

Psikiyatrik Hastalıkların Gelişiminde Epigenetik Mekanizmalar

Deniz Erol¹, Zeynep Elyas², Süheyla Ünal³

ÖZET:

Psikiyatrik hastalıkların gelişiminde epigenetik mekanizmalar

Epigenetik, DNA'nın nükleotid dizisinde herhangi bir değişim olmaksızın gen işlevinde kalıtsal olarak gerçekleşen değişikliklerin incelenmesi olarak tanımlanmaktadır. Hatalı epigenetik mekanizmalar, bazı hastalıklarda doğrudan rol oynamaktadır. Epigenetik düzenlenmenin depresyon, şizofreni, madde bağımlılığı, bilişsel işlev bozuklukları gibi ruhsal bozukluklarda ve nörogenezis, nöronal plastisite, öğrenme ve bellekte rol oynadığına dair çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu derlemede, epigenetik mekanizmalar ve bu mekanizmaların psikiyatrik hastalıkların gelişimindeki rolü tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Psikiyatrik hastalıklar, epigenetik, kromatin yapısı

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20:109-114

ABSTRACT:

Epigenetic mechanisms in the development of psychiatric disorders

Epigenetics is defined as the study of heritable changes of gene function that occur without a change in the nucleotide sequence of DNA. Aberrant epigenetic mechanisms have been directly implicated in certain human diseases. There is much evidence that epigenetic regulation is involved in neurogenesis, neuronal plasticity, learning and memory, and in psychiatric disorders such as depression, addiction, schizophrenia, and cognitive dysfunction. In this review, the epigenetics mechanisms and their role in the development of psychiatric disorders were discussed.

Key words: Psychiatric disorders, epigenetics, chromatin structure

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20:109-114

¹Dr., Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
²Dr., ³Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Deniz Erol, PhD, Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Elektronik posta adresi / E-mail address:
denizerol@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
31 Aralık 2009 / December 31, 2009

Bağıntı beyanı:
D.E., Z.E., S.Ü.: yok.

Declaration of interest:
D.E., Z.E., S.Ü.: none.

GİRİŞ

Psikiyatrik hastalıklar çok sayıda genetik ve çevresel etkenin rol oynadığı karmaşık durumlardır. Bu konuda yapılan genetik araştırmalarda, aday genlerdeki özgün dizi varyasyonlarına odaklanılmıştır. Ancak bu çalışmalarda güçlü genetik ilişki bulmak mümkün olmamıştır. Bu da, nedensel zinciri başlatan DNA'daki mutasyon ya da polimorfizm olsa da, gen ekspresyonunu kontrol eden mekanizmaların hastalık gelişim sürecinde daha önemli olduğunu düşündürmektedir (1).

Beyinde hücre dışı uyarılara ve çevresel etkilere uyumsal değişiklik göstermeye aracılık eden gen ekspresyonunu düzenleyen birkaç mekanizma bulunmaktadır. Bunlar gen translokasyonunun düzenlenmesi, DNA onarımı, transkripsiyon, RNA stabilitesi, alternatif RNA splicing, protein degradasyonu, gen kopya sayısı, histon modifikasyonu, DNA metilasyonu, transposon aktivasyonu olarak sıralanabilir (1). DNA kodunda herhangi bir değişim olmaksızın sadece gen aktivitesini düzenleyen epige-

netik mekanizmalar, nöroadaptasyon ve hastalık süreçlerine katkıda bulunmaktadır. Epigenetik mekanizmalar gelişim sürecinde gen ekspresyonunu aktive ederek ya da baskılayarak bu etkiyi gerçekleştirmektedirler (2).

Nörogelişim Sürecinde Epigenetik Düzenlemeler

Gen ekspresyonunun epigenetik uyarılması, nörojenetik süreçlerde çevresel etkilere ve organizmanın gereksinimlerine uyum sağlayıcı düzenlemeleri gerçekleştirmektedir. Organizmanın gelişim sürecinde enerjiyi dengeleme ve karşılaştığı stresli koşullara uyum sağlamak üzere geliştirdiği fizyolojik ve davranışsal tepkiler, fenotip ekspresyonunu güçlü ve kalıcı bir şekilde etkileyebilmektedir (3). Özellikle embriyonik dönemde ve kritik dönemlerde, düzenleyici genlerde ve büyüme ile ilgili genlerde yoğunlaşan bazı epigenetik düzenlemelerin fetal programlamayı etkileyerek kalıcı değişikliklere aracılık ettiği ileri sürülmektedir (4,5,6). Nöroendokrin sistem bu prog-

ramlamada merkezi bir öneme sahip görünmektedir. Büyüme, gelişimsel geçiş dönemleri, üreme ve yaşlanma gibi yaşam döngüsünde önemli olan durumlarda nöroendokrin sistem pacemaker görevi üstlenmektedir. Aynı zamanda iç ve dış ortam arasındaki uyumu sağlamayı ve organizmayı homeostatik dengede tutma işlevini gerçekleştirmektedir (7). Glikokortikoidlerin lenf bezlerinde ve bazı organlarda sempatik innervasyonu arttırdığı (8,9) ve β -adrenerjik sinyal sistemi ile etkileşerek Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor, NGF) transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (10). Organizmanın stresli durumlara başa çıkmada kullandığı bu plastik özelliklerin bir sınırı bulunmaktadır. Bu sınırlar organizmanın gelişimindeki kritik dönemler olan prenatal ve neonatal dönemlerde karşılaşılan stres uyaranlarının şiddetli ve uzun süreli olmasıyla aşılabilmekte, kortikosteroid salgısında upregülasyon oluşabilmektedir (11). Bu dönemde olumsuz etkilerle “aşırı tepkiselleşen” HPA eksenini, yaşamın daha sonraki dönemlerinde allostatik yüküne neden olarak patolojik değişikliklere zemin hazırlamaktadır (12,13). Örneğin erken çocukluk dönemlerinde fiziksel ve cinsel tacize uğramanın glikokortikoid reseptörlerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu etkinin DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatin yeniden modellenmesi gibi epigenetik mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (14).

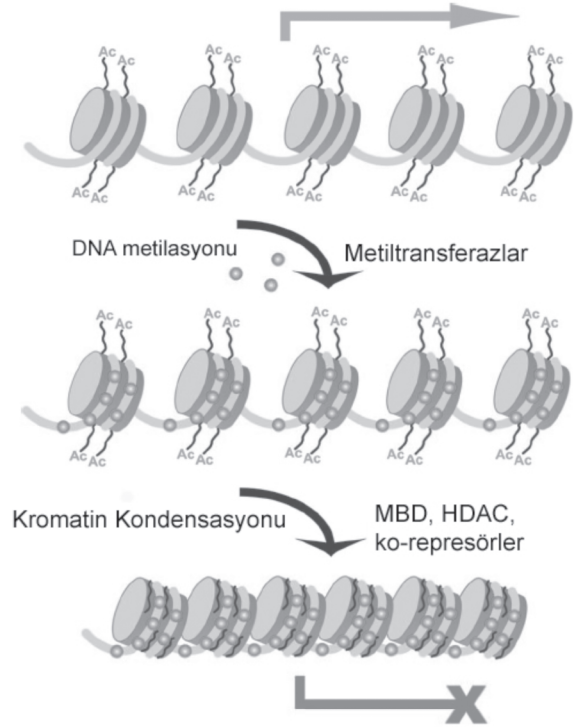
Epigenetik mekanizmalar beslenme, annenin bakım/davranış özellikleri, hormonlar ve ilaçlar gibi çeşitli çevresel uyaranlardan oldukça etkilenmektedir. Örneğin beslenme, DNA metilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir (15). Doğum öncesi ve doğum sonrasında diyetdeki metiyonin düzeyi, DNA metilasyonunu etkileyerek bazı hastalıklara yatkınlık oluşturabilmektedir (16). Annenin bakım verme tutumu, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu üzerinden hipokampustaki glikokortikoid reseptör öncü geninin ekspresyonunu değiştirmekte ve yaşam boyu devam eden, hatta sonraki kuşaklara da aktarılan endokrin tepkilere yol açmaktadır (2,6). Erken dönemlerdeki yaşam deneyimleri santral sinir sisteminde epigenetik değişiklikler oluşturabilmektedir (17).

Lahiri ve ark. (2009)’nın önerdiği LEARN (Latent Early-life Associated Regulation) modeline göre erken gelişim dönemlerinde çevresel ajanların genin düzenleyici bölgesinde oluşturduğu epigenetik etkiler uzun süre gizli bir durumda kalmakta, yaşamın ileri dönemlerinde görünür hale gelmektedir (18). Psikoz gelişimi ile bağlantı-

landırılan bazı çevresel maruz kalmaların, nörobiyolojik süreçleri etkileyecek epigenetik değişiklikler aracılığı ile etkili oldukları ileri sürülmektedir (19). Örneğin Toxoplasma Gondii bir histon modifikatörü olarak santral sinir sisteminde gen ekspresyonunu değiştirmekte, akut dönemde gözlenmeyen bu etkinin sonuçları yıllar sonra ortaya çıkmaktadır (20,21).

Epigenetik Mekanizmalar

Kalıtım materyali olan DNA molekülü, nükleotid olarak adlandırılan küçük yapı taşlarının birleşmesiyle oluşmaktadır. DNA’nın yapısı ve nükleotidlerin dizilişi bir canlının tüm hücrelerinde aynı olmakla birlikte, hücreler arası farklılıklar gen ifadesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu değişikliklere epigenetik mekanizmalar aracılık etmektedir (22).



Şekil 1: Gen sessizleşmesinde epigenetik modifikasyonlar. Bir seri epigenetik modifikasyon, DNA'nın transkripsiyonel olarak aktif bölgelerini (üstte), inaktif kompakt kromatine (altta) dönüştürmektedir. Metiltransferazlar tarafından katalizlenen DNA metilasyonu, metil-bağlayan bölge proteinlerinin (MBD) toplanmasını sağlar ve ardından histon deasetilazlar (HDAC), transkripsiyonel ko-represörler ve diğer kromatin modifiye edici enzimler toplanır. Transkripsiyonel olarak aktif olan kromatin asetillenmiş histonlarla ilişkilidir, inaktif kromatin ise metillenmiş DNA, deasetile histonlar ve şekilde gösterilmeyen diğer histon modifikasyonlarıyla ilişkilidir (Kaynak 14'den modifiye edilmiştir).

Epigenetik, DNA'nın nükleotid dizisinde herhangi bir değişim olmadan gen işlevinde ortaya çıkan kalıcı değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Organizmanın gelişim döneminde çevresel etkilere bağlı olarak gen ifadesinde değişiklik olmasını sağlayan önemli epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon uyarlamaları, baskılama (imprinting), protein konfigürasyonundaki değişimler ve RNA-ile indüklenen sessizleşme (RNA-induced silencing) sayılmaktadır. Kromatinin dinamik yapısı, DNA metilasyonu ve histon uyarlamalarının geri dönüşümlü epigenetik kalıpla kontrol edilmektedir (22) (Şekil 1).

Histonların N ucunu etkileyen metilasyon ve asetilasyon gibi epigenetik modifikasyonlar kromatin yapılanmasında rol oynayarak, bazı özel genom bölgelerinde transkripsiyonun aktifleşmesini ya da sessizleşmesini sağlarlar. Artmış gen aktivitesi asetilasyon ve deasetilasyonun dinamik bir döngüsü ile ilişkili görülmektedir. Histon uyarlamaları kromatin yapı ve işlevlerini değiştirmeleri nedeniyle epigenetik niteleyici (modifier) olarak bilinmektedir (22). Kromatin, hücre nükleusunda DNA, histon ve histon olmayan proteinlerden oluşan bir komplekstir. Kromatin yeniden modellenmesi (remodeling), gen ekspresyonunu düzenleyen dinamik bir süreçtir (2). Kromatinin temel yapısal birimi olan nükleozom H2A, H2B, H3 ve H4 histon proteinlerinden ikiser tane içeren bir histon oktomerinin etrafına sarılmış 146 baz çiftlik DNA molekülünden oluşmaktadır (23). Kromatinin bu nükleozomal yapısı, DNA'nın nükleus içerisinde organize katlanmalarla paketlenmesini sağlamaktadır (2). Histon proteinlerinin amino ucunda asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubiquitinizasyon, ADP ribozilasyon ve sumozilasyon gibi çeşitli posttranslasyonel modifikasyonlar oluşabilmektedir (2, 22). Bunlar lokal kromatin yapısında büyük değişikliklerle sonuçlanmaktadır (23). Kromatin yapısı gen ekspresyonu, replikasyon, rekombinasyon ve DNA tamirini etkilemektedir. Çeşitli hastalıklar, kromatin yapısını uyarlayan sistemdeki defektlerden kaynaklanmaktadır (24).

Histonların asetilasyonu ve genin promotor bölgesinin metilasyonu, gen ekspresyonunun epigenetik düzenlenmesinde iki temel mekanizmadır (25). Üzerinde en çok çalışılan histon uyarlaması asetilasyondur (22). Histon asetilasyonu histon asetiltransferazlar (HAT) ve histon deasetilazlar (HDAC) tarafından katalizlenen dinamik bir süreçtir (25). Hiperasetilasyon kromatin dekondensasyonunu indüklemekte ve gen aktivitesini arttırmaktadır. Hi-

poasetilasyon ise kromatin kondensasyonu arttırmakta ve gen aktivitesini azaltmaktadır (2). Histonların asetilasyonu ve deasetilasyonu, replikasyon, tamir ve transkripsiyonun düzenlenmesi için gerekli faktörlerin DNA'ya ulaşabilirliğini etkilemektedir (26). HDAC inhibitörleri embriyonik kortikal hücrelerde nöral farklılaşmayı indüklemektedir. Histon deasetilasyonu, gelişen corpus callosum'da oligodentrosit farklılaşması ve myelinizasyon zamanı için oldukça önemlidir. HDAC inhibitörleri, nöronal farklılaşmayı indüklemekte, glial farklılaşmayı baskılamakta ve yetişkin hipokampal nöral progenitor hücrelerin proliferasyonunu azaltmaktadır.

Asetilasyonun tersine histon metilasyonu, metilasyona uğrayan residüye bağlı olarak gen aktivasyonu veya baskılanmasıyla ilişkili görünmektedir. Hipermetilasyon genin sessizleşmesiyle, hipometilasyon ise genin transkripsiyonel aktivitesiyle sonuçlanmaktadır (15). DNA'nın metilasyonu, genomik baskılama, embriyonik gelişim, X-kromozomunu etkisizleştirme, yabancı DNA'nın sessizleştirilmesi, doğru sentromerik segregasyon ve T-hücre işlevlerini içeren birçok biyolojik süreçte işlev görmektedir. Metilasyon ayrıca yaşlanmada da önemli bir etmendir ve uzun süreli bellek süreçlerinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (27).

DNA metilasyonu, dinamik ya da kalıcı özellik taşıyabilmektedir. Dinamik metilasyonda DNA metilasyon/ deasetilasyon reaksiyonları yaşam boyunca genin aktifleşmesi ya da sessizleşmesini sağlamaktadır (28). Kalıcı metilasyonda ise X kromozomu etkisizleştirme ya da genomik baskılama gibi uyarlamalarla kalıtsal gen sessizleşmesi tetiklenmektedir (29). DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından CpG dinükleotidlerindeki sitozine bir metil grubu transferinin katalizlenmesiyle ortaya çıkar. Bu modifikasyon iki şekilde gen sessizleşmesini tetiklemektedir:

- 1) Metilasyonda, DNA'da tanıma bölgelerine bağlanan transkripsiyon faktörleriyle doğrudan etkileşmektedir.
- 2) Metil-CpG-binding bölge proteini (MBP), ko-represör komplekslerinin toplanması sonucu gen sessizleşmesine destek vermektedir (23).

Metillenmiş sitozinler, spesifik proteinler için bir bağlanma platformu oluşturmaktadır ancak bu modifikasyon proteinlerin DNA'ya bağlanmasını önlemektedir (24).

Yetişkin nöroenezisinin düzenlenmesinde de rol oynayan (2) kromatin yeniden modellenmesinin birkaç meka-

nizması daha tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan genomik baskılama, implantasyon öncesinde normal embriyolojik gelişme için gereklidir. Gametogenez sırasında her ebeveynin germ hücrelerindeki metilasyon kalıpları ve baskılanması yeniden düzenlenmektedir. Baskılanmış genler işlevsel olarak haploiddirler, diploidinin olmasını engellerler. Babadan ekspresye olan genler büyümeyi arttırırken, anneden ekspresye olan genler büyümeyi durdurmaktadır (30).

Fertilizasyon ve implantasyon arasında embriyon, baskıladığı genler ya da bazı tekrarlayan genler dışındakilerin çoğunu demetile etmektedir. Doğumdan sonra somatik hücrelerdeki metilasyon gelişimsel ve çevresel etkenlere uyum sağlamak üzere devam etmektedir (31).

Kromatin yeniden modellenmesinin bir diğer mekanizması nükleozom kaymasıdır (sliding). Bu mekanizmada histon oktomeri DNA boyunca hareket etmekte ve bu durum bir genin transkripsiyonu için transkripsiyonel sisteme izin vermektedir. Bu süreç kromatin yeniden modellenme sisteminin SWI/SNF ailesi tarafından yürütülmektedir. Histon asetilasyonu, SWI/ SNF-aracılı yeniden modellenme ve DNA metilasyonu, beyin gelişiminde de rol oynamaktadır (2).

Diğer bir mekanizmadan sorumlu olan retrotranspozonlar, gelişim sürecinde çoğu zaman etkisiz olup, stres koşullarında etkin hale geçerler. Retrotranspozlanabilir elementlerin aktivasyonu çeşitli stresler tarafından gerçekleştirilebilir. Kodlayan bölgelerde ya da yakındaki bir bölgedeki yeni dizi eklenmeleri, gen ifadesini değiştirecek ve genomu hem yapısal hem de işlevsel olarak yeniden yapılandıracak mutasyonlara neden olmaktadır (32).

Epigenetik ve Ruhsal Hastalıklar

Son çalışmalar epigenetik mekanizmaların beyin işlevlerinde kalıcı değişikliklere de aracılık ederek birçok nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalığın oluşumunda rolünü ortaya koymaktadır (2). Epigenetik mekanizmalar beslenme, annenin bakım/ davranış özellikleri, hormonlar ve ilaçlar gibi çeşitli çevresel uyarılardan oldukça etkilenmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan özgün hormonal etkiler, yaşamın daha sonraki dönemlerinde de hormonal baskılanmayla hedef organların bu hormonun etkisine duyarlılığını kalıcı olarak değiştirmeye neden olmaktadır (33). Beynin uyum kapasitesini aşan stres koşulları bilişsel işlevleri olumsuz etkileyerek patolojik

süreçleri başlatabilmektedir. Anormal DNA metilasyonu, anormal nöronal fonksiyonla, postnatal ölümle ve azalmış nörogenezisle sonuçlanmaktadır (2). H3K9'a özgün metiltransferaz (EHMT1) ve H3K4'e özgü histon demetilazdaki (JARID1C/SMCX) epimutasyonlar sırasıyla mental retardasyon ve otizmden sorumlu tutulmaktadır (34).

Şizofreni ve duygudurum bozukluklarının, DNMT genlerini içeren DNA yeniden modellenmesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Şizofreni, bipolar bozukluk ve psikozlu hastaların beyin dokularındaki hipermetilasyonun, reelin proteininin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Şizofrenili hastalarda korteksin birinci piramidal tabakasında DNA promotör bölgesinde reelin hipermetilasyonu (35, 36) saptanmıştır. H3K4'e özgü bir metiltransferaz olan MLL1 hipokampal sinaptik aktivite için temeldir ve şizofrenideki kortikal işlev bozukluğuyla ilişkilendirilmektedir (34). Yine şizofrenide fetal peryoddan çocukluğa, oradan da yetişkinliğe geçiş sırasında prefrontal GABAerjik inhibitör internöronlarda H3K4 metilasyonunda ilerleyici bir upregülasyon belirlenmiştir (37). Epigenetik mekanizmalardan etkilenen GAD67'yi kodlayan genin de şizofreni ve bipolar bozukluk patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (38).

Çeşitli dış uyarılar beyinde, histon yapısındaki bazı değişiklikleri hızla indükleyebilmektedir. Örneğin kokain ve antipsikotik ilaçlar, striatumda H3 histonunun fosfoasetilasyonu ve H4 histonunun asetilasyonunu indüklemektedir (39). Histon deasetilaz 5 (HDAC5), beynin kronik strese ve bazı maddelere maruz kalmada kromatin yapısını değiştirerek gen ekspresyonunun baskılanmasını sağlamaktadır. Örneğin kronik kokaine maruz kalmada farelerin nükleus akkumbenslerinde HDAC5 fosforilasyonu artmaktadır. Bu artış enzimin translokasyonuna neden olarak gen ekspresyonunu etkilemektedir (40). Sosyal yenilgi, kronik stres paradigmasında nükleus akkumbensteki mRNA HDAC5 düzeylerinde downregülasyona yol açarken, antidepresan uygulanımında HDAC5 ekspresyonu artış göstermektedir. Hdac5-knockout farelerin kronik stresten fazlaca etkilenerek depresyon benzeri bir tabloya girdikleri gözlenmiştir (41).

Promotör dizilerinde lokalize metillenmiş CpG adacıklarının baskılanmasında metil-CpG-binding protein (MBP) rol oynamaktadır. MBP'nin bir üyesi olan MeCP2, önemli bir transkripsiyonel metilasyon baskılayıcıdır. MeCP2 genindeki işlev kaybı mutasyonları dişilerde Rett sendromu ile erkeklerde nörolojik fenotiplerin yaygın bir

spektrumuyla ilişkilidir. İlginç olarak nöronlarda MeCP2’de hafif düzeydeki bir ekspresyon artışı bile zararlı olmaktadır ve ciddi motor işlev bozukluğu ve epileptik nöbetlere yol açmaktadır. Bu durum nöron işlevi için MeCP2’nin doğru dozajının kritik olduğunu ve merkezi sinir sisteminde MeCP2 düzeyinin sıkı bir şekilde düzenlendiğini göstermektedir (27).

Psikiyatrik Tedavilerde Epigenetik Düzenlemeler

Epigenetik değişimlerin geri dönüşümlü olması onları önemli terapötik hedefler yapmaktadır (15,24,25). Epigenetik enzim aktivitelerini düzenleyen ilaçlar, hastalıkla ilgili genlerin aktive olmasını ya da susmasını sağlayarak kromatinin normal durumuna gelmesini sağlayabilir (15). Valproic asit gibi HDAC inhibitörlerinin tedaviye dirençli şizofreni olgularında “genom yumuşatıcı” olarak kullanımını gündemdedir (42). HDAC (43) ve sirtuin baskılayıcıları (44) kanser ve dejeneratif hastalıkların tedavisinde uygulama alanı bulmuştur. Yine, DNMT ve HDAC baskılayıcıları bilişsel defisitlerin hafifletilmesi amacıyla kullanılmaktadır (44, 45, 46). Histon demetilasyonu, antidepresan ilaçlar için yeni bir mekanizma olabilir.

Steroid reseptörleri, Vit D3 reseptörleri, tiroid reseptörleri gibi ligand etkinleştirici nükleer reseptörler (LNR) kromatin yapısını etkileme gücüne sahip görünmektedir.

Retinoik asit gibi ligand etkinleştirici nükleer transkripsiyon faktörleri de şizofreni belirtilerinin tedavisinde umut vaat etmektedir (45).

SONUÇ

Epigenetik düzenlenmenin depresyon, şizofreni, madde bağımlılığı, bilişsel işlev bozuklukları gibi ruhsal bozukluklarda ve nörogenesis, nöronal plastisite, öğrenme ve bellekte rol oynadığına dair çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu olaylarda rol oynayan histon uyarlamaları ve DNA metilasyonundaki değişiklikler hem genlerde hem de genlerin promotor dizilerinde tespit edilmiştir. Hatalı epigenetik düzenlemeler ciddi biyolojik sonuçlara neden olabilir ve hastalıklara katkıda bulunabilir. Örneğin BDNF gen promotorunda kromatin yeniden modellenmesi, nöbetler, kronik stres, kokain bağımlılığı, Rett sendromu ve nöronal aktiviteyle ilişkilidir. Kromatin yeniden modellenmesi çok sayıda geni etkilemektedir. Bu yüzden bunların hem post-mortem insan beyin dokusunda hem psikiyatrik koşullar sağlanmış hayvan modellerinde çalışılması oldukça önemlidir (2).

Gelecekte araştırmalar, hangi epigenetik yolların nöronal farklılaşma ve olgunlaşmada görevli genleri düzenlediğini ya da bozduğunu anlamaya çalışacak ve pek çok epigenetik hastalığın önlenmesi ve tedavisi için yeni yaklaşımlar sağlayacaktır.

Kaynaklar:

- Edwards TM, Myers TP. Environmental Exposures and Gene Regulation in Disease Etiology. *Environ Health Perspect* 2007;115:1264–1270.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 355-67.
- Gilbert SF. Ecological developmental biology: developmental biology meets the real world. *Dev Biol* 2001;233:1–12.
- Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004;56:311–317.
- Crespi EJ, Denver RJ. Ancient Origins of Human Developmental Plasticity. *Am J Human Biology* 2005;17:44-54.
- Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity?. *Trends Neurosci* 2005;28:456-463.
- Finch CE, Rose MR. Hormones and the physiological architecture of life-history evolution. *Q Rev Biol* 1995;70:1-52.
- Jana B, Dzienis A, Rogozinska A, Piskula M, Jedlinska-Krakowska M, Wojtkiewicz J, Majewski M. Dexamethasone-induced changes in sympathetic innervation of porcine ovaries and in their steroidogenic activity. *J Reprod Dev* 2005;51:715-725.
- Sloan Erica K, Capitanio John P, Tarara Ross P, Mendoza Sally P, Mason William A, Cole Steve W. Social Stress Enhances Sympathetic Innervation of Primate Lymph Nodes: Mechanisms and Implications for Viral Pathogenesis *J Neurosci* 2007;27: 8857-8865.
- Colangelo AM, Mallei A, Johnson PF, Mocchetti I. Synergistic effect of dexamethasone and beta-adrenergic receptor agonists on the nerve growth factor gene transcription. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;124:97-104.
- Glennemeier KA, Denver RJ. Developmental changes in interrenal responsiveness in anuran amphibians. *Integrative and Comparative Biology* 2002;42:565-573.
- Meaney M.J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:1161-1192.

13. McEwen B.S, Wingfield, J.C. The concept of allostasis in biology and medicine, *Horm Behav* 2003;43:2-15.
14. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000;284:592-597.
15. Stuffrein-Roberts S, Joyce PR, Kennedy MA. Role of epigenetics in mental disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42:97-107.
16. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20:63-68.
17. Sweatt J.D. Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biol Psychiatry* 2009;65:191-197.
18. Lahiri DK, Maloney B, and Zawia NH. The LEARN model: an epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases. *Mol Psychiatry* 2009;14:992-1003.
19. Rutten BP, Mill J. Epigenetic Mediation of Environmental Influences in Major Psychotic Disorders. *Schizophr Bull* 2009;35:1045-1056.
20. Gissot M, Kelly KA, Ajioka JW, Grealley JM, Kim K. Epigenomic Modifications Predict Active Promoters and Gene Structure in *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog* 2007;3(6):e77.
21. GISSOT M, KIM K. How Epigenomics Contributes to the Understanding of Gene Regulation in *Toxoplasma gondii*. *J Eukaryot Microbiol* 2008;55:476-480.
22. Bora G, Erdem-Yurter H. Epigenetik Hastalıklar ve Tedavi Yaklaşımları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:48-54.
23. Kiefer JC. Epigenetics in development. *Dev Dyn* 2007; 236: 1144-56.
24. Quina AS, Buschbeck M, Di Croce L. Chromatin structure and epigenetics. *Biochem Pharmacol* 2006; 72:1563-1569.
25. Verma M, Srivastava S. Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. *Lancet Oncol* 2002;3:755-763.
26. Lu Q, Qiu X, Hu N, Wen H, Su Y, Richardson BC. Epigenetics, disease, and therapeutic interventions. *Ageing Res Rev* 2006;5:449-67.
27. Santos-Rebouças CB, Pimentel MM. Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases. *Eur J Hum Genet* 2007;15:10-17.
28. Cervoni N, Szyf M. Demethylase Activity Is Directed by Histone Acetylation. *J Biol Chem* 2001;276:40778-40787.
29. Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet* 2000;9: 2395-2402.
30. Pauler FM, Barlow DP. Imprinting mechanisms--it only takes two. *Genes Dev* 2006; 15:20:1203-1206.
31. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic Reprogramming in Mammalian Development. *Science* 2001;293:1089-1093.
32. Mansour A. Epigenetic activation of genomic retrotransposons. *Journal of Cell and Molecular Biology* 2007;6:99-107.
33. Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 2007;13:269-277.
34. Akbarian S, Huang HS. Epigenetic Regulation in Human Brain-Focus on Histone Lysine Methylation. *Biol Psychiatry* 2009;65:198-203.
35. Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, Costa E. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;28;102:9341-9346.
36. Veldic M, Guidotti A, Maloku E, Davis JM, Costa E. In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA-methyltransferase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2152-2157.
37. Huang HS, Matevosian A, Whittle C, Kim SY, Schumacher A, Baker SP, Akbarian S. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixedlineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *J Neurosci* 2007; 27:11254-11262.
38. Peedicayil J. The role of epigenetics in mental disorders. *Indian J Med Res* 2007; 126: 105-111.
39. Kumar A, Choi KH, Renthal W, Tsankova NM, Theobald DE, Truong HT, Russo SJ, Laplant Q, Sasaki TS, Whistler KN, Neve RL, Self DW, Nestler EJ. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron* 2005;48:303-314.
40. Nestler JE. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect.* 2005;3:4-10.
41. Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington HE 3rd, Xiao G, Kumar A, Russo SJ, Graham A, Tsankova N, Kippin TE, Kerstetter KA, Neve RL, Haggarty SJ, McKinsey TA, Bassel-Duby R, Olson EN, Nestler EJ. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioural adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron* 2007;56:517-529.
42. Bowden CL. Spectrum of effectiveness of valproate in neuropsychiatry. *Expert Rev Neurother* 2007;7:9-16.
43. Richon VM, Emiliani S, Verdin E, Webb Y, Breslow R, Rifkind RA, Marks PA. A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3003-3007.
44. Lain S, Hollick JJ, Campbell J, Staples OD, Higgins M, Aoubala M, McCarthy A, Appleyard V, Murray KE, Baker L, Thompson A, Mathers J, Holland SJ, Stark MJ, Pass G, Woods J, Lane DP, Westwood NJ. Discovery, in vivo activity, and mechanism of action of a small-molecule p53 activator. *Cancer Cell* 2008;13:454-463.
45. Abel T, Zukin RS. Epigenetic targets of HDAC inhibition in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:57-64.
46. Deutsch S, Rosse R, Mastropaolo J, Long K, Gaskins B. Epigenetic therapeutic strategies for the treatment of neuropsychiatric disorders: ready for prime time? *Clin Neuropharmacol* 2008;31:104-119.
47. Szyf M. Epigenetics, DNA methylation, and chromatin modifying drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2009;49:243-263.
48. Sharma RP. Schizophrenia, epigenetics and ligand-activated nuclear receptors: a framework for chromatin therapeutics. *Schizophr Res* 2005;72:79-90.