

**W** ciągu ostatnich 5 lat nastąpił istotny wzrost zainteresowania poborem pokarmu, pełniącym obecnie rolę synchronizatora pracy zegara biologicznego ssaków, a do tej pory pobór pokarmu uważany był jedynie za koordynatora rytmów biologicznych. Natomiast przez ostatnie 15 lat opisano wiele związków wpływających na apetyt i uwalnianie zasobów energetycznych organizmu. Dopiero jednak doświadczenia paru ubiegłych lat wykazały, że na działanie kilku z nich wywiera swoje piętno zegar biologiczny, a jego biochemiczny sygnał w postaci melatoniny wchodzi funkcjonalnie w interakcje z białkami zaangażowanymi w regulację gospodarki energetycznej. Wiele hormonów zaangażowanych w utrzymanie właściwej homeostazy energetycznej organizmu charakteryzuje się okołodobowymi i okołorocznymi zmianami. Jednym z nich jest leptyna, zainteresowanie, którą, wynika przede wszystkim z uwagi na rolę, jaką może odgrywać ten hormon w zrozumieniu przyczyn powstawania otyłości. Wysokie stężenie leptyny notowane u osobników otyłych i brak odpowiedzi organizmu na ten sygnał, przypuszczalnie związane jest z jednej strony z utratą przez ten hormon jego naturalnych obniżających apetyt (anorektycznych) właściwości, z drugiej zaś wynika ze zbyt niskiego stężenia leptyny na poziomie ośrodkowego układu nerwowego. Niewrażliwość mózgu na wysokie stężenie leptyny stanowi jeden z wielu czynników wywołujących zaburzenia metaboliczne w tym rozwój otyłości, zaś zrozumienie mechanizmów zaangażowanych w powstawanie tego zjawiska przyczyniłoby się nie tylko do zapobiegania, ale i stosowania właściwej terapii w leczeniu tych zaburzeń. Badania naszego zespołu podejmowane od 2003 r. wykazały, że niewrażliwość na podwyższoną koncentrację leptyny występuje u zwierząt wykazujących sezonowość rozrodu, w tym owiec. Zwierzęta te, przejawiają roczne zmiany cykli rozrodczych, apetytu i masy ciała. Wzrost poboru pokarmu i masy ciała podczas długich dni (wiosna-lato) wiąże się z wysoką koncentracją obwodowej leptyny. Co istotne, zjawisko to charakteryzuje się silnym obniżeniem wrażliwości neuronów podwzgórza na działanie leptyny w tym okresie, natomiast podczas krótkich dni (jesień-zima) obserwowana jest naturalna wrażliwość neuronów na stężenie leptyny, co zanotowano, gdy podawano ją bezpośrednio do trzeciej komory mózgu u owiec. By leptyna mogła poinformować ośrodkowy układ nerwowy o ilości spożytego pokarmu i masie zgromadzonego tłuszczu musi dostać się do mózgu przekraczając barierę krew-mózg, a także krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Badania ostatnich lat podkreślają znaczenie utrudnionego przechodzenia leptyny przez bariery mózgu jako główną przyczynę niewrażliwości na działanie hormonu ze względu na jego zbyt niskie stężenie w mózgu. Zatem, celem podstawowym proponowanych badań jest określenie, czy niedobór leptyny na obszarze podwzgórza jest wynikiem utrudnionego przechodzenia leptyny przez bariery mózgowia. Proponowane badania są także kontynuacją doświadczeń nad zakłóceniem przekazywania sygnału od leptyny do jej receptora, w mechanizmie którym może brać udział białko rezystyna. Zbadanie przechodzenia białek takich jak leptyna do mózgu jest bardzo ważne nie tylko ze względu na to, że stanowią one przyczynę zaburzeń metabolicznych, transport przez bariery mózgu może być uzależniony od stanu odżywienia osobnika - a więc, czy jest syty, czy głodny, a w przypadku analizowania roli w naszym życiu zegara biologicznego może być także związany z fotoperiodem. Doświadczenia przeprowadzone zostaną na owcach karmionych i głodzonych przez 72 h, w dwóch sezonach świetnych - w czasie skracającego i wydłużającego się dnia. W eksperymentach zbadamy rolę rezystyny w powstawaniu niewrażliwości na leptynę w mózgu, która do tej pory powiązana była ze zjawiskiem oporności na insulinę. Przede wszystkim jednak głównym celem zaplanowanych doświadczeń będzie określenie przyczyn zaburzenia przechodzenia leptyny przez barierę krew-mózg i krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Model badawczy jakim są owce pozwoli na prześledzenie zmian w przepuszczalności barier mózgu na czynnik doświadczalny jakim jest leptyna ze szczególnym uwzględnieniem wpływu długości dnia. Ostatnim celem projektu będzie wykorzystanie do badań analogu leptyny - tzw. MTS-leptyny, zmienionej cząsteczki białka, tak, by ta szybciej przechodziła przez bariery mózgowia. Wyniki badań nie tylko poszerzą wiedzę na temat zjawiska niewrażliwości na leptynę, a więc będą dalszym krokiem w zrozumieniu udziału różnych czynników w zakłóceniach przekazywania sygnału od leptyny do swojego receptora w mózgu, pozwolą na weryfikację hipotez związanych ze zmienną przepuszczalnością barier mózgu na białka przez nie przechodzące, oddziałujące na ośrodki położone w podwzgórzu. "Przeciekanie" barier mózgu obserwuje się w wielu stanach chorobowych np. chorobach o podłożu neurodegeneracyjnym - choroba Parkinsona, czy Alzheimer, w stwardnieniu rozsianym czy padaczce, zrozumienie zatem od czego zależy szczelność barier mózgu i ich "otwarcie" na przechodzące czynniki w zależności od stanu odżywienia czy pory roku będzie ciekawym spostrzeżeniem i punktem wyjścia do podjęcia kolejnych badań. Ponadto, określenie udziału w transporcie leptyny do podwzgórza czynników za to odpowiedzialnych i ich receptorów w splocie naczyńkowym komór mózgu, poszerzy naszą wiedzę o silnym wpływie fotoperiodu na procesy życiowe u zwierząt sezonowych jakimi są owce - zwierzęta niedocenione do tej pory w licznych badaniach, a mogące służyć jako model doświadczalny nad zrozumieniem etiologii wielu chorób, gdyż wykazują one podobną masę ciała do człowieka, podobieństwo procesów rozrodczych, pod wieloma względami są także zwierzętami o unikatowych cechach, jak wspomniana zmienność okołoroczna podwzgórza na sygnał leptynowy, czy ściśle wiązanie procesów życiowych ze środowiskiem zewnętrznym.