

KISSPEPTYNA – NOWY PEPTYD W PROCESACH ROZRODU

KISSPEPTIN – A NOVEL PEPTIDE IN REPRODUCTION

Jolanta POLKOWSKA

Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego PAN

Streszczenie: Odkąd kisspeptyna weszła na scenę endokrynologii rozrodu w 2003 r., jej rola jako kluczowego regulatora różnorodnych aspektów rozrodu, a przede wszystkim stymulacji sekrecji gonadoliberyny/hormonu luteinizującego (GnRH/LH) u samicy była stopniowo odkrywana i dokumentowana. Rodzina peptydów zwanych kisspeptynami to produkty genu *KiSS-1* mające powinowactwo do receptora GPR54. Rola systemu KiSS-1/GPR54 działającego głównie w podwzgórzcu została zbadana u wielu gatunków ssaków, w tym u człowieka, zarówno u samca, jak i samicy. W niniejszej pracy o charakterze przeglądowym omówiono kluczową rolę tego systemu w rozrodzie samicy, a szczególnie działanie kisspeptyny na oś podwzgórze-przysadka-gonady (HPG). Uważa się że najważniejsza funkcja kisspeptyny dotyczy zapoczątkowania dojrzałości płciowej (z ang. *puberty*), co wiąże się z jej modulacją przez czynniki metaboliczne i środowiskowe w tym okresie. Omówiono także wpływ kisspeptyny na dynamiczne zmiany w osi HPG u dojrzałej samicy w czasie cyklu płciowego i powiązania z pętlą zwrotną estrogenu. Na koniec przedstawiono badania o charakterze morfologiczno-fizjologicznym dotyczące lokalizacji i działania sieci neuronów kisspeptyny w podwzgórzcu ssaków i ich kontaktu z neuronami GnRH.

Słowa kluczowe: KiSS-1, kisspeptyna, GPR54, cykl płciowy, dojrzałość płciowa, neurony GnRH.

Summary: Since kisspeptin appeared on the stage of endocrinology of reproduction in 2003, its role as a key trigger of the complex aspects of reproduction and especially of the stimulation of gonadotrophin releasing hormone/luteinising hormone in females, was progressively explored and documented. The family of peptides called kisspeptins are products of *KiSS-1* gene and are able to bind and activate GRR54 receptor. The role of KiSS-1/GPR54 ligand-receptor system working generally in the hypothalamus, was described in many species of both sexes including humans. In presented review, the key role of this system in the activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal (HPG) axis in females from puberty to ovulation was characterized. It is believed, that KiSS-1 system plays an essential role in the timing of puberty onset, what is additionally related to the modulatory action of metabolic and environmental factors. The effect of kisspeptin on dynamic changes in the HPG axis in mature females during the oestrous cycle and its participation in the negative and positive feedback effects of sex hormones on gonadotrophin secretion was also discussed. Finally, investigations concerning the localization and morpho-physiological activity of kisspeptin neurons in the the hypothalamus of mammals and their contacts with GnRH neurons were presented.

Key words: KiSS-1, kisspeptin, GPR54, puberty, oestrous cycle, GnRH-neurons.

HISTORIA ODKRYCIA KISSPEPTYNY

KiSS-1/GPR54 jest to system ligand-receptor, którego składniki były scharakteryzowane w latach 1996–2001. Jako pierwszy, zidentyfikowano gen *KiSS-1*, który w 1996 r. skatalogowano jako gen hamujący metastazę. Gen ten wykazywał ekspresję w komórkach czerniaka złośliwego [15]. W 1999 r. sklonowano receptor GPR54 u szczura jako receptor sierocy. Ma on częściowe podobieństwo (ok. 40%) z regionem transmembranowym receptora galaniny [16]. Ostatecznie, produkty peptydowe genu *KiSS-1* zostały w pełni scharakteryzowane w 2002 r. Okazało się, że powstają one w wyniku różnych proteolitycznych procesów zachodzących we wspólnym prekursorze (132–145 aminokwasów) i ogólnie zostały nazwane kisspeptynami (Kp) [14]. Wśród tej rodziny kisspeptyn, główny produkt to 54-aminokwasowy peptyd, zwany także metastyną, wykazujący ekspresję głównie w łożysku i mający zdolność do hamowania metastazy w nowotworze [19]. Zidentyfikowano także inne kisspeptyny, takie jak: Kp-14, Kp-13, i Kp-10 [14]. Wszystkie kisspeptyny dzielą region końcowy C molekuly metastyny z głównym motywem Arg-Phe-NH₂ i są zdolne do aktywacji proteinowego receptora (związanego z białkiem G) GPR54, skatalogowanego jako receptor dla peptydu produktu KiSS-1 [14]. Sekwencja cDNA dla KiSS-1 została już sklonowana dla wielu gatunków ssaków, w tym dla człowieka, dwóch gatunków małp, byka, szczura, myszy i owcy. Porównanie sekwencji aminokwasów wykazuje wysoki stopień homologii między gatunkami naczelnymi (85%), podczas gdy identyczność sekwencji pomiędzy człowiekiem, bydem i gryzoniami wynosi tylko 45–50%. Doniesiono także o sklonowaniu sekwencji cDNA dla GPR54 dla różnych gatunków nie tylko ssaków, ale i niższych kręgowców. Interesujące jest, że procent homologii pomiędzy naczelnymi a gryzoniami jest w tym przypadku dużo większy (80%) niż w przypadku peptydu kisspeptyny. Te wyniki sugerują, że w przebiegu ewolucji, stopień konserwacji jest wyższy dla receptora niż dla ligandu [wg 20].

Gen *KiSS-1* był dobrze znany, ale nie w środowisku endokrynologów. Był on odkryty przez lekarzy z Pensylwanii, którzy badali jego rolę w zdolności komórek rakowych do przemieszczania się i metastazy. Tak więc romantyczna nazwa jest przypadkowa. Badacze ci nadali temu genowi nazwę od słynnych czekoladowych pastylek Hersheya [wg 28].

ROLA KISSPEPTYNY W DOJRZEWANIU PŁCIOWYM

Dojrzewanie płciowe (z ang. puberty) to termin związany z osiągnięciem po raz pierwszy dojrzałości gamet i wystąpienia pierwszej owulacji. W tym okresie następuje pełna aktywacja osi podwzgórze-przysadka-gonady (HPG), a łańcuch procesów rozpoczyna się w mózgu od wzrostu syntezy i uwalniania gonadoliberyny – GnRH (ang. *gonadotrophin releasing hormone*). Przyspieszenie tej kaskady hormonalnej jest spowodowane oddziaływaniem licznych sygnałów z układem

neuroendokrynnym kontrolującym sekrecję GnRH. Badania z początku naszego wieku wykazały, że właśnie kisspeptyna dostarcza sygnału rozpoczynającego łańcuch fizjologicznych reakcji przygotowujących ciało do uzyskania zdolności do rozrodu. Bez tego sygnału zarówno organizm człowieka, jak i myszy czy innego ssaka zatrzymuje się na pewnym etapie rozwoju i nigdy nie osiąga tych zdolności (wg 20]. Ciało budzące się do dojrzałości płciowej jest ciągle zagadką dla biologów i endokrynologów. Stawiają oni wciąż to samo pytanie: „Skąd ciało wie, kiedy dokładnie uwolnić kaskadę hormonów, które zmieniają twarz, głos, wzrost, strukturę kości i organy płciowe w takie, jakie ma dorosły organizm?” Wyłania się odpowiedź, która wywodzi się z romansów dla nastolatków „dojrzałość rozpoczyna się od specyficznego pocałunku (wg 28]”. „Odkrycie roli kisspeptyny i jej receptora, GPR54 w rozpoczęciu puberty jest zasadniczym krokiem naprzód w fizjologii rozrodu” – powiedział Manuel Tena Sempere z Uniwersytetu w Kordobie.

Jako pierwszy „gracz” w puberty pojawił się receptor kisspeptyny – GPR54. Był to przypadek 20-letniego mężczyzny z Paryża, który miał nierozwinięte jądra, brak owłosienia łonowego i kości 15-latka. Taki niedorozwój płciowy nazywany jest idiopatycznym, hypogonadotropicznym hypogonadyzmem (IHH). Dr de Roux, lekarz pacjenta odkrył wkrótce, że w rodzinie chorego trzech spośród czterech braci wykazywało podobne objawy niedorozwoju płciowego, a jedna z dwóch siostr miała tylko jeden okres w życiu w wieku 16 lat. Ponadto wszyscy mieli nienormalnie niski poziom hormonów gonadotropowych. Okazało się, że rodzice tych dzieci byli kuzynami w pierwszym stopniu pokrewieństwa i mieli zmutowany gen *GPR54*. Chore rodzeństwo miało dwie zmutowane kopie tego genu [7]. Inni badacze wykryli, że *GPR54* uczestniczy jako receptor dla kisspeptyny, tak więc dr Roux zasugerował, że molekularny związek między tymi dwiema proteinami mógłby odgrywać rolę w pierwszym kroku inicjującym puberty [7]. W miesiąc po tej publikacji potwierdzono tę hipotezę. Trójka lekarzy z Medical School w Bostonie doniosła, że u 6 członków dużej arabskiej rodziny zdiagnozowano IHH i mutację na parze genów *GPR54* [22]. W tym samym czasie, angielscy naukowcy z Cambridge wykazali, że mysz z brakiem genu *GPR54* również nie osiąga objawów dojrzałości płciowej typowej dla gryzoni [10].

Badacze pracujący nad mechanizmami osiągnięcia dojrzałości płciowej są zgodni, że peptyd zwany kisspeptyną i jej receptor mają znaczenie kluczowe dla rozpoczęcia tego procesu i że te dwa białka mogą pomóc w rozwiązaniu zagadki rozpoczęcia puberty.

ZWIĄZKI KISSPEPTYNY Z CZYNNIKAMI METABOLICZNYMI

Jak już wspomniano powyżej, przyspieszenie kaskady hormonalnej na początku puberty jest spowodowane oddziaływaniem różnorodnych sygnałów z układem neuroendokrynnym kontrolującym sekrecję GnRH. Do sygnałów tych należą również czynniki zewnętrzne, takie jak np. dostępność pokarmu, którego niedostatek może obniżyć poziom rezerw energetycznych organizmu i opóźnić dojrzewanie płciowe.

Okazało się, że podwzgórzowy system KiSS-1 może działać na oś gonadotropową poprzez połączenie z sygnałami metabolicznymi i środowiskowymi. Powstało przypuszczenie, że brakującym ogniwem w mechanizmie działania kisspeptyny na oś HPG może być leptyna, szczególnie w warunkach niedożywienia, które opóźnia rozpoczęcie dojrzewania płciowego u samicy. Kilka lat temu wielu naukowców wierzyło, że leptyna jest kluczem do rozpoczęcia puberty. Dostarczała ona wiadomość do ciała, że jeżeli nie ma dostatecznej ilości zmagazynowanej energii, to rozród nie może się rozpocząć. Zarówno ludzie, jak i myszy z mutacją w genie kodującym leptynę lub jej receptor są nieplodni, ponieważ nie mogą dojrzeć seksualnie. Jednak późniejsze badania zaprzeczyły bezpośrednim związkom pomiędzy leptyną a neuronami GnRH. Jak do tej pory istnieje szereg bezpośrednich i pośrednich dowodów na temat związku leptyny z kisspeptyną. Głodzenie hamuje aktywność osi rozrodczej, co jest związane ze zmniejszeniem ekspresji mRNA KiSS-1, a podanie kisspeptyny niedożywnym i niedojrzałym płciowo szczurom przywracało normalną sekrecję gonadotropin zahamowaną głodzeniem i przyspieszało ich opóźnioną pubertę [3]. Kisspeptyna przywracała także normalną sekrecję gonadotropin obniżoną przez podanie przeciwciał przeciwko leptynie [18]. Te badania sugerują, że neurony kisspeptyny mogłyby być celem dla działania leptyny. Takich dowodów dostarczył Smith i wsp. [24]. Autorzy ci wykazali, że około 40% komórek wykazujących ekspresję dla mRNA KiSS-1 w jądrze łukowatym podwzgórza (ang. *ARC*) ma receptor leptyny. Wykazali oni również, że u myszy *ob/ob* ekspresja mRNA KiSS-1 jest znacznie zredukowana oraz że poziom mRNA KiSS-1 u tych myszy potraktowanych leptyną wzrastał. Autorzy ci konkludują, że neurony kisspeptyny mogą stanowić molekularną bazę łączącą status energetyczny organizmu z osią HPG. Jest jednak jasne, że leptyna nie jest jedynym hormonem działającym na neurony kisspeptyny. Goodman i wsp. [11] wykazali, że neurony kisspeptyny w jądrze ARC mogą również produkować dynorfinę, peptyd włączony w metaboliczne regulacje. Te badania dopiero się rozpoczynają.

KISSPEPTYNA W PROCESIE OWULACJI

Egzogenna kisspeptyna podawana zarówno centralnie, jak i obwodowo ma silny stymulacyjny wpływ na sekrecję obydwu gonadotropin u wielu gatunków ssaków [wg 8]. Jednakże efekt ten występuje tylko w przypadku obecności funkcjonalnego genu *GPR54* [17]. W badaniach nad rolą kisspeptyny w wywołaniu przed-owulacyjnego wyrzutu GnRH/LH wykazano, że może być ona włączona zarówno w dodatnią, jak i negatywną sterydową pętlę zwrotną [25].

W negatywną pętlę zwrotną włączone są neurony Kp z jądra ARC. Wykazano, że redukcja sterydowych hormonów płciowych przez wykonanie ovariectomii u myszy powoduje nie tylko wzrost poziomu LH w krwi obwodowej, ale również podniesienie poziomu mRNA dla kisspeptyny i *GPR54* w podwzgórzu [18]. Podanie estradiolu przywracało ekspresję mRNA KiSS-1 do poziomu kontrolnego. W tym

zahamowaniu aktywności kisspeptyny przez estrogeny wydaje się uczestniczyć receptor estrogenowy α (RE α) [25].

W innym doświadczeniu na myszach okazało się, że owariektomia może wywołać różne zmiany w ekspresji tego peptydu i jego receptora w zależności od badanej okolicy podwzgórza. W części donosowo-brzuszej jądra okołokomorowego (ang. *AVPV*) powoduje dramatyczny spadek mRNA kisspeptyny, a podanie estradiolu przywraca tę ekspresję do takiego poziomu jak u nietkniętych zwierząt [25]. To podwzgórzowe jądro jest zróżnicowane płciowo, u samicy zawiera więcej neuronów niż u samca [wg 8]. Uważa się także, że u gryzoni jest ono włączone w pozytywny mechanizm zwrotny estrogenu w czasie wyrzutu przedowulacyjnego LH [6]. Uwalnianie LH jest aktywowane maksymalnie po domózgowej iniekcji kisspeptyny-10 w okresie przejścia z fazy proestrus do estrus cyklu płciowego [20], a blokada sygnału kisspeptyny całkowicie hamuje owulację [13]. Zaproponowano hipotezę, że kisspeptyna odgrywa rolę w generowaniu czasowym przedowulacyjnego wyrzutu LH u gryzoni. Wymaga to uprzedniego impulsu kisspeptyny na neurony GnRH wieczorem w fazie proestrus i zostało to potwierdzone przez Smitha i wsp. [26]. Ten mechanizm powodujący zmiany w odpowiedzi gonadotropin na kisspeptynę jest zależny od wahań poziomu hormonów sterydowych w czasie cyklu płciowego. Największą odpowiedź LH na kisspeptynę uzyskano u owariecto-mizowanych szczurzy po podaniu estradiolu w kombinacji z progesteronem [20]. Sugeruje to, że maksymalna odpowiedź LH na kisspeptynę w fazie przedowulacyjnej cyklu może być indukowana przez przedowulacyjny wzrost poziomu estradiolu w obecności aktywnego receptora progesteronu [wg 20]. Obserwacje sugerują, że kisspeptyna odgrywa ważną rolę w przekazywaniu pozytywnego sygnału zwrotnego na sekrecję gonadotropin, selektywnie w fazie przedowulacyjnej [25]. Przeciwny efekt hormonów sterydowych na ekspresję mRNA *KISS-1* w jądrach ARC i AVPV jest trudny do wytłumaczenia. Może to być związane z różną funkcją tych dwóch populacji neuronów. Rozwiązanie tego problemu wymaga dalszych badań.

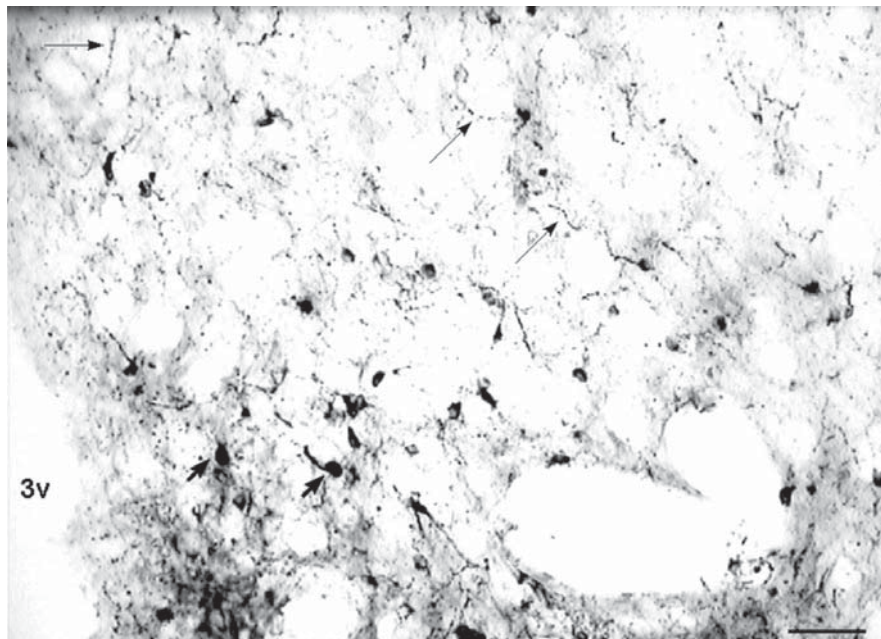
EKSPRESJA *KISS-1* I *GPR54* W JAJNIKACH

Mimo że kliniczne i eksperymentalne prace wykazały niepodważalną rolę podwzgórzowej kisspeptyny w neuroendokrynej kontroli rozrodu u ssaków, to nie jest wykluczone jej dodatkowe modulacyjne oddziaływanie na innych poziomach. Wykazano, że w jajnikach szczura obecne są mRNA zarówno dla kisspeptyny, jak i dla *GPR54* [27]. Analiza immunohistochemiczna i ekspresja genów pokazała, że mRNA dla różnych elementów systemu *KISS-1* można oznaczyć w jajnikach w okresie cyklu płciowego. Kisspeptynę oznaczono w osłonce rosnących pęcherzyków jajnikowych i w ciałku żółtym, a immunoreaktywny *GPR54* w gruczole śródmiąższowym [3]. Jednym z bardziej znaczących aspektów ekspresji kisspeptyny w jajnikach była obserwacja, że poziom jej mRNA zmieniał się cyklicznie z widocznym wzrostem proestrus po południu, to znaczy przed owulacją. Jeżeli zablokowałoby się przedowu-

lacyjny wyrzut LH przez podanie antagonisty GnRH, to wzrost ten nie występował. I odwrotnie, u samic traktowanych agonistą GnRH obserwowano wzmożoną ekspresję kisspeptyny w jajnikach [2]. Interesujące jest, że jajniki niedojrzałych szczurzy wykazywały bardzo niski poziom KiSS-1 mRNA, ale ekspresja KiSS-1 rosła po podaniu gonadotropin. Powyższe doświadczenia dowodzą, że gen *KiSS-1* wykazuje ekspresję w jajnikach, która może być regulowana hormonalnie lub w trakcie rozwoju ontogenetycznego [2]. Działanie tego systemu w jajniku nie zostało do tej pory zbadane. Wydaje się, że lokalnie produkowana kisspeptyna może brać udział w owulacji, na co wskazuje indukcja jej ekspresji przez przedowulacyjny wyrzut LH.

SYSTEM NEURALNY KISSPEPTYNY A NEURONY GnRH

Doświadczenia fizjologiczne wykazały, że kisspeptyna może stymulować sekrecję gonadotropin poprzez aktywację neuronów GnRH. Podanie acyliny, antagonisty GnRH blokuje zdolność kisspeptyny do stymulacji gonadotropin u myszy i naczelnych [12, 23]. Kisspeptyna wywołuje uwalnianie GnRH z implantów szczurzego podwzgórza w warunkach *in vitro*, a także indukuje ekspresję białka c-Fos w



RYCINA 1. Immunoreaktywne neurony kisspeptynowe w jądrze łukowatym podwzgórza samicy owcy w okresie około-pubertalnym. Perykaryony – strzałki krótkie, neuryty – strzałki długie, 3v – trzecia komora mózgowa, podziałka skali: 50 μm (fot. J. Polkowska)

FIGURE 1. Immunoreactive kisspeptin neurons in the hypothalamic arcuate nucleus of female sheep around puberty. Perikarya – short arrows, axons – long arrows, 3v – third ventricle of the brain, bars – 50 μm (fot. J. Polkowska)

neuronach GnRH [wg 8]. Wydaje się, że działanie to może być bezpośrednie. Wiele neuronów GnRH u myszy i szczura wykazuje ekspresję GPR54 [17]. Powyższe wyniki pozwalają przypuszczać, że kisspeptyna poprzez swój receptor działa bezpośrednio na neurony GnRH, a dalsze badania nad neuronalnym systemem Kp potwierdziły te przypuszczenia.

Neuralny system kisspeptyny zidentyfikowano w mózgu u wielu gatunków m.in. u gryzoni [25], owcy [9], konia [5], małp i u kobiety [21]. Ich rozmieszczenie jest zróżnicowane gatunkowo, zależy również od statusu fizjologicznego. U samicy myszy, jak wspomiano powyżej, opisano dwie główne populacje neuronów wykazujących ekspresję kisspeptyny w jądrach ARC i AVPV [26], natomiast u szczurzyca – większość neuronów wykazujących ekspresję mRNA. KiSS-1 w wymienionych jądrach zawiera również immunoreaktywny RE α [1]. Znalezione również neurony kisspeptynowe w bliskim sąsiedztwie neuronalnych perykarionów GnRH [4, 13].

Pionierami w identyfikacji kisspeptyny u owcy i konia są naukowcy z ośrodka INRA w Nouzilly (Francja), gdzie wyprodukowano wysoce specyficzne przeciwciała przeciwko kp-10 [5, 9]. U obydwu gatunków populację perykarionów kisspeptynowych zlokalizowano w jądrze ARC, a tylko u owcy niewielka ilość perykarionów występowała również w środkowym polu przedwzrokowym i w jądrze grzbietowo-przyśrodkowym. W tych dwóch ostatnich jądrach, jak również w wyniosłości pośrodkowej obserwowano liczne immunoreaktywne kisspeptynowe neurony. Mimo wcześniejszego doniesienia o kolokalizacji GnRH i kisspeptyny w tych samych perykarionach nie wykazano takiej kolokalizacji ani u konia, ani u owcy w przytoczonych pracach. Znalezione natomiast bezpośrednie połączenia pomiędzy perykarionami GnRH i neuronami kisspeptynowymi u obydwu gatunków i wspólną lokalizację kisspeptyny i RE α u owcy [5, 9].

LITERATURA

- [1] ADACHI S, YAMADA S, TAKATSU Y. Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J Reprod Dev* 2007; **53**: 367–378.
- [2] CASTELLANO JM, GAYTAN M, ROAJ, VIGO E, NAVARRO VM, BELLIDO C, DIEGUEZ C, AGUILAR E, SANCHEZ-CRIADO JE, PELLICERA, PINILLA L, GAYTAN F, TENA-SEMPERE M. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? *Endocrinology* 2006; **147**: 4852–4862.
- [3] CASTELLANO JM, NAVARRO VM, FERNANDEZ-FERNANDEZ R, NOGUEIRAS R, TOVAR S, ROAJ, VAZGUEZ MJ, VIGO E, CASANUEVA FF, AGUILAR E, PINILLA L, DIEGUEZ C, TENA-SEMPERE M. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology* 2005; **146**: 3917–3925.
- [4] CLARKSON J, HERBISON AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus: sexual dimorphism and projection to gonadotropin releasing hormone neurons. *Endocrinology* 2006; **147**: 5817–5825.
- [5] DECOURT C, TILLET Y, CARATY A, FRANCESCHINI I, BRIANT C. Kisspeptin immunoreactive neurons in the equine hypothalamus. Interactions with GnRH neuronal system. *J Chem Neuroanat* 2008; **36**: 131–137.
- [6] DE LA IGLESIA HO, SCHWARTZ W. Minireview: timely ovulation, circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Endocrinology* 2006; **147**: 1148–1153.

- [7] DE ROUX N, GENIN E, CAREL JC, MATSUDA F, CHAUSSAIN JL, MILGROM E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 10972–10976.
- [8] DUNGAN HM, CLIFTON DK, STEINER RA. Minireview: Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2006; **147**: 1154–1158.
- [9] FRANCESCHINI I, LOMET D, CATEAU M. Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus coexpress estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett* 2006; **401**: 225–230.
- [10] FUNES S, HEDRICK JA, VASSILEVA G, MARKOWITZ L, ABBONDANZO S, GOLOVKO A, YANG S, MONSMA FJ, GUSTAFSON EL. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; **312**: 1357–1363.
- [11] GOODMAN RL, LEHMAN MN, SMITH JT, COOLEN LM, DE OLIVEIRA CVR, JAFARZADEHSHIRAZI MR, PEREIRA A, IQBAL J, CARATY A, CIOFI P, CLARKE I. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and Neurokinin B. *Endocrinology* 2007; **148**: 5752–5760.
- [12] GOTTSCH MI, CUNNINGHAM MJ, SMITH JT, POPA SM, ACOHIDO BV, CROWLEY WF, SEMINARA S, CLIFTON DK, STEINER RA. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004; **145**: 4073–4077.
- [13] KINOSHITA M, TSUKAMURA H, ADACHI S, MATSUI H, UENOYAMA Y, IWATA K, YAMADA S, INOUE K, OHTAKI T, MATSUMOTO H, MAEDA K. Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology* 2005; **146**: 4431–4436.
- [14] KOTANI M, DETHEUX M, VANDENBOGAERDE A, COMMUNI D, VANDERWINDEN JM, LE POUL E, BREZILLON S, TYLDESLEY R, SUAREZ-HUERTA N, VANDEPUT F, BLANPAIN C, SCHIFFMAN SN, VASSART G, PARMENTIER M. The metastasis suppressor gene *KiSS-1* encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; **276**: 34631–34636.
- [15] LEE JH, MIELE ME, HICKS DJ, PHILLIPS KK, TRENT JM, WEISSMAN BE, WELCH DR. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl. Cancer Inst* 1996; **88**: 1731–1737.
- [16] LEE DK, NGUYEN T, O'NEILL GP, CHANG R, LIU Y, HOWARD AD, COULOMBE N, TAN CP, TANG-NGUYEN AT, GEORGE SR, O'DOWD BF. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999; **446**: 103–107.
- [17] MESSEGER S, CHATZIDAKI EE, MA D, HENDRICK AG, ZAHN D, DIXON J, THRESHER RR, MALINGE I, LOMET D, CARLTON MB, COLLEDGE WH, CARATY A, APARICIO SA. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 1761–1766.
- [18] NAVARRO VM, FERNANDEZ-FERNANDEZ R, CASTELLANO JN, ROA J, MAYEN A, BARREIRO MI, GAYTAN F, AGUILAR E, PINILLA L, DIEGUEZ C, TENA-SEMPERE M. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol* 2004; **561**: 379–386.
- [19] OHTAKI T, SHINTANI Y, HONDA S, MATSUMOTO H, HORIA, KANEHASHI K, TERAU Y, KUMANO S, TAKATSU Y, MASUDA Y, ISHIBASHI Y, WATANABE T, ASADA M, YAMADA T, SUENAGA M, FUJINO C, USUKI S, KUROKAWA T, ONDA H, NISHIMURA O, FUJINO M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; **411**: 613–617.
- [20] ROA J, TENA-SEMPERE M. KiSS-1 system and reproduction: Comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol* 2007; **153**: 132–140.
- [21] ROMETO AM, KRAJEWSKI SJ, VOYTKO ML. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of post-menopausal women and ovariectomised monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2744–2750.
- [22] SEMINARA SB, MESSEGER S, CHATZIDAKI EE, THRESHER RR, ACIERNO JS jr., SHAGOURY JK, BO-ABBAS Y, KUOHUNG W, SCHWINOF KM, HENDRICK AG, ZAHN D, DIXON J, KAISER UB, SLAUGENHAUPT SA, GUSELLA JF, O'RAHILLY S, CARLTON MB, CROWLEY WF jr., APARICIO SA, COLLEDGE WH. The *GPR54* gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1614–1627.
- [23] SHAHAB M, MASTRONARDI C, SEMINARA SB, CROWLEY WF, OJEDA SR, PLANT TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 2129–2134.

- [24] SMITH JT, ACOHIDO BV, CLIFTON DK, STEINER RA. KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J. Neuroendocrinology* 2006; **18**: 298–303.
- [25] SMITH JT, CUNNINGHAM MJ, RISSMAN EF, CLIFTON DK, STEINER RA. Regulation of *KiSS1* gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005; **146**: 3686–3692.
- [26] SMITH JT, POPA SM, CLIFTON DK, HOFFMAN GE, STEINER RA. Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci* 2006; **26**: 6687–6694.
- [27] TERAO Y, KUMANO S, TAKATSU Y, HATTORI M, NISHIMURA A, OHTAKI T, SHINTANI Y. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta* 2004; **1678**: 102–110.
- [28] VOGEL G. A powerful first KiSS-1. *Science* 2005; **309**: 551–552.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 25.03. 2010 r.

Przyjęto: 29.07. 2010 r.

Jolanta Polkowska, prof. dr hab.

Instytut Fizjologii i Żywnienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego, PAN

05-110 Jabłonna, ul. Instytucka 3

E-mail: j.polkowska@ifzz.pan.pl

