



## **Jelátviteli molekulák szerepe a petesejtek maturációjában és a korai embriófejlődésben (Irodalmi összefoglalás)**

**Bali Papp Á.**

Nyugat-magyarországi Egyetem Mezőgazdaság és Élelmiszer-tudományi Kar, 9200 Mosonmagyaróvár Vár 4.

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*Az áttekintő cikk tárgya a jelátviteli molekulák szerepe az anyagcsere folyamatokban, különös tekintettel a szaporodás életjelenségre. A szerző a jelátviteli molekulák, mint a különböző növekedési faktorok: IGF (Inzulin-szerű növekedési faktor), EGF (Hámnövekedési faktor) VEGF (ér-endotélium növekedési faktor), TGF (Átalakító növekedési faktor), FGF (fibroblaszt növekedési faktor), NGF (Idegi növekedési faktor) és a leptin hatását elemzi a petesejtek maturációjára és az embriófejlődésre. (Kulcsszavak: jelátviteli molekulák, növekedési faktorok, petesejt maturáció és embriófejlődés)*

### **ABSTRACT**

#### **Role of signal transduction molecules in oocyte maturation and early embryo development**

**(A review)**

**Á. Bali Papp**

University of West Hungary Faculty of Animal Sciences, H-9200 Mosonmagyaróvár, Vár 4.

*The object of the review article is the role of signal transduction molecules in the metabolism from a special point of view on reproduction. The author has examined the effect of the signal transduction molecules as: IGF ((Insulin-like Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelia Growth Factor), TGF (Transforming Growth Factor) FGF (Fibroblast Growth Factor) NGF (Nerve Growth Factor) and leptin on the oocyte maturation and embryo development*

*(Keywords: signal transduction molecules, growth factors, oocyte maturation and embryo development)*

### **BEVEZETÉS**

Napjainkban, vagyis az ezredfordulón a biológiai, és ehhez szorosan kapcsolódva a biotechnológiai kutatások ugrásszerű fejlődésének lehetünk tanúi. A molekuláris mechanizmusok mind pontosabb ismerete hozzásegít bennünket ahhoz, hogy megértsük a sejtek között, a szövetekben és a szervezet egészében lejátszódó folyamatokat, és azok összehangolt működését. A jelátviteli molekuláknak kulcsszerepe van a szervezet összehangolt működésének létrehozásában és fenntartásában a különböző életfolyamatok, így a szaporodás folyamatában is (1. ábra).

## 1. ábra

### Szignál transzdukció a sejtekben

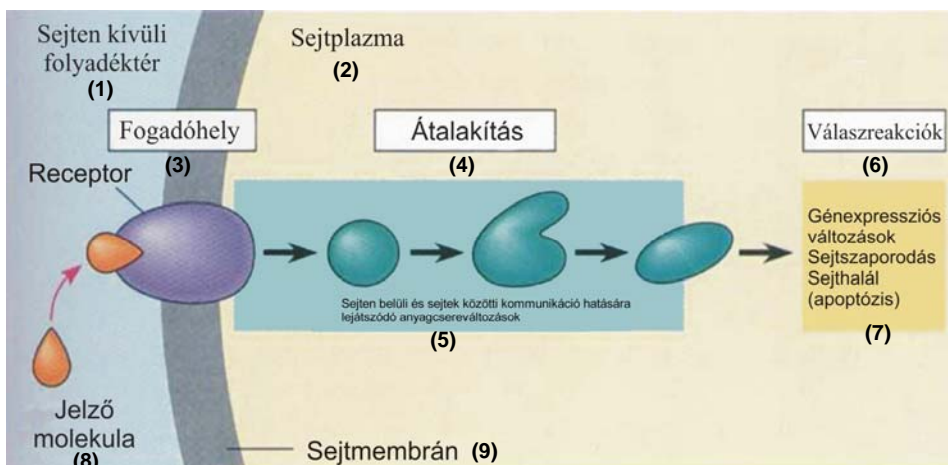


Figure 1: Signal transduction in the cells

*Extracellular fluid(1), Cytoplasm(2), Reception(3), Transduction(4), Activation of different pathways on the effect of autocrine and paracrine signals(5), Response reaction(6), Changing in gene expression, proliferáció, apoptosis(7), Signal molecule(8), Cellular membrane(9)*

A dolgozat célja, hogy áttekintést nyújtson a különböző növekedési faktorok: IGF (Inzulin-szerű növekedési faktor), EGF (Hámnövekedési faktor) VEGF (ér-endotélium növekedési faktor), TGF (Átalakító növekedési faktor), FGF (fibroblaszt növekedési faktor), NGF (Idegi növekedési faktor) és a leptin hatásáról a különböző emlősállatokban a petesejtek maturációjára és a korai embriók fejlődésére.

### Jelátviteli molekulák a szaporodás folyamatában

Az emlős szervezetek egyik fontos élettévénysége a szaporodás, mely a fajok fennmaradását biztosítja. A petefészkek antrális follikuluszainak fejlődését, FSH és LH hormonok általi szabályozottságát már a XX század eleje óta vizsgálják (Pincus-Enzmann, 1935; Chang, 1955; Austin, 1961; Thibault, 1972; Austin és Short, 1982; Foxcroft és Hunter, 1985; Knobil és Neill, 1988) és a folyamatokról egyre többet tudunk napjainkban (Hillier-Miro, 1993; Fricle és mtsai., 1996; Knobil-Neill, 1999; Drummond, 2006).

A molekuláris genetikai kutatások fejlődésével a különböző jelátviteli molekulák (növekedési faktorok, citokinek) szerepe is mind jobban tisztázódott (Monget és mtsai., 1993; Hattori és mtsai., 1995; Mazelbur és mtsai., 2003; Shimasaki és mtsai., 2004). Ezen eredmények felhasználásával lehetőségünk van arra, hogy megfelelő jelátviteli molekulák tenyésztő közegbe juttatásával az *in vitro* petesejt maturációs és embriófejlődés során alkalmazott tápfolyadékok összetételét úgy alakítsuk, hogy azok mind jobban hasonlítsanak az *in vivo* miliőre.

A sejtek közötti kommunikáció fontosságát is több évtizede felismerték, és kutatják Racowski-Mc Gaughey (1982) többek között a garuloza sejtek és petesejtek közötti

kapcsolat mibenlétét elemezték. Ezen ismeretek bővüléséhez járulnak hozzá a legkorszerűbb biotechnológiai módszerek, DNS-microarray analízissel vizsgálták a petefészek folliculusokban levő különböző sejtekben az aktív géneket (*Caetano és mtsai.*, 2004). *Bonnet és mtsai.*, (2008) kísérleteinek célja az volt, hogy feltárják azokat a génhálózatokat, melyek befolyásolják a petesejt éretté válásának folyamatát. 70 riboszomális gén aktivitását vizsgálták a petesejt morfológia kialakításában, valamint az iontranszporttal, zsírsavcserevel kapcsolatos gének aktivitásának elemzését végezték el granulosa sejtekben.

### Növekedési faktorok

#### *IGF (Insulin-like Growth Factor) Inzulin szerű növekedési faktor*

Először, a növekedési hormon sejtek fejlődésére gyakorolt hatásának közvetítőjeként fedezték fel és szomatomedinnek nevezték. Az IGF egy egyláncú polipeptid, és nagyfokú homológiát mutat az inzulinnal, a sejtek felszínén meghatározott receptorokhoz kötődik. Az IGF a petefészekben főleg a téka sejtekben termelődik. Kimutatták az uterusz szöveti folyadékában is. Az IGF expressziót a gonadotropinok és az ösztrogén serkenti. FSH hatására megnövekedik az IGF receptorok száma és az IGF kötődése a granulosa sejtekhez. Az IGF stimulálja a granulosa és téka sejtek proliferációját és szteroidgenézisét az éretlen tüszők preovulációs tüszővé alakulásakor (*Kim és Fazleabas.*, 1999). A granulosa és téka sejtek növekedését és differenciálódását egyaránt serkenti (*Ying és Zang*, 1999; *Xia és mtsai.*, 1994). Az IGF mennyisége jelentős mértékben nő a késői tüszőfejlődés alatt és csökken az atrézia idején. Az IGF fő funkciója, hogy teljessé tegye a gonadotropinok hatását a tüszőfejlődésre. Az IGF szinergizmusban az FSH-val növeli az ösztrogén, progeszteron és inhibin termelést. Az IGF elősegíti a LH receptorok számának növekedését, valamint az androgén hormontermelést. *In vitro* körülmények között a kétsejtes egérembriók blasztociszta állapotig történő fejlődését is elősegíti (*O'Neill*, 1997). Ugyanezt tapasztalták szarvasmarha embriók *in vitro* kultivációs közegének IGF kiegészítésével (*Kaye és mtsai.*, 1992; *Palma és mtsai.*, 1997). Juh petesejt (*Kelly és mtsai.*, 2008) maturációs közegének IGF-1 kiegészítése szignifikánsan ( $P < 0,01$ ) több metafázis II petesejtet eredményezett az érés 18. órájában, de a későbbi időpontokban vizsgálva nem volt ilyen hatása. Szignifikánsan ( $P < 0,05$ ) növelte az osztódási arányt, de a blasztocisztává fejlődést nem segítette szignifikánsan. A hősokkot követő embrió túlélést vizsgálva *Hansen* (2007) megállapította, hogy az oxigénnyomás csökkentése mellett az IGF-1 reguláló molekulának is jelentős szerepe van a túlélés szempontjából, mivel gátolja az apoptózishoz vezető foszfatidil-inazitol-3-kináz anyagcsere utat. Az embrionális túlélés speciális faktorainak meghatározása segít bennünket, hogy új stratégiákat dolgozhassunk ki a hőstressznek kitett állatok vemhesülési arányának növelésére. Minden vizsgált gazdasági állatnál nyomon követhető, hogy a táplálkozás során felvett anyagok közvetítésében az IGF és az inzulinszerű növekedési faktor-kötő-fehérje IGFBP (Insulin-like Growth Factor Binding Protein) vesz aktívan részt.

*Rehfeldt és mtsai.*, (2004) vizsgálatokat végeztek annak érdekében, hogy felmérjék sertés kocák vemhesség alatti táplálékfelvétele és növekedési hormon adagolása milyen hatással van a malacok magzati és a születés utáni fejlődésére. Megállapították, hogy a kocák táplálásában és a növekedési hormon adagolásban eszközölt változtatások kimutathatók a magzati vázizomszövetek és placentális szövetek IGF-IGFBP expressziós változásaiban. Egéرنél az IGF-1 és IGF-2 génexpressziós változásait vizsgálva megállapították (*Fowden*, 2003), hogy az IGF-2 sokkal jelentősebb mértékben expresszálódik a vemhesség középső és végső szakaszában, mint az IGF-1, a magzati

keringésben is kimutathatók, itt az IGF-2 három-tízszerese az IGF-1-nek a vemhesség utolsó szakaszában. Az IGF-2 overexpressziója a magzat túlnövekedését okozza. Az IGF proteinek szabályozása IGFBP-n keresztül történik, melyet táplálék és endokrin komponensek szabályoznak. Az IGF2 a magzati szövetekre parakrin hatást fejt ki, emellett a placentális növekedést is szabályozza, az IGF-1 a táplálék kiegészítők hatására bekövetkező magzati növekedést szabályozza.

Mind laboratóriumi egér, mind humán uterusz vizsgálatok során igazolták (*Kogo és mtsai.*, 2008), hogy az endometriumban a stathmin – egy citoszol foszfoprotein, mely a mikrotubulus képződést és bomlást szabályozza – mellett IGFBP-7 expressziója az endometriumban nagyfokú az embrió implantáció időpontjában. Tehát ezek a fehérjék kulcsfontosságúak az endometrium sejtek differenciálódásában a magzatfejlődés korai szakaszában.

#### *EGF (Epidermal Growth Factor) Hámnövekedési faktor*

Egy 6 kDa molekulásúlyú, egyláncú polipeptid, amely 53 aminosavból áll, 3 diszulfid hidat tartalmaz, amely meghatározza a harmadlagos szerkezetét és biológiai aktivitását. Először egér nyálmirigyéből izolálták (*Cohen*, 1962). Az EGF serkenti a különböző epidermalis és epitel sejtek, köztük a fibroblaszt, glia, emlő epitel sejtek osztódását. Szövettenyésztésben alkalmazva csökkenthető a szérum mennyisége *Carpenter és Cohen* (1979). Az EGF biológiai aktivitása sokrétű, befolyásolja a sejtek proliferációs, regulációs és differenciálódási folyamatait. Sejt szinten serkenti az ion transzportot, növeli az endogén fehérje foszforilációt, változást okozva ezzel a sejtmorfológiában és serkenti a DNS szintézist. A petefészekben csökkenti az FSH granulosa sejtek differenciálódására kifejtett hatását. Az EGF a TGF $\beta$ -val együtt gátolja a granulosa sejteknek cAMP indukálta LH-receptor expresszálo képességét (*Kim és Fazleabas*, 1999). A sertés petesejtek *in vitro* maturáltatásakor a sejtmagérés elősegítése mellett hat a citoplazma megfelelő fejlődésének biztosítására is (*Abeydeera és mtsai.*, 1998; *Ding és Foxcroft*, 1994). Egér és szarvasmarha embriók *in vitro* fejlődését biztosító táptalajhoz adva úgy tapasztalták, hogy nagyobb volt a kétsejtes embriók blasztociszta állapotig történő fejlődésének aránya, és hatott a blasztociszta sejtszámának növekedésére is (*Flood és mtsai.*, 1993; *Paria és Dey*, 1990). Az EGF stimulálta a blasztociszta állapotú embriók fehérjeszintézisét, az aminosavak felvételét és beépülését (*Wood és Kaye*, 1989). Juh petesejtek (*Kelly és mtsai.*, 2008) maturációs közegének EGF kiegészítése önmagában vagy IGF-1-el kombinálva egyaránt szignifikánsan növelte az osztódási arányt, de a blasztocisztává történő fejlődés aránya nem javult jelenléte mellett.

#### *TGF (Transforming Growth Factor) Átalakító növekedési faktor*

A TGF $\beta$  egy 25 kDa molekulásúlyú dimer. Két fehérje láncból áll, melyet egy diszulfid hid kapcsol össze. A 112 aminosavat tartalmazó monomer egy 390 aminosavból álló inaktív lánc proteolitikus bomlásával jön létre. Nem teljesen tisztázott, hogy a TGF $\beta$  serkenti vagy gátolja, illetőleg nem hat a sejtosztódásra. Igazolták, hogy a legtöbb epiteliális sejt növekedését gátolja szövettenyésztésben, de egyes mezoderális sejtek szaporodását serkenti. A petefészekben mind a granulosa, mind a téka sejtek termelik. A granulosa sejtek érése magában foglalja a cAMP termelést, a szteroidgenézist és az LH receptorok számának növelését és úgy tűnik, hogy ezekre a folyamatokra a TGF $\beta$  hatása kettős. A TGF $\beta$  alacsony FSH szint mellett serkenti a granulosa sejtek és LH receptorok termelődését, míg magas FSH szint mellett szelektíven gátolja azokat. A TGF $\beta$  serkenti az EGF receptorok számának emelkedését, és ezzel befolyásolja az EGF granulosa

sejtek differenciálódására kifejtett gátló hatását (Kim és Fazleabas, 1999). Hunter és mtsai. (2004) átfogó munkájukban, mely a különböző gazdasági állatok folliculáris fejlődését és az ovulációs rátát befolyásoló endokrin és parakrin faktorokat vizsgálták, többek között a boorola juh fajta többes ovulációját, melyet a TGF $\beta$  családba tartozó BMP (bone morphogenetic protein) /csont-morfogenetikai fehérjén/ keresztül egyetlen gén határoz meg. Gilchrist és mtsai. (2004) összefoglaló cikkükben felhívják a figyelmet a TGF $\beta$  családba tartozó /növekedési és differenciációs faktor a GDF-9 (Growth and Differentiation Factor) és a BMP-6 petesejtek által termelt növekedési faktoroknak a petesejt- granulosa sejt differenciálódási folyamataiban játszott kulcsszerepére.

Knight és Glistler (2006) TGF $\beta$  csoportba tartozó fehérjéket tárgyaló összefoglaló cikkükben szintén említést tesznek különböző BMP (BMP-4 és BMP-7) fehérjékről, melyek pozitívan befolyásolják a primordiális- primér folliculus átalakulást a nőivarú állatoknál. A szintén TGF $\beta$  csoportba tartozó GDF-9 és BMP-15 már a fejlődés nagyon korai szakaszában kifejeződik a petesejtben, és kulcsszerepet játszanak a folliculus fejlődésben a primér tüsző fázisban. A későbbi tüszőfejlődésben pozitív szerepet tulajdonítanak a granulosa sejtek által termelt aktivinnak a BMP-2, BMP-5, illetve BMP-6-nak, valamint a téka sejtek által termelt BMP-2, BMP-4, BMP-7 és a petesejtek által termelt BMP-6-nak. Ezek a faktorok elősegítik a granulosa sejtek szaporodását, védenek a túl korai lutenizációtól és /vagy atréziától. Továbbá az aktivin, a TGF $\beta$  és számos BMP parakrin hatást gyakorol a téka sejtekre csökkentve azok LH függő androgén hormon termelését a kis és közepes méretű folliculusokban.

#### *VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ér-endotélium növekedési faktor*

Egy 45 kDa súlyú homodimer fehérje. Hunter és mtsai. 2004-ben igazolták, hogy az ovuláló folliculusok fejlődése szempontjából az angiogenezis nagyon fontos, különösen a gonadotropinok által stimulált VEGF termelés, mely elsősorban a granulosa sejtekben történik a petefészekben. Kimutatták, hogy preantrális folliculusokba történő VEGF adagolás hatására növekedett az preovulációs folliculusok száma, tehát új eszköz áll rendelkezésünkre, mellyel szabályozhatjuk az ovuláló tüszők számát és minőségét. Monteleone és mtsai. (2008) szerint a VEGF szerepet játszik a folliculust körülvevő kapilláris hálózat kialakításában. A tüsző megfelelő vérellátása alapvetően fontos a tüszőn belüli oxigénellátásban és meghatározza a petesejt minőségét, fejlődőképességét. Kutatásokat végeztek annak megértésére is, hogy az ösztrogén pozitív szerepe mellett, mely faktorok szabályozzák negatívan az érképződési folyamatokat. Basilini és mtsai. (2009) sertés tüsző vizsgálatok során megállapították, hogy a 4 hidroxioesztrodiol (mely az ösztrogén szintézis egyik fő metabolitja) a VEGF képződés gátlásán keresztül gátolja az angiogenezist.

#### *FGF (Fibroblast Growth Factor) Fibroblaszt növekedési faktor*

Eddig számos (22) különböző FGF-t izoláltak, molekulásúlyuk 7–38 kDa között található, jelentős szerepet játszanak a szervezet fejlődési, sérülésreparálási, vérsejt előállításai és tumorogenezises folyamataiban. Szerepük nem korlátozódik a fibroblaszt sejtekre, hanem számos sejt típusban befolyásolják a mitózisos, kemotaktikus, idegi és vérsejtképző aktivitást. Egyik fajtája az FGF-2 elősegíti a granulosa sejtek mitózisos osztódását, gátolja differenciálódásukat és szabályozza a téka sejtek szteroidgenézisét. Az ösztrodiol és androsztendiol kiválasztást csökkenti, de a progeszteron termelést nem befolyásolja (Kim és Fazleabas, 1999). Onagbesan és mtsai. (2009) áttekintő cikkükben a különböző növekedési faktoroknak, így a FGF-nek a madarak petesejtfejlődésében játszott szerepét elemzi. Drummond és mtsai. (2007) szerint az FGF-9 fehérje

megtalálható a téka és a sárgatest sejtekben és receptorai FGFR-2 és FGFR-3 proteinek a granulosa, téka és sárgatest sejtekben valamint a petesejtben kimutathatók immunhisztokémiai festéssel. Nagy valószínűséggel az ovációt követő tüszősejt átalakulásban és a progeszteron termelés beindításában van szerepe.

#### *NGF (Nerve Growth Factor) Idegi növekedési faktor*

Az NGF izolálása először 1953-ban egér szarkoma sejtekből történt (*Levi-Montalcini*, 1987). *Mayerhofer és mtsai.* (1996) igazolták, hogy a tüszőrepedést megelőző órákban jelentős növekedés tapasztalható a trkA gén (az NGF tirozinkináz receptora) és az NGF gén expressziójában a téka sejtekben. Azt, hogy a trkA receptor specifikus aktivitást mutat az NGF kötésére *Kaplan és mtsai.* (1991) igazolták.

Először azt feltételezték, hogy az NGF csak a központi és perifériás idegrendszer sejtjeire hat (*Martin-Zanca és mtsai.*, 1990), de egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a trkA receptoroknak az NGF közvetítette aktiválása a nem neurális sejtekre is hat. Jelentős szerepe van az endokrin és immunrendszeri sejtek differenciálódási és proliferatív folyamataiban (*Ehrhard és mtsai.*, 1993; *Horigome és mtsai.*, 1993; *Missale és mtsai.*, 1994, *Sharmann és mtsai.*, 1993). Az NGF-trkA rendszer a téka externa sejtjeiben hat (*Mayerhofer és mtsai.*, 1996), megkezdődik meg a folliculus fal degradációja, és valószínű ekkor kezdődik meg a téka sejtekben a nyugalmi fázisból a proliferatív fázisba való átlépés, tehát az NGF-re való válaszadás kiterjedése (*Dissen és mtsai.*, 1996), feltételezték, hogy az NGF parakrin regulátora az ovulációs folyamatnak.

Újabbban több kutatócsoport vizsgálja a glia sejt vonal eredetű idegi faktor, a GDNF (Glial cell line Derived Neurotrophic Factor) hatását a sertés petesejt maturációra és az azt követő korai embriófejlődésre. Kanadában dolgozó kutatók (*Linher és mtsai.*, 2007) megállapították, hogy a GDNF és ko-receptora a GDNF családba tartozó glia sejt vonal eredetű idegi faktor receptor, a GFR $\alpha$ 1 (Glial Factor Receptor-Alpha-1) kifejeződik az oocitákban, és azt körülvevő kumulusz sejtekben, azok akár kis vagy nagy folliculusokból származnak. Kísérleti eredményeik szerint, ha a maturációt GDNF jelenlétében végezték szignifikánsan növelte a kis és nagy folliculusokból származó petesejteket körülvevő kumulusz sejtek expanszióját, és a kis folliculusokból származó petesejtek esetében a metafázis II állapot elérését is, de a nagy tüszőkből származókra nem hatott szignifikánsan. A citoplazmatikus érés jelzésére szolgáló ciklinB1 szint vizsgálata azt mutatta, hogy a nagy és kis tüszőkből származó petesejteknél egyaránt szignifikánsan magasabb volt GDNF jelenlétében, mint a kontrollnál. A kis tüszőkből származó blasztociszta embrió kialakulást jelentősebben növelte, mint a nagy tüszőkből származókat. A GDNF hatása specifikus a sejtmagérésre és korai embriófejlődésre, mivel GFRA1 ellenanyag hatására blokkolódtak ezek a folyamatok.

Vizsgálták az agyi eredetű idegi faktor, a BDNF (brain derived neurotrophic factor) hatását sertés petesejtek *in vitro* maturációjára úgy, hogy a petesejtek és folliculáris sejtek BDNF és trkB receptor aktivitását követték RT-PCR mérésekkel. (30 ng/ml) BDNF kiegészítés szignifikáns növekedést ( $P < 0.05$ ) eredményezett a petesejtek glutation szintjének emelkedésében és az első sarkítást kilökődésben. Ha EGF (10 ng/ml) kiegészítést is alkalmaztak a BDNF mellett az IVF (29,1% a kontroll 15,6%) illetve a klónozás, az SCNT (somatic cell nuclear transfer) (13,6% a kontroll 3%) után egyaránt erőteljesebb blasztociszta formálódást figyeltek meg. Megállapításaik szerint a BDNF egyaránt növeli a petesejt citoplazmatikus és sejtmagi érési potenciálját, valamint EGF-el kombinálva az embriók fejlődési képességét IVF után (*Lee és mtsai.*, 2007).

Humán IVF eljárásban (*Monteleone és mtsai* 2007) 23 páciens vér BDNF vizsgálatait végezték el az IVF 1 napján (D1), nyolcadik napján (D8) a HCG kezelés

napján (DHCG) és az oocita nyeres napján (DOR). Azt tapasztalták, hogy minden vizsgált személynél pozitív korreláció volt a BDNF és az ösztadiol között a stimulációs ciklusban. Mind az állapotos, mind a nem állapotos pácienseknél a BDNF mennyisége szignifikánsan nőtt a D8 nap és HCG kezelés között, és állandó maradt a DOR napjáig. Mindezek alapján azt állapították meg, hogy a BDNF plazma koncentrációjának ismerete alapján nem állapítható meg az IVF eljárás eredményessége, ez a neutrofin faktor szoros összefüggést mutat az ösztadiollal és különösen az ovuláció körül fontos faktor.

### Leptin

Az 1990-es években felfedezett leptin egy citokinszerű, 16 kDa méretű protein hormon, mely az obese (elhízás) gén terméke, elsősorban a fehér zsírszövetben, és a placentában termelődik (Harvey és Ashford, 2003). Elsődleges feladata a testsúly szabályozása az energiamérleg szabályozásán keresztül, a hipotalamuszra hat, GnRH-termelő neuron sejtekben ahol leptin receptorok találhatóak, melyek az étvágyat szabályozó peptideket is termelik (2. ábra).

Igazolták, hogy a leptin (ehhez kapcsolódóan a testzsír mennyisége) összefüggésben van a szaporodással. A leptinnek kulcsszerepe van a test zsír depóinak kontrollálásában, a táplálkozási viselkedés kialakításában, az anyagcseremérleg szabályozásában. Tehát a leptin „barométer”-ként működik, a test kondíciójáról értesíti az agyat, de a leptinnek meghatározó szerepe van a pubertás idején is a rágcslók, főemlősök és az ember esetében egyaránt, mivel jelzi az agynak, hogy a test készen áll a szexuális érése és a szaporodásra. A lányoknál a szérum leptin koncentrációja drámaian megnő a pubertás idején, és ez összefügg a test zsírtartalmának növekedésével. A fiúknál a leptin szint csak közvetlenül a pubertás előtt magasabb és ezután csökken, mivel az izomszövet mennyisége nő meg a testsúlyon belül a zsír rovására (Klöss és mtsai., 1999). *In vitro* kísérletekkel igazolták (Clarke és Henry, 1999), hogy a leptinnek a petefészek szteroid termelésre pozitív hatása van, míg ugyanezt a tesztisz esetében nem igazolták, ellenkezőleg a tesztoszteron elnyomja a leptin szintézist a zsírsejtekben. A leptin koncentráció nő a vérben terhes nőknél, a placenta leptin termelésének köszönhetően, különösen a terhesség késői szakaszában és a szülés körül, ahol az anyai zsírraktárak feltöltődtek, és felkészül az anyai szervezet a szoptatásra. A monogasztrikus élőlények mellett a poligasztrikus szarvasmarha és juh esetében is vizsgálták a leptin hatását. Igazolták (Williams és mtsai., 2002), hogy az ivarérés körül a keringésben megnő a leptin koncentráció az üszöknél, és ezzel párhuzamosan a test zsírosszététele is változik. A rekombináns leptin adagolás jellemzően magas LH kiválasztást eredményezett a kezelt állatoknál. A legújabb kísérletekben sertés *in vitro* maturációs közeg kiegészítését vizsgálták leptinnel és megállapították (Kun és mtsai., 2007), hogy a sertés petesejtek meiotikus érését szignifikánsan elősegítette 10 vagy 100 ng/ml leptin hozzáadása, ha ezt a maturáció első 22 órájában jutatták a közeghez (76.8% és 73.8% a kontrollé pedig 61.7%). A partenogenetikusan embriók esetében a blasztociszták arányát jelentősen növelte (37.5% , míg a kontrollé 21.7%) valamint SCNT embriók osztódási arányát (72% a kontrollé 56%), bár ebben az esetben a blasztocisztává fejlődésre nem hatott szignifikánsan. A leptinről kimutatták (Paula-Lopes és mtsai., 2007) hogy serkenti a szarvasmarha petesejtek maturációját is, befolyásolja a blasztociszta fejlődést, speciális festéssel kimutatták, hogy az apoptózis sejt számát csökkenti a kumulusz sejtekben. RT-PCR vizsgálatokkal igazolták, hogy a leptin hatására eltérő géneexpresszió valósul meg a petesejtben és a kumulusz sejtekben.

2. ábra

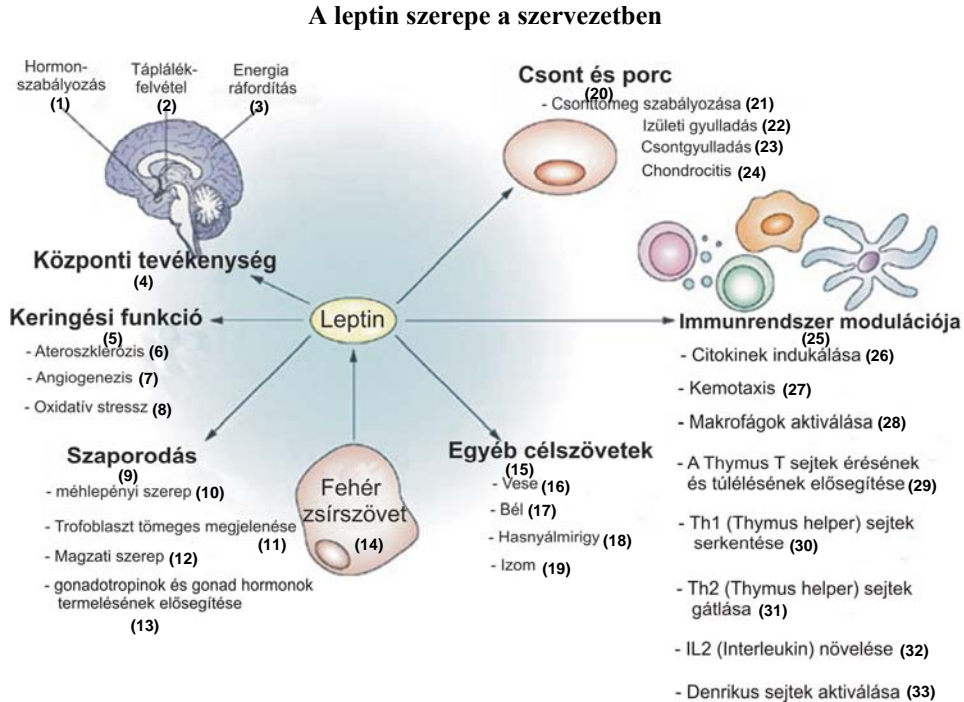


Figure 2: The role of leptin in the organism

Hormone regulation(1), Food intake(2), Energy expenditure(3), Central action(4), Vascular function(5), Atherosclerosis(6), Angiogenesis(7), Oxidative stress(8), Reproduction(9), Placental role(10), Trophoblast mass(11), Activations of gonadotrophins and gonadal hormones(13), White adipose tissue(14), Target tissue(15), Kidney(16), Gut(17), Pancreas(18), Muscle(19), Bone and cartilage tissue(20), Regulation of bone mass(21), Rheumatoid arthritis(22), Osteoarthritis(23), Chondrocytis(24), Immune system modulation(25), Cytokine induction(26), Chemotaxis(27), Macrophage activation(28), Increase of maturation and survival of Thymus T cells(29), Th1 cells stimulation(30), Th2 cells inhibition(31), Increase of IL2(32), Dendritic cells activation(33)

**IRODALOM**

Abeydeera, L.R., Wang, W.H., Cantley, T., Rieke, A., Prather, R., Day, B. (1998): Presence of epidermal growth factor during in vitro maturation of pig oocytes and embryo culture can modulate blastocyst development after in vitro fertilization. Mol. Reprod. Dev., 51. 395-401.

Austin, C. (1961): The Mammalian egg. Blackwell Science Publications, Oxford.

Austin, C., Short, R. (eds)(1982): Reproduction in Mammals, Vol I. Germ Cells and Fertilization. Cambridge University Press, Cambridge.



- Basini G, Bussolati S, Santini SE, Bianchi F, Careri M, Mangia A, Musci M, Grasselli F. (2008): Hydroxyestrogens inhibit angiogenesis in swine ovarian follicles. *Endocrinol.* 199 127-135.
- Bonnet, A., Le Cao, K.A., SanCristobal, M., Benne F., Robert- Granie, C., Law-So, G., Fabre, S., Besse, P., De Billy, E., Quesnel, H., Hatey, F., Tosser-Klopp, G. (2008): In vivo gene expression in granulosa cells during pig terminal follicular development. *Reprod.*, 136. 1-14.
- Caetano, A.R., Johnson, R.K., Ford, J.J., Pomp D. (2004): Microarray profiling for differential gene expression in ovaries and ovarian follicles of pig selected for increased ovulation rate. *Genet.*, 168. 1529-1539.
- Carpenter, G., Cohen, S. (1979): Effects of EGF on proliferation of epithelial cells *Ann. Rev. Biochem.*, 48. 193.
- Chang, M (1955): The maturation of rabbit oocytes in culture and their maturation, activation, fertilization and subsequent development in the fallopian tubes. *J. Exp. Zool.*, 128. 378-405.
- Clarke, I.J., Henry B.A. (1999): Leptin and reproduction. *Rev. Reprod.*, 4. 48-55.
- Cohen, S.J. (1962): A new compound from mouse maxillary gland. *Biol. Chem.*, 237. 1555.
- Ding, J., Foxcroft, G.R. (1994): FSH-stimulated follicular secretions enhanced oocyte maturation in pigs. *Therio.*, 41. 1437.
- Dissen G.A., Hill D.F., Costa M.E., Dees W.I., Lara H.E., Ojeda S.R., (1996): A role for trkA nerve growth factor receptors in mammalian ovulation. *Endoc.*, 137. 198-209.
- Drummond, A.E. (2006) Role of steroids in follicular growth. *Reprod Biol. Endoc.*, 4. 16.
- Drummond AE, Tellbach M, Dyson M, Findlay JK. (2007): Fibroblast growth factor-9, a local regulator of ovarian function. *Endoc.*, 48 3711-3721.
- Ehrhard, P.B., Erb, P., Graumann, U., Otten V. (1993): Expression of nerve growth factor and nerve growth factor receptor tyrosine kinase trk in activated CD4-positive T-cell clones. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90. 10984-10988.
- Flood, M.R., Gage, T.L., Bunch T.D. (1993): Effect of various growth promoting factors on preimplantation bovine embryo development in vitro. *Therio.*, 39. 823-833.
- Foxcroft, G.R., Hunter, M.G. (1985): Basic physiology of follicular maturation in the pig. *J. Reprod Fertil.*, 33. 1-19.
- Fowden, A.L. (2003): The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta.* 8-9. 803-812.
- Fricke, P.M., Ford, J.J., Reynolds, L.P., Redmer D.A. (1996): Growth and cellular proliferation of antral follicles throughout the follicular phase of the oestrus cycles in meishan gilts. *Biol. Reprod.*, 54. 879-887.
- Gilchrist RB, Ritter LJ, Armstrong DT. (2004): Oocyte-somatic cell interactions during follicle development in mammals. *Anim Reprod Sci.*, 82-83:431-446.
- Hansen, P.J. (2007): To be or not to be-determinants of embryonic survival following heat shock. *Therio.* 68. 1. 40-48.
- Harvey, J., Ashford, M.L.J. (2003): Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharm.* 44. 845-854.
- Hattori, M.A., Yoshino, I., Shinohara, Y., Horiuchi, R., Kojima I. (1995): A novel action of epidermal growth factor in rat granulosa cells its potentiation of gonadotropin action. *J. Mol. Endoc.*, 15. 283-291.
- Hillier, S.G., Miro F. (1993): Inhibin, activin and follistatin. Potential roles in ovarian physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences* 687 29-38.
- Horigome, K., Pryor, J.C., Bullock, E.D., Johnson Jr. E.M. (1993): Mediator release from mass cells by nerve growth factor. *J. Biol. Chem.*, 268. 14881-14887.

- Hunter, M.G., Robinson, R.S., Mann, G.E., Webb, R. (2004): Endocrine and paracrine control of follicular development and ovulation rate in farm species. *Anim Reprod Sci.*, 82-83. 461-477.
- Kaye, P.L., Bell, K.L., Beebe, L.F., Dunglison, L.F.S., Gardner, H.G., Harvey, M.B. (1992): Insulin-like growth factors (IGFs) in preimplantation development. *Reprod. Fertil., Dev.* 4. 373-386.
- Kaplan, D.R., Hempstead, B.L., Martin-Zanca, D., Chao, M.V., Parada, L.F. (1991): The *trk* proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Sci.*, 252. 554-558.
- Kelly, J.M., Kleemann, D.O., Maxwell W.M., Walker S.K. (2008): Effects of insulin-like growth factor-I, epidermal growth factor and cysteamine on the *in vitro* maturation and development of oocytes collected from 6- to 8-week-old Merino lambs. *Reprod Fertil Dev.*, 20. 570-578.
- Kiess, W., Reich, A., Meyer, K., Glasow, A., Deutscher, J., Klammt, J., Yang, Y., Muller, G., Kratzsch, J. (1999): A role for leptin in sexual maturation and puberty? 1: *Horm. Res.*, 51. 3. 55-63.
- Knight PG, Glister C. (2006): TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reprod.*, 132 177-188.
- Knobil, E., Neill, J.D. (eds.) (1988): *The Physiology of Reproduction* Raven Press, Ltd., New York.
- Knobil, E., Neill, J.D. (eds.) (1999): *Encyclopaedia of Reproduction*. 3. Academic Press, San Diego.
- Kim, J.J., Fazleabas, T. (1999): Growth factors. In: Knobil, E., Neill, J.D. (eds.) *Encyclopaedia of Reproduction*. 2. Academic Press, San Diego. 573-583.
- Kogo, H., Yoshie, M., Kutsukake, M., Tamura, K. (2008): [Role of implantation-related factors, stathmin and insulin-like growth factor-binding protein 7 in reproductive endocrinology] *Yakugaku Zasshi*. 128. 565-574.
- Kun, Z., Shaohua, W., Yufang, M., Yankun, L., Hengxi, W., Xiuzhu, S., Yonghui, Z., Yan, L., Yunping, D., Lei, Z., Ning L. (2007): Effects of leptin supplementation in *in vitro* maturation medium on meiotic maturation of oocytes and preimplantation development of parthenogenetic and cloned embryos in pigs. *Anim. Reprod. Sci.*, 101. 85-96.
- Lee, E., Jeong, Y.I., Park, S.M., Lee, J.Y., Kim, J.H., Park, S.W., Hossein, M.S., Jeong, Y.W., Kim, S., Hyun, S.H., Hwang, W.S. (2007): Beneficial effects of brain-derived neurotrophic factor on *in vitro* maturation of porcine oocytes. *Reprod.*, 134. 405-414.
- Levi-Montalcini R. (1987) Identification of nerve growth factor. *Sci.* 237. 1154.
- Linher, K., Wu, D., Li J. (2007): Glial cell line-derived neurotrophic factor: an intraovarian factor that enhances oocyte developmental competence *in vitro*. *Endoc.*, 148. 4292-4301.
- Martin-Zanca, D., Barbacid, M., Parada, L.F. (1990): Expression of the *trk* proto-oncogene is restricted to the sensory cranial and spinal ganglia of neural crest origin in mouse development. *Genes Dev.*, 4. 683-694.
- Mayerhofer, A., Dissen, G.A., Parrot, J.A., Hill, D.F., Mayerhofer, D., Garfield, R.E., Costa, M.E., Skinner, M.K., Ojeda, S.R. (1996): Involvement of nerve growth factor in the quality cascade: *trkA* receptor activation inhibits gap junctional communication between theca cells *Endoc.*, 137. 5662-5669.
- Mazelbourg, S., Bondy, C.A., Zhou, J., Monget P. (2003): The insulin like growth factor system: a key determinant role in the growth and selection of ovarian follicles? A comparative species study. *Reprod. Dom. Anim.*, 38. 247-258.

- Missale, C., Boroni, F., Sigala, S., Zanellato, A., Dal Toso, M., Balsari, A., Spano, P. (1994): Nerve growth factor directs differentiation of the bipotential cell line H6-3 in to the mammothroph phenotype. *Endoc.*, 135. 290-298.
- Monget, P., Monniaux, D., Pisselet, C., Durrand, P. (1993): Changes in insulin like growth factor I (IGF-I.) IGF-II., and their binding proteins during growth and atresia of ovarian follicles. *Endoc.*, 132. 1438-1446.
- Monteleone, P., Artini, P.G., Simi, G., Cela, V., Casarosa, E., Begliuomini, S., Ninni, F., Pluchino, N., Luisi, M., Genazzani, A.R. (2007): Brain derived neurotrophic factor circulating levels in patients undergoing IVF. *Assist. Reprod. Genet.*, 24. 477-480.
- Monteleone P, Giovanni Artini P, Simi G, Casarosa E, Cela V, Genazzani AR. (2008): Follicular fluid VEGF levels directly correlate with perifollicular blood flow in norm responder patients undergoing IVF. *Assist Reprod Genet.*, 25. 183-186.
- Onagbesan O, Bruggeman V, Decuypere E. (2009): Intra-ovarian growth factors regulating ovarian function in avian species: a review. *Anim. Reprod. Sci.*, 111. 121-140.
- O'Neill, C. (1997): Evidence for the requirement of autocrine growth factors for development of mouse preimplantation embryos *in vitro*. *Biol. Reprod.*, 56. 229-237.
- Palma, G.A., Muller, M., Brem, G. (1997): Effect of insulin-like growth factor I (IGF-I) at high concentration on blastocyst development of bovine embryos produced *in vitro*. *J. Reprod. Fertil.*, 110. 347-353.
- Paria, B.C., Dey, S.K. (1990): Preimplantation embryo development *in vitro*: cooperative interactions among embryos and role of growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87. 4756-4760.
- Paula-Lopes, F.F., Boelhaue, M., Habermann, F.A., Sinowatz, F., Wolf E. (2007): Leptin promotes meiotic progression and developmental capacity of bovine oocytes via cumulus cell-independent and -dependent mechanisms. *Biol Reprod.*, 76. 532-541.
- Pincus, G., Enzmann, E. (1935): The comparative behaviour of mammalian eggs *in vivo* and *in vitro* I. The activation of ovarian eggs. *J. Exp. Med.*, 62. 665-675.
- Racowsky, C., McGaughey, R. (1982): Further studies of the effect of follicular fluid and membrane graanulosa cells on the spontaneous maturation of pig oocytes. *J. Reprod. Fertil.*, 66. 505-512.
- Rehfeldt, C., Nissen, P.M., Kuhn, G., Vestergaard, M., Ender, K., Oksbjerg, N. (2004): Effects of maternal nutrition and porcine growth hormone (pGH) treatment during gestation on endocrine and metabolic factors in sows, fetuses and pigs, skeletal muscle development, and postnatal growth. *Dom. Anim. Endoc.*, 27. 267-85.
- Sharmann, R., Tazi, A., Polak, M., Kanaka, C., Czernichow, P. (1993): Expression of functional nerve growth factor receptors in pancreatic beta cell lines and foetal rat islets in primary culture. *Diab.*, 42. 1829-1836.
- Shimasaki, S., Moore, R.K., Otsuha, F., Erickson, G.F. (2004): The bone morphogenetic protein system in mammalian reproduction. *Endoc. Rev.*, 25. 72-101.
- Thibault, C. (1972): Final stages of mammalian oocyte maturation. In: Biggers, J., Schuetz, A. (eds) *Oogenesis*. University Park Press, Baltimore.
- Williams, G.L., Amstalden, M., Garcia, M.R., Stanko, R.L., Nizielski, S.E., Morrison, C.D., Keisler, D.H. (2002): Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. *Dom. Anim Endoc.*, 23. 339-349.
- Wood, S.A., Kaye, P.L. (1989): Effects of epidermal growth factor on preimplantation mouse embryos. *J. Reprod. Fertil.*, 85. 575-582.

- Xia, P., Tekpetey, F.R., Armstrong, D.T. (1994): Effect of IGF-I. on pig oocyte maturation, fertilization, and early development in vitro, and on granulosa and cumulus cells biosynthetic activity. *Mol. Reprod. Dev.*, 38. 373.
- Ying, S.Y., Zhang, Z. (1999): Ovarian hormones, overview. In: Knobil, E., Neill, J.D. (eds.) *Encyclopaedia of Reproduction 3*. Academic Press, San Diego, 578-582.

Levelezési cím (*Corresponding author*):

**Bali Papp Ágnes**

Nyugat-magyarországi Egyetem Mezőgazdaság és Élelmiszer-tudományi Kar,  
9200 Mosonmagyaróvár, Vár 2.

*University of West Hungary Faculty of Animal Sciences,*

*H-9200 Mosonmagyaróvár, Vár 2.*

Tel.: 36-96-566-600; Fax: 36-96-566-620

e-mail: bali@mtk.nyme.hu