

# Neurobiologiczne znaczenie oksytocyny u ludzi i zwierząt

Bogdan Feliks Kania<sup>1</sup>, Danuta Wrońska<sup>2</sup>, Małgorzata Błachut<sup>2</sup>

z Uniwersyteckiego Centrum Weterynarii Uniwersytetu Jagiellońskiego i Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie<sup>1</sup> oraz Wydziału Biologii i Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie<sup>2</sup>

Oksytocyna (OT), neuropeptyd 9-aminokwasowy występujący wyłącznie u ssaków, jest hormonem wytwarzanym przez podwzgórze, a gromadzonym i uwalnianym do krążenia ogólnego z części nerwowej, czyli płata tylnego przysadki (*neuroepiphysis*). Hormon ten, ściśle związany z innym peptydem o nazwie wazopresyna argininowa (AVP), syntetyzowany jest przez specjalną grupę neuronów wielkomórkowych, których ciała znajdują się głównie w jądrach nadwzrokowym (*nucleus supraopticus* – SON) oraz przykomorowym (*n. paraventricularis* – PVN) podwzgórza, których aksony kończą się w płacie tylnym przysadki. Mniejsza liczba neuronów syntetyzujących oksytocynę i wazopresynę argininową i dających projekcję do części nerwowej przysadki zlokalizowana jest w jądrze przednim spojenia podwzgórza i innych jądrach jako wiązka włókien wewnątrz wielkomórkowych jąder dodatkowych rozproszonych pomiędzy jądrami nadwzrokowymi i przykomorowymi (1). W ostatnim dziesięcioleciu podjęto szczególnie dużo badań nad neuroanatomią, neurobiologią oraz możliwymi znaczeniami neuronów oksytocyny (zawierających oksytocynę wykrywalną immunocytochemicznie) oraz wazopresynę argininową. Jej obecność, jak też swoiste dlań receptory (OTR), wykazano zarówno w mózgu (*amygdala, nucleus accumbens, nuclei vagi dorsales, hippocampus*), jak rdzeniu kręgowym, jelitach (2), nadnerczach i innych narządach (3, 4, 5). Na przestrzeni wielu lat badań eksperymentalnych okazało się, że neuropeptyd ten nie jest jedynie klasycznym hormonem krążącym we krwi i spełniającym swoją rolę w akcji porodowej i laktacji (6), ale działa również jako neuroprzekaznik lub neuromodulator poprzez swoiste receptory w różnych tkankach i narządach (7, 8). Receptory te i sama oksytocyna mogą być również zaangażowane w patofizjologię zachowań mentalno-socjalnych, takich jak: lęk, agresja, stres, depresja, schizofrenia czy autyzm (3, 9, 10). Obecnie sądzi się nawet, że oksytocyna oraz wazopresyna w mózgu są neuropeptydami socjalnymi (11) i bardzo ważnymi mediatorami regulacji złożonego zachowania oraz rozpoznania socjalnego. Jest stosowana w leczeniu chorób psychicznych cechujących

się dysfunkcjami socjalnymi, takimi jak: autyzm, socjalne zaburzenia lękowe, utracie osobowości lub schizofrenii. Tak więc dane doświadczalne i kliniczne sugerują jednoznacznie, że oksytocyna jest kluczowym mediatorem złożonych zachowań emocjonalnych i socjalnych, w tym przywiązania do miejsca, rozpoznania socjalnego oraz agresji u ludzi i zwierząt (8).

Oksytocyna obok roli w przebiegu porodu i wydzielaniu mleka jest zaangażowana w różne zjawiska podobne zachowaniom seksualnym (hormon miłości i szczęścia) oraz reakcje stresowe (12). Korzystny wpływ przeciwstresowy i przeciwlękowy oksytocyny zachodzi przez regulację osi podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) oraz czynności ciała migdałowatego, przez jego projekcję do pnia mózgu i ośrodków podwzgórza. Niektóre z prac sugerują, że naturalnie występujące przeciwciała reagujące z oksytocyną są zaangażowane w rozwój depresji, zaburzenia przyjmowania pokarmu i to one prowadzą do wystąpienia tych zaburzeń, neutralizując działania endogennej oksytocyny. Już tylko cytowane powyżej dowody wydają się wystarczającym usprawiedliwieniem dla podjęcia opracowania poświęconego występowaniu, dystrybucji, działaniu i roli oksytocyny. Tym bardziej że łagodzi ona uczucie tak powszechnego strachu (anksjolityk), wpływa łagodząco na objawy strachu wrodzonego, na układ nagrody oraz to, że jest hormonem miłości (1, 13). Najnowsze badania wykazały wyraźnie zwiększającą się ekspresję genu oksytocyny w jądrach nadskrzyżowaniowym i przykomorowym podwzgórza w czasie wielokrotnie powtarzającego się stresu oraz jej udział w procesach adaptacyjnych (14). Udowodniono również, że mikroiniekcje oksytocyny do struktur mózgowych zmniejszają reakcje na bodźce stresowe (15, 16, 17). Oksytocyna działa też neuroprotekcynie przez zwiększanie oporności neuronów płodowych na ewentualne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego podczas porodu, zwłaszcza w warunkach niedotlenienia mózgu płodów i noworodków, ale może też zwiększyć liczbę płodów martwo urodzonych, gdyby zastosowano ją na zbyt wczesnym etapie porodu, zwłaszcza przy nie dość otwartej szyjce macicy (6).

## Neurobiology of oxytocin in humans and animals

Kania B.F.<sup>1</sup>, Wrońska D.<sup>2</sup>, Błachut M.<sup>2</sup>, University Center of Veterinary Medicine of Jagiellonian University and Agricultural University in Cracow<sup>1</sup>, Faculty of Animal Sciences, Agricultural University in Cracow<sup>2</sup>

This paper aims at the presentation of the complex role of oxytocin, hypothalamic hormone stored in and released from the posterior pituitary. Secreted by magnocellular and parvocellular neurohypophysis neurons, oxytocin nonapeptide is found exclusively in mammals. It was long time considered as a powerful stimulant to the pregnant uterus, especially toward the end of gestation and milk releaser during suckling. However, in the past decade numerous studies in neuroanatomy and neurobiology revealed that oxytocin is involved in other fields of activity and oxytocinergic neurons, fibres and specific receptors binding oxytocin were investigated. The presence of oxytocin receptors have been confirmed not only in brain (*amygdala, nucleus accumbens, dorsal complex nucleus of the vagus centers, hippocampus, striatum, medial prefrontal cortex and medulla*) and spinal cord but also in other tissues (*uterus, placenta, amnion, corpus luteum, mammary gland, jejunum, testes, heart and adrenal glands*). This is an evidence that oxytocin plays a role as neurotransmitter and/or neuromodulator *via* specific receptors in different tissues and organs. Apart from its physiological properties in brain and other organs, oxytocin was found to influence the socio-mental behavior as a anxiety, aggression, stress, pain, depression, schizophrenia and probably autism in humans.

**Keywords:** oxytocin, neurobiology, humans, animals.

Oksytocyna strukturalnie jest podobna do wazopresyny argininowej i ma z nią ewolucyjnie wspólnego prekursora, którym jest wazotocyna uwalniana przez przysadkę gadów ziemnowodnych. W czasie porodu sygnały czuciowe z macicy i kanału rodowego pobudzają neurony oksytocyny części nerwowej przysadki. Oksytocyna uwolniona do krwi wiąże się ze specyficznymi dla niej receptorami mioцитów macicy i kurcząc ją, ułatwia poród. Przysadkowe uwalnianie oksytocyny nasila się również w następstwie impulsacji związanej z ssaniem przez noworodki gruczołów mlekowych matki w okresie laktacji. Receptory oksytocyny znajdują się na komórkach mioepitelialnych ześrodkowanych wokół przewodów mlekowych i pęcherzyków mlekoosnych w gruczołach mlekowych. Po związaniu się oksytocyny ze swoistymi receptorami kurczą się komórki epitelialne i wydalają nagromadzone w mleko. Te dwie podstawowe czynności oksytocyny dotyczą jedynie dojrzałych płciowo samic. Jednakże kilkanaście lat temu stwierdzono, że trzecim

potencjalnym bodźcem dla uwolnienia przysadkowej oksytocyny jest hiperosmolarność osocza i to zarówno u samic, jak i u samców. Reakcja sekrecyjna oksytocyny na hiperosmolarność osocza ma charakter wyrównawczy (adaptacyjny), gdyż powoduje ona np. natriurezę u szczurów. Receptory oksytocyny w nerkach są wrażliwe na oksytocynę, jako na hormon wydalający z organizmu  $\text{Na}^+$ , podobnie jak nerkowe receptory wazopresynowe (AVPR) są wrażliwe na wazopresynę jako hormon zatrzymujący wodę w organizmie. Brak danych o tym, czy oksytocyna pełni również funkcje natriuretyczne u innych gatunków zwierząt (1).

### Chromosomalne powiązanie oksytocyny z genami i receptorami

W ostatnim piętnastoleciu nastąpił szybki rozwój badań dotyczących budowy i funkcji genów oksytocyny, a wraz z nią wazopresyny, jak również analiz dotyczących regulacji transkrypcyjnej tych genów pod kątem ich funkcji w wydzielniczej aktywności neuronalnej oraz procesach fizjologicznych (18). Z prac tych wynika, że oksytocyna i wazopresyna syntetyzowane są jako fragmenty wielkoząsteczkowego prekursora białkowego, z którego są one następnie odcinane enzymatycznie. Pozostałe fragmenty prekursora białkowego, jako polipeptydy neurofizyny, znajdują się również w cytoplazmie dendrytów, ciała komórkowego oraz aksonów neuronów oksytocyny i wazopresyny. Uwalniane są one z zakończeń aksonalnych. Znajdują się w nich oddzielne prekursora dla oksytocyny i związanych z nią neurofizyn oraz wazopresyny i związanych z nią neurofizyn, ale prekursora te są kodowane przez parę genów o wielu wspólnych cechach budowy i sekwencji aminokwasowej. Wysoki stopień identyczności sekwencji DNA oraz rozmieszczenia ekson-intron między genami oksytocyny i wazopresyny sugeruje, że geny te powstają przez duplikację genu rodzicielskiego (wspólnego). To okazało się bardzo interesujące, gdyż stwierdzono że geny oksytocyny i wazopresyny u wszystkich gatunków zwierząt, w tym u człowieka, znajdują się w tym samym chromosomie 20, oddalone od siebie o 3 do 12 kb sekwencji intronu (sekwencje genetyczne DNA interwencyjnego pomiędzy eksonami) w zależności od gatunku (20, 21).

Wbrew twierdzeniom hormony neuropeptydowe związane z oksytocyną lub wazopresyną, takie jak wazotocyna u ryb, mogą być stwierdzane u ssaków. Dokładne badania genomu człowieka nie wykazały innych genów o istotnym podobieństwie do oksytocyny lub wazopresyny (22, 23). Opisano wyniki szczegółowej analizy molekularnej promotorów oksytocyny człowieka i zwierząt transgenicznych (24, 25).

Geny receptora oksytocyny (OTR) występują jako pojedyncze kopie w genomie człowieka i są mapowane w miejscu 3p25–3p26.2 genu na chromosomie. mRNA oksytocyny człowieka ma 2 wielkości 3,6 kb w gruczole mlekowym oraz 4,4 kb w jajnikach, endometrium i miometrium (26). Wielkość genu wynosi 17 kb. Zawiera on 3 introny oraz 4 eksony. Eksony 1 i 2 odpowiadają niekodującemu regionowi 5' . Eksony 3 i 4 kodują aminokwasy receptorów oksytocyny. Intron 3, który jest największy, oddziela region kodujący tuż za przezbłonową domeną 6. Ekson 4 zawiera sekwencje kodujące 7 domen przezbłonowych, końcowe –COOH oraz całkowity 39 region niekodujący, w tym sygnały poliadenylacji. Receptor oksytocyny może być wrażliwy na regulację epigenetyczną przez wyspy CpG – regiony genomu, które zawierają duże ilości dinukleotydów guanino-cytozynowych (26). Dlatego różnice w funkcjonowaniu receptorów oksytocyny mogą powodować czynniki środowiskowe, np. niewłaściwa opieka ze strony matki we wczesnym okresie życia. Receptor oksytocyny jest typowym przedstawicielem receptora rodopsynowego klasy I z rodziny receptorów wiążących białka G (GPCR) z siedmioma przezbłonowymi helisami alfa, które wyróżniają przedstawicieli receptorów tej rodziny. Mutacje przy tym motywie tripeptydu kwas asparaginowy-arginina-cysteina powodują to, że receptor jest nieczynny albo bardzo aktywny (1, 26). Miejsca cysteinowe w 1 i 2 pętli pozakomórkowej są szczególnie charakterystyczne dla rodziny receptorów GPCR i prawdopodobnie powiązane są one przez mostki disiarczkowe. Pomimo 7 helis przezbłonowych, domena pozakomórkowa N-końcowego jest stosunkowo krótka, wewnątrzkomórkowa domena C-końcowego dość długa i zawiera różne miejsca fosforylacji oraz podwójny zaczep z cysteiny dla izoprenylacji. Masa cząsteczkowa receptora oksytocyny wynosząca 40–45 kDa może być oszacowana na podstawie sekwencji aminokwasów uzyskanych ze znanych sekwencji cDNA u różnych gatunków. Receptor oksytocyny ma dwa (myszy, szczury) lub trzy (człowiek, świnia, owca, krowa, małpa) potencjalne miejsca N-glikozylacji (N-X-S/T stały motyw) w pozakomórkowym  $\text{NH}_2$ -końcowym domeny (22).

### Transport aksonalny mRNA oksytocyny

Znane są dwa nowe mechanizmy transportu mRNA oksytocyny w układzie podwzgórzowo-przysadkowym. Pierwszy to aktywny transport mRNA oksytocyny w kierunku tylnego płata przysadki w aksonach neuronów wielkokomórkowych (27). Znaczenie funkcjonalne tego typu transportu mRNA oksytocyny nie jest poznane. Drugi

mechanizm obejmuje zarówno transport mRNA oksytocyny wsteczny, jak i postępujący (28). Jest możliwe, że ten typ transportu jest unikatowy w odniesieniu do neuronów oksytocyny i wazopresyny dających projekcję do części nerwowej przysadki, ale może on dotyczyć neuronów o ośrodkowej projekcji aksonalnej (1).

### Budowa neuronów oksytocyny o projekcji ośrodkowej

U gryzoni i naczelnych, w tym u człowieka, zdecydowana większość neuronów oksytocynoergicznych o ośrodkowej projekcji aksonalnej znajduje się w tylnej części jądra przykomorowego (29). Neurony te nazywane są zazwyczaj jako małokomórkowe, ponieważ są one z reguły mniejsze od neuronów wielkokomórkowych unerwiających tylny płat przysadki. Wprawdzie oksytocynoergiczne neurony małokomórkowe znajdujące się w jądrze przykomorowym dają projekcję wewnątrz podwzgórzową, to ich aksony kończą się głównie obok podwzgórza.

U szczurów zagęszczenie włókien oksytocynoergicznych wewnątrz różnych pól końcowych różni się istotnie od pojedynczo przebiegających izolowanych włókien w korze czołowej do bardzo zagęszczonego unerwienia zespołu grzbietowych jąder nerwu błędnego. Ilościowe różnice w liczbie włókien oksytocynoergicznych obecnych w niektórych obszarach mózgu stwierdzono u różnych gatunków zwierząt, w tym u człowieka, ale jakościowe rozmieszczenie tych włókien wydaje się dość podobne. Włókna oksytocynoergiczne przeważają w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym, a włókna wazopresynoergiczne głównie w strukturach limbicznych, takich jak przegroda boczna (*septum lateralis*) czy ciało migdałowate (*corpus amygdaloideum*; 1).

### Inne układy ośrodkowe oksytocyny

Nie wszystkie neurony oksytocynoergiczne dające projekcję ośrodkową znajdują się w jądrze przykomorowym podwzgórza. U gryzoni oraz u naczelnych, w tym u człowieka, immunoreaktywność oksytocyny neuronów stwierdzono również w okolicy tylnopryśrodkowej jądra półleżącego (*nucleus accumbens*) prążka końcowego (*stria terminalis*) oraz przyśrodkowym polu przedwzrostowym kory czołowej mózgu. Opisano już projekcje ośrodkowe wielu z neuronów tych struktur. U szczurów immunoreaktywność oksytocyny w miejscu sinawym (*locus coeruleus*), jądrach przegrody (*nuclei raphae*) oraz substancji szarej okołowodociągowej (*substantia grisea periaqueducti*) nie zmienia się po silnej ablacji jądra przykomorowego podwzgórza, sugerując, że włókna oksytocynoergiczne w tych strukturach rozpoczynają się poza obrębem tego jądra (30).



## Regulacja aferentna neuronów oksytocynogicznych

Różne populacje neuronów oksytocynogicznych od neuronów wazopresynoergicznych dają projekcje do części nerwowej przysadki i do centralnych obszarów mózgu. Uwalnianie przysadkowej oksytocyny lub wazopresyny wywołują bodźce dochodzące nie tylko z ośrodkowego układu nerwowego. Sekrecja oksytocyny oraz wazopresyny z części nerwowej przysadki może zachodzić niezależnie od siebie. Podobnie uwalnianie oksytocyny i wazopresyny w mózgu może następować niezależnie jedno od drugiego i może być różne w rozmaitych jego strukturach. Na przykład ssanie brodawek sutkowych powoduje pobudzenie oksytocynogicznych neuronów wielkokomórkowych. Neurony oksytocynogiczne w jądrze przykomorowym dające projekcje do grzbietowego zespołu jąder nerwu błędnego nie reagują na akt ssania, ale na odwodnienie, krwawienia oraz egzogenną cholecystokininę (31, 32). Neurony oksytocynogiczne dające projekcje do ciała migdałowatego nie reagują uwolnieniem oksytocyny ani w czasie ssania, ani podczas krwawienia, ale reagują na odwodnienie (22), które pobudza zarówno wielkokomórkowe neurony oksytocynogiczne, jak wazopresynoergiczne. Dane te ilustrują wybiórczą i różną kontrolę aferentną neuronów oksytocynogicznych od wazopresynoergicznych, które cechuje specyficzna projekcja ośrodkowa.

Nie jest poznane kodowanie chemiczne szlaków aferentnych, które mogą w różny sposób pobudzać neurony oksytocynogiczne i/lub wazopresynoergiczne jądra przykomorowego. Unerwienie aferentne jądra przykomorowego jest niezwykle skomplikowane, większość szlaków doprowadzających unerwia więcej niż jeden jego region (1, 7). Na podstawie analiz ze znakowanymi neuropeptydami, jak też rejestracji elektrofizjologicznej wiele z tych dróg uznano za szlaki nerwowe o charakterze zarówno doprowadzającym, jak i odprowadzającym. Jakkolwiek nie dość dobrze poznano to, czy neurony grup komórek pozapodwzgórzowych tworzą synapsy na neuronach oksytocynogicznych lub wazopresynoergicznych albo obu typach, oraz to czy postsynaptycznym miejscem wiązania neuropeptydu są neurony wielkokomórkowe bądź małokomórkowe. Jeden wyjątek stanowi ostatnio stwierdzona projekcja wychodząca z neuronów w tylnym odcinku rdzenia. Niewielka liczba neuronów w jądrze szlaku samotnego (*tractus solitarius*) oraz w okolicy brzuszno-przysadkowej wykazuje koekspresję beta-inhibiny i somatostatyny i wydaje się, że te neurony unerwiają głównie neurony oksytocynogiczne w jądrze przykomorowym

i nadwzrokowym (22). Neurony docelowe jądra nadwzrokowego są wielkokomórkowe, ale nie wiadomo, czy neurony docelowe jądra przykomorowego są też wielkokomórkowe, małokomórkowe albo takie i takie. Projekcja beta inhibiny/somatostatyny jest odmienna od zagęszczonej projekcji noradrenergicznej wychodzącej z tylnego odcinka rdzenia, która unerwia zarówno populację neuronów wielkokomórkowych, jak i małokomórkowych, oksytocynogicznych i wazopresynoergicznych.

## Oksytocyna w płynie mózgowo-rdzeniowym

W warunkach fizjologicznych oksytocyna jest obecna w płynie mózgowo-rdzeniowym w stężeniach znacznie wyższych od stwierdzanych w osoczu. Oddzielna regulacja stężenia oksytocyny we krwi od stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym utrzymywana jest przez barierę krew/mózg. Bariera ta zapobiega przenikaniu istotnych ilości neuropeptydu z płynu mózgowo-rdzeniowego do łożyska naczyniowego. Oksytocyna może prawdopodobnie przenikać przez struktury krążenia komorowego, w których nie ma bariery krew/mózg (22). To nie wyklucza możliwego udziału ośrodkowej puli oksytocyny uwalnianej z neuronów dających projekcję z części nerwowej przysadki, ponieważ egzocytoza peptydu dokonuje się nie tylko z kłębków końcowych neuronów oksytocynogicznych w płacie tylnym przysadki, ale również na przebiegu ciała neuronów (*pericarium*), aksonów oraz dendrytów w podwzgórzu (1).

W zasadzie przyjmuje się, że oksytocyna uwolniona do płynu pozakomórkowego mózgu mogłaby z łatwością dyfundować do płynu mózgowo-rdzeniowego i odwrotnie, choć natężenie tego przenikania nie jest dokładnie poznane. Sugerowano, że oksytocyna może być uwalniana bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego, gdyż immunoreaktywność oksytocyny stwierdzano w wewnętrznej warstwie wyściółki komory trzeciej mózgu (30). Powód, dla którego oksytocyna jest obecna w płynie mózgowo-rdzeniowym pozostaje ciągle niezany.

## Oksytocyna a żeński układ rozrodczy

### Macica

Od dawna wiadomo, że jednym z docelowych narządów oksytocyny jest macica ciężarna. Oksytocyna jest jednym z czynników najsilniej kurczących macicę, stąd jej kliniczne stosowanie w celu prowokowania porodu. W związku z jej działaniem opracowano już wysoce specyficznych antagonistów oksytocyny o wartości terapeutycznej w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi i regulacji zaburzeń cyklu. Ekspresję

geny oksytocyny wykazano w nabłonku macicy, łożysku i owodni szczura oraz owodni, kosmówce i doczesnej u ludzi (33).

Niektóre dane wskazują na fakt, że istnieje współzależność między sposobem wydzielania oksytocyny a rozwijającą się ciążą. Na początku porodu zwiększa się istotnie wrażliwość macicy na działanie oksytocyny. Jest to związane zarówno ze wzrostem stężenia mRNA receptorów oksytocyny, jak i silnym zwiększeniem ich gęstości w mięśniówce macicy, co ma miejsce w czasie wczesnej fazy porodu (34). Zagęszczenie receptorów oksytocyny we wczesnej fazie porodu może 200-krotnie przekraczać ich gęstość w macicy nieciążarnej. Tak więc oksytocyna może stymulować skurcze macicy na początku porodu w stężeniach, które nie spowodują tego działania w stanie nieciążarnym. Po zakończeniu akcji porodowej gęstość receptorów oksytocyny gwałtownie się zmniejsza. Na przykład w macicy szczura w ciągu 24 h po porodzie stężenie mRNA oksytocyny zmniejsza się 7-krotnie. Możliwe, że może to być konieczne dla uniknięcia zbędnego działania kurczącego macicę podczas laktacji, kiedy również nasila się uwalnianie oksytocyny.

Zwiększenie liczby receptorów oksytocyny przed porodem nie ogranicza się tylko do błony mięśniowej macicy, gdyż jest również stwierdzany w doczesnej. U ludzi ekspresja genu oksytocyny w kosmówce i doczesnej na początku porodu zwiększa się 5-krotnie (22). W doczesnej oksytocyna pełni jeszcze rolę stymulującą uwalnianie  $PGF_{2\alpha}$ . Zwiększona sekrecja  $PGF_{2\alpha}$  pod koniec ciąży nasila luteolizę i w ten sposób u gryzoni ułatwia usunięcie źródła progesteronu i rozpoczęcie akcji porodowej. W działaniu luteolitycznym  $PGF_{2\alpha}$  działa przeciwnie do oksytocyny (22). U krów przed porodem gęstość receptorów oksytocyny w endometrium zwiększa się przynajmniej 200-krotnie i pozostaje na tym poziomie w czasie porodu (34). Wiele danych wskazuje na fakt, że oksytocyna produkowana jest parakrynnie, bowiem stężenie mRNA oksytocyny w macicy jest bardzo niskie, za wyjątkiem ciała żółtego. Na początku porodu zarówno ekspresja genu oksytocyny, jak i stężenie samego neuropeptydu były silnie wyrażone w ciałku żółtym. To potwierdza, że lutealna oksytocyna na początku porodu mogłaby działać jako suplement dla hormonu pochodzenia przysadkowego krążącego we krwi (35). Zatem w czasie porodu oksytocyna może działać głównie jako mediator miejscowy, a nie jako hormon krążący we krwi. W wewnątrzmacicznym układzie autokrynnym/parakrynnym mogłyby więc zachodzić istotne zmiany w stężeniach oksytocyny, prostaglandyn oraz hormonów steroidowych bez zmian ich stężenia w krążeniu matki.

## Jajniki i ciało żółte

Jajniki różnych gatunków zwierząt zawierają oksytocynę, stąd mogą być narządem jej syntezy lokalnej (22). To, że oksytocyna jest miejscowym czynnikiem luteinizującym pęcherzyki jajnikowe, stwierdzono u małp *in vitro* i *in vivo*. Po leczeniu gonadotropiną kosmówkową prawie wszystkie warstwy komórek ziarnistych pęcherzyków pierwotnych wykazywały immunoreaktywność zarówno dla oksytocyny, jak i jej receptorów. Oksytocyna jest syntetyzowana jedynie przez komórki ziarniste pęcherzyków przedowulacyjnych, a po jej zastosowaniu jedynie komórki ziarniste w hodowli z pęcherzyków przedowulacyjnych powodowały zwiększenie syntezy progesteronu.

Aktywne receptory oksytocyny stwierdzono w komórkach ziarnistych pęcherzyków bydła, sugerując, że oksytocyna może być czynnikiem autokrynnym podczas wzrostu pęcherzyków jajnikowych (36). Oksytocyna nasila również tempo rozwoju blastocyst myszy i przez to może pełnić jakąś rolę we wczesnym stadium rozwoju zapłodnionych oocytów (35). Również w komórkach wzgórka jajonośnego otaczającego oocyty u ludzi stwierdzono ekspresję zarówno oksytocyny, jak i jej receptorów. Zatem lokalnie uwalniana oksytocyna może brać udział w zapłodnieniu i we wczesnym rozwoju zarodka u ludzi (37).

Komórki ciała żółtego wytwarzają oksytocynę, ale mogą być one również dla niej komórkami docelowymi. Receptory oksytocyny znajdują się również na komórkach ciała żółtego wytwarzających steroidy, komórkach małych i dużych (38). We wczesnym ciałku żółtym u wszystkich gatunków uwalnianie oksytocyny jest większe. U świnie we wczesnej fazie lutealnej gęstość receptorów oksytocyny była również większa, sugerując, że jej działanie auto- i parakrynnie może zachodzić tylko we wczesnym ciałku żółtym (38).

Działania oksytocyny w jajnikach świnie rozpatruje się w kontekście luteotroficznym i luteolitycznym (39). Uwalnianie oksytocyny oraz lutealnego progesteronu odbywa się na zasadzie ściśle powiązanych ze sobą podwójnych pulsów. Zarówno oksytocyna, jak  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pobudzają uwalnianie estradiolu i progesteronu, po czym sam estradiol stymuluje uwalnianie progesteronu. Tak więc w jajnikach może się odbywać wewnętrzny lutealny obieg, który obejmuje działania parakrynnie estradiolu, oksytocyny i  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

## Oksytocyna a męski układ rozrodczy

### Jądra

Obecność oksytocyny stwierdzono w jądrach u różnych gatunków ssaków, a peptydy podobne mezotocynie (odpowiednik oksytocyny u ryb) w jądrach ptaków

oraz torbaczy (40). Są dowody na syntezę lokalną oksytocyny w jądrach, a możliwe, że również w najądrzu oraz prostatie (35). Rozmieszczenie układu oksytocyny w męskim układzie rozrodczym jest bardzo różne gatunkowo. U myszy np. nie wykrywa się mRNA oksytocyny w jądrach, podczas gdy duże jego ilości stwierdzono w jądrach bydła. U ludzi oksytocyna występuje w całym układzie rozrodczym męskim (jądrach, najądrzach i prostatie; 22).

Stężenie oksytocyny w jądrach szczura jest wyższe od koncentracji tego neuropeptydu w krążeniu obwodowym. Transkrypty genu oksytocyny wykazano metodą PCR, ale nie wykryto metodą hybrydyzacji Northern (26). Oksytocyna w jądrach szczurów zlokalizowana jest w komórkach śródściennych Leydiga, które są głównym źródłem testosteronu (41). Stężenie oksytocyny zmienia się w zależności od stężenia gonadotropin i aktywności nabłonka nasieniowodów. *In vitro* hormon luteinizujący (LH) zwiększa syntezę oksytocyny, a sam testosteron nie wpływa na jej sekrecję. Jedynie w stanie aktywnej spermatogenezy oksytocyna jest w stężeniu wykrywalnym dostępnymi metodami (42). Oksytocynie jądrowej przypisuje się dwie główne czynności: regulację kurczliwości kanalików oraz modulację steroidogenezy. Kanalik nasienne w jądrach otaczają komórki podobne do miocytów gładkich, tzw. myoidy. Stopień kurczliwości kanalików po oksytocynie jest większy na niektórych etapach spermatogenezy, w czasie gdy nasienie dostaje się do światła kanalika (42).

Receptory oksytocyny typu macicznego stwierdzono w przestrzeniach śródmiąższowych jąder szczura, a jej wychwyt przez komórki Leydiga. Komórki Leydiga kierują spermatogenezą *via* sekrecja testosteronu, który działa na komórki Sertolego i/lub okołokanalikowe w celu stworzenia środowiska, które umożliwi normalną progresję komórek rozrodczych w czasie spermatogenezy (40).

Oksytocyna zwiększa aktywność 5-alfa-reduktazy zarówno w jądrach, jak i w najądrzu, a może mieć rolę autokrynną/parakrynną modulującą metabolizm steroidów w tej tkance.

### Prostata

Oksytocyna w prostatie szczura, świnki morskiej, psa i człowieka występuje w stężeniach wyższych niż te osoczowe i może ona zwiększać napięcie spoczynkowe tkanek gruczołu (43). Również *in vitro* oksytocyna powoduje wzbudzenie aktywności skurczowej prostaty ssaków (44). Sugerowano, że oksytocyna jest zaangażowana w skurcze prostaty powodujące wyrzucenie wydzieliny prostaty do ejakulatu (42). Oksytocyna może pobudzać wzrost prostaty szczurów, a zwłaszcza aktywność mitotyczną nabłonka gruczołowego. Leczenie oksytocyną zwiększa stężenie osoczowe testosteronu w jądrach i prostatie.

I odwrotnie, zwiększone stężenie oksytocyny w prostatie zmniejsza stężenie testosteronu, a zwiększa je kastracja. Zakłada się, że oksytocyna działa jako czynnik parakrynnie regulacji wzrostu komórek przez jej aktywujący wpływ na aktywność enzymu 5-alfa-reduktazy, gdyż zwiększeniu jej stężenia towarzyszy nasilenie aktywności tego enzymu u starszych psów z rozrostem prostaty (45).

## Oksytocyna a gruczoł mlekowy

Jednym z klasycznych działań oksytocyny jest wydalanie mleka z gruczołu mlekowego. Sekrecja gruczołu mlekowego jest wzbudzana, gdy osesek rozpoczyna ssanie sutka. Stymulacja receptorów miejscowych dotyku powoduje wyzwolenie impulsów czuciowych przekazywanych z sutków do rdzenia kręgowego, a następnie do neuronów oksytocynogicznych podwzgórza. Neurony te wykazują wyładowania synchroniczne o wysokiej częstotliwości, obejmujące średnio trwające (3–4 s) czynne potencjały o wysokiej częstotliwości, powtarzające się co 5–15 minut. Każde wyładowanie prowadzi do zmasowanego uwalniania oksytocyny do krwi krążącej, z którą dociera do gruczołu sutkowego. W nim powoduje kurczenie się komórek mioepitelialnych w ścianach przewodów mlekonosnych, zatokach i tkance gruczołowej pęcherzyków. U ludzi w ciągu 30–60 s od rozpoczęcia ssania sutka mleko zaczyna wypływać. Ten odruch nazywany jest wyrzucaniem mleka albo odruchem mlekonosnym.

Osrodkowe neurony oksytocynogiczne stanowią komponent decydujący o rozpoczęciu i przebiegu skutecznej laktacji. Odruch wywołujący uwalnianie oksytocyny u kobiet jest wyzwalany jeszcze przed tym nim dojdzie do ssania sutka, przez krzyk lub płacz dziecka (28). Główna rola oksytocyny w odruchu wydalania mleka została potwierdzona na myszach pozbawionych jej genu, u których obserwowano zaburzenia w karmieniu miotów (47). Poza tym obecność oksytocyny jest nieodzowna dla ciągłego usuwania mleka, a także niezbędna dla proliferacji poporodowej pęcherzyków i aktywności gruczołu mlekowego. Ciągłe zwiększanie stężenia oksytocyny w normalnym okresie laktacji jest również konieczne dla całkowitego opróżnienia gruczołu z mleka u krów mlecznych (48).

Na podstawie badań biochemicznych stwierdzono, że receptor oksytocyny w gruczole mlekowym jest białkiem 65 kDa związanym z obrotem fosfatydylinozytolem i jest prawdopodobnie, że jest on identyczny z takim receptorem macicy (49). Soloff i Wieder (50) już w 1983 r. stwierdzili 100-krotne zwiększenie liczby receptorów oksytocyny w gruczole mlekowym szczurzym między pierwszym dniem ciąży a ostatnim laktacji. Bardzo znaczne zwiększenie miejsc wychwytu oksytocyny opisano też w gruczole



mlekowym loch (51). Natomiast Kimura i wsp. (52) nie stwierdzili zwiększonej ekspresji mRNA receptora oksytocyny w gruczole sutkowym podczas laktacji u kobiet.

## Piśmiennictwo

- Rinaman L., Sherman T.G., Stricker M.: Vasopressin and oxytocin in the control nervous system. W: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (edit.). *Psychopharmacology-The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, Ltd., New York 1995.
- Yu Q., Ji R., Gao X., Fu J., Guo W., Song X., Zhao X., Burstock G., Shi X., He C., Xiang Z.: Oxytocin is expressed by both intrinsic sensory and secretomotor neurons in the enteric nervous system of guinea pig. *Cell Tissue Res.* 2011, PMID21437658 (<http://scholar.qsensem.com/content/1q0f69>).
- Churchland P.S., Winkielman P.: Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean? *Horm. Behav.* 2012, **61**, 392–399.
- Scantamburlo G., Anseau M., Geenen V., Legros J.J.: Oxytocin: from milk ejection to maladaptation in stress response and psychiatric disorders. A psychoneuroendocrine perspective. *Ann. D'Endocrinol.* 2009, **70**, 449–454.
- Yamashita M., Takayanagi Y., Yoshida M., Nishimori K., Kusama M., Onaka T.: Involvement of prolactin releasing peptide in activation of oxytocin neurons in response to food intake. *J. Neuroendocrinol.* 2013, Jan 31. doi:10.1111/jne.12019.
- Linneen S.K., Benz J.M., Dritz S.S., De Rouchey J.M., Goodband R.D., Tokach M.D.: A review of oxytocin use for sows and gilts. (<http://asi.ksu.edu/doc/3821.ashx>).
- Bales K.L., Perkeybile A.M.: Developmental experiences and the oxytocin receptor system. *Horm. Behav.* 2012, **61**, 313–319.
- Bosh O.J., Sartor S.B., Singewald N., Neumann I.D.: Extracellular amino acid levels in the paraventricular nucleus and the central amygdala in high- and low-anxiety dams rats during maternal aggression: regulation by oxytocin. *Stress* 2007, **10**, 261–270.
- McDonald K., McDonald T.M.: The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv. Rev. Psychiatry* 2010, **18**, 1–21.
- Stiepens N., Kendrick K.M., Maier W., Hurlermann R.: Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol.* 2011, **32**, 426–450.
- Meyre-Lindenberg A., Domes G., Kirsch P., Heinrichs M.: Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Neurosci.* 2011, **12**, 524–538.
- Wójcicki P., Remmlinger-Molenda A., Rybakowski J.: The role of oxytocin and vasopressin in central nervous system activity and mental disorders. *Psychiat. Pol.* 2012, **46**, 1043–1052.
- Qi J., Wang L.H., Yang J.Y., Wu C.F.: Effect of oxytocin on changes of N-methyl-D-aspartate receptor 1 expression in prefrontal cortex and hippocampus of mice induced by methamphetamine. *J. Shenyang Pharm. Univ. (Chinese)* 2008, **25**, 825–830.
- Babygirija R., Zheng J., Ludwig K., Takahashi T.: Central oxytocin is involved in restoring impaired gastric motility following repeated stress in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010, **298**, R157–65.
- Cohen H., Kaplan Z., Kozlovsky N., Gidron Y., Matar M.A., Zohar J.: Hippocampal microinjection of oxytocin attenuates the behavioural response to stress by means of dynamic interplay with the glucocorticoid-catecholamine responses. *J. Neuroendocrinol.* 2010, **22**, 889–904.
- Onaka T.: Neural pathways controlling central and peripheral oxytocin release during stress. *J. Neuroendocrinol.* 2004, **16**, 308–312.
- Onaka T., Takayanagi Y., Yoshida M.: Role of oxytocin neurons in the control of stress, energy metabolism, and social behaviour. *J. Neuroendocrinol.* 2012, **24**, 587–598.
- Bale T.L., Dorsa D.M.: Transcriptional regulation of the oxytocin receptor gene. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998, **449**, 307–315.
- Insel T.R.: The challenge of translation in social neuroscience: A review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 2010, **65**, 768–779.
- Hara Y., Battey J., Gainer H.: Structure of mouse vasopressin and oxytocin genes. *Brain. Res.* 1990, **8**, 319–324.
- Sausville E., Carney D., Battey J.: The human vasopressin gene is linked to the oxytocin gene and is selectively expressed in a cultured lung cancer cell line. *J. Biol. Chem.* 1985, **260**, 10236–10241.
- Gimpl G., Fahrenholtz E.: The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol. Rev.* 2001, **81**, 629–83.
- Krueger F., Parasuraman R., Iyengar V., Thornburg M., Weel J., Lin M., Clarke E., McCabe K., Lipsky R.H.: Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Frontiers in Human Neurosci.* (2012). [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270329](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270329)
- Pobbe R.L., Pearson B.L., Blanchard D.C., Blanchard R.J.: Oxytocin receptor and Mecp2 308 Y knockout mice exhibit altered expression of autism-related social behaviors. *Physiol. Behav.* 2012, **61**, 436–444.
- Truedsson M., Carlson J., Simren M., Ohlsson B.: Polymorphism in the oxytocin promoter region in patients with lactase non-persistence is not related to symptoms. *BMC Gastroenterol.* 2009, [www.biomedcentral.com/1471-230X/9/90](http://www.biomedcentral.com/1471-230X/9/90)
- Levin R., Edelman S., Shalev I., Ebstein P., Heresco-Levy U.: The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders: concepts and mechanisms. W: M.S. Rittner (wyd.). *Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders*. Springer Science + Business, Media B.V. 2010, 611–634.
- Knobloch H.S., Charlet A., Hoffman L.C., Eliava M., Khurlev S., Cetin A.H., Osten P., Schwartz M.K., Seeburg P.H., Stoop R., Grinevich V.: Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Nuron* 2012, **73**, 553–566.
- Bethelehem R.A., van Honk J., Auyeung B., Baron-Cohen S.: Oxytocin, brain physiology, an functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinol.* (2012). <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychneu.2012.10.011>
- Poletini M.O., McKee D.T., Szawka R.E., Bertram R., Helena C.V., Freeman M.E.: Cervical stimulation activates A1 and locus coeruleus neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res. Bull.* 2012, **88**, 566–573.
- Arletti R., Benelli A., Poggioli R., Luppi P., Menozzi B., Bertolini A.: Aged rats are still responsive to the antidepressant and memory-improving effects of oxytocin. *Neuropeptides* 1995, **29**, 177–182.
- Blackburn R.E., Samson W.K., Fulton R.J., Stricker E.M., Verbalis J.G.: Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 1995, **269**, R245–251.
- Conrad K.P., Gellai M., North W.G., Waltin H.: Influence of oxytocin on renal hemodynamics and sodium excretion. *Ann. NY Acad. Sci.* 1993, **689**, 346–62.
- Lefebvre L., Viville S., Barton S.C., Ishino F., Keverne E.B., Surani M.A.: Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene *Mest*. *Nat. Genet.* 1998, **20**, 163–169.
- Fuchs A.R., Fields M.J., Freidman S., Shemesh M., Ivell R.: Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin induced prostaglandin  $F_{2a}$  and  $E_2$  release. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995, **395**, 405–420.
- Ivell R., Rust W., Einspanier A., Hartung S., Fields M., Fuchs A.R.: Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the reproductive tract of the pregnant cow: rescue of luteal oxytocin production at term. *Biol. Reprod.* 1995, **53**, 553–560.
- Okuda K., Uenoyama Y., Fujita Y., Iga K., Sakamoto K., Kiura T.: Functional oxytocin receptors in the bovine granulosa cells. *Biol. Reprod.* 1997, **56**, 625–631.
- Zingg H.H., Rozen F., Breton C., Larcher A., Neculcea J., Chu K., Russo C., Arslan A.: Gonadal steroid regulation of oxytocin and oxytocin gene expression. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995, **395**, 395–404.
- Pitzel L., Jarry H., Wuttke W.: Demonstration of oxytocin receptors in porcine corpora lutea: effects of the cycle stage and the distribution on small and large luteal cells. *Biol. Reprod.* 1993, **48**, 640–646.
- Wuttke W., Jarry H., Knoke I., Pitzel L., Spiess S.: Luteotropic and luteolytic effects of oxytocin in the porcine corpus luteum. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995, **395**, 495–506.
- Bathgate R.A., Sernia C., Gemmel R.T.: Arginine vasopressin- and oxytocin-like peptides in the testis of two Australian marsupials. *Peptides* 1993, **14**, 701–5.
- Nicholson H.D., Jenkin L.: Oxytocin and prostatic function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995, **395**, 529–38.
- Nicholson H.D., Hardy M.P.: Luteinizing hormone differentially regulates the secretion of testicular oxytocin and testosterone by purified adult rat Leydig cells in vitro. *Endocrinology* 1992, **130**, 671–617.
- Frayne J., Nicholson H.D.: Localization of oxytocin receptors in the human and macaque monkey male reproduction tracts: evidence for a physiological role of oxytocin in the male. *Mol. Hum. Reprod.* 1998, **4**, 527–532.
- Bodanszky M., Sharaf H., Roy J.B., Said S.I.: Contractile activity of vasotocin, oxytocin and vasopressin on mammalian prostate. *Eur. J. Pharmacol.* 1992, **216**, 311–313.
- Nicholson H.D.: Oxytocin: a paracrine regulator of prostatic function. *Rev. Reprod.* 1996, **1**, 69–72.
- McNelly A.S., Robinson I.C., Houston M.J., Hoowie P.W.: Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. *Br. Med. J. Clin. Res.* 1983, **286**, 257–259.
- Nishimori K., Young L.J., Guo Q., Wang Z., Insel T.R., Matzuk M.M.: Oxytocin in required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, **93**, 11699–116704.
- Bruckmaier R.M., Schams D., Blum J.W.: Continuously elevated concentrations of oxytocin during milking are necessary for complete milk removal in dairy cows. *J. Dairy Res.* 1994, **61**, 323–334.
- Pettibone D.J., Woyden C.J., Totaro J.A.: Identification of functional oxytocin receptors in lactating rat mammary gland in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 1990, **188**, 235–241.
- Solof M.S., Wiedner M.H.: Oxytocin receptors in rat involuting mammary glands. *Can. J. Biochem. Cell Biol.* 1983, **61**, 631–635.
- Lundin S.S., Kreider D.L., Rorie R.W., Hardesty D., Mitchell M.D., Koike T.I.: Characterization of porcine endometrial, myometrial, and mammary oxytocin binding sites during gestation and labor. *Biol. Reprod.* 1996, **55**, 575–581.
- Kimura T., Ito Y., Einspanier, Tohya K., Nobunaga T., Tokugawa Y., Takemura M., Kubota Y., Ivell R., Matsuiura N., Saji F., Murata Y.: Expression and immunolocalization of the oxytocin receptor in human lactating and non-lactating.