

## Streszczenie

Dostępne w literaturze dane wykazały, że peptydy związane z regulacją pobierania pokarmu syntetyzowane w tkankach obwodowych, takie jak leptyna czy grelina, są jednocześnie zaangażowane w modulację procesów wzrostowych i rozrodczych. Obestatyna, będąc kolejnym z obwodowych peptydów wykazującym działanie zarówno na obwodzie, jak i na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), mogłaby razem z greliną, leptyną i neuropeptydem Y (NPY) współtworzyć neurohormonalną sieć modulującą aktywność hormonów osi wzrostowej i rozrodczej. Mechanizm działania obestatyny w układzie podwzgórzowo-przysadkowym badany był dotychczas głównie u gryzoni, a otrzymane wyniki są niejednoznaczne. Zagadnienie to, szczególnie u zwierząt gospodarskich wymaga dalszych, intensywnych badań.

Celem przeprowadzonych badań było poznanie mechanizmu działania obestatyny w regulacji aktywności sekrecyjnej hormonów układu somatotropowego i gonadotropowego u niedojrzałych płciowo owiec. Hipoteza badawcza zakłada, że obestatyna może modulować ekspresję genów, magazynowanie oraz uwalnianie hormonów osi somatotropowej i gonadotropowej na poziomie podwzgórza i przysadki.

W celu weryfikacji założeń badawczych wykonano doświadczenie na 32-tygodniowych jarkach rasy Merynos Polski (n=28), w okresie poprzedzającym uzyskanie dojrzałości płciowej (wrzesień-październik). Owce podzielono w losowy sposób na dwie grupy doświadczalne: kontrolną otrzymującą infuzję płynu Ringer-Locke'a (n=14), oraz obestatynową otrzymującą infuzję obestatyny rozpuszczonej w płynie Ringer-Locke'a (n=14). W trakcie eksperymentu, przez trzy kolejne dni wykonywano infuzje obestatyny lub płynu Ringer-Locke'a do III komory mózgu. Ponadto, w dniu poprzedzającym wykonanie infuzji (dzień "0") i w trzecim dniu infuzji (dzień "3") przeprowadzono kolekcję krwi w celu oznaczenia stężenia hormonu wzrostu (GH), hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH). Bezpośrednio po zakończeniu eksperymentu owce poddano eutanazji w celu pozyskania wybranych struktur podwzgórza i przedniej części przysadki. Podwzgórze oraz przysadki mózgowie pobrano i zabezpieczono zgodnie z protokołem do dalszych oznaczeń Real Time RT qPCR i oznaczeń immunohistochemicznych.

Uzyskane wyniki wykazały, że obestatyna powoduje wzrost ekspresji genu NPY w brzuszno-przyśrodkowym podwzgórzu (MBH), ale obniża neurosekrecyjną aktywność neuronów NPY zlokalizowanych w jądrach okołokomorowym i ARC. Ponadto stwierdzono, że egzogenna obestatyna powoduje zmiany na wszystkich poziomach organizacji osi somatotropowej. Obestatyna spowodowała zmiany w aktywności neuronów wykazujących ekspresję hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH) oraz somatostatyny (SOM), prowadzące do wzrostu ekspresji genu GH i ilości immunoreaktywnego materiału GH magazynowanego w komórkach somatotropowych przysadki oraz do podniesienia stężenia tego hormonu w krwi obwodowej, wynikającego ze wzrostu ilości pulsów GH. Wykazano również, że egzogenna obestatyna powoduje zmiany w ekspresji wybranych genów generatora pulsów gonadoliberyny (GnRH), obniża aktywność sekrecyjną neuronów GnRH, polegającą na zahamowaniu uwalniania GnRH z zakończeń nerwowych wyniosłości pośrodkowej, a także obniża ekspresję genu receptora GnRH w przysadce. Obestatyna hamuje ekspresję genu LH $\beta$  oraz wpływa na akumulację tego hormonu w komórkach gonadotropowych przysadki. Nastęstwem tych zmian jest obniżenie stężenia LH we krwi obwodowej i zmiana profilu jego uwalniania. Ponadto, wykonane badania wykazały, że obestatyna stymuluje zarówno ekspresję genu FSH $\beta$  jak i białka FSH w komórkach gonadotropowych przysadki, ale nie ma wpływu na jego uwalnianie do krwi obwodowej.

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że obestatyna może brać udział w modulacji prawidłowego funkcjonowania procesów wzrostu i rozrodu zwierząt na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, jednak wiedza o mechanizmie jej działania jest wciąż niekompletna i wymaga dalszych badań, w szczególności zmierzających do identyfikacji samego receptora obestatyny.