

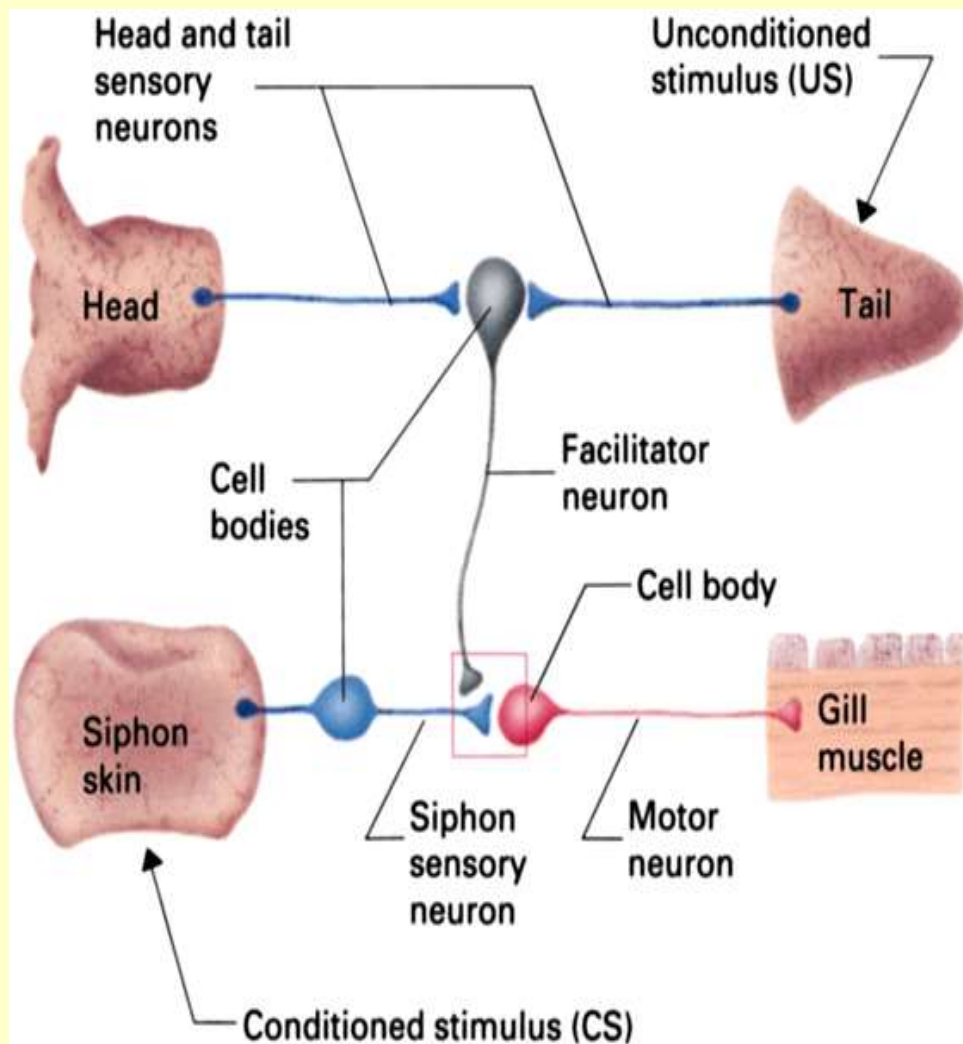
# **Anyák idegrendszerének adaptációja, mint a komplex viselkedések szabályozásának modellje**

Dobolyi Árpád

MTA-ELTE NAP Molekuláris és Rendszer  
Neurobiológiai Kutatócsoport

**Megérthető-e a viselkedés a kémia szintjén?**

# Reflexválasz és annak növekedésének neuronális hálózata tengeri nyúlban (E Kandel, Nobel díj, 2000)



Egyszerű viselkedés:

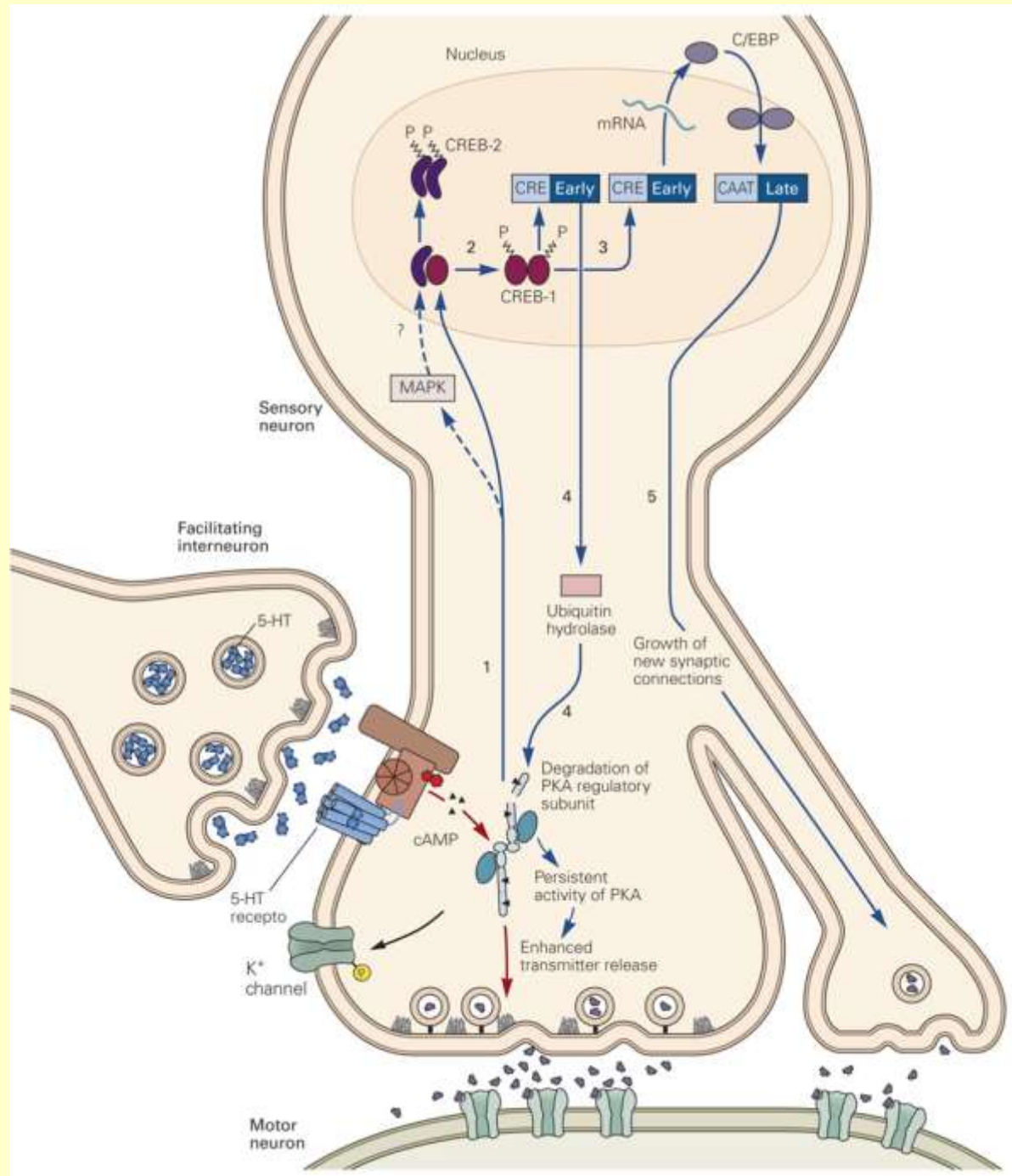
- A szifon érintésére a kopolyú visszahúzódik.
- A fej vagy farok megütése után a kopolyú jobban visszahúzódik

Neuronális hálózat:

- Szifonból eredő monoszínaptikus reflexív, melyet befolyásol egy fejből, lábból aktivált facilitátor neuron
- A facilitátor neuron axon terminálisa preszinaptikusan végződik.

# A kopoltyú visszahúzódás hosszú idejű növelésének molekuláris mechanizmusa

CRE: cAMP response element nevű promoter régió



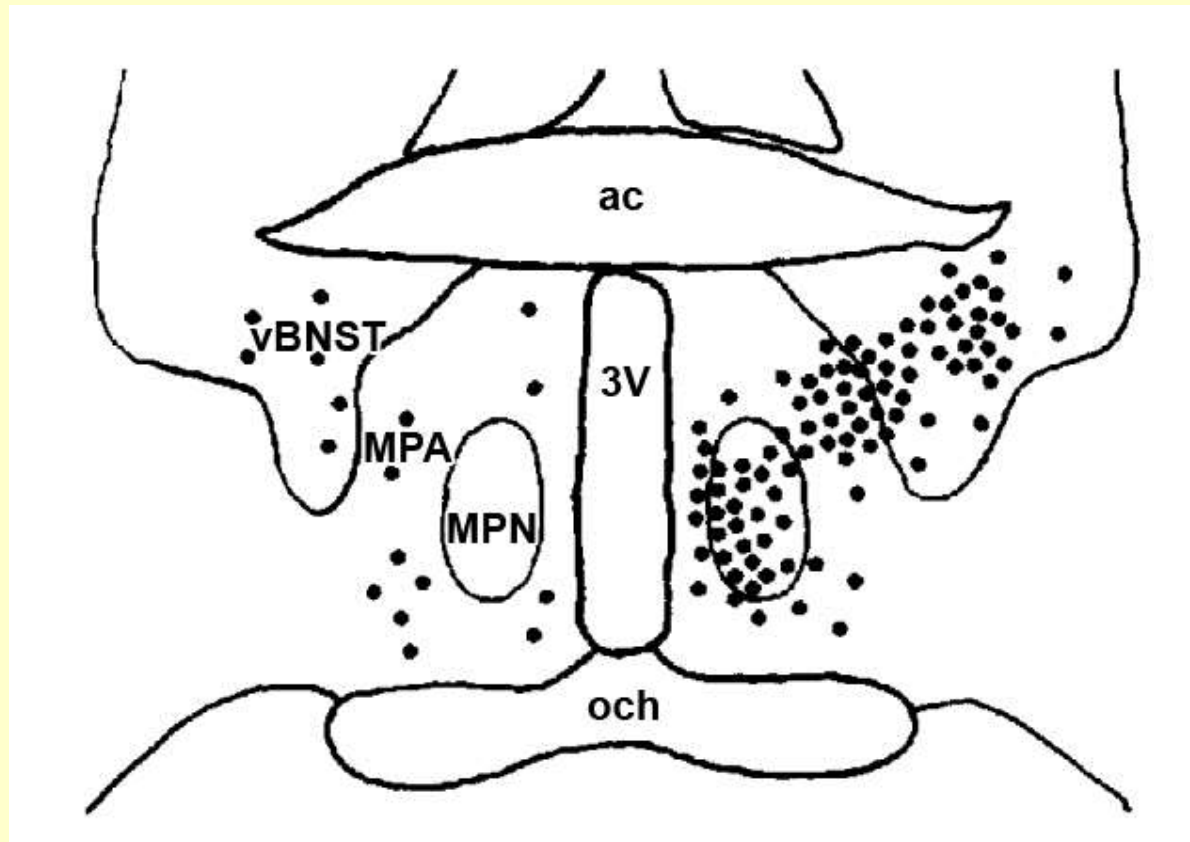
# MIÉRT ÉRDEKES AZ ANYAI VISELKEDÉS?

- Az anyaság az emberi lét kiemelkedően fontos eleme, az idegrendszeri változások tudományos vizsgálata méltatlanul elhanyagolt
- **A bonyolult viselkedések egy jól definiálható, és könnyen reprodukálható fajtája**
- A felnőtt idegrendszer legjelentősebb fiziológiás változása, így a neuronális plaszticitás egy lehetséges modellje
- A modern tudományos eszköztár lehetővé tette a lényegi kérdések megközelítését
- Klinikai relevancia: gyermekágyi (postpartum) depresszió

# NEURONÁLIS AKTIVÁCIÓ A PREOPTIKUS TERÜLETEN ANYÁKBAN

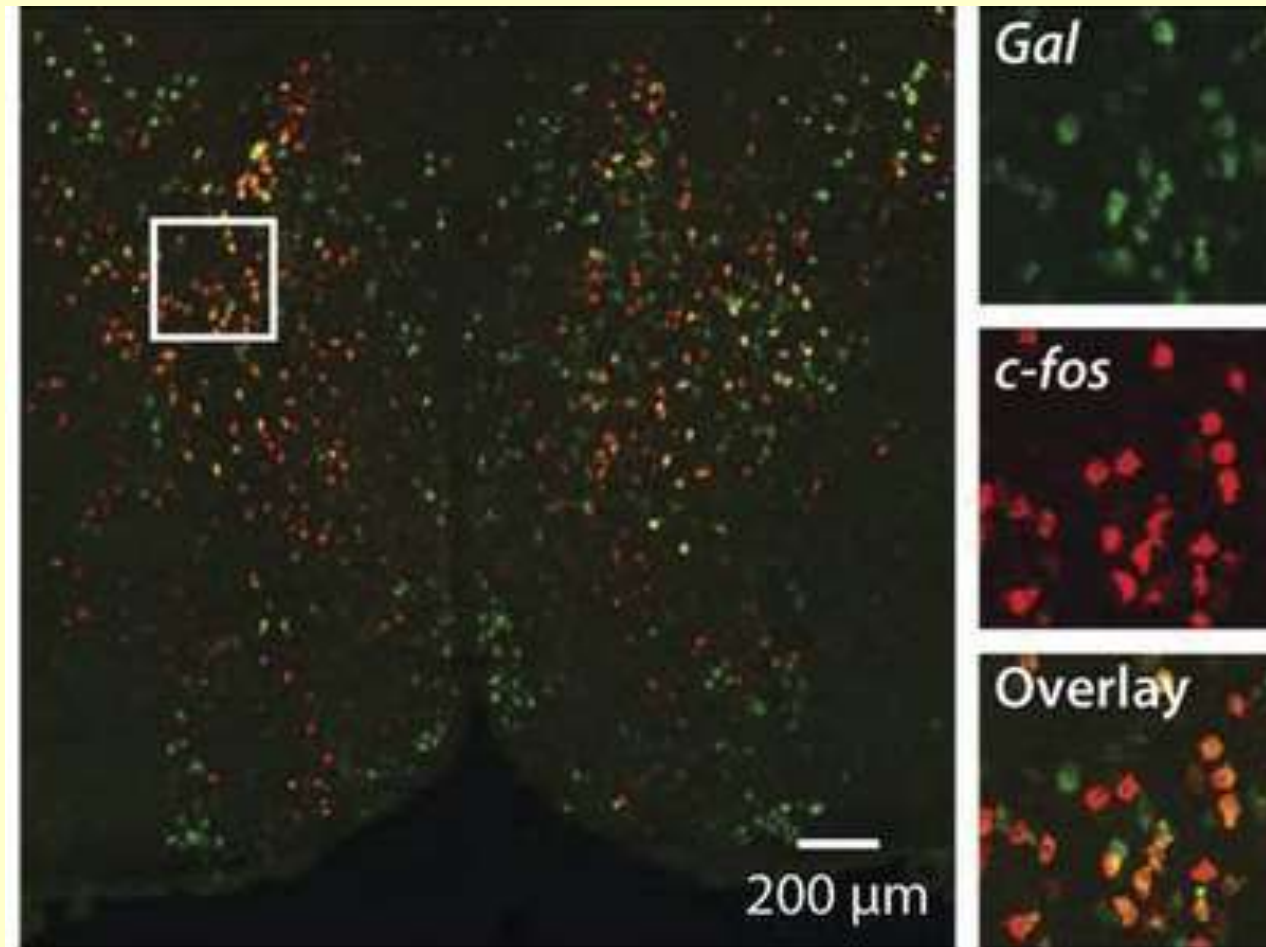
Kontroll anya

Kölykeit visszkapó anya



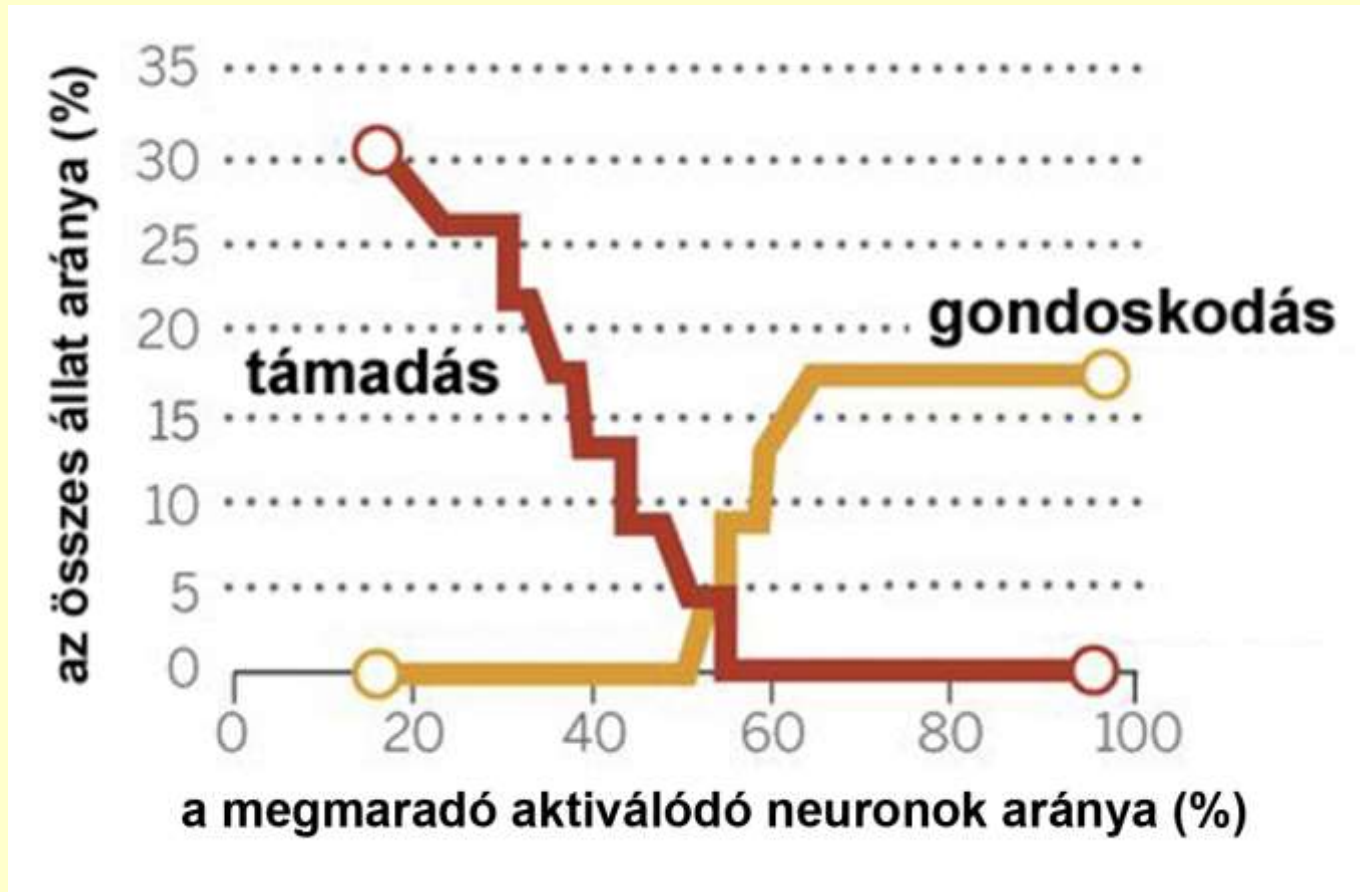
Stack EC, Numan M (2000) The temporal course of expression of c-Fos and Fos B within the medial preoptic area of postpartum female rats... *Behav. Brain Res.* 131: 17-36.

# GALANIN NEUROPEPTID VAN JELEN A FOS-AKTIVÁCIÓT MUTATÓ NEURONOKBAN



Wu, Autry, Bergan, Watabe, Dulac (2014) Galanin neurons in the medial preoptic area govern maternal behavior. *Nature* 509:325-330.

# AZ AKTIVÁLÓDÓ PREOPTIKUS NEURONOK SZELEKTÍV ÍRTÁSA AZ ANYAI VISELKEDÉS MEGSZŰNÉSÉHEZ VEZET



Wu, Autry, Bergan, Watabe, Dulac (2014) Galanin neurons in the medial preoptic area govern maternal behavior. Nature 509:325-330.



# KAPCSOLÓDÓ IRODALOM

Rilling JK, Young LJ. [The biology of mammalian parenting and its effect on offspring social development.](#)

Science. 2014 Aug 15;345(6198):771-6.

Dulac C, O'Connell LA, Wu Z. [Neural control of maternal and paternal behaviors.](#)

Science. 2014 Aug 15;345(6198):765-70.

Royle NJ, Russell AF, Wilson AJ. [The evolution of flexible parenting.](#)

Science. 2014 Aug 15;345(6198):776-81.

Lane M, Robker RL, Robertson SA. [Parenting from before conception.](#)

Science. 2014 Aug 15;345(6198):756-60.

# CÉLKITŰZÉS

**Azonosítani és funkcionálisan jellemezni:**

**1. *neuronális hálózatokat, és 2. géneket, fehérjéket,*  
melyek részt vesznek az anyai magatartás  
szabályozásában.**

# HIPOTÉZIS

Az anyák agyában génextpressziós változások történnek, amik rendszerbiológiai eszközökkel felderíthetők

## A KÍSÉRLETI ELRENDEZÉS

Az mRNS szinteket hasonlítottuk össze a hypothalamus preoptikus területén mikroarray technikával 10 nappal a szülést követően, a következő csoportok között: 1. a kölykeiket nevelő patkány anyák; 2. Olyan anyaállatok, akiktől közvetlenül a szülés után elvették az összes kölyküket

# OLYAN GÉNOSZTÁLYOK, MELYEK A VÁLTOZÁST MUTATÓ GÉNEK KÖZÖTT STATISZTIKAILAG FELÜL VOLTAK REPREZENTÁLVA

## NEUROPEPTIDEK

amylin, kisspeptin, growth hormone releasing hormone, corticotropin releasing hormone, melanin concentrating hormone, gastrin-releasing peptide, relaxin 2

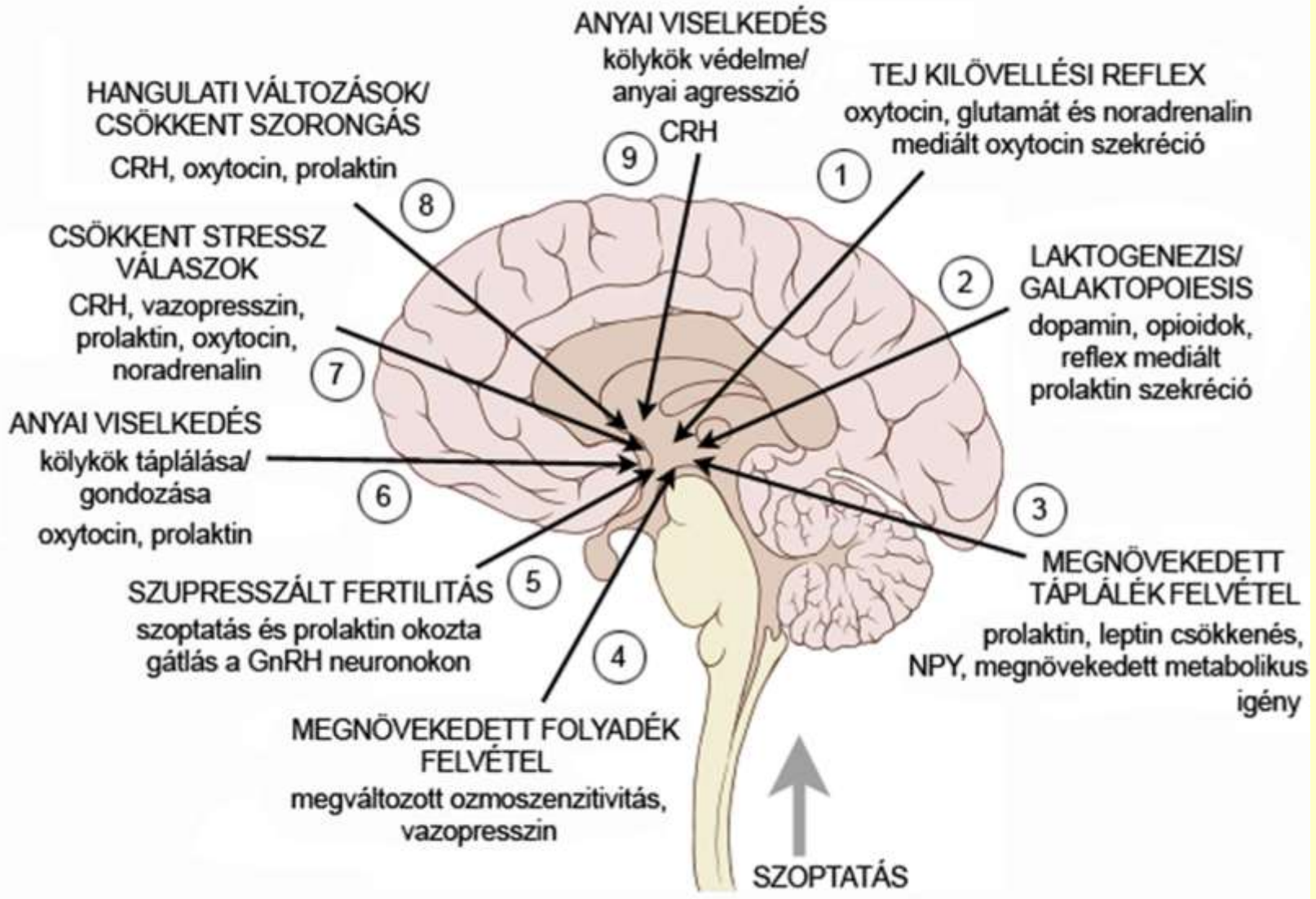
## A SZINAPTIKUS TRANSZMISSZIÓBAN RÉSZTVEVŐ FEHÉRJÉK

N-type voltage-dependent calcium channel (alfa 1B alegység), GABA A receptor (gamma 2 és delta alegység), melatonin receptor 1B, lysophosphatidic acid receptor 3, nicotinic cholinergic receptor alpha 5

## EXTRACELLULÁRIS MÁTRIX PROTEINEK

Transforming growth factor beta induced protein, coagulation factor II (thrombin) receptor, tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1, collagen (type I, alpha 1 and type III, alpha 1), cartilage intermediate layer protein (nucleotide pyrophosphohydrolase), elastase 3B, apolipoprotein F

# AZ ANYÁK VISELKEDÉSI ÉS FIZIOLÓGIÁS VÁLTOZÁSAI



# A LEGNAGYOBB MÉRTÉKBEN VÁLTOZÓ GÉNEK

Az anyákban megnőtt mRNS szint

Az anyákban csökkent mRNS szint

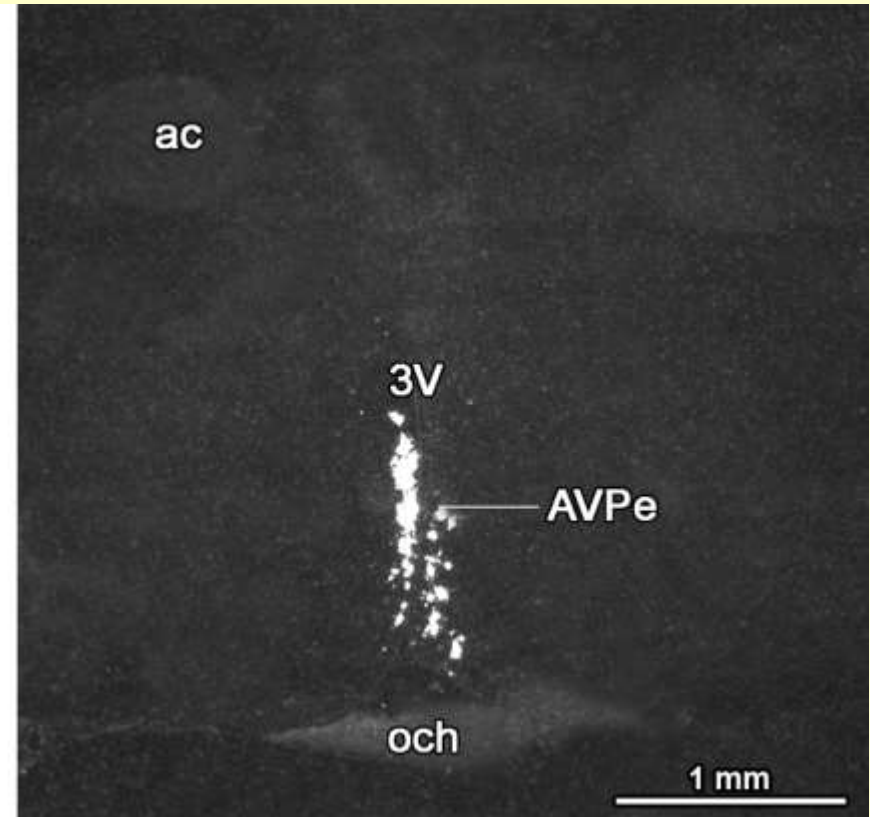
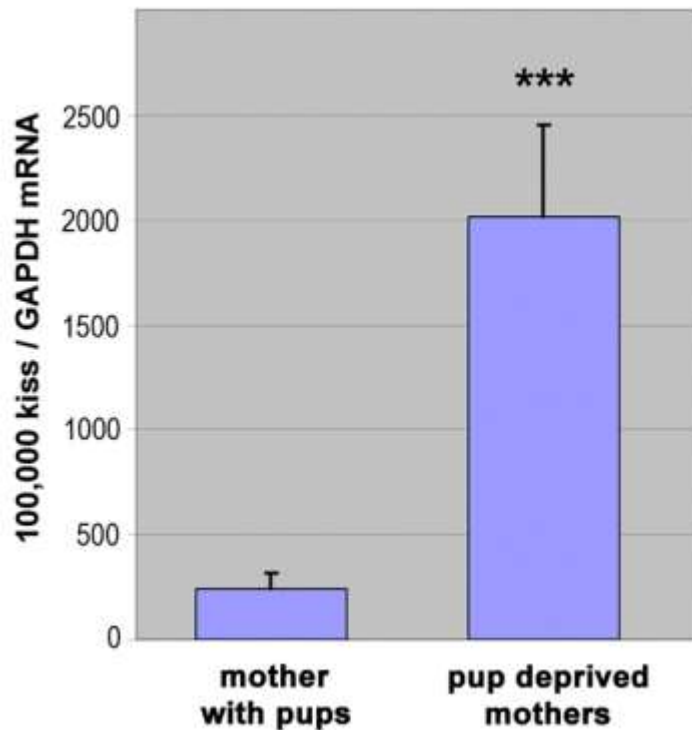
Fold change	Unigene code	Name of gene product
25.73	Rn.11394	amylin (islet amyloid polypeptide)
2.48	Rn.113868	ubiquitin-conjugating enzyme E2D 2
2.48	Rn.163633	transcribed locus
2.36	Rn.7700	brain protein I3
2.34	Rn.18772	similar to hypothetical protein FLJ10579
2.31	Rn.144660	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1
2.30	Rn.25154	transcribed locus
2.29	Rn.16878	transcribed locus
2.26	Rn.2579	similar to RIKEN cDNA 0610008C08
2.10	Rn.89460	similar to Nucleoporin 62
2.09	Rn.63881	transcribed locus
2.07	Rn.1318	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1
2.06	Rn.154404	farnesyl diphosphate farnesyl transferase 1
2.06	Rn.99891	chondrolectin

Fold change	Unigene code	Name of gene product
0.49	Rn.139226	similar to RIKEN cDNA 1110017I16 (predicted)
0.47	Rn.195358	tumor necrosis factor alpha induced protein 6
0.47	Rn.504	S100 calcium-binding protein A4
0.47	Rn.18057	RNA binding motif protein 3
0.46	Rn.16371	similar to aldo-keto reductase family 1, C19
0.44	Rn.2455	microtubule-associated protein tau
0.44	Rn.3247	procollagen, type III, alpha 1
0.42	Rn.32702	aldo-keto reductase family 1, member B7
0.42	Rn.25033	transcribed locus
0.41	Rn.76819	macrophage scavenger receptor 2 (predicted)
0.39	Rn.8484	ectonucleotide phosphodiesterase 6
0.37	Rn.44300	asialoglycoprotein receptor 1
0.37	Rn.9974	S100 calcium binding protein G
0.36	Rn.66008	KISS-1 metastasis-suppressor

# A KISSPEPTIN ANYAÁLLATOKBAN VALÓ EXPRESSZIÓS CSÖKKENÉSÉNEK VALIDÁLÁSA

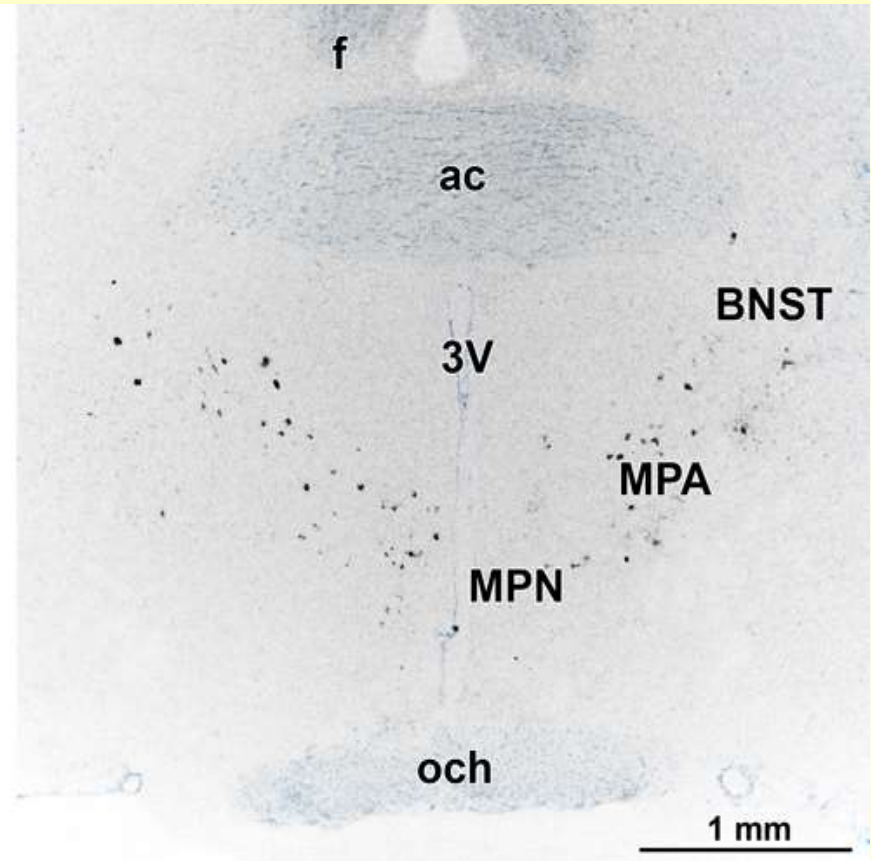
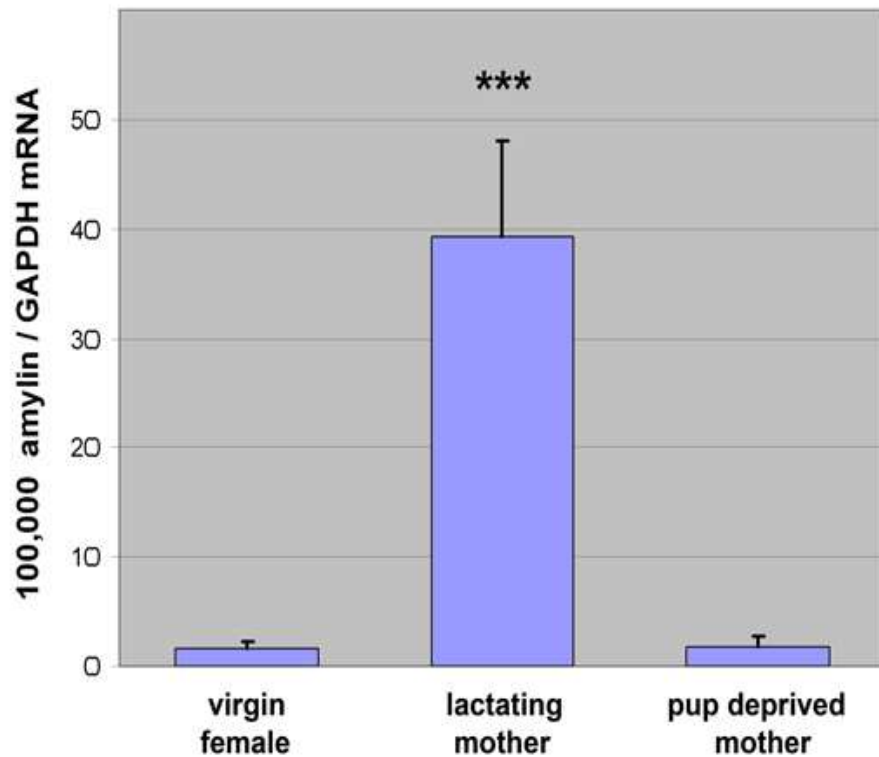
Valós idejű RT-PCR

in situ hibridizáció kölykétől megfosztott anyában



Yamada S, Uenoyama Y, Kinoshita M, Iwata K, Takase K, Matsui H, Adachi S, Inoue K, Maeda KI, Tsukamura H (2007) Inhibition of metastin (kisspeptin-54)... during lactation in rats. *Endocrinology* 148:2226-2232.

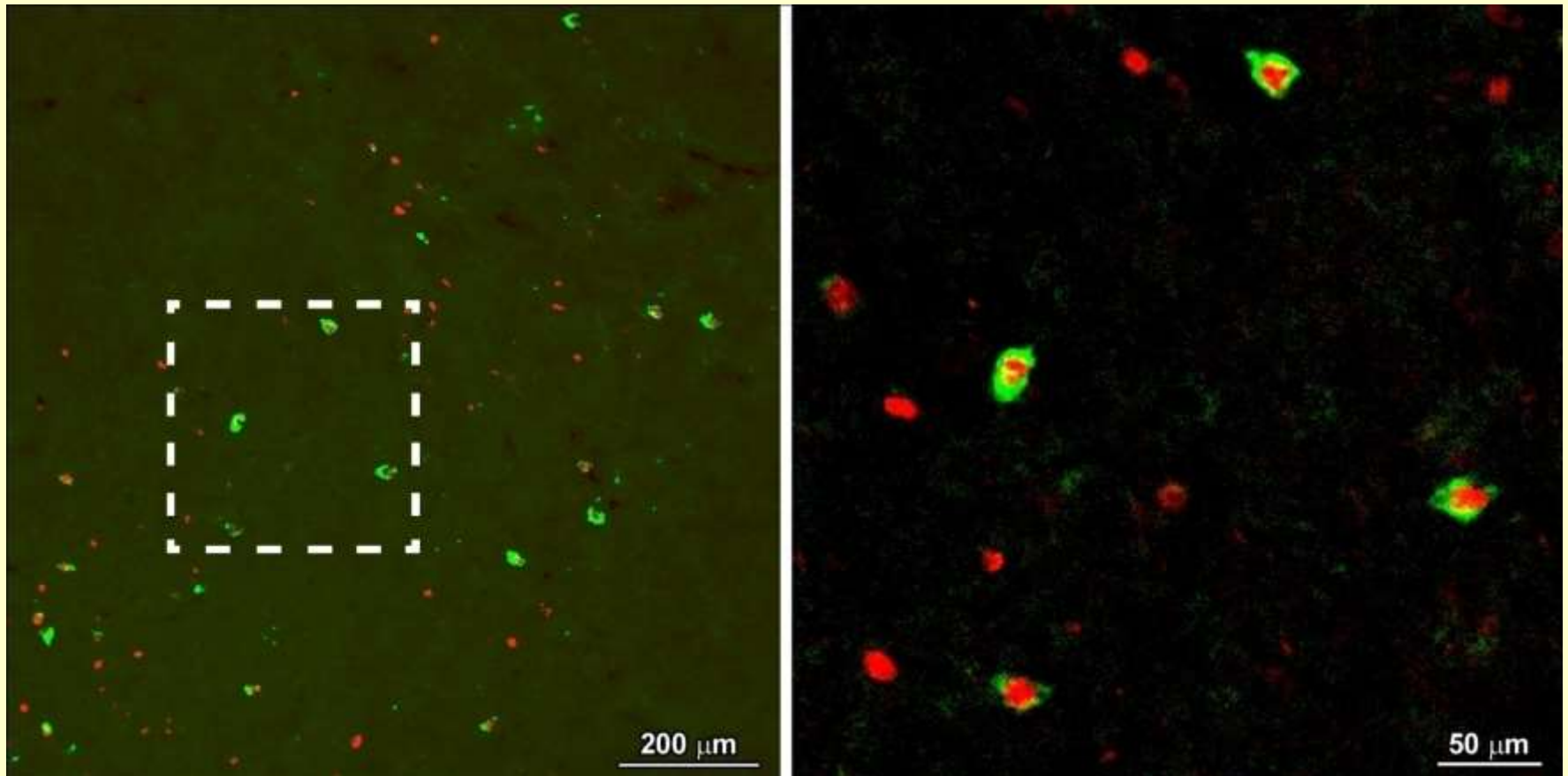
# AZ AMYLIN NEVŰ NEUROPEPTID INDUKÁLÓDIK ANYAÁLLATOK PREOPTIKUS TERÜLETÉN



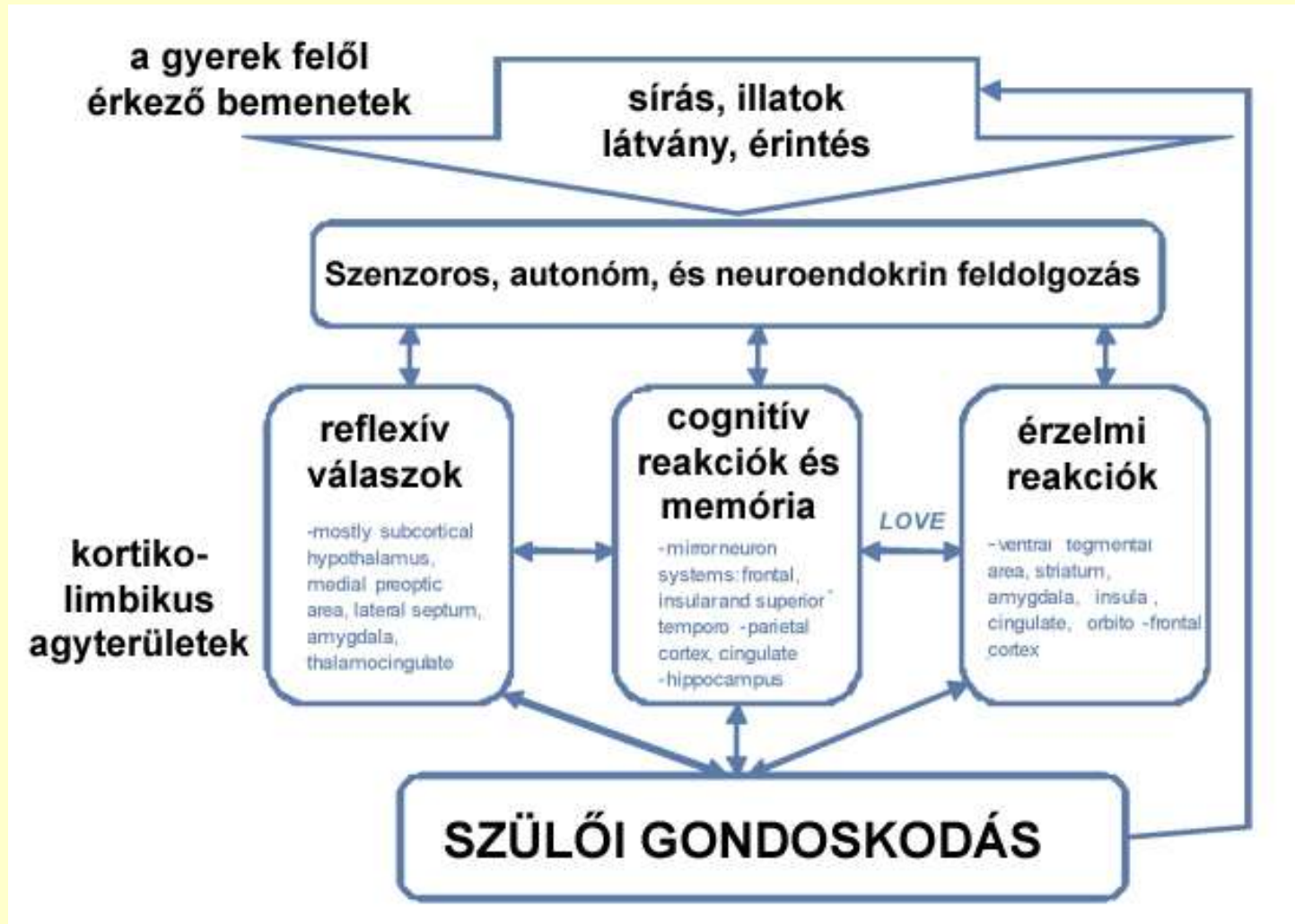


# AZ AMYLIN NEURONOK A KÖLYKÖK HATÁSÁRA FOS AKTIVÁCIÓT MUTATNAK ANYAÁLLATOKBAN

Fos + amylin immunfestés

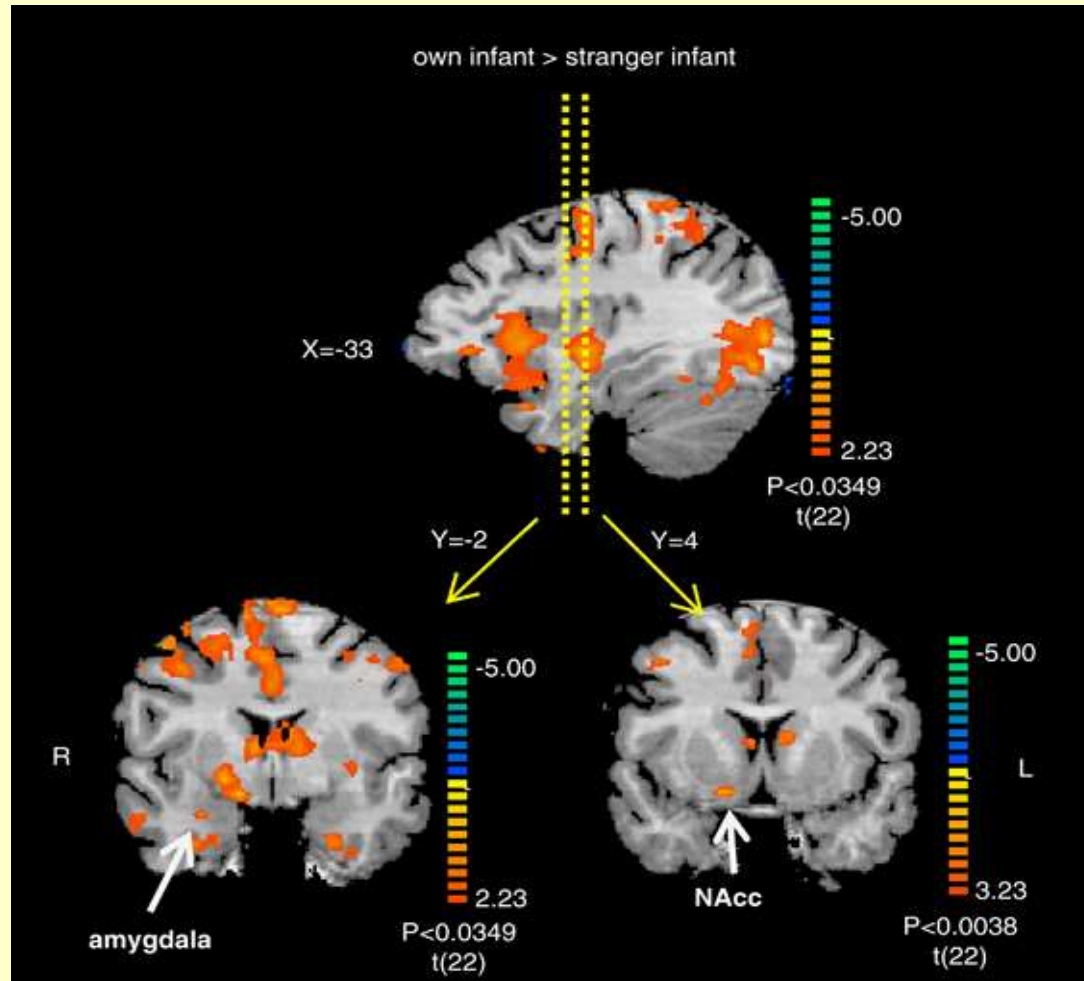


# A SZÜLŐI GONDOSKODÁS AGYI SZUBSZTRÁTUMA EMBERBEN



Módosítva a következő cikkből: James E. Swain (2011) The human parental brain. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 35:1242–1254.

# A GONDOSKODÓ HUMÁN SZÜLŐK AGYÁBAN BEKÖVETKEZŐ VÁLTOZÁSOK: fMRI KÍSÉRLETEK



Shir Atzil, Talma Hendler and Ruth Feldman (2011) Specifying the Neurobiological Basis of Human Attachment: Brain, Hormones, and Behavior in Synchronous and Intrusive Mothers. *Neuropsychopharmacology* 36, 2603–2615.

**Köszönöm a  
figyelmet!**