz izoformę receptora neurotensyny (NTSR1 – neurotensin receptor type 1). Ligandy obu receptorów są wytwarzane przede wszystkim w przewodzie pokarmowym, a ich funkcja biologiczna odnosi się do regulacji poboru pokarmu i wydzielania hormonów przysadki mózgowej, w tym hormonu wzrostu (GH – growth hormone). W przypadku NSCL zostało potwierdzone, że GHSR1b i NTSR1 uczestniczą w transdukcji sygnału neuromedyny między powierzchnią komórki a jądrem, co pociąga za sobą aktywację białka G_s i zależnej od cAMP kinazy białkowej A, która fosforyluje czynnik transkrypcyjny CREB (cAMP response element binding protein) wiązany przez sekwencję 5'-TGACGTCA-3' CRE (cAMP response element) w regionie promotorowym genu *FOXM1*. Badania z użyciem mikrośiatek DNA (microarray analysis) pozwoliły na identyfikację genu *FOXM1*, jako jednego z czynników uczestniczących w mechanizmie progresji NSCL. Zablockowanie ścieżki transmisji sygnału NMU-FOXM1 może być skuteczną metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc [42].

ROLA NMU W UTRZYMYWANIU HOMEOSTAZY ENERGETYCZNEJ USTROJU NA POZIOMIE CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Jedną z przyczyn zaburzenia homeostazy energetycznej jest nadmiar dostarczanych kalorii w stosunku do zapotrzebowania oraz możliwości ich wydatkowania przez organizm. Nadwyżka energii jest gromadzona w postaci tkanki tłuszczowej, co stanowi przyczynę szybkiego wzrostu masy ciała i może prowadzić do otyłości oraz innych schorzeń jej towarzyszących, takich jak nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, cukrzyca. Otyłość i nadwaga stanowią jedno z największych zagrożeń epidemiologicznych XXI wieku. Jak donosi Światowa Organizacja Zdrowia (WHO – World Health Organization) problem ten dotyczy prawie 30% dorosłych osób oraz ~20% dzieci i młodzieży – mieszkańców Europy [3]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania otyłości utrzymuje się na alarmująco wysokim poziomie – 65% i ciągle wzrasta [35]. W patogenezie otyłości biorą udział zarówno czynniki środowiskowe jak i genetyczne. Szacuje się, że istnieje związek między otyłością a ponad 100 genami, są to m.in. geny: *MC4R*, *NPC1*, *MAF*, *PTER*, *SOX-6*, *GAD2*, *ENPP1*, *INSIG2*, *PFKP*, *FTO* [49]. Podobną zależność zaobserwowano również pomiędzy polimorfizmem allelu Ala19Glu i Arg165Trp w genie pre-pro-NMU. Częsteczka prekursorowa ludzkiej neuromedyny U zbudowana jest ze 174 aminokwasów kodowanych w 10 eksonach umiejscowionych w chromosomie 4q12 [1]. Na podstawie obserwacji przeprowadzonych wśród Europejczyków rasy białej mutacje w obrębie tego chromosomu są czynnikiem sprzyjającym zwiększonemu ryzyku zachorowania na otyłość [9]. Rozpoznany w grupie osób rasy białej kaukaskiej polimorfizm Ala19Glu w sekwencji sygnałowej częsteczki prep-pro-NMU, zaburza proces

Ryc. 2. Budowa częsteczki prekursorowej ludzkiej neuromedyny U. Pre-pro-NMU składa się ze 174 aminokwasów w tym z 34-aminokwasowej sekwencji sygnałowej (kolor żółty). Z 25 aminokwasów położonych przy końcu C powstaje aktywna biologicznie postać NMU (kolor czerwony). Miejsca cięcia częsteczki prekursorowej zaznaczono kolorem fioletowym. Odpowiedzialny za fenotyp otyłości polimorfizm sekwencji Ala19Glu i Arg165Trp oznaczono odpowiednio w sekwencji sygnałowej w eksonie 1 oraz w części aktywnej biologicznie peptydu w eksonie 9

przyłączenia rybosomu do szorstkiej siateczki śródplazmatycznej i tym samym syntezę oraz wydzielanie NMU na zewnątrz komórki [12]. Przyczyną wystąpienia fenotypu otyłości jest również mutacja Arg165Trp w eksonie 9, który koduje aktywną biologicznie częsteczkę NMU-25 i jest odpowiedzialny za jej strukturę drugorzędową oraz funkcje anorektyczne [12] (ryc. 2).

Pierwsze badania dotyczące roli neuromedyny U w utrzymaniu homeostazy energetycznej dowiodły, że gryzonie pozbawione genu kodującego ten peptyd (*NmU^{-/-}*) cierpią na objawy niezaspokojonego głodu, mają obniżone wydatkowanie energii i dużą zawartość procentową tkanki tłuszczowej w porównaniu do grupy kontrolnej [14]. Z kolei transgeniczne myszy z nadekspresją genu *NmU* wykazywały obniżony pobór pokarmu oraz spadek masy ciała, nawet gdy były karmione paszą wysoko-tłuszczową [22]. Zaangażowanie NMU w regulację gospodarki energetycznej ustroju znalazło potwierdzenie także w doświadczeniach opartych na dokomorowych infuzjach tego peptydu, które miały anorektyczne działanie zarówno u głodzonych, jak i karmionych *ad libitum* szczurów [46]. Spodziewany wzrost apetytu i masy ciała odnotowano dopiero po centralnych iniekcjach przeciwciał anti-NMU [21]. Natomiast u myszy *NmU^{-/-}* po dokomorowym podaniu egzogennej NMU nastąpiła redukcja masy ciała [40]. Iniekcje neuromedyny U indukowały natychmiastową ekspresję czynnika *Fos* – markera aktywności neuronów w następujących obszarach mózgu: jądrze łukowatym, przykomorowym, nadwzrokowym (SON – supraoptic nuclei) podwzgórza, w grzbietowo-przyśrodkowym i bocznym podwzgórzu (LH – lateral hypothalamus), w jądrze pasma samotnego (NTS – nucleus tractus solitarius) oraz pniu mózgu i części guzowatej przysadki mózgowej. Jednak szczególną aktywność NMU odnotowano w PVN, a następnie w ARC [20,32,36].

Jądro łukowate stanowi najważniejszy obszar podwzgórza pod względem integracji informacji dotyczących statusu metabolicznego ustroju, które docierają tutaj z obwodu (np. leptyna, grelina) oraz innych jąder podwzgórza (np. oreksyny) lub części mózgowia. Samo jądro łukowate może się komunikować z tkankami obwodowymi i centralnymi bezpośrednio lub za pośrednictwem bocznego podwzgórza. Główną rolę w tej komunikacji odgrywają dwie populacje neuronów, których aktywność może być hamowana lub stymulowana w zależności od zapotrzebowania organizmu na składniki odżywcze. Pierwsza z nich generuje sygnał oreksygeniczny i dotyczy aktywacji neuronów syntetyzujących neuropeptyd Y (NPY – neuropeptyd Y)



oraz białko związane z umaszczeniem aguti (AgRP – agouti-related protein). Natomiast sygnał anorektyczny jest wytwarzany przez neurony, na których zachodzi ekspresja proopiomelanokortyny (POMC – proopiomelanocortin) oraz transkrypty regulowanego kokainą i amfetaminą (CART – cocaine and amphetamine regulated transcript) [2]. Nakahara i wsp. [31] odnotowali, że dokomorowe iniekcje neuromedyny U stymulują transkrypcję mRNA proopiomelanokortyny w ARC. Wynik ten pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi badaniami z udziałem myszy *NmU^{-/-}*, które miały obniżoną ekspresję POMC, natomiast synteza AgRP i NPY w ARC pozostawała na niezmiennym poziomie u tych gryzoni. Z kolei u transgenicznych myszy wykazujących nadekspresję genu *NmU* zaobserwowano wzrost syntezy proopiomelanokortyny, neuropeptydu Y oraz hormonu koncentrującego melaninę (MCH – melanin-concentrating hormone) w porównaniu do grupy kontrolnej [22] (ryc. 1).

W jądrze przykomorowym, które pozostaje w ścisłym związku z łukowatym dochodzi do dalszej integracji i modulowania sygnałów nerwowych biegnących z różnych obszarów centralnego układu nerwowego. Ponadto PVN jest pośrednikiem między żołądkiem, z którym komunikuje się poprzez nerw błędny a mózgiem, z którym połączony jest neuronami sympatycznego układu nerwowego [2]. W badaniach przeprowadzonych na głodzonych szczurach po podaniu egzogennej NMU do jądra przykomorowego nastąpił o 59% spadek pobrania paszy w porównaniu do grupy kontrolnej. Równie silne zahamowanie apetytu nastąpiło po iniekcji neuromedyny U do jądra łukowatego, natomiast w przypadku pozostałych rejonów podwzgórza nie odnotowano podobnego efektu. Dodatkowe zainteresowanie wzbudził wzrost aktywności ruchowej u tych gryzoni pod wpływem egzogennej NMU [46]. Doświadczenia przeprowadzone na szczurach, u których otyłość była spowodowana dietą (DIO – diet induced obesity) oraz na szczurach chudych (DR – diet resistant) wykazały, że pod wpływem centralnych iniekcji NMU do PVN w zależności od podawanej paszy (wysokotłuszczowa vs. standardowa), zmieniła się aktywność lokomotoryczna gryzoni oraz stopień zużycia energii. W przypadku stosowania standardowej paszy w obu grupach szczurów (DIO i DR) wzrosła aktywność ruchowa po iniekcjach NMU. Natomiast po zastosowaniu wysokotłuszczowej diety wyraźny wzrost odnotowano tylko w grupie DR. Stwierdzono, że zjawisko to ma bezpośredni związek ze zdolnością neuronów jądra przykomorowego do „rozpoznawania” wysokiego stężenia tłuszczu w organizmie, jako wskaźnika zgromadzonych zapasów energii. Nadmierne spożywanie tłuszczu zmniejsza wrażliwość PVN na działanie takich peptydów jak neuromedyna U i leptyna, co jest jedną z przyczyn występowania otyłości u ludzi [34] (ryc. 1).

Ekspresja mRNA neuromedyny U została zidentyfikowana również w części guzowatej (*pars tuberalis*) przysadki mózgowej szczura [11,20]. Jej poziom wzrastał pod wpływem głodzenia a obniżał się po domózgowych iniekcjach leptyny [33]. Równie zaskakujących wniosków dostarczyły badania obszaru jądra grzbietowo-przyśrodkowego i brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza myszy. Okazało się, że u gryzoni poddanych restrykcjom żywieniowym aktywność neuronów neuromedyny U w tych rejonach mózgu była istotnie większa w porównaniu do

myszy karmionych *ad libitum* [11]. Pewne wątpliwości budzi również mechanizm transportu NMU do komórek docelowych. Do tej pory nie stwierdzono, aby neuromedyna U przekraczała barierę krew–mózg. Dlatego też NMU została wstępnie zakwalifikowana do grupy hormonów działających lokalnie, a nie krążących z krwią po całym organizmie [27] (ryc. 1).

WYBRANE CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA AKTYWNOŚĆ NEUROMEDYNY U I NEUROMEDYNY S

W 2005 roku odkryto drugi endogenne ligand receptorów NMUR1 i NMUR2 – neuromedynę S (NMS – Neuromedin S), kodowaną przez gen zlokalizowany w chromosomie 2q11.2. W odróżnieniu od neuromedyny U ekspresja NMS zachodzi przede wszystkim w jądrach nadskrzyżowaniowych, a poza mózgiem w śledzionie i gonadach [28,29] (ryc. 1). Wspólnym mianownikiem dla obu peptydów jest ich zaangażowanie w regulację poboru pokarmu, równowagi energetycznej oraz rytmów okołodobowych, a swój anorektyczny sygnał przekazują prawdopodobnie za pośrednictwem NMUR2. Pierwsze badania dotyczące profilu ekspresji mRNA neuromedyny S wykazały rytmiczną aktywność jej genu w SCN w warunkach 12-godzinne-go cyklu światło/ciemność, która wzrastała w ciągu dnia, a malała w nocy. Gdy zwierzęta były utrzymywane w warunkach stałej ciemności nie odnotowano spontanicznego wydzielania NMS z jąder nadskrzyżowaniowych [28]. Z kolei dokomorowe iniekcje NMS, podobnie jak NMU zahamowały pobranie paszy w fazie ciemnej u gryzoni, która jest naturalną porą ich żerowania [19]. Centralne infuzje NMS w czasie subiektywnego dnia przyspieszyły fazę aktywności lokomotorycznej, podczas gdy iniekcja tego peptydu pod koniec subiektywnej nocy opóźniła tę aktywność [28]. Odnotowano również, że po podaniu egzogennej NMU wzrosła ekspresja genów zegarowych (*Per1*, *JunB*, *NGFI-A*, *NGFI-B*) w SCN, które stanowią molekularne składowe zegara biologicznego [30]. Przypuszcza się również, że aktywność NMU w jądrze przykomorowym jest regulowana przez SCN, który wysyła swoje projekcje nerwowe do obszaru drobnokomórkowego PVN. Jądra nadskrzyżowaniowe mogą więc narzucać dobowy rytm aktywności lokomotorycznej oraz zużycia energii częściowo za pośrednictwem PVN. Ma to istotne znaczenie biorąc pod uwagę związek między zaburzeniem pracy genów zegarowych a otyłością, a także spadkiem amplitudy dziennego rytmu zużycia energii u szczurów DIO [34].

Kolejnym ważnym czynnikiem poza długością dnia, która moduluje aktywność neuromedyny U i S jest leptyna. Z dotychczasowych badań prowadzonych nad interakcjami między leptyną a NMU i NMS wynika, że anorektyczna aktywność NMU jest niezależna od leptyny u myszy *NmU^{-/-}*, ponieważ NMU redukuje pobranie pokarmu u gryzoni pozbawionych genu leptyny (*ob/ob*), podobnie jak leptyna u knockoutów *NmU* [14]. Aczkolwiek odnotowano wzrost wydzielania NMU z eksplantów podwzgórza pod wpływem egzogennej leptyny [46]. Dodatkowo dokomorowe iniekcje przeciwciał anti-NMU IgG osłabiły anorektyczne działanie leptyny podanej centralnie oraz peryferyjnie, co może świadczyć o uczestnictwie NMU w regulacji sygnału leptynowego [21]. Hipotezę tę można jednak łatwo odrzucić, jeżeli w tego typu doświadczeniach nie są stosowane wysoce swoiste przeciwciała. Jest

to ważne ze względu na podobieństwo sekwencji aminokwasowej C-końca między NMU i NMS [31].

Mechanizm leżący u podstaw anorektycznych właściwości neuromedyny U i S nie został jeszcze w pełni poznany. Przypuszcza się, że istotną rolę odgrywa w nim ós podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA – hypothalamus-pituitary-adrenal axis), a zwłaszcza hormon kortykotropowy (CRH – corticotropin-releasing hormone) (ryc. 1). U transgenicznym myszy pozbawionych genu kodującego CRH nie zaobserwowano spadku pobrania paszy po dokomorowych infuzjach NMU, co wskazuje na udział kortykotropiny w neuromedynowej regulacji apetytu [14]. Dodatkowo neuromedyna U wywołała wzrost częstotliwości czyszczenia sierści przez te gryzonie, co z kolei świadczy o niezależnym od CRH wpływie NMU na aktywność lokomotoryczną. Thompson i wsp. [43] odnotowali po dożylnych

iniekcjach NMU długotrwałą aktywację osi HPA (w tym zmniejszoną ilość snu). Jednak efekt ten nie miał wpływu na masę ciała zwierząt.

PODSUMOWANIE

Neuromedyna U jest hormonem wciąż odkrywanym. Jednak już dzisiaj wiemy, że zakres jej działania jest szeroki, a efekty obserwowane są w wielu tkankach, co czyni z niej hormon plejotropowy. Na szczególną uwagę zasługuje udział tego neuropeptydu w regulacji poboru pokarmu i utrzymywaniu równowagi energetycznej. Rozpoznanie związku pomiędzy polimorfizmem allelu Arg165Trp i Ala19Glu w cząsteczce pre-pro-NMU a otyłością, budzi nadzieję na powstanie nowych leków, które będą skuteczne na tę chorobę i tym samym zapobiegały wystąpieniu jej groźnych powikłań.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Austin C., Lo G., Nandha K.A., Meleagros L., Bloom S.R.: Cloning and characterization of the cDNA encoding the human neuromedin U (NmU) precursor: NmU expression in the human gastrointestinal tract. *J. Mol. Endocrinol.*, 1995; 14: 157–169
- [2] Berthoud H.R.: Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2002; 26: 393–428
- [3] Branca F., Nikogosian H., Lobstein T.: The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen 2007
- [4] Brighton P.J., Szekeres P.G., Aiyar N., Willars G.B.: Characterisation of signalling by recombinant human neuromedin-U receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 2003; 140: 75
- [5] Brighton P.J., Szekeres P.G., Willars G.B.: Neuromedin U and its receptors: structure, function, and physiological roles. *Pharmacol. Rev.*, 2004; 56: 231–248
- [6] Brighton P.J., Szekeres P.G., Wise A., Willars G.B.: Signaling and ligand binding by recombinant neuromedin U receptors: evidence for dual coupling to Galphaq/11 and Galphai and an irreversible ligand-receptor interaction. *Mol. Pharmacol.*, 2004; 66: 1544–1556
- [7] Brighton P.J., Wise A., Dass N.B., Willars G.B.: Paradoxical behavior of neuromedin U in isolated smooth muscle cells and intact tissue. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 325: 154–164
- [8] Davare M.A., Hell J.W.: Increased phosphorylation of the neuronal L-type Ca²⁺ channel Ca(v)1.2 during aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 16018–16023
- [9] Deng H.W., Deng H., Liu Y.J., Liu Y.Z., Xu F.H., Shen H., Conway T., Li J.L., Huang Q.Y., Davies K.M., Recker R.R.: A genome wide linkage scan for quantitative-trait *loci* for obesity phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002; 70: 1138–1151
- [10] Funes S., Hedrick J.A., Yang S., Shan L., Bayne M., Monsma F.J.Jr, Gustafson E.L.: Cloning and characterization of murine neuromedin U receptors. *Peptides*, 2002; 23: 1607–1615
- [11] Graham E.S., Turnbull Y., Fotheringham P., Nilaweera K., Mercer J.G., Morgan P.J., Barrett P.: Neuromedin U and neuromedin U receptor-2 expression in the mouse and rat hypothalamus: effects of nutritional status. *J. Neurochem.*, 2003; 87: 1165–1173
- [12] Hainerová I., Torekov S.S., Ek J., Finková M., Borch-Johnsen K., Jørgensen T., Madsen O.D., Lebl J., Hansen T., Pedersen O.: Association between neuromedin U gene variants and overweight and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 5057–5063
- [13] Hanada T., Date Y., Shimbara T., Sakihara S., Murakami N., Hayashi Y., Kanai Y., Suda T., Kangawa K., Nakazato M.: Central actions of neuromedin U via corticotropin-releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 311: 954–958
- [14] Hanada R., Teranishi H., Pearson J.T., Kurokawa M., Hosoda H., Fukushima N., Fukue Y., Serino R., Fujihara H., Ueta Y., Ikawa M., Okabe M., Murakami N., Shirai M., Yoshimatsu H., Kangawa K., Kojima M.: Neuromedin U has a novel anorexigenic effect independent of the leptin signaling pathway. *Nat. Med.*, 2004; 10: 1067–1073
- [15] Hashimoto T., Masui H., Uchida Y., Sakura N., Okimura K.: Agonistic and antagonistic activities of neuromedin U-8 analogs substituted with glycine or D-amino acid on contractile activity of chicken crop smooth muscle preparations. *Chem. Pharm. Bull.*, 1991; 39: 2319–2322
- [16] Hosoya M., Moriya T., Kawamata Y., Ohkubo S., Fujii R., Matsui H., Shintani Y., Fukusumi S., Habata Y., Hinuma S., Onda H., Nishimura O., Fujino M.: Identification and functional characterization of a novel subtype of neuromedin U receptor. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 29528–29532
- [17] Howard A.D., Wang R., Pong S.S., Mellin T.N., Strack A., Guan X.M., Zeng Z., Williams D.L.Jr, Feighner S.D., Nunes C.N., Murphy B., Stair J.N., Yu H., Jiang Q., Clements M.K., Tan C.P., McKee K.K., Hreniuk D.L., McDonald T.P., Lynch K.R., Evans J.F., Austin C.P., Caskey C.T., Van der Ploeg L.H., Liu Q.: Identification of receptors for neuromedin U and its role in feeding. *Nature*, 2000; 406: 70–74
- [18] Hsu S.H., Luo C.W.: Molecular dissection of G protein preference using Gs α chimeras reveals novel ligand signaling of GPCRs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 293: E1021–E1029
- [19] Ida T., Mori K., Miyazato M., Egi Y., Abe S., Nakahara K., Nishihara M., Kangawa K., Murakami N.: Neuromedin S is a novel anorexigenic hormone. *Endocrinology*, 2005; 146: 4217–4223
- [20] Ivanov T.R., Lawrence C.B., Stanley P.J., Luckman S.M.: Evaluation of neuromedin U actions in energy homeostasis and pituitary function. *Endocrinology*, 2002; 143: 3813–3821
- [21] Jethwa P.H., Small C.J., Smith K.L., Seth A., Darch S.J., Abbott C.R., Murphy K.G., Todd J.F., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Neuromedin U has a physiological role in the regulation of food intake and partially mediates the effects of leptin. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005; 289: E301–E305
- [22] Kowalski T.J., Spar B.D., Markowitz L., Maguire M., Golovko A., Yang S., Farley C., Cook J.A., Tetzloff G., Hoos L., Del Vecchio R.A., Kazdoba T.M., McCool M.F., Hwa J.J., Hyde L.A., Davis H., Vassileva G., Hedrick J.A., Gustafson E.L.: Transgenic overexpression of neuromedin U promotes leanness and hypophagia in mice. *J. Endocrinol.*, 2005; 185: 151–164
- [23] Lee W.H., Liu S.B., Shen J.H., Jin Y., Lai R., Zhang Y.: Identification and molecular cloning of a novel neuromedin U analog from the skin secretions of toad *Bombina maxima*. *Regul. Pept.*, 2005; 129: 43–47
- [24] Maruyama K., Konno N., Ishiguro K., Wakasugi T., Uchiyama M., Shioda S., Matsuda K.: Isolation and characterization of four cDNAs encoding neuromedin U (NMU) from the brain and gut of goldfish, and the inhibitory effect of a deduced NMU on food intake and locomotor activity. *J. Neuroendocrinol.*, 2008; 20: 71–78
- [25] Minamino N., Kangawa K., Honzawa M., Matsuo H.: Isolation and structural determination of rat neuromedin U. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988; 156: 355–360
- [26] Minamino N., Kangawa K., Matsuo H.: Neuromedin U-8 and U-25: novel uterus stimulating and hypertensive peptides identified in porcine spinal cord. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1985; 130: 1078–1085
- [27] Mitchell J.D., Maguire J.J., Kuc R.E., Davenport A.P.: Expression and vasoconstrictor function of anorexigenic peptides neuromedin U-25 and S in the human cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.*, 2009; 81: 353–361



- [28] Mori K., Miyazato M., Ida T., Murakami N., Serino R., Ueta Y., Kojima M., Kangawa K.: Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system. *EMBO J.*, 2005; 24: 325–335
- [29] Mori K., Miyazato M., Kangawa K.: Neuromedin S: discovery and functions. *Results Probl. Cell Differ.*, 2008; 46: 201–212
- [30] Nakahara K., Hanada R., Murakami N., Teranishi H., Ohgusu H., Fukushima N., Moriyama M., Ida T., Kangawa K., Kojima M.: The gut-brain peptide neuromedin U is involved in the mammalian circadian oscillator system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 318: 156–161
- [31] Nakahara K., Katayama T., Maruyama K., Ida T., Mori K., Miyazato M., Kangawa K., Murakami N.: Comparison of feeding suppression by the anorexigenic hormones neuromedin U and neuromedin S in rats. *J. Endocrinol.*, 2010; 207: 185–193
- [32] Niimi M., Muraio K., Taminato T.: Central administration of neuromedin U activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrine*, 2001; 16: 201–206
- [33] Nogueiras R., Tovar S., Mitchell S.E., Barrett P., Rayner D.V., Dieguez C., Williams L.M.: Negative energy balance and leptin regulate neuromedin-U expression in the rat pars tuberalis. *J. Endocrinol.*, 2006; 190: 545–553
- [34] Novak C.M., Zhang M., Levine J.A.: Sensitivity of the hypothalamic paraventricular nucleus to the locomotor-activating effects of neuromedin U in obesity. *Brain Res.*, 2007; 1169: 57–68
- [35] Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M.: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*, 2006; 295: 1549–1555
- [36] Ozaki Y., Onaka T., Nakazato M., Saito J., Kanemoto K., Matsumoto T., Ueta Y.: Centrally administered neuromedin U activates neurosecretion and induction of c-fos messenger ribonucleic acid in the paraventricular and supraoptic nuclei of rat. *Endocrinology*, 2002; 143: 4320–4329
- [37] Peier A.M., Desai K., Hubert J., Du X., Yang L., Qian Y., Kosinski J.R., Metzger J.M., Pocai A., Nawrocki A.R., Langdon R.B., Marsh D.J.: Effects of peripherally administered neuromedin U on energy and glucose homeostasis. *Endocrinology*, 2011; 152: 2644–2654
- [38] Peier A., Kosinski J., Cox-York K., Qian Y., Desai K., Feng Y., Trivedi P., Hastings N., Marsh D.J.: The antiobesity effects of centrally administered neuromedin U and neuromedin S are mediated predominantly by the neuromedin U receptor 2 (NMUR2). *Endocrinology*, 2009; 150: 3101–3109
- [39] Raddatz R., Wilson A.E., Artymyshyn R., Bonini J.A., Borowsky B., Boteju L.W., Zhou S., Kouranova E.V., Nagorny R., Guevarra M.S., Dai M., Lerman G.S., Vaysse P.J., Branchek T.A., Gerald C., Forray C., Adham N.: Identification and characterization of two neuromedin U receptors differentially expressed in peripheral tissues and the central nervous system. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 32452–32459
- [40] Sato S., Hanada R., Kimura A., Abe T., Matsumoto T., Iwasaki M., Inose H., Ida T., Mieda M., Takeuchi Y., Fukumoto S., Fujita T., Kato S., Kangawa K., Kojima M., Shinomiya K., Takeda S.: Central control of bone remodeling by neuromedin U. *Nat. Med.*, 2007; 13: 1234–1240
- [41] Szekeres P.G., Muir A.I., Spinage L.D., Miller J.E., Butler S.I., Smith A., Rennie G.I., Murdock P.R., Fitzgerald L.R., Wu H., McMillan L.J., Guerrero S., Vawter L., Elshourbagy N.A., Mooney J.L., Bergsma D.J., Wilson S., Chambers J.K.: Neuromedin U is a potent agonist at the orphan G-protein-coupled receptor FM3. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 20247–20250
- [42] Takahashi K., Furukawa C., Takano A., Ishikawa N., Kato T., Hayama S., Suzuki C., Yasui W., Inai K., Sone S., Ito T., Nishimura H., Tsuchiya E., Nakamura Y., Daigo Y.: The neuromedin U-growth hormone secretagogue receptor 1b/neurotensin receptor 1 oncogenic signaling pathway as a therapeutic target for lung cancer. *Cancer Res.*, 2006; 66: 9408–9419
- [43] Thompson E.L., Murphy K.G., Todd J.F., Martin N.M., Small C.J., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Chronic administration of NMU into the paraventricular nucleus stimulates the HPA axis but does not influence food intake or body weight. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 323: 65–71
- [44] Vassilatis D.K., Hohmann J.G., Zeng H., Li F., Ranchalis J.E., Mortrud M.T., Brown A., Rodriguez S.S., Weller J.R., Wright A.C., Bergmann J.E., Gaitanaris G.A.: The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 4903–4908
- [45] Wang F., Zhang Y., Jiang X., Zhang Y., Zhang L., Gong S., Liu C., Zhou L., Tao J.: Neuromedin U inhibits T-type Ca^{2+} channel currents and decreases membrane excitability in small dorsal root ganglia neurons in mice. *Cell Calcium*, 2011; 49: 12–22
- [46] Wren A.M., Small C.J., Abbott C.R., Jethwa P.H., Kennedy A.R., Murphy K.G., Stanley S.A., Zollner A.N., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Hypothalamic actions of neuromedin U. *Endocrinology*, 2002; 143: 4227–4234
- [47] Yamamoto I., Nakao N., Kaiya H., Miyazato M., Tsushima N., Arai T., Tanaka M.: Two chicken neuromedin U receptors: characterization of primary structure, biological activity and tissue distribution. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2011; 174: 116–123
- [48] Zhang Y., Jiang D., Zhang J., Wang F., Jiang X., Tao J.: Activation of neuromedin U type 1 receptor inhibits L-type Ca^{2+} channel currents via phosphatidylinositol 3-kinase-dependent protein kinase C epsilon pathway in mouse hippocampal neurons. *Cell. Signal.*, 2010; 22: 1660–1668
- [49] Zhao J., Bradfield J.P., Li M., Wang K., Zhang H., Kim C.E., Annaiah K., Glessner J.T., Thomas K., Garris M., Frackelton E.C., Otieno F.G., Shaner J.L., Smith R.M., Chiavacci R.M., Berkowitz R.I., Hakonarson H., Grant S.F.: The role of obesity-associated *loci* identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity*, 2009; 17: 2254–2257

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.