

DERLEME

Besin Alımının Kontrolündeki Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1

Duygu GÖK YURTSEVEN¹, Zehra MİNBAŞ², Özhan EYİGÖR²

¹ SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Enerji homeostazının regülasyonunda yer alan açlık ve tokluğun fizyolojik mekanizması, besin alımını uyarıcı oreksijenik faktörlerle inhibe edici anoreksijenik çoğu faktörün birleşiminden oluşan kompleks bir süreçle düzenlenir. Son on yılda, besin alımı ve enerji harcanmasını değiştiren pek çok nöropeptid tanımlanmıştır. NEFA/Nükleobindin2 prekürsöründen türeyen nesfatin-1 peptidi besin alımını baskılayan hipotalamik nöropeptid olarak karşımıza çıkar. Nesfatin-1 ilk defa hipotalamus ve soliter traktusta (NTS) yerleşik nöronlarda belirlenmiştir. Nesfatin-1 nöronlarının beyin alanlarındaki ekspresyon profilleri, fizyolojik mekanizmalar üzerindeki etkisi ve de diğer nöropeptidlerle olan kolokalizasyonları hala üzerinde çalışılmakta olan konulardandır. Laboratuvarımızda yürütülen çalışmalarda bizde nesfatin-1'in hipotalamik çekirdeklerdeki lokalizasyonunu belirledik. Bu derlemede, nesfatin nöronlarının lokalizasyonunun yanı sıra, nesfatin-1 peptidinin fizyolojisi ile fonksiyonlarına ait, bugüne kadar literatürde yer alan bilgilere yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: NUCB2. Nesfatin-1. Hipotalamik çekirdekler. Beslenme.

Anorexigenic Peptide in the Control of Food Intake: Nesfatin-1

ABSTRACT

The sensations of hunger and fullness during the regulation of the energy homeostasis are regulated through a complex process. This process consists of many anorexigenic factors' combination that inhibit food intake as well as appetite-stimulating (orexigenic) factor. In the last decade, many neuropeptides have been identified that alter food intake and energy expenditure. Nesfatin-1 peptide derived from the NEFA/nucleobindin2 precursor have emerged as a hypothalamic neuropeptide suppressing the food intake. Nesfatin-1 was first identified in the hypothalamus and solitary tract neurons (NTS). The expression profiles in the brain areas of NUCB2/nesfatin-1 neurons, their effect on physiological mechanisms, and their co-localizations with other neuropeptides are topics still studied. In the studies carried out in our laboratory, we also have identified the location of nesfatin-1 in the hypothalamic nuclei. In this review, in addition to the localization of nesfatin neurons, recent literature knowledge on the physiology and functions of nesfatin-1 peptide are included.

Key Words: NUCB2. Nesfatin-1. Hypothalamic nuclei. Feeding.

Nesfatin-1 ilk kez Oh-I ve arkadaşları tarafından 2006 yılında keşfedilmiş, 82 aminoasite sahip endojen bir protein olarak tanımlanmış, homeostatik beslenmenin kontrolünde rol oynayan anoreksijenik bir peptiddir. Etkileri dolayısıyla "tokluk molekülü" olarak da adlandırılan nesfatin-1, ilk defa hipotalamus ve soliter traktusta (NTS) yerleşik nöronlarda belirlenmiştir¹. Nesfatin'in, periferik ya da merkezi yolla deneklere uygulandığında besin alımının baskılandığı²⁻⁵ ve dola-

yısıyla vücut ağırlık kaybına yol açtığı gösterilmesiyle birlikte, bu peptidin iştahı kontrol eden yolaktaki önemi ortaya çıkmıştır. Leptin geni susturulmuş (knockdown fareler) obez farelerde bile besin alımının nesfatin-1 peptidi tarafından baskılandığının ortaya çıkarılması bu peptidin hem leptin yolağından bağımsız bir şekilde çalıştığını hem de leptin geninde mutasyon olan obez bireylerin tedavi sürecinde araştırılması gereken bir molekül olduğunu düşündürmektedir.

Nesfatin-1 Geninin Keşfi ve Moleküler Yapısı:

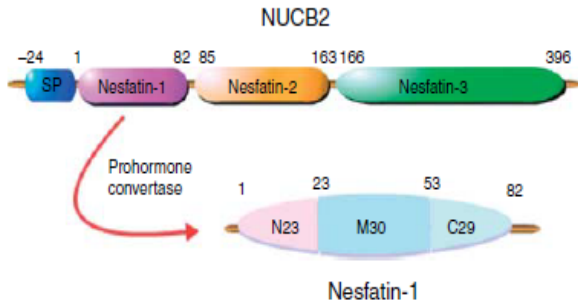
Nesfatin-1'in keşfi, adipositler ile medulloblastoma hücrelerinde ifade edilen nükleobindin (NUCB) veya NEFA (DNA bağlayıcı /EF-hand/ asidik aminoasit açısından zengin bölge) geninin tanımlanması ile başlamıştır. Bu gen, peroksizom-proliferatörü ile aktive olan reseptör geni PPAR γ 'nın uyarılmasıyla aktive

Geliş Tarihi: 24 Temmuz 2018
Kabul Tarihi: 04 Ağustos 2018

Dr. Özhan EYİGÖR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0533 517 78 09
E-posta: oeyigor@uludag.edu.tr

edilen troglitazone'un ligandı olarak rol oynamaktadır⁶. Şimdiye kadar nükleobindin1 (NUCB1) ve nükleobindin2 (NUCB2 veya NEFA) olmak üzere 2 tane nükleobindin geni tanımlanmıştır⁷.

Rekombinant nükleobindin2 (NUCB2) proteininin beyine enjekte edildiğinde, besin alımını azalttığı ve vücut ağırlığının kontrolünde yer alan hipotalamik çekirdeklerde ifade edildiğinin gösterilmesinin ardından bu faktör nesfatin (NEFA/NUCB2 ile kodlanmış tokluk ve yağ-etkili protein) olarak isimlendirilmiştir¹. NUCB2/nesfatin, 396 aminoasit (aa) içeren polipeptidli bir yapı ile 24 aminoasitin oluşturduğu N-terminal sinyal peptidinden meydana gelir⁸ (Şekil 1). Yapısal analizler sonucunda sıçanlardaki NUCB2/nesfatin dizilerinin (sekans) prohormon konvertaz (PC-1/3) enzimleriyle post-translasyonel bir şekilde bölünmesi sağlanarak nesfatin-1 (1-82 aa), nesfatin-2 (85-163) ve nesfatin-3 (166-396 aa) prokürsörleri tanımlanmıştır. NUCB2'nin sinyal peptidinin hemen ardında yer alan nesfatin-1 (1-82 aa), N-terminal (N23), merkezi parça (M30) ve C-terminal (C29) olmak üzere 3 alt bölümden oluşmaktadır. M30 orta parçası, bu peptidin fizyolojik süreçlerde özellikle de anorektik cevapta etkin bir şekilde rol almasını sağlayan aktif kısmını oluştururken, nesfatin-2 (85-163 aa) ve nesfatin-3 (166-396 aa) tokluk hissini uyarmayan uzun sekanslı inaktif formlarıdır^{1,5,9} (Şekil 1).



Şekil 1.

NUCB2 proteini, nesfatin-1 (1-82 aa) ve nesfatin-1'in üç farklı parçasının (fragman) aminoasit dizisi görülmektedir⁹. SP: sinyal peptidi.

Nesfatin-1'in Sinyal İletimi:

NUCB2/nesfatin-1 reseptörü henüz belirlenememiş olmasına rağmen nesfatin-1'in spesifik bağlanma alanları hem merkezi sinir sisteminde (hipotalamus ve beyin korteksi) hem de periferel organlarda (gastrointestinal sistem, hipofiz, ve pankreas gibi) gösterilmiştir^{10,11}.

Nesfatin-1'in hedef hücrelerin nöroplazmasındaki Ca^{2+} iyon konsantrasyonunu arttırdığına dair pek çok veri bulunmaktadır⁵. Çoğu hücre tipinde (hipotalamik çekirdekler, dorsak kök gangliyonu (DRG) nöronları, pankreatik β -hücreleri ve kardiyak miyositler gibi)¹² nesfatin-1'in hücre içi sinyal iletimini, L -¹³, P/Q -^{14,15} veya N -¹⁶ tipi Ca^{2+} kanalları vasıtasıyla Ca^{2+} akımını

uyararak yaptığı bildirilmiştir. Gi-protein-bağlı reseptörün nesfatin-1 ile uyarılması, Ca^{2+} kanallarının açılmasına ve/veya hipotalamik nöronlarda protein kinaz A ve adenilat siklaz yolağının aktive edilmesine yol açar. Nesfatin-1'in metabotropik reseptörler üzerinden ligand olarak rol oynamasıyla sinyal iletimi gerçekleştirilmiş olur^{5,14}.

NUCB2/Nesfatin-1'in İfadesi:

a. Nesfatin-1'in Hücresel Düzeyde İfadesi

Nesfatin-1'in lokalizasyonuna hücresel düzeyde baktığımızda, hipotalamik PVN çekirdekteki nesfatin-1-pozitif nöronların Golgi aparatı yanındaki salgılayıcı veziküllerde yer aldığı, akson terminallerinde bulunmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca nesfatin-1'in nöronal dentritlerden salındığı dolayısıyla da otokrin ve parakrin olayların sonucunda bu alanda lokalize olduğu bildirilmiştir¹⁷.

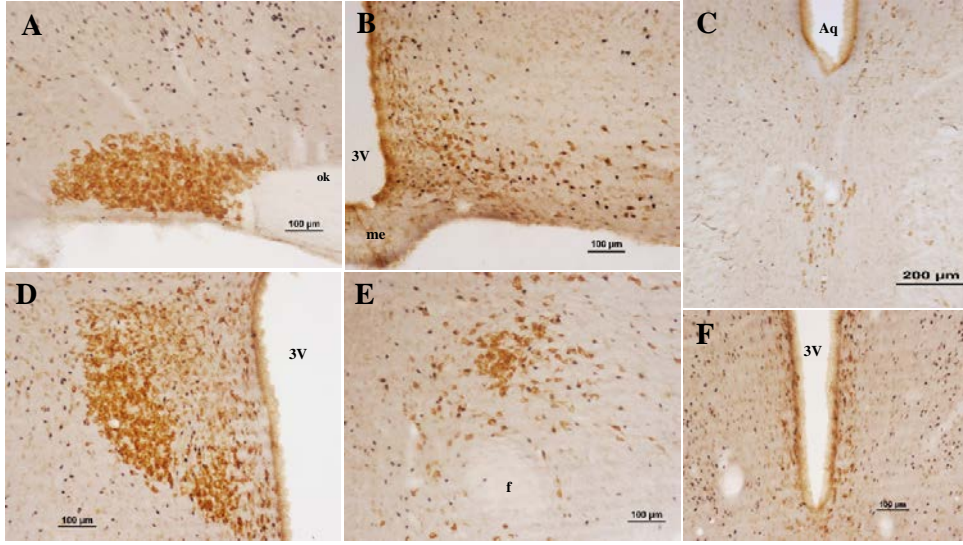
b. Nesfatin-1'in Merkezi İfadesi

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen ilk immünohistokimyasal çalışmalar NUCB2 proteininin, beslenmenin merkezi düzenlenmesinde rol alan hipotalamik çekirdeklerden arkuat çekirdek (ARC), paraventricüler çekirdek (PVN), supraoptik çekirdek (SON) ve lateral hipotalamik alanda (LHA) lokalize olduğunu göstermiştir¹.

Sıçan, fare ve domuzlar üzerinde yapılan sonraki çalışmalar diğer beyin bölgeleri ile hipotalamik çekirdeklerde [insular korteks, merkezi amigdaloid çekirdek, periventricüler çekirdek (PVN), tuberal hipotalamik alan (THA), dorsomedial hipotalamik çekirdek (DMN), Edinger-Westphal (EW) çekirdeği, medullar raphe çekirdeği, kaudal raphe çekirdeği, ventrolateral medulla (VLM), lokus koeruleus (LC), serebellum, vagusun dorsal motor çekirdeği (DMV), soliter traktus (NTS) ve spinal kord'un pregangliyonik sempatik ve parasempatik nöron gruplarında] NUCB2/nesfatin-1 lokalizasyonunu göstermiştir¹⁸⁻²³. Bu lokalizasyon sonuçları, *Nucb2*/nesfatin-1 mRNA'sı ve immünoaktivitesini araştıran çoğu araştırmacı tarafından doğrulanmıştır^{14,18,20,23,24}. Biz de laboratuvarımızda gerçekleştirdiğimiz çalışmalarda nesfatin-1'i içeren nöronların lokalizasyonunun literatürle uyumlu olduğunu belirledik (Şekil 2).

NUCB2/nesfatin-1'in beyindeki bu yaygın dağılımı, nesfatin-1'in besin alımı üzerindeki etkisinin de ötesinde olan fonksiyonlarda (otonomik işlevler ve strese yanıt) rol aldığını düşündürmektedir⁶. Ayrıca farelerde NUCB2/nesfatin-1 immünoaktivitesinin hipotalamusun intermediate dorsomedial alanında belirgin bir şekilde gösterilmesi yeni hipotalamik çekirdeklerin tanımlanması açısından önemlidir²⁴.

Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1



Şekil 2.

Nesfatin-1-pozitif nöronların dişi sıçan hipotalamik çekirdeklerdeki dağılımı. (A) Supraoptik çekirdek (SON), (B) Arkuat çekirdek (ARC), (C) Edinger-Westphal çekirdek (EW), (D) Paraventriküler çekirdek (PVN), (E) Lateral hipotalamik alan (LHA) ile (F) Periventriküler çekirdekte (PeV) lokalize nesfatin-1 immünreaktivitesi gösteren nöronlar ayırt edilmektedir. 3V: üçüncü ventrikül, ok: optik kiazma, me: median eminens, Aq: Aqueduct, f: forniks.

İkili immünohistokimya yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda NUCB2/nesfatin-1'in lokalizasyonunun yanısıra bu peptidi ifade eden nöronların fenotipi de araştırılmıştır⁶. Nesfatin-1'i içeren nöronlar, açlık ve tokluğun regülasyonunda yer alan diğer nöropeptidlerle ko-lokalize olarak bulunabilirler.

NUCB2/nesfatin-1'in; ürokortin-1 (%~90), melanin-konsantr edici hormon (MCH, %~80), kokain ve amfetamin-düzenleyici transkript (CART, %~70), α -melanosit-uyarıcı hormon (α -MSH, %~60), pro-opiomelanokortin (POMC, %~60-80), vazopressin (%~50), nöropeptid Y (NPY, %~40), oksitosin (%~40), büyüme hormonu-salıveren hormon (GHRH, %~30), kortikotropin-salıveren faktör (CRF, %~20), tiotropin salıveren hormon (TRH, %~20), somatostatin (%~10), nörotensin (%~10) ve serotonin nöropeptidleriyle ko-lokalize olduğu gösterilmiştir^{22,23,25,26}.

c. Nesfatin-1'in Periferel Dokulardaki İfadesi

NUCB2/nesfatin-1'in beyindeki lokalizasyonunun yanı sıra, çoğu periferel dokudaki ifadesi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Sıçanların ve kırmızı balıkların (goldfish) ön hipofiz bezi, yağ dokusu, kalp, pankreas, mide ve testis dokularında nesfatin-1 peptidinin ekspresyonları gösterilmiştir²⁷⁻³². Ayrıca mide-deki *Nucb2* mRNA ifade düzeyinin, sıçan beyindeki ifade düzeyinden 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Midedeki NUCB2/nesfatin-1'i ifade eden hücrelerin hem gastrik endokrin hücrelerdeki dominant varlığı hem de gastrik X-A benzeri hücrelerdeki varlığı gösterilmiştir³².

Pankreasta ise NUCB2/nesfatin-1'in Langerhans adacığının β -hücrelerinden salgılanan insülin ile ko-lokalize olduğu bildirilmiştir²⁸. NUCB2/nesfatin-1 peptidinin yaygın periferel dağılımı, aslında homeostatik yolakta yer alan çoğu peptidle olan ilişkisini ortaya koymaktadır.

Besin Alımında Nesfatin-1'in Etkileri:

a. Merkezi Etkileri

Wistar cinsi erkek sıçanlarda yapılan doz bağımlı çalışmalarda, bu molekülün üçüncü beyin ventrikülüne intraserebroventriküler (i.c.v.) enjeksiyonu ile yiyecek alımının ve vücut ağırlığının azaldığı gösterilmiştir¹. Bu sonuç, birbirinden bağımsız olarak çalışan çoğu araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Fareler^{33,34}, sıçanlar³⁵⁻³⁷ ve kırmızı balıklar (goldfish)³⁸ üzerinde yapılan çoğu araştırmada nesfatin-1'in lateral, üçüncü, dördüncü beyin ventriküllerine, sisterna magna'ya, hipotalamik çekirdeklerden PVN, LHA ve dorsal vagal komplekse (DVC) yapılan düşük dozdaki (5-20 pmol) i.c.v. enjeksiyonlarının sonucunda anoreksijenik etkilerinin olduğu bildirilmiştir^{6,39}.

Bu bulguların ardından gelen araştırmalar nesfatin-1'in anoreksijenik etkilerinin kinetiğini karakterize etmeye çalışmıştır. Sıçanlarda lateral beyin ventrikülüne yapılan düşük dozdaki (5 pmol) enjeksiyonun sonucunda nesfatin-1'in karanlık evrede ve uzun süreli (6-48 saat süren) şekilde besin alımını azalttığı gösterilmiştir³⁹⁻⁴¹. Sıçanlara yüksek dozdaki (25-80 pmol) nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyonu sonrası anoreksijenik etki yanında anksiyete benzeri davranışların da arttığı

gözlenmiştir⁴². İlginç bir şekilde, üçüncü, dördüncü beyin ventrikülleri ya da sisterna magna'ya yapılan enjeksiyonlarda, nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin post-enjeksiyonun ilk birinci saatinde ortaya çıktığı, arka beyin bölgelerine karşılık ön beyin bölgelerinde bu etkinin farklı düzeylerde olduğu gözlenmiştir^{1,41}.

Beyin parankimasına mikroenjeksiyon kullanılarak yapılan sonraki çalışmalarda nesfatin-1'e duyarlı hipotalamik beyin bölgeleri araştırılmıştır. Nesfatin-1'in direk olarak PVN'e ya da yüksek dozlarda LHA'a mikroenjeksiyonları karanlık evredeki besin alımını azaltırken, VMH'a olan mikroenjeksiyonları sonucunda herhangi bir etki gözlenmemiştir⁴³. Bu sonuç, PVN'in nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinde rol alan primer hipotalamik alan olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, endojen beyin NUCB2/nesfatin-1 sinyalinin üçüncü beyin ventrikülü içine yapılan anti-nesfatin-1 antikoruna ya da anti-NUCB2 antisense oligonükleoditinin enjeksiyonu ile bloke edilmesi sonucunda, hayvanlarda beslenmenin ve kilo alımının arttığı gösterilmiştir⁴⁴. SON ve PVN'deki *Nucb2* mRNA'sı ve protein ifadesinin açlık durumlarında azaldığı, tekrar beslenmenin sağlanmasıyla nesfatin-1 seviyelerinin normale döndüğü gözlenmiştir^{23,45}. Ayrıca paraventriküler çekirdekteki *Nucb2* mRNA düzeyleri, besin alımının minimum olduğu aydınlık evrede artarken besin alımlarının oldukça yüksek olduğu karanlık evre boyunca azalmıştır⁴⁶.

b. Periferik Etkileri

Nesfatin-1'in besin alımını kontrol eden yolaktaki santral etkilerinin yanında periferik etkileri de son zamanlarda yoğun araştırma konusu olmuştur. Bu peptidin kemirgenlerin⁴⁷ ve insanların⁴⁸ plazmalarındaki varlığı gösterilmiş olmasına rağmen dolaşımdaki kaynağının ne olduğu hala bilinmemektedir. Plazmadaki nesfatin-1'in olası kaynakları olarak subkutanöz yağ dokusu, gastrik mukozanın endokrin hücreleri ve bağırsaklar, endokrin pankreas, özellikle de pankreatik β -hücreleri gösterilmektedir^{29,31,49}.

Açlıkta NUCB2/nesfatin-1'in dolaşımdaki miktarının giderek azaldığı, tekrar beslenmenin sağlanmasıyla nesfatin-1 seviyesinin normale döndüğü bildirilmiştir⁴¹. Benzer şekilde sıçanlara nesfatin-1'in devamlı periferik infüzyonu, kümülatif besin alımını azaltmıştır⁵⁰.

Farelere intraperitoneal (i.p.) olarak verilen yüksek dozdaki nesfatin-1'in karanlık evredeki besin alımını azaltarak beslenmeyi etkilediği bildirilmiştir⁸. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenmiş obez farelerde veya leptin reseptör geninde mutasyon içeren db/db farelerde, beslenmeyi engelleyici etkinin devam ettiği gösterilerek bu etkinin leptin sinyalinden bağımsız bir şekilde olduğu bildirilmiştir^{1,8}. Yapısal olarak birbirinden farklı olan nesfatin-1 fragmanları (N-terminal, C-terminal ya da orta parça) kullanılarak yapılan bir

araştırmada karanlık fotoperiyotta besin alımını baskılayan biyolojik aktivitenin nesfatin-1'in orta parçasından (24-53 aa) kaynaklandığı, diğer N- ve C-terminal fragmanların i.p. enjeksiyonları sonrası besin alımında herhangi bir etkinin olmadığı gösterilmiştir⁸.

Nesfatin-1'in periferik uygulanması sonrasında kan-beyin bariyerini geçtiği, dolaşımdaki nesfatin-1'in plazmadan parankim içine doğru olan difüzyonu sonrasında beyindeki beslenme merkezlerini doğrudan etkileyebildiğinden söz edilmektedir^{51,52}. Fakat *in vitro* ortamda nesfatin-1'in nodoz gangliyon nöronlarını aktive ettiğinin gösterilmesinin ardından, nesfatin-1'in indirekt mekanizmasının olduğu da bildirilmiştir. Nesfatin-1'in indirekt etkisini, vagal afferentlerin aktivitesini etkileyerek ya da soliter traktustaki POMC ve CART nöronlarını aktive ederek yaptığından bahsedilmektedir^{8,16}. Bu sonuçlar aslında endojen nesfatin-1'in anoreksijenik düzenlenmeye aracılık ettiğini göstermektedir.

Nesfatin-1'in Beslenmeyi Düzenleyici Sistemlerle Olan İlişkisi:

Nesfatinerjik sistemin, beslenme davranışını düzenlediği bilinen diğer sistemlerle etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Anoreksijenik peptid α -MSH'in enjeksiyonu, hem PVN'deki NUCB2/nesfatin-1 nöronlarını hem de *Nucb2* mRNA ifadesini arttırmıştır. Buna karşılık nesfatin-1 tarafından indüklenmiş anoreksijenik etki, MC3/4 reseptör antagonisti (SHU9119)'nin merkezi olarak verilmesiyle durdurulmuştur⁵³. Nesfatin-1'in merkezi ya da periferik olarak verilmesi, soliter traktus çekirdeğindeki (NTS) POMC/CART fenotipine sahip nöronların mRNA ifadelerini artırırken hipotalamik seviyedeki (PVN ve ARC'de) nöronların mRNA ifadesini değiştirmemiştir^{1,8,54}.

Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisine, oksitosinerjik nöronların kısmen aracılık ettiği bildirilmiştir. Supraoptik ve paraventriküler çekirdekte yer alan magno-selüler nöroendokrin nöronlarda, oksitosinle nesfatin-1'in ko-lokalize olduğu gösterilmiştir^{18,23}. *In vitro* çalışmalarda, PVN'deki oksitosinerjik nöronların eksitabilitesinin (uyarılabilirlik özelliği) nesfatin-1 peptidi tarafından sağlandığı⁵⁵, endojen nesfatin-1'in ise PVN dilimlerinde oksitosin salınımını değiştirdiği gösterilmiştir⁴⁴. Paraventriküler çekirdeğe nesfatin-1'in enjeksiyonu, hem soliter traktustaki c-fos ifadesini arttırmış hem de oksitosin sisteminin uyarılmasıyla beslenmeyi baskılamıştır. Bu sonuç, paraventriküler çekirdekten soliter traktusa doğru uzantılarını gönderen oksitosinerjik nöronların, anoreksiyi indükleyen nesfatin-1 tarafından modüle edildiğini düşündürmektedir⁴⁴.

Nesfatinerjik sistemin, beslenme davranışını düzenleyen CRF/CRF₂ reseptör sistemiyle de etkileşim halinde olduğu bulunmuştur. Parvoselüler nöroendokrin nöronlarda CRF ile nesfatin-1'in ko-lokalizasyonu gösterilmiştir^{18,23}. *In vitro* da, nesfatin-1'in CRF pro-

Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1

tein düzeylerini arttırdığı, CRF-ekspres eden nöronların eksitabilitesini etkilediği gösterilmiştir^{56,57}. Ön beyine CRF₂ reseptör antagonistinin (astressin₂-B) uygulanması ile nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi tamamen ortadan kaldırılmıştır⁴¹.

NUCB2/nesfatin-1'in arkuat çekirdekteki NPY ile lokalize olduğunun gösterilmesinin^{1,14} ardından in vitro da NPY-ifade eden nöronların çoğunluğunun nesfatin-1 ile hiperpolarize olduğu bulunmuştur⁵⁶. Nesfatin-1'in NPY sinyalini negatif yönde etkileyerek besin alımını baskıladığı düşünülmüştür. Nesfatin-1'in sıçanlara i.c.v. enjeksiyonu, hipotalamus ve soliter traktustaki NPY mRNA ifadesini azaltmıştır⁵⁴.

Ayrıca, NUCB2/nesfatin-1'in besin alımını düzenleyen diğer nörotransmitterler ve hormonal peptidlerle olan ilişkisi, immünohistokimyasal çalışmalarla da gösterilmiştir. Paraventriküler ve supraoptik çekirdekte yer alan magnoselüler nöroendokrin nöronlarda, vazopressin ve oksitosin ile nesfatin-1'in ko-lokalize olduğu gösterilmiştir²³. Benzer şekilde parvoselüler nöroendokrin nöronlarda büyüme hormonunu salgılayıcı hormon (GHRH), nörotensin, somatostatin, kortikotropin salgılayıcı hormon ve tirotropin salgılayıcı hormon ile nesfatin-1'in ko-lokalizasyonu, arkuat nukleus da pro-opiomelanokortin (POMC) ile nesfatin-1'in ko-lokalizasyonu, lateral hipotalamus da melanin yoğunlaştırıcı hormon (MCH) ile nesfatin-1'in ko-lokalizasyonları ikili immünohistokimya tekniği kullanılarak gösterilmiştir¹⁸. Açlık sonrası tekrar beslenen sıçanlarda, c-Fos immünoaktivitesinin nöronal aktivasyon belirteci olarak kullanıldığı bir çalışmada, paraventriküler ve supraoptik çekirdekte yerleşik nesfatin-1 nöronlarının aktive oldukları belirlenmiştir²³. Paraventriküler çekirdekte yerleşik nesfatin-1 nöronlarının, kolesistokinin enjeksiyonunu takiben c-Fos ifade ettikleri gösterilmiştir⁵⁸. Stres uygulanan deneklerde nesfatin-1 nöronlarının büyük kısmının c-Fos ifade ettikleri görülmüştür⁵⁹. Nesfatin-1 uygulanan nöronal hücre kültüründe CREB fosforilasyon düzeyinin arttığı yani nesfatin-1'in nöronal aktivasyona etki ettiği rapor edilmiştir¹⁰.

Nesfatin-1'in Diğer Sistemlerle Olan İlişkisi:

Nesfatin-1'in merkezi olarak (i.c.v.) uygulanması, nabız ve arteriyel kan basıncını artırarak kardiyovasküler etkilere neden olmaktadır^{60,61}. Nesfatin-1'in renin-anjyotensin sistemini kullanarak kan basıncının düzenlenmesinde rol aldığı ayrıca renal sempatik sinir aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir^{62,63}. Soliter traktus çekirdeğinin median kısmına nesfatin-1'in lokal enjeksiyonu da hem kan basıncının hem de nabız sayısının artmasına sebep olmaktadır⁶⁴. Nesfatin-1'in anoreksijenik sinyalini ileten çoğu nöropeptidin, kardiyovasküler sistemin kontrolünde yer aldığı bilinmektedir⁶⁵. Özellikle melanokortin sisteminin aşırı derecede uyarılması çoğu hayvan modelinde hipertansiyona sebep olabilmektedir⁶⁶. Nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyo-

nu, önce POMC nöronlarını sonrasında oksitosin nöronlarını ardından da CRF nöronlarını ardışık bir şekilde aktive eder. Nöronların bu şekilde sıralı aktivasyonu kan basıncının artması sağlanır^{60,67}.

Nesfatin-1'in, anksiyete, depresyon ve stres üzerinde de düzenleyici olarak rol oynadığı öne sürülmüştür. Anksiyete benzeri davranış ve stres cevabında rol aldığı bilinen beyin bölgelerinde (amigdaloid çekirdekler, stria terminalisin bed çekirdeği, paraventriküler çekirdek ve hipokampus gibi) azımsanmayacak miktarlarda NUCB2/nesfatin-1 immünoaktivitesi tespit edilmiştir^{14,19,20,24}. Hareketsizlik stresine maruz kalan sıçanların NUCB2/nesfatin-1 plazma düzeylerinde herhangi bir değişim gözlenmezken⁶⁸, sudan kurtulma testinde bu seviyelerin arttığı görülmüştür⁶⁹. Hareketsizlik stresine maruziyette hem kortikosteron serum seviyeleri⁷⁰ hem de NUCB2/nesfatin-1 nöronlarındaki c-Fos ifadesi⁶⁸ artmaktadır. İnsanlardan elde edilen son veriler, stresle-ilişkili duygu durum bozuklukları ile nesfatin-1 arasında bir ilişkinin olabileceği yönündedir. Majör depresif bozukluklardan etkilenen hastaların NUCB2/nesfatin-1 plazma seviyelerinin sağlıklı kişilerinkinden daha yüksek olduğu bulunmuştur⁷¹.

Son veriler, NUCB2/nesfatin-1'in vücuttaki enerji durumu ile üreme arasındaki etkileşimde rol aldığını göstermektedir^{72,73}. Özellikle dişilerin puberteye geçiş sürecinde, *Nucb2* mRNA'sı ile protein ifadesinin hipotalamusta anlamlı seviyelerde arttığı bildirilmiştir⁴⁵. Aksine, bu süreçte meydana gelen negatif bir enerji dengesi, hem *Nucb2* mRNA'sını hem de protein ifadesini azaltmıştır⁴⁵. Ayrıca, serbestçe beslenen pubertal dişi sıçanlara nesfatin-1'in merkezi enjeksiyonu luteinizan hormon (LH) sekresyonunu indüklerken, kısa süreli aç bırakılan dişi sıçanlarda bu sekresyonun daha fazla miktarda olduğu gösterilmiştir⁴⁵.

Nesfatin-1'in erişkin hipotalamo-hipofizer gonadal (HPG) aksının düzenlenmesinde yer alıp almadığı bilgisi oldukça sınırlı olmasına karşın bir kaç ön veri bildirilmiştir. Erişkin dişi sıçanlara 50 pmol nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyonu plazmadaki LH düzeylerini etkilemezken⁴⁵, nesfatin-1'in erkek sıçanlara çok yüksek dozda (1 nmol) verilmesi plazma LH ve FSH (folikül uyarıcı hormon) düzeyini arttırmıştır^{74,75}. 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyonunun hipofizdeki FSH ve LH mRNA'sı ile hipotalamustaki GnRH mRNA ifadesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu sonuç, nesfatin-1'in HPG aksı üzerinde inhibe edici rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır⁷⁶.

Nesfatin-1'in nöronal eksitabilitesini değiştiren bulgular, araştırmacıların bu peptidin epilepsi gibi nörolojik bozukluklardaki rolünü araştırmasına yol açmıştır. Primer epilepsi tanısı konan bireylerdeki tükürük ve serum nesfatin-1 düzeylerinin kontrolleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur⁷⁷. Bu veriye ilave olarak sağlıklı bireylerle epileptik atak

geçiren hastaların serum nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında atak geçiren hastaların serum düzeylerinin ataktan 48 saat sonrasında bile yüksek olduğu bulunmuştur⁷⁸. NUCB2/nesfatin-1'in epilepsi nöbetlerinin başlamasında tetikleyici mi yoksa engelleyici mi olduğu epilepsinin patofizyolojisini irdeleyen araştırmalardaki gelişmelerle netleşecektir.

REM uykusunun düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bilinen tuberal hipotalamik alanda (THA) NUCB2/nesfatin-1'in melanin konsantr edici hormon (MCH) ile ko-lokalizasyonunun bulunması, araştırmacılara NUCB2/nesfatin-1 proteini ile uyku arasında fonksiyonel bağlantıların olduğunu düşündürmüştür¹⁹. REM uykusunun bozulması, uyku ve uyanıklık döngüsünün regüle edildiği beyin bölgesi olan dorsal lateral hipotalamustaki *Nucb2* mRNA'sı ile NUCB2/nesfatin-1 protein ifadesini azaltmıştır⁷⁹. REM uykusunun yeniden geri gelmesi, NUCB2/nesfatin-1 nöronlarının aktive olmasını sağlamıştır⁸⁰. Nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyonu sonrasında, REM uyku değişiklikleri üzerindeki azalma⁸⁰ veya artışlar⁸¹ bize NUCB2/nesfatin-1 proteini ile uyku arasında araştırılmayı bekleyen soruların olduğunu göstermektedir.

Besin alımının baskınlanmasında önemli etkisi olan nesfatin-1 peptidi ile ilgili literatürdeki çalışma sayıları hergün artmaktadır. Beslenme bozukluklarının anlaşılmasında ve bu bilgilerin ileride tedaviye yönelik kullanımında, nesfatin-1 peptidinin fizyolojisi, lokasyonu ve fonksiyonları açısından detaylı olarak araştırılması önem taşımaktadır.

Teşekkür

Bu derlemede yer alan laboratuvarımıza ait sonuçlar, TÜBİTAK tarafından desteklenen 113S377 nolu proje kapsamında yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

Kaynaklar

- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443:709-12.
- Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1-Role as possible new potent regulator of food intake. *Regulatory Peptides* 2010;163:18-23.
- Stengel A, Goebel M, Wang L, Tache Y. Ghrelin, desacyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: role as regulators of food intake and body weight. *Peptides* 2010;31:357-69.
- Shimizu H, Ohsaki A, Oh-I S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides* 2009;30:995-98.
- Palasz A, Krzystanek M, Worthington J, et al. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012;46:105-12.
- Stengel A. Nesfatin-1-More than a food intake regulatory peptide. *Peptides* 2015;72:175-83.
- Crespo CS, Cachero AP, Jimenez LP, Barrios V, Ferreiro EA. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:58-62.
- Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology*. 2009;150:662-71.
- Garcia-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol* 2010;45:281-90.
- Ishida E, Hashimoto K, Shimizu H, et al. Nesfatin-1 induces the phosphorylation levels of cAMP response element-binding protein for intracellular signaling in a neural cell line. *PLoS One* 2012;7:e50918.
- Prinz P, Goebel-Stengel M, Teuffel P, et al. Peripheral and central localization of the nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;470:521-27.
- Dore R, Levata L, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. *J Endocrinol* 2017;232:R45-65.
- Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L-type channels in mouse islet beta-cells. *Endocr J* 2011;58:305-13.
- Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, et al. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007;148:5088-94.
- Brailoiu GC, Deliu E, Tica AA, et al. Nesfatin-1 activates cardiac vagal neurons of nucleus ambiguus and elicits bradycardia in conscious rats. *J Neurochem* 2013;126:739-48.
- Iwasaki Y, Nakabayashi H, Kakei M, et al. Nesfatin-1 evokes Ca2+ signaling in isolated vagal afferent neurons via Ca2+ influx through N-type channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;390:958-62.
- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355-65.
- Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008;156: 563-79.
- Fort P, Salvat D, Hanriot L, et al. The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience* 2008;155:174-81.
- Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NW, Tache Y, et al. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett* 2009;452:241-46.
- Inhoff T, Mönnikes H, Noetzel S, et al. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. *Peptides* 2008;29:2159-68.
- Inhoff T, Stengel A, Peter L, et al. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010;31:257-62.
- Kohno D, Nakata M, Maejima Y, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008;149:1295-301.
- Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A, Tache Y. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain Res* 2011;1396:20-34.
- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355-65.
- Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide

Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1

- and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res* 2010;1317:92-9.
27. Feijoo-Bandin S, Rodriguez-Penas D, Garcia-Rua V, et al. Nesfatin-1 in human and murine cardiomyocytes: synthesis, secretion and mobilization of Glut-4. *Endocrinology* 2013;154:4757-67.
 28. Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J Endocrinol* 2010;204:255-63.
 29. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pro nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;381:643-48.
 30. Gonzalez R, Kerbel B, Chun A, Unniappan S. Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish. *PLoS One* 2010;5(12):e15201.
 31. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 2010;151:3169-80.
 32. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009;150:232-38.
 33. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 2010;21:1008-11.
 34. Goebel M, Stengel A, Wang L, Tache Y. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides* 2011;32:36-43.
 35. Chen X, Dong J, Jiang ZY. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the hypothalamic nuclei and inhibits the food intake. *Regul Pept* 2012;177:21-6.
 36. Dong J, Guan HZ, Jiang ZY, Chen X. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the dorsal vagal complex and inhibits food intake. *PLoS One* 2014;9(6):e98967.
 37. Moreau JM, Ciriello J. Nesfatin-1 induces Fos expression and elicits dipsogenic responses in subfornical organ. *Behav Brain Res* 2013;250:343-50.
 38. Kerbel B, Unniappan S. Nesfatin-1 suppresses energy intake, co-localises ghrelin in the brain and gut, and alters ghrelin, cholecystokinin and orexin mRNA expression in goldfish. *J Neuroendocrinol* 2012;24:366-77.
 39. Stengel A, Taché Y. Role of NUCB2/Nesfatin-1 in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Horm Metab Res* 2013;45:975-79.
 40. Konczol K, Pinter O, Ferenczi S, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *Int J Obes* 2012;36:1514-21.
 41. Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 2009;150:4911-19.
 42. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;201:115-123.
 43. Chen X, Dong J, Jiang ZY. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the hypothalamic nuclei and inhibits the food intake. *Regul Pept* 2012;177:21-6.
 44. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355-65.
 45. Garcia-Galiano D, Navarro VM, Roa J, et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1 is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *J Neurosci* 2010;30:7783-92.
 46. Sedbazar U, Maejima Y, Nakata M, Mori M, Yada T. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 rises in synchrony with feeding suppression during early light phase in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;434:434-38.
 47. Mohan H, Unniappan S. Ontogenic pattern of nucleobindin-2/nesfatin-1 expression in the gastroenteropancreatic tissues and serum of sprague dawley rats. *Regul Pept* 2012;175:61-9.
 48. Zhang Z, Li L, Yang M. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:91-5.
 49. Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, et al. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World J Gastroenterol* 2010;16:1735-41.
 50. Gonzalez R, Perry RL, Gao X, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Endocrinology* 2011;152:3628-37.
 51. Pan WH, Hung HC, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood brain barrier without saturation. *Peptides* 2007;28:2223-8.
 52. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* 2007;28:2372-81.
 53. Colmers WF. Less fat with nesfatin. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:131-32.
 54. Wernecke K, Lamprecht I, Jöhren O, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1 increases energy expenditure and reduces food intake in rats. *Obesity* 2014;22:1662-68.
 55. Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones. *J Neuroendocrinol* 2008;20:245-50.
 56. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2008;1230:99-106.
 57. Gotoh K, Masaki T, Chiba S, et al. Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior. *J Neurochem* 2013;124:90-99.
 58. Noetzel S, Stengel A, Inhoff T, et al. CCK-8S activates c-Fos in a dose-dependent manner in nesfatin-1 immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and in the nucleus of the solitary tract of the brainstem. *Regul Pept* 2009;157:84-91.
 59. Goebel M, Stengel A, Wang L, Tache Y. Restraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res* 2009;1300:114-24.
 60. Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R330-36.
 61. Tanida M, Gotoh H, Yamamoto N, et al. Hypothalamic nesfatin-1 stimulates sympathetic nerve activity via hypothalamic ERK signaling. *Diabetes* 2015;64:3725-36.
 62. Nakamura A, Johns EJ. Renal nerves, renin and angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995;25:581-86.
 63. Tanida M, Mori M. Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *Neuroreport* 2011;22:309-12.
 64. Mimeo A, Smith PM, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of neurons in the nucleus of the solitary tract and regulates cardiovascular function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R1297-1304.
 65. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci* 2005;8:571-78.
 66. da Silva AA, do Carmo JM, Hall JE. Role of leptin and central nervous system melanocortins in obesity hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:135-40.
 67. Yosten GL, Samson WK. Neural circuitry underlying the central hypertensive action of nesfatin-1: melanocortins, corti-

- cotropin-releasing hormone, and oxytocin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;306:R722-27.
68. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging* 2010;2:775-84.
 69. Xu YY, Ge JF, Qin G, et al. Acute, but not chronic, stress increased the plasma concentration and hypothalamic mRNA expression of NUCB2/nesfatin-1 in rats. *Neuropeptides* 2015;54:47-53.
 70. Xu L, Bloem B, Gaszner B. Stress-related changes in the activity of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin neurons in the midbrain non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Neuroscience* 2010;170:478-88.
 71. Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:497-500.
 72. Garcia-Galiano D, Tena-Sempere M. Emerging roles of NUCB2/nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction. *Curr Pharm Des* 2013;19:6966-72.
 73. Navarro VM, Kaiser UB. Metabolic influences on neuroendocrine regulation of reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:335-41.
 74. Tadross JA, Patterson M, Wynne KJ, et al. Nesfatin suppresses feeding and stimulates the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. 14th International Congress of Endocrinology 2010:S442.
 75. Patterson M, Wynne K, Patel S, et al. Nesfatin stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male rats. *Endocrine Abstracts* 2011;25:P279.
 76. Gao X, Zhang K, Song M, et al. Role of nesfatin-1 in the reproductive axis of male rat. *Sci Rep* 2016;6:32877.
 77. Aydin S, Dag E, Ozkan Y, et al. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. *Mol Cell Biochem* 2009;328:49-56.
 78. Aydin S, Dag E, Ozkan Y, et al. Time-dependent changes in the serum levels of prolactin, nesfatin-1 and ghrelin as a marker of epileptic attacks young male patients. *Peptides* 2011;32:1276-80.
 79. Papp RS, Palkovits M. Brainstem projections of neurons located in various subdivisions of the dorsolateral hypothalamic area-an anterograde tract-tracing study. *Front Neuroanat* 2014;8:34.
 80. Vas S, Adori C, Konczol K, et al. Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats. *PLoS One* 2013;8:e59809.
 81. Jego S, Salvert D, Renouard L, et al. Tuberal hypothalamic neurons secreting the satiety molecule nesfatin-1 are critically involved in paradoxical (REM) sleep homeostasis. *PLoS One* 2012;7:e52525.