STRESZCZENIE

ROLA CHEMERYNY W MACICY ŚWINI DOMOWEJ (*Sus scrofa domestica* L.) W CZASIE CYKLU RUJOWEGO I WCZESNEJ CIĄŻY

mgr Marlena Gudelska

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem *prof. dr hab. Niny Smolińskiej* oraz *dr. Kamila Dobrzynia* w Katedrze Anatomii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Występujące powszechnie nadwaga i otyłość oraz wiążące się z nimi zaburzenia metaboliczne stanowią istotny problem, którego konsekwencją może być, między innymi, coraz częstsze występowanie problemu niepłodności. Tkanka tłuszczowa, poza swoją rolą w magazynowaniu energii, jest również największym narządem wydzielania wewnętrznego. Stwierdzono, że tkanka tłuszczowa stanowi źródło wielu bioaktywnych czynników, do których zalicza się także adipokiny – hormony odpowiedzialne za utrzymanie homeostazy energetycznej. Coraz więcej badań wskazuje na istotną rolę adipokin jako łączników między statusem metabolicznym zwierząt a ich zdolnością reprodukcyjną. Do adipokin należy szereg hormonów białkowych, w tym również chemeryna – produkt genu *RARRES2* (inaczej nazywanego również *TIG2*). Chemeryna oddziałuje na komórki docelowe wiążąc się ze swoistymi receptorami należącymi do rodziny receptorów związanych z białkiem G, receptorem 1 chemokin (CMKLR1), receptorem 1 związanym z białkiem G (GPR1) oraz receptorem 2 chemokin z motywem C-C (CCRL2). Adipokina ta wraz ze swoimi receptorami tworzy system chemerynowy. Chemeryna wykazuje działanie plejotropowe, a obecnie coraz więcej badań wskazuje na jej udział w regulacji funkcjonowania układu rozrodczego samic. Niemniej jednak niewiele wiadomo na temat funkcji jaką chemeryna pełni w macicy, szczególnie świni domowej.

Celem niniejszej pracy była weryfikacja hipotezy badawczej, zakładającej udział chemeryny w regulacji funkcjonowania macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.) w czasie cyklu rujowego oraz wczesnej ciąży. W celu jej weryfikacji wykonano następujące zadania badawcze:

1. określono, metodami real-time PCR i Western blot, ekspresję genów i białek chemeryny i jej receptorów (CMKLR1, GPR1 i CCRL2) w błonie śluzowej i błonie mięśniowej macicy świni w różnych fazach cyklu rujowego (dni 2–3,

10–12, 14–16 i 17–19) i wczesnej ciąży (dni 10–11, 12–13, 15–16, 27–28 i 30–32), a także w trofoblastach i zarodkach;

2. określono, metodą immunoenzymatyczną (ELISA), koncentrację chemeryny w płynie macicznym (ULF) świni w różnych fazach cyklu rujowego (dni 2–3, 10–12, 14–16 i 17–19) oraz w okresie wczesnej ciąży (dni 10–11, 12–13, 15–16 i 27–28);
3. zbadano wpływ estradiolu (E_2) i progesteronu (P_4) na ekspresję genu *RARRES2* i sekrecję chemeryny (real-time PCR i ELISA), oraz ekspresję genów i białek receptorów CMKLR1, GPR1 i CCRL2 (real-time PCR i Western blot) w błonie śluzowej macicy świni w wyżej wymienionych okresach wczesnej ciąży, oraz w fazie środkowolutealnej cyklu rujowego (10–11 dzień cyklu);
4. określono, metodą radioimmunologiczną (RIA), wpływ chemeryny na sekrecję E_2 i P_4 oraz ekspresję białek czynników i enzymów steroidogenicznych (StAR, $P450_{SCC}$, 3βHSD, $P450_{C17}$, $P450_{AROM}$; Western blot) w błonie śluzowej macicy świni w wyżej wymienionych okresach wczesnej ciąży oraz w fazie środkowolutealnej cyklu rujowego (10–11 dzień cyklu);
5. zbadano, metodą Western blot, wpływ chemeryny na fosforylację ścieżek sygnałowych ERK1/2 oraz Akt w błonie śluzowej macicy w 10–11 dniu cyklu rujowego.

Wyniki uzyskane w trakcie badań pozwaliły stwierdzić, że:

1. obecność systemu chemerynowego w macicy, trofoblastach i zarodkach świni sugeruje, że chemeryna, również ta lokalnie wytwarzana, może wpływać na regulację funkcji rozrodczych macicy za pośrednictwem swoich receptorów;
2. zmiany zawartości transkryptów i białek systemu chemerynowego w macicy świni oraz koncentracji hormonu w ULF w trakcie cyklu rujowego oraz wczesnej ciąży sugerują, że ekspresja chemeryny i jej receptorów zależy od statusu hormonalnego zwierząt;
3. E_2 i P_4 regulują ekspresję systemu chemerynowego w błonie śluzowej macicy w okresie wczesnej ciąży, co wskazuje, że hormony steroidowe mogą być istotnym regulatorem ekspresji chemeryny i jej receptorów w macicy świni domowej;
4. chemeryna wpływa na sekrecję E_2 i P_4 w błonie śluzowej macicy i reguluje ekspresję białek zaangażowanych w proces syntezy hormonów steroidowych,

w czym najprawdopodobniej pośredniczą ścieżki sygnałowe ERK1/2 oraz Akt, co sugeruje, że chemeryna może regulować procesy rozrodcze poprzez wpływ na proces steroidogenezy w macicy świni.

Chemeryna, poprzez wpływ na proces steroidogenezy w błonie śluzowej macicy, może pełnić istotną rolę w funkcjonowaniu układu rozrodczego samicy w czasie cyklu rujowego i w okresie okołoimplantacyjnym. Ponadto chemeryna może być czynnikiem utrzymującym prawidłowe środowisko dla rozwijających się zarodków.

Badania finansowane ze źródeł Narodowego Centrum Nauki w ramach projektu
OPUS-13 (2017/25/B/NZ9/00040)