

Gener och individuella skillnader i beteende

Arvsmassan som ett minne för individens och släktets erfarenheter



RICKARD L SJÖBERG, docent vid Centrum för klinisk forskning, Centrallasarettet i Västerås och Uppsala universitet; leg läkare,

neurokirurgiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
rickard.sjoberg@vll.se

Inom evolutionspsykologin har det länge framhållits att människor, åtminstone i avseenden som är viktiga för överlevnad och fortplantning, är ganska lika varandra [1]. Dessa likheter antas vara resultatet av att individer som avviker från normen använder mindre framgångsrika beteendemönster och därför inte klarar konkurrensen om föda och reproduktiva resurser lika bra som sina artfränder.

Variation och selektion

Variation i beteende och i andra nedärvda drag har inom denna tradition, inte minst av Darwin själv, betraktats som ett uttryck för slumpens spel inom områden som kanske historiskt sett varit viktiga för individens överlevnad men som inte längre är det [2]. Under de senaste 30 åren har dock evolutionspsykologer, ibland genom avancerade matematiska modeller och ibland inspirerade av empiriska fenomen, formulerat flera begrepp och teorier som går emot denna traditionella syn.

Frekvensberoende selektion, en mekanism genom vilken balansen mellan olika stabila nedärvda sociala beteenden uppkommer, är ett sätt genom vilket variation kan uppstå [3]. Ett annat är interaktion mellan arv och tidig miljöpåverkan genom vilken nedärvda skillnader blir tydliga endast under vissa typer av uppväxtförhållanden [4]. Ytterligare en möjlighet är slutligen att vissa beteendemässiga skillnader orsakas av skillnader i tidiga erfarenheter under uppväxten [3]. Intressant nog förutsätter samtliga dessa förklaringsmodeller att information om det förflutna, antingen på släkt- eller på individnivå, bevaras och förs vidare över lång tid.

DNA-minne

Om vi antar att samtliga dessa mekanismer existerar inte bara som teoretiska konstruktioner utan också som valida förklaringar av variation i mänskligt beteende även utanför evolutionspsykologernas teorier – hur går i så fall lagringen av information till?

Som Nobelpristagaren Francis Crick påpekade redan för ett knappt kvartssekel sedan menar man »... att nästan alla molekyler i våra kroppar, med undantag av DNA, försvinner på några dagar, veckor eller som längst ett par månader« [5, p. 101]. DNA-molekylen med dess två komplementära kedjor, varigenom molekylen struktur kan återskapas även om dess ena halv gått förlorad, kan dock genom både sin konstruktion och sin

förmåga att behålla mycket av sin grundläggande biokemiska integritet över långa tidsperioder ses som unikt väl lämpad att utgöra en molekyllär grund för individens och släktets anpassning till omständigheter.

Modifierande mekanismer

Den mekanism som under lång tid diskuterats som mest relevant i detta sammanhang är variation i den genetiska koden, dvs de nukleotidsekvenser vars följd utgör antingen instruktioner för i vilken ordning aminosyror sammanfogas till proteiner eller genreglerande områden där koden skapar bindningsställen för transkriptionsreglerande faktorer. Inte minst på basis av tvillingstudier genom vilka det blir möjligt att studera effekten av att ha likartad eller rentav identisk DNA-sekvens har man kunnat konstatera att genetisk variation tycks ansvara för mellan 20 och 50 procent av beteendemässig variation mellan individer beträffande drag som aggressivitet, impuls kontroll, ångesttendens eller tendens att utveckla missbruk [6-8]. Denna typ av variabilitet kan bero på bl a frekvensberoende selektion och blir ibland tydlig först vid studier av gen-miljöinteraktioner. Senare studier har också visat att även om monozygota tvillingar har identiska genetiska koder kommer deras arvsmassa mot slutet av deras liv ofta att ha betydande skillnader i andra biokemiska egenskaper, som också har stor betydelse för arvsmassans funktion [9].

Metylering av nukleotiden cytosin, när den följs av guanosin i arvsmassan, kan under vissa omständigheter försvåra transkription. Andra mekanismer utgörs av metyleringar och acetyleringar av de histonproteiner som tillsammans med DNA-molekylen utgör DNA-kromatinkomplexet. Denna typ av modifieringar, som alltså är transkriptionsreglerande, antas utöva viktiga delar av sina effekter genom att remodelera DNA-kromatinkomplexet och därigenom öka eller minska DNAs tillgänglighet för transkription [10, 11].

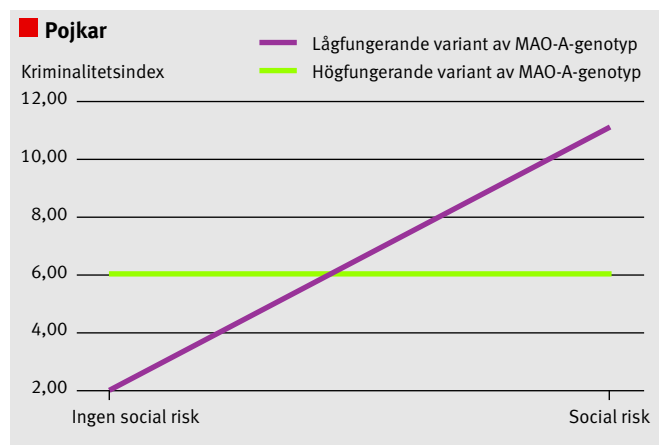
Konkurrens och evolutionär balans

Med tanke på den stora betydelse ärftlighet tycks ha i tvillingstudier är det antal vanligt förekommande funktionella genvariationer med betydelse för variation i beteende man hittills identifierat hos friska individer märkligt begränsat. Det kanske bästa exemplet på en sådan variation är en singelnukleotidpolymorfism i den gen som kodar för enzymet katekol-O-metyltransferas (COMT), som ansvarar för nedbrytning av ett antal viktiga monoaminerga signalsubstanser, som adrenalin, noradrenalin och dopamin. Polymorfismen leder till en aminosyrasubstitution, som i sin tur leder till olika grader av effektivitet i enzymaktiviteten [12, 13]. Medan den högfungerande varianten av genen tycks vara associerad med lägre frontallobs-

SAMMANFATTAT

Människor betar sig ibland mycket olika trots att de befinner sig i likartade situationer. **Inom evolutionspsykologin** förklaras detta ofta som ett resultat av ärftliga mekanismer, av tidiga livserfarenheter eller av en interaktion mellan dessa två. **Det finns exempel** på att nedärvda variationer i den genetiska koden skapar variationer i beteende.

Det finns också exempel på att interaktioner mellan sådan variation och tidiga livserfarenheter kan påverka beteendet. **Det finns också** gott om studier som talar för att livserfarenheter kan leda till stabila förändringar i arvsmassans struktur och funktion, vilka i sin tur kan leda till beteendemässig variation.



Figur 1. Interaktion mellan genotyp och social risk predicerar kriminellt beteende hos en grupp svenska män. Efter Nilsson et al [19].

funktion och nedsatt impuls kontroll [14] tycks den lågfungerande varianten vara kopplad till bl a sämre stressrespons, ökad smärtskänslighet och högre ångestnivåer [15, 16].

En möjlig tolkning är att polymorfismen uppkommit genom frekvensberoende selektion av det slag som från teoretiska utgångspunkter beskrivits matematiskt av bl a Maynard Smith och Price i början av 1970-talet [17]. I en situation där konkurrenter om gemensamma resurser alla använder samma strategi, t ex en aggressiv »hökstrategi«, kommer avvikande individer som t ex väljer att ställa sig vid sidan om och fokusera på att undvika att skada att kunna vinna stora framgångar. Om å andra sidan alla skulle använda en defensiv »musstrategi« skulle en hög vinna alla konflikter han eller hon ger sig in i. En av evolutionen skapad balans mellan dessa båda strategier, av det slag som uppstått i fallet med COMT, skulle således vara att förvänta sig.

Gener och miljö

Under senare tid har även gen-miljöinteraktioner fått alltmer uppmärksamhet. Den första studien där denna typ av effekter studerades i relation till en specifik genotyp presenterades 2002, då Caspi och medarbetare rapporterade en interaktion mellan övergrepp i barndomen och en transkriptionsreglerande polymorfism i promotorregionen till genen monoaminoxidas-A (MAOA-LPR), som kodar för ett enzym som i likhet med COMT bryter ned noradrenalin, serotonin och dopamin.

Interaktionen predicerar antisocialt beteende hos pojkar [18] och har replikerats i flera uppföljande studier [19, 20] (Figur 1), medan det är mer osäkert huruvida effekten återfinns hos flickor och hur den i så fall ser ut [21, 22]. Exakt hur effekterna ska förklaras på molekylär nivå är oklart. Man kan dock konstatera att MAOA-LPR-genotypen tycks styra hur hjärnan bearbetar vissa stimuli [23] och att denna genotyp även tycks styra hur individen reagerar på testosteron [24]. Att den studerade variationen evolutionärt sett är av äldre datum stöds av det faktum att preliminära, parallella resultat i fråga om en ortolog polymorfism har identifierats även i en serie studier på rhesusapa [25].

Gen-miljöinteraktioner kan från evolutionär synpunkt förstås som ett specialfall av frekvensberoende selektion som blir tydlig endast under vissa miljömässiga betingelser. Man kan t ex tänka sig att antisocialt beteende skulle kunna vara en evolutionärt framgångsrik strategi för en matematiskt predicerbar subgrupp av män i ett samhälle som befinner sig i ett tillstånd av kaos och upplösning men att det skulle kunna leda till

stor risk för utstötning och stigmatisering under förhållanden med strikt social kontroll [4, 26]. Samtidigt bör man minnas att det faktum att fenomenet med gen-miljöinteraktioner inte till fullo förklarats på molekylär nivå innebär att spekulationer om deras exakta evolutionära natur också blir preliminära. Man kan t ex konstatera att det utifrån existerande rent statistisk kunskap kan vara svårt att säkert skilja ut gen-miljökorrelations effekter från rent genetiska eller rent miljömässiga [27].

Epigenetisk prägling och X-inaktivering

Som nämnts ovan är dock förändringar och variationer i den genetiska koden inte det enda sätt på vilket DNA-molekylen kan orsaka beteendemässig variation. Under senare tid har så kallade epigenetiska mekanismer visat sig ha betydelse för en rad tillstånd från utvecklingsstörning till stresskänslighet.

Betydelsen av epigenetiska mekanismer kan illustreras av konsekvenserna av fel i kontrollen av epigenetisk prägling under utmognaden av könsceller. Såsom upptäcktes under tidigt 1980-tal kommer musembryon som får sitt genom från antingen två maternella eller två paternella celler sällan att bli livsdugliga trots att de verkar ha samma antal gener och samma antal kromosomer som normala möss [28-31]. Orsaken till denna effekt är att man i dessa experiment blockerar epigenetiska mekanismer genom vilka gener från antingen moderns eller faderns genom inaktiveras. Allvarliga störningar av denna prägling – genom vilken således endast en allel av en gen uttrycks, vilket styrs av om genen kommer från fadern eller från modern – tycks alltså ha dramatiska effekter, medan mindre allvarliga störningar kan leda till utvecklingsstörningar hos människa (se nedan).

Ett besläktat fenomen är X-inaktivering, varigenom dosskillnader mellan män och kvinnor för X-bundna gener (vilka finns i två exemplar hos kvinnor och ett exemplar hos män) utjämnas på så vis att de flesta generna på den ena X-kromosomen hos kvinnor inaktiveras [32-34]. Den övergripande regleringen av denna process är beroende av flera molekylära mekanismer som inte kommer att diskuteras här, men såväl kromatinremodellering som cytosinmetylering utgör viktiga delar i denna process [35, 36].

Angelmans och Prader-Willis syndrom

Defekter i den genreglering som påverkar ett område på den långa armen av kromosom 15 (15q11-13) har visat sig kunna orsaka Angelmans och Prader-Willis syndrom [37, 38]. Angelmans syndrom är en utvecklingsstörning som ofta blir tydlig under den senaste halvan av första levnadsåret. Till den kliniska bilden hör språkstörning, malplacerade positiva affektuttryck, mikrocefali och epilepsi. Prader-Willis syndrom är förenat med lindrig utvecklingsstörning, inlärningsproblem, beteendestörningar och övervikt. Båda dessa syndrom förekommer vid ca 1/15 000 födselar [39].

Den grundläggande orsaken till uppkomsten av dessa syndrom är avsaknad av paternellt uttryckta gener i 15q11-13-regionen vid Prader-Willis syndrom respektive brist på maternellt uttryckta gener i detta område vid Angelmans syndrom [40]. Även om den vanligaste orsaken till dessa syndrom är kromosomala deletioner som påverkar 15q11-13-regionen kan den också, hos en mindre grupp av individer, orsakas av mikrodeletioner i regioner som är centrala för regleringen av prägling av dessa gener [37, 38, 40].

Retts syndrom

En viktig förutsättning för att cytosinmetyleringen ska kunna utöva sin hämmande effekt på gentranskriptionen är bindning av proteinet MECP2 till metylerade områden. Förlust av funk-

tion av detta protein anses vara ansvarig för ca 80 procent av en form av utvecklingsstörning, kallad Retts syndrom [41-45], som förekommer i den kvinnliga populationen i 0,65 fall per 10 000 [46]. Genen är placerad på X-kromosomens långa arm, och majoriteten av de funktionella mutationer som observerats i densamma är de novo-mutationer som oftast tycks uppstå i den paternella könscellen [47, 48]. Individuer med syndromet uppvisar oftast en period av normal utveckling, men efter ett år avstannar utvecklingen, och talförmågan och kontrollen över rörelser tillbakabildas gradvis, tills så småningom svåra somatiska problem, såsom epilepsi och pareser, uppstår [49, 50].

Långtidspotentiering för skapande av minne

Ett sammanhang inom vilket övergående förändringar i både kromatinstruktur och cytosinmetylering spelar en viktig roll tycks vara formlaget av långtidspotentiering. Detta är den process genom vilken upprepad stimulering vid nervcellssynaps leder till förstärkning av den synaptiska kopplingen [51, 52]. Denna process, som antas utgöra en viktig grund för skapandet av vissa former av minne, förekommer och permanentas genom aktivering av ett nukleärt program för förändring av gentranskription och skapande och växt av nya sensoriska synaps [53].

Histonacetylering förekommer som en del av sådan potenti-ering hos vattensnigeln *Aplysia californica* [54], och liknande mekanismer har observerats även bland däggdjur. I en studie där råttor exponerades för skrämmande stimuli i ökande grad utlöstes acetylering av histon 3 i area CA1 i hippocampusområdet [55]. En annan studie har också demonstrerat övergående men specifika förändringar av cytosinmetylering i gener med betydelse för minne som ett resultat av samma typ av exponering [56]. I en annan färsk studie noterades förändrade mönster av histonmetylering och -acetylering hos Sprague Dawley-råttor som exponerats för social statusförlust. Dessa förändringar, som var kopplade till sänkt genaktivitet, modulerades av det tricykliska antidepressiva läkemedlet imipramin [57]. Elektrokonvulsiv behandling, som också är en potentiellt effektiv behandling vid depressiva symtom, har visat sig kunna influera H3-acetylering i anslutning till BDNF-genen [58].

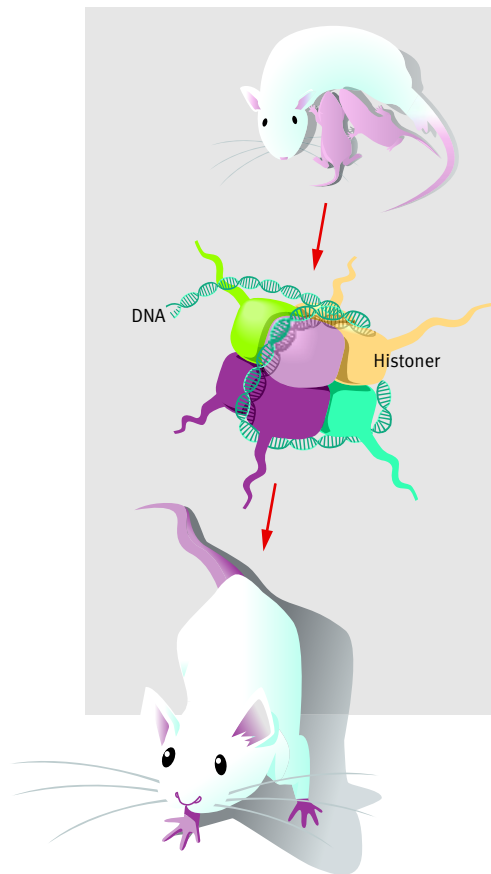
Cytosinmetylering och drogmissbruk

Ett annat område där det finns preliminärt stöd för att cytosinmetylering skulle kunna tänkas spela en viktig roll är i utvecklingen av alkoholism. Man menar att då metylering sker done-ras metylgruppen ofta av S-adenosylmetionin, som i denna process konverteras till S-adenosylhomocystein. Kvoten mellan dessa båda ämnen i serum antas således vara associerad med genomets metyleringsstatus [59]. Samtidigt är serumnivåerna av homocystein ofta förhöjda hos alkoholister [60] och tycks även vara kopplade till abstinensbesvär [61-63]. Nyligen har en serie preliminära studier demonstrerat att homocysteinivåer tycks vara associerade med metyleringsstatus och genuttryck i perifert blod bland alkoholister [64-66].

Ytterligare stöd för att kromatinremodellering kan reglera transkriptionen av specifika gener som ett resultat av miljöpåverkan kommer från studier av effekten av kokain på corpus striatum, där förändrade genuttryck kunnat kopplas till histonacetylering i råttmodeller [67-69].

Moderns vårdande egenskaper och stresstålighet

Av särskilt intresse från ett beteendevetenskapligt perspektiv är naturligtvis studier som gjorts av betydelsen av moderns tidiga omsorger för avkommans epigenetiska status och stresstålighet [70]. Man har vetat sedan ett halvsekel att beteende



Figur 2. Epigenetiska modifieringar på DNA- och kromatinnivå tycks i studier på råttor kunna mediera bl a effekter av moderns vårdande beteende på stresskänslighet senare i livet. Se vidare Kaffman och Meaney [76] och Weaver et al [77].

och neuroendokrin stressrespons hos råttor kan påverkas av såväl förlust av modern som hantering av forskares händer [71-73]. Medan hantering av forskare inducerar en starkare respons för akut stress avtrubbar den det långsiktiga svaret på stress och obehagliga eller farliga stimuli. Nyligen har man demonstrerat att liknande effekter kan orsakas av hur råttmamman betar sig under rättungens uppväxt (Figur 2). Ett beteende som innebär mycket slickande och pysslande och omhändertagande i ryggläge (licking and grooming and arched back nursing, LG/ABN) har visat sig påverka stressreaktivitet. Beteendet har även visat sig vara ärftligt, men ärftligheten tycks bero snarare på inlärning än på biologiskt släktskap [74]. De förändringar som induceras av detta beteende från råttmammas sida har också kunnat kopplas till uttryck av glukokortikoidreceptorgen hos den individuella rättungen [75].

I en uppföljande serie studier har epigenetiska förändringar visats sig mediera dessa förändringar. Mer specifikt kunde moderns LG/ABN-beteende kopplas till cytosinmetylering i ett cytosinrikt område i rättans glukokortikoidreceptorgen. Denna förändring var också kopplad till förändringar i transkriptionsfaktorbindning, histonacetylering och neuroendokrin stressrespons och kunde blockeras genom farmakologiska och/eller beteendemässiga interventioner [76, 77].

Kan förvärvade biologiska egenskaper ärvas?

Även om man menar att epigenetiska förändringar överlever celldelningar tycks många av dessa förändringar vara mer in-

stabila sedda över en individs livstid. Intressant nog finns det dock också en del preliminära data som antyder att det skulle kunna förekomma att normala, adaptiva, epigenetiska förändringar också skulle kunna tänkas överföras över generationer, vilket i så fall skulle utmana den centrala dogmen om DNA-sekvensen som den enda ärftliga determinanten av genotyp.

Transgenerationell ärftlighet av epigenetiska förändringar som cytosinmetylering är vanliga bland växter [78], och även om liknande fenomen är mindre väl beskrivna hos djur existerar en del exempel på hur en händelse i en generation djur, t ex exponering för ett miljögift, leder till förändringar i kommande generationer som korrelerar med epigenetiska förändringar, som DNA-metylering [79-81]. Möjligheten av transgenerationellt överförda epigenetiska förändringar har även använts för att förklara fynd i studier av människor bland vilka livserfarenheter i en generation, exempelvis svält, tycks påverka utfall av livslängd och kroppsbyggnad i påföljande generationer [82, 83]. Med nuvarande kunskapsläge får dock tanken att epigenetiska förändringar är ansvariga för dessa effekter betraktas som spekulativa.

Kanske finns det en vävnadsspecifik genetisk kod

Epigenetiska förändringar av arvsmassan är ett fascinerande forskningsområde som tycks dramatiskt förändra bilden av vad människan trodde sig veta om ärftlighet. Ett problem med studiet av denna typ av förändringar är att de ofta är vävnadsspecifika. Det innebär att man för att studera epigenetiska för-

ändringar av det slag som kan tänkas leda till beteendeförändringar behöver vävnadsprov från relevant del av hjärnan på just den individ man vill studera. Detta gör av naturliga skäl forskning av detta slag på människa praktiskt och etiskt mycket svår genomförbar, åtminstone utanför neurokirurgiska och patologiska kliniker.

Intressant med denna forskning är också att den antyder att en tänkbar förklaring till att man än så länge trots allt haft relativt begränsad framgång då man försökt koppla variationer i den genetiska koden till vardagliga variationer i beteendet bland friska människor skulle kunna vara att man i dessa studier bara skrapat på ytan. Kanske finns där en än mer komplex, vävnadsspecifik epigenetisk kod att dechiffrera för den som önskar förstå variationer i mänskligt beteende. Och kanske är det så att denna kod är viktig att förstå inte bara för den som utifrån ett biokemiskt intresse vill tränga till botten med DNA-molekylens struktur och funktion för dess egen skull utan också för sociologer, psykologer, psykiatrer och psykoanalytiker som önskar förstå hur tidiga barndoms erfarenheter formar individens senare upplevelse av livet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna. Författarens forskning inklusive förberedelsen av denna artikel finansieras av ett postdoktoralt anslag från Stiftelsen Olle Engkvist Byggmästare efter rekommendation av Vetenskapsrådet.*

REFERENSER

- Buss DM. Evolutionary personality psychology. *Annu Rev Psychol.* 1991;42:459-91.
- Mealey L. The sociobiology of sociopathy: an integrated evolutionary model. *Behav Brain Sci.* 1995;18:523-99.
- Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga MF. The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. *Pediatr Res.* 2007;61:38R-42R.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(5):355-67.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 2003;299(5610):1240-3.
- Maynard Smith J, Price G. The logic of animal conflict. *Nature.* 1973;246:15-8.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297(5582):851-4.
- Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Leppert J, Ohrvik J, Alm PO, et al. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol Psychiatr.* 2006;59(2):121-7.
- Sjöberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL, Leppert J, Lindström L, Orelund L. Adolescent girls and criminal activity - role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144:159-64.
- Sjöberg RL, Ducci F, Barr CS, Newman TK, Dell'Osso L, Virkkunen M, et al. A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:425-30.
- Lindell SG, Schwandt ML, Newman TK, Sjöberg R, Suomi SJ, Heilig M, et al. rhMAOA-LPR genotype predicts highly aggressive responses to intruders in Macaques. Paper presented at the 46th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Florida, 2007; Dec 9-13.
- Davies W, Isles AR, Wilkinson LS. Imprinted gene expression in the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(3):421-30.
- Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet.* 2000;97(2):136-46.
- Horike S, Cai S, Miyano M, Cheng JF, Kohwi-Shigematsu T. Loss of silent-chromatin looping and impaired imprinting of DLX5 in Rett syndrome. *Nat Genet.* 2005;37(1):31-40.
- Guan Z, Giustetto M, Lomvardas S, Kim JH, Miniaci MC, Schwartz JH, et al. Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell.* 2002;111(4):483-93.
- Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci.* 2006;9(4):519-25.
- Kumar A, Choi KH, Renthal W, Tsankova NM, Theobald DE, Truong HT, et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron.* 2005;48(2):303-14.
- Kaffman A, Meaney MJ. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007;48(3-4):224-44.
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):847-54.
- Crews D, Gore AC, Hsu TS, Dangleben NL, Spinetta M, Schallert T, et al. Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(14):5942-6.

Premumerera på Läkartidningen. Ring 08-790 33 41.

Utmanande saklig **Läkartidningen**