Molekularna osnova socijalno-reproduktivnih ponašanja

Medenica, Tila

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:045641

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

MOLEKULARNA OSNOVA SOCIJALNO-REPRODUKTIVNIH PONAŠANJA

MOLECULAR BASIS OF SOCIAL AND REPRODUCTIVE BEHAVIOUR

SEMINARSKI RAD

Tila Medenica

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: doc.dr.sc. Duje Lisičić

Zagreb, 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD 3

2. VOLUHARICE KAO MODELNI ORGANIZMI 4

3. NEUROBIOLOGIJA PONAŠANJA 6

3.1. Endokrina osnova 6

3.2. Genetička osnova 8

4. ISTRAŽIVANJA NA LJUDIMA 9

5. LITERATURA 11

6. SAŽETAK 12

7. SUMMARY 13

1. UVOD

Socijalno ponašanje prema etološkom je rječniku ono ponašanje koje podrazumijeva interakcije s drugim jedinkama iste vrste, dok je reproduktivno ponašanje bilo koje ponašanje vezano uz parenje, formiranje partnerskih veza i roditeljsku brigu za potomstvo.
Sustavi parenja (eng. mating systems) su obrasci reproduktivnog ponašanja koji uključuju broj partnera jedne jedinke i distribuciju roditeljske brige unutar jednog para. Sustave parenja općenito možemo podijeliti na monogamiju, poliandriju i poliginiju. Kad sustav parenja ne postoji, govorimo o promiskuitetnosti. (Immelmann i Beer, 1989)

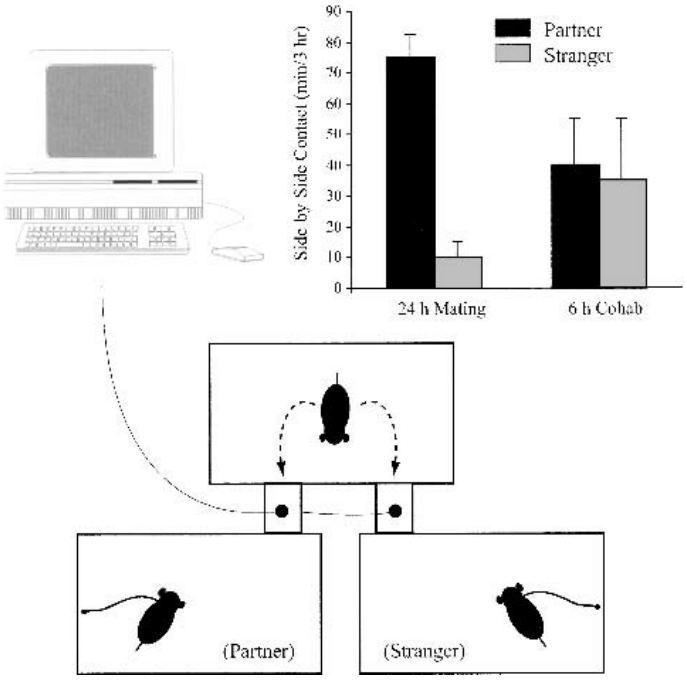
Sisavci su kao razred karakteristični po nejednoliko raspoređenoj roditeljskoj brizi između mužjaka i ženki. Na ženke pada veliki teret roditeljskog ulaganja zbog trudnoće i perioda laktacije koji mužjaci mogu zaobići, pa bi prema teoriji seksualne selekcije oni trebali težiti poliginiji, što uglavnom i rade. Stoga je socijalna monogamija u sisavaca uistinu rijetka pojava – manje od 10% svih vrsta sisavaca pokazuje mušku roditeljsku brigu. (Alcock, 2001)

Klasične laboratorijske životinje miš (*Mus musculus*) i štakor (*Rattus norvegicus*) su, kao i većina glodavaca, a i sisavaca općenito, poligamne vrste. Upravo je zbog toga, od svih ponašanja, monogamno ponašanje najslabije proučavano. Jedna od iznimaka je monogamna prerijska voluharica (*Microtus ochrogaster*) koja se zbog svojih karakteristika počela koristiti kao alternativni laboratorijski model za neuroendrokrina istraživanja ponašanja. (Aragona i Wang, 2004)

2. VOLUHARICE KAO MODELNI ORGANIZMI

Prerijska voluharica živi na pretežito suhim travnatim prostorima Sjedinjenih Američkih Država te se pretpostavlja da je monogamija posljedica selektivnog pritiska zbog nedostatka hrane i vode, pa potomstvo bez brige oba roditelja tamo ne bi moglo preživjeti. Za razliku od ostalih glodavaca, mužjaci prerijske voluharice značajno doprinose roditeljskim ulogom (gradnja gnijezda, obrana gnijezda i čuvanje mladih). (Aragona i Wang, 2004)

Analogno ljudima, prerijske voluharice stvaraju takozvane partnerske veze (eng. pair bond). Partnersku vezu možemo definirati kao stabilan odnos između mužjaka i ženke koji se pare, dijele zajednički teritorij i roditeljske dužnosti, i tipično ostaju zajedno sve dok jedno od njih ne umre. Partnerska veza se može uočiti i u laboratoriju jednostavnim testom partnerske sklonosti (eng. partner preference test). (Aragona i Wang, 2004)



Slika 1. Test partnerske sklonosti (Aragona i Wang, 2004)

Aparatura za test partnerske sklonosti se sastoji od centralne komore povezane cijevima s dvije periferne komore. U centralnoj komori je subjekt koji se može slobodno kretati od jedne do druge periferne komore. U jednoj perifernoj komori je partner ispitivanog subjekta, dok je u drugoj nepoznata jedinka. U cijevima koje povezuju periferne komore s centralnom su postavljeni infracrveni senzori koji automatski očitavaju kretanje subjekta i vrijeme provedeno uz partnera ili uz nepoznatu jedinku. Partnerska veza je uspostavljena ako su se jedinke prethodno parile te tada subjekt više od 70% vremena provodi uz svog partnera. (Slika 1)

Prerijska voluharica taksonomski je vrlo slična drugim sjevernoameričkim voluharicama kao što su planinska voluharica (*Microtus montanus*) i pennsylvanijska livadna voluharica (*Microtus pennsylvanicus*), no one su asocijalne, pare se promiskuitetno, ne pokazuju partnersku sklonost i njihovi mužjaci ne sudjeluju u roditeljskoj brizi za potomstvo (Tablica 1). (Aragona i Wang 2004, Young i sur. 1998)

Tablica 1. Usporedba ponašanja vrsta *Microtus ochrogaster* i *Microtus pennsylvanicus* (Young i sur. 1998)

Behavior	Prairie vole	Montane vole
Mating system	Monogamous	Promiscuous
Parental care	Biparental	Maternal
Partner preference	High	Low
'Selective' aggression	High	Low
Social contact	High	Low

3. NEUROBIOLOGIJA PONAŠANJA

3.1. Endokrina osnova

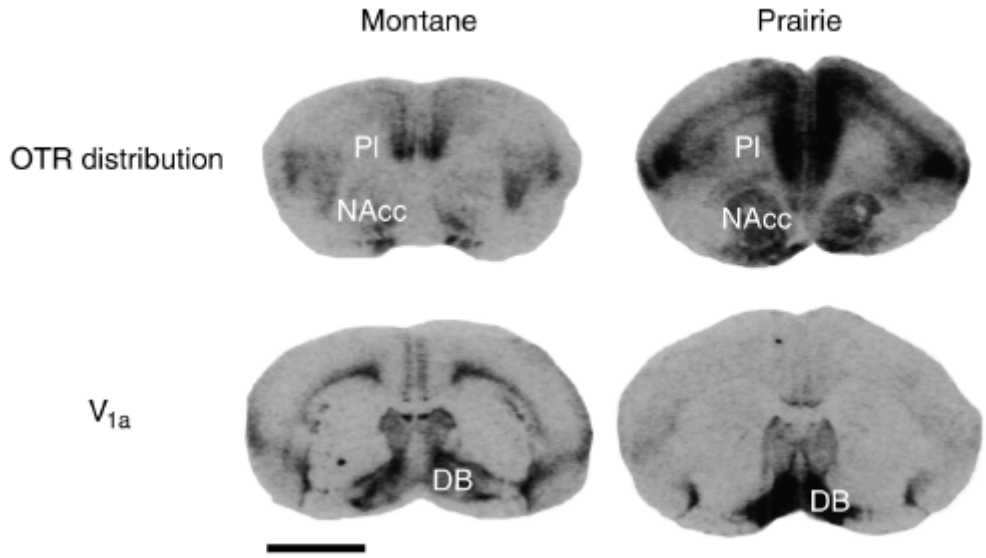
Budući da se partnerske veze uglavnom formiraju nakon parenja, a vaginalno-cervikalna stimulacija rezultira ispuštenjem velikih količina oksitocina u centralni živčani sustav, neuroendokrina istraživanja monogamije krenula su upravo od hormona neurohipofize.

Tablica 2. Utjecaj injekcija oksitocina i vazopresina u CNS na socijalno ponašanje (Young i sur. 1998)

Behavior	Oxytocin	Vasopressin
Effects in rodents		
Affiliative behavior	+++	?
Sexual behavior	+++	?
Maternal behavior	+++	+
Social memory	++	+++
Territorial behavior	?	+++
Male aggression	?	+++
Effects in monogamous voles		
Partner preference in females	+++	–
Partner preference in males	–	+++
'Selective' aggression	–	+++
Paternal care	?	+++

Kod ženki prerijske voluharice koje se nisu parile, intracerebroventrikularne injekcije oksitocina uzrokovale su formiranje partnerske veze, dok su injekcije antagonista za oksitocinski receptor spriječile formiranje partnerske veze kod ženki koje se jesu parile.
S druge strane, kod mužjaka koji se nisu parili injekcije oksitocina nisu imale efekta, no injekcije vazopresina su uzrokovale formiranje partnerske veze i agresivnog ponašanja prema strancima u odsustvu parenja. (Tablica 2)

Ista procedura injektiranja hormona kod promiskuitetne *M. montanus* nije rezultirala istim efektom, što je dovelo do zaključka da razlika između ove dvije vrste ponašanja leži u distribuciji peptidnih receptora u središnjem živčanom sustavu što se i potvrdilo autoradiografijom. Prerijska voluharica ima gusto naseljene receptore za oksitocin i vazopresin u prelimbičkom korteksu i nucleus accumbensu – područjima mezolimbičkog dopaminskog sustava nagrade, dok promiskuitetne voluharice imaju značajno manju koncentraciju receptora na tom području. (Slika 2) (Young i sur. 1998)

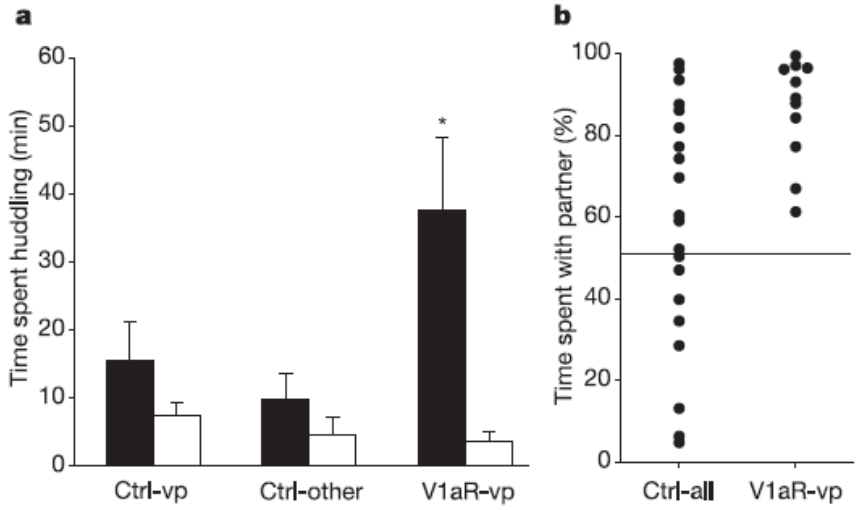


Slika 2. Autoradiografska lokalizacija receptora za oksitocin (OTR) i vazopresin (V1a) u prelimbičkom korteksu (PI) i nucleus accumbensu (NAcc) kod monogamne prerijske i promiskuitetne planinske voluharice (Young i sur. 1998)

3.2. Genetička osnova

Arginin-vazopresin (AVP) i oksitocin (OT) su neuropeptidi dugi 8 aminokiselina koji se sintetiziraju u hipotalamusu i mogu djelovati kao endokrini hormoni ili neurotransmiteri na G-protein vezujuće receptore. Oksitocin ima samo jedan receptor (OXTR), dok vazopresin djeluje na 3 različita receptora - koji su poznati pod više različitih naziva: **V1a** (AVPR1A, AVPR V1a, AVPR1, V1aR), **V1b** (AVPR1B, AVPR3) i **V2** (AVPR2, ADHR, DI1, DIR, DIR3, NDI, V2R). Iako je slijed V1aR gena koji kodira za V1a receptor više od 99% očuvan među voluharicama, monogamne voluharice ipak imaju proširene sljedove ponavljajuće mikrosatelitne DNA (RS1 i RS3) u regulatornoj regiji gena, dok promiskuitetne voluharice to nemaju (Slika 3). Preciznije, slijed je proširen za 19 parova baza GA ponavljanja. Takva varijacija u regulatornoj regiji rezultira različitom jačinom ekspresije V1a receptora u različitim regijama mozga kod različitih vrsta voluharica. (Insel 2010, Lim i sur. 2004)

Ako se monogamna varijanta V1aR gena iz *M. ochrogaster* viralnim vektorom ugradi u ventralni pallidum mužjaka promiskuitetne *M. pennsylvanicus*, oni će nakon 24-satnog boravka uz jednu receptivnu ženku na testu partnerske sklonosti početi pokazivati sklonost toj ženki što je tipično monogamno ponašanje - za razliku od negativnih kontrola *M. pennsylvanicus* koje ne pokazuju partenersku sklonost. (Lim i sur. 2004)



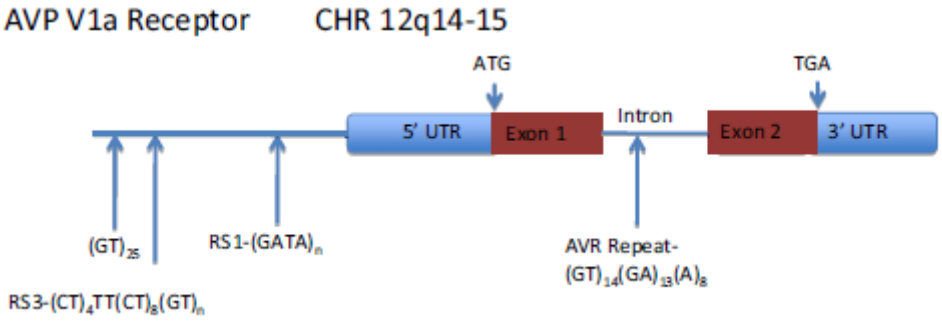
Slika 3. Genetički modificirani mužjaci (V1aR-vp), za razliku od negativnih kontrola (Ctrl), značajno više vremena provode uz partnera u testu partnerske sklonosti (Lim i sur. 2004)

Filogenetska analiza V1aR gena na 25 vrsta voluharica roda *Microtus* pokazala je da je repetitivni element promotorske regije (za koji se pretpostavlja da je odgovoran za monogamiju) zapravo široko rasprostranjen u rodu *Microtus*, pa tako i među promiskuitetnim vrstama. Od 25 vrsta samo dvije nisu imale repetitivni element – *M. pennsylvanicus* i *M. montanus*. (Fink i sur. 2006)

4. ISTRAŽIVANJA NA LJUDIMA

Iako u ljudskom V1aR (službeno zvan AVPR1A – arginine vasopressin receptor 1A) genu ne postoji slijed u promotorskoj regiji homologan onom u *M. ochrogaster*, ljudi u toj regiji ipak imaju tri polimorfna ponavljajuća slijeda (Slika 4):

1. $(GT)_{25}$
2. RS3: $(CT)_4$-TT-$(CT)_8$-$(GT)_{24}$
3. RS1: $(GATA)_{14}$



Slika 4. Shema AVPR1A gena s mikrosatelitnim regijama RS3 i RS1 (Insel 2010)

Ta tri polimorfizma su genotipizirana u 552 para istospolnih (jednojajčanih) blizanaca i njihovih supružnika te je ispitivana kvaliteta njihovih brakova. (Tablica 3) U rezultatima je primjećeno da muškarci koji nose alel 334 lokusa RS3 (raspon analiziranih alela je bio od 320 do 348 bp dugih alela) češće imaju bračnih problema od muškaraca koju uopće nemaju taj alel. Točnije, 15% muškaraca koji uopće nemaju alel 334 ima bračne probleme, dok 34% muškaraca koji su homozigoti za alel 334 ima bračne probleme što sugerira da se rizik upadanja u bračnu krizu udvostručio. Također, među homozigotima za alel 334, 32% muškaraca su neženje, dok je od muškaraca koji nemaju alel 334 17% neoženjeno. Model koji

objašnjava kako baš 334 bp dug alel ima takvu funcionalnu važnost još nije predložen, ali je naglašeno da promotorske regije V1aR gena u čovjeka i voluharica nisu dovoljno homologne da njihov utjecaj možemo objasniti na isti način. (Walum i sur. 2008)

Tablica 3. Utjecaj broja alela 334 na bračni status muškaraca (Walum i sur. 2008)

	Number of 334 alleles					
Measure	0	1	2	*df*	*F*	*P*
Mean score for the Partner Bonding Scale in the three groups						
Partner Bonding Scale	48.0 (6.50)	46.3 (6.16)	45.5 (6.71)	2, 143	8.40	0.0004
Frequency and column-wise percentage of subjects reporting marital crisis/threat of divorce in the three groups						
Have you experienced marital crisis or threat of divorce during the last year?						
No	469 (85%)	277 (84%)	27 (66%)	2, 143	5.00	0.008
Yes	81 (15%)	51 (16%)	14 (34%)			
Frequency and column-wise percentage of subjects being married or cohabiting in the three groups						
Marital status						
Married	457 (83%)	275 (84%)	28 (68%)	2, 143	4.36	0.01
Cohabiting	96 (17%)	52 (16%)	13 (32%)			

Iako jedan gen zasigurno ne može biti jedini odgovoran za različite obrasce ponašanja jer je ponašanje složeno fenotipsko svojstvo kontrolirano kombinacijom mnoštvom različitih gena (koji su opet regulirani različitim setovima transkripcijskih faktora), te interakcijom kompeksnih sustava neuralnih krugova u mozgu, ovi podaci nam svejedno mogu nešto reći o biološkoj podlozi ponašanja, a i filozofskom problemu determinizma i slobodne volje koja možda i nije tako slobodna.

5. LITERATURA

1. Immelmann, K. and C. Beer. 1989. A Dictionary of Ethology. Harvard University Press.

2. Alcock, J. 2001. Animal Behavior: An Evolutionary Approach, 7th ed., Sinauer Associates.

3. Aragona B.J., and Wang Z. 2004. The Prairie Vole (Microtus ochrogaster): An Animal Model for Behavioral Neuroendocrine Research on Pair Bonding. ILAR Journal. Oxford.

4. Young L.J., Winslow J.T., Nilsen R., Insel T.R. (1997) Species differences in V1a receptor gene expression in monogamous and non-monogamous voles: behavioral consequences. Behavioral Neuroscience.

5. Young L.J., Wang Z., Insel T.R. (1998) Neuroendocrine bases of monogamy. Trends Neurosci.

6. Lim M.M., Wang Z., Olazabal D.E., Ren X, Terwilliger E.F.,Young L.J.(2004) Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. Nature.

7. Walum H., Westberg L., Henningsson S., Neiderhiser J.M., Reiss D., Igl W., Ganiban J.M., Spotts E.L., Pedersen N.L., Eriksson E, Lichtenstein P. (2008) Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences.

8. Insel T.R. (2010) The Challenge of Translation in Social Neuroscience: A Review of Oxytocin, Vasopressin, and Affiliative Behavior.

9. Fink S., Excoffier L., Heckel G. (2006) Mammalian monogamy is not controlled by a single gene. Proceedings of the National Academy of Sciences.

6. SAŽETAK

Manje od 10% vrsta sisavaca pokazuje monogamno reproduktivno ponašanje. Među njima je i *Microtus ochrogaster*, prerijska voluharica koja se zbog svog jedinstvenog ponašanja naspram drugih voluharica roda *Microtus* počela koristiti kao alternativni modelni organizam glodavca u neurofiziološkim istraživanjima ponašanja umjesto klasičnih miševa i štakora. Ovaj rad pruža pregled nekoliko istraživačkih radova koji su pokazali kako je za monogamno ponašanje mužjaka odgovorna povećana koncetracija vazopresinskih V1a receptora u nucleus accumbensu i ventralnom pallidumu, što je par uzorkovano proširenim mikrosatelitnim slijedom u promotorskoj regiji gena za V1a receptor. Analogno tome, takve regije postoje i kod ljudi; RS3 mikrosatelitna regija u promotoru AVRP1A je izrazito polimorfna. Muškarci koji posjeduju alel 334 lokusa RS3 imaju značajno više problema u braku ili ih značajno veći postotak uopće nije u braku za razliku od muškaraca koji nemaju alel 334.

7. SUMMARY

Less than 10% of all mammal species have a monogamous social structure. One of the species that exhibit this type of behavior is *Microtus ochrogaster*, prarie vole, which has been used in the last decade as a model organism for neuroendocrine research on reproductive behavior. Research has shown that monogamous voles have increased concentration of vasopressin receptors in nucleus accumbens and ventral pallidum areas of the brain. Gene for vasopressin 1a receptor shows polymorphism of repetitive microsatellite sequence in the regulatory promotor region among vole species. Monogamous voles have an expansion of repetitive microsatellite DNA whereas promiscuous speceis do not. Although there is no sequence in the human AVPR1A homologous to the one found in monogamous voles, humans do have polymorphic sequences in this region associated with partner bonding, martial problems and marital status in general.