

Galanina – neuromodulator uczestniczący w utrzymaniu homeostazy krążeniowej

Galanin – a neuromodulator involved in the cardiovascular homeostasis

Renata Rybczyk¹, Adam Krawiec¹, Damian Kawecki², Jerzy Jochem¹

STRESZCZENIE

Galanina jest 29-aminokwasowym peptydem działającym jako neuromodulator w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Wpływa na wiele czynności ośrodkowego układu nerwowego, włączając regulację ośrodka głodu i sytości, uczenie się i zapamiętywanie, regulację neuroendokrynną i przewodnictwo impulsów z nocycceptorów. W pracy dokonano przeglądu najnowszych doniesień dotyczących ośrodkowego i obwodowego wpływu galaniny na układ krążenia. Omówiono mechanizmy działania galaniny oraz interakcje między galaniną i innymi układami neuronalnymi w regulacji układu krążenia. Przedstawione informacje wskazują, że galanina wraz z innymi neuroprzekaźnikami/neuromodulatorami wpływa na ośrodkową i obwodową regulację układu krążenia. Najnowsze badania sugerują możliwy udział galaniny w aktywacji mechanizmów kompensacyjnych w stanie stresu, w tym podczas zaburzenia homeostazy krążeniowej.

SŁOWA KLUCZOWE

galanina, układ krążenia, homeostaza

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Jochem
Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk Medycznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Piekarska 18
41-902 Bytom
tel.: +48 32 397 65 42,
fax +48 32 397 65 37
e-mail: jjochem@poczta.onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 2, 66–73
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

ABSTRACT

Galanin is a 29 amino acid peptide acting as a neuromodulator in the central and peripheral nervous systems. It influences a variety of the central nervous system, functions, including food intake regulation, learning and memory, neuroendocrine control and pain transmission. In the present paper, we review the central and peripheral influences of galanin on the cardiovascular system. We discuss mechanisms involved in galanin action as well as interactions between galanin and other neuronal systems in the cardiovascular control. In conclusion, galanin, together with other neurotransmitters/neuromodulators, influences the central and peripheral

cardiovascular regulation. Moreover, we suggest its involvement in the activation of compensatory mechanisms in the state of disturbed circulatory homeostasis.

KEY WORD

galanin, cardiovascular system, homeostasis

WSTĘP

Homeostaza krążeniowa może być utrzymywana wyłącznie dzięki stałemu funkcjonowaniu nerwowych, humoralnych i miejscowych mechanizmów regulacyjnych układu sercowo-naczyniowego, które dostosowują przepływ tkankowy krwi do zmiennego w czasie zapotrzebowania. Dzięki temu możliwe jest utrzymywanie odpowiedniego przepływu tkankowego w stanie fizjologii, a także podczas zaburzenia czynności układu krążenia.

Zasadnicze znaczenie w regulacji czynności układu krążenia podczas zaburzenia homeostazy krążeniowej – zarówno w stanie hipotensji, jak i hipertensji – mają neurony tzw. ośrodka krążeniowego, zlokalizowane w pniu mózgu. Badania kliniczne i doświadczalne wskazują, że wraz z utratą krwi i spadkiem ciśnienia tętniczego dochodzi do uruchomienia reakcji kompensacyjnych, warunkujących istnienie dwu faz odpowiedzi hemodynamicznej – w pierwszej występuje pobudzenie układu współczulnego (*sympathoexcitatory phase*), natomiast w drugiej – hamowanie tego układu (*sympathoinhibitory phase*) [1].

Pierwsza faza regulacji układu krążenia w odpowiedzi na rozwijającą się hipowolemię obejmuje głównie mechanizmy nerwowe, tj. odruchową reakcję spowodowaną odbarzeniem baroreceptorów tętnicznych. Impulsy z baroreceptorów przewodzone są włóknami aferentnymi biegnącymi w nerwach językowo-gardłowych i błędnych do jądra pasma samotnego (*nucleus tractus solitarius* – NTS) w rdzeniu przedłużonym. Następnie poprzez neurony glutaminianergiczne docierają do tylnej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (*caudal ventrolateral medulla* – CVLM), skąd biegną drogą GABA-ergiczną neuronów hamujących do neuronów grupy C₁ (neurony przedwspółczulne) w dogłowej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (*rostral ventrolateral medulla* – RVLM) [1]. Powstające w nich potencjały czynnościowe przewodzone są bezpośrednio do neuronów przedwo-

jowych w jądrach pośrednio-bocznych rdzenia kręgowego. Zmniejszenie wydzielania GABA w okolicy RVLM po odbarzeniu baroreceptorów skutkuje odhamowaniem tonicznej aktywności neuronów grupy C₁ i zwiększeniem częstotliwości impulsów docierających do neuronów przedwojowych układu współczulnego [1,2].

Po przekroczeniu krytycznej utraty 25–35% całkowitej objętości krwi i dalszym spadku ciśnienia tętniczego dochodzi do rozwoju drugiej fazy regulacji układu krążenia [1,2]. Jej zapoczątkowanie związane jest z pobudzeniem mechanoreceptorów ścian komór serca i niskociśnieniowego obszaru sercowo-płucnego [1]. Impulsy z tych receptorów przewodzone są drogą bezrdzennych włókien typu C biegnących w nerwach błędnych do NTS [1]. Inicjowana w ten sposób reakcja wazo-wagalna, nazywana odruchem Bezolda i Jarischa, podobna jest do odruchu z baroreceptorów tętnicznych, a więc powoduje nagłe zwiększenie aktywności w eferentnych (przywspółczulnych) włóknach dosercowych nerwów błędnych oraz zahamowanie aktywności we włóknach układu współczulnego, skierowanych do serca i naczyń krwionośnych [1].

W stanie podwyższonego ciśnienia tętniczego dochodzi do pobudzenia baroreceptorów tętnicznych, czego efektem jest odruch z baroreceptorów. Jego następstwa są przeciwne do występujących w pierwszej fazie regulacji układu krążenia w hipowolemii.

Zasadnicze znaczenie w modulowaniu aktywności odruchowych mechanizmów układu krążenia mają neuroprzekaźniki i neuromodulatory wydzielane w obrębie NTS, RVLM oraz jąder grzbietowych nerwów błędnych. Uwalniane są one na zakończeniach szlaków neuronalnych biegnących z wyższych struktur ośrodkowego układu nerwowego (kora mózgu, układ limbiczny, układ siatkowaty), z ośrodkowych chemodetektorów, a także z mechano- i chemoreceptorów układu krążenia oraz nocycceptorów [2].

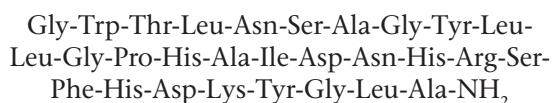
Według koncepcji Bertoliniego, związki uczestniczące w tej regulacji można pod względem

czynnościowym w sposób bardzo uproszczony podzielić na grupy – opioidowe (endorfyny, enkefaliny, dynorfiny) i nieopiodowe (adrenokortykotropina – ACTH, serotonina, tlenek azotu – NO, cholecystokinina – CCK, tyreoliberyna – TRH) [3]. Przynależność do grupy determinuje wpływ pobudzający bądź hamujący na czynność neuronów przedwspółczulnych, choć efekty działania poszczególnych związków zależą również od rodzaju pobudzanych receptorów.

W obrębie struktur mózgowia odpowiadających za regulację funkcji układu krążenia wykryto również obecność peptydowego neuromodulatora galaniny [4,5]. Wykazano, że u zwierząt z indukowanym nadciśnieniem tętniczym dochodzi do obniżenia ekspresji mRNA dla galaniny w NTS i jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN) [4]. Stwierdzono ponadto wyższą aż o 100% ekspresję mRNA dla preprogalaniny w RVLM u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym (SHR) [5]. Mając na uwadze występowanie galaniny w obszarach związanych z regulacją czynności układu krążenia oraz różnice w jej wytwarzaniu w przypadku zmian ciśnienia tętniczego krwi w pracy przedstawiono aktualne poglądy na temat znaczenia galaniny, jako neuromodulatora wpływającego na utrzymanie homeostazy krążeniowej.

GALANINA I JEJ RECEPTORY

Galanina jest czynnym biologicznie neuropeptydem zbudowanym u większości ssaków z 29 aminokwasów (u ludzi z 30 aminokwasów), wyizolowanym po raz pierwszy w 1983 r. z jelita cienkiego [6]. Jej struktura pierwszorzędowa jest następująca:



Peptyd ten powstaje w wyniku potranslacyjnej modyfikacji z 123-aminokwasowego prekursora, zwanego preprogalaniną [7]. Innym związkiem powstającym z preprogalaniny jest 60-aminokwasowy peptyd galaninopodobny (*galanin-like peptide*, GALP) [7].

Jak dotąd, wyodrębniono i sklonowano trzy należące do grupy białek G typy klasycznych receptorów galaninowych – GalR1, GalR2 i GalR3 [7]. Badania porównawcze wykazały bardzo duże podobieństwo molekularne poszczególnych typów receptorów galaninowych

u różnych gatunków, przy jednoczesnej małej homologii między budową poszczególnych typów receptorów w obrębie tego samego gatunku [7].

Receptor GalR1 jest 349-aminokwasowym polipeptydem, którego obecność stwierdzono w ośrodkowym układzie nerwowym (w strukturach wężomózgowia, w jądrach ciała migdałowatego, wzgórza, podwzgórza, mostu i w rdzeniu kręgowym), na komórkach ludzkiej linii *melanoma* (Bowes) oraz komórkach linii *insulinoma* (Rin 14B) [7,8]. Po pobudzeniu receptorów GalR1 dochodzi do otwierania kanałów potasowych, co prowadzi do odkomórkowego wypływu jonów K^+ , hiperpolaryzacji błony komórkowej, hamowania aktywności cykazy adenylanowej ze zmniejszeniem wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenozybonofosforanu (cAMP), a także do aktywacji kinaz białkowych [7,8].

Receptory typu GalR2 wykazują jedynie w 38% homologię strukturalną z receptorami GalR1 [7]. Ich obecność stwierdzono w neuronach zakrętu zębatego hipokampa oraz neuronach jądra nadwzrokowego, łukowatego i suteczkowatego podwzgórza [9].

Po pobudzeniu receptorów GalR2 dochodzi do uruchomienia szeregu mechanizmów przekazu wewnątrzkomórkowego. Należy do nich aktywacja fosfolipazy C, z następczą przemianą difosforanu fosfatydyloinozytolu do trifosfoinozytolu i diacyloglicerolu. Towarzyszy temu uwalnianie jonów wapnia z magazynów siateczki śródplazmatycznej oraz otwieranie zależnych od jonów Ca^{2+} kanałów chlorkowych w błonie komórkowej [9]. Ponadto pobudzenie receptorów typu GalR2 wywołuje hamowanie aktywności cykazy adenylanowej ze zmniejszeniem stężenia cAMP w cytoplazmie, a także zwiększenie aktywności kinaz białkowych oraz spadek aktywności kaspazy 3 i 9 [10]. Powinowactwo do receptorów GalR2 wykazują, oprócz galaniny(1-15), również C-końcowy fragment peptydu – galanina (2-29) oraz [D-Trp²]-galanina [7].

Receptory typu GalR3 występują na neuronach podwzgórza, a także w tkankach obwodowych (np. na kardiomiocytach, splenocytach i komórkach jąder) [7]. Po ich pobudzeniu dochodzi do otwierania kanałów potasowych, odkomórkowego wypływu jonów K^+ i hiperpolaryzacji błony komórkowej [7,11]. W odróżnieniu od receptorów GalR1 i GalR2, receptory typu GalR3 cechują się znacznie niższym

powinowactwem do galaniny(1-29), wykazują natomiast powinowactwo do C-końcowego fragmentu peptydu, tj. do galaniny(2-29) [7]. Istnieje także dodatkowy typ receptorów galaninowych, określane jako GalRL (*galanin-receptor-like*), jednak jego znaczenie biologiczne jest poddawane w wątpliwość ze względu na bardzo niski stopień powinowactwa do galaniny [12].

Wyniki badań przeprowadzonych na hodowlach komórkowych (np. linii Bowes) wskazują, że za powinowactwo do receptorów, a więc i za działanie biologiczne galaniny, odpowiedzialny jest głównie N-końcowy fragment peptydu [13]. Galanina(1-15) wykazuje powinowactwo do wszystkich rodzajów receptorów galaninowych, przy czym w zależności od typu receptorów obniża się ono w kierunku GalR1 > GalR2 > GalR3 [7]. Fragmenty peptydu o krótszym łańcuchu, np. galanina(1-12) czy galanina(1-10), również charakteryzują się powinowactwem do różnych typów receptorów galaninowych, natomiast krótsze łańcuchy bądź fragmenty C-końcowe nie wykazują działania biologicznego lub jest ono niewielkie [7].

ZNACZENIE GALANINY JAKO NEUROMODULATORA W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Galanina występuje w największej ilości w jądrze nadwzrokowym, przykomorowym i grzbietowo-przyśrodkowym podwzgórza, a ponadto w takich strukturach mózgowia, jak: ciało migdałowe, jądro prążka poprzecznego, NTS, jądro miejsca sinawego oraz jądro grzbietowe nerwu błędnego [4,5,14]. Wykazano obecność peptydu podczas rozwoju ontogenetycznego ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w strukturach odpowiedzialnych za wzrost i namnażanie neuronów, tj. w strefie okołokomorowej, w dogłowej wstędze migracyjnej oraz ziarnistej strefie hipokampa [15]. Może to wskazywać na znaczenie galaniny w regulacji podziałów komórek nerwowych, ich migracji i dojrzewania.

Galanina jest obecna w neuronach wytwarzających wiele neuroprzekaźników i neuromodulatorów; występuje np. w około 80% noradrenergicznych neuronów jądra miejsca sinawego, w 60% neuronów serotonergicznego jądra grzbietowego szwu oraz w GABA-ergicznym rdzeniu kręgowym i w histaminergicznym rdzeniu kręgowym zlokalizowanych w jądrze guzowo-suteczki podwzgórza [7]. Występuje także w neuronach jądra przykomorowego podwzgórza wytwarzających neuromo-

dulatory peptydowe – wazopresynę argininową (AVP) i CCK [16].

Galanina reguluje wydzielanie klasycznych neuroprzekaźników oraz neuromodulatorów. Działanie to dotyczy acetylocholino, noradrenaliny, serotoniny, dopaminy i histaminy [7]. Ponadto wpływa na czynność neuronów wytwarzających AVP, CCK, neuropeptyd Y (NPY), substancję P i naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP) [7].

Galanina cechuje się szerokim zakresem aktywności biologicznej; działając jako neuromodulator wpływa na szereg czynności ośrodkowego układu nerwowego (tab. I).

Tabela I. Wpływ galaniny na funkcje ośrodkowego układu nerwowego

Table I. Influence of galanin on the central nervous system functions

Wpływ galaniny na funkcje ośrodkowego układu nerwowego	Piśmiennictwo
Regulacja rytmu dobowego sen-czuwanie	[15]
Stymulacja ośrodka głodu	[16]
Hamowanie ośrodka pragnienia	[17]
Wpływ na wydzielanie AVP w stanie podwyższonego ciśnienia osmotycznego osocza	[18]
Wzrost wydzielania ACTH w stanie stresu	[19]
Wpływ na przewodzenie impulsów z nocycceptorów	[20]
Regulacja ośrodka krążeniowego	[21]
Wpływ hamujący na uczenie się i zapamiętywanie	[22]
Wpływ na zachowanie: hamowanie reakcji stresowej	[23]
Hamowanie popędu płciowego	[24]

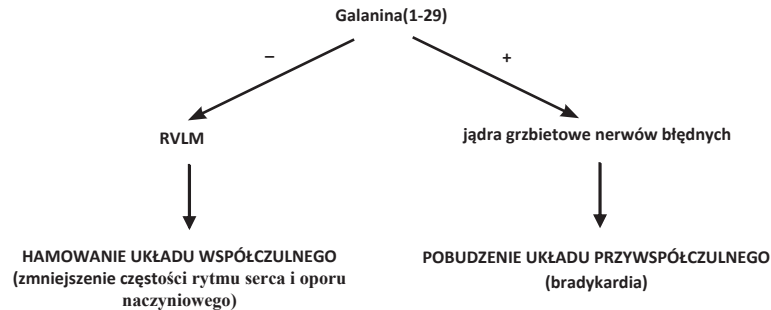
WPŁYW GALANINY NA OŚRODKOWĄ REGULACJĘ UKŁADU KRĄŻENIA

Wpływ galaniny na ośrodkową regulację układu krążenia jest złożony i nie w pełni poznany. Dotychczasowa wiedza pochodzi głównie z badań doświadczalnych. Galanina podawana ośrodkowo wykazuje u szczurów w stanie normotensji krótkotrwały efekt hipotensyjny, z towarzyszącym zwiększeniem [23] bądź zmniejszeniem częstości skurczów serca [27]. Mechanizm tego działania związany jest z pobudzeniem układu przywspółczulnego prowadzącym do bradykardii, a także z hamowaniem układu współczulnego na poziomie RVLM (ryc. 1) [23,27]. Stwierdzona przez Harfstranda i wsp. [23] tachykardia miała najpewniej charakter odruchowy i była następstwem odbarczenia baroreceptorów tętniczych.

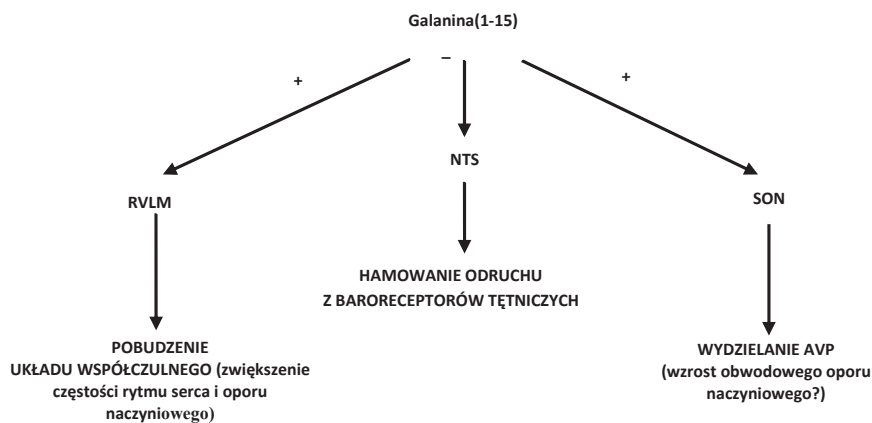
W odróżnieniu od kompletnego peptydu, podawana ośrodkowo galanina(1-15), a więc fragment N-końcowy, wywołuje krótkotrwały

wzrost ciśnienia tętniczego krwi, ze zwiększeniem częstości rytmu serca (ryc. 2) [23]. Co więcej, galanina(1-15) blokuje reakcję hipotensyjną wywoływaną przez galaninę(1-29) [28].

Mechanizm działania galaniny(1-15) wynika prawdopodobnie z pobudzenia układu współczulnego oraz – co za tym idzie – ze zwiększenia obwodowego oporu naczyniowego i częstości



Ryc. 1. Mechanizmy ośrodkowego działania galaniny(1-29); RVLM – przednia brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego.
Fig. 1. Central mechanisms of action of galanin(1-29); RVLM – rostral ventrolateral medulla.



Ryc. 2. Mechanizmy ośrodkowego działania galaniny(1-15); NTS – jądro pasma samotnego, RVLM – przednia brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego, SON – jądro nadwzrokowe.
Fig. 2. Central mechanisms of action of galanin(1-15); NTS – nucleus tractus solitarii, RVLM – rostral ventrolateral medulla, SON – supraoptic nucleus.

Po podaniu galaniny(1-15) do komory bocznej mózgu u szczurów w normotensji zmniejsza się amplituda odruchu z baroreceptorów tętnicznych, indukowanego dożylnym podaniem L-fenylefryny [29]. Efektu tego nie wykazuje ani cały peptyd [galanina(1-29)], ani jej C-końcowy fragment – galanina(10-29) [29]. Na podstawie dotychczasowych badań wyciągnięto więc hipotezę, iż galanina(1-15) i galanina(1-29) mogą wpływać na ośrodkową regulację układu krążenia, działając poprzez różne typy receptorów [28]. N-końcowy fragmentu peptydu, tj. galanina(1-15), jest agonistą receptorów GalR1 i GalR2, przy czym powinowactwo peptydu do receptorów typu GalR1 jest przeważające [7].

rytmu serca (ryc. 2) [30]. Może to świadczyć o odrębnościach w mechanizmach efektorowych aktywowanych przez pobudzenie różnych typów ośrodkowych receptorów galaninowych. Nie można wykluczyć również innych mechanizmów wpływu galaniny na układ krążenia. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że peptyd ten należy do neuromodulatorów wpływających na wydzielanie AVP [20]. Brak jednak informacji na temat ewentualnego udziału AVP, działającej obwodowo, w efektach krążeniowych będących następstwem pobudzenia ośrodkowych receptorów galaninowych. Nie można wykluczyć również możliwego bezpośredniego wpływu AVP

na neurony przedwspółczulne. Ośrodkowo działająca AVP zwiększa bowiem aktywność układu współczulnego [31] przez nasilenie czynności elektrycznej neuronów obszaru RVLM [32], a także wpływa na przewodzenie impulsów z jądra przykomorowego podwzgórza do ośrodków układu współczulnego w rdzeniu kręgowym [33]. Krążąca AVP może również nasilać odpowiedź efektorów w odruchu z baroreceptorów tętnicznych [34]. Ponadto AVP działając poprzez receptory V_{1b} zwiększa wydzielanie ACTH z przysadki mózgowej oraz amin katecholowych rdzenia nadnerczy, a hormony te wpływają na czynność układu krążenia, szczególnie w stanie wstrząsu [1].

Trudno na obecnym etapie badań jednoznacznie wyjaśnić, czy mechanizm działania galaniny jest bezpośredni czy pośredni, ponieważ wpływa ona na wydzielanie wielu klasycznych neuroprzekazników oraz neuromodulatorów, w tym acetylocholino [14], histaminy [35], serotoniny [36], angiotensyny II [37] i NPY [38], a związki te z kolei regulują czynność ośrodka krążeniowego [1]. Opisano szereg współzależności między receptorami galaninowymi i receptorami α_2 -adrenergicznymi, receptorami dla NPY oraz angiotensyny II. Wykazano mianowicie czynnościowy dwukierunkowy antagonizm między receptorami galaninowymi i receptorami dla NPY na poziomie NTS [39]. Z kolei pobudzenie receptorów angiotensynowych blokuje wystąpienie reakcji depresyjnej wywoływanej przez ośrodkowo działającą galaninę [37]. Stymulacja receptorów galaninowych oraz receptorów NPY typu 1 (Y1) wywołuje efekt presyjny i tachykardię, co wynika ze zmniejszenia (aż o około 40%) gęstości receptorów Y1 w obrębie neuronów NTS [38]. Stwierdzono również działanie potęgujące galaniny(1-15) na dostępność/powinowactwo receptorów Y2 [40].

Najnowsze badania wskazują na istotne znaczenie galaniny w stanie stresu. Wykazano, że może ona mieć szczególnie duże znaczenie w dostosowywaniu reakcji organizmu na działający stresor [41]. Działanie to może wynikać z aktywacji przy udziale galaniny mechanizmów kompensacyjnych, mających na celu ograniczenie skutków działającego stresora [42,43]. Co więcej, podejmowane są pierwsze próby doświadczalnego zastosowania galaniny w celu zapobiegania i likwidacji skutków stresu [44]. Przytoczone dane wskazują, że galanina może odgrywać również istotną rolę

w pobudzaniu mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia w stanie zaburzenia homeostazy krążeniowej.

Przedstawione dane wskazują, że ośrodkowe działanie galaniny zależy od wielu czynników, w tym od rodzaju pobudzanych receptorów oraz współzależności z innymi układami neuronalnymi i warunków, w jakich działa peptyd (normotensja, krytyczna hipotensja).

WPŁYW GALANINY NA OBWODOWĄ REGULACJĘ UKŁADU KRĄŻENIA

Poza przewodem pokarmowym i ośrodkowym układem nerwowym, obecność galaniny stwierdzono również w obwodowym układzie nerwowym, w układzie wewnątrzwydzielniczym oraz moczowo-płciowym [7]. W obrębie układu pokarmowego galanina, działając jako neuromodulator pochodzący z neuronów części enterycznej układu wegetatywnego, hamuje wydzielanie soku żołądkowego oraz wpływa bezpośrednio i pośrednio na motorykę jelit [45]. Ponadto reguluje czynność zewnętrznej i wewnątrzwydzielniczą trzustki [46,47]. W skórze wydzielana jest jako neuromodulator z zakończeń włókien unerwiających eksteroreceptory, np. ciała Merkla, Meissnera oraz gruczoły potowe [48].

Wykazano, iż neuromodulator ten wpływa na przewodzenie impulsów w dośrodkowych włóknach czuciowych biegnących z nocycceptorów [49], uczestniczy w procesach regeneracji nerwów obwodowych [50], a także wydzielany jest w obrębie włókien eferentnych unerwiających serce [51], przewód pokarmowy [52] oraz układ kostno-stawowy [53].

W odróżnieniu od efektów ośrodkowego działania galaniny, znacznie mniej publikacji poświęcone jest jej działaniu obwodowemu. Zasadnicze znaczenie galaniny w obwodowej regulacji układu krążenia dotyczy wpływu na naczynia oporowe i mikrokrążenie. W najwcześniejszych badaniach wykazano, że galanina wykazuje efekt wazodilatacyjny w obrębie krążenia krezkowego [54], w późniejszych pracach dowiedziono natomiast jej działania naczyniokurczącego [55]. Wykazano, że peptyd ten wydzielany jest z włókien unerwiających naczynia krwionośne skóry, gdzie wpływa na przepływ krwi w mikrokrążeniu [55]. Stwierdzono ponadto, że galanina zmniejsza przepływ krwi przez mikrokrążenie w trzustce [56]. Obwodowe efekty działania galaniny

w układzie krążenia zależne są więc od lokalizacji badanych naczyń.

Podsumowując należy stwierdzić, że galanina wpływa na ośrodkową i obwodową regulację układu krążenia. Wyniki najnowszych badań wskazują, że peptyd ten – działając ośrodkowo – może odgrywać istotne znaczenie w aktywacji mechanizmów kompensacyjnych w stanie

stresu, w tym również w czasie zaburzenia homeostazy krążeniowej.

Fragmenty pracy pochodzą z rozprawy doktorskiej R. Rybczyk pt.: Wpływ galaniny(1-15) na ośrodkową regulację układu krążenia we wstrząsie krwotocznym u szczurów SUM (2008)

PIŚMIENNICTWO

- Evans R.G., Ventura S., Dampney R.A., Ludbrook J. Neural mechanisms in cardiovascular responses to acute central hypovolaemia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28: 479–487.
- Jochem J. Ośrodkowa regulacja krążenia we wstrząsie krwotocznym u szczura – rola układu histaminergicznego. Rozprawa habilitacyjna. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2004, Supl. 81.
- Bertolini A. The opioid/anti-opioid balance in shock: a new target for therapy in resuscitation. *Resuscitation* 1995; 30: 29–42.
- Coelho E.F., Ferrari M.F., Maximino J.R., Chadi G., Fior-Chadi D.R. Decreases in the expression of CGRP and galanin mRNA in central and peripheral neurons related to the control of blood pressure following experimental hypertension in rats. *Brain Res. Bull.* 2004; 64: 59–66.
- Sweerts B.W., Jarrott B., Lawrence A.J. Expression of preprogalanin mRNA following acute and chronic restraint stress in brains of normotensive and hypertensive rats. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1999; 69: 113–123.
- Tatemoto K., Rokac A., Jornvall H., McDonald T., Mutt V. Galanin – a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett.* 1983; 164: 124–128.
- Lang R., Gundlach A.L., Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol. Therapeut.* 2007; 115: 177–207.
- Kanazawa T., Iwashita T., Kommareddi P. i wsp. Galanin end galanin receptor type 1 suppress proliferation in squamous carcinoma cells: Activation of the extracellular signal regulated kinase pathway and induction of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Oncogene* 2007; 26: 5762–5771.
- Burazin T.C., Larm J.A., Ryan M.C., Gundlach A.L. Galanin-R1 and -R2 receptor mRNA expression during the development of rat brain suggests differential subtype involvement in synaptic transmission and plasticity. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 2901–2917.
- Elliott-Hunt C.R., Pope R.J., Vanderplank P., Wynick D. Activation of the galanin receptor 2 (GALR2) protects the hippocampus from neuronal damage. *J. Neurochem.* 2007; 100: 780–789.
- Kolakowski L.F. Jr., O'Neill G.P., Howard A.D. i wsp. Molecular characterization and expression of cloned human galanin receptors GALR2 and GALR3. *J. Neurochem.* 1998; 71: 2239–2251.
- 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.
- Smith K.E., Forray C., Walker M.W. i wsp. Cloned human et rat galanin GALR3 receptors. Pharmacology and activation of G-protein inwardly rectifying K⁺ channels. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 23321–23326.
- Jacobowitz D.M., Kresse A., Skofitsch G. Galanin in the brain: chemoarchitectonics and brain cartography – a historical review. *Peptides* 2004; 25: 433–464.
- Shen P.J., Larm J.A., Gundlach A.L. Expression and plasticity of galanin systems in cortical neurons, oligodendrocyte progenitors and proliferative zones in normal brain and after spreading depression. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 18: 1362–1376.
- Meister B., Cortes R., Villar M.J., Schalling M., Hokfelt T. Peptides and transmitter enzymes in hypothalamic magnocellular neurons after administration of hyperosmotic stimuli: comparison between messenger RNA and peptide/protein levels. *Cell Tissue Res.* 1990; 260: 279–297.
- Saper C.B. Staying awake for dinner: hypothalamic integration of sleep, feeding, and circadian rhythms. *Prog. Brain Res.* 2006; 153: 243–252.
- Zorrilla E.P., Brennan M., Sabino V., Lu X., Bartfai T. Galanin type 1 receptor knockout mice show altered responses to high-fat diet and glucose challenge. *Physiol. Behav.* 2007; 91: 479–485.
- Brewer A., Langel U., Robinson J.K. Intracerebroventricular administration of galanin decreases free water intake and operant water reinforce efficacy in water-restricted rats. *Neuropeptides* 2005; 39: 117–124.
- Landry M., Roche D., Vila-Porcile E., Calas A. Effects of centrally administered galanin(1-16) on galanin expression in the rat hypothalamus. *Peptides* 2000; 21: 1725–1733.
- Tortorella C., Neri G., Nussdorfer G.G. Galanin in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Int. J. Mol. Med.* 2007; 19: 639–647.
- Flatters S.J., Fox A.J., Dickenson A.H. In vivo and in vitro effects of peripheral galanin on nociceptive transmission in naive and neuropathic states. *Neuroscience* 2003; 116: 1005–1012.
- Harfstrand A., Fuxe K., Melander T., Hokfelt T., Agnati L.F. Evidence for a cardiovascular role of central galanin neurons: focus on interactions with alpha₂-adrenergic and neuropeptide Y mechanisms. *J. Cardiovascul. Pharmacol.* 1987; 10: 199–204.
- Robinson J.K. Galanin and cognition. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 2004; 3: 222–242.
- Holmes F.E., Mahoney S.A., Wynick D. Use of genetically engineered transgenic mice to investigate the role of galanin in the peripheral nervous after injury. *Neuropeptides* 2005; 39: 191–199.
- Hill R.A., Simpson E.R., Boon W.C. Evidence for the existence of an estrogen-responsive sexually dimorphic group of cells in the medial preoptic area of the 129vEv mouse strain. *Int. J. Impot. Res.* 2008; 20: 96–105.
- Abbott S.B., Pilowsky P.M. Galanin microinjection into rostral ventrolateral medulla of the rat is hypotensive and attenuates sympathetic chemoreflex. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 296: R1019–1026.
- Narvaez J.A., Diaz Z., Aguirre J.A. i wsp. Intracisternally injected galanin-(1-15) modulates the cardiovascular responses of galanin-(1-29) and the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 257: 257–265.
- Diaz Z., Narvaez J.A., Hedlund P.B., Aguirre J.A., Baron S.G., Fuxe K. Centrally infused galanin-(1-15) but not galanin-(1-29) reduces the baroreceptor reflex sensitivity in the rat. *Brain Res.* 1996; 741: 32–37.
- Diaz-Cabiale Z., Cordon M.P., Covenas R. i wsp. Propranolol blocks the tachycardia induced by galanin(1-15) but not galanin(1-29). *Regul. Pept.* 2002; 107: 29–36.
- Unger T., Rohmeiss P., Demmert G., Luft F.C., Ganten D., Lang R.E. Differential actions of neuronal and hormonal vasopressin on blood pressure and baroreceptor reflex sensitivity in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8(Suppl 7): S81–S86.
- Sun M.K., Guyenet P.G. Effects of vasopressin and other neuropeptides on rostral medullary sympathoexcitatory neurons in vitro. *Brain Res.* 1989; 492: 261–270.
- Malpas S.C., Coote J.H. Role of vasopressin in sympathetic response to paraventricular nucleus stimulation in anesthetized rats. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: R228–R236.

34. Smith P.M., Lowes V.L., Ferguson A.V. Circulating vasopressin influences area postrema neurons. *Neuroscience* 1994; 59: 185–194.
35. Arrang J.M., Gulat-Marnay C., Defontaine N., Schwartz J.C. Regulation of histamine release in rat hypothalamus and hippocampus by presynaptic galanin receptors. *Peptides* 1991; 12: 1113–1117.
36. Larm J.A., Shen P.J., Gundlach A.L. Differential galanin receptor-1 and galanin expression by 5-HT neurons in dorsal raphe nucleus of rat and mouse: evidence for species-dependent modulation of serotonin transmission. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17: 481–493.
37. Diaz-Cabiale Z., Parrado C., Vela C. i wsp. Intracisternal galanin/angiotensin II interactions in central cardiovascular control. *Regul. Pept.* 2005; 127: 133–140.
38. Diaz-Cabiale Z., Parrado C., Rivera A. i wsp. Galanin-neuropeptide Y (NPY) interactions in central cardiovascular control: involvement of the NPY Y1 receptor subtype. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 499–508.
39. Díaz-Cabiale Z., Narváez J.A., Yanaihara N., González-Barón S., Fuxe K. Galanin/alpha2-receptor interactions in central cardiovascular control. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1377–1385.
40. Díaz-Cabiale Z., Parrado C., Narváez M. The Galanin N-terminal fragment (1-15) interacts with neuropeptide Y in central cardiovascular control: Involvement of the NPY Y2 receptor subtype. *Regul. Pept.* 2010; 163: 130–136.
41. Klenerova V., Flegel M., Skopek P., Sida P., Hynie S. Galanin modulating effect on restraint stress-induced short- and long-term behavioral changes in Wistar rats. *Neurosci. Lett.*, w druku.
42. Picciotto M.R., Brabant C., Einstein E.B., Kamens H.M., Neugebauer N.M. Effects of galanin on monoaminergic systems and HPA axis: Potential mechanisms underlying the effects of galanin on addiction- and stress-related behaviors. *Brain Res.* 2010; 16: 1314: 206–218.
43. Mitsukawa K, Lu X, Bartfai T. Bidirectional regulation of stress responses by galanin in mice: involvement of galanin receptor subtype 1. *Neuroscience* 2009; 160: 837–846.
44. Kozlovsky N., Matar M.A., Kaplan Z., Zohar J., Cohen H. The role of the galaninergic system in modulating stress-related responses in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 2009; 65: 383–391.
45. Kisfalvi I. Jr., Burghardt B., Balint A., Zelles T., Vizi E.S., Varga G. Antisecretory effects of galanin and its putative antagonists M15, M35 and C7 in the rat stomach. *J. Physiol. (Paris)* 2000; 94: 37–42.
46. Kashimura J, Shimosegawa T, Kikuchi Y. i wsp. Effects of galanin on amylase secretion from dispersed rat pancreatic acini. *Pancreas* 1994; 9: 258–262.
47. Lindskog S., Gregersen S., Hermansen K., Ahren B. Effect of galanin on proinsulin mRNA and insulin biosynthesis in normal islets. *Regul. Pept.* 1995; 58: 135–139.
48. Kofler B., Berger A., Santic R. i wsp. Expression of neuropeptide galanin and galanin receptors in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122: 1050–1053.
49. Liu H.X., Hokfelt T. The participation of galanin in pain processing at the spinal level. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23: 468–474.
50. Mahoney S.A., Hosking R., Farrant S. i wsp. The second galanin receptor GALR2 plays a key role in neurite outgrowth from adult sensory neurons. *J. Neurosci.* 2003; 23: 416–421.
51. Potter E.K., Smith-With M.A. Galanin modulates cholinergic neurotransmission in the heart. *Neuropeptides* 2005; 39: 345–348.
52. Sarnelli G, Vanden Berghe P., Raeymaekers P., Janssens J., Tack J. Inhibitory effects of galanin on evoked $[Ca^{2+}]_i$ responses in cultured myenteric neurons. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286: G1009–G1014.
53. McDonald A.C., Schuijers J.A., Shen P.J., Gundlach A.L., Grills B.L. Expression of galanin and galanin receptor-1 in normal bone and during fracture repair in the rat. *Bone* 2003; 33: 788–797.
54. Nakayama K., Watanabe N., Yamazawa T., Takeshita N., Tanaka Y., Yanaihara N. Effects of porcine galanin on the mesenteric microcirculation and arteriolar smooth muscle in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 193: 75–80.
55. Dagar S., Onyüksel H., Akhter S., Krishnadas A., Rubinstein I. Human galanin expresses amphipathic properties that modulate its vasoreactivity in vivo. *Peptides* 2003; 24: 1373–1380.
56. Brooke-Smith M.E., Carati C.J., Bhandari M., Toouli J., Saccone G.T. Galanin in the regulation of pancreatic vascular perfusion. *Pancreas* 2008; 36: 267–273.