

Received: 2014.09.15
Accepted: 2015.07.03
Published: 2015.09.20

Peptyd galaninopodobny (GALP): występowanie, receptory i funkcja biologiczna*

Galanin-like peptide (GALP): localization, receptors and biological function

Justyna Wodowska, Joanna Ciosek

Zakład Badań Neuropeptydów, Katedra Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Peptyd galaninopodobny (GALP) wyizolowano po raz pierwszy ze świńskiego podwzgórza w 1999 r. na podstawie jego zdolności do aktywacji receptorów galaninowych w warunkach *in vitro*. Intensywne badania przyczyniły się do znaczącego poszerzenia wiedzy dotyczącej tego neuropeptydu. Wykazano, iż głównym miejscem ekspresji nowo odkrytego hormonu jest niewielka populacja neuronów jądra łukowego (ARC) oraz pituicyty tylnego płata przysadki. W ekspresji GALP pośredniczą dobrze scharakteryzowane, sprzężone z białkiem G, receptory galaninowe. To, że tylko 13 aminokwasów z cząsteczki GALP wykazuje homologię z sekwencją aminokwasową galaniny sugeruje jednak, że peptyd ten może wchodzić w interakcje z własnym, dotychczas niezidentyfikowanym receptorem. GALP zaliczono do rosnącej listy neuropeptydów, które odgrywają główną rolę w regulacji poboru pokarmu, równowagi energetycznej i osi reprodukcyjnej. Sugeruje się, że peptyd ten może pełnić rolę integrującą bilans energetyczny z procesami kontrolującymi funkcje rozrodcze. W pracy omówiono biosyntezę, strukturę GALP i jego receptorów, ze szczególnym uwzględnieniem roli tego neuropeptydu. Praca jest próbą podsumowania wielu przeprowadzonych do tej pory badań *in vitro* oraz *in vivo* poświęconych mechanizmom działania GALP.

Słowa kluczowe:

peptyd galaninopodobny (GALP) • receptory galaninowe • homeostaza energetyczna • przyjmowanie pokarmu • rozród

Summary

Galanin-like peptide (GALP) was isolated from porcine hypothalamus in 1999 on the basis of its ability to activate galanin receptors *in vitro*. Extensive studies carried out since the discovery of GALP contributed to the significant progress in our knowledge regarding this neuropeptide. GALP is synthesized mainly in the neurons of the hypothalamic arcuate nucleus and in the pituicytes of the posterior pituitary. The effects of GALP are mediated by well-characterized G-protein coupled galanin receptor subtypes. The fact that GALP shares homology only with 13 amino acids of the galanin sequence suggests that it might also interact with its own specific receptor. This relatively small 60-amino acid peptide belongs to a growing list of neuropeptides that play a crucial role in the regulation of food intake, energy balance and the reproductive axis. This peptide appears to be involved in

*Praca finansowana z grantu doktorskiego UM w Łodzi: 502-03/6-103-02/502-64-045.

Key words:	integrating energy balance control and reproduction. The paper presents the current state of knowledge about the biosynthesis, structure, localization of GALP and its receptors, with particular emphasis on its role. This review will attempt to summarize the significant body of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies conducted so far, concerning the effects of GALP.
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1170053
Word count:	3043
Tables:	1
Figures:	3
References:	80

Adres autorki: prof. dr hab. n. med. Joanna Ciosek, Zakład Badań Neuropeptydów, Katedra Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Narutowicza 60, 90-136 Łódź; mail: joanna.ciosek@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **2DG** - 2-deoksy-D-glukoza (2-deoxy-D-glucose); **5-HT2C** - receptor serotoninowy 2C (5-hydroxytryptamine type 2C receptor); **AgRP** - białko z rodziny agouti (agouti-related protein); **ARC** - jądro łukowate (arcuate nucleus); **AVP** - wazopresyna (vasopressin); **BST** - jądro macierzyste prążka krańcowego (bed nucleus of the stria terminalis); **cAMP** - cykliczny adenozynomonofosforan (cyclic adenosine monophosphate); **COX-2** - cyklooksygenaza 2 (cyclooxygenase-2); **DMH** - jądra grzbietowo-przyśrodkowe podwzgórza (dorsomedial hypothalamic nuclei); **GAL** - galanina (galanin); **GALP** - peptyd galaninopodobny (galanin-like peptide); **GALP-IR** - neurony GALP-immunoreaktywne (GALP-immunoreactive cells); **GIRK** - kanały potasowe niezależne od napięcia (G-protein-regulated inwardly rectifying K⁺); **GnRH** - gonadoliberyna (gonadotropin-releasing hormone); **IL-1** - interleukina 1 (interleukin-1); **LH** - hormon luteinizujący (luteinizing hormone); **LtH** - boczne podwzgórze (lateral hypothalamus); **MCH** - hormon koncentrujący melaninę (melanin concentrating hormone); **α-MSH** - hormon stymulujący melanocyty (α-melanocyte-stimulating hormone); **mRNA** - informacyjny kwas rybonukleinowy (messenger ribonucleic acid); **NPY** - neuropeptyd Y (neuropeptide Y); **NPY1R** - receptor Y1 neuropeptydu Y (neuropeptide Y receptor Y1); **Ob-Rb** - długa izoforma receptora leptyny (the long isoform of leptin receptor); **OT** - oksytocyna (oxytocin); **OUN** - ośrodkowy układ nerwowy (central nervous system); **OxR1** - receptor typu 1 oreksyny (orexin receptor-1); **PGE2** - prostaglandyna E2 (prostaglandin E2); **CPGES** - cytosolowa syntaza prostaglandyny E (cytosolic prostaglandin E synthase); **PI3K** - 3-kinaza fosfatidyloinozitolowa (phosphatidylinositol 3-kinase); **POA** - obszar przedwzrokowy (preoptic area); **mPOA** - przyśrodkowy obszar przedwzrokowy (medial preoptic area); **POMC** - proopiomelanokortyna (proopiomelanocortin); **PVN** - jądro przykomorowe (paraventricular nucleus); **SFO** - narząd podsklepieniowy (subfornical organ); **UCP1** - termogenina (uncoupling protein-1).

WPROWADZENIE

Już w latach osiemdziesiątych ub.w. badacze sugerowali istnienie nowego peptydu, strukturalnie spokrewnionego z galaniną (GAL) [56,72]. Wyizolowano go z podwzgórza świni i zidentyfikowano dopiero w 1999 r. [50], a więc szesnaście lat po odkryciu GAL [72]. Znane były już wówczas trzy receptory galaninowe - Gal1, Gal2 oraz Gal3 [76]. Nowa molekula, należąca do rodziny GAL, została odkryta dzięki preferencyjnemu wiązaniu z receptorem Gal2 i następczej jego aktywacji [50]. Wyizolowana proteina, o prostym łańcuchu zbudowanym z sześćdziesięciu aminokwasów, została określona jako „peptyd gala-

ninopodobny” (galanin-like peptide; GALP) ze względu na podobieństwo fragmentu jego sekwencji Gly⁹-Pro²¹ do N-terminalnego fragmentu łańcucha galaniny (Gly¹-Pro¹³). Jest to region konserwatywny międzygatunkowo, odpowiadający za zdolność wiązania GALP z receptorami galaninowymi [9,50,64]. Drugim regionem w budowie cząsteczki GALP, charakteryzującym się wysokim stopniem niezmienności aminokwasowej jest fragment 38-54, który przypuszczalnie może być miejscem wiązania neuropeptydu do swojego dla GALP receptora [50,55].

GALP wywodzi się z odrębnego genu niż gen GAL [50]. U ludzi gen ten jest kodowany na chromosomie 19-



PIERWSZORZĘDOWA STRUKTURA GALP

	1	10	20	30	40	50	60
Człowiek	APAHRRGRGGWTLNSAGYLLGPVHLHPQMGDQDGKRETALEILDWLKAIIDGLPYSHPPQPS						
Małpa	APAHQGRGGWTLNSAGYLLGPVHLHPQMGDQDRKRETALEILDWLKAIIDGLPYSHPLQPS						
Szczur	APAHRRGRGGWTLNSAGYLLGPVHLHSSKANQGRKTDSALEILDWLKAIIDGLPYSRSPRMT						
Mysz	APAHRRGRGGWTLNSAGYLLGPVLPVSSKADQGRKRDSALEILDWLKAIIDGLPYSHSPRMT						

Ryc. 1. Struktura pierwszorzędowa GALP z uwzględnieniem różnic i podobieństw międzygatunkowych. Zaznaczono fragment sekwencji odpowiadający za zdolność wiązania GALP z receptorami galaninowymi (9-21) lub stanowiący potencjalne miejsce wiązania do specyficznego dla GALP receptora (38-54), na podstawie [50] zmodyfikowano

19q12.13, natomiast dla galaniny na chromosomie 11-11q13.3 [38]. Gen GALP składa się z sześciu eksonów. Ekson 1 jest eksonem niekodującym. PreproGALP (prepropeptyd galaninopodobny) - cząsteczka prekursorowa, z której powstaje GALP, jest kodowana przez eksony 2-6. Część sekwencji, homologiczna z sekwencją aminokwasową cząsteczki galaniny (9-21), jest kodowana przez ekson 3 [8]. Wstępem do biosyntezy peptydu galaninopodobnego jest aktywacja genu preproGALP. Następnie zachodzi proces translacji prowadzący do powstania preprohormonu - preproGALP (składającego się ze 115-120 aminokwasów), pakowanego do pęcherzyków ziarnistych (dense core vesicles). W wyniku enzymatycznego rozszczepienia cząsteczki prekursorowej, z fragmentu 25-84, powstaje właściwy GALP [8]. Do tej pory, dzięki technice klonowania molekularnego, sekwencja aminokwasowa cząsteczki GALP została określona dla ludzi, szczurów, myszy oraz małp z rodzaju makaków [9,22,50].

Cząsteczka GALP pochodząca od małp makaków wykazuje największe podobieństwo do sekwencji ludzkiego GALP - rzędu 95% [8]. GALP, w przeciwieństwie do GAL i wielu innych neuropeptydów, nie ma amidowanego końca C. Natomiast sekwencja GALP obejmuje miejsce możliwego proteolitycznego cięcia, które może prowadzić do tworzenia krótszych, C-terminalnie amidowanych peptydów. Ponadto, dwa pierwsze aminokwasy ludzkiego GALP mogą być usunięte przez dipeptydylo-peptydazę IV [35].

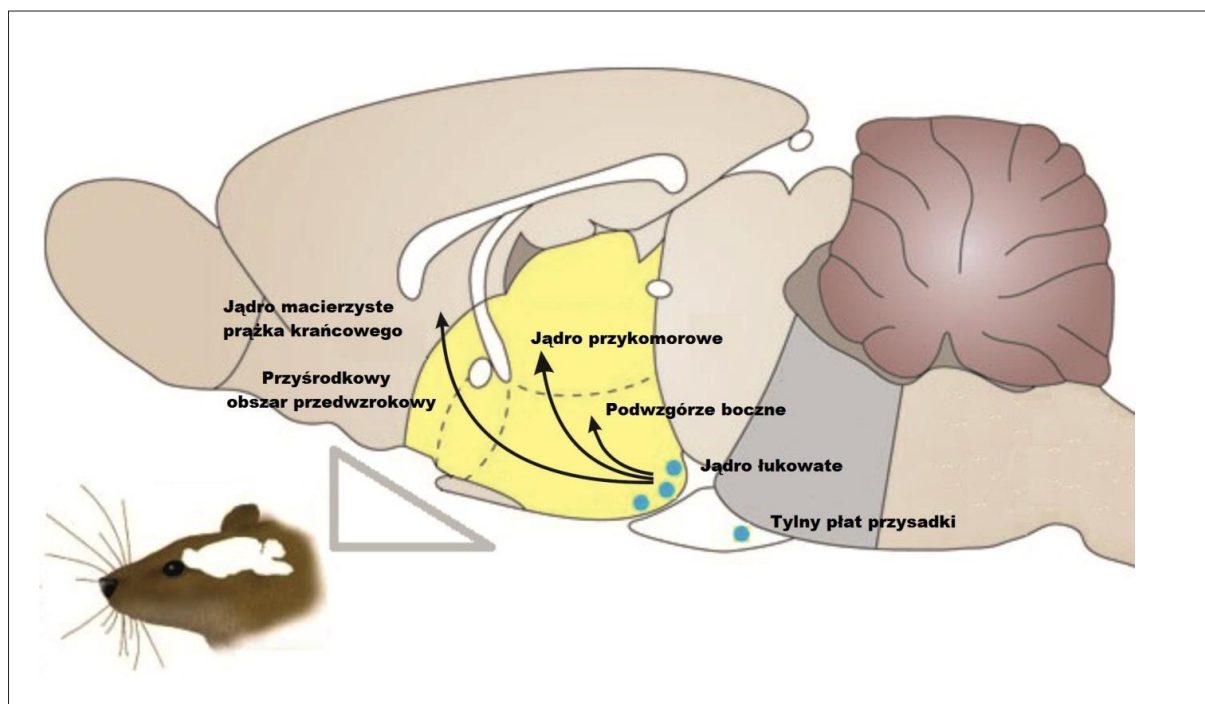
Jednocześnie, w wyniku alternatywnego składania (po wykluczeniu eksonu 3), powstaje inny neuropeptyd, nazywany „alaryną” ze względu na występowanie na N-końcu - alaniny i C-końcu - seryny [59]. Peptyd ten zawiera jedynie 5 takich samych aminokwasów na N-terminalnym końcu jak w przypadku GALP. Pozostałe 20 aminokwasów alaryny nie wykazuje homologii do żadnego ze znanych peptydów [58]. Alarynie przypisuje się rolę neuromodulatora modyfikującego mikrokrążenie w skórze [59]. Niedawno wykryto również jej właściwości przeciwbakteryjne [75].

UMIĘSCOWIENIE GALP W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM I TKANKACH OBWODOWYCH

W przeciwieństwie do GAL, której występowanie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest bardzo szerokie [6,47,48], umiejscowienie perikarionów syntetyzujących GALP jest bardziej restrykcyjne i ogranicza się u ssaków (myszy, szczurów, makaków) do niewielkiej populacji neuronów jądra łukowatego (ARC) oraz pituicytów tylnego płata przysadki [8,22,30,37,63,78]. Istnieją jednak pewne odstępstwa od tych obserwacji, poczynionych technikami immunohistochemicznymi lub metodą hybrydyzacji *in situ*. Whitelaw i wsp. nie stwierdzili obecności mRNA dla GALP w obrębie podwzgórza i przysadki owiec [79].

Jądro łukowate jest głównym miejscem neuronów wytwarzających mRNA dla GALP. Takatsu i wsp. metodami immunohistochemicznymi, wykorzystując przeciwciała monoklonalne oddziałujące z N-terminalnym fragmentem GALP (1-9) wykazali, że występowanie tego neuropeptydu u szczurów jest bardzo charakterystyczne dla obszaru okołokomorowego (środkowo-tylnego) ARC, podobnie jak w przypadku neuronów syntetyzujących AgRP/NPY (białko agouti/neuropeptyd Y) [67]. Obserwacje te potwierdzili techniką hybrydyzacji *in situ* wykorzystując sondę znakowaną digoksygeniną. Za pomocą mikroskopii immunoelektronowej Guan i wsp. zbadali ultrastrukturę neuronów syntetyzujących GALP w obrębie ARC szczura [17]. Autorzy zasugerowali możliwość autoregulacyjnego wydzielania GALP, uzasadniając tę hipotezę istnieniem synaps akso-aksonalnych i hamowania presynaptycznego. U makaków dystrybucja mRNA GALP w obrębie ARC wykazuje znaczne podobieństwo do opisywanej u szczurów: większość komórek jest skupiona w ogonowej części ARC [8]. Natomiast u myszy stwierdzono większe zagęszczenie mRNA GALP w bocznej części jądra łukowatego, co przypominia rozmieszczenie mRNA GAL [22].

Komórki wytwarzające GALP występują również u ssaków w części tylnej przysadki, choć nie tak licznie jak



Ryc. 2. Obszary występowania ciał komórkowych włókien GALP-ergicicznych (punkty niebieskie) i ich projekcji w mózgu szczura, na podstawie [64], zmodyfikowano

w ARC. Nie zaobserwowano ich obecności ani w przednim, ani pośrednim płacie przysadki [8,15,63]. Fujiwara i wsp. za pomocą metod immunocytochemicznych dokładnie zlokalizowali GALP w przysadce szczura w cytoplazmie komórek glejowych - pituicytów. W komórkach tych nie zaobserwowano zapasów ziarnistości GALP, co może sugerować, że wydzielanie tego neuropeptydu ma charakter konstitutywny (wydzielanie ciągłe). Badania przeprowadzone na makakach nie potwierdzają czy, podobnie jak u szczurów, komórkami wykazującymi ekspresję mRNA dla GALP w obrębie tylnej części przysadki są pituicyty [8].

GALP wykryto także w komórkach pochodzących z głąk ludzkiego mózgu [2]. Dokładne rozmieszczenie GALP w obrębie OUN człowieka pozostaje jednak nadal wyzwaniem dla zespołów badawczych. Konieczne są szczegółowe badania mózgu *post mortem*. Obecnie modelem zwierzęcym najbardziej zbliżonym do ludzkiej anatomii i fizjologii, wykorzystywanym w pracach doświadczalnych dotyczących GALP, pozostaje małpa z rodziny makakowatych.

Niewiele jest prac poświęconych występowaniu GALP w tkankach obwodowych. GALP jest obecny w jelicie cienkim świni [50]. Obecność mRNA dla GALP stwierdzono także w skórze i grasicy u myszy [59]. Nie wiadomo, czy tkanki te mogą uwalniać GALP do krążenia ogólnego. GALP jest co prawda wykrywany we krwi obwodowej u myszy (>400 pg/ml), skąd szybko przenika przez barierę krew-mózg do płynu mózgowo-rdzeniowego, przypuszcza się jednak, że źródłem osoczowego GALP może być tylny płat przysadki [27].

WSPÓŁWYSTĘPOWANIE I INTERAKCJE GALP Z INNYMI NEUROMODULATORAMI

Aksony podwzgórzowych neuronów zawierających GALP tworzą szeroką sieć, docierającą do wielu struktur OUN. Przeprowadzone badania pozwoliły na wyodrębnienie trzech głównych kierunków projekcji immunoreaktywnych (IR) GALP-ergiczych włókien nerwowych:

- 1) przyśrodkowy obszar przedwzrokowy (mPOA) oraz jądro macierzyste prążka krańcowego (BST);
- 2) część drobnokomórkowa jądra przykomorowego (pPVN);
- 3) boczne podwzgórze (LTh) [70,71].

W mPOA i BST neurony zawierające GALP mają ścisły kontakt z neuronami zawierającymi gonadoliberynę (gonadotropin-releasing hormone; GnRH) [70]. Wykorzystując transgeniczne szczury, z ekspresją białka fluoroscencyjnego w neuronach GnRH, Takenoya i wsp. stwierdzili, że GALP-pozytywne zakończenia neuronów kontaktują się z nimi na poziomie synaps aksosomatycznych i aksodendrytycznych [70].

Większość neuronów wytwarzających GALP (ponad 85%) w obrębie ARC szczurów wykazuje ekspresję receptora leptyny [67], a ponad 9% - receptora oreksyny typu 1 - OxR1 [68]. Podobne rezultaty otrzymano u naczelnych - makaków. Za pomocą podwójnej hybrydyzacji *in situ* Cunningham i wsp. wykazali, że prawie wszystkie komórki (98%) wykazujące ekspresję mRNA GALP w ARC, charakteryzują się także ekspresją mRNA długiej postaci receptora leptyny (Ob-Rb) [8]. U naczelnych stwierdzono



Tabela 1. Oddziaływanie włókien GALP-ergicznycy z innymi neuromodulatorami w mózgu szczura

Obszar OUN	Neuromodulator	Charakter interakcji	Piśmiennictwo
ARC	NPY	kontakty synaptyczne	[71]
ARC	Dopamina	kontakty synaptyczne	[26]
ARC	Leptyna	ekspresja receptora dla leptyny na neuronach GALP-ergicznycy	[67]
ARC	POMC/ α -MSH	współwystępowanie w perikarionach w ARC	[69]
LtH	MCH	kontakty synaptyczne	[71]
LtH	Oreksyny	kontakty synaptyczne	[64]
DMH	NPY	kontakty synaptyczne	[34]
mPOA/BST	GnRH	kontakty synaptyczne	[70]

dotychczas, że neurony GALP wykazują ekspresję receptora serotoninowego 5-HT_{2C} oraz NPY1R, który jako jeden z sześciu receptorów NPY jest najbardziej zaangażowany w regulację homeostazy energetycznej [9,52]. U szczurów aksony neuronów zawierających NPY oraz oreksyny tworzą synapsy z neuronami zawierającymi GALP w jądrze łukowatym [69,71]. Takenoya i wsp. odkryli też, że około 10% neuronów wykazujących ekspresję GALP zawiera jednocześnie hormon stymulujący alfa-melanocyty (α -MSH) [69]. Natomiast mimo pewnego strukturalnego podobieństwa, GALP i GAL nie współwystępują w neuronach jądra łukowatego [37]. Istnieją również prace sugerujące obecność synaps z neuronami dopaminergicznymi [26,73].

HORMONALNA MODULACJA EKSPRESJI GALP mRNA W PODWZGÓRZU I PRZYSADCE

Fraley zbadał wpływ glukodeprywacji wywołanej podaniem 2-deoksy-D-glukozy (2DG), na poziom mRNA GALP w ARC [11]. Analiza metodą hybrydyzacji *in situ* wykazała, że 2DG powodowała redukcję ekspresji mRNA GALP w tym obszarze. Podobnie głodzenie powoduje redukcję ekspresji mRNA GALP w obrębie ARC u gryzoni [23]. Natomiast podanie leptyny ma kompensacyjny wpływ (4-krotny wzrost) na obniżoną głodzeniem liczbę komórek wykazujących ekspresję mRNA GALP u szczurów [23]. Hipoleptynemia oraz spowodowana mutacją dysfunkcja receptora leptyny również wiązała się ze zmniejszoną ekspresją mRNA GALP u szczurów [33]. Cunningham i wsp. zbadali tę zależność u naczelnycy. Stwierdzono, że głodzenie badanej grupy zwierząt jest przyczyną mniejszej ekspresji mRNA GALP niż w grupie kontrolnej karmionej *ad libitum* [9].

Szczury z cukrzycą typu 1, indukowaną farmakologicznie za pomocą streptozotocyny, również charakteryzowały się znaczącą redukcją poziomu mRNA GALP w perikarionach ARC. Po podaniu insuliny i/lub leptyny ekspresja GALP mRNA osiągała poziom stwierdzany u szczurów bez

cukrzycy [12]. Aziz i wsp. wykazali też wpływ, zależnego od insuliny szlaku sygnalizacyjnego związanego z 3-kinasą fosfatydyloinozytolu (Pi3K), na transkrypcyjną regulację genu dla GALP [1].

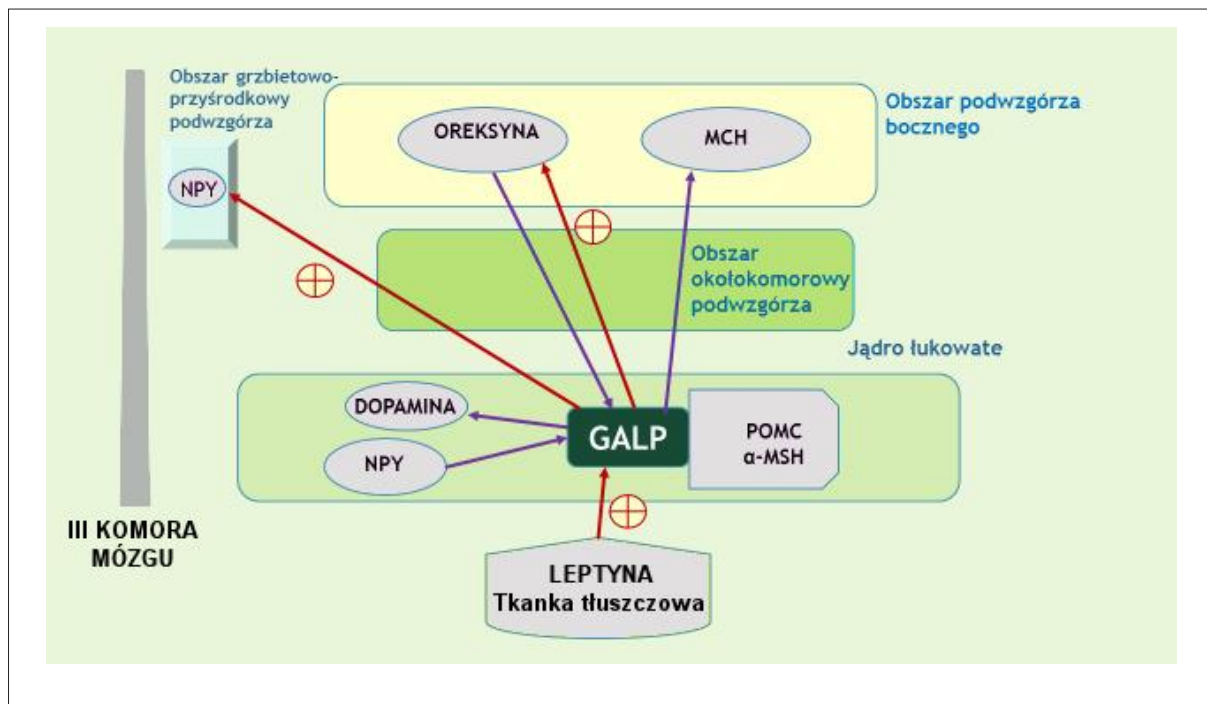
Znaczne zmniejszenie ekspresji mRNA GALP wywoływała też tyreoidektomia (redukcja o 26%) lub hipofizektomia (redukcja o 42%). Terapia zastępcza, przez podaż T₄ (tyroksyny), częściowo odwracała wpływ tyreoidektomii na zmiany poziomu mRNA GALP. Zarówno tyreoidektomia, jak i hipofizektomia, powodowały również obniżenie masy ciała szczurów, co skorelowane było ze spadkiem stężenia leptyny i insuliny [7].

Regulacja ekspresji mRNA GALP pozostaje nie tylko pod wpływem związków energetycznych i hormonów zaangażowanych w regulację stanu metabolicznego (leptyna, insulina, hormony tarczycy). Kawagoe i wsp. metodą hybrydyzacji *in situ* wykazali, że poziom mRNA GALP stopniowo się zwiększał począwszy od 8 do 14 dnia rozwoju postnatalnego szczurów (samic i samców) [29]. Szczególnie znaczący wzrost stwierdzono między 14 a 40 dniem życia. Ekspresja GALP może być więc uzależniona nie tylko od gospodarki energetycznej, ale również od zdolności reprodukcyjnych osobnika. Natomiast Onaka i wsp. poddawali szczury działaniu impulsów elektrycznych [51]. Zastosowany bodziec stresowy powodował znaczący wzrost ekspresji białka c-Fos w neuronach GALP-ergicznycy w obrębie podwzgórza.

Shen i wsp. [63] wykazali, że ekspresja mRNA GALP w obrębie przysadki jest regulowana przez bodźce osmotyczne. Stymulacja osmotyczna uwarunkowana odwodnieniem (wywołanym brakiem dostępu do wody pitnej) lub podażą soli była przyczyną wzrostu mRNA GALP w obrębie płata tylnego przysadki. Odwadnianie przez okres 4 dni spowodowało 40-krotny wzrost mRNA GALP w tylnym płacie przysadki, a podaż soli w ciągu 4, 7 lub 10 dni zwiększyła poziom mRNA GALP odpowiednio 14-, 21- i 25-krotnie. Stanom tym towarzyszył również wzrost ekspresji mRNA wazopresyny (AVP). Dalsze badania wykazały, że regulacja ekspresji genu GALP, szczególnie w pituicytach, jest indukowana w stanach ostrego i przewlekłego odczynu zapalnego [57,66]. Ekspresja mRNA GALP w części nerwowej przysadki jest także nasiloną u samic szczurów znajdujących się w okresie laktacji, bez zmian ekspresji w obrębie ARC [7]. Indukcja ekspresji genów GALP w pituicytach może być więc fizjologicznie związana z aktywnością wydzielania obu neurohormonów płata nerwowego przysadki, tj. oksytocyny (OT) i wazopresyny w okresie laktacji.

PEPTYD GALANINOPODOBNY (GALP) JAKO AGONISTA RECEPTORÓW

Działanie GALP może wynikać ze zdolności wiązania i aktywacji przez ten peptyd znanych receptorów galaninowych. U ssaków sklasyfikowano dotychczas trzy typy receptorów galaninowych: Gal1, Gal2 oraz Gal3 [4,76,78]. Należą one do klasy receptorów sprzężonych z białkami G (G protein-coupled receptors; GPCR's) [55]. Pierwotnie



Ryc. 3. Podwzgórzowa sieć neuronalna z udziałem GALP zaangażowana w regulację poboru pokarmu. Strzałki w kolorze czerwonym wskazują efekt pobudzający; strzałki fioletowe prezentują funkcje nieznaną; na podstawie [64] zmodyfikowano

GALP został scharakteryzowany jako endogenny, preferencyjny ligand receptora Gal2 (20-krotnie większe powinowactwo do receptora Gal2 niż Gal1) [50]. Późniejsze badania (*in vivo*) z użyciem ludzkiego GALP wskazały, że peptyd ten wykazuje powinowactwo do wszystkich rodzajów receptorów galaninowych, jednak największe do receptora Gal3 [35]. W 1999 r. grupa badaczy odkryła nowy receptor sprzężony z białkiem G - GPR54. Receptor ten charakteryzuje się pewną homologią w stosunku do sekwencji aminokwasowej receptorów galaninowych - Gal1 (45%), Gal3 (45%) i Gal2 (44%), ale nie wiąże się *in vitro* ani z GALP, ani z GAL [41]. W 2004 r. Ignatov i wsp. zasugerowali istnienie kolejnego receptora, określonego jako „GalRL” (galanin-receptor like) [20]. Przeprowadzone przez nich badania wskazują jednak na brak powinowactwa GALP do tego typu receptora.

Obecność receptorów galaninowych wykazano przede wszystkim w obrębie OUN. U szczurów dużą gęstość receptorów galaninowych (Gal1 oraz Gal2) zaobserwowano w obszarze przedwzrostowym (POA), jądrze przykomorowym, jądrze łukowatym oraz przednim płacie przysadki i rdzeniu kręgowym [18,77]. Natomiast największą gęstość receptorów Gal3 stwierdzono jedynie w POA, w narządzie podsklepieniowym (SFO) oraz przyśrodkowej części tworu siatkowatego [46]. Obfite występowanie Gal3 w SFO sugeruje, że receptor ten może odgrywać główną rolę w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej. Ciekawe spostrzeżenia przynoszą też prace sugerujące, że receptor ten może być markerem w przypadku guzów przysadki [74]. Wskazuje się, że receptor Gal2 pośredniczy we wpły-

wie GALP na mikrokrążenie skórne [60]. Wykazano, że GALP może zmniejszać obrzęk zapalny przez hamowanie przepływu krwi w drobnych naczyniach skórnych. Działanie takie wykazywał zarówno GALP w pełnej długości cząsteczki (1-60), jak i jego fragment (3-32).

Po pobudzeniu receptorów Gal1 i Gal3 następuje hamowanie aktywności cyklicznej adenylanowej ze spadkiem wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego cAMP, co powoduje otwieranie kanałów potasowych (G protein-regulated inwardly rectifying K⁺; GIRK) i hiperpolaryzację błony komórkowej. Natomiast pobudzenie receptorów Gal2 aktywuje fosfolipazę C z następczą przemianą difosforanu fosfatydyloinozytolu do trifosfoinozytolu i diacylglicerolu. Towarzyszy temu uwalnianie jonów wapnia z magazynów siateczki śródplazmatycznej oraz otwieranie zależnych od jonów wapnia kanałów chlorkowych w błonie komórkowej. Pobudzenie receptorów typu Gal2 wywołuje ponadto hamowanie aktywności cyklicznej adenylanowej ze zmniejszeniem stężenia cAMP w cytoplazmie [36,78].

Niektóre badania sugerują, że *in vivo* GALP może nie działać za pośrednictwem znanych receptorów galaninowych. Krasnow i wsp. ocenili skutki dokomorowych wstrzyknięć GALP u myszy z inaktywacją genów Gal1 oraz Gal2 (myszy knock-out) i porównali z grupą myszy kontrolnych [32]. Zaobserwowane efekty nie uległy zmianie po wyłączeniu genów obydwu receptorów. Man i Lawrence porównali wpływ dokomorowej iniekcji GALP oraz agonisty receptorów Gal2/Gal3 - AR-M1896 [43]. Agonista Gal2/Gal3 nie



wywoływał u szczurów indukcji c-Fos w żadnym z obszarów mózgu aktywowanych po wstrzyknięciu GALP. Działanie biologiczne GALP może więc wynikać z pobudzenia przez ten peptyd swoistego dla GALP receptora o niezidentyfikowanej dotychczas strukturze [3].

UDZIAŁ GALP W REGULACJI POBORU POKARMU ORAZ METABOLIZMU ENERGETYCZNEGO

GAL i biologicznie aktywne fragmenty pochodzące z rozkładu jej cząsteczki, wstrzykiwane do obszarów podwzgórza obejmujących PVN, LTH, DMH oraz do jądra migdałowatego, pobudzają przyjmowanie pokarmu [36]. Efekty wywierane przez GALP mają charakter dychotomiczny. GALP podawany do bocznej komory mózgu szczura znacząco pobudza pobieranie pokarmu w ciągu pierwszej godziny po iniekcji [40,45], podczas gdy hamuje takie zachowanie u myszy [31]. Działanie hiperfagiczne stwierdzono również po mikroiniekcjach GALP do obszaru POA lub PVN podwzgórza szczura [53]. Sugeruje się też rolę GALP w hiperfagii towarzyszącej cukrzycy typu 1 [12]. Najnowsze badania prowadzą nawet do wniosku, że niewielkie stężenie GALP może być uważane za jeden z markerów insulinooporności [10].

Nie poznano jeszcze mechanizmu, za pomocą którego GALP wpływa na pobieranie pokarmu. Po iniekcji GALP do bocznej komory mózgu szczura zaobserwowano jednak wzrost immunoreaktywności c-Fos w obszarze LTH w neuronach oreksygennych [25]. Przeciwciała antyoreksygenne IgG hamowały natomiast objaw hiperfagii indukowany podaniem GALP [25]. Na podstawie tych danych zasugerowano, że neurony w LTH zawierające oreksynę mogą być głównym miejscem wpływu GALP na pobieranie pokarmu. Ponadto, GALP wstrzykiwany do DMH nasila pobór pokarmu przez 2 godziny oraz nasila ekspresję c-Fos w neuronach zawierających NPY w tym obszarze [34]. Potwierdzeniem udziału GALP w przedstawionych procesach są obserwacje, że przeciwciała IgG anty-NPY i antagoniści NPY, wstrzykiwane przed podaniem GALP do komory bocznej, przeciwdziałają nasilonemu przyjmowaniu pokarmu. Ponadto, skrawki podwzgórza szczura, inkubowane *in vitro* w środowisku zawierającym GALP, reagują wzmożonym uwalnianiem NPY [61]. Innym działaniem GALP może być supresja układu anoreksygenicznego. Zauważono bowiem, że u myszy ob/ob liczba komórek z ekspresją mRNA POMC w ARC ulega redukcji pod wpływem GALP [19].

U myszy GALP działa anorektycznie przez wzrost ekspresji IL-1 w mózgu [42]. Natomiast u myszy z genotypem ob/ob GALP powodował wzrost ekspresji mRNA termogeniny (uncoupling protein 1; UCP1) w brązowej tkance tłuszczowej [19]. Badania prowadzone na dzikich typach myszy wykazały jednak, że ciągle podawanie GALP jedynie w niewielkim stopniu ogranicza pobieranie pokarmu [13,31]. Inaczej reagują na przewlekłe podawanie GALP myszy z genotypem ob/ob, u których dochodzi do postępującej redukcji masy ciała [19,31]. Nie jest więc wykluczone, że GALP może prowadzić do zachowań związanych

z nasilonym wydatkiem energetycznym w warunkach niedoboru leptyny.

Wykazano, że po iniekcjach GALP do komór mózgu nasila się termogeneza i to działanie GALP utrzymuje się 6-8 godz. po iniekcji. Działanie termogenetyczne, indukowane przez GALP, nie występuje lub jest wyraźnie osłabione podaniem obwodowym inhibitora cyklooksygenazy (flurbiprofen w dawce 1 mg/kg) [39]. Prawdopodobnie GALP bierze udział w procesach termogenezy przez modulowanie syntezy prostaglandyn w astrocytach, za czym przemawia indukowanie ekspresji c-Fos w tych komórkach pod wpływem GALP [40]. Kageyama i wsp. wykazała, że w warunkach *in vitro* GALP zwiększa stężenie COX-2 i ekspresję mRNA genu cPGES, co prowadzi do zwiększenia w astrocytach wytwarzania PGE2 (prostaglandyny E2) [24]. Odkrycia te sugerują, że w indukcji termogenezy przez GALP mogą pośredniczyć PGE2. Ito i wsp. zbadali też wpływ podawanego dokomorowo GALP na metabolizm substratów energetycznych podczas wysiłku fizycznego [21]. Iniekcje ośrodkowe GALP nasilały wydatkowanie energii u myszy. Prawdopodobnie hamowanie przez ten neuropeptyd procesów glukoneogenezy i syntezy kwasów tłuszczowych leży u podstaw działania GALP.

ZWIĄZEK GALP Z PROCESAMI DOJRZEWANIA I ROZRODU

Obecność dużej liczby włókien GALP-immunoreaktywnych (GALP-IR) w środkowo-przedwzrostkowym podwzgorzu przemawia za możliwym udziałem tego peptydu w procesach reprodukcji [67]. Wykazano obecność kontaktów synaptycznych GALP-IR z neuronami zawierającymi gonadoliberynę w mPOA oraz zakręcie mózgu [44].

U samców szczurów dokomorowe iniekcje GALP powodowały wzrost ekspresji białka c-Fos w tych obszarach mózgu, które biorą udział w uwalnianiu GnRH, jak również regulują zachowania związane z reprodukcją [13,40,43]. GALP wstrzykiwany ośrodkowo wzbudzał samcze zachowania płciowe oraz sekrecję LH zarówno u niewykastrowanych, jak i kastrowanych samców szczura [14,28]. Wykazano ponadto, że infuzja GALP do komór mózgu może przywrócić prawidłowe wydzielanie LH oraz zachowania seksualne u samców szczurów z niekontrolowanym przebiegiem cukrzycy typu 1, a także u otrzymujących terapię substytucyjną insuliną i leptyną [65].

Prowadzono również badania nad możliwym wpływem GALP na proces dojrzewania płciowego zwierząt. GALP, stosowany w iniekcjach dokomorowych (w dawkach 3, 1 oraz 0,3 nmol) u niedojrzałych samców i samic szczurów, był przyczyną wzmożonego uwalniania LH, ale tylko u męskich osobników [5,54]. U dorosłych szczurów jedynie najwyższe dawki GALP (3 lub 1 nmol) powodowały znaczący wyrzut LH, a stres metaboliczny w postaci krótkotrwałego głodzenia potęgował to działanie GALP [5]. U szczurów i myszy z ograniczonym dostępem do pokarmu, wstrzyknięcia GALP prowadziły nie tylko do wzrostu sekrecji LH, ale także wytwarzania kisspeptyny w jądrze łukowatym [38,49]. Mechanizm tej interakcji jest niejasny,

sugeruje się pośrednictwo dodatkowych neuropeptydów OUN, np. neuropeptydu Y [16], czy też hormonu koncentrującego melatoninę (MCH) [80].

GALP wstrzykiwany do komór mózgu makaków również nasilał sekrecję LH. Wcześniej podanie antagonisty receptora GnRH blokowało to działanie GALP [9]. Również w badaniach *in vitro*, podczas inkubacji skrawków podwzgórza w roztworach zawierających GALP, zaobserwowano nasilenie uwalniania GnRH. Zastosowanie antagonisty receptorów galaninowych hamowało ten wpływ GALP [62].

PODSUMOWANIE - PERSPEKTYWY BADAWCZE

Z przeglądu doświadczeń przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wynika, że GALP jest ważnym neuromodulatorem procesów związanych z rozrodem i poborem pokarmu. Niektóre badania sugerują nawet, że może

stanowić czynnik integrujący te funkcje. Peptyd ten może wchodzić w interakcje z własnym, dotychczas niezidentyfikowanym receptorem lub też może angażować udział cząsteczek pośredniczących. Jednak ze względu na to, że działania GALP bywają odmienne, w zależności od gatunku zwierzęcia biorącego udział w eksperymencie oraz czasu jego trwania, poznanie dokładnej funkcji GALP oraz mechanizmu tych interakcji stanowi wyzwanie i wymaga dalszego pogłębiania. Ciekawym modelem badawczym mogą być zwierzęta o sezonowym rozrodzie, dla których przystosowanie się do wymagań energetycznych, wynikających ze zmian pór roku i dostępności pokarmu, jest szczególnie istotne. Dogłębne poznanie właściwości cząsteczki GALP może również stanowić nowy, badawczy kierunek strategiczny w zakresie zaburzeń płodności oraz odżywiania u ludzi. W celu uzyskania bardziej szczegółowych danych konieczne jest jednak przeprowadzenie szeroko zaprojektowanych badań klinicznych u odpowiednio dobranych grup pacjentów z takimi zaburzeniami.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aziz R., Beymer M., Negrón A.L., Newshan A., Yu G., Rosati B., McKinnon D., Fukuda M., Lin R.Z., Mayer C., Boehm U., Acosta-Martínez M.: Galanin-like peptide (GALP) neurone-specific phosphoinositide 3-kinase signalling regulates GALP mRNA levels in the hypothalamus of males and luteinising hormone levels in both sexes. *J. Neuroendocrinol.*, 2014; 26: 426-438
- [2] Berger A., Santic R., Almer D., Hauser-Kronberger C., Huemer M., Humpel C., Stockhammer G., Sperl W., Kofler B.: Galanin and galanin receptors in human gliomas. *Acta Neuropathol.*, 2003; 105: 555-560
- [3] Boughton C.K., Patterson M., Bewick G.A., Tadross J.A., Gardiner J.V., Beale K.E., Chaudery F., Hunter G., Busbridge M., Leavy E.M., Ghatei M.A., Bloom S.R., Murphy K.G.: Alarin stimulates food intake and gonadotrophin release in male rats. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 161: 601-613
- [4] Branchek T.A., Smith K.E., Gerald C., Walker M.W.: Galanin receptor subtypes. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2000; 21: 109-115
- [5] Castellano J.M., Navarro V.M., Fernández-Fernández R., Roa J., Vigo E., Pineda R., Steiner R.A., Aguilar E., Pinilla L., Tena-Sempere M.: Effects of galanin-like peptide on luteinizing hormone secretion in the rat: sexually dimorphic responses and enhanced sensitivity at male puberty. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006; 291: E1281-E1289
- [6] Ciosek J., Drobniak J.: Galanin modulates oxytocin release from rat hypothalamo-neurohypophysial explant *in vitro* - the role of acute or prolonged osmotic stimulus. *Endokrynol. Pol.*, 2013; 64: 139-148
- [7] Cunningham M.J., Krasnow S.M., Gevers E.F., Chen P., Thompson C.K., Robinson I.C., Smith M.S., Clifton D.K., Steiner R.A.: Regulation of galanin-like peptide gene expression by pituitary hormones and their downstream targets. *J. Neuroendocrinol.*, 2004; 16: 10-18
- [8] Cunningham M.J., Scarlett J.M., Steiner R.A.: Cloning and distribution of galanin-like peptide mRNA in the hypothalamus and pituitary of the macaque. *Endocrinology*, 2002; 143: 755-763
- [9] Cunningham M.J., Shahab M., Grove K.L., Scarlett J.M., Plant T.M., Cameron J.L., Smith M.S., Clifton D.K., Steiner R.A.: Galanin-like peptide as a possible link between metabolism and reproduction in the macaque. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 1760-1766
- [10] Fang P., Shi M., Yu M., Guo L., Bo P., Zhang Z.: Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance. *Peptides*, 2014; 51: 9-14
- [11] Fraley G.S.: Immunolesions of glucoresponsive projections to the arcuate nucleus alter glucoprivic-induced alterations in food intake, luteinizing hormone secretion, and GALP mRNA, but not sex behavior in adult male rats. *Neuroendocrinology*, 2006; 83: 97-105
- [12] Fraley G.S., Scarlett J.M., Shimada I., Teklemichael D.N., Acohido B.V., Clifton D.K., Steiner R.A.: Effects of diabetes and insulin on the expression of galanin-like peptide in the hypothalamus of the rat. *Diabetes*, 2004; 53: 1237-1242
- [13] Fraley G.S., Shimada I., Baumgartner J.W., Clifton D.K., Steiner R.A.: Differential patterns of Fos induction in the hypothalamus of the rat following central injections of galanin-like peptide and galanin. *Endocrinology*, 2003; 144: 1143-1146
- [14] Fraley G.S., Thomas-Smith S.E., Acohido B.V., Steiner R.A., Clifton D.K.: Stimulation of sexual behavior in the male rat by galanin-like peptide. *Horm. Behav.*, 2004; 46: 551-557
- [15] Fujiwara K., Adachi S., Usui K., Maruyama M., Matsumoto H., Ohtaki T., Kitada C., Onda H., Fujino M., Inoue K.: Immunocytochemical localization of a galanin-like peptide (GALP) in pituitary cells of the rat posterior pituitary gland. *Neurosci. Lett.*, 2002; 317: 65-68
- [16] Gehlert D.R., Thompson L.K., Hemrick-Luecke S.K., Shaw J.: Monoaminergic compensation in the neuropeptide Y deficient mouse brain. *Neuropeptides*, 2008; 42: 367-375
- [17] Guan J.L., Kageyama H., Wang Q.P., Takenoya F., Kita T., Matsumoto H., Ohtaki T., Shioda S.: Electron microscopy examination of galanin-like peptide (GALP)-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul. Pept.*, 2005; 126: 73-78
- [18] Gundlach A.L., Burazin T.C., Larm J.A.: Distribution, regulation and role of hypothalamic galanin systems: renewed interest in a pleiotropic peptide family. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2001; 28: 100-105
- [19] Hansen K.R., Krasnow S.M., Nolan M.A., Fraley G.S., Baumgartner J.W., Clifton D.K., Steiner R.A.: Activation of the sympathetic nervous system by galanin-like peptide - a possible link between leptin and metabolism. *Endocrinology*, 2003; 144: 4709-4717
- [20] Ignatov A., Hermans-Borgmeyer I., Schaller H.C.: Cloning and characterization of a novel G-protein-coupled receptor with homology to galanin receptors. *Neuropharmacology*, 2004; 46: 1114-1120
- [21] Ito K., Kageyama H., Hirako S., Wang L., Takenoya F., Ogawa T.,



- Shioda S.: Interactive effect of galanin-like peptide (GALP) and spontaneous exercise on energy metabolism. *Peptides*, 2013; 49: 109-116
- [22] Juréus A., Cunningham M.J., Li D., Johnson L.L., Krasnow S.M., Teklemichael D.N., Clifton D.K., Steiner R.A.: Distribution and regulation of galanin-like peptide (GALP) in the hypothalamus of the mouse. *Endocrinology*, 2001; 142: 5140-5144
- [23] Juréus A., Cunningham M.J., McClain M.E., Clifton D.K., Steiner R.A.: Galanin-like peptide (GALP) is a target for regulation by leptin in the hypothalamus of the rat. *Endocrinology*, 2000; 141: 2703-2706
- [24] Kageyama H., Endo K., Osaka T., Watanabe J., Wang L.H., Ito K., Suzuki M., Sakagami J., Takenoya F., Shioda S.: Galanin-like peptide (GALP) facilitates thermogenesis via synthesis of prostaglandin E2 by astrocytes in the periventricular zone of the third ventricle. *J. Mol. Neurosci.*, 2013; 50: 443-452
- [25] Kageyama H., Kita T., Toshinai K., Guan J.L., Date Y., Takenoya F., Kato S., Matsumoto H., Ohtaki T., Nakazato M., Shioda S.: Galanin-like peptide promotes feeding behaviour via activation of orexinergic neurons in the rat lateral hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.*, 2006; 18: 33-41
- [26] Kageyama H., Takenoya F., Hori Y., Yoshida T., Shioda S.: Morphological interaction between galanin-like peptide- and dopamine-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Regul. Pept.*, 2008; 145: 165-168
- [27] Kastin A.J., Akerstrom V., Hackler L.: Food deprivation decreases blood galanin-like peptide and its rapid entry into the brain. *Neuroendocrinology*, 2001; 74: 423-432
- [28] Kauffman A.S., Buenzle J., Fraley G.S., Rissman E.F.: Effects of galanin-like peptide (GALP) on locomotion, reproduction, and body weight in female and male mice. *Horm. Behav.*, 2005; 48: 141-151
- [29] Kawagoe R., Yamamoto Y., Kubo K., Dobashi K., Asayama K., Ueta Y., Shirahata A.: Postnatal development of galanin-like peptide mRNA expression in rat hypothalamus. *Regul. Pept.*, 2008; 145: 133-140
- [30] Kerr N.C., Holmes F.E., Wynick D.: Galanin-like peptide (GALP) is expressed in rat hypothalamus and pituitary, but not in DRG. *Neuroreport*, 2000; 11: 3909-3913
- [31] Krasnow S.M., Fraley G.S., Schuh S.M., Baumgartner J.W., Clifton D.K., Steiner R.A.: A role for galanin-like peptide in the integration of feeding, body weight regulation, and reproduction in the mouse. *Endocrinology*, 2003; 144: 813-822
- [32] Krasnow S.M., Hohmann J.G., Gragerov A., Clifton D.K., Steiner R.A.: Analysis of the contribution of galanin receptors 1 and 2 to the central actions of galanin-like peptide. *Neuroendocrinology*, 2004; 79: 268-277
- [33] Kumano S., Matsumoto H., Takatsu Y., Noguchi J., Kitada C., Ohtaki T.: Changes in hypothalamic expression levels of galanin-like peptide in rat and mouse models support that it is a leptin-target peptide. *Endocrinology*, 2003; 144: 2634-2643
- [34] Kuramochi M., Onaka T., Kohno D., Kato S., Yada T.: Galanin-like peptide stimulates food intake via activation of neuropeptide Y neurons in the hypothalamic dorsomedial nucleus of the rat. *Endocrinology*, 2006; 147: 1744-1752
- [35] Lang R., Berger A., Santic R., Geisberger R., Hermann A., Herzog H., Kofler B.: Pharmacological and functional characterization of galanin-like peptide fragments as potent galanin receptor agonists. *Neuropeptides*, 2005; 39: 179-184
- [36] Lang R., Gundlach A.L., Kofler B.: The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol. Ther.*, 2007; 115: 177-207
- [37] Larm J.A., Gundlach A.L.: Galanin-like peptide (GALP) mRNA expression is restricted to arcuate nucleus of hypothalamus in adult male rat brain. *Neuroendocrinology*, 2000; 72: 67-71
- [38] Lawrence C., Fraley G.S.: Galanin-like peptide (GALP) is a hypothalamic regulator of energy homeostasis and reproduction. *Front Neuroendocrinol.*, 2011; 32: 1-9
- [39] Lawrence C.B., Baudoin F.M., Luckman S.M.: Centrally administered galanin-like peptide modifies food intake in the rat: a comparison with galanin. *J. Neuroendocrinol.*, 2002; 14: 853-860
- [40] Lawrence C.B., Williams T., Luckman S.M.: Intracerebroventricular galanin-like peptide induces different brain activation compared with galanin. *Endocrinology*, 2003; 144: 3977-3984
- [41] Lee D.K., Nguyen T., O'Neill G.P., Cheng R., Liu Y., Howard A.D., Coulombe N., Tan C.P., Tang-Nguyen A.T., George S.R., O'Dowd B.F.: Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett.*, 1999; 446: 103-107
- [42] Man P.S., Lawrence C.B.: Interleukin-1 mediates the anorexic and febrile actions of galanin-like peptide. *Endocrinology*, 2008; 149: 5791-5802
- [43] Man P.S., Lawrence C.B.: The effects of galanin-like peptide on energy balance, body temperature and brain activity in the mouse and rat are independent of the GALR2/3 receptor. *J. Neuroendocrinol.*, 2008; 20: 128-137
- [44] Matsumoto H., Noguchi J., Takatsu Y., Horikoshi Y., Kumano S., Ohtaki T., Kitada C., Itoh T., Onda H., Nishimura O., Fujino M.: Stimulation effect of galanin-like peptide (GALP) on luteinizing hormone-releasing hormone-mediated luteinizing hormone (LH) secretion in male rats. *Endocrinology*, 2001; 142: 3693-3696
- [45] Matsumoto Y., Watanabe T., Adachi Y., Itoh T., Ohtaki T., Onda H., Kurokawa T., Nishimura O., Fujino M.: Galanin-like peptide stimulates food intake in the rat. *Neurosci. Lett.*, 2002; 322: 67-69
- [46] Mennicken F., Hoffert C., Pelletier M., Ahmad S., O'Donnell D.: Restricted distribution of galanin receptor 3 (GalR3) mRNA in the adult rat central nervous system. *J. Chem. Neuroanat.*, 2002; 24: 257-268
- [47] Merchenthaler I., López F.J., Negro-Vilar A.: Anatomy and physiology of central galanin-containing pathways. *Prog. Neurobiol.*, 1993; 40: 711-769
- [48] Mitsukawa K., Lu X., Bartfai T.: Galanin, galanin receptors, and drug targets. *EXS*, 2010; 102: 7-23
- [49] Mohr M., Madison F.N., Fraley G.S.: Galanin-like peptide is sufficient to maintain the onset of puberty in food restricted rats. *Society for Neuroscience Annual Meeting*, Washington D.C., 2008
- [50] Ohtaki T., Kumano S., Ishibashi Y., Ogi K., Matsui H., Harada M., Kitada C., Kurokawa T., Onda H., Fujino M.: Isolation and cDNA cloning of a novel galanin-like peptide (GALP) from porcine hypothalamus. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 37041-37045
- [51] Onaka T., Kuramochi M., Saito J., Ueta Y., Yada T.: Galanin-like peptide stimulates vasopressin, oxytocin and adrenocorticotrophic hormone release in rats. *Neuroreport*, 2005; 16: 243-247
- [52] Parker E., Van Heek M., Stamford A.: Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: perspective and current status. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002; 440: 173-187
- [53] Patterson M., Murphy K.G., Thompson E.L., Smith K.L., Meeran K., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Microinjection of galanin-like peptide into the medial preoptic area stimulates food intake in adult male rats. *J. Neuroendocrinol.*, 2006; 18: 742-747
- [54] Rich N., Reyes P., Reap L., Goswami R., Fraley G.S.: Sex differences in the effect of prepubertal GALP infusion on growth, metabolism and LH secretion. *Physiol. Behav.*, 2007; 92: 814-823
- [55] Robinson J.K., Bartfai T., Langel U.: Galanin/GALP receptors and CNS homeostatic processes. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2006; 5: 327-334
- [56] Rökaeus A., Melander T., Hökfelt T., Lundberg J.M., Tatemoto K., Carlquist M., Mutt V.: A galanin-like peptide in the central nervous system and intestine of the rat. *Neurosci. Lett.*, 1984; 47: 161-166

- [57] Saito J., Ozaki Y., Ohnishi H., Nakamura T., Ueta Y.: Induction of galanin-like peptide gene expression in the rat posterior pituitary gland during endotoxin shock and adjuvant arthritis. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2003; 113: 124-132
- [58] Santic R., Fenninger K., Graf K., Schneider R., Hauser-Kronberger C., Schilling F.H., Kogner P., Ratschek M., Jones N., Sperl W., Kofler B.: Gangliocytes in neuroblastic tumors express alarin, a novel peptide derived by differential splicing of the galanin-like peptide gene. *J. Mol. Neurosci.*, 2006; 29: 145-152
- [59] Santic R., Schmidhuber S.M., Lang R., Rauch I., Voglas E., Eberhard N., Bauer J.W., Brain S.D., Kofler B.: Alarin is a vasoactive peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 10217-10222
- [60] Schmidhuber S.M., Santic R., Tam C.W., Bauer J.W., Kofler B., Brain S.D.: Galanin-like peptides exert potent vasoactive functions *in vivo*. *J. Invest. Dermatol.*, 2007; 127: 716-721
- [61] Seth A., Stanley S., Dhillo W., Murphy K., Ghatei M., Bloom S.: Effects of galanin-like peptide on food intake and the hypothalamo-pituitary-thyroid axis. *Neuroendocrinology*, 2003; 77: 125-131
- [62] Seth A., Stanley S., Jethwa P., Gardiner J., Ghatei M., Bloom S.: Galanin-like peptide stimulates the release of gonadotropin-releasing hormone *in vitro* and may mediate the effects of leptin on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Endocrinology*, 2004; 145: 743-750
- [63] Shen J., Larm J.A., Gundlach A.L.: Galanin-like peptide mRNA in neural lobe of rat pituitary. Increased expression after osmotic stimulation suggests a role for galanin-like peptide in neuron-glia interactions and/or neurosecretion. *Neuroendocrinology*, 2001; 73: 2-11
- [64] Shioda S., Kageyama H., Takenoya F., Shiba K.: Galanin-like peptide: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Int. J. Obes.*, 2011; 35: 619-628
- [65] Stoyanovitch A.G., Johnson M.A., Clifton D.K., Steiner R.A., Fraley G.S.: Galanin-like peptide rescues reproductive function in the diabetic rat. *Diabetes*, 2005; 54: 2471-2476
- [66] Suzuki H., Onaka T., Dayanithi G., Ueta Y.: Pathophysiological roles of galanin-like peptide in the hypothalamus and posterior pituitary gland. *Pathophysiology*, 2010; 17: 135-140
- [67] Takatsu Y., Matsumoto H., Ohtaki T., Kumano S., Kitada C., Onda H., Nishimura O., Fujino M.: Distribution of galanin-like peptide in the rat brain. *Endocrinology*, 2001; 142: 1626-1634
- [68] Takenoya F., Aihara K., Funahashi H., Matsumoto H., Ohtaki T., Tsurugano S., Yamada S., Katoh S., Kageyama H., Takeuchi M., Shioda S.: Galanin-like peptide is target for regulation by orexin in the rat hypothalamus. *Neurosci. Lett.*, 2003; 340: 209-212
- [69] Takenoya F., Funahashi H., Matsumoto H., Ohtaki T., Katoh S., Kageyama H., Suzuki R., Takeuchi M., Shioda S.: Galanin-like peptide is co-localized with α -melanocyte stimulating hormone but not with neuropeptide Y in the rat brain. *Neurosci. Lett.*, 2002; 331: 119-122
- [70] Takenoya F., Guan J.L., Kato M., Sakuma Y., Kintaka Y., Kitamura Y., Kitamura S., Okuda H., Takeuchi M., Kageyama H., Shioda S.: Neural interaction between galanin-like peptide (GALP)- and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-containing neurons. *Peptides*, 2006; 27: 2885-2893
- [71] Takenoya F., Hirayama M., Kageyama H., Funahashi H., Kita T., Matsumoto H., Ohtaki T., Katoh S., Takeuchi M., Shioda S.: Neuronal interactions between galanin-like-peptide- and orexin- or melanin-concentrating hormone-containing neurons. *Regul. Pept.*, 2005; 126: 79-83
- [72] Tatemoto K., Rökaeus A., Jörnvall H., McDonald T.J., Mutt V.: Galanin - a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett.*, 1983; 164: 124-128
- [73] Taylor A., Madison F.N., Fraley G.S.: Galanin-like peptide stimulates feeding and sexual behavior via dopaminergic fibers within the medial preoptic area of adult male rats. *J. Chem. Neuroanat.*, 2009; 37: 105-111
- [74] Tofighi R., Barde S., Palkovits M., Höög A., Hökfelt T., Ceccatelli S., Hulting A.L.: Galanin and its three receptors in human pituitary adenoma. *Neuropeptides*, 2012; 46: 195-201
- [75] Wada A., Wong P.F., Hojo H., Hasegawa M., Ichinose A., Llanes R., Kubo Y., Senba M., Ichinose Y.: Alarin but not its alternative-splicing form, GALP (galanin-like peptide) has antimicrobial activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2013; 434: 223-227
- [76] Wang S., He C., Hashemi T., Bayne M.: Cloning and expressional characterization of a novel galanin receptor. Identification of different pharmacophores within galanin for the three galanin receptor subtypes. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 31949-31952
- [77] Waters S.M., Krause J.E.: Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. *Neuroscience*, 2000; 95: 265-271
- [78] Webling K.E., Runesson J., Bartfai T., Langel U.: Galanin receptors and ligands. *Front. Endocrinol.*, 2012; 3: 146
- [79] Whitelaw C.M., Robinson J.E., Chambers G.B., Hastie P., Padmanabhan V., Thompson R.C., Evans N.P.: Expression of mRNA for galanin, galanin-like peptide and galanin receptors 1-3 in the ovine hypothalamus and pituitary gland: effects of age and gender. *Reproduction*, 2009; 137: 141-150
- [80] Wu M., Dumalska I., Morozova E., van den Pol A., Alreja M.: Melanin-concentrating hormone directly inhibits GnRH neurons and blocks kisspeptin activation, linking energy balance to reproduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 17217-17222

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

