

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Biologie

Biologie



Jana Malá

Maternální efekt u vybraných druhů hlodavců: pozitivní a negativní efekt na fitness potomstva

Maternal effect in selected rodent species: positive and negative effect on offspring fitness

Bakalářská práce

Školitelka: RNDr. Eva Landová, Ph.D.

Konzultantky: Mgr. Iveta Štolhoferová, Mgr. Veronika Rudolfová

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 3. 8. 2023

Jana Malá

Podpis:

Poděkování

Děkuji své školitelce doktorce RNDr. Evě Landové za její ochotu, čas a rady, které mi poskytla při psaní této bakalářské práce. Také bych chtěla poděkovat svým konzultantkám Mgr. Ivetě Štolhoferové a Mgr. Veronice Rudolfové, které mi poskytly neocenitelnou pomoc, kdykoli jsem potřebovala. Nemalé díky patří mé rodině, přátelům a partnerovi, kteří mě neustále podporovali a dodávali sílu.

Abstrakt

Tato práce popisuje nejvíce studované mechanismy, které můžeme řadit do maternálního efektu. Konkrétně se zde u modelových hlodavčích organismů věnuji vlivům tělesné hmotnosti, zdravotního stavu, střevní mikroflóry a věku matky. Dále také uvádím faktory jako je pozice mláďat v děloze, populační hustota, stres a zejména mateřská péče, která provází celou tuto práci. Každý z těchto mechanismů může pozitivně či negativně ovlivňovat fitness potomstva, a to v závislosti na konkrétních podmínkách prostředí. Mateřské chování je zde prezentováno formou rešerše, která uvádí jak epigenetické, tak genetické vlivy působící na jeho konečnou podobu. Mateřská péče, jakožto prvek mateřského chování, vykazuje mezi jedinci odlišnou míru udávanou frekvencí olizování a čištění mláďat. Hodnocením mateřské péče nacházíme v laboratorních populacích dva stabilní fenotypy jedinců s odlišnými behaviorálními projevy v rámci sexuálního chování, stresové reakce, agrese či kognitivních schopností. V diskusi je kriticky zhodnoceno, zda mateřská péče opravdu působí na reprodukční úspěšnost a zda tedy může být považována za adaptivní mechanismus. Dle dostupných informací se nízká mateřská péče jeví jako výhodnější strategie v laboratorních podmínkách, je tedy otázkou budoucího výzkumu, jaká další vlastnost udržuje i samice s vysokou mírou mateřské péče v populaci.

Klíčová slova: epigenetika, genetika, maternální efekt, mateřské chování, mateřské péče, myš, potkan, sexuální chování

Abstract

This work describes the most studied mechanisms which could be classified as maternal effects. Here I focus on the effects of body weight, health status, intestinal microflora and age of the mother in model rodent organisms. I also present factors such as the position of the young in the uterus, population density, stress and especially maternal care, which accompanies this entire work. Each of these mechanisms can positively or negatively influence offspring fitness, depending on specific environmental conditions. Maternal behaviour is presented here in the form of research, which documents both epigenetic and genetic influences acting on its final form. Maternal care as an element of maternal behaviour shows a different measure between individuals, indicated by the frequency of licking and cleaning offsprings. By evaluation of maternal care, we can find in laboratory populations two stable phenotypes of individuals with different behavioural manifestations in terms of sexual behaviour, stress reaction, aggression or cognitive abilities. The discussion critically evaluates whether maternal care really affects reproductive success and whether it can therefore be considered an adaptive mechanism. According to the available information, low maternal care appears to be a more beneficial strategy in laboratory conditions, so it is a question for future research what are the other characteristic which maintains females with a high level of maternal care in population.

Keywords: epigenetics, genetics, maternal effect, maternal behaviour, maternal care, mouse, rat, sexual behaviour

Seznam zkratek

Zkratka	Význam	Zkratka	Význam
0M	samice, které se v děloze nenacházejí vedle samce	GR	receptor glukokortikoidů
1M	samice, které se v děloze nacházejí vedle jednoho samce	HPA	hypothalamus-hypofýza-nadledviny
2M	samice, které se v děloze nacházejí vedle dvou samců	LG	<i>licking a grooming</i> /olizování a čištění
5-HT	serotonin/5-hydroxytryptamin	Mest/Peg1	<i>mesoderm-specific transcript/paternal expressed gene-1</i>
5-HT ₇	receptor serotoninu/ 5-hydroxytryptaminu	M-HLG	jedinec vychován matkou s vysokou frekvencí <i>licking a grooming</i>
ABN	<i>arched-back nursing</i> pozice/ kojení v pozici s nahrbenými zády	M-LLG	jedinec vychován matkou s nízkou frekvencí <i>licking a grooming</i>
ACTH	adrenokortikotropní hormon	MPOA	mediální preoptická oblast hypothalamu
AVP	arginin vazopresin	NGFiA	<i>nerve growth factor-inducible A</i>
AVPVn	anteroventrální periventrikulární jádro hypothalamu	nNOS	<i>neural nitric oxide synthetase</i>
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát	Peg3	<i>paternally expressed gene-3</i>
CBP	<i>CREB-binding</i> protein	PRLR	prolaktinový receptor
CORT	glukokortikoidy	SCFAs	mastné kyseliny s krátkým řetězcem
CRH	kortikoliberin	Stat5b	<i>signal transducer and activator of transcription 5B</i>
Dbh	<i>dopamine beta-hydroxylase</i>	VCS	vaginálně-cervikální stimulace
ER α	alfa-receptor estrogeneru		
Fkh5	<i>fork head-5</i>		
Fosb	<i>FBJ osteosarcoma oncogene B</i>		
GPR41	receptor 41 spřažený s G proteinem		
GPR43	receptor 43 spřažený s G proteinem		

Obsah

1.	Úvod.....	1
2.	Maternální efekt, popis a vybrané příklady.....	2
2.1.	Vymezení maternálního efektu.....	2
2.2.	Tělesná hmotnost, zdravotní stav a věk matky.....	3
2.3.	Pozice mláďat v děloze a populační hustota.....	4
3.	Mateřské chování.....	6
3.1.	Hormonální nastavení mateřského chování.....	6
3.2.	Mateřská péče, její prvky a kategorizace.....	8
3.2.1.	Mateřská separace a vystavení stresu.....	11
3.2.2.	Epigenetický mechanismus modulování HPA osy.....	12
3.3.	Mateřská agrese.....	14
4.	Vliv mateřské péče na sexuální chování samic.....	14
5.	Vliv mateřské péče na další typy chování samic.....	18
6.	Vliv genů na mateřské chování.....	22
7.	Diskuse.....	25
8.	Závěr.....	29
9.	Literatura.....	30

1. Úvod

Názor, že fenotyp jedince bude dán jen genetickou složkou, je již pokořen. Další klíčový faktor představuje prostředí. Právě interakce jednotlivých vlivů prostředí působí na genetickou informaci a mění, jak bude čtena a převedena do podoby výsledného fenotypu. Jakým mechanismem se však dosahuje dané interakce s prostředím a vzniku fenotypu daného jedince? Zde hraje zásadní roli také epigenetika. Epigenetikou se nyní zabývá mnoho oborů, jako je například neurologie, endokrinologie, vývojové biologie, etologie nebo ekologie. Dle oboru může mít tento termín alternativní definice, pro potřeby této práce však bude význam převzat z *review* Cavalli a Heard (2019), kde je epigenetika popsána jako: „*the study of molecules and mechanisms that can perpetuate alternative gene activity states in the context of the same DNA sequence*”.

Tato práce shrnuje různé směry, snaží se sjednotit výsledky v dané problematice a ukázat na příkladech, jak různé proximální mechanismy ovlivňují chování jedince, zasadit toto chování do kontextu prostředí a zhodnotit, zda mu poskytuje za určitých okolností výhodu či nevýhodu. Vlivy prostředí jsou zde popisovány z pohledu takzvaného maternálního efektu, tedy jak jsou vlivy prostředí přenášeny skrze matku do dalších generací. Vzhledem k rozsahu tématu se zde zaměřím pouze na interakci matky s dcerami. V rámci bakalářské práce také není možné dát všem mechanismům stejný prostor, proto v první kapitole zmiňuji některé, dle mého názoru zajímavé příklady, ale dále se věnuji především účinku maternálního efektu v rámci mateřské péče.

Jako modelový organismus byli vybráni hlodavci. Konkrétněji potkani (*Rattus norvegicus*) a myši (*Mus musculus*), jelikož jsou ideálními laboratorními zvířaty. Mají krátký životní cyklus a rychlý vývoj, což nám umožňuje pozorování značného množství generací. Mají také relativně velký počet potomků, malou velikost a celkem snadný odchov. Jsou dobře dostupní a manipulace s nimi není příliš obtížná. Není tudíž překvapivé, že v roce 2020 v rámci Evropské unie a Norska tvořili myši a potkani 57,3 % všech prvně použitých zvířat pro vědecké účely (EC, 2023). Detailní studii mateřského chování v rámci maternálního efektu umožňují i speciální potkaní kmeny, například *Long-Evans* s rozdílnou mírou projevu mateřské péče spojenou s maternálním efektem (olizování, čištění a kojení v pozici s nahrbenými zády; Champagne et al., 2003) či *Wistar*, které taktéž vykazují rozdílnou míru mateřské péče (olizování a čištění) v rámci populace (Uriarte et al., 2007).

Cílem této práce je popsat nejvíce studované mechanismy stojící za maternálním efektem, vytvořit detailní rešerši mateřského chování a popis jednotlivých prvků mateřské péče, popsat vlivy mateřské

péče na chování potomků a kriticky zhodnotit vlivy mateřské péče na reprodukční úspěšnost potomků v laboratořích a v přírodních podmínkách a její případnou adaptivnost.

2. Maternální efekt, popis a vybrané příklady

2.1. Vymezení maternálního efektu

Maternální efekt je fenomén znám již téměř sto let. První studie se objevily v roce 1935. Zájem o toto téma postupně rostl a v roce 1987 už více než 150 prací obsahovalo toto klíčové slovo (Mousseau et al., 2009). Dnes pod frází „*maternal effect*“ najdeme na Google Scholar přibližně 67 800 výsledků. Přesto však stále není jednotná definice, která by obsahovala a sjednocovala veškeré prvky pro jeho vymezení. Obecně jej lze chápat jako ovlivnění fenotypu potomstva skrze mateřský fenotyp, který není dán pouze geneticky, ale i podmínkami prostředí a chováním matky (Wolf a Wade, 2009).

Dle typu působení lze maternální efekty dělit na vlivy přímé, které jsou děděné přes genetickou výbavu, kterou poskytuje matka prostřednictvím oocyty, a vlivy nepřímé, ovlivněné prostředím, fyziologií a fenotypem matky (Eilertsen et al., 2021). Zatímco vlivy nepřímé tedy ovlivňují pouze tvorbu epigenetických značek v předané genetické informaci, vlivy přímé ovlivňují, jaká to vlastně bude genetická informace potomkům předána. Narozdíl od přímo zděděných genetických predispozic, které jsou dány jen jednou, epigenetické značení je značně reverzibilní a lze jej během života zvrátit, a tudíž zamezit přenášení do další generace (shrnutí ve Fitz-James a Cavalli, 2022). Jak vlivy přímé, tak vlivy nepřímé však mohou současně vyústit ve změnu chování a neuroendokrinního nastavení potomků. Další možné rozdělení maternálních efektů je na vlivy prezygotické, odehrávající se během života matky před vznikem zárodku, postzygotické-prenatální, které působí během březosti matky a postzygotické-postnatální, tedy ty, které začínají působit až po narození (Mousseau a Fox, 1998).

Komplexně se projevující maternální efekty byly v prvotních pracích studovány nejprve souhrnně, jako maternální vliv na velikost a váhu potomků v různých fázích postnatálního života. Legates (1972) ve své studii na myších uvádí, že hmotnost březích samic měla vliv na hmotnost potomků od narození až do 14. dne života, s přibývajícím věkem mláďat již rozdíly nebyly pozorovány. Avšak i v takto krátkém období je růst a hmotnost naprosto základním předpokladem pro přežití a budoucí fitness. Zatímco u myší byl prokázán vliv pouze v relativně krátkém úseku života, u potkanů byl mateřský efekt na váhu mláďat význačný i během 28. a 70. dne života (Kidwell et al., 1960). Vlivy genetické a epigenetické mají však patrně jinou míru dědivosti v závislosti na vybraném organismu a sledovaném znaku. Pro představu si můžeme vzít druh veverka čikarí červený (*Tamiasciurus hudsonicus*), u kterého je silný vliv

(více než 80 % celkové variability) v nepřímých maternálních efektech na přírůstek hmotnosti. Naopak u velikosti vrhu a načasování porodu je v tomto směru vliv nepřímých maternálních efektů zanedbatelný (McAdam et al., 2002). U myši byl vliv maternálního efektu na velikost těla změřen na více než jednu čtvrtinu a převyšoval tak genetické vlivy (Chai, 1956).

Je zřejmé, že některé maternální efekty mohou působit během celého života jedince, jiné zase jen krátce. Faktory prostředí, které budou působit a udávat směr maternálního efektu, mohou být například dostupnost a kvalita živin, populační hustota, onemocnění (Cameron, Shahrokh et al., 2008), predace (Storm a Lima, 2010) apod. Ačkoliv se v této práci věnuji jen vybraným faktorům, neznamená to však, že v rámci studia fenoménu maternálního efektu u hlodavců neexistují i jiné, neméně důležité, či v určitých ekologických situacích zanedbatelné faktory.

2.2. Tělesná hmotnost, zdravotní stav a věk matky

Nastane-li situace, kdy jsou potravní zdroje omezeny, počet přeživších potomků značně poklesne, jelikož dojde ke změně investic do potomstva (Van Den Heuvel et al., 2016). Samotná dostupnost potravy je jedním ze zásadních předpokladů pro hmotnost samic, která se posléze odráží na váze mláďat. Větší a těžší samice produkují více mláďat (Campbell a Slade, 1995). Avšak větší velikost vrhu má negativní účinek na porodní váhu jednotlivých mláďat (Schwanz, 2008) a také na obranyschopnost imunitního systému. Ve studii prováděné na potkanech bylo prokázáno, že potomci matek s vyšší tělesnou hmotností a vyšší hladinou imunitních buněk měli taktéž posílenou imunitu. Ta však klesá, pokud se samice rozmnožují v kratších porodních intervalech (Prager et al., 2010). Vyšší váha při narození a během prvních dnů života je často považována za důležitý aspekt prosperity a vitality mláďate. Ve vysokých populačních hustotách právě tato vlastnost přispívá k jejich budoucímu reprodukčnímu úspěchu (Gerber et al., 2021). Také silnější imunitní systém může dát potomkům značnou výhodu při kompetici s ostatními jedinci a lepší šanci na přežití v těžších podmínkách (Prager et al., 2010).

Ve studii zaměřené na věk matky bylo prokázáno, že starší matky měly méně potomků a docházelo k častější resorpci či úmrtí embryí v děloze než u matek v optimálním reprodukčním věku (Lean et al., 2017). Věk matky taktéž negativně ovlivňuje tvorbu axonových výběžků neuronů a tím i jejich synaptickou plasticitu, a tedy vývoj tělesně i kognitivně zdravých jedinců (Han et al., 2022).

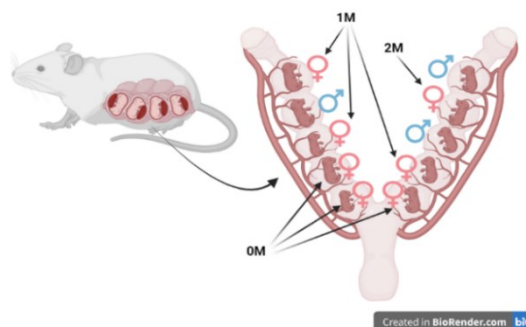
Další vliv může mít i mikroflóra matčiných střev, která působí na správný vývoj metabolického systému mláďat. Ve studii Kimura et al. (2020) odstranili samicím střevní bakterie načeš u nich došlo i k vymizení

typických metabolitů, označovaných jako mastné kyseliny s krátkým řetězcem (*short-chain fatty acids*, SCFAs). Tyto látky se dostávají za normálních okolností do krevního řečiště matky a reagují s SCFAs receptory GPR41 a GPR43 embryí. Právě tyto dva receptory jsou v plodu umístěny jak v sympatických nervech, střevech, tak slinivce a přispívají k jejich správnému vývoji a správné funkci metabolismu. Nepřítomnost těchto látek vedla ke změnám normálního vývoje metabolismu, jmenovitě ke zvýšeným hladinám inzulínu a náchylnostem k obezitě u mláďat, které u nich přetrvali i do dospělosti (Kimura et al., 2020).

2.3. Pozice mláďat v děloze a populační hustota

Studie se zabíraly i vzájemným ovlivňováním zárodků v děloze, jelikož samice hlodavců obvykle rodí více mláďat (shrnutí v Ryan a Vandenberg, 2002). V rámci tohoto tématu zde budu popisovat především účinky na samice, a to jejich finální fyziologii, například tělesnou hmotnost a některé osobní charakteristiky, jako je míra agrese či tendence k obraně teritoria. Tyto účinky mají totiž následně vliv na postavení v sociální hierarchii v pozdějším životě (Lathe, 2004), reprodukční úspěšnost a dynamiku populací (vom Saal a Bronson 1978; vom Saal, 1981; Retzlaff, 1938, převzato z Christian, 1961; Christian, 1961; Calhoun, 1962).

Samičí zárodky v děloze mohou být umístěny mezi žádným (0M), jedním (1M), nebo dvěma zárodky samců (2M). Grafické znázornění situace je na obrázku 1. Během vývoje pohlavních orgánů samců na rozdíl od samic dochází k navýšení hladin testosteronu, tato hladina však může skrze ochranné obaly zárodků difundovat i do zárodků v okolí, a tedy i k samicím, a vystavit je tak zvýšeným hladinám hormonů a tím ovlivnit jejich vývoj. Výsledky potvrzují, že samice sousedící i pouze s jedním samcem měly znatelně navýšené hladiny testosteronu v krvi a amniotické tekutině než ty, které s žádným nesousedily. Samice, které se nacházely vedle jednoho samce vykazovaly střední hodnoty mezi 0M a 2M. Záleží tedy i na množství samců v okolí a na konečném množství hormonů, které daný zárodek obdrží (vom Saal, 1981).



Obrázek 1: Možné umístění zárodků v děloze. 0M – samice mezi žádným zárodkem samce, 1M – samice mezi jedním zárodkem samce, 2M – samice mezi dvěma zárodky samců. Vytvořeno pomocí BioRender.com, dle informací převzatých z vom Saal (1981) a vom Saal a Bronson (1978).

Zde bych ráda popsala odlišnosti mezi OM a 2M samicemi, u kterých jsou rozdíly nejvýraznější. Mezi ty fyziologické patří nepravidelný i delší cyklus u 2M samic (vom Saal, 1981) a více maskulinizace ve všech směrech. Není však narušená schopnost reprodukce a ani problém s odchovem a počtem zdravých mláďat (vom Saal a Bronson, 1978). Po behaviorální stránce jsou 2M samice agresivnější jak při běžných střetech s jinými jedinci, tak i při ochraně mláďat v rámci mateřské agrese a mají taktéž větší tendence k teritoriálnímu chování. Ukázalo se také, že samci vykazují menší preference pářit se právě s těmito samicemi (vom Saal, 1981). Změny nastartované maternálním efektem v chování samic, které byly zapříčiněny výše zmíněnými faktory, nabývají často na významu v určitých životních situacích či ekologických podmínkách. Jedním z těchto ekologických faktorů, kde se můžou pozitivně či negativně podepsat na fitness jedince je u hlodavců navýšení populační hustoty (vom Saal, 1981; Retzlaff, 1938, převzato z Christian, 1961; Christian, 1961; Calhoun, 1962).

Dochází-li k nárůstu populace nad únosné meze, začíná tlak na samice produkovat méně mláďat ve vrhu (vom Saal, 1981). Snižuje se četnost porodů a u samic se objevují nepravidelné cykly s méně častou ovulací. Pokud již samice zabřezne, často ve výsledku situaci řeší absorpcí mláďat. Dojde-li k narození, samice nedodávají mláďatům dostatek mléka a ty pak mají značně opožděný růst i vývoj včetně pohlavní dospělosti (Christian, 1961). V extrémních případech může být úmrtnost mláďat až 96 %. Při vzrůstu populace může být jako první z ukazatelů nedostatku mateřského chování ztráta motivace budovat kvalitní hnízdo. Později dochází i k neochotě matek reagovat na všechny své potomky a přenášet je do hnízda (Calhoun, 1962). Tento nedostatek mateřského chování má pak přímý důsledek na reakce potomků v stresových situacích, protože právě nedostatek mateřské péče je jedním z nejvýznamnějších postnatálních faktorů působících na vývoj a nastavení osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA; shrnuto ve Vetulani, 2013).

V rámci studie vom Saal (1981) předložil také návrh, popisující výhody a nevýhody OM a 2M samic při nízkých či vysokých populačních hustotách. Snižením počtu mláďat se zákonitě mění i podíl 2M a OM narozených samic. OM samice jsou oblíbenější u samců a zároveň jsou schopny vyprodukovat větší množství mláďat, jelikož dříve dozrávají do pohlavní dospělosti. Naopak 2M samice jsou dominantnější a mají lepší předpoklady své potomky ubránit před útoky a zároveň mohou mít tendence zabít mláďata jiných samic (vom Saal, 1981). Vyšší reprodukční úspěšnost dominantních samic při vysokých populačních hustotách byla taktéž prokázána (Retzlaff, 1938, převzato z Christian, 1961).

3. Mateřské chování

Mateřské chování sebou přináší značné investice. Právě to, kolik se matka rozhodne investovat, může potomkům vylepšit budoucí fitness (Gerber et al., 2021). V tomto směru je největší investicí kojení, jakožto zásadní prvek mateřské péče. Pokud jsou podmínky nepříznivé a prostředí nabízí jen omezený počet zdrojů, je matka nucena se rozhodnout, kam bude svou energii směřovat a jaké množství péče tedy poskytne svým mláďatům. Pokud porodí velký vrh, který vyžaduje více péče, není možné mu dodat stejné množství kvalitní potravy jako vrhu menšímu. Se zvětšující se velikostí vrhu tak klesá kvalita mléka (Rogowitz, 1996). Jiná studie pozorovala množství produkce mléka, kde bylo zjištěno, že kvantita není podmíněna velikostí vrhu. Maximální množství mléka produkovaly matky po narození mláďat a poté se množství přizpůsobilo nárokům potomků (Bateman, 1957).

Pokud nadále zůstaneme u investic matky, je taktéž známo, že u některých hlodavců existuje sdílené hnízdění. Obecně se dá říct, že tento fenomén snižuje náklady matky jako jednotlivce. Zároveň byl prokázán vliv sdíleného hnízdění na snížení úzkostlivosti, deprese (Martinez et al., 2015) a agrese u množících se samic. U samic, které sdílejí hnízdo, je pozorována zvýšená mateřská péče, a to zejména pro prvky, jako je přenášení mláďat do hnízda či stavba kvalitnějších hnízd. U samicích potomků matek sdílejících hnízdo byla detekována snížená citlivost na stres, větší velikost vrhu a prodloužené intervaly kojení. Tato změna probíhá pravděpodobně díky vyššímu počtu receptorů pro vasopresin a oxytocin (Curley, Davidson et al., 2009). Některé studie naznačují, že si matky svá mláďata dokáží stále poznat i během sdíleného hnízdění a při péči či kojení je znatelně upřednostňují. Toto tvrzení je podloženo větším přibíráním na váze vlastních mláďat narozdíl od cizích. K rozpoznání dochází pravděpodobně skrze sdílenou bakteriální mikroflóru (Hager a Johnstone, 2007). V případě sdíleného hnízdění se tak může jednat o jakýsi společný maternální efekt, kde převažují spíše pozitivní efekty na fitness potomstva.

3.1. Hormonální nastavení mateřského chování

Už během březosti a také po porodu dochází u samic k rapidní hormonální změně, která vede ke vzniku mateřského chování a výrazně ovlivňuje i jeho kvalitu. To vše je dáno souhrou centrálního nervového a endokrinního systému (shrnuto v Bridges, 2015). Podrobný popis jednotlivých drah není náplní mé práce, ráda bych však zmínila hlavní hormony účastníci se této transformace.

Množství estrogenu narůstá s 10. dnem březosti. Prenatálního maxima je dosaženo 18. dne a nadále se jeho koncentrace udržuje ve vysoké hladině až do porodu. Poté jeho hladina značně poklesne a

zůstává v nízkých hladinách (Bridges, 1996, převzato z Bridges, 1990). Samice, kterým byl porušen receptor estrogenu, a tudíž na něj jejich tělo nebylo schopno reagovat, byly neplodné (Lubahn et al., 1993). Je tedy zřejmé, že estrogen hraje významnou roli během vývoje a je nedílnou součástí pro správnou funkci reprodukčních orgánů, sexuální diferenciaci centrální nervové soustavy, pravidelný hormonální cyklus a samotný samičí fenotyp. Důležitost hormonu pro typické samičí chování byla prokázána popisem chování samic s experimentálně odstraněnými receptory vůči cizím mláďatům, v kontrastu se zdravými samicemi. Samice bez receptorů odnášely do svého hnízda mláďata po delší prodlevě než běžné samice a zároveň se uchýlovaly k zabití mláďat, což u kontrolních samic během experimentu nebylo zaznamenáno. Taktéž vykazovaly zvýšenou agresivitu a sníženou četnost lordóz (lordóza je jednou z typických pozic pro samice – blíže popisována v kapitole 4.; Ogawa et al., 1996).

Samotný estrogen je také potřeba pro výsledný efekt působení dalších hormonů, jako je například prolaktin (Rosenblatt et al., 1988). Hladina prolaktinu je lehce zvýšená první 3 dny březosti, poté se nachází v nízkých hladinách. Některé studie se však v těchto výsledcích rozcházejí (Bridges, 1996, převzato z Bridges 1990; Butcher et al., 1972). Znatelný nárůst se objevuje krátce před porodem 22. den. Po porodu jeho koncentrace nadále roste s vrcholem během 6. dne od porodu, a poté již postupně klesá (Amenomori et al., 1970; Morishige et al., 1973). Pokud byl prolaktin inhibován, došlo k opoždění nástupu mateřského chování, projevujícího se nepřenášením mláďat do hnízda během prvních dvou dní (Mann a Bridges, 2001).

Jako poslední hormon bych ráda zmínila progesteron. Od 1. dne březosti dochází ke zvyšování jeho množství. K prudkému poklesu dochází až 20. den březosti s nárůstem hladiny estrogenu (Bridges, 1996, převzato z Bridges, 1990; Morishige et al., 1973). Pokud byla zvířata stimulována dávkami progesteronu, a nedošlo tedy k přirozenému snížení tohoto hormonu započatého 20. dnem, bylo opět pozorováno opožděné nastartování mateřského chování (Siegel a Rosenblatt, 1978).

Pro hlubší pochopení významů vyšší a nižší hladiny hormonů udávám tabulku 1, která by měla znázorňovat přibližné rozmezí koncentrací během 22 dní březosti u potkanů.

Dny březosti	Estradiol	Prolaktin	Progesteron
1.-5. den	0.02-0.025 ng/ml	5-47 ng/ml	15-80 ng/ml
6.-10. den	0.025-0.03 ng/ml	3-13 ng/ml	60-90 ng/ml
11.-15. den	0.03-0.06 ng/ml	1-5 ng/ml	70-115 ng/ml
16.-20. den	0.065-0.08 ng/ml	2-5 ng/ml	90-135 ng/ml
21.-22. den	0.065-0.07 ng/ml	3-30 ng/ml	30-90 ng/ml

Tabulka 1: Přibližná rozmezí koncentrací estradiolu, prolaktinu a progesteronu dle stádia březosti u potkanů. Hodnoty vyčteny z grafů Bridges (1996), převzato z Bridges (1990) a Morishige et al. (1973).

Pozornost si zaslouží také peptidový hormon/neurotransmitter oxytocin, jehož přítomnost taktéž stimuluje nástup mateřského chování (Numan, 2010; Pedersen et al., 1982). Pokud byl u myši narušen gen pro tvorbu oxytocinu, stále vykazovaly obecné znaky mateřského chování jako stavba hnízda, požívání placenty a přenášení mláďat. Nedocházelo však ke kojení, přestože matky mlékem disponovaly, což vedlo k úmrtí všech mláďat (Nishimori et al., 1996).

Toto byl přehled nejvíce studovaných látek stimulující mateřské chování. Samozřejmě je zde i řada jiných hormonů, neurotransmiterů a jiných molekul, jako je například dopamin, norepinefrin, cholecystokinin, placentální laktogeny, β -endorfin či serotonin, které mohou mateřské chování na mnoha úrovních ovlivnit (shrnuto v Bridges, 1996). Některým se budu blíže věnovat v poslední kapitole.

3.2. Mateřská péče, její prvky a kategorizace

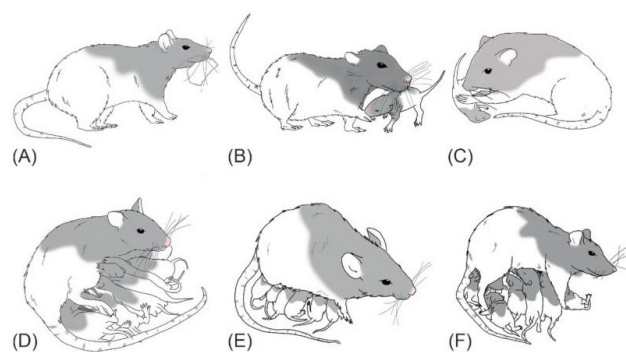
Mateřské chování můžeme rozdělit na dvě skupiny: mateřskou péči a mateřskou agresi. Obě jsou propojené podobným hormonálním vyladěním (Bosch a Neumann, 2012).

Jednotlivé komponenty mateřské péče (některé k vidění na obrázku 2) můžeme dělit do dvou kategorií dle Bridges (1996). Pokud v rámci mateřské péče dochází ke kontaktu s mláďaty, jedná se o interakci přímou, kam můžeme zařadit například:

- Přenášení mláďat do hnízda (tzv. *pup retrieving*) a jejich shlukování v něm (tzv. *grouping*; Bridges, 1996; Myers et al., 1989).
- Nahrbení nad nimi (tzv. *crouching*), olizování a čištění (tzv. *licking* a *grooming*, LG; Bridges, 1996; Myers et al., 1989; Champagne et al., 2003).
- Kojení v různých pozicích, jako je na zádech (tzv. *flat-back nursing*), pasivní kojení při spánku či odpočinku (tzv. *passive nursing*), kojení při běžném stání na místě (tzv. *low nursing*, taktéž *blanket nursing*) či v postoji s nahrbenými zády (tzv. *arched-back nursing*, ABN; Berretta et al., 2021; Myers et al., 1989; Champagne et al., 2003).

Mezi nepřímé interakce s mláďaty v rámci mateřské péče patří například:

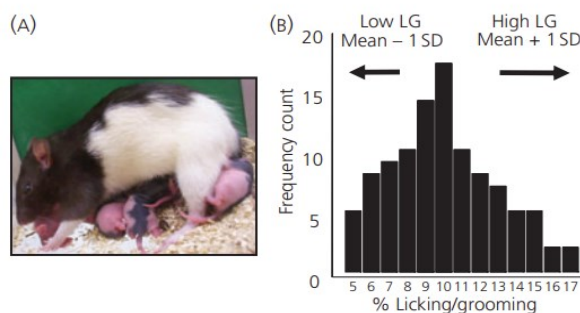
- Stavba hnízda, která má zabezpečit správnou teplotu pro holá mláďata a jejich úkryt před nebezpečím (Deacon, 2006; Bridges, 1996).
- Požívání placenty (*placentophagia*), což může samicím napomáhat k udržení hormonálního vyladěním potřebného pro mateřské chování (Blank a Friesen, 1980; Bridges, 1996).



Obrázek 2: Vybrané prvky mateřského chování. A) stavba hnízda, B) přenášení mláďat, C) olizování a čištění, D) pasivní kojení, E) kojení ve stoje, F) kojení v nahrbeném postoji. Převzato z Berretta et al. (2021).

Výskytem těchto prvků, jejich kvalitou a frekvencí se následně hodnotí mateřská péče. Nejběžněji se pro tyto účely uvádí pouze LG. Tento parametr bývá měřený během prvního týdne života, kdy jsou samice k tomuto chování nejvíce motivované (Champagne et al., 2003). Podle množství mateřské péče, tedy procentuálním množstvím času tráveného olizováním a čištěním mláďat, lze samice seřadit na pomyslnou osu dle tohoto chování. Na jedné straně jsou matky, které vykazují nízké množství LG a na straně druhé jsou matky mající vysokou míru LG. Právě díky tomuto rozdílu mezi investicemi skrze LG do potomstva vytváří matky odlišné typy reprodukčních strategií (Champagne et al., 2003; Uriarte et al., 2007; Cameron, Shahrokh et al., 2008; Cameron, Del Corpo et al., 2008; Cameron, Fish a Meaney, 2008; Sakhal et al., 2011; Parent et al., 2013; Prior et al., 2013)

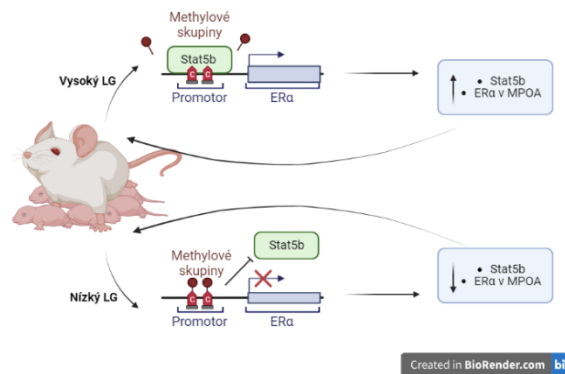
Toto měření však není standardizované. Je určitě důležité říci, že rozdělení samic na vysoký a nízký LG je dané rozsahem hodnot chování, kterých ty konkrétní samice v dané studii nabývají. Samice s vysokým LG (*high licking a grooming, HLG*) jsou pak stanovené jako ty, co mají hodnoty vyšší než jedna směrodatná odchylka od průměru, a naopak samice s nízkým LG (*low licking a grooming, LLG*) jsou definovány s LG nižší než jedna směrodatná odchylka od průměru (Francis et al., 1999; Champagne et al., 2003; Uriarte et al., 2007; Cameron, Shahrokh et al., 2008; Cameron, Del Corpo et al., 2008; Cameron, Fish a Meaney, 2008; Sakhal et al., 2011; Parent et al., 2012; Prior et al., 2013). Příklad takového rozdělení je znázorněno na obrázku 3. Toto chování je pro každou matku charakteristické a přetrvává během celého jejího života. Tato vlastnost se nemění a je zároveň přenášena do dalších generací. Nebyly pozorovány ani změny při jiných velikostech vrhů, načasování odstavu či poměru pohlaví ve vrhu (Francis et al., 1999; Champagne et al., 2003; Cameron, Shahrokh et al., 2008; Cameron, Del Corpo et al., 2008; Cameron, Fish a Meaney, 2008).



Obrázek 3: A) matka pečující o svá mláďata prostřednictvím olizování a čistění, B) rozdělení kohorty samic dle míry LG. Převzato z Cameron, Shahrokh et al. (2008).

Jsou však možnosti, jak daný styl mateřské péče změnit v následujících generacích i k úplnému opaku a jedním z nich je právě bohatost sociálního prostředí, ve kterém se bude jedinec nacházet po odstavení. Champagne a Meaney (2007) provedli pokus, kdy se mláďata po odstavení odebrala a byla umístěna do 3 odlišných prostředí. Jedna z možností byla izolace, samotné mládě bylo umístěné do malé klece s drátěnou podlahou. Další možnost byl chovný standard pro potkany, dvě mláďata ze stejného vrhu stejného pohlaví, byla umístěna do větší klece z plexiskla a podestýlkou. Poslední možností bylo obohacené prostředí, velká klec s několika patry a komůrkami, propojenými tunely a pravidelně obměňovanými hračkami. U potomků matek s vysokým LG umístěných do izolace došlo k změně stylu péče. Samičky, které by měly v dospělosti mít taktéž vysoký LG vykazovaly chování nízkého LG. Tuto nízkou hladinu LG pak předávaly i svým potomkům. Naopak tomu bylo u samic s nízkým LG a jejich potomky v kvalitnějším prostředí (Champagne a Meaney, 2007). Fenotypový zvrat může také nastat vlivem stresové situace během březosti, která sníží u hodně pečujících matek LG a tento fenotyp nízkého LG bude přenášen do další generace (Champagne a Meaney, 2006).

Zdá se, že hladiny hormonů, jejich receptorů a celkové nastavení centrální nervové soustavy, mohou být příčinou rozdílného chování. Například u mláďat matek s nízkým LG byly zaznamenány vyšší hladiny progesteronu v dospělosti, narozdíl od estrogenu, kde se hladiny mezi samicemi výrazně neliší (Cameron, Del Corpo et al., 2008). Právě na změnách množství ER α (receptor estrogenu) v mediální preoptické části hypothalamu (MPOA), kde dochází k nastartování mateřského chování (Numan, 2010) bych ráda popsala jeden z mechanismů epigenetických modifikací (graficky znázorněný na obrázku 4) způsobených stylem mateřské péče (Champagne, Weaver et al., 2006; Champagne a Curley, 2005).



Obrázek 4: Mechanismus epigenetické modifikace v promotoru estrogenového receptoru. Vytvořeno pomocí BioRender.com, dle informací převzatých Champagne a Curley (2005) a Champagne, Weaver et al. (2006).

Bylo prokázáno, že matky s vysokou mírou mateřské péče danou frekvencí LG mají více mRNA transkriptů pro tvorbu estrogenových receptorů než matky s nízkou frekvencí LG. Zvýšená exprese je podmíněna uvolněním vazebného místa pro transkripční faktor Stat5b. To je do jisté míry obsazeno methylovými skupinami cytosinů. Má-li tedy být exprese posílena, musí dojít k demethylaci v promotoru genu. U matek s nízkým *licking a grooming* je tedy vazba Stat5b inhibována silnou methylací a zároveň nízkou hladinou transkripčního faktoru v hypothalamu. Dle množství mateřské péče tak lze regulovat expresi určitých látek působících na finální fenotyp a předávat toto nastavení do dalších generací (Champagne, Weaver et al., 2006; Champagne a Curley, 2005). Zároveň bylo u matek s nízkým LG nalezeno více ERα v anteroventrálním periventrikulárním jádře preoptické části hypothalamu (AVPVn). Poměr v množství ERα mezi MPOA a AVPVn bude tedy zásadní pro výsledné mateřské chování (Cameron, Del Corpo et al., 2008).

3.2.1. Mateřská separace a vystavení stresu

Mateřská péče se také zásadně podílí na nastavení citlivosti osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) během ontogeneze mláďat. HPA osa je zodpovědná za kaskádu reakcí v odpovědi na stres. Pokud je organismus vystaven stresové situaci, hypothalamu z paraventriculárního jádra (část hypothalamu odpovědná za reakci na stres) uvolní arginin vazopresin (AVP) a kortikoliberin (CRH) s cílem podnítit hypofýzu k reakci. Z ní se následně vypustí adrenokortikotropní hormon (ACTH) z kortikotropních center do krevního řečiště. Tato zpráva se dostane k nadledvinám, které budou reagovat produkcí glukokortikoidů (CORT). Ty se následně krví přenáší zpět do vyšších center, kde jsou vázány na své receptory a signalizují zastavení produkce AVP, CRH a ACTH (Papadimitriou a Priftis, 2009).

Při testování kortikoliberinů a jejich vlivu na chování vůči mláďatům byl prokázán efekt na inhibici mateřského chování. Inhibice se projevila jak u samic, která žádná mláďata zatím neodchovala, tak i u již zkušených samic. Ty však ani při vyšších dávkách mláďata nezabily na rozdíl od nezkušených samic (Pedersen et al., 1991). Studie prokázaly i rozdíl ve funkci HPA osy mezi samčím a samičím pohlavím. Samice vykazují rychlejší odpověď s vypuštěním většího množství stresových hormonů. Tento rozdíl je způsoben především interakcí HPA osy s hormony pohlavních orgánů (Workman et al., 2014). Rozdíl mezi samci a samicemi můžeme nalézt také v reakci na vystavení prenatalnímu stresu v období embrya. Je-li matka během posledního týdne březosti vystavena stresové události, samčí potomci projevují feminní sexuální chování. Naproti tomu u samic nebyl prokázán žádný vliv (Ward, 1984).

Mláďata potkanů v rozmezí prvních 4. -14. dní života vstupují do tzv. hyporesponsivní stresové periody (SHRP; Levine, 2002), taktéž známé pod názvem *stress non-responsive period* (SNRP; Sapolsky a Meaney, 1986). V tomto období dochází k utlumení odpovědi na stres v rámci HPA osy. K tomu, aby k utlumení došlo, je zapotřebí mateřská péče. Mezi prvky s nejvyšším účinkem patří: *licking a grooming* (potlačuje produkci ACTH), kojení (způsobuje, že nadledviny mláďat nereagují na vlastní ACTH) a pasivní kontakt uklidňující mláďata, čímž se zamezuje jejich vystavení stresu, který normálně spouští produkci CRH a odpověď na stres (Levine, 2002). Právě mateřská separace může být pro mláďata velkým stresem. Ve studii provedené Rhees et al. (2001) probíhal výzkumu vlivu stresu na samice, během něhož byla mláďata 8 dnů jednou denně na 6 hodin odebrána matce. Tato separace neprokázala žádný vliv na nástup pohlavní dospělosti, ovulační cyklus či hladinu kortikosteronu před a po vystavení stresu. Nicméně bylo prokázáno, že zvířata, která prodělala separaci, se daleko pomaleji navracela do klidu (Rhees et al., 2001).

Odstav u myší nastává v rámci 18. až 28. dne po narození. Pokud je matka odstavuje dříve, projevuje se to na jejich sociálním chování. Samice odstavené 28. den více pronikají do sociální skupiny a interagují s jinými jedinci než samice odstavené 21. den po narození. Načasování odstavu přechází i do dalších generací. Pokud k němu dojde během dospívání samic dříve, samy mají tendenci odstavovat své potomky brzy. Není však zaznamenán rozdíl v jejich mateřské péči (Curley, Jordan et al., 2009).

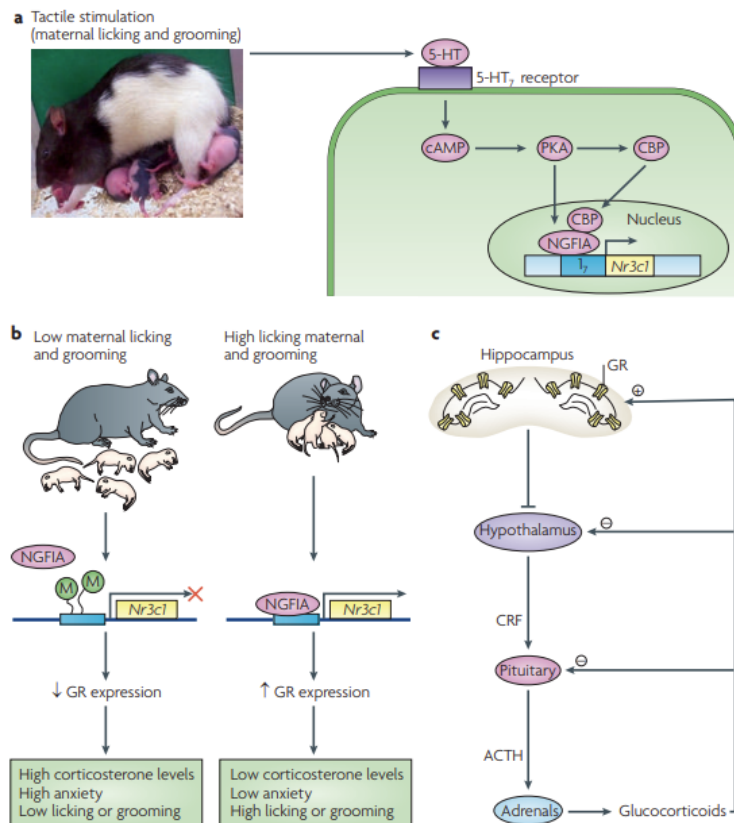
3.2.2. Epigenetický mechanismus modulování HPA osy

Druhým příkladem epigenetických modifikací je regulace tvorby glukokortikoidních receptorů (GR) v hipokampu. Ty v rámci HPA osy váží glukokortikoidy a aktivují negativní zpětnou vazbu v odpovědi na stres. Rozdíl v jejich produkci je opět spojován s odlišnou intenzitou methylace promotoru daného

genu. Ta je pozorovatelná již během prvního týdne života a zachovává se až do dospělosti (Weaver et al., 2004).

Dle Hackman et al. (2010) je aktuální model regulace exprese následující (viz obrázek 5):

5-hydroxytryptamin (5-HT) vlivem stimulace mateřským LG zvyšuje afinitu ke svému membránovému receptoru (5-HT₇). Vazba vyše přes druhého posla, jímž je cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), signál k zahájení činnosti protein kinázy A (PKA). Výsledkem této reakce je tvorba transkripčního faktoru *nerve growth factor-inducible A* (NGFiA) a *CREB-binding protein* (CBP), který se jako koaktivátor taktéž účastní transkripce genů pro receptory GR (Meaney a Szyf, 2005). CBP je acetyltransferáza, která má schopnost přidávat acetylové skupiny na histony. V tomto případě konkrétně na 9. lysin histonu 3 (H3-K9) (Weaver et al., 2004). Tato modifikace zapříčiní vzájemnou odpudivost mezi histony a DNA, která se rozvolní a tím i zpřístupní pro další úpravy a samotnou transkripci (Meaney a Szyf, 2005).



Obrázek 5: Schéma epigenetického mechanismu skrze LG v modulaci odpovědi na stres v rámci HPA osy. Převzato z Hackman et al., 2010).

Čím silněji je promotor genu methylovaný, tím více klesá schopnost NGFiA se k němu vázat a zvyšovat účinnost transkripce (Meaney a Szyf, 2005). Samice s vysokým LG, na rozdíl od matek s nízkým LG,

zabezpečují potomkům více demetylovaný promotor pro receptor glukokortikoidů, větší množství GR receptorů a nižší hladiny ACTH, CRH a CORT během stresové události. Toto vše umožňuje potomkům reagovat na stres mírněji a zároveň ho i lépe snášet (Weaver et al., 2004; Fish et al., 2004; Hackman et al., 2010).

3.3. Mateřská agrese

Mateřská agrese je jedním z aspektů mateřského chování a slouží zejména k ochraně nově narozených mláďat proti ostatním dospělým samcům a samicím (Bridges, 1996). Oproti mateřské péči se jí ve studiích nedává stejný prostor, ačkoliv je pro mateřské chování také zásadní. Na rozdíl od obecné agrese, kterou do určité míry vykazují všichni jedinci relativně konstantně, mateřská agrese se během dospívání potomků pomalu vytrácí či mizí téměř okamžitě, je-li matka od mláďat úmyslně izolována (Rosenblatt et al., 1994). Mateřská agrese u potkanů narůstá během 16. dne březosti a dosahuje maxima mezi 1.-4. dnem po porodu. Za 14 dní po něm začíná klesat a zaniká, když jsou mláďata 24. dní stará (Mayer et al., 1987). Oproti mateřské péči nevyžaduje mateřská agrese hormony hypofýzy a nízké hladiny progesteronu na konci březosti. Počátečně je sice také stimulována hormonálně, po porodu je však udržována pravděpodobně pachem potomků (Rosenblatt et al., 1994).

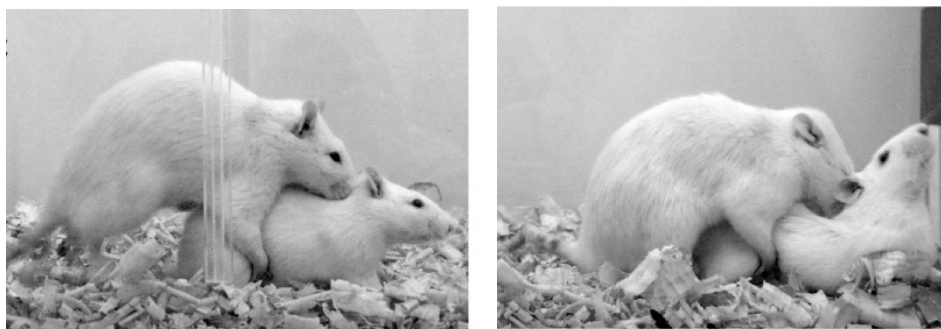
Nebyl prokázán zásadní rozdíl v mateřské agresi mezi matkami s vysokou či nízkou mírou mateřské péče. Ve studii prováděné Ruthschilling et al. (2012) pozorovali chování kojících samic na samčího vetřelce. Nenašli žádný rozdíl v agresivních postojích a útocích, avšak jako signifikantní se prokázala vyšší četnost v kousání u samic s vysokým LG (Ruthschilling et al., 2012).

4. Vliv mateřské péče na sexuální chování samic

Jak mateřská péče, tak i reprodukční strategie jsou přenášeny z matky na potomky. Zajímavý je především přenos na dcery, kde mateřský vliv patrně hraje důležitější roli jakožto faktor rozhodující o budoucím typu strategie (Cameron, Del Corpo et al., 2008; Cameron, Shahrokh et al., 2008; Cameron, Fish a Meaney, 2008). Zde uvádím podrobný popis studií, i když jich zatím není mnoho, které přinesly zásadní poznatky o odlišném sexuálním chování potkaních samic v závislosti na typu mateřské péče, kterou obdržely během dospívání.

Cameron, Fish a Meaney (2008) provedli experiment ve stimulační komoře (*pacing chamber*, návrh komory v Cameron, Fish a Meaney, 2008 převzat z Erskine, 1987), která byla rozdělena do tří částí. Jen jedna sekce umožňovala volný pohyb (zde byly umísťovány samice) do dalších dvou sekcí, kde byli

umístění samci (v každé sekci jeden, oba vždy s odlišným typem matky stanovené dle LG). Samice v experimentu byly odchované jak matkami s vysokým LG (dále označované jako M-HLG), tak s matkami nízkým LG (dále označované jako M-LLG) a bylo pozorováno, jaký má mateřská péče vliv na jejich reprodukční chování. Chování bylo pozorováno po dobu 45 minut, nebo do prvních 15 vaginálně-cervikálních stimulací (*vaginal–cervical stimulations*, VCS). U M-HLG samic byl menší kvocient lordózy v porovnání s M-LLG samicemi. Kvocient lordózy je „podíl pokusů o páření (*mounts*), které jsou doprovázeny lordózou“, převzato z Uriarte et al., 2007. Lordóza je samičí pozice (viz obrázek 6 - vpravo), která vyjadřuje její sexuální receptivitu (Brandling-Bennet et al., 1999).

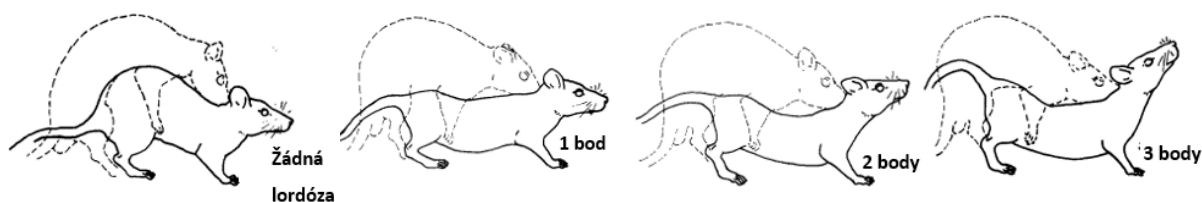


Obrázek 6: Fotografie páření potkanů, vlevo – samec, který se pokouší pářit se samicí (*mount*), vpravo – samec, který pronikl do samice (*intromission*) a samice v pozici lordózy. Převzato z Agrati (2022).

U M-HLG samic byla pozorována delší doba *inter-intromission* intervalů (doba od prvního proniknutí samce do samice až po ejakulaci) během páření se samci než u M-LLG samic. M-HLG samice také trávily více celkového času v samčích sekcích (oproti M-LLG samicím, ty zůstaly více času ve svém oddělení), zvláště pak u M-HLG samců. Tento poznatek pravděpodobně souvisí i s rozdílem, že M-HLG samice obdržely více pokusů o páření (*mounts*, viz obrázek 6 - vlevo) od samců než M-LLG samice (z toho více pokusů pocházelo od M-HLG samců). Avšak M-LLG samice přijaly od samců více ejakulací (zde jich bylo více od M-LLG samců). Analýza ukázala, že během experimentu M-HLG samice potřebovaly více času dosáhnout prvních 15 VCS a také více *mounts* od samců, aby proběhlo proniknutí (*intromission* – viz obrázek 6 – vpravo) a ejakulace. Na závěr experimentu byl měřen počet samic, které během něj zabřezly, a velikost jejich vrhů. Březost byla četnější u M-LLG samic, velikost vrhů u M-LLG a M-HLG byla stejná. V rámci studie byly tedy prokázány rozdíly v reprodukčním chování mezi M-LLG (13 jedinců) a M-HLG (11 jedinců) samicemi (Cameron, Fish a Meaney, 2008).

Další studie Cameron, Del Corpo et al. (2008) byla taktéž provedena v stimulační komoře stejně jako v Cameron, Fish a Meaney (2008) a zároveň v aréně. V aréně byla vždy umístěná jedna samice (M-LLG, nebo M-HLG) a jeden samec (mateřská péče nebyla uvedena). Výsledky z arény (10 M-LLG a 10 M-HLG

samic) i ze stimulační komory (12 M-LLG a 12 M-HLG samic) uvádí vyšší bodové hodnocení lordózy (bodové hodnocení – viz obrázek 7) pro M-LLG samice. Tento závěr uveden také v Cameron, Fish a Meaney (2008). V stimulační komoře, ovšem nebyl signifikantní rozdíl v délce *inter-intromission* intervalů (tendence tu však byla), který byl uváděn v Cameron, Fish a Meaney (2008). Další výsledky ze stimulační komory se zaměřovaly na vliv *cross-fostering* (výměna narozených mláďat mezi samicemi) testu na hodnocení lordóz a délku *inter-intromission* intervalů. Účinek testu (7–13 jedinců v každé skupině) byl prokázán pouze u M-LLG samic. Samice s biologickou matkou s nízkým LG vychované taktéž matkou s nízkým LG měly vyšší četnost lordóz a kratší *inter-intromission* intervaly než samice vychované matkou s vysokým LG, ale biologicky pocházející od matky s nízkým LG. Ať byly M-HLG samice vychované matkou s nízkým, či vysokým LG nebyla na nich pozorována změna ani v jednom sledovaném prvku chování. Tato studie také přinesla poznatek, že M-LLG samice pohlavně dospívají o pár dní dříve (cca 4 až 5 dnů dříve). V rámci této studie tedy byly objeveny další poznatky o prenatalním a postnatalním významu matky v rámci vývoje reprodukčního chování samicích potomků a další možný pozitivní vliv na reprodukční úspěšnost M-LLG samic daný dřívějším nástupem reprodukčního období (Cameron, Del Corpo et al., 2008).



Obrázek 7: Tříbodové hodnocení lordózy. Převzato z Hardy a DeBold (1972) a upraveno (popisky přeloženy do českého jazyka a otočeno do vodorovné polohy)

Na změnu reprodukčního chování samic danou mateřskou péčí byla zaměřená i studie Uriarte et al. (2007). Tento experiment byl prováděn opět v aréně, kde byla vždy umístěna jedna samice (M-LLG, nebo M-HLG) a jeden samec (mateřská péče nebyla uvedena) po dobu 15 minut. M-LLG samice (10 jedinců) měly vyšší hodnocení lordózy než M-HLG samice (13 jedinců). Vyšší trend vykazoval také kvocient lordózy u M-LLG samic, avšak rozdíl s M-HLG samicemi nebyl signifikantní. Zároveň tato studie neprokázala rozdíl v nástupu pohlavní dospělosti mezi M-HLG a M-LLG na rozdíl od Cameron, Del Corpo et al. (2008). Představila však důležitý poznatek, že u M-HLG samic (10 jedinců) je nižší množství uvolněných vajíček z vaječníků v rámci očekávané ovulace než u M-LLG samic (13 jedinců; Uriarte et al., 2007).

Jiný přístup pro pozorování reprodukčního chování zvolili Prior et al. (2013). Ve své studii se tentokrát pokoušeli navodit podmínky bližším reálné situaci, a to skupinového páření. Samice (24 jedinců, do

statistické analýzy použito pouze 11 M-LLG a 10 M-HLG) nebyly pozorovány individuálně, nýbrž ve skupině o 6 jedincích (2 M-LLG samice, 2 M-HLG samice a 2 samci, oba s matkou hodnocenou střední mateřskou péčí) a po delší dobu (36 hodin, vyhodnocováno i prvních 15 VCS). Tentokrát byla využita testovací komora rozdělená do dvou částí. Do jedné byly umístěny samice s možností volného pohybu mezi oběma sekcemi. Do druhé byli umístěni samci s omezením pohybu do samičí sekce. Výsledky potvrdily předchozí tvrzení Cameron, Fish a Meaney (2008), že samci dosáhli více ejakulací s M-LLG samicemi. Toto ale platilo pouze pro prvních 15 VCS. Na konci 36 hodin (nebyl uveden počet VCS) se ale ukázalo, že mezi samicemi nejsou rozdíly v počtu přijatých ejakulací. Jak v rámci prvních 15 VCS, tak během 36 hodin samci uskutečnili více proniknutí (*intromissions*) do M-LLG než do M-HLG samic. V rámci této práce nebyly nalezeny ani některé další rozdíly uváděné ve studii Cameron, Fish a Meaney (2008). Prvním je, že během prvních 15 VCS a ani během 36 hodin nebyl pozorován rozdíl mezi M-HLG a M-LLG samicemi ve vstupech do samčí části komory a tentokrát trávily více času v samčí části M-LLG samice. Druhý byl, že M-LLG samice potřebovaly více času dosáhnout 15 VCS oproti M-HLG samicím. Třetím bylo, že za 36 hodin nebyl rozdíl v množství přijatých ejakulací mezi samicemi. Za čtvrté nebyl nalezen rozdíl v počtu březích samic mezi M-LLG a M-HLG samicemi. Pátým rozdílem byl počet pokusů o páření. Zde během prvních 15 VCS obdržely více pokusů o páření M-LLG samice, ne M-HLG samice. Avšak během 36 hodin pokusy o páření s M-HLG stouply, a dokonce převyšovaly M-LLG samice. Kromě výše zmíněných rozdílů mezi dvěma fenotypy samic bylo dále zaznamenáno, že M-LLG samicím trvalo kratší dobu, než se začaly pářit se samci, avšak trvalo delší dobu, než s nimi samci ejakulovali po vstupu do samčí sekce, nebyl však prodloužen čas do obdržení *mounts* nebo *intromissions*. Tato studie tedy popisuje vliv mateřské péče na reprodukční chování samic v méně omezeném časovém úseku a ve více přirozené sociální prostředí a zároveň poukazuje na vymizení rozdílů v reprodukční úspěšnosti hodnocené podle březosti. Práce také naznačuje, že charakteristiky M-HLG samic mohou být výhodnější v rámci dlouhodobějšího časového úseku, a že samci vykazovali větší preferenci pro M-HLG samice (Prior et al., 2013).

Právě na to, jak samičí sexuální chování dané mateřskou péčí ovlivňuje preference samců, se blíže zaměřil Sakhai et al. (2011). Během experimentu byla použita testovací aparatura rozdělená na tři části, v centrální části byli po jednom umístěni samci (mateřská péče nebyla uvedena) v každé ze zbylých dvou sekcí byla umístěna jedna samice (obě vždy s odlišným typem matky stanovené dle LG). Samcům bylo umožněno se volně pohybovat do samičích sekcí a výsledky experimentu byly vyhodnocovány po 15 minutách. Pokud samec nebyl ve své sekci, trávil více času v oddělení M-LLG samice. To pravděpodobně ovlivnilo větší počet *mounts* a *intromissions* získaných M-LLG samicemi. Úspěšné proniknutí do samice trvalo déle u M-HLG samic. Zároveň byl pozorován trend pro delší čas dosáhnutí ejakulace od prvního proniknutí s M-LLG samicemi. Je však třeba se na tyto informace dívat kriticky,

jelikož samci během pokusů ejakulovali pouze třikrát (z 11 pokusů), pokaždé pouze s M-LLG samicemi. M-LLG samice měly vyšší kvocient lordózy, větší frekvenci poskakování (*hopping*) a rychlých pohybů (*darting*). Tendence byla i pro větší frekvenci vrtění ušima (*ear wiggling*) u M-LLG samic, avšak v porovnání s M-HLG samicemi nevyšla signifikantně. *Hopping*, *darting*, *ear wiggling* jsou proceptivní prvky, kterými samice může podnítit samce k páření (Brandling-Bennet et al., 1999). Během studie byla zkoumána i preference samce, která byla dána pouze pachem M-LLG a M-HLG samic. Výsledek však neprokázal žádnou čichovou preferenci. Tato studie ukazuje, že samci upřednostňují M-LLG samice a že preference nebude dána pachovými stimuly, ale spíše chováním samic (Sakhai et al., 2011).

U matek s vyšším LG je též během 20. dne březosti vyšší hladina testosteronu, která nesouvisí s počtem plodů samců v děloze (Cameron, Del Corpo et al., 2008). Je možné, že vyšší množství testosteronu ovlivní i potomky v děloze. Hladiny testosteronu, které jsou u samčích potomků větší než u samičích, pravděpodobně zapříčiňují více olizování anogenitální oblasti (*anogenital licking*) matkou (Moore a Morelli, 1979). Běžný *licking* je však u obou pohlaví vyrovnaný. Pokud byl mladým samičkám podáván testosteron, vybudilo to jejich matky, aby je také více anogenitálně olizovaly (Moore, 1982). Není jasné, jestli LG ovlivňuje snahu samice pářit se s jinou samicí, jelikož se zde výsledky rozcházejí. Parent et al., (2013) uvádí, že typ mateřské péče neprokázal žádný rozdíl ve snaze samice o páření s jinou samicí. Zatímco Moore (1984) pozoroval u samic, které byly vychovány matkou s nižším *licking* méně pokusů o páření se se samicí.

Shrnout poznatky jednotlivých studií je velmi obtížné, jelikož každá volila jiný design průběhu experimentu. Všechny práce však našly rozdíly v sexuální chování samic, které jsou patrně dané odlišným typem mateřské péče, která jim byla v mládí poskytnuta. Jedním z mála konzistentní výsledku se zdá být vyšší četnost lordózy u M-LLG samic, značící jejich vyšší sexuální receptivnost vůči samcům, a delší doba nutná pro úspěšné páření M-HLG samic se samci. V podmínkách, kdy je na samice kladen tlak rychle se pářit, může právě strategie M-LLG samic pozitivně ovlivňovat jejich fitness (Cameron, Fish a Meaney, 2008; Cameron, Del Corpo et al., 2008; Sakhai et al., 2011; Uriarte et al., 2007; Prior et al., 2013).

5. Vliv mateřské péče na další typy chování samic

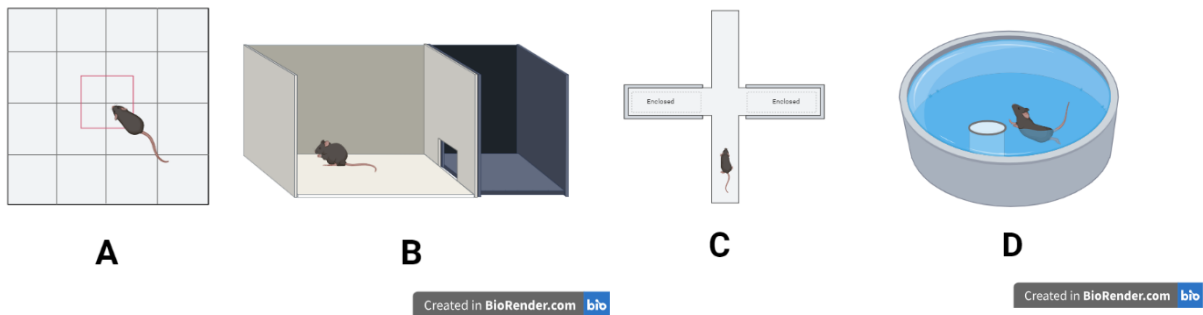
Míra mateřské péče má vliv i na postavení a chování samičích potomků v rámci sociální skupiny. M-HLG samice se více zapojují do kontaktu s neznámými jedinci oproti M-LLG samicím (Starr-Phillips a Beery, 2014). Zajímavé je i zjištění, že samice vychované matkami s vysokým LG se málokdy stávaly dominantními jedinci (během her v mládí vykazovaly nejmenší frekvenci dominantních prvků, jako je

například *pinning*, kdy jedinec tlačí předními tlapkami druhého jedince (ležícího na zádech) k zemi a snaží se ho zalehnout – viz obrázek 8). Zároveň ty samice, které v dospělosti vykazují více dominantních prvků chování, rodí větší vrhy, ale pouze za přítomnosti i ostatních typů samic (Parent et al., 2013).



Obrázek 8: Fotografie hry, ukazuje vrchní zvíře v pozici *pinning*. Převzato z Trezza et al. (2010).

Vliv mateřské péče byl prokázán i na úzkostlivost potomků. Studie Caldji et al. (1998) zaznamenala více času stráveného explorací v centru arény během *open-field* testu (jeden z možných návrhů testu znázorněn na obrázku 9-A) u M-HLG potomků, M-HLG potomci tedy byli méně úzkostliví. Tyto výsledky u samic opět prokázala studie Peña a Champagne (2013) a také Francis et al. (1999), kteří během experimentu provedli i *cross-fostering* test. *Cross-fostering* test ukázal, že samice s biologickou matkou s vysokým LG vychované matkou s nízkým LG vykazovaly snížení explorační v porovnání s kontrolními skupinami. Zároveň samice s biologickou matkou s nízkým LG vykazovaly vyšší explorační, pokud byly vychovány matkou s vysokým LG, v porovnání s kontrolními skupinami. Informace o vlivu mateřské péče na chování potomků během *open-field* testu přinesla také studie Uriarte et al. (2007). U M-HLG potomků byla zaznamenána větší lokomoce a kratší doba pro vstup do centrální části arény. Práce však neprokázala žádný rozdíl pro čas strávený v centru arény. Odlišnou dobu strávenou v centru arény mezi M-HLG a M-LLG potomky nezaznamenala ani studie Starr-Phillips a Beery (2014). Během *light-dark box* testu (jeden z možných návrhů testu znázorněn na obrázku 9-B) však výzkumníci pozorovali, že M-HLG samice trávily více času v osvětlené zóně a také, že M-HLG samice v rámci *elevated plus maze* testu (jeden z možných návrhů testu znázorněn na obrázku 9-C) více explorovaly a méně defekovaly (Starr-Phillips a Beery, 2014). Z výsledků je tedy patrné, že M-HLG potomci lépe zvládají stresové situace, které představuje vystavení novému prostředí v rámci různých testů, než M-LLG potomci. Mechanismus, který za tímto rozdílem může stát, je blíže popsán v kapitole 3. 2. 2.



Obrázek 9: Grafické znázornění návrhů aparatury pro: A – *open-field* test, B – *light-dark box* test, C – *elevated plus maze* test, D – Morrisovo vodní bludiště. Vytvořeno pomocí BioRender.com.

Výzkum Barha et al. (2007) popisuje i vliv mateřské péče na kognici potomků. Během *working memory performance* testu vykazovaly lepší výsledky M-LLG samice. Naopak lepších výsledků z hlediska učení a paměti dosahovali M-HLG potomci v Morrisově vodním bludišti (Liu et al., 2000 návrh bludiště přezván z Morris et al., 1982; jeden z možných návrhů testu znázorněn na obrázku 9-D). V průběhu 2. až 4. dne testu našli M-HLG potomci platformu za kratší dobu a urazili u toho kratší vzdálenost. V rámci studie byl proveden i *cross-fostering* test. Výsledky ukázaly, že *cross-fostering* nemá u M-HLG potomků vliv na nalezení platformy. Naopak biologičtí potomci matky s nízkým LG, vychováni matkou s vysokým LG, vykazovali stejné výsledky jako M-HLG. Zároveň potomci matky s nízkým LG a vychováni matkou s nízkým LG měli v porovnání s ostatními (všichni biologičtí M-HLG a biologičtí M-LLG potomci vychováni matkou s vysokým LG) signifikantně horší výsledky, tentokrát však pouze během 2. a 3. dne (Liu et al., 2000).

Na druhou stranu nebyl nalezen účinek mateřského chování na četnost jedení, pití, skupinového čištění, odpočinku (Parent et al., 2013), ani váhu mláďat od narození až po odstav. Avšak bylo pozorováno, že mláďata matek s vysokým LG dříve otevírají oči (Uriarte et al., 2007; Champagne et al., 2003).

Studii zabývající se vlivem mateřské péče na agresivitu potomků je poměrně málo. Ještě menší množství se zaměřuje na působení na samičí potomky. Zde bych však chtěla představit několik prací, které popisují vliv matky na agresivní chování jejích potomků. Parent a Meaney (2008) během bojových střetů v rámci her juvenilních jedinců nezaznamenali žádný rozdíl mezi M-LLG a M-HLG samičkami, který by naznačoval vliv mateřského LG na agresivitu samičích potomků. Na druhou stranu Cameron, Del Corpo et al. (2008) a Cameron, Shahrokh et al. (2008) při pozorování samičího reprodukčního chování během pářících testů u potkanů prokázali zvýšenou agresivitu vůči samci u samic vychovaných

matkami s vysokým LG. Nepokoušeli se však zjistit přetrvání tohoto chování během *cross-fostering* testu.

Plyusnina et al. (2009) provedli v rámci studie *cross-fostering* test, kde pozorovali změnu chování dvou potkaních linií jiného behaviorálního typu při výchově náhradní matkou. Jedna linie byla selektována pro agresivní chování a druhá pro klidné chování vůči lidem po 65 generací. U samičích potomků nedošlo ani v jednom případě ke změně chování po vzoru matky. Efekt *cross-fostering* testu na predační agresivitu (měřenou dle množství případů, kdy došlo k zabití myši) během 30. a 90. dne života potomků zaznamenali Flandera a Novakova (1975). U biologických potomků agresivní matky vychovaných neagresivní matkou, došlo k snížení agresivity (v porovnání s biologickými potomky neagresivní matky vychovaných agresivní matkou) při pokusu během 30. dne, ale nedošlo k němu během 90. dne života (Flandera a Novakova, 1975).

U myší agresivitu sledovali Haug a Pallaud (1981). Výzkum provedli na dvou myších kmenech (C57 BL/6 a C3H/He), kde samice jednoho kmene (C57 BL/6) vykazovaly agresivní chování vůči vetřelcům, ale pouze pokud vetřelcem byla samice, která kojila. *Cross-fostering* test mezi kmeny však nezměnil agresivní chování potomků po vzoru matky, která je vychovala. Další práce se zaměřovaly i na jiné druhy hlodavců. McCarty a Southwick (1979) se pokoušeli změnit agresivní chování pomocí *cross-fostering* testu mezi dvěma odlišnými druhy křečků. Jako agresivní druh použili křečka prériového (*Onychomys torridus*) a protikladem zvolili křečka bělonohého (*Peromyscus leucopus*). Díky výchově jinou matkou došlo k poklesu agresivity u křečků prériových vůči laboratorní myši, nebyl ale zaznamenán žádný rozdíl v agresivitě u křečků bělonohých. Velmi podobnou studii provedli Bester-Meredith a Marler (2007). Jako agresivní druh tentokrát zvolili křečka kalifornského (*Peromyscus californicus*), neagresivním druhem byl opět vybrán křeček bělonohý. Samice kalifornského křečka vychované méně agresivní matkou opět vykazovaly v dospělosti méně agresivity, tentokrát během *neutral arena* testu. Snížená agresivita je v tomto případě spojována s nižší mateřskou péčí, stanovenou pomocí množství HNGI (*huddling* – velmi podobný prvek jako *crouching*, kojení, *grooming* a čas trávený v hnízdě). Opět však nedošlo ke změně chování u křečků bělonohých. Z dosavadních výsledků můžeme usuzovat, že agresivita (a její různé formy) je velmi komplexní chování, které nelze vysvětlit pouze mateřským vlivem a typem mateřské péče.

6. Vliv genů na mateřské chování

V rámci širšího uvažování o maternálním vlivu jako o souhrnu negenetických i genetických faktorů a jejich interakcí, které pak souhrnně ze strany matky ovlivňují výsledný fenotyp potomků je třeba krátce zmínit i to, co se ví o přímém vlivu některých genů na mateřské chování. V předchozích letech bylo popsáno alespoň devět genů, které podmiňují mateřské chování a narušení jejich transkripce může mít vliv na péči a úspěšné odchování mláďat (shrnutí v Leckman a Herman, 2002; shrnutí v Bridges, 1998). Jako vybrané příklady bych zde blíže popsala obecné působení dvou genů pro transkripční faktory a zároveň dva geny, které slouží ke správné funkci již výše zmíněných signálních látek.

Jako první zmiňuji *Peg3* (*paternally expressed gene-3*), který patří mezi transkripční faktory, jejichž exprese je z matčina chromozomu utlumena. Pokud je gen, který pochází od otce poškozen, samice poskytují méně LG a mateřského mléka (Champagne et al., 2009), což vede k velké úmrtnosti mláďat. Mléčné žlázy však fungují a jsou vyvinuty správně. Matky zaostávají i v dalších prvcích mateřského chování jako je stavba hnízda, *pup retrieving* a *crouching*. Během dalších vrhů se však péče zlepšuje (Li, 1999). Samice také rodí menší vrhy, než je obvyklé, a ony samy jsou od narození menší (často se nedožijí dospělosti) než zdraví jedinci. Pravděpodobný důvod je nízká porodní váha, která je znevýhodňuje při kompetici o mléko se sourozenci, u nichž není gen poškozen (Kim et al., 2013). Dcery těchto samic již nemají nedostatky ve stavbě hnízda či *crouching* pozice, ale je u nich stále delší doba pro *pup retrieving*. Zajímavé je, že toto zjištění neplatí jen pro dcery s nefunkční alelou, ale i pro zdravé samice vychované matkou s mutací. Tudíž se zde bude projevovat i epigenetický mechanismus (Curley et al., 2008).

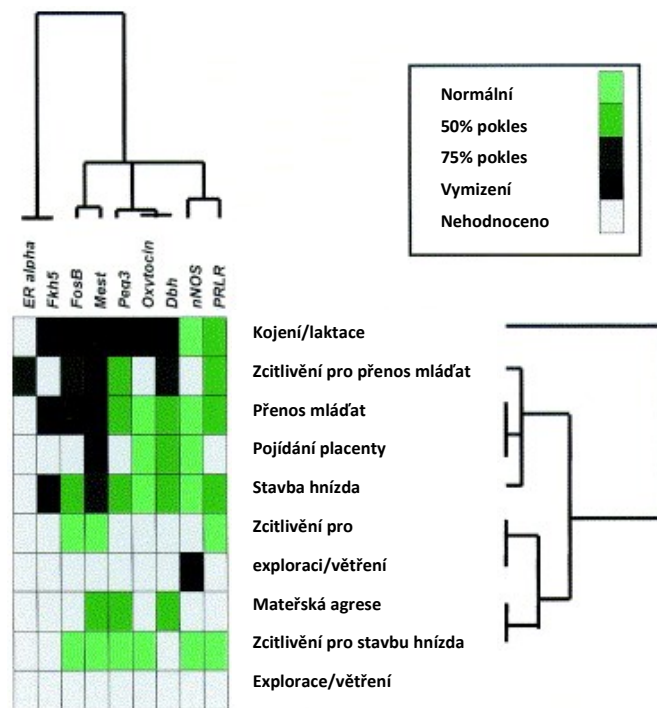
Dalším transkripčním faktorem s výrazným efektem na mateřskou péči a fitness mláďat je *Fosb* (*FBJ osteosarcoma oncogene B*). Pokud má samice narušený tento gen jen v jedné alele a je tedy heterozygotní, neobjevuje se žádná porucha mateřského chování. Je-li gen však poškozen v obou kopiích, mláďata těchto matek nepřežívají ani první týden. Důvodem je nedostatečná péče ze strany matky. Na samicích není znát žádný fyziologický problém, dochází k tvorbě mléka, nemají problém s příjmem potravy ani vady v sexuálním chování. Po narození potomků si ovšem matky drží odstup a nevykazují o ně zájem. Mláďata jsou tedy nalezena roztroušena po teráriu, bez ochrany a potravy. Zajímavé je, že tyto samice nebyly schopné se naučit pečovat o své mladé ani od zdravých samic (Brown et al., 1996).

Dále je zde také PRLR, což je receptor hormonu prolaktinu, který je důležitý pro nastartování mateřského chování. Pokud je jeho gen poškozen jen v jedné alele samice mají potíže s kojením a přenášením mláďat do hnízda, není ale snížen počet narozených mláďat. Pokud je gen poškozen v obou alelách jsou samice sterilní s narušenými cykly. Stále však můžou projevovat prvky mateřského chování (Ormandy et al., 1997; Horseman et al., 1997). Další pokus na *knock-out* zvířatech v obou alelách pro PRLR ukázal, že samice rodí běžný počet mláďat, pojídají placentu, nosí je do hnízda a provádí *licking* a *grooming*. Nevykazují však *crouching*, *arched-back* pozici a kojení. Všechna mláďata nakonec umírají v důsledku nedostatku potravy (Brown et al., 2017). Jiná studie využila cílené snížení prolaktinu. Opět se prokázalo, že snížení hladiny tohoto hormonu nemá vliv na velikost vrhu. Matky, které měly funkci porušenou jen v jedné alele, vykazovaly běžné mateřské chování. Pokud byla narušena funkce v obou alelách, mláďata opět umírala. Nebylo nalezeno žádné poškození na fyziologické funkci mléčných žláz, chybělo však vracení mláďat do hnízda, *crouching* a kojení. Příčinou smrti tedy bylo podchlazení či vyhladovění. Pokud však tyto samice byly vychovány matkou, která jim v mládí péči poskytovala, zvrátil se vliv genotypu a samice neměly žádný defekt v chování. Tento gen je tedy jedním z klíčových pro správný vývoj mateřského chování s přímým vlivem na budoucí fitness potomků, i když i v tomto případě lze zděděný negativní genetický vliv kompenzovat zvýšenou rodičovskou péčí (Sairenji et al., 2017).

Posledním z blíže popisovaných příkladů mechanismů ovlivňujících proximálně mateřskou péči je enzym Dbh (*dopamine beta-hydroxylase*), který napomáhá měnit dopamin na norepinefrin. Narušením jeho genu tedy dochází k snížení tvorby norepinefrinu a epinefrinu (Sarkar et al., 2018). Pokud je narušena jen jedna alela tohoto genu, samice nejeví žádné potíže s praktikováním mateřské péče. Když se však poruší obě kopie, samice se nedokáží postarat o mladé a ti málokdy přežijí déle než týden. U matek se projevuje neschopnost přenášet potomky, shlukovat je v hníždě, po porodu je očistit a krmit. Schopnost stavět hnízda neztratily, avšak výsledné stavby byly horší kvality. Přítomnost norepinefrinu a Dbh je tedy zapotřebí při porodu – pokud byl samicím během porodu uměle podán prekurzor norepinefrinu, mateřské chování se obnovilo, a dokonce přetrvalo do dalších vrhů bez dalších nutných dávek (i když sám je vstřebán po 24 hodinách). Je-li samicím podán v jinou dobu, například před březostí nebo dva dny po porodu, nemá vliv. To ani v případě, pokud je podán ráno před porodem (Thomas a Palmiter, 1997).

Většina zde popisovaných genetických vlivů na mateřské chování je výrazná, zvláště pokud u jedinců dochází k narušení funkce genu v obou alelách. U takto defektních jedinců je tedy na několika úrovních zabráněno reprodukci a tím se pravděpodobně zamezuje šíření těchto poruch snižujících fitness jedinců v populaci. Jedním z možných způsobů, jak by mohly tyto genetické odchylky v populaci

přetrvávat, je v heterozygotním stavu či při kompenzaci zvýšenou mateřskou péčí, například během společného hnízdění samic. Pro narušení mateřského chování hrají významnou roli také transkripční faktor Fkh5 (*fork head-5*), enzym nNOS (*neural nitric oxide synthetase*), Mest/Peg1: (*mesoderm-specific transcript/paternal expressed gene-1*), již zmíněný ER α , či oxytocin. Shrnutí poruch v mateřském chování zapříčiněném těmito geny u hlodavců je znázorněno na obrázku 10 (shrnutí v Leckman a Herman, 2002; shrnutí v Bridges, 1998).



Obrázek 10: Schéma popisující poruchy v jednotlivých prvcích mateřské péče u hlodavců, dle narušení exprese jednotlivých genů. Převzato z Leckman a Herman (2002) a upraveno (popisky přeloženy do českého jazyka).

7. Diskuse

Nejdříve bych zde chtěla diskutovat některé, dle mého názoru podstatné věci, na které jsem narazila během sepisování rešerše mateřského chování. I přesto, že mateřská péče je u hladovců studována již delší dobu, metody jejího měření stále nejsou standardizované. Největší překážkou pro srovnání studií je nejspíše to, že každá studie používá jiný počet samic a definuje si matky s vysokým a nízkým LG podle průměru, nebo mediánu mateřské péče aktuálně zkoumané skupiny samic. Může se tedy stát, že v odlišných studiích by byla konkrétní samice zařazena do jiné skupiny.

Rozdílná je také doba, po kterou se frekvence mateřské péče zaznamenává. Champagne et al. (2003), uvádí, že signifikantní rozdíly v mateřské péči měřené frekvencí olizování a čištění potomků jsou viditelné pouze od třetího do osmého dne věku mláďat. Z analýz jsou také často vyřazováni abnormální jedinci (například u Prior et al. (2013) se jednalo o samici, která nevykazovala *mating behaviour* (nechtěla se pářit), což je zásadní vlastnost, jestliže posuzovali reprodukční chování), nebo matky vykazující střední míru LG, nejspíše proto, že jejich vliv na chování potomků nebývá signifikantně odlišný od vlivu matek s vysokým nebo nízkým LG.

Barha et al. (2007) neprokázali rozdíl mezi matkami ve frekvenci jiných prvků mateřského péče, než je LG. Některé studie však rozdíly pozorovaly. Champagne et al. (2003) udává pozitivní korelaci mezi LG a *arched-back* kojící pozicí a oba prvky chování dohromady udává jako parametr míry mateřské péče. Toto bylo pozorováno i ve studii Caldji et al. (1998). Všichni autoři se však shodují, že samice obou typů mateřské péče tráví se svými potomky v kontaktu stejné množství času. Ruthschilling et al. (2012) se pokoušeli najít i rozdíl v mateřské agresivitě mezi matkami s nízkým či vysokým LG. Signifikantně jim vyšla pouze vyšší frekvence kousání u samic s vysokým LG. Byla zde však i tendence pro větší četnost agresivních postojů a útoků. V této studii požíli pouze 9 matek s nízkým LG a 8 matek s vysokým LG. Je tedy možné, že pokud by použili větší vzorek jedinců, vyšly by signifikantně všechny měřené prvky mateřské agrese.

Další zajímavou skutečností je vyšší hladina testosteronu na konci březosti u potkaních samic s vysokým LG, která není ovlivněna poměrem pohlaví mláďat v děloze (Cameron, Del Corpo et al., 2008). Studie Borrow et al. (2013) se snažila objasnit, zda tato skutečnost může ovlivnit vývoj sexuálního chování potomků. Matkám s nízkým a vysokým LG byly uměle navozeny vyšší hladiny testosteronu od 16. dne březosti a efekt této manipulace na potomstvo byl porovnáván s kontrolními a placebo skupinami. Výsledky ukázaly, že vystavení testosteronu prodlužuje dobu dovršení pohlavní dospělosti samic. Zároveň zde bylo opět prokázáno, že u M-LLG samic začíná pohlavní dospělost dříve než u M-HLG

samic. Na sexuální chování měl testosteron různé vlivy. U M-LLG snížil četnost lordózy a parakopulačních prvků chování, naopak u M-HLG samic toto chování umocnil. Vystavení testosteronu patrně snížilo i počet přijatých ejakulací od samců u M-LLG samic. Tato studie uvádí, že se snaží zjistit, z jakého důvodu nebyly během *cross-fostering* testu, použitého ve studii Cameron, Del Corpo, et al. (2008), nalezen rozdíly v chování při manipulaci s M-HLG samicemi. Je tedy možné, že míra mateřské péče neovlivňuje pouze na úrovni postnatální, ale i na úrovni prenatální (Borrow et al., 2013).

Ráda bych zde také zdůraznila, že koncentrace prolaktinu u březích potkanů, které uvádím v kapitole 2. 1. jsou převzaté ze studie Morishige et al. (1973) a Amenomori et al. (1970). Jsou však v rozporu s výsledky studie Bridges (1996, převzato z Bridges, 1990) a Butcher et al. (1972). Butcher et al. (1972) zaznamenával pouze první 4 dny březosti, nepozoroval však pokles hladiny prolaktinu 4. den. Bridges (1996, převzato z Bridges, 1990) uvádí veliké výkyvy hladin prolaktinu až do 11. dne, které se ustálí 12. dnem. V průběhu dalších dnů březosti jsou již hodnoty v pracích jednotné. Mé rozhodnutí bylo ovlivněno především tím, že první možnost byla podložena dvěma studiemi zachycujícími celé období březosti. Důvodem odlišných výsledků bude patrně načasování odběru. Amenomori et al. (1970) odebírali vzorky jednou denně v 14:00, Morishige et al. (1973) dvakrát denně (08:00-11:00 a 14:30-18:00), zatímco Butcher et al. (1972) odebírali vzorky v tří hodinových intervalech. Nejnižší hodnoty našli ve 12:00 a mezi 21:00-00:00. Navýšené hladiny se objevovaly během dopoledne a zejména ve velmi časných ranních hodinách (Butcher et al., 1972).

Jedním z cílů mé bakalářské práce bylo kriticky zhodnotit vlivy mateřské péče na reprodukční úspěšnost potomků v laboratorních a v přírodních podmínkách a její případnou adaptivnost. Pro zhodnocení adaptivnosti jsem v této práci použila několik základních kritérií: mateřské péče by měla vytvářet různé fenotypové varianty, které jsou dědičné a mají rozdílné fitness (různý reprodukční úspěch) posuzované v daném prostředí (Reeve a Sherman, 1993; Rivoire a Leibler, 2014). U potkanů jsou poměrně dobře zdokumentovány dvě fenotypové varianty, dle množství mateřské péče, které se v laboratorních podmínkách udržují. Mechanismem, kterým se dědí z matek na dcery, jsou patrně epigenetické modifikace genetické informace potomků, během prvního týdne jejich života (Barha et al., 2007; Borrow et al., 2013; Caldji et al., 2008; Cameron, Fish a Meaney, 2008; Cameron, Shahrokh et al., 2008; Cameron, Del Corpo, et al., 2008; Curley et al., 2008; Curley, Jordan et al., 2009; Curley, Davidson et al., 2009; Fish et al., 2004; Champagne a Curley, 2005; Champagne, Weaver et al., 2006; Champagne et al., 2009; Champagne a Meaney, 2001; Champagne a Meaney, 2006; Champagne a Meaney, 2007; Francis et al., 1999; Liu et al., 2000; Meaney a Szyf, 2005; Parent et al., 2013; Parent a Meaney, 2008; Peña a Champagne, 2013; Prior et al., 2013; Ruthschilling et al., 2012; Starr-Phillips a Beery, 2014; Sakhai et al., 2011; Uriarte et al., 2007; Weaver et al., 2004).

Reprodukční úspěch můžeme hodnotit mnoha faktory. Jedním z nich je počet narozených mláďat ve vrhu. Všechny v této práci zmiňované studie sledující tento parametr nezaznamenaly rozdíl v počtu mláďat mezi samicemi s nízkým a vysokým LG (Cameron, Fish a Meaney, 2008; Champagne et al., 2003; Cameron, Del Corpo et al., 2008). Dalším parametrem může být úspěšné zabřeznutí samic. Prior et al. (2013) udávají, že v tomto parametru není mezi samicemi s nízkým a vysokým LG žádný rozdíl, zatímco Cameron, Fish a Meaney (2008) našli během svého experimentu větší množství březích samic s nízkým LG. I když experiment Prior et al. (2013) probíhal ve více sociálně přirozených podmínkách (více než 3 jedinci během páření) laboratorních chovů, přikláním se k tvrzení Cameron, Fish a Meaney (2008). Můj názor je dán nalezením možné souvislosti mezi výsledky Cameron, Fish a Meaney (2008), Uriarte et al. (2007) o nižším množství ovulací u samic s vysokou mírou LG a Sakhai et al. (2011) o samčí preferenci samic s nízkým LG. Dalším uváděným parametrem může být dovršení pohlavní dospělosti, jejíž dřívější nástup u samic s nízkým LG byl prokázán několika studiemi (Cameron, Del Corpo et al., 2008; Borrow et al., 2013). Jen jedna studie tento rozdíl nepotvrdila (Uriarte et al., 2007). Z těchto parametrů tedy vyplývá, že reprodukční úspěšnost, posuzovaná zmiňovanými parametry, je mezi samicemi s nízkým a vysokým LG rozdílná.

Pokud budeme reprodukční úspěšnost posuzovat ve standardizovaných laboratorních podmínkách, zdá se, že samice s nízkým LG by měly mít větší reprodukční úspěšnost. Je tedy k zamyšlení, jakým mechanismem jsou v těchto laboratorních podmínkách udržovány samice s vysokým LG, a v jakém prostředí by tato strategie mohla být výhodná. Studie blíže neuvádí, kolik mláďat vychovaných matkou s nízkým, nebo vysokým LG se reálně dožije dospělosti a jakou mají jejich potomci v dalších generacích reprodukční úspěšnost. Pokud by přežívalo více mláďat matek s vysokým LG než s nízkým, mohlo by právě to být důvodem jejich udržení v laboratorních populacích. Dále je také možné, že samice s vysokým LG jsou v populacích udržovány díky jiné vlastnosti, kterou pojednané studie neměřily. Pokud by například platilo, že mláďata matky s vysokým LG mají větší pravděpodobnost dožít se dospělosti, mohli bychom samice s vysokým LG chápat jako K-stratégy a samice s nízkým LG jako r-stratégy v tzv. *life-histories*. Liší se tedy v mnoha parametrech, ale v důsledku jsou obě stejně efektivní (Cameron, Shahrokh et al., 2008). Jelikož většina studií se zaměřením na mateřskou péči probíhá pouze v laboratorních podmínkách, není možné zobecnit tyto poznatky natolik, abychom mohli usuzovat o výhodnosti či adaptaci pro určité prostředí. Ze studie (Champagne a Meaney, 2007) je však patrné, že typ mateřské péče může být podmínkám prostředí přizpůsoben.

Všechny studie, popisující odlišnou míru frekvence v LG mezi samicemi a přenos tohoto chování do dalších generací, byly prováděny pouze v laboratorních podmínkách. V rámci sepisování této práce jsem narazila pouze na jednu studii, která hledala tuto fenotypovou variabilitu alespoň

v polopřírodních podmínkách. Studie Margerum (2013) byla rozdělena na dvě části. Jedna probíhala standartně v laboratoři a druhá ve *Field Station for Behavioral and Ecological Research* (FSBER). Stanice poskytovala potkanům volný vstup do ohrazené venkovní části a zároveň poskytovala bezpečný úkryt ve vnitřních prostorách. V laboratoři byla stanovená míra LG na jednom vrhu a po jeho odstavu byly samice přemístěny do stanice, kde jim byl ponechán čas v rámci několika dnů na seznámení s novým prostředím. Jelikož dle popisu studie byly během experimentu samice drženy izolovaně od samců, probíhalo páření mimo výběh. Zpět jich bylo přesunuto pouze 12, a to během 19. dne březosti. Mateřské chování však bylo z blíže nespecifikovaných důvodů pozorováno pouze na 8 samicích. Výsledky ukázaly, že fenotypová variace existuje i v polopřírodních podmínkách a také prokázaly vliv změny prostředí na míru mateřské péče. I když samice po přemístění do polopřírodních podmínek změnilly typ mateřské péče, neexistovala žádná společná tendence k poklesu či nárůstu, a změna mateřské péče byla tedy nahodilá. Studie bohužel neuvádí bližší informace o stanovení nové míry mateřské péče a odkazuje se pouze na rozdělení, které proběhlo v laboratorních podmínkách. Z hodnocení reprodukční úspěšnosti mateřských strategií v této studii vyplývá, že matky, které byly v laboratorních podmínkách předem definované jako ty s nízkým LG, měly větší počet zaznamenaných úspěšných porodů. Toto je jediné zjištění, které bylo spojováno s mírou mateřské péče a jejím vlivem na reprodukční úspěšnost. Změna prostředí však vykazovala obecný trend pro snížení porodnosti, počtu mláďat ve vrhu a přežívání potomků do 15. měsíce věku v porovnání s laboratorními podmínkami. Z výsledků této studie můžeme usuzovat, že i v polopřírodních podmínkách nalezneme mezi jedinci odlišnou míru mateřské péče, nemůžeme však jasně říci, která strategie bude za těchto podmínek reprodukčně úspěšnější (Margerum, 2013).

8. Závěr

Prvním cílem této práce bylo popsat nejvíce studované mechanismy stojící za maternálním efektem. Je zde tedy popisován vliv hmotnosti matky, jejího zdravotního stavu, střevní mikroflóry a věku. Dále také faktory jako pozice mláďat v děloze, populační hustota, stres a zejména mateřská péče, která je stěžejní pro celou tuto práci. V závislosti na ekologických podmínkách může mít každý z těchto mechanismů vliv na fitness, tedy reprodukční úspěšnost potomků.

Dalším z mým cílů bylo vytvořit detailní rešerši mateřského chování a popis jednotlivých prvků mateřské péče. Mateřské chování můžeme dělit na mateřskou péči a mateřskou agresi (Bosch a Neumann, 2012). Vlivům mateřské agrese a dalším formám agrese (například agrese vůči vetřelci či predanční agrese) na chování potomků zde není dáno mnoho prostoru, zejména kvůli nízkému množství dostupných zdrojů. Přesto může být agrese z pohledu fitness dalším klíčovým prvkem. Mateřskou péči lze dále dělit na přímou a nepřímou, podle toho, zda při ní dochází ke kontaktu s mláďaty či nikoliv (Bridges, 1996). Je zřejmé, že jak mateřská agrese, tak mateřská péče zásadním způsobem ovlivňují přežívání potomků a jejich budoucí reprodukční úspěšnost.

Posledním cílem bylo kriticky zhodnotit vlivy mateřské péče na reprodukční úspěšnost potomků v laboratořích a její případnou adaptivnost. Zdá se, že v laboratorních podmínkách je z hlediska reprodukční úspěšnosti výhodnější strategie s nízkou mírou mateřské péče. Nízká míra mateřské péče by mohla v rámci tzv. *life-histories* laboratorních populací představovat jakousi obdobu r-strategie, zatímco vysoká míra mateřské péče by mohla být obdobou K-strategie (Cameron, Shahrokh et al., 2008). Je však třeba brát ohled na nedostatečnou metodologickou jednotnost studií, používání domestikovaných zvířat chovaných v laboratorních podmínkách a chybějící informace pro vysvětlení dlouhodobého udržování vysoké míry mateřské péče v populaci. Jediná studie na sice laboratorních potkanech, ale v polopřírodních podmínkách podporuje tvrzení o existenci variace v mateřské péči, nenachází však rozdíly v reprodukční úspěšnosti jednotlivých strategiích (Margerum, 2013).

V rámci budoucího výzkumu by tedy bylo dobré zjistit, na kolika úrovních mateřská péče ovlivňuje chování potomků, například *cross-fostering* na úrovni embryonálního přenosu mezi matkami, sledovat vliv mateřské péče na přežívání potomků po několik generací, pokusit se při sledování mateřské péče vytvořit více variabilní prostředí chovu a pokusit se aplikovat poznatky z laboratoří do přírodních podmínek.

9. Literatura

(* - označení pro sekundární citaci)

Agrati, D. (2022). Adolescence and Postpartum: Two Life Periods to Deepen Our Understanding of the Complexity of Female Rat Sexual Behavior. *Sexes*, 3(2), 282-297. DOI: 10.3390/sexes3020022

Amenomori, Y., Chen, C. L., & Meites, J. (1970). Serum prolactin levels in rats during different reproductive states. *Endocrinology*, 86(3), 506-510. DOI: 10.1210/endo-86-3-506

Barha, C. K., Pawluski, J. L., & Galea, L. A. (2007). Maternal care affects male and female offspring working memory and stress reactivity. *Physiology & behavior*, 92(5), 939-950. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.06.022

Bateman, N. (1957). Some physiological aspects of lactation in mice. *The Journal of Agricultural Science*, 49(1), 60-77. DOI: 10.1017/S0021859600034328

Berretta, E., Cutuli, D., Laricchiuta, D., & Petrosini, L. (2021). From animal to human epigenetics. In *Developmental Human Behavioral Epigenetics* (pp. 27-58). Academic Press. DOI: 10.1017/s0021859600034328

Bester-Meredith, J. K., & Marler, C. A. (2007). Social experience during development and female offspring aggression in *Peromyscus* mice. *Ethology*, 113(9), 889-900. DOI: 10.1111/j.1439-0310.2007.01393.x

Blank, M. S., & Friesen, H. G. (1980). Effects of placentophagy on serum prolactin and progesterone concentrations in rats after parturition or superovulation. *Reproduction*, 60(2), 273-278. DOI: 10.1530/jrf.0.0600273

Borrow, A. P., Levy, M. J., Soehngen, E. P., & Cameron, N. M. (2013). Perinatal Testosterone Exposure and Maternal Care Effects on the Female Rat's Development and Sexual Behaviour. *Journal of Neuroendocrinology*, 25(6), 528-536. DOI: 10.1111/jne.12035

Bosch, O. J., & Neumann, I. D. (2012). Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. *Hormones and behavior*, 61(3), 293-303. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2011.11.002

Brandling-Bennett, E. M., Blasberg, M. E., & Clark, A. S. (1999). Paced mating behavior in female rats in response to different hormone priming regimens. *Hormones and Behavior*, 35(2), 144-154. DOI: 10.1006/hbeh.1998.1507

*Bridges, R. S. (1990). Endocrine regulation of parental behavior in rodents. In *“Mammalian Parenting: Biochemical, Neurobiological, and Behavioral Determinants”* (N. A. Krasnegor and R. S. Bridges, eds.), pp. 93-117. Oxford Univ. Press, New York

Bridges, R. S. (1996). Biochemical basis of parental behavior in the rat. In *Advances in the Study of Behavior* (Vol. 25, pp. 215-242). Academic Press. DOI: 10.1016/s0065-3454(08)60334-4

Bridges, R. S. (1998). The genetics of motherhood. *Nature Genetics*, 20(2), 108-109. DOI: 10.1038/2399

Bridges, R. S. (2015). Neuroendocrine regulation of maternal behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*, 36, 178-196. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.11.007

Brown, J. R., Ye, H., Bronson, R. T., Dikkes, P., & Greenberg, M. E. (1996). A defect in nurturing in mice lacking the immediate early gene fosB. *Cell*, 86(2), 297-309. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80101-4

Brown, R. S., Aoki, M., Ladyman, S. R., Phillipps, H. R., Wyatt, A., Boehm, U., & Grattan, D. R. (2017). Prolactin action in the medial preoptic area is necessary for postpartum maternal nursing behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(40), 10779-10784. DOI: 10.1073/pnas.1708025114

Butcher, R. L., Fugo, N. W., & Collins, W. E. (1972). Semicircadian rhythm in plasma levels of prolactin during early gestation in the rat. *Endocrinology*, 90(4), 1125-1127. DOI: 10.1210/endo-90-4-1125

Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(9), 5335-5340. DOI: 10.1073/pnas.95.9.5335

Calhoun, J. B. (1962). Population Density and Social Pathology. *Scientific American*, 206(2), 139-149. <http://www.jstor.org/stable/24937233>

Cameron, N. M., Fish, E. W., & Meaney, M. J. (2008). Maternal influences on the sexual behavior and reproductive success of the female rat. *Hormones and behavior*, 54(1), 178-184. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2008.02.013

Cameron, N. M., Shahrokh, D., Del Corpo, A., Dhir, S. K., Szyf, M., Champagne, F. A., & Meaney, M. J. (2008). Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), 795-801. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01725.x

Cameron, N., Del Corpo, A., Diorio, J., McAllister, K., Sharma, S., & Meaney, M. J. (2008). Maternal programming of sexual behavior and hypothalamic-pituitary-gonadal function in the female rat. *PLoS one*, 3(5), e2210. DOI: 10.1371/journal.pone.0002210

Campbell, M. T., & Slade, N. A. (1995). The effect of maternal mass on litter size and offspring survival in the hispid cotton rat (*Sigmodon hispidus*). *Canadian Journal of Zoology*, 73(1), 133-140. DOI: 10.1139/z95-015

Cavalli, G., & Heard, E. (2019). Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*, 571(7766), 489-499. DOI: 10.1038/s41586-019-1411-0

Curley, J. P., Davidson, S., Bateson, P., & Champagne, F. A. (2009). Social enrichment during postnatal development induces transgenerational effects on emotional and reproductive behavior in mice. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 3, 816. DOI: 10.3389/neuro.08.025.2009

Curley, J. P., Champagne, F. A., Bateson, P., & Keverne, E. B. (2008). Transgenerational effects of impaired maternal care on behaviour of offspring and grandoffspring. *Animal Behaviour*, 75(4), 1551-1561. DOI: 10.1016/j.anbehav.2007.10.008

Curley, J. P., Jordan, E. R., Swaney, W. T., Izraelit, A., Kammel, S., & Champagne, F. A. (2009). The meaning of weaning: influence of the weaning period on behavioral development in mice. *Developmental neuroscience*, 31(4), 318-331. DOI: 10.1159/000216543

Deacon, R. M. (2006). Assessing nest building in mice. *Nature protocols*, 1(3), 1117-1119. DOI: 10.1038/nprot.2006.170

EC (2023). Commission staff working document – summary report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the EU and Norway (2020) part 1, <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-8083-2023-INIT/en/pdf> (cit. 27. 7. 2023).

Eilertsen, E. M., Jami, E. S., McAdams, T. A., Hannigan, L. J., Havdahl, A. S., Magnus, P., Evans, D. M. & Ystrom, E. (2021). Direct and indirect effects of maternal, paternal, and offspring genotypes: Trio-GCTA. *Behavior Genetics*, 51, 154-161. DOI: 10.1007/s10519-020-10036-6

*Erskine, M. S. (1987). Serum 5 α -Androstane-3 α , 17 β -diol increases in response to paced coital stimulation in cycling female rats. *Biology of reproduction*, 37(5), 1139-1148.

Fish, E. W., Shahrokh, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036(1), 167-180. DOI: 10.1196/annals.1330.011

- Fitz-James, M. H., & Cavalli, G. (2022). Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 23(6), 325-341. DOI: 10.1038/s41576-021-00438-5
- Flandera, V., & Novakova, V. (1975). Effect of mother on the development of aggressive behavior in rats. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 8(1), 49-54. DOI: 10.1002/dev.420080107
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., & Meaney, M. J. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286(5442), 1155-1158. DOI: 10.1126/science.286.5442.1155
- Gerber, N., Auclair, Y., König, B., & Lindholm, A. K. (2021). Population density and temperature influence the return on maternal investment in wild house mice. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 8, 602359. DOI: 10.3389/fevo.2020.602359
- Hackman, D. A., Farah, M. J., & Meaney, M. J. (2010). Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research. *Nature reviews neuroscience*, 11(9), 651-659. DOI: 10.1038/nrn2897
- Hager, R., & Johnstone, R. A. (2007). Maternal and offspring effects influence provisioning to mixed litters of own and alien young in mice. *Animal Behaviour*, 74(4), 1039-1045. DOI: 10.1016/j.anbehav.2007.01.02
- Han, W., Pan, Y. N., Han, Z., Huang, D., Hong, S., Song, X., Cheng, L., & Jiang, L. (2022). Advanced maternal age impairs synaptic plasticity in offspring rats. *Behavioural Brain Research*, 425, 113830. DOI: 10.1016/j.bbr.2022.113830
- Hardy, D. F., & DeBold, J. F. (1972). Effects of coital stimulation upon behavior of the female rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 78(3), 400. DOI: 10.1037/h0032536
- Haug, M., & Pallaud, B. (1981). Effect of reciprocal cross-fostering on aggression of female mice toward lactating strangers. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 14(3), 177-180. DOI: 10.1002/dev.420140305
- Horseman, N. D., Zhao, W., Montecino-Rodriguez, E., Tanaka, M., Nakashima, K., Engle, S. J., ... & Dorshkind, K. (1997). Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *The EMBO journal*, 16(23), 6926-6935. DOI: 10.1093/emboj/16.23.6926

- Chai, C. K. (1956). Analysis of quantitative inheritance of body size in mice. I. Hybridization and maternal influence. *Genetics*, *41*(2), 157. DOI: 10.1093/genetics/41.2.157
- Champagne, F. A., & Curley, J. P. (2005). How social experiences influence the brain. *Current opinion in neurobiology*, *15*(6), 704-709. DOI: 10.1016/j.conb.2005.10.001
- Champagne, F. A., & Meaney, M. J. (2006). Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model. *Biological psychiatry*, *59*(12), 1227-1235. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.016
- Champagne, F. A., & Meaney, M. J. (2007). Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behavioral neuroscience*, *121*(6), 1353. DOI: 10.1037/0735-7044.121.6.1353
- Champagne, F. A., Curley, J. P., Swaney, W. T., Hasen, N. S., & Keverne, E. B. (2009). Paternal influence on female behavior: the role of Peg3 in exploration, olfaction, and neuroendocrine regulation of maternal behavior of female mice. *Behavioral neuroscience*, *123*(3), 469. DOI: 10.1037/a0015060
- Champagne, F. A., Weaver, I. C., Diorio, J., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2006). Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor- α 1b promoter and estrogen receptor- α expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*, *147*(6), 2909-2915. DOI: 10.1210/en.2005-1119
- Champagne, F., & Meaney, M. J. (2001). Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Progress in brain research*, *133*, 287-302. DOI: 10.1016/S0079-6123(01)33022-4
- Christian, J. J. (1961). Phenomena associated with population density. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *47*(4), 428-449. DOI: 10.1073/pnas.47.4.428
- Jensen Peña, C., & Champagne, F. A. (2013). Implications of temporal variation in maternal care for the prediction of neurobiological and behavioral outcomes in offspring. *Behavioral neuroscience*, *127*(1), 33. DOI: 10.1037/a0031219
- Kidwell, J. F., Weeth, H. J., Harvey, W. R., Haverland, L. H., Shelby, C. E., & Clark, R. T. (1960). Heterosis in crosses of inbred lines of rats. *Genetics*, *45*(2), 225. DOI: 10.1093/genetics/45.2.225
- Kim, J., Frey, W. D., He, H., Kim, H., Ekram, M. B., Bakshi, A., ... & Teruyama, R. (2013). Peg3 mutational effects on reproduction and placenta-specific gene families. *PloS one*, *8*(12), e83359. DOI: 10.1371/journal.pone.0083359

- Kimura, I., Miyamoto, J., Ohue-Kitano, R., Watanabe, K., Yamada, T., Onuki, M., ... & Hase, K. (2020). Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. *Science*, 367(6481), eaaw8429.. DOI: 10.1126/science.aaw8429
- Lathe, R. (2004). The individuality of mice. *Genes, Brain and Behavior*, 3(6), 317-327. DOI: 10.1111/j.1601-183x.2004.00083.x
- Lean, S. C., Heazell, A. E., Dilworth, M. R., Mills, T. A., & Jones, R. L. (2017). Placental dysfunction underlies increased risk of fetal growth restriction and stillbirth in advanced maternal age women. *Scientific reports*, 7(1), 9677. DOI: 10.1038/s41598-017-09814-w
- Leckman, J. F., & Herman, A. E. (2002). Maternal behavior and developmental psychopathology. *Biological psychiatry*, 51(1), 27-43. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01277-X
- Legates, J. E. (1972). The role of maternal effects in animal breeding: IV. Maternal effects in laboratory species. *Journal of animal science*, 35(6), 1294-1302. DOI: 10.2527/jas1972.3561294x
- Levine, S. (2002). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the neonatal rat: the role of maternal behavior. *Neurotoxicity research*, 4, 557-564. DOI: 10.1080/10298420290030569
- Li, L. L., Keverne, E. B., Aparicio, S. A., Ishino, F., Barton, S. C., & Surani, M. A. (1999). Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed Peg3. *Science*, 284(5412), 330-334.. DOI: 10.1126/science.284.5412.330
- Liu, D., Diorio, J., Day, J. C., Francis, D. D., & Meaney, M. J. (2000). Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nature neuroscience*, 3(8), 799-806. DOI: 10.1038/77702
- Lubahn, D. B., Moyer, J. S., Golding, T. S., Couse, J. F., Korach, K. S., & Smithies, O. (1993). Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(23), 11162-11166. DOI: 10.1073/pnas.90.23.11162
- Mann, P. E., & Bridges, R. S. (2001). Lactogenic hormone regulation of maternal behavior. *Progress in brain research*, 133, 251-262. DOI: 10.1016/S0079-6123(01)33019-4
- Margerum, L. A. (2013). *Effects of semi-natural environmental conditions on phenotypic plasticity in Rattus norvegicus*. University of California, Berkeley.

Martinez, A. R., Brunelli, S. A., & Zimmerberg, B. (2015). Communal nesting exerts epigenetic influences on affective and social behaviors in rats selectively bred for an infantile trait. *Physiology & behavior*, *139*, 97-103. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.11.007

Mayer, A. D., Reisbick, S., Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1987). Maternal aggression in rats: Changes over pregnancy and lactation in a Sprague-Dawley strain. *Aggressive Behavior*, *13*(1), 29-43. DOI: 10.1002/1098-2337(1987)13:1<29::aid-ab2480130106>3.0.co;2-1

McAdam, A. G., Boutin, S., Réale, D., & Berteaux, D. (2002). Maternal effects and the potential for evolution in a natural population of animals. *Evolution*, *56*(4), 846-851. DOI: 10.1111/j.0014-3820.2002.tb01396.x

McCarty, R., & Southwick, C. H. (1979). Parental environment: Effects on survival, growth and aggressive behaviors of 2 rodent species. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, *12*(3), 269-279. DOI: 10.1002/dev.420120310

Meaney, M. J., & Szyf, M. (2005). Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity?. *Trends in neurosciences*, *28*(9), 456-463. DOI: 10.1016/j.tins.2005.07.006

Moore, C. (1982). Maternal behavior of rats is affected by hormonal condition of pups. *Journal of comparative and physiological psychology*, *96*(1), 123. DOI: 10.1037/h0077866

Moore, C. L. (1984). Maternal contributions to the development of masculine sexual behavior in laboratory rats. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, *17*(4), 347-356. DOI: 10.1002/dev.420170403

Moore, C. L., & Morelli, G. A. (1979). Mother rats interact differently with male and female offspring. *Journal of comparative and physiological psychology*, *93*(4), 677. DOI: 10.1037/h0077599

Morishige, W. K., Pepe, G. J., & Rothchild, I. (1973). Serum luteinizing hormone, prolactin and progesterone levels during pregnancy in the rat. *Endocrinology*, *92*(5), 1527-1530. DOI: 10.1210/endo-92-5-1527

*Morris, R. G. M., Garrard, P., Rawlins, J. N. P. & O'Keefe, J. Place navigation is impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* *297*, 681–683 (1982)

Mousseau, T. A., & Fox, C. W. *Maternal Effects As Adaptations*. Oxford University Press; 1998. Accessed <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=169267&site=ehost-live> (cit. 27. 7. 2023).

- Mousseau, T. A., Uller, T., Wapstra, E., & Badyaev, A. V. (2009). Evolution of maternal effects: past and present. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1520), 1035-1038. DOI: 10.1098/rstb.2008.0303
- Myers, M. M., Brunelli, S. A., Squire, J. M., Shindeldecker, R. D., & Hofer, M. A. (1989). Maternal behavior of SHR rats and its relationship to offspring blood pressures. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 22(1), 29-53. DOI: 10.1002/dev.420220104
- Nishimori, K., Young, L. J., Guo, Q., Wang, Z., Insel, T. R., & Matzuk, M. M. (1996). Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(21), 11699-11704. DOI: 10.1073/pnas.93.21.11699
- Numan, M. (2010). Parental Behavior. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (Vol. 3, pp. 14-23). Boston, MA: Elsevier. DOI:10.1016/b978-0-08-045396-5.00203-7
- Ogawa, S., Taylor, J. A., Lubahn, D. B., Korach, K. S., & Pfaff, D. W. (1996). Reversal of sex roles in genetic female mice by disruption of estrogen receptor gene. *Neuroendocrinology*, 64(6), 467-470. DOI: 10.1159/000127154
- Ormandy, C. J., Camus, A., Barra, J., Damotte, D., Lucas, B., Buteau, H., ... & Kelly, P. A. (1997). Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes & development*, 11(2), 167-178. DOI: 10.1101/gad.11.2.167
- Papadimitriou, A., & Priftis, K. N. (2009). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation*, 16(5), 265-271. DOI: 10.1159/000216184
- Parent, C. I., & Meaney, M. J. (2008). The influence of natural variations in maternal care on play fighting in the rat. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 50(8), 767-776. DOI: 10.1002/dev.20342
- Parent, C. I., Del Corpo, A., Cameron, N. M., & Meaney, M. J. (2013). Maternal care associates with play dominance rank among adult female rats. *Developmental Psychobiology*, 55(7), 745-756. DOI: 10.1002/dev.21070
- Pedersen, C. A., Ascher, J. A., Monroe, Y. L., & Prange Jr, A. J. (1982). Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science*, 216(4546), 648-650. DOI: 10.1006/anbe.2002.2026

Pedersen, C. A., Caldwell, J. D., McGuire, M., & Evans, D. L. (1991). Corticotropin-releasing hormone inhibits maternal behavior and induces pup-killing. *Life sciences*, *48*(16), 1537-1546. DOI: 10.1016/0024-3205(91)90278-J

Plyusnina, I. Z., Oskina, I. N., Tibeikina, M. A., & Popova, N. K. (2009). Cross-fostering effects on weight, exploratory activity, acoustic startle reflex and corticosterone stress response in Norway gray rats selected for elimination and for enhancement of aggressiveness towards human. *Behavior genetics*, *39*, 202-212. DOI: 10.1007/s10519-008-9248-6

Prager, G., Stefanski, V., Hudson, R., & Rödel, H. G. (2010). Family matters: maternal and litter-size effects on immune parameters in young laboratory rats. *Brain, behavior, and immunity*, *24*(8), 1371-1378. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.07.240

Prior, K. M., Meaney, M. J., & Cameron, N. M. (2013). Variations in maternal care associated with differences in female rat reproductive behavior in a group-mating environment. *Developmental Psychobiology*, *55*(8), 838-848. DOI: 10.1002/dev.21075

Reeve, H. K., & Sherman, P. W. (1993). Adaptation and the goals of evolutionary research. *The Quarterly Review of Biology*, *68*(1), 1-32. DOI: 10.1086/417909

*Retzlaff, E. G. (1938). Studies in population physiology with the albino mouse. *Biol. Gener.*, *14*, 238.

Rhees, R. W., Lephart, E. D., & Eliason, D. (2001). Effects of maternal separation during early postnatal development on male sexual behavior and female reproductive function. *Behavioural brain research*, *123*(1), 1-10. DOI: 10.1016/s0166-4328(00)00381-8 (2001)

Rivoire, O., & Leibler, S. (2014). A model for the generation and transmission of variations in evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(19), E1940-E1949. DOI: 10.1073/pnas.1323901111

Rogowitz, G. L. (1996). Trade-offs in energy allocation during lactation. *American Zoologist*, *36*(2), 197-204. DOI: 10.1093/icb/36.2.197

Rosenblatt, J. S., Factor, E. M., & Mayer, A. D. (1994). Relationship between maternal aggression and maternal care in the rat. *Aggressive Behavior*, *20*(3), 243-255. DOI: 10.1002/1098-2337(1994)20:3<243::aid-ab2480200311>3.0.co;2-I

Rosenblatt, J. S., Mayer, A. D., & Giordano, A. L. (1988). Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, *13*(1-2), 29-46. DOI: 10.1016/0306-4530(88)90005-4

- Ruthschilling, C. A., Albiero, G., Lazzari, V. M., Becker, R. O., de Moura, A. C., Lucion, A. B., ... & Giovenardi, M. (2012). Analysis of transcriptional levels of the oxytocin receptor in different areas of the central nervous system and behaviors in high and low licking rats. *Behavioural brain research*, 228(1), 176-184. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.12.005
- Ryan, B. C., & Vandenberg, J. G. (2002). Intrauterine position effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(6), 665-678. DOI: 10.1016/S0149-7634(02)00038-6
- Sairenji, T. J., Ikezawa, J., Kaneko, R., Masuda, S., Uchida, K., Takanashi, Y., ... & Shimokawa, N. (2017). Maternal prolactin during late pregnancy is important in generating nurturing behavior in the offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(49), 13042-13047. DOI: 10.1073/pnas.1621196114
- Sakhai, S. A., Kriegsfeld, L. J., & Francis, D. D. (2011). Maternal programming of sexual attractivity in female Long Evans rats. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1217-1225. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.02.016
- Sapolsky, R. M., & Meaney, M. J. (1986). Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain research reviews*, 11(1), 65-76. DOI: 10.1016/0165-0173(86)90010-x
- Sarkar, S., Imam, S. Z., & Walters, J. L. (2018). Ontogeny of Monoamine Neurotransmitters. In *Handbook of Developmental Neurotoxicology* (pp. 173-182). Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-12-809405-1.00015-8
- Schwanz, L. E. (2008). Chronic parasitic infection alters reproductive output in deer mice. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 62, 1351-1358. DOI: 10.1007/s00265-008-0563-y
- Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1978). Duration of estrogen stimulation and progesterone inhibition of maternal behavior in pregnancy-terminated rats. *Hormones and Behavior*, 11(1), 12-19. DOI: 10.1016/0018-506x(78)90054-5
- Starr-Phillips, E. J., & Beery, A. K. (2014). Natural variation in maternal care shapes adult social behavior in rats. *Developmental psychobiology*, 56(5), 1017-1026. DOI: 10.1002/dev.21182
- Storm, J. J., & Lima, S. L. (2010). Mothers forewarn offspring about predators: a transgenerational maternal effect on behavior. *The American Naturalist*, 175(3), 382-390. DOI: 10.1086/650443
- Thomas, S. A., & Palmiter, R. D. (1997). Impaired maternal behavior in mice lacking norepinephrine and epinephrine. *Cell*, 91(5), 583-592. DOI:10.1016/s0092-8674(00)80446-8

- Trezza, V., Baarendse, P. J., & Vanderschuren, L. J. (2010). The pleasures of play: pharmacological insights into social reward mechanisms. *Trends in pharmacological sciences*, 31(10), 463-469. DOI: 10.1016/j.tips.2010.06.008
- Uriarte, N., Breigeiron, M. K., Benetti, F., Rosa, X. F., & Lucion, A. B. (2007). Effects of maternal care on the development, emotionality, and reproductive functions in male and female rats. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 49(5), 451-462. DOI: 10.1002/dev.20241
- Van Den Heuvel, J., English, S., & Uller, T. (2016). Disposable soma theory and the evolution of maternal effects on ageing. *PLoS One*, 11(1), e0145544. DOI: 10.1371/journal.pone.0145544
- Vetulani, J. (2013). Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacological reports*, 65(6), 1451-1461. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71505-6
- vom Saal, F. S. (1981). Variation in phenotype due to random intrauterine positioning of male and female fetuses in rodents. *Reproduction*, 62(2), 633-650. DOI: 10.1530/jrf.0.0620633
- Vom Saal, F. S., & Bronson, F. H. (1978). In utero proximity of female mouse fetuses to males: effect on reproductive performance during later life. *Biology of Reproduction*, 19(4), 842-853. DOI: 10.1095/biolreprod19.4.842
- Ward, I. L. (1984). The prenatal stress syndrome: current status. *Psychoneuroendocrinology*, 9(1), 3-11. DOI: 10.1016/0306-4530(84)90016-7
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., ... & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*, 7(8), 847-854. DOI: 10.1038/nn1276
- Wolf, J. B., & Wade, M. J. (2009). What are maternal effects (and what are they not)?: *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1520), 1107-1115. DOI: 10.1098/rstb.2008.0238
- Workman, J. L., Lee, T. T., Innala, I., & Viau, V. (2014). Sex differences in the HPA axis. *Comprehensive Physiology*, 4(3), 1121-55. DOI: 10.1002/cphy.c130054