

Ekspresja systemu GALP, alarin i ich receptorów w układzie podwzgórzowo – przysadkowo - nadnerczowym oraz jego rola w regulacji wzrostu, ról nicowania i czynności komórek kory nadnerczy szczura.

## Streszczenie popularnonaukowe

Utrzymanie równowagi energetycznej organizmu to skomplikowany proces. Dostępne dane literaturowe wskazują na istnienie dwóch podstawowych systemów regulacji gospodarki energetycznej organizmu, w których kluczową rolę odgrywają biologicznie czynne peptydy związane z pobieraniem pokarmu. Jeden z mechanizmów działa szybko, lecz krótko, angażując m.in. takie hormony, jak ghrelina, oreksyna, cholecystokinina. Drugi, długo działający system związany jest z działaniem hormonów leptyny i insuliny. W kontroli równowagi energetycznej organizmu istotną rolę odgrywa podwzgórze, do którego dociera wiążący sygnał głodu/sytości. W odpowiedzi na sygnał głodu z podwzgórza uwalniane są specyficzne neuropeptydy oreksygenne, takie jak neuropeptyd Y (NPY), oreksyna, galanina czy peptyd AGRP, z jednoczesnym zahamowaniem syntezy peptydów anoreksygennych, np. melanokortyny (MSH), peptydu CART czy hormonu uwalniającego kortykotropin (CRH). Niektóre z neuropeptydów wpływają na regulację pobierania pokarmu oraz wydatku energetycznego pośrednio poprzez oddziaływanie na narządy dokrewne. Znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu odgrywają hormony nadnerczowe, kortykosteroidy, oraz oś podwzgórze – przysadka – nadnercza (HPA). Wiadomo, że kortykosteroidy stymulują uwalnianie NPY z podwzgórza, a obniżają wydzielanie CRH i MSH. Ponadto, wpływają na sposób odkładania tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wzrost masy ciała.

Wiadomo, że zarówno peptydy oreksygenne, jak i anoreksygenne wpływają na wzrost, strukturę oraz funkcje nadnerczy. Czynniki z nich działają na poziomie podwzgórza, modyfikując uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), który kontroluje funkcje kory nadnerczy, inne działają bezpośrednio na nadnercza, modyfikując funkcje kory przez rdzeń nadnerczy. Badane białka, peptyd podobny do galaniny (galanin-like peptide, GALP) oraz alarin należą do grupy nowo poznanych bioaktywnych peptydów zaangażowanych w kontrolę pobierania pokarmu. Kodowane są przez ten sam gen. GALP to peptyd zbudowany z 60. aminokwasów, który ulega ekspresji w jądrach łukowatych podwzgórza oraz przysadce mózgowej, miejscach związanych z regulacją pobierania pokarmu. Alarin natomiast, powstaje w wyniku alternatywnego składowania mRNA GALP i składa się z 25. aminokwasów. Oba peptydy posiadają wspólną sekwencję pięciu pierwszych aminokwasów, która najprawdopodobniej odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu aktywności biologicznej obu białek. W świetle danych wiadczy o oreksygenności, tj. wzmagającym pobieranie pokarmu, działaniu GALP i peptydu alarin. Ponadto, dowiedziono, że zarówno alarin, jak i GALP wpływają na wydzielanie hormonów, m.in. hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (GnRH), hormonu luteinizującego (LH) czy ACTH.

Oba białka, GALP i alarin, zaliczane są do rodziny peptydów galaniny. Znaną jest rola galaniny w regulacji osi HPA. Odnotowano ekspresję galaniny i jej receptorów w komórkach nadnerczy. Galanina przyczynia się do regulacji osi podwzgórze – przysadka - nadnercza w odpowiedzi na stres. Wiadomo również, że stymuluje wydzielanie kortykosteronu u szczura. Jednak pytanie czy GALP oraz alarin tak samo modyfikują wzrost, ról nicowanie i czynność kory nadnerczy pozostaje nadal otwarte. W świetle dostępnych informacji można spodziewać się, że zarówno GALP, jak i alarin mogą wpływać na funkcje komórek nadnerczowych. Proponowane badania dotyczą udziału peptydów GALP i alarin w regulacji wzrostu, ról nicowania i czynności kory nadnerczy szczura. Rozwiązanie postawionych zadań planuje się poprzez określenie ekspresji badanych białek we wszystkich komponentach nadnerczy (kora i rdzeń) oraz zastosowanie różnych modeli badawczych zarówno w warunkach *in vivo* (ostre podskórne podanie peptydów, podanie peptydów w mini pompach osmotycznych – działanie długotrwałe), jak i *in vitro* (wpływ na proliferację komórek kory nadnerczy w pierwotnych hodowlach). Pozwoli one na określenie w jakich strefach nadnerczy zachodzi ekspresja badanych białek (GALP i peptydu alarin), czy mogą one wywierać swoje efekty na drodze parakrynowej/autokrynowej, oraz czy w regulacji homeostazy energetycznej organizmu przez oba peptydy zaangażowana jest także kora nadnerczy.