

Oś somatotropowa (GH/GHR/IGF-1) i jej rola w kontroli procesu laktacji u bydła

SŁAWOMIR ZYCH, IWONA SZATKOWSKA, ANDRZEJ DYBUS

Katedra Nauk o Zwierzętach Przeżuwających Wydziału Biotechnologii i Hodowli Zwierząt AR,
ul. Doktora Judyma 12, 71-460 Szczecin

Zych S., Szatkowska I., Dybus A.

Somatotropic axis (GH/GHR/IGF-1) and its role in controlling cattle lactation

Summary

The present article will facilitate a better understanding and knowledge of various genes and their protein products belonging to the so-called somatotropic axis. The aim of the review is to briefly highlight the present state of knowledge on this topic and indicate where information regarding lactating dairy cows is insufficient. The following issues are particularly worth noting: the potential role of growth hormone secretion outside of the pituitary gland with the possibility of autocrine or paracrine growth hormone secretion; the significance of multiple forms of the growth hormone receptor and insulin-like growth factor 1 messenger RNA created by alternative splicing; and the increasing evidence for the presence of growth hormone receptors in the bovine mammary gland.

Keywords: somatotropic axis, growth hormone, cattle lactation

Geny warunkujące cechy poligeniczne, takie jak produkcja mleka czy mięsa, są stosunkowo trudne do zidentyfikowania. Dotychczas w stosunku do tych cech rozpoznano wiele potencjalnych genów, kandydujących do roli determinantów cech mleczości i mięsności krów, przy czym znaczna ich liczba koduje białka funkcjonalne zaliczane do niezwykle złożonego systemu hormonalnego nazwanego ogólnie osią somatotropową. Pierwotnie oś tę opisywano jako układ składający się z „centrum kontroli” pulsacyjnego wydzielania hormonu wzrostu, czyli podwzgórza (syntetyzującego dwa antagonistyczne hormony: somatoliberynę i somatostatynę), następnie z przysadki mózgowej (a właściwie z jej przedniego płata) wydzielającej hormon wzrostu i w końcu z wątroby, będącej głównym organem docelowym dla somatotropiny, w której ekspresji ulegają geny kodujące insulinopodobne czynniki wzrostu IGF-1 i IGF-2.

Hormon wzrostu

Bydłęcy hormon wzrostu (growth hormone – GH), zwany także somatotropiną, jest hormonem białkowym (o masie 22 000 daltonów), składającym się z pojedynczego łańcucha polipeptydowego zbudowanego z 191 aminokwasów, w którego obrębie tworzą się dwa mostki disiarczkowe (między cysteinami Cys53-Cys164 i Cys181-Cys189) (38). Dotychczas poznano trzeciorzędową strukturę hormonu wzrostu świni (1) i człowieka (5). Z uwagi na fakt, iż stwierdzono ponad 90% homologię w sekwencji aminokwasów hor-

monu wzrostu świni i bydła można przypuszczać, że na trzeciorzędową strukturę hormonu wzrostu bydła składają się, podobnie jak u świni, cztery helisy α (odpowiednio 1. z aminokwasami 6-34, 2. z aminokwasami 75-96, 3. z aminokwasami 105-128 oraz 4. z aminokwasami 153-183) połączone krótkimi pętlami łączącymi (1). Wieloletnie badania na zrekombinowanych fragmentach bydłecy hormonu wzrostu wykazały, że mutacje dotyczące trzeciej helisy α (zwłaszcza we fragmencie hormonu wzrostu zawierającym aminokwasy od 96 do 133) znacznie obniżają aktywność tegoż hormonu (3, 11). Na bazie analogów bGH stwierdzono również, że niektóre z tych aminokwasów (zwłaszcza glicyna w pozycji 119 i alanina w pozycji 122) są w zasadzie niezbędne w promującej wzrost i podziały komórek aktywności tego hormonu (4). Taka skomplikowana budowa sprawia, że somatotropinę uważa się za hormon gatunkowo specyficzny.

Gen kodujący bydłęcy hormonu wzrostu zmapowano w chromosomie 19 (13), a składa się na niego pięć eksonów przedzielonych czterema intronami o łącznej długości 1792 pz (10). Polimorfizm w genie somatotropiny i jego wpływ na cechy mleczości i mięsności krów, opisywany był już wielokrotnie z dobrze poznaną substytucją leucyny na walinę w pozycji 127 łańcucha polipeptydowego (6, 7). Przyjmuje się, że krowy o genotypie LL (leucyna w pozycji 127) dają więcej mleka, a allel GH^L traktuje się jako wskaźnik wysokiej mleczości, natomiast allel GH^V (walina

w pozycji 127) wiąże się ze zdolnością do wysokiej produkcji mięsa (41, 42).

Potencjalne plejotropowe możliwości oddziaływania hormonu wzrostu na docelowe narządy i tkanki są przeogromne. Mechanizm, przez który GH wywiera wpływ na komórki docelowe nie jest jeszcze w pełni poznany. Uważa się, że pierwszorzędowymi docelowymi narządami i tkankami dla somatotropiny są: wątroba (kontrola jej wzrostu i rozwoju, a także syntezy IGF-I i IGF-2), mięśnie szkieletowe (wzmoczone pobieranie aminokwasów przez komórki mięśniowe, przez co indukuje syntezę białek w mięśniu, zwiększając jego rozmiar) oraz tkanka kostna (namnażanie i różnicowanie się chondrocytów, osteoblastów i osteoklastów; synteza kolagenu typu I) (16, 23). GH ma także działanie lipolityczne zarówno w mięśniu, jak i w tkance tłuszczowej (jest inhibitorem lipazy lipoprotein, enzymu biorącego udział w akumulacji lipidów w adypocytach, a poziom wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu zwiększa się po podaniu GH) (23). Coraz częściej jednak pojawiają się dowody na to, że hormon wzrostu jest syntetyzowany w licznych pozaprzysadkowych tkankach i narządach, gdzie może mieć lokalny parakryny/autokryny wpływ na komórki tych tkanek i narządów. Ponadto działanie somatotropiny może być w tym przypadku bezpośrednie, jak i klasyczne, tzn. za pomocą lokalnie produkowanego IGF-I. Taki lokalny parakryny/autokryny wpływ GH może być kontrolowany poprzez szereg innych, dodatkowych czynników wzrostu (23). Szeroko opisuje się również udział hormonu wzrostu w kształtowaniu systemu immunologicznego. Komórki tego systemu, takie jak tymocyty, limfocyty i neutrofile, wykazywały zdolność do produkowania GH, zaś grasicę uważa się również za jeden z organów docelowych dla somatotropiny. Hormon wzrostu traktuje się także jako dobry immunomodulator (23, 35). Taki parakryny/autokryny wpływ hormonu wzrostu stwierdzono również na obszarze całego układu rozrodczego, zarówno samców (15, 26), jak i samic (15, 22).

Receptor hormonu wzrostu

Ze względu na swą specyficzną budowę przestrzenną hormon wzrostu uzależniony jest w swym działaniu od własnego receptora. Receptor hormonu wzrostu (growth hormone receptor – GHR) to członek klasy I nadrodziny receptorów cytokin/hematopoetyn, grupy receptorów, nie mających własnej kinazy tyrozynowej (30). Bydłęcy GHR jest białkiem transbłonowym o masie 70 979 Da, zbudowanym z 634 aminokwasów, które składają się na peptyd sygnałowy (aminokwasy 1-18) i trzy charakterystyczne domeny: zewnątrzkomórkową (aminokwasy 19-260), krótki region transbłonowy (aminokwasy 261-284) i najdłuższą (najbardziej różnicowaną) domenę śródkomórkową (aminokwasy 285-634) (12, 21). Wiele wcześniejszych badań sugeruje, że domena zewnątrzkomórkowa receptora jest identyczna lub wielce homologicz-

na z krążącymi w osoczu białkami wiążącymi hormon wzrostu (GH-binding protein – GHBP). W prawidłowych warunkach fizjologicznych szacuje się, że 40-50% krążącego w osoczu GH związana jest w kompleksie z GHBP, przy czym taki układ prawdopodobnie wydłuża czas dostępu GH dla tkanek docelowych.

Gen bydłęcego GHR zlokalizowano w chromosomie 20 (28). Całkowity rozmiar tego genu to przeszło 110 tys. pz, przy czym mRNA ma długość 4160 pz (25). Na gen składa się 10 eksonów przedzielanych intronami z kodonem startu translacji zlokalizowanym na początku eksonu 2 (18). Eksony 2-7 kodują domenę zewnątrzkomórkową, ekson 8 – region transbłonowy, zaś eksony 9 i 10 domenę wewnątrzkomórkową (21). W wielu pracach donosi się o różnicowaniu długości i sekwencji nukleotydowej w częściach 5' i 3' genu GHR (regiony nie ulegające translacji 5' i 3', tzw. 5'-UTR i 3'-UTR).

W części 5'-UTR wyróżnia się trzy promotory GHR u bydła (P1, P2 i P3), kontrolujące transkrypcję trzech podstawowych wariantów mRNA: odpowiednio 1A, 1B i 1C (17, 24), przy czym każdy promotor bierze udział w transkrypcji innego eksonu 1. Sześć dodatkowych wariantów bydłęcego GHR mRNA 5'-UTR (nazwanych odpowiednio 1D, 1E, 1F, 1G, 1H i 1I) zostało wyizolowanych za pomocą metody szybkiego powielania końców 5' cDNA (rapid amplification of 5' cDNA ends – 5'RACE) (18), lecz stanowią one tylko około 10% puli wszystkich możliwych wariantów. Alternatywne składanie eksonu 1 do wspólnego odcinka mRNA złożonego z eksonów 2-10 daje w rezultacie zróżnicowane warianty mRNA genu GHR, a ponieważ kodon startu AUG zlokalizowany jest dopiero na początku eksonu 2, ostateczny produkt białkowy, pomimo różnic w eksonie 1, pozostaje w każdym z przypadków ten sam, niezależnie od wariantu mRNA.

Region 3'-UTR jest znacznie większy (2 tys. pz) od regionu 5'-UTR i zajmuje przeważającą część eksonu 10 (25). W obrębie tego regionu Moio i wsp. (27) wykryli trzy warianty długości produktu PCR, przejawiające się insercjami od 5 do 14 par zasad w stosunku do powszechnie dostępnej sekwencji bydłęcego cDNA dla GHR (12).

Fizjologiczna rola alternatywnych sekwencji „liderowych” transkryptów mRNA oraz regionu 3'-UTR nie jest jeszcze zdefiniowana. Ten nad wyraz skomplikowany układ trzech promotorów genu GHR służy przypuszczalnie specyficznej tkankowo, związanej ze wzrostem i rozwojem organizmu, regulacji jego ekspresji.

IGF-1

W 1957 r. postawiono hipotezę, obecnie znacznie zmodyfikowaną (23), w której to somatomedyny (inaczej zwane insulinopodobnymi czynnikami wzrostu) pośredniczą w przenoszeniu informacji zainicjowanej przez przysadkowy hormon wzrostu. Według niej przy-

sadkowy GH „drażni” wątrobę, która uwalnia w następstwie do krwi somatomedyny, a te działają na odległe tkanki docelowe i inicjują podziały komórek, zwiększając ich tempo wzrostu. Najbardziej poznana somatomedyna jest insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF-1). Wielokrotnie dowodzone, że mRNA dla IGF-1 osiąga największą koncentrację w wątrobie i dlatego organ ten uważany jest za główne źródło tego hormonu (14). Dojrzała cząsteczka IGF-1 jest pojedynczym łańcuchem polipeptydowym, składającym się z 70 aminokwasów zawartych w czterech domenach: B (aminokwasy 1-20), C (aminokwasy 30-41), A (aminokwasy 42-62) i D (aminokwasy 63-70) (34). Dodatkową domenę E spotyka się tylko w prekursorze peptydu (29). Istnieje homologia między domenami A i B IGF-1 a łańcuchami A i B proinsuliny, jak również podobieństwo pozycji aminokwasów, budujących niepolarny rdzeń cząsteczki, co pozwala przypuszczać, że trzeciorzędowa struktura IGF-1 jest podobna do insuliny (33).

U bydła gen IGF-1 zmapowano w chromosomie 5 (2), a składa się on maksymalnie z siedmiu eksonów, obejmujących obszar ponad 90 tys. pz. Eksony 1, 1W i 2 są alternatywnymi „liderami” sekwencji DNA, różnią się promotorami i startem transkrypcji, i są odmiennie składane (tworząc zróżnicowane N-końcowe rozszerzenie śródkomórkowego pre-pro-IGF-1) już do wspólnego eksonu 3, tworząc odpowiednio klasy 1, 2 i 1W IGF-1 mRNA pierwotnych transkryptów (39). Eksony 3 i 4 kodują dojrzały peptyd IGF-1 (domeny B, C, A i D), zaś końcowy odcinek eksonu 4 koduje pierwsze 16 peptydów domeny E (8). Resztę domeny E stanowią aminokwasy kodowane przez eksony 5 i 6, przy czym alternatywne składanie eksonu 5 określa istotę domeny E, która jest zróżnicowanym C-końcowym rozszerzeniem peptydu w prohormonie (40). Po translacji wyłania się obraz prekursora IGF-1 (pre-pro IGF-1), o długości, w zależności od gatunku, wahającej się między 135 i 195 aminokwasów i obejmuje on trzy sekcje: zmienny N-końcowy peptyd sygnałowy, właściwy hormon IGF-1 i zmienne C-końcowe rozszerzenie peptydu. Dojrzała cząsteczka IGF-1, mimo takiego zróżnicowania genu, jest zadziwiająco konserwatywna między gatunkami (34).

Kwestią do rozstrzygnięcia pozostaje nadal funkcja i rola N-końcowego rozszerzenia. Owcze i świńskie transkrypty IGF-1 wywodzące się z eksonu 2 są lokalizowane przeważnie w wątrobie. Pell i wsp. (31) twierdzą, że transkrypt eksonu 2 może kodować cyrkulujący IGF-1, podczas gdy transkrypt eksonu 1 to wyjściowe mRNA dla IGF-1, przeznaczonego do autokrynego albo parakrynnego oddziaływania. Należy więc się zastanowić, w jakim stopniu i czy w ogóle oddawanie mleka przez krowę jest inicjowane przez IGF-1 wyprowadzany z wątroby (ekspresja z eksonu 2), a w jakiej mierze na ten proces może mieć wpływ potencjalna, lokalna w gruczole mlekowym, ekspresja IGF-1 wywodzącego się z eksonu 1.

Funkcję i rolę C-końcowego rozszerzenia peptydu pre-pro-IGF-1 poznano również w niewielkim stopniu. Uważa się, że N-końcowe rozszerzenie peptydu jest odszczepiane śródkomórkowo, pozostawiając pro-IGF-1 (z C-końcowym rozszerzeniem) docelowym ścieżkom wydzielniczym. U szczura, myszy i bydła C-końcowy peptyd składa się z 41 albo 35 aminokwasów (które są odpowiednio nazywane klasami Ea lub Eb). W przypadku królika sugerowano, że forma Eb mogłaby dotyczyć interakcji IGF-1 z jego receptorem albo jego białkami wiążącymi (40). Domena E może być specyficzna dla ulegającego lokalnej sekrecji w gruczole mlecznym IGF-1.

Elementy osi somatotropowej w gruczole mlecznym

Wzrost i różnicowanie się gruczołu mlecznego podczas jego rozwoju, a następnie jego funkcja podczas laktacji, kontrolowane są przez kompleksowe mechanizmy hormonalne. Bez wątplenia składowymi tego kompleksu są elementy osi somatotropowej, jakkolwiek mechanizm ich potencjalnego działania nie jest jeszcze dostatecznie poznany. Początkowo wręcz sądzono, z braku dowodów na specyficzne przyłączenie się znakowanego ¹²⁵I GH, że nie ma receptorów dla somatotropiny w bydłym gruczole mlecznym (19). W miarę rozwoju technik molekularnych wzrastała też i czułość metod. Analiza ekspresji GHR w płodowym bydłym gruczole mlecznym podczas rozwoju prenatalnego wykazała obecność tego receptora zarówno w komórkach nabłonka, otaczających je komórkach mezenchymalnych, w komórkach endotelium naczyń, a także w warstwie podstawnej naskórka (20). W przypadku krów w fazie laktacji Glimm i wsp. (9) wykryli obecność mRNA receptora hormonu wzrostu o wielkości 4,4 tys. zasad, który to transkrypt obecny był przede wszystkim w komórkach nabłonka tkanki gruczołu mlecznego. Natomiast Plath-Gabler i wsp. (32) śledzili poziom ekspresji zarówno GHR, jak i IGF-1 w bydłym gruczole mlecznym w różnym stadium mammogenezy, laktogenezy, galaktopoezy i involucji. Najwyższą koncentrację mRNA dla IGF-1 wykryto podczas późnej ciąży, a znacząco niską ekspresję odnotowano podczas laktogenezy i galaktopoezy. mRNA dla GHR obecne było podczas wszystkich badanych stadiów bez znaczących fluktuacji. Sinowatz i wsp. (37) wykryli obecność mRNA dla bGHR w nabłonku wydzielniczym i nabłonku przewodów wyprowadzających gruczołu mlecznego. Natomiast Jiang i Lucy (18), analizując obszar 5'-UTR bydłego receptora hormonu wzrostu, wykryli warianty 1B, 1H i 1I mRNA dla GHR między innymi także w bydłym gruczole mlecznym. Wariant podstawowy 1A okazał się charakterystyczny tylko dla wątroby, zaś wariant 1F dla mięśni szkieletowych.

Opinia na temat, czy somatotropina działa bezpośrednio czy pośrednio w gruczole mlecznym, jest podzielona. Część autorów (36) skłania się ku mecha-

nizmowi włączającemu IGF-1, chociaż bezpośredni wpływ GH nie jest wykluczony. Inni natomiast (37) uważają, że hormon wzrostu działa za pomocą swojego receptora zlokalizowanego bezpośrednio w komórkach czynnościowych tegoż gruczołu. Kwestia ta pozostaje nadal do rozstrzygnięcia.

Piśmiennictwo

1. Abdel-Meguid S. S., Shieh H. S., Smith W. W., Dayringer H. E., Violand B. N., Bentle L. A.: Three-dimensional structure of genetically engineered variant of porcine growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1987, 84, 6434-6437.
2. Bishop M. D., Tavakkol A., Threadgill D. W., Simmen F. A., Simmen R. C. M., Davis M. E., Womack J. E.: Somatic cell mapping and restriction fragment length polymorphism analysis of bovine insulin-like growth factor I. *J. Anim. Sci.* 1991, 69, 4306-4311.
3. Chen W. Y., Wight D. C., Mehta B. V., Wagner T. E., Kopchick J. J.: Glycine 119 of bovine growth hormone is critical for growth-promoting activity. *Mol. Endocrinol.* 1991, 5, 1845-1852.
4. Chen W. Y., Wight D. C., Chen N. Y., Coleman T. A., Wagner T. E., Kopchick J. J.: Mutations in the third α -helix of bovine growth hormone dramatically affect its intracellular distribution in vitro and growth enhancement in transgenic mice. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 2252-2258.
5. De Vos A. M., Ultsch M., Kossiakoff A.: Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science* 1992, 255, 306-312.
6. Dybus A.: Bydłęcy gen hormonu wzrostu. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 942-945.
7. Dybus A., Kmiec M., Sobek Z., Wiśniewski B.: Zależność polimorfizmu genu hormonu wzrostu a cechami użytkowymi bydła rasy limousine. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 133-136.
8. Gilmour R. S.: The implications of insulin like growth factor mRNA heterogeneity. *J. Endocrinol.* 1994, 140, 1-3.
9. Glimm D. R., Barucos V. E., Kennelly J. J.: Molecular evidence for the presence of growth hormone receptors in the bovine mammary gland. *J. Endocrinol.* 1990, 126, 5-8.
10. Gordon D. F., Quick D. P., Ewin C. R., Donelson J. E., Maurer R. A.: Nucleotide sequence of the bovine growth hormone chromosomal gene. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1983, 33, 81-95.
11. Hara K., Hsu Chen C. J., Sonenberg M.: Recombination of the biologically active peptides from a tryptic digest of bovine growth hormone. *Biochemistry* 1978, 17, 550-556.
12. Hauser S. D., McGrath M. F., Collier R. J., Krivi G. G.: Cloning and in vivo expression of bovine growth hormone receptor mRNA. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1990, 72, 187-200.
13. Hediger R., Johnson S. E., Barendse W., Drinkwater R. D., Moore S. S., Hetzel J.: Assignment of the growth hormone gene locus to 19q26-qter in cattle and to 11q25-qter in sheep by in situ hybridisation. *Genomics* 1990, 8, 171-174.
14. Hornick J. L., Van Eenaeme C., Gerard O., Dufrasne L., Istasse L.: Mechanisms of reduced and compensatory growth. *Dom. Anim. Endocrinol.* 2000, 19, 121-132.
15. Hull K., Harvey S.: Growth hormone: a reproductive endocrine-paracrine regulator? *Rev. Reprod.* 2000, 5, 175-182.
16. Isaksson O. G. P., Eden S., Jansson J. O.: Mode of action of pituitary growth hormone on target cells. *Ann. Rev. Physiol.* 1985, 47, 483-499.
17. Jiang H., Okamura C. S., Lucy M. C.: Isolation and characterization of a novel promoter for the bovine growth hormone receptor gene. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 7893-7900.
18. Jiang H., Lucy M. C.: Variants of the 5'-untranslated region of the bovine growth hormone receptor mRNA: isolation, expression and effects on translational efficiency. *Gene* 2001, 265, 45-53.
19. Keys J. E., Djiane J.: Prolactin and GH binding in mammary and liver tissue of lactating cows. *J. Receptor Res.* 1988, 8, 731-750.
20. Knabel M., Kolle S., Sinowatz F.: Expression of growth hormone receptor in the bovine mammary gland during prenatal development. *Anatomy Embriol.* 1998, 198, 163-169.
21. Kopchick J. J., Parkinson C., Stevens E. C., Trainer P. L.: Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocrine Rev.* 2002, 23, 623-646.
22. Lechniak D.: Hormon wzrostu (GH) – polimorfizm i wpływ na żeńskie cechy reprodukcyjne. *Medycyna Wet.* 1998, 54, 383-385.
23. LeRoith D., Bondy C., Yakar S., Liu J. L., Butler A.: The Somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Rev.* 2001, 22, 53-74.
24. Lucy M. C., Johnson G. S., Shibuya H., Boyd C., Herring W. O.: Polymorphic (GT)_n microsatellite in the bovine somatotropin receptor gene promoter. *J. Anim. Sci.* 1998, 76, 2209-2210.
25. Lucy M. C., Jiang H., Kobayashi Y.: Changes in the somatotrophic axis associated with the initiation of lactation. *J. Dairy Sci.* 2001, 84, 113-119.
26. Machnik G., Lechniak D.: Funkcje hormonu wzrostu (GH) w męskich procesach rozrodczych. *Medycyna Wet.* 2000, 56, 218-221.
27. Moiso S., Elo K., Kantanen J., Vilkki J.: Polymorphism within the 3' flanking region of the bovine growth hormone receptor gene. *Anim. Genet.* 1998, 29, 55-57.
28. Moody D. E., Pomp D., Barendse W., Womack J. E.: Assignment of the growth hormone receptor gene to bovine chromosome 20 using linkage analysis and somatic cell mapping. *Anim. Genet.* 1995, 26, 341-343.
29. Nixon A. J., Brower-Toland B. D., Sandell L. J.: Primary nucleotide structure of predominant and alternate splice forms of equine insulin-like growth factor I and their gene expression patterns in tissues. *Am. J. Vet. Res.* 1999, 60, 1234-1241.
30. Nowak J. Z., Zawilska J. B.: Receptory: struktura, charakterystyka, funkcja. *Wyd. Naukowe PWN Warszawa* 1997, 255-273.
31. Pell J. M., Saunders J. C., Gilmour R. S.: Differential regulation of transcription initiation from insulin like growth factor-1 (IGF-1) leader exons and of tissue IGF-1 expression in response to changed GH and nutritional status of sheep. *Endocrinology* 1993, 132, 1797-1807.
32. Plath-Gabler A., Gabler C., Sinowatz F., Beriska B., Schams D.: The expression of the IGF family and GH receptor in the bovine mammary gland. *J. Endocrinol.* 2001, 168, 39-48.
33. Rinderknecht E., Humbel R. E.: The Amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.* 1978, 253, 2769-2776.
34. Rose M. T.: The somatotrophic axis of the dairy cow revisited. *Anim. Sci. J.* 2002, 73, 13-19.
35. Savino W., Postel-Vinay M. C., Smaniotta S., Dardenne M.: The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand. J. Immunol.* 2002, 55, 442-452.
36. Sejrsen K., Purup S., Vestergaard M., Weber M. S., Knight C. H.: Growth hormone and mammary development. *Dom. Anim. Endocrinol.* 1999, 17, 117-129.
37. Sinowatz F., Schams D., Kolle S., Plath A., Lincoln D.: Cellular localisation of GH receptor in the bovine mammary gland during mammogenesis, lactation and involution. *J. Endocrinol.* 2000, 166, 503-510.
38. Wallis M.: The primary structure of bovine growth hormone. *FEBS Letters* 1973, 35, 11-14.
39. Wang Y., Price S. E., Jiang H.: Cloning and characterization of the bovine class 1 and class 2 insulin-like growth factor-I mRNAs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2003, 25, 315-328.
40. Yang S., Alnaqeb M., Simpson H., Goldspink G.: Cloning and characterization of an IGF-I isoform expressed in skeletal muscle and subjected to stretch. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 1996, 17, 487-495.
41. Zwierzchowski L., Żelazowska B., Grochowska R.: Genotyping of α -casein and growth hormone alleles in Polish Black-and-White and Piemontese cattle using PCR-RFLP technique. *Anim. Sci. Pap. Rep.* 1995, 13, 13-20.
42. Zwierzchowski L., Oprządek J., Dymnicki E., Dzierżbicki P.: An association of growth hormone, α -casein, β -lactoglobulin, leptin and Pit-1 loci polymorphism with growth rate and carcass traits in beef cattle. *Anim. Sci. Pap. Rep.* 2001, 19, 65-77.

Adres autora: mgr inż. Sławomir Zych, ul. Doktora Judyma 12, 71-460 Szczecin; e-mail: s.zych@biot.ar.szczecin.pl

SCULLION F. T., SCULLION M. G.: Skuteczne leczenie megabakteriozy u kanarka (*Serinus canaria*) nystatyną. (Effective treatment of megabacteriosis in a canary – *Serinus canaria* – with nystatin). *Vet. Rec.* 155, 528-529, 2004 (17)

W hodowli kanarków występowały padnięcia wśród objawów krótkotrwałego ośpienia. Sekcja 2 ptaków wykazała wyniszczenie, wyciek z naturalnych otworów ciała. W preparatach mazanych z treści żołądka i jelit cienkich występowały duże ilości megabakterii. W preparatach histologicznych śledziona i wątroby u jednego ptaka stwierdzono ogniska martwicy. Ponadto w wątrobie obydwu ptaków stwierdzono duże ilości megabakterii, w żołądku mięśniowym nacieki komórkowy i owrzodzenia śluzówki. Kał chorych ptaków zawierał duże ilości megabakterii. Leczenie rozpoczęto od podania codziennego 5% roztworu glukozy, a po 2 dniach 0,1 ml nystatyny *per os*. Drugiego dnia po zastosowaniu nystatyny w kale stwierdzono tylko jedną megabakterię, po 4 dniach kał nie zawierał megabakterii. Leczenie zakończono po 7 dniach.