

# Laktázová perzistence a pití mléka

Pití mléka a konzumace mléčných výrobků patří dnes k živě diskutovaným tématům. Zda je pití mléka pro lidi prospěšné i po skončení kojeneckého období, zatím nemáme uspokojivě zodpovězeno. Provází nás však hluboko do historie. Poté, co lidé začali se zemědělským způsobem života, objevili, že mohou chovat zvířata nejen pro maso, ale i pro další produkty. První doklady zpracování mléka jsou více než 8 tisíc let staré. S pitím mléka šla ruku v ruce také evoluce člověka. Uvádí se, že zhruba jedna třetina světové populace je dnes dobře přizpůsobena, aby mohla bez obtíží pít mléko během celého života. Tuto schopnost nazýváme laktázovou perzistencí. Kdy a kde vznikla a jak se dále šířila? Odpovědi nachází v současnosti kromě archeologie i genetika.

Jeden litr kravského mléka, které si dnes můžeme koupit v obchodě, obsahuje kromě vody 22–38 g tuku, 23–44 g proteinů (z toho 17–35 g kaseinu), 1 g solí a 38–53 g mléčného cukru – laktózy. Ta je přítomna ve všech typech savčího mléka, s výjimkou zástupců čeledi lachtanovitých (Otariidae) a mrožovitých (Odobenidae).

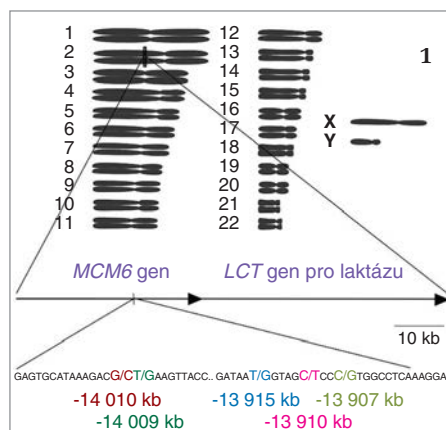
Pro trávení laktózy potřebují lidé (stejně jako další savci) enzym – laktázu, která štěpí laktózu na galaktózu a glukózu, jež představuje pro organismus zdroj energie. Laktáza je produkována buňkami epitelu tenkého střeva a pro savce je nezbytná jen v období závislosti na mateřském mléce. Po odstavení její produkce klesá. Dospělí, jejichž tenké střevo už laktázu netvoří prakticky vůbec, mohou mít po požití většího množství mléka trávicí obtíže. Vypije-li dospělý člověk (u dalších savců tato problematika není dosud hlouběji prozkoumána), který laktázu neprodukuje, více než 1–2 dcl mléka, může zhruba po půl hodině až hodině pocítit nadýmání a případně se dostaví průjem. Tyto symptomy způsobují bakterie tlustého střeva, které začnou nestrávenou laktózu fermentovat. Vylučují přitom vodík, metan a jiné látky, což může vyvolat zažívací obtíže spojené s narušením střevní rovnováhy. Tento stav nazýváme primární laktózovou intolerancí, a jde *de facto* o stav normální či původní. Naproti tomu alergie na obvykle mléčné proteiny se projevují závažnějšími symptomy. Máte-li primární laktózovou intoleranci, nemusíte si zoufat, většina lidí snese menší množství mléka – ca 2 dcl denně bez problémů. Není tedy třeba vzdávat se bílé kávy, a potraviny jako jogurty nebo kysané mléčné výrobky obsahují laktózy méně a navíc ji pomáhají trávit obsažené mikroorganismy, takže by zdravému člověku neměly působit obtíže. V tvrdých sýrech a másle by laktóza neměla být téměř žádná.

Existují však lidé, kteří začínají den hrnkem mléka, vypijí klidně i litr a žádné nadýmání je netrápí. Jsou totiž nositeli genetické mutace, která způsobuje, že tenké střevo vylučuje laktázu i v dospělosti – mají schopnost laktázové perzistence (dále

jen LP). Celosvětově se vyskytuje zhruba u 32 % lidí. Značně rozšířená je v Evropě, nejvíce na severu – ve Skandinávii nebo ve Velké Británii jde až o 82–96 % obyvatel, k jihu počet lidí s LP klesá. I v České republice je asi 80 % lidí schopno trávit mléčný cukr i v dospělém věku. LP se rovněž vyskytuje u pastevců Předního východu, Arabského poloostrova a Afriky. Napak populace jihovýchodní Asie, Australci a indiáni tuto mutaci nenesou téměř vůbec, usedlí afričtí zemědělci, pastevci a zemědělci Střední Asie a Indie jsou někde na pomezí.

Proč se LP v některých částech světa rozšířila a jinde ne, vysvětluje několik teorií. Ta nejznámější hovoří o tzv. **genově-kulturní koevoluci**. Říká, že se LP objevila po vzniku zemědělství, konkrétně mléčné produkce, a dnes se vyskytuje jen u těch národů

1 Umístění genu pro enzym laktázu (*LCT*) v rámci lidského karyotypu (souboru 22 nepohlavních chromozomů – autozomů a jednoho páru pohlavních chromozomů – gonozomů, X a Y). Spolu s genem *LCT* je zde znázorněn sousední gen *MCM6*, v němž se nacházejí mutace zodpovědné za laktázovou perzistenci. Pozice mutací vůči *LCT* a původní versus změněná báze je označena barevně ve spodní části obrázku. Orig. E. Priehodová



dů, které ji provozovaly v minulosti a většinou stále provozují. Uvažuje se také, že by LP mohla v určitých klimatických podmínkách zvyšovat fitness neboli biologickou zdatnost jedince. Tedy pro pastevce z aridních oblastí Afriky nebo Arabského poloostrova může být výhodné, když dokáže bez obtíží vypít 1–2 litry čerstvého mléka, čímž získají nejen tekutiny, ale i potřebnou energii.

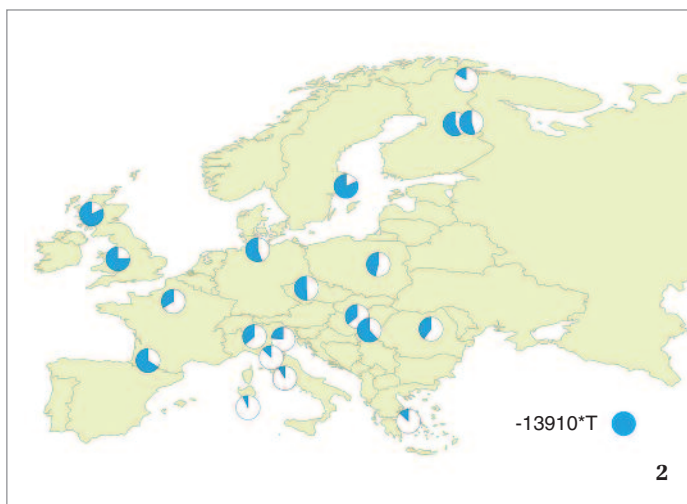
Ale proč severní Evropa? Přítomnost LP se zde vysvětluje z poněkud jiných důvodů. Lidé v těchto zeměpisných šířkách mohou mít potíže s nedostatkem vitamínu D. Ten se díky slunečnímu záření vytváří z prekurzoru (provitaminu 7-dehydrocholesterolu) v kůži a stává se výchozí látkou pro syntézu kalcitriolu, hormonu důležitého pro metabolismus vápníku a fosforu. Nedostatek vitamínu D pak může způsobit křivici nebo osteomalacii (podrobněji o vitamínu D viz Živa 2015, 4: 159–161 a 6: 279–281). Pokud lidé v těchto podmínkách nesou mutaci pro trávení laktózy, pití mléka se pro ně stane dalším zdrojem vápníku a částečně vitamínu D, a pravděpodobně se dožijí dospělosti bez křivice. Budou mít nejspíše i víc potomků, kteří zdědí schopnost trávit laktózu, a LP se takto může rychle rozšířit do následujících generací.

## Genetická podstata laktázové perzistence

LP známe poměrně dlouho, její genetická podstata však zůstávala nejasná. Přestože se vědělo, že se dědí jako autozomálně dominantní znak (viz dále), a byla zjištěna pozice genu pro laktázu (*LCT*) – 2q21 (na dlouhém rameni druhého chromozomu), přesnou příčinu objasnili vědci až v r. 2002. Člověk má dvě sady chromozomů – 22 párů autozomů a jeden pár gonozomů určujících pohlaví. Autozomálně dominantní dědičnost v našem případě znamená, že se laktázová perzistence projevuje i u heterozygotního jedince, tedy s mutací pouze na jednom z páru chromozomů. Dominantní homozygot nese stejnou mutaci na obou párových chromozomech. Při výpočtu frekvence mutace se heterozygoti započítávají vlastně jako polovina, frekvence výskytu mutace tak může být nižší než frekvence výskytu LP jako takové.

Ukázalo se, že za LP stojí jednobodová mutace, záměna báze thyminu za cytozin, která ale neleží v genu pro laktázu, nýbrž v genu sousedním, označovaném zkratkou *MCM6* (obr. 1) Konkrétně ve vzdálenosti 13 910 párů bází proti směru transkripce od laktázového genu. Vyšlo najevo, že tato mutace zesiluje expresi laktázového genu, resp. syntézu laktázy, a nedojde tak k poklesu její produkce jako u lidí bez této mutace.

Popsaná mutace nazývaná -13910\*T (značení podle vzdálenosti od laktázového genu a změněné báze) byla určena jako příčina výskytu LP v Evropě. U velké části pastevců východní Afriky a Předního východu, kteří tráví mléko v dospělosti, však nalezena nebyla. Časem se ukázalo, že za LP zde odpovídají jiné mutace, konkrétně -14010\*C (původní alela guanin), -13907\*G (záměna za cytozin) a -14009\*G (původně thymin) v Africe, na Arabském poloostrově pak -13915\*G (původně rovněž thymin). Nutno však dodat, že v Africe



**2 a 3** Výskyt mutací zodpovědných za laktázovou perzistenci a přibližná frekvence ve vybraných částech Evropy (obr. 2), Afriky, Předního východu a Arábie (3). Mapy byly sestaveny na základě publikovaných údajů a dat zjištěných v Laboratoři archeogenetiky Archeologického ústavu AV ČR, v. v. i.

**4 a 5** Fulbský pastevce z Burkiny Faso při dojení a pití mléka. Na obr. 4 můžeme vidět tradiční metodu dojení primitivních plemen skotu, kdy se u krávy musí nejprve vybudit tzv. vydojovací reflex. Tele nechají sát, ale pak je odstaveno a přivázáno k přední noze samice, což v ní budí dojem, že mládě stále pije a tak je možné dojit.

jsou v nezanedbatelné míře zastoupeny všechny výše uvedené mutace, zatímco u Evropanů pouze -13910\*T a na Arabském poloostrově jednoznačně dominuje -13915\*G (obr. 2 a 3). Na základě těchto a dalších poznatků (např. různého haplotypového pozadí, tedy specifické kombinace alel v okolí sledované mutace) předpokládáme, že LP vznikla v lidské historii několikrát nezávisle na sobě.

Zda člověk tráví nebo netráví laktózu, se dá experimentálně ověřit několika metodami. Nejjednodušší je měřit změny hladiny glukózy v krvi. V praxi vyšetřovaná osoba přijde na lačno a glukometrem je jí

změřena hladina glukózy. Následně vypije 50 g laktózy rozpuštěné ve 2 dcl vody (množství laktózy odpovídá 1–2 l kravského mléka). Krevní glukóza se pak znovu měří v dvacetiminutových intervalech. Pokud jedinec laktázu produkuje, hladina glukózy v krvi výrazně stoupá.

#### Mléčná produkce a laktázová perzistence v Evropě

Před více než 10 tisíci let se na Předním východě lidé začali věnovat zemědělství. Toto období nazýváme neolit a považujeme ho za jednu z největších revolucí, kterou lidstvo prošlo. Archeologické nálezy zvířecích kostí ukazují, že se tyto lidé věnovali chovu koz, ovcí a skotu. Co se týče konzumace mléka a výroby mléčných produktů asi nejstarší doklady (zhruba 8 500 let staré) představují nálezy keramiky z oblasti dnešního Turecka se zbytky mléčného tuku.

Zemědělství se z Předního východu šířilo do okolních oblastí, včetně Evropy. Nejstarší doklady konzumace mléka v Evropě pocházejí z keramiky nalezené v dnešním Rumunsku a Maďarsku, datované do doby před 7 900 až 7 500 lety. Pozůstatky mléčného tuku se našly i na proděravělých keramických střepech z Kujavy (severní část Polska). Jde o střepy nádob původně sloužících jako cedníky při výrobě sýra. Jejich stáří je odhadováno na 7 400 až

7 300 let. Podíváme-li se na naše území, můžeme předpokládat, že chov hovězího dobytka, ovcí a koz pro mléčnou produkci zde existoval již v období lineární keramiky (před 7 700 až 6 800 lety; blíže na str. 225 této Živy).

Vzniká otázka, zda mezi těmito dávnými zemědělci už byla rozšířena schopnost trávit mléčný cukr v dospělosti. Několik studií se pokusilo určit období, kdy se mutace -13910\*T objevila a začala šířit. V jedné z prvních byla použita k odhadu DNA současných lidí. V této práci autoři analyzovali okolí laktázového genu a mutace -13910\*T. Výsledkem výpočtů byl široký interval zahrnující dobu před 2 188 až 20 650 lety. Další studie vznikla na základě simulace, do níž byla zahrnuta frekvence výskytu mutace -13910\*T v současné evropské populaci a další demografické a archeologické poznatky. Autoři došli k závěru, že mutace -13910\*T mohla vzniknout zhruba před 7 500 lety (s rozpětím 6 256 až 8 638 před současností), což spadá do výše zmíněného období kultury s lineární keramikou.

Principem datování mutace -13910\*T bylo srovnání kombinace alel – tzv. haplotypu, který je v okolí mutace a přenáší se společně s mutací. Tento postup se řadí mezi metody molekulárního datování, kdy se určuje časový interval oddělující dnešní haplotypy od haplotypu výchozího.



Velkou výhodou je možnost použití DNA současných lidí – lze tak pracovat s ob-  
sáhlými soubory dat. Musíme však brát  
v potaz množství vlivů, které se mohly na  
genofondu současné populace podepsat.  
Stále tedy máme co zpřesňovat, stejně jako  
u odhadování doby expanze na základě  
počítačových simulací. Užitečné srovná-  
ní umožňuje také analýza DNA z ostat-  
ků minulých lidí – pravěké DNA (ancient  
DNA, aDNA). Vzhledem k náročnosti těch-  
to analýz je ale zatím výsledků spíše po-  
skrovnou. Vrátime-li se k laktázové perzis-  
tenci, zajímavé výsledky přinesly analýzy  
aDNA z evropských neolitických nalezišť  
v dnešní Litvě, Polsku, Německu a Ma-  
ďarsku. Ani u jednoho z 8 zkoumaných  
jedinců z období před 7 840 až 7 000 lety  
nebyla mutace -13910\*T objevena. Rovněž  
ani jeden z 9 jedinců z Maďarska žijících  
před 7 780 až 6 490 lety nebyl nositelem  
této mutace. Stejně dopadlo i 7 jedinců  
ze severozápadního Španělska z období  
zhruba před 7 tisíci let. Jedni z nejstar-  
ších lidí, u nichž byla -13910\*T identifi-  
kována, pocházejí z dnešního Baskicka.  
Z 26 jedinců pozdního neolitu (zhruba  
před 5 000 až 4 500 lety) mělo 7 osob  
mutaci -13910\*T.

Doklady pro rozšíření mutace -13910\*T  
máme až ze středověku. Na základě výzku-  
mů kosterních pozůstatků ze severního  
Polska z období 1 000 až 1 400 n. l. bylo  
40–86 % lidí schopno pít mléko bez obtí-  
ží i v dospělosti, v západním Německu  
kolem roku 1 200 n. l. se LP mohla vysky-  
tovat až u 72 % obyvatel.

Přestože se studie vycházející ze sou-  
časného rozšíření LP v Evropě shodují, že  
by počátek jejího šíření měl souviset s pře-  
chodem na zemědělský styl života, analýzy  
aDNA ukazují, že mezi prvními zemědělci  
se tato mutace vyskytovala spíše vzác-  
ně. K vysvětlení uvedeného rozporu bude  
třeba dalšího výzkumu. Avšak to, jak je LP  
v Evropě rozšířena dnes, naznačuje, že se-  
lektce pro tento znak musela být poměrně  
silná – proč, zůstává rovněž předmětem  
bádání. Hypotéza o vitamínu D možná není  
dostačujícím vysvětlením. Mohly zde se-  
hrát roli další nutriční výhody. Např. v do-  
bách hladomoru mohli být zvýhodněni  
jedinci schopní konzumovat mléko bez  
potíží. A rovněž při epidemiích infekčních  
onemocnění by mléko mohlo sloužit jako  
bezpečný zdroj vody a kalorií. Svou úlohu  
zde mohla hrát i vysoká dětská úmrtnost  
nebo jiné evoluční mechanismy, jako je  
např. genetický drift (náhodná změna čet-  
nosti mutace v průběhu generací). Ačkoli  
by se tedy mohlo zdát, že o LP a historii  
pití mléka již víme dost, stále zůstává  
mnoho nejasností.

### Konzumace mléka u afrických a arabských pastevců

Předpokládá se, že pastevectví se v Africe  
a Arabii objevilo mnohem dříve než pěstov-  
ání rostlin. Podle archeologických do-  
kladů odhadujeme, že skot, kozy a ovce  
byly chovány na savanách v oblasti dneš-  
ní Sahary již před 8 tisíci let. Nejstarší  
důkazy o mlékařství v těchto místech  
máme díky analýzám keramiky z naleziš-  
tě Takarkori v jihozápadní Libyi, podle  
odhadů bylo mléko používáno před více  
než 7 tisíci let.



Zatímco v Evropě můžeme hovořit o tzv.  
klinální variabilitě LP, kdy se frekvence LP  
kontinuálně mění – na severu Evropy je  
nejvyšší a k jihu postupně klesá, v Africe  
se četnost LP u jednotlivých populací  
značně liší. V podstatě velmi dobře odráží  
jejich způsob obživy – u pastevců, pro něž  
znamená chov dobytka a mléko základ  
stravy, nacházíme vysoké frekvence LP,  
v případě usedlých zemědělců, kteří od  
pastevců vykupuji pouze máslo, může být  
výskyt LP i nulový. Co se týče genetické  
podstaty LP, v Africe tato schopnost vznik-  
la zřejmě několikrát nezávisle. U Afričanů  
se totiž vyskytují mutace způsobující LP,  
které nejsou jinde rozšířeny. Jednou takovou  
je -14010\*C, ve větší míře nalezená u pa-  
stevců v Tanzanii a Keni, např. u Masajů,  
ale i Kikujů, dnes žijících jako zemědělci.  
Předpokládá se, že tato mutace má původ  
právě ve východní Africe a rozšířila se tu  
někdy před 2 700 až 6 800 lety. Pro úplnost  
uvedme, že se nachází také u některých pa-  
stevců jižní Afriky, např. Khoikhoiů, k nimž  
se dostala pravděpodobně před více než  
1 300 lety se skupinami přicházejícími ze  
severovýchodu, od nich Khoikhoiové pře-  
vzali i pastevecký způsob života.

Další africká mutace, -13907\*G, byla  
zjištěna převážně u populací afroasijské  
jazykové rodiny v Súdánu, Etiopii a severní  
Keni, a třetí typicky africkou mutací je  
-14009\*G, známá např. z Etiopie nebo  
Súdánu (obr. 3).

V Africe však nalézáme rovněž mutaci  
-13915\*G, která se vyskytuje takřka vý-  
hradně u populací s arabským původem.  
Jinak je častá ve vysokých frekvencích na  
Arabském poloostrově. Předpokládá se, že  
vznikla právě zde před 4 000 let v souvis-  
losti s domestikací velblouda. Naše výzku-  
my z posledních let ukazují, že se do Afri-  
ky rozšířila až během posledních 1 400 let  
v rámci migrací beduinů souvisejících  
se šířením islámu.

U pastevců západní části afrického sahe-  
lu (krajinný typ na okraji Sahary od Atlant-  
ského oceánu po Rudé moře, blíže v násle-  
dujícím článku) a Sahary nacházíme také  
mutaci -13910\*T, jinak typickou pro západ-  
ní Eurasii. V tomto ohledu představují veli-

6 Stan v táboře kočovných Arabů  
zvaných Baggara ve středním Čadu  
v okolí Ati. Asi u 26 % těchto pastevců  
hovězího dobytka se vyskytuje mutace  
pro laktázovou perzistenci -13915\*G,  
jinak typická pro Arabský poloostrov.  
Snímky V. Černého

ce zajímavou populaci Fulbové. Část toho-  
to tradičně pasteveckého národa stále žije  
kočovným způsobem v pásmu od Senega-  
lu až po Súdán (viz Živa 2006, 2: 86–88).  
U Fulbů je také ve značné míře rozšířena  
LP, což by nebylo tak neočekávané. Překva-  
pivě však za ni zodpovídá právě -13910\*T,  
podobně jako v Evropě. Jedním z vysvětle-  
ní by mohl být genový tok z mimoafrických  
populací, avšak pro potvrzení či vyvrácení  
této hypotézy bude nutné další zkoumání  
genetického pozadí této mutace.

Dnešní výskyt mutací pro LP a analýza  
jejich genetického okolí může vypovídat  
o proběhlých migracích a adaptacích na  
jednotlivých kontinentech. Jak tomu v mi-  
nulosti bylo v Africe a Arabii, zatím jen  
odhadujeme pouze podle současných po-  
pulací. Na rozdíl od Evropy zde nemáme  
k dispozici žádná data pocházející z ana-  
lýz aDNA, neboť horké a suché podnebí  
nepřeje zachování DNA v ostatcích.

Laktázová perzistence není jen kurio-  
zitou, již se vyznačují někteří jedinci. Je  
ukázkou, jak se náš genom přizpůsoboval  
prostředí, v tomto případě dokonce pří-  
mo kulturním návykům. Srovnání jejího  
současného výskytu s rozšířením u minu-  
lých populací může povědět mnohé o prin-  
cipech evoluce lidského genomu. Rovněž  
hledáním vysvětlení, proč se tato schop-  
nost u lidí v určitých částech světa rozšíři-  
la a v jiných nikoli, odkrýváme odlišnosti  
populační historie jednotlivých konti-  
nentů a snažíme se porozumět příčinám  
genetické variability našeho druhu.

Výzkum byl podpořen Grantovou agentu-  
rou Univerzity Karlovy (projekt č. 651112)  
a Grantovou agenturou České republiky  
(13-37998S-P505).

Použitá literatura uvedena na webu Živy.