

# Epigenetski mehanizmi u spoznaji i ponašanju

---

Pondeljak, Tena

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Humanities and Social Sciences / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Filozofski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:142:879656>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-20**



**FILOZOFSKI FAKULTET**  
SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

Repository / Repozitorij:

[FFOS-repository - Repository of the Faculty of Humanities and Social Sciences Osijek](#)



Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Filozofski fakultet Osijek

Preddiplomski studij Sociologije i hrvatskog jezika i književnosti

Tena Pondeljak

## **Epigenetski mehanizmi u spoznaji i ponašanju**

Završni rad

Mentor: prof. dr. sc. Hrvoje Lepeduš

Osijek, 2023.

Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Filozofski fakultet Osijek

Katedra za Sociologiju

Sveučilišni preddiplomski studij: Sociologija i hrvatski jezik i književnost

Tena Pondeljak

## **Epigenetski mehanizmi u spoznaji i ponašanju**

Završni rad

Znanstveno područje: društvene znanosti, znanstveno polje: sociologija,  
znanstvena grana: posebne sociologije

Mentor: prof. dr. sc. Hrvoje Lepeduš

Osijek, 2023.

**Prilog: Izjava o akademskoj čestitosti i o suglasnosti za javno objavljivanje**

Obveza je studenta da donju Izjavu vlastoručno potpiše i umetne kao treću stranicu završnoga, odnosno diplomskog rada.

**IZJAVA**

Izjavljujem s punom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam ovaj rad samostalno napisao/napisala te da u njemu nema kopiranih ili prepisanih dijelova teksta tuđih radova, a da nisu označeni kao citati s navođenjem izvora odakle su preneseni.

Svojim vlastoručnim potpisom potvrđujem da sam suglasan/suglasna da Filozofski fakultet u Osijeku trajno pohrani i javno objavi ovaj moj rad u internetskoj bazi završnih i diplomskih radova knjižnice Filozofskog fakulteta u Osijeku, knjižnice Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu.

U Osijeku, 12. ožujka 2023.

Tena Pondejlik, 01222322641

Ime i prezime studenta, JMBAG

## **Sažetak**

Godine 1942., britanski biolog C.H. Waddington uveo je termin epigenetika te ga opisao kao cijeli kompleks procesa koji se nalazi između genotipa i fenotipa. U suvremenom je dobu epigenetika definirana kao nasljedna i reverzibilna promjena funkcija gena neovisna o slijedu nukleotida u molekuli DNA. Najznačajniji epigenetski mehanizmi su metilacija molekule DNA, modifikacija histona te RNA interferencija. Genetski i društveni čimbenici utječu na psihosocijalni razvoj osobe u smislu njezine osjetljivosti na životne stresove ili psihološka stanja ili pak podložnost disfunkcijama. Cilj ovog završnog rada je pobliže pojasniti funkciju epigenetskih mehanizama u spoznaji i ponašanju s naglaskom na epigenetske promjene u kognitivnim disfunkcijama, psihičkim poremećajima te ljudskim bolestima.

**Ključne riječi: epigenetika, kognitivne disfunkcije, psihički poremećaji, ljudske bolesti, društveni čimbenici**

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. EPIGENETIKA .....	2
2. 1. Epigenetski mehanizmi.....	3
2. 1. 1. Metilacija DNA.....	3
2. 1. 2. Modifikacija histona .....	4
2. 1. 3. Ostali epigenetski mehanizmi – RNA.....	6
3. UTJECAJ OKOLIŠA NA EPIGENETSKI UČINAK.....	7
4. EPIGENETIKA I KOGNITIVNE DISFUNKCIJE .....	9
4. 1. Rubinstein-Taybi sindrom (RTS).....	10
4. 2. Sindrom fragilnog X (FXS) .....	10
4. 3. Alzheimerova bolest (AD) .....	11
5. EPIGENETIKA I PSIHIČKI POREMEĆAJI.....	12
5. 1. Shizofrenija.....	12
5. 2. Ovisnost.....	13
5. 3. Depresija .....	13
5. 4. Stres.....	14
6. EPIGENETIKA I LJUDSKE BOLESTI.....	15
6. 1. Rak .....	15
6. 2. Intolerancija na glukozu.....	16
7. ZAKLJUČAK .....	17
8. LITERATURA.....	18

## 1. UVOD

Društveno ponašanje kompleksan je i višestruk segment ljudskog života koji obuhvaća velik raspon ponašanja na koje utječu različiti čimbenici uključujući genetiku, rana životna iskustva, norme te individualne osobine. Shodno tomu, dinamičan odnos gena i okoliša ima veliku ulogu u oblikovanju osobina i razvoja čovjeka. Prema tomu, okolina utječe na ekspresiju gena putem epigenetskih modifikacija tako što okolišni čimbenici dovode do promjene u ekspresiji gena bez promjene temeljnog genetskog koda. Također, potrebno je napomenuti kako su geni i okolina međusobno povezani. Geni oblikuju naše karakteristike te osjetljivost na određene bolesti, dok okolina utječe na način izražavanja naših gena.

Epigenetika proučava promjene u funkciji gena koje se događaju bez promjena u osnovnoj sekvenci DNA. Epigenetske modifikacije mogu utjecati na različite biološke procese, kao što su razne bolesti ili starenje, a pojavljuju se kroz različite mehanizme uključujući metilaciju DNA, modifikaciju histona te nekodirajuće molekule RNA. Primjerice, epigenetske se promjene mogu aktivirati kao odgovor na stres pri čemu dolazi do promjene u funkcioniranju mozga. Razumijevanje epigenetskih mehanizama može pomoći pri shvaćanju načina na koji okolišni čimbenici utječu na funkcije gena te dovesti do novih saznanja u prevenciji i liječenju bolesti.

Tema ovoga završnog rada su epigenetski mehanizmi u spoznaji i ponašanju. Najprije će se pojasniti termin epigenetika te njegov nastanak. Zatim će se поближе opisati epigenetski mehanizmi: DNA metilacija, modifikacija histona te ostali epigenetski mehanizmi povezani s RNA. Nakon pojašnjenja epigenetskih mehanizama, istaknut će se utjecaj okolišnih čimbenika na epigenetski učinak. Nadalje, govorit će se o epigenetskim promjenama u kognitivnim disfunkcijama, psihičkim poremećajima te ljudskim bolestima. Naposljetku će se iznijeti zaključak te literatura.

## 2. EPIGENETIKA

Donedavno se vjerovalo kako DNA sekvenca određuje fenotip odnosno da čovjekova karakteristična svojstva ovise isključivo o predodređenom genskom kodu. Međutim, nastankom termina *epigenetika* otkriveno je kako jedan genotip može stvoriti različite fenotipove bez promjena u sekvenci nukleotida u DNA molekuli.

Godine 1942., britanski biolog C.H. Waddington uveo je termin epigenetika te ga opisao kao cijeli kompleks procesa koji se nalazi između genotipa i fenotipa. Tim se pojmom poslužio kako bi opisao molekularne događaje uključene u embrionalni razvoj (Liester i Sullivan, 2019). Sam razvoj započeo je Waddingtonovom tezom o dopunjivosti epigeneze te objasnio kako se sve karakteristike razvijenog organizma nalaze u oplođenoj jajnoj stanici, međutim, potrebno je vrijeme za razvitak stanica. Zaključio je kako epigenetsku građu čini niz događaja koje stanica prolazi tijekom razvoja, stoga, na stanice utječe genotip, epigenotip te vanjski čimbenici zajedničkim djelovanjem. Oplođena jajna stanica stvara niz novih stanica sa novim genotipom, ali ne i fenotipom. Na razvoj novih stanica utječu različiti faktori i čimbenici koji na kraju modificiraju ekspresiju gena. Epigenetika proučava procese koji mijenjaju ekspresiju gena te tim djelovanjem mijenjaju i fenotip, ali bez promjene DNA sekvence odnosno genotipa. Genom je genetska nasljedna informacija u stanicama organizma, dok epigenom sadrži svojevrsne modifikacije molekule DNA koje utječu na uspostavljanje staničnog i razvojnog identiteta. Karakteristika epigenoma je da odgovara na izvanstanične i unutarstanične podražaje, dok genom nema sposobnost adaptacije zbog mogućnosti narušavanja naslijeđenog svojstva kodiranog u DNA sekvenci (Deichmann, 2016).

U suvremenom je dobu epigenetika definirana kao nasljedna i reverzibilna promjena funkcija gena neovisna o molekuli DNA. Središte je epigenetskog proučavanja suženo na specifične epigenetske promjene vezane samo uz određene gene. Epigenetski markeri, regulatori aktivnosti gena, zahtijevaju gensku prilagodbu novonastaloj situaciji, drukčije rečeno, reguliraju aktivnost gena prilikom obilježavanja molekularnih signala nastalih endogenim ili egzogenim čimbenicima. Kroz godine se povećava svjesnost o utjecaju epigenetskih markera na razini stanice i organizma (Gall Trošelj i sur., 2009).



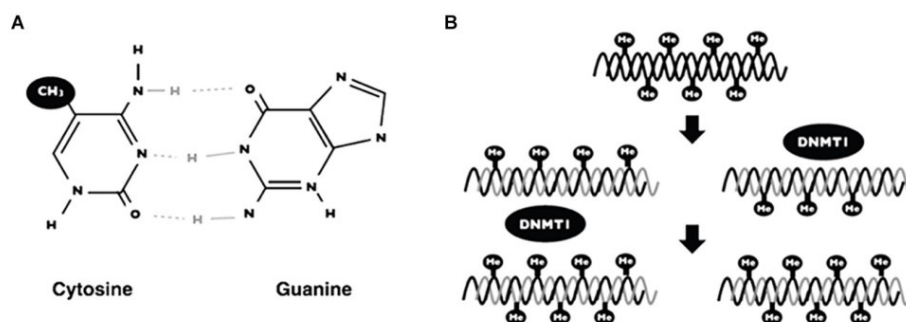
## 2. 1. Epigenetski mehanizmi

Fenotip nije fiksiran unutar organizma te su njegova odstupanja prisutna prilikom odgovora na promjene u ekspresiji gena. Epigenetski mehanizmi moduliraju ekspresiju gena bez mijenjanja DNA sekvence (Bagić, 2015).

Najznačajniji epigenetski mehanizmi su metilacija molekule DNA, modifikacija histona te RNA interferencija. Zajedno povezani čine svojstvenu epigenomsku mrežu signala koja upravlja procesima u stanici te odgovara na različite mutagene iz okoline tzv. epimutageni. (Gall Trošelj i sur., 2009)

### 2. 1. 1. Metilacija DNA

Metilacija DNA je proces u kojemu se metilne skupine kovalentno dodaju na poziciju 5 dušične baze citozin, kad se ona u sekvenci nalazi uz dušičnu bazu gvanin. U DNA takvo se mjesto naziva CpG dinukleotid ili CpG mjesto. Oni su rijetki u genomu, a mjesta s učestalijim CpG lokusima nazivaju se CpG otoci te pokazuju karakteristike epigenetske kontrole ekspresije gena. Povezani su s otprilike 70% genskih promotora tj. nekodirajućih dijelova gena koji imaju ulogu u kontroli transkripcije. Metilacija u području genskog promotora i samog gena pokazuje obrnute učinke na gensku ekspresiju. Dok je metilacija promotora asocirana s inhibicijom, metilacija gena je asocirana s povećanjem transkripcije. DNA metilacija se značajno mijenja tijekom embrionalnoga razvoja. Epigenetsko reprogramiranje, odnosno globalne metilacijske promjene dolaze u dva vala tijekom razvoja ploda (Kero, 2015).

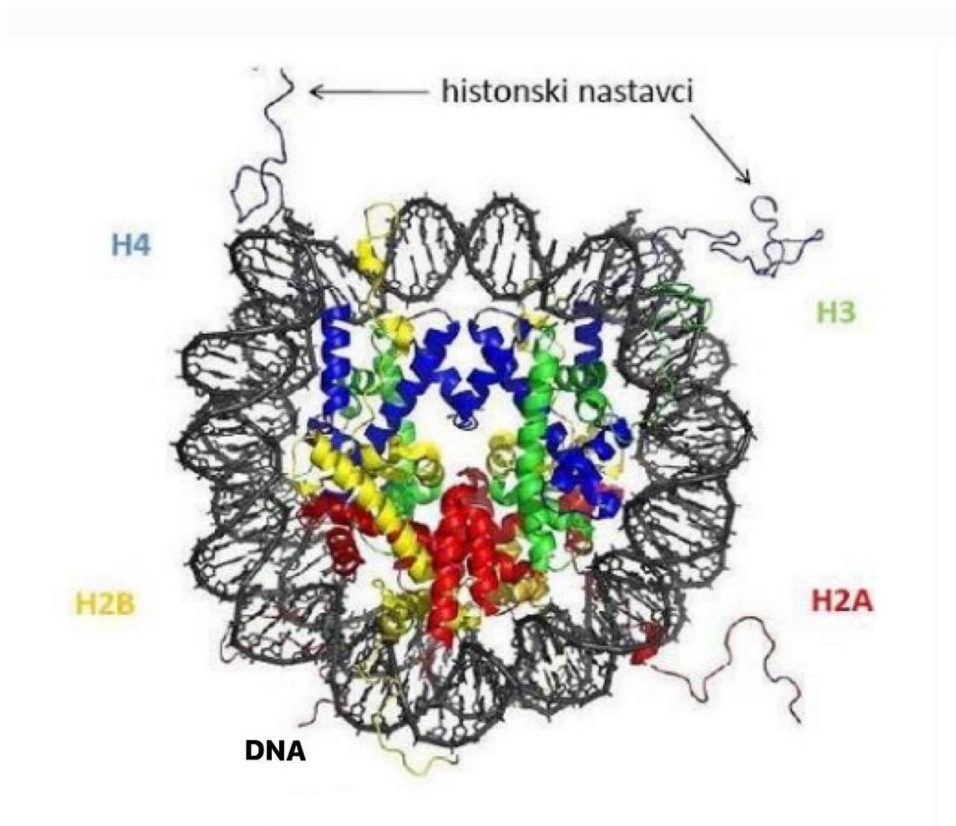


**Slika 1.** Shematski prikaz DNA metilacije koji prikazuje reguliranje metilne skupine na poziciju 5 dušične baze citozin u kontekstu 50-CpG-30 dinukleotida (A) (prema: Landgrave-Gomez i sur., 2015)

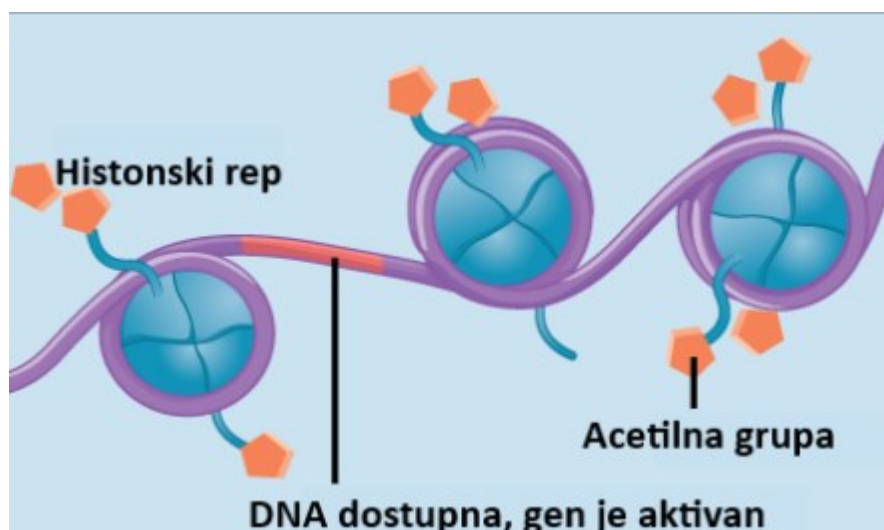
## 2. 1. 2. Modifikacija histona

Promjene histona su modifikacije na histonima u obliku fosforilacije na serinskim ili treoninskim ostatcima, metilacija na lizinu ili argininu, acetilacija, deacetilacija i sumoilacija lizina na N-terminalnim domenama repova histona. Takve promjene djeluju na strukturu i funkciju kromosoma te im je glavna zadaća kreiranje novih mjesta za regrutiranje specifičnih faktora ili modificiranje postojećih mjesta s ciljem poništavanja prethodnih reakcija. Modifikacije djeluju preko histonskog koda, a najistraživanije modifikacije histona su metilacija i acetilacija. Metilacija se obavlja pomoću HMT enzima odnosno histonskihmetiltransferaza, a demetilacija uz pomoć HDMT (histonskih demetilaza). Histoni mogu biti metilirani na svojim lizinskim (K) i argininskim (R) ostatcima, što može dovesti bilo do aktivacije bilo represije gena, ovisno o njihovu položaju unutar nukleosoma, ali i o stupnju metilacije. Na mjestu K, mogu biti dodane do tri metilne skupine. K trimetilacija ima biološki najznačajniji učinak na kromatin, neovisno je li riječ o eukromatinu ili heterokromatinu. Metilacija lizinskih ostataka je do sad jedina modifikacija histona povezana s patofiziologijom depresije. Tri metilacijska mjesta na histonu H3 se dovode u vezu s poticanjem aktivne transkripcije: H4K4, H3K36 i H3K79 (Kero, 2015).

Acetilacija histona događa se uz pomoć enzimske skupine HAT (histonskih acetiltransferaza). Oni se vežu uz mjesta genskih promotora te također mogu osloboditi DNA od histona. Acetilacija se vrši na mjestima lizinskih ostataka odnosno mjestima aktivne transkripcije. Funkcija HAT enzima je acetilacija lizinskih ostataka na histonima, što neutralizira njihov pozitivni naboj i time smanjuje jaku interakciju histona i DNA. Smatra se da acetilacija oslabljuje veze između pojedinih nukleosoma i služi kao mjesto interakcije s drugim proteinima koji se udružuju s DNA. Takva promjena mijenja strukturu kromatina i pogoduje pretvorbi heterokromatina u eukromatin, transkripcijski aktivan oblik. Sposobnost HAT da manipuliraju strukturom kromatina i time utječu na gensku ekspresiju ih čini nužnim za održavanje i preživljenje stanice (Kero, 2015).



**Slika 2.** Trodimenzionalni prikaz nukleosoma: oko oktamera histonskih proteina (po par H2A, H2B, H3 i H4) omotano je oko 150 parova baza DNA, tvoreći osnovnu građevnu jedinicu kromatina – nukleosom. Iz nukleosoma se projiciraju histonski nastavci s lizinskim aminokiselinskim ostacima podložnim posttranslacijskim enzimatskim promjenama (prema: Kalac, 2010).

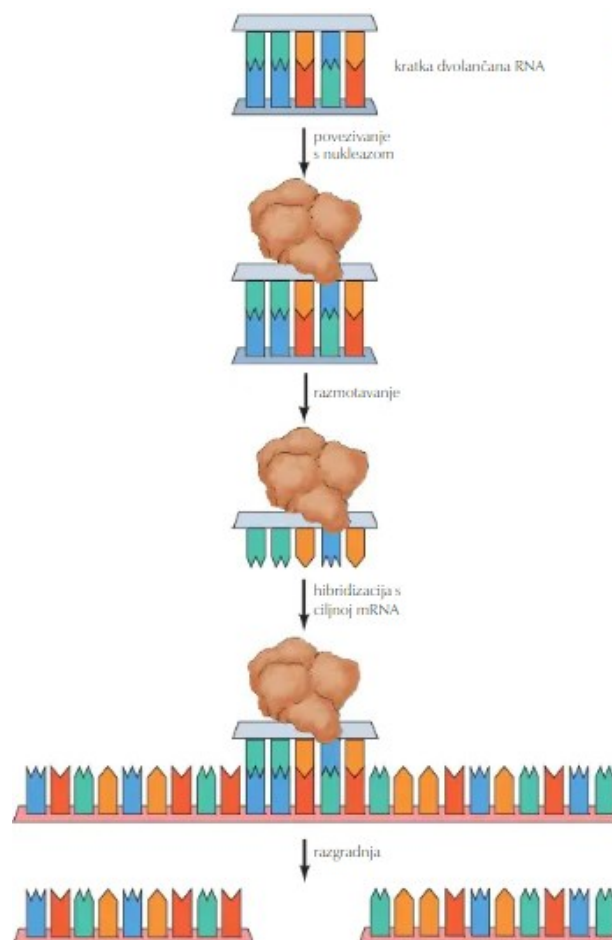


**Slika 3.** Acetilacija histona uzrokuje slabije pakiranje nukleosoma. Transkripcijski faktori se vežu za DNA te dolazi do ekspresije gena (prema: Pmf.hr, 2023).

### 2. 1. 3. Ostali epigenetski mehanizmi – RNA

Područje epigenetike najviše je pažnje posvetilo proučavanju nekodirajućih RNA sekvenci nazvanih mikroRNA odnosno miRNA. One su 20-23 duge jednolančane molekule koje isključivo suprimiraju gensku ekspresiju. Djeluju na mnogobrojne gene i transkripcijske faktore te time induciraju posttranskripcijsko utišavanje gena. Vežu se na 3' kraj mRNA što dovodi do njezine degradacije ili inhibicije translacije (Kero, 2015).

MiRNA utječu na biološke procese kao što je stanična diferencijacija, a posljednjih godina došlo je do otkrića povezanosti RNA s manifestiranjem bolesti kao što je depresija ili shizofrenija (Kero, 2015).



**Slika 4.** RNA interferencija (prema: Cooper, 2010)

### 3. UTJECAJ OKOLIŠA NA EPIGENETSKI UČINAK

Lipton (prema Puđak, 2020) govori o čovjeku kao žrtvi, ne samo genske strukture, već i okoliša i perspektive koju zauzima prema njemu te percepciji same okoline. Naime, naša se okolina formira u ovisnosti na interpretaciju događaja na negativnu i pozitivnu pozadinu. Primjerice, obitelj kao polazište socijalizacije formira nas od najranije dobi te shodno tomu ljudsko je ponašanje rezultat interakcije gena i okolišnih čimbenika kao posljedice točno određenog broja gena naspram značajnih varijacija koje se javljaju u ljudskom ponašanju (Puđak, 2020). Time zaključujemo kako izlaganje različitim uvjetima u ranoj dobi može dovesti do remećenja razvojnih procesa u mozgu te da epigenetičke izmjene mogu nastati kao odgovor na poticaj iz okoline.

Napredak u liječenju primarno psihičkih poremećaja pridonio je razvoju modela koji povezuje socijalne i psihološke s biološkim čimbenicima, a koje pri tome ima svoje ishodište u biopsihosocijalnom modelu bolesti i zdravlja (Engel, 1977). U biopsihosocijalnom modelu ove tri skupine imaju značenje u određivanju zdravlja i bolesti, a procesi na makrorazini (primjerice socijalna podrška) i procesi na mikrorazini (primjerice hormonalna neravnoteža) kroz interakciju dovode do stanja zdravlja i/ili bolesti (Tkalčić, 1998).

Samim time, genetski i društveni faktori utječu na psihosocijalni razvoj osobe u smislu njezine osjetljivosti na životne stresove ili psihološka stanja ili pak podložnost disfunkcijama. Pri tome, socijalni čimbenici uvelike utječu na bolest, ali i bolest povratno utječe na njih. Primjerice, kronična bolest je sama po sebi stresna što negativno utječe na psihičko zdravlje te može dovesti do depresije (Tkalčić i Hauser, 2009).

Pretpostavlja se da psihološki i socijalni faktori utječu na bolesti pomoću dva mehanizma: psihosocijalnih procesa i zdravstvenih ponašanja. Psihosocijalni procesi uključuju faktore koji utječu na interpretaciju i odgovore na životne događaje i stresore, kao npr. mentalno zdravlje i raspoloženje. Zdravstveno ponašanje, recimo vježbanje ili pušenje, služi kao neizravni put preko kojeg psihosocijalni proces može utjecati na zdravlje (Kiecolt-Glaser i sur., 2002). Time ovi faktori u interakciji s biološkim karakteristikama mogu stvoriti veću podložnost za različite bolesti.

Prema ovome modelu, genetska predispozicija za razvijanje bolesti može biti latentna dok se ne pojavi neki stresni događaj koji će omogućiti da se bolest manifestira. Životni su stresovi filtrirani kroz psihosocijalne procese i zdravstvena ponašanja.

Time zaključujemo kako način života, društvene okolnosti i oblici socijalizacije uvelike utječu na razvoj disfunkcija pa i na nastanak različitog spektra bolesti pri čemu se geni oblikuju prema načinu života.

## 4. EPIGENETIKA I KOGNITIVNE DISFUNKCIJE

Dimenzije ljudskoga ponašanja funkcioniraju u trima sustavima. Najprije, spoznaja kao aspekt ponašanja, zatim emocionalnost kao motivacija povezana s ponašanjem te izvršna funkcija odnosno izražavanje tog ponašanja. Posebna je pozornost usmjerena na funkciju pažnje jer je s jedne strane ona konceptualizirana u okviru kognitivnih funkcija, ali ujedno i održava kognitivne funkcije (Zhang, 2019). Kognitivne se funkcije mogu konceptualizirati te izmjeriti, a u slučaju deficita u njihovom djelovanju može doći do ozbiljnih posljedica prilikom obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

Spoznaja je mentalno djelovanje odnosno proces stjecanja znanja i razumijevanja putem misli, iskustva ili osjetila (Zhang, 2019). Njezine funkcije odgovaraju ulazu, pohranjivanju, obradi te izlazu, a shodno tomu, postoje četiri klase spoznaje. Receptivna funkcija uključuje sposobnost odabira i klasificiranja te integriranja informacija, funkcija pohrane uključuje procese pamćenja te učenja, mišljenje odgovara organizaciji te reorganizaciji informacija te posljednja, ekspresivna funkcija, predstavlja sredstva putem kojih se informacije komuniciraju (Zhang, 2019).

Na kognitivne funkcije mogu utjecati vanjski čimbenici poput pušenja, prehrane, tjelesne aktivnosti te društvenih odnosa (Zhang, 2019).

Neke studije sugeriraju da isti procesi koji dovode do formiranja kognitivnih funkcija također dovode i do epigenetskog obilježavanja genoma. Recimo, kontekstualno uvjetovanje straha je paradigma učenja ovisna o hipokampusu u kojoj životinja povezuje novi kontekst s podražajem (Sweatt, 2009).

Francis Crick prvi je predložio ideju da epigenetski mehanizmi utječu na pamćenje i spoznaju te rekao kako pamćenje može biti kodirano u promjenama određenih dijelova kromosoma. Nakon 8 godina, otkrilo se kako je DNA metilacija, dinamičan proces u mozgu, ključna za formiranje pamćenja. U kasnijim godinama, studije su pokazale da acetilacija histona bitno više utječe na aspekte pamćenja i spoznaje (Graff i Mansuy, 2008).

Mutacije u genima uzrokuju epigenetsku disfunkciju koja dovodi do neurorazvojnih poremećaja. Epigenetski su obrasci povezani s mutacijama u epigenetskom genu uključenom u poremećaj, a genetski sindromi često uzrokuju mentalnu retardaciju (Urduingio i sur., 2009).

## **4. 1. Rubinstein-Taybi sindrom (RTS)**

RTS jedan je od rijetkih kognitivnih poremećaja kojega karakteriziraju značajke poput niskog rasta, skeletne abnormalnosti te blage do teške mentalne retardacije. Također, RTS obilježavaju i promjene poput debljanja u kasnijem razdoblju, specifične crte lica te povećani rizik od nastanka tumora (Park i sur., 2014).

Bolest je, većinom, uzrokovana autosomnim mutacijama u genu kojeg kodira CBP. Mutacije pronađene u pacijenata s RTS-om stvaraju proteine kojem nedostaju HAT domene i aktivnosti što može rezultirati abnormalnom transkripcijom gena, a to zahtijeva aktivaciju CBP-a kao koaktivatora. Prilikom generiranja nekoliko modela miševa utvrđena je uključenost CBP-a u molekularne mehanizme bolesti. Modeli su imali smetnje u objektivnoj, kontekstualnoj i prostornoj memoriji, odnosno, približnim deficitama uočenim kod pacijenata koji boluju od RTS-a. Shodno tomu, potvrđeno je da su acetilacije histona važne posttranslacijske modifikacije u etiologiji bolesti (Graff i Mansuy, 2008).

## **4. 2. Sindrom fragilnog X (FXS)**

FXS je nasljedna bolest koju karakterizira mentalna retardacija te smetnje i poteškoće prilikom učenja. U ljudi koji boluju od FXS sindroma primijećene su poteškoće u ponašanju kao što je socijalna anksioznost, poremećaj pažnje, hiperaktivnost (ADHD), samoozljeđivanje i agresija. Učestalost i intenzitet tih karakteristika varira, a problemi u ponašanju mogu se pogoršati prilikom utjecaja drugih čimbenika kao što je okolina (Graff i Mansuy, 2008).

FXS je najčešći jednogenski uzrok intelektualnih poteškoća i autizma, a pogađa 1 od 3600 muškaraca i 1 od 6000 žena, a događa se kada se CGG proširi na najmanje 200 ponavljanja kada dolazi do pune mutacije (Kraan i sur., 2019).

Sindrom je uzrokovan abnormalnim širenjem trinukleotidnih ponavljanja CGG i CCG koji kodiraju X mentalnu retardaciju proteina 1 i 2 (FMR). Takve transformacije povećavaju metilaciju i potiskivanje gena što rezultira nedostatkom proteina i lošim funkcijama rada živčanoga sustava. Kod miševa, nedostatak FMR2 uzrokuje remećenje prostornoga pamćenja, ali povećavanje LTP-a. Međutim, mehanizmi koji utječu na takve mutacije nisu poznati. Iako DNA metilacijom dolazimo do utišavanja FMR1, epigenetska modifikacija histona pojačava



protein. Liječenjem stanica s nedostatkom FMR1 DNA metilacijom smanjuje se demetilacija H3K9, ali povećava H3K4 demetilacija, H3K9 i H3K14 acetilacija. Takvi nam nalazi doprinose u razumijevanju epigenetskih mehanizama u FXS poremećaju (Graff i Mansuy, 2008).

### **4. 3. Alzheimerova bolest (AD)**

AD je neurodegenerativna bolest uglavnom karakterizirana teškim demencijama, također ju karakterizira poremećaj kognitivnih sposobnosti, a posebno je prisutno narušeno pamćenje, rasuđivanje te apstrakcija. Pacijenti koji boluju od AD-a često imaju simptome poput halucinacija, deluzija, poremećaja aktivnosti i agresivnosti (Reisberg i sur., 1996)

Glavno obilježje AD je taloženje neurotoksičnih amiloidnih peptida. Ove peptide proizvode  $\beta$  i  $\gamma$  sekretaze u prisustvu enzimskog cijepanja amiloida APP-a što rezultira proizvodnjom APP-a intracelularne domene (AICD). AICD regrutira protein te u kombinaciji s tim djeluje kao aktivator transkripcija. Također, mutacije povezane s PS1, genom koji kodira katalitičke jedinice, dovode do trajne HAT aktivnosti CBP-a sugerirajući da je porast acetilacije povezan s AD-om. Studije prikazuju utjecaj acetilacije histona na AD, ali nisu do kraja istražene (Graff i Mansuy, 2008).

## 5. EPIGENETIKA I PSIHIČKI POREMEĆAJI

Poremećaji, a posebno oni vezani uz stres, su višefaktorske bolesti povezane s genetskim predispozicijama te vanjskim čimbenicima. Teški životni događaji i prenatalne smetnje (npr. stres kod majke) bitno utječu na razvoj psihijatrijskih bolesti. Osim vanjskih čimbenika, postoji znatan genetski doprinos u razvoju. Promjena obrasca metilacije DNA učinkovit je mehanizam za gene da se prilagode promjenjivoj okolini (Binder i Klengel, 2015).

Studije su pokazale kako veliki traumatični događaji iz djetinjstva povećavaju rizik od poremećaja raspoloženja odnosno depresije i anksioznosti. Također, socio-ekonomski kontekst u kojemu djeca odrastaju bitan je čimbenik rizika u razvoju psihičkih poremećaja. Zajednički faktor ovim događajima je promjena u regulaciji sustava hormona stresa, a osim društvenog učinka, prisutan je i genetski doprinos. Prilikom vanjskog stresnog podražaja, neuropeptidni hormon oslobađa CRH I AVP kao odgovor na stres, a to aktivira oslobađanje ACTH hormona iz prednje hipofize što dovodi do povećanja sekreta kortizola iz nadbubrežne žlijezde. Kortizol se veže na steroidne receptore, MR i GR koji djeluju kao aktivatori ili represori transkripcije u jezgri, a to utječe na ekspresiju brojnih gena uključenih u odgovor na vanjski podražaj odnosno stres (Binder i Klengel, 2015).

Epigenetika pruža molekularni okvir interakcije genetskih i vanjskih čimbenika u stvaranju psihijatrijskih poremećaja (Binder i Klengel, 2015). Vanjski podražaji imaju sve veću ulogu u manifestaciji mentalnih bolesti što dovodi do dugotrajnih promjena u ponašanju. To upućuje da epigenetski mehanizmi, koji induciraju stabilne i trajne promjene u ekspresiji gena kao odgovor na vanjske događaje i ponašanje, imaju ulogu u razvoju psihijatrijskih poremećaja. (Mahgoub i Monteggia, 2013.)

Epigenetske mehanizme možemo promatrati i u etiologiji psihijatrijskih poremećaja kao što su shizofrenija, ovisnost, depresija te poremećaji povezani sa stresom.

Depresivni poremećaj, ovisnost i kroničan stres su odgovori na vanjske podražaje te uzrokuju promjene u epigenetskim mehanizmima kao što su modifikacija histona te metilacija DNA.

### 5. 1. Shizofrenija

Shizofreniju karakteriziraju poremećaji kognitivnih i emocionalnih procesa, motorički poremećaji te kritično pogoršanje svakodnevnog života. Predstavlja kronični poremećaj koji utječe na 1% svjetske populacije (Ibi i González-Maeso, 2015).

Neke studije pokazale su kako je epigenetska regulacija reelina, proteina ekstracelularnog matriksa, uzročno povezana s bolešću. Reln gen koji kodira reelin sadrži velik broj CpG dinukleotidnih ponavljanja u svojoj regiji te je jako osjetljiv na DNA metilaciju jer hipermetilacija DNA smanjuje ekspresiju relna. Također, TSA i valproična kiselina mogu aktivirati ekspresiju relna pri čemu taj proces korelira s ukupnim povećanjem acetilacije H3. TSA također sudjeluje u sprječavanju hipermetilacije reln promotora. Metilacija DNA i acetilacija histona uključene su u ekspresiju reelina te tako i u simptome shizofrenije (Graff i Mansuy, 2008).

## **5. 2. Ovisnost**

Ovisnost, kao npr. zlouporaba droge, bitno utječe na ljudsko ponašanje mijenjajući način funkcioniranja mozga. Ovisnost je povezana s promjenama u ekspresiji gena što potencijalno može označiti uključenost epigenetskih mehanizama. Recimo, akutno konzumiranje kokaina povećava acetilaciju H4 u promotorskoj regiji c-Fos i FosB. Akutna izloženost kokainu povezana je i s fosfoacetilacijom H3 u promotorskoj regiji c-Fos. Kronično liječenje kokainom također dovodi do hiperacetilacije H3 u promotorskim regijama koje se aktiviraju kroničnom izloženošću kokaina u striatumu. To povećava ekspresiju MeCP2 i MBD1 te inducira hipacetilaciju H3 u područjima striatuma i korteksa što implicira da DNA metilacija i acetilacija histona doprinose u regulaciji gena nakon kronične izloženosti kokainu. Slično kao i kod ovisnosti o drogama, kronična izloženost alkoholu također aktivira epigenetske mehanizme, ali studije još uvijek nisu preciznije definirale takav suodnos (Graff i Mansuy, 2008).

## **5. 3. Depresija**

Depresija je trajan poremećaj raspoloženja kojega obilježavaju bespomoćnost, očaj te društvena disfunkcija. Liječenje depresije moguće je primjerenim antidepresivima tijekom

duljeg vremenskog razdoblja što sugerira njezino posredovanje stabilnim molekularnim promjenama. Modeliranje fenotipova sličnih depresiji može se postići prilikom izlaganja stresu. Izloženost agresoru rezultira izraženim socijalnim, odnosno, društvenim disfunkcijama, regulacijom Bdnf-a BdnfIII I BdnfIV u hipokampusu te povećanom demetilacijom H3K27. Taj proces traje i nekoliko tjedana nakon uklanjanja agresora što ukazuje da je takva oznaka, inducirana kroničnim stresom na Bdnf, stabilna. Osim toga, modifikacija demetilacije H3K4 pokazala je potencijalno reguliranje u liječenju depresije pomoću antidepresiva što pruža potporu hipotezi da je više epigenetskih modifikacija uključeno u fenotipove nalik depresiji (Graff i Mansuy, 2008).

#### **5. 4. Stres**

Životno okruženje može imati ključne učinke na pre- i post-natalni razvoj kod čovjeka. Recimo, kod sisavaca te glodavaca majčinska skrb utječe na složenost ponašanja kod potomaka kao što su anksioznost i osjetljivost na stres. Shodno tomu, potomci s visokim LG-ABN imaju povećanu ekspresiju GR i smanjenu reaktivnost na stres, a potomci s niskim LG-ABN imaju smanjenu ekspresiju GR i povećanu reaktivnost na stres. Diferencijacije u ekspresiji povezane su s epigenetskim mehanizmima tako što potomci s visokim LG-ABN imaju smanjenu metilaciju DNA i povećanu acetilaciju H3K9. Suprotno tomu, potomci s niskim LG-ABN imaju povećanu metilaciju DNA te nema promjena prilikom acetilacije. Također, kronično izlaganje stresnom događaju utječe na epigenetsko obilježavanje kromatina (Graff i Mansuy, 2008).

## 6. EPIGENETIKA I LJUDSKE BOLESTI

Iako su epigenetski kodovi većinom uspostavljeni utjecajem vanjskih čimbenika, oni se mogu prenositi i staničnim ciklusima. Epigenetske su mutacije, osim mitozom, sklone nasljeđivanju mejozom. Čimbenici okoliša utječu na transgeneracijsko epigenetičko nasljeđe kod beskralježnjaka i biljaka, međutim, studije o utjecaju na kralježnjake još nisu potvrđene.

Podražaji iz okoliša, prvenstveno stres, a zatim i otrovne tvari poput pesticida, potiču transgeneracijsko reproduktivno nasljeđivanje bolesti. Nadalje, također su jedne od kritičkih vanjskih podražaja i nutritivne abnormalnosti kao što su ograničenja kalorija koje potiču na razvitak raznih bolesti poput karcinoma. Pokazalo se da vanjski čimbenici potiču epigenetsko transgeneracijsko nasljeđivanje bolesti ili fenotipske varijacije među različitim vrstama. Transgeneracijsko nasljeđivanje je definirano kao prijenos epigenetskih informacija između generacija. Izloženost pojedinca u bilo kojem trenutku razvoja rezultira izloženošću tog pojedinca te zametne linije (spermija ili jajašca) koja će generirati sljedeću generaciju (Skinner, 2014).

Transgeneracijsko epigenetsko nasljeđivanje može se podijeliti na nasljedne epigenetske modifikacije koje utječu na morfološki izgled te na modifikacije koje utječu na podložnost bolesti, a oboje se može mijenjati prilikom podražaja vanjskih čimbenika. Neki od eksperimentalnih dokaza upućuju na to da su epigenetski mehanizmi uključeni u podložnost bolestima kao što je karcinom ili intolerancija na glukozu (Skinner, 2014).

### 6. 1. Rak

Genetske i epigenetske promjene doprinose razvoju karcinoma. Od epigenetskih karakteristika, najznačajnije su proučavane promjene u metilaciji DNA. Prva epigenetska promjena pronađena u ljudskom karcinom bila je upravo niska koncentracija metilacije DNA. To je posljedica smanjene metilacije u CpG-ovima raspršenim u sekvencama, kodirajućim regijama te intronima gena (Urduingio i sur., 2009).

Hipometilacija povezana je s nestabilnosti kromosoma, a nju također prati hipermetilacija u CpG otočićima na specifičnim promotorskim regijama. Ti promotori korespondiraju s popravkom DNA, diferencijacijom stanice te homeostatskim funkcijama. Bez aktivnosti tih

gena, stanica izbjegava regulaciju staničnog ciklusa i postaje kancerogena (Graff i Mansuy, 2008).

## **6. 2. Intolerancija na glukozu**

Rizik od razvoja dijabetesa jedan je od primjera razvoja transgeneracijskog nasljeđivanja kod životinja i ljudi. Recimo, konzumacija betel oraha dovodi do pojave dijabetesa u ovisnosti o dozi, količini te trajanju žvakanja oraha. Studije su pokazale da se dijabetes javlja i kod potomaka koji ne konzumiraju sam betel orah. Kod životinja takvo nasljeđivanje ukazuje na očevu liniju, a budući da se spermij uglavnom sastoji od DNA, moguće je transgeneracijsko nasljeđivanje uzrokovano promjenama na metilaciji DNA (Graff i Mansuy, 2008).

## 7. ZAKLJUČAK

Epigenetika proučava promjene u ekspresiji gena ili staničnom fenotipu koje ne uključuju promjene u temeljnoj sekvenci DNA.

Epigenetski mehanizmi odnose se na modifikacije DNA ili povezanih proteina koji mogu regulirati ekspresiju gena bez promjene temeljnog genetskog koda. Na ove promjene mogu utjecati različiti čimbenici iz okoliša, kao što su prehrana, stres i rana životna iskustva, a mogu se prenositi s jedne generacije na drugu. Shodno tomu, genetski čimbenici mogu utjecati na osjetljivost pojedinca na okoliš, što znači da neki pojedinci mogu biti više ili manje osjetljivi na čimbenike okoliša od drugih. Na primjer, određene genetske varijacije mogu povećati rizik pojedinca za razvoj poremećaja mentalnog zdravlja kao odgovor na okolišne stresore poput traume ili zlostavljanja.

Epigenetske modifikacije mogu se dogoditi kroz različite mehanizme, uključujući metilaciju DNA, modifikaciju histona i nekodirajuće molekule RNK. Ove modifikacije mogu promijeniti ekspresiju gena utječući na dostupnost gena faktorima transkripcije i drugim proteinima uključenim u regulaciju gena.

Prema tomu, utvrđeno je da su epigenetske promjene povezane s povećanim rizikom od nastanka raka, neurodegenerativnih poremećaja, a imaju i ključnu ulogu u formiranju ponašanja i spoznaje što bitno utječe na razvoj mentalnih poremećaja poput depresije i shizofrenije.

Iako se utjecaj epigenetskih promjena na ponašanje i dalje proučava, jasno je da epigenetski mehanizmi imaju vrlo važnu ulogu u oblikovanju ponašanja i osjetljivosti na određene poremećaje. Njihovo daljnje istraživanje može pridonijeti u važnim dostignućima na području razvoja novih terapija i tretmana za niz bolesti te zdravstvenih stanja.

## 8. LITERATURA

1. Bagić, I. (2015). Utjecaj prehrane majke na epigenom djeteta. Medicinski fakultet, Zagreb, 1-8.
2. Cooper, G. M., Hausman, R. E. 2010. Stanica: molekularni pristup. Medicinska naklada, Zagreb, 153-154.
3. Deichmann, U. (2016). Epigenetika: Porijeklo i evolucija moderne teme. *Razvojna biologija*, 416 (1), 249-254.
4. Engel, GL (1977). Potreba za novim medicinskim modelom: izazov za biomedicinu. *Znanost*, 196 (4286), 129-136.
5. Gall Trošelj, K., Novak Kujundžić, R. i Grbeša, I. (2009). Epigenetika i fiziologija gena. *Medicina Fluminensis*, 45 (2), 127-135.
6. Gräff, J. i Mansuy, IM (2008). Epigenetski kodovi u kogniciji i ponašanju. *Bihevioralno istraživanje mozga*, 192 (1), 70-87.
7. Ibi, D. i González-Maeso, J. (2015.). Epigenetička signalizacija u shizofreniji. *Stanična signalizacija*, 27 (10), 2131-2136.
8. Kalac, M. 2010. Uloga epigenetske usmjerene terapije u liječenju difuznog B-velikostaničnog limfoma. Medicinski fakultet, Zagreb. 1-9.
9. Kero, T. (2015). Epigenetske promjene u shizofreniji, bipolarnom poremećaju i depresiji. Medicinski fakultet, Zagreb.
10. Kiecolt-Glaser, JK, McGuire, L., Robles, TF i Glaser, R. (2002.). Psihoneuroimunologija: Psihološki utjecaji na imunološku funkciju i zdravlje. *Časopis za savjetovanje i kliničku psihologiju*, 70 (3), 537–547.
11. Klengel, T. i Binder, EB (2015). Epigenetika psihijatrijskih poremećaja povezanih sa stresom i interakcija gen × okoliš. *Neuron*, 86 (6), 1343-1357.
12. Kraan C. M., Godler D. E., Amor D. J. (2019) Epigenetics of fragile X syndrome and fragile X-related disorders. *Dev Med Child Neurol*, 61 (2), 121-127.
13. Landgrave-Gómez J, Mercado-Gómez O, Guevara-Guzmán R. (2015). Epigenetski mehanizmi u neurološkim i neurodegenerativnim bolestima. *Granice u staničnoj neuroznanosti*, 58 (9). 1-8.
14. Liester, MB, i Sullivan, EE (2019). Osvrt na epigenetiku u ljudskoj svijesti. *Uvjerljiva psihologija*, 6 (1).



