

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

VPLIV EPIGENETSKIH SPREMEMB NA RAZVOJ  
BIPOLARNE MOTNJE RAZPOLOŽENJA

LAURA ALBREHT

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Vpliv epigenetskih sprememb na razvoj bipolarne motnje  
razpoloženja**

(The influence of epigenetic modifications in the development of bipolar  
disorder)

Ime in priimek: Laura Albreht

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Elena Bužan

Koper, september 2016

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Laura ALBREHT

Naslov zaključne naloge: Vpliv epigenetskih sprememb na razvoj bipolarnе motnje razpoloženja

Kraj: Koper

Leto: 2016

Število listov: 28

Število slik: 2

Število referenc: 33

Mentor:izr. prof. dr. Elena Bužan

Ključne besede: epigenetika, DNK metilacija, epigenetske spremembe, bipolarna motnja razpoloženja

Izvleček:

Že od nekdaj se ljudje sprašujemo, od kje izvirajo različna abnormalna stanja človeškega zdravja. Mednje sodijo tudi duševne motnje, ki so za obravnavo še posebej zanimiva, saj njihovega izvora ne gre pripisovati samo okoljskim in genetskim dejavnikom, temveč je potrebno upoštevati interakcijo obeh dejavnikov. Slednje dobro združuje ter opisuje epigenetika, katere definicija je: veda, ki preučuje dedne spremembe v delovanju genov, ki niso rezultat spremenjene DNK sekvence. Obstajajo možnosti, da bi s takšno vrsto sprememb razlagali tudi razvoj bipolarnе motnje razpoloženja (BMR). V nalogi je navedenih nekaj raziskav, ki so podprle vpliv interakcije okolja in genetske variacije na razvoj BMR. Raziskovalci so poročali o različnih metilacijskih spremembah na enakih kandidatnih genih pri različnih tipih bolezni, kar bi lahko nakazovalo na njen epigenetski izvor, epigenetsko izražanje genov pa bi lahko vplivalo na tip motnje. Opisane so tudi ugotovitve raziskav, ki niso potrdile vpliva DNK metilacije. Vendar pa ključna vprašanja na tej ravni ostajajo, zaradi premajhnega števila raziskav in dvoma o vzročnosti spremenjenih metilacijskih vzorcev. Odgovori na takšna vprašanja bi verjetno pripomogli k poglobljenemu poznavanju mehanizmov nastanka BMR, kar pa bi zagotovo vplivalo na zmanjševanje njene pojavnosti in učinkovitejšem zdravljenju simptomov.

### Key words documentation

Name and SURNAME: Laura ALBREHT

Title of the final project paper: The influence of epigenetic modifications in development of bipolar disorder

Place: Koper

Year: 2016

Number of pages: 28                      Number of figures: 2

Number of references: 33

Mentor: Assoc. Prof. Elena Bužan, PhD

Keywords: epigenetic, DNA methylation, epigenetic modification, bipolar disorder

Abstract: Since ancient times people are asking themselves where does different abnormal states of human health have origin from. The mental disorders are also included and are especially attractive to discuss because their origin is not only contributed to the environmental and genetic factors, but also by their interaction. Epigenetic combines these two factors. It is defined as the study of heritable modifications in gene functions and are not the result of altered DNA sequences. There is a possibility that with this kind of changes we could explain the development of bipolar disorder. This paper sets out some research that reveal such changes. Researchers have reported aberrant methylation statuses on the same candidate genes in different subtypes of this disease, which could indicate its epigenetic origin. Also, epigenetic gene expression could affect the subtype of the disorder. Here are also described some research findings that have not found an aberrant DNA methylation. At this point the key questions remain due to a small number of research and because there is still doubt about causality of aberrant methylation patterns. Answers to such questions are likely to contribute to a deeper knowledge of the mechanisms of the formation of bipolar mood disorder which would certainly reduce its impact on the incidence and treatment of symptoms.

## **ZAHVALA**

Hvala atiju, mami, Tilnu in vsem prijateljem, ki ste me podpirali in mi vlivali moč. Hvala mentorici, ki mi je pustila prosto pot in v meni vzbujala zanimanje ob pisanju naloge.

## KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	1
2 OD MENDLA DO KLONIRANJA .....	2
3 EPIGENETIKA .....	4
3.1 Epigenetski mehanizmi.....	4
3.1.1 DNK metilacija.....	4
3.1.2 Remodeliranje kromatina .....	6
3.2 Epigenetski pojavi .....	8
3.2.1 Inaktivacija X kromosoma pri samicah sesalcev.....	8
3.2.2 Gensko utišanje (angl. imprintng).....	8
4 VEDENJSKA EPIGENETIKA.....	10
5 BIPOLARNA MOTNJA RAZPOLOŽENJA .....	11
5.1 Kako jo prepoznati.....	11
5.2 Delitev na različne tipe .....	11
5.3 Epidemiologija.....	12
5.4 Etiologija.....	12
6 DOSEDANJE EPIGENETSKE RAZISKAVE BIPOLARNE MOTNJE .....	13
7 ZAKLJUČEK .....	15
8 LITERATURA IN VIRI.....	17

## **KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV**

<i>Slika 1:</i> Prikaz pretvorbe citozina v 5-metilcitozin s pomočjo encima metiltransferaze in donorja metilne skupine S-adenozil metionina .....	5
<i>Slika 2:</i> Prikaz acetilacije histonskih repov, ki jo katalizira encim histonska acetyl transferaza (HAT), donor acetylne skupine je acetyl koencim A .....	7

## 1 UVOD

Na podlagi dosedanjih spoznanj na razvoj motenj razpoloženja vpliva več dejavnikov. Med njimi gre v prvi vrsti izpostaviti genetske in okoljske dejavnike. Z nedavnim razvojem molekularno bioloških metod pa se je pričela doba poizkusov razumevanja aditivnih in kombinatornih učinkov genov in okolja na molekularnem nivoju (Mill in Petronis, 2007). Prepletanje genoma, kot relativno stabilne enote ter pogosto spremenljivega okolja, se odraža v epigenetskih faktorjih (McGovan in Kato, 2008), ki naj bi bili eni izmed dejavnikov, ki vplivajo na razvoj določenega fenotipa. Primer takšnega fenotipa je tudi bipolarna motnja razpoloženja (BMR), ki v današnjem svetu glede na pogostost pojavnosti (Baek idr., 2011 v Frangeš in Dernovšek, 2013) predstavlja kot oblika nihanja razpoloženja resne težave. Vpliva namreč na kvaliteto življenja in na splošno poslabša delovanje bolnika (Labrie, Pai in Petronis, 2012), poleg tega pa je tveganje za samomor med depresivno epizodo pomembno višje, kot pri ostalih boleznih (Collins idr., 2011). BMR je ena izmed multifaktorskih duševnih boleznih, pri kateri pojasnjevanje dedovanja samo z mendlovskim dedovanjem ni možno. Da pa bi jo kljub temu poizkusili dodobra razumeti, smo razvili metode, s katerimi želimo razkriti skrivnosti pojavnosti in dedovanja BMR in njenih podtipov. Hitro naraščajoče število genetskih raziskav na temo BMR (in tudi drugih duševnih motenj) je v največji meri epigenetske narave, kar bo tudi osrednja tema moje zaključne naloge. Postavila sem si dve raziskovalni vprašanji:

- 1) Na razvoj bipolarnе motnje razpoloženja vplivajo epigenetski mehanizmi.
- 2) Epigenetsko izražanje genov vpliva na tip bipolarnе motnje.



## 2 OD MENDLA DO KLONIRANJA

Vstop v dvajseto stoletje je znanost na področju dednosti zaznamovalo odkritje zapisov Gregorja Mendla. Leta 1866 je izšlo njegovo delo o hibridizaciji rastlin (Mendel, 1866 v Gayon, 2016), ki so jo leta 1900 ponovno neodvisno odkrili trije botaniki. Menih iz Avstrije je s svojimi poizkusi na vrtnem grahu izvedel set poizkusov, s katerimi je nakazal obstoj bioloških elementov, ki jim danes pravimo *geni* (Griffiths idr., 2005), ter obenem podal izhodišče za kasneje oblikovane osnovne mehanizme dedovanja. V letu 1910 se je na podlagi Mendlove genetike pričela razvijati teorija o kromosomskem dedovanju, znotraj katere je bil gen opredeljen kot sinhrono osnovna enota funkcije, prenosa, mutacije in rekombinacije (Gayon, 2016). Fuzija Mendlove genetike in kromosomskega načina dedovanja se je najbolje odražala pri poizkusih Thomasa Hunta Morgana, ki je s preučevanjem dedovanja barve oces in dolžine kril na testnem organizmu svinski mušici (*Drosophila melanogaster*), potrdil vpliv spolnih kromosomov (Griffiths idr., 2005). S pojavom teorije o kromosomskem dedovanju so se pričele odpirati možnosti za razlago pojma genskih mutacij. Ta se je leta 1927 po odkritju možnosti induciranja mutacij z rentgenskimi žarki, definirala kot lokalna sprememba na kromosomu; struktura DNK vijačnice je bila namreč v tistem času še nepoznana (Gayon, 2016). Z uvedbo novih sredstev za eksperimentalno analizo se je s časom pričela večati potreba po kemijskem modelu za razlago koncepta gena in mutacij (Auerbach, 1976). Velik prelom, ki je pomagal razumeti ozadje teoretskih pristopov na področju genetike in dedovanja se je zgodil leta 1953, ko sta Watson in Crick odkrila molekularno strukturo DNK - dvojno vijačnico (Watson in Crick, 1953). Pojem dednost se je vse bolj pričel razumeti kot enosmerni proces, pri katerem se DNK prepíše v RNK, ki je nato prevedena v proteine. Osrednja dogma je predpostavljala enosmerni determinizem fenotipa (sklop vidnih značilnosti organizma, na primer morfologija, fiziologija, vedenje), ki je pogojen z genotipom (alelni obliki gena, ki vplivata na lastnost). Pričela se je doba genetskega fundamentalizma, s katerim naj bi bila domnevno v popolnosti pojasnjena človeška narava (Pardo in Alvarez, 2013). Pred Projektom Človeški genom (angl. Human Genome Project), ki je potekal med letoma 1990 in 2003, so znanstveniki v pričakovanju mislili, da bodo z določitvijo sekvenc genov in njihovo lokacijo na DNK verigi lahko razvozlati "jezik življenja" in dobili ključ do razlage številnih bolezni. Prepričani so bili, da bodo našli več kot 20 000 genov, poleg tega tudi niso pričakovali da je le 1,5 % DNK neposredno vpletenega v sintezo proteinov in da je preostali del nekodirajoča DNK, ki je brez kakršnekoli vloge (Collins, 2011, v Pardo in Alvarez, 2013). Posledica takšnega odkritja je bila potreba po razlagi procesov, ki segajo nad genetiko, kajti opiranje samo na gene ni bilo več zadostno za določitev "jezika življenja". Danes je znano, da ima tudi nekodirajoči del DNK vlogo uravnavanja funkcij kodirajočega dela, kar je kot odkritje pričelo spreminjati naš koncept protein kodirajočih genov kot fundamentalnih enot genoma,

odgovornega za dedne biološke značilnosti (Stamatoyannopoulos, 2012, v Pardo in Alvarez, 2013). K neutemeljenosti centralne dogme molekularne biologije danes pripomorejo opažanja na primer enojajčnih dvojčkov, katerih genotip naj bi bil popolnoma enak, vendar se kljub temu zelo razlikujejo v morfoloških in psiholoških značilnostih, obenem pa so različno dovzetni za bolezni, ki se pojavijo tekom njihovega življenja (Fraga idr., 2010, v Pardo in Alvarez, 2013). Tako kot kloniranje ne more narediti dveh identičnih organizmov, saj geneza posameznika ni odvisna le od njegove DNK sekvence, temveč tudi od celičnega in tkivnega okolja, organizma samega in okolja, v katerem se razvija. Vse to nakazuje na ugotovitev, da večina dogodkov, ki dejansko vplivajo na živeči organizem presega samo genetiko (Pardo in Alvarez, 2013).

### 3 EPIGENETIKA

Čeprav epigenetika spada med novejšе vede, je sam izraz star, njegov pomen pa se je skozi čas drastično spreminjal. Izraz "epigenetika" je v moderno biologijo leta 1942 prvi vpeljal embriolog Conrad Waddington. Beseda izhaja iz besede "epigeneza". Izraz *epi* (gr.) pomeni nad in *genesis* lahko prevedemo kot izvor (Deichmann, 2016). Waddington (1942) je epigenetiko definiral kot "celoten kompleks razvojnih procesov", ki se nahajajo znotraj "genotipa in fenotipa".

Zgodovina epigenetike se tesno prepleta z raziskavami evolucije in razvoja. V zadnjih petdesetih letih pa je izraz "epigenetika" prešel evolucijo, zaradi drastičnega vzpona v poznavanju molekularnih mehanizmov kot podlage za razumevanje regulacije genskega izražanja pri evkariontih. Današnja definicija epigenetike jasno razkriva trenutno razumevanje tega, da čeprav je komplement DNK v glavnem enak v vseh somatskih celicah določenega organizma, se vzorci genske ekspresije v veliki meri razlikujejo med posameznimi celičnimi tipi (Felsenfeld, 2014). To je vodilo v zadnjo definicijo epigenetike, ki je v uporabi danes: "področje, ki obravnava dedne mitotske in/ali mejotske spremembe v funkciji gena, ki jih ne moremo razlagati s spremembami na sekvenci DNK" (Riggs idr., 1996; Riggs in Porter, 1996, v Felsenfeld, 2014, str. 2).

#### 3.1 Epigenetski mehanizmi

##### 3.1.1 DNK metilacija

DNK je sestavljena iz štirih baz: adenina, citozina, gvanina in timina. Najbolj pogosta modifikacija DNK pri živalih in rastlinah je adicija metilne skupine na peto pozicijo obroča citozinskega ostanka s kovalentno vezjo. Posledica tega je nastanek 5-metilcitozina, ki mu lahko pravimo tudi peta baza DNK (slika 1). Kljub spremenjeni strukturi baze se metilna skupina pripenja na DNK na način, da ne spreminja glavnega žleba DNK vijačnice. Posledično se lahko metilirani citozin še vedno pari z gvaninskim ostankom na nasprotni verigi, zaradi česar zmogljivost kodiranja DNK ni spremenjena; metilirani geni kodirajo enake proteine kot nemetilirani (Tweedie, 2001).



Med sabo se razlikujejo; močni promotorji omogočajo, da gen proizvaja večje količine RNK, šibki promotorji pa manjše količine. Nizka gostota metilacije (1 na 100 baz) je zadostna za zaviranje transkripcije šibkega promotorja, na drugi strani pa je za utišanje močnega promotorja potrebna visoka gostota metilacije (1 na 10 baz) (Tweedie, 2001).

CpG otočki – nemetilirani del vretenčarske DNK: 2% genoma vretenčarjev je zaradi spremenjene strukture DNK nemetiliranega. Ta del predstavljajo CpG otočki, ki so svoje ime pridobili zaradi visoko ponavljajočega in kontinuiranega zaporedja CpG (Bird idr., 1985, v Tweedie, 2001). Ker je ta predel DNK vedno nemetiliran, transkripcija na teh predelih v večini primerov poteče in geni so utišani. V povprečju so dolgi tisoč baznih parov in so povezani s promotorji 50% genov pri vretenčarjih (Larsen idr., 1992; Antequera in Bird, 1993, v Tweedie, 2001). Ker so to edine regije vretenčarskega genoma, ki niso metilirane, lahko sklepamo, da je metilacija privzeto stanje takšnega genoma, saj so CpG otočki zaščiteni pred mehanizmom, ki potemtakem obstaja (Tweedie, 2001).

Ne glede na izvor CpG otočkov, je njihovo nemetilirano stanje zelo pomembno, saj se lahko z visoko gostoto CpGjev utiša tudi najmočnejše promotorje. To je znan pojav pri tkivnih kulturah celic, kjer so bili geni, ki vsebujejo otočke utišani z metilacijo (Antequera idr., 1990; Jones idr., 1990, v Tweedie, 2001).

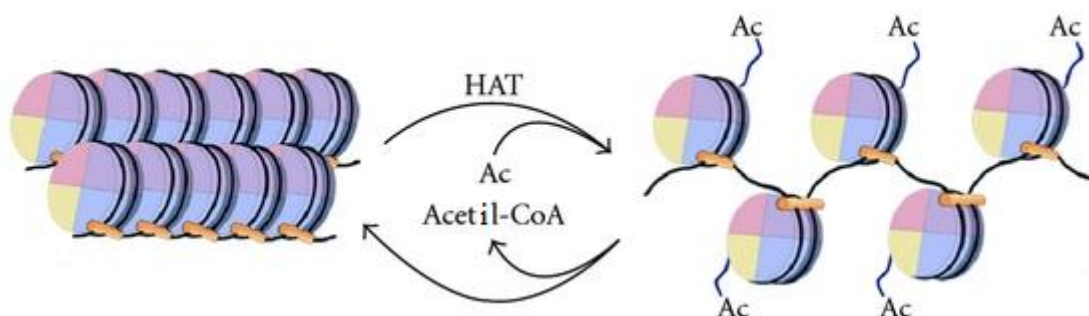
Danes je znano, da metilacija igra pomembno vlogo pri razvoju sesalcev. V seriji eksperimentov na miših, kjer so zmanjšali ali izničili aktivnost metiltransferaze s ciljnim utišanjem (angl. targeted disruption) (Li idr., 1992; Lie idr., 1996, v Tweedie, 2001), so dobili nedvoumne razlike. Homozigotni zarodki miši z utišanim genom za metiltransferazo so sredi brejosti poginili. To nakazuje da je (vsaj pri miših) metilacija nujno potreben faktor za uspešno zaključen razvoj (Tweedie, 2001). Utišanje genov pri sesalcih igra pomembno vlogo pri regulaciji rasti zarodka in pri diferenciaciji (Griffiths idr., 2005), saj je veliko število utišanih genov izraženih med embrionalnim razvojem. Obenem igrajo vlogo tudi pri regulaciji funkcije posteljice in celične rasti (Weaver in Bartolomei, 2013).

### 3.1.2 Remodeliranje kromatina

Evkariontski kromosomi so organizirani v kromatin, ki je sestavljen iz DNK in proteinov - v največji meri iz histonov. Glavna enota kromatina je nukleosom, ki vsebuje približno 150 baznih parov DNK, ki je dvakrat zavita okoli histonskega oktamera. Histoni se lahko organizirajo v strukture višjega reda, ki nato kondenzirajo DNK. Kromatin ni enoten na vseh kromosomih; poznamo visoko kondenziran kromatin, ki mu pravimo heterokromatin in manj kondenziran kromatin ali eukromatin. Gosto pakirani nukleosomi heterokromatina naj bi tvorili zaprte strukture, ki niso dostopne regulatornim proteinom in posledično neprikladne za gensko aktivnost. Na drugi strani pa eukromatin s svojo strukturo, ki ima na široko pozicionirane nukleosome, prevzame odprto strukturo, ki omogoča transkripcijo. Struktura kromatina je torej lahko spremenjena in tako vpliva na aktivnost genov v zajetih

regijah, ne da bi zraven vplivala na zgradbo DNK zaporedja. Odziva se lahko na spremembe v celičnem metabolizmu ali v določenih fazah embrionalnega razvoja, katere uravnava s kondenziranjem in decondenziranjem, ter s tem prispeva k vklapljanju in izklapljanju genov (Griffiths idr., 2005). Proteinski kompleksi, ki remodelirajo kromatin z repositioniranjem nukleosomov, so del mehanizma, potrebnega za organiziranje kromatina. Ker so lahko identične DNK sekvence zapakirane v različne oblike kromatina je nekako jasno, da so spremembe proteinov v kromatinu tiste, ki določajo, ali ima neka regija DNK nukleosome pozicionirane široko ali skupaj. Čeprav kromatin sestoji iz obilice različnih proteinov, so histoni tisti, ki igrajo glavno vlogo pri spreminjanju kromatinske strukture (Griffiths idr., 2005).

Glede na strukturo nukleosoma je razvidno, da so histoni sestavljeni iz jedrnega oktamera, iz katerega štrlijo N-terminalni konci ali histonski repi. Na lizinske ostanke na histonskih repih se lahko kovalentno vežejo acetilne ali metilne skupine. Takšne reakcije se lahko zgodijo tudi po translaciji histonskega proteina, ter tudi po tem, ko je histon že vgrajen v nukleosom. S 44 lizinskimi ostanki na histonih, ki imajo sposobnost sprejeti acetilne skupine, se lahko s prisotnostjo ali odsotnostjo teh skupin hrani velika količina informacij, ki se lahko prenašajo iz ene generacije celic v drugo. To je razlog, da kovalentnim spremembam na histonskih repih pravimo histonski kod (Griffiths, 2005).



Slika 2: Prikaz acetilacije histonskih repov, ki jo katalizira encim histonska acetil transferaza (HAT), donor acetilne skupine je acetil koencim A

Histonska acetilacija in genska ekspresija: Obstaja veliko dokazov, da imajo histoni, ki so povezani z nukleosomi aktivnih genov veliko acetilnih skupin (so hiperacetilirani), medtem ko jih imajo neaktivni geni manj (so hipoacetilirani). Encim (Griffiths, 2005), ki je odgovoren za dodajanje acetilnih skupin na histonske repe je histonska acetyltransferaza. Specifični histonski kod lahko prepoznavajo proteini, ki jim pravimo transkripcijski faktorji. Tako lahko acetilirani histoni aktivirajo komplekse za remodeliranje, ki decondenzirajo kromatin in deacetilirani histoni aktivirajo druge proteinske komplekse, ki ga kondenzirajo. Tako DNK sekvenca, kot tudi struktura kromatina pa se lahko med podvojevanjem preneseta v naslednjo generacijo (Griffiths idr., 2005).

## 3.2 Epigenetski pojavi

Epigenetske oznake služijo kot spomin za vklopljeno ali izklopljeno stanje gena in s tem vzdržujejo identiteto celic skozi njihovo delitev (Hemberger, Dean in Reik, 2009; Barrero, Boué in Izpisua Belmonte, 2010, v Payer, 2016). Najpomembnejša in najbolj raziskana pojava, ki vključujeta omenjene spremembe sta gensko vtisnjenje in inaktivacija X kromosoma.

### 3.2.1 Inaktivacija X kromosoma pri samicah sesalcev

Na X kromosomih sesalcev se dogaja primer epigenetske regulacije, ki lahko preklaplja med aktivnim in neaktivnim stanjem, kar vpliva na gene celotnega kromosoma, z izjemo nekaj genov, ki se temu izognejo (Deng, Berletch, Nguyen in Disteche, 2014, v Payer, 2016). Število transkriptov, ki jih proizvede gen, je navadno proporcionalno številu kopij tega gena v celici. Sesalci so diploidni, zato imajo na avtosomnih kromosomih po dve kopiji vsakega gena. Število X in Y spolnih kromosomov pa se med spoloma razlikuje; samica ima dva X kromosoma in samec en X in en Y kromosom. Samice imajo torej dvakrat toliko kopij genov, vezanih na X kromosom in bi zato morale proizvajati dvakrat več transkripta od moških. Ekvivalenca je dosežena z mehanizmom kompenzacije doz, pri čemer gre za izenačevanje genske produkcije z naključno inaktivacijo enega od dveh kromosomov v vsaki celici v obdobju zgodnjega razvoja. Možnosti za inaktivacijo X kromosoma, ki izhaja iz ženske ali moškega je enaka, saj je v času izbire, ki se pojavi v zgodnji embriogenezi, videti, da je končno razmerje med inaktiviranimi X kromosomi enako (1:1) (Vacca, Della Ragione, Scalabri in D'Esposito, 2016). Z vidika uravnavanja genskega izražanja na podlagi spremembe kromatina sta pomembni dve lastnosti inaktivacije X kromosoma. Prvi: na inaktiviranem X kromosomu je sklopljena oziroma utišana večina genov. Pri organizmih, pri katerih je ta pojav bolje opisan, je sprememba kromatinske strukture tega kromosoma povzročila utišanje prej aktivnih genov. Drugi: geni na inaktiviranem kromosomu ene celice ostanejo inaktivirani tudi pri potomkah te celice. (Griffiths idr., 2005). Sprememba se torej prenaša z mitozo, saj vsaka celica vsebuje tako aktiven, kot tudi neaktiven X kromosom (Vacca, Della Ragione, Scalabri in D'Esposito, 2016).

### 3.2.2 Gensko utišanje (angl. imprintng)

Je genetski mehanizem, ki se glede na paternalno ali maternalno dedovanje določenega gena odraža v (ne)izražanju tega gena (Pickard in Reik, 2001, v Griffiths idr., 2005). Diploidni organizmi, ki se razmnožujejo spolno, podedujejo od vsakega starša en set

kromosomov, ter posledično dobijo dve kopiji vsakega avtosomalnega gena. Ali bosta izražena oba alela za posamezni gen ali ne, je odvisno od tipa celice. Obstajajo pa tudi geni za katere pravimo, da so gensko utišani. Izraženi so monoalelno, pri čemer je odvisno, od katerega starša je bil alel podedovan (Williamson idr., 2012, v Weaver in Bartolomei, 2013). Pri primeru maternalnega imprintinga je inaktivirana kopija gena tista, ki je podedovana po materini strani; če je ista kopija podedovana od očeta, je gen izražen. V primeru paternalnega imprintinga pa je ravno obratno. Posledica starševskega imprintinga je, da so utišani geni izraženi na način, kot da je v celici prisotna le ena kopija gena (hemizigotnost), čeprav sta v resnici prisotni dve. Edina opažena sprememba na utišanih genih je prisotnost dodatnih metilnih skupin. Glede na mehanizem vtisnjenih genov lahko sklepamo, da je za razvoj sesalca potreben genski prispevek obeh staršev, saj prispevka k genomu zarodka nista enaka (McGrath in Solter, 1984). Pri večini celic zarodka sta namreč izraženi obe kopiji gena, nekateri geni pa so specifično "vtisnjeni" tako, da je aktivna le kopija enega starša. Tako zarodek prejme enak genetski prispevek od obeh staršev (Kaneda, 2011).



## 4 VEDENJSKA EPIGENETIKA

Zadnje čase se polje preučevanja epigenetskih sprememb iz prenatalnega obdobja pomika tudi k pomembnosti razvijanja različnih vedenjskih značilnosti tekom življenja. Povečano število raziskav na tem področju je vodilo k oblikovanju nove vede - vedenjske epigenetike. Lester idr., (2011) so jo definirali kot "uporaba načel epigenetike za preučevanje fizioloških, genetskih, okoljskih in razvojnih mehanizmov vedenja pri ljudeh in živalih; raziskave tega področja pa se navadno osredotočajo na kemično raven sprememb, izražanje genov in biološke procese, ki so osnova za (ne)normalno vedenje (str. 14)."

Zaradi velike raziskovalne dejavnosti na tem področju in pomembnosti odkritega, se je zdela vzpostavitev vedenjske genetike kot vede, kot že rečeno, smiselna. Do sedaj so našli neposredne povezave nekaterih nevroloških genetskih motenj (sindrom krhkega X kromosoma, Rettov sindrom, Angelmanov sindrom, Prader-Willijev sindrom..) z epigenetskimi mehanizmi. Z abnormalnim kromatinom in DNK metilacijo je povezanih tudi veliko vrst raka (Pardo in Alvarez, 2013).

Že nekaj časa je znano, da so nevrnske celice edini tip celic, ki se po genezi ne deli več. Vendar pa se kljub temu lahko pri njih lahko pojavijo epigenetske regulacije. Te se lahko pojavijo pri post-mitotskih, že diferenciranih nevronih in so ravno zato ključni mehanizem, ki leži za spremembami v ekspresiji genov v tako normalnih možganskih procesih, kot tudi pri duševnih motnjah (odvisnost, depresija, anskioznost, motnje v hranjenju, shizofrenija..) (Pardo in Alvarez, 2012), med katere spada tudi BMR.

## 5 BIPOLARNA MOTNJA RAZPOLOŽENJA

BMR spada med motnje razpoloženja. Mednje uvrščamo skupino kliničnih stanj, za katere je značilna izguba doživljanja širokega spektra čustev v normalnih časovnih okvirjih, ter izguba kontrole nad doživljanjem lastnih čustev (Sadock in Sadock, 2007).

### 5.1 Kako jo prepoznati

Diagnozo BMR se postavi osebi, ki je imela najmanj dve epizodi motnje razpoloženja in je bila od tega vsaj ena manična ali hipomanična. Ni torej nujno, da oseba doživlja le manične in depresivne epizode, saj lahko kot bipolarno označimo tudi obliko, kjer se ponavljajo samo manične ali hipomanične epizode.

Simptomi depresivne epizode se odražajo v splošnem padcu življenjske energije, znižanem razpoloženju, dejavnosti, manjši sposobnosti za uživanje, obenem pa upadejo interesi, zanimanje in koncentracija. Hitro se ob manjših naporih pojavi utrujenost, motnje spanja in apetita. Bolniki so poročali tudi upad samospoštovanja in zaupanja vase, občutke krivde in lastne ničvrednosti. Značilna je tudi psihomotorična upočasnjenost, tesnoba, vznemirjenost. Čustvene simptome pa velikokrat spremljajo telesni simptomi, največkrat v obliki bolečine (na primer glavoboli, bolečine v križu) (Tavčar, 2013).

Znotraj maničnih epizod poznamo manične in hipomanične simptome. Prvi zajemajo izrazito privzdignjeno razpoloženje do nenadzorovane vznesečnosti in vznemerjenosti, kar je izrazito neskladno s socialnimi okoliščinami. Oboleli je pretirano dejaven, pojavijo se nespečnost, odkrenljivost, pretirana samozavest in grandioznost, ter siljenje h govoru. Značilno je, da se oseba finančno ali tudi življenjsko ogroža, ob odtegnitvi njene dejavnosti, pa lahko oseba postane tudi nasilna. Pri maniji s psihotičnimi simptomi se ob vseh zgoraj navedenih simptomih pojavljajo tudi halucinacije in blodnje. Človek v hipomanični epizodi ima daljši čas blago do zmerno zvišano oziroma privzdignjeno razpoloženje. Zdi se sam sebi izjemno telesno in duševno učinkovit in ima zmanjšano potrebo po spanju. Povečani sta raven energije in dejavnosti, počutje pa je odlično. Pogosta je tudi pretirana zaupljivost, navezovanje socialnih stikov in spolna aktivnost, ki lahko vodi v promiskuitetnost. Čustvenim simptomom se pridružuje razdražljivost, motena pa je lahko tudi poklicna dejavnost.

### 5.2 Delitev na različne tipe

Tradicionalno bipolarno motnjo delimo na tip I in tip II. Za tip I je značilno ponavljanje maničnih in depresivnih epizod, pri tipu II pa lahko prepoznamo hipomanične in

depresivne epizode. Poznamo tudi mešano epizodo, pri kateri oboleli v določenem obdobju doživlja simptome manije in depresije, ter hitrokrožno obliko, za katero je značilno hitro menjavanje faz (Tavčar, 2013).

### 5.3 Epidemiologija

Danes se epidemiološkim raziskavam BMR posveča več pozornosti kot nekoč. Glede na starejše podatke naj bi v povprečju za BMR tipa I zbolel približno 1% celotne populacije (Sadock, Sadock in Ruiz, 2009, v Frangeš in Dernovšek 2013), medtem ko naj bi bila pojavnost obolenja tipa II precej večja zaradi težavnega diagnosticiranja. Skupno naj bi za obema tipoma zbolelo 5% celotne populacije (Baek, Park in Choi, 2011, v Frangeš in Dernovšek, 2013). Običajno se bolezen pojavi med 20. in 40. letom starosti, pri čemer je najbolj kritično obdobje pozne adolescence. Ženske naj bi večkrat najprej zbolele za depresivno epizodo, zanje je zato bolj značilna BMR tipa II, medtem ko moški tipično najprej zbolijo za manično epizodo, ki jo imajo v povprečju 4-5 let bolj zgodaj kot ženske (Frangeš in Dernovšek, 2013). Razširjenost je primerljiva med različnimi etničnimi skupinami, kot celotna pa je motnja enako pogosta pri moških in ženskah. Zaradi pogosto napačnih diagnoz, ki so največkrat posledica velike verjetnosti pridruženih duševnih motenj (socialna fobija, motnje osebnosti, zloraba psihoaktivnih snovi, panične motnje..), naj bi bila ocena pogostosti BMR precej manjša kot je v resnici (Tavčar, 2013).

### 5.4 Etiologija

Še nekaj let nazaj so dednost motenj razpoloženja preučevale številne družinske, posvojitvene študije in študije dvojčkov. Glavni cilj takšnih študij je bil poiskati specifične kandidatne gene z uporabo molekularnogenetskih metod (Sadock in Sadock, 2007). Nato so kasneje preko raziskav odkrili številne biološke faktorje, ki naj bi bili povezani z obolevnostjo za razpoloženskimi motnjami. V zadnjem času se raziskovalci osredotočajo predvsem na preučevanje nevrovedenjskih sistemov, nevronskih mrež (angl. neural circuits) in bolj zapletene nevroregulatorne mehanizme. Poudarek je na preučevanju nevromodulatornih sistemov, za katere ostaja odprta možnost, da so lahko vzrok za patogenezo ali pa se pojavijo poleg motnje oziroma/ali so njena posledica (Sadock in Sadock, 2007).

Vendar pa je potrebno pri nastanku BMR razmišljati v širšem kontekstu, saj je najverjetneje vzrok za nastanek skrit v prekrivanju med genetskimi, nevrobiološkimi in okoljskimi dejavniki (Frangeš in Dernovšek, 2013). Bolezen je torej multifaktorsko pogojena in zaradi tega jo najlaže razlagamo preko procesov epigenetskih regulacij.

## 6 DOSEDANJE EPIGENETSKE RAZISKAVE BIPOLARNE MOTNJE

Cilj raziskave D'Addaria in drugih (2012) je bil raziskati stopnjo metilacije promotorske regije gena BDNF, ki je eden izmed glavnih kandidatnih genov povezanih s psihozo. Ob pregledu znanstvenih člankov lahko opazimo, da je BDNF v številnih raziskavah osrednji preiskovani gen, saj je nemalokrat osrednja tema raziskav o patofiziologiji motenj razpoloženja. Povezan naj bi bil s procesi adaptacije nevronov (njihov razvoj, proliferacija in preživetje ter sinaptična plastičnost). Glede na njegov vpliv sklepamo, da mora biti gen BDNF pod velikim vplivom epigenetskih regulacij (Dell'Osso idr., 2014). Rezultati raziskave D'Addaria in drugih so pokazali znižano raven izražanja gena pri bipolarni motnji tipa II v primerjavi s kontrolno skupino. Na promotorski regiji je bila prisotna hipermetilacija, česar pri tipu I ni bilo opaziti.

Epigenetske spremembe gena BDNF so v podobni raziskavi preučevali tudi Dell'Osso idr., (2014). Zanimale so jih razlike DNK metilacije med obolelimi za depresijo in bipolarno motnjo razpoloženja. Ugotovili so visoke ravni metilacije na promotorju gena BDNF pri obolelih za depresijo in bipolarno motnjo tipa II, v primerjavi z obolelimi za bipolarno motnjo tipa I.

Na podlagi finega kartiranja razlik DNK metilacije gena skupine 9 (HCG9) iz gruče genov humanega limfocitnega antigena HLA pri obolelih za bipolarno motnjo, katere podtipa v članku ne omenjajo, so Kaminsky in drugi (2012) na razširjeni regiji HCG9 odkrili kompleksne povezave med spremenjenimi DNK metilacijskimi vzorci glede na starost, genotip in vrsto zdravljenja obolelih.

Sugawara in drugi (2011) pa so z analizo epigenoma našli hipermetilacijo gena za serotoninški transporter (SLC6A4) pri enem izmed dvojčkov obolelim za bipolarno motnjo, v primerjavi z njegovim zdravim enojajčnim bratom dvojčkom. V tej raziskavi tipa BMR niso opredelili.

Vpliv epigenetskih sprememb na razvoj bipolarnе motnje so ugotavljali tudi v raziskavi, kjer so s pomočjo MS-RDA metode preučevali razlikovanje med DNK metilacijo pri enojajčnih dvojčkih, ki so se razlikovali v (ne)obolelosti za bipolarno motnjo. Odkrili so odstopajoče DNK metilacijske vzorce na dveh zgornjih aktivacijskih zaporedjih v regijah pri osebah, obolelih za bipolarno motnjo, in sicer na genu za spermin sintazo (SMS) in genu za peptidilprolil izomerozo, E-like (PPIEL). Gen SMS je pokazal pomembno višjo raven DNK metilacije pri ženskah, obolelih za bipolarno motnjo v primerjavi s kontrolno skupino, vendar v tem primeru ni bilo vidnih razlik v izražanju sporočilne ribonukleinske kisline (mRNK). Obenem so našli visoko inverzno povezanost med genskim izražanjem in

ravnijo DNK metilacije gena PPIEL. Raven DNK metilacije je bila pomembno nižja kot pri kontrolni skupini, raven izražanja tega gena pa je bila pomembno višja (Kuratomi idr., 2008), vendar le pri BMR tipa II, medtem ko pri tipu I tega ni bilo zaslediti.

Tudi Yongshengu in drugim (2014) je v raziskavi, ki je zajemala analizo metilacijskih vzorcev na ravni celotnega genoma pri shizofreniji in BMR, uspelo odkriti spremembe v epigenetski regulaciji, vendar si pri tem niso osredotočali na tip BMR.

Za bipolarno motnjo tipa I obolele in njihove prednike so Grigoriu-Serbanescu in drugi (1995) testirali s fenotipskimi indikatorji modela genskega utišanja. Glavna ugotovitev raziskave je bila, da je oseba zbolela pri nižji starosti, če je bil bolan tudi njihov oče. Obenem je obolelost očeta pozitivno korelirala tudi z višjo stopnjo obolelosti za razpoloženskimi motnjami pri sorodnikih prve in druge stopnje. Vpliv spola starša prenašalca na starost ob pojavu bolezni se je zmanjševal, vendar je ostal signifikanten pri preverjanju učinka na starost obolelih med raziskavo. Ugotovitve raziskave so sovpadale s hipotezo genskega utišanja saj spol obolelega udeleženca ni imel signifikantnega vpliva na starost pri pojavu bolezni. Prav tako spol starša prenašalca ni imel vpliva na število epizod in njihovo letno frekvenco pri obolelih.

Zanimivo pa je raziskava, podobna prejšnji, le z manjšim številom udeležencev, pri preiskovanju enakega dobila drugačne rezultate. Kumar in drugi (2000) niso dobili statistično pomembnih rezultatov pri povezavi med spolom starša prenašalca in starosti ob nastopu bolezni pri obolelih. Posledično jim ni uspelo dokazati genskega utišanja pri bipolarni motnji tipa I.

Rezultate, ki niso kazali sprememb v DNK metilaciji, so dokazali tudi Bromberg, Bersudsky, Levine in Agam (2009), ki pri globalni analizi DNK levkocitov niso našli sprememb v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. Tipa BMR v raziskavi niso definirali.

Prav tako tudi Carlberg in drugi (2014) niso dobili spremenjenih metilacijskih vzorcev na DNK pri obolelih za BMR na promotorju gena BDNF. Tudi v tej raziskavi tipa BMR obravnavanih udeležencev niso opredelili.

## 7 ZAKLJUČEK

V uvodu smo dobili vpogled v epigenetiko kot vedo, ter v sosledje dogodkov, ki so do nje pripeljali. Obenem smo se seznanili z epigenetskimi mehanizmi in pojavi, ki naj bi regulirali razvoj nekaterih fizičnih in psihičnih lastnosti pri sesalcih. Na tej točki sem predstavila še značilnosti bipolarnе motnje razpoloženja, katere pojavnost me je v tem kontekstu tudi zanimala. Na začetku sem izpostavila dve raziskovalni vprašanji, ki ju bom v nadaljevanju poizkusila na podlagi prej napisanih izsledkov komentirati.

Prvo raziskovalno vprašanje se je glasilo: na razvoj bipolarnе motnje razpoloženja vplivajo epigenetski mehanizmi. V uvodu smo BMR opredelili kot stanje, katerega naj bi povzročalo več dejavnikov. Med njimi se je na začetku v glavnem izpostavljalo gene in okolje, med znanstveniki pa so potekale debate o deležih vplivnosti enega in drugega. Nato je pričela na veljavnosti pridobivati epigenetika, ki je z združitvijo enega in drugega odprla povsem drugačne poglede na razvoj BMR. Definicija epigenetike nam pove, da gre za spremembe, ki ne vključujejo sprememb na sekvenci DNK in se lahko prenašajo iz ene generacije celic v drugo, kar bi lahko pomenilo epigenetski izvor bolezni. Spremenjeno epigenetsko stanje pri BMR so že poizkušali dokazati nekateri raziskovalci. Iz prejšnjega poglavja smo lahko razbrali, da je kar nekaj njih v svojem raziskovalnem delu (D'Addario idr., 2012; Dell'Osso idr., 2014; Kaminsky idr., 2012; Sugawara idr., 2011; Kuratomi idr., 2008; Yongsheng idr., 2014; Grigoriu-Serbanescu idr., 1995) dokazalo obstoj sprememb na metilacijskih vzorcih pri primerjavi zdravih ljudi in obolelimi za BMR. Seveda obstajajo tudi raziskave, v katerih pričakovanih rezultatov, s katerimi bi lahko potrdili povezavo med epigenetskimi regulacijami in BMR, niso našli. Tako eni kot drugi raziskovalci so dobljene rezultate poizkušali obrazložiti tudi s pomanjkljivostmi podatkov in nadaljnjih zahtevah po raziskovanju problema. Slednje navajajo kot (pre)majhne vzorce ali pa dejstvo, da obravnavani udeleženci niso bili enojajčni dvojčki (Broomberg, Bersudsky, Levine in Agam, 2009). Genoma enojajčnih dvojčkov sta namreč identična in zaradi tega primerna za raziskovanje, saj lahko razlika v metilacijskih vzorcih predstavlja vzrok za pojav katere izmed motenj. Vendar pa bi lahko takšni rezultati pomenili tudi, da so spremembe v delovanju gena posledica same bolezni in ne vzrok zanjo (Kuratomi idr., 2008). Zapleti so se pojavili tudi pri raziskavah, ki so vključevale genomsko vtisnjenje. Gre namreč za zapleten pojav, ki ga je težko raziskovati, saj poleg DNK metilacije zajema tudi modifikacije histonov. Tako izsledki nekaterih raziskav (Grigoriu-Serbanescu idr., 1995; Kumar idr., 2011) niso podprti z dokazi na molekularni ravni. Poleg tega obstaja možnost, da genomsko vtisnjenje spremlja tudi nekatere druge modele dedovanja in posledično spreminja njihove lastnosti, kar pomeni da ti pojavi vplivajo drug na drugega, ter sinergično sovplivajo na obravnavani fenotip (Grigoriu-Serbanescu idr., 1995). Carlberg in drugi (2014) so dobljene rezultate razložili z dejstvom, da so se udeležene osebe pred raziskavo zdravile ali z antidepresivi ali s stabilizatorji razpoloženja, kar bi

lahko vplivalo na rezultate. Obenem so raziskovali samo en CpG otoček, kar je precej manj glede na druge raziskave. Potrebno je še omeniti, da so bile uporabljene metodologije v raziskavah precej različne. Kljub temu, da bi to lahko pomenilo nekonsistentno pridobljene rezultate je vidno, da obstajajo dokazi za spremenjene ravni DNK metilacije pri bipolarni motnji razpoloženja (Teroganova, 2016). Večina epigenetskih mehanizmov namreč ima trajne učinke na vedenje, vendar pa ni nujno, da so ti ireverzibilni in dedni (Pardo in Alvarez, 2013). Torej lahko rečemo, da obstaja povezava med epigenetskimi spremembami in bipolarno motnjo razpoloženja, ne moremo pa z gotovostjo trditi, da te vplivajo na sam razvoj motnje.

Drugo raziskovalno vprašanje se je glasilo: epigenetsko izražanje genov vpliva na tip bipolarnе motnje. Po pregledu raziskav, ki so vključevale tudi razlike med posamezni tipi BMR lahko vidimo, da sta bila največkrat obravnavana dva: tip I in tip II. V dveh raziskavah (D'Addario idr., 2012; Dell'Osso idr., 2014) so pri BMR II našli drugačne metilacijske vzorce gena BDNF kot pri BMR I. Tudi Kuratomi in drugi (2008) so pri BMR II na genu PPIEL opazili metilacijske vzorce, ki so bili drugačni od tistih pri BMR I. Raziskavi (Grigoriou-Serbanescu idr., 1995; Kumar idr., 2011) genskega vtisnjenja sta zajemali samo udeležence, obbolele za BMR I, ostale raziskave pa tipa motnje v svojem delu niso omenjale oziroma obravnavale. Glede na rezultate prvih treh raziskav bi lahko sklepali, da je različna metilacija promotorjev istega gena pri različnih tipih BMR vplivala na izražanje gena in imela kaj opraviti s tipom BMR. Dosedaj vemo, da lahko epigenetski mehanizmi kot je metilacija zavirajo ali pospešujejo prepisovanje gena in posledično vplivajo na njegovo aktivnost in izražanje fenotipa. Obstaja torej možnost, da epigenetsko izražanje genov vpliva na tip BMR, saj so odkrili, da se pri nekaterih genih epigenetsko izražanje razlikuje med tipoma BMR. Vendar pa bi v podporo tej trditvi potrebovali še več raziskav, ki bi med sabo primerjale metilacijska stanja različnih tipov te duševne motnje.

Tako prvega kot tudi drugega raziskovalnega vprašanja ne moremo z gotovostjo potrditi, saj kljub temu, da raziskave na tem področju naraščajo, njihovo število ni zadostno. To velja še posebej za raziskave o histonskih spremembah (Shinozaki, Hing in Potash, 2014). Verjetno bo v prihodnosti število usmerjenih raziskav naraslo, saj se zdi, da je epigenetika kot sinteza okolja in genov, ki je konec koncev tudi razbila njuno prej močno usidrano polarizacijo, trenutno eno primernejših orodij za razlago pojava bolezenskih stanj, kot je BMR. Razlaga nekaterih motenj razpoloženja s pomočjo epigenetskih modelov namreč pomeni spremenjeno in poglobljeno razumevanje mehanizmov nastanka bolezni in posledično možnost k prispevanju razvoja v smeri preprečevanja ali zdravljenja njenih simptomov.

## 8 LITERATURA IN VIRI

- Auerbach, C. (1976). *The history of mutation research: problems, results and perspectives*. Edinburgh: Springer US. Pridobljeno s <http://www.springer.com/us/book/9780412112805>.
- Bromberg, A., Bersudsky, Y., Levine, J. in Agam, G. (2009). Global leukocyte DNA methylation is not altered in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*, 118(1–3), 234-239. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032709000676>
- Carlberg, L., Scheibelreiter, J., Hassler, M. R., Schloegelhofer, M., Schmoeger, M., Ludwig, B., Kasper, S., Aschauer, H., Egger, G. in Schosser, A. (2014). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Epigenetic regulation in unipolar and bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 168, 399-406. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032714004534>
- Collins, P. Y., Patel, V., Joestl, S. S., March, D., Insel, T. R., Daar, A. S., Walport, M. (2011). Grand challenges in global mental health. *Nature*, 475, 27-30. Pridobljeno s <http://www.nature.com/nature/journal/v475/n7354/full/475027a.html>
- D'Addario, C., Dell'Osso, B., Palazzo M. C., Benatti, B., Lietti, L., Cattaneo, E., Galimberti, D., Fenoglio, C., Cortini, F., Scarpini, E., Arosio, B., Di Francesco, A., Di Benedetto, M., Romualdi, P., Candeletti, S., Mari, D., Bergamaschini, L., Bresolin, N., Maccarrone, M. in Altamura, C. (2012). Selective DNA methylation of BDNF promoter in bipolar disorder: differences among patients with BDI and BDII. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37, 1647-1655. Pridobljeno s <http://www.nature.com/npp/journal/v37/n7/full/npp201210a.html>
- Dell'Osso, B., Addario, C., Palazzo, M. C., Benatti, B., Camuri, C., Galimberti, D., Fenoglio, C., Scarpini, E., Di Francesco, A., Maccarrone, M. in Altamura, A. C. (2014). Epigenetic modulation of BDNF gene: Differences in DNA methylation between unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 166, 330-333. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032714003085>
- Felsenfeld, G. (2007). A Brief History of Epigenetics. V Allis, C. D., Caparros, M., Jenuwein, T. in Reinberg, D. (ur.), *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014 (str. 1-10). Maryland: Cold Spring Harbor Laboratory Press. Pridobljeno s <http://cshperspectives.cshlp.org/content/6/1/a018200.full.pdf+html>.
- Frangeš, T in Dernovšek M. Z. (2013). Bipolarna motnja razpoloženja. *Medicinski razgledi*, 52, 79-92. Pridobljeno s <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-CJAO92MQ/?>
- Gayon, J. (2016). From Mendel to epigenetics: History of genetics. *Comptes Rendus Biologies*, 339(7-8), 225-230. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631069116300646>



- Grigoriou-Serbanescu, M., Nothen, M., Propping, P., Poustka, F., Magureanu, S., Vasilescu, R., Marinescu, E. in Ardelean, V. (1995). Clinical evidence for genomic imprinting in bipolar I disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 92(5), 365-370. Pridobljeno s <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.1995.tb09598.x/abstract>
- Griffiths, A. J. F., Wessler, S. R., Lewontin, R. C., Gelbart, W. M., Suzuki, D. T. in Miller, J. H. (2005). *An Introduction to Genetic Analysis* (Eighth Edition). New York: W. H. Freeman & Co. Pridobljeno s [http://www.bio.bg.ac.rs/materijali\\_predmeta/med-eng-griffiths-an-introduction-to-genetic-analysis.pdf](http://www.bio.bg.ac.rs/materijali_predmeta/med-eng-griffiths-an-introduction-to-genetic-analysis.pdf)
- Kaminsky, Z., Tochigi, M., Jia, P., Pal, M., Mill, J., Kwan, A., Ioshikhes, I., Vincent, J. B., Kennedy, J. L., Strauss, J., Pai, S., Wang, S. C. in Petronis, A. (2012). A multi-tissue analysis identifies HLA complex group 9 gene methylation differences in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 17(7), str. 728-40. Pridobljeno s <http://www.nature.com/mp/journal/v17/n7/full/mp201164a.html>
- Kaneda, M. (2011). Genomic imprinting in mammals-Epigenetic parental memories. *Differentiation*, 82(2), 51-56. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301468111000697>
- Kumar, R., Chopra, V. K., Parial, A. in Khess, C. R. J. (2000). Genomic imprinting in bipolar affective disorder. *Indian J Psychiatry*, 42(2), 167-171. Pridobljeno s <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.1995.tb09598.x/abstract>
- Kuratomi, G., Iwamoto, K., Bundo, M., Kusumi, I., Kato, N., Iwata, N., Ozaki, N. in Kato, T. (2008). Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Molecular psychiatry*, 13(4), 429-441. Pridobljeno s <http://www.nature.com/mp/journal/v13/n4/full/4002001a.html>
- Labrie, V., Pai, S. in Petronis, A. (2012). Epigenetics of major psychosis: progress, problems and perspectives. *Trends in Genetics*, 26(9), 427-435. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952512000662>
- Lester, B. M., Tronick, E., Nestler, E., Abel, T., Kosofsky, B., Kuzawa, C. W., Marsit, C. J., Maze, I., Meaney, M. J., Monteggia, L. M., Reul, J. M., Skuse, D. H., Sweatt, J. D. in Wood, M. A. (2011). Behavioral epigenetics. *Annals of the New York academy of sciences*, 1266, 14-33. Pridobljeno s <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2011.06037.x/epdf>
- McGowan, K. in Kato, T. (2008). Epigenetics in mood disorders. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 13, 16-24. Pridobljeno s <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12199-007-0002-0>
- McGrath J. in Solter, D. (1984). Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell*, 37(1), 179-183. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6722870>

- Mill, J. in Petronis, A. (2007). Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry*, 12(9), 799-814. Pridobljeno s <http://www.nature.com/mp/journal/v12/n9/full/4001992a.html>
- Pardo, H. G. in Alvarez, M. P. (2013). Epigenetics and its implications for Psychology. *Psicothema*, 25(1), 3-12. Pridobljeno s <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=4072>
- Payer, B. (2016). Developmental regulation of X-chromosome inactivation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 56, 88-99. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952116301094>
- Premedhq.* (b.d.). Pridobljeno s <https://www.premedhq.com/dna-methylation>
- Reeve, E. C. R. (ur.). (2001). *Encyclopedia of Genetics*. London in Chicago: Fitzroy Dearborn Publishers.
- Rodd, A. L., Ververis, K. in Karagiannis, T. C. (2014). *Histone acetylation-deacetylation*. Pridobljeno s <http://www.hindawi.com/journals/lymph/2012/290685>
- Sadock, B. J. in Sadock, V. A. (2007). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10th Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Shinozaki, G., Hing, B. in Potash, J. B. (2014). Epigenetics of Bipolar Disorder. V Peedicayil, J., Grayson, D. R. in Avramopoulos, D. (ur.), *Epigenetics in Psychiatry* (str. 265-278). Amsterdam: Elsevier.
- Sugawara, H., Iwamoto, K., Bundo, M., Ueda, J., Miyauchi, T., Komori, A., Kazuno, A., Adati, N., Kusumi, I., Okazaki, Y., Ishioka, J., Kojima, T. in Kato, T. (2011). Hypermethylation of serotonin transporter gene in bipolar disorder detected by epigenome analysis of discordant monozygotic twins. *Transl Psychiatry*, 1:e24. Pridobljeno s <http://www.nature.com/tp/journal/v1/n7/full/tp201126a.html>
- Tavčar, R. (2013). Razpoloženske motnje. V Pregelj, P., Kores Plesničar, B., Tomori, M., Zalar, B. in Zihlerl, S. (ur.), *Psihijatrija* (str. 218-227). Ljubljana: Psihijatrična klinika.
- Teroganova, N., Girshkin, L., Suter, C. M. in Green M. J. (2016). DNA methylation in peripheral tissue of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *BMC Genetics*, 17:27. Pridobljeno s DOI 10.1186/s12863-016-0332-2.
- Vacca, M., Della Ragione, F., Scalabri, F. in D'Esposito, M. (2016). X inactivation and reactivation in X-linked diseases. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 56, 78-87. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952116300702>
- Waddington, C. (1942). The epigenotype. *International journal of epidemiology*, 41(1),

10-13. Pridobljeno s <http://ije.oxfordjournals.org/content/41/1/10.full.pdf+html>

Watson, J. in Crick, F. (1953). Molecular structure of nucleic acids. *Nature*, 171(4356), 737-738. Pridobljeno s <http://www.nature.com/scitable/content/molecular-structure-of-nucleic-acids-a-structure-13997975>

Weaver, J. in Bartolomei, M. (2013). Chromatin regulations of genomic imprinting. *Biochimica et Biophysica Acta – Gene Regulatory Mechanisms*, 1838(3), 169-177. Pridobljeno s <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301468111000697>

Yongsheng, L., Camarillo, C., Xu, J., Bedard Arana, T., Xiao, Y., Zhao, Z., Chen, H., Ramirez, M., Zavala, J., Escamilla, M. A., Armas, R., Mendoza, R., Ontiveros, A., Nicolini, H., Magaña, A. A., Rubin, L. P., Li, X. in Xu, C. (2015). Genome-Wide Methylome Analyses Reveal Novel Epigenetic Regulation Patterns in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *BioMed Research International*, 2015. Pridobljeno s <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/201587/>