

Účinky mateřské lásky na molekulární úrovni

Emil Paleček

Dnešní situaci v molekulární genetice je možné srovnat se situací ve vědách o vesmíru zhruba před 20 lety. Tehdy si astronomové začali uvědomovat, že způsob pohybu vzdálených galaxií, tak jak ho svými přístroji pozorují, není v souladu s teorií. Postupně byli nuceni dojít k závěru, že vesmír není tak prázdný, jak si představovali, a že v něm musí hrát důležitou roli jakýsi druh skryté (tmavé, dark) hmoty. I když neznali její podstatu, mohli pozorovat její účinky. Jejich snahy o lepší porozumění této hmotě je vedly k revidování existujících teorií a poskytlly nové impulsy astrofyzice a kosmologii.

Vzpomínám si, že zakladatel Biofyzikálního ústavu ČSAV v Brně profesor F. Herčík (1905–1966) se v r. 1964 domníval, že v molekulární biologii bylo již vše podstatné objeveno. Rád říkal, že molekulární biologie je „sežaté pole“. Jako biochemik jsem si uvědomoval, že spouště věci v molekulární biologii dosud nerozumíme, takže jsem jeho názory nemohl sdílet. Podobně uvažovala i řada jiných významných biologů.

Oslavy 50. výročí objevu dvoušroubovicové struktury DNA v r. 2004 a dokončení Projektu lidského genomu demonstrovalo obrovský pokrok, kterého bylo dosaženo za několik desítek let. Ještě nedávno se zdálo nepochybné, že věda o DNA byla v laboratorních podmínkách zvládnuta a že se snad již v této oblasti mnoho podstatného dozvědět nemůžeme. Porovnání genomů různých organismů však ukázalo problémy, jejichž vysvětlení bylo na základě existujících teorií velmi obtížné.

Již delší dobu bylo známo, že obsah DNA v genomu nekoreluje se složitostí organismů. Např. relativně jednoduší prvoci mají asi 1 000× více DNA než složitější savci. Proto se očekávalo, že počet genů (které kódují proteiny) v genomech bude lépe korelovat se složitostí organismů. Toto očekávání se však také nepotvrdilo. Např. mušky octomilky mají těchto genů méně než někteří červi, zatímco rostliny ryže mají více genů než člověk (který jich má asi 27 000). Vývoj molekulární genetiky v posledních letech naznačuje, že některé základní předpoklady o úloze DNA a RNA nebyly zcela správné.

Molekulární genetika kráčí po nových cestách

Genetici se po dlouhou dobu orientovali především na geny kódující bílkoviny. Tyto geny představují však u člověka jen velmi malou část jeho genomu. Zbytek, tvořící asi 98 % veškeré DNA, byl považován za jakýsi odpad (junk) bez významné biologické úlohy. Tento předpoklad se nyní ukazuje jako nesprávný. V posledních letech bylo zjištěno, že ve složitějších eukaryontních buňkách existují skryté geny, které nekódují bílkoviny, ale vytvářejí specifické RNA, kontrolyjící řadu biologických procesů. Tyto

geny (RNA-only genes) jsou většinou krátké a jejich identifikace je obtížná. Odhaduje se, že jejich počet by se mohl blížit počtu genů kódujících bílkoviny. Některé geny kódující RNA hrají důležitou roli ve vývoji rostlin a savců i ve zdraví člověka. Aktivní formy RNA se rovněž podílejí na epigenetických procesech, zahrnujících zvláštní typ genetické informace, která se může nacházet v chromozomech i mimo obvyklé sekvence nukleotidů v DNA. Bouřlivý rozvoj epigenetiky v posledních letech by si zajisté zasloužil důkladného zpracování ve zvláštním článku. Zde uvedu pouze jeden výsledek z oblasti epigenetiky, publikovaný před několika měsíci, který považuji za velmi zajímavý a zatím zcela ojedinělý (I. C. G. Weaver a kol., *Nature Neuroscience* 2004: 1).

Účinky mateřské lásky

Složitost genů a jejich fungování by mohly velmi dobře ilustrovat výsledky výzkumu M. Meaneyho z McGillovy univerzity v Montrealu. Jeho skupina před lety ukázala, že způsob, kterým potkaní matka vychovává svá mláďata, silně ovlivňuje jejich další život. Mláďata, která jejich matka ihned po narození často olizuje a všestranně o ně pečuje, jsou méně ustrašená, více zvědavá a daleko klidnější než ta, o které se matka příliš nestará, jen zřídka je olizuje a neprojevuje jim svou péči. Mláďata takové matky mají menší odolnost vůči zátěži, menší zvědavost (exploratorní aktivitu), vyšší expresi genů pro stresové hormony (CRH), vyšší hladinu úzkosti, horší výkon v experimentálním bludišti a snadno podléhají stresům. Mláďata obou typů matek si svoje vlastnosti vyvolané dobrou péčí či jejím nedostatkem uchovávají i v dospělosti.

Meaneyho tým v dalších letech ukázal, že rozdílné chování potomků dvou typů potkaních matek nebylo zděděné po rodičích. Jinými slovy řečeno, nebylo to tak, že pečujícím matkám se rodila odolná a nebojácná mláďata, zatímco nedbalé matky rodily mláďata mláďata méně odolná. Jestliže totiž výzkumníci matkám jejich mláďata krátce po narození vyměnili, nedbalé matky vinou špatné péče opět vychovaly jedince s defektním vzorcem chování a s horšími biologickými charakteristikami, zatímco matky pečlivě vychovaly znovu odolnější a schopnější mláďata. Ale co to má společného s geny?

Odpověď na tuto otázku nabízí článek Meaneyho skupiny, uveřejněný zcela nedávno v časopise *Nature Neuroscience*. Vědci zjistili, že výchova mláďat ovlivňuje molekulární receptory, které kontrolyjí hladinu stresových hormonů v mozku. Pečování a olizování mláďat zvyšuje počet těchto receptorů. Čím více receptorů je v části mozku, která se nazývá hipokampus (paměťové centrum, uchovává informace přicházející ze smyslů), tím méně stresových hormonů se uvolňuje. Správná kontrola hladiny stresových hormonů činí zvíře zralejší a odolnější. Samozřejmě produkce receptorů je podmíněna genovou funkcí. Ne všechny geny nacházející se v organismu jsou stále aktivní. Můžeme říci, že některé z nich spí a jsou aktivovány v různých situacích. Může se stát, že určité geny se neprobudí během celého života. Ukázalo se, že nově narozená potkaní mláďata mají poměrně neaktivní geny odpovědné za tvorbu receptorů kontrolyjících stres. Tento stav uvedeného genu je zajištěn vazbou molekulárního „uzávěru“ na gen. Tímto blokem může být

vložení určitých diakritických znamének nad některými písmenky genetické abecedy nebo, řečeno méně populárně, metylace některých cytosinů v DNA. Péče a olizování starostlivé matky působí odstranění molekuly „uzávěru“ a probuzení genu k činnosti. V důsledku toho mají mláďata potkanů dostatek receptorů pro stresové hormony a vyrůstají ve vyvážené jedince schopné dobře zvládat stresové situace. Naproti tomu z mláďat málo pečujících potkaních matek, která mají nedostatečné množství těchto receptorů, vyrůstají jedinci špatně zvládající stres.

Meaneyho tým dále zjistil, že péče potkaních matek o jejich mláďata mění epigenom těchto mláďat v oblasti promotoru glukokortikoidového receptoru (GR) v mozku (v hipokampu). Ve srovnání s mláďaty, o něž se jejich matky staraly málo, byl u mláďat, kterým se dostalo kvalitní mateřské péče, pozorován nižší stupeň metylace v kritické oblasti DNA. Tyto rozdíly přetrvaly do dospělosti. U mláďat s nedostatečnou mateřskou péčí, která byla krátce po narození (do 12 hodin) „adoptována“ pečlivou matkou, byly následky krátkého působení nedostatečné mateřské péče revertovány. Uvedené změny byly spojeny se změnami v acetylaci histonů a ve vazbě transkripčního faktoru (NGFI-A) na GR promotor. Infúze inhibitoru histonové deacetylázy odstranila pozorované rozdíly mezi skupinami, včetně rozdílných reakcí skupin mladých potkanů na stres. Tyto výsledky ukázaly, že existují příčinné vztahy mezi stavem epigenomu, expresí GR a adrenalinovou odpovědí organismu potkaních mláďat na stres. Práce prokázala, že epigenetický stav genu se může utvářet vlivem programovaného chování a může být potenciálně reverzibilní. I když krátce po narození byly cytosiny v sekvencích cytosin-guanin v dané oblasti DNA metylovány u obou skupin stejně, koncem prvního týdne života došlo ve skupině s kvalitní mateřskou péčí k demetylaci DNA. Tyto rozdíly přetrvaly i v dospělosti.

Je známo, že mateřská péče ovlivňuje vývoj obranných reakcí mladých jedinců u celé řady organismů, včetně savců. Molekulární mechanismy podmiňující tento vývoj však nejsou zatím prokázány. Můžeme tedy považovat za dosti pravděpodobné, že epigenetické změny, které pozoroval Meaneyho tým u potkanů, v hrubých rysech budou probíhat i u člověka. Pokud by tomu tak bylo, bylo by asi možné vyvodit důležité závěry pro lidské chování. V naší dnešní společnosti asi většina rodičů má ráda své děti a dávají jim svoji lásku a péči. Zvláště matky jsou citově vázány ke svým dětem a obětavě se jim věnují. Z médií se však stále častěji dozvídáme a ve svém okolí občas můžeme pozorovat, že některé matky se z různých důvodů svým dětem věnovat nemohou, či dokonce nechťejí. Objevují se také názory, že pro ženu může být důležitější spousta jiných věcí (včetně kariéry) než péče o její dítě. Je možné, že tím svoje dítě nevratně poškozuje a pravděpodobně škodí, i když s určitým odkladem, i sobě, neboť vztah matky a dítěte je většinou vztahem celoživotním. Teď jistě někteří čtenáři řeknou, že moralizují. Pokud epigenetika a metylace DNA souvisejí s morálkou, pak tedy ano.

Děkuji všem kolegům, zvláště pánům profesorům M. Bezděkovi, C. Höschlovi, A. Svobodovi a B. Vyskotovi za jejich kritické připomínky, které vedly ke zlepšení článku.