

MÉNĚ ZNÁMÉ, ALE NEMÉNĚ VÝZNAMNÉ NEUROPEPTIDY

M. Chottová Dvořáková^{1,2}

¹ Biomedicínské centrum, ² Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Neuropeptidy jsou neurotransmitery peptidové povahy uvolňující se z nervových zakončení spolu s klasickými mediátory. Jedná se o nejpočetnější skupinu neuromediátorů. Jejich činnost spočívá nejen v přenosu informace mezi neuronem a cílovou buňkou, ale mohou fungovat jako neurohormony, růstové faktory nebo mediátory zánětu. Řada těchto látek je produkována a uvolňována jednak z neuronů, ale i z buněk nenervových. Vznikají z větších prekurzorových molekul, jejichž zpracování je tkáňově specifické. Prvním identifikovaným neuropeptidem byla v roce 1931 substance P (1). Od té doby byly popsány desítky dalších neuropeptidů. Některé z nich jsou již velmi detailně probádány a máme tedy k dispozici popis jejich struktury, lokalizace i funkce ve zdraví i nemoci, další na detailní probádání zatím čekají. Mezi méně známé neuropeptidy patří i neuropeptid B a neuropeptid W.

Neuropeptid B (NPB) a neuropeptid W (NPW) jsou dva strukturně a funkčně příbuzné peptidy, které působí na cílovou tkáň prostřednictvím specifických receptorů označených neuropeptid B/W receptory 1 (NPBWR1) a NPBWR2. Dohromady tvoří signální systém NPB/NPW, který je odpovědný za regulaci řady fyziologických procesů.

Oba tyto neuropeptidy byly identifikovány na počátku tohoto tisíciletí několika výzkumnými skupinami nezávisle na sobě (2–4). NPB a NPW vykazují vysoký stupeň sekvenční podobnosti mezi sebou, ale nevykazují žádnou významnou homologii s jinými známými peptidy (5). N-koncová oblast těchto peptidů je rozhodující pro interakci s receptorem (2, 4). Název NPB byl zvolen z důvodu posttranslační modifikace, bromace na šestém uhlíku indolového kruhu N-terminálního tryptofanu (2). Tato modifikace je u savčích bioaktivních peptidů jedinečná a její biologický význam dosud nebyl objasněn (2, 6). NPW je pojmenován po tryptofanu (jednopísmenný kód W), který se objevuje na obou koncích tohoto peptidu (7).

Expres mRNA kódujících NPB a NPW, stejně tak jako tkáňová distribuce obou peptidů byla velmi důkladně studována zejména v mozku jedinců řady zvrčecích druhů (2–4, 8–14). Oba peptidy jsou velmi často kolokalizovány v různých strukturách mozku a zdá se, že jejich distribuce není závislá na živočišném druhu.

Mediátorová RNA pro NPB byla detekována v řadě korových i podkorových mozkových center, přičemž nejvyšší exprese byla zaznamenána v hypotalamu a limbickém systému (2, 3, 14). Kromě toho byla přítomnost této mRNA prokázána i v míše či spinálních

gangliích (3). Specifická imunoreaktivita (IR) s NPB antisérem odhalila přítomnost proteinu v tělech neuronů a nervových vláken v několika oblastech CNS, zejména pak v hypotalamu a amygdale (9, 11, 15). V míše NPB-IR buňky detekovány nebyly, ačkoliv exprese NPB mRNA byla již zdokumentována (2, 15). Proporcionalita reprezentace NPB-IR neuronů a intenzita značení se v jednotlivých mozkových jádrech lišily. Nejvyšší koncentrace NPB imunopozitivních buněk byla nalezena v paraventriculárním a supraoptickém jádru (15).

Přítomnost mRNA pro NPB byla dále prokázána i v nenervových tkáních zahrnující srdce, ledviny, močový měchýř, plic, tracheu, svaly, vaječníky, dělohu, placentu, varlata, prostatu, savčí žlázu, slezinu, lymfatickou uzlinu, brzlík, pankreas, žaludek, dvanáctník, malé a velké (2, 3, 14). Imunohistochemické experimenty prokázaly přítomnost peptidu ve folikulárních buňkách štítné žlázy, v Langerhansových ostrůvcích pankreatu, kůře i dřeni nadledvin, ováriích i varlatech (9, 16).

Rovněž mRNA pro NPW byla detekována v mnoha částech nervového systému, jejich výčet se prakticky shoduje s místy exprese mRNA pro NPB (2–4, 13, 14, 17). Rovněž distribuce NPW-IR v nervovém systému je do značné míry podobná distribuci NPB (8, 10, 12). Přítomnost NPW-IR byla prokázána i v ependymálních buňkách (8) a neuronech spinálních ganglií (18). V periferních tkáních různých živočišných druhů byla prokázána exprese NPW mRNA v srdci, aortě, jícnu, žaludku, tenkém a tlustém střevě, játrech, slezině, lymfatických uzlinách, brzlíku, svalovině, tuku, plicích, průduškách, ledvinách, nadledvinách, štítné žláze, submandibulární a příušní žláze, děloze, vaječnicích či varlatech (9, 13, 16, 19–21). Imunohistochemie odhalila neneuronální původ této NPW mRNA. Několik buněčných typů vykazuje méně nebo více intenzivní NPW-IR včetně srdečních, epitelálních buněk gastrointestinálního traktu, pankreatických ostrůvcích, hepatocytů, adipocytů, tubulárních buněk v renálním kortexu, oocytů primárního folikulu, folikulárních epitelových a parafolikulárních buněk v štítné žláze a buněk v nadledvinách, kosterních svalech a kůže. Slabá NPW-IR byla detekována rovněž v lymfatické tkáni (3, 9, 13, 19).

Některé studie se zaměřily na hlubší charakterizaci neuronů vykazujících NPB nebo NPW-IR. NPB-IR neurony v substantia nigra a area tegmentalis ventralis byly také tyrosin hydroxylase-IR (15). NPB-IR byla přítomna také v subpopulaci vazopresinových buněk z paraventriculárních a supraoptických neurosekrečních jader, ale ne v neuronech exprimujících oxytocin (15). Motoike se spolupracovníky (22) zjistili, že většina NPW neuronů ve středním mozku je dopaminergních. Navíc se prokázalo, že mnoho NPW-IR nervových vláken je v přímém kontaktu s neurony v hypotalamu obsahujícími orexin. V téže oblasti se NPW-IR nervová vlákna dostávají do přímého kontaktu také s neurony obsahujícími melanin (23). Ve spinálním gangliu obsahovaly některé NPW-IR neurony také CGRP (18). V míše potkanů byl NPW lokalizován společně s noradrenalinem, ale ne s adrenalinem (24).

Specifické receptory

Na cílové tkáni působí NPB a NPW prostřednictvím dvou specifických receptorů, receptoru neuropeptidu B/W 1 (NPBWR1) a NPBWR2. Oba byly původně identifikovány klonováním genů podobných genům pro opioidní receptory a označené jako receptor spojený s G proteinem 7 (GPR7) a GPR8 (25). Existence obou těchto receptorů byla

zjištěna dříve, než byly identifikovány příslušné ligandy. Pozdější studie ukázaly, že tyto receptory mohou s vysokou afinitou vázat NPB a NPW peptidy, proto byly reklasifikovány a přejmenovány jako NPBWR1 a NPBWR2. Oba receptory jsou funkčně spojeny s proteiny Gi a jejich aktivace snižuje intracelulární hladinu cAMP (6). Zatímco NPBWR1 byl vysoce konzervativní u lidských a hlodavců, přítomnost NPBWR2 nebyla prokázána u hlodavců (25, 26), ale u několika dalších druhů včetně králíka, žraloka a lemura prokázána byla, což demonstruje vysokou konzervaci primární struktury a naznačuje, že gen NPBWR2 mohl být v některých savčích vývojových větvích ztracen (26).

Lidský NPBWR1 je z 64 % identický s NPBWR2. Navíc tyto receptory vykazují přibližně 40 % shodu se somatostatinovými a opioidními receptory, nicméně somatostatin nevážou a pouze NPBWR1 vykazuje nízkou afinitu k neselektivním opioidním ligandům (25). U savců NPBWR1 rozpozná NPB i NPW s podobnou nanomolární afinitou, ale nepatrnou preferencí pro NPB, zatímco NPBWR2 je středně selektivní pro NPW (4). U ptáků k aktivaci NPBWR1 prostřednictvím NPB nebo NPW při jejich fyziologických koncentracích nedochází, což naznačuje, že je zde tento receptor méně důležitý nebo dokonce nevýznamný při zprostředkování účinků NPB a NPW na cílové tkáni (14). Je důležité poznamenat, že byly zjištěny některé rozdíly v biologických aktivitách mezi NPB a NPW (20, 27, 28), i když oba tyto peptidy působí na tkáň prostřednictvím stejných receptorů.

Fyziologické účinky

Široké rozšíření signálního systému NPB/NPW uvnitř CNS naznačuje jeho významnou funkci. Několik farmakologických studií odhalilo jeho zapojení do regulace příjmu potravy, neuroendokrinních funkcí, pocitu bolesti, energetické homeostázy, a dále i autonomní regulace, aktivace stresové osy a zapojení do emocí, úzkosti a strachu (6). Rovněž v periferních tkáních tento signální systém ovlivňuje řadu funkcí, včetně regulace cévního tonu, modulace funkcí tukové tkáně, endokrinních žláz a periferních nervů (18–21, 27–29). Některé z hlavních účinků těchto neuropeptidů jsou shrnuty v tabulce 1.

Tab. 1 Vybrané funkce neuropeptidu B (NPB) a neuropeptidu W (NPW)

Efekt	NPB	NPW
Tělesná hmotnost	↓	↑
Příjem potravy	↑ i ↓	↑ i ↓
Uvolnění ACTH	–	↑
Uvolnění prolaktinu	↑	↑
Uvolnění růstového hormonu	↓	↓
Uvolnění kortikosteronu	↑	↑
Srdeční frekvence	?	↑
Krevní tlak	?	↑

? – dosud nebylo měřeno/publikováno

Jedna z nejdůležitějších funkcí tohoto signálního systému je regulace příjmu potravy a energetického metabolismu, která je velmi komplexní a zahrnuje regulaci energetických příjmů a modulaci endokrinních funkcí v energetickém metabolismu. V CNS jsou neurony obsahující NPB a NPW v hypotalamických oblastech, které řídí příjem potravy a energetický metabolismus (30). Neurální okruhy podílející se na energetickém metabolismu nejsou dosud plně pochopeny, ale výsledky několika funkčních studií naznačují, že NPW zde za určitých okolností pravděpodobně hraje kompenzační roli (31). Bylo zjištěno, že účinek podávání NPB na příjem potravy byl závislý na dávkách, kdy nízké dávky způsobily mírně orexigeně s následnou anorexií, zatímco vyšší dávky indukovaly anorexii ve všech časových obdobích (4, 32). NPB se také podílí na udržování tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno u NPB $-/-$ myši s pozdním nástupem obezity (32). Vzhledem k tomu, že u NPB $-/-$ jedinců nebyla v porovnání s kontrolními jedinci významně odlišná ani úroveň fyzické aktivity, ani spotřeba potravy, lze rozdíly v tělesné hmotnosti přičíst na vrub rozdílné rychlosti metabolismu (33). Zapojení NPBWR1 v tomto procesu bylo prokázáno delecí receptoru s následným rozvojem hyperfagie a obezity (32). Na periférii NPW snížila citlivost vagu na mechanické signály ze žaludku, což ukazuje na komplexní úlohu NPW v příjmu potravy (21). Navíc NPB a NPW ovlivňují také hormony, které se podílejí na energetické homeostáze. V pankreatických ostrůvcích vykazuje NPW, nikoliv však NPB, silný supresivní účinek na koncentrace leptinu a koncentrace inzulínu v krvi (19). Oba peptidy zvyšovaly sekreci kortizolu u kultivovaných lidských adrenokortikálních buněk, ačkoli pouze NPW vykazoval podobnou aktivitu na potkaních adrenokortikálních buňkách (27, 28). Je zajímavé, že NPB a NPW mohou přímo ovlivňovat funkci adipocytů (20). Dlouhodobá expozice adipocytů NPB a NPW vedla ke snížení exprese mRNA pro leptin. Inhibice příjmu potravy a sekrece leptinu naznačuje, že oba peptidy mohou zmírnit rezistenci na leptin, která je obvykle spojena s obezitou (34). Kromě toho bylo prokázáno, že NPB a NPW stimulují lipolýzu v izolovaných adipocytech. NPB, nikoliv však NPW, zvyšuje expresi a sekreci rezistinu (20). Rezistin hraje důležitou regulační roli v několika biologických procesech, jako je inzulínová rezistence, diabetes, ateroskleróza a kardiovaskulární onemocnění, autoimunitní onemocnění, astma, zánětlivé onemocnění střev a chronické onemocnění ledvin (35). Zapojení NPB do regulace rezistinu naznačuje potenciální roli tohoto neuropeptidu ve zmíněných patofyziologických procesech.

Naopak, Beck se spoluautory prokázali, že NPW nemá primární význam v krátkodobé regulaci příjmu potravy, ale může hrát roli v dlouhodobých interakcích mezi příjmem potravy a stresem (36). Zapojení signálního systému NPB/NPW do regulace neuroendokrinního systému bylo pozorováno několika výzkumníky na centrální i periferní úrovni. Centrální podání NPW vedlo ke zvýšení plazmatické koncentrace prolaktinu a kortikosteronu a ke snížení uvolňování růstového hormonu, což jsou tři složky stresové odpovědi u potkanů. Navíc pozorované behaviorální odezvy odrážejí odpovědi na behaviorální modely stresu (37). Přítomnost signálního systému NPB/NPW v klíčových mozkových jádrech souvisejících se stresovou reakcí také ukazuje na roli tohoto systému ve stresu (38). Bylo zjištěno, že NPW aktivuje hypotalamus-hypofýzo-adrenální (HPA) osu aktivací v paraventriculárním jádru hypothalamu (39). Jak bylo zmíněno výše, oba peptidy regulují také aktivitu periferní části stresové osy HPA a nadledvin (27, 28).

Přesné zmapování lokalizace NPB/NPW signálního systému i pochopení jeho role ve fyziologických i patofyziologických procesech je nezbytné pro případné farmakologické ovlivnění těchto procesů.

SOUHRN

Neuropeptidy, látky uvolňované z nervových zakončení, jsou stále intenzivně studovány. Mezi méně známé neuropeptidy patří neuropeptid B a neuropeptid W. V tomto článku jsou stručně shrnuty dosavadní poznatky o lokalizaci a funkci signálního systému těchto neuropeptidů.

Less known but not less important neuropeptides

SUMMARY

Neuropeptides, substances released from the nerve endings, are still intensively studied. Neuropeptides B and neuropeptide W are among the lesser-known neuropeptides. In this article, there is briefly summarized the current knowledge of the localization and function of the signaling system of these neuropeptides.

PODĚKOVÁNÍ

Vznik této publikace byl financován z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a z Programu rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Progres Q39).

LITERATURA

1. Von Euler U. S., Gaddum J. H.: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol* 72, 1931: 74–87. – 2. Fujii R., Yoshida H., Fukusumi S. et al.: Identification of a neuropeptide modified with bromine as an endogenous ligand for GPR7. *J. Biol. Chem.* 277, 2002: 34010–34016. – 3. Brezillon S., Lannoy V., Franssen J. D. et al.: Identification of natural ligands for the orphan G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *J. Biol. Chem.* 278, 2003: 776–783. – 4. Tanaka H., Yoshida T., Miyamoto N. et al.: Characterization of a family of endogenous neuropeptide ligands for the G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 100, 2003: 6251–6256. – 5. Singh G., Davenport A. P.: Neuropeptide B and W: neurotransmitters in an emerging G-protein-coupled receptor system. *Br. J. Pharmacol.* 148, 2006: 1033–1041. – 6. Sakurai T.: NPBWR1 and NPBWR2: Implications in Energy Homeostasis, Pain, and Emotion. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 4, 2013: 23. – 7. Takenoya F., Kageyama H., Hirako S. et al.: Neuropeptide W. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2012; 3: 171. – 8. Dun S. L., Brailoiu G. C., Yang J. et al.: Neuropeptide W-immunoreactivity in the hypothalamus and pituitary of the rat. *Neurosci. Lett.* 349, 2003: 71–74. – 9. Hochol A., Belloni A. S., Rucinski M. et al.: Expression of neuropeptides B and W and their receptors in endocrine glands of the rat. *Int. J. Mol. Med.* 18, 2006: 1101–1106. – 10. Kitamura Y., Tanaka H., Motoike T. et al.: Distribution of neuropeptide W immunoreactivity and mRNA in adult rat brain. *Brain Res.* 1093, 2006: 123–134. – 11. Schulz S., Stumm R., Holtt V.: Immunofluorescent identification of neuropeptide B-containing nerve fibers and terminals in the rat hypothalamus. *Neurosci. Lett.* 411,

2007: 67–71. – 12. Takenoya F., Yagi M., Kageyama H. et al.: Distribution of neuropeptide W in the rat brain. *Neuropeptides* 44, 2010: 99–106. – 13. Fang R., Su J., Zheng L. et al.: Cloning and distribution of neuropeptide W and its receptors in pigs. *Res. Vet. Sci.* 101, 2015: 106–116. – 14. Bu G., Lin D., Cui L. et al.: Characterization of Neuropeptide B (NPB), Neuropeptide W (NPW), and Their Receptors in Chickens: Evidence for NPW Being a Novel Inhibitor of Pituitary GH and Prolactin Secretion. *Endocrinology* 157, 2016: 3562–3576. – 15. Dun S. L., Brailoiu G. C., Mizuo K.: Neuropeptide B immunoreactivity in the central nervous system of the rat. *Brain Res.* 1045, 2005: 157–163. – 16. Hochol A., Tortorella C., Rucinski M. et al.: Effects of neuropeptides B and W on the rat pituitary-adrenocortical axis: in vivo and in vitro studies. *Int. J. Mol. Med.* 19, 2007: 207–211. – 17. Wang R., Yan F., Liao R. et al.: Role of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the regulation of Neuropeptide W in vitro and in vivo. *Mol. Cell Endocrinol.* 447, 2017: 71–78. – 18. Yamamoto T., Saito O., Shono K., et al.: Effects of intrathecal and i.c.v. administration of neuropeptide W-23 and neuropeptide B on the mechanical allodynia induced by partial sciatic nerve ligation in rats. *Neuroscience* 137, 2006: 265–273. – 19. Rucinski M., Nowak K. W., Chmielewska J. et al.: Neuropeptide W exerts a potent suppressive effect on blood leptin and insulin concentrations in the rat. *Int. J. Mol. Med.* 19, 2007: 401–405. – 20. Skrzypski M., Pruszyńska-Oszmalek E., Rucinski M. et al.: Neuropeptide B and W regulate leptin and resistin secretion, and stimulate lipolysis in isolated rat adipocytes. *Regul. Pept.* 176, 2012: 51–56. – 21. Li H., Kentish S. J., Kritas S. et al.: Modulation of murine gastric vagal afferent mechanosensitivity by neuropeptide W. *Acta Physiol. (Oxf)* 209, 2013: 179–191. – 22. Motoike T., Long J. M., Tanaka H. et al.: Mesolimbic neuropeptide W coordinates stress responses under novel environments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 113, 2016: 6023–6028. – 23. Takenoya F., Kitamura S., Kageyama H. et al.: Neuronal interactions between neuropeptide W- and orexin- or melanin-concentrating hormone-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul. Pept.* 145, 2008: 159–164. – 24. Seki M., Kageyama H., Takenoya F. et al.: Neuropeptide W is expressed in the noradrenalin-containing cells in the rat adrenal medulla. *Regul. Pept.* 145, 2008: 147–152. – 25. O'Dowd B. F., Scheideler M. A., Nguyen T. et al.: The cloning and chromosomal mapping of two novel human opioid-somatostatin-like receptor genes, GPR7 and GPR8, expressed in discrete areas of the brain. *Genomics* 28, 1995: 84–91. – 26. Lee D. K., Nguyen T., Porter C. A. et al.: Two related G protein-coupled receptors: the distribution of GPR7 in rat brain and the absence of GPR8 in rodents. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 71, 1999: 96–103. – 27. Hochol A., Albertin G., Nussdorfer G. G. et al.: Effects of neuropeptides B and W on the secretion and growth of rat adrenocortical cells. *Int. J. Mol. Med.* 14, 2004: 843–847. – 28. Mazzocchi G., Rebuffat P., Ziolkowska A. et al.: G protein receptors 7 and 8 are expressed in human adrenocortical cells, and their endogenous ligands neuropeptides B and w enhance cortisol secretion by activating adenylate cyclase- and phospholipase C-dependent signaling cascades. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 2005: 3466–3471. – 29. Ji L., Zhu H., Chen H. et al.: Modulation of CaV1.2 calcium channel by neuropeptide W regulates vascular myogenic tone via G protein-coupled receptor 7. *J. Hypertens.* 33, 2015: 2431–2442. – 30. Mondal M. S., Yamaguchi H., Date Y. et al.: A role for neuropeptide W in the regulation of feeding behavior. *Endocrinology* 144, 2003: 4729–4733. – 31. Date Y., Mondal M. S., Kageyama H. et al.: Neuropeptide W: an anorectic peptide regulated by leptin and metabolic state. *Endocrinology* 151, 2010: 2200–2210. – 32. Ishii M., Fei H., Friedman J. M.: Targeted disruption of GPR7, the endogenous receptor for neuropeptides B and W, leads to metabolic defects and adult-onset obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 100, 2003: 10540–10545. – 33. Kelly M. A., Beuckmann C. T., Williams S. C. et al.: Neuropeptide B-deficient mice demonstrate hyperalgesia in response to inflammatory pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102, 2005: 9942–9947. – 34. Enriori P. J., Evans A. E., Sinnayah P. et al.: Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 14 Suppl. 5, 2006: 254–258. – 35. Jamaluddin M. S., Weakley S. M., Yao Q.: Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 165, 2012: 622–632. – 36. Beck B., Bossenmeyer-Pourie C., Pourie G.: Association of neuropeptide W, but not obestatin, with energy intake and endocrine status in Zucker rats. A new player in long-term stress-feeding interactions. *Appetite* 55, 2010: 319–324. – 37. Baker J. R., Cardinal R., Bober C. et al.: Neuropeptide W acts in brain to control prolactin, corticosterone, and growth hormone release. *Endocrinology* 144, 2003: 2816–2821. – 38. Jackson V. R., Lin S. H., Wang Z. et al.: A study of the rat neuropeptide B/neuropeptide W system using in situ techniques. *J. Comp. Neurol.* 497, 2006: 367–383. – 39. Taylor M. M., Yuill E. A., Baker J. R.: Samson WK. Actions of neuropeptide W in paraventricular hypothalamus: implications for the control of stress hormone secretion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 288, 2005: R270–275.

Adresa autorky: M. Ch. D., alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň