

Streszczenie

Utrzymanie stanu względnej wewnętrznej równowagi (stała temperatura ciała, równowaga elektrolitowa, wielkość zasobów energetycznych) jest niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania każdego żywego organizmu, niezależnie od dużej liczby bodźców generowanych przez zmieniające się warunki środowiskowe. Integracja i przetwarzanie bodźców docierających zarówno ze środowiska zewnętrznego jak i z wewnątrz organizmu odbywa się w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), skąd informacje przekazywane są do innych narządów i układów. Najważniejszą strukturą mózgu sprawującą kontrolę nad prawidłowym przebiegiem procesów fizjologicznych na różnych poziomach organizacji organizmu, jest podwzgórze, będące miejscem syntezy licznych neuropeptydów i hormonów odpowiedzialnych za regulację homeostazy energetycznej organizmu. Wiele z nich zaangażowanych jest jednocześnie w regulację procesów rozrodu i wzrostu.

Jedną z ważnych grup neuropeptydów są neurotrofiny, czyli białkowe czynniki wzrostu, syntetyzowane przez komórki nerwowe. Pierwsze badania wykazały, że pełnią one rolę w stymulacji różnicowania i przeżywalności neuronów. Ponadto, uczestniczą w procesach związanych z neuroplastycznością neuronów oraz procesach neuroprotekcyjnych. Istnieją przesłanki, że jedna z neurotrofin neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) może uczestniczyć w modulacji aktywności podwzgórzowej sieci neurohormonalnej regulującej status energetyczny organizmu, a tym samym wpływać na aktywność osi gonadotropowej i somatotropowej. W dostępnej literaturze brak jest jednak informacji dotyczących interakcji między BDNF a kluczowymi hormonami zaangażowanymi w regulację łaknienia lub modulację procesów rozrodu i wzrostu, szczególnie na poziomie OUN.

Hipoteza badawcza zakłada, że:

1. BDNF jest zaangażowany w modulację aktywności neurohormonalnej sieci regulującej łaknienie na poziomie podwzgórza;
2. BDNF jest włączony w regulację sekrecji hormonów podwzgórzowo-przysadkowej osi gonadotropowej;
3. BDNF moduluje sekrecję hormonów podwzgórzowo-przysadkowej osi somatotropowej.

Doświadczenie wykonano na owcach rasy Merynos Polski (n = 24). Przed rozpoczęciem doświadczenia wszystkim zwierzętom zaimplantowano stalowe kaniule prowadzące

do trzeciej komory mózgu. U zwierząt przeprowadzono synchronizację rui, a po okresie siedmiu dni od wystąpienia owulacji, w ciągu trzech kolejnych dni, wykonano serię czterech infuzji do trzeciej komory mózgu. Owce z grupy kontrolnej ($n = 8$) otrzymywały roztwór Ringera-Locke'a (480 μ l/dzień), zwierzętom z grupy BDNF 10 ($n = 8$) podawano roztwór Ringera-Locke'a z BDNF w dawce 10 μ g/480 μ l/dzień, natomiast owcom z grupy BDNF 60 ($n = 8$), BDNF w dawce 60 μ g/480 μ l/dzień. W trakcie trwania doświadczenia przeprowadzona została kolekcja krwi w celu późniejszego oznaczenia stężenia hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu wzrostu (GH) przy wykorzystaniu metody radioimmunologicznej. Ponadto oznaczono stężenie wybranych hormonów (LH, FSH i GH) w przysadce. Bezpośrednio po zakończeniu doświadczenia, od owiec pozyskano określone struktury podwzgórza oraz przysadkę w celu oznaczenia ekspresji mRNA metodą Real-Time RT qPCR.

Po raz pierwszy w badaniu *in vivo* u owcy zaobserwowano modulujący wpływ BDNF na aktywność neuronów współtworzących neurohormonalną sieć regulującą łaknienie na poziomie podwzgórza: neuropeptydu Y, białka Agouti (neurony NPY/AgRP), transkryptu regulowanego kokainą i amfetaminą oraz alfa-melanokortyny (neurony CART/ α -MSH). Jednocześnie wykazano, że BDNF moduluje ekspresję wybranych mikroRNA mogących brać udział w procesach postranskrypcyjnej regulacji ekspresji mRNA NPY, CART oraz proopiomelanokortyny. Wykazano również, że BDNF oddziałuje na aktywność neuronów kisspeptyny, neurokininy B i dynorfiny (neurony KNDy) w brzuszno-przyśrodkowym podwzgórzu (MBH) oraz zmienia ekspresję mRNA gonadoliberyny w obszarze przedwzrostowym. Ponadto, egzogeny BDNF wpływa na zmianę ekspresji mRNA hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH) w MBH oraz ekspresję mRNA GH, receptora GHRH oraz receptora somatostatyny typu 5 w przysadce. Wykazano również, zróżnicowany wpływ BDNF na stężenie LH, FSH oraz GH, zarówno w przysadce, jak i krwi obwodowej.

Na podstawie uzyskanych wyników badań można wnioskować, że BDNF jest zaangażowany w modulację aktywności podwzgórzowej sieci regulującej łaknienie oraz w modulację aktywności osi gonadotropowej i somatotropowej u owcy.