



Универзитет у Београду - Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију

ПРЕВЕНЦИЈА РАЗВОЈНИХ
СМЕТЊИ И ПРОБЛЕМА У
ПОНАШАЊУ

ЗБОРНИК РАДОВА

Београд 2017.

Универзитет у Београду
Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију

**НАЦИОНАЛНИ НАУЧНИ СКУП
„ПРЕВЕНЦИЈА РАЗВОЈНИХ СМЕТЊИ И
ПРОБЛЕМА У ПОНАШАЊУ”**

Београд, 21. децембар 2017.

ЗБОРНИК РАДОВА

Београд, 2017.

„ПРЕВЕНЦИЈА РАЗВОЈНИХ СМЕТЊИ И ПРОБЛЕМА У ПОНАШАЊУ”
ЗБОРНИК РАДОВА
научни скуп националног значаја
Београд, 21. децембар 2017.

Издавач:
Универзитет у Београду – Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију (ИЦФ)
11000 Београд, Високог Стевана 2
www.faspep.bg.ac.rs

За издавача:
Проф. др Снежана Николић, декан

Главни и одговорни уредник:
Проф. др Миле Вуковић

Уредници:
Проф. др Александар Југовић
Проф. др Бранислава Поповић-Ћитић
Доц. др Снежана Илић

Рецензенти:
Проф. др Мирјана Петровић-Лазић, редовни професор Универзитета у Београду
Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију
Проф. др Бранка Јаблан, редовни професор Универзитета у Београду
Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију
Проф. др Милана Љубичић, ванредни професор Филозофског факултета
Универзитета у Београду – Одељење за социологију

Дизајн насловне стране:
мр Борис Петровић

Компјутерска обрада текста:
Биљана Красић

Зборник радова је публикован у електронском облику – ЦД.

Тираж: 200

ISBN 978-86-6203-105-1

Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Факултета за специјалну
едукацију и рехабилитацију, на седници одржаној 28.11.2017. године,
Одлуком бр. 3/140 од 01.12.2017. године, усвојило је рецензије рукописа
Зборника радова „ПРЕВЕНЦИЈА РАЗВОЈНИХ СМЕТЊИ И ПРОБЛЕМА У ПОНАШАЊУ”.

Зборник је настао као резултат Пројекта „ПРЕВЕНЦИЈА РАЗВОЈНИХ СМЕТЊИ И
ПРОБЛЕМА У ПОНАШАЊУ” чију реализацију је сопственим средствима
подржао Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију.

ЕПИГЕНЕТСКИ МАРКЕРИ У ПРЕВЕНЦИЈИ РАЗВОЈНИХ СМЕТЊИ И ПРОБЛЕМА У ПОНАШАЊУ: МОГУЋНОСТИ ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ПРИМЕНЕ

Драган МАРИНКОВИЋ

Универзитет у Београду – Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију

Резиме

Одавно је позната чињеница да искуства из детињства остављају дугорочне последице на развој понашања и представљају значајне факторе за евентуалну појаву развојних сметњи и психијатријских поремећаја. Последњих година све је више експерименталних доказа који указују да се срединско дејство искуства у овом случају испољава преко епигенетских механизма регулације генске експресије, у чијој су хемијској основи метилација и ацетилација генских регулаторних елемената.

Утврђено је да материнска брига механизмом епигенетске контроле води увећању експресије глукокортикоидног рецептора у хипокампусу, чиме се омогућава амортизација ендокриног одговора на стрес у предстојећем животном периоду. Са друге стране, негативна искустава из детињства попут материнског занемаривања и траума значајан су средински чинилац у на пример суицидалном понашању одраслих особа. Суицидалне особе злостављане и занемариване у детињству показују повећану хемијску метилацију промотора глукокортикоидног рецептора што за последицу има нижу концентрацију овог рецептора и тиме снижену способност амортизације стреса.

За превенцију развојних сметњи и поремећаја у понашању идентификација директне везе између епигенетске регулације експресије гена одговорних за стресни одговор и патолошких облика понашања отвара нове могућности. Детерминација епигенетских маркера за повећан ризик развоја патолошких облика понашања омогућиће третман ових особа и пре саме манифестације патолошког стања. У раду су разматрана најновија научна достигнућа на овом пољу.

Кључне речи:

епигенетска регулација, проблеми у понашању, материнска брига, суицидално понашање

УВОД

Појава молекуларне биологије 1950-их година отворила је пут ка разумевању базичних корака у процесу чувања, преноса и експресије наследног материјала. Овим су ударени и темељи „нове генетике” која се до данас инфилтрирала у све медицинске

области и друге условно речено друштвено-хуманистичке научне дисциплине које се баве човеком и процесима који су условљени његовом биолошком природом, попут, на пример психологије или педагогије. Бројна истраживања започета још 1970-их година на моделима монозиготних и дизиготних близанаца бавила

су се дилемом “nature or nurture”, наследна основа или средински фактори попут одгоја. После дужег лутања у извођењу закључака и давања примата једној или другој страни, постало је несумњиво да је целокупно људско понашање одређено сложеном интеракцијом наследних и срединских фактора. Развојни поремећаји и поремећаји у понашању нису последица мутације у једном гену, већ укључују поремећај у структури и експресији више гена који се експримирају у сложеној интеракцији са срединским чиниоцима, као што су: исхрана, температура, стресори, материнска брига и занемаривање, подстицај средине, богатство и интензитет сензорних стимулуса, социјализација...

Према основној догми молекуларне биологије наследна информација кодирана у секвенци ДНК (генима) преписује се у информациону РНК (процес транскрипције), а затим се на основу ње одиграва синтеза протеина (процес транслације) који управљају физиолошким процесима и тиме контролишу и целокупно понашање. Контрола генске активности врши се транскрипционим факторима који се вежу за регулаторне елементе гена. Последњих се година све већи значај придаје контроли генске експресије од стране протеина који обавијају ДНК и чине хроматинску структуру. Хроматин представља комплексну структуру која се састоји из ДНК, хистона који су молекули протеинске природе и нехистонских протеина (Lodish et al., 2000). Промена организације хроматина, односно густине његовог паковања, динамичан је процес који модулира генску експресију.

У кондензованом облику који се назива хетерохроматин, хроматин је неактиван и онемогућава транскрипцију (преписивање) гена, док еухроматин представља

активно стање у коме је могуће преписивање гена (Lodish et al., 2000).

Епигенетика је фокусирана на „проучавање промена у функцији гена које су митотски и мејотски наследне и не подразумевају промену у секвенци ДНК” (Wu & Morris, 2001). До данас је акумулиран огроман број експерименталних доказа о значају епигенетске модификације без промене у примарној структури ДНК, пре свега у ткивима активним током развића организма и раста тумора (Allis, 2007). Утврђена су два основна начина на који долази до регулације активности гена путем епигенетских механизма. Први је да се активност гена може регулисати модулацијом хроматина преко модификације протеина који су део његове структуре. Други епигенетски механизам је директна ковалентна модификација ДНК без промена у примарној структури полинуклеотидног ланца (Lodish et al., 2000).

Уколико је извршена модулација хроматинских протеина они ће у даљој интеракцији са ДНК бити одговорни за евентуалну промену активности структурних и регулаторних гена, без утицаја на саму структуру генетичког кода. Отварање еухроматина на хемијском нивоу одражава се ацетилацијом околних хистона, мада није сасвим јасно да ли је ацетилација последица или узрок декондензације хроматина (Tsankova, Renthal, Kumar & Nestler, 2007). Сматра да хиперацетилација промовише декондензацију хроматина и генску активност, док хипоацетилација доводи до кондензације хроматина и смањења генске активности. Прецизна временска и просторна контрола генске експресије последица је отварања малих група нуклеозома који на овај начин постају доступни везивању транскрипционих фактора, што

даље омогућава преписивање одговарајућих гена (Tsankova et al., 2007).

За разлику од ацетилације, метилација хистона није једнозначна. Метилација хистона има за последицу генску активацију или деактивацију у зависности од протеинског дела хистона који је претрпео хемијску модификацију (Tsankova et al., 2007). Поред метилације и ацетилације у епигенетске модификације се убраја и фосфорилација хистонских протеина. Фосфорилација хистона остварује ефекат сличан метилацији (Наке, Xiao & Allis, 2004). Додатни механизми епигенетске модификације су и хистонска убиквитилација, SUMO-илација и ADP рибозилација, мада су последице оваквог хемијског дејства мање познате (Gill, 2004; Hassa, Naenni, Elser & Hottiger, 2006). Како је на истом делу хроматина могућ истовремен већи број хемијских модификација, јасно је да ће сума свих извршених хемијских модификација хистона, одређивати статус конкретног гена, односно стање његове активације или инактивације.

Релативно чест важан епигенетски механизам за репресију гена је директна метилација дела ДНК ланца. Механизам метилације дела ДНК ланца је од посебне важности за контролу промоторских региона гена, за инактивацију X хромозома и за генетички импринтинг (Tsankova et al., 2007). У наредном периоду истраживању механизма епигенетске модификације вероватно ће бити детерминисани додатни механизми и ензими који учествују у овим процесима.

Материнска брига као средински фактор епигенетске регулације развоја понашања

Родитељска пажња, а посебно она пружена од стране мајке током развојног доба, представља важну компоненту у формирању личности, те се на овај начин одражава кроз комплетно понашање појединца током читавог животног циклуса. Савремена епигенетика покушава да одговори и на питање којим механизмима родитељска брига, као средински фактор, интерагује са наследном компонентом и на овај начин кроз регулацију генске експресије модулише понашање.

Више студија на анималним моделима показало је да се материнска брига, или њено одсуство, може одразити на молекуларном нивоу генске контроле. Материнска брига утиче на амортизацију стреса механизмима смањења одговора тројне осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда увећањем експресије глукокортикоидног рецептора (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl & Joels, 1998; Weaver et al., 2004; Weaver, Meaney & Szyf, 2006). Везивање глукокортикоидних хормона за њихове рецепторе карика је у механизму негативне повратне спреге која за последицу има смањење синтезе и лучења кортикотропин-ослобађајућег фактора чија је улога активација централног норадреналина и покретање одговора хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда (De Kloet et al., 1998). Анализа регулаторних секвенци гена за глукокортикоидни рецептор, HрZc1 гена, показала је да регулација овог гена укључује механизам метилације везног места за транскрипциони фактор HGFI-A у промотору HрZc1 гена, као и механизам ацетилације хистона око којих је ова генска ДНК секвенца

намотана (Weaver et al., 2004). Присуство и брига мајке доводи до деметилације везног места кључног за експресију глукокортикоидног рецептора (McCormick et al., 2000; Weaver et al., 2004). Овај је ефекат демонстриран како у случају биолошких мајки, тако и код женки које су прихватале младунце других женки. У случају младунаца који су одрастали уз мајке које нису испољавале висок степен бригае, промотор за глукокортикоидни рецептор остајао је метилисан. Материнска бригаа, поред смањења метилације промотора за глукокортикоидни рецептор повећава и ацетилацију хистона у његовој близини, што за последицу има релаксацију хроматина, а тиме се олакшава приступ транскрипционим факторима експресију гена (Weaver et al., 2004).

Погрешно би било извући закључак да се ефекат материнске бригае остварује само утицајем на *HpZc1* ген и само путем регулације стресног одговора. Gene-chip анализа иРНК изоловане из хипокампуса пацова из наведене студије, указује да материнско старање води повећању експресије преко 250 гена, и смањује експресију око 50 гена (Weaver et al., 2006). Поред тога, физиолошке студије неурона хипокампуса пацова које су одгајале брижне мајке, имају већу синаптичку густину и боље преживљавање, док овакве јединке остварују боље резултате у тестирањима учења и меморије (Bredy, Grant, Champagne & Meaney, 2003; Bredy, Humpartzoomian, Cain & Meaney, 2003).

Епигенетска регулација развоја психијатријских поремећаја и поремећаја понашања

Идентификација молекуларних механизма који са једне стране дугорочно и стабилно воде развоју симптома неуролошких и психијатријских поремећаја, а са друге стране до њиховог релативно брзог повлачења након одговарајућег третмана, једно је од важнијих питања бихевиоралне генетике. Чини се да епигенетски механизми могу бити одговорни за дугорочну и стабилну контролу експресије појединих гена одговорних за функционалне и структурне патолошке промене које воде развоју неуролошких и психијатријских поремећаја (Crews, 2008). Ипак, како оваквим тумачењем објаснити механизме регулације који, након престанка дејства срединских фактора у кратком периоду од неколико сати до неколико дана, експресију дугорочно активираних гена врате на нормални физиолошки ниво? Још једно отворено питање у контексту епигенетске регулације развоја неуролошких и психијатријских поремећаја је како у случају дуготрајног коришћења психоактивних супстанци или изложености стресу, само један део изложених особа испољава зависност или развија неуролошке поремећаје? Одговор на ово питање мора бити вишесложан, али за сада је, на пример познато да варијација у експресији HDAC5 у популацији може бити објашњење различитог степена развоја зависности (Renthal et al., 2007). Такође је показано и да социјална изолација и хронични стрес смањују ниво активности HDAC5 гена, док антидепресанти повећавају његову експресију. У смислу превенције и ране дијагностике од значаја би било да се на основу промењене активности овог гена код људи предвиди

подложност развоју психијатријских поремећаја (Renthal et al., 2007).

У хуманој је популацији дефинитивно утврђена повезаност доживљених траума у раном детињству са повећаним одговором аутономног нервног система и хормонске осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда, као и са депресивним стањима и суицидалним понашањем. Такође, запажени су и епигенетски механизми регулације појединих гена за које се претпоставља да имају улогу у развоју психијатријских поремећаја. На пример, код пацијената са шизофренијом детектована је епигенетска контрола *reelin* гена преко хемијских механизма хиперметилације и деацетилације хистона (Dong, Guidotti, Grayson & Costa, 2007; Grayson et al., 2005).

Психијатријски поремећаји понашања дефинитивно су условљени комплексном интеракцијом између генетичких и срединских фактора ризика. Ова је комплексност посебно изражена код особа се психијатријским поремећајима и суицидалним понашањем. Тако, иако је код приличног броја жртава суицида утврђен неки психијатријски поремећај, већина особа са психијатријским поремећајима ипак никада не покуша самоубиство (Mann, 2002). Сложеност дејства срединских фактора огледа се и у честој појави самоубиства у оквиру породице. Значајан средински фактор ризика за суицид је историја злостављања или запостављања у детињству (Brezo et al., 2007; McGirr et al., 2008). Злостављање у детињству повезано је са психопатологијом и променама у развоју нервног система, као што је код ових особа смањен и волумен хипокампуса (Webster, Knable, O'Grady, Orthmann & Weickert, 2002). Са друге стране, у прилог значају генетичких фактора је чињеница да је вероватноћа да ако један близанац

покуша самоубиство исто учини и други, већа код монозиготних, него код двозиготних близанаца (Mann, 2002; Roy, Segal, Centerwall, & Robinette, 1991; Roy, Segal & Sarchiapone, 1995).

До каквих све функционалних и структурних промена доводи злостављање у детињству као један од фактора ризика за суицид? Детектоване су промене у активности спреге хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда и одговор на стрес (De Bellis et al., 1994), и снижена експресија иРНК за глукокортикоидни рецептор у одређеним регионима мозга код пацијената са шизофренијом и поремећајима понашања, који се могу повезати са суицидним намерама (Webster et al., 2002). У овом случају смањена експресија гена за глукокортикоидни рецептор приписује се епигенетским механизмима контроле експресије гена. Жртве суицида са историјом злостављања у детињству имају повећан ниво метилације промотора гена за глукокортикоидни рецептор, *HpZc1* (McGowan et al., 2009). Поред тога епигенетски механизми укључени су и у регулацију других гена за које је показано да су диференцијално експримирани у мозгу особа са психијатријским обољењима. Један од ових гена је ген за рибозомалну РНК, који представља окосницу целе машинерије за синтезу протеина у ћелији. Хиперметилација гена за рРНК детектована је специфично у хипокампусу (McGowan et al., 2009). Опште смањење синтезе протеина у хипокампусу уједно објашњава и механизам којим оно утиче на детектовану редукуцију хипокампалног волумена. Дакле, специфични *патерн* хиперметилације у хипокампусу који укључује промоторе гена за глукокортикоидни рецептор *HpZc1* и рибозомалну РНК може представљати предикциони фактор за самоубилачки нагон.

ЗАКЉУЧАК

Родитељско запостављање и трауматична искуства у детињству остављају дуготрајан епигенетски траг на генима који учествују у развојним процесима, контроли понашања, одговору на стрес и сл. Разумевање епигенетских феномена који претходе поремећајима у понашању могло би постати моћан алат у њиховој превенцији. Како се молекуларне промене не одигравају само на генима активним у мозгу, потенцијално ће бити могуће идентификовати их и у другим ткивима. Тако је за очекивати да ће у ближој будућности бити могуће утврдити повећан ризик за поремећај у понашању на основу узорка крви или неког другог лако доступног ткива, за шта постоје прелиминарни резултати у неким студијама (Beery, McEwen, MacIsaac, Francis & Kobor, 2016; Unternaehrer et al., 2012; Unternaehrer et al., 2015). Са друге стране, могућа је ситуација у којој ће се фармаколошком модулацијом метилације и ацетилације утицати на епигенетске механизме регулације експресије гена, којима ће се на овај начин вршити третман поремећаја понашања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allis, D. C. (2007). *Epigenetics* (first ed.). New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
2. Beery, A. K., McEwen, L. M., MacIsaac, J. L., Francis, D. D., & Kobor, M. S. (2016). Natural variation in maternal care and cross-tissue patterns of oxytocin receptor gene methylation in rats. *Horm Behav*, 77, 42-52.
3. Bredy, T. W., Grant, R. J., Champagne, D. L., & Meaney, M. J. (2003). Maternal care influences neuronal survival in the hippocampus of the rat. *Eur J Neurosci*, 18(10), 2903-2909.
4. Bredy, T. W., Humpartzoomian, R. A., Cain, D. P., & Meaney, M. J. (2003). Partial reversal of the effect of maternal care on cognitive function through environmental enrichment. *Neuroscience*, 118(2), 571-576.
5. Brezo, J., Paris, J., Barker, E. D., Tremblay, R., Vitaro, F., Zoccolillo, M., et al. (2007). Natural history of suicidal behaviors in a population-based sample of young adults. *Psychol Med*, 37(11), 1563-1574.
6. Crews, D. (2008). Epigenetics and its implications for behavioral neuroendocrinology. *Front Neuroendocrinol*, 29(3), 344-357.
7. De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Halmers, K., Kling, M. A., et al. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 78(2), 249-255.
8. De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19(3), 269-301.
9. Dong, E., Guidotti, A., Grayson, D. R., & Costa, E. (2007). Histone hyperacetylation induces demethylation of reelin and 67-kDa glutamic acid decarboxylase promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(11), 4676-4681.
10. Gill, G. (2004). SUMO and ubiquitin in the nucleus: different functions, similar mechanisms? *Genes Dev*, 18(17), 2046-2059.
11. Grayson, D. R., Jia, X., Chen, Y., Sharma, R. P., Mitchell, C. P., Guidotti, A., et al. (2005). Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(26), 9341-9346.
12. Hake, S. B., Xiao, A., & Allis, C. D. (2004). Linking the epigenetic 'language' of covalent histone modifications to cancer. *Br J Cancer*, 90(4), 761-769.

13. Hassa, P. O., Haenni, S. S., Elser, M., & Hottiger, M. O. (2006). Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? *Microbiol Mol Biol Rev*, 70(3), 789-829.
14. Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., Darnell, J. E. (2000). *Molecular Cell Biology* (fourth ed.). New York: W.H. Freeman and Company.
15. Mann, J. J. (2002). A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med*, 136(4), 302-311.
16. McCormick, J. A., Lyons, V., Jacobson, M. D., Noble, J., Diorio, J., Nyirenda, M., et al. (2000). 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol*, 14(4), 506-517.
17. McGirr, A., Renaud, J., Bureau, A., Seguin, M., Lesage, A., & Turecki, G. (2008). Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: a predisposition for younger age of suicide. *Psychol Med*, 38(3), 407-417.
18. McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12(3), 342-348.
19. Renthal, W., Maze, I., Krishnan, V., Covington, H. E., 3rd, Xiao, G., Kumar, A., et al. (2007). Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*, 56(3), 517-529.
20. Roy, A., Segal, N. L., Centerwall, B. S., & Robinette, C. D. (1991). Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry*, 48(1), 29-32.
21. Roy, A., Segal, N. L., & Sarchiapone, M. (1995). Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry*, 152(7), 1075-1076.
22. Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., & Nestler, E. J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 8(5), 355-367.
23. Unternaehrer, E., Luers, P., Mill, J., Dempster, E., Meyer, A. H., Staehli, S., et al. (2012). Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Transl Psychiatry*, 2, e150.
24. Unternaehrer, E., Meyer, A. H., Burkhardt, S. C., Dempster, E., Staehli, S., Theill, N., et al. (2015). Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. *Stress*, 18(4), 451-461.
25. Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7(8), 847-854.
26. Weaver, I. C., Meaney, M. J., & Szyf, M. (2006). Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(9), 3480-3485.
27. Webster, M. J., Knable, M. B., O'Grady, J., Orthmann, J., & Weickert, C. S. (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*, 7(9), 985-994, 924.
28. Wu, C., & Morris, J. R. (2001). Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*, 293(5532), 1103-1105.

EPIGENETIC MARKERS IN PREVENTION OF DEVELOPMENTAL DISABILITIES AND BEHAVIOR PROBLEMS: POSSIBLE POTENTIAL APPLICATIONS

Dragan Marinković

University of Belgrade – Faculty of Special Education and Rehabilitation, Belgrade

Summary

It has been known for long time that experience acquired during childhood influence long-term consequences on development of behavior and represent significant factor for potential developmental disabilities and psychiatric disorders. Evidences had have been accumulated proving that environment impact through epigenetic mechanisms of gene expression regulation. Chemical foundation of these epigenetic mechanisms is in process of methylation and acetylation.

It has been determined that maternal care through mechanisms of epigenetic control lead to increase of expression of glucocorticoid receptor in hippocampus, which amortize endocrine response to stress in following life period. On the other hand, negative experiences from childhood period like maternal neglect and trauma are significant environmental factor in i.e. suicidal behavior of adults. Suicidal individuals maltreated and neglected during childhood show increased methylation of glucocorticoid receptor promotor that has consequently lower concentration of this receptor and lower capability of stress amortization.

Identification of direct link between epigenetic regulation of expression of genes that regulate stress response and pathological behavior opens new possibilities for developmental disabilities prevention. Determination of epigenetic markers for increased risk of pathological behavior will enable treatment even before manifestation of pathological condition. Latest scientific contribution in this field had been discussed in this paper.

Key words: epigenetic regulation, behavioral disorders, maternal care, suicidal behavior