

## Streszczenie

Poziom aktywności fizycznej zależy zarówno od biomechanicznych i fizjologicznych ograniczeń organizmu (np. siły mięśni), jak i cech behawioralnych (np. motywacji, która jest „generowana” przez układ nerwowy). Celem pracy było zbadanie, czy ewolucja zwiększonej wydolności tlenowej może być wsparta przez ewolucję motywacji do podjęcia aktywności fizycznej. Hipotezy dotyczące roli sygnalizacji monoaminergicznej (dopaminergicznej, noradrenergicznej, serotonergicznej) lub endokannabinoidowej w regulacji motywacji do podejmowania wysiłku były testowane w oparciu o unikalny model zwierzęcy – linie nornic rudych (*Myodes glareolus*) selekcjonowane w kierunku wysokiego tempa metabolizmu tlenowego uzyskiwanego podczas pływania (linie A) oraz nieselekcjonowane linie kontrolne (linie C). W pokoleniu 19 nornice z linii A osiągnęły o 61% wyższy metabolizm tlenowy podczas pływania ( $VO_{2swim}$ ) niż nornice z linii C. Ponieważ podczas pomiarów nornice mogły energicznie pływać lub po prostu unosić się na powierzchni wody, poziom  $VO_{2swim}$  zależał zarówno od wydolności tlenowej jak i motywacji do podjęcia intensywnej aktywności. Poziom metabolizmu osiągnany podczas wysiłku, który zależy głównie od wydolności tlenowej (wymuszony bieg na bieżni,  $VO_{2run}$ ) był wyższy niż  $VO_{2swim}$  u nornic z linii C (korygowane na masę ciała  $LSM \pm SE$  [ $mlO_2/min$ ]: bieg:  $4,73 \pm 0,13$ , pływanie:  $4,31 \pm 0,13$ ;  $p=0,008$ ), podczas gdy nornice z linii A osiągnęły podobny poziom  $VO_{2run}$  i  $VO_{2swim}$  (bieg:  $6,09 \pm 0,13$ , pływanie:  $6,31 \pm 0,13$ ;  $p=0,13$ ). W kolejnych pokoleniach wyniki były podobne. Zatem pod wpływem selekcji zmiana uległa zarówno wydolność tlenowa, jak i mechanizmy neuronalne odpowiedzialne za motywację do podjęcia intensywnej aktywności fizycznej. W celu testowania hipotezy badano wpływ manipulacji farmakologicznej na  $VO_{2swim}$ . Użyto nieselektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego (RI) dopaminy/noradrenaliny (DARI/NERI, bupropion), selektywnych RI dopaminy (DARI, wanokseryna), serotoniny (SSRI, fluoksetyna), noradrenaliny (NERI, reboksetyna) i endokannabinoidów (eCBRI, AM404) oraz antagonistę receptora endokannabinoidowego CB1 (CB1Anta, rimonabant). DARI/NERI i CB1Anta nie wpłynęły znacząco na mierzone cechy. DARI, SSRI, NERI i eCBRI obniżyły poziom  $VO_{2swim}$  u nornic z linii A i C (spadek % w porównaniu z pomiarem po zastrzyku kontrolnym, pozbawionym leku: DARI 8%,  $p<0,001$ ; SSRI 6%,  $p<0,001$ ; NERI 8%,  $p<0,001$ ; eCBRI 4%,  $p=0,03$ ). Wyniki sugerują, że zarówno sygnalizacja monoaminergiczna jak i endokannabinoidowa bierze udział w kontroli motywacji do podejmowania wysiłku fizycznego. Brak różnicy w odpowiedzi na zastrzyk z DARI, SSRI i eCBRI pomiędzy nornicami z linii A i C sugeruje, że dopamina, serotonina i endokannabinoidy nie miały udziału w ewolucji zwiększonej wydolności tlenowej w przedstawionym modelu zwierzęcym. Jednak proporcjonalna odpowiedź na lek (stosunek  $VO_{2swim}$  uzyskany po zastrzyku zawierającym lek do  $VO_{2swim}$  po zastrzyku kontrolnym) różniła się między liniami A i C dla NERI (o 8% silniejszy efekt w liniach C w stosunku do linii A:  $p = 0,008$ ). Wynik sugeruje, że noradrenalina miała udział w ewolucji zwiększonej wydolności tlenowej w przedstawionym modelu zwierzęcym. Ponieważ eksperyment ewolucyjny nadal trwa, wyniki kolejnych badań (np. badanie zawartości neurotransmiterów w tkance mózgowej) mogą pomóc w znalezieniu odpowiedzi na pytanie który mechanizm neurobiologiczny bierze udział w zmienionej motywacji do aktywności nornic z linii A.

Ewa Jelonek

## Summary

The level of physical activity achieved in a given situation depends on both physiological abilities (*e.g.* muscle strength) and behavioral characteristics (*e.g.* motivation). The objective of the study was to test the hypothesis that evolution of increased aerobic exercise performance can be facilitated by evolution of motivation to undertake physical activity mediated by monoaminergic (dopaminergic, noradrenergic, serotonergic) or endocannabinoid signaling. The study was based on a unique model: four lines of bank voles (*Myodes glareolus*) selected for high swim-induced aerobic metabolism ("aerobic" A lines) and four lines of unselected voles ("control" C lines). In generation 19, voles from the A lines achieved 61% higher aerobic metabolism during swimming ( $VO_{2swim}$ ) than voles from C lines. Because the voles could vigorously swim or just float on the water surface, the level of  $VO_{2swim}$  depended both on aerobic capacity and motivation to undertake intensive activity. C-lines voles achieved higher level of metabolism during an exercise that depends mainly on aerobic capacity (forced running,  $VO_{2run}$ ) than during swimming (mass-adjusted  $LSM \pm SE$  [ $mlO_2/min$ ]; run:  $4.73 \pm 0.13$ , swim:  $4.31 \pm 0.13$ ;  $p=0.008$ ), while A-lines voles achieved similar  $VO_{2run}$  and  $VO_{2swim}$  (run:  $6.09 \pm 0.13$ , swim:  $6.31 \pm 0.13$ ,  $p=0.13$ ). Thus, the selection changed both aerobic capacity and neuronal mechanisms behind motivation to undertake activity. In a set of pharmacological manipulation experiments the influence of a non-selective reuptake inhibitor (RI) of dopamine/noradrenaline (DARI/NERI, bupropion), selective RIs of dopamine (DARI, vanoxerine), serotonin (SSRI, fluoxetine), noradrenaline (NERI, reboxetine) and endocannabinoids (eCBRI, AM404), and an endocannabinoid receptor CB1 antagonist (CB1Anta, rimonabant) on  $VO_{2swim}$  was investigated. DARI/NERI and CB1Anta had no significant effect on the measured traits. DARI, SSRI, NERI and eCBRI decreased  $VO_{2swim}$  in voles from A and C lines (% decrease compared with saline: DARI 8%,  $p<0.001$ ; SSRI 6%,  $p<0.001$ ; NERI 8%,  $p<0.001$ ; eCBRI 4%,  $p=0.03$ ). The results suggest that all the three monoamines and endocannabinoids are involved in signaling pathways controlling the motivation to be active. Because there was no significant difference in the response to DARI, SSRI and eCBRI between voles from A and C lines, the results did not support the hypothesis that an alternation of dopaminergic, serotonergic or endocannabinoid signaling pathway have played a role in the evolution of increased aerobic exercise performance in the experimental evolution model. However, the proportional response (the ratio of a  $VO_{2swim}$  achieved after drug to that after vehicle) differed between selection directions in case of NERI (8% stronger effect in C lines when compared to A lines:  $p=0.008$ ). Thus, noradrenaline could have played a role in the evolution of increased aerobic exercise performance in the animal model. As the selection experiment is continued, further studies (for example analyses of neurotransmitters content in brain tissue) can answer the question which neurobiological mechanism underlies the evolutionary changes in motivation to be active.

E. J. Jernik 6/11