

# od genov do vedenja in naprej

**simona kralj-fišer**

famnit textbooks | famnitovi učbeniki | 3



od genov do vedenja in naprej





# od genov do vedenja in naprej

Simona Kralj-Fišer



Simona Kralj-Fišer  
Od genov do vedenja in naprej

Recenzenta · Gorazd Drevenšek in Elena Bužan  
Lektoriranje in tehnična ureditev · Davorin Dukič  
Prelom · Primož Orešnik  
Famnit Textbooks | Famnitovi učbeniki | 3  
ISSN 2738-2966

Izdala in založila · Založba Univerze na Primorskem  
Titov trg 4, SI-6000 Koper | hippocampus.si  
Glavni urednik · Jonatan Vinkler  
Vodja založbe · Alen Ježovnik

Koper · 2024

© 2024 Simona Kralj-Fišer

Brezplačna elektronska izdaja  
<https://www.hippocampus.si/ISBN/978-961-293-364-7.pdf>  
<https://www.hippocampus.si/ISBN/978-961-293-365-4/index.html>  
<https://doi.org/10.26493/978-961-293-364-7>



---

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili  
v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani  
COBISS.SI-ID 205676291  
ISBN 978-961-293-364-7 (PDF)  
ISBN 978-961-293-365-4 (HTML)

# vsebina

<b>NAGOVOR</b>	<b>11</b>
<b>1.0 UVOD</b>	<b>15</b>
1.1 Osnovni pojmi	16
1.2 Štiri Tinbergnova vprašanja pri raziskovanju vedenja	18
1.3 Zgodovina (vedenjske) genetike	19
1.4 Osnove raziskovanja vedenjske genetike	23
<b>2.0 DEDOVANJE PO MENDLOVIH ZAKONIH</b>	<b>25</b>
<b>3.0 POPRAVKI IN DODATKI MENDLOVIH ZAKONOV DEDOVANJA</b>	<b>31</b>
3.1 Dedovanje genov na spolnih kromosomih	32
3.2 Dedovanje, vezano na mitohondrij	35
3.3 Vezano dedovanje	35
3.4 Dopolnitve zakona dominantnost in recesivnosti	35
3.5 Interakcije med genskimi produkti	37
3.6 Genski polimorfizem	40
3.7 Povečevanje števila ponovitev trojčkov	42
3.8 Dedovanje monogenskih in poligenških znakov	43
3.9 Izražanje genskega zapisa	43
3.10 Epigenetske spremembe in transgeneracijski vplivi na ekspresijo genov	45
3.11 Materinski učinki (angl. maternal effects)	48
3.12 Genomsko vtisnjenje (angl. genomic imprinting)	48
<b>4.0 OD GENOV DO VEDENJA</b>	<b>51</b>
4.1 Genóm	52
4.2 Transkriptom	56
4.3 Proteom	57
4.4 Metabolom	60

4.5 Konektom	61
4.6 Fenom	62
4.7 Na kratko o hormonih	62
<b>5.0 IDENTIFIKACIJA GENOV, KI KODIRAJO VEDENJE</b>	<b>67</b>
5.1 Modelni organizmi	68
5.2 Identifikacija posameznih genov s pomočjo induciranih mutacij	70
5.3 Lociranje in identifikacija genov povezanih s kompleksnimi vedenji	72
<b>6.0 OCENJEVANJE DEDNOSTI</b>	<b>77</b>
6.1 Fenotip (F) = genotip (G) + okolje (O) + interakcija genotipa in okolja (GxO)	78
6.2 Vpliv genskega zapisa, skupnega in ločenega okolja	78
6.3 Novejša dognanja o vplivu okolja na vedenje	80
6.4 Kvantitativno ocenjevanje dednosti	81
<b>7.0 BIOLOGIJA STRESA</b>	<b>91</b>
7.1 Osnove stresnega odziva	92
7.2 Os hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza (os HPA)	96
7.3 Funkcije možganov pri stresnem odzivu	97
7.4 Posledice kroničnega stresa za možgane	104
7.5 Genetika stresnega odziva	106
7.6 Posledice kroničnega stresa	109
7.7 Osebnost in stres	115
<b>8.0 BIOLOGIJA AGRESIVNOSTI</b>	<b>119</b>
8.1 Definicije in funkcije agresivnega vedenja	120
8.2 Deli možganov, vključeni v nadzor agresivnega vedenja	122
8.3 Nevrotransmiterski sistemi, vključeni v kontrolo agresivnega vedenja	123
8.4 Biologija materinske agresivnosti	129
8.5 Genetika agresivnosti	129
<b>9.0 BIOLOGIJA NAVEZANOSTI IN SOCIALNE KOGNICIJE</b>	<b>135</b>
9.1 Odnosi med starši in potomci	136
9.2 Navezanost na spolnega/življenjskega partnerja	140
9.3 Prosocialno vedenje pri ljudeh	142
<b>10.0 BIOLOŠKE OSNOVE OSEBNOSTI</b>	<b>147</b>
10.1 Definicija in metode preučevanja osebnosti	148
10.2 Zgodovina preučevanja biologije osebnosti	148
10.3 Hans Eysenck	148
10.4 Jeffrey Gray	150
10.5 Claude Robert Cloninger	151
10.6 Richard A. Depue in Paul F. Collins	152

10.7 Marvin Zuckerman	153
10.8 Paul Costa, Robert McCrae in pet faktorjev osebnosti	153
10.9 Colin DeYoung, Jeremy Gray in dve metalastnosti	153
10.10 Osebnost, serotoninergični in dopaminergični sistem	154
10.11 Nevroznanost osebnostnih lastnosti	155
10.12 Sinteza modelov osebnosti in znanj o biologiji osebnosti	155
10.13 Dednost osebnosti	156
10.14 Genetske raziskave osebnosti	157
10.15 Interakcija genov in okolja	159
10.16 Motnje osebnosti	160
<b>11.0 BIOLOGIJA SPOLA</b>	<b>165</b>
11.1 Spol pri človeku	169
11.2 Paritveni sistemi	171
11.3 Izbira spolnega/življenjskega partnerja heteroseksualcev pri monogamnih kulturah	171
11.4 Spolna usmerjenost	178
<b>12.0 MOTNJE RAZPOLOŽENJA</b>	<b>183</b>
12.1 Depresivne motnje	184
12.2 Bipolarna motnja	204
<b>13.0 ANKSIOZNE MOTNJE</b>	<b>207</b>
13.1 Panična motnja	208
13.2 Posttravmatska stresna motnja	210
13.3 Generalizirana anksiozna motnja	211
13.4 Obsesivno-kompulzivna motnja	214
13.5 Sopojavljanje motenj razpoloženja	216
<b>14.0 BIOLOGIJA SHIZOFRENIJE</b>	<b>219</b>
14.1 Vzroki	221
14.2 Nevrobiologija shizofrenije	225
<b>15.0 MOTIVACIJA, OSNOVNA GONILA IN ZASVOJENOST</b>	<b>239</b>
15.1 Motivacija in osnovna gonila	240
15.2 Regulacija hranjenja	243
15.3 Odvisnost od prepovedanih substanc	249
<b>16.0 EVOLUCIJA ČLOVEKA</b>	<b>257</b>
16.1 Filogenetska uvrstitev vrste človek	258
16.2 Evolucija rodu človek (Homo)	259
16.3 Razlike med človekom in ostalimi hominidi	272
<b>ZAHVALE</b>	<b>281</b>
<b>LITERATURA</b>	<b>283</b>



## nagovor

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

Učbenik *Od genov do vedenja in naprej* je namenjam študentom Psihologije in Biopsihologije z namenom, da jim bo zbrano gradivo v pomoč pri študiju in delu. Učbenik vključuje poglavja, ki opišejo elementarna, a temeljna področja genetike in osnove dedovanja. Nadaljna poglavja obravnavajo biološko podlago nekaterih poglobitvenih vedenj človeka, osebnost ter biologijo najpomembnejših čustvenih, duševnih in kognitivnih motenj. V zadnjem poglavju vas z namenom poznavanja širše perspektive človekovega vedenja na kratko popelje še skozi evolucijo človeka. Zaradi lažjega razumevanja vsebin sem učbenik opremila s slikovnim gradivom. Žal pa zaradi avtorskih pravic nekatere slike vanj niso vključene. V teh primerih si slike lahko ogledate v citirani literaturi, ki je dostopna s klikom na pripadajočo povezavo.

Napisati pričujoči učbenik je bil zame večji zalogaj, kot sem si sprva predstavljala. Biologija vedenja človeka je namreč kompleksna in težko dojemljiva ter večplastna. Prava zmešnjava genov, receptorjev, hormonov, živčnih prenašalcev, možganskih regij ..., za povrh pa so tu še prenatalno okolje, kritične dobe, izkušnje, kultura, družbeno okolje pa še epigenetske spremembe. Zato morda ni čudno, da med prebiranjem gradiva pogosto naletim na povedi, kot sta »Z motnjo so povezani številni geni, a za nobenega od njih rezultati niso ponovljivi«, »Nevrobiološki mehanizmi še niso povsem razumljeni« ... Naslednji izziv je ta, da je v zadnjem desetletju metodologija v molekularni biologiji in nevroznanosti tako napredovala, da bo vse, kar sem napisala danes, jutri že zastarelo. Kar pa je na nek način tudi dobra novica, saj novo znanje poganja družbo in spreminja naše življenje. Tako npr. lahko spoznanja koristno uporabljajo v medicini.

Opozoriti pa moram tudi na številne omejitve pri interpretaciji spoznanj na področju vedenjske genetike. Nekatere od teh so:

- Vedenjska genetika lahko zagotovi le omejene informacije o tem, kako se vedenje človeka razvija in kako je povezano z genetiko. Genska zasnova je samo eden od mnogih dejavnikov, ki vplivajo na človeško vedenje.
- Genetska predispozicija za določeno vedenje ali motnjo ne pomeni nujno, da se bo to tudi fenotipsko izrazilo. Na to vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so okoljski in izkušnje.
- Genetska raznolikost med ljudmi ne pomeni, da so nekatere rase ali etnične skupine bolj nagnjene k določenemu vedenju kot druge. Raziskave kažejo, da je med različnimi rasami in etničnimi skupinami velika genetska podobnost ter da so razlike med posamezniki znotraj vsake skupine večje kot med skupinami. Prav tako to velja za razlike med spoloma.
- Poudarek na genetiki ne sme zmanjšati pomena okoljskih dejavnikov, ki vplivajo na človeško vedenje. Okoljski dejavniki, kot so socialni in kulturni dejavniki ter izkušnje, imajo lahko pomemben vpliv na vedenje, ki presega vpliv genetike.



- Zaradi metodoloških omejitev raziskave pogosto potekajo na živalskih modelih. Kljub podobni fiziologiji moramo biti pri posploševanju spoznanj z živali na človeka pazljivi.
- Interpretacija raziskav na področju vedenjske genetike lahko vodi v napačne sklepe, če se ne upošteva vseh relevantnih dejavnikov. Raziskave na tem področju so pogosto kompleksne in potrebujejo natančno analizo ter razumevanje različnih dejavnikov, ki vplivajo na rezultate.

Še posebej želim opozoriti na omejitvi spoznanj s področja dedovanja in ocen dednosti:

- Dedovanje je kompleksen proces, zato ne moremo vedno natančno napovedati, kako se bo določena lastnost ali motnja pri posamezniku izrazila.
- Dedne bolezni ali značilnosti se pri vseh posameznikih ne izražajo vedno v enaki obliki.
- Genetski testi in druge tehnologije lahko zagotavljajo informacije o tveganju za dedne bolezni ali značilnosti, vendar to ne pomeni, da bodo te bolezni ali značilnosti zagotovo prisotne pri posamezniku.
- Identifikacija genetskih predispozicij ne sme voditi do stigmatizacije ali diskriminacije posameznikov, ki nosijo tveganje za določene bolezni ali značilnosti.

Natančna interpretacija v učbeniku opisanih raziskav zahteva upoštevanje vseh relevantnih dejavnikov in omejitev. Tega se mora bralec zavedati, četudi sem se zaradi lažjega branja poslužila posploševanj. Pomembno je tudi razumeti, da dednost ni edini dejavnik, ki vpliva na pojav motenj ali značilnosti, in da je dednost kompleksen proces, ki se lahko razlikuje od posameznika do posameznika. Neko vedenje (motnja, značilnost) ni nikoli posledica delovanja enega gena, enega živčnega prenašalca ali enega hormona, enega travmatičnega dogodka ali enega okoljskega dejavnika. Vedenje (motnja, značilnost) je manifestacija interakcije vseh teh dejavnikov v nekem okolju in v nekem času.

Učbenik vključuje tudi raziskave s področja evolucijske psihologije, ki skuša človeško vedenje in duševne procese razložiti z vidika evolucijskih prilagoditev. Evolucijska psihologija je protislovno področje. Nekateri kritiki namreč menijo, da je evolucijska psihologija spekulativna, redukcionistična in biološko deterministična. Opozarjajo tudi na metodološke težave pri preverjanju hipotez o adaptacijah, ki so se razvile v preteklosti. Bralec naj ima zato pri prebiranju učbenika v mislih te potencialne omejitve.



## 1.0 uvod

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less, x
    if x = pivot then append equal, x
    if x > pivot then append greater, x
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

## 1.1 Osnovni pojmi

**V**edenjska genetika je multidisciplinarna in interdisciplinarna veda, ki preučuje, kako genska zasnova in okolje ter njune interakcije vplivajo na vedenje. Vedenje je skoraj vedno posledica izražanja več genov oziroma interakcije med geni in okoljem. V vedenjski genetiki uporabljamo metode in znanja različnih ved, kot so genetika, epigenetika, vedenjska biologija, nevroznanost, psihologija, psihiatrija, farmakologija, statistika idr.

V uvodu bomo najprej definirali pojme, povezane z vedenjem in genetiko, ki so potrebni za razumevanje nadaljnje vsebine. *Vēdenje* je celosten odziv organizma na notranje in/ali zunanje dražljaje ali vplive. Poleg aktivnega vēdenja sem prištevamo še čustva, razpoloženja, motnje čustvovanja, mentalne motnje, osebnost in kognitivne procese (mišljenje). Vēdenje je lahko hoteno, nezavedno, avtomatsko ali instinktivno.

*Genóm* ali dednina je celota dednih informacij nekega organizma, ki obstaja v obliki DNK oziroma pri nekaterih virusih v obliki RNK. DNK je polimer, katerega osnova je nukleotid. Nukleotid sestavljajo deoksiriboza, dušikova baza (adenin = A, citozin = C, gvanin = G in timin = T) in fosfatna skupina. Zaporedje baz (nukleotidov) določa pomen genetske informacije; zaporedje treh nukleotidov (tj. kodon) kodira eno aminokislino. V skoraj vseh organizmih ima DNK obliko dvojne vijačnice. Pri tem so baze znotraj vijačnice in se med seboj povezujejo s šibkimi vodikovimi vezmi po Watson-Crickovem pravilu baznih parov (A-T, C-G).

Genski material evkariontov se nahaja v jedru vsake celice v obliki *kromosomov*. Človek ima 23 parov kromosomov: 22 parov somatskih in en par spolnih (XX ali XY). Ženske imajo 23 parov homolognih kromosomov, moški pa 22 homolognih parov in par nehomolognih spolnih kromosomov. Kromosomi so zaporedno številko dobili glede na svojo dolžino, pri čemer je prvi kromosom najdaljši. Kromosom je sestavljen iz ene verige dvojne vijačnice DNK in histonov, ki pomagajo pri zvitju in kompaktiranju genskega materiala. Glede na stopnjo zvitja ločimo evkromatin, ki je manj gost in transkripcijsko aktivnejši, in heterokromatin, ki je bolj zvit in transkripcijsko neaktiven. Na točno določenih mestih na kromosomu ležijo geni.

*Gen* je regija zaporedja DNK, ki skupaj s pridruženimi regulatornimi regijami, prepisljivimi regijami in/ali z drugimi regijami funkcionalnega zaporedja ustreza enoti dedovanja. Gen je del DNK, na katerem je zapis za en genski produkt: zaporedje nukleotidov DNK se prepisuje v RNK, ki se nadaljnje (vsaj en del) prevaja v aminokislino. Molekula, ki se prepisuje s kodirajočega dela DNK, je sporočevalna (angl. *messenger RNK*). RNK-molekule, ki se prepisujejo iz nekodirajoče DNK, vključujejo prenašalno tRNK (angl. *transfer RNK*), ribosomalno rRNK (angl. *ribosomal RNK*) ter ostale oblike RNK, kot sta mikro RNK in majhna jedrniška RNK (angl. *micro, small nuclear RNK*). Produkti genov so torej različne molekule RNK in verige s peptidno vezjo povezanih aminokislin – polipeptidi in beljakovine. Te so pomembni gradniki celic, regulatorji celične aktivnosti (hormoni, encimi, protitelesa), sodelujejo

v medceličnem in znotrajceličnem transportu ter komunikaciji; kot regulatorni proteini (transkripcijski faktorji) pa vplivajo na izražanje genov (npr. hormoni in rastni faktorji). Človek ima v vsaki celici približno 19.000 genov.<sup>1</sup>

Primarni cilj vedenjske genetike (v nadaljevanju VG) je pojasniti, zakaj se osebki različno vedejo, zakaj imajo različne vedenjske lastnosti, zakaj nekateri prej zbolijo za duševno motnjo kot drugi ipd. VG pojasnjuje raznolikost vedenjskih fenotipov v luči raznolikosti genskega zapisa, predvsem genskih polimorfizmov (glej poglavje 3), raznolikosti okoljskih vplivov in raznolikosti njunih interakcij. Podobnost genskega zaporedja med ljudmi je ocenjena na 99,9 %, pri čemer se moramo zavedati, da 0,1 % zajema okoli 3.000.000 baznih parov. Gensko zaporedje ljudi je precej podobno genski zasnovi drugih organizmov, tako je npr. podobnost s šimpanzi okoli 96 %, z bananami pa 50 %. S podobnostjo zaporedja v DNK se ukvarja primerjalna genetika/genomika (glej npr. Suntsova in Buzdin, 2020). Fenotipsko različnost med osebki pa tudi populacijami razlagajo z raznolikostjo v aktivnosti genov in interakcij med geni ali genskimi produkti ter okoljem.

Pomembno področje VG je preučevanje dednosti vedenjskih lastnosti. Dedovanje je prenos dednih lastnosti s staršev na potomce. Osnova dednosti je genski zapis, ki se prenaša s staršev na potomce in se izraža v obliki dednih lastnosti organizma. Biološki proces, pri katerem se genski zapis oziroma dedne lastnosti populacije organizmov spreminjajo iz generacije v generacijo, imenujemo evolucija. Osebki znotraj populacije imajo različne dedne lastnosti (genska raznolikost), kar v interakciji z okoljem vodi v fenotipsko raznolikost tako v morfoloških kot vedenjskih lastnostih. Te lastnosti so podvržene naravnemu odbiranju/selekciji – tj. proces, pri katerem postanejo lastnosti, ki povečujejo preživitveni potencial in razmnoževalni uspeh posameznika (fitnes<sup>2</sup>), v populaciji pogostejše (in obratno, postanejo lastnosti, ki zmanjšujejo preživitveni potencial in razmnoževalni uspeh, redkejšje). Število osebkov s »korisnimi/ustreznimi lastnostmi« v nekem okolju se sčasoma praviloma poveča. Skozi mnogo generacij se ob naključnih mutacijah<sup>3</sup> in naravnem odbiranju razvijejo prilagoditve. Čeprav so spremembe znotraj posamezne generacije majhne, se organizmi z njihovim kopičenjem zlagoma spreminjajo in sčasoma lahko ta proces vodi v nastanek novih vrst. Drugi glavni mehanizem, ki »vodi« evolucijo, je genetski zdrs (genetski drift), tj. proces, ki ustvarja naključne spremembe deleža osebkov z neko lastnostjo v populaciji. Genetski zdrs je posledica spremenjene frekvence različic nekega gena (alela) pri vzorcu osebkov glede na izhodno populacijo. Frekvenca določenega alela v populaciji pomeni delež kopij ene oblike gena. Genetski zdrs je pomemben evolucijski proces, ki dolgoročno

1 Ta številka se spreminja, še l. 2010 je veljalo, da imamo približno 25.000 genov.

2 Fitnes je kvantitativna predstavitev naravne in spolne selekcije znotraj evolucijske biologije. Definiramo ga glede na genotip ali fenotip v danem okolju. V obeh primerih opisuje razmnoževalni uspeh posameznika in je enak povprečnemu prispevku v genski sklad naslednje generacije, ki ga dajejo posamezniki določenega genotipa ali fenotipa. Ustreznost genotipa se manifestira skozi njegov fenotip, na katerega vpliva tudi okolje med razvojem. Ustreznost določenega fenotipa v različnih selektivnih okoljih je lahko različna (»Fitness (Biology)«, b. l.).

3 Zadnja leta se postavlja vprašanje, kako definirati naključnost mutacij in mutacije nasploh, saj opažajo kar nekaj razlik med prokarionti in evkarionti oziroma enoceličnimi in večceličnimi organizmi.

vodi v spremenjeno frekvenco alelov celotne populacije in teoretično v nastanek novih vrst.

## 1.2 Štiri Tinbergnova vprašanja pri raziskovanju vedenja

Vedenje je posledica procesov na ravni osebka in populacije. Na te vpliva okolje – zgodovina vrste, čas razvoja osebka in trenutno okolje. Procese/mehanizme, ki delujejo na ravni populacije, imenujemo distalni faktorji, tiste na ravni osebka pa proksimalni faktorji.

Nikolaas Tinbergen (1907–1988) je vedenje razlagal s štirih različnih vidikov, ki so med seboj komplementarni. Takšen pristop se je v vedenjski biologiji ohranil do danes. Predlagal je, da moramo za celostno (integrativno) razumevanje vedenja analizirati njegove distalne in proksimalne vzroke.

1. Prvo vprašanje je vezano na prilagoditveno vrednost oziroma selektivno prednost določenega vedenja. Vedenje razložimo z njegovo adaptivno vrednostjo. Prilagoditve so znaki, ki povečujejo biološki fitness (preživetje in razmnoževalni uspeh) osebka. Npr., starševska skrb za mladičke do njihove samostojnosti se je ohranila, ker imajo ti večjo možnost za preživetje in kasneje razmnoževanje; torej, starševska skrb za mladičke povečuje biološki fitness staršev.
2. Drugi način razlage je vezan na evolucijsko (filogenetsko) razlago vedenja. Vsak osebek ima morfološke in vedenjske znake predniških vrst. Evolucijska razlaga vedenja razloži vedenje vrste kot posledico njihove filogenetske umestitve.
3. Pri proksimalni razlagi vedenja se vprašamo po mehanizmih (npr. genska zasnova, nevronske povezave, možgani, živčni prenašalci, hormoni in feromoni), ki sprožijo oziroma omogočijo vedenje posameznika.
4. Razvojna (ontogenetska) razlaga vedenja se nanaša na ontogenijo osebka. Osebek nekatera vedenja in lastnosti izraža samo v določenih obdobjih v življenju. Npr., fantje v starosti sedem do deset let se večinoma nočejo igrati z dekleti (in obratno). Določene lastnosti lahko osebek pridobi samo v t. i. kritičnih obdobjih, ki jih določa genska zasnova. Primer je učenje govora pri ljudeh.

Razlage lahko med seboj združimo v celostno razlago vedenja, ki integrira odgovore zgornjih štirih vprašanj. V zgodovini populacije je bilo določeno vedenje adaptivno,<sup>4</sup> zato so se geni, povezani z izražanjem le-tega, v populaciji namnožili in se ohranili skozi evolucijo. Osebki s temi geni med razvojem pod vplivom okolja izoblikujejo mehanizme, npr. možganske procese, ki vedenje omogočajo in regulirajo. Mehanizmi, na katere vpliva trenutno okolje, omogočijo izražanje vedenja. Če je vedenje adaptivno, se bodo ti geni v populaciji namnožili, itd.

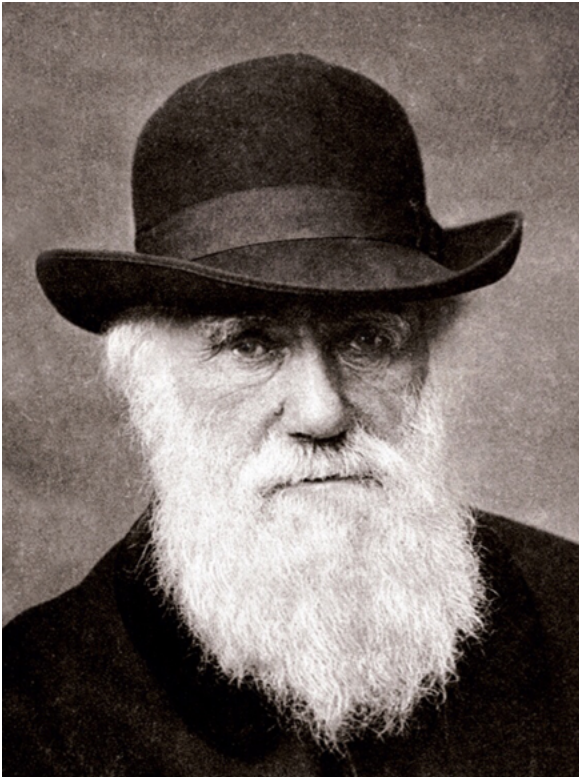
4 Določena vedenja oziroma lastnosti so lahko tudi nevtralne oziroma neadaptivne – se ohranijo, ker osebku/populaciji ne prinašajo škode, posebnih prednosti pa tudi ne.

### 1.3 Zgodovina (vedenjske) genetike

Že stoletja pred nami so se spraševali o prenašanju lastnosti iz generacije v generacijo. V nadaljevanju bomo omenili samo nekaj od mislecev, ki so se ukvarjali s tem vprašanjem. Eden izmed največjih naravoslovcev vseh časov je bil *sir Charles Darwin* (1809–1882) (slika 1.1), ki je postavil temelje evolucije z izdajo knjige *O nastanku vrst z naravnim izborom ali ohranjanje boljših pasem za obstanek* (1859). V njej je Darwin predstavil za tisti čas revolucionarno teorijo, da se populacije spreminjajo skozi čas in se s postopnim kopičenjem sprememb, ki se dedujejo s staršev na potomce, spreminjajo v skupine, ki jih prepoznamo kot biološke vrste.

Teorija, predstavljena v Darwinovi knjigi, je osnovana na naslednjih opažanjih in izpeljavah iz njih:

1. Organizmi imajo mnogo več potomcev, kot jih lahko preživi do odraslega obdobja.
2. Velikost populacije se v grobem ne spreminja.
3. Viri hrane so omejeni, vendar dokaj stabilni.
4. Posledica teh dejstev je boj za obstanek.



Slika 1.1: Charles Darwin  
Vir: [https://sl.wikipedia.org/wiki/Charles\\_Darwin#/media/Slika:Charles\\_Darwin\\_1880.jpg](https://sl.wikipedia.org/wiki/Charles_Darwin#/media/Slika:Charles_Darwin_1880.jpg).

5. Pri organizmih, ki se razmnožujejo spolno, so si potomci med seboj različni.
6. Nekatere od razlik neposredno vplivajo na sposobnost preživetja osebkov v danem okolju.
7. Večina razlik je vsaj deloma dednih.
8. Osebkam, ki so manj prilagojeni na svoje okolje, imajo manj možnosti za preživetje in razmnoževanje, medtem ko imajo prilagojenejši osebkovi večje možnosti za preživetje in razmnoževanje.
9. Osebkam, ki preživijo, bodo verjetno svoje dedne lastnosti zapustili prihodnjim generacijam.
10. Posledica teh pojavov so populacije, ki se počasi prilagajajo svojemu okolju. Po mnogih generacijah iz njih nastanejo ločene oblike in iz teh vrste.

Darwin je predpostavljalo, da je telo sestavljeno iz majhnih teles, t. i. pangenov ali gemulov. Med spolnim občevanjem ta po krvi potujejo do spolnih organov in se združijo pri oploditvi, ko nastane nov organizem. Ta ima lastnosti, ki so mešanica lastnosti obeh starševih (angl. *blending*); npr., svetli lasje matere in črni očeta rezultirajo v rjavih laseh otroka. Darwinova hipoteza o mehanizmu dedovanja se imenuje *pangenesis*. Darwin je verjel, da se lastnosti posameznika, pridobljene tekom njegovega življenja, dedujejo na potomce (Lamarckizem<sup>5</sup>).

Tudi njegov bratranec *sir Francis Galton* (1822–1911), matematik, geolog, geograf, antropolog, genetik in meteorolog, je bil zagovornik pangeneze. Galton je bil začetnik samega področja vedenjske genetike. Vpeljal je metodo ocenjevanja dednosti s primerjavo eno- in dvojajčnih dvojčkov. Raziskoval je vpliv dednosti na umske sposobnosti ljudi. Leta 1869 je izdal knjigo *Hereditary Genius*. Naredil je prva rodovniška drevesa, kjer je primerjal inteligentnost svojih bližnjih sorodnikov in ocenil, da ta lastnost preskakuje med generacijami. Galton je bil tudi prvi, ki je znanstveno pristopil k raziskovanju inteligence in s tem tlakoval pot do tega, kar danes poznamo kot IQ. Prvi je razvil psihološke teste za oceno inteligence, ki pa so sicer še vedno temeljili na opazovanju posameznikovega vedenja v družbi.

Galton je bil začetnik gibanja evgenika (angl. *eugenics*), ki je spodbujalo čim večjo reprodukcijo ljudi z »dobrimi lastnostmi (in geni)« v prid izboljšanja prirojenih lastnosti človeka. Evgenika je bila v zgodovini večkrat zlorabljena kot opravičilo za diskriminacijo in kršitve človekovih pravic. V ZDA (na prehodu 19. v 20. stoletje) in Hitlerjevi nacistični Nemčiji so se posluževali praks, kot sta selektivno razmnoževanje in prisilna sterilizacija ljudi, za katere so ocenili, da imajo »genske napake«, in celo poskušali izvajati genocid nad rasami, ki so jih imeli za manjvredne (sem so po njihovem mnenju poleg Židov spadali tudi Slovani in nekateri drugi narodi).

Množične sterilizacije za vlado nezaželenih ljudi (kriminalcev, prostitutk, duševnih bolnikov itd.) so del zgodovine ZDA. Na prehodu 19. v 20. stoletje so v ZDA omejili

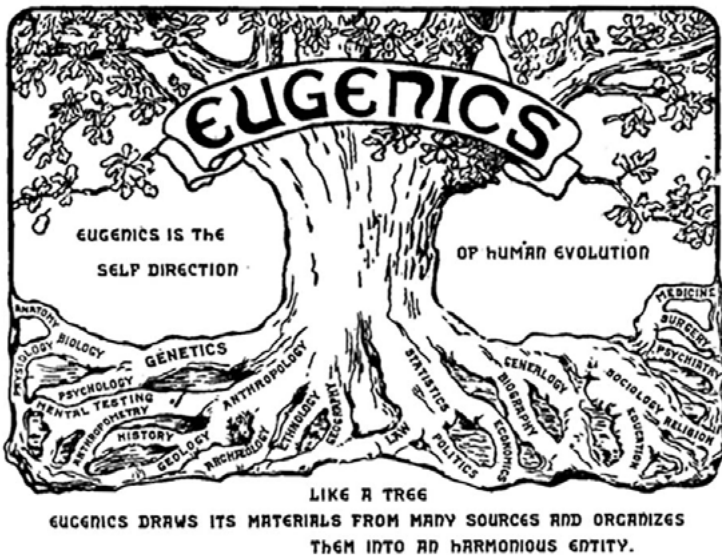
<sup>5</sup> Lamarckizem je miselnost, da se lastnosti, ki jih je osebek pridobil med svojim življenjem, prenesejo na njegove potomce. Pojav je poimenovan po francoskem biologu Jean-Baptistu Lamarcku (1744–1829).



tudi priseljevanje ljudi iz vzhodne in južne Evrope. Poznan je primer iz mesta Lincoln, kjer so se psihiatričnih bolnikov znebili tako, da so jim dajali mleko, ki so ga prej okužili s tuberkulozo. Za spodbujanje evgeničnega gibanja so prirejali tekmovanja, kot sta npr. Fitter Family for Future in Better Baby Contest.<sup>6</sup>

Leta 1933 je nacistična Nemčija sprejela »sterilizacijski zakon«, s katerim so želeli preprečiti rojevanje potomcev z dednimi boleznimi. Sterilizirali so ljudi, ki so bili kakor koli mentalno ali fizično »drugačni«: alkoholike, kriminalce, homoseksualce, prostitutke, brezposelne in mulate. Do leta 1939 so izvedli že 400.000 prisilnih sterilizacij. V letih 1940–1941 je bilo v imenu evgenike evtanaziranih več kot 70.000 ljudi, med njimi pa je bilo največ otrok. Duševne bolnike so umorili v plinskih celicah.

Najvidnejši sodobnik in zagovornik Darwina na celinski Evropi je bil *Ernst Haeckel* (1834–1919), nemški polihistor. Definiral je izraze in biološke discipline, kot so ekologija, matične celice, filogenija itd. Predlagal je precej kontroverzno in kasneje ovrženo teorijo rekapitulacije, ki pravi, da je ontogenija kratka rekapitulacija (posnetek) filogenije. Podobno kot ostali pa se je veliko ukvarjal tudi s koncepti v evoluciji, ki so jih kasneje zlorabili nacisti za promocijo svojih političnih programov.



Slika 1.2: Logotip drugega mednarodnega evgeničnega kongresa (Second International Congress of Eugenics), leta 1921

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eugenics\\_congress\\_logo.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eugenics_congress_logo.png).

<sup>6</sup> O grozovitih razsežnostih evgenike in izrabljanju znanstvenih izsledkov za kršenje osnovnih človekovih pravic je na voljo dodatna literatura: Stockton (2016).

Tudi sam je bil evgenik in vidna figura problematičnega gibanja – socialnega darvinizma,<sup>7</sup> ki je osnova rasizmu in fašizmu.

V času, ko sta živela Darwin in Galton, je v Evropi (Brno, Češka) deloval *Gregor Mendel* (1822–1884), oče genetike. Leta 1865 je objavil svoja opažanja o dedovanju in s tem postavil pomembne temelje genetike. Z natančnim eksperimentalnim delom, ki je trajalo osem let, je prišel do treh zakonov:

- zakona genske segregacije,
- zakona neodvisnega genskega prerazporejanja ter
- zakona dominantnosti in recisivnosti.

Leta 1883 je *Friedrich Leopold August Weismann* (1834–1914) objavil ugotovitev, da pridobljenih lastnosti ne dedujemo. Weismann je že razlikoval med somatskimi in zarodnimi celicami, ki jih je imenoval gamete. Ugotovil je, da dedovanje (prenos dedne informacije) lahko poteka le preko spolnih celic (gamet), somatske celice pa pri tem niso vključene. Ta teorija se v izvirniku imenuje *germ plasm theory*.

Še korak naprej sta naredila *Theodor Boveri* (1862–1915) in *Walter Sutton* (1877–1916), ki sta l. 1888 odkrila kromosome. Pokazala sta, da so v dedovanje vključeni kromosomi ter da oče in mati prispevata enako število kromosomov. Kromosomi sovpadajo z dvema enotama, ki jih je prej predlagal Mendel. Leta 1903 sta opisala segregacijo delov kromosomov med mejozo in tako potrdila Mendlova zakona dedovanja o segregaciji ter neodvisnem genskem prerazporejanju.

V istem obdobju je deloval tudi *Hugo de Vries* (1848–1935), ki je l. 1889 ponovno odkril Mendlove zakone. De Vries vpelje koncept genov, ki jih imenuje *pangenes*, in sicer kot faktorjev, vpletenih v dedovanje. Pozna tudi že mutacijo in postavi teorijo o evoluciji, temelječi na mutacijah. Napisal je knjigo *The Mutation Theory* (1901).

*Thomas Hunt Morgan* (1866–1945) je pokazal, da geni ležijo na kromosomih; odkril je kromosoma X in Y. Morgan je raziskoval dedovanje na vinskih mušicah (*Drosophila melanogaster*). Mendlove zakone je dopolnil z ugotovitvami o spolno vezanem dedovanju (pokazal je, da je dedovanje določenih genov oziroma znakov vezano na spol preko genov na spolnih kromosomih)<sup>8</sup> ter vezanem dedovanju (geni, ki ležijo blizu skupaj, se pogosto dedujejo/prenesejo skupaj).

Pomemben naravoslovec v tem obdobju je bil *sir Ronald Fisher* (1890–1962), ki je na področje genetike pomembno posegel s statističnimi novitetami. Med drugim je vpeljal *p-vrednost* (signifikanco), analizo ANOVA in celo Bayesianovo statistiko. Leta 1918 je objavil knjigo *The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance* in tako postavil matematične modele Mendlovih zakonov. Kasneje, leta 1930, je objavil knjigo *The Genetical Theory of Natural Selection*, kjer je vpeljal pojme, kot so starševski vložek (angl. *parental investment*), hipoteza privlačnih sinov (angl. *sexy son hypothesis*), mutacija, frekvence alelov v populaciji,

7 Gl. »Social Darwinism« (b. l.).

8 Dodatna literatura: Miko (2008č).

razmerje spolov, mimikrija, dominanca itd. Leta 1935 je objavil tudi knjigo *The Design of Experiments*, po kateri se še danes ravnamo pri eksperimentalnem delu. Sir Fisher je vsekakor eden najpomembnejših mislecev, ki je postavil temelje moderne evolucijske sinteze.

V obdobju po 2. svetovni vojni so se vrstila odkritja genetike na molekularni ravni. O. Avery (1877–1955), C. M. MacLeod (1909–1972) in M. McCarty (1911–2005) so s poskusi na bakterijah pokazali, da dedni material ni zapisan v proteinih, ampak v molekuli DNK, ki gradi gene in kromosome. Leta 1950 so Rosalind Franklin (1920–1958), Francis Crick (1916–2004) in James Watson (1928–) odkrili tridimenzionalno zgradbo DNK, kot jo poznamo danes. Leta 1960 so odkrili mRNK; leta 1961 genetski kod, leta 1970 reverzno transkriptazo; leta 1973 rekombinantno DNK, leta 1977 Sangerjevo tehniko za sekvenciranje DNK, leta 1983 verižno reakcijo s polimerazo (PCR) itd.

Hkrati s spoznavanjem zakonov dedovanja in genetike se je razvijalo tudi področje vedenjske genetike. Leta 1938 je Calvin S. Hall (1909–1985) objavil knjigo *The Inheritance of Emotionality*, ki se ukvarja, kot pove ime, z dedovanjem čustvenosti. Leta 1951 izšla knjiga *The Genetics of Behavior* se ukvarja predvsem z dednostjo temperamenta. Hall je uvedel vedenjske poskuse, med drugim tudi poskuse »open-field«, ki se jih poslužujemo še danes. Uvedel je termin *psihogenetika*. Na področju psihogenetike je poskušal odgovoriti na štiri vprašanja:

1. Ali je vedenje dedno?
2. Kateri in koliko genetskih faktorjev je vključenih v izražanje vedenja?
3. Kje na kromosomih so geni, ki vplivajo na vedenje?
4. Kako geni vplivajo na izražanje vedenja?

Leta 1960 sta John L. Fuller (1910–1992) in William R. Thompson (1923/1924–1979) objavila knjigo *Behavior Genetics*, ki velja za prvi učbenik na področju vedenjske genetike. Theodosius Grygorovych Dobzhansky (1900–1975) je leta 1970 izdal knjigo *Genetics of the Evolutionary Process*. Leta 1972 je bil izvoljen za prvega predsednika društva Behavior Genetics Association.

Eden od najvidnejših raziskovalcev vedenjske genetike danes je Robert Plomin (1948), ki deluje na univerzi King's College London. Njegova (in drugih avtorjev) knjiga *Behavioral Genetics* je doživela že šesto izdajo (2013). Področje vedenjske genetike je danes zelo živahno; poleg pomembnih revij na področju biologije, kot so npr. *Lancet*, *Nature*, *Science*, *PNAS* itd., rezultate raziskav vedenjske genetike objavljajo v revijah *Behavior Genetics*, *Genes, Brain And Behavior*, *Journal of Neurogenetics*, *Psychiatric Genetics*, *Molecular Psychiatry* ipd.

## 1.4 Osnove raziskovanja vedenjske genetike

Vedenjska genetika je veda, ki preučuje, kako interakcije med geni/produkti genov in okoljem vplivajo na izražanje vedenja. Vedenje posameznika povratno vpliva na okolje (npr. na vedenje sorodnikov) in izražanje genov. Vedenjska genetika

preučuje, kakšna je vloga dednosti in okolja pri razvoju vedenjskih vzorcev te lastnosti. Ukvarja se z vprašanji, kot so: Ali je naš potencial določen že ob rojstvu? Ali z vzgojo lahko vplivamo na učno uspešnost otroka? Moj oče je alkoholik; kakšna je verjetnost, da bom alkoholik tudi sam?

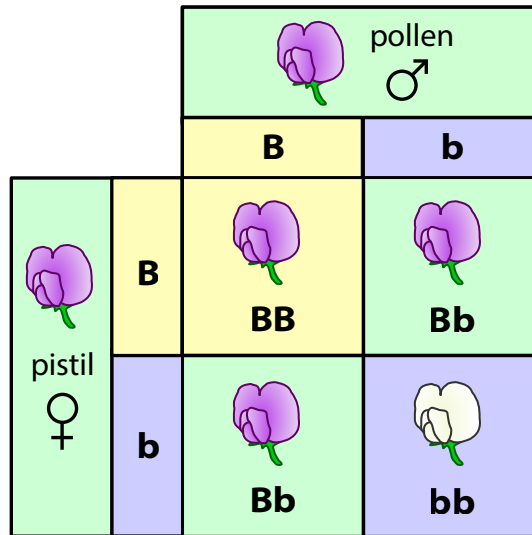
V zgodovini so glede vpliva okolja in genov na vedenje obstajale različne teorije. Biološki determinizem je hipoteza, ki človeško vedenje razlaga zgolj kot posledico genskega zapisa. Socialni determinizem pa vedenje razlaga zgolj kot rezultat socialnih interakcij. Npr., filozof John Locke (1632–1704) je trdil, da je človek ob rojstvu nepopisan list papirja (*tabula rasa*) oziroma da so vse vedenjske lastnosti pridobljene in odvisne od okolja. Še nedavno je veljal koncept *podedovano proti pridobljeno* (angl. *nature versus nurture*), ki je poskušal določiti relativni vpliv prirojenih lastnosti (*nature*) in osebnih izkušenj/okolja/vzgoje (*nurture*) na fenotipsko lastnost, npr. vedenja. Danes vemo, da je vedenje vedno posledica interakcije med geni in okoljem. Drugače povedano, namesto z *nature versus nurture* danes vednje razlagamo znotraj koncepta *nature x nurture*. V vzponu so epigenetske raziskave,<sup>9</sup> ki preučujejo, kako se geni tekom razvoja osebnika izražajo pod vplivom okolja in kako dinamična interakcija med geni ter okoljem vpliva na razvoj osebnika.

Geni ne določajo vedenja, ampak nanj vplivajo. Natančneje, produkti podedovanih genov, ki se v določenih tkivih aktivirajo v določenem okolju, vplivajo na razvojne in fiziološke procese, ki se manifestirajo v vedenju. K okolju štejemo vse vplive, ki niso podedovani. K zunanjemu okolju štejemo npr. fizično okolje, vzgojo, stil starševstva, družinsko okolje, šolsko okolje, sosesko, potovanja in izkušnje; k notranjemu okolju pa prispevajo npr. nutrienti, vitamini, minerali, hormoni (*in utero*), virusi, toksini itd. Na nekatera vedenja imajo več vpliva podedovani geni oziroma njihovi produkti (npr. IQ), na druga pa izkušnje/okolje (npr. religioznost). Vednje obravnavamo kot rezultat interakcij med genskim zapisom, okoljem, izbirami (motivacijami) in možnostmi.

9 Dodatna literatura: Jablonka idr. (2009).

## 2.0 dedovanje po mendlovih zakonih

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```



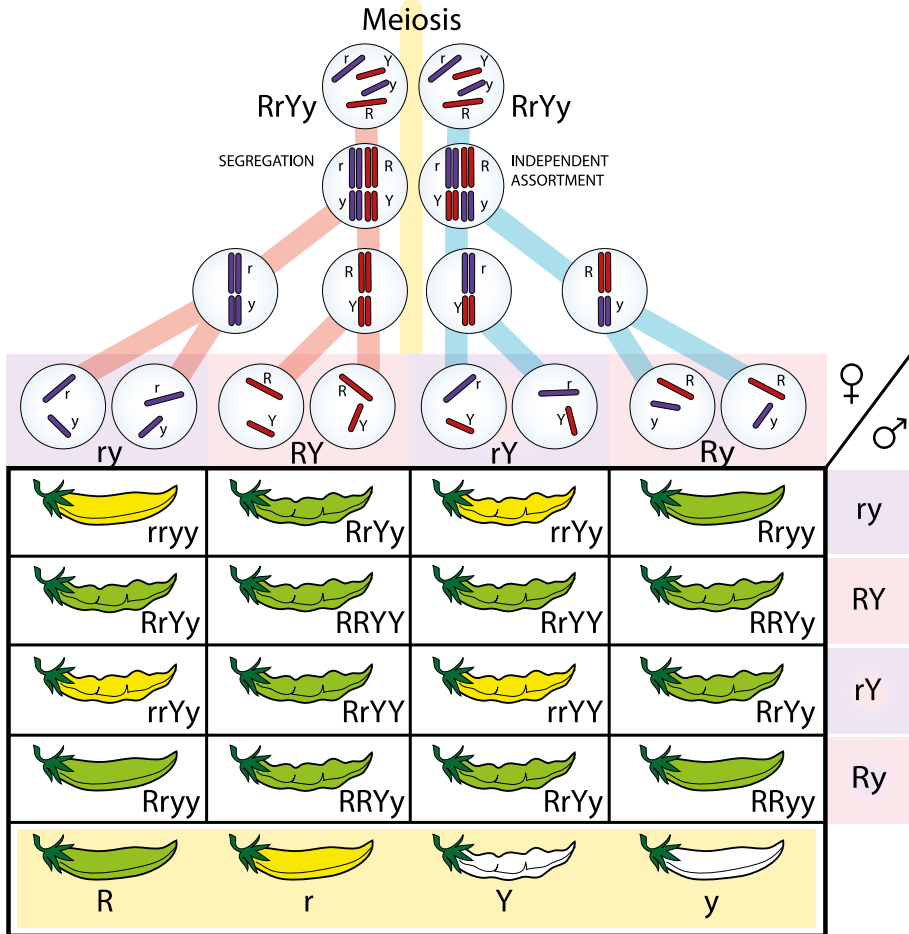
Slika 2.1: Segregacija alelov pri samooprašitvi graha, ki je heterozigot za barvo cveta  
 Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Mendelian\\_inheritance#/media/File:Punnett\\_square\\_mendel\\_flowers.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Mendelian_inheritance#/media/File:Punnett_square_mendel_flowers.svg).

Gregor Mendel je preučeval osnove dedovanja in že postavil temelje za razumevanje dedovanja. Pri grahu je opazoval dedovanje sedmih znakov, ki se kažejo v dveh lastnostih: obliki ploda (ravna, nagubana) in barvi cveta (roza, bela). Za vsak znak je najprej vzgojil čiste linije, kar je dosegel s samoopraševanjem rastlin, npr., pelod belega cveta je nanese na pestič istega cveta, pelod roza cveta je nanese na pestič istega cveta. V naslednji generaciji je med seboj križal dve čisti liniji tako, da je pelod belega cveta nanese na pestič roza cveta, pelod roza cveta pa na pestič belega cveta. Rezultat so bili potomci z roza cvetovi (prva filialna generacija – F<sub>1</sub>). To ga je napeljalo na hipotezo, da je bela recesivna, roza pa dominantna lastnost cveta. Nadalje ga je zanimalo, ali potomci F<sub>1</sub> nosijo lastnosti »recesivnega« starša, zato je potomce F<sub>1</sub> samooprašil. Rezultat so bili potomci (druga filialna generacije – F<sub>2</sub>) z roza in belimi cvetovi v številčnem razmerju 3 : 1. Iz tega opažanja je postavil načelo segregacije: rastline imajo za vsak znak dve obliki zapisa (dva alela), potomec od vsakega od staršev dobi po enega od teh dveh alelov (slika 2.1).

1. *Mendlov zakon dedovanja ali zakon segregacije*: Mendel je odkril, da se vsak znak deduje po dveh »elementih«, ki ju danes imenujemo alela. Diploidni organizmi imajo torej za vsak znak dve obliki gena (dva alela, npr. Bb), ki se med formacijo spolnih celic (gamet) naključno ločita. Vsaka spolna celica tako dobi po en alel. Potomec od vsakega od staršev tako dobi po enega od teh dveh alelov (npr. B od očeta in b od mame).

2. *Mendlov zakon dominantnosti in recisivnosti*: Če je vsaj en alel dominanten, bo potomec fenotipsko izražal »lastnost dominantnega alela«. Recesivni zna-

## dedovanje po mendlovih zakonih



Slika 2.2: Dedovanje dveh znakov – barva, nagubanost

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Independent\\_assortment\\_%26\\_seggregation.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Independent_assortment_%26_seggregation.svg).

ki se izrazijo, če sta oba alela recisivna. Primer: roza je dominantna in se izrazi v dominantnih homozigotih (BB) kot tudi heterozigotih (Bb). Bela pa se izrazi le v primeru recisivnih homozigotov (bb) (slika 2.1).

**3. Mendlov zakon dedovanja ali zakon neodvisnega genskega prerazporejanja:** Nadalje je Mendla zanimalo dedovanje dveh znakov. Poskusa se je lotil podobno kot v prejšnjih primerih, le da je tu v začetku uporabil čisti liniji, ki se razlikujeta v dveh znakih (barva (rumena ali zelena) in oblika (gladka ali nagubana) plodu) (slika 2.2). Iz prejšnjih poskusov je vedel, da sta rumena barva in nagubana oblika dominantni lastnosti. Rastline z rumenimi in nagubanimi plodovi je križal z rastlinami z zelenimi in glatkimi plodovi. V F<sub>1</sub> je dobil potomce z rumenimi in glatkimi plodovi. Ko je te med sabo križal, je v F<sub>2</sub> dobil potomce z glatkimi in rumenimi plodovi,

gladkimi in zelenimi plodovi, nagubanimi in rumenimi plodovi ter nagubanimi in zelenimi plodovi v razmerju 9 : 3 : 3 : 1. Iz tega je oblikoval zakon o neodvisni genski segregaciji. To načelo pravi, da se aleli enega lokusa (enega znaka) porazdelijo v gamete neodvisno od alelov na drugih lokusih (znakih), kar lahko povzroči vznik novih kombinacij. Geni za različne znake se dedujejo neodvisno, ali povedano drugače, izbor alelov pri formaciji gamet poteka naključno.

Mendel je s pomočjo svojih opazanj razvil metode za statistično predvidevanje dedovanja, kar je eden njegovih najpomembnejših prispevkov v biologiji. V času, ko je Mendel že poznal zakone dedovanja, so drugi še vedno podpirali paradigmo zlivanja lastnosti staršev (angl. *blending*). Njegove ugotovitve so dokončno ovrgle teoriji dedovanja z zlivanjem lastnosti in dedovanja pridobljenih lastnosti (lamarizem).

Naj torej ponovimo najpomembnejše izsledke Mendlovih raziskav. Vsi ljudje imamo enak paket genov, vendar se ti med seboj razlikujejo v nekaterih baznih parih. Različice gena imenujemo aleli. Različni aleli sicer kodirajo iste znake (npr. pigmentacijo kože), vendar različne lastnosti teh znakov (npr. različno barvo kože). Posameznik ima lahko do dva različna alela (na istem lokusu). Danes vemo tudi, da ima skoraj vsak človeški gen več alelov, v povprečju 14. Geni se nahajajo na kromosomu na točno določenih mestih. Na homolognih kromosomih ležita gena za isti znak na enakih mestih, na t. i. lokusih. Alel je torej različica gena oziroma dela na kromosomu (genski lokus), ki kodira lastnost točno določenega znaka.

Ljudje smo diploidni, kar pomeni, da imamo dva kompleta kromosomov (enega po mami in enega po očetu). Na vsakem od homolognih kromosomov nosimo eno kopijo (različico) vsakega gena. Če sta alela na homolognih kromosomih enaka, govorimo o homozigotih za določen gen, če pa sta alela na istem lokusu različna, pravimo, da je oseba heterozigot. Genski zapis je genotip, izražene lastnosti pa fenotip osebk. Aleli so lahko dominantni in recisivni. Alel je dominanten, če bistveno prispeva k fenotipu oziroma se vedno fenotipsko izrazi, tudi v primeru, da nastopa v paru z drugim alelom.

Vir genske variabilnosti je spolno razmnoževanje, kjer ob nastanku gamet zaradi rekombinacije pride do naključnega mešanja genskega zapisa. Posledica tega je, da noben potomec nima povsem enakega genotipa kot kateri koli izmed staršev, bratov ali sester (z izjemo enojajčnih dvojčkov). Osnovni mehanizem spolnega razmnoževanja je mejoza, pri kateri se homologni kromosomi (eden od mame in eden od očeta) prekrizajo in izmenjajo dele kromosomov (rekombinacija); v mitotzi se potem število kromosomov razpolovi. Pri mejotični delitvi iz osnovne celice nastanejo štiri haploidne spolne celice (ena jajčna celica + tri polarna telesca pri ženskah in štiri spermiji pri moških). Pri oploditvi nastane zigota, pri kateri se združijo homologni kromosomi obeh staršev. Zigota se večkrat deli z mitotično delitvijo. Nastala blastocista se nato ugnezdi v steni maternice. Vse celice človeškega telesa so diploidne, z izjemo spolnih, ki so haploidne. Medtem ko imajo vse somatske celice enak genski zapis, se genetski zapis spolnih celic med seboj razlikuje.



## Vaje

Vaja 2.1. Zajklja z modrimi očmi se pari z zajcem, ki ima rjave oči. Rjava barva je dominantna. Samec je heterozigot za barvo oči. Kolikšna je verjetnost, da bo imel potomec modre oči?

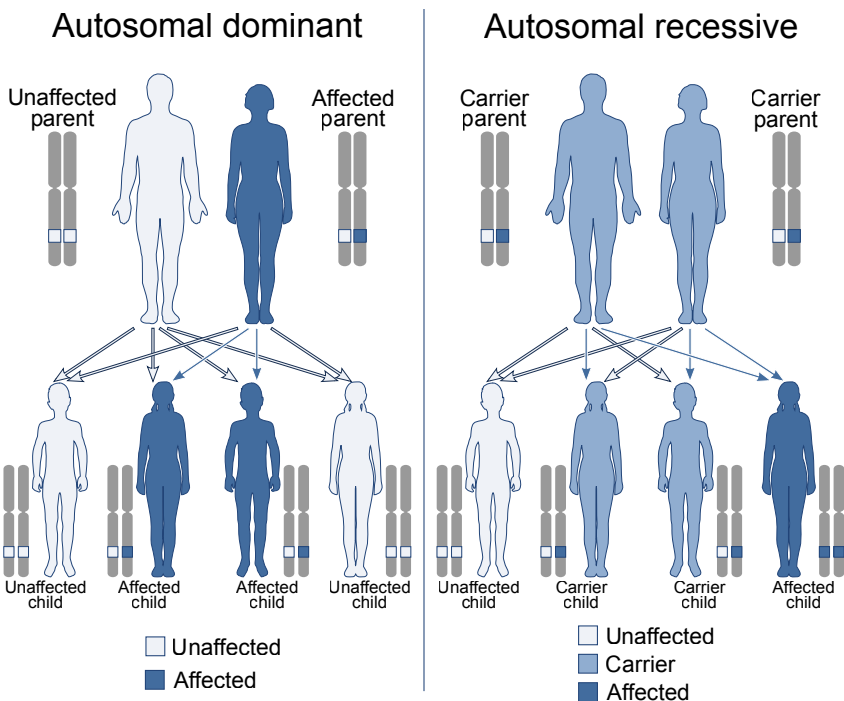
Vaja 2.2. Zajklja z modrimi očmi in dolgo dlako se pari z zajcem, ki ima rjave oči in kratko dlako. Rjava barva oči je dominantna, dolga dlaka pa recesivna lastnost. Kolikšna je verjetnost, da bo imel potomec modre oči in dolgo dlako? Samec je heterozigot za obe lastnosti (RrKk).

Vaja 2.3. Potomec z modrimi očmi in s kratko dlako se pari s samico, ki ima enake alele. Rjava barva oči je dominantna, dolga dlaka pa recesivna lastnost. Kolikšna je verjetnost, da bo imel potomec rjave oči in kratko dlako? Samec je recesivni homozigot za barvo oči in heterozigot za dolžino dlake (rrKk).



## 3.0 popravki in dodatki mendlovih zakonov dedovanja

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```



Slika 3.1: Avtosomno dominantno in avtosomno recesivno dedovanje

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Dominance\\_\(genetics\)#/media/File:Autosomal\\_dominant\\_and\\_recessive.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Dominance_(genetics)#/media/File:Autosomal_dominant_and_recessive.svg).

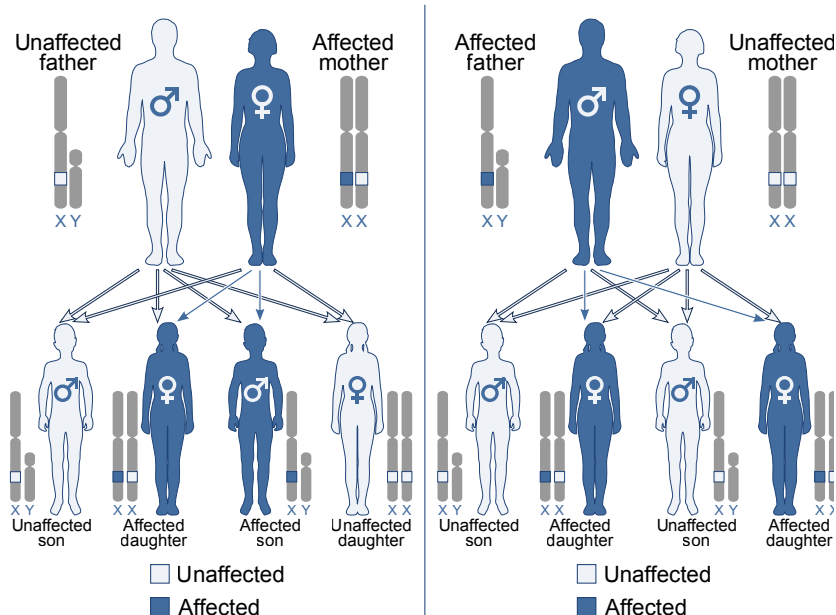
### 3.1 Dedovanje genov na spolnih kromosomih

Kadar pride do mutacije<sup>1</sup> na genu za monogeno lastnost, so posledice monogenske motnje,<sup>2</sup> ki se dedujejo po Mendlovih zakonih. Ločimo motnje, vezane na mutacije na avtosomnih kromosomih, in motnje, vezane na mutacije na spolnih kromosomih. Če se motnja fenotipsko izrazi, ko sta oba alela na avtosomnih kromosomih mutirana, govorimo o avtosomnih recesivnih motnjah. O dominantnih avtosomnih motnjah govorimo, ko se motnja izrazi že pri enem mutiranem alelu na avtosomih.

Avtosomne recesivne motnje se praviloma izrazijo v zgodnjem otroštvu, penetranca<sup>3</sup> motnje je popolna in po navadi prizadene nastanek encimov. Avtosomne dominantne motnje se izrazijo kasneje v življenju, penetranca je nepopolna in ponavadi

- 1 Mutacija je sprememba v nukleotidnem zaporedju genoma. Ločimo genske mutacije (insercija, delecija, substitucija), kromosomske mutacije (inverzija, duplikacija, delecija, translokacija) in genomske mutacije (evploidija, anevploidija). Mutacije se lahko izrazijo fenotipsko ali ne, redko so koriste. So vir genske variabilnosti, na katero deluje naravna selekcija.
- 2 Dodatna literatura: Chial (2008).
- 3 Lastnosti, zapisane na genotipu, se ne izrazijo pri vseh osebkih. Odstotek populacije, kjer se določen genski zapis fenotipsko izrazi, odraža genski prodor (angl. *gene penetrance*).

## X-linked dominant



Note: some X-linked dominant disorders are embryonic lethal in males, and most affect females less severely.

Slika 3.2: Na X-vezano dominantno dedovanje

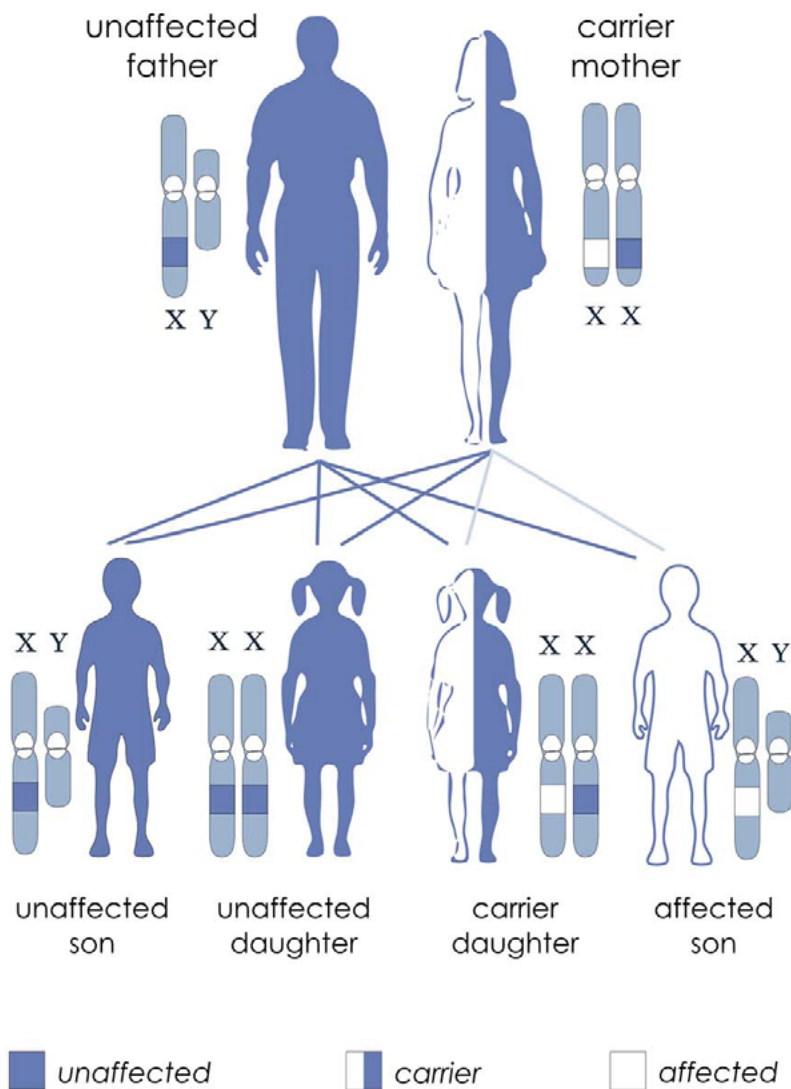
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/X-linked\\_dominant\\_inheritance#/media/File:X-linked\\_dominant.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/X-linked_dominant_inheritance#/media/File:X-linked_dominant.svg).

Na zgornji sliki je prikazano dedovanje, kjer je oče nosilec mutacije na X-kromosomu. Dedovanje v tem primeru prizadane vse hčere, vendar nobenega od sinov. Spodnja slika prikazuje primer, kjer ima mati mutacijo na enem X-kromosomu. Verjetnost za obolenje/motnjo zaradi te mutacije je pri otrocih obeh spolov 50-odstotna.

prizadane strukturne beljakovine ali receptorje. Primer avtosomne recesivne motnje sta cistična fibroza in srpastocelična anemija; primer avtosomne dominantne motnje sta Huntingtonova bolezen in sindrom policističnih ledvic (slika 3.1).

Znaki, katerih zapis se nahaja na spolnih kromosomih, imajo nekoliko poseben način dedovanja, saj ima ženski spol v gametah spolni kromosom X, moški pa bodisi kromosom X ali Y. Ločimo na kromosom X vezane recesivne in dominantne motnje. Na kromosom X vezane recesivne motnje se izrazijo pri hčerah, ko sta mutirana oba alela na spolnih kromosomih, in vedno pri sinovih, ko je mutiran alel na X-kromosomu, ker imajo moški za razliko od žensk samo en kromosom X. Posledično sinovi pogosteje zbolevaljo za na kromosom X vezanimi recesivnimi motnjami kot hčere. Na kromosom X vezane dominantne motnje se izrazijo, ko je mutiran vsaj en alel na kromosomu X. V primeru na kromosom X vezanih dominantnih motenj torej moški redkeje zbolijo kot hčere. Na kromosom X vezane recesivne motnje so npr. barvna slepota, hemofilija in mišična distrofija; primer

## X-linked recessive inheritance



Slika 33: Na X vezano recesivno dedovanje

Vir: [https://en.m.wikipedia.org/wiki/X-linked\\_ichthyosis](https://en.m.wikipedia.org/wiki/X-linked_ichthyosis).

Primer, ko je prenašalka mati, ki ima mutacijo na enem X-kromosomu, medtem ko oče nima te mutacije. V primeru na X vezanega recesivnega dedovanja mutacije imajo hčere 50-odstotno verjetnost, da bodo nosilke motnje (a ne bodo zbolele), sinovi pa 50-odstotno, da zbolijo. Otroci obeh spolov imajo 50-odstotno verjetnost, da mutacije ne podedujejo in da ne zbolijo.

na kromosom X vezane dominantne motnje je cerebroatrofična hiperamonemija (Rettov sindrom<sup>4</sup>). Glej sliki 3.2 in 3.3.

Poznamo tudi na kromosom Y<sup>5</sup> vezane motnje, katerih dedovanje imenujemo holandrično. Takih primerov je pri patologijah malo, npr. Swyerjev sindrom<sup>6</sup> in kampomelija<sup>7</sup> (obe stanji vezani na gen SRY).

### 3.2 Dedovanje, vezano na mitohondrij

Mendlova načela dedovanja temeljijo na tem, da so geni na kromosomih v jedru celice. Vendar v celici genetski material ni samo v jedru, ampak tudi v mitohondriju (živali) in kloroplastih (rastline). Vsak človekov mitohondrij ima približno 16.000 nukleotidov, ki kodirajo 37 genov na mitohondrijski DNK (mtDNK). Dedovanje citoplazemskih genov se razlikuje od dedovanja nuklearnih, saj običajno vsa citoplazma v zigoti izhaja iz ene gamete (pri človeku jajčne celice). Mitohondriji se dedujejo od le enega starša. Pri človeku potomec mitohondrijsko DNK deduje samo od mame. Če so tu mutacije, pride do motenj. Primer je Leberjeva heredarna optična nevropatija.<sup>8</sup>

### 3.3 Vezano dedovanje

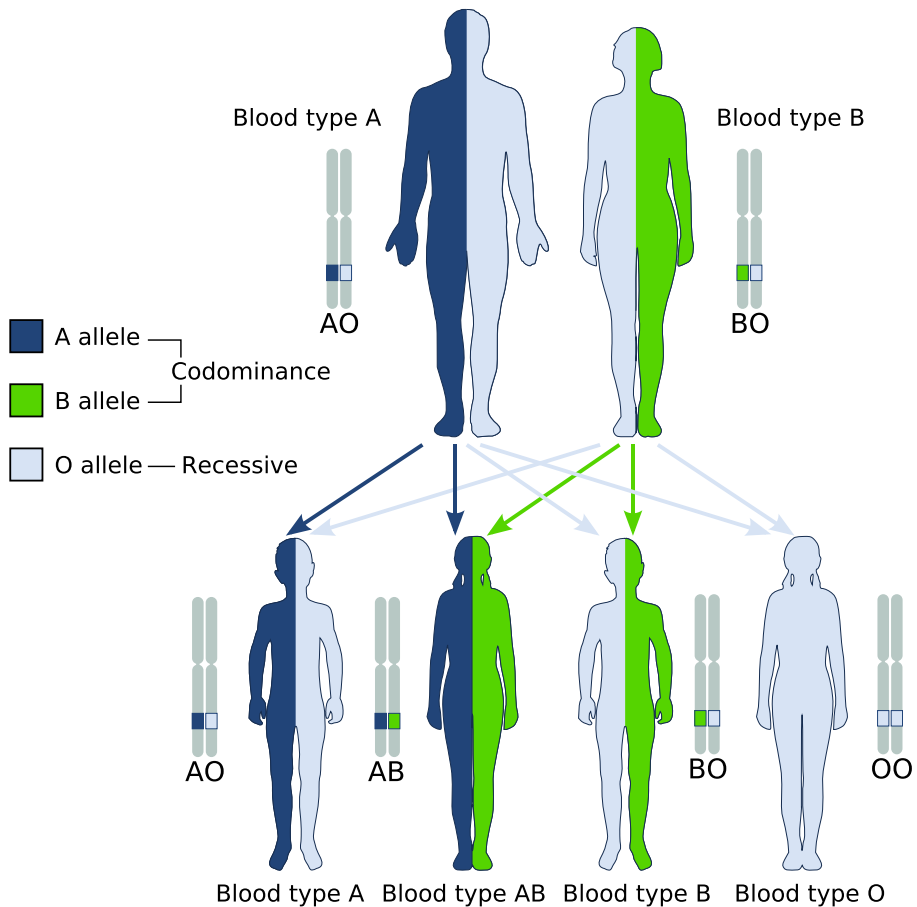
Če so geni za različne znake blizu skupaj na istem kromosomu, t. i. vezani geni (angl. *linkage genes*), njihovi aleli med rekombinacijo pogosto ostanejo/se prenešajo skupaj. Bolj kot so narazen, večja je možnost, da se bodo med rekombinacijo genov prenesli neodvisno.

### 3.4 Dopolnitve zakona dominantnost in recesivnosti

#### 3.4.1 Nepopolna dominantnost (intermediarno križanje)

V nekaterih primerih potomci kažejo lastnosti, ki so mešanica lastnosti znakov v starševski generaciji (angl. *blending*). Primer: rdeč nagelj (RR) x bel nagelj (bb) – nekateri potomci so roza. Na podoben način se deduje struktura las; homozigo-

- 4 Rettov sindrom je razvojnonevrološka motnja, pri kateri pride do upada psihomotoričnega razvoja z izgubo smiselne uporabe rok, hoje in govorne komunikacije. Pojavijo se epileptični napadi in stereotipni gibi rok. Pride tudi do motenj dihanja v budnosti.
- 5 Y-vezane lastnosti imajo samo moški, vzorec dedovanja je drugačen. Vsi moški potomci dedujejo Y-vezane lastnosti od očeta. Dve tretjini Y-kromosoma pri človeku je iz heterokromatina – kratkih zaporedij DNK, ki se ponavljajo. Ena tretjina pa je iz evkromatina z zelo malo genov. Y-vezani markerji se uporabljajo pri sorodstvenih raziskavah pri moških.
- 6 Swyerjev sindrom je motnja, pri kateri imajo XY-osebki ženske zunanje genitalije z normalno maternico in jajcevodom, a nimajo funkcionalnih gonad. Značilna je mutacija gena SRY, ki »daje navodila« za razvoj testisov.
- 7 Kampomelija je prirojena skletna displazija z ukrivljenostjo stegenice in golenice, s facialno dismorfijo in z malformacijami notranjih organov, ki se pri večini novorojenčkov konča smrtno.
- 8 Pri Leberjevi dedni optični nevropatiji pride do degeneracije ganglijskih celic mrežnice in njihovih aksonov, kar vodi do akutne ali subakutne izgube vida; prizadene predvsem mlade odrasle moške. Ta motnja je običajno posledica ene od treh točkovnih mutacij mitohondrijske DNK.



Slika 3.4: Dedovanje ABo-sistema krvnih skupin

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/File:ABO\\_system\\_codominance.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:ABO_system_codominance.svg).

ti imajo bodisi ravne ali skodrane lase, heterozigoti pa valovite lase. Pri nepopolni dominanci se recesiven alel ne izrazi; dominantni alel se izrazi le v tolikšni meri (manj produkta), da nastane vmesni fenotip.

### 3.4.2 Kodominantnost

Gen ima lahko več različnih dominantnih alelov. Osebek, ki ima dva različna kodominantna alela (heterozigot), bo izražal obe lastnosti.

Pri dedovanju krvne skupine sta alela A in B kodominantna, o je recesiven alel. Fenotipsko imamo tako štiri možnosti: A, B, AB in O (slika 3.4).

Pri kodominanci nastaneta genska produkta obeh alelov, ki skupaj prispevata h končnemu fenotipu.



### 3.5 Interakcije med genskimi produkti

Med razvojem se geni pogosto izražajo v določenem časovnem zaporedju, njihovi produkti delujejo sinergistično, antagonistično ali komplementarno. Kadar dva ali več genov iz različnih lokusov vpliva na izražanje istega fenotipskega znaka (npr. barva dlake), imajo produkti teh genov lahko med seboj kompleksne interakcije. Če se učinki genov iz različnih lokusov preprosto ne seštejejo, govorimo o epistazi. Dominanca je nelinearna interakcija med aleloma istega lokusa, epistaza pa nelinearna interakcija med produkti alelov različnih lokusov. Epistaza je interakcija med produkti genov, ki so na različnih lokusih in kodirajo isti fenotipski znak. Epistaza se odvija na ravni fenotipa, saj gre za interakcijo med produkti genov.

Epistaza ima več mehanizmov delovanja.<sup>9</sup> Mi bomo omenili tri: (1) interakcija med produkti dveh ali več lokusov vpliva na nastanek nove fenotipske lastnosti; (2) produkt enega lokusa maskira učinek produkta drugega lokusa; (3) produkt enega lokusa spremeni učinek produkta drugega lokusa.

- 1) Interakcija med produkti dveh ali več lokusov vpliva na nastanek nove fenotipske lastnosti

Primer je oblika rože pri petelinih, ki jo kodirata dva lokusa: R (ročasta oblika) in G (grahasta oblika). R je dominantni alel, r je recesivni alel; G je dominantni alel, g je recesivni alel. Za oba lokusa je značilna kompletna dominanca. Dominantna alela R in G sta kodominantna in določata orehasto obliko rože, recesivna alela na obeh lokusih kodirata enojno rožo. Posledično dobimo štiri fenotipe. Nov fenotip nastane ob interakciji obeh dominantnih alelov na obeh lokusih in ob interakciji obeh recesivnih alelov na obeh lokusih.

Rrgg ali RRgg: rožasta oblika

rrGg ali rrGG: grahasta oblika

RrGg ali RRGg ali RrGg ali RRGG: orehasta oblika

rrgg: enojna roža

- 2) Produkt enega lokusa maskira učinek produkta drugega lokusa

Produkt gena A (lokus 1) lahko maskira produkt gena B (lokus 2). Prvega imenujemo epistatičen, drugega pa hipostatičen gen. Glede na to, ali je epistatični alel recesiven ali dominanten, ločimo recesivno in dominantno epistazo.

Pri recesivni epistazi produkt recesivnih alelov a (recesivni homozigot – aa; epistatičen gen) maskira učinek lokusa B (hipostatičen gen); produkt dominantnega alela A (v primeru heterozigota – Aa ali dominantnega homozigota – AA; epistatičen gen) NE maskira učinka lokusa B (hipostatičen gen). Primer je dedovanje barve dlake pri zlatih prenašalcih, kjer je lokus E

<sup>9</sup> Dodatna literatura: Miko (2008a).

epistatičen, lokus B pa hipostatičen. Lokus B kontrolira količino melanina (črna: Bb ali BB, rjava: bb). Lokus E nadzira, ali se bo produkt gena B izrazil v dlaki: ee določa, da se melanin ne bo odložil v dlaki (bela, rumena), Ee ali EE pa določata nalaganje melanina v dlaki (rjava ali črna dlaka). Glede na genotip dobimo štiri možnosti:

BbEe ali BBee ali BbEE ali BBEE: črna dlaka

bbEe ali bbEE: rjava dlaka

Bbee ali BBee: rumena dlaka

bbee: bela dlaka

Pri dominantni epistazi produkt dominantnega alela A (heterozigot Aa ali dominantni homozigot AA; epistatičen gen) maskira učinek lokusa B (hipostatičen gen). Primer je barva buč, kjer lokusa W in Y nadzirata barvo plodov. Lokus W je epistatičen, lokus Y pa hipostatičen. Heterozigot ali dominantni homozigot na lokusu W (Ww ali WW) kodira belo barvo, recisivni homozigot na lokusu W (ww) pa obarvane plodove. Heterozigot in dominantni homozigot na lokusu Y (Yy ali YY) kodirata rumene plodove, recisivni homozigot na lokusu y (yy) pa zelene plodove. Dobimo tri kombinacije:

WwYY ali WWYY ali WwYy ali WWYy ali WWYY: bela barva

wwYy ali wwYY: rumena barva

wwyy: zelena barva

### 3) Produkt enega lokusa spremeni učinek produkta drugega lokusa

**Še ena vrsta epistaze je, ko** produkt enega gena spremeni učinek produkta drugega gena – vendar ga fenotisko ne prikrije. Npr., pri konjih gen E določa, ali bo barva dlake živali rdeča ali črna; dominantni alel E proizvaja črni pigment v dlaki, medtem ko recisivni alel e proizvaja rdeč pigment. Vsi konji z genotipom ee so torej rdeči, vendar obstaja veliko različnih vrst rdečih konj. Te razlike obstajajo zaradi delovanja genov za modifikacijo (epistaze).

Eden takšnih genov za modifikacijo se imenuje C. Gen C ima dva alela: C<sup>Cr</sup> in C. Alel C<sup>Cr</sup> razredči rdeče v rumeno v heterozigotnem stanju in rdeče v rumenkasto v homozigotnem stanju. Po drugi strani alel C nima učinka redčenja na barvo dlake. Tako so konji z genotipom eeCC kostanjeve barve in imajo rdečkasto rjavo dlako, rep in grivo. Nasprotno pa so konji z eno kopijo alela C<sup>Cr</sup> (genotip eeCC<sup>Cr</sup>) palomino barve (tj. imajo zlato dlako z belo grivo in repom), medtem ko so konji z dvema kopijama alela C<sup>Cr</sup> (genotip ee C<sup>Cr</sup> C<sup>Cr</sup>) cremello barve (bele ali kremne barve).

*Primer: barva dlake pri konjih*

Ee ali EE: črna dlaka

ee: rdeča dlaka

Produkt modifikatorskega gena C spremeni produkte lokusa ee:

Dve obliki C:  $C^{cr}$  in C;  $C^{cr}$  razredči rdečo barvo

$C^{cr} C^{cr} ee$  → rdečo barvo spremni (razredči) v kremno barvo (cremello)

$C^{cr} C ee$  → rdečo barvo spremni (razredči) v palomino barvo

$CC ee$  → rdeča barva se NE spremeni

$C^{cr} C^{cr} Ee$ ,  $C^{cr} CEe$ ,  $CCEe$ ,  $C^{cr} C^{cr} EE$ ,  $C^{cr} CEE$ ,  $CCEE$  → črna dlaka

---

## Vaje

Vaja 3.1. Mama je nosilka (heterozigot) okvarjenega gena za hemofilijo, ki se deduje vezano na spolni kromosom X. Oče ima na kromosomu X prav tako okvarjen gen. Kolikšna je verjetnost, da bodo imeli njuni potomci hemofilijo?

Vaja 3.2. Mama je nosilka (heterozigot) okvarjenega gena za hemofilijo, ki se deduje vezano na spolni kromosom X. Oče ima na kromosomu X neokvarjen gen. Kolikšna je verjetnost, da bodo imeli njuni potomci hemofilijo?

Vaja 3.3.

Oče ima mutacijo na mitohondrijski DNK, mama pa ne. Kolikšna je verjetnost, da bodo imeli mutacijo otroci?

Mama ima mutacijo na mitohondrijski DNK. Kolikšna je verjetnost, da bodo imeli mutacijo otroci?

Mama in oče imata mutacijo na mitohondrijski DNK. Kolikšna je verjetnost, da bodo imeli mutacijo otroci?

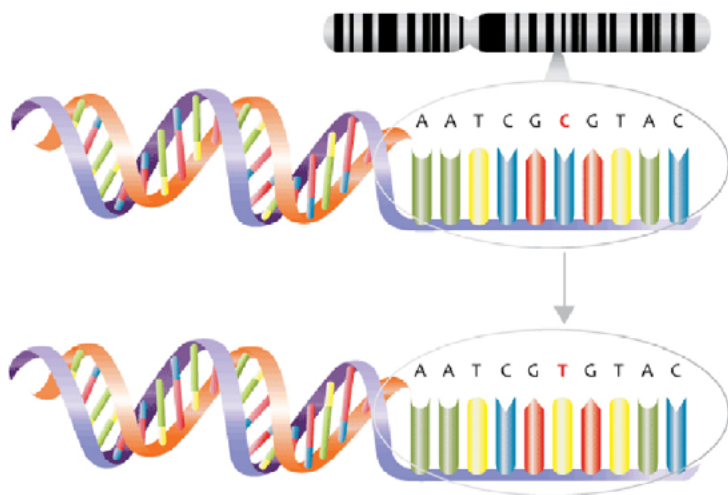
Vaja 3.4. Samec s črno dlako (geni BbEe) se pari s samico z rumeno dlako (Bbee). Kakšno dlako bodo imeli mladiči? Gen B kodira črno dlako in je dominanten, recesiven homozigot (bb) ima rjavo dlako. Pri recesivnih homozigotih na lokusu e (ee) le-ta inhibira odlaganje pigmenta v dlaki. Lokus E je epistatičen, lokus B pa hipostatičen.

Vaja 3.5. Barvo buče določata dva lokusa. Lokus W je epistatičen, lokus Y pa je hipostatičen. Ww ali WW: bela barva; ww: obarvani plodovi. Yy ali YY: rumeni plodovi; yy: zeleni plodovi. Cvet bele buče (WwyY) oprašimo s pelodom zelene buče. Kakšni bodo potomci?

### 3.6 Genski polimorfizem

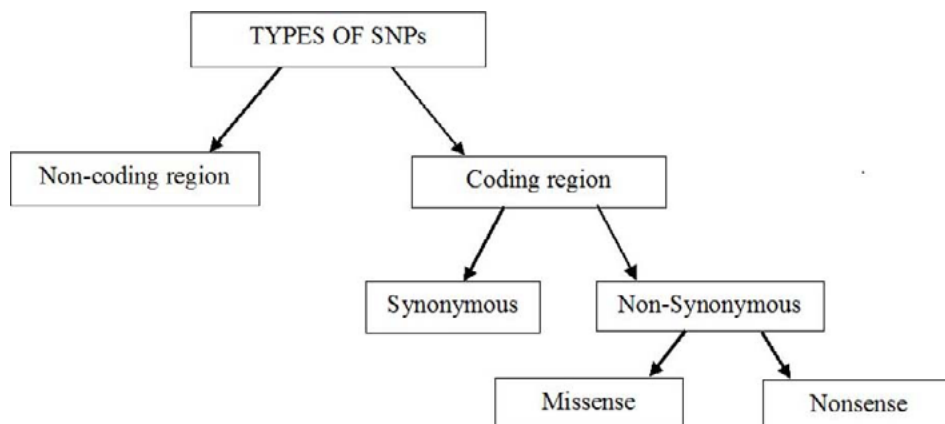
Čeprav je podobnost genskega zaporedja med ljudmi ocenjena na 99,9 %, med nami ostajajo mnoge razlike. Kadar obstajata najmanj dve različici določenega dela DNK-zaporedja s pogostostjo v populaciji, ki presega 1 %, govorimo o genskem polimorfizmu. Če je odstotek manj kot 1 %, govorimo o mutaciji. Genski polimorfizmi se lahko odražajo v različnih lastnostih; določene različice lahko vodijo do motenj. K polimorfizmom štejemo polimorfizme posameznega nukleotida, manjše insercije in delecije (1 do 10.000 bp), polimorfizme tandemskih ponovitev in različice v številu kopij.

Polimorfizem posameznega nukleotida (angl. *single nucleotid polymorphism* – SNP) se nanaša na različice v genomih organizmov, pri katerih je spremenjen en nukleotid na določenem lokusu v DNK. Pri tem se zaporedji razlikujeta zgolj v enem samem nukleotidnem paru (zamenjata se npr. C (citozin) in T (timin), slika 3.5). SNP-ji so najpogostejši tip genskih variacij pri ljudeh. Povprečno se pojavijo na vsakih 300 nukleotidov, kar pomeni, da je v človeškem genomu približno 10 milijonov SNP-jev. Glede na mesto na DNK-zaporedju in posledice SNP pri nastanku aminokislin ločimo več vrst SNP (slika 3.6). SNP v kodirajočih zaporedjih lahko vodijo do nastanka različnih aminokislin. SNP v nekodirajočih zaporedjih lahko vplivajo na izražanje genov ter način izrezovanja intronov v primarni mRNK.



Slika 3.5: Polimorfizem posameznega nukleotida (angl. *single nucleotid polymorphism* = SNP), kjer se zamenjata C in T

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Single\\_nucleotide\\_polymorphism\\_substitution\\_mutation\\_diagram\\_-\\_cytosine\\_to\\_thymine.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Single_nucleotide_polymorphism_substitution_mutation_diagram_-_cytosine_to_thymine.png).



Slika 3.6: Različni tipi polimorfizmov posameznega nukleotida (SNP)  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Single-nucleotide\\_polymorphism#/media/File:Types\\_of\\_SNP\\_new1.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Single-nucleotide_polymorphism#/media/File:Types_of_SNP_new1.png).

Kadar se SNP-ji pojavijo znotraj gena ali na regulatorni regiji poleg gena, lahko vplivajo na njegovo funkcijo in povzročijo motnje oziroma bolezni. SNP-ji služijo kot biološki markerji za lokacijo genov, povezanih z določenimi boleznimi (primerjava SNP-jev med npr. zdravimi in bolnimi ljudmi). Lahko pomagajo predvideti odziv posameznika na določena zdravila, dovzetnost na okoljske faktorje, kot so toksini itd. Lahko jih uporabimo za sledenje dednim boleznim v družini ter kompleksnih boleznim, kot so srčna obolenja, diabetes in rak.

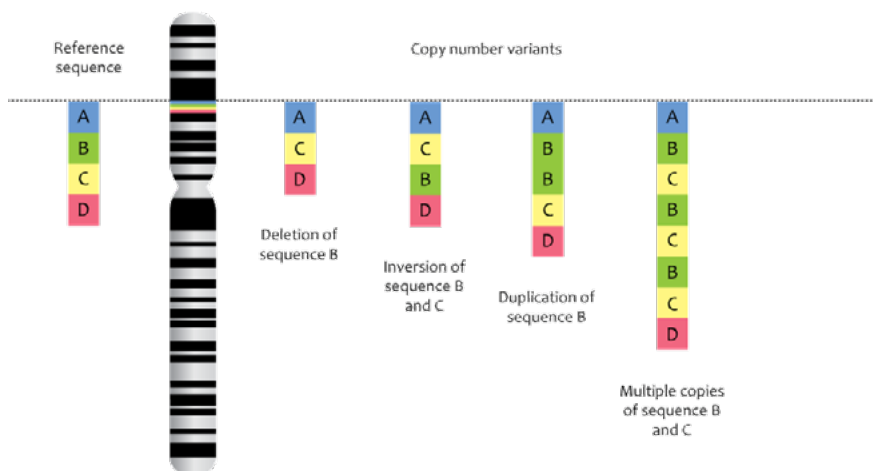
Nadaljni genski polimorfizmi so različice v številu kopij (angl. *copy number variation* = CNV<sup>10</sup>) – to je pojav, pri katerem so v populaciji določeni deli DNK-zaporedja (dolžine vsaj 1 kb) prisotni v različnem številu ponovitev v primerjavi z referenčnim genomom (slika 3.7). Nekateri CNV-ji nimajo očitnih posledic na fenotipu, nekateri pa so povezani z motnjami.

Pomemben vir polimorfizmov so tudi polimorfizmi tandemskih ponovitev<sup>11</sup> (angl. *tandem repeat polymorphism* – TRP) ali spremenljivo število tandemskih ponovitev (angl. *variable number tandem repeats* – VNTR),<sup>12</sup> kjer se enota tandema (en do nekaj nukleotidov v zaporedju) različno pogosto ponovi; ležijo drug za drugim (slika 3.8). Med te prištevamo mikrosatelite (1–10 bp; del zaporedja se ponovi 5–50-krat) in minisatelite (10–60 bp; del zaporedja se ponovi 5–50-krat).

<sup>10</sup> Dodana literatura: Clancy (2008) in Eichler (2008).

<sup>11</sup> Tandemske ponovitve se pojavijo v DNK, ko se ponovi vzorec zaporedja enega ali več nukleotidov in si ponovitve neposredno sledijo. Primer: ATTTCG ATTTCG ATTTCG.

<sup>12</sup> Gl. Myers (2007).



Slika 3.7: Primer genskega polimorfizma – različice v številu kopij (angl. *copy number variation*)

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Copy\\_number\\_variants.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Copy_number_variants.png).

Glede na referenčni genom imamo več različic, ki so posledica delecij, inverzij in duplikacij.



Slika 3.8: Primer polimorfizma tandemskega ponovitve

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Variable\\_number\\_tandem\\_repeat](https://en.wikipedia.org/wiki/Variable_number_tandem_repeat).

Različice zaporedij, kjer se tandemske enote (en pravokotnik) pojavljajo v različnih številih.

### 3.7 Povečevanje števila ponovitev trojčkov

Nevrološke motnje, povezane s pomnoževanjem nukleotidnih ponovitev (angl. *expanded triplet repeats*) so znane predvsem zadnjih 20 let. Ponavljajoči tripleti kodonov, kot so CAG, GCG, CTG, CGG in GAA, se nahajajo na kodirajočih in nekodirajočih delih DNK ter so povezani z raznoliko paleto monogenskih bolezni, kot so miotonična distrofija, Huntingtonova bolezen, Fridrichova ataksija in sindrom krhkega kromosoma X. Število ponovitev lahko od nekaj do nekaj deset naraste na nekaj sto ponovitev. Število ponovitev na določenih lokusih včasih iz generacije v generacijo narašča in povzroča motnje. Po več generacijah se verjetnost za motnjo poveča, povzroča zgodnejše izražanje in težje motnje. Pojav imenujemo gensko predvidevanje (angl. *genetic anticipation*).

Primer je Huntingtonova bolezen. Običajno imamo devet do 37 ponovitev kodonov CAG/CGG (na kodonih za protein HTT ali huntingtin), pri Huntingtonovi bolezni

pa ponovitev tripletov naraste čez 40. Tripleti kodirajo aminokislino, ki v presežkih motijo delovanje proteinov. Npr., CAG kodira glutamin. Če ga je preveč, to vodi v propadanje živčnih celic, predvsem v cerebralnem korteksu in bazalnih ganglijah. Posledice so nevrodegenerativne motnje, kot so motnje koordinacije, kognitivne in psihiatrične motnje.

### 3.8 Dedovanje monogenskih in poligenških znakov

Mendel je predvideval, da en gen kodira en znak, v resnici pa pogosto več genov skupaj kodira posamezen znak. O monogenskem znaku govorimo, kadar en gen kodira en znak, o poligenškem znaku pa, kadar več genov kodira en znak. Pojav, ko en gen vpliva na izražanje več znakov, imenujemo pleotropija.<sup>13</sup> Primera sta fenilketonurija in albinizem.

Večina znakov je poligenških. Lastnosti teh lahko merimo kvantitativno in so zvezne (kontinuirane). Sem spadajo npr. ten kože, barva oči in las, telesna višina in teža ter vedenjske značilnosti. Barvo oči določa sedem genov: *OCA2*, *TYR*, *TYRP1*, *IRF4*, *SLC45A2*, *SLC24A5* in *SLC24A4* (Duffy, 2015), posledica česar je veliko število možnih kombinacij.

Večina motenj je posledica mutacij na več genih.<sup>14</sup> Te motnje imenujemo poligenške. Sem spadajo npr. avtoimunske bolezni, kot so astma, diabetes, debelost, visok krvni tlak, rak in duševne motnje. Poligenške motnje imajo kompleksen način dedovanja. Za njihovo fenotipsko izražanje so odločilne interakcije med geni in njihovimi produkti, zelo pomemben je tudi vpliv okolja. Izražanje motnje je precej verjetnejše v prvem kolenu kot v nadaljnjih generacijah; pri bližnjih sorodnikih je možnosti za korekcije s strani okolja zaradi močne genske predispozicije manj. Poligenške motnje se izrazijo, kadar je okvarjenih več genov, mutacija enega gena po navadi ni dovolj za izražanje motnje, oziroma več kot je genov okvarjenih oziroma »pomembnejši«/»vplivnejši« kot so okvarjeni geni, večja je verjetnost motnje in hušja je patologija.

### 3.9 Izražanje genskega zapisa

#### 3.9.1 Nepopolno izražanje genskega zapisa

Lastnosti, zapisane na genotipu, se fenotipsko ne izrazijo pri vseh osebkih. Odstotek populacije, kjer se določen genski zapis fenotipsko izrazi, odraža »penetranco gena« (angl. *gene penetrance*). Osebkim z enakim genskim zapisom imajo različno močno izražene zapisane lastnosti. Pojav je posledica različne genske ekspresivnosti. Genski zapis se v populaciji lahko izrazi z različno stopnjo. Razlogi za nepopolno izražanje genov so interakcije s produkti modifikatorskih genov, variabilnost v izražanju alelov in kompleksne interakcije med geni ter okoljem. Izražanje

<sup>13</sup> Dodatna literatura: Lobo (2008c).

<sup>14</sup> Dodatna literatura: Lobo (2008b).

genskega produkta je lahko utišano ali spremenjeno zaradi različnih procesov med transkripcijo in translacijo DNK; spremeni se lahko tudi genski produkt.

### 3.9.2 Vplivi notranjega okolja na izražanje genov

Notranje okolje vpliva na aktivacijo in inaktivacijo določenih genov. Tako na izražanje genov vplivajo starost, spol, nutrienti, droge in zdravila. Na izražanje genov lahko vplivajo tudi okoljski pogoji, kot sta temperatura in svetloba.<sup>15</sup>

Aktivnost genov se lahko spreminja skozi različna obdobja življenja oziroma je odvisna od starosti. Primer je aktivnost genov, povezanih s plešavostjo, ki se začnejo aktivirati med 20. in 30. letom, ko se pri moških lahko začne pojavljati pleša. Drug primer je Duchennova mišična distrofija, ki se pojavi pri otrocih med 2. in 5. letom starosti.

Tudi spol vpliva na ekspresijo nekaterih avtosomnih genov. Ko se geni izrazijo samo pri enem spolu, govorimo o ekspresiji genov, povezanih s spolom (angl. *sex-limited gene expression*). Npr.:

- govedo: oba spola imata gene za proizvodnjo mleka, vendar se ti izrazijo le pri samicah;
- ovce: oba spola imata gene za rast rogov, vendar se ti izrazijo le pri samcih;
- obrazne dlake pri človeku: oba spola imata gene za rast dlak na obrazu, vendar se ti izrazijo le pri moškem spolu.

Poznamo pa tudi pojav, ko spol vpliva na kvalitativne razlike v ekspresiji genov (angl. *sex-influenced gene expression*). Znak se pojavlja pri obeh spolih, vendar se spola razlikujeta v pojavnosti izražanja znaka ali pa se produkt interakcije med geni in okoljem razlikuje med spoloma. Vzrok za to pripisujemo vplivu hormonov in metabolizma na izražanje genov. Na plešavost npr. vpliva avtosomni gen, ki v heterozigotnem stanju vodi v različen fenotip pri moškem in ženskem spolu.

Genotip bb → plešavost pri obeh spolih

Genotip b<sup>+</sup>b<sup>+</sup> → plešavost se NE pojavi pri nobenem od spolov

Genotip b<sup>+</sup>b → plešavost pri moških, a ne pri ženskah

Izražanje alela b je pod vplivom testosterona in dihidrotestosterona. Alel b se aktivira, če je hormona veliko. Pri ženskah se ekspresija alela b poveča ob stresu (ob stresu adrenalna žleza proizvaja testosteron, ki se pretvori v dihidrotestosteron).

Drugi primeri so:

- razcep ustnice in neba (moški : ženske = 2 : 1)
- podvito stopalo (angl. *clubfoot*) (moški : ženske = 2 : 1)
- protin oziroma putika (moški : ženske = 8 : 1)
- revmatoidni artritis (moški : ženske = 1 : 3)

<sup>15</sup> Dodatna literatura: Lobo (2008a).

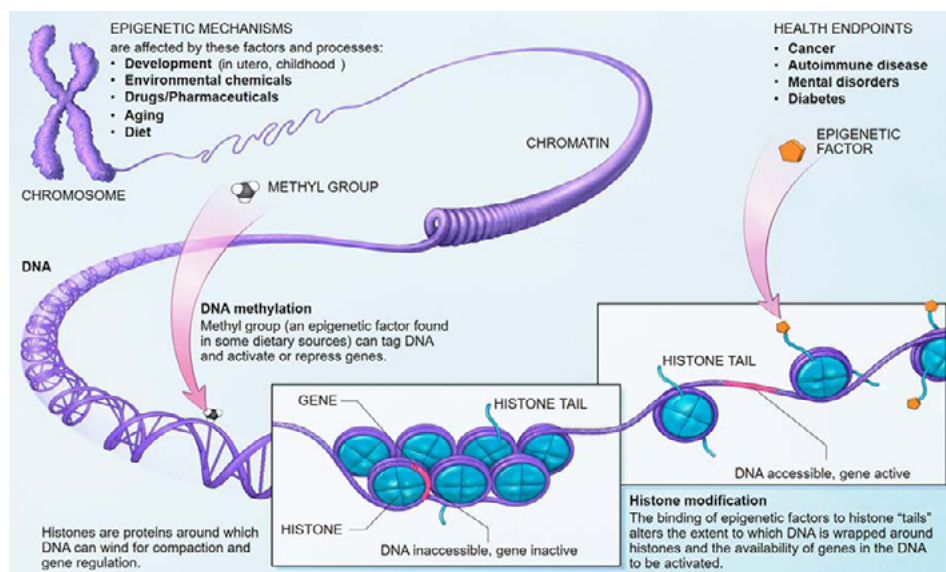


- osteoporoza (moški : ženske = 1 : 3)
- lupus (moški : ženske = 1 : 9)

### 3.10 Epigenetske spremembe in transgeneracijski vplivi na ekspresijo genov

Posameznikov genski zapis ostane nespremenjen od rojstva naprej (razen v primeru mutacij). Kljub temu različni okoljski dejavniki med razvojem in skozi posameznikovo življenje spremenijo DNK in z njo povezane proteine (histone, nukleosome). Tako so lahko tudi identični genomi enojajčnih dvojčkov (zaradi različnega okolja) predmet različnih epigenetskih sprememb. Epigenetske spremembe so največkrat reverzibilne spremembe na DNK in/ali histonih, ki navadno vplivajo na izražanje genov brez spreminjanja zaporedja baznih parov v DNK (slika 3.9).

Udeležene so praktično pri vseh celičnih procesih. Na epigenetske mehanizme vplivajo številni dejavniki in procesi, vključno z okoljem med embrionalnim razvojem in v otroštvu, okoljskimi kemikalijami, zdravili in drogami, s staranjem in prehrano. Epigenetske spremembe so vpletene tudi pri številnih boleznih, vključno z rakom, avtoimunskimi boleznimi, duševnimi motnjami in diabetesom.



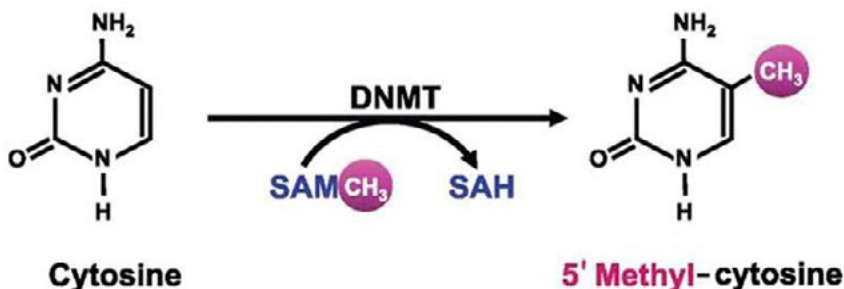
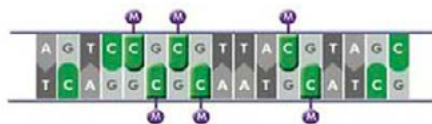
Slika 3.9: Epigenetski mehanizmi

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Epigenetic\\_mechanisms.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Epigenetic_mechanisms.jpg).

Na epigenetske mehanizme vpliva več dejavnikov in procesov v fetalnem razvoju ter v otroštvu, vključno z okoljskimi kemikalijami, zdravili, s farmacevtskimi izdelki, staranjem in prehrano. Metilacija DNK: metilne skupine se vežejo na DNK in aktivirajo ali inaktivirajo gene. Histoni so beljakovine, okoli katerih se lahko navije DNK. Modifikacija histona spremeni obseg, do katerega je DNK ovita okoli histonov, in razpoložljivost genov v DNK, ki se lahko aktivirajo. Vsi ti dejavniki in procesi lahko vplivajo na zdravje ljudi, lahko povzročijo raka, avtoimunske bolezni, duševne motnje ali sladkorno bolezen.

## DNA Methylation

**Methylating the cytosine of a CpG motif silences genes**



Slika 3.10: Shematski prikaz DNK-metilacije  
Vir: Zakhari (2013).

Citozin se z vezavo metilne skupine pretvori v 5'-metil-citozin. Encim je DNK metiltransferaze (DNMT). Metilacija DNK se običajno pojavi pri citozinih, ki jim sledi gvanin (tj. motivi CpG). SAM = S-adenozil metionin, SAH = S-adenozil-homocistein.

Epigenetske modifikacije se kopičijo skozi posameznikovo življenje in se lahko prenesejo na naslednjo generacijo.

Najznačilnejše epigenetske spremembe so metilacija DNK (slika 3.10); različne spremembe histonskih repov, kot so fosforilacija, acetilacija, metilacija, ubikvitinacija in ribozilacija (slika 3.11); ter delovanje nekodirajočih RNK, kot sta miRNK in iRNK. Epigenetski procesi vključujejo tudi paramutacije,<sup>16</sup> genetsko vtisnjenje, utišanje genov,<sup>17</sup> inaktivacijo kromosoma X, pozicijske učinke, reprogramiranje,<sup>18</sup> transvekcijo,<sup>19</sup> materinske učinke,<sup>20</sup> napredovanje karcinogeneze, razne učinke teratogenosti in modifikacijo histonov ter heterokromatina.

<sup>16</sup> Paramutacija je epigenetska sprememba, ki nastane zaradi interakcije med dvema aleloma istega lokusa, posledica pa se kaže v dedni spremembi enega alela, ki jo povzroči drugi alel. Vpliv se pokaže v naslednjih celičnih generacijah, tudi če se spremenjeni alel ne deduje, ker se dedujejo regulatorne RNK (Rožman in Jež, 2011).

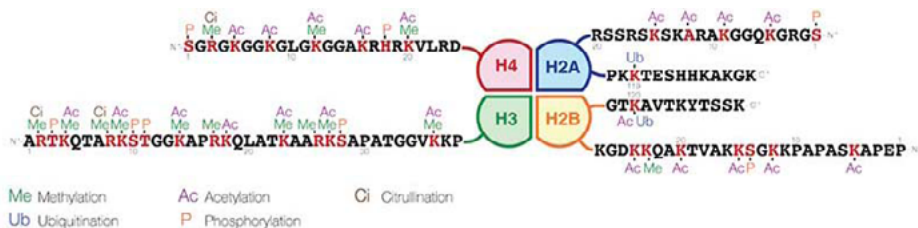
<sup>17</sup> Utišanje genov je izraz, ki opisuje epigenetske procese izražanja genov. Pojem se po navadi uporablja za »izključitev« gena z mehanizmi, ki ne spremenijo samega gena. To pomeni, da gen, ki se izraža pod normalnimi pogoji, z določenimi celičnimi mehanizmi izključimo (Rožman in Jež, 2011).

<sup>18</sup> Reprogramiranje je postopek, pri katerem iz diferenciranih celic nastanejo manj diferencirane z večjim razvojnim potencialom in s plastičnostjo (Rožman in Jež, 2011).

<sup>19</sup> Transvekcija je vrsta epigenetske spremembe, ki nastane zaradi sodelovanja med homolognimi aleloma na dveh alelnih kromosomih. Lahko povzroči bodisi aktivacijo bodisi represijo izražanja gena (Rožman in Jež, 2011).

<sup>20</sup> Materinski učinek je pojav, ko fenotipa osebkov ne določata ne njegov genotip in dano okolje, pač pa tudi genotip in okolje njegove matere (Rožman in Jež, 2011).

## popravki in dodatki mendlovih zakonov dedovanja



Slika 3.11: Shematski prikaz histonskih modifikacij

Vir: Rodríguez-Paredes in Esteller (2011).

S črkami so označene aminokisliline po sistemu kodiranja IUPAC (*IUPAC One Letter Codes for Amino Acids*, b. l.), Me = metilacija, Ac = acetilacija, P = fosforilacija itd.

Pri metilaciji se metilna skupina veže na citozin (v CpG-regiji) in ga preoblikuje v 5-metilcitozin (slika 3.10). Metilne skupine tako označijo DNK in vplivajo na izražanje genov (gene aktivirajo ali utišajo, povečajo ali zmanjšajo njihovo prepisovanje). Vezava metilne skupine na promotor gena prepreči vezavo transkripcijskega dejavnika. To prepreči prepisovanje gena, ki je s tem utišan.

Na metilirano DNK se lahko vežejo t. i. MBD-proteini (angl. *methyl-CpG-binding domain proteins*), ki na lokus pripnejo še druge proteine, ki modificirajo histone (npr. histonska deacetilaza). Histonska modifikacija je epigenetska sprememba histonov po translaciji, ki spremeni njihovo povezanost z verigo DNK in jedrni proteini. Če je DNK tesno prepletena okoli histonov, ne more priti do njenega prepisovanja. Histoni (predvsem H3 in H4) imajo dolge repe, ki štrlijo iz nukleosoma in se lahko na več mestih kovalentno spremenijo z acetilacijo, metilacijo, s fosforilacijo, z ubikvitinacijo, s sumoilacijo, citrulinacijo ali z ADP-ribolizacijo. Epigenetske spremembe na histonih so povezane predvsem z njihovo deacetilacijo.<sup>21</sup> Ta omogoča gosto prepletanje kromatina<sup>22</sup> oziroma tvorbo t. i. heterokromatina.

Spremenijo se lahko tudi osrednji deli histonov H2A in H3. Spremembe histonov posledično vplivajo na izražanje genov, popraviljanje DNK in kondenzacijo kromosomov v mitozih.

Mikro-RNK (mi-RNK) se veže na specifično sporočilno RNK (m-RNK) in vpliva na izražanje genov na dva načina: prereže mRNK ali jo zablokira ter tako zniža izražanje tarčnih genov. Več kot 50 % človeških genov, ki kodirajo zapis za izražanje proteinov, ima vsaj eno potencialno vezavno mesto za miRNK. Interferenčna RNK (iRNK) uniči komplementarne molekule RNK in tako prepreči nastanek novih proteinov.

<sup>21</sup> Lizin je najpomembnejša aminokislina, ki gradi histonski protein. Večina acetilacij se dogaja na lizinu.

<sup>22</sup> Kromatin je kompleks različnih proteinov in DNK. Omogoča, da se DNK zapakira v majhen volumen, celično omogoča, da lahko natančno nadzoruje prepisovanje, podvajanje, popraviljanje in rekombinacijo DNK. Do najdramatičnejše kondenzacije DNK pride med celično delitvijo, v metafazi, ko se kromatin zapakira v kromosome. Osnovna enota kromatina je nukleosom. Nukleosom sestavlja proteinsko jedro iz osmih histonov (H2A, H2B, H3 in H4 – dve kopiji vsakega), okrog katerega je približno dvakrat ovita DNK. Nadaljnjo stopnjo pakiranja omogoča histon H1. Vir: »Kromatin« (b. l.).

Raziskovalci so že ugotovili, da so epigenetske spremembe pomembne pri razvoju depresije in samomorilnosti (Uršič in Paska, 2018), anksioznosti, motnjah odvisnosti ter posttravmatski stresni motnji (Zupanc idr., 2012). Stres med embrionalnim razvojem in v zgodnjem otroštvu vpliva na aktivnost stresne osi v odraslosti (Francis idr., 2016). Zaradi stresa pride do metilacije DNK na mestu promotora gena (*Nr3c1*), ki kodira glukokortikoidni receptor (GR). S tem se izražanje gena *Nr3c1* v hipokampusu zmanjša. GR regulirajo negativno povratno zanko sproščanja glukokortikoidov, zato imajo osebe z metiliranim genom *Nr3c1* v krvi višje ravni vsebnosti glukokortikoidov. Pri glodalcih so ugotovili, da je stopnja metilacije *Nr3c1* povezana s tem, ali so bili osebki kot mladiči deležni matine nege in skrbi; negovani osebki imajo manjšo stopnjo metilacije *Nr3c1* kot osebki, ki so bili zane-marjeni (Weaver idr., 2004). Pri ljudeh so se višje ravni metilacije *Nr3c1* pokazali pri žrtvah zlorabe ali travm v otroštvu in adolescenci (Gräff idr., 2011; Van Der Knaap idr., 2014).

Neugodne razmere v zgodnjem otroštvu vplivajo tudi na epigenetske spremembe na genih za BDNF (angl. *brain derived neurotrophic factor*), ki so pomembno vključeni v razvoj možganov in nevroplastičnost. Na živalskih modelih so znanstveniki pokazali, da stres pri materi med nosečnostjo in/ali »slabo starševstvo« povečata DNK-metilacijo promotora IV-gena BDNF in tako zmanjšata izražanje BDNF v amigdali ter hipokampusu. Spremembe, ki s tem nastanejo, vztrajajo tudi, ko oseba že odraste (Boersma idr., 2013; Boulle idr., 2012). Nižja stopnja izražanja gena BDNF je povezana s številnimi psihiatričnimi motnjami.

Epigenetske spremembe so vpletene tudi pri pojavu številnih drugih bolezni, npr. Rettovega sindroma, Prader-Willijevega sindroma, različnih oblik rakavih obolenj, levkemije itd. (glej preglednico 1 v Egger, 2004).

### 3.11 Materinski učinki (angl. *maternal effects*)

Materinski učinki so negenetski dejavniki, ki vplivajo na fenotip potomca preko matere; drugače povedano, na fenotip potomca vplivata razširjen fenotip (prehranjevanje, kajenje, stres ipd.) in okolje matere. Npr., prehranjevanje matere med nosečnostjo lahko vpliva na metabolizem glukoze potomca. Če podgane med bre-jostjo in dojenjem ne dobijo dovolj proteinov, imajo njihovi potomci več težav v povezavi s sladkorno boleznijo in okvarjene beta-celice, kar vodi v povišan krvni tlak (Rando in Simmons, 2015).

### 3.12 Genomsko vtisnjenje (angl. *genomic imprinting*)

Kadar je izražanje alela na določenem lokusu različno glede na to, ali je podedovan od očeta ali mame, govorimo o genomskem vtisnjenju. Natančnih mehanizmov še vedno ne poznamo. Pogosto pa gre za inaktivacijo gena z metilacijo in modifikacijo histonov, zaradi česar se izrazi samo en od obeh alelov. Motnje, povezane z genomskim vtisnjenjem, so v porastu. Eden od možnih vzrokov so lahko

vedno pogostejše umetne oploditve. DNK-metilacija namreč najintenzivneje poteka takoj po oploditvi pri nastanku zigote.

Primer sta Prader-Willijev in Angelmanov sindrom,<sup>23</sup> ki sta posledici mutacije na majhnem delu kromosoma 15. Če je mutacija podedovana po mami, ima otrok Angelmanov sindrom (huda mentalna zaostalost z izbruhi smeha), če pa po očetu, ima Prader-Willijev sindrom (prenajedanje, kolerični izpadi, depresija, debelost in nizka telesna višina).

<sup>23</sup> Več v »Prader–Willi Syndrome« (b. I.).



## 4.0 od genov do vedenja

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less, x
    if x = pivot then append equal, x
    if x > pivot then append greater, x
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

V večina vedenjskih lastnosti je poligenih, zmerno dednih ter odvisnih od interakcij med geni in okoljem. Dedovanje kompleksnih vedenj in vedenjskih motenj je torej odvisno od delovanja številnih genov ter okoljskih vplivov. Specifični geni pa imajo le majhen vpliv na dedovanje kompleksnih vedenj in vedenjskih motenj.

Mehanizme na poti od genov do vedenja raziskuje *funkcionalna genomika*.<sup>1</sup> Ravni analize vključujejo genom, transkriptom, proteom, nevrom (možgane) in fenom (mišljenje in vedenje) (slika 4.1). Vsaka raven je kompleksnejša. Tu bomo vsako raven in metode za njihovo raziskovanje opisali le na kratko.

## 4.1 Genóm

Genom ali dednina je celotna DNK (oziroma RNK pri virusih) nekega organizma. Človek ima približno 19.000 genov, ki predstavljajo manj kot 2 % DNK. Preostali del je nekodirajoč. Podobno število genov ima npr. tudi glista (nematoda), vendar je tu 26 % DNK kodirajoče. Velja, da imajo kompleksni organizmi večji delež nekodirajoče DNK kot manj kompleksni (preglednica 4.1).

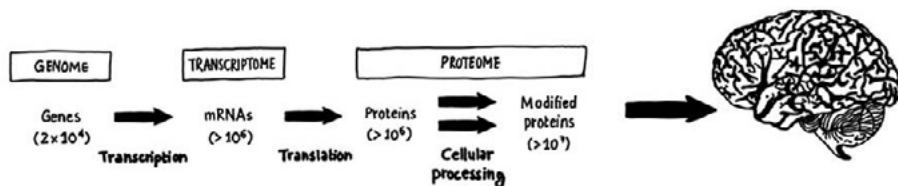
Preglednica 4.1: Velikost genoma in deleži kodirajoče ter nekodirajoče DNK pri različnih organizmih

Organism	No. of Protein Coding Genes	Genome Size	Coding Sequences			UTR Sequences		Total transcribed Noncoding Sequences		Ratio of Noncoding to Coding Sequences
			Mb	Mb	%	Mb	%	Mb	%	
<b>Whole genome</b>										
Human	≈ 20 - 25 000	2851	34	1,2	32	1,1	1619	57	47 : 1	
Mouse	≈ 20 - 25 000	2490	31	1,3	26	1,1	1339	54	43 : 1	
Fruit Fly	≈ 13 500	120	22	18	6,4	5,3	53	44	2,4 : 1	
Nematode	≈ 19 000	100	26	26	0,4	0,4	33	33	1,3 : 1	
<b>Nonrepetitive portion of genome only</b>										
Human		1455	33	2,3	26	1,8	867	60	27 : 1	
Mouse		1422	29	2,0	22	1,6	811	57	28 : 1	
Fruit Fly		109	21	20	6,2	5,7	48	44	2,2 : 1	
Nematode		86	25	29	0,3	0,4	26	31	1,1 : 1	

Vir: po Frith idr. (2005) priredila Priredila Chiara Piraino.  
Kompleksni organizmi imajo večji delež nekodirajoče DNK.

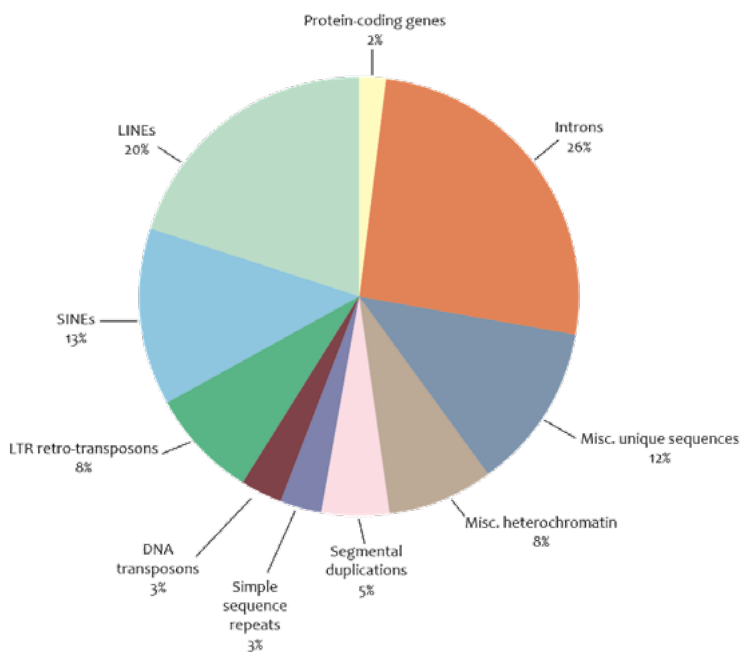
1 Funkcionalna genomika je področje molekularne biologije, ki raziskuje funkcije in interakcije genov (in beljakovin). V nasprotju s statičnimi vidiki genomskih informacij, kot so zaporedje ali strukture DNK, se FG osredotoča na dinamične vidike, kot so transkripcija genov, translacija, regulacija genske ekspresije in interakcije med beljakovinami. Ključna značilnost raziskav funkcionalne genomike je pristop k tem vprašanjem na celotnem genomu. Glej tudi: »Funkcionalna genomika« (b. l.).





Slika 4.1: Shematski prikaz raziskav funkcionalne genomike, ki zajema ravni analize od genoma do vedenja  
Vir: po Plomin idr. (2013) priredila Chiara Piraino.

Vsaka raven je kompleksnejša.

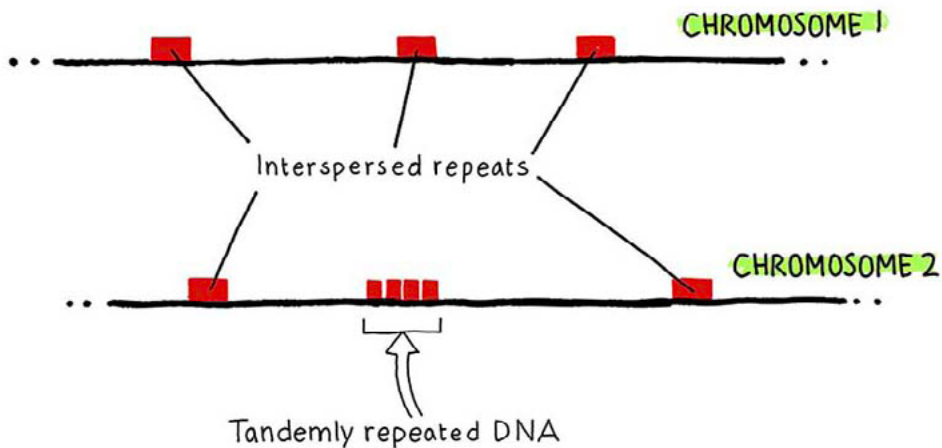


Slika 4.2: Komponente človeškega genoma

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Genome#/media/File:Components\\_of\\_the\\_human\\_genome.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Genome#/media/File:Components_of_the_human_genome.png).

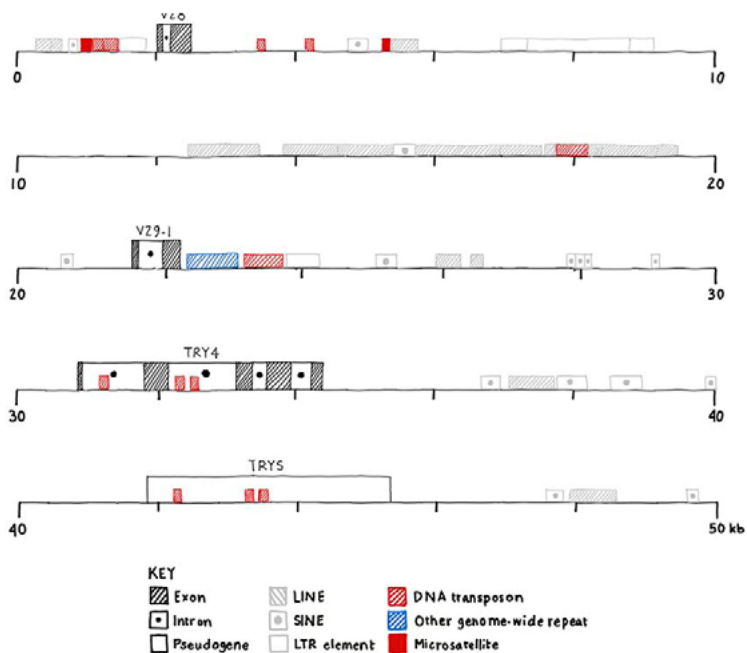
Pri človeku genom (slika 4.2) torej vključuje kodirajoča DNK-zaporedja oziroma eksone (2 %) in nekodirajoča DNK-zaporedja (98 %), kamor spadajo introni<sup>2</sup> in regulatorna zaporedja (26 %) ter ponavljajoča se zaporedja. Sem spadajo tandem-ske ponovitve (4 %) in razpršene ponovitve (angl. *interspersed repeats* ali *genome-wide repeat sequences*)<sup>3</sup> (sliki 4.3 in 4.4). Med slednje spadajo: DNK-transpozoni<sup>4</sup>

- 2 Introni so nekodirajoči deli DNK znotraj določenega gena, ki ločujejo eksone.
- 3 Razprešene ponovitve zaporedja so zaporedja, ki se pojavljajo na mnogih mestih v genomu.
- 4 Transpozoni so deli DNK, ki se prenašajo s transpozicijo z enega mesta na drugo istega genoma po sistemu »izreži in prilepi«.



Slika 4.3: Tandemske ponovitve in razpršene ponovitve zaporedja (angl. *interspersed repeats ali genome-wide repeat sequences*)

Vir: po Brown (2002) priredila Chiara Piraino.

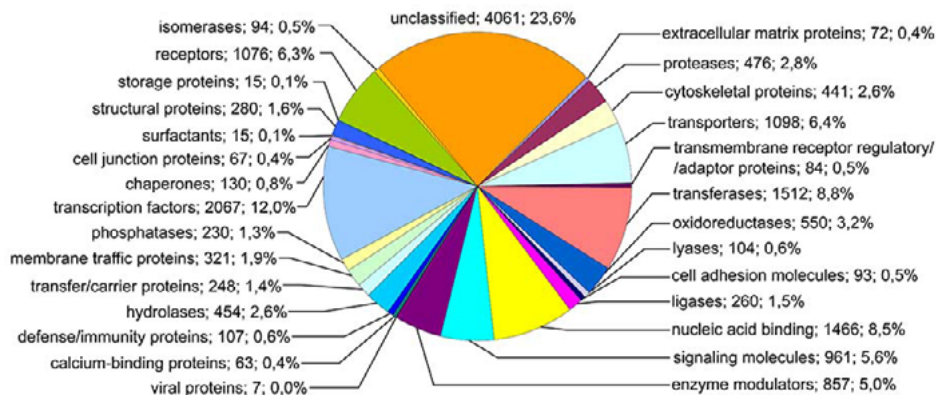


Slika 4.4: Razpršene genomske ponovitve zaporedja

Vir: po Brown (2002) priredila Chiara Piraino.

RNK-transpozoni (SINE-ji, LINE-ji, LTR) in DNK-transpozoni ter introni, eksoni in psevdogeni. Psevdogen je inaktiviran, nefunkcionalen gen.

## od genov do vedenja



Slika 4.5: Človeški geni, razvrščeni po funkciji prepisanih proteinov, glede na število kodirajočih genov in odstotek vseh kodirajočih genov

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_genome#/media/File:Human\\_genome\\_by\\_functions.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Human_genome#/media/File:Human_genome_by_functions.svg).

Raziskave na tem področju so zelo živahne, zaradi česar se spreminjajo tudi rezultati.

(3 %) in RNK-transpozoni ali retrotranspozoni<sup>5</sup> (42 %), ki so mobilni elementi genoma (45 %).

Metode za določanje zaporedij nukleotidov v genomu vključujejo:

- sekveniranje s Sangerjevo metodo<sup>6</sup> (določitev zaporedja nukleotidov v kratkih fragmentih DNK),
- DNK-mikromreže<sup>7</sup> (določitev zaporedja na kratkih segmentih DNK),
- drugo generacijo visokozmogljivostnega paralelnega sekveniranja (potrebna pomnožitev DNK-fragmentov s PCR),
- tretjo generacijo visokozmogljivostnega paralelnega sekveniranja (neposredno sekveniranje brez PCR).

DNK-zaporedja, ki kodirajo beljakovine, oziroma eksom, predstavljajo najbolj raziskano in najboljše razumljeno komponento človeškega genoma (slika 4.5). Ta zaporedja predstavljajo zapis za vse (človeške) beljakovine, čeprav lahko številni biološki procesi (npr. preureditve DNK in alternativno spajanje mRNK) privedejo do

- 5 Retrotranspozoni so genetske komponente, ki se premeščajo po genomu po sistemu »kopiraj in prilepi«. Izvirni retrotranspozon se najprej prepíše v RNK, ki se nato reverzno prepíše in se vgradi na novo mesto v genomski DNK. Delimo jih na retrotranspozone z dolgimi končnimi ponovitvami (angl. *long terminal repeats* = LTR) in retrotranspozone brez dolgih končnih ponovitev (ne-LTR-retrotranspozone). Med LTR-retrotranspozoni so najpomembnejši t. i. človeški endogeni retrovirusi (angl. *human endogenous retrovirus* = HERV), ki so nastali z vključitvijo eksogenih retrovirusov v genom zarodnih celic in predstavljajo približno 8 % človeškega genoma. Po zgradbi so podobni retrovirusom, vendar pa se za razliko od njih ne morejo prenašati med celicami. K ne-LTR-retrotranspozonom spadajo LINE, SINE, SVA in psevdogeni.
- 6 V diagnostiki na ta način iščejo in določajo nepoznane mutacije, manjše delecije in insercije v ter ob eksonih preiskovanih genov. Uporabljajo ga tudi za potrjevanje že znanih zarodnih mutacij ter za potrditev mutacij, ugotovljenih z drugimi metodami.
- 7 DNA-mikromreže se sicer večinoma uporabljajo za detekcijo genov v medicinski diagnostiki. Uporabljajo jih tudi za analizo mutacij, določitev kromosomskih napak, iskanje SNP-jev ipd.

nastanka veliko več edinstvenih beljakovin kot število genov, ki kodirajo beljakovine. Eden od prvih, ki deluje na področju funkcionalne genomike, je konzorcij ENCODE.<sup>8</sup> Cilj projekta ENCODE je (bil) identificirati vse funkcionalne elemente v človeškem genomu.

## 4.2 Transkriptom

Transkriptom je celota izrazov genov nekega genoma, vse vrste in količina molekul RNK (mRNK, tRNK, rRNK...), ki so v določenem trenutku oziroma v določenem fiziološkem stanju navzoče v celici. Skoraj vsaka celica v telesu vsebuje enak genom (enake gene); aktivnost genske ekspresije pa se med celicami razlikuje. Posledično se celice razlikujejo v fizičnih (morfoloških), biokemijskih, metabolnih in razvojnih lastnostih.

Kot že omenjeno, je transkriptom bolj raznolik od genoma. K temu prispeva več procesov.

- i. mRNK se lahko spremeni zaradi alternativnega spajanja eksonov: ko se pre-mRNK prevede v mRNK, se eksoni vključijo v različnih kombinacijah; to zelo poveča raznovrstnost produktov genov (slika 4.6); okoli 40–60 % človeških genov se spaja alterRNktivno;
- ii. mRNK nastaja v različnih količinah (različna stopnja iniciacije prepisovanja DNK);
- iii. mRNK se delno ali v celoti razgradi v citoplazmi;
- iv. mRNK se spremeni ob prehajanju skozi jedrno membrano.

Na te načine lahko iz približno 19.000 genov nastane 1.000.000 različnih mRNK.

Nekodirajoča RNK včasih regulira ekspresijo drugih genov, ne da bi se prevedla v aminokislino (npr. mikro-RNK ...). Z neobičajno ekspresijo nekodirajoče RNK so povezane številne bolezni. Tako so spremenjeno ekspresijo mikro-RNK, ki regulira ekspresijo genov, odkrili pri nekaterih oblikah raka, debelosti in shizofreniji.

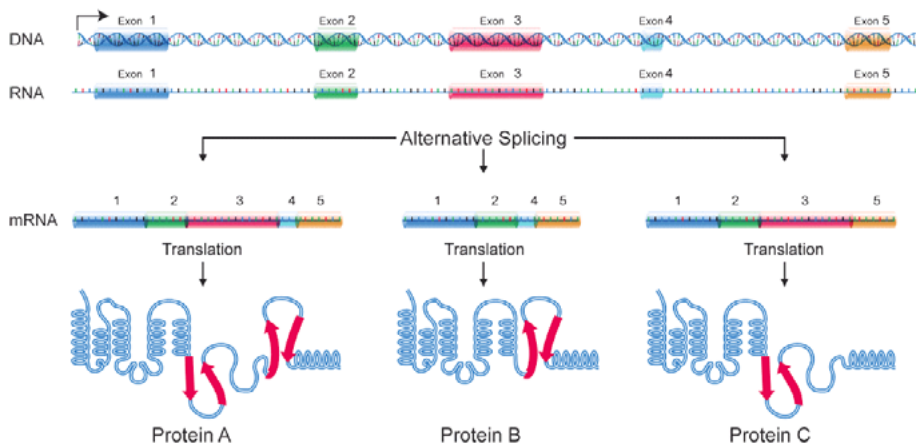
Ekspresijo genov lahko merimo z različnimi tehnikami. Sem spadajo:

- cDNK-mikromreže (mRNK  $\xrightarrow{\text{reverzna transkriptaza}}$  cDNK = komplementarnaRNK DNK),
- serijska analiza genske ekspresije (SAGE), SuperSAGE,
- sekveniranje novejšje generacije (angl. *next-generation sequencing*) omogoča identifikacijo in kvantifikacijo RNK v določenem trenutku v določenem tkivu.

Podatke, pridobljene iz transkriptoma, uporabljajo v raziskavah za vpogled v procese, kot so celična diferenciacija, karcinogeneza, regulacija transkripcije in odkrivanje biomarkerjev. Te metode torej lahko uporabimo za identifikacijo genov,

8 Več v ENCODE (b. I.).

## od genov do vedenja



Slika 4.6: Tri izoformne beljakovin, nastale iz istega gena kot posledica alternativnega spajanja  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Alternative\\_splicing#/media/File:DNA\\_alternative\\_splicing.gif](https://en.wikipedia.org/wiki/Alternative_splicing#/media/File:DNA_alternative_splicing.gif).  
Protein A vključuje vse eksone, pri čemer proteina B in C nastaneta brez določenih eksnov.

katerih izražanje se je spremenilo zaradi bolezni, primerjamo zdrave in obolele; lahko zasledujemo, kdaj, koliko in v katerih tkivih se določeni geni izražajo.<sup>9</sup>

Raziskave transkriptomike ustvarjajo velike količine podatkov, ki imajo potencialno uporabo, ki daleč presega prvotne cilje. Kot taki se neobdelani ali obdelani podatki lahko shranijo v javne zbirke podatkov. Npr., od leta 2018 je podatkovna baza Gene Expression Omnibus zbrala na milijone podatkov. Obstaja še več drugih podobnih podatkovnih baz. Na tem področju so intenzivne raziskave o spremembah ekspresije genov pri različnih oblikah raka.<sup>10</sup>

Naj omenimo, da pri miših izražanje genov opazujejo celo med izvajanjem vedenja. Tako pri projektu Genes to Cognition (G2C) (<http://www.genes2cognition.org/about>) raziskujejo ekspresijo genov med kognitivnimi testi. Podatke o ekspresiji genov uporabljajo za razumevanje kognicije in motenj kognicije na molekularni, celični in organizemski ravni.

Primer baz transkriptomskih podatkov najdete v preglednici 5 v Lowe idr. (2017).

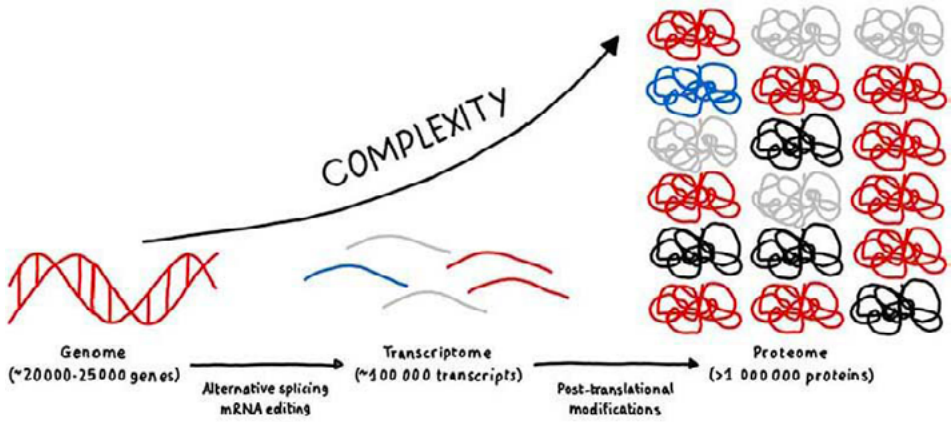
### 4.3 Proteom

Nadaljnja raven analize je proteom, tj. celoten sklop proteinov, ki so v danem trenutku izraženi na ravni celice, tkiva ali organizma. Proteom je mnogo kompleksnejši kot genom (1.000.000 različnih proteinov) (slika 4.7).

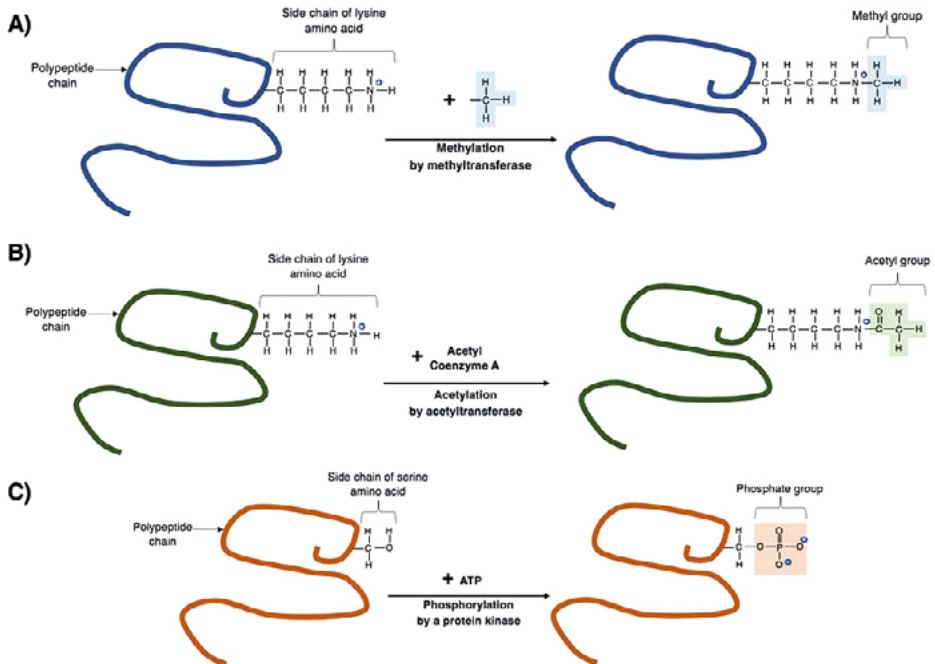
Večja kompleksnost proteoma je povezana:

9 Več v Adams (2008a) in »Transcriptomics Technologies« (2023).

10 Več v *Contractor Security Guidance* (b. l.) in na <http://fantom.gsc.riken.jp/4/>

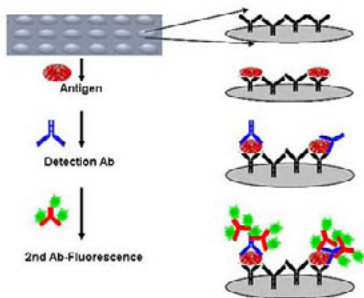


Slika 4.7: Shematski prikaz povečevanja kompleksnosti od genoma do proteoma  
Vir: po van den Brink (2016) priredila Chiara Piraino.

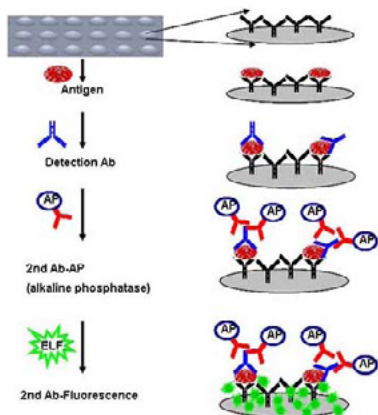


Slika 4.8: Primeri posttranslacijskih sprememb polipeptidne verige  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Post-translational\\_modification\\_through\\_the\\_addition\\_of\\_small\\_chemical\\_groups.png](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Post-translational_modification_through_the_addition_of_small_chemical_groups.png).

### Fluorescence-linked Immunosorbent Assay

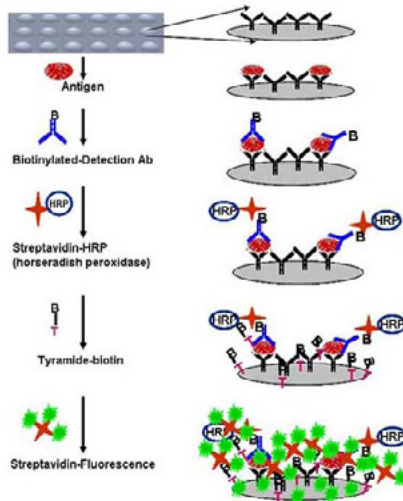


### Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Using insoluble fluorescence dye



## A few ways to create and detect antibody microarrays

### Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Using Tyramide Signal Amplification (TSA) technology



#### Result



The end result: the fluorescent spot indicates that the antigen has bound to the antibodies at that spot; the identity of the antigen can be inferred from knowledge of the specificity of the antibodies at that spot.

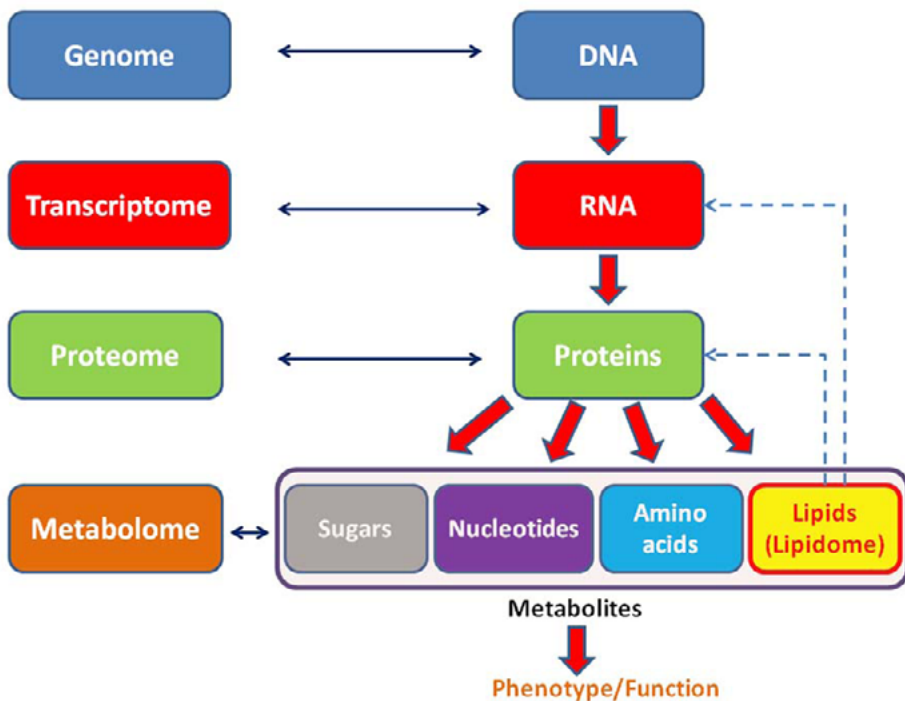
Slika 4.9: Tehnike/metode v proteomiki  
Vir: [http://en.wikipedia.org/wiki/Antibody\\_microarray](http://en.wikipedia.org/wiki/Antibody_microarray).

- z alternativnim izrezovanjem (mRNK),
- s posttranslacijskimi modifikacijami aminokislin (glikozilacija, fosforilacija ... ) (slika 4.8)<sup>11</sup>,
- z interakcijami med proteini

S strukturo in funkcijo proteinov se ukvarja proteomika. Medtem ko proteine merimo s pomočjo elektroforeze in masne spektrometrije, proteom merimo z mikromrežami. Te imajo v jamicah specifična protitelesa (slika 4.9)).

Proteom merimo težje kot prejšnja »-oma«, saj so proteini različnih velikost, oblik in imajo različne biokemijske lastnosti. Težavna je tudi interpretacija podatkov, saj

<sup>11</sup> Gl. tudi sliko 2 v Adams (2008b).



Slika 4.10: Odnosi med genomom, transkriptomom, proteomom in metabolomom  
 Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Metabolome#/media/File:Metabolomics\\_schema.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Metabolome#/media/File:Metabolomics_schema.png).

lahko več genov (poligeni) vpliva na lastnosti enega proteina oziroma en gen lahko vpliva na več proteinov (pleotropija). Raziskave proteoma so uporabne za razumevanje normalne funkcije, razvojnih procesov in motenj. Tudi za proteom obstaja več podatkovnih baz. Ena pomembnejših je The Human Protein Atlas (<http://www.proteinatlas.org/>)<sup>12</sup>

## 4.4 Metabolom

Metabolom<sup>13</sup> je celota majhnih molekul, ki jih najdemo v biološkem vzorcu (npr. celica, celični organel, organ, tkivo, biofluid ali celoten organizem) (slika 4.10). Molekule so lahko endogene snovi, ki jih organizem proizvaja sam (aminokisliline, organske kisline, nukleinske kisline, maščobne kisline, amini, sladkorji, vitamini, ko-faktorji, pigmenti, antibiotiki), in eksogene snovi, ki jih organizem ne proizvaja sam (zdravila, onesnaževalci okolja, aditivi za živila, toksini in drugi ksenobiotiki).

Metabolite je mogoče meriti (identificirati, kvantificirati ali razvrstiti) z uporabo različnih tehnologij, vključno z NMR-(angl. *nuclear magnetic resonance*)

<sup>12</sup> Glej »Human Protein Atlas« (b. l.).

<sup>13</sup> Glej »Human Metabolome Database« (b. l.).



spektroskopijo in masno spektrometrijo. Večina metod masne spektrometrije vključuje še nadgradnjo s tekočinsko kromatografijo, plinsko kromatografijo ali kapilarno elektroforezo. Vsaka metoda je običajno sposobna identificirati ali karakterizirati 50–5.000 različnih metabolitov ali značilnosti metabolitov hkrati, odvisno od uporabljenega instrumenta ali protokola. Trenutno celotnega spektra metabolitov ni mogoče analizirati z eno samo analitično metodo. Podatkovna baza za metabolom je Human Metabolome Database. (<https://hmdb.ca/>).

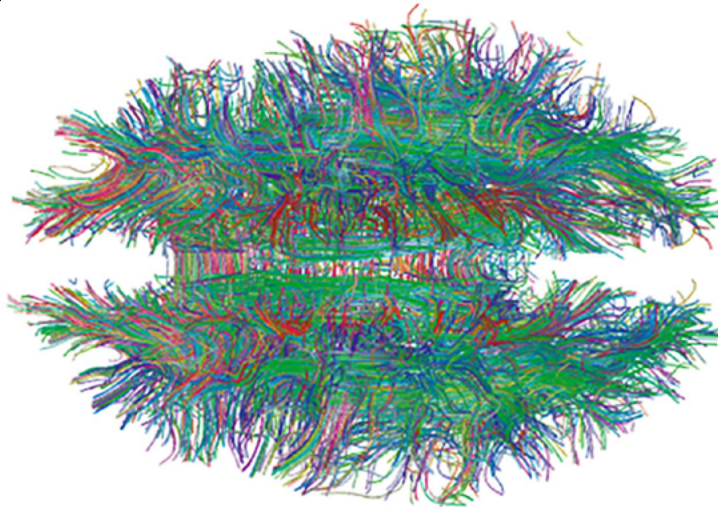
## 4.5 Konektom

Konektom (angl. *connectome*<sup>14</sup>) je zemljevid nevrnskih povezav v možganih. Živčni sistem organizma je sestavljen iz nevronov, ki komunicirajo preko sinaps. V možganih človeka je nekaj sto živčnih prenašalcev in deset<sup>12</sup> sinaps (slika 4.11).

Konektom »določamo« z magnetno resonanco (MRI). Za določanje strukture se uporablja difuzno magnetno resonanco (angl. *diffusion magnetic resonance imaging* – dMRI), za raziskavo funkcije pa funkcionalno magnetno resonanco (fMRI) (slika 4.12).

Javno dostopna baza podatkov za konektom je npr. Human Connectome Project (<https://www.humanconnectome.org/>).

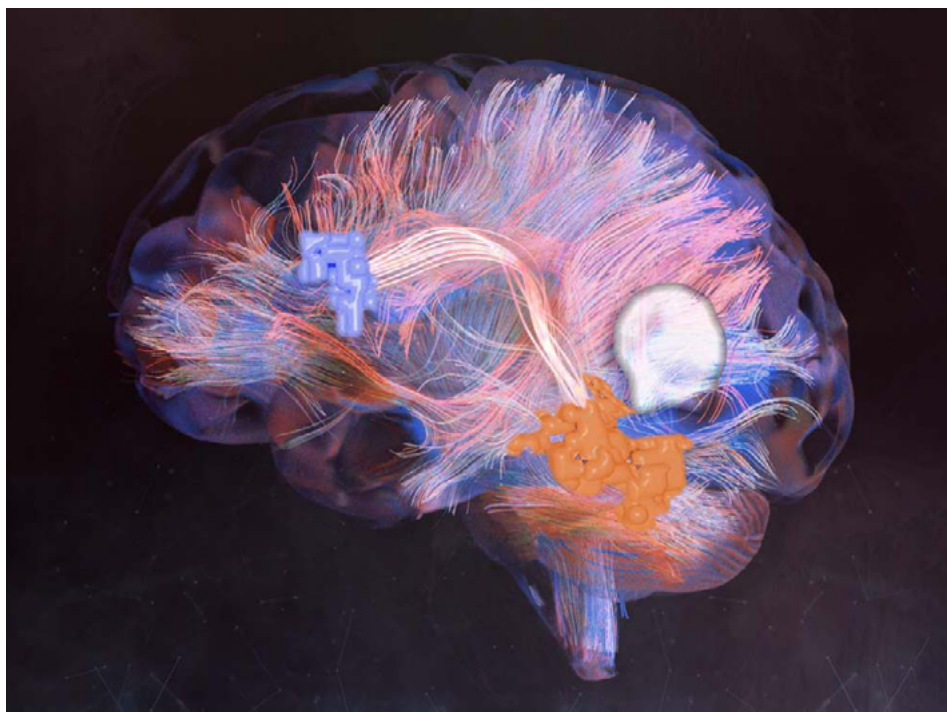
Raziskave konektoma in možganov so izredno pomembne, saj ima vsak tretji vsaj enkrat v življenju motnje, povezane z delovanjem možganov. V Evropi za zdravljenje teh moteni porabimo več kot 800 milijard evrov na leto. Zato ni čud-



Slika 4.11: Belina v človeških možganih, kot jo vidimo z MRI-traktografijo

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Connectome#/media/File:White\\_Matter\\_Connections\\_Obtained\\_with\\_MRI\\_Tractography.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Connectome#/media/File:White_Matter_Connections_Obtained_with_MRI_Tractography.png).

14 Glej »Connectome« (b. I.).



Slika 4.12: Shematični prikaz možganov konektoma

Vir: <https://en.wikipedia.org/wiki/Connectomics#/media/File:Connectomics.png>.

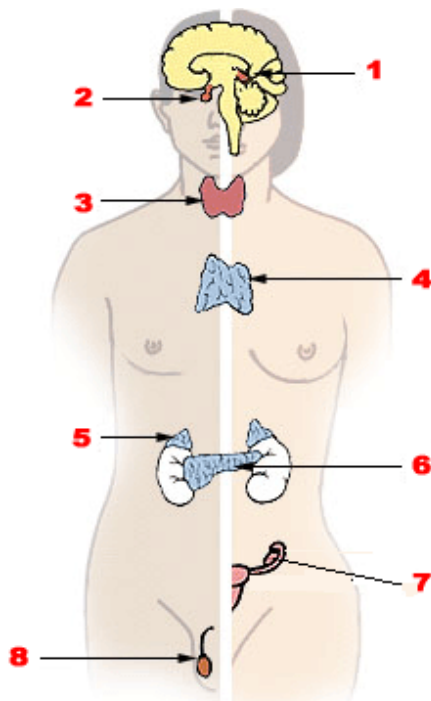
no, da imamo večdesetmilijardne projekte za raziskave motenj možganov, kot so Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen, avtizem, shizofrenija, depresija ipd. Med njimi sta pomembnejša projekta Human Brain Project (<https://www.humanbrainproject.eu/en/>) in Brain Initiative (<https://braininitiative.nih.gov/>).

## 4.6 Fenom

Fenom (angl. *phenome*) je vsota vseh fenotipskih znakov posameznika, vključno z vedenjem, osebnostjo, umom, mišljenjem in s čustvi.

## 4.7 Na kratko o hormonih

Hormoni so sporočevalne snovi, ki jih proizvajajo endokrine žleze, eksokrine žleze ali nevrosekretorne celice. Lahko spremenijo fiziološke procese in/ali vedenje organizma. Tako vplivajo npr. na regulacijo reprodukcije, rasti, osmotskega ravnotežja, srčnega utripa, metabolizem, spanje, razmnoževalno vedenje, razpoloženje itd. Hormoni pa so tudi nevromodulatorji v možganih: vplivajo na izločanje



Slika 4.13: Pomembnejše endokrine žleze pri človeku (moške na levi, ženske na desni strani)

Vir: [https://sl.wikipedia.org/wiki/Endokrini\\_sistem#/media/Slika:llu\\_endocrine\\_system.png](https://sl.wikipedia.org/wiki/Endokrini_sistem#/media/Slika:llu_endocrine_system.png).

1 = češerika, 2 = hipofiza, 3 = ščitnica, 4 = priželjc, 5 = nadledvična žleza, 6 = trebušna slinavka, 7 = jajčnik, 8 = testis.

nevrotransmitorjev, aktivirajo specifične gene znotraj nevrona in nadalje vplivajo na spremembo vedenja.

Tu bomo govorili predvsem o hormonih, ki jih izločajo endokrine žleze, in nevrohormonih (slika 4.13, preglednica 4.2). Hormoni endokrinih žlez se izločajo v kri in po krvnožilju prenesejo do tarčnih organov/tkiv ter vplivajo na njihovo delovanje. Učinkujejo lahko na vsako celico, ki ima za njih ustrezne receptorje. Po učinkovanju so podobni živčnim prenašalcem, a delujejo na daljše razdalje, počasneje in učinkujejo dlje časa. Če bi rekli, da je živčni sistem digitalen, je endokrini sistem analogen.

Nevrohormone proizvajajo nevroni v možganih; sprostijo se iz sinaptičnih končičev v krvni obtok in učinkujejo na ciljne organe. Nevrohormone, znane kot sproščujoči faktorji, sproščajo nevrosekretorne celice v hipotalamusu. Ti sproščujoči faktorji potujejo skozi preplet krvnih žil, da dosežejo sprednjo hipofizo, ki nadzoruje sproščanje hipofiznih hormonov. Hormoni hipofize vstopijo v krvni obtok in uravnavajo sproščanje hormonov iz perifernih endokrinih žlez. Endokrine žleze so torej hierarhično urejene (slika 4.14). Nevrohormoni so natančneje predstavljeni v poglavju 7.

## Preglednica 4.2: Poglavitne endokrine žleze, njihovi (nevro)hormoni in funkcije.

Žleza	Hormon(i)	Funkcija
Hipotalamus	TRH, GnRH, GHRH, CRH, somatostatin, dopamin	Nadzorna funkcija, sproščujoči dejavniki
Adenohipofiza	Rastni hormon, TSH, ACTH, FSH, LH, PRH	Uravnava rasti in razvoja, uravnava perifernih endokrinih žlez
Nevrohipofiza	Oksitocin, vasopresin	Dojenje, krčenje maternice, socialno in spolno vedenje, anti-diuretično delovanje
Češerika	Melatonin	Uravnava cirkadianega ritma
Ščitnica	Tiroksin, kalcitonin	Uravnava presnove
Obščitnice	Parathormin	Uravnava presnove
Priželjc	Timozin	Uravnava rasti in razvoja
Nadledvični žlezi	Kortikoidi, adrenalin noradrenalin, androgeni	Uravnava presnove, stresa
Trebušna slinavka	Inzulin, glukagon, somatostatin	Uravnava presnove
Jajčnika	Estrogen, progesteron	Uravnava rasti in razvoja, razvoj ženskih spolnih znakov in reprodukcije
Moda	Androgeni	Uravnava rasti in razvoja, razvoj moških spolnih znakov in reprodukcije

GnRH = sproščevalni hormon gonadotropinov, CRH = sproščevalni hormon kortikotropina, TRH = sproščevalni hormon tirotropina, PRH = sproščevalni hormon prolaktina, GHRH = sproščevalni hormon somatotropina, ADH = anti-diuretični hormon, FSH = folikel stimulirajoči hormon, LH = luteinizirajoči hormon, ACTH = adrenokortikotropni hormon, TSH = tiroideo stimulirajoči hormon, GH = rastni hormon.

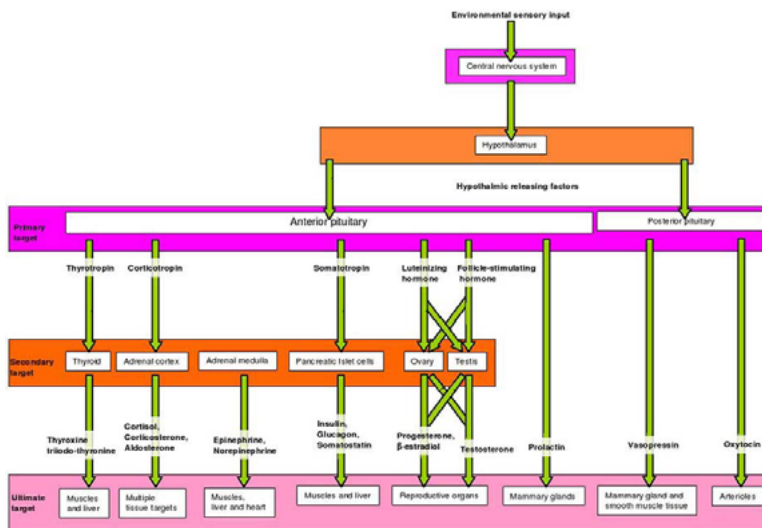
Poznamo dva osnovna mehanizma delovanja hormonov. Steroidni hormoni (glukokortikoidi, mineralokortikoidi androgeni, estrogeni in progesteroni, tiroidni hormoni) lahko prehajajo celično membrano. V celici se vežejo na receptor, ki je vezan na specifično zaporedje DNK in deluje kot stikalo za prepis v mRNK ter nastanek aminokislin (beljakovin). To je t. i. genomski mehanizem, obstajajo pa tudi še drugi, o katerih tu ne bomo pisali. Hidrofilni hormoni, kot so adrenalin, inzulin, noradrenalin in vazopresin, pa na celične procese delujejo preko sekundarnih obveščevalcev. Po vezavi hormona na receptor na površini celice se zaradi biokemičnih reakcij v notranjosti celice sprosti sekundarni obveščevalec in sproži nadaljnje procese (npr., poveča se prepustnost membrane, sproži se encimska reakcija itd.).

*Vedenjska endokrinologija* je disciplina, ki se ukvarja s povezavo med endokrinim sistemom in vedenjem. Na splošno hormoni torej spremenijo gensko ekspresijo ali celično funkcijo in vplivajo na vedenje tako, da povečajo verjetnost, da se ob prisotnosti natančnih dražljajev pojavi določeno vedenje. Hormoni vplivajo na vedenje preko treh sistemov, čutilnega sistema, osrednjega živčevja (angl. *central neural system* – CNS) in efektorjev (npr. mišic). Pomembno vplivajo na razvoj. Tako kot hormoni vplivajo na vedenje, tudi vedenje vpliva nazaj na delovanje hormonov.

Na vedenje vplivajo tako steroidni kot beljakovinski hormoni. Med steroidne hormone, ki najbolj vplivajo na vedenje, spadajo:

- kortizol: poveča presnovo ogljikovih hidratov, poglaviti hormon stresnega odziva;

## od genov do vedenja



Slika 4.14: Hierarhija v endokrinem sistemu

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Hormone\\_hierarchy.jpeg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Hormone_hierarchy.jpeg).

CNS → hipotalamus → hipofiza → (periferna žleza) → tarčna tkiva/organi

- estradiol: razvoj ženskih spolnih organov in uravnavanje ženske reprodukcije, regulacija spolne motivacije in vedenja pri ženskem ter moškem spolu;
- testosteron: produkcija spermijev in razvoj sekundarnih moških spolnih znakov, regulacija spolne motivacije ter vedenja pri moškem spolu (po pretvorbi v estradiol).

Steroidni hormoni na vedenje vplivajo na dveh ravneh. Organizacijska raven vključuje dolgoročne (permanentne) spremembe, ki se manifestirajo v kritičnih obdobjih (testosteron in razvoj moških spolnih organov/maskulinizacija možganov). Aktivacijska raven pa vključuje akutne učinke hormonov na vedenje (npr. testosteron in agresivnost).

Med peptidnimi/beljakovinskimi hormoni na vedenje vplivajo predvsem:

- oksitocin: dojenje, krčenje maternice, socialno vedenje in spolno vedenje;
- prolaktin: funkcije, povezane z razmnoževanjem, vedenja, povezana s starševsko skrbjo/nego;
- tiroksin: poveča oksidacijo v tkivih in vpliva na razvoj živčevja;
- vazopresin: antidiuretik, vpliv na učenje in spomin.



## 5.0 indentifikacija genov, ki kodirajo vedenje

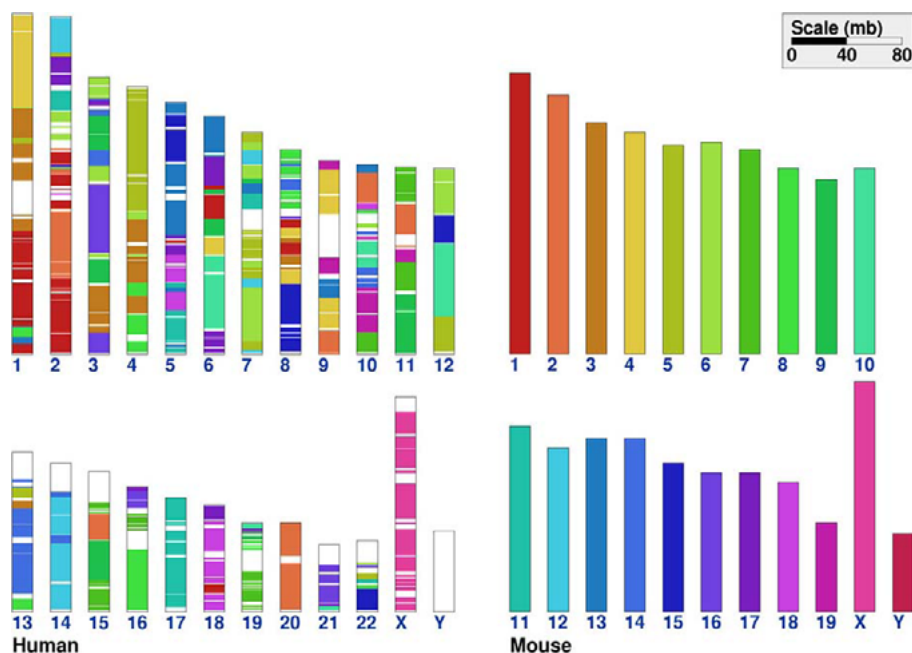
```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

## 5.1 Modelni organizmi

Identifikacija genov, ki kodirajo (bistveno vplivajo na) vedenje, poteka predvsem na modelnih organizmih. Primeri modelnih organizmov so bakterija *Escherichia coli* (*E. coli*), kvasovke *Saccharomyces cerevisiae*, navadni repnjakovec (*Arabidopsis thaliana*), glista (*Caenorhabditis elegans*), vinska mušica (*Drosophila melanogaster*), riba cebrica (*Danio rerio*), miš (*Mus musculus*) in podgana (*Rattus norvegicus*).

Prednosti gliste kot modelnega organizma so preprosto gojenje v laboratoriju, majhnost, hiter življenjski cikel ter številni potomci. Poleg tega celice gliste lahko preprosto opazujemo skozi njihovo transparentno površino. Danes pri glisti poznamo vse celice (959 celic, od tega 302 živčni) in celoten genom (pribl. 20.000 genov in 100 milijonov baznih parov). S tarčnimi mutacijami so pri glistah odkrili gene za gibanje in lovljenje plena.

Podobne prednosti kot glista ima kot tudi vinska mušica. Primerna je za eksperimentalno delo, saj ni nevarna, ne prenaša bolezni na človeka, poleg tega za delo z njo ne potrebujemo etičnih dovoljenj. Ima štiri pare kromosomov (trije pari



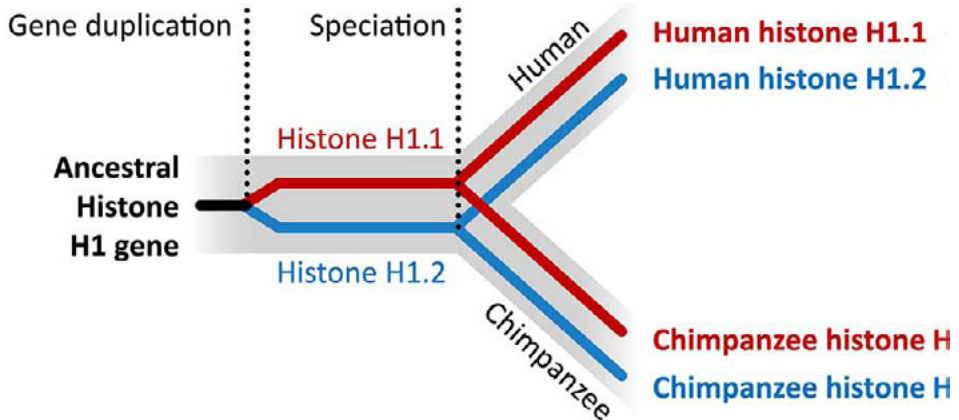
Slika 5.1: Sintena med človeškimi in mišimi kromosomi

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Synteny#/media/File:Human-mouse\\_synteny.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Synteny#/media/File:Human-mouse_synteny.jpg).

Slika prikazuje poravnavo kromosomov dveh vrst sesalcev,  $2n = 46$  človeških kromosomov (stolpci na levi strani) na  $2n = 40$  mišjih kromosomov (stolpci na desni strani). Upoštevajte, da genske regije po navadi ostanejo skupaj v velikih blokih, namesto da se mešajo. Barve označujejo homologne regije. Npr., zaporedja, ki so homologna mišjemu kromosomu 1, so predvsem na človeških kromosomih 1 in 2 pa tudi na 6, 8 in 18. Kromosom X v obeh vrstah je skoraj v celoti homologen.



identifikacija genov, ki kodirajo vedenje



Slika 5.2: Evolucija genov znotraj filogenije človeka in šimpanza

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Sequence\\_homology](https://en.wikipedia.org/wiki/Sequence_homology).

Zgoraj: Gen prednikov se podvoji in ustvari dva paraloga (*Human Histone H1.1*, *Human Histone H1.2*). Ortologni geni so geni, ki si jih delijo vrste z istim skupnim prednikom (*Human Histone H1.1*, *Chimpanzee Histone H1.1*). Spodaj: pri ločeni vrsti ima nepovezan gen podobno funkcijo (*Bacterial HNS protein*), vendar ločen evolucijski izvor, to je analogni gen.

avtosomnih kromosomov in par spolnih kromosomov); od leta 2000 je poznan tudi njen celoten genom. Človek in vinska mušica imata 60 homolognih zaporedij DNK. Deli enakih DNK-zaporedij so premešani znotraj in med kromosomi. Na vinski mušici je bilo narejenih na stotine mutacij, povezanih z vedenjem; naredili so linije, poimenovane kot počasen, hiperkinetičen, zlahka šokiran, paraliziran (angl. *sluggish*, *hyperkinetic*, *easily shocked*, *paralyzed*) itd. S tarčnimi mutacijami pa so raziskovali tudi kompleksnejša vedenja, npr. dvorjenje in učenje.

Sintenija se nanaša na primerjavo lokacije genov na kromosomih, ko primerjamo npr. dve vrsti (primer na sliki 5.1).

Ena pomembnejših vretenčarskih vrst, ki jo pogosto uporabljamo pri raziskovanju embrionalnega razvoja, je riba cebrica (*Danio rerio*). Embrio se razvija izven telesa matere, telo embria pa je transparentno. Na tej vrsti so naredili že več tisoč mutacij, povezanih z embrionalnim razvojem. Preučevali so agresijo ter preference za hrano in opiate. Cebrice imajo 70 % genov ortolognih s človeškimi.

Ortologni geni so geni, ki si jih delijo vrste z istim skupnim prednikom (slika 5.2). Homologna zaporedja so ortologna, če izhajajo iz istega zaporedja prednikov (na sliki *Ancestral Histone H1 gene*), ločenega s speciacijskim dogodkom. Ko iz prednika nastaneta dve ločeni vrsti (na sliki *Human*, *Chimpanzee*) sta kopiji tega gena (na sliki *Human Histone H1.1*, *Chimpanzee Histone H1.1*) ortologni.

Največ raziskav poteka na glodavcih. Med sesalci je najbolj preučevana vrsta hišna miš (*Mus musculus domesticus*). Prednost miši je njen hiter življenjski cikel (21 dni, 3–14 mladičev). Poznamo njen celoten genom. Človek in miš imata 90 %

homolognih zaporedij DNK; 40 % jih je celo na enakih mestih v genomu. 80 % genov je ortoložnih človeškemu genomu. Na miših je narejeno največ raziskav, kjer so uvajali mutacije, povezane z vedenjem; poznamo številne selekcionirane linije.

Rjave podgane (*Rattus norvegicus*) so zaradi velikosti modelni organizem pri mnogih raziskavah fizioloških procesov in v farmakologiji. Tudi podgane se hitro razmnožujejo (21 dni brejosti, do 14 mladičev) in hitro spolno dozori. Poznamo celoten genom podgane.

## 5.2 Identifikacija posameznih genov s pomočjo induciranih mutacij

S pomočjo tarčnih mutacij posameznih genov lahko raziskujemo vpliv tega gena na vedenje. Mutacije genov induciramo z mutagenimi dejavniki (kemikalije, obsevanje z žarki X itd.). Mutirani osebki imajo specifičen gen neoperativen/nefunkcionalen. Primer je raziskava na miših, kjer mutacija gena *fosB* zavre materinsko vedenje. Samica z mutiranim genom *fosB* ne doji mladičev, čeprav ima normalno razvite mlečne žleze, normalno hormonsko sliko itd. Gen *fosB* se izraža v hipotalamusu. S tarčno mutacijo gena *fosB* so tako pokazali, da ta gen pri miših kontrolira pravilno izražanje dojenja in materinskega vedenja. S pomočjo induciranih mutacij skušajo osvetliti tudi pojave, kot so rak, debelost, srčno-žilne bolezni, diabetes, artritis, odvisnosti, tesnoba, staranje in Parkinsonova bolezen.

Metoda, pri kateri enega od lokusov izklopijo ali izbrišejo, se imenuje *knock-out* (slika 5.3). Poznamo še *knock-down*, kjer s pomočjo genskega inženiringa zmanjšajo funkcijo izbranega gena, in *knock-in*, kjer v genom vključijo nov gen (glej spodaj).

Poleg induciranih mutacij obstaja več tehnik genskega inženiringa, ki se lahko uporabijo za odstranitev ali zmanjšanje funkcije gena. Nekatere od teh tehnik vključujejo:

- CRISPR-Cas9: To je tehnika urejanja genov, ki uporablja vodilno RNK, da usmeri encim Cas9 na specifično mesto v genomu, kjer lahko razreže DNK in moti funkcijo gena.
- Cinkove prstne nukleaze (ZFN): To so inženirski encimi, ki jih je mogoče zasnovati tako, da ciljajo in cepijo specifična zaporedja DNK, kar vodi do motenja funkcije ciljnega gena.
- TALEN-i: Ti so podobni ZFN-om, vendar uporabljajo drugačno vrsto beljakovine, ki se veže na DNK, da ciljajo specifična mesta v genomu in ustvarjajo dvojne lomne točke.

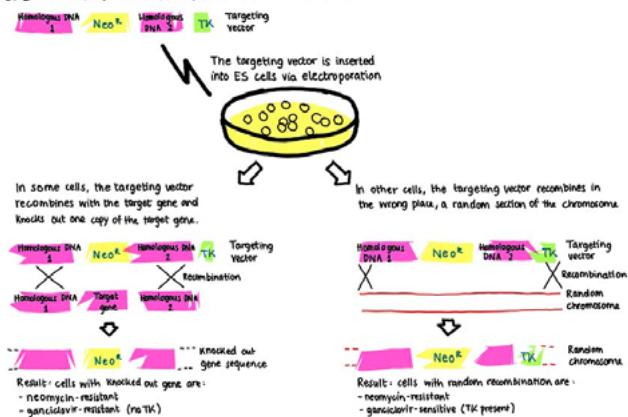
Metoda za zmanjšanje izražanja gena se imenuje *knock-down*. Pri tej metodi se običajno uporablja interferenčna RNK. Ta tehnika vključuje vnos majhnih interferenčnih RNK v celice, da razgradijo sporočilno RNK (mRNK), ki jo proizvaja določen gen, kar vodi v zmanjšanje izražanja gena.

## Making a Knockout mouse

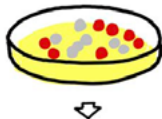
### STEP 1: DESIGNING THE TARGETING VECTOR



### STEP 2: INSERTING THE TARGETING VECTOR INTO ES CELLS

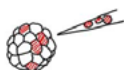


### STEP 3: SELECTING CELLS



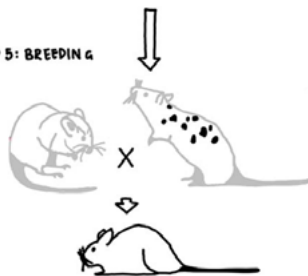
Only the cells that have successfully incorporated the targeting vector into the target gene survive in the presence of neomycin and ganciclovir (in red)

### STEP 4: INJECTING CELLS INTO A NEW EMBRYO



Cells containing the targeting vector are then selected and injected into a normal developing mouse embryo.

### STEP 5: BREEDING



The resulting chimeric (spotted) mouse contains a mix of its own cells and the heterozygous knockout cells. This mouse is bred with a normal (white) mouse.

Among their offspring are mice that are capable of passing the knocked-out gene to their own offspring.

Slika 53: Potek metode izklopa specifičnega gena (angl. *knock-out*)  
Vir: po *Essentials of Genetic* (b. l.) priredila Chiara Piraino.

Poznamo pa tudi tehniko, kjer izbrana DNK-zaporedja vstavijo v genom s pomočjo rekombinacije homologne DNK, kar omogoča ciljno vstavljanje izbranega gena ali spremenjene različice gena v določeno mesto v genomu organizma. To lahko privede do zamenjave obstoječega gena z novim genom ali vstavljanja novega gena v neuporabljeno ali neaktivno regijo genoma. To tehniko imenujemo *knock-in*.

V omenjenih raziskavah osebkke, ki smo jim s tehnikami genskega inženiringa spremenili genom, primerjamo s kontrolnimi (angl. *wild type*) osebkki.

Metoda raziskovanja vedenja s pomočjo tarčnih mutacij ima tudi svoje kritike in pomanjkljivosti. Organizem z mutiranim genom poskuša kompenzirati posledice mutacije. Zato zaznamo tudi spremembe, ki niso vezane zgolj na tarčno mutacijo. To velja tudi za druge tehnike. Ne moremo kontrolirati mesta, kamor se bo gen vstavil (*knock-out*). Ne moremo kontrolirati števila kopij (*knock-in*).<sup>1</sup> Umetno povzročene genske spremembe ne odražajo naravne genske variabilnosti.

## 5.3 Lociranje in identifikacija genov, povezanih s kompleksnimi vedenji

### 5.3.1 Metoda z mapiranjem QTL

Fenotipski znaki so pogosto pod vplivom več genov. Takšni znaki so praviloma zvezni (kontinuirani), pravimo jim kvantitativni znaki. Zvezne znake, npr. telesno težo in višino, ten polti itd., lahko merimo. Delom genskega zapisa, ki kontrolira oziroma vpliva na izražanje določenega kvantitativnega znaka, pravimo lokusi kvantitativnih lastnosti (angl. *quantitative trait loci* – QTL). Skoraj vse vedenjske lastnosti so kvantitativni zvezni znaki, kodirani na QTL. Metoda z mapiranjem QTL<sup>2</sup> je statistična metoda, ki nam pokaže, kje na genomu ležijo geni (genska arhitektura), ki vplivajo na izražanje določenega kvantitativnega fenotipskega znaka.<sup>3</sup>

Lokusi so pogosto na različnih kromosomih. Metoda nam tako pokaže učinek skupine genov, učinek posameznega gena pa ostaja neznan. Za mapiranje QTL potrebujemo: (i) vsaj dve liniji organizmov, ki se genetsko razlikujeta v fenotipskem znaku, ki ga preučujemo; linije lahko dobimo s selektivnim parjenjem osebkov, ki

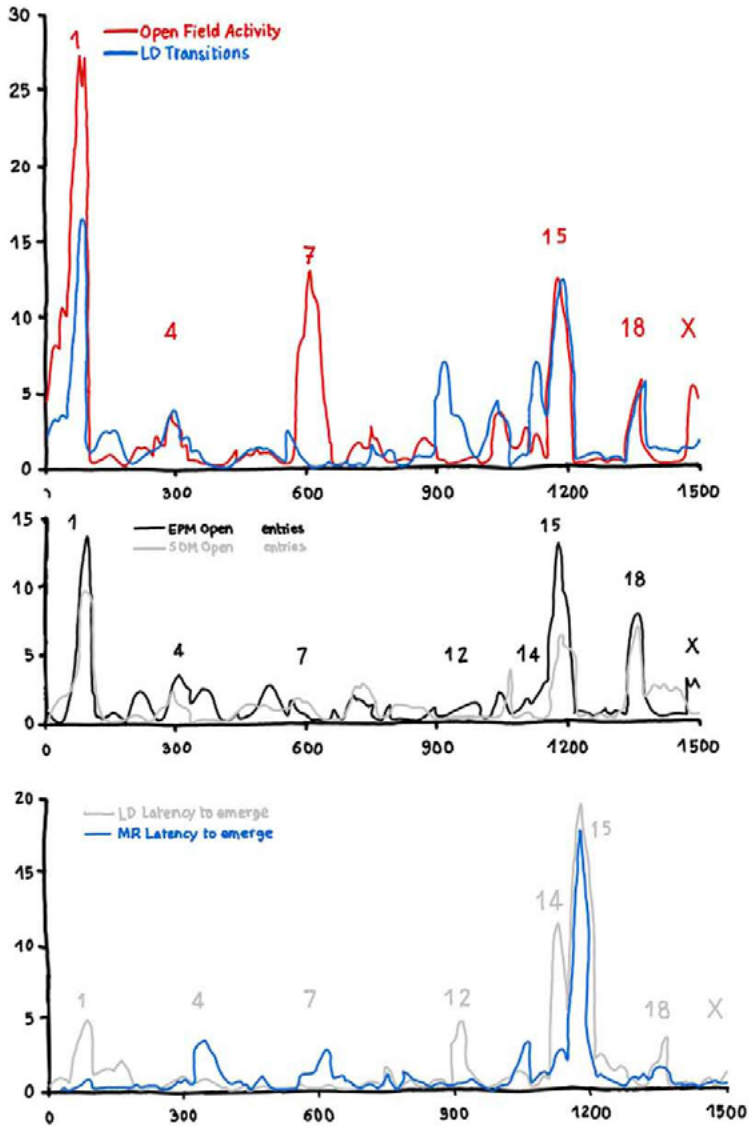
1 To je danes že mogoče zelo natančno kontrolirati s pomočjo sistema CRISPR Cas9.

2 Metoda za analizo QTL (Mauricio, 2001):

1. genetsko »čiste« starševske (ang. inbred) linije križamo, da dobimo heterozigotne potomce (F<sub>1</sub>);
2. F<sub>1</sub>-potomce naprej križamo, da povečamo število rekombinacij oziroma čim večjo gensko pestrost (dobiti moramo vse možne kombinacije alelov pri genih, ki kodirajo znak) v F<sub>2</sub>-generaciji;
3. ocenimo fenotipske znake (kvantitativna ocena znaka) in genotip F<sub>2</sub>-potomcev (koliko markerjev se je vezalo, kje so se vezali);
4. statistična analiza: primerjamo frekvenco vezanih markerjev in razdaljo med markerji s kvantitativno oceno fenotipskega znaka;
5. interpretacija: frekvenca markerjev, vezanih na lokuse (QTL), ki vplivajo na izražanje fenotipskega znaka, korelira s kvantitativnim izražanjem fenotipskega znaka; markerji, povezani s QTL, ki vplivajo na fenotipski znak, bodo pogostejši pri izrazitejšem fenotipskem znaku; razdalja med markerji pomaga oceniti, kje na genomu ležijo lokusi, ki vplivajo na izražanje fenotipskega znaka.

3 Gl. tudi Miles in Wayne (2008).

identifikacija genov, ki kodirajo vedenje



Slika 5.4: Primer raziskave mapiranja QTL za anksioznost na miših  
Vir: po Turri idr. (2001) priredila Chiara Piraino.

Različni testi za anksioznost: trije grafi. Iz vrednosti LOD (LOD = linked/not linked) določimo, ali QTL vpliva na fenotip. LOD se povečuje z verjetnostjo, da QTL vpliva na izražanje fenotipskega znaka. Vpliv QTL je zaznan, če je  $LOD > 3$ . Na spodnjih dveh grafih vidimo, da so geni za anksioznost na kromosomih 1, 4, 7, 12, 14, 15, 18 in X. Na x-osi so prikazane razdalje od kromosoma 1 do X kromosoma v centimorganih\* (cM)

\* Centimorgan (okrajšano cM) je enota za merjenje genetske povezanosti. Pogosto se uporablja za sklepanje o razdalji vzdolž kromosoma. Ni pa prava fizična razdalja.

so si fenotipsko podobni; (ii) številne genetske markerje<sup>4</sup> za ločevanje starševskih linij. QTL, ki vpliva na določeno fenotipsko lastnost, določimo glede na skupno pojavnost markerja in fenotipske lastnosti. Primer raziskave mapiranja QTL za anksioznost na miših si lahko ogledate na sliki 5.4.

Ta metoda ima slabo ločljivost za točno identifikacijo lokusov, dobro pa oceni, na katerem kromosomu lokusi ležijo. Povečanje resolucije za identifikacijo lokusov lahko dosežemo s povečevanjem rekombinacije genov; torej s križanjem več selekcioniranih linij ali več generacij (F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub> ...). V praksi metoda QTL pomaga najti, kje približno ležijo lokusi za izbrani znak; ko najdemo približno mesto na genomu, preverjamo s sekveniranjem, funkcijo preverimo z genetsko spremenjenimi organizmi (*knock-out* ...) ipd.

### 5.3.2 Iskanje genov s pomočjo vezanega dedovanja (angl. *linkage mapping*)

S pomočjo vezanega dedovanja testiramo, ali bolezen in določen alel izkazujejo povezanost prenosa znotraj družine (slika 5.5). Glavna ideja te metode je najti primerne markerje, ki se bodo dedovali skupaj (vezano) z določenim znakom, npr. boleznijo. Če se marker veže blizu lokusa, ki kodira znak, se bosta znak in marker po rekombinaciji skupaj pojavljala pogosteje, kot bi naključno pričakovali (> 50 %). Za iskanje genov s pomočjo vezanega dedovanja potrebujemo nekaj večjih rodovniških dreves, na katerih zasledujemo vezano dedovanje DNK-markerja in -znaka, npr. prisotnost določene bolezni. Ta metoda je uspešna pri lociranju genov, ki kodirajo posamezen znak. Glej primer na sliki 5.6.

Iskanje genov s pomočjo vezanega dedovanja zahteva veliko število majhnih rodovnikov, s katerimi primerjamo npr. brate in sestre. Sorojenci z istimi biološkimi starši si lahko na lokusu (ne) delijo enega (50 %), dva (25 %) ali nobenega alela (25 %). Primerjamo npr. sorojence, ki so si podobni v znaku x.

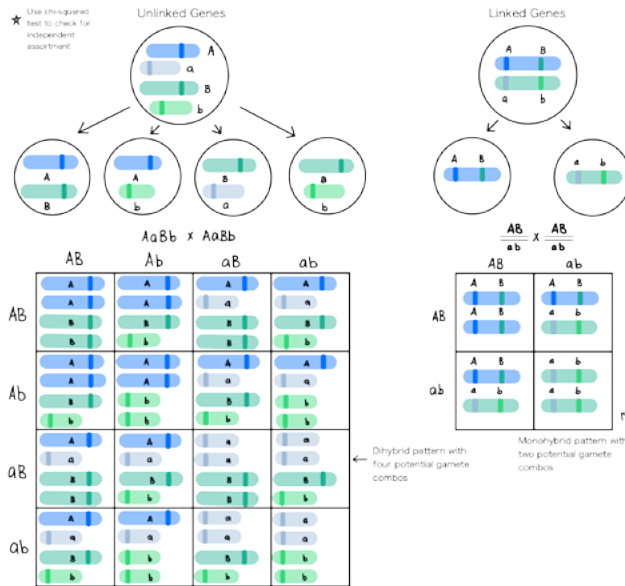
V primeru, da marker ni povezan z delom DNK, ki kodira znak x, obstaja 25-odstotna verjetnost, da bosta sorojenca (podobna v x-znaku) podedovala bodisi enaka dva ali nobenega alelna markerja, in 50-odstotna verjetnost, da bosta podedovala en enak alelni marker.

Če pa je marker povezan z delom DNK, ki kodira znak x, bo več kot 50 % bratov in sester (ki so si podobni v znaku x) podedovalo več kot en enak alelni marker oziroma jih bo več kot 25 % imelo enaka oba alelna markerja. Marker je blizu gena, ki kodira bolezen. S to metodo lahko lokacijo gena določimo samo približno. Lociramo lahko samo gene z večjim učinkom.

Vezavno nesorazmerje je definirano kot povečana asociacija dveh alelov na vezanem lokusu, kot bi pričakovali pri naključni vezanosti. V dani družini se bolezenski alel deduje vezano z markerjem B. Če imata alela A in B enako pojavnost 0,5,

<sup>4</sup> Marker je gen ali zaporedje DNK z znano lokacijo na kromosomu.

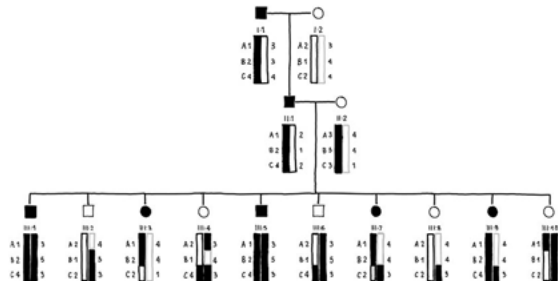
## identifikacija genov, ki kodirajo vedenje



Slika 55: Vezano delodovanje

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Genetic\\_linkage#/media/File:Unlinked\\_vs.\\_Linked\\_Genes.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Genetic_linkage#/media/File:Unlinked_vs._Linked_Genes.svg).

Povezani geni (angl. *linked genes*) se med mejozo ne razvrstijo v gamete neodvisno (vezano dedovanje), torej ne sledijo mendelskim dihibridnim razmerjem. Po navadi se dedujejo skupaj in fenotipsko razmerje potomcev bo podobno monohybridnemu križanju. Nepovezani geni (angl. *unlinked genes*) so neodvisno razvrščeni in bodo sledili dihibridnemu vzorcu.



Slika 5.6: Segregacija avtosomne dominantne bolezni in alelov na treh markerskih lokusih preko treh generacij

Vir: po Pulst (1999) priredila Chiara Piraino.

Markerji so informativni, saj je posameznik II-1 heterozigoten na 3-markerskih lokusih. Primerjava haplotipov posameznikov I-1 in II-2 kaže, da haplotip 1-2-4 označuje kromosom z mutacijo, povezano z boleznijo. Alel 2 markerja B kaže popolno kosegregacijo z boleznijo, kjer se alel 1 kosegregira z normalnim fenotipom. Marker A prikazuje en dogodek rekombinacije pri posamezniku III-10, ki ni bil prizadet, saj marker C zazna več dogodkov rekombinacije. Tako se bolezen povezuje z markerjema A in B, vendar ni povezana z markerjem C. Zanimivo je tudi preučiti rekombinacijo, ki se pojavlja med lokusi markerjev. Med markerjema A in B so opazili tri dogodke rekombinacije: dva sta se zgodila na maternem kromosomu, eden na očetovem. Tako je materinski rekombinacijski delež 20 % in očetovski 10 %, kar daje spolno povprečen delež rekombinacije 15 %. Med markerskima lokusoma B in C je zaznanih osem dogodkov rekombinacije.

potem se mora v 50 % naključno izbranih družin bolezenski alel dedovati vezano z markerjem A. V primeru, da se v večini družin bolezen deduje z markerjem B, gre za vezavno nesorazmerje. Vezavno nesorazmerje dokazuje, da se je bolezenska mutacija pojavila relativno pred kratkim in da je opazovani markerski lokus zelo blizu bolezenskega lokusa.

### 5.3.3 Asociacijske raziskave (angl. association studies)

Asociacijske raziskave se osredotočajo na posamezne gene, katerih zaporedja že poznamo, na t. i. kandidatne gene. S temi raziskavami običajno preverjamo, če je variabilnost v določenem (kandidatnem) genu povezana z variabilnostjo v določenem znaku. Pri asociacijskih raziskavah torej s pomočjo markerjev (poznanih DNK-zaporedij) iščemo povezave med aleli ali genskimi polimorfizmi na določenem lokusu in razlikami v fenotipu, npr. odsotnostjo/prisotnostjo bolezni, ekstravertnimi/introvertnimi ipd. S pomočjo statistične analize testiramo, ali se kateri/katera od alelov/genskih različic pogosteje pojavlja pri osebah z lastnostjo v primerjavi z osebami brez te lastnosti. Prednost asociacijskih raziskav pred prej opisano metodo je ta, da zanje potrebujemo manj oseb in da so te osebe lahko genetsko nesorodne. Poleg tega s temi raziskavami lahko identificiramo posamezne gene in ne le regije na kromosomih.

Na žalost je pristop s kandidatnimi geni pogosto neučinkovit. Tako se raziskovalci vse bolj poslužujejo raziskav na celih genomih. Raziskave, kjer iščejo povezave med specifičnimi genskimi variacijami, vključno s SNP, v celotnem genomu, in določenimi znaki (npr. boleznimi), imenujemo asociacijske raziskave na celotnem genomu (angl. *genome-wide association studies* – GWAS). Raziskave večinoma potekajo na mikromrežah (mikročipih).<sup>5</sup> SNP-mikromreža je steklena ploščica v velikosti poštne znamke, prekrita z jamicami (6,5 milijona jamic na eni ploščici), ki vsebujejo kratka zaporedja DNK (25 bp), t. i. probe (angl. *probes*) za vezavo številnih SNP-jev. Pogosto gene, ki jih identificirajo s temi obsežnimi genomskimi pristopi, opredelijo kot kandidatne gene, katerih funkcije nato preverijo s tradicionalnejšimi pristopi.

5 Mikročipi nam omogočajo sekveniranje celotnega genoma (DNK) in transkriptoma (RNK).



## 6.0 ocenjevanje dednosti

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

## 6.1 Fenotip (F) = genotip (G) + okolje (O) + interakcija genotipa in okolja (GxO)

Izraz fenotip (F) = genotip (G) + okolje (O) + interakcija genotipa in okolja (GxO) nam pove, da je fenotip posledica genotipa, okolja in njune interakcije. V populacijski genetiki variabilnost fenotipov izrazimo kot  $\text{Var}(F) = \text{Var}(G) + \text{Var}(O) + 2 \text{Cov}(G,O)$ . Kovarianca je posledica interakcij med geni in okoljem. Variabilnost v fenotipu tako razložimo kot posledico variabilnosti v genskem zapisu, okolju in njihovih interakcijah.

Okolje lahko vpliva na izražanje (ekspresijo) genov (regulacija izražanja), nastanek proteinov, delovanje celic, zgradbo in funkcijo možganov (učenje). Variabilnost v okoljskih dejavnikih običajno prispeva približno 50 % k variabilnosti vedenjskega fenotipa.

Okolje v različni meri vpliva na izražanje fenotipskih znakov. Znaki, na katere okolje vpliva bolj, so plastični. Tisti, na katere ima okolje malo vpliva, pa so kanalizirani. Genski zapis, ki vpliva na izražanje plastičnega znaka, tako lahko ob različnih pogojih okolja vpliva na nastanek različnih fenotipskih lastnosti. Genski zapis, ki vpliva na izražanje kanaliziranega znaka, pa tudi ob različnih okoljskih dejavnikih rezultira v enak oziroma podoben fenotip. Organizem lahko svoj fenotip prilagodi okolju (spremembam v okolju) znotraj lastne reakcijske norme, tj. dedno določene možnosti delovanja in odzivanja organizma na zunanje ter notranje dražljaje, vplive. Različni genotipi imajo seveda lahko različne reakcijske norme.

## 6.2 Vpliv genskega zapisa, skupnega in ločenega okolja

Poznavanje genetske sorodnosti oziroma genetskega koeficienta podobnosti (npr. 0,5 med sorojenci, ki imajo v povprečju polovico genov enakih) nam ob očni podobnosti fenotipov omogoči oceniti, koliko k fenotipski različnosti prispeva variabilnost genskega zapisa in koliko variabilnost okoljskih vplivov. Tradicionalno vplive okolja na izražanje fenotipa pri genetsko sorodnih ljudeh delimo na skupne in ločene. Primer skupnega vpliva okolja (angl. *shared environment*) sorojencev je družinsko okolje. K ločenemu oziroma individualnemu okolju (angl. *non-shared environment*) štejemo okoljske vplive, ki si jih sorojenci ne delijo ali se nanje drugače odzovejo.

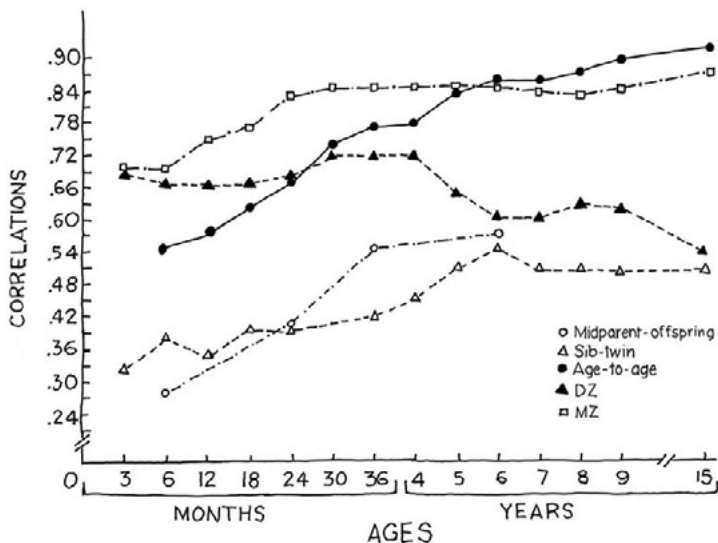
Razmerje med vplivi genskega zapisa, skupnega in ločenega okolja na variabilnost fenotipa se tekom življenja spreminja predvsem zaradi postopnega zmanjševanja vpliva skupnega okolja. Vpliv skupnega okolja na podobnost fenotipa je pogosto pomemben v otroštvu, po adolescenci je ta vpliv neznatni. Vpliv genov na podobnost v neki lastnosti se skozi ontogenijo (ali ontogenezo) osebka spreminja. Praviloma se podobnost v fenotipu pri genetsko podobnih posameznikih s starostjo povečuje. Npr., raziskava na dvojčkih na Finskem je pokazala, da je pitje alkohola pri štirinajstletnikih povezano predvsem s skupnimi okoljskimi faktorji, pri 18 letih pa je že bolj povezano z genetskimi faktorji (Rose in Dick, 2005)

(slika 6.1). Tudi vpliv genov v primerjavi z vplivom okolja na podobnost v mentalnih sposobnostih pri genetsko sorodnih posameznikih narašča s starostjo (Plomin idr., 2013) (slika 6.2).



Slika 6.1: Prikaz sprememb v razmerju med vplivom genskega zapisa in vplivom okolja na pitje alkohola v letih od 14 do 18,5

Vir: po Rose in Dick (2005) priredila Chiara Piraino.



Slika 6.2: Korelacije v kognitivnih sposobnostih pri sorodnikih

Vir: po Wilson (2016) priredila Chiara Piraino.

Vpliv genov na podobnost s sorodniki v kognitivnih sposobnostih s starostjo narašča: MZ = enojajčni dvočki, DZ = dvojajčni dvočki.

## 6.3 Novejša dognanja o vplivu okolja na vedenje

### 6.3.1 Vpliv ločenega okolja (individualnega okolja)

Novejša dognanja o vplivu okolja na vedenje kažejo na relativno majhen vpliv skupnega okolja na fenotipsko podobnost sorodnikov. Tako je podobnost vedenjskih lastnosti med posamezniki iz iste družine po navadi posledica podobnosti genskega zapisa, precej manj na fenotipsko podobnost med njimi vpliva skupno okolje. Tudi znotraj družinskega okolja ima namreč vsak posameznik svoje ločeno (individualno) okolje. K temu prispevajo vrstni red rojstva, spol, odnosi med sorojenci, bolezni, nesreče, dojemanje vzgoje, dojemanje družinskih dogodkov ipd. Raziskave kažejo, da sorojenci različno doživljajo iste dogodke v družini (razlike v dojetju oziroma percepciji), npr. v primeru ločitve staršev. Posamezni člani družine imajo celo različen pogled na odnose s sorojenci in na odnose s starši (Daniels in Plomin, 1985). Skupno okolje malo vpliva na podobnosti v npr. razvoju osebnosti, psihopatologij in alkoholizma.

K variabilnosti vedenja okolje praviloma prispeva 50 % variabilnosti – največ predvsem ločeno okolje. Četudi sorojenci obiskujejo isto šolo, imajo tam različne odnose s prijatelji, sošolci in z učitelji, imajo različna izkustva ipd. Tudi vpliv ločenega okolja na podobnost med fenotipi se s starostjo spreminja. Ločeno okolje vpliva npr. na razvoj psihopatologij, osebnosti in kognitivnih sposobnosti v točno določenih letih. Eno od takih občutljivih obdobjev je npr. puberteta.

Naslednje pomembno spoznanje je, da med okoljem in genotipom obstaja korelacija (soodvisnost). Z drugimi besedami, osebki z določenimi genskimi predispozicijami (dovzetnostmi) si sami poiščejo okolje, ki favorizira razvoj njihovih predispozicij (koncept *nature of nurture*). Genska predispozicija torej vpliva na to, kakšnemu okolju in katerim izkušnjam se bo posameznik verjetneje izpostavil. Raziskave celo kažejo na korelacijo med razlikami v genotipu in razlikami v izkušnjah. Genotip vpliva na oblikovanje okolja in doživetje izkušenj, kot so družinsko okolje (vzgoja, odnosi, ločitve), partnerski odnosi, delovno okolje, nesreče, odnosi s prijatelji itd.

### 6.3.2 Soodvisnost (korelacija) med okoljem in genotipom

Posamezniki z določenimi genetskimi nagnjenji (predispozicijami) si sami poiščejo okolje, ki daje prednost (favorizira) razvoju njihovih nagnjenj (koncept *nature of nurture*). Ločimo med tremi vrstami korelacij med genotipom (G) in okoljem (O).

#### 1. Aktivna korelacija med G in O

Osebek z določenimi genetskimi nagnjenji poišče (izbere) dražljaje, ki vplivajo na ekspresijo teh genov. Primer: otrok s predispozicijo za družabnost se bo vklopil v skupino otrok; otrok, ki ima predispozicijo samotarja, se bo raje igral sam.

#### 2. Reaktivna soodvisnost (korelacija) med G in O

Osebek z določenimi genskimi nagnjenji vzpodbudi spremembe v okolju. Primer: otrok glede na predispozicijo za agresijo vpliva na vzgojni stil svojih staršev – če je agresiven, bodo tudi starši agresivnejši.

### 3. Pasivna soodvisnost (korelacija) med G in O

Osebek z določenimi genetskimi predispozicijami živi v okolju, ki ustreza njegovemu genotipu. Primer: otrok, nadarjen za glasbo, živi s starši, ki so glasbeniki.

Moč korelacije med G in O se spreminja s starostjo. Pasivna soodvisnost (korelacija) med G in O je izrazitejša v otroštvu, aktivna in reaktivna korelacija med G in O pa sta močnejši v odraslosti.

### 6.3.3 Medsebojni vpliv med okoljem in genotipom

Tretji pomemben koncept se nanaša na medsebojni vpliv med genotipom in okoljem oziroma interakcijo med G in O. Ta nam pove, da je učinek genov na posameznikovo vedenje odvisen od okolja, hkrati pa so učinki okolja na vedenje posameznika odvisni od genotipa posameznika. Posledično se ljudje z različnimi genotipi različno odzivajo na enake dogodke. V vedenjski genetiki se medsebojni vpliv med genotipom in okoljem nanaša predvsem na občutljivost ter ranljivost posameznika na okolje.

Ljudje, ki so nagnjeni k določeni psihopatologiji, so občutljivejši na učinke stresnih izkušenj kot tisti, ki teh nagnjenj nimajo; v psihiatriji ta koncept opisuje t. i. diatesno-stresni model (angl. *diathesis-stress model*). Ta model opisuje interakcijo med predispozicijami (diatesa) in stresnimi dejavniki pri razvoju psiholoških motenj. Npr., posameznik, nagnjen k shizofreniji, ki odraža v nefunkcionalni družini, ima večjo možnost, da bo zbolel za shizofrenijo kot tisti iz zdravega družinskega okolja.

Moč interakcije med okoljem in geni se spreminja med posameznimi življenjskimi obdobji. Posebej močna interakcija poteka med t. i. kritičnimi obdobji.

Korelacije in interakcije se med seboj prepletajo. Npr., posameznik, nagnjen k depresiji, ki odraža v slabih družinskih pogojih, ima večjo možnost, da bo zbolel za depresijo. Vendar ima boljše možnosti za normalen razvoj, če je ekstrovertiran (družaben) in si bo poiskal pomoč ter podporo okolice.

## 6.4 Kvantitativno ocenjevanje dednosti

Dednost nam pove, kolikšen delež fenotipske različnosti med osebkami v populaciji lahko razloži njihova raznolikost v genotipu. Variabilnost genotipa izrazimo kot  $Var(G) = Var(A) + Var(I)$ .  $Var(A)$  zajame povprečen vpliv aditivnih alelov (angl. *additive genetic effect*<sup>1</sup>) brez vpliva interakcij med geni.  $Var(I)$  pa zajame vpliv zaradi

1 Aditivna genotipska vrednost je vsota povprečnih učinkov alelov na končni fenotip, ki jih najdemo na lokusu/lokusih. Neaditivni genetski učinki vključujejo dominanco (alelov na enem samem lokusu) ali

genskih interakcij (angl. *non-additive genetic effect*), npr. zaradi dominance in epistaze. Dednost v širšem smislu (ang. *broad-sense heritability*) definiramo kot:

$$H^2 = \text{Var}(G) / \text{Var}(F).$$

Dednost v ožjem smislu (angl. *narrow-sense heritability*) pa je definirana kot:

$$h^2 = \text{Var}(A) / \text{Var}(F).$$

Poznamo več metod za kvantitativno ocenjevanje dednosti.<sup>2</sup>

#### 6.4.1 Pristop z ocenjevanjem deležev varianc posameznih komponent (model ACE)

Eden od načinov takšnega ocenjevanja je pristop z ocenjevanjem deležev varianc posameznih komponent, kjer izhajamo iz enačbe

$$\text{Var}(F) = \text{Var}(A) + \text{Var}(C) + \text{Var}(E),$$

pri čemer je Var (A) variabilnost genskega zapisa (poenostavitev brez epistaz in dominanc), Var (C) variabilnost skupnega okolja in Var (E) variabilnost individualnega okolja.

Deleži vpliva varianc posameznih komponent ( $A^2$ ,  $C^2$ ,  $E^2$ ) na fenotipski znak se seštejejo. Skupni prispevek komponent k izražanju znaka je enak 1.

##### 6.4.1.1 Pristop z ocenjevanjem korelacije v fenotipskem znaku

Ta pristop uporabimo skupaj z ocenjevanjem korelacije v fenotipskem znaku, ki izračuna podobnost med osebki v določenem fenotipskem znaku ( $r = 0 \rightarrow$  ni podobnosti;  $r = 1 \rightarrow$  popolna podobnost). Podobnost med osebki tako opišemo s korelacijo ( $r$ ),<sup>3</sup> ki vključuje njihovo skupno varianco ( $A^2$  in/ali  $C^2$  in/ali  $E^2$ ). Npr., podobnost v fenotipu med sorojenci izrazimo kot  $r = A^2/2 + C^2$  ( $E^2$  ne vpliva na njihovo podobnost).  $A^2$  je ocena vpliva variabilnosti genskega zapisa na variabilnost v fenotipskem znaku. Bratje in sestre »si delijo« nič, enega ali dva alela na vsakem lokusu, torej imajo v povprečju 50 % enakih alelov, zato k njihovi podobnosti prispeva polovica  $A^2$ , ki bo prispevala k variabilnosti v fenotipskem znaku v populaciji.  $C^2$  predstavlja delež, ki prispeva k podobnosti fenotipa zaradi skupnega okolja.

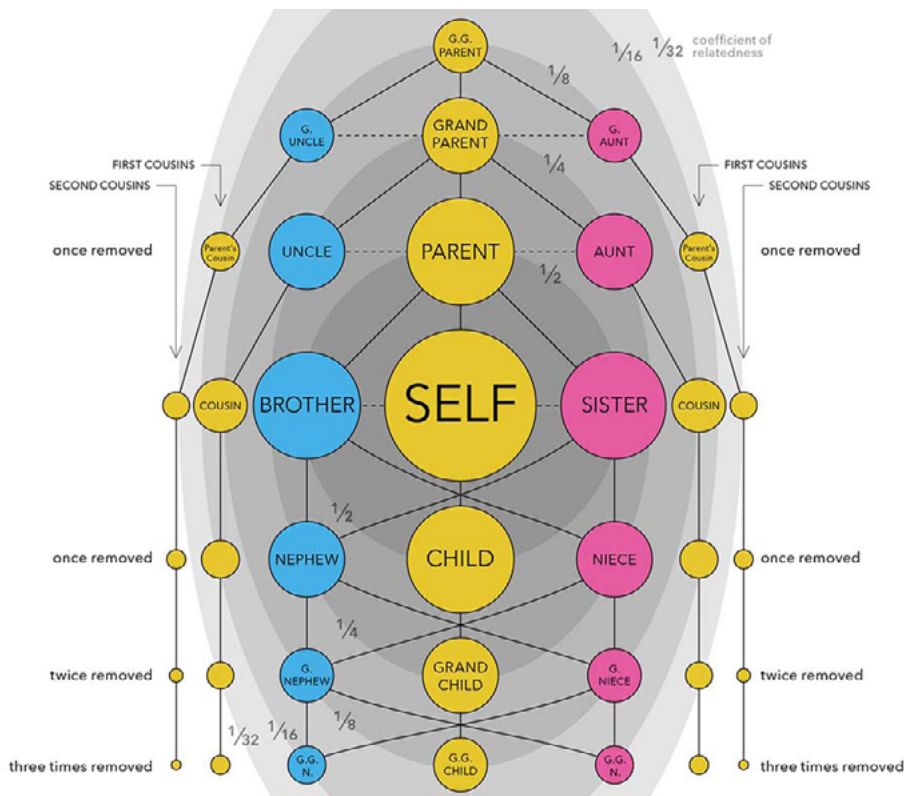
Otroci in starši imajo polovico genov enakih (pol z materjo, pol z očetom), zato k podobnosti prispeva  $A^2/2$ . Nadalje, vnuki in stari starši imajo v povprečju enakih  $1/4$  genov, zato k podobnosti prispeva  $A^2/4$ . Skratka, prispevek  $A^2$  se navezuje na koeficient genetske sorodnosti, tj. povprečni odstotek alelov, ki je pri dveh sorodnikih enak (slika 6.3).

epistazo (alelov na različnih lokusih).

2 Dodatna literatura: »Heritability« (b. l.).

3 Korelacijski koeficient je mera, ki predstavlja moč linearne povezanosti dveh spremenljivk.

## ocenjevanje dednosti



Slika 63: Diagram koeficientov genetske sorodnosti

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Coefficient\\_of\\_relationship#/media/File:Coefficient\\_of\\_relatedness.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Coefficient_of_relationship#/media/File:Coefficient_of_relatedness.png).

Površina vsakega barvnega kroga je pomanjšana glede na koeficient sorodnosti. Vsi sorodniki istega sorodstva so vključeni skupaj v eno od sivih elips. Pravne stopnje razmerja je mogoče najti s štetjem števila polnih črt med samim seboj in sorodnikom. Koeficient genetske sorodnosti je verjeten (povprečen) delež alelov, ki je skupen dvema človekoma. Koeficient genetske sorodnosti enojajčnih dvojčkov je 1 (delijo si oziroma imajo enake vse alele), med prvostopenjskimi sorodniki (dvojajčni dvojčki, sorojenci, otroci – starši) je 0,5 (sorojenci si delijo nič, enega ali dva alela na lokus, tj. povprečno en alel na lokus), med drugostopenjskimi sorodniki (stari starši – vnuki, polbratje in polestre, tete/strici – nečaki) je 0,5 itd.

**Biološko sorodni družinski člani so si podobni zaradi podobnega genskega zapisa in/ali podobnega skupnega okolja. Težko ločimo posamezne vplive, zato moramo korelacije primerjati z drugimi korelacijami, ki računajo podobnost med sorodniki, npr., primerjamo korelacije posvojenih otrok, bioloških staršev in krušnih staršev, korelacije enojajčnih in dvojajčnih dvojčkov itd.**

### 6.4.1.2 Ocenjevanje dednosti s pomočjo raziskav posvojenih otrok

Na fenotip otroka, ki živi s posvojiteljem, ločeno vplivajo geni njegovih bioloških staršev in okolje v družini krušnih staršev. Podobnost med biološkimi starši in otrokom, ki živi v posvojiteljski družini, je posledica podobnosti genskega zapisa.

Podobnost med biološko nesorodnimi družinskimi člani je posledica podobnega skupnega okolja.

To nam omogoča natančnejše ločeno merjenje vpliva okolja in vpliva genetike. Podobnost fenotipa z biološkimi starši izračunamo kot  $r_b = A^2/2$ , podobnost fenotipa s krušnimi starši pa kot  $r_n = C^2$ . Iz formule  $A^2 + C^2 + E^2 = 1$  tako lahko izračunamo še vpliv individualnega okolja kot  $E^2$ .

Metoda ima svoje pomanjkljivosti, saj ne upošteva vplivov prenatalnega okolja. Poleg tega so raziskave zaradi majhnega števila posvojenih otrok nereprezentativne.

---

## Primer

Merili smo podobnost v višini telesa med biološkimi očetom in otrokom (ko živita skupaj), biološkimi očetom in otrokom (ko živita ločeno) ter posvojencem in njegovim krušnim očetom. Dobili smo sledeče rezultate: podobnost med biološkim očetom in otrokom, ki živita skupaj:  $r = 0,47$ ; podobnost med biološkim očetom in otrokom, ki živita ločeno:  $r = 0,42$ ; podobnost med posvojencem in njegovim krušnim očetom:  $r = 0,05$ .

$$r_b = A^2/2 = 0,42$$

$$A^2 = 0,84$$

$$r_n = C^2 = 0,05$$

$$A^2 + C^2 + E^2 = 1$$

$$E^2 = 0,11$$

### 6.4.1.3 Ocene dednosti s pomočjo raziskav dvojčkov

Ocene dednosti s pomočjo raziskave dvojčkov imajo naslednje predpostavke. Enojajčni oziroma monozigotni dvojčki (MZ) imajo ves genski zapis (100 %) enak in imajo zelo podobno skupno okolje. Razlike v fenotipu so tako posledica različnih izkušenj in ločenega okolja. Dvojajčni oziroma dvozigotni dvojčki (DZ) imajo približno 50 % genskega zapisa enakega in zelo podobno skupno okolje, zato so fenotipske razlike posledica različnega genotipa (do 50 %) in ločenega okolja. Če imajo geni velik vpliv na izražanje določenega znaka, so si MZ v tem znaku mnogo podobnejši kot DZ.

Če opazujemo samo fenotip, ne vemo, ali je večja podobnost med MZ kot DZ posledica vpliva podobnega okolja ali podobnega genskega zapisa, zato se poslužujemo primerjave podobnosti med mono- in dvozigotnimi dvojčki. V izračunih predvidevamo, da skupno okolje pri MZ in DZ enako močno vpliva na izražanje znaka.

Korelacijo fenotipskih lastnosti pri MZ-dvojčkih izrazimo kot  $r_{MZ} = A^2 + C^2$ , pri DZ-dvojčkih pa kot  $r_{DZ} = A^2/2 + C^2$ . Iz razlike v korelacijah fenotipskih lastnosti med MZ- in DZ-dvojčki izračunamo prispevek genov ( $A^2$ ):  $r_{mz} - r_{dz} = (A^2 + C^2) - (A^2/2 + C^2)$



=  $A^2/2$ . Ta izraz nam pove, da je  $A^2 = 2(r_{mz} - r_{dz})$ . Iz zgornjih formul lahko izrazimo prispevek skupnega okolja, in sicer kot  $C^2 = r_{mz} - A^2$  oziroma  $C^2 = r_{dz} - A^2/2$ . Prispevek »individualnega« okolja  $E^2 = 1 - A^2 - C^2 = 1 - 2(r_{mz} - r_{dz}) - (r_{mz} - A^2) = 1 - 2r_{mz} + 2r_{dz} - (r_{mz} - 2(r_{mz} - r_{dz})) = 1 - 2r_{mz} + 2r_{dz} - (r_{mz} - 2r_{mz} + 2r_{dz}) = 1 - r_{mz}$ . (Glej primer na sliki 6.4.)

Tudi ta metoda ima svoje pomanjkljivosti, saj ne upošteva dominantnosti in epistaz. Ne upošteva tudi, da imata dvojčka lahko različno skupno okolje, da so enojajčni dvojčki vedno enakega spola, dvojajčni pa ne, da se dvojčki pogosto rodijo prezgodaj itd.

## Primer

Na grafih vidimo podobnost v osebnostnih lastnostih med enojajčnimi dvojčki, dvojajčnimi dvojčki in posvojenimi sorojenci. Iz podatkov lahko izračunamo prispevek posameznih komponent za te lastnosti, npr. za pozitivno čustveno naravnost:

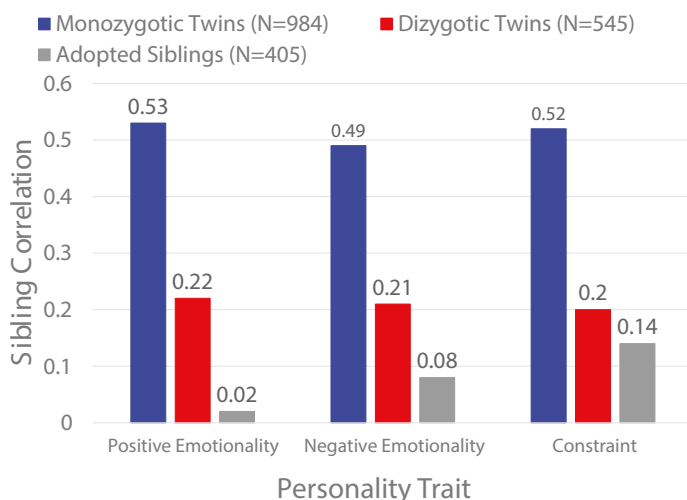
$$r_{MZ} = A^2 + C^2 = 0,53$$

$$r_{DZ} = A^2/2 + C^2 = 0,22$$

$$A^2 = 2(r_{mz} - r_{dz}) = 2(0,31) = 0,62$$

$$C^2 = r_{mz} - A^2 = 0,62 - 0,53 = 0,09$$

$$E^2 = 1 - 0,62 - 0,09 = 0,29$$



Slika 6.4: Podobnost med enojajčnimi dvojčki (MT), dvojajčnimi dvojčki (DT) in posvojenimi sorojenci v treh osebnostnih lastnostih

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Behavioral\\_Genetics\\_Twin\\_Adoption\\_Personality\\_Similarity.pdf](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Behavioral_Genetics_Twin_Adoption_Personality_Similarity.pdf).

V praksi se velikokrat poslužujemo kombinacije metod. Primerjamo npr. MZ-dvojčke, ki živijo skupaj (skupen  $A^2$  in  $C^2$ ), s tistimi, ki jih ob rojstvu posvojita dve ločeni družini (skupen  $A^2$ ), s čimer je vsa podobnost rezultat enakega genskega zapisa. Razlika pove, kakšen je vpliv skupnega okolja.

## Vaje

6.1. Merili smo ekstravertnost (ekstravertiranost) pri parih enojajčnih in dvojajčnih dvojčkov. Ko smo računali podobnost, smo izračunali korelacijo  $r = 0,47$  med enojajčnimi dvojčki in korelacijo  $r = 0,35$  med dvojajčnimi dvojčki. Kolikšen vpliv na variabilnost v ekstrovertnosti imajo genetska variabilnost, variabilnost v ločenem in variabilnost v skupnem okolju?

$$r_{MZ} = A^2 + C^2 = 0,47$$

$$r_{DZ} = A^2/2 + C^2 = 0,35$$

$$A^2 = 2(r_{mz} - r_{dz}) = 2(12) = 0,24$$

$$C^2 = r_{mz} - A^2 = 0,23$$

$$E^2 = 0,53$$

6.2. Variabilnost v genskem zapisu prispeva 60 %, v skupnem okolju 34 % in v individualnem okolju 6 % variabilnosti k fenotipski raznolikosti v agresivnosti. Kako podobni ( $r$ ) so si enojajčni in dvojajčni dvojčki v agresivnosti?

$$r_{mz} = A^2 + C^2 = 0,94$$

$$r_{dz} = 0,5A^2 + C^2 = 0,64$$

6.3. Merili smo IQ pri sorojencih, ki živijo skupaj, in sorojencih, ki živijo narazen. Izračunana korelacija pri skupaj živečih sorojencih je znašala  $r = 0,6$  in pri sorojencih, ki živijo narazen,  $r = 0,35$ . Kolikšen vpliv na variabilnost v IQ imajo genetska variabilnost, variabilnost v ločenem in variabilnost v skupnem okolju?

$$A^2/2 = 0,35$$

$$A^2/2 + C^2 = 0,6$$

$$A^2 = 0,7$$

$$C^2 = 0,25$$

$$E^2 = 1 - 0,7 - 0,25 = 0,05$$

### 6.4.2 Ocene dednosti s pomočjo regresije, ponovljivosti in analiza varianc

Podobnost med starši in potomci lahko izračunamo kot regresijo ( $r^2$ )<sup>4</sup> med srednjo vrednostjo staršev in srednjo vrednostjo potomcev v izbranem fenotipskem znaku.

4 Regresija meri odvisnost dveh slučajnih spremenljivk – kakšen vpliv imata ena na drugo.

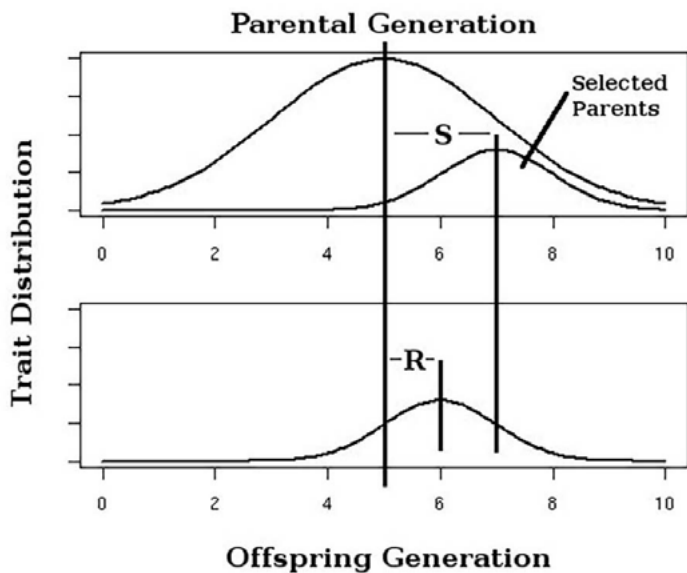
Koeficient regresije je ocena dednosti, ki nam pove, koliko k variabilnosti fenotipa prispeva variabilnost genskega zapisa.

Nadalje lahko uporabimo oceno dednosti z analizo ponovljivosti vedenja. Pri tem vedenje osebkov večkrat opazujemo v enakih pogojih okolja. S pomočjo korelacijske statistike ali mešanih modelov izračunamo ponovljivost vedenja. Bolj ko se potomci različnih staršev konsistentno razlikujejo med seboj, večji delež vedenjskega vzorca lahko pripišemo dednim oziroma genetskim dejavnikom.

Nadalje dednost ocenjujemo z analizo varianc.<sup>5</sup> Če je varianca v vedenju znotraj družine manjša kot varianca v vedenju med družinami, ima genetska variabilnost značilen (signifikanten) vpliv na variabilnost vedenja. Če je varianca v vedenju znotraj družine večja ali enaka varianci v vedenju med družinami, je genetski vpliv neznaten.

### 6.4.3 Ocene dednosti s selekcijskimi raziskavami

Pri živalih si za oceno dednosti lahko pomagamo še z drugimi pristopi. Dednost lahko ocenimo tudi preko selekcijskih raziskav:  $h^2 = (X_2 - X_0)/(X_1 - X_0)$ ;  $X_0$  = povprečna



Slika 6.5: Primer računanja dednosti pri selekcijskih raziskavah

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Heritability#/media/File:Response\\_to\\_selection.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Heritability#/media/File:Response_to_selection.jpg).

Moč selekcije =  $S$  ( $X_1 - X_0$ ),  $R$  = odziv na selekcijo ( $X_2 - X_0$ ),  $h^2 = R/S$ .

5 Analiza variance oziroma ANOVA se nanaša na statistične modele, s katerimi skupno varianco med množicami podatkov razdelimo na posamezne komponente; navadno preverimo, ali so razlike med vzorci večje od razlik znotraj vzorcev.

vrednost znaka v starševski populaciji,  $X_1$  = povprečna vrednost znaka v skupini izbrani za parjenje,  $X_2$  = povprečna vrednost znaka pri potomcih. Glej sliko 6.5.

## Vaja

6.4. V izvirni populaciji so ribe v povprečju dolge 15 cm ( $X_0$ ). Izlovili smo ribe, ki so bile dolge vsaj 17 cm ( $X_1$ ), in jih razmnožili. Kakšna je povprečna dolžina rib v naslednji generaciji, če smo v selekciji realizirali 50 % razlike ( $h_2$ )?

$$h_2 = (X_2 - X_0)/(X_1 - X_0)$$

$$0.5 = (x - 15)/(17 - 15)$$

$$X = 16 \text{ cm}$$

### 6.4.4 Raziskave dednosti s pomočjo parjenja v sorodstvu (angl. *inbred line studies*)

Najpogostejše so raziskave dednosti s pomočjo parjenja v sorodstvu (angl. *inbred line studies*), kjer pariyo genetsko sorodne osebkke vsaj 20 generacij oziroma dokler niso genetsko skoraj popolnoma identični. Pri slednjih lahko preučujejo, kako se genetsko različne linije razlikujejo v vedenju in kakšen je vpliv okolja na izražanje fenotipskih lastnosti pri genetsko čistih linijah. Če se živali različnih linij vedejo različno (znotraj linije pa podobno), to kaže na vpliv genetike na to vedenje. Predvsem so taki pristopi pogosti pri preučevanju vedenja glodavcev, poznamo npr. več 100 genetsko čistih linij (t. i. *inbred*) miši.

Težave parjenja v sorodu so povezane s kopičenjem homozigotov s škodljivimi recesivnimi aleli. Pri ljudeh se posledice kažejo kot manjša plodnost, smrtnost ob rojstvu, nesimetričnost obraza, imunske pomanjkljivosti itd. Nazorne posledice so bile vidne v človeški zgodovini, npr. zaradi poroke bratrancev in sestričen v kraljevskih družinah.<sup>6</sup> Podobno se še danes dogaja na otokih. Za otoške prebivalce je značilna visoka stopnja genetske izolacije, krvnega sorodstva in reprodukcije znotraj krvnega sorodstva. Primeri so mljetska bolezen (it. *mal de Meleda*) na Mljetu, dedna pritlikavost na Krku, družinsko pogojena učna nesposobnost na Susku (5-krat večja kot drugje na Hrvaškem) in družinsko pogojen rak na jajčnikih na Lastovem.

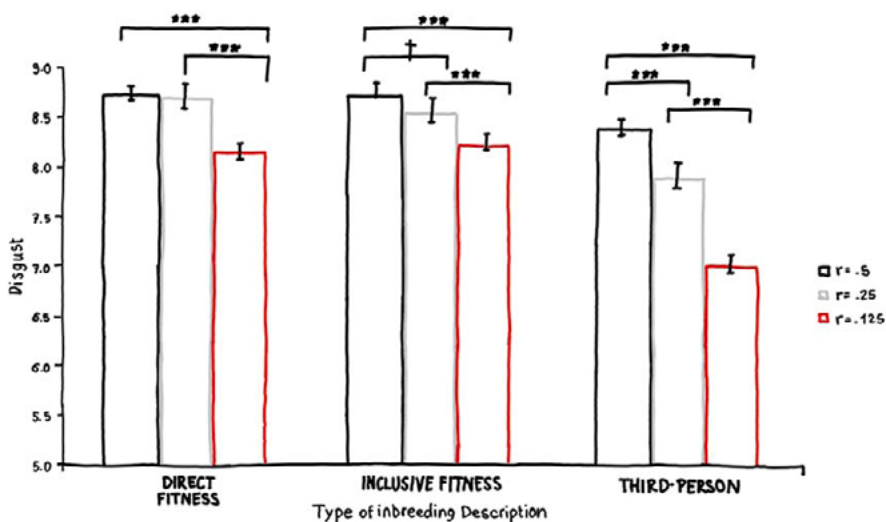
Zanimiv je tudi primer amišev, kjer se med seboj poročajo potomci, ki izvirajo iz vsega skupaj 200 ljudi. Majhen genski sklad (angl. *gene pool*) ima za posledice številne motnje, npr. dvarfizem, metabolne motnje, imunske pomanjkljivosti itd. Pojavu rečemo ustanoviteljev učinek (angl. *founder effect*), tj. izguba genske variabilnosti, ki se pojavi, ko se majhno število posameznikov iz širše populacije preseli in ustanovi novo populacijo osebkov, ki ima drugačno frekvenco alelov kot izvorna populacija.<sup>7</sup>

6 Primer: Habsburžani: Thulin (2019) ter Ceballos in Álvarez (2013).

7 Primer amišev: Tedx Talks (2014).

Zaradi negativnih posledic parjenja v sorodstvu so se v razvili določeni mehanizmi izogibanja tovrstnim težavam (t. i. *inbreeding avoidance mechanisms*), ki zmanjšujejo verjetnost in pogostost takšnega parjenja. Eden od mehanizmov je prepoznavna sorodnikov in odpor do njih kot spolnih partnerjev (sorodniki se med seboj spolno ne privlačijo). Učinek Westermarck se nanaša na spolno nepriljubljenost med osebkami, ki so pred šestim letom odraščali skupaj (Antfolk in Godenhjelm, 2017). Mehanizem v ozadju je verjetno povezan z vohalnim zaznavanjem MHC-genov (Weisfeld idr., 2003).

Skupina finskih in ameriških znanstvenikov je preverjala odziv na incestna razmerja. Posameznikom so predstavili situacijo, kjer so bili sami v odnosu s svojim sorodnikom (bratom/sestro, polbratom/polsestro ali bratrancem/sestrično), kjer je bil/-a v isti situaciji njihov/-a brat/sestra in kjer je bila v taki situaciji neka tretja oseba, ter jih spraševali po njihovem mnenju in odzivu. Izkazalo se je, da je stopnja gnusa odvisna tako od tega, kdo je v razmerje vpleten, kot od sorodstvene vezi med vpletenima (Antfolk idr., 2012). Na sliki 6.6 je prikazana stopnja sorodnosti med udeležencema v odnosu, v različnih trojicah stolpcev pa se spreminja glavni akter v odnosu. Prva trojica prikazuje odziv posameznika glede na predpostavko, da je sam eden od udeležencev v razmerju, sledi odziv, ko gre za situacijo posameznikovega sorojenca, v tretjem primeru pa gre za situacijo nekega neznanca. Občutki gnusa so bili intenzivnejši, ko je v scenariju glavni nastopajoči posameznikov sorojenec ali pa je bil v incest vpleten sorodnik, manjši pa, ko je šlo za neko tretjo osebo. Prav tako so posamezniki poročali o večjem odporu pri razmerjih med brati in



Slika 6.6: Stopnja gnusa pri posameznikih glede na glavnega akterja in sorodstveno vez med udeležencema v odnosu

Vir: po Antfolk idr. (2012) priredila Chiara Piraino.

sestrami kot pri tistih med bratranci in sestričnami. Tako je bil najmočnejši odziv pri razmerju med posameznikovim bratom in sestro, najšibkejši pa, ko je šlo za razmerje med neko tretjo osebo in njenim bratrancem ali sestrično.

Podoben odpor do parjenja s sorodniki so opazili tudi pri drugih živalskih vrstah, kot so kanadske gosi, primati itd., kjer se osebki, ki so odraščali tesno skupaj (torej običajno sorojenci), med seboj ne pariyo, tudi ko drugi partnerji niso na voljo (Wolf in Durham, 2004). Ta odpor pa vendar ne velja vedno. Če sta osebi v krvnem sorodstvu, a nimata družinske vezi – nista odraščali skupaj –, tega odpora do posameznika niso vedno zaznali.

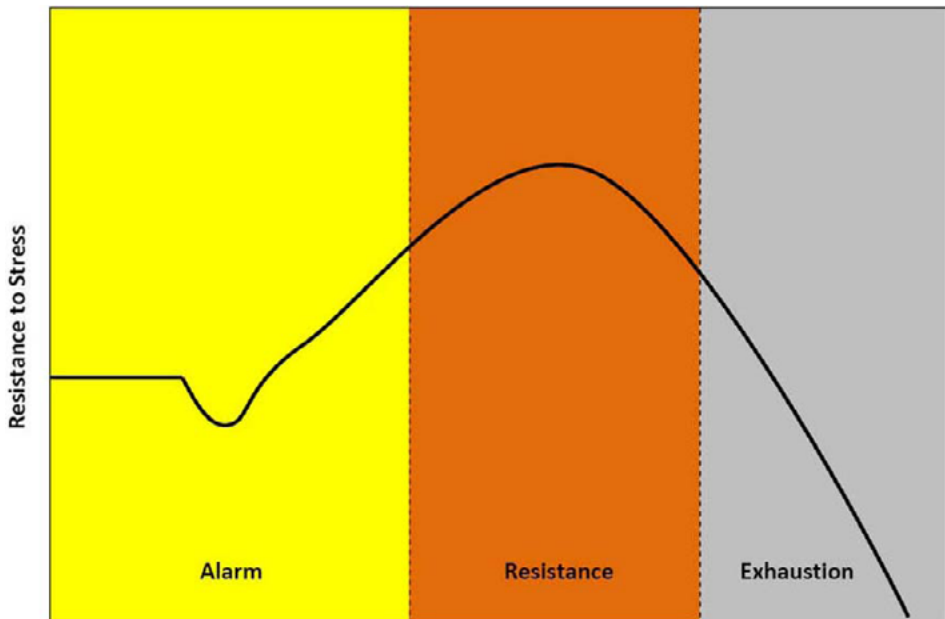
## 7.0 biologija stresa

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

## 7.1 Osnove stresnega odziva

**W**alter Cannon (1926) je stres definiral kot odziv telesa na ogrožajoče dražljaje, ki porušijo notranje ravnotežje (homeostazo<sup>1</sup>). Opisal je tudi vedenjski odziv na stres, t. i. boj ali beg (angl. *fight or flight*). Pri definiciji stresa se *homeostaza* nanaša predvsem na dinamično ravnotežje med simpatičnim in parasimpatičnim avtonomnim živčnim sistemom (angl. *autonomic nervous system* – ANS).

Kasneje je Hans Seyle (1936) stres definiral kot nespecifičen odziv telesa na zahteve okolja (angl. *the non-specific response of the body to any demand placed upon it*); opisal je stresno os, tj. os hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza (t. i. os HPA, iz angl. *hypotalamus-pituitary-adrenal axis*), uvedel pojma evstres in distres ter opisal tri faze stresa: alarmno fazo, upor (odpornost) in izčrpanost (slika 7.1). Do danes smo dobili že vrsto različnih definicij za stres; pri vseh pa ostaja stalnica, da je stres povezan z »močno porušeni notranjim ravnotežjem«. Npr., stres je posledica pogojev, ko okoljske zahteve presežejo naravno sposobnost telesa za regulacijo homeostaze (Koolhaas idr., 1999).

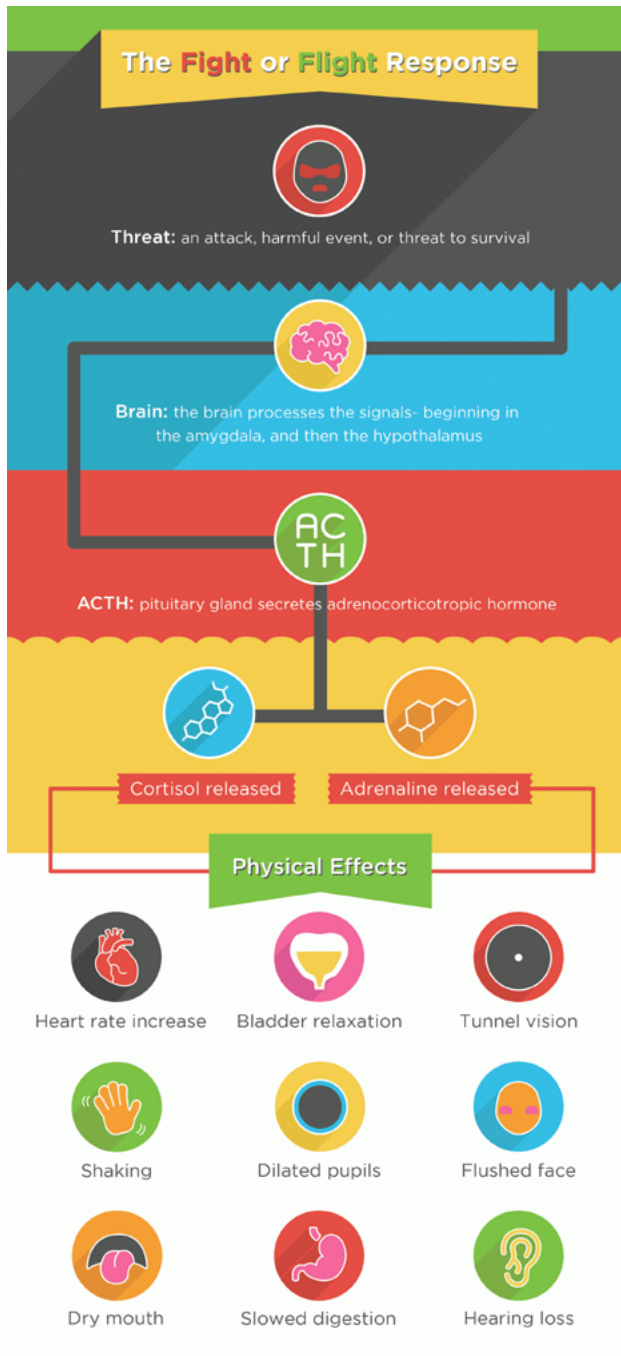


Slika 7.1: Tri faze stresa: alarmna faza, upor (odpornost) in izčrpanost

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Stress\\_\(biology\)#/media/File:General\\_Adaptation\\_Syndrome.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Stress_(biology)#/media/File:General_Adaptation_Syndrome.jpg).

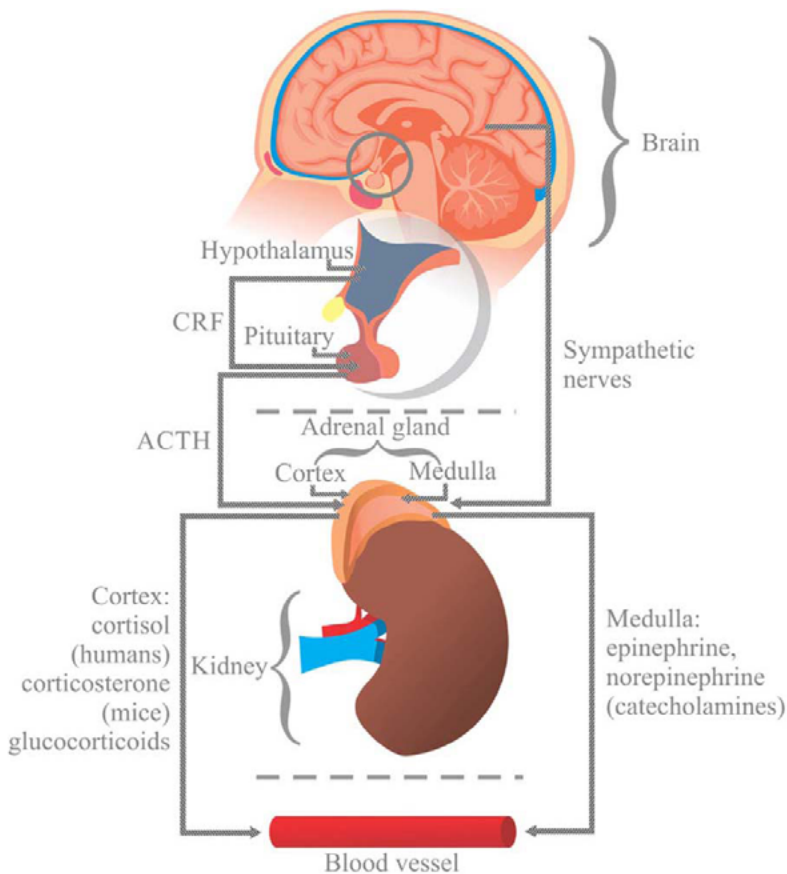
<sup>1</sup> Homeostaza: biokemijski procesi v telesu težijo k ravnotežju.





Slika 7.2: Shema boji ali beg (angl. *fight or flight*)

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Fight-or-flight\\_response#/media/File:The\\_Fight\\_or\\_Flight\\_Response.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Fight-or-flight_response#/media/File:The_Fight_or_Flight_Response.png).



Slika 73: Neuroendokrini odziv na stresni dražljaj

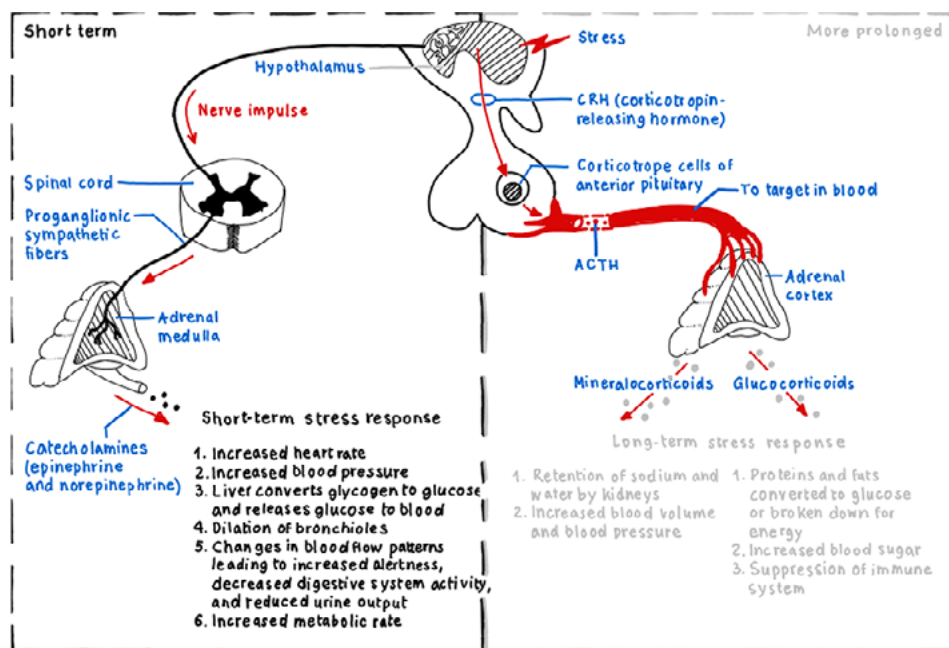
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Stress\\_\(biology\)#/media/File:Response\\_to\\_stress.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Stress_(biology)#/media/File:Response_to_stress.jpg).

Glede na odziv na stresorje ločimo aktiven – boj ali beg (angl. *fight or flight*) – in pasiven odziv – otrplost (angl. *freeze*) (slika 7.2). Ogrožajoči dražljaji so lahko notranji ali zunanji, fizični, psihični ali čustveni. Simptomi stresa so fizični,<sup>2</sup> čustveni,<sup>3</sup> kognitivni<sup>4</sup> in/ali vedenjski.<sup>5</sup>

V stresni odziv sta vključena osrednje živčevje in endokrini sistem; aktivira pa se tudi periferni živčni sistem. Odziv na stresorje poteka predvsem preko kontrole hipotalamusa (slika 7.3).

- 2 Bolečine, driska ali zaprtje, pogostejše uriniranje, prebavne motnje, spremembe v koncentraciji glukoze v krvi, slabost, omotica, bolečina v prsnem košu, hitro bitje srca, pogosti prehladi, neredna menstruacija itd.
- 3 Muhavost, razdražljivost, nemir, občutek preobremenjenosti, občutek osamljenosti, depresivnost ali splošno nezadovoljstvo itd.
- 4 Težave s spominom, nezmožnost koncentracije, slaba presoja, pesimizem, tesnoba, zaskrbljenost itd.
- 5 Prenajedanje ali izguba apetita, premalo ali preveč spanja, izolacija, zavračanje odgovornosti, večja uporaba drog, uživanje alkohola, nevrotične razvade (grizenje nohtov ipd.) itd.

## biologija stresa

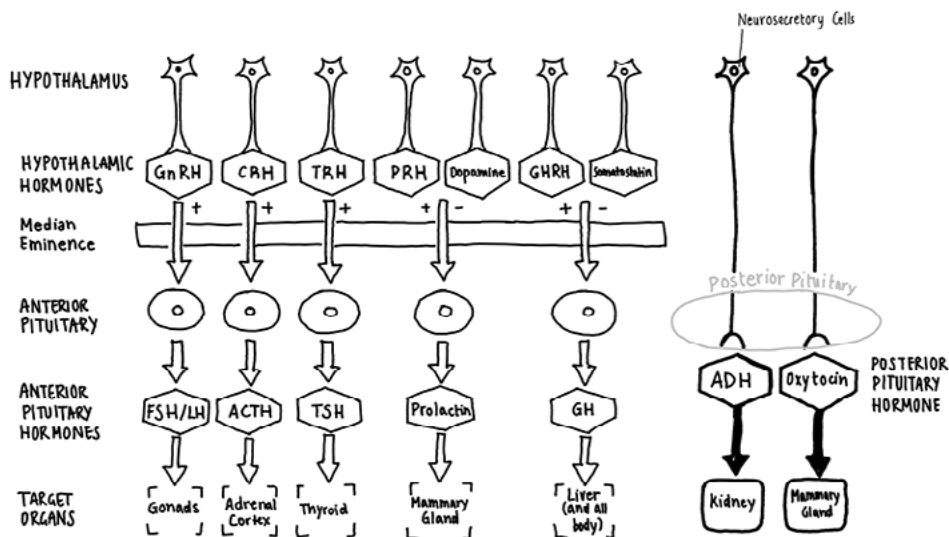


Slika 7.4: Hitri in zapozneli stresni odziv  
Vir: po Sapolsky (2004) priredila Chiara Piraino.

Hipotalamus ob ogrožajočem dražljaju aktivira takojšnji in zapozneli stresni odziv (sliki 7.3 in 7.4). Pri takojšnjem odzivu se aktivira simpatični živčni sistem (sproščanje noradrenalina) in poviša sproščanje (nor)adrenalina iz sredice nadledvične žleze. Rezultati hitrega odziva so pospešen srčni utrip in povišan krvni tlak, pospešeno dihanje, pospešen metabolizem ter glikoliza v jetrih. Vse to vodi v povišanje krvnega sladkorja v krvi, povečan dotok krvi v možgane in mišice ter zmanjšan dotok krvi v druge organe (npr. prebavila, spolni organi).

Pri zapoznelem odzivu se aktivira pot hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza (os HPA), posledica česar je povečano izločanje kortizola in mineralokortikoidov iz skorje nadledvične žleze. Kortizol pospešuje lipolizo in proteinolizo. Preko glukoneogeneze in glukogenolize zvišuje raven glukoze v krvi ter tako telesu priskrbi energijo za aktiven odziv (boj oziroma beg). Kortizol deluje tudi imunosupresivno in protivnetno. Mineralokortikoidi pa vplivajo na povišanje krvnega tlaka (sliki 7.3 in 7.4).

Pri stresnem odzivu se zgodijo še druge fiziološke spremembe. Hipotalamus neposredno ali posredno vpliva na povečano izločanje dopamina (pozornost), beta endorfinov (manjša zaznava bolečine) in vazopresina ter zmanjšano izločanje prolaktina in ravnega hormona (slika 7.5).



Hypothalamic & Pituitary Hormones and Their Target Organs

Slika 75: Hormoni hipotalamusa in hipofize ter njihova ciljna tkiva

Vir: po El Sayed idr. (2022) priredila Chiara Piraino.

GnRH = sproščevalni hormon gonadotropinov, CRH = sproščevalni hormon kortikotropina, TRH = sproščevalni hormon tirotropina, PRH = sproščevalni hormon prolaktina, GHRH = sproščevalni hormon somatotropina, ADH = antidiuretični hormon, FSH = folikel stimularijoči hormon, LH = luteinizirajoči hormon, ACTH = adrenokortikotropni hormon, TSH = tiroideo stimulirajoči hormon, GH = rastni hormon.

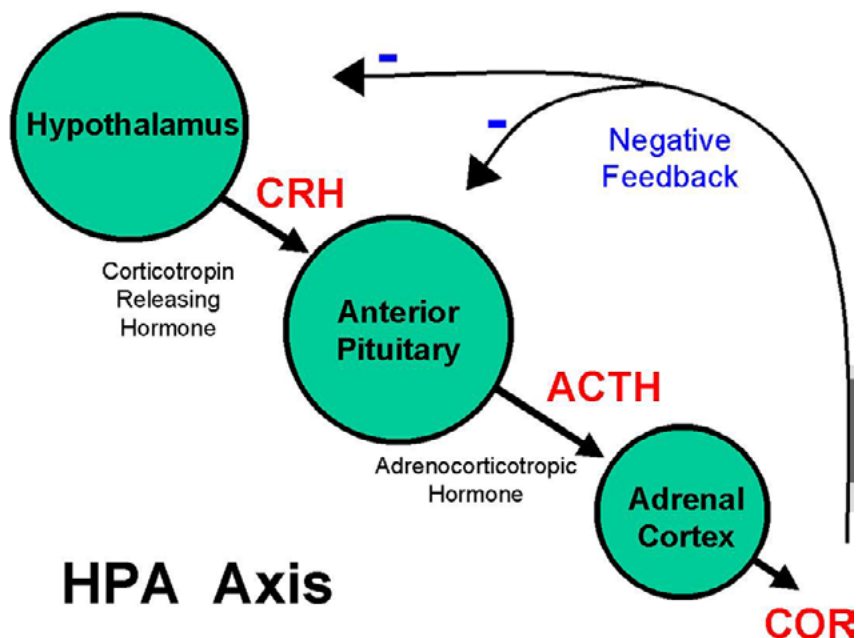
## 7.2 Os hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza (os HPA)

Ko hipotalamus iz CNS sprejme signal o ogrožajočem dražljaju, aktivira simpatični živčni sistem (*locus coeruleus*) in poveča izločanje noradrenalina iz perifernih živčnih končičev. Adenohipofiza začne v kri izločati več sproščevalnega hormona kortikotropina (angl. *corticotropin releasing factor/hormone* – CRF/CRH). Ta z vezavo na receptorje stimulira anteriorni lobus hipofize k povišanemu izločanju adrenokortikotropnega hormona (angl. *adrenocorticotropic hormone* – ACTH). ACTH po krvi potuje do receptorjev v skorji nadledvične žleze, ki sprošča kortizol (slika 7.6).

Os HPA je regulirana z negativnimi povratnimi zankami. Visoka raven kortizola v krvi vpliva na zmanjšanje izločanja CRH v hipotalamu. Posledično hipofiza izloča manj ACTH, nadledvična žleza pa manj kortizola (slika 7.6).

Funkcije osi HPA so:

- preskrba ključnih organov z energijo preko glukoneogeneze in glikogenolize (glukoza), lipolize (proste maščobne kisline) in proteinolize (aminokislina = AK);
- aktivacija za boj ali beg preko povečane funkcije krvožilnega in respiratornega sistema (prenos krvi – kisik, glukoza – v možgane in mišice);



Slika 76: Os hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza in njene negativne povratne zanke  
 Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Basic\\_HPA\\_Axis.jpeg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Basic_HPA_Axis.jpeg).

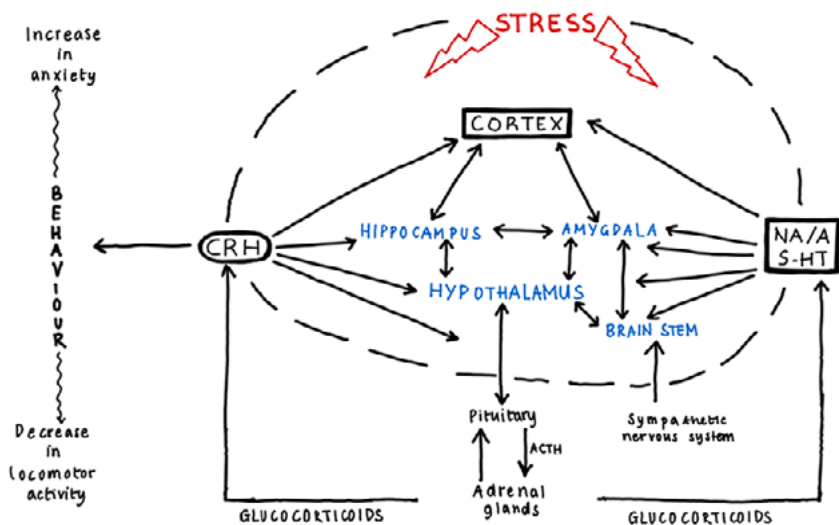
- supresija življenjsko (akutno) manj pomembnih funkcij (reprodukcija, imunski sistem, prebava, rast, bolečina).

### 7.3 Funkcije možganov pri stresnem odzivu

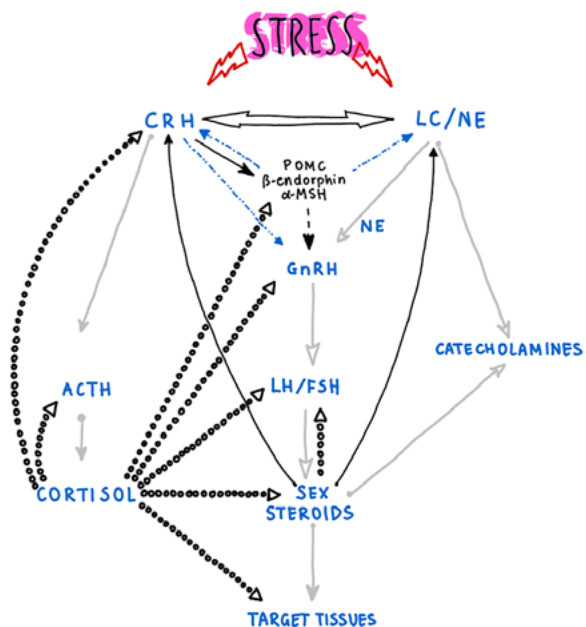
Možgani so ključni pri percepciji ogrožajočih dražljajev, njihovem procesiranju in odzivu nanje. Ker je težko točno določiti, katere regije so vključene v stresni odziv, to pogosto ugotavljamo glede na obstoječe patologije.

Poleg hipotalamusa in hipofize imajo pri stresnem odzivu pomembno vlogo tudi drugi deli CNS, kot so prefrontalni korteks (angl. *prefrontal cortex* – PFC), *striatum*, amigdala, hipokampus in jedra v možganskem deblu. Vsi ti deli imajo številne receptorje za kortizol in vsebujejo (nor)adrenalinske živčne poti (slika 7.7).

Osrednjo vlogo pri stresnem odzivu ima *hipotalamus*, ki sprejema signale iz senzoričnega korteksa, amigdale in hipokampus, povezuje živčni in endokrini sistem (dvosmerna povezava), regulira sproščanje CRF/CRH (ACTH in kortizola), modulira izločanje noradrenalina (NA) iz jedra *locus coeruleus* (LC), modulira izločanje beta endorfinov in regulira izločanje GnRH. Večina teh poti je dvosmernih, saj hipotalamus regulira nastajanje/sproščanje kortizola, spolnih hormonov, beta endorfinov in noradrenalina preko negativnih povratnih zank. Vsi ti fiziološki mehanizmi so kompleksno prepleteni (slika 7.8).



Slika 77: Stresna pot v možganih  
Vir: po Kumar idr. (2013) priredila Chiara Piraino.



Slika 78: Predstavitev medsebojnega vplivanja med osjo HPA, simpatičnim živčnim sistemom LC/NE (*locus coeruleus/noradrenalin*) in osjo HPG (hipotalamus – hipofiza – gonade)

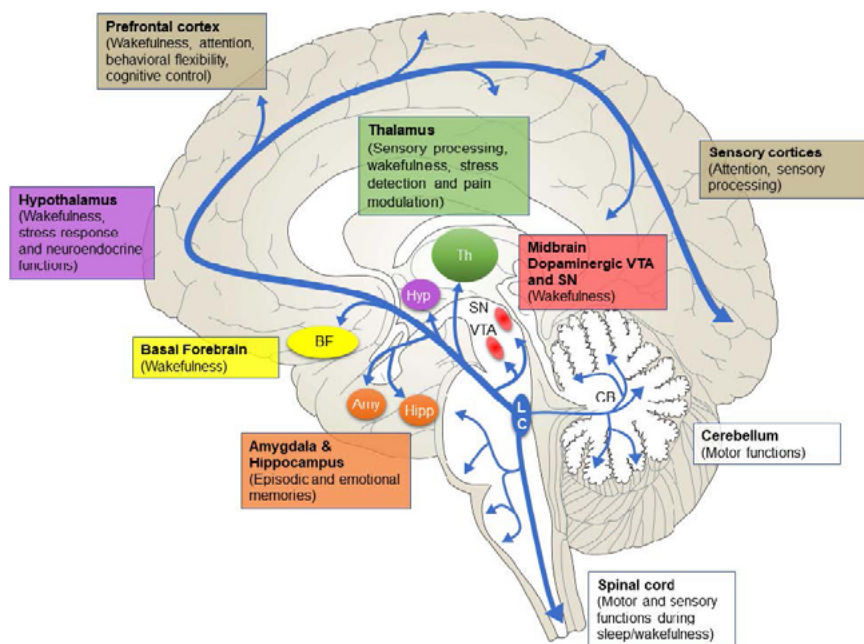
Vir: po Nepomnaschy idr. (2007) priredila Chiara Piraino.

POMC = proopi melanokortin;  $\alpha$ -MSH =  $\alpha$ -melanocit stimulirajoči hormon. Pikčaste črte predstavljajo inhibicijo, polne črte pa stimulacijo.

### 7.3.1 Locus coeruleus in stres

*Locus coeruleus* (LC) (leži v možganskem deblu (*pons*) in med drugim sintetizira tudi noradrenalin (NA). Ob stresu ga aktivirata CRH (hipotalamus) in adrenalin, ki ga izloča nadledvična žleza. Povišan NA je vpleten v aktivacijo simpatičnega živčnega sistema in odziv boj ali beg. Povečano izločanje noradrenalina v hipotalamusu stimulira izločanje CRH, aktivira amigdalo, hipokampus, *nucleus accumbens*, jedra v možganskem deblu (ventralno tegmentalno področje, angl. *ventral tegmental area* – VTA, črna substanca, *substantia nigra* – SN) in PFC. Izločanje noradrenalina iz LC kontrolirata mediani PFC in lateralni hipotalamus.

Ob akutnem stresu noradrenalin spremeni aktivnost PFC (poveča pozornost) in v *nucleus accumbens* (poveča motivacijo). Noradrenergične poti imajo številne receptorje za kortizol, tako kronični stres lahko vodi v njihovo disfunkcijo. Psihiatrične raziskave so pokazale, da je povečana noradrenergična aktivnost med LC in deli amigdale (*bazolateralni nucleus*) povezana s številnimi stresnimi motnjami, npr. posttravmatsko stresno motnjo (PSTM). Glej sliko 7.9.



Slika 7.9: Locus coeruleus (LC) eferentne poti in ustrezne funkcije  
Vir: Bari idr. (2020).

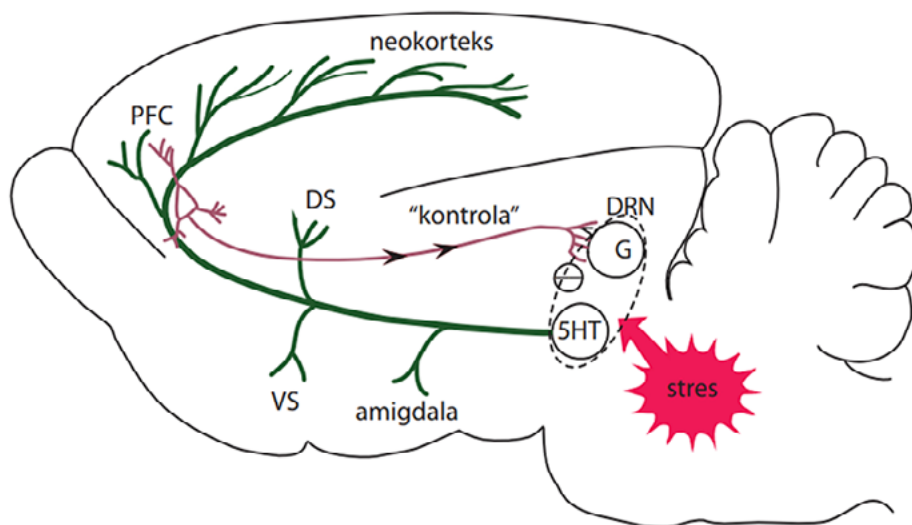
LC projicira po treh glavnih poteh. Ascendentna pot je sestavljena iz ventralnega tegmentalnega področja (VTA) in *substantia nigra* (SN), amigdale (Amy), hipokampusa (Hipp), hipotalamusa (Hyp), talamusa (Th), bazalnih prednjih možganov (BF), prefrontalne skorje in senzorične skorje. Cerebelarna pot in padajoča (descendentna) pot do hrbtnjače sta vključeni v motorične funkcije.

### 73.2 Ventralno tegmentalno področje (VTA) in stres

Ventralno tegmentalno področje (VTA) je skupina nevronov v srednjih možganih (*mesencephalon*), ki imajo pomembno vlogo pri budnosti, pozornosti, motivaciji in učenju. VTA na stres odgovori s povišano mezokortikalno dopaminergično aktivnostjo. Dopaminergične poti iz VTA vodijo do amigdale (strah), *nucleus accumbens* (motivacija) in PFC (pozornost). VTA je skupaj z amigdalo vključen v po- gojevano izogibanje dražljajem, ki povzročajo strah (angl. *fear conditioning*). Tudi DA-projekcije imajo številne receptorje za kortizol, zato kronični stres vodi v njihovo disfunkcijo.

### 73.3 Raphe nucleus in stres

*Raphe nucleus* (RN) leži v možganskem deblu (*pons*) in sintetizira serotonin (5-HT). Ta je vpleten v regulacijo razpoloženja; še posebej, če je stres povezan z anksioznostjo in depresijo. Ob stresu se izločanje serotonina iz RN poveča.



Slika 710: Kognitivna kontrola stresa.  
Vir: po Robbins (2005) priredil Cene Fišer.

Dorzalno raphé jedro (angl. *dorsal raphe nucleus* – DRN) je glavni vir naraščajočega (ascendentnega) serotonergičnega (5-HT) vhoda v strukture prednjih možganov, kot so neokorteks, dorzalni (DS) in ventralni (VS) striatum ter amigdala. Ventromediana prefrontalna skorja (PFC) je glavni vir padajočega (descendentnega) vhoda v DRN. Stresorji lahko povečajo aktivnost 5-HT-nevronov v DRN s številnimi drugimi vhodi v to strukturo (ni prikazano). Ena od možnih posledic nenadzorovanega kroničnega stresa je disregulacija aktivnosti v ascendentnem 5-HT-sistemu, ki verjetno poslabša obdelavo informacij v PFC, kar lahko vodi do depresije in drugih afektivnih motenj. Z zaznavanjem sposobnosti nadzora nad stresom z instrumentalnim vedenjem lahko mPFCv modulira aktivnost 5-HT-nevronov v DRN preko descendentnih ekscitatornih aferentov (vijoličnih), bodisi neposredno bodisi preko inhibitornih GABA-ergičnih (G) interneuronov. Inaktivacija mPFCv pri podganah odpravi protektivni učinek kognitivne kontrole na 5-HT-aktivnost in vedenje.



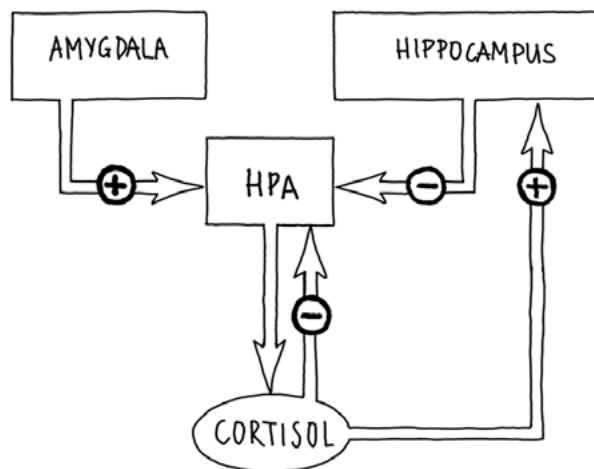
RN se povezuje z različnimi deli možganov (neokorteks, striatum, amigdala, ventromediani PFC). Pri kroničnem stresu pride do motenj v regulaciji serotonergične poti med RN in PFC, kar okvari procesiranje informacij v PFC ter vodi v depresivne in druge afektivne motnje. Inaktivacija ventromedianega PFC pri podganah izniči kognitivno kontrolo serotonergične aktivnosti in vedenja (slika 7.10).

### 73.4 Amigdala in stres

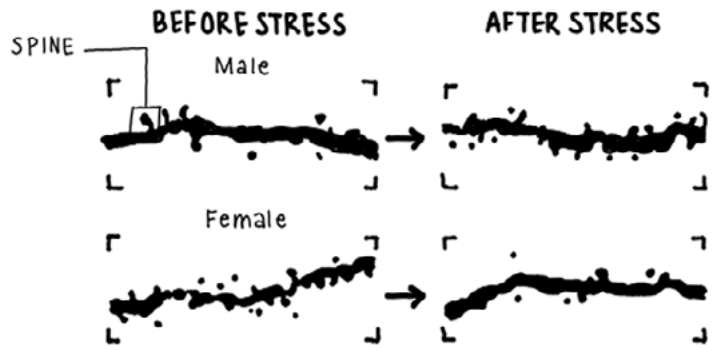
Amigdala je del limbičnega sistema, ki je pomemben za čustven spomin, odločitve, čustvene reakcije in pogojevanje strahu. Vpliva na modulacijo stresnega odziva, predvsem, ko so vpletena občutja strahu in tesnobe. Amigdala ob ogrožajočem dražljaju aktivira hipotalamus. Aktivira tudi *locus coeruleus*, ki začne sproščati več noradrenalina (NA), ter regijo *substantia nigra* in ventralno tegmentalno področje (VTA), ki začneta izločati več dopamina (DA). Povišana NA in DA znižata sposobnost presoje, ki se vrši v prefrontalnem korteksu (PFC). Kronični stres vodi v razrast dendritov živčnih celic v amigdali in preveliko odzivnost slednje na potencialno ogrožajoče dražljaje.

### 73.5 Hipokampus in stres

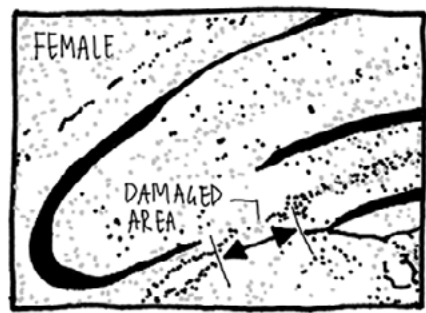
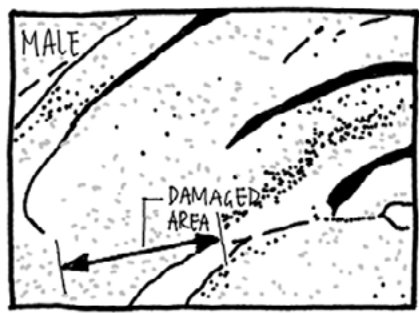
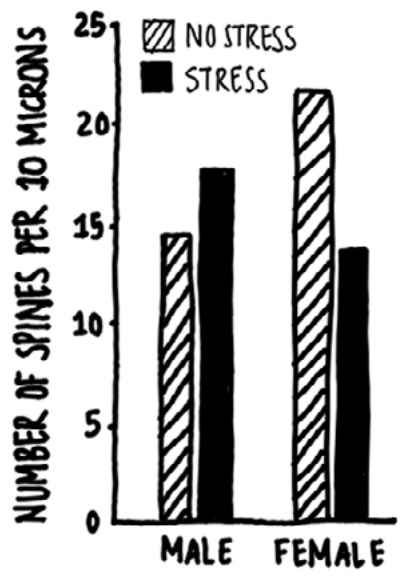
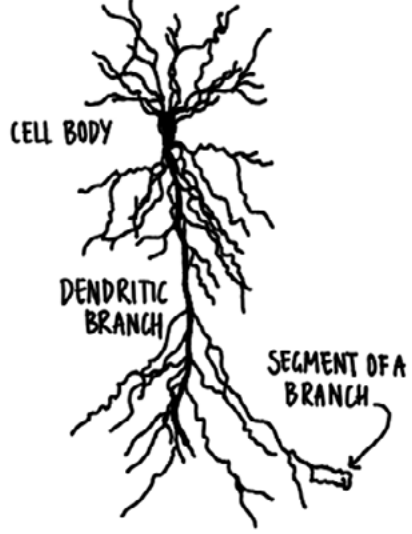
Hipokampus je del limbičnega sistema, ki je pomemben za učenje in tvorbo dolgoročnega spomina ter prostorski spomin. V stresni odziv je vključen preko kognitivnega procesiranja spominov/izkušenj, kar vpliva na modulacijo stresnega odziva. Medtem ko amigdala stimulira izločanje CRH-hipotalamusa, hipokampus inhibira izločanje CRH (slika 7.11).



Slika 7.11: Hipokampus, amigdala in HPA-os  
Narisala Chiara Piraino.



HIPPOCAMPAL NEURON



Slika 7.12: Spolno specifične posledice akutnega in kroničnega stresa pri podganah  
 Vir: po Shors idr. (2001) in Conrad idr. (2004) priredila Chiara Piraino.

V hipokampusu je velika gostota receptorjev za kortizol. Visoka raven kortizola zmanjšuje ekscitatorno aktivnost nevronov in nevrogeneze ter vodi v propad živčnih celic. Pri kroničnem stresu se del hipokampusa lahko poškoduje (»nevrotoksičnost« kortizola, živčne celice dobijo premalo glukoze), rezultat česar so lahko težave s spominom in učenjem. Raziskave so pokazale, da kronični stres v hipokampusu spremeni sinaptično plastičnost, povzroči morfološke spremembe ter zmanjša nastanek novih živčnih celic in dolgoživost nevronov (Kim in Diamond, 2002). Propad živčnih celic in zmanjšana nevrogeneza ob visokem kortizolu sta povezana tudi z zmanjšano ekspresijo nevrotrfnega možganskega faktorja (angl. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF<sup>6</sup>).

Akutni in kronični stres imata pri podganah spolno specifične posledice. Akutni stres pri samcih povzroča razrast, pri samicah pa redukcijo dendritov hipokampalnih nevronov. Kljub temu kronični stres pri samcih povzroča bolj razširjen propad nevronov (lezije) kot pri samicah (slika 7.12).

### 73.6 Prefrontalni korteks (PFC) in stres

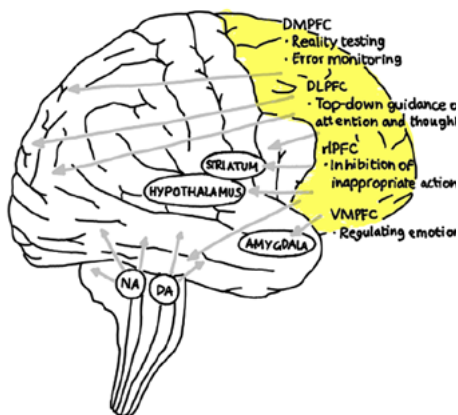
PFC med drugim regulira kognitivne procese (npr. načrtovanje, pozornost, reševanje problemov in čustva). Med stresnim odzivom je lahko njegova aktivnost povečana (pozornost, budnost, kontrola) ali zmanjšana (panika).

PFC je povezan s kortikalnimi in subkortikalnimi področji. Dorzolateralni PFC je ena od evolucijsko najmlajših možganskih regij. Povezuje se s senzoričnimi in z motoričnimi kortikalnimi področji, regulira pozornost, sodeluje pri sprejemanju odločitev, delovnem spominu in drugih kognitivnih procesih (posredno tudi pri socialni kogniciji). Ventromediani korteks se povezuje s subkortikalnimi področji (amigdala, *nucleus accumbens*, hipotalamus), ki generirajo čustva, in preko tega nadzoruje čustva. Del PFC vpliva na delovanje striatuma tako, da inhibira družbeno manj sprejemljive odzive. PFC posredno ali neposredno vpliva na izločanje dopamina (*substantia nigra*, VTA) in noradrenalina (*locus coeruleus*). Če je raven noradrenalina optimalna, to še dodatno okrepi »pametno regulacijo« delov PFC. Deli PFC so med seboj dobro povezani, tako lahko v »nestresnih situacijah« generirajo »premišljene« čustvene odzive, misli in aktivnost.

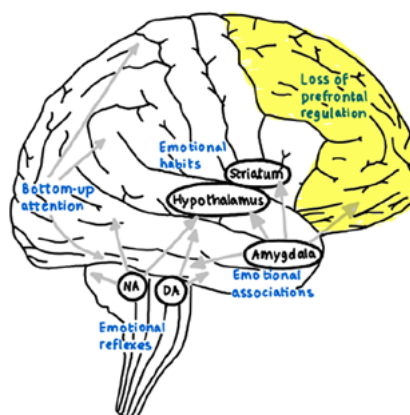
V stresnih situacijah pa amigdala aktivira stresne poti v hipotalamusu in možganskem deblu. Posledično se zviša raven NA in DA. Slednje poviša aktivnost amigdale do mere, ki vodi v občutek strahu, hitre in nepremišljene čustvene odzive ter zmanjša sposobnost PFC za generiranje delovnega spomina in regulacijo pozornosti (slika 7.13).

6 BDNF je rastni faktor, ki pomaga živčnim celicam preživeti, se diferencirati in delovati.

a. Prefrontal regulation during alert, non-stress conditions



b. Amygdala control during stress conditions



Slika 7.13: Omrežje prefrontalne skorje in omrežje amigdale v nestresnih in stresnih razmerah  
Vir: po Arnsten (2009) priredila Chiara Piraino.

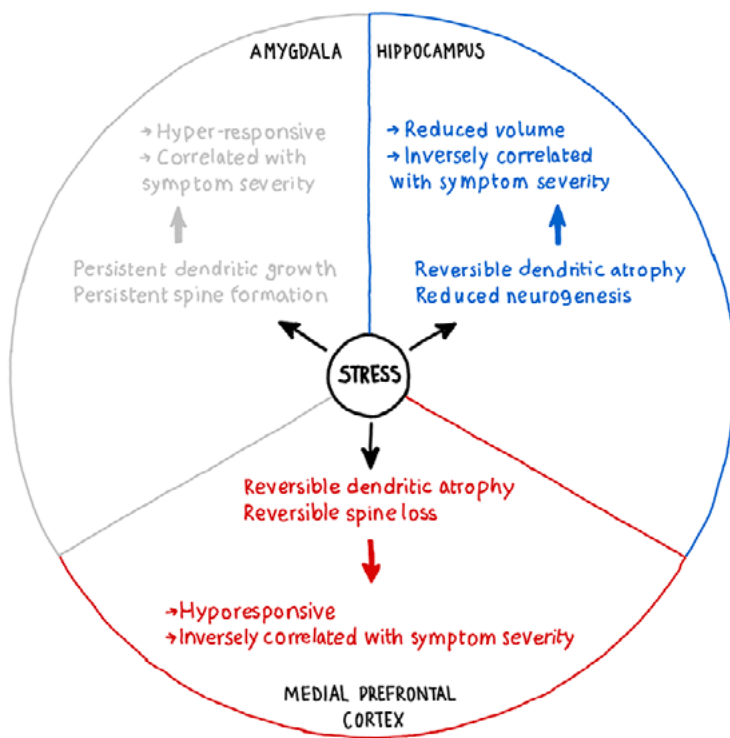
Prefrontalna skorja (PFC) ima obsežne povezave z drugimi kortikalnimi in subkortikalnimi regijami, ki so organizirane topografsko, tako da so regije, ki uravnavajo čustva, nameščene ventralno in medialno (rumeno območje na sliki a), medtem ko se regije, ki uravnavajo misli in delovanje, nahajajo bolj dorzalno in lateralno (striatum, hipotalamus, amigdala na sliki a). Dorzolateralni PFC (DLPFC) ima obsežne povezave s senzorično in z motorično skorjo ter je ključnega pomena za uravnavanje pozornosti, misli in delovanja. Zdi se, da je desni spodnji PFC (rPFC) pri ljudeh specializiran za zaviranje neustreznih motoričnih odzivov. Nasprotno pa ima ventromediani PFC (VMPFC) obsežne povezave s subkortikalnimi strukturami (kot so amigdala, *nucleus accumbens* in hipotalamus), ki ustvarjajo čustvene odzive in navade ter omogočajo uravnavanje čustvenih odzivov. Dorzomediani PFC (DMPFC) je povezan z zaznavanjem napak in s preverjanjem resničnosti (angl. *reality testing*). Te regije PFC so dobro povezane in regulirajo odločanje na višji stopnji, načrtovanje ter organizacijo prihodnosti. V nestresnih pogojih (slika a) obsežne povezave PFC upravljajo možgansko aktivnost za inteligentno regulacijo vedenja, misli in čustev. PFC ima tudi neposredne in posredne povezave z monoaminskimi jedri v možganskem deblu, kot so *locus coeruleus* (LC), črna substanca (*substantia nigra* – SN) in ventralno tegmentalno področje (VTA), in tako lahko uravnava lastne vnose kateholaminov. Optimalne ravni sproščanja kateholaminov povečujejo zmožnost regulacije PFC in tako ustvarjajo »racionalni cikel«. V pogojih psihološkega stresa (slika b) amigdala aktivira stresne poti v hipotalamusu in možganskem deblu, kar povzroči visoko raven sproščanja noradrenalina (NA) in dopamina (DA). To poslabša regulacijo PFC, okrepi funkcijo amigdale in tako vzpostavi »začaran krog«. Npr., visoke ravni kateholaminov, kot se pojavijo med stresom, krepijo pogojevanje strahu, ki ga posreduje amigdala. Stres poslabša sposobnosti PFC, kot sta delovni spomin in regulacija pozornosti. Tako se regulacija pozornosti preklopi s preiščljene nadzora »od zgoraj navzdol« na nadzor »od spodaj navzgor«. Amigdala nas prav tako pristransko usmerja k običajnemu motoričnemu odzivu in ne k prilagodljivi prostorski navigaciji. Tako se med stresom usklajevanje možganskih odzivnih vzorcev preklopi s počasne, preiščljene regulacije PFC na refleksne in hitre čustvene odzive amigdale ter sorodnih subkortikalnih struktur.

## 7.4 Posledice kroničnega stresa za možgane

Poleg zgoraj opisanih posledic kroničnega stresa za možgane se bomo tu omejili na hipokampus, amigdalo in PFC (slika 7.14). Kronični stres lahko vodi v strukturno zmanjšanje hipokampusa (zmanjša se nevrogeneza, atrofija dendritov) ter njegovo disfunkcijo. Slednja se kaže predvsem v težavah s spominom in z učenjem. Zaradi okvar hipokampus izgubi tudi inhibitorno sposobnost kontrole HPA-osi, kar vodi v povišano anksioznost in depresivno vedenje.

Kronični stres lahko vodi v redukcijo dendritov piramidalnih celic in celic glia v PFC. Posledično se zmanjša sposobnost koncentracije in pozornosti ter delovnega spomina. Podobno kot hipokampus PFC izgubi inhibitorno sposobnost kontrole HPA-osi, subkortikalnih in kortikalnih struktur (glej zgoraj). V obeh strukturah se zmanjša sinteza BDNF.

Nasprotno pa ob kroničnem stresu v amigdali pride do hipertrofije in razrasta dendritov. Sinteza BDNF se poveča. Posledično se povišata anksioznost in agresivnost. Kronični stres torej ohromi strukture, ki zmanjšujejo stres preko negativne povratne zanke, in okrepi strukture, ki povečujejo stresni odziv.



Slika 7.14: Posledice kroničnega stresa na možganih

Vir: po Roozendaal idr. (2009) priredila Chiara Piraino.

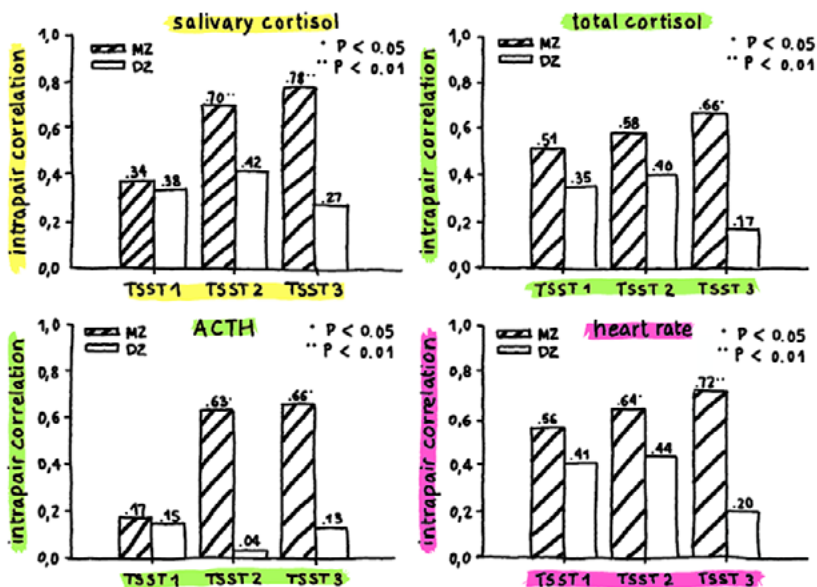
Ponavljajoči se stres lahko povzroči preoblikovanje nevronov in nevrnskih povezav v amigdali, v prefrontalni skorji in v hipokampusu (glej sliko). Te uravnavajo aktivnost osi hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza. Te spremembe vključujejo krčenje dendritov in zmanjšanje števila ekscitatornih sinaps v nevronih medialnega prefrontalnega korteksa ter krčenje dendritov piramidnih nevronov CA3 in na nevronih granularnih girusov v hipokampusu. Kronični stres zmanjša tudi nevrogenozo in število nevronov v dentalnem girusu. Kot posledica kroničnega stresa pa se poveča razvejanje dendritov v orbitofrontalni skorji. Večinoma so te stresno povzročene spremembe v hipokampusu in medialnem prefrontalnem korteksu sčasoma reverzibilne, vsaj pri do zdaj raziskanih živalskih modelih je bilo tako. Ker so te možganske regije med seboj povezane, je verjetno, da bo strukturno preoblikovanje v eni regiji vplivalo na funkcije drugih možganskih regij.

Kortizol, hormon, ki se sprošča med stresnimi situacijami, vpliva na imunski sistem tako, da preprečuje nastajanje vnetnih mediatorjev. Med kroničnim stresom, ko pride do prekomerne proizvodnje kortizola, pa imunske celice postanejo na kortizol neodzivne (na njih se proizvede manj receptorjev za kortizol – rezistenca na kortizol). Zaradi tega prihaja do kroničnih vnetij. Imunski faktorji, kot so npr. proinflammatory citokini, ob kroničnem stresu tako vstopijo v CNS, kjer lahko povzročajo kognitivne in nevropsihiatrične motnje.

## 7.5 Genetika stresnega odziva

Stresni odziv merimo neposredno glede na raven kortizola (slina, kri, urin), ACTH (kri) ali posredno prek srčnega utripa. Sposobnost stresnega odziva merimo kot porast kortizola med prebujanjem (ang. *cortisol awakening response*). Običajno se raven kortizola poveša za 38–75 % in doseže vrhunec 30–45 minut po jutranjem prebujanju. Pokazali so, da je ta odziv stabilen za vsakega posameznika in ima ocenjeno dednost med 0,4 in 0,48 (Wüst idr., 2000).

Variabilnost v stresnem odzivu lahko do neke mere pripišemo genetski variabilnosti. Glede na meritve kortizola v slini, ACTH in srčnega utripa so ocenili, da je dednost odzivnosti osi HPA 0,33 (Federenko idr., 2004) (slika 7.15).

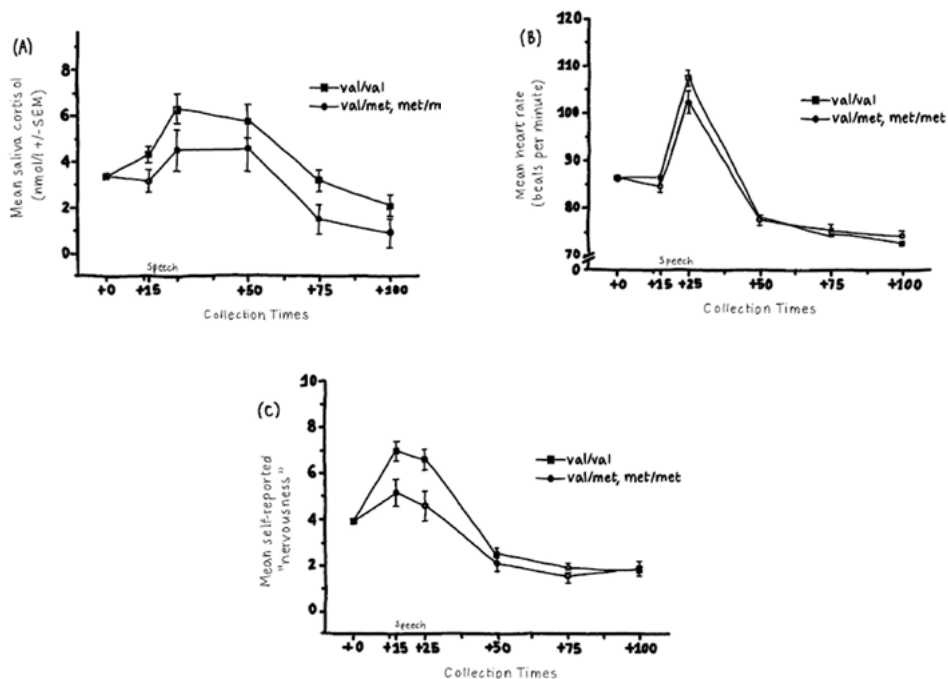


Slika 7.15: Ocene dednosti odziva osi HPA, merjenega preko različnih komponent (kortizol, ACTH, srčni utrip)  
Vir: po Federenko idr. (2004) priredila Chiara Piraino.

Slika prikazuje korelacije med MZ in med DZ.

Na stresni odziv vplivajo različni geni. Pokazali so, da je variabilnost stresnega odziva povezana s polimorfizmom<sup>7</sup> genov, ki kodirajo BDNF. Naravni SNP-polimorfizem v genu BDNF je povezan z zamenjavo valina (Val) in metionina (Met) na položaju 66 znotraj proregije BDNF, (Val66Met). Homozigoti za valin (val/val) ob ogrožajočih dražljajih izločajo več kortizola in doživljajo intenzivnejši stres kot tisti, ki so heterozigoti (Met/Val) ali homozigoti za metionin (Met/Met) (slika 7.16).

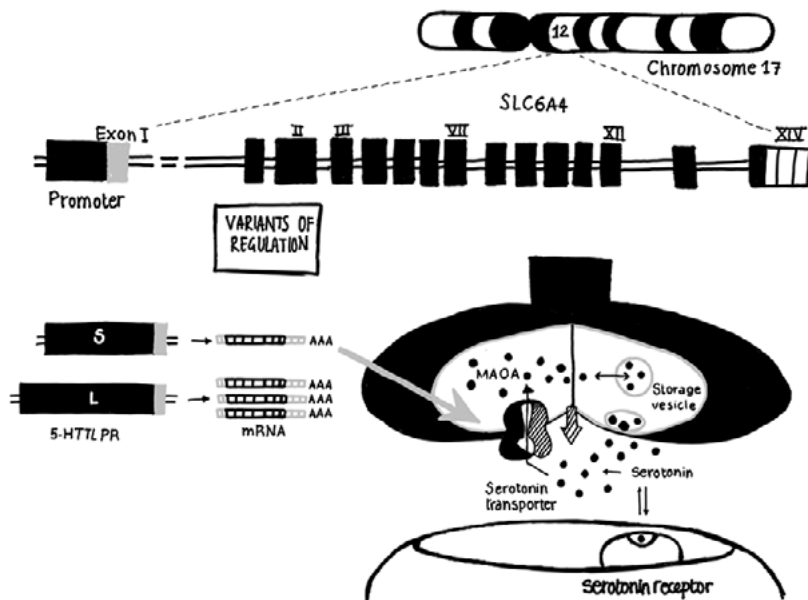
Variabilnost stresnega odziva je povezana tudi s polimorfizmom v promotorski regiji genov 5-HTTLPR za serotoninški transporter, pri kateri poznamo kratko (S) in dolgo (L) različico (slika 7.17). Kratka različica je za razliko od dolge povezana z manjšim izražanjem gena za serotoninški transporter. Pri homozigotih z dolgo



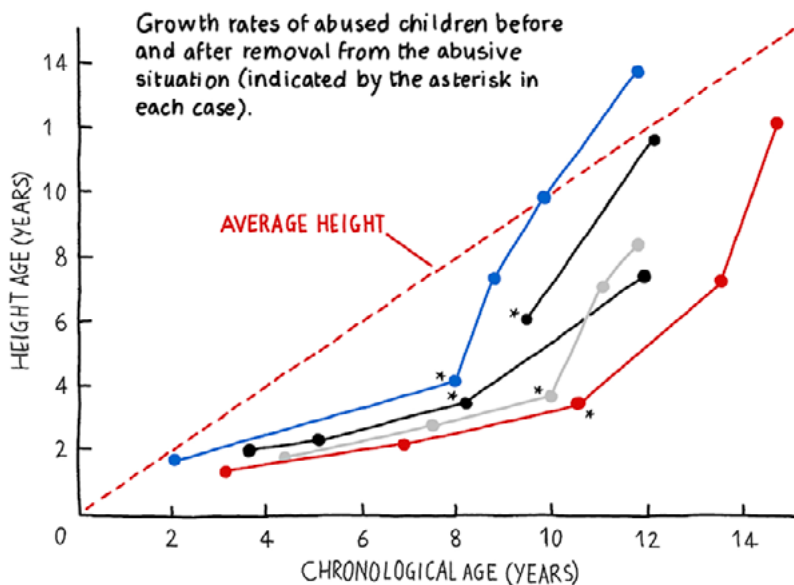
Slika 7.16: Ravni stresa ob javnem nastopanju pri osebah z različnimi genotipi za BDNF  
Vir: po Alexander idr. (2010) priredila Chiara Piraino.

Kortizol v slini (a), srčni utrip (b) in samoporočana živčnost (c) kot odgovor na javno nastopanje pri različnih genotipih BDNF Val66Met (primerjava nosilcev vsaj enega alela za met v primerjavi z nosilci za Val/Val). Met = metionin, Val = valin.

7 Polimorfizem je stanje, ko obstajata najmanj dve različici določenega gena/dela zaporedja znotraj vsaj enega odstotka populacije. Pomeni prisotnost dveh ali več različnih alelov enega gena v populaciji. Polimorfizmi in njihove kombinacije lahko znatno vplivajo na posameznikove lastnosti in dovzetnosti za bolezni. Poznamo različne vrste polimorfizmov: SNP-ji, mikrosetaliti, minisateliti, delecije, insercije, duplikacije, prerazporeditve DNK itd.



Slika 717: Polimorfizem v promotorski regiji genov za serotoninški transporter (SLC6A4)  
Vir: po Canli in Lesch (2007) priredila Chiara Piraino.



Slika 718: Krivulje rasti petih otrok s psihosocialno povzročeno počasnjo rastjo  
Vir: po Appleton in Sidebotham (2017) priredila Chiara Piraino.

V vsakem primeru se je povečanje naklona krivulje pojavilo hkrati z odstranitvijo iz neugodnega domačega okolja. Zvezdica (\*) označuje čas te odstranitve.



različico 5-HTTLPR ogrožajoči dražljaji povzročijo večje izločanje kortizola kot pri tistih, ki imajo vsaj en alel s kratko različico. ↗ Glej sliko 2 v Mueller idr. (2011).

Na stresni odziv vpliva tudi variabilnost v genu za katehol-o-metiltransferazo (angl. *Catechol-O-methyltransferase* – COMT). COMT je encim, ki med drugim razgrajuje (inaktivira) dopamin, adrenalin in noradrenalin. Gen *COMT* se pojavlja v več različicah. Za gen je značilen SNP oziroma alelni dimorfizem G/A (*Val<sup>158</sup>Met*), ki vpliva na prepis Val/Met. Različica Met je povezana z manjšo aktivnostjo COMT, manjšo razgradnjo dopamina in večjo aktivnostjo HPA-osi, različica Val pa ravno obratno. Skratka, posamezniki z različico Met so občutljivejši na stres kot tisti z različico Val (Walder idr., 2010).

Kronični stres oziroma stresni hormoni lahko povzročijo epigenetske spremembe preko sprememb histonov in aktivnosti mikro-RNK ter metilacije DNK (Jiang idr. 2019). Posledično se spremeni ekspresija CRH, receptorjev za kortizol, vazopresina in BDNF (Stankiewicz idr., 2013).

## 7.6 Posledice kroničnega stresa

Medtem ko akutni stres omogoča soočenje z (negativnimi) dražljaji in jih pomaga preživeti, kronični stres vodi v bolezni in motnje, kot so npr. astma, alergije, bolečine v hrbtu, utrujenost, glavobol, motnje spomina in učenja, presnovne in srčno-žilne bolezni, debelost, diabetes, hipertenzija, aritmija, neplodnost, rak, depresija, anksioznost in hitro staranje.

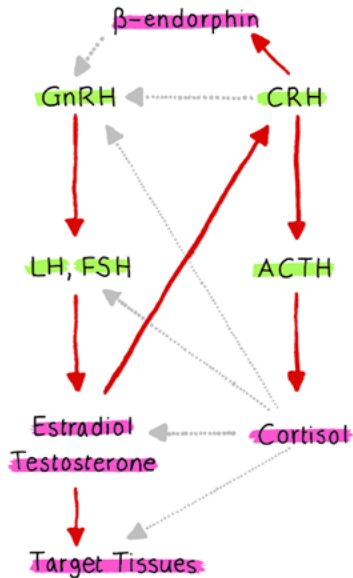
Kronični stres tudi zmanjša izločanje ravnega hormona in tako inhibira rast. Znani so primeri, ko so otroci pod hudim stresom nehali rasti, čeprav so bili sicer »zdravi« in primerno prehranjeni. Pojavu pravimo stresna ali psihogena pritlikavost (angl. *stress dwarfism* ali *psychogenic dwarfism*). Če te otroke dovolj zgodaj umaknejo v zdravo okolje, »ujamejo« svojo normalno višino (slika 7.18).

Pri odraslih visoka raven kortizola zavira privzem kalcija iz črevesja, zaradi česar se zmanjšajo obnovitvene funkcije v kosteh, kar lahko vodi v osteoporozo. Podoben mehanizem za razvoj osteoporoze se pojavlja pri pomanjkanju estrogena in testosterona. ↗ Glej sliko 1 v Cizza idr. (2009).

Ob stresu pride do inhibicije cele serije procesov, povezanih z nastajanjem in delovanjem spolnih hormonov. Zaradi povišanih ravni beta endorfinov, CRH in kortizola se zmanjša izločanje gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH) iz hipotalamusa (slika 7.19). Posledično se zmanjša sinteza LH in FSH, s tem pa sinteza in izločanje testosterona, estrogena ter progesterona.<sup>8</sup>

Stres pri moških lahko povzroča težave z erekcijo in s prezgodnjim izlivom. Za vzpostavitev erekcije je potrebna aktivacija parasimpatičnega živčevja, stres pa aktivira simpatično živčevje. Pri prezgodnjem izlivu aktivacijo parasimpatičnega živčevja prehitro nadomesti aktivacija simpatičnega živčnega sistema. Pri ugotavljanju

8 Funkcije omenjenih hormonov so navedene na sliki 7.5.



Slika 7.19: Interakcija med osjo hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza in osjo hipotalamus – hipofiza – gonade

Vir: po Mastorakos idr. (2005) priredila Chiara Piraino.

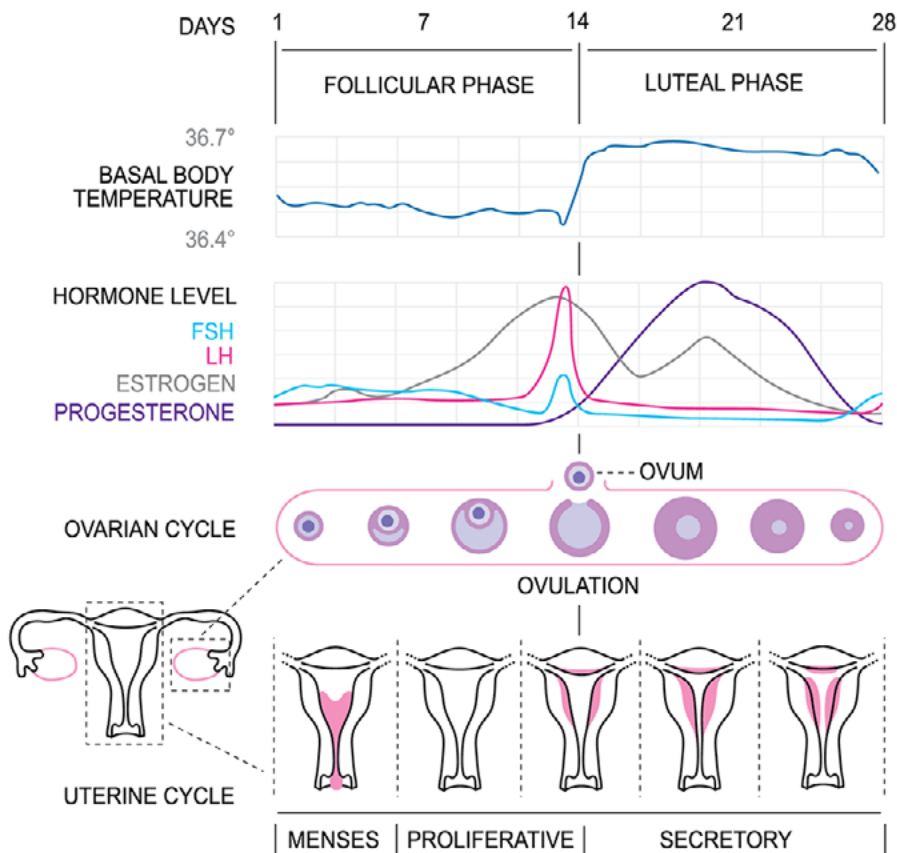
Aktivacija stresnega sistema vodi do inhibicije reproduktivne osi z neposredno ali posredno inhibicijo nevrona GnRH (preko CRH, beta-endorfinov in kortizola). GnRH = sproščevalni hormon gonadotropin, LH = luteinizirajoči hormon, FSH = folikel stimulirajoči hormon.

težav z erekcijo in s spolnostjo pri moških si pomagamo tudi s preprostim »testom«. V kolikor je erekcija prisotna v REM-fazi spanja, je verjetno izvor težave psihične in ne fizične narave. Zaradi izločanja endorfinov, ki inhibirajo izločanje GnRH, imajo ekstremni športniki lahko v krvi nižje vrednosti testosterona in posledično manjše testise. Podobno velja tudi za odvisnike od opioidov.

Pri stresu do motenj v delovanju (spolnih) hormonov pride tudi pri ženskah. Kortizol močno zmanjša občutljivost hipofize za GnRH in ovarijev za LH. Posledično se sprošča manj LH, FSH in estrogena, zaradi česar je manjša možnost ovulacije, folikularna faza pa se podaljša (slika 7.20). Menstrualni cikel se torej podaljša in je nereden. V času tretjega rajha je imelo več kot 50 % žensk, zaprtih in mučenih v koncentracijskih taboriščih, amenorejo.<sup>9</sup> Pri podhranjenih ženskah primanjkuje maščobnega tkiva, ki je potrebno za nastajanje estrogena. To vodi v inhibicijo reproduktivnih funkcij (amenoreja). To se pogosto zgodi profesionalnim športnicam, kjer so poleg pomanjkanja maščob problematične tudi previsoke ravni endorfinov v krvi. Kot pri moških to vodi v inhibicijo izločanja GnRH. Stres inhibira tudi izločanje progesterona, zaradi česar pride do motenj pri debeljenju maternič-

<sup>9</sup> Amenoreja je odsotnost oziroma izostanek mesečnega perila (menstruacije) in je ena najpogostejših motenj menstrualnega ciklusa.

## biologija stresa



Slika 7.20: Menstrualni cikel

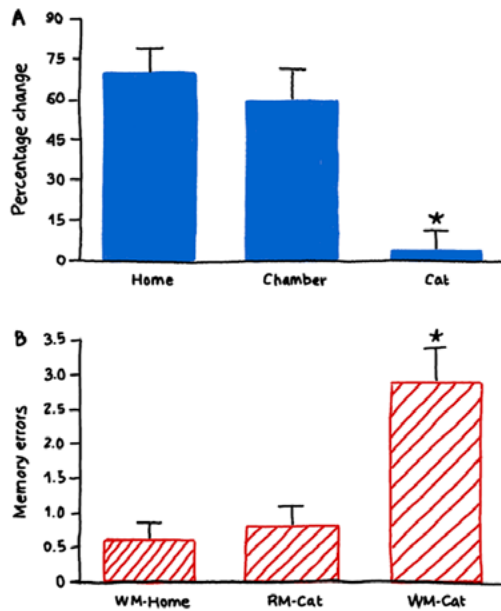
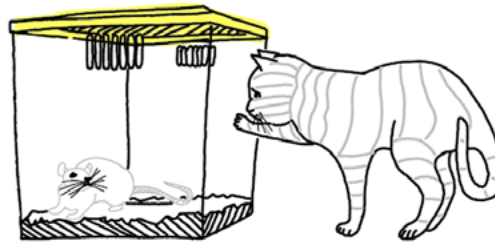
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Menstrual\\_cycle](https://en.wikipedia.org/wiki/Menstrual_cycle).

ne stene in težav z implantacijo embria. Estrogen je pomemben tudi za homeostazo kosti in zaščito srca pred aterosklerozo.

Stres tudi zmanjšuje libido in možnost za uspešno zanositev ter povečuje verjetnost spontanega splava. Pri stresu se namreč intenzivno aktivira simpatični živčni sistem. Sproščanje adrenalina in noradrenalina dramatično zniža pretok krvi v maternici, kar lahko privede do hipoksije zarodka, to pa vodi v upad fetalnega krvnega tlaka in padca srčnega utripa.

Kronični stres lahko vodi v anksioznost, depresijo in posttravmatsko stresno motnjo (angl. *post-traumatic stress disorder* – PTSD). Kortizol spremeni delovanje serotoninskih, noradrenalinskih in dopaminskih poti, ker receptorji za živčne prenašalce postanejo manj odzivni. Pri depresiji pride do funkcionalno-anatomskih sprememb hipokampusa in medialnega prefrontalnega korteksa ter amigdale.

Pri tem je pomembno omeniti diatesno-stresni model (angl. *diathesis-stress model*), ki predpostavlja, da je nastanek motenj posledica biološke nagnjenosti

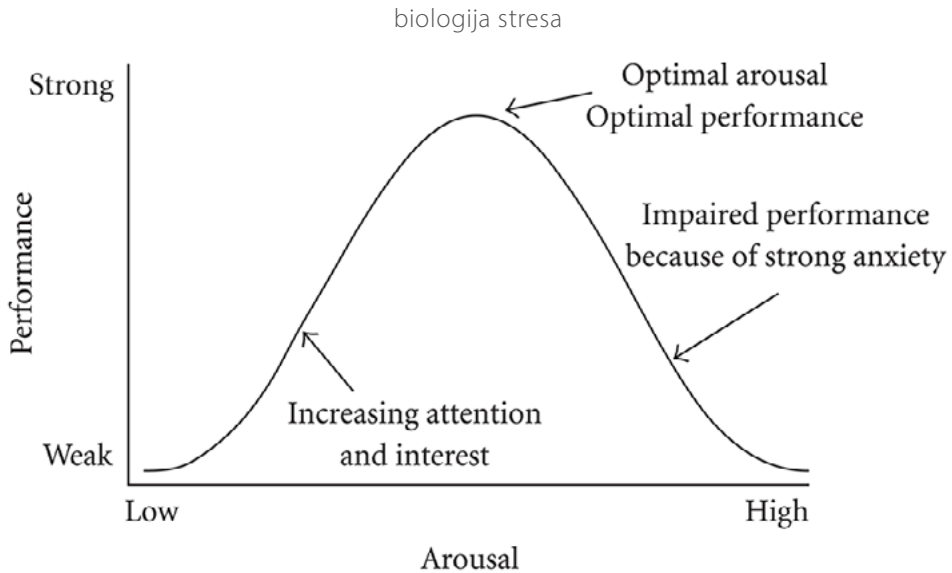


Slika 7.21: Vpliv stresa na kognitivne sposobnosti  
Vir: po Kim in Diamond (2002) priredila Chiara Piraino.

Podgana, ki ni bila predhodno izpostavljena mački, je v prisotnosti mačke pokazala prirojen odziv strahu, »zmrzne/otrpne« (strah). (a) Podgane so po 75 minutah izpostavljenosti mački pokazale popolno supresijo sinaptične plastičnosti (angl. *primed-burst potentiation* – PBP) v območju CA1-hipokampusa (stolpec z oznako Cat). Nasprotno pa so podgane, nameščene v komoro za 75 minut, brez izpostavljenosti mački (Chamber), pokazale toliko PBP kot podgane, ki so bile nemotene v domačem okolju (Home). (b) Podgane imajo odličen prostorski delovni spomin v nestresnih pogojih (WM-Home), ko so testirane v vodnem labirintu z radialnimi rokami. Vendar pa so podgane, ki so bile izpostavljene mački, pokazale selektivno poslabšanje delovnega spomina, odvisnega od hipokampusa (WM-Cat), brez škodljivega učinka stresa na referenčni spomin, ki je neodvisen od hipokampusa (RM-Cat).

(genetskih, fizioloških, kognitivnih in osebnostnih dejavnikov) in stresa v zgozdnem otroštvu.

Stres ima pozitivne in negativne učinke na učenje ter spomin. Pri kroničnem stresu prevelika količina kortizola deluje toksično na celice v hipokampusu in prefrontalnem korteksu, kar zmanjšuje sposobnost učenja in pomnjenja. Kronični stres lahko zmanjša sposobnost učenja in prilagajanja novim situacijam ter negativno vpliva na spomin. Pri starejših lahko kronični stres vodi v demenco.



Slika 7.22: Odnos med stresom in kvaliteto učenja

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Yerkes%E2%80%93Dodson\\_law](https://en.wikipedia.org/wiki/Yerkes%E2%80%93Dodson_law).

Raven stresa in kvaliteta učenja sledita Yerkes-Dodsonovemu zakonu.

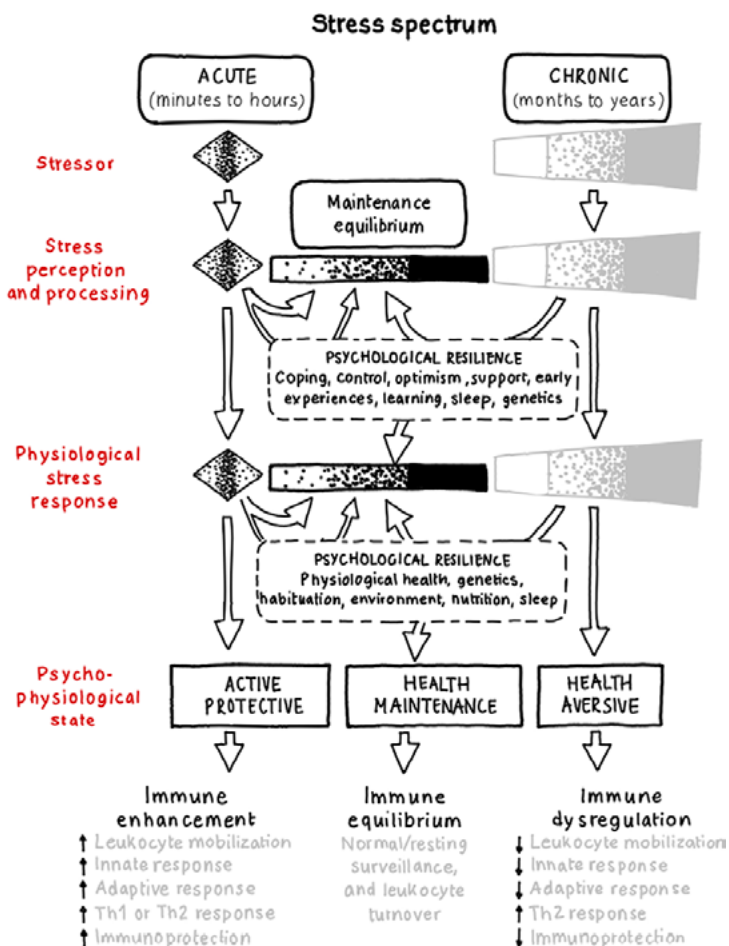
Na sliki 7.23 so prikazani rezultati raziskave na miših (Kim in Diamond, 2002), kjer so primerjali spremembe v možganih in razlike v delovnem prostorskem spominu pri podganah, ki so jih izpostavili mački, s tistimi pri podganah, ki jih niso izpostavili. Testirali so tudi referenčni spomin podgan, ki ni vezan na hipokampus. Podgane, izpostavljene mački, so imele močno zmanjšano sinaptično plastičnost v hipokampusu in oslavljen delovni prostorski spomin. Referenčni spomin pa se med kontrolno in eksperimentalno skupino ni razlikoval.

Pri akutnem stresu se spomin lahko okrepi ali poslabša. Stres vpliva predvsem na to, kaj si zapomnimo. Predvsem vpliva na kratkoročni (hitrejša reakcija, ampak več napak), manj pa na dolgoročnega. Bolje si zapomnimo stresne dogodke, vendar je v stanju stresa težje priklicati specifičen spomin. Tedaj lahko učinkovito prikličemo eksplicitne čustvene dogodke (aktivacija hipokampusa in amigdale), in sicer bolje popoldan kot zjutraj (kortizol je zjutraj višji kot popoldan). Na implicitni spomin (npr. vožnja kolesa) stres ne vpliva.<sup>10</sup> Stres zmanjša natančnost avtobiografskega spomina (večkrat ko ga prikličemo v zavest, nenatančnejši postaja). Pri njem se poveča posameznikova pozornost na negativne dražljaje. Vpliv stresa na hitrost in kvaliteto učenja pa je odvisen predvsem od intenzitete stresa (slika 7.22).

Raziskave so pokazale, da imajo živali, izpostavljene dolgotrajnemu (kroničnemu) stresu, manjši priželjc (timus).<sup>11</sup> Med akutnim stresom se imunski sistem okrepi.

<sup>10</sup> Obstajajo tudi specifične situacije, ko je tudi implicitni spomin podvržen težavam zaradi stresa. Taka situacija je npr. trema pred klavirskim nastopom.

<sup>11</sup> Limfatični organ, kjer zorijo T-celice.



Slika 7.23: Akutni in kronični stres in imunski odziv  
Vir: po Dhabhar (2013) priredila Chiara Piraino.

Stres se prične z dražljajem (stresorjem), ki sproži reakcijo v možganih (zaznavanje in obdelava stresorja). Možgani aktivirajo fiziološki stresni odziv. Trajanje stresnega fiziološkega odziva je kritična determinanta njegovih učinkov na imunsko funkcijo in zdravje. Sam stresor je lahko akuten ali kroničen. Zaznavanje in obdelava stresorja v možganih sta ključnega pomena za določitev trajanja ter obsega fiziološkega odziva. Obseg in učinkovitost, s katerima se organizem po stresu vrne v stabilno stanje, sta odvisna od odpornosti, ki jo definiramo kot sposobnost psiholoških in medsebojno delujočih fizioloških sistemov, da si opomorejo po zahtevnih pogojih. Dejavniki, kot so mehanizmi obvladovanja, občutek nadzora, optimizem, socialna podpora, zgodnje življenjske izkušnje, učenje, genetika in spanje, so pomembni posredniki psihološke odpornosti. Dejavniki, kot so nevroendokrini reaktivnost, genetika, okolje, prehrana in spanje, so pomembni posredniki fiziološke odpornosti. Mehanizmi psihološke odpornosti so pri ljudeh še posebej pomembni, ker lahko omejijo trajanje in obseg kroničnih odzivov na stres. Na enak način so lahko psihogeni stresorji pri ljudeh še posebej škodljivi, ker lahko povzročijo stresne odzive dolgo po izpostavljenosti stresorju ali celo v odsotnosti fizičnih stresorjev ali izrazitih groženj. Fiziološki stresni odziv je lahko akutna ali kronična fiziološka aktivacija (nevrotransmiterji, hormoni in njihovi molekularni, celični, organski ter sistemski učinki), ki povzroči psihofiziološka stanja, ki imajo različne učinke na zdravje. Akutni stres na splošno povzroči aktivacijo mehanizmov, ki vključujejo krepitev imunske funkcije, medtem ko kronični stres povzroči zdravju škodljiva stanja, ki povzročijo deregulacijo ali supresijo imunske funkcije.

Vendar pa kronični stres zavira delovanje imunskega sistema (slika 7.23). Akutni stres poveča mobilizacijo levkocitov,<sup>12</sup> okrepi prirojeno imunost,<sup>13</sup> pridobljen imunski odziv<sup>14</sup> in odziv celic pomagalk.<sup>15</sup> Pri kroničnem stresu se zgodi ravno obratno.

ACTH zavira aktivnost makrofagov, brstenje celic T in tvorbo protiteles. Kortizol pa poleg prej naštetih zaviralnih funkcij zavira tudi delovanje celic ubijalk (citotoksični limfociti). Pri kroničnem stresu se rane celijo 25 % počasneje.

Žalovanje: če star človek ob žalovanju nima socialne opore, ima večjo možnost, da sam umre zaradi imunosupresije, ki je posledica kroničnega stresa.

Kronični stres lahko povzroča tudi določene vrste raka. Kortizol zavira delovanje celic ubijalk (celice NK), ki uničujejo rakaste celice. Kronični stres spodbuja *angiogenezo* (nastajanje novih žil), kar omogoča razvoj malignega tumorja iz prej manj nevarnega benignega. Zvišuje tudi raven krvnega sladkorja, ki predstavlja osnovni vir hranil za rakave celice. Vse to je tesno povezano tudi z osebnostjo in s socialno oporo, ki je deležen posameznik.

## 7.7 Osebnost in stres

Pri stresu sta zelo pomembna dojetanje stresne situacije in njeno kognitivno procesiranje. Oboje pa je v veliki meri odvisno od osebnosti posameznika oziroma njegove identitete. Pomembno je tudi, ali smo ogrožajoče dražljaje pričakovali ali so nas presenetili nenapovedano. Pomembni so optimizem, samozavest, odpornost na stresne dražljaje, nadzor, sovražnost, družabnost (socialnost), sposobnost iskanja socialne opore, izkušnje itd. Za vse to potrebujemo mehanizme za sproščanje frustracij (angl. *outlets for frustration*).

12 Levkociti ali bele krvničke so krvne celice, ki telo varujejo pred okužbami in tumorji. Najdemo jih v krvi, limfatičnem sistemu in vranici. Delimo jih na granulocite (fagocitoza, razstrupljanje), monocite (fagocitoza mikrobov, posredovanje antigena limfocitom T) in limfocite (uničujejo mikrobove, del specifičnega imunskega odziva).

13 Prirojena (nespecifična ali naravna) imunost je tista imunost, ki je navzoča že ob rojstvu in pri kateri delujejo mehanizmi, ki infekcijskim agensom preprečujejo vstop v organizem, odstranjujejo tuje in potencialno škodljive makromolekule, mikroorganizme ali zajedavce ter ne vključujejo imunskega odziva, ampak temeljijo na anatomskih in mehanskih ovirah, nespecifičnih baktericidnih snoveh, kot je npr. lizocim, na aktivaciji sistema komplementa, vnetni reakciji, fagocitozi, naravnih celicah ubijalkah, interferonih idr. Nima pa imunskega spomina in zato ne zagotavlja dolgotrajne imunosti.

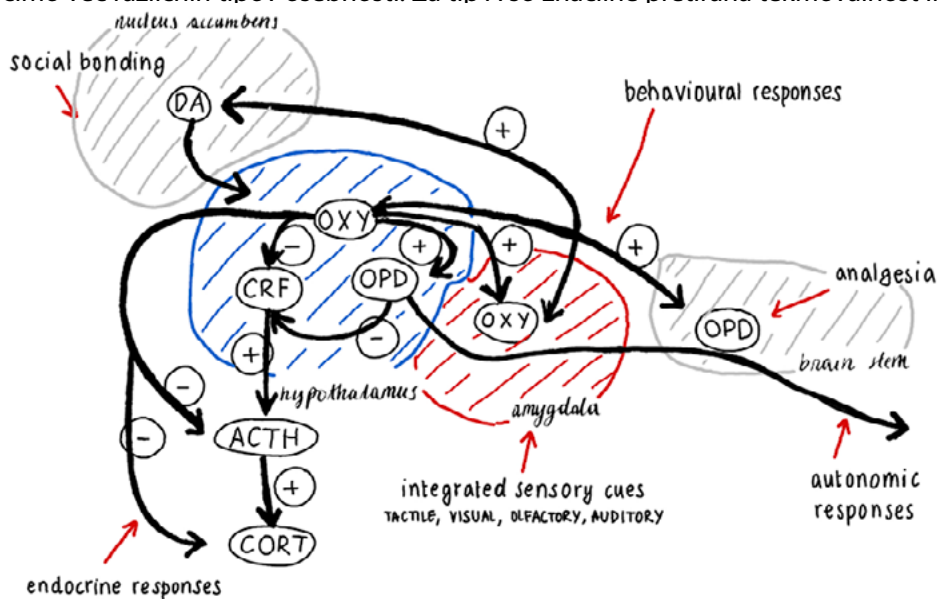
14 Za pridobljen imunski sistem je značilen specifičen odziv z imunskim spominom. Do odziva pride šele po nekaj dneh ali tednih. Predstavljajo ga posebni tipi levkocitov – limfociti. Najpomembnejši obliki limfocitov so celice T in B. Na podlagi komponent, ki posredujejo imunski odziv, ločimo dve obliki.

*Humoralni imunski odziv:* Humoralno imunost posredujejo protitelesa, ki jih izdelujejo limfociti B in ki specifično spoznajo ter onesposobijo antigene (tujke). Je posledica tistih antigenov, ki se nahajajo v telesnih tekočinah. Lahko jo prenesemo z imunizirane na neimunizirani (neizkušeni) osebek z brezceličnim delom krvi.

*Celično posredovan imunski odziv:* Naloga celično posredovane imunosti je obramba pred povzročitelji bolezni, ki so že vdrlj v celice. Posredujejo jo limfociti T in se lahko na neizkušeni osebek prenese s celicami imuniziranega osebk. Pri celično posredovani imunosti sodelujejo tudi druge celice, npr. fagociti, ki prebavijo tujke.

15 Celica pomagalka je limfocit T, ki limfocitu B pomaga pri sintezi protiteles. Poleg tega obstaja še drugi razred celic pomagalk, ki povzroči aktivacijo drugih limfocitov T, da pride v njih do celičnega vnetnega odziva.

Osebnost vpliva predvsem na doživljanje stresa in njegove posledice. Pri tem ločimo več različnih tipov osebnosti. Za tip A so značilne pretirana tekmovalnost in



Slika 7.24: Shematski domnevni mehanizmi blaženja stresa zaradi socialne opore (angl. *social buffering*)

Vir: po Kikusui idr. (2006) priredila Chiara Piraino.

Senzorični dražljaji, kot so tipni, vidni, vohalni in slušni, se skupaj s čustvenimi informacijami integrirajo in prenesejo do amigdale. Ob dražljajih, vezanih na socialno oporo, se v amigdali poveča sproščanje oksitocina (OXY). OXY v amigdali ima pozitiven učinek na prenos dopamina (DA) v *nucleus accumbens*, kar je bistveno za socialno povezanost. Poleg tega se v hipotalamusu poveča sproščanje OXY, zaradi česar se zmanjša stresni neuroendokrini odziv (CRF → ...). Sproščajo se tudi opiodi (OPD), ki imajo modulacijsko vlogo pri blaženju stresa zaradi socialne opore, tako da zmanjšajo aktivnost CRF v PVN.

ambicioznost, razdražljivost, sovražnost, izzivalnost, nestrpnost in samokritičnost. Posamezniki s tem tipom osebnosti so ves čas pod stresom, kar lahko vodi v bolezni srca in ožilja (visok krvni tlak, zgodnji srčni infarkt, povišane ravni holesterola v krvi), sladkorno bolezen, izgorelost in socialno izolacijo. Tip B predstavlja nasprotje tipa A. Pri tipu D prevladujejo negativna čustva, kot so anksioznost, žalost, nemoč, jeza, pesimizem, osamljenost. Posamezniki s tem tipom osebnosti se izogibajo socialnim stikom. Ob stresu imajo osebe z osebnostjo tipa D močno povišane ravni kortizola v telesu. V primerjavi z bolj optimističnimi osebnostmi imajo trikrat večje tveganje za težave s srcem, vključno z boleznijo perifernih arterij, s srčnim popuščanjem in prezgodnjo smrtjo.

Pri stresu so pomembni socialni dejavniki, kot so navezanost, socialna opora in kooperativnost. Ti spremenijo naše dožemanje ogrožajočega dražljaja, okrepijo imunski sistem in znižajo (stresni) odziv telesa na ogrožajoč dražljaj (slika 7.24). Slednje zelo verjetno poteka preko oksitocina, dopamina, opiodov in endorfinov.



Endorfini se izločajo tudi pri smehu, fizični aktivnosti (športu), jogi, pilatesu, meditaciji in drugih tehnikah sproščanja, masaži, akupunkturi, izpostavljenosti UV-svetlobi, rojevanju ter uživanju pekoče hrane. Krepijo občutke veselja, vznesenosti in sproščenosti ter zmanjšujejo občutek bolečine.

Endorfini lahko posredno, preko parasimpatičnega sistema, aktivirajo prirojeni imunski odziv (makrofagi in celice ubijalke) ter povečajo raven protivnetnih citokinov. Zmanjšajo lahko tudi izločanje kortizola, adrenalina in noradrenalina. Posledično se zmanjša tudi (možnost za) rast rakavih celic. ↗ Glej sliko 1 v Sarkar idr. (2012).



## 8.0 biologija agresivnosti

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

## 8.1 Definicije in funkcije agresivnega vedenja

**A**gresija je očitna ali prikrita, pogosto škodljiva družbena interakcija z namenom povzročiti škodo drugemu posamezniku. Lahko pa nas tudi usmeri v ustvarjalne in druge praktične aktivnosti. Dominantno vedenje je vedenje, namenjeno pridobivanju oziroma ohranjanju statusa, ki prinaša moč, vpliv in dostop do različnih virov. Agonistično vedenje je družbeno vedenje, povezano z agresijo, in zajema tako fizično (pretep, ugriz) in posredno (drže, grožnje, razkazovanje, podreditve, pobotanje) kot verbalno agresijo (pri ljudeh).

V psihologiji agresivnost delimo glede na smer in obliko:

- navznoter usmerjena agresivnost:
- neposredna (občutki krivde, samomorilnost),
- posredna (psihosomatika, depresivnost, alkoholizem, narkomanija);
- navzven usmerjena agresivnost:
- neposredna (aktivna: telesna, besedna; pasivna: negativizem),
- posredna (sovražnost, sumničavost, razdražljivost).

Glede na funkcijo je agresija lahko:

- instrumentalna (dosega ciljev),
- frustracijska (sproščanje napetosti),
- ustvarjalna (ohranjanje življenja, osebne integritete),
- razdiralna (poškodba, uničenje),
- obrambna (konformistična, instrumentalna),
- maščevalna,
- ekstatična,
- značajska (sadizem, nekrofilija),
- psevdoagresivnost (nehotna, igriva, samopotrditvena).

Druge delitve agresije:

- ofenzivna,
- defenzivna,
- znotrajvrstna,
- medvrstna,
- materinska,
- impulzivna,
- naklepna,
- odzivna,
- spontana,
- čustvena (iz strasti),
- neosebna (instrumentalizirana).

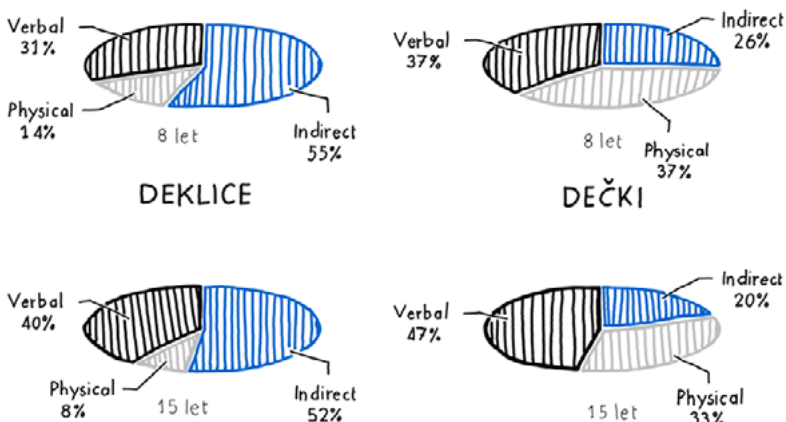
Agresija je univerzalno vedenje, ki je evolucijsko močno povezano z razmnoževalnim uspehom in s preživetjem posameznika. Služi pridobivanju in izbiri partnerja, vzgoji potomcev, povezanosti med sorodniki, pridobivanju družbenega statusa itd. Evolucijo agresivnosti evolucijska psihologija razlaga s tem, da samice raje izbirajo dominantne samce, ki imajo boljši dostop do različnih virov. Predvsem samci pogosto dosegajo socialni status z agresivnim vedenjem.

Živali se agresivno vedejo do posameznikov iste vrste, kadar med njimi pride do konfliktov pri dostopu do različnih naravnih virov (npr. hrana, zatočišče, spolni partnerji itd.) in pri branjenju ali doseganju socialnega statusa v skupini. Agresivno se lahko vedejo tudi v primeru ogroženosti (pri obrambi) lastnega telesa ali sorodnika in pri socialnem konfliktu. Agresivno vedenje živali je običajno vezano na agresivne drže in grožnje. Redko se osebkii med seboj bojujejo na način, ki prinaša hude poškodbe ali celo smrt. Agresivnost živali je pogosto regulirana preko vzpostavljanja teritorija ali socialne hierarhije.

Pri človeku kot agresivno vedenje obravnavamo namensko škodovanje drugemu, bodisi fizično bodisi psihično. Kljub temu da posledice vojn med ljudmi namigujejo na to, da smo med najagresivnejšimi živalskimi vrstami, je pri ljudeh agresija pogosteje posredna in verbalna.

### 8.1.2 Spolne razlike v agresivnem vedenju

Spola se razlikujeta predvsem v tipu agresivnega vedenja. Medtem ko je za ženske značilno, da se pogosteje poslužujejo posredne agresije, so moški večkrat vpleteni v fizično agresijo. Po nekaterih virih so odrasli moški v povprečju desetkrat pogosteje vpleteni v fizično nasilje kot ženske. Pri obeh spolih s starostjo razmerje med verbalno in fizično agresijo narašča v prid verbalne (slika 8.1).



Slika 8.1: Agresija pri ženskem in moškem spolu pri osemih ter petnajstih letih  
Vir: po Österman idr (1988) priredila Chiara Piraino.

## 8.2 Deli možganov, vključeni v nadzor agresivnega vedenja

V agresivno vedenje so vpleteni predvsem ventromediani prefrontalni korteks, orbitofrontalni korteks (angl. *orbitofrontal cortex* – OFC), anteriorni cinguladni korteks, strukture limbičnega sistema, kot so amigdala, *stria terminalis* in hipotalamus ter periakvaduktna sivina (angl. *periaqueductal gray* – PAG).

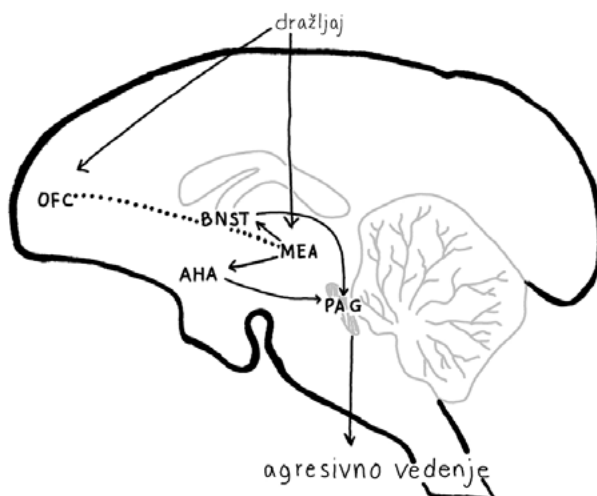
Agresivnost je povezana z zvišano aktivnostjo limbičnega sistema ter zmanjšano aktivnostjo ventromedianega prefrontalnega in orbitofrontalnega korteksa. Nasprotno velja za neagresivno vedenje. Agresivnost je navadno povezana z nizko ravno serotonina, visoko ravno dopamina, nizko ravno gama-aminomaselne kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid* – GABA)<sup>1</sup> in visoko ravno noradrenalina. Natančna povezava med ravnmi živčnih prenašalcev in agresije je pogosto zelo kompleksna, saj se lahko spreminja glede na to, kje v možganih opazujemo raven živčnih prenašalcev, na katere tipe receptorjev se slednji vežejo, s katerimi sistemi so v interakciji ipd. Z agresijo so tesno povezani tudi kortizol, vazopresin, oksitocin in testosteron. Povezava med slednjimi in agresijo je močno odvisna od okoliščin.

Pri primatih agresijo sprožijo določeni slušni ali vidni dražljaji, ki aktivirajo media-no amigdalo (MEA), kar posledično vodi do aktivacije anteriornega hipotalamusa (AHA) in *bed nucleus v stria terminalis*<sup>2</sup> (BNST), ki se prenese na periakviduktno sivi-no<sup>3</sup> in vodi v agresivno vedenje. Senzorične dražljaje sprejme tudi orbitofrontalni korteks, ki informacije interpretira in lahko inhibira aktivacijo agresivnega vedenja preko inhibicije amigdale (slika 8.2). Vpletenost teh delov možganov v agresivno vedenje so pokazali tudi z njihovo lezijo. Medtem ko so lezije PFC povezane s povečano agresivnostjo, lezije PAG, amigdale in hipotalamusa agresivnost popolnoma zavrejo.

Prefrontalni korteks (PFC), predvsem orbitofrontalni, dorzolateralni in ventromediani del PFC, igra pomembno vlogo pri regulaciji socialnega in agresivnega vedenja, kot so npr. nadzor jeze in impulzivnega, agresivnega vedenja, regulacija negativnih čustev, procesiranje čustvenih dražljajev oziroma signalov. Raziskave so pokazale, da imajo posamezniki z antisocialno osebnostno motnjo 11 % manjši volumen sivine v PFC, zmanjšano aktivnost v PFC in manjšo porabo glukoze v PFC. Manjša aktivnost v PFC je povezana z njegovo manjšo sposobnostjo nadzora aktivnosti amigdale in tako s slabim nadzorom agresivnega vedenja.

- 1 Gama-aminomaselna kislina (GABA) je glavni inhibitorni nevrottransmitter v centralnem živčnem sistemu sesalcev. Pri ljudeh je GABA neposredno odgovorna za regulacijo mišičnega tonusa. Vpliva na to, kako telo reagira na občutke tesnobe, strahu in stresa.
- 2 *Stria terminalis* povezuje amigdalo in hipotalamus.
- 3 Periakvaduktna sivina je del mesencefalona. Stimulacija dorzalnega in stranskega dela PAG (pri podganah) lahko izzove obrambne odzive, za katere so značilni otrplost, tek, skakanje, tahikardija ter zvišanje krvnega tlaka in mišičnega tonusa. Nasprotno pa lahko stimulacija kavdalnega ventrolateralnega PAG povzroči negibno, sproščeno držo, znano kot mirovanje, medtem ko njena inhibicija vodi do povečane lokomotorne aktivnosti. Poškodbe kavdalnega ventrolateralnega PAG lahko močno zmanjšajo pogoje-no otrplost, medtem ko lahko lezije dorzalnega vidika zmanjšajo prirojeno obrambno vedenje in tako skoraj »ukrotijo« žival.

## biologija agresivnosti



Slika 8.2: Nevrobiologija agresije

Vir: po Nelson in Trainor (2007) priredila Chiara Piraino.

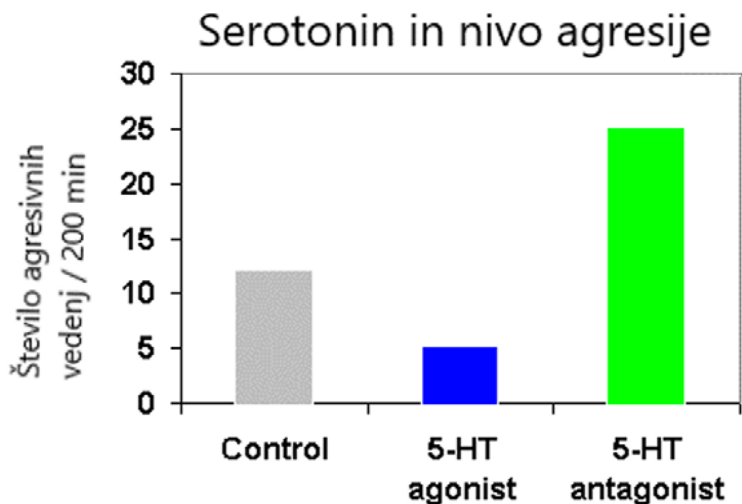
Pri primatih (z izjemo človeka) agresijo običajno izzovejo slušni ali vidni signali. Aktivacija MEA naj bi povzročila aktivacijo BNST in AHA, ki posledično aktivirata PAG. Na splošno se zdi, da je OFC pomemben za razlago socialnih signalov, inhibicija iz OFC pa lahko zavre agresijo z zmanjšanjem odzivnosti v amigдали. Debele puščice predstavljajo vhode in izhode v možgane ter z njih; tanke puščice predstavljajo povezave znotraj možganov; pikčaste črte predstavljajo inhibitorne povezave. OFC = orbitofrontalni korteks; MEA = mediana amigdala; BNST = *bed nucleus in stria terminalis*; AHA = anteriorni hipotalamus; PAG = periaquoduktna sivina.

Limbični sistem je »neracionalni« del možganov, ki je odgovoren za čustva, kot so agresivnost, jeza, strah, ljubezen itd. Hipotalamus je nekakšen vmesnik med nadzornikom (PFC) in čustvi (limbični sistem). Po eni strani komunicira s PFC, po drugi strani pa pošilja informacije v srednje možgane in možgansko deblo (avtonomne funkcije). Hipotalamus tudi nadzira sproščanje hormonov. Amigdala je vpletena v občutja agresije, strahu, panike, anksioznosti ter socialno in čustveno odločanje. Prejema čutne informacije in informacije o bolečini. Amigdala dvosmerno komunicira s frontalnim korteksom, z insulo, s PAG, senzornimi projekcijami – modulira njihovo občutljivost. Komunikacija poteka tudi med amigdalo in hipokampusom (amigdala se uči strahov, hipokampus pa objektivnih dejstev).

### 8.3 Nevrotransmiterski sistemi, vključeni v kontrolo agresivnega vedenja

#### 8.3.1 Agresivnost in serotonin

Serotonin (5-HT), ki ima v možganih predvsem inhibitorno vlogo, je vpleten v regulacijo čustev in vedenja. Vpleten je tudi v inhibicijo agresivnosti. Nizka raven serotonina in serotoninskega metabolita 5-HIAA v CNS (predvsem v prefrontalnem korteksu) sovпада z impulzivno agresivnostjo ter napadalnostjo. Pri človeku nizka



Slika 8.3: Vpliv antagonista in agonista serotonina na agresivno vedenje  
Vir: prejeto po Feldman idr. (1997).

koncentracija 5-HIAA sovpada s pojavnostjo impulzivnega agresivnega vedenja, nasilnih poskusov samomorov, impulzivnih umorov, povratnosti morilcev, žaljivih napadov drugih ljudi in zlorabe substanc (Seo idr., 2008). Nizka 5-HIAA je pogosta tudi pri antisocialni in mejni osebnostni motnji. Vsem tem vedenjem sta skupni impulzivnost in nasilnost.

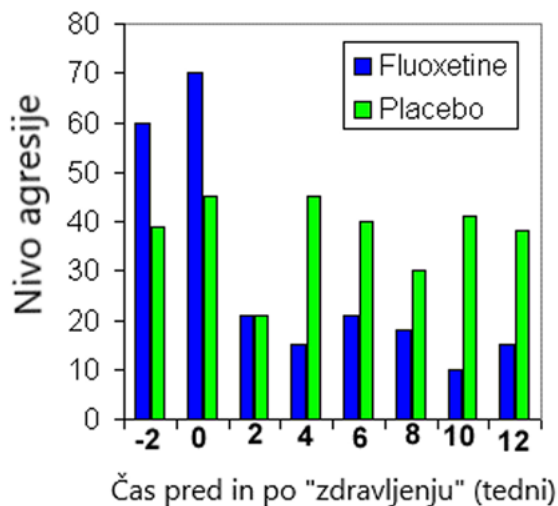
Pri primatih je raven 5-HT povezana s socialnim statusom. Dominantni samci imajo višjo raven 5-HT kot podrejeni (Raleigh idr., 1984). Raziskava na primatih je pokazala, da se raven agresije pri samcu poveča, če uvedemo antagoniste serotonina (aktivnost 5-HT se zniža). Pri uvajanju agonista serotonina (aktivnost 5-HT se zviša) se agresija zmanjša (slika 8.3). Podobno vpliva uvajanje selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), ki povečajo aktivnost 5-HT, kar vodi v zmanjšanje agresivnosti (Coccaro in Kavoussi, 1997) (slika 8.4).

Vpliv serotonergične aktivnosti na agresijo je kompleksen, poleg same koncentracije 5-HT je odvisen tudi od lokacije v možganih, tipov receptorjev, povezljivosti z drugimi sistemi, koncentracije encimov (MAO), koncentracije SERT, koncentracije prekurzerjev itd.

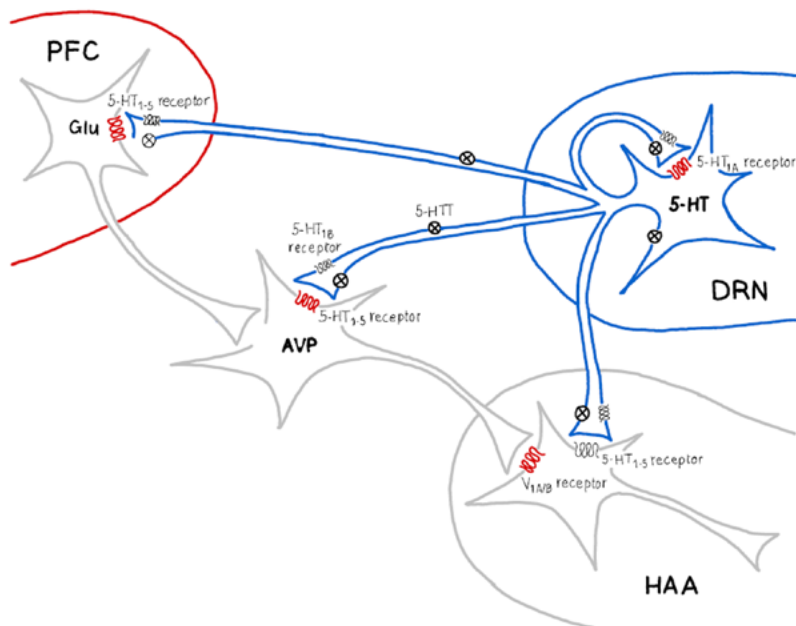
Poznamo več tipov serotoninских receptorjev: družine 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> in 5-HT<sub>7</sub>. Farmakološke raziskave so pokazale, da ima lahko uvajanje drog, ki se vežejo na 5-HT receptorje, zelo različne učinke na agresijo. Serotonin lahko agresijo spodbuja ali inhibira.



## biologija agresivnosti



Slika 8.4: Vpliv flouksetina (Prozac, SSRI) na agresivno vedenje  
Vir: prirejeno po Coccaro in Kavoussi (1997).



Slika 8.5: Agresivnost in serotonerģična aktivnost pri miših  
Vir: po Koolhaas idr. (2010) priredila Chiara Piraino.

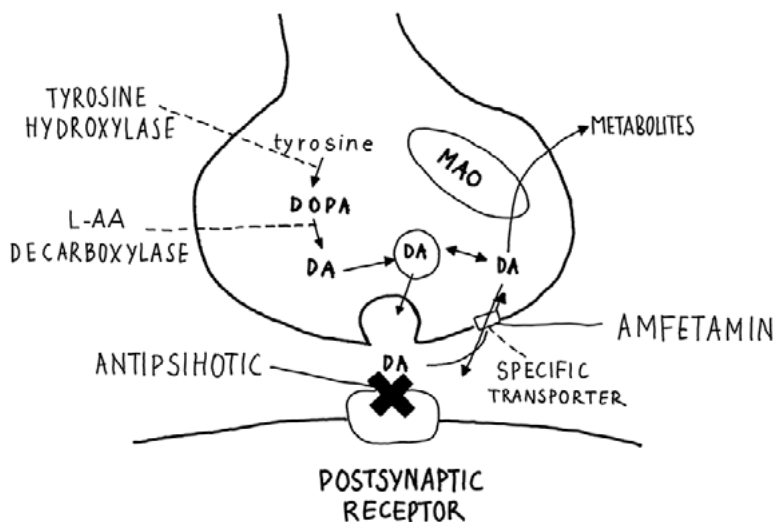
Receptorje 5-HT<sub>1B</sub> najdemo na aksonih presinaptičnih nevronov 5-HT, kjer inhibirajo izločanje 5-HT. Receptorji 5-HT<sub>1A</sub> ležijo na somi serotonerģičnih nevronov v *raphe nuclei*, kjer delujejo kot inhibitorni avtoreceptorji in zmanjšujejo aktivnost nevronov 5-HT. Na presinaptičnih nevronih agonisti zmanjšajo aktivnost 5-HT, na postsinaptičnih nevronih pa jo stimulirajo. PFC = prefrontalni korteks, DRN = dorzalni *raphe nucleus*, HAA = *hypothalamic attack area*, Glu = glutamat, AVP = arginin vasopresin.

Največ dokazov za vpletenost v agresivno vedenje imamo za receptorje tipa 5-HT<sub>1B</sub>.<sup>4</sup> Aktivacija receptorjev 5-HT<sub>1B</sub> zavira agresivno vedenje. Agonisti, ki imajo visoko afiniteto za vezavo na receptorje 5-HT<sub>1B</sub>, zmanjšajo agresijo. Miši, ki imajo izklopljene gene (*knock-out*) za receptorje 5-HT<sub>1B</sub>, so agresivnejše.

Receptorji 5-HT<sub>1A</sub> so avtoreceptorji, ki v centru *raphé nuclei* inhibirajo serotonergične nevrone. Vezava agonista na receptorje 5-HT<sub>1A</sub> aktivira agresivno vedenje (Narvaes in de Almeida, 2014). Pri miših so pokazali, da imajo agresivni samci več in občutljivejše postsinaptične receptorje 5-HT<sub>1A</sub> v hipokampusu kot neagresivni. Agresivni samci imajo večjo odzivnost na serotonin, vendar se od neagresivnih ne razlikujejo v gostoti avtoreceptorjev 5-HT<sub>1A</sub> v *raphé nuclei* (Koolhaas idr., 2010) (slika 8.5). Kljub številnim raziskavam tako še vedno ni jasno, kakšna točno je povezava med serotoninskimi receptorji in agresivnostjo.

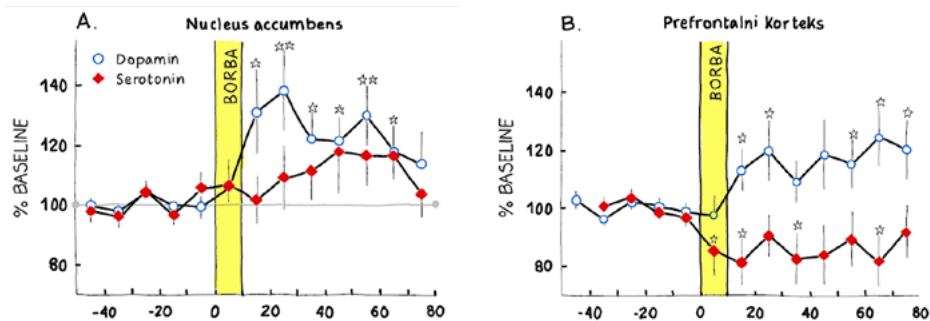
### 8.3.2 Agresivnost in dopamin

Dopaminergični sistem je vključen v nadzor gibanja, dolgoročni spomin, motivacijo (aktivacija vedenja) in nagrajevalni sistem ter modulacijo agresivnega vedenja. Vpletenost dopamina v agresivno vedenje še ni popolnoma pojasnjena. Visoka aktivnost mezokortikolimbičnega dopaminergičnega sistema je verjetno povezana z agresivnostjo (pri človeku prepoznava agresivnega obraznega izraza, aktivacija in vzdrževanje vedenja) in impulzivnostjo ter mejno osebnostno



Slika 8.6: Vpliv antipsihotika in amfetamina na aktivnost dopaminergičnih poti  
Vir: po Kandel idr. (2000) priredila Chiara Piraino.

4 Receptorje 5-HT<sub>1B</sub> najdemo predvsem v CNS, največ jih je v frontalnem korteksu, bazalnih ganglijih, striatumu in hipokampusu. Njihova funkcija je odvisna od njihove lokacije. V bazalnih ganglijih in striatumu delujejo kot avtoreceptorji, ki inhibirajo sproščanje serotonina



Slika 8.7: Dopamin in serotonin med agresijo

Vir: po Miczek idr. (2007) priredila Chiara Piraino.

Meritve zunajceličnega dopamina in serotonina z mikrodializo ter vivo pri rezidenčnih podganah samcih pred, med in po spopadu z vsiljivcem. (a) V *nucleus accumbens* (zgornji graf) se ravni dopamina (sivi krogi) dvignejo in ostanejo povišane po spopadu, medtem ko se ravni serotonina (črni diamanti) bistveno ne spremenijo. (b) V prefrontalni skorji (spodnji graf) se ravni dopamina po soočenju dvignejo, medtem ko serotonin upada in ostane na nižji ravni tudi po spopadu.

motnjo. Visoka raven dopamina je povezana tudi s pripravljenostjo na sprejem večjega tveganja, kar lahko pomembno vpliva na agresivno vedenje.

Pri živalih se raven dopamina zviša ob soočenju (konfrontaciji) med osebkoma oziroma ob pričakovanju soočenja. Agonisti dopaminskih receptorjev  $D_1$  in  $D_2$  povečujejo agresijo. Poznamo dve različici receptorjev  $D_2$ :  $D_{2L}$  (dolga oblika) in  $D_{2S}$  (kratka oblika). Pri miših mutacija v receptorju  $D_{2L}$  umakne agresijo. Dopaminski transporter (DAT) regulira raven zunajceličnega dopamina. Miši, ki imajo mutiran gen za DAT, imajo več zunajceličnega dopamina in so zato agresivnejše.

Antipsihotiki, ki preprečijo vezavo dopamina na postsinaptični receptor  $D_2$ , zmanjšujejo agresijo. Amfetamini, ki preprečijo privzem dopamina iz sinaptične špranje v presinaptični nevron, spodbujajo agresijo (slika 8.6).

Serotonergični sistem je močno prepleten z dopaminergičnim sistemom. Ravnotežje med serotoninsko in dopaminsko aktivnostjo je povezano z vedenjem približevanja ter umikanja potencialno nevarnim dražljajem.

V PFC serotonergični sistem inhibira dopaminergičnega (slika 8.7). Če, recimo, pride do zmanjšanja aktivnosti (hipofunkcije) serotonergičnih poti, te manj inhibirajo dopaminergični sistem, zaradi česar se slednji pretirano aktivira. Posledica je agresivno in impulzivno vedenje.

### 8.3.3 Agresivnost in gama-aminomaslena kislina (GABA)

GABA je pglavitni inhibitorni živčni prenašalec v CNS. Vpliv GABA na agresivno vedenje je izjemno kompleksen in povezan z modulacijo serotonergičnih poti (Yanowitch in Coccaro, 2011). Čeprav ima GABA predvsem inhibitorno vlogo, pogosto spodbudi agresijo, predvsem pri osebkih pod vplivom alkohola. Aktivacija

receptorjev GABA<sub>A</sub> skupaj z zaužitjem alkohola sproži agresijo. Tudi aktivacija receptorjev GABA<sub>B</sub> aktivira agresijo (Takahashi idr., 2010). Raziskave kažejo, da je učinek GABA na agresijo odvisen predvsem od koncentracije GABA. Pri miših sta visoka in nizka raven GABA povezani z zmanjšano agresivnostjo, srednje vrednosti pa s povečano agresivnostjo (Miczek idr., 2003). Rezultati raziskav, ki preučujejo povezavo med GABA-nergično aktivnostjo in agresijo, si pogosto nasprotujejo.

### 8.3.4 Agresivnost in noradrenalin

Visoka raven noradrenalina (NA) je povezana z vzbujenostjo, budnostjo in s pozornostjo ter z intenziteto občutenja. Zato ob visokih ravneh NA verjetno hitreje pride do agresivnega vedenja. V agresivno vedenje je vpletena predvsem aktivacija  $\alpha$ - in  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev. Miši, ki imajo izklopljene gene za adrenergične receptorje, so neagresivne (Marino idr. 2005).

### 8.3.5 Agresivnost in testosteron

Testosteron vpliva na strukture in vedenje na organizacijski ter aktivacijski ravni. Pred/ob rojstvu androgeni vplivajo na maskulinizacijo možganov (nastanek androgenih receptorjev), ki se kasneje ob ustreznih dražljajih aktivirajo in sprožijo agresivno vedenje. Do teh spoznanj so prišli z raziskavo na miših, ki je preučevala, kako kastracija mladička in/ali vbrizganje testosterona (ob kastraciji ali v odraslosti) vplivata na izražanje agresije v odraslosti (slika 8.8). Pri obeh spolih so kastrirani oziroma sterilizirani osebki v odraslosti agresivni le, če jim ob posegu vbrizgamo testosteron. Pri kontrolnih osebkih se agresija v odraslosti izrazi samo pri samcih. Pri moškem spolu testosteron vpliva na razvoj možganov pred rojstvom in po

**Preglednica 8.1: Vpliv kastracije in androgena na agresivno vedenje pri miših**

»Tretma« pred dnevom 6	»Tretma« v odraslosti	Agresivno vedenje v odraslosti
<b>SAMCI</b>		
Nič	Nič	(+++)
Kastracija	Nič	(-)
Kastracija	Androgeni	(+)
Kastracija + androgeni	Androgeni	(+++)
<b>SAMICE</b>		
Nič	Nič	(-)
Kastracija	Nič	(-)
Kastracija	Androgeni	(-)
Kastracija + androgeni	Androgeni	(+++)

(+++) normalno agresivno vedenje samcev

njem (1. teden). Če v tem obdobju posameznik ni izpostavljen testosteronu, tudi aplikacija testosterona v odraslosti ne sproži agresije.

Vpliv testosterona na agresivnost pri ljudeh ni popolnoma potrjen. Znano je, da se raven testosterona pri obeh spolih poveča v tekmovalni situaciji (Archer, 2006). Zmaga v športni tekmi, uspešno opravljen izpit ali zagovor diplome zvišujejo raven testosterona. Dominantni moški in ženske imajo višjo raven slednjega.

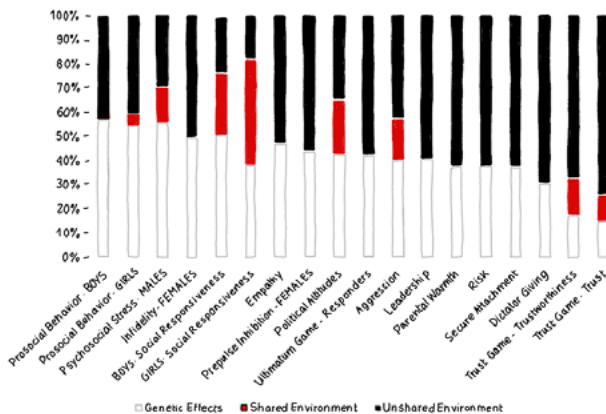
## 8.4 Biologija materinske agresivnosti

Funkcija materinske agresivnosti je varovanje in zaščita potomcev. Pri tem sta vpletena oksitocin (OXT) in arginin vazopresin (AVP), ki povečujeta materinsko agresivnost. Antagonista receptorjev za OXT in AVP pri doječih samicah zmanjšata agresivno branjenje mladičev (Bosch in Neumann, 2012).

Medialno preoptično območje je bilo opredeljeno kot glavno mesto za materinsko nego, ki jo sprožata oksitocin in vazopresin. Poleg tega imata tako sproščanje oksitocina kot vazopresina ter aktivacija receptorjev v osrednji amigdali in spodnjem jedru terminalne strije (angl. *bed nucleus of the stria terminalis* – BNST) pomembno vlogo pri materinski agresiji.

## 8.5 Genetika agresivnosti

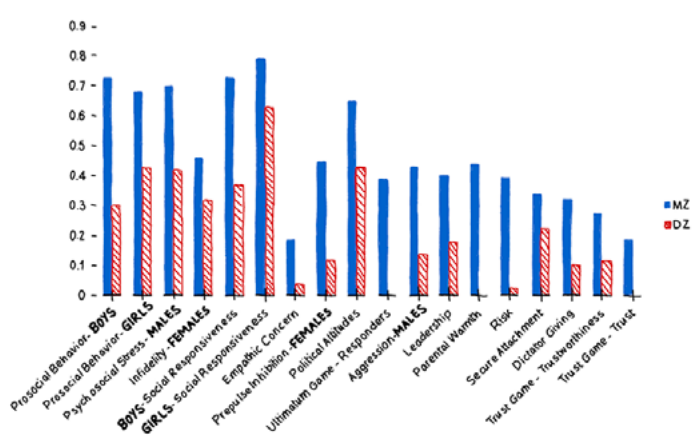
Raziskave na dvojčkih ocenjujejo, da približno 40 % variabilnosti v agresivnosti razložijo razlike v genskem zapisu, približno 15 % razlike v skupnem okolju in približno 45 % razlike v ločenem okolju<sup>5</sup> (sliki 8.8 in 8.9). Ocene dednosti agresivnosti



Slika 8.8: Vpliv variabilnosti v genih, skupnem in ločenem okolju na variabilnost v agresivnosti (in drugih vedenjih)

Vir: po Ebstein idr. (2010) priredila Chiara Piraino.

5 Nekatere ocene kažejo, da je dednost agresivnosti bližje 0,4.



Slika 8.9: Korelacija v agresivnosti (in drugih vedenjih) pri enojajčnih (MZ) in dvojajčnih (DZ) dvojčkih  
Vir: po Ebstein idr. (2010) priredila Chiara Piraino.

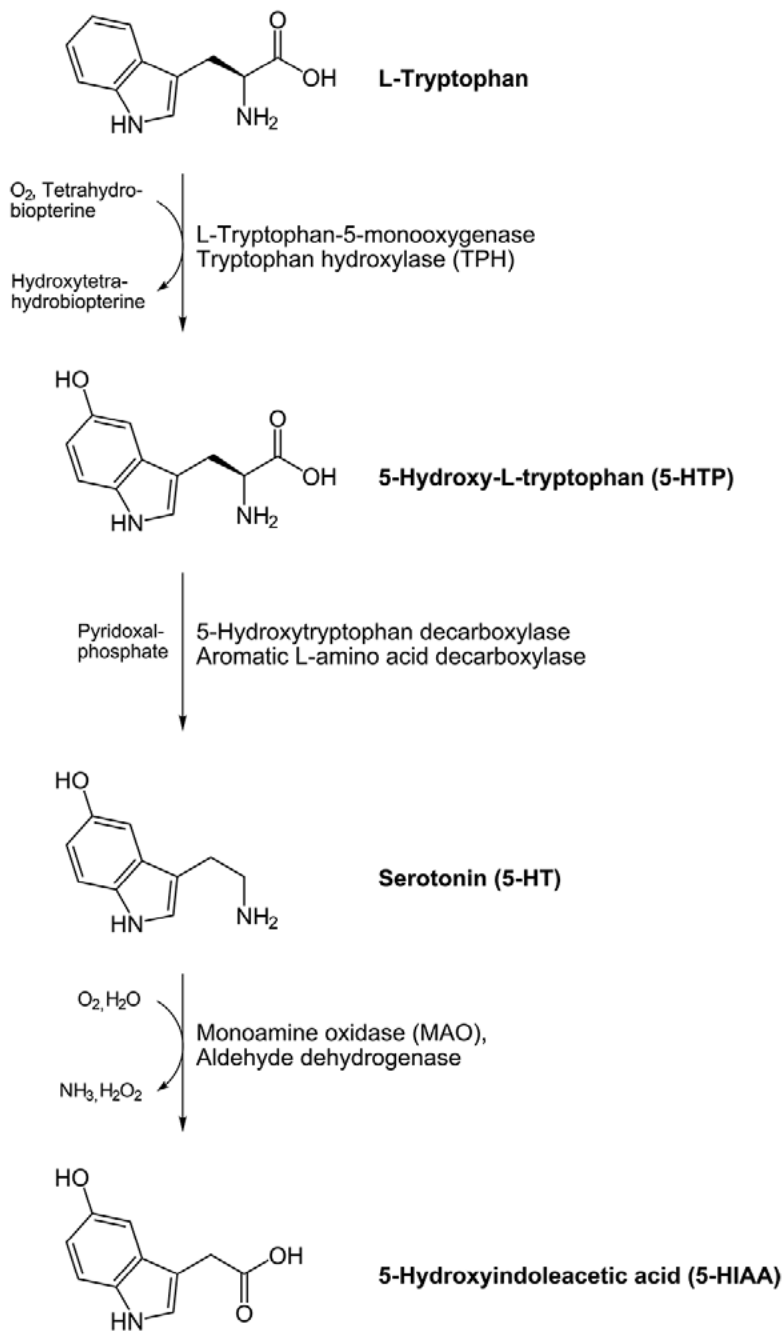
so pri moških nekoliko višje kot pri ženskah. Vpliv genov na agresivnost se tekom življenja spremeni, pri starejših ima genska variabilnost več vpliva na variabilnost agresivnih vedenj.

Selektivna vzreja genetsko čistih linij in tarčne mutacije so pokazale, kateri geni vplivajo na agresivno vedenje pri miših. To so npr. geni za receptorje 5-HT<sub>1B</sub>, geni za DAT<sub>1</sub> in geni za SERT. Večjo agresijo so pokazali pri linijah, ki so imele izklopljen gen za receptorje 5-HT<sub>1B</sub> in izklopljen gen za DAT<sub>1</sub>.

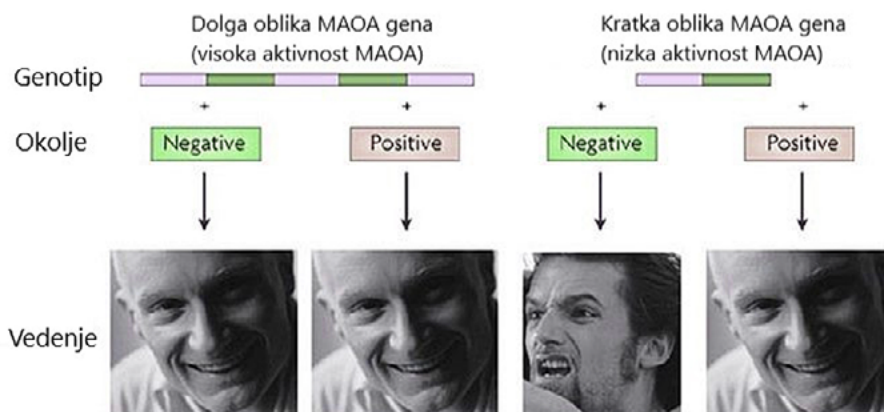
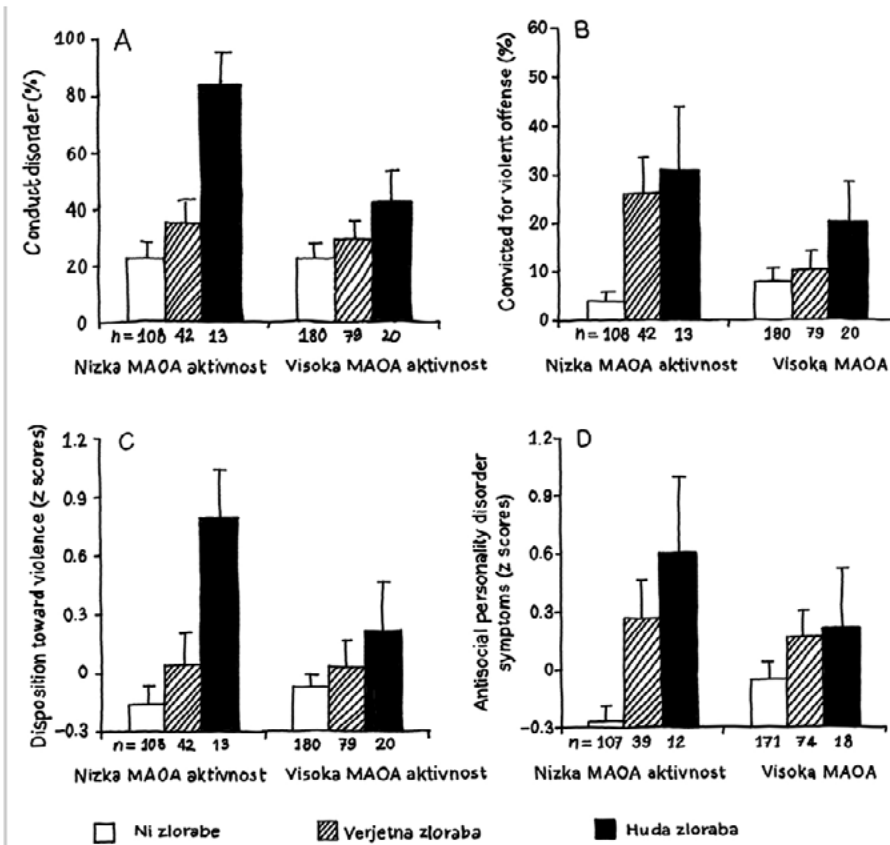
Na agresivno vedenje vplivajo geni, povezani s serotonergičnim sistemom. Na agresijo vpliva aktivnost gena za encim triptofan hidroksilazo, ki je vpleten v sintezo serotonina (iz triptofana). Agresivni posamezniki imajo manjšo aktivnost triptofan hidroksilaze in zato sintetizirajo manj serotonina (slika 8.10).

V prejšnjem podpoglavju smo omenili polimorfizem za gene za serotoninski transporter (SERT), katerega vloga je odstranitev serotonina iz sinaptične špranje. Agresivni imajo pogosteje dolgo različico tega gena in zato več serotoninskih transporterjev. Geni za SERT so izpostavljeni epigenetskim spremembam. Pokazali so namreč, da imajo posamezniki, ki so bili v otroštvu izpostavljeni travmatičnim dogodkom, povečano metilacijo genov za SERT (Ouellet-Morin idr., 2013; Wong idr., 2010).

Nadalje na agresivnost vpliva polimorfizem v genih za encim monoamin oksidazo A (MAO-A), ki razgradi serotonin, dopamin in noradrenalin. Gen za monoamin oksidazo A (MAO-A), ki leži na kromosomu X (miši in ljudje), je polimorfen. Posamezniki imajo dve, tri, štiri ali pet ponovitev istega zaporedja v promotorski regiji gena. Krajša različica genov za MAO-A je povezana z manjšo aktivnostjo gena MAO-A. Če je ta gen premalo aktiven (kratka varianta gena MAO-A), so ravni serotonina, dopamina in noradrenalina v možganih previsoke, kar vodi v manjšo



Slika 8.10: Sinteza in razgradnja serotonina  
Vir: <https://en.wikipedia.org/wiki/Serotonin>.



Slika 8.11: Vpliv aktivnosti MAOA in družinskega okolja na agresivnost, nasilje ter razvoj antisocialne osebnostne motnje

Vir: po Caspi idr. (2002) ter Nelson in Trainor (2007) priredila Chiara Piraino.



občutljivost receptorjev za te živčne prenašalce in tako manjšo aktivnost teh poti. Posledice se kažejo v večji agresivnosti.

V primeru, da gen MAO-A ni funkcionalen, se lahko razvije Brunnerjev sindrom. Posamezniki s to motnjo se na jezo, frustracijo in strah odzovejo z agresivnostjo ter impulzivnim vedenjem (nasilje in hiperseksualnost); značilna sta tudi nihanje razpoloženja in nizek IQ.

Dejavniki, ki povečujejo verjetnost za agresivno vedenje ob nizki aktivnosti gena MAO-A, so lahko visok testosteron, zlorabe v otroštvu, kajenje med nosečnostjo, alkohol, droge, nizek IQ ipd. Genska nagnjenost k agresivnosti in antisocialno vedenje se hitreje ter pogosteje razvijeta, če je otrok psihično, fizično ali spolno zlorabljen, če so starši hladni, ob zlorabi alkohola in drog ipd. Pri ženskah so pokazali, da zlorabe v otroštvu preko epigenetskih metilacij vplivajo na aktivnost izražanja gena MAO-A (Jiang idr., 2008).

Raziskava na ljudeh je pokazala, da med polimorfizmom v genu MAO-A in okoljem obstaja močna interakcija, ki vpliva na razvoj agresivnega in antisocialnega vedenja (slika 8.11). Otroci, ki imajo nizko aktivnost MAO-A in živijo v funkcionalni družini, ne postanejo agresivni, zanemarjeni (maltretirani) otroci, ki imajo nizko aktivnost MAO-A, pa takšni postanejo (slika 8.11). Ravno tako to velja za otroke z nizko aktivnostjo MAO-A, ki živijo z antisocialno mamo (Caspi idr., 2002).



## 9.0 biologija navezanosti in socialne kognicije

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

## 9.1 Odnosi med starši in potomci

**G**robo lahko navezanost razdelimo na tisto med osebkami s podobno genetsko zasnovano (starši in potomci, sorojenci, sorodniki) in tisto med osebkami z različno genetsko zasnovano (življenjski (spolni) partnerji, prijatelji). Navezanost med starši in potomci se je razvila iz starševskega vedenja, kjer starši skrbijo za potomce.

Potreba po skrbi za potomce je povezana z razvitostjo le-teh ob rojstvu. Pri mnogih živalih so možgani ob rojstvu dobro razviti. Pri teh sta možganska plastičnost in učenje omejena na vtisnjenje stereotipnih vedenj ter bazično učenje. Obstajajo pa tudi mnoge vrste, kjer so možgani ob rojstvu nerazviti in zato bolj plastični. Pri teh je možno kompleksno učenje, kar ima v evoluciji pomembno prednost. Vendar imajo takšni možgani tudi slabosti, kot so npr. pogostejše napake v razvoju možganov.

Raziskave na šimpanzih so pokazale, da je za rast in razvoj v zgodnjem otroštvu najpomembnejši dotik (Harlow, 1958). Mladiči (do 18. meseca), ki so bili izolirani za šest mesecev, so bili fizično normalno razviti, vendar vedenjsko deprimirani (pasivni, ne navezujejo stikov, se ne igrajo). Pri starejših socialna izolacija ne pusti tako drastičnih posledic. Podobno kot pri mnogih drugih primatih so tudi pri ljudeh za razvoj socialnega vedenja nujni socialni odnosi v zgodnjem otroštvu (kritično obdobje), ki vplivajo na razvoj relevantnih živčnih mrež. Otroci, ki so bili brez socialnih stikov, se kasneje družbi niso mogli socialno prilagoditi.

Rene Spitz (1887–1974) je v svoji raziskavi primerjal razvoj otrok iz sirotišnice s tistimi iz materinskega doma v zaporu. Obe instituciji sta bili čisti, bilo je dovolj hrane in medicinske pomoči. V sirotišnici so za otroke skrbele medicinske sestre, vsaka je imela po več otrok, vsak posamezen otrok je od sester prejel zelo malo pozornosti. Ker je bila vsaka posteljnica ločena od drugih z zaveso, so bili otroci prikrajšani za stike in senzorične informacije. V zaporu so nanje pazile njihove mame; oddelki so bili odprti, stiki z drugimi ljudmi so bili mogoči in otroci so prejeli več senzornih informacij. Primerjava obeh skupin je pokazala, da so pri štirih mesecih otroci iz sirotišnice razvojno hitreje napredovali. Pri dvanajstih mesecih so otroci iz materinskega doma v zaporu prehiteli otroke iz sirotišnice v motoričnem in intelektualnem razvoju. Otroci iz sirotišnice so bili umaknjeni vase, pasivni, neradovedni, niso kazali veselja ter so bili dovzetnejši za okužbe. V obdobju med 24. in 36. mesecem so se otroci iz materinskega doma razvijali normalno, otroci iz sirotišnice pa niso govorili in niso znali hoditi. Skoraj 40 % jih je do drugega leta shiralo in umrlo.

Odnos med starši in otroci je edinstven. Variabilnost v odnosih med starši in otroci je posledica genetskih ter okoljskih dejavnikov. Odnosi se razlikujejo v toplini – medsebojnem izražanju naklonjenosti in podpore – ter starševski empatiji. Otrokova percepcija topline in empatije staršev je v večji meri genetsko pogojena. Starši se med seboj razlikujejo v stopnji nadzora otrok – spremljanju in organiziranju njihovega življenja. Otrokova percepcija starševskega nadzora ni genetsko

pogojena; odvisna je od genotipa/fenotipa staršev in otrok ter vplivov okolja. Raziskave so pokazale, da na razlike v navezanosti otrok na starše (test Strange Situation) vplivata tako genetska variabilnost otrok kot variabilnost skupnega okolja.

### 9.1.2 Nevrobiologija starševskega vedenja

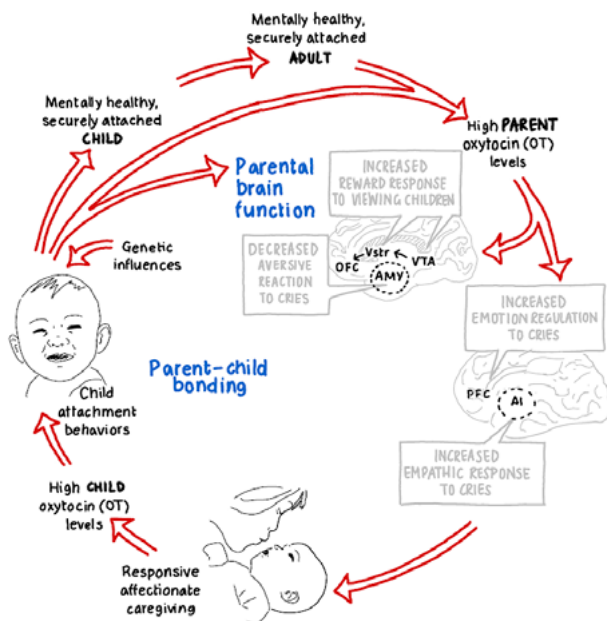
Pri človeku podoba otroka ali mladička (relativno velike oči ...) vzbuja željo po negovanju in hranjenju. Ob negovanju otroka se sproščata oksitocin in dopamin, kar vodi v občutek ljubezni, ki je nagrajevalen in nas motivira k temu, da to vedenje ponavljamo.

V starševsko vedenje so vpleteni predvsem mediano preoptično področje (angl. *medial preoptic area* – MPOA) hipotalamusa, amigdala, nagrajevalni sistem (mezolimbicni DA-sistem: VTA, *nucleus accumbens*; nigrostriatalni DA-sistem: *substantia nigra, striatum*) in PFC. V odgovor na dražljaje, povezane z otrokom, se aktivira MPOA, ki sproži starševsko vedenje. MPOA ima številne receptorje za oksitocin, arginin vasopresin, estradiol in prolaktin. Amigdala je povezana s pozornostjo na signale otroka in skrbi za njegovo dobrobit, nagrajevalni sistem pa z motivacijo za starševstvo, vzdrževanjem odnosa in navezanostjo na otroka. Oksitocinergična aktivnost v subkortikalnih področjih je odgovorna za empatijo in prosocialno vedenje. Posebnost človeka je, da se subkortikalna področja povezujejo z insula-cingulatnimi in fronto-temporo-parietalnimi mrežami. [☞ Glej sliko 1 v Feldman \(2015\)](#). Ta povezljivost je pomembna za empatijo, regulacijo čustev, racionalizacijo itd.

Povezava med MPOA, amigdalo in nagrajevalno potjo je odgovorna za pozornost na otroka ter motivacijo za gradnjo odnosa. Amigdala igra pomembno vlogo pri procesiranju prejetih čustvenih dražljajev v povezavi z otrokom (otroški jok, smeh). Pri joku lastnega otroka se materina amigdala bolj aktivira, kot če joče kakšen drug otrok. Na jok mama reagira z empatijo. Aktivacija nevronov, ki vodijo iz amigdale v orbitofrontalni in insularni korteks, je povezana z empatijo. V povezavi še z dopaminergičnim sistemom je ta mreža odgovorna za občutje materinske ljubezni. *Nucleus accumbens*, kot del mezolimbicnega DA-sistema, je vključen v nagrajevalni mehanizem (mami se zdi otrok ljubeč), vzdrževanje motivacije za stik z otrokom in utrjevanje socialne vezi z njim. Prefrontalni korteks supresira negativne reakcije na otroka. Ventralno tegmentalno področje je vključeno v aktivna vedenja matere (nega, igra).

#### 9.1.2.1 Oksitocinergični sistem

Oksitocin je vključen v nastanek prostorskega in socialnega spomina, navezanost in regulacijo čustev. Nastaja v paraventricularnih (PVN) in supraoptičnih jedrih (hipotalamus), sprošča se iz hipofize; nevronska povezava s hipofizo omogoča periferno izločanje oksitocina. Oksitocin lahko nastopa v vlogi hormona in neurotransmiterja.



Slika 9.1: Mehanizmi, ki omogočajo varno navezanost med starši in potomci  
Vir: po Rilling in Young (2014) priredila Chiara Piraino.

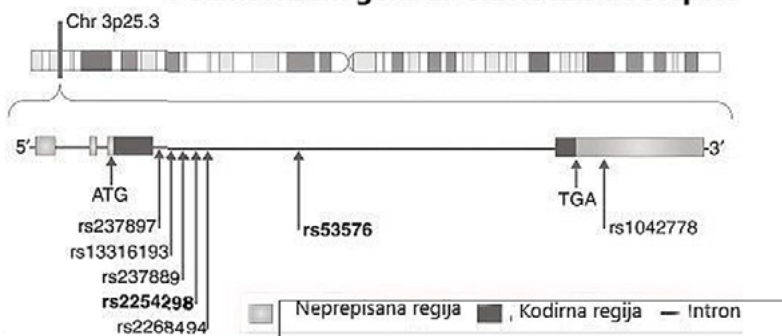
Varno navezani starši imajo višji oksitocin in ojačan oksitocinski odziv na otroka. Oksitocin prilagodi mezo-limbicni dopaminergični sistem na način, da nam sami vizualni dražljaji povezani z otrokom, zbujejo ugodje (občutek nagrade). Kadar otrok joka, oksitocin prilagodi aktivnost amigdale in anteriorne insule na način, ki omogoča empatičen odziv na jok. Poleg tega oksitocin modulira aktivnost PFC na način, ki supresira negativen odziv na otroški jok.

Receptorji za oksitocin se nahajajo v delih možganov, ki so vključeni v socialno in starševsko vedenje, npr. v amigdali, centru *nucleus accumbens*, striatumu in VTA. Oksitocin vzpodbudi in vzdržuje starševsko vedenje. V vsakem od delov možganov ima oksitocin nekoliko drugačno vlogo. V VTA npr. vpliva na negovanje mladičev (čohanje, lizanje) in gradnjo gnezda; v centru *nucleus accumbens* ima funkcijo vzpostavljanja in vzdrževanja naklonjenosti do otroka ter navezanosti nanj.

Oksitocin, ki omogoča navezanost med staršem in otrokom, starše spodbuja k igranju z otrokom in izboljša odzivnost na otrokove signale (slika 9.1). Kadar so starši in otroci v pozitivni interakciji, imajo oboji povišane ravni oksitocina. Pri materah oksitocin spodbuja tudi agresivnost do tujcev (branjenje otroka – glej podglavje 8.4).

Gen za receptor oksitocina je polimorfen. Variabilnost v genu je povezana z variabilnostjo v odzivnosti staršev za otrokove signale. Polimorfizma v rs53576 in rs2254298 na tretjem intronu imata tri različice: GG, AG, AA (slika 9.2). Nosilci različice GG pri rs53576 imajo višje ravni oksitocina, njihova amigdala se ob socialnih

### Polimorfizem gena za oksitocinski receptor

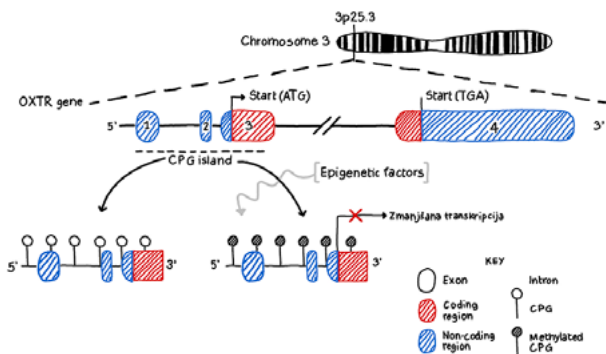


Slika 9.2: Genetske variante v genu za receptor oksitocina (OXTR)

Vir: prirejeno po Meyer-Lindenberg idr. (2011).

Dva polimorfizma SNP v tretjem intronu OXTR sta se izkazala kot posebej obetavna kandidata pri preučevanju sociovedenskih fenotipov (na sliki sta označena krepko): rs53576 (G/A) in rs2254298 (G/A). Glavni SNP z njihovo lokacijo in številko rs so prikazani zgoraj. Eksoni so označeni s temnejšimi osenčenimi okvirji, neprevedena območja pa so prikazana s svetlejšimi okvirji. Različice v genu so prikazane s puščicami. Chr = kromosom.

### EPIGENETSKE SPREMEMBE GENA ZA OKSITOCINSKI RECEPTOR



Slika 9.3: Epigenetske spremembe gena za receptor oksitocina

Vir: po Pier idr. (2016) priredila Chiara Piraino.

Gen OXTR se nahaja na kromosomu 3p25.3. Epigenetski dejavniki, kot je izpostavljenost travmi, lahko povzročijo metilacijo CPG-otoka, ki zajema eksone. To zmanjša transkripcijo gena OXTR in posledično ekspresijo proteina OXTR. To je pomembno, ker je funkcija oksitocina odvisna od prisotnosti OXTR.

informacijah bolj aktivira in so empatičnejši. Starševstvo vpliva na razvoj otrokovega oksitocinskega sistema.

Izražanje receptorjev za oksitocin je lahko povezano z epigenetskimi vplivi (slika 9.3). Travme v otroštvu so povezane z metilacijo gena za receptor OXTR in zato z njihovo manjšo ekspresijo.

### 9.1.2.2 Dopaminergični sistem

Dopaminergični sistem okrepi učenje na podlagi nagrajevanja ter vpliva na sprejemanje odločitev na podlagi pričakovanja nagrade. Vpliva na motivacijo za odnos, na vzdrževanje navezanosti in naklonjenosti. Pri starševskem vedenju sta vpletena mezolimbicni DA-sistem (VTA, ventralni striatum (*nucleus accumbens*) → PFC) in nigrostriatalni DA-sistem (*substantia nigra*, dorzalni striatum).

Dopaminergični sistem se povezuje z oksitocinergičnim sistemom in MPOA. Oksitocinergične poti iz PVN-hipotalamusa in MPOA aktivirajo VTA. Posledično se aktivira izločanje dopamina v ventralni striatum (VS, *nucleus accumbens*). VS je povezan z medianim prefrontalnim korteksom (MPFC). MPFC in dorzolateralni prefrontalni korteks (DL-PFC) se aktivirata ob pogledu na otroški obraz. Povezujejo ju s pozornostjo na otrokove signale, spominom, z organizacijo in izvajanjem materinskega vedenja ter uravnavanjem čustev.

Starševsko vedenje in navezanost na otroka sta odvisna od oksitocinskega vložka. Posamezniki z manj oksitocinergičnih povezav z dopaminergičnimi slabše skrbijo za potomce kot tisti, kjer je teh povezav več. Če so v VTA miši vbrizgali oksitocin, se je povečala aktivnost dopaminergičnih nevronov v VS (tu je najpomembnejša aktivacija regije *nucleus accumbens*). Slednje vzbuja občutek nagrade. Gostota oksitocinskih receptorjev v VS sovpada z materinskim vedenjem. Senzorični signali otroka, kot so sesanje, oglašanje in dotik, stimulirajo sproščanje oksitocina iz hipotalamusa, zaradi česar se aktivira dopaminergični nagrajevalni sistem, kar vodi v naklonjenost in navezanost.

## 9.2 Navezanost na spolnega/življenjskega partnerja

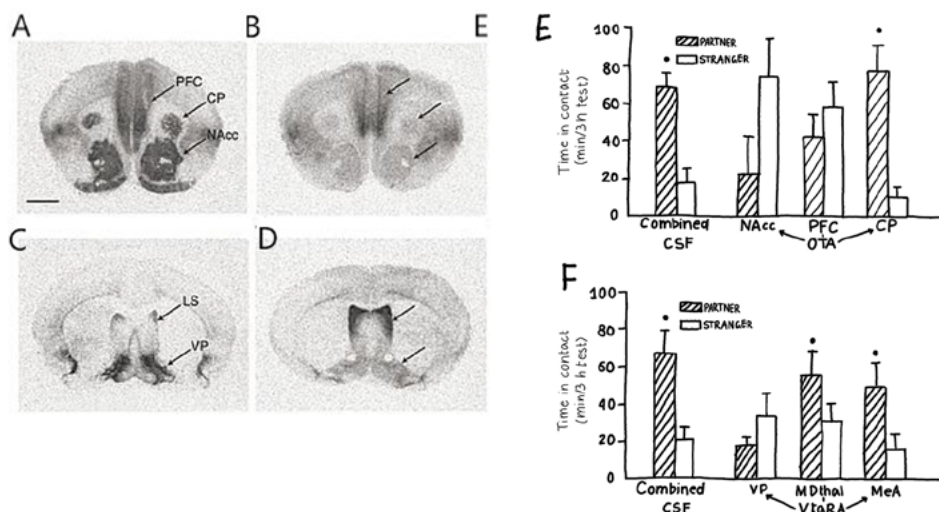
### 9.2.1 Biologija navezanosti na spolnega/življenjskega partnerja

Za navezanost na partnerja so pomembni prefrontalni korteks, ventralni striatum (*nucleus accumbens* – NAcc), dorzalni striatum (*putamen* in kaudatno jedro) in ventralni pallidum (VP). Fiziološki mehanizmi, vključeni v navezanost na partnerja, vključujejo mezokortikolimbicni DA-nagrajevalni sistem, sistema oksitocina (OXT) in arginin vazopresina (AV). OXT in AV se vežeta na nagrajevalni mezokortikolimbicni DA-sistem (PFC, NAcc, VP, lateralni septum (LS)<sup>1</sup>). V nastanek in vzdrževanje navezanosti je vpleten tudi opioidni sistem.

Pri sesalcih se preferenca za partnerja poveča med parjenjem, ki povečuje dopaminergično in oksitocinergično aktivnost v NAcc ter vodi v navezanost med partnerjema. Oksitocin je pomemben pri spolnem vedenju samic (povečuje spolno vzburljenje in receptivnost samic, sprošča se pri orgazmu). Skupaj z dopaminom spodbuja navezanost na specifičnega samca. Pri človeku OXT spodbuja medpartnersko komunikacijo. Pari z višjim OXT se ob konfliktu lažje sporazumejo.

1 LS je vpleten v procesiranje čustev in stres. Povezuje se z amigdalno, s hipotalamusom ... Pri podganah je povezan z občutkom nagrajenosti.





Slika 9.4: Prečni prerez možganov monogamne in poligamne vrste voluharic z označenimi receptorji za oksitocin ter arginin vazopresin

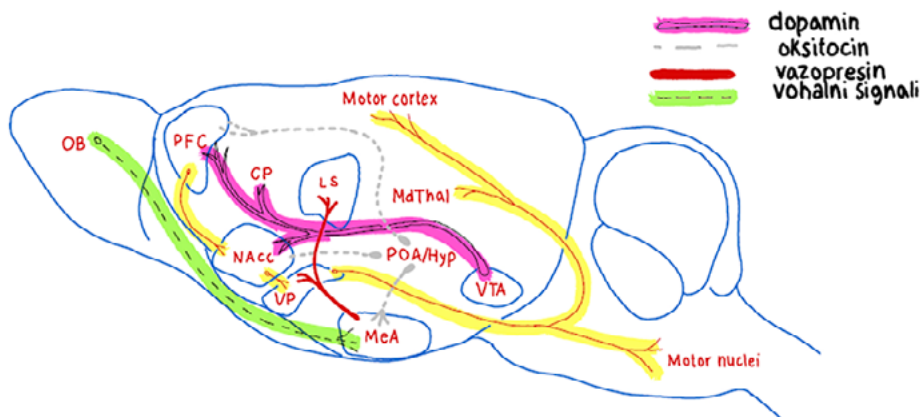
Vir: po Young in Wang (2004) priredila Chiara Piraino

Monogamne prejijske voluharice (A) imajo večjo gostoto OXTR v *nucleus accumbens* (NAcc) ter repastem delu in jedru lentikularne skorje (angl. *caudate putamen*, CP) kot poligamne gorske voluharice (B). Obe vrsti imata OXTR v prefrontalni skorji (PFC). (C, D) Samci prejijskih voluharic (C) imajo večjo gostoto V1aR v ventralnem palidumu (VP) kot gorske voluharice (d). (E) Selektivni antagonist OXTR (OXTA), dvostransko infundiran v NAcc ali PFC, ne pa v CP, blokira tvorbo partnerskih preferenc pri samicah prejijskih voluharic. (F) Infuzija selektivnega antagonist V1aR (V1aRA) v VP, ne pa v mediodorsalni talamus (MDthal) ali medialno amigdalo (MeA), pri samcih prejijskih voluharic preprečuje dajanje prednosti partnerjem, s katerimi so se parile. Merilo = 1 mm..

Arginin vazopresin nastaja v hipotalamusu, *bed nucleus v stria terminalis* (povezuva med hipotalamusom in amigdalo) in mediani amigdali. Za socialno vedenje so pomembni predvsem receptorji tipa 1 (AVPR1), ki jih pri človeku najdemo v lateralnem septumu, talamusu in amigdali. Pri živalih je AV vključen v dvorjenje samcev in čuvanje samice pred drugimi samci. Pri moških je vpleten v socialno vedenje.

Živalski model navezanosti na partnerja predstavlja primerjalna raziskava na voluharicah *Microtus ochrogaster* in *Microtus montanus* (Young idr., 2011; Young in Wang, 2004). *M. ochrogaster* so socialno monogamne (samice in samci tvorijo dolgoletne pare) in si delijo skupno gnezdo ter ozemlje (teritorij). Mladiči dolgo živijo s starši in jim pomagajo. Druga vrsta, *M. montanus*, je poligamna. Samec in samica imata vsak svoje gnezdo in ozemlje (teritorij). Za potomce skrbi samica.

Navezanost (angl. *pair-bonding*) pri *M. ochrogaster* je »posledica« 24 ur trajajočega intenzivnega parjenja. Pri parjenju se pri samicah sprošča predvsem oksitocin (OXT) in pri samcih arginin vazopresin (AV). Ker je v možganskih delih v dopaminski sistem nagrajevanja vključenih veliko receptorjev za OX in AV, ki ga ta dva aktivirata, parjenje z določenim partnerjem postane hedonistično (angl. *reinforcement*). Pri navezanosti sta pomembna predvsem NAcc in *caudate putamen*.



Slika 9.5: Prečni pogled na možgane prerijske voluharice, ki ponazarja predlagani model nevronskega mrežja za vzpostavljanje navezanosti na partnerja (angl. *pair bonding*)

Vir: po Young in Wang (2004) priredila Chiara Piraino.

V tem modelu parjenje aktivira VTA, kar ima za posledico povečano aktivnost dopamina v prefrontalni skorji (PFC) in *nucleus accumbens* (NAcc). Hkrati se vohalni signali od partnerja prenašajo preko vohalnega bulbosa (OB) v medialno jedro amigdale (MeA). Oksitocin deluje v MeA, AVP pa deluje v lateralnem septumu (LS), da olajša vohalno učenje in spomin. Parjenje stimulira tudi povečane zunajcelične koncentracije oksitocina v PFC in NAcc samic ter vazopresina v ventralnem palidumu (VP) samcev. Vlakna AVP v LS in VP izvirajo iz celičnih teles v MeA ter *bed nucleus stria terminalis* (ni prikazano). Vir projekcij oksitocina za NAcc, MeA in PFC ni opredeljen (od tod pikčasta črta), vendar najverjetneje izvirajo v preoptičnem ali hipotalamičnem območju (POA/Hyp). Glutamatergične projekcije od PFC do NAcc naj bi bile pomembne pri ojačitvi navezanosti parov. Sočasna aktivacija dopaminergičnega sistema in sistema oksitocina ali AVP v NAcc ali VP potencialno povzroči razvoj pogojene preference za partnerja. VP je glavni izhodni rele NAcc in modulira motorični izhod kot odziv na ojačitvene dražljaje preko projekcij na mediodorzalni talamus (MdThal) ter kortikalna in mezencefalna motorična jedra.

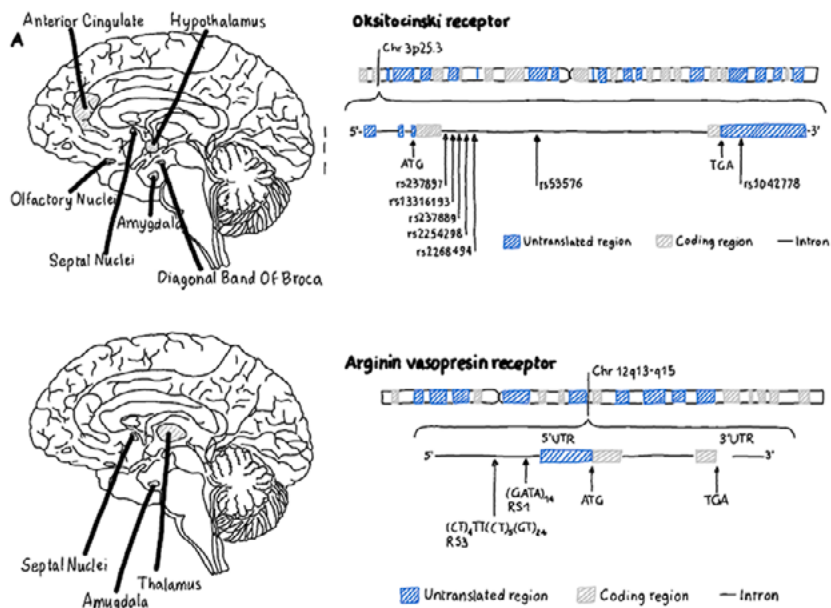
Primerjalno imajo poligamni *M. montanus* manj OXT-receptorjev v NAcc in caudatnem putamnu, ki sta verjetno vključena v nagrajevanje, ko se osebek pari s svojim partnerjem. Samci *M. ochrogaster* imajo večjo gostoto receptorjev za AV v ventralnem pallidumu kot samci *M. montanus* (sliki 9.5 in 9.6). Ventralni pallidum povezujeemo z občutki nagrajenosti in užitka.

Pri samicah vzpostavljanje navezanosti ovirajo antagonisti OXT-receptorjev v NAcc ali PFC, pri samcih pa antagonisti AV-receptorjev v ventralnem pallidumu.

Poznamo tri različice tega gena za receptor arginin vasopresina (AVPR1) (slika 9.6). Polimorfizem v RS3 je vpleten v vedenja, povezana s partnerstvom pri moškem spolu (Walum idr., 2008).

### 9.3 Prosocialno vedenje pri ljudeh

Prosocialno vedenje, kamor spadajo altruizem, skrb za druge in kooperativnost, se je razvilo iz starševskega vedenja. Na variabilnost v prosocialnem vedenju močno vpliva variabilnost genskega zapisa. Dednost pri prosocialnem vedenju je ocenjena



Slika 9.6: Polimorfizmi genov za receptorja oksitocina in arginin vazopresina ter ključni deli možganov, kjer se pojavljajo

Vir: po Aspé-Sánchez idr. (2016) priredila Chiara Piraino.

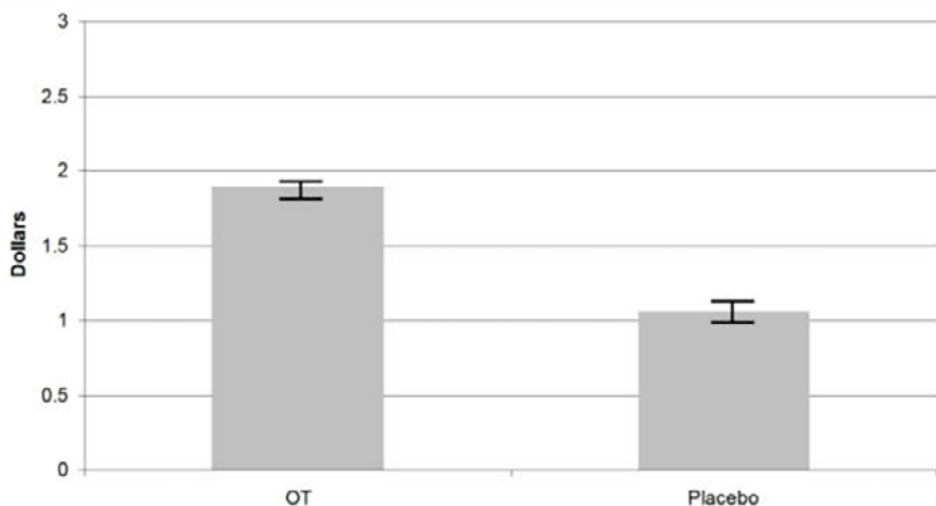
OXTR in AVPR sta receptorja, vezana na G-protein, izražena v ključnih strukturah možganov. Geni za receptorja oksitocina in arginin vazopresina so polimorfni. Polimorfizmi so povezani z razlikami v človeških družbenih (in patoloških) vedenjih. (A) V človeških možganih je OXTR izražen v bazolateralni amigdali, sprednjem in ventromedialnem hipotalamusu, vohalnem jedru, diagonalnem pasu Broca, septalnih jedrih in sprednjem cingulatu (levo). Njegov gen (desno) se nahaja na kromosomu 3p25.3 (približen položaj je označen z zeleno navpično črto). Vsebuje štiri eksonne in tri introne, ki vključujejo več znanih SNP-jev. (B) AVPR1A je izražen v septalnih jedrih, talamusu in bazalnem amigdaloidnem jedru (levo). Gen, ki kodira ta receptor (desno), se nahaja na kromosomu 12q14. Tako kot v primeru OXTR vsebuje intron pred eksonom, ki kodira sedmo transmembransko domeno. Shema vključuje SNP (v primeru OXTR) in t. i. ponovitev preprostega zaporednja (angl. *simple sequence repeat* – SSR) (v primeru AVPR).

na približno 0,55. Pri prosocialnem vedenju pomembno vlogo igra OX, ki spodbuja zaupljivost, radodarnost in pripravljenost za sodelovanje.

Primer: raziskava je pokazala, da so bili ljudje, ki so inhalirali OX, radodarnejši kot tisti, ki so prejeli placebo (slika 9.7).

Oksitocin je vpleten v prepoznavo obrazov, prepoznavo čustev iz obrazne mimike, zaupanje, radodarnost, sodelovanje in zaznavanje socialnih vsebin (moški). Pri moških arginin vazopresin sodeluje pri prepoznavanju jeze in veselja iz obrazne mimike ter zaznavanju besed s socialno vsebino (slika 9.8).

Procesiranje socialnih in čustvenih informacij poteka preko amigdale, ki jo nadzorujeta ventralni mediani prefrontalni korteks (vmPFC) in anteriorni cingulatni korteks (ACC). Aktivnost v amigdali modulirajo tudi nevroni iz hipotalamusa, ki sproščajo OXT in AV. Amigdala se povezuje (preko hipotalamusa) z možganskim



Slika 9.7: Oksitocin in radodarnost

Vir: Zak idr. (2007); <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxytocin-Increases-Generosity-in-Humans-pone.000128.g001.jpg>.

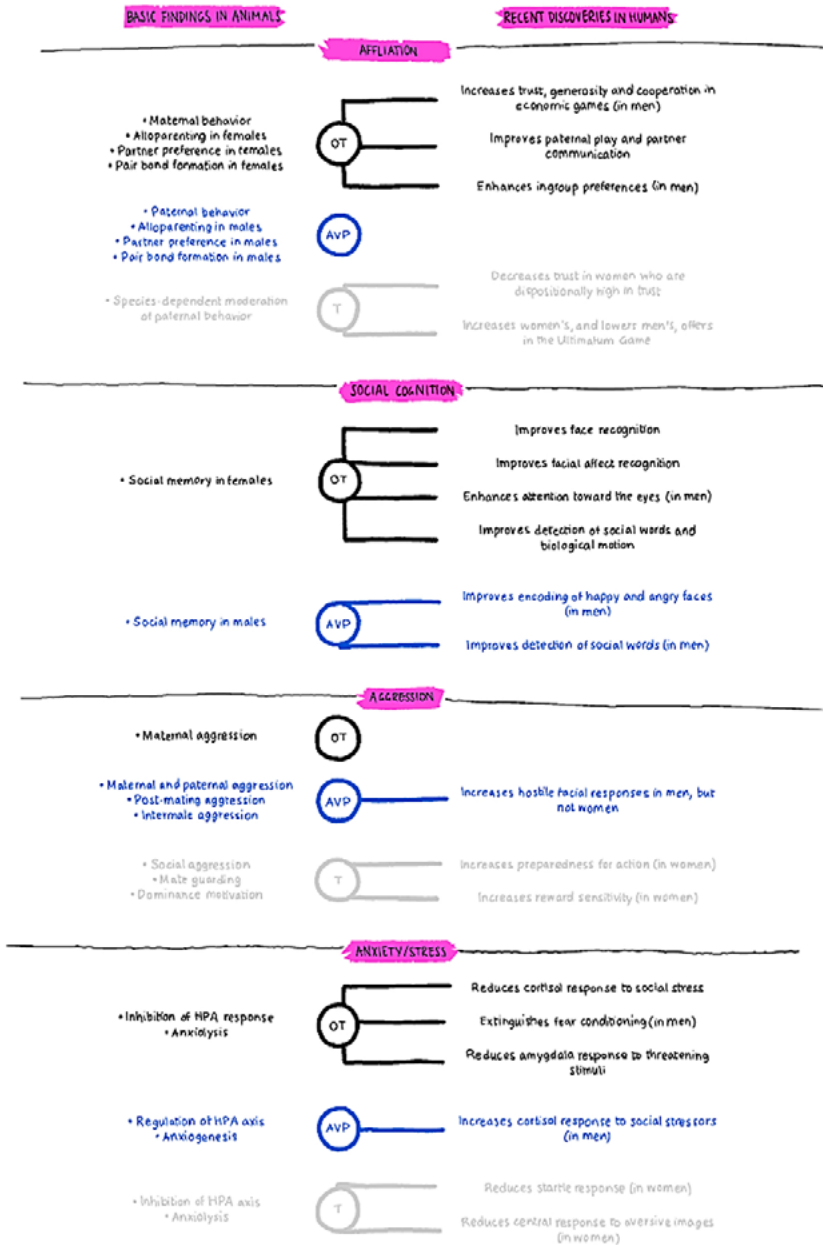
Stolpca prikazujeta povprečno radodarnost (vsoto podarjenega denarja) za tiste, ki prejemajo oksitocin (OT) ali placebo. Velikodušnost je 80-odstotno večja v skupini OT ( $p = 0,005$ ;  $N = 68$ ). Povečana radodarnost ni posledica altruizma, saj infuzija OT v nalogi, ki je bila zasnovana za izolirani altruizem, ni pokazala nobenega učinka v primerjavi s placebom ( $p = 0,51$ ;  $N = 68$ ).

deblom in regulira avtonomne reakcije na socialne dražljaje. Polimorfizem v genu za receptor OXT vpliva na odzivanje telesa na oksitocin. Raziskave so pokazale, da so določeni polimorfizmi v genu za receptor oksitocina povezani z aktivnostjo amigdale. Npr., nekateri polimorfizmi so povezani z zmanjšano aktivnostjo amigdale, medtem ko se pri drugih kaže povečana aktivnost. Polimorfizem v genu za receptor OXT tako lahko vpliva na različne vidike socialne kognicije, kot sta empatija in zaznavanje obraznih izrazov ter socialnih namigov. [Glej sliko 1 v Feldman \(2015\)](#).

Pri empatiji ima pomembno vlogo sistem zrcalnih nevronov. Zrcalni nevron je tisti, ki se aktivira, ko osebek izvršuje neko akcijo in tudi ko to akcijo samo opazuje ([glej sliko 4 v Bangert idr. \(2006\)](#)). Določeni deli možganov (predvsem premotorični korteks, suplementarno motorično področje, primarni somatosenzorni korteks, inferiorni parietalni korteks) so aktivni, ko neko čustvo izkusimo in ko opazujemo človeka, ki izkuša to čustvo.

Empatija je motena pri motnjah, kot so avtizem in osebnostne motnje (narcistična, shizoidna, mejna, psihopatija (sociopatija) in shizofrenija). Oksitocin so nekateri predlagali kot sredstvo za zdravljenje shizofrenije, avtizma, socialne fobije in nekaterih drugih psihiatričnih bolezni. Težava je pri odzivanju na oksitocin, saj naj bi bili pri teh motnjah receptorji zanj manj občutljivi.

## biologija navezanosti in socialne kognicije



Slika 9.8: Socialne neuroendokrinološke ugotovitve raziskav na živalih in ljudeh

Vir: po McCall in Singer (2012) priredila Chiara Piraino.

V prvem stolpcu so navedeni dobro uveljavljeni vzorci v zvezi z vplivom oksitocina (OT), AVP in testosterona (T) na družabno vedenje, socialno kognicijo, agresijo ter anksioznost/stres pri živalih, ki niso ljudje. V drugem stolpcu so navedeni začetni, vzporedni izsledki raziskav pri ljudeh. Kjer je navedeno, so bile raziskave pri ljudeh o dani ugotovitvi omejene na en spol.



## 10.0 biološke osnove osebnosti

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

## 10.1 Definicija in metode preučevanja osebnosti

Osebnost je razmeroma trajna in edinstvena celota duševnih, vedenjskih in telesnih značilnosti, po katerih se posameznik razlikuje od drugih ljudi. Posamezniki se razlikujemo v vedenju, mišljenju, čustvovanju in motivaciji. Te individualne razlike so stabilne skozi čas in različne situacije.

Pri preučevanju osebnostnih lastnosti se poslužujemo vprašalnikov, (samo)ocenjevanja in opazovanja vedenja. Podatke o osebnostnih lastnostih lahko povezujemo (koreliramo) s podatki, ki jih pridobimo s testi dednosti, z metodami molekularne genetike, kjer ugotavljamo variabilnosti v specifičnih genih (GWAS); s »slikanjem možganov« (angl. *neuroimaging*) (npr. slikanjem z magnetno resonanco (MRI) in s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET)); z določanjem koncentracij psihoaktivnih snovi ali njihovih metabolitov (npr. hormonov v slini, metabolitov živčnih prenašalcev v cerebrospinalni tekočini); s psihofarmakološkimi manipulacijami ipd.

## 10.2 Zgodovina preučevanja biologije osebnosti

Razlike v osebnosti v povezavi z raznolikim telesnim ustrojem in zdravjem že dolgo fascinirajo mislece. Že 3.000 let pr. n. št. so indijski menihi postavili sistem, v katerem so telesne značilnosti (*dosha*) povezali s psihološkimi značilnostmi (*guna*), njihova individualna kombinacija se imenuje *prakriti* (Shilpa in Venkatesha Murthy, 2011). Tako so npr. tip *Kapha*, ki je močnejše postave, po eni strani (če je v ravnotežju) povezali s kreativnostjo in z umirjenostjo ter po drugi strani (če je preveč poudarjena) s pasivnostjo, posesivnostjo in slabo cirkulacijo krvi.

Stari Grki, med katerimi je bil na področju medicine poglaviten Hipokrat, so vedenjske značilnosti povezovali s štirimi telesnimi tekočinami. Te so črni žolč (gr. μέλαινα χολή, »melania chole«) – melanholik, rumeni žolč (gr. χολή, »chole«) – kolerik, sluz (gr. φλέγμα, »phlegma«) – flegmatik in kri (gr. αἷμα, »haima«) – sangvinik.

V 19. stoletju se je Franz Joseph Gall ukvarjal s t. i. frenologijo<sup>1</sup>, psevdoznanostjo, ki glede na velikost določenih področij lobanje sklepa na posameznikove mentalne in osebnostne lastnosti. Menil je, da je velikost teh področij sorazmerna nagnjenosti posameznika k določeni vedenjski in kognitivni lastnosti. Na lobanji je Gall določil 27 področij, ki jih je povezoval z osebnostjo. Od teh področij naj bi jih 19 imele tudi druge živalske vrste (slika 10.1). Posamezne dele lobanje je meril s kaliperjem oziroma kraniometrom.

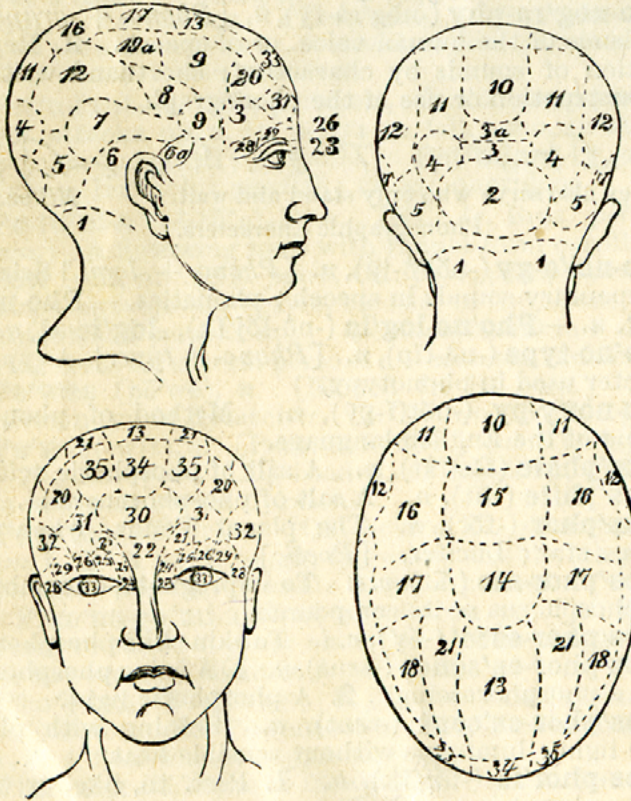
## 10.3 Hans Eysenck

Prvi teoretiki na področju psihologije osebnosti so bili Sigmund Freud, Alfred Adler, Gordon Allport, Hans Eysenck, Abraham Maslow in Carl Rogers.

<sup>1</sup> Glej tudi Hrast (2011).



**Phre-nol'o-gy** (-nól'ò-jý), *n.* [Gr. φρήν, φρενός + *-logy.*] **1.** Science of the special functions of the several parts of the brain, or of the supposed connection between the faculties of the mind and organs in the brain. **2.** Physiological hypothesis that mental faculties, and traits of character, are shown on the surface of the head or skull; craniology. — **Phre-nol'o-gist**, *n.* — **Phren'o-log'ic** (frén'ò-lòj'ík), **Phren'o-log'ic-al**, *a.*



A Chart of Phrenology.

- 1** Amativeness ; **2** Philoprogenitiveness ; **3** Concentrativeness ; **3 a** Inhabitiveness ; **4** Adhesiveness ; **5** Combaticiveness ; **6** Destructiveness ; **6 a** Alimentiveness ; **7** Secretiveness ; **8** Acquisitiveness ; **9** Constructiveness ; **10** Self-esteem ; **11** Love of Approbation ; **12** Cautiousness ; **13** Benevolence ; **14** Veneration ; **15** Firmness ; **16** Conscientiousness ; **17** Hope ; **18** Wonder ; **19** Ideality ; **19 a** (Not determined) ; **20** Wit ; **21** Imitation ; **22** Individuality ; **23** Form ; **24** Size ; **25** Weight ; **26** Coloring ; **27** Locality ; **28** Number ; **29** Order ; **30** Eventuality ; **31** Time ; **32** Tune ; **33** Language ; **34** Comparison ; **35** Causality. [Some raise the number of organs to forty-three.]

Slika 10.: Frenološka karta

Vir: <https://en.wikipedia.org/wiki/Phrenology#/media/File:1895-Dictionary-Phrenolog.png>.

Opredelevitev frenologije z grafikonom iz Websterjevega akademskega slovarja iz leta okoli 1895.

Hans Eysenk (1916–1997) se je posvečal predvsem raziskavam inteligence in osebnosti. V svoji knjigi *Dimensions of Personality* (1947) je opredelil dve osebnostni dimenziji, ekstravertnost (E) proti introvertnosti in nevroticizem (N) proti stabilnosti. Individualne razlike v teh dveh dimenzijah je povezal v posamezne tipe temperameta, kot jih je opredelil Hipokrat:

- visok N in visoka E = kolerični tip,
- visok N in nizka E = melanholični tip,
- nizek N in visoka E = sangvinični tip,
- nizek N in nizka E = flegmatični tip.

Konec 70. let prejšnjega stoletja je Eysenck v model dodal tretjo dimenzijo, psihotizem proti socializiranosti.

Predvideval je, da je osebnost povezana z vzbujenostjo določenih delov možganov. Ekstravertirani naj bi imeli nizko vzbujenost retikularne mreže,<sup>2</sup> zaradi česar iščejo zunanjo stimulacijo. Nasprotno je predvideval za introvertirane. Nevroticizem je povezoval z visoko reaktivnostjo limbičnega sistema, zaradi česar nevrotiki hitreje odreagirajo na čustvene dražljaje kot čustveno stabilni posamezniki. Predvideval je, da psihotizem definira nizka aktivnost serotoninskega in visoka aktivnost dopaminskega sistema.

Med drugim je na eno- in dvojajčnih dvojčih testiral dednost nevroticizma. Pokazal je, da je nevroticizem zmerno deden (Eysenck in Prell, 1951).

## 10.4 Jeffrey Gray

Jeffrey Gray (1934–2004) je osebnost povezoval s posameznikovo občutljivostjo na nagrado, kazen in konflikt (t. i. Reinforcement Sensitivity Theory – RST). Na podlagi te občutljivosti je opredelil tri hipotetične možganske sisteme (1982):

Vedenjski aktivacijski sistem (angl. *behavioral activation system* – BAS), ki ga določata povečana občutljivost in aktivacija odziva na nagrajevalne dražljaje/nagrado. Ta sistem je povezan s približevanjem k nagradi (angl. *approach motivation*), pozitivnimi čustvi (upanje, veselo pričakovanje) in z raziskovalnostjo. Posamezniki z aktivnejšim BAS so impulzivnejši, ekstravertnejši in manj anksiozni.

Sistem, ki aktivira stresni odziv (angl. *fight-flight-freezing system* – FFFS), ojača reakcijo na trenutne ogrožajoče dražljaje, kazen in frustracijo. Njegova funkcija je aktivacija izogiba ali eliminacije ogrožajočega dražljaja (angl. *fight-flight-freeze*) (agresija, panika, jeza, bes). Povezan je z negativnimi čustvi, kot je npr. strah.

Vedenjski inhibicijski sistem (angl. *behavioral inhibition system* – BIS) opredeljuje občutljivost na konfliktne dražljaje, ki so zaželjeni, a tudi potencialno ogrožajoči (angl. *approach-avoidance conflict*). BIS aktivira oprežanje (angl. *vigilance*) in

<sup>2</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Reticular\\_formation](https://en.wikipedia.org/wiki/Reticular_formation).

pasivno izogibanje ter anksioznost. Za aktiven BIS je značilna nagnjenost k negativnim čustvom, kot so frustracija, anksioznost in žalost.

BAS, BIS in FFFS vplivajo na razlike v impulzivnosti, ekstravertnosti, nevroticizmu in anksioznosti. Za visok BAS so značilne visoka raven ekstravertnosti, nizka raven nevroticizma ter visoka raven impulzivnosti. Visok BIS pa se odraža v nizki ravni ekstravertnosti ter visoki ravni nevroticizma in anksioznosti.

Gray je predvideval, da ti trije sistemi nastopajo posamično (individualno) in da se posameznik konsistentno odziva z enim od njih. Grayeva teorija je bila večkrat kritizirana, predvsem, ker predvideva, da so trije sistemi med seboj neodvisni. Kasneje sta Gray in McNaughton (2000) teorijo dopolnila, po tej so trije sistemi povezani z anksioznostjo, impulzivnostjo, motivacijo in okrepitevnim učenjem (angl. *reinforcement learning*).

Nedavne raziskave so pokazale, da se kot odziv na nagrado (BAS) aktivirata *nucleus accumbens* in dorzomedialni prefrontalni korteks (dmPFC) (Gonen idr., 2012). Kot odziv na kazen (FFFS) se aktivirajo amigdala, hipotalamus in subgenualni anteriorni cinguladni korteks. V konfliktu (BIS) se aktivirata hipokampus in ventromedialni prefrontalni korteks (vmPFC).

## 10.5 Claude Robert Cloninger

Claude Robert Cloninger (1944) je v 80. letih prejšnjega stoletja razvil model razlik v temperamentu, ki ga je osnoval na genetskih, nevrobioloških in nevrofarmakoloških podatkih. Predlagal je tri dimenzije temperamenta, ki se neodvisno dedujejo: izogibanje škodi (tesnoben, pesimističen proti asertivnemu, optimističnemu); iskanje novosti (impulziven proti rigidnemu); odvisnost od nagrade (topel proti hladnemu). Kasneje je dodal še dimenzijo vztrajnosti. Pokazal je, da je temperament evidenten v zgodnjem razvoju in je v večji meri deden (Gillespie idr., 2003).

### *Iskanje novosti*

- Radovednost
- Impulzivnost
- Ekstravagantnost
- Neurejenost

### *Izogibanje škodi*

- Zaskrbljenost
- Strah pred negotovostjo
- Sramežljivost
- Hitra utrudljivost

### *Odvisnost od nagrade*

- Sentimentalnost
- Odprtost za prijetno komunikacijo
- Navezanost
- Odvisnost

### *Vztrajnost*

- Vztrajnost
- Trdo delo
- Ambicioznost
- Perfekcionizem

Tipe temperamenta je povezal z aktivnostjo specifičnih nevrottransmiterskih sistemov:

- iskanje novosti: nizka aktivnost dopaminskega sistema;
- izogibanje škodi: visoka aktivnost serotoninškega sistema;
- odvisnost od nagrade: nizka aktivnost noradrenergičnega sistema;
- vztrajnost (angl. *persistence*): medsebojni vpliv več nevrottransmiterskih sistemov.

Kasnejša MRI-raziskava je pokazala, da je iskanje novosti povezano s povečanjem prostornine sivine v cingulatnem korteksu; izogibanje škodi z zmanjšanim volumnom sivine v orbitofrontalni, okcipitalni in parietalni skorji; odvisnost od nagrade pa z zmanjšano prostornino sivine v kavdatnem jedru (Gardini idr., 2009).

Poleg tipov temperamenta je predlagal tri značilnosti značaja: kooperativnost, samousmerjenost (angl. *self-directedness*) in samopreseganje (angl. *self-transcendence*). Predvideval je, da na razvoj teh vpliva predvsem ločeno okolje.

#### *Samousmerjenost*

- Odgovornost
- Namenskost
- Iznajdljivost
- Sprejemanje sebe

#### *Samopreseganje*

- Pozabljanje nase

#### *Kooperativnost*

- Družbena sprejemljivost
- Empatija
- Pomoč drugim
- Toplina
- Dobrota, iskrenost

- Identifikacija z drugimi

- Duhovno sprejemanje

Tudi Clonigerjeva teorija je deležna veliko kritik. Te se nanašajo predvsem na ne-ločljivost temperamenta in značaja, dejstvo, da so lastnosti obeh zmerno dedne, in na neponovljivost njegovih rezultatov faktorjske analize. Poleg tega so raziskave pokazale, da temperament ni vezan na posamezne nevrottransmiterske sisteme.

## 10.6 Richard A. Depue in Paul F. Collins

Richard A. Depue in Paul F. Collins (1999) predlagata, da ekstravertnost ločimo na dve osnovni karakteristiki: družabnost (pripadnost, navezanost, uživanje v medosebnih vezeh, toplina in ljubeznivost) in asertivnost (dominantnost, uživanje v vodstvenih vlogah, ekspresionizem, ambicioznost). Družabnost povezuje s sistemi, vključenimi v nagrado in navezanost – sistemi oksitocina, arginin vasopresina, estrogena in endogeni opiodi. Asertivnost povezuje s sistemi dopaminskih poti, ki vplivajo na občutljivost za nagrado in približevanje ter aktivnost. Ravno tako sta razdelila nevrotizicem, in sicer na anksioznost in na strah. Anksioznost povezuje z odzivom na nespecifične, strah pa z odzivom na specifične dražljaje.

Pravita, da je nevroticizem povezan z delovanjem amigdale in BNST ter z aktivnostjo noradrenergičnega in serotoninergičnega sistema. Tretjo dimenzijo, kontroliranost, definirata s sposobnostjo inhibicije impulzivnih odzivov. Povezujeta jo z interakcijo serotoninskega in dopaminskega sistema.

## 10.7 Marvin Zuckerman

Marvin Zuckerman (1991) je izsledke o nevroznanosti osebnosti objavil v knjigi *Psychobiology of Personality*. Predlagal je pet alternativnih dimenzij osebnosti: družabnost, nevroticizem – anksioznost, agresivnost – sovražnost, impulzivno iskanje čutnih dražljajev in aktivnost.

Pravi, da na osebnost vplivajo neurotransmiterji, hormoni in encimi. Ista »snov« vpliva na več lastnosti. Npr., dopamin in testosteron vplivata na impulzivnost ter družabnost.

## 10.8 Paul Costa, Robert McCrae in pet faktorjev osebnosti

Paul Costa in Robert McCrae (1992) sta predlagala pet dejavnikov osebnosti (angl. *big five personality traits*). Njun model je danes najbolj uporabljan za klasifikacijo osebnostnih dimenzij. Te so:

- odprtost (inovativen, radoveden proti konzervativnemu, previdnemu);
- ekstravertnost (družaben, energičen proti samotarskemu, zadržanemu);
- vestnost (determiniran, organiziran proti impulzivnemu);
- nevroticizem (labilen, tesnoben, razdražljiv proti stabilnemu, umirjenemu);
- sprejemljivost (prijazen, topel proti neprijaznemu, hladnemu).

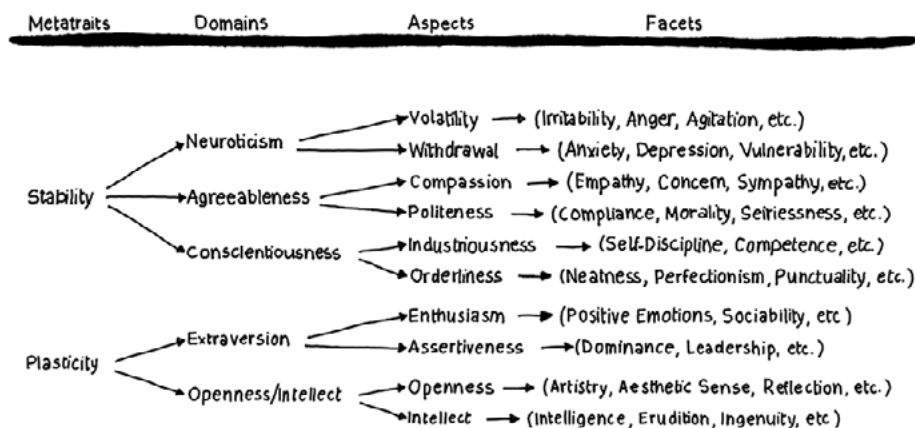
Odprtost se odraža v tendenci po zaznavanju, raziskovanju in uporabi informacij. Ekstravertnost določa občutljivost za nagrado in pozitivna čustva. Vestnost se kaže v racionalni kontroli vedenja in impulzov. Nevroticizem se kaže v občutljivosti za kazen in negativna čustva. Sprejemljivost odraža tendenco po altruizmu (v nasprotju z izkoriščanjem).

## 10.9 Colin DeYoung, Jeremy Gray in dve metalastnosti

Colin DeYoung in Jeremy Gray (2009) sta dejala, da je pet velikih dejavnikov moč opredeliti z dvema nadrejenima metalastnostma, in sicer stabilnostjo ali  $\alpha$  in plastičnostjo ali  $\beta$ . Stabilnost ( $\alpha$ ) odraža tendenco po regulaciji in omejevanju potencialno motečih vedenj ter čustev. Sem spadajo vestnost, sprejemljivost in čustvena stabilnost. To dimenzijo povezujeta s serotoninergično aktivnostjo; ta regulira razpoloženje, vedenje (npr. agresijo) in inhibira impulzivno vedenje.



## Preglednica 10.1: Hierarhija osebnosti po DeYoungu



Vir: po DeYoung (2015) priredila Chiara Piraino.

Plastičnost ( $\beta$ ) odraža tendenco po raziskovanju (realno in abstraktno). V to dimenzijo spadata ekstravertnost in odprtost – intelekt. Avtorja plastičnost povezujeta z dopaminergično aktivnostjo; ta vpliva na vedenjsko raziskovanje in kognicijo.

DeYoung (2015) je kasneje dejal, da lahko osebnostne lastnosti razdelimo v dve metalastnosti (angl. *metatraits*), znotraj teh pa v območja (angl. *domains*, pet velikih dimenzij). Območja se naprej razdelijo v vidike (angl. *aspects*), ti pa naprej v poteze osebnosti (angl. *facets*) (preglednica 10.1).

### 10.10 Osebnost, serotoninergični in dopaminergični sistem

Večina raziskav je torej pokazala, da sta z izražanjem osebnostnih lastnosti povezana predvsem serotoninergični in dopaminergični sistem (DeYoung in Gray, 2009). Serotoninergični sistem je povezan z nevtoticizmom, s sprejemljivostjo in z vestnostjo. Nizka aktivnost serotoninergičnega sistema se odraža v agresivnosti, slabi kontroli impulzov, tesnobi in depresivnosti. Farmakološke manipulacije, ki povečujejo serotonininsko aktivnost, povišajo raven sprejemljivosti in znižajo raven nevtoticizma. Rezultati raziskav kažejo, da čustvena stabilnost (v nasprotju z nevtoticizmom) in sprejemljivost korelirata, ker imata obe gensko podlago v genih za SERT, ki so polimorfni. Krajša varianta gena SERT je povezana z višjim nevtoticizmom in nizko sprejemljivostjo. Na izražanje osebnostnih lastnosti vpliva tudi variabilnost gena za MAO-A, ki je povezana z razlikami v sprejemljivosti in vestnosti.

Dopaminergični sistem vpliva na fleksibilnost mišljenja in težnjo po raziskovalnem vedenju (E: vedenjska r., O: kognitivna r.). Variabilnost v genu za katehol-O-metiltransferazo (COMT), ki regulira raven dopamina v prefrontalnem korteksu, je povezana z variabilnostjo v odprtosti – intelektu. Dopaminergična aktivnost deloma vpliva tudi na ekstravertnost.

## 10.11 Nevroznanost osebnostnih lastnosti

V raziskavi s 116 udeleženci so posameznikom, ki so jim določili osebnostne lastnosti z metodo revised NEO personality inventory (pet velikih), posneli možgane z magnetno resonanco (MRI) (DeYoung idr., 2010). Pokazali so, da je velikost določenih delov možganov povezana s štirimi dejavniki osebnosti. [Glej sliko 1 v DeYoung idr. \(2010\)](#). Raven ekstravertnosti je pozitivno sovpadala s prostornino medianega orbitofrontalnega korteksa, ki kodira vrednost nagrade. Nevroticizem je bil povezan z manjšo prostornino dorzomedianega prefrontalnega korteksa in posteriornega hipokampusa ter z večjim volumnom srednjega cingulatnega girusa. To so deli, občutljivi na grožnje in kazen, ter povezani z negativnimi emocijami in motnjami čustvovanja. Raven sprejemljivosti se je odražala v večji prostornini posteriornega fuziformnega girusa in manjšem posteriornem levem cingulatnem girusu, torej delih, ki so vpleteni v interpretacijo motivov drugih ljudi. Vestnost je bila povezana z večjo prostornino v sredini frontalnega girusa in levem lateralnem prefrontalnem korteksu, delih, odgovornih za načrtovanje akcije. Odprtost ni bila povezana z volumnom merjenih delov možganov. V drugi raziskavi so pokazali, da je odprtost povezana z aktivnostjo prefrontalnega korteksa.

## 10.12 Sinteza modelov osebnosti in znanj o biologiji osebnosti

V svoji raziskavi je DeYoung (2010) naredil sintezo različnih modelov osebnosti in njihove biologije. Ekstravertnost je povezal z občutljivostjo na nagrado in pozitivna čustva (BAS), kar se zrcali v težnji k približevanju potencialni nagradi. Ta težnja se odraža v asertivnosti in zgovornosti ter medosebni angažiranosti. Ekstravertnost je povezana z aktivnostjo tistih delov možganov, ki so povezani s pozitivnimi (socialnimi) dražljaji. To so medialni orbitofrontalni korteks, *nucleus accumbens*, amigdala in striatum. Dopaminergični sistem vpliva na spodbudo (angl. *drive*) za dosego nagrade (asertivnost), opiodi vplivajo na vzdrževanje socialnih vezi (afilijacija), testosteron pa na asertivnost in dominantnost. Genetske raziskave so pokazale povezavo ekstravertnosti z geni, ki vplivajo na dopaminski sistem, npr. geni za COMT ter receptorja D4 in D2.

Nevroticizem je Young (2010) povezal z občutljivostjo na kazen in negativna čustva (BIS, FFFS), kar se zrcali v tesnobnosti, strahu, depresivnosti, jezi, razdražljivosti ipd. Nevroticizem je povezan z aktivnostjo tistih delov možganov, ki so povezani z odzivom na grožnje in kazen ter novimi situacijami. To so amigdala, *insula* in anteriorni cingulatni korteks. Nevroticizem je povezan z aktivnostjo medianega prefrontalnega korteksa – nevrotični imajo manjšo prostornino tega dela. Imajo tudi kronično povišano raven kortizola v telesu in se neoptimalno odzivajo na ogrožajoče dražljaje. Imajo nizko aktivnost serotoninergičnega in visoko aktivnost noradrenergičnega sistema.

Sprejemljivost se odraža v težnji po socialnih stikih, altruizmu in kooperativnosti, prosocialnem vedenju ter empatiji (v nasprotju z antisocialnim vedenjem in izkoriščanjem). Sprejemljivost je povezana s prostornino možganskih delov, vključenih v procesiranje socialnih informacij. To so superiorni temporalni sulkus, posteriorni cingulatni korteks in fuziformni girus. Sprejemljivost je povezana s sposobnostjo potlačanja agresivnih impulzov in socialno motečih čustev, kar se odraža v aktivnosti v levem dorzolateralnem prefrontalnem korteksu. Empatija je povezana z aktivnostjo medianega prefrontalnega korteksa, superiornega temporalnega sulkusa in s sistemom zrcalnih nevronov. Sprejemljivost je povezana s sistemi/z aktivnostjo oksitocina, arginin vasopresina, serotonina (SERT), testosterona (nizek) in estrogena.

Vestnost določa težnja po vzdrževanju notranje motivacijske stabilnosti, samodiscipline in dolgoročnega načrtovanja. Je v konfliktu z impulzivnostjo, iskanjem novosti in senzacij. Vestni imajo večji volumen frontalnega girusa in lateralnega prefrontalnega korteksa. Planiranje in regulacija vedenja sta povezana z aktivnostjo PFC. Pri regulaciji in inhibiciji impulzivnosti (dopamin) je pomembna interakcija med serotonergičnim ter dopaminergičnim sistemom

Odprtost – intelekt se kaže v težnji po ukvarjanju z intelektualnimi izzivi in raziskovanju. Sovpada tudi z inteligentnostjo in delovnim spominom. Intelekt je povezan z aktivnostjo možganskih delov, vpletenih v delovni spomin (DL prefrontalni korteks). Na to dimenzijo vpliva predvsem dopaminergični sistem.

### 10.13 Dednost osebnosti

Večina raziskav je pokazala, da se temperament v razvoju izoblikuje prej in je dednejši kot osebnost. Osebnostne dimenzije naj bi bile zmerno dedne (preglednica 10.2).

Rezultati metaanalize (Bouchard, 2004) kažejo, da je dednost petih velikih dimenzij med 0,42 (vestnost) in 0,57 (odprtost). Osebnostne lastnosti so posledica razlik v genskem zapisu in razlik v ločenem okolju (vzgoja ne igra pomembne vloge) (preglednica 10.3).

Preglednica 10.2: Ocene dednosti osebnostnih dimenzij

TRAIT	Recent Twin Studies				MEAN OF THE FOUR RECENT STUDIES	Reviews	
	Jang et al. (1996) (Canada)	Waller (1999) (US)	Loehlin et al. (1998) (US)	Riemann et al. (1997) (Germany)		Loehlin (1992) Review of Kinships	Bouchard (1997) Summary of Literature
Extraversion	.53	.49	.57	.56	.54	.49	.54
Agreeableness	.41	.33	.51	.42	.42	.35	.52
Conscientiousness	.44	.48	.52	.53	.49	.38	.40
Neuroticism	.41	.42	.58	.52	.48	.41	.58
Openness	.61	.58	.56	.53	.57	.45	.52
MZ pairs	123	313	490	660			
DZ pairs	127	91	317	304			

Vir: po DeYoung (2015) priredila Chiara Piraino.



### Preglednica 10.3: Dednost osebnostnih dimenzij

*Estimates of Broad Heritability and Shared Environmental Influence and Indications of Nonadditive Genetic Effects and Sex Differences in Heritability for Representative Psychological Traits*

TRAIT	HERITABILITY	Nonadditive genetic effect	Shared environmental effect	Sex differences in heritability
Personality (adult samples)				
BIG FIVE				
Extraversion	.54	YES	NO	PERHAPS
Agreeableness (aggression)	.42	YES	NO	PROBABLY NOT
Conscientiousness	.49	YES	NO	PROBABLY NOT
Neuroticism	.48	YES	NO	NO
Openness	.57	YES	NO	PROBABLY NOT
BIG THREE				
Positive emotionality	.50	YES	NO	NO
Negative emotionality	.44	YES	NO	NO
Constraint	.52	YES	NO	NO

Vir: po Bouchard (2004) priredila Chiara Piraino.

Preglednica prikazuje tudi vpliv skupnega in ločenega okolja ter razlike med spoloma.

Tudi prilagajanje izražanja osebnostnih lastnosti spremenjeni situaciji je do velike mere dedno (enojajčni dvojčki spremenijo vedenje na podobnejši način kot dvojajčni). Vpliv genetike na osebnostne lastnosti ostaja relativno nespremenjen skozi adolescentno dobo in odraslost. Kljub temu si otroci dvojčki (MJ in DJ) kasneje postanejo manj podobni. Človek z gensko predispozicijo za določene osebnostne lastnosti izbira, sprejema in različno doživlja specifične dražljaje iz okolja, kar je posledica korelacije med gensko zasnovo in okoljem.

## 10.14 Genetske raziskave osebnosti

Na osebnost vpliva stotine genov. Vsak od njih ima majhen vpliv. V izražanje osebnosti so vpleteni predvsem geni, ki vplivajo na serotonergično in dopaminergično aktivnost (Montag in Reuter, 2014; Sanchez-Roige idr., 2018).

Opravljenih je bilo tudi veliko genomskih raziskav, kjer so pregledali celoten genom in poskušali gene povezati z osebnostnimi lastnostmi (GWAS), vendar pa rezultati niso konsistentni. Naštejmo zgolj nekaj izmed rezultatov:

- gen rs1477268 vpliva na odprtost, gen rs2576037 pa na vestnost (De Moor idr., 2012);
- gena rs4806846 in rs220549 sta povezana z nevroticizmom (Aragam idr., 2013).

Glej tudi preglednico 2 v Sanchez-Roige idr. (2018).

### 10.14.1 Polimorfizem v genu za serotoninski prenašalec (SERT)

Gen za SERT se imenuje SLC6A4. Ta gen je polimorfen – na promotorski regiji ima lahko kratko ali dolgo različico (glej poglavje 7.5). Polimorfizem v genu SLC6A4 se odraža v variabilnosti izražanja proteinov SERT in koncentraciji ekstracelularnega

serotonina v možganih. Kratka varianta alela je povezana z manjšim izražanjem gena in s slabšo regulacijo sistema 5-HT. Slednje se izraža pri povišanem nevroticizmu in konfliktnosti (v nasprotju s sprejemljivostjo).

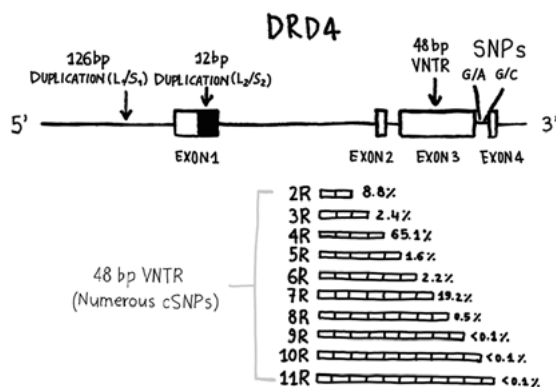
### 10.14.2 Polimorfizem v genih za katehol-O-metiltransferazo (COMT)

COMT je encim, ki razgradi kateholamine, kot so dopamin, adrenalin in noradrenalin. Pomemben je pri regulaciji dopamina v prefrontalni skorji. Gen za COMT, Val<sup>158</sup>Met, je polimorfen (SNP: G/A → Val/Met; glej razdelek 7.5). Različica Met je povezana z manjšo aktivnostjo COMT in višjo koncentracijo dopamina v PFC ter vodi v povišane kognitivne sposobnosti. Po drugi strani je alel Val povezan z večjo aktivnostjo COMT, nižjo koncentracijo dopamina v PFC in impulzivnostjo. Raziskave, ki so preučevale povezavo med polimorfizmom gena COMT in osebnostjo, so pokazale nekonsistentne rezultate.

### 10.14.3 Polimorfizem v genih za dopaminske receptorje

Geni DRD4 za receptor D4 so polimorfni (slika 10.3). Na eksonu 3 je VNTR (angl. *variable number tandem repeat*), ki ima dve do 11 ponovitev (slika 10.2). Polimorfizem vpliva na variabilnost v strukturi receptorja D4 in njegovo učinkovitost oziroma afiniteto za vezavo dopamina. Različica gena DRD4 s sedmimi ponovitvami vpliva na »iskanje novosti« (impulzivnost, raziskovalnost, ekstravagantnost ...) (Munafò idr., 2008). Polimorfizem v DRD4 (VNTR) je povezan tudi z ADHD in zlorabo opioidnih drog.

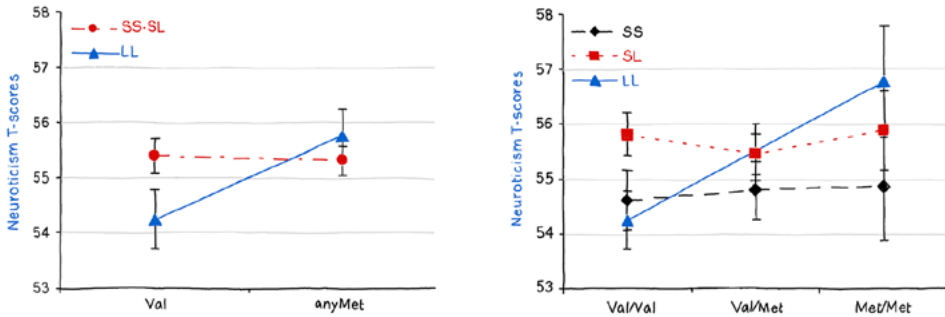
Na iskanje novosti in ekstravertnost vpliva tudi polimorfizem (SNP) C-521-T v promotorski regiji gena DRD4.



Slika 10.2: Polimorfizem v genu DRD4

Vir: po Ding idr. (2002) priredila Chiara Piraino.

Položaji eksonov so označeni z bloki (črna – nekodirajoča; bela – kodirajoča). Navedeni so približni položaji podvajanja regije promotorja 120 bp (trikotnik), podvajanja eksona 1 12 bp (trikotnik), VNTR v eksonu 3 (trikotnik) in dveh SNP v intronih. Različice 2R–11R VNTR so označene pod eksonom 3 skupaj s svojimi frekvencaми v svetovni populaciji.



Slika 10.3: Vpliv interakcije med različicami BDNF (Val66Met) in 5-HTTLPR (SS, SL, LL) na oceno nevroticizma Vir: po Terracciano idr. (2010) priredila Chiara Piraino.

Zgoraj: Pri posameznikih, ki imajo različico 5-HTTLPR SS in BDNF Val/Met ali Met/Met, je nevroticizem nižji kot pri posameznikih, ki imajo različico 5-HTTLPR SL in BDNF Val/Met ali Met/Met. Spodaj: Osebe, ki imajo različico 5-HTTLPR LL in BDNF Val/Val, imajo najnižjo izmerjeno raven nevroticizma, medtem ko je interakcija med različico 5-HTTLPR LL in BDNF Val/Met ali BDNF Met/Met povezana z najvišjo ravno nevroticizma.

#### 10.14.4 Polimorfizem v genih za monoamin oksidazo A (MAO-A)

Polimorfizem v genih za monoamin oksidazo A (MAO-A) se povezuje z razlikami v antisocialnem vedenju, impulzivnosti in agresivnosti. Glej razdelek 8.5.

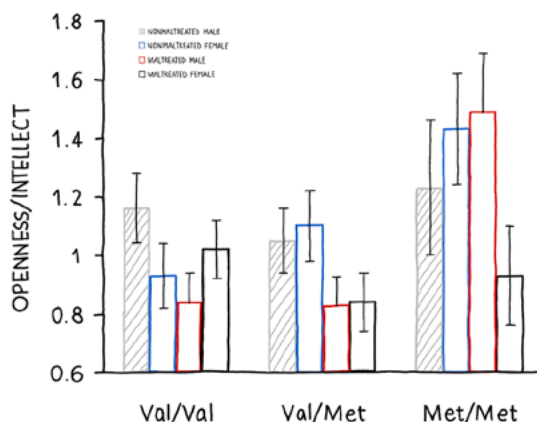
#### 10.14.5 Interakcija genov za BDNF in SERT

Polimorfizem v genih za BDNF, Val<sup>66</sup>Met (glej razdelek 7.5), je povezan z ekstravertnostjo. Posamezniki z Met alelom so bolj introvertirani.

Interakcija daljše različice gena za SERT (čustvena stabilnost) in različica Met/Met ter Met/Val pri BDNF (introvertiranost) vplivata na razvoj nevroticizma (Terracciano idr., 2010) (slika 10.3). Produkti genov se pri oblikovanju osebnostnih lastnosti torej ne seštevajo.

### 10.15 Interakcija genov in okolja

Kot smo videli že na primeru polimorfizma gena MAO-A, interakcija med geni in okoljem vpliva na ekspresijo fenotipa. Podobna interakcija je značilna tudi za interakcijo med genom COMT in okoljem med odraščanjem (slika 10.4). Tu je interakcija G x E, ki vpliva na fenotip, odvisna tudi od spola. Različica Val alela gena za COMT je povezana z nizko ravno odprtosti/intelekta, različica Met pa z visoko ravno te dimenzije. V primerjavi z zdravo vzgojenimi otroki se maltretiranim fantom z različico Val nekoliko zniža raven odprtosti/intelekta, maltretiranim deklicam pa nekoli zviša. Nasprotno se zgodi pri otrocih z različico Met. Tu vidimo predvsem zelo močan padec v ravni odprtosti/intelekta pri maltretiranih deklicah (DeYoung idr., 2011).



Slika 10.4: Odrprtost/intelekt pri posameznikih, ki imajo različice COMT-gena (Val/Val, Val/Met, Met/Met), glede na spol in družinsko okolje v otroštvu (maltretirani in nemaltretirani otroci)

Vir: po DeYoung idr. (2011) priredila Chiara Piraino.

Interakcija med COMT Val158Met, maltretiranjem in spolom napoveduje razlike v odrprtosti/intelektu pri otrocih. Za lažjo grafično predstavitev je bila ocenam dodana konstanta (t).

Raziskave so pokazale, da okolje vpliva tudi na epigenetske spremembe genov, ki so pomembni za osebnost. Ženske, ki so bile spolno zlorabljene, imajo hipermetilirane promotorske regije gena SLC6A4, kar lahko vodi v antisocialno osebnostno motnjo (Beach idr., 2012).

## 10.16 Motnje osebnosti

Ravni osebnostnih lastnosti so razporejeni normalno. Ekstremne vrednosti osebnostnih dimenzij povezujemo z motnjami osebnosti. Motnje osebnosti so osebnostne lastnosti, ki privedejo do pomembnih motenj delovanja v psihi in v odnosih z drugimi. Povezane so z motnjami v čustvovanju, doživljanju, odzivanju,

### Preglednica 10.4: Osebnostne motnje in njihove značilnosti.

OSEBNOSTNE MOTNJE (DSM-IV-TR)		
SKUPINA A	SKUPINA B	SKUPINA C
čudaki ali ekscentrične osebnostne motnje	dramatične osebnostne motnje	težavne osebnostne motnje
<b>PARANOIDNA</b> nezaupanje in sumniženje drugih, ki naj bi imeli hudobne naklepe	<b>ANTISOCIALNA</b> nespoštovanje in kršitev pravic drugih	<b>IZOGIBAJOČA</b> socialna za vrsto st; občutja neprimernosti ter preobčutljivost za negativno oceno s strani drugih
<b>SHIZOIDNA</b> umik iz socialnih stikov in omejeno izražanje čustev v medosebnem okolju	<b>NARCISISTIČNA</b> samopovečevanje v mislih in vedenju, potreba po občudovanju, odzornost empatije	<b>OBSESIVNO-KOMPULZIVNA</b> pretrana skrb za red, popolnost; miselno in medosebno kontrolo na račun odrprtosti, prožnosti in učinkovitosti
<b>SHIZOTIPSKA</b> zmanjšana sposobnost za intimne odnose, kognitivna in perceptivna popačenja in čudakiško vedenje	<b>HISTRIONIČNA</b> pretrana čustvenost in iskanje pozornosti	<b>ODVISNOSTNA</b> pretrana potreba po skrbi s strani drugih, ki vodi v podrejanje in oklepajoče vedenje in strah pred ločitvijo
	<b>MEJNA (BORDERLINE)</b> nestabilni osebni odnosi, samopodoba in afekti, slaba kontrola impulzov	

Vir: po American Psychiatric Association (2013) priredila Chiara Piraino.

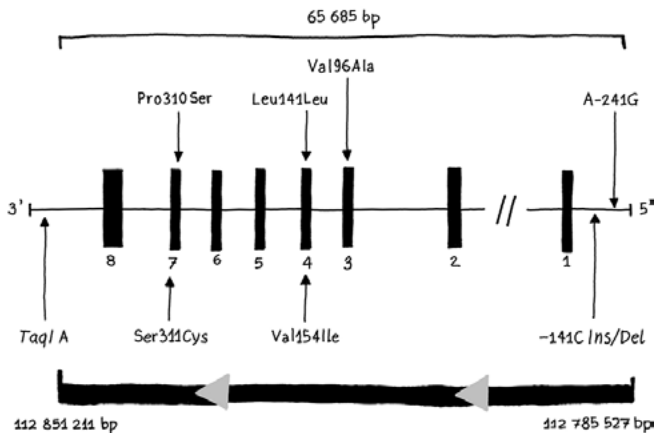
vedenju ter s težavami v medosebnih odnosih. Motnje osebnosti pogosto sovpadajo s čustvenimi motnjami in z zlorabo drog.<sup>3</sup> Ekstremni nevroticizem sovpada z depresivnostjo in s tesnობnostjo. Določene lastnosti ekstravertnih (npr. iskanje novosti in impulzivnost) sovpadajo z antisocialnim vedenjem in zlorabo drog.

Po priročniku *DSM-5* (American Psychiatric Association, 2013) ločimo tri skupine osebnostnih motenj (preglednica 10.4).

### 10.16.1 Shizotipska osebnostna motnja

Shizotipska osebnostna motnja spada med čudaške in ekscentrične osebnostne motnje. Njene značilnosti se kažejo v ekscentričnosti, čudaštvu v govoru in vedenju, nenavadnih prepričanjih, ahedoniji, zmanjšani sposobnosti za intimne odnose ipd. Osebe s to motnjo imajo bližnje prijateljstvo z največ eno ali dvema osebama, vključno z družinskimi člani. Zanje je značilen socialni umik ali stalno izogibanje socialnim dejavnostim. Shizotipska osebnostna motnja se pogosto pojavlja skupaj s shizoidno osebnostno motnjo, paranoidno osebnostno motnjo in z mejno osebnostno motnjo.<sup>4</sup>

Vplivi okolja, kot so zanemarjanje, zloraba ali poniževanje v otroštvu in čustveno hladni starši, povečujejo verjetnost za pojav motnje. Vpliv dednosti na razvoj te motnje je ocenjen na 28 % (Kendler idr., 2006). Sorodniki shizofrenikov imajo povečano verjetnost za shizotipsko osebnostno motnjo (11 % proti 2 % pri kontrolni skupini) (Nigg in Goldsmith, 1994), genetska osnova je verjetno podobna. Motnja



Slika 10.5: Struktura gena dopaminskega receptorja D2 (DRD2) in prikaz njegovih polimorfizmov  
Vir: po Zahari idr. (2011) priredila Chiara Piraino.

Škatle predstavljajo ekson; vodoravne linije predstavljajo introne, promotor in neprevedene regije. Puščice označujejo relative lokacije polimorfizmov.

3 Glej tudi Brezovar (2019).

4 Glej Deželak (2019) ter Radež in Kapš (2015).

je povezana z dopaminergičnim sistemom. Eden od dejavnikov je polimorfizem gena COMT, kjer je z motnjo povezana varianta Val/Val (manj dopamina v PFC) (Avramopoulos idr., 2002). Obstaja tudi povezava s polimorfizmom v genu za arginin vazopresinski receptor. Različica, ki »določa« manjšo afiniteto receptorja, je povezana s socialno odmaknjenostjo. Pokazali so tudi povezavo s polimorfizmom gena za DRD2 (Rosmond idr., 2001), z disbindinom (DTNBP1) in D-aminokislinsko oksidazo (DAO), torej z geni, ki so povezani tudi s shizofrenijo (Fanous idr., 2007).

Gen DRD 2 kodira dopaminski receptor D<sub>2</sub>. Ta gen ima več različic. Shizotipska osebnostna motnja je povezana s polimorfizmom Taq1A (Blum idr., 1997).

Shizotipska osebnostna motnja je povezana z manjšo prostornino sivine v superiornem temporalnem girusu (socialna odmaknjenost, ahedonija) in nekaterih drugih delih možganov (Asami idr., 2013). [☞ Glej sliko 1 v Asami idr. \(2013\).](#)

Dednost za paranoidno osebnostno motnjo je bila ocenjena na 21 %, za shizoidno pa na 26 % (Kendler idr., 2006). Pri novejših raziskavah motenj iz skupine A pri nobeni od njih niso našli vpliva skupnega okolja.

#### 10.16.2 Obsesivno-kompulzivna motnja osebnosti

Za obsesivno-kompulzivno motnjo osebnosti so značilni perfekcionizem, togost v prepričanjih in medosebnih odnosih, preokupacija s trivialnimi detajli ter posledično težave z odločanjem in zaključevanjem. Motnja je pogostejša pri sorodnikih ljudi z obsesivno kompulzivno motnjo razpoloženja (15 % proti 5 % v kontrolni skupini) in anoreksijo, kar nakazuje na podobno genetsko osnovo. Dednost obsesivno-kompulzivne motnje osebnosti je ocenjena na 27 % (Reichborn-Kjennerud idr., 2007). Motnjo povezujejo predvsem s polimorfizmom genov DRD3 in DRD4 (Joyce idr., 2003). Nekateri predvidevajo, da na razvoj motnje vpliva travma oziroma zloraba v otroštvu (fizična, čustvena in/ali spolna).

Dednost izogibajoče osebnostne motnje je ocenjena na 35 %, odvisnostne pa na 31 % (Joyce idr., 2003). Novejše raziskave pri nobeni od motenj iz skupine C niso pokazale vpliva skupnega okolja in razlik med spoloma. Vse tri motnje povezujejo s polimorfizmom gena za SERT – posamezniki s krajšo različico imajo motnje pogostejše (Jacob idr., 2004).

#### 10.16.3 Antisocialna osebnostna motnja

Značilnosti antisocialne osebnostne motnje (AOM) so manipulativnost, egocentrizem, kršenje družbenih norm, patološko laganje, agresivnost, impulzivnost ipd. Ocenjujejo, da ima to motnjo 1–3 % populacije (1 % žensk in 4 % moških). Raziskave iz ZDA poročajo, da so posamezniki z AOM vpleteni v približno 50 % kriminalnih dejanj. Ugotovili so, da ima med zaporniki AOM 47 % moških in 21 % žensk. Med kroničnimi kriminalci povratniki ima AOM kar 80 % posameznikov. Mladostni deli-

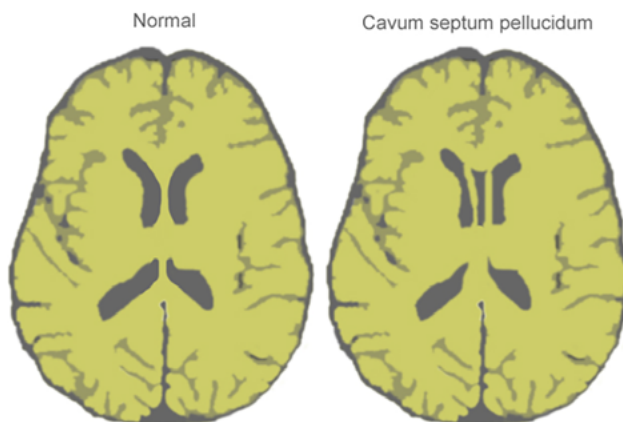
kventi redko razvijejo antisocialno osebnostno motnjo (majhen vpliv genetske zasnove na mladostniško delikvenco).

Ena od raziskav poroča, da variabilnost v aditivnih genetskih dejavnikih (angl. *additive genetic factors*) razloži 32 %, v neaditivnih genetskih dejavnikih (angl. *nonadditive genetic factors*) 9 %, v skupnem okolju 16 % in v individualnem okolju 43 % variabilnosti v pojavnosti AOM (Rhee in Waldman, 2002). Novejše raziskave poročajo, da je dednost AOM 38 % (Torgersen idr., 2008).

Na pojavnost AOM imajo velik vpliv interakcije med geni in okoljem (G x E), kar je pokazala raziskava kriminalnega vedenja pri krušnih starših in posvojencih (Mednick idr., 1984). Če so bili biološki starši kriminalci, krušni pa ne, so bili posvojeni sinovi pogosteje vpleteni v kriminal (genetski vpliv). Če so bili krušni starši kriminalci, biološki pa ne, so posvojeni otroci kazali nagnjenost h kriminalu, niso pa postali kriminalci. Če so bili krušni starši in biološki starši kriminalci, so posvojeni otroci kazali nagnjenost h kriminalu in pogosteje tudi postali kriminalci.

AOM se pogosto pojavlja skupaj z drugimi osebnostnimi motnjami (predvsem iz sklopa B), zlorabo alkohola in prepovedanih drog. Ljudje z AOM so sicer precej »odporni« na stres, tesnobo in depresijo.

Z vidika bioloških osnov je antisocialna osebnostna motnja podobna mejni osebnostni motnji, vendar so posamezniki s slednjo bolj nagnjeni k samomorilnosti (suicidalnosti) in depresiji. Za AOM je značilna disfunkcionalnost serotoninskega sistema, ki vodi v agresijo, impulzivnost in čustveno nestabilnost. Za AOM je značilna nizka raven 5-HIAA v PFC in višja raven testosterona (Batrinos, 2012). Raziskava je pokazala, da imajo ljudje z AOM približno 11 % manjšo prostornino v PFC in znižan avtonomni odziv na stresne dražljaje (Raine idr., 2000). Opazili so tudi motnje pri razvoju amigdale, kavdata in vmPFC (Passamonti idr., 2010). Nekatere raziskave



Slika 10.6: Slika normalnih možganov in možganov, kjer se *cavum septum pellucidum* ni zaprl  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Cave\\_of\\_septum\\_pellucidum#/media/File:CavumSeptumPellucidumDiagram.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Cave_of_septum_pellucidum#/media/File:CavumSeptumPellucidumDiagram.jpg).

kažejo na nenormalen razvoj limbičnega sistema, ko se *cavum septum pellicidum* ne zapre (Raine idr., 2010) (slika 10.6).

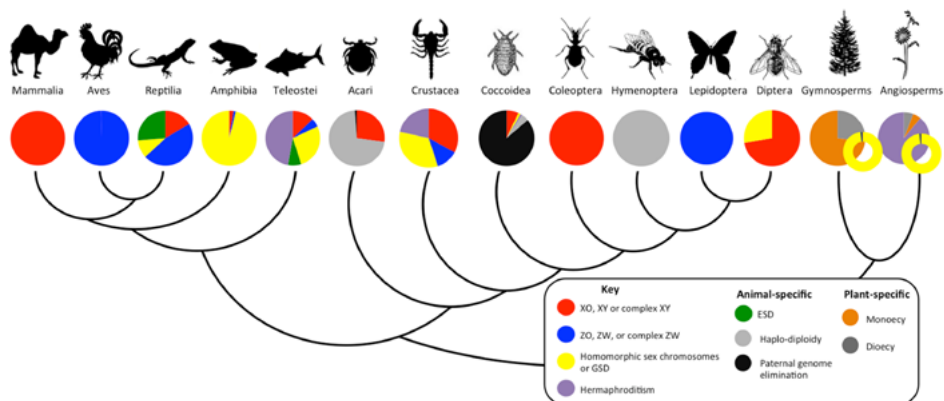
Pojavnost AOM povezujejo s polimorfizmom v genu MAO-A v povezavi z okoljem (glej poglavje 8.5). AOM je povezana tudi s polimorfizmom v genih SERT (kratka različica) in genih za triptofan hidroksilazo 2 (manj aktivna različica) (Gutknecht idr., 2007).

Dednost histrionične osebnostne motnje ocenjujejo na 31 %, narcistične na 24 %, mejne osebnostne motnje pa na 35 % (Torgersen idr., 2008). Mejna osebnostna motnja je povezana s polimorfizmom v genih MAO-A (Ni idr., 2007), genih za serotoninški receptor 5-HT<sub>2A</sub> (Ni, Bismil idr., 2006) in genih SERT (Ni, Chan idr., 2006) ter DAT (Joyce idr., 2003).



## 11.0 biologija spola

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

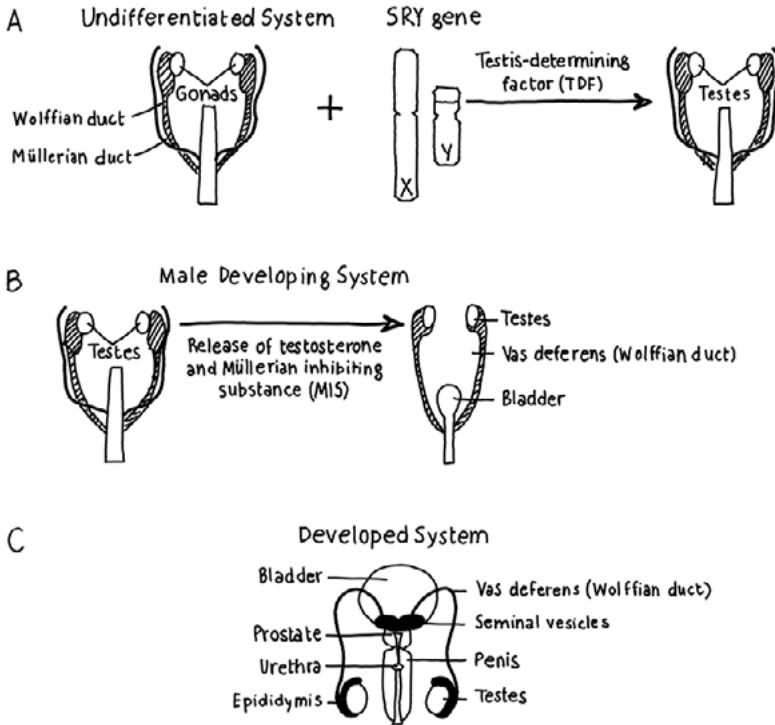


Slika 11.1: Raznolikost sistemov za določanje spola za reprezentativne rastlinske in živalske vrste  
Vir: Bachtrog idr. (2014).

Graf mehurčkov za rastlinske skupine predstavlja relativni delež vrst z dokumentiranimi spolnimi kromosomi znotraj rastlin z ločenimi spoli. Vretenčarji: *Mammalia* (sesalci), *Aves* (ptice), *Reptilia* (plazilci: želve, kače, krokodili, kuščarji), *Amphibia* (dvoživke: žabe, krastače, salamandri) in *Teleostei* (ribe kostnice). Nevretenčarji: *Acari* (pršice in klopi), *Crustacea* (raki: kozice, višji raki) in žuželke, ki vključujejo *Coccoidea* (luskave žuželke), *Coleoptera* (hrošči), *Hymenoptera* (mravlje, čebele in ose), *Lepidoptera* (metulji) in *Diptera* (muhe). Rastline: golosemenke (necvetoče rastline) in kritosemenke (cvetoče rastline). Spolni kromosomi so X, Y, Z in W; GSD = genetska določitev spola, ESD = okoljska določitev spola.

Razmnoževanje je biološki proces nastajanja potomcev, ki omogoča obstoj in nadaljevanje vrste. Značilno je za vse žive organizme pa tudi viruse. Uvrščamo ga med instinkte (biološke gone).<sup>1</sup> Razmnoževanje v grobem delimo na nespolno in spolno. Za nespolno razmnoževanje je značilno, da ne pride do zlivanja gamet (oploditve) in ne vključuje mejoze. Genetsko gledano so potomci kloni svojega starša. Potomci se od staršev razlikujejo le po morebitnih mutacijah in epigenetskih modifikacijah, ki nastanejo tekom življenja potomca in interakcije dednega materiala z okoljskimi dejavniki. Za spolno razmnoževanje pa sta značilna oploditev in zlivanje spolnih celic (gamet). Poglavitni mehanizem spolnega razmnoževanja je mejoza, pri kateri se homologni kromosomi staršev prekrizajo in izmenjajo dele kromosomov (homologna rekombinacija). Nato se v mitotizi še razpolovi število kromosomov. Nastale gamete so zato genetsko različne. Posledica tega je, da nima noben potomec povsem enakega genotipa kot kateri koli izmed staršev, bratov ali sester (z izjemo enojajčnih dvojčkov). Pri oploditvi se gameti združita in nastane zigota s homologni kromosomi obeh staršev. Zigota se večkrat mitotično deli. Nastala blastocista se vgnezditi v maternici. Prednost spolnega razmnoževanja so nove kombinacije dednega materiala, zaradi česar so potomci drugačni od staršev oziroma so kombinacija lastnosti obeh staršev. To poveča genetsko pestrost v populaciji, ki je tako odpornejša na spremembe v okolju.

1 Osnovni biološki goni so potreba po spolnosti/reprodukciji in potešitvi žeje ter lakote, počitku in izogibanju nevarnostim.



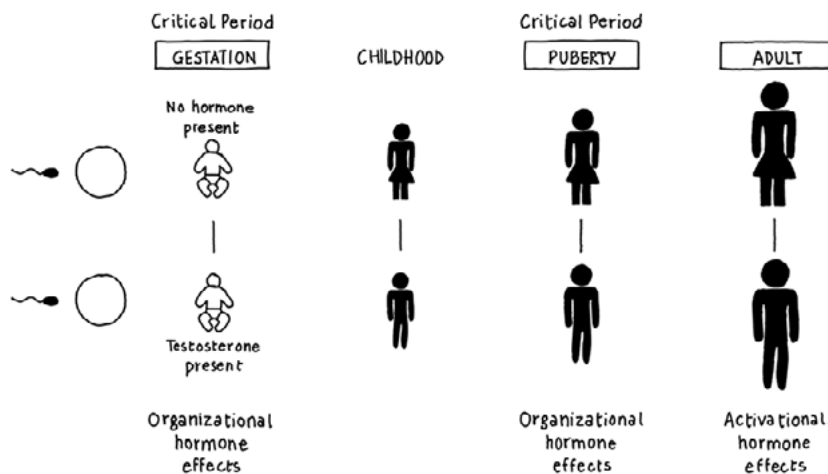
Slika 11.2: Razvoj gonadnega sistema pri moškem spolu  
Vir: po Henley (2021) priredila Chiara Piraino.

(A) Nediferencirani gonadni sistem je v začetku embrionalnega razvoja enak za oba spola. Pri moških se med razvojem aktivira gen SRY, ki se nahaja na kromosomu Y in vpliva na razvoj testisov. (B) Testisi začnejo sproščati testosteron in anti-Müllerjev hormon, ki povzročita, da se Wolffovi kanali razvijejo v semenovod, semenske vezikle in epididimis ter povzročijo degeneracijo Müllerjevih kanalov. (C) Prisotnost testosterona vpliva tudi na razvoj penisa in prostate.

Velikost gamet se med spoloma razlikuje, zato lahko spol s pomočjo tega tudi definiramo. Ženski spol ima večje gamete kot moški. Pri človeku so moške spolne celice gibljive. Osebek, ki proizvaja tako ženske kot moške gamete, je hermafrodit. To je značilno npr. za polže, nekatere cvetnice in številne druge organizme.

Determinacija spola je lahko odvisna od genetskih ali okoljskih dejavnikov (slika 11.1). Pri človeku in večini sesalcev je spol določen genetsko – s sistemom XY. Poznamo pa tudi druge sisteme genetske spolne determinacije, npr. sistem ZW pri ptičih in Xo pri večini žuželk. Spol je lahko odvisen tudi od okoljske temperature med razvojem, kar je značilno predvsem za plazilce.

Človekov spol je določen s prisotnostjo ali z odsotnostjo gena SRY na kromosomu Y. Zato je temeljni oziroma primarni spol pri ljudeh ženski spol. V zgodnji fazi (približno tri mesece) embrionalnega razvoja se vsi (ne glede na spol) razvijamo enako. Tako razvijemo enake osnovne strukture – mezonefrične in paramezonefrične



Slika 11.3: Vpliv prisotnosti oz. odsotnosti testosterona v kritičnih obdobjih na razvoj moškega in ženskega fenotipa

Vir: po Henley (2021) priredila Chiara Piraino.

Hormoni imajo dolgotrajne organizacijske učinke, če so prisotni v kritičnih obdobjih, npr. med prenatalnim obdobjem ali puberteto. V teh kritičnih obdobjih bodo hormoni spremenili strukturo živčnega sistema, »vzpostavili celice« in nevronska vezja, ki so potrebna za pojav spolno značilnega vedenja pozneje v življenju. Ta spolno značilna vedenja se nato v odrasli dobi aktivirajo s prisotnostjo spolnih hormonov.

vode. Pri moških zarodkih po približno treh mesecih po nastanku zigote aktivacija gena SRY na kromosomu Y povzroči premik razvoja v moške strukture. Tako nastanejo moda (testisi), kar posledično privede do sproščanja hormonov. Testisi začnejo izločati tri hormone, ki nadaljnje vplivajo na razvoj moških notranjih in zunanjih genitalij: antimüllerjev hormon (AMH), testosteron in dihidrotestosteron (DHT). Antimüllerjev hormon povzroči regresijo paramezonefričnih vodov. Testosteron je odgovoren za nadaljnji razvoj moških spolnih organov (slika 11.2). Veliko drugih genov, ki jih najdemo na drugih avtosomih, vključno z WT1, s SOX9 in SF1, prav tako igra vlogo pri razvoju gonad. Pri ženskem spolu (brez testosterona in AMH) mezonefrični vodi degenerirajo. Paramezonefrični dukti se razvijejo v maternico, jajcevode in nožnico.<sup>2</sup>

Testosteron po krvi potuje v možgane, kjer se aromatizira v estradiol in veže na estrogenske receptorje. Posledično se možgani že v embrionalnem obdobju maskulinizirajo. Spola se tako razlikujeta v gostoti in razporeditvi receptorjev za hormone gonad. V obdobju pubertete se pre- in neonatalno organizirane nevronske mreže ob ponovnem porastu spolnih hormonov aktivirajo ter nadaljujejo z razvojem in oblikovanjem (slika 11.3).

Pri mnogih vrstah sta spola poleg razlik v spolnih organih tudi sicer fenotipsko različna; temu fenomenu pravimo spolni dimorfizem. Spolno dimorfni znaki vključu-

<sup>2</sup> Gl. Henley (2021), poglavje »Sexual Differentiation«.

jejo sekundarne spolne znake, velikost, vedenjske razlike ipd. Spolni dimorfizem je rezultat spolne selekcije, ki vodi v različne prilagoditve pri ženskem in moškem spolu.

Paritveni sistem (angl. *mating system*) opisuje organizacijo skupine glede na njeno paritveno vedenje. Ločimo monogamne in poligamne paritvene sisteme. Za monogamijo je značilno, da se en samec pari izključno z eno samico. Za ta sistem, ki je pogost pri pticah, je značilna močna povezava med partnerjema, t. i. *pair bonding* (angl.). Poznamo tri vrste poligamije: poliginijo, poliandrijo in poliginandrijo. Pri poliginiji se en samec pari izključno z dvema ali več samicami. Pri poliandriji pa se ena samica pari izključno z dvema ali več samci. Pri poliginandriji se dva ali več samcev pari izključno z dvema ali več samicami in obratno. Kadar se samec pari s katero koli samico in obratno (parjenje ni omejeno na socialne skupine), govorimo o promiskuitetnem sistemu.

## 11.1 Spol pri človeku

Pri človeku lahko govorimo o biološkem (angl. *sex*) in družbenem spolu (angl. *gender*). Biološki spol določajo spolni kromosomi (XX oziroma XY), spolni organi (notranji in zunanji), hormonska stanja in sekundarni spolni znaki.

Družbeni spol pa je sklop fizičnih, mentalnih in vedenjskih lastnosti, ki se nanašajo na moškost in ženskost. Definicije družbenega spola včasih vključujejo tudi posameznikovo predstavo o tem, kateremu spolu pripada. Kadar se spolna identiteta razlikuje od biološkega spola, govorimo o transspolnosti.

Spolna identiteta opisuje niz predstav, pojmovanj in vrednotenj, ki jih ima posameznik o tem, kateremu spolu pripada in kakšna je njegova vloga v tem kontekstu. Spolna identiteta se začne oblikovati zgodaj v otroštvu, pozneje pa se razvija ter oblikuje pod vplivom socializacije in izkušenj. Izoblikovana spolna identiteta je osnova za nadaljnje odnose s pripadniki istega in nasprotnega spola.

Spolna vloga je celota vedenj, stališč in interesov, ki jih v določeni kulturi pripisujemo pripadnikom enega ali drugega spola kot primerne ali zaželenene. Spolne vloge so univerzalne, ampak časovno ali lokalno različne; značilne so v vseh kulturah, dobah in civilizacijah. Pogosto jih lahko prepoznamo v ustaljenih, tradicionalnih predstavah o tem, kaj je značilno za ženske in moške.

### 11.1.1 Genetske motnje povezane s spolom

Pri nastanku gamet lahko pride do aneuploidije<sup>3</sup> spolnih kromosomov, ki vodi v odmike, povezane z biološkim spolom. Posledica aneuploidije spolnih kromosomov

<sup>3</sup> Številčne kromosomske nepravilnosti: *Poliploidije* so kromosomska stanja z več kot dvema garniturama kromosomov. Nastanejo lahko zaradi oploditve jajčne celice z dvema spermijema ali odsotnosti citokineze. *Aneuploidije* so vrsta kromosomskih mutacij, zaradi katerih pride do odstopanja v številu kromosomov, tako da kakšen kromosom manjka ali pa je kakšen odveč. Vzorci: nerazdvajanje med mitozo ali mejozo, anafazno zamujanje (kromosom ostane zunaj jedra), Robertsonova translokacija. *Miksploidije*:

so gamete, ki imajo več spolnih kromosomov ali pa spolnega kromosoma sploh nimajo. Ob združitvi take gamete z normalno haploidno gameto ali drugo gameto z aneuploidijo spolnih kromosomov nastane zigota, ki ima avtosome običajno v parih, spolni kromosomi pa so lahko pomnoženi ali pa je prisoten samo en kromosom X. Primeri so sindromi 47 XXX, 48 XXXX, 49 XXXXY, 49 XXXXX, XXYY, XYY, Klinefelterjev sindrom ali XXY in Turnerjev sindrom ali Xo. Slednji je tudi edina monosomija, združljiva z življenjem. Tudi ostali primeri so edine tetra- in večploidije, združljive z življenjem.

Sindrom 47 XXX (angl. *superfemale*) redko sploh odkrijejo, saj ženske s tem genotipom fenotipsko ne odstopajo bistveno od ostalih XX-žensk in so normalno plodne. Običajno so visoke in imajo neredne menstruacije. Sindrom 48 XXXX je zelo redek. Značilna je manjša plodnost, 50 % žensk s tem genotipom je brez ženskih sekundarnih spolnih znakov (npr. prsi). Tudi sindrom 49 XXXXX je zelo redek. Značilni so huda oblika mentalne zaostalosti, pritlikavost in deformiran izgled obraza. Posamezniki s sindromom 49 XXXXY imajo običajno slabše razvite sekundarne spolne znake, pogoste so mentalna zaostalost in motnje v zgradbi okostja. Za Klinefelterjev sindrom (XXY ali XXXY) je značilna neplodnost. Pogosto so simptomi prikriti in postanejo opazni šele v puberteti. Vključujejo lahko šibkejše mišice, slabo koordinacijo, manj dlak po telesu, manjša spolovila, rast prsi in manj zanimanja za spolnost (slabše razviti sekundarni spolni znaki), posamezniki pa so lahko tudi višje rasti. Po navadi so normalno inteligentni, pogosteje pa prihaja do težav z branjem in govorom. Za sindrom XXYY so značilne neplodnost in hude mentalne, duševne in intelektualne težave. Posamezniki s sindromom XYY (angl. *supermale*) so normalno plodni, visoki, imajo povišane ravni testosterona v krvi in težave z aknami.

Poznamo tudi t. i. interspolne posameznike, ki imajo enega ali več spolnih znakov, ki niso tipični za en spol. Sem spadajo kromosomi, spolne žleze, spolni hormoni

Mozaicizem – stanje, pri katerem ima osebek več genetsko različnih linij, nastalih iz iste zigote. Himerizem – stanje, pri katerem ima osebek več genetsko različnih linij, nastalih iz različnih zigot. Mikrohimerizem – celice mame v otroku in obratno. Himerizem se lahko zgodi tudi zaradi transplantacije organa. *Disomija*: Uniparentalna diploidnost – obe garnituri kromosomov (celoten genom) od istega starša. *Strukturne kromosomske nepravilnosti* nastanejo zaradi prekinitev v fosfodiesterski vezi v dvojni vijačnici DNK. Ohranjajo se zaradi nezmožnosti popraviljanja kromosomov po prelomih in zaradi napak med rekombinacijo. Celicam poškodovani kromosomi navadno preprečujejo nadaljevanje celičnega cikla in se popravijo. Strukturne nepravilnosti so uravnotežene, če ni presežka ali primanjkljaja dednega materiala. *Delecija* je kromosomska mutacija, pri kateri manjka nekaj nukleotidov ali del kromosoma (interkalarna delecija ali terminalna delecija glede na lokacijo izgubljenih nukleotidov). *Duplikacija* je kromosomska mutacija, pri kateri se podvoji del kromosoma. Pogosta je pri rekombinacijah, ki niso popolnoma homologne (sinaptonema ni popolna → zamik). *Inverzija* je mutacija, kjer se odlomi in zasuka del kromosoma. Označujemo: inv(9)(p11q12). Paracentrična inverzija – ni v bližini centromere. Pericentrična inverzija – vključuje tudi centromero. Inverzijski heterozigot – en kromosom je normalen, en pa inverten. Pri konjugaciji oblikujeta zanko tako, da se lahko povežeta v delu, kjer so geni nameščeni v obratnem zaporedju. *Translokacija* je mutacija, kjer se košček donorskega kromosoma odcepi in pripne na recipientski kromosom. Robertsonova translokacija se vedno zgodi med akrocentričnimi kromosomi. Zgodi se prelom v področju centromere in povežeta se 2 q-kraka. P-kraka navadno propadeta. Označujemo: 45, XY, rob(14q10;21q10). Recipročna translokacija poteče med katerima koli nehomolognima kromosomoma. Genski material se ne izgubi, lahko pa pride do napake v izražanju genov. Označujemo: 46, XX, t(3p12;7q32).

in genitalije. Imajo moške (testise) in ženske spolne organe (jajčnike). Možni so kariotipi 47 XXY, mozaicizem 46 XX/46 XY, mozaicizem 46 XX/47 XXY ali 45 X/46 XY, mutacija gena SRY (Sweyerjev sindrom) in hormonske motnje (npr. sindrom neobčutljivosti na androgene, angl. *androgen insensitivity syndrome*). Mozaicizem je stanje, pri katerem ima osebek več genetsko različnih celičnih linij, nastalih iz iste zygote. Npr., mozaicizem 46 XX/46 XY pomeni, da imajo nekatere celice kariotip XX, nekatere pa XY.

## 11.2 Paritveni sistemi

Paritveni sistem<sup>4</sup> nam pove, kako je skupina osebkov iste vrste strukturirana glede na paritveno vedenje. Paritveni ali spolni sistemi človeka so v precejšnji meri kulturno pogojeni. George P. Murdock, ki je med letoma 1960 in 1980 preučeval spolne sisteme v 1.231 družbah (angl. *societies*), je navedel, da je od teh 186 monogamnih, 453 občasno poliginih, 588 pogosto poliginih in štiri poliandrične. Ocenjujejo, da je 83 % človeške družbe poligine, 0,05 % poliandrične, ostali pa so monogamni (Low, 2007).

## 11.3 Izbira spolnega/življenjskega partnerja heteroseksualcev pri monogamnih kulturah

V naslednjih poglavjih bomo povzemali raziskave s področja evlucijske psihologije. Evlucijska psihologija ni enotna teorija ali uveljavljena znanost, ampak raziskovalna tradicija, ki ustvarja in preizkuša empirične hipoteze o izvoru ter funkcijah človeških psiholoških mehanizmov. Evlucijska psihologija ne pojasnjuje vsega človeškega vedenja in ne sme biti utemeljitev/opravičilo za kakršna koli moralna ali politična stališča. Njeni veljavnost in uporabnost sta predmet stalne razprave in kritike s strani različnih disciplin ter perspektiv<sup>5</sup>.

Izbira spolnega in življenjskega partnerja, s katerim posameznik načrtuje potomstvo, je v veliki meri posledica evlucijskih procesov, pri katerih selekcija oblikuje lastnosti, ki se nam pri nasprotnem spolu zdijo intuitivno privlačne. Lastnosti, pomembne za izbiro spolnega partnerja, se oblikujejo na podlagi več različnih pomembnih dejavnikov, ki predstavljajo dobre pogoje za uspeh potencialnih potomcev. Seleksijski pritiski, ki oblikujejo izbiro spolnega partnerja, povečujejo posameznikov biološki fitnes neposredno ali posredno. Med neposredne pritiske

4 Glej tudi Krasnec idr. (2012).

5 Evlucijska psihologija skuša razložiti človeško vedenje in duševne procese z vidika evlucijskih prilagoditev, ki so našim prednikom pomagale preživeti in se razmnoževati v okolju, v katerem so živeli. Kritike evlucijske psihologije se nanašajo na verodostojnost testiranja kognitivnih in evlucijskih predpostavk, pomen negenetskih in neadaptivnih razlag, etične in politične implikacije ter filozofske temelje. Nekateri kritiki trdijo, da je evlucijska psihologija preveč spekulativna, redukcionistična, deterministična ali biološko esencialistična. Opozarjajo na metodološke težave pri preverjanju hipotez o adaptacijah, ki so se razvile v preteklosti. Evlucijska psihologija je tudi predmet etičnih in družbenih kritik, ki trdijo, da lahko njene trditve opravičujejo neenakost, diskriminacijo ali nasilje. Nekateri filozofi dvomijo o znanstveni veljavnosti ali uporabnosti evlucijske psihologije za razumevanje človeškega vedenja.

spadajo lastnosti, kot so skrb za potomstvo, med posredne pa npr. geni, ki povečujejo fitness potomcev.

Pri ljudeh izbirata oba spola, saj oba partnerja sodoločata dedne lastnosti, ki se prenesejo na potomce, in sta bistvenega pomena pri negi ter vzgoji otrok. Oba partnerja tudi sooblikujeta kvaliteto življenja, zdravje in materialno blagostanje drug drugega ter otrok. Evolucijsko gledano so (bili) v prednosti posamezniki, ki izbirajo zdrave in plodne partnerje, partnerje s prosocialnimi lastnostmi in partnerje z več materialnimi dobrinami oziroma ambicioznejše partnerje.

Čeprav sta pri ljudeh izbirčna oba spola, evolucijska teorija predvideva, da so ženske izbirčnejše. Predpostavka temelji na Batemanovem načelu (»Bateman's Principle«, b. l.), po katerem je izbirčnejši spol tisti, ki vloži več (energije) v razvoj potomstva. Batemanova razlaga se nanaša na anizogamijo (spolno razmnoževanje, kjer se moške in ženske spolne celice razlikujejo v velikosti in/ali obliki). Ženskih spolnih celic je veliko manj kot moških, njihovo število pa je tudi omejeno, saj ženska povprečno ovulira 450-krat v življenju. Po drugi strani pa moški v življenju ustvari približno 525 milijard semenčec. V posameznem izlivu je namreč vsaj 15–60 milijonov semenčec. Pri ljudeh tako ženski spol vloži relativno več energije in nutrientov v razvoj potomstva kot moški, upošteva predvsem razliko med jajčeci in semenčeci, nosečnost, dojenje ter zgodnjo nego otroka.

Pri raziskovanju izbire partnerja ločujemo med kratkoročnimi in dolgoročnimi strategijami. Ameriški evolucijski psiholog Buss (2016) predvideva, da je selekcija delovala tako, da se pri dolgoročni izbiri ženske osredotočajo (so se osredotočale) predvsem na indikatorje sposobnosti skrbi za potomstvo (angl. *parental investment*), kot so preskrba z materialnimi viri, ekonomska stabilnost in dobri geni (zdravstveno stanje) za potomce. Evolucijska teorija predlaga, da selekcija pri moških favorizira izbiro partnerice na podlagi indikatorjev plodnosti (mladost, zdravje ...) in zvestobe (angl. *commitment*) (Buss, 2016).

Buss (1989) je testiral hipoteze, povezane z izbiro partnerja, v 37 kulturah. V večini kultur so ženske v povprečju bolj kot moški cenile ambicioznejše (potencialne) partnerje z visokim potencialom za dober zaslužek. Moški pa so pri (potencialnih) partnerkah v povprečju bolj cenili fizični izgled, spolno neizkušeno in mladost. Rezultate je potrdila tudi novejša raziskava (Bech-Sørensen in Pollet, 2016).

Skozi evolucijo se ohranijo strategije, ki povečajo fitness osebkov. Pri človeku se te strategije predvidoma razlikujejo med spoloma. Teorija predvideva, da so ženske bolj nagnjene k monogamiji, osredotočene so na starševstvo in »kvaliteto« potomcev. Moški pa so biološko gledano bolj nagnjeni k poliginiji, saj je njihov reproduktivni uspeh odvisnejši od kvantitete kot kvalitete potomcev (Cartwright, 2002) (spomnite se na Batemanovo načelo). Poliginija je v živalskem svetu značilna predvsem za sisteme, kjer večino skrbi za otroka prevzame ženski spol. Pri večini primatov je pozornost moškega spola usmerjena bolj nav parjenje, ženskega pa v starševstvo oziroma skrb za potomstvo.



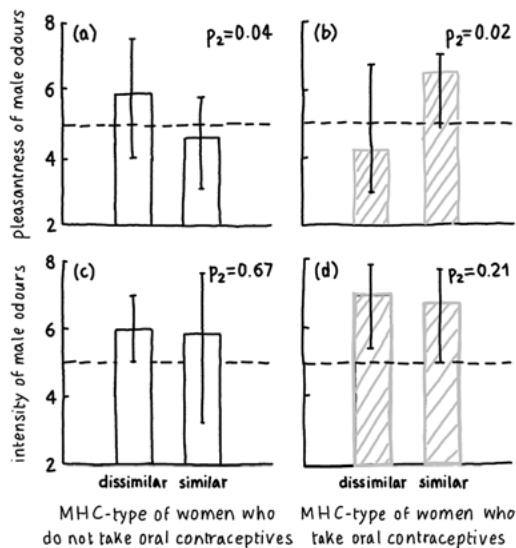
Razlika med spoloma v številu spolnih partnerjev, ki jo predvideva evolucijska teorija, se kaže tudi v praksi. Rezultati raziskav kažejo, da na področju spolnosti moški pogosteje varajo svoje partnerke kot obratno. Camille B. Lalasz in Weigel (2011) poročata, da 20 % moških v »resnih zvezah« (poročeni, v isti skupnosti) vara svoje stalne partnerke, medtem ko je ta odstotek (9 %) pri ženskah precej nižji. Pokazali so, da je varanje povezano tudi z drugimi mehanizmi, kot so občutek moči in prevlade. Ženske, ki so finančno neodvisne, dobro situirane in na vodilnih mestih, pogosteje prevarajo svojega partnerja (Lammers idr., 2011). Število partnerjev ni le biološko, ampak tudi kulturno pogojeno.

Glede na to, da ima poligamija mnoge evolucijske prednosti, evolucijska psihologija poskuša razložiti obstoj monogamije pri človeku. Zakaj moški večinoma ostajajo pri eni ženski in skrbijo za otroke; zakaj nimajo več otrok z več partnerkami? Eden od razlogov je vsekakor ta, da je človeški otrok ob rojstvu zelo nebogljen. Otrokov razvoj traja dolgo in otrok potrebuje dovolj kvalitetne hrane za razvoj (možganov). Skozi evolucijo je imel otrok, za katerega sta skrbela oba starša, več možnosti za preživetje in razmnoževanje (boljši fitness) (Lovejoy, 1981). Druge interpretacije se opirajo predvsem na negotovost in nezanesljivost spolnih stikov ter prenos genov na naslednjo generacijo (Marlowe, 2000). Ker je evolucijsko gledano moški, ki skrbi za tujega potomca (»tuje gene«), na slabšem, predvidevajo, da selekcija daje prednost monogamiji oziroma varovanju in zaščiti stalne ženske partnerke.<sup>6</sup> Za razliko od drugih primatov pri ljudeh ženski spol namreč precej pogosteje ovulira, znaki ovulacije pa niso jasno vidni navzven. Posledično moški tudi ne more točno vedeti, kdaj je posamezna ženska najplodnejša. Zato je skladno z evolucijsko razlago za moškega bolje, da svojo partnerko ves čas varuje pred drugimi potencialnimi partnerji oziroma tekmeci in ne zgolj med ovulacijo. Za razliko od drugih primatov ima pri ljudeh ženski spol povečane prsi ves čas in ne zgolj med nosečnostjo in dojenjem. To je še en posreden argument v podporo opisani razlagi plodnosti in varovanju partnerke (oziroma samice v primeru drugih vrst). Raziskave kažejo, da je v Evropi 1–2, v Afriki pa 10 % otrok takih, za katere skrbijo moški, ki predvidevajo da so njihovi biološki očetje, pa to v resnici niso (ang. *covert illegitimacy*) (Bellis idr., 2005).

Biološko gledano ima tudi poliandrija številne evolucijske prednosti. Poliandrija ženskam lahko prinese dobre gene za potomce, večjo genetsko raznolikost potomcev in posledično populacije ter predstavlja večjo verjetnost za oploditev (angl. *fertility backup*). Ženske si na ta način lahko zagotovijo tudi boljši socialno-ekonomski položaj. Raziskave kažejo, da ženska svojega stalnega partnerja najpogosteje prevara z bolj situiranim in starejšim moškim (Buss, 2016).

Zaradi zgoraj opisanih razlogov, verjetno predvsem zaradi negotovosti glede očetovstva, je pri ljudeh prišlo do medsebojne monopolizacije med spoloma

6 Glej tudi začetna poglavja o vplivu okolja in vzgoje ter genov na vedenje in fitness posameznikov oziroma potomstva. Opozoriti moramo, da skrb za »tujega« otroka tudi z biološkega stališča ni nujno »izguba« oziroma »napaka/nesmisel«, saj se tudi z vzgojo in s kulturno evolucijo na naslednje generacije lahko prenašajo določeni vzorci. Posvojitve se pogosto dogajajo tudi pri drugih živalskih vrstah.



Slika 11.4: Povprečna ocena žensk pri ocenjevanju prijetnosti moškega vonja glede na podobnost oziroma različnost MHC

Vir: po Wedekind idr. (1995) priredila Chiara Piraino.

Vonjave so ocenile (a) in (c) ženske, ki niso jemale peroralnih kontracepcijskih tablet; (b) in (d) ženske, ki so jemale kontracepcijske tablete.

(predvsem žensk s strani moških). V primerjavi z drugimi vrstami primatov sta pri ljudeh značilni evolucija daljšega penisa, večjih testisov in večja produkcija spolnih celic. Na ta način se lahko več spermijev pogosteje bolj približa jajčni celici. Poleg že omenjenih vedenjskih prilagoditev, kot sta skrb za potomstvo in zaščita partnerke, so se razvile tudi psihološke nagnjenosti. Raziskave kažejo, da so moški v povprečju ljubosumnejši kot ženske. To je razvidno tudi iz prakse: ženske so (bile) za varanje precej bolj kaznovane s strani svojih partnerjev kot moški. V nekaterih kulturah žensko nezvestobo kaznujejo celo s kamenjanjem. Prevarani moški pogosteje vložijo zahtevo za ločitev kot prevarane ženske. Raziskave kažejo tudi, da se spola razlikujeta v tem, koliko in kakšen tip varanja ju najbolj moti (prizadane). Medtem ko moške bolj moti spolno varanje, ženske težje sprejmejo čustveno nezvestobo partnerja (Whitty in Quigley, 2008). Nekatero raziskavo teh razlik med spoloma niso potrdile (glej npr. Carpenter (2012)).

### 11.3.1 Izbira partnerja glede na genetsko zasnovo

V mnogih raziskavah so avtorji raziskovali, kako so preference glede lastnosti, ki jih izbiramo pri partnerjih, povezane z njihovim genetskim ozadjem. Raziskave kažejo, da smo ljudje pri izbiri partnerja občutljivi na t. i. indikatorske znake, ki so povezani z »dobrimi geni« oziroma geni, ki v danem okolju zagotavljajo boljši fitness

(Roberts in Little, 2008). To so predvsem indikatorji plodnosti in dobrega zdravstvenega stanja.

Poleg preference za indikatorske znake »dobrih genov« partnerja predvidoma izbiramo tudi na podlagi genetske komplementarnosti in/ali genetske različnosti, ki sta pomembni predvsem za fitnes potomcev. V eni najodmevnejših raziskav na to temo so preučevali preferenco pri izbiri partnerja na podlagi genetske različnosti v genih za kompleks MHC,<sup>7</sup> ki igra pomembno vlogo v imunskem sistemu. Geni za kompleks MHC so v populaciji zelo variabilni (raznoliki), sorodniki pa imajo podobnejše gene MHC. V raziskavi so ugotovili, da lahko haplotipe kompleksa MHC zaznamo in razlikujemo na podlagi vonja.

V raziskavi so moški nosili majico dve noči zaporedoma, ta čas niso kadili in uporabljali deodoranta (Wedekind idr., 1995). Po tem so ženske ocenjevale vonj šestih majic in jih na tej podlagi (moških niso videle) razvrstile po prijetnosti. Ženske so majice moških, ki imajo različnejše alele MHC od njih samih, ocenile kot prijetnejše (slika 11.4). Preferenco za različne alele MHC razlagajo s povečanjem heterozigotnosti potomcev za gene MHC (Wedekind idr., 1995). Heterozigotnost genov MHC sovpada s privlačnostjo obraza pri moških (Lie idr., 2008), ne pa tudi pri ženskah (Coetzee idr., 2007).

Zanimiva ugotovitev raziskave je tudi, da je bil rezultat pri ženskah, ki so jemale kontracepcijske tablete, ravno nasproten. Te so namreč preferirale majice moških, ki so imeli njim podobnejše alele MHC (slika 11.4). Možna interpretacija tega rezultata bi lahko bilo dejstvo, da je hormonsko stanje ženske, ki jemlje kontracepcijske tablete, podobno temu v času nosečnosti (Wedekind idr., 1995). Rezultati te raziskave velikokrat niso bili ponovljivi (Winternitz idr., 2017).

### 11.3.2 Hitra izbira partnerja glede na fizični izgled

Ljudje (in tudi druge vrste) smo pri izbiri partnerja občutljivi na t. i. indikatorske znake dobrih genov (angl. *good-genes indicator traits*), ki odražajo prepoznavne lastnosti, povezane s fitnesom potencialnega partnerja. Med pomembnimi znaki so simetrija obraza in telesni proporci. Mnogi evolucijski psihologi menijo, da je simetrija indikator dobrih genov, saj simetričnost kaže na pravilen razvoj in dobro zdravje. Pri moških telesna simetrija sovpada s koncentracijo spolnih celic v izlivu in z njihovo hitrostjo plavanja ter s številom spolnih partnerjev. Pri ženskah pa simetrija prsi sovpada s plodnostjo (povzeto po Little idr., 2011). Pri številnih vrstah simetričnost sovpada s stopnjo rasti, plodnostjo in z dolgoživostjo (Møller, 1997).

Pri hitri intuitivni izbiri obrazov se je izkazalo, da se večini *simetričnejši obrazi* zdijo privlačnejši. [☞ Glej sliko 1 v Little idr. \(2011\)](#). Posameznike z bolj simetričnimi obrazi dojemamo tudi kot bolj zdrave (Jones idr., 2001). Nesimetričnost obraza namreč sovpada z respiratornimi težavami (Thornhill in Gangestad, 2006). Podoben pojav

<sup>7</sup> MHC = *major histocompatibility complex* oziroma pglavitni kompleks tkivne skladnosti.

večje privlačnosti simetričnega obraza so pokazali pri različnih etničnih skupinah, kot tudi pri opicah (Waitt in Little, 2006).

Raziskave kažejo, da, relativno gledano, ženske dajejo prednost višjim moškim z zdravim (vrednosti so odvisne od spola in starosti) indeksom telesne mase (angl. *body mass index* – BMI)<sup>8</sup> (Price idr., 2013). Na moških jih tako privlačijo ozek pas in široka ramena (pomembno je predvsem razmerje med pasom in rameni, t. i. *V torso*) (Dixson idr., 2003; Tovée idr., 1999). Pri poraščenosti moških rezultati niso enotni. Nekaterim so všeč bolj poraščeni moški, spet drugim manj. Pri ženskah se te preference lahko spreminjajo tudi glede na menstrualni cikel (Little idr., 2011; Pawlowski in Jasienska, 2005).

Moški pa glede na raziskave dajejo prednost ženskam, ki so po rasti manjše od njih, z razmerjem obsega pas : boki približno 0,7. Takšno razmerje namreč velja za pokazatelja plodnosti, odraža hormonsko ravnotežje v času pubertete in sovпада z boljšim zdravjem (Singh, 1993). Moški v zahodnem (razvitem) svetu dajejo prednost ženskam z zdravim BMI. Moški so kot privlačne ocenili tudi druge lastnosti, kot npr. dolge noge (noge, daljše od trupa) (Sorokowski in Pawlowski, 2008). Preferenca za velikost prsi je različna med etničnimi in starostnimi skupinami. Kot nakazujejo rezultati raziskav, je bolj kot sama velikost pomembna simetričnost (ujemanje v velikosti) med obema dojkama (Dixson idr., 2003).

Poleg simetrije je pri vizualni privlačnosti pomembna tudi *običajnost obraza* (angl. *averageness*). Raziskave hitre intuitivne izbire obrazov kažejo, da ljudje pri izbiri dajemo prednost povprečnim (običajnim) obrazom, ki nimajo izstopajočih lastnosti. [☞ Glej sliko 2 v Little idr. \(2011\)](#). Rezultati so primerljivi med številnimi etničnimi skupinami. Evolucijska psihologija razlaga, da povprečnost (običajnost) kaže na večjo gensko pestrost (heterozigotnost), ki je povezana z zdravjem in s plodnostjo (Lie idr., 2008; Rhodes idr., 2001). Izstopajoče lastnosti bi bile lahko posledica nakopičenja škodljivih recesivnih alelov. Med povprečnostjo (običajnostjo) obraza in dobrim zdravjem namreč obstaja pozitivna korelacija (Rhodes idr., 2001). Povprečni (običajni) obrazi so tudi simetričnejši. Nedavne raziskave so pokazale, da povprečnost (običajnost) obraza korelira tudi s heterozigotnostjo genov kompleksa MHC (Lie idr., 2008).

*Sekundarni spolni znaki* so izraženi tudi *na obrazu*. Raziskovalci predvidevajo, da so izraziti sekundarni spolni znaki privlačni, ker naj bi odražali dobre gene. Slednji pa potomcem povečujejo možnost za preživetje in razmnoževanje oziroma *fitnes* (angl. *sexy sons hypothesis*),<sup>9</sup> za kar pa vsaj pri človeku ni veliko dokazov.

8 Glej »Body Mass Index« (b. l.).

9 Idealna samičina izbira samice med potencialnimi partnerji je izbira partnerja, katerega geni bodo »proizvedli« sinove z najboljšimi možnostmi za nadaljnji reproduktivni uspeh. To pomeni, da so druge ugodnosti, ki jih oče lahko ponudi materi ali potomcu, manj pomembne, kot se morda zdi, vključno z njegovo sposobnostjo starševskega skrbnika, ozemljem in morebitnimi darili. Fisherjevo načelo pravi, da je razmerje med spoloma (razen pri nekaterih evsocialnih žuželkah) vedno blizu 1 : 1, vendar so najpomembnejši prihodnji uspehi njenih »seksi sinov« verjetnejši, če imajo promiskuitetnega očeta, saj ti ustvarjajo veliko število potomcev, ki nosijo kopije njenih genov (»Sexy Son Hypothesis«, b. l.).

Pri moških se v času pubertete izdatneje izloča testosteron, kar pozitivno sovпада z dominantnostjo in razvojem večjih čeljustnic ter izrazitejšimi in tanjšimi ličnicami. Takšnemu obrazu pravimo »maskuliniziran obraz« (Penton-Voak in Chen, 2004). Vse raziskave sicer glede tega ne kažejo povsem enotnih rezultatov (Neave idr., 2003) (slika 11.5). Prenatalno (med embrionalnim razvojem) razmerje koncentracije testosterona in estrogena se lahko kaže kot bolj »maskuliniziran obraz« ter s kazalcem, krajšim od prstanca (Whitehouse idr., 2015).

Privlačen ženski obraz je ovalen, s širokimi lici in ozko brado. ↗ Glej sliko 3 v Little idr. (2011). Tak obraz velja za feminilen (ženstven), saj je povezan z izpostavljenostjo višjim koncentracijam estrogena (Law Smith idr., 2006). Moškim več etničnih skupin se zdi feminilen (ženstven) obraz privlačnejši. Raziskovalci predpostavljajo, da so preference glede sekundarnih spolnih znakov na obrazu posledica evolucijske prednosti posameznic z visokimi koncentracijami estrogena, saj naj bi bile te bolj zdrave in plodnejše. V nekaterih kulturah pa je privlačen bolj neoteničen videz: velike oči, velik razmik med očmi in majhen nos.

Medtem ko je večina raziskav pokazala, da moški preferirajo feminilne (ženstvene) obraze (Perrett idr., 1998), se preferenca maskuliniziranih obrazov med ženskami lahko precej razlikuje (Cunningham idr., 1990; Swaddle in Reiersen, 2002). Ženske, ki si želijo kooperativnega in družinskega partnerja, pogosteje izberejo moške z bolj ženstvenim obrazom. ↗ Glej sliko 3 v Little idr. (2011).

Raziskave kažejo, da pri življenjskih partnerjih in socialnih stikih dajemo prednost na videz zdravim ljudem. Raziskovalci predvidevajo, da zdravje ocenjujemo predvsem na podlagi barve in teksture kože (Jones idr., 2004). Slednje namreč odraža trenutna zdravstveno stanja posameznika, medtem ko sta simetrija in povprečnost (običajnost) obraza rezultat dolgoročnejša znaka. ↗ Glej sliko 4 v Little idr. (2011).

Ljudje dobro ocenimo zdravje posameznika predvsem na podlagi *barve kože* na obrazu (Stephen idr., 2011). Rdeče obarvana koža nakazuje dobro zdravje (dobro oksigenirana kri je bolj rdeče barve). Rumenkasto obarvana koža pa naj bi nakazovala zdravo prehranjenost (karotenoidi iz sadja in zelenjave).

Ljudem pripisujemo lastnosti tudi na podlagi izraza na obrazu. Nasmejani obrazi se večini zdijo privlačnejši, ker naj bi nakazovali prijazno in prijetno osebnost.

Ljudje smo nagnjeni k pripisovanju osebnostnih lastnosti na podlagi obraza. Raziskave so pokazale, da neznanim privlačnim obrazom pripisujemo prijetno osebnost (Dion idr., 1972). Nadalje so pokazale, da so ljudje s privlačnim obrazom uspešnejši tako v osebnem kot tudi v poklicnem življenju. Zato se je uveljavil t. i. stereotip »Kar je lepo, je dobro« (angl. »*What is beautiful is good*«) (Langlois idr., 2000), čeprav seveda ne drži vedno (Feingold, 1992).

Little idr. (2006) so raziskovali, ali so značajske lastnosti, ki jih preferiramo pri partnerju, povezane s tem, kakšni obrazi so nam všeč. Prostovoljci so izpolnili anke-to o preferencah glede zaželenih osebnostnih lastnosti pri partnerju. Na izbiro so

dobili tudi več slik obraza, ki so jih razporedili po privlačnosti. Glede na obraze in značaj, ki so jih prostovoljci preferirali, so naredili kompozite slik. [☞ Glej sliki 1 in 2 v Little idr. \(2006\)](#). Preference za kompozite so se ujemale z zelenimi lastnostmi njihovega potencialnega partnerja.

Na preference pri izbiri partnerja imajo močan vpliv tudi zdravje, privlačnost in osebnost posameznika, ki ocenjuje (Little idr., 2001). Raziskava je pokazala, da ženske, ki same sebe dojemajo kot privlačnejše, raje izbirajo bolj maskulinizirane (možate) obraze. Enako velja za ženske z idealnejšim razmerjem med obsegom bokov in pasu ter visokimi koncentracijami estrogena v krvi (Penton-Voak idr., 2003). Privlačnejše ženske so izbrale tudi moške s simetričnejšim obrazom in z bolj zdravo kožo (Little idr., 2001). Ženske, ki so bile pred izbiranjem izpostavljene slikam privlačnih žensk, so se posledično slabše ocenile in zato izbirale manj maskulinizirane (možate) obraze. Rezultati so bili nasprotni v primeru žensk, ki so jih pred izbiranjem izpostavili slikam manj privlačnih žensk (Little in Mannion, 2006).

Na oceno privlačnosti in izbiro potencialnih partnerjev lahko vplivajo tudi hormoni. Pri ženskah se preferenca glede maskuliniziranih proti feminiziranim obrazom spreminja skozi mesečni (menstrualni) cikel (Johnston idr., 2001; Jones idr., 2005). Ob ovulaciji, ko so ženske najplodnejše, so pogosteje izbirale bolj maskulinizirane obraze, izven obdobja ovulacije pa ne nujno. Enako velja tudi za privlačnost drugih lastnosti (glas, oblika telesa in vonj). Na izbiro žensk vplivajo tudi kontracepcijske tablete, ki zvišujejo ravni progesterona v krvi (podobno kot v času nosečnosti) (Alvergne in Lummaa, 2010; Little idr., 2002). [☞ Glej sliko 2 v Alvergne in Lummaa, \(2010\)](#).

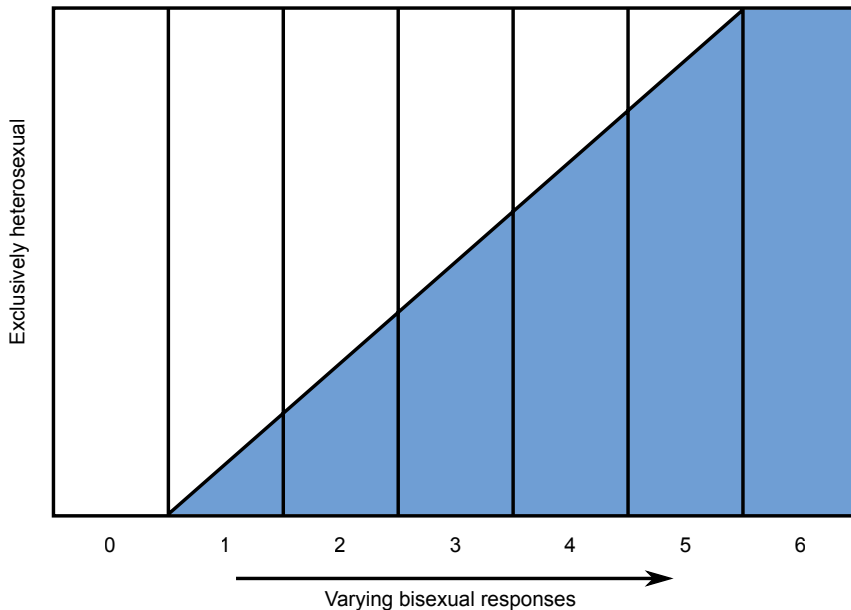
Nadalje na preference vplivata tudi kontekst in okolje. Drugače ocenjujemo obraze glede na to, ali od njih pričakujemo kooperativnost (prosocialni kontekst), kratkoročno (spolno) zvezo (spolni kontekst) ali dolgoročno zvezo (spolni in prosocialni kontekst). V okoljih z malo dobrinami ženske izbirajo feminilnejše (ženstvenejše) moške, ki se vedejo prosocialno in so kooperativni ter zanesljiveje vzdržujejo dolgoročno zvezo.

Seveda na to, kaj nam je na nasprotnem spolu na videz všeč, in na samo izbiro partnerja vpliva še veliko drugih dejavnikov, ki jih tu nismo omenili. Tu smo pisali predvsem o hitri intuitivni izbiri.

## 11.4 Spolna usmerjenost

Spolna usmerjenost je lastnost osebk, da čuti čustveno, romantično in/ali spolno privlačnost do osebk bodisi drugega (heteroseksualnost), istega (homoseksualnost) ali obeh (biseksualnost) (bioloških) spolov. Spolna usmerjenost je del spolne identitete posameznika. Poleg omenjenih poznamo tudi aseksualne posameznike, ki ne čutijo potrebe po čustveni, romantični in/ali seksualni povezanosti z drugimi osebami, ne glede na njihov biološki spol.

## biologija spola



Slika 11.5: Kinseyeva skala spolne usmerjenosti

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Kinsey\\_scale#/media/File:Kinsey\\_Scale.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Kinsey_scale#/media/File:Kinsey_Scale.svg).

Kinsey je spolno usmerjenost pri človeku opisal na kontinuirani skali, t. i. Kinseyjevi lestvici (Kinsey Scale), od 0 (ekskluzivna heteroseksualnost) do 6 (ekskluzivna homoseksualnost). Prvi je predlagal teorijo fluidnosti spolne usmerjenosti, ki govori o tem, da se lahko slednja skozi čas pri posamezniku spreminja (slika 11.5).

Homoseksualnost za sodobno družbo ni nekaj novega, saj iz različnih (zgodovinskih) virov vemo, da je bil fenomen prisoten v vseh znanih zgodovinskih obdobjih oziroma kulturah. Homoseksualno vedenje je bilo opisano tudi pri več kot 500 drugih živalskih vrstah.

Ocenjujejo, da je homoseksualnih 2–10 % ljudi, od tega 4–5 % moških in 2 % žensk. Približno 20 % pa jih je poročalo o tem, da so imeli vsaj enkrat v življenju homoseksualne preference. Vendar gre navedene vrednosti jemati precej »z rezervo«, saj se med posameznimi raziskavami (ki jih ni tako malo) lahko precej razlikujejo (npr. 3–20 % za moške in 2–9 % za ženske v raziskavi Cáceresa idr. (2006)).

Različne raziskave so pokazale, da je homoseksualnost biološka danost in je sami ne moremo spremeniti niti si je izbrati ali nanjo vplivati. Kljub temu je medicina do leta 1940 homoseksualnost obravnavala kot duševno motnjo, še danes pa je ilegalna v več kot 40 državah po vsem svetu (npr. v Jemnu, Ugandi, Saudovi Arabiji, na Šrilanki ...).

Na spolno usmerjenost vplivata genska zasnova in socialno okolje. V zadnjih letih poročajo tudi o vplivu epigenetskih mehanizmov (Balter, 2015; Ngun in Vilain, 2014).

Ocene dednosti kažejo, da obstaja večja verjetnost, da bodo bratje homoseksualnih moških tudi sami homoseksualno usmerjeni. Verjetnost, da bodo same homoseksualno usmerjene sestre homoseksualnih žensk, pa je še večja. Iz tega raziskovalci sklepajo, da je v ozadju različen mehanizem pri ženskah in moških.

#### 11.4.1 Biologija homoseksualnosti pri moških

O biologiji homoseksualnosti se ne ve veliko. Raziskave dednosti (Bailey in Pillard, 1991) so pokazale sledeče rezultate:

- če je eden od monozigotnih (enojajčnih) dvojčkov homoseksualec, obstaja približno 52-odstotna verjetnost, da je tudi njegov brat dvojček homoseksualen ali biseksualen;
- če je eden od dvojajčnih dvojčkov homoseksualec, obstaja približno 22-odstotna verjetnost, da je tudi njegov brat dvojček homoseksualen ali biseksualen;
- če je eden od sinov homoseksualec, obstaja približno 9-odstotna verjetnost, da je homoseksualen ali biseksualen tudi njegov brat; zanimivo je, da ima vsak naslednji sin iste mame večjo verjetnost, da bo homoseksualen, kot njegovi starejši bratje.<sup>10</sup>

Glede na biometrični model 0,34–0,79 variabilnosti v spolni usmerjenosti moških razloži variabilnost v genski zasnovi, 0,61–0,66 variabilnost v ločenem okolju, skupno okolje pa na spolno usmerjenost ne vpliva (Långström idr., 2010).

Začetne raziskave, ki so raziskovale povezavo med posameznimi geni in homoseksualnostjo, so nakazovale, da regija Xq28, ki vključuje nekaj 100 genov na kromosomu X, vpliva na spolno usmerjenost pri moških (Hamer idr., 1993). Kasneje so nadaljnje raziskave to predpostavko ovrgle (Rice idr., 1999).

#### 11.4.2 Biologija homoseksualnosti pri ženskah

Raziskave dednosti (Bailey idr., 1993) so pokazale sledeče rezultate:

- če je ena od monozigotnih (enojajčnih) dvojčic homoseksualna, obstaja približno 48-odstotna verjetnost, da je homoseksualna tudi njena sestra dvojčica;
- če je ena od dvojajčnih dvojčic homoseksualna, obstaja približno 16-odstotna verjetnost, da je homoseksualna tudi njena sestra dvojčica;

<sup>10</sup> Gl. tudi »Fraternal Birth Order and Male Sexual Orientation« (b. I.).



- če je ena od hčera homoseksualna, obstaja približno šestodstotna verjetnost, da je homoseksualna tudi njena sestra.

Glede na biometrični model 0,18–0,19 variabilnosti v spolni usmerjenosti žensk razloži variabilnost v genski zasnovi, 0,64–0,66 variabilnost v ločenem okolju, 0,16–0,17 pa variabilnost v skupnem okolju (Långström idr., 2010).

Williams idr. (2000) so dejali, da na razvoj homoseksualnosti pri ženskah vpliva visoka raven androgena v organizmu matere v času embrionalnega razvoja hčerke. Vpliv se kaže tudi pri dolžini prstov: homoseksualne ženske naj bi imele razmerje dolžine med kazalcem in prstancem (2. in 4. prst) na roki podobno moškim. Tudi homoseksualni moški naj bi bili pred rojstvom izpostavljeni visokim koncentracijam androgena. Zato naj bi imeli mlajši bratje tudi večjo verjetnost, da bodo homoseksualno usmerjeni. Ta rezultat so kasneje v eni izmed raziskav potrdili le pri homoseksualnih ženskah, ne pa tudi moških (Grimbos idr., 2010).

### 11.4.3 Evolucijske razlage homoseksualnosti

Vprašanje, kako se geni za homoseksualnost ohranijo skozi evolucijo, je aktualno še danes. Obstaja več možnih razlag, od katerih jih je nekaj opisanih spodaj (Ridley, 1993):

- Obstaja možnost, da geni, ki povečujejo verjetnost za homoseksualnost, povečujejo tudi plodnost pri ženskah. Te imajo zato več otrok, s tem pa se ti geni tudi uspešno prenašajo na naslednje generacije.
- Obstaja možnost, da se geni, ki povečujejo verjetnost za homoseksualnost, nahajajo v ženski mitohondrijski DNK. To bi pomenilo, da se omenjeni geni prenesejo tako na hčere kot tudi sinove, pri čemer se hčere razmnožujejo naprej, sinovi pa zaradi homoseksualnosti ne, kar pri hčerah povečuje fitness.
- Homoseksualci svojim sorodnikom pomagajo pri negi in vzgoji otrok. Ti otroci imajo zato lahko boljše možnosti za preživetje in razmnoževanje ter s tem višji fitness.
- Obstaja možnost, da se geni, ki povečujejo verjetnost za homoseksualnost, dedujejo vezano z geni, ki povečujejo razmnoževalni uspeh.



## 12.0 motnje razpoloženja

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

Čustva (angl. *emotions*) so zavestne izkušnje, povezane z intenzivno mentalno aktivnostjo in določeno mero ugodja oziroma neugodja (Panksepp, 2004). Osnovna čustva so jeza, strah, žalost, veselje, gnus in presenečenost. Razpoloženje je čustveno stanje, ki ni nujno odziv na specifične dražljaje, traja dlje časa in je manj intenzivno od čustva (Hume, 2010). Če so razpoloženja zelo izrazita (ekstremna) in dolgotrajna, govorimo o motnjah razpoloženja. Mednje prištevamo depresivne motnje in bipolarno motnjo. Na razpoloženje lahko močno vplivajo tudi anksiozne motnje.

## 12.1 Depresivne motnje

Prvi je depresijo opisal Hipokrat, in sicer kot koncept ravnotežja med štirimi telesnimi tekočinami – če prevladuje črni žolč, posameznik postane depresiven (melanholija = črni žolč). Sigmund Freud (1917) v knjigi *Mourning and Melancholia* navaja, da je depresija težko opisljivo stanje, ko se pojavljajo »neprijetni« fizični in psihični znaki.

Karakteristike depresivnih motenj so dalj časa trajajoče neprijetno počutje, tesnoba, nezmožnost uživanja, motnje spanja (zgodnje zbujanje in neobičajen ritem REM), zmanjšan apetit in izguba teže, zmanjšanje želja po spolnosti, pomanjkanje energije, nemir, upočasnitev misli in aktivnosti, občutek nevrednosti in krivde, pesimizem, misli na smrt in samomor ipd. Če je takšno počutje takojšna posledica dogodkov, ki običajno sprožijo žalovanje, kot so npr. smrt v družini, travma in izguba, praviloma ne govorimo o depresivni motnji.

Depresivne motnje prizadenejo približno 3 % svetovne populacije (Vos idr., 2016), v zahodnem svetu se pojavljajo pogosteje (pri 15 % ljudi vsaj enkrat v življenju). Depresija je pogosto ponavljajoča se in kronična – 70 % ljudi, ki je enkrat zbolelo za depresijo, zbolijo še enkrat. Po letu 1940 se je meja začetka depresije prestavila s 35. na 28. leto, število depresivnih pa se je močno povečalo (verjetno zaradi stresnejšega načina življenja in boljše diagnostike). Danes je povprečna starost, ko posameznik zbolijo, 28 let, vendar se depresija lahko pojavi v kateri koli starosti, od otrok do starejših ljudi. Ženske zbolijo 2–3-krat pogosteje kot moški.

Poznamo več tipov depresivne motnje: melanholično depresijo, atipično depresijo, katatonično depresijo, poporodno depresijo, sezonsko čustveno motnjo, manično depresijo, prikrito depresivno motnjo.

### 12.1.1 Melanholična depresija

Melanholična depresija predstavlja 40–60 % depresivnih motenj. Pogosto se razvije brez pravega zunanjega vzroka, zato jo imenujemo tudi endogena depresija. Njeni simptomi so anhedonija in pomanjkanje odziva na prijetne dražljaje (angl. *lack of mood reactivity*), izguba interesov in zmožnosti veselja, močni občutki krivde, nespečnost z zgodnjim jutranjim zbujanjem, anoreksija in izguba telesne teže, psihomotorična vznemirjenost in mentalna bolečina. Simptomi so po navadi izra-

zitejši zjutraj. Včasih pride do psihomotorične upočasnjenosti, zmanjšane čustvene in intelektualne aktivnosti. Oboleni so pogosto zelo vznemirjeni in preobremenjeni s sabo. Motnja je pogosto kronična in se pojavlja večkrat v življenju.

EEG pokaže, da ljudje s tem tipom depresije nimajo običajnega ritma spanja v prvem delu noči – prej pride do REM-faze in pogosto se večkrat zbudijo.

Najučinkoviteje jim pomagajo elektrokonvulzivna terapija (angl. *electroconvulsive therapy* – ECT), triciklični antidepresivi in selektivni zaviralci privzema serotonina (in noradrenalina), skupaj s kognitivno vedenjsko terapijo ali drugo obliko psihoterapije (npr. medosebna terapija, angl. *interpersonal therapy*) (Luty idr., 2007).

### 12.1.2 Atipična depresija

Atipična depresija predstavlja približno 15 % vseh depresivnih motenj. Pojavi se zgodaj v življenju in je pogosto kronična. Mnogo simptomov je nasprotnih tistim pri melanholični depresiji: prenažanje in povečanje teže, preveč spanja, depresivno razpoloženje je izrazitejše zvečer. Značilna sta tudi huda tesnoba in izogibanje socialnim stikom zaradi občutka zavrženosti. Za razliko od melanholične depresije se posameznikom z atipično depresijo ob prijetnih dogodkih počutje izboljša.

Atipično depresijo pogosto spremljajo tudi osebne in anksiozne motnje ter bipolarna motnja. Najučinkoviteje jim pomagajo zaviralci monoaminske oksidaze (MAO), inhibitorji NA- in DA-privzema ter psihoterapija.

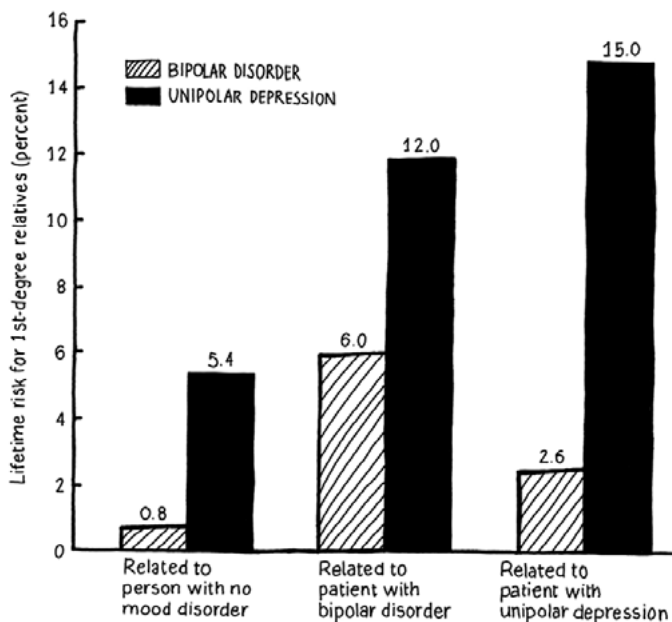
### 12.1.3 Druge depresivne motnje

Za distimijo so značilni blagi simptomi depresije, ki trajajo vsaj dve leti, pomanjkanje energije, šibka motivacija, nizka samopodoba in nizka sposobnost veselja. Sezonska depresija traja skozi določen del leta (zimsko, poletna depresija), vmes simptomi izginejo.

Poporodna depresija, za katero so značilni žalost, pomanjkanje energije, tesnoba, pomanjkanje koncentracije, težave s spominom itd., se pri 15 % žensk (lahko tudi pri 1–26 % moških (Paulson, 2010)) pojavi dva tedna do en mesec po rojstvu otroka. Pri 50 % obolelih se težave pojavijo že pred rojstvom otroka (Yonkers idr., 2001). Vzroki so povezani s hormonskimi spremembami in spremembo življenjskega stila. Pogostejša je pri tistih, ki imajo depresijo v družini oziroma so bili depresivni že prej, kar kaže tudi na vključenost genetskih dejavnikov.

### 12.1.4 Dednost in genetske osnove depresivnih motenj

Depresivne motnje so posledica bioloških, psiholoških, socialnih in razvojnih dejavnikov. Pojavljanje ustreza t. i. modelu *diathesis-stres*, po katerem depresijo sproži ogrožajoč (stresni) dogodek pri posameznikih, ki so ranljivejši/nagnjeni k depre-



Slika 12.1: Verjetnost za razvoj motenj razpoloženja

Vir: po Kandel idr. (2000) priredila Chiara Piraino.

sivni motnji. Ranljivost je lahko biološka (genetska) ali shematska (gre za pogled na svet, pridobljen v otroštvu). Raziskave na dvojčkih so pokazale, da je sovpadanje (korelacijski koeficient) pojavnosti velike depresivne motnje pri enojajčnih dvojčkih 0,43, pri dvojajčnih pa 0,28 (Sullivan idr., 2000). Dednost depresivne motnje je ocenjena na 0,37 (približno 0,4 za ženske in približno 0,3 za moške). Ocenjujejo, da na pojavnost skupno okolje bistveno ne vpliva. Precej višja dednost je bila ocenjena pri hudih oblikah depresije (takšnih, ki zahtevajo hospitalizacijo) in depresiji z zgodnjim začetkom, tj. približno 0,7. Pomembno dedno komponento ima tudi nagnjenost k samomoru. Zmerno dedni sta intenziteta in ponavljanje depresije, predvsem pa dednost vpliva na to, na katera zdravila se depresivni odzivajo. Večjo verjetnost za razvoj depresivnih motenj imajo posamezniki, ki imajo v prvem kolenu sorodnika s to motnjo. V tem primeru so ocene različne: sorodnik obolelega z depresivno motnjo ima verjetnost 9–15 %, medtem, ko ima kontrolna skupina verjetnost 3–5,4 % (Levinson, 2006). Verjetnost je večja, če ima sorodnik v prvem kolenu katero od motenj razpoloženja: sorodnik obolelega z bipolarno motnjo ima verjetnost 12–14 %, medtem ko ima kontrolna skupina verjetnost 3–5,4 % (slika 12.1).

Depresija je poligenetska motnja; na razvoj vpliva veliko genov z majhnim učinkom. S povezanimi raziskavami (angl. *linkage studies*) so znanstveniki identificirali nekatere lokuse predvsem za hude in ponavljajoče se depresije z zgodnjim začetkom

na tretjem in 15. kromosomu (3p25-26, 15q25-q26) (Breen idr., 2011). V depresijo so vpleteni še lokusi na kromosomih 1, 5, 7, 8, 10, 12, 16, 18 in 19 (Flint in Kendler, 2014).

GWAS so pokazale, da so v depresivno motnjo vpleteni predvsem geni, ki so povezani s serotoninom, HPA-osjo, z neuropeptidi, nevrotrofini, endokanabinoidi in nevrovnetnimi mehanizmi. Kandidatni geni so geni za serotoninški transporter (SLC6A4), serotoninški receptor HTR1A, dopaminski transporter (SLC6A3), dopaminski receptor tipa 4 DRD4, APOE (apolipoprotein E, ki ga proizvajajo astrocite in predstavlja neke vrste holesterol za nevrone), GNB3 (angl. *guanine nucleotide-binding proteins*), MTHFR (angl. *methylene tetrahydrofolate reductase*), BDNF, P2RX7 (angl. *X-type purin-7 receptor*), GALR2 (angl. *galanin 2 receptor*) in kanaboidni receptor tipa 1 CB1 (Gonda idr., 2018).

Posamezne raziskave so pokazale, da imajo večjo verjetnost za razvoj depresije posamezniki s kratko različico gena za SERT. Pri DRD4-polimorfizmu naj bi imeli več težav tisti z dvema in s sedmimi ponovitvami v 48pb VNTR.

Nagnjenost k depresiji povezujejo z genskim polimorfizmom za metilentetrahidrofolat reduktazo (MTHFR), ki ima pomembno vlogo v metabolizmu folatov, DNK-sintezi in DNK-metilaciji. MTHFR je ključen pri nastajanju nevrotransmitterjev in razvoju živčevja. Gen za MTHFR ima na poziciji 677 dve različici: C ali T. T kodira termolabilen encim z zmanjšano aktivnostjo. Drugi polimorfizem, vključen v depresijo na MTHFR-genu, je na poziciji 1298, kjer sta prav tako možni dve različici: A ali C. C tudi kodira termolabilen encim z zmanjšano aktivnostjo. K depresiji (bipolarni motnji in shizofreniji) so bolj nagnjeni posamezniki, ki imajo na poziciji 677 timin oziroma na poziciji 1298 citozin. Ti dve različici povezujemo z manjšo sintezo MTHFR. Motnje so verjetno povezane z zmanjšano sintezo DNK, zmanjšano/nepriporočno stopnjo DNK metilacije in s prehitro presnovo (ang. *turnover*) nevrotransmitterjev (Peerbooms idr., 2011).

Na nagnjenost k depresiji vplivajo tudi polimorfizmi v genu za gvanin nukleotid-vezavne proteine (G proteini). Ti integrirajo signale med receptorji in efektorskimi proteini, zato so pomembni pri prenosu signala. Na položaju 825 gena GNB3 sta lahko dve različici: C ali T. Posamezniki, ki imajo na tem mestu timin, so bolj nagnjeni k depresiji.

Kot rečeno, ima na razvoj depresije velik vpliv tudi okolje oziroma življenjski dogodki, predvsem stres in zloraba v času odraščanja ali kasneje v življenju (preglednica 12.1).

Depresija se najpogosteje pojavlja kot posledica interakcije med določenimi genskimi različicami in okoljem (slika 12.2, preglednica 12.2).

Raziskave so pokazale, da ima posameznik s kratko različico gena za serotoninški receptor (SERT) ob stresu večjo verjetnost za razvoj depresije kot tisti z dolgo različico (slika 12.3) (Caspi idr., 2003).

Preglednica 12.1: Vpliv okoljskih dejavnikov in življenjskih dogodkov na razvoj shizofrenije, bipolarne motnje ter depresije

	EXPOSURE	SCHIZOPHRENIA	BIPOLAR DISORDER	MAJOR DEPRESSIVE DISORDER
PRENATAL	Season of birth	+++ (17)	++ (19)	+(19)
	Inadequate nutrition	++ (20)	++ (21)	+(21)
	Vitamin D levels	+++ (15)		
	Lead	+(22)		
PERINATAL	Herpes simplex virus-2	++ (23)		
	Rubella	+(24)		
	Prenatal stress		+(25)	+(25)
	Preterm birth	++ (26)	+++ (26)	+(26)
CHILDHOOD	Obstetric complications	+(27)	-(28)	
	Hypoxia			
	Cytomegalovirus	+(29)		
	Maltreatment	+++ (16)	+(30-32)	+++ (33,34) ++ (35)
ADOLESCENCE	Loss of a parent	+++ (36, 37)	-(36)	+++ (36, 38)
	Social disadvantage	++ (39)		+(40)
	Bullying	+++ (71)		
	Urbanicity	+++ (41)		
ADULTHOOD	Minority status	+++ (18)		++ (42)
	Cannabis	+++ (18)		+(18)
	Stressful life events	+(43)		+++ (45)
	Toxoplasma			

The number of plus signs indicates the strength of evidence for association: +++ consistent evidence from multiple studies or a meta-analysis; ++, evidence from several studies or a strong association in a high-quality study; +, evidence from a single study or multiple low quality studies; -, evidence for no association; blank fields reflect lack of evidence for or against association. The list is limited to environmental factors and excludes risk factors that reflect condition of the individual (e.g., birth weight).



Preglednica 12.2: Vpliv genov v interakciji z okoljskimi dejavniki na razvoj shizofrenije, bipolarni motnje in depresije

Gene	Exposure	Outcome	Original report		Replication	
			Reference	Result	Reference	
BDNF	Stressful life events	Depression	Kim et al. (70)	Yes	Brown et al. (71)	
CRHR1	Childhood maltreatment	Depression	Bradley et al. (72)	Yes	Polanicznyk et al. (73)	
HTR2A	Parenting	Depression	Jokela et al. (74)			
MAOA	Childhood adversity	Depression	Cicchetti et al. (75)	Yes	Melas et al. (76)	
NR3C1	Childhood adversity	Depression	Bet et al. (77)			
SLC6A4	Childhood maltreatment	Depression	Caspi et al. (78)	Yes	Karg (79)	
SLC6A4	Stressful life events	Depression	Caspi et al. (78)	Y/N	Karg et al. (79) Brown et al. (80)	
BDNF	Stressful life events	Bipolar depressive episodes	Hosang et al. (81)			
COMT	Cannabis	Schizophrenia/psychosis	Caspi et al. (82)	No	Zammit et al. (83)	
COMT	Cannabis + childhood maltreatment	Schizophrenia/psychosis	Alemanly et al. (84)	Yes	Vinkers et al. (85)	
AKT1	Cannabis	Schizophrenia/psychosis	van Winkel and Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GRUOP) Investigators (86)	Yes	di Forti et al. (87)	
BDNF	Childhood maltreatment	Schizophrenia/psychosis	Alemanly et al. (88)	No	Ramsay et al. (89)	
FKBP5	Childhood maltreatment	Psychotic symptoms	Collip et al. (90)			
SLC6A4	Childhood maltreatment	Cognition in psychosis	Aw et al. (91)			
GRIN2B	Herpes simplex virus-2 in utero	Schizophrenia/psychosis	Demontis et al. (92)			
CTNNA3	Cytomegalovirus in utero	Schizophrenia/psychosis	Borglum et al. (93)			

**BDNF**, brain-derived neurotrophic factor; **CRHR1**, corticotropin receptor; **HTR2A**, serotonin receptor 2A; **MAOA**, monoamine oxidase A; **NR3C1**, glucocorticoid receptor; **SLC6A4**, serotonin transporter; **COMT**, catechol-O-methyltransferase; **AKT1**, serine/threonine-protein kinase; **FKBP5**, glucocorticoid receptor co-chaperone; **GRIN2B**, glutamate NMDA receptor subunit; **CTNNA3**, catenin, cadherin-associated protein.

Vir: po Uher (2014) priredila Chiara Piraino.

## POLYMORPHISMS OF

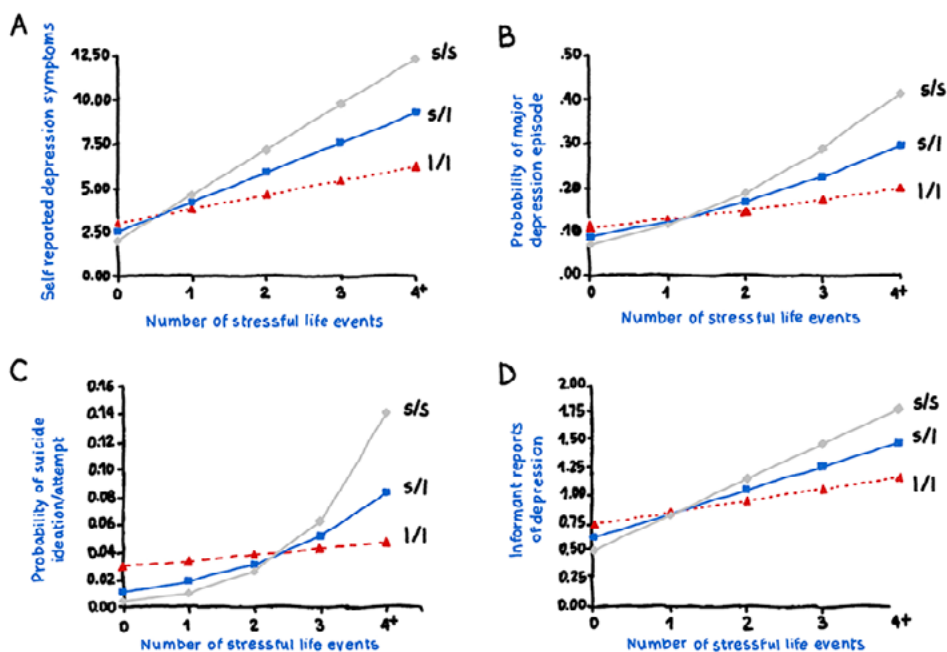
- Serotonin transporter
- HTR1A, HTR2A
- BDNF
- CB1
- GALR2
- P2RX7

RECENT LIFE  
EVENTS

DEPRESSION

Slika 12.2: Interakcije med geni in okoljem ter depresija  
Vir: po Gonda idr. (2018) priredila Chiara Piraino.

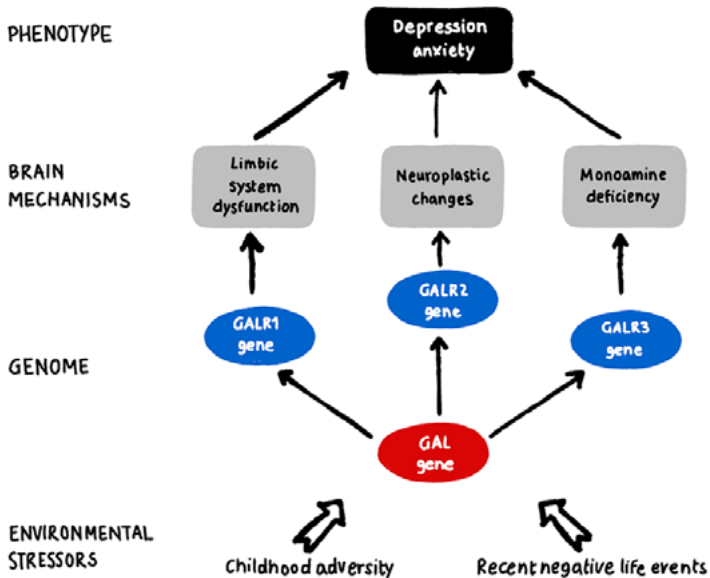
Vloga raziskanih kandidatnih genov se namesto v glavnih učinkih pri razvoju depresije razkriva v interakcijah gen – okolje. Rezultati raziskave (Gonda idr., 2018) kažejo, da imajo polimorfizmi raziskanih kandidatnih genov zanemarljive glavne učinke na depresijo. Namesto tega interakcije teh genetskih spremenljivk v interakciji z okoljskimi dejavniki, kot je izpostavljenost stresu, vplivajo na razvoj depresije.



Slika 12.3: Verjetnosti za razvoj depresije ob različnih oblikah SERT-gena in različno ravno doživljanja stresa  
Vir: po Caspi idr. (2003) priredila Chiara Piraino.

Povezava med številom stresnih dogodkov med 21. in 26. letom ter depresivnimi simptomi pri 26. letu pri tistih s kratko različico SERT (s/s), z dolgo različico SERT (l/l) in heterozigoti (s/l).

## motnje razpoloženja



Slika 12.4: Mehanizmi galanina, ki so hipotetično vključeni v depresijo pri ljudeh  
Vir: po Juhasz idr. (2014) priredila Chiara Piraino.

Receptorji za galanin se nahajajo na nekaterih monoaminergičnih nevronih v možganih. Galaninski sistem je zelo občutljiv na eksperimentalne in »naravne« stresorje. S stresom povzročena aktivacija galaninskega sistema predstavlja prvo fazo v razvoju depresije. Nedavna analiza človeških možganov je pokazala, da je GALR3 glavni receptor galanina v celicah NA-LC in verjetno 5-HT-dorzalnih celicah jedra raphe ter da je GALR1 glavni receptor galanina v prednjih možganih. Antidepresivne učinke je mogoče doseči z (i) antagonisti GALR3 in ponovno vzpostavijo normalnega prenosa monoaminov v možganskem deblu ter (ii) z antagonistami GALR1 v prednjih možganih in normalizacijo aktivnosti limbičnega sistema ali z (iii) agonisti pri GALR2, tj. receptorju, povezanem z Gq-proteinom, ki spodbuja nevroprotekcijo. Sedanja genetska analiza kaže, da lahko variante tveganja GALR1 ogrozijo signalizacijo galanina v otroštvu, medtem ko lahko na signalizacijo GALR2 vplivajo nedavni negativni življenjski dogodki. Poleg tega imajo vsi štiri geni galaninskega sistema pomembno vlogo pri razvoju fenotipov, povezanih z depresijo, pri tistih osebah, ki so bile zelo izpostavljene življenjskim travmam.

Novejše raziskave kažejo, da stresni dogodki močno povečajo verjetnost za razvoj depresije pri različnih genov GALR2 in BDNF. Galanin je neuropeptid, ki nastaja ob stresu (angl. *stress-induced*) in je nevromodulator ter kotransmitter serotoninskih in noradrenergičnih nevronov. Njegova funkcija je precej neznana, pokazali so npr., da je vpleten v regulacijo razpoloženja, razvoj živčevja (nevrotrofni faktor), patofiziologijo depresije idr. Ima tri tipe receptorjev, GALR1, GALR2 in GALR3, ki se pojavljajo v možganih skupaj z receptorji za 5-HT in NA ter delih, odgovornih za stresni odziv. GALR3 so našli v *raphe nucleus* in v *locus coeruleus*, GALR1 pa v sprednjih možganih (slika 12.4). Novejša raziskava je pokazala, da ima pri razvoju depresije ob stresnih dogodkih pglavnitvo vlogo polimorfizem za GALR2<sup>154</sup>. Ta ima verjetno nevroprotektivno vlogo. Podobno vlogo v možganih igra tudi P2RX7.

BDNF je protein, ki je vključen v proliferacijo, diferenciacijo in preživetje živčnih celic ter v regulacijo sinaptične plastičnosti in povezljivosti možganov. Nevrotrofična

hipoteza depresije predlaga, da se ob stresu aktivnost BDNF zmanjša, kar se kaže v njegovi zmanjšani funkciji v regijah limbičnega sistema, ki so vključene v čustveno in kognitivno procesiranje (hipokampus). Zmanjšana funkcija teh regij je povezana z depresivnim razpoloženjem. Raven BDNF v krvni plazmi depresivnih oseb je več kot trikrat manjša kot v kontrolni skupini. Antidepresivno zdravljenje zviša raven BDNF v krvi in nevroogenezo v hipokampusu. Za vpliv interakcije med geni in okoljem na razvoj depresije je pomemben polimorfizem BDNF Val<sup>66</sup>Met, kjer je na poziciji 66 valin zamenjan s metioninom. Posamezniki z metioninsko različico BDNF imajo večjo verjetnost, da razvijejo depresijo, predvsem, če so doživeli stres ali travmo (Hosang idr., 2014).

### 12.15 Nevrobiologija depresivnih motenj

Patofiziologije depresivnih motenj še ne razumemo dobro. Trenutne teorije jo razlagajo z motnjami v monoaminskih sistemih, cirkadianem ritmu, imunoloških funkcijah, osi HPA ter s strukturnimi in funkcionalnimi odstopanji regij, povezanih s čustvi.

#### 12.15.1 Pri depresiji se spremenita struktura in funkcija možganov

Pri depresivnih bolnikih so opazili strukturne in funkcionalne spremembe možganov, predvsem v amigdali, hipokampusu, ventralnem striatumu, subgenualnem cingulatnem korteksu, orbitofrontalnem korteksu in prefrontalnem korteksu (slika 12.5). Rezultati raziskav se ponekod ne ujemajo.

Amigdala se aktivira pri procesiranju čustvenih spominov. Depresivni imajo aktivnejšo amigdalo, prostornina (desne) amigdale je manjša kot pri zdravih posameznikih.

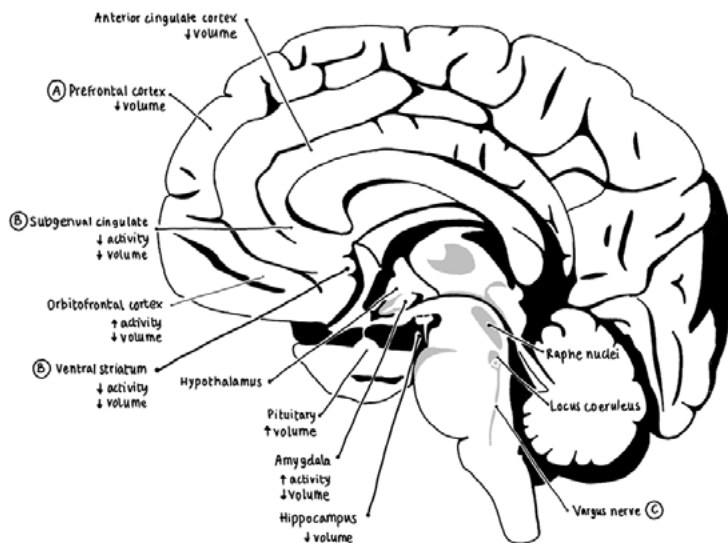
Hipokampus je pomemben pri procesiranju dolgoročnega spomina. Povezan je s pogojevalnim učenjem. Pri depresivnih je hipokampus manjši kot pri zdravih posameznikih.

Talamus sprejema senzorične dražljaje in jih pošilja višjim možganskim centrom (za govor, učenje, vedenjsko reakcijo ...). Pri depresivnih se kaže ojačan odziv talamusa na negativne dražljaje.

Subgenualni cinguladni korteks (anteriorni) je pomemben za regulacijo razpoloženja in čustev, spomin ter učenje. Povezuje se z drugimi regijami, vključenimi v regulacijo čustev. Tu je tudi veliko SERT. Povezan je z žalostjo, pri depresivnih pa ima zmanjšano aktivnost in do 45 % manjšo prostornino. Lezije subgenualnega cingulatnega korteksa imajo za posledico težave z izkustvom čustev, neobičajen avtonomen odziv na čustvene dražljaje ter težave s sposobnostjo racionalnega odločanja.

Depresivni imajo manjšo aktivnost dorzo- in ventro-lateralnega PFC, zaradi česar sta zmanjšani kognitivna regulacija čustev in inhibicija impulzov. Zaradi

## motnje razpoloženja



Slika 12.5: Strukturne in funkcionalne nenormalnosti možganov pri depresivnih ter mesta za nevrostimulacijo z antidepresivnim potencialom

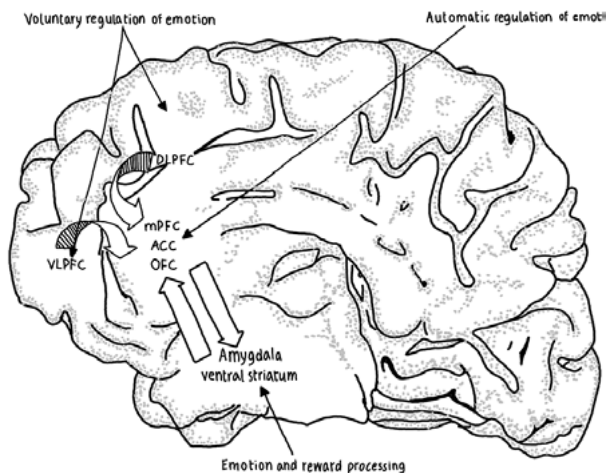
Vir: po Rot idr. (2009) priredila Chiara Piraino.

Strukturne nenormalnosti v možganih bolnikov z veliko depresivno motnjo so opazili v kortikalnih in subkortikalnih regijah. Podkolenski zavoj (angl. *subgenual cingulate*) ima lahko zmanjšano prostornino. To so opazili tudi v drugih podobmočjih prefrontalne skorje kot tudi v orbitofrontalni skorji. Subkortikalne regije, v katerih so opazili zmanjšanje volumna, vključujejo amigdalo, hipokampus in ventralni striatum. Izkazalo se je, da imata transkranialna magnetna stimulacija (A) dorzolateralne prefrontalne skorje in (B) globoka možganska stimulacija podkolenskega zavoja ter ventralnega striatuma antidepresivne učinke. Utemeljitev za globoko možgansko stimulacijo podkolenskega zavoja ali ventralnega striatuma v veliki meri temelji na ugotovitvah funkcionalne disregulacije v tej regiji. (C) Stimulacija vagusnega živca ima lahko antidepresivne učinke zaradi svojih učinkov na *Locus coeruleus*, območje v možganskem deblu, iz katerega izvirajo nevroni noradrenalina.

zmanjšane aktivnosti DL in VL PFC je pri depresivnih zmanjšana t. i. kontrola aktivnosti amigdale od zgoraj navzdol (preko dorzalnega anteriornega cingulatnega korteksa).

Poglavitno vlogo igra subgenualni cingulatni korteks, ki se povezuje z drugimi regijami, vključenimi v regulacijo čustev. PFC (dorzo- in ventro-lateralni PFC) in limbični sistem (amigdala, hipokampus, lateralni hipotalamus) povezuje z jedri možganskega debla (z noradrenergičnim, s serotonergičnim in z dopaminergičnim sistemom). V omenjenih delih PFC se vrši kognitivna regulacija čustev, v amigdali in ventralnem striatumu »poteka« procesiranje čustev in nagrad, v ACC in OFC pa avtonomno uravnavanje čustev (Kupfer idr., 2012) (slika 12.6).

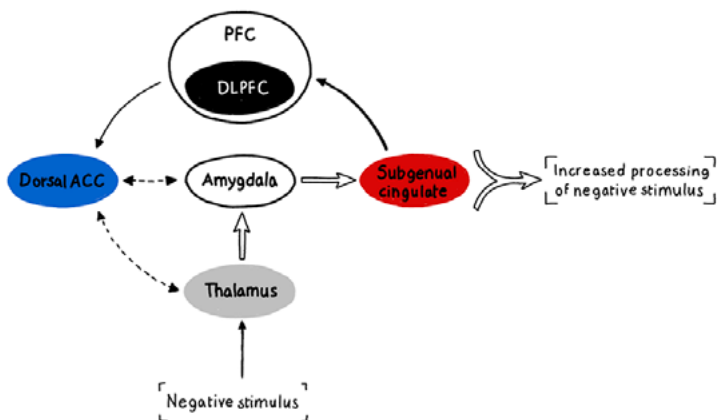
Pri depresivnih je ojačan odziv talamusa na negativne dražljaje. Talamus aktivira amigdalo, ki se povezuje s subgenualnim cingulatnim korteksom. Slednji prenese informacijo o dražljaju v PFC. Zaradi oslABLJENE funkcionalnosti DL PFC je zmanjšana t.i. kognitivna kontrola dorzalnega ACC od zgoraj navzdol. Dorzalni ACC zato



Slika 12.6: Ključne nevrnske regije, ki so vpletene v obdelavo čustev in nagrajevanja ter prostovoljno in avtomatsko regulacijo čustev

Vir: po Kupfer idr. (2012) priredila Chiara Piraino.

DLPFC = dorzolateralni prefrontalni korteks; mPFC = medialni prefrontalni korteks; ACC = sprednja cingularna skorja; OFC = orbitofrontalni korteks. VLPFC = ventrolateralni prefrontalni korteks.

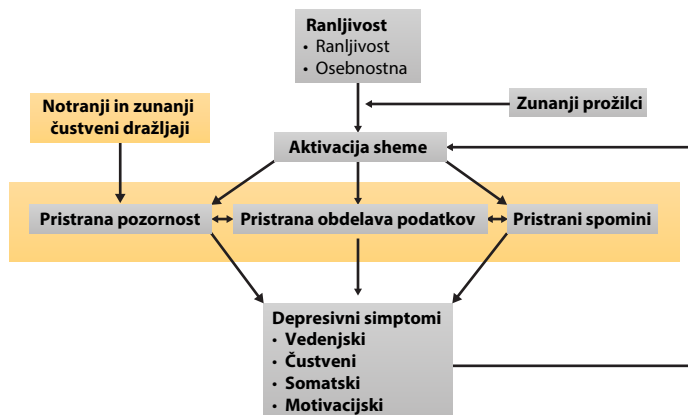


Slika 12.7: Povečano zavedanje negativnih dražljajev

Vir: po Disner idr. (2011) priredila Chiara Piraino.

Negativni signali vhodnih dražljajev povzročijo hiperaktivnost v talamusu, od talamusa do amigdale in naprej do subgenualne cingularne skorje (SG). SG prenaša limbično aktivnost na višje kortikalne regije, kot je prefrontalni korteks (PFC). Hkrati je hipoaktivnost (prikazana črno) v dorsolateralni prefrontalni skorji (DLPFC) povezana z oslabljenim kognitivnim nadzorom, kar poslabša sposobnost dorzalne sprednje cingularne skorje (dorzalni ACC) za prilagodljivo uravnavanje limbičnih predelov. Končni rezultat tega procesa sta povečano zavedanje in zavestna obdelava negativnih dražljajev v okolju. Odebeljene puščice (povečane povezave) in črtkane puščice (oslABLJENE povezave) so namenjene predstavljanju funkcionalnih, ne nujno anatomskih povezav.

## motnje razpoloženja



Slika 12.8: Povzetek kognitivnega nevrobiološkega modela depresije

Vir: Prirejeno po Disner idr. (2011).

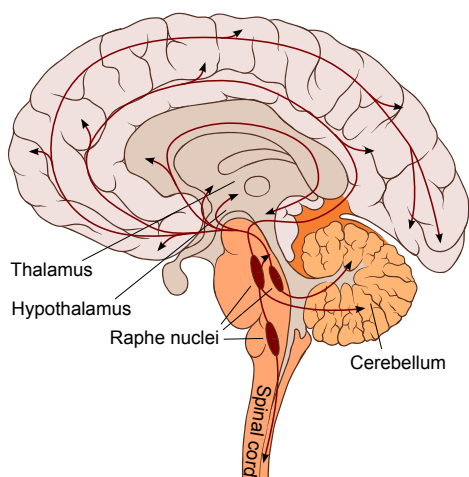
Obdelava informacij v kognitivnem modelu depresije. Aktivacija depresivnih samosklincevalnih (angl. *self-referential*) shem z okoljskimi sprožilci pri ranljivi osebi predstavlja tako začetni kot končni element kognitivnega modela. Začetna aktivacija sheme sproži pristransko pozornost, pristransko obdelavo in pristranski spomin za notranje ali zunanje čustvene dražljaje. Posledično se vhodne informacije filtrirajo tako, da so shemam ustrezni elementi v okolju prekomerno zastopani. Posledica prisotnosti depresivnih simptomov nato krepi samopomembno shemo (prikazano s sivo puščico), kar dodatno utrjuje posameznikovo prepričanje v njene depresivne elemente. Ta zaporedje sproži pojav in nato vzdrževanje depresivnih simptomov.

ne vrši »top-down« kontrole amigdale in talamusa oziroma ne zmanjšuje njune hiperaktivnosti. Posledično se povečata zavedanje in zavestno procesiranje negativnih dogodkov/dražljajev (sliki 12.7 in 12.8) (Disner idr., 2011).

### 12.15.2 Monoaminska teorija

Pri depresiji je moteno delovanje monoaminskih nevrottransmitterskih sistemov (slike 12.9.–12.11). Običajno je znižana serotoninska aktivnost. Serotonin uravnava delovanje noradrenergičnega in dopaminergičnega sistema. Če je moteno delovanje serotoninergičnega sistema, lahko pride do sprememb v sistemih NA in DA. Znižano aktivnost sistema 5-HT povezujemo s tesnobo, z obsesijami in s kompulzivnostjo, zmanjšano aktivnost NA-sistema s pomanjkanjem energije, interesa in pozornosti ter strahom, zmanjšano aktivnost DA-sistema pa z manjšimi pozornostjo, motivacijo, občutljivostjo na nagrado in sposobnostjo uživanja (Nutt, 2008) (sliki 12.12 in 12.13). V zadnjih dveh desetletjih so raziskave pokazale na številne omejitve monoaminske hipoteze.

Noradrenergični sistem izhaja iz modrega centra (angl. *locus coeruleus*), ki se z NA-nevroni povezuje s hipotalamusom, z amigdalo, s hipokampusom in PFC-korteksom. Vpleten je v vznurjenje in strah. Skupaj z dopaminom je vpleten tudi v mezolimbni sistem (VTA --> *nucleus accumbens*), ki generira pozitivno motivacijo in ugodje. Tesnoba in anhedonija ter atipična depresija so verjetno



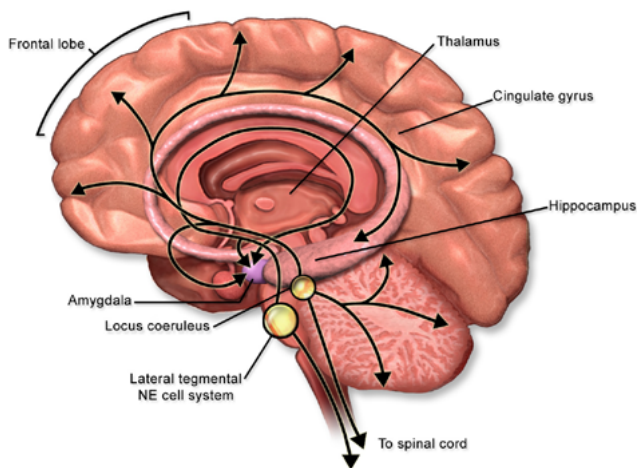
Slika 12.9: Serotoninske poti v možganih.

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Serotonin\\_pathway#/media/File:Serotonergic\\_neurons.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Serotonin_pathway#/media/File:Serotonergic_neurons.svg).

Kavdalna serotonergična jedra\* oživčujejo hrbtenjačo, medulo in male možgane. Manipulacija, ki povzroči zmanjšano aktivnost teh jeder, zmanjša gibalno aktivnost, medtem ko povečana aktivnost kavdalnih jeder povzroči povečanje motorične aktivnosti. Serotonin je vpleten tudi v senzorično obdelavo, saj senzorična stimulacija povzroči povečanje zunajceličnega serotonina v neokorteksu. Menijo, da serotoninske poti uravnavajo prehranjevanje. Še posebej pomembne naj bi bile serotonergične projekcije v hipotalamus, povečanje serotonergične signalizacije naj bi zmanjšalo porabo hrane. Serotoninske poti, ki se projicirajo v limbične prednje možgane, so vključene v čustveno procesiranje, pri čemer zmanjšana serotonergična aktivnost povzroči zmanjšano kognicijo in čustveno pristranskost do negativnih dražljajev.

\* Gre za skupino serotonergičnih nevronov, ki se nahajajo v spodnjem delu možganov in so del serotoninskega sistema, ki je pomemben pri regulaciji razpoloženja, spanja, apetita in drugih fizioloških procesov.

### Norepinephrine Pathway



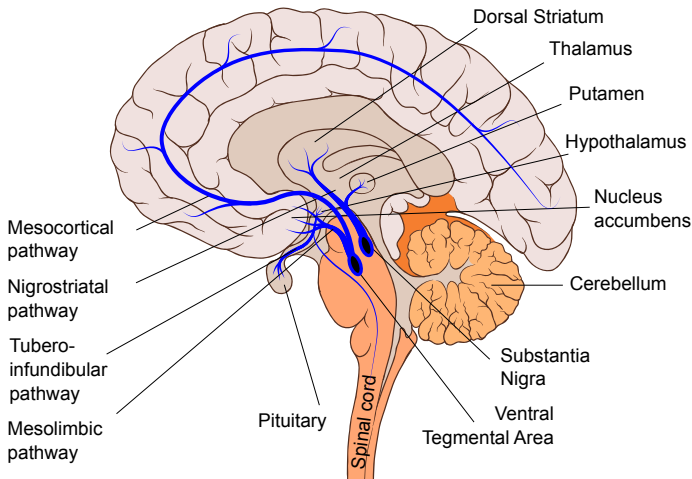
Slika 12.10: Noradrenergične poti v možganih

Vir: [https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Norepinephrine\\_Part\\_1.png](https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Norepinephrine_Part_1.png).

Splošna funkcija noradrenalina je mobilizacija. Sproščanje noradrenalina je najmanjše med spanjem, narašča med budnostjo in doseže višje ravni v stresnih situacijah. Noradrenalin nas naredi budne, predvsem pa spodbuja sposobnost zaznavanja, pozornost, motivacijo in daje energijo.



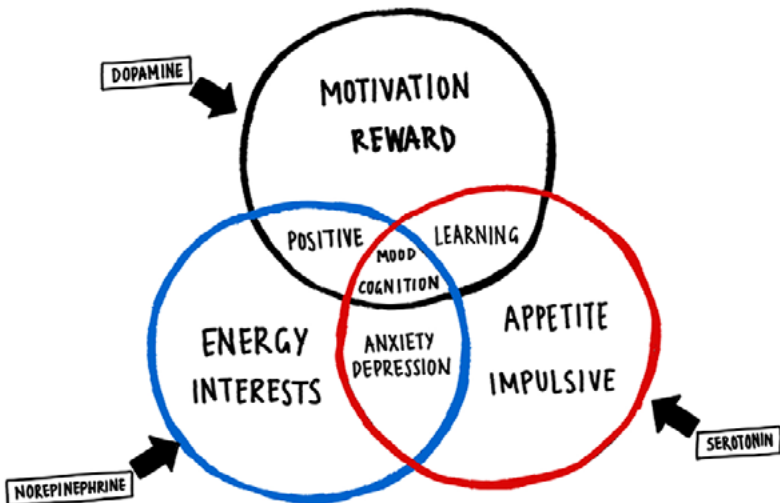
## motnje razpoloženja



Slika 12.11: Dopaminergične poti v možganih

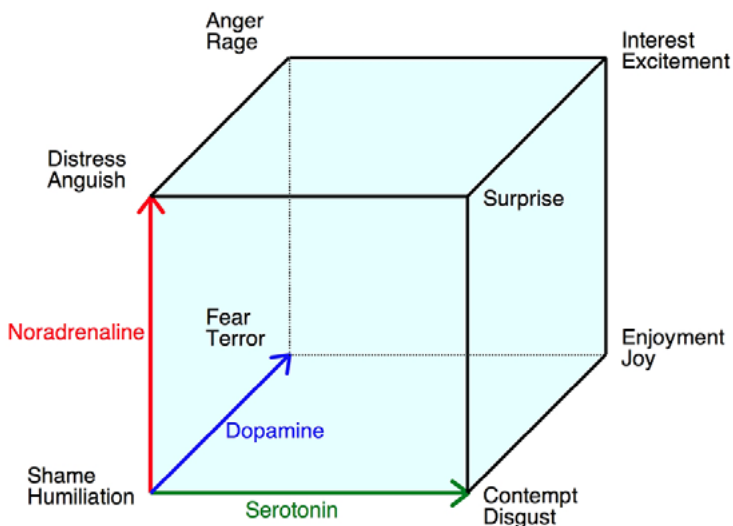
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Dopaminergic\\_pathways#/media/File:Dopaminergic\\_pathways.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Dopaminergic_pathways#/media/File:Dopaminergic_pathways.svg).

Poznamo tri poglavitne dopaminergične poti: mezokortikalno pot, ki povezuje ventralno tegmentalno področje (VTA) s frontalno skorjo; mezolimbčno pot, ki povezuje VTA z *nucleus accumbens*; nigrostriatalno pot, ki povezuje črno substanco (*substantia nigra*) z dorzalnim striatumom; in tuberoinfundibularno pot, ki povezuje hipotalamus s hipofizo. Dopaminergične poti v možganih so vključene v fiziološke in vedenjske procese, vključno z gibanjem, s kognicijo, z izvršilnimi funkcijami, nagrajevanjem, motivacijo in neuroendokrinim nadzorom.



Slika 12.12: Vloga monoaminskih transmitterjev pri depresiji

Vir: po Liu idr. (2018) priredila Chiara Piraino.



Slika 12.13: Tridimenzionalni model, ki povezuje čustva in monoaminske nevrotansmitterje

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:L%C3%B6vheim\\_cube\\_of\\_emotion.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:L%C3%B6vheim_cube_of_emotion.jpg).

Tridimenzionalni model čustev z osmimi osnovnimi čustvi, urejenimi v ortogonalnem koordinatnem sistemu treh glavnih monoaminergičnih osi. Osi predstavljajo serotonin (5-HT, 5-hidroksitriptamin), dopamin (DA) in noradrenalin (NE), vsak konec puščic pa nizko oz. visoko raven signalizacije. Osem osnovnih čustev, ki se nahajajo v vsakem kotu, je označenih po Tomkinsu (1981).

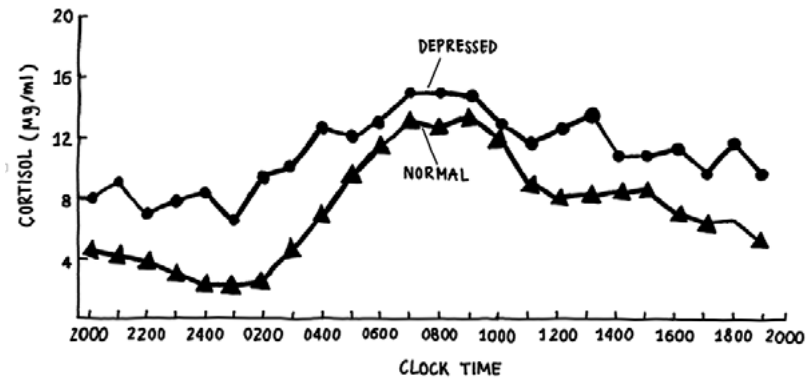
posledica slabe regulacije dopaminskega in noradrenergičnega sistema, zato jih zdravijo z inhibitorji privzema NA in DA.

### 12.1.5.3 Depresija, motnje HPA-osi in imunska funkcija

Pri depresiji in bipolarni motnji pride do motenj delovanja endokrinega sistema. Hipotalamus izloča »preveč« CRF, kar vodi v povišano raven ACTH in kortizola. CRF pozitivno sovпада z depresijo. Tudi pri živalih CRF sproži anksioznost. Zaradi povišanega ACTH je povečana nadledvična žleza. Kortizol ostaja povišan skozi cel dan (slika 12.14). Teh sprememb pri drugih duševnih motnjah ne opažamo. Z remisijo se raven kortizola normalizira.

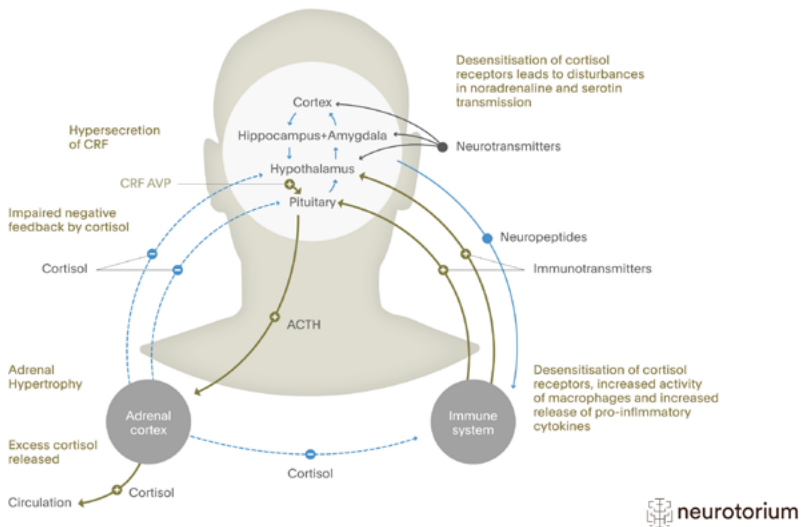
Zaradi dolgotrajnega povišanega kortizola pride do okvare njegove regulacije preko negativne povratne zanke, zaradi česar os HPA ostane ves čas aktivirana. Stalno povišan kortizol ima za posledico desenzitizacijo receptorjev za kortizol, kar vodi v povišano aktivnost pro-vnetnih citokinov in motenj v delovanju nevrotansmitterjev (slika 12.15). Depresivne osebe imajo višje krvne koncentracije vnetnih citokinov IL-6 in TNF- $\alpha$  kot zdravi posamezniki. To lahko poveča sintezo prostaglandina E<sub>2</sub> (verjetno zaradi povečane ekspresije gena COX-2).

## motnje razpoloženja



Slika 12.14: Izločanje ACTH in kortizola pri depresiji  
Vir: po Kandel idr. (2000) priredila Chiara Piraino.

Mnogi bolniki z depresijo čez dan izločajo presežek ACTH in kortizola. Pri normalnih osebah obstaja cirkadiani ritem izločanja, ki doseže vrhunec ob 8:00 in nato postopoma upada od zgodnjih jutranjih ur do večera oz. do 3:00. Nasprotno pa je pri depresivnih bolnikih koncentracija kortizola v plazmi povišana skozi večji del 24-urnega obdobja, zvečer (od 20:00 do 02:00) pa se rahlo zmanjša. Grafikon prikazuje povprečno urno koncentracijo kortizola v plazmi v 24-urnem obdobju za sedem bolnikov z unipolarno depresijo v primerjavi s povprečjem za 54 normalnih oseb. Vsaka točka predstavlja povprečno koncentracijo kortizola vsakih 60 minut.



Slika 12.15: Os hipotalamu – hipofiza – nadledvična žleza (HPA) pri depresiji.

Vir: <https://neurotorium.org/image/hypothalamic-pituitary-adrenal-hpa-axis-in-depression-2/>

Os HPA je regulirana preko negativne povratne zanke. Ob kronični aktivaciji osi HPA lahko pride tudi do hipertrofije nadledvične žleze. Ob stalni aktivaciji osi HPA in prekomernem sproščanju kortizola receptorji za kortizol postanejo desenzibilizirani, kar vodi do povečane aktivnosti proinflammatory imunskih mediatorjev ter motenj pri prenosu neurotransmiterjev.

## 12.1.6 Zdravljenje depresivnih motenj

Depresijo skupaj s psihoterapijami v večini zdravijo z antidepresivi in manjšimi dozami antipsihotikov. Možno je tudi zdravljenje z elektrokonvulzivno terapijo.

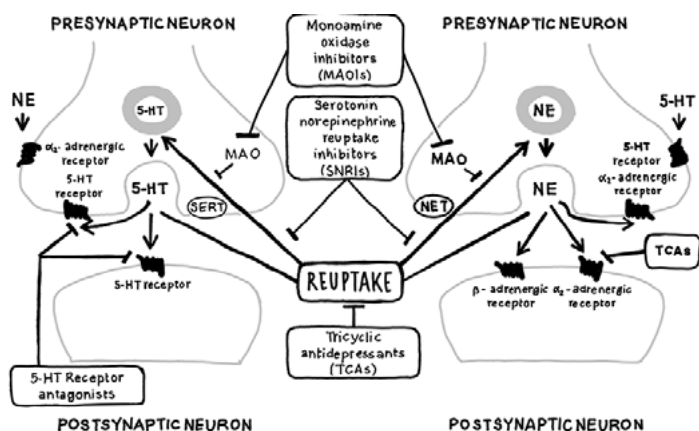
### 12.1.6.1 Elektrokonvulzivna terapija

ECT je izredno učinkovita, saj naj bi do popolne remisije prišlo kar pri 85 % depresivnih bolnikov. Ker pa ima lahko negativen vpliv na kognitivne sposobnosti in spomin, jo danes redko uporabljajo. Poročajo, da je za remisijo potrebnih šest do osem terapij, ki jih izvajajo na vsake dva dni. ECT spremeni občutljivost 5-HT-receptorjev, in sicer zmanjša vezavno afiniteto postsinaptičnih receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> na kortikalnih in subkortikalnih področjih (Lanzenberger idr., 2013). [Glej sliko 2 v Lanzenberger idr. \(2013\)](#). Največje spremembe povzroči v regijah, ki so vključene v depresijo in regulacijo čustev: ACC, OFC, amigdali, hipokampusu in insuli.

### 12.1.6.2 Antidepresivi

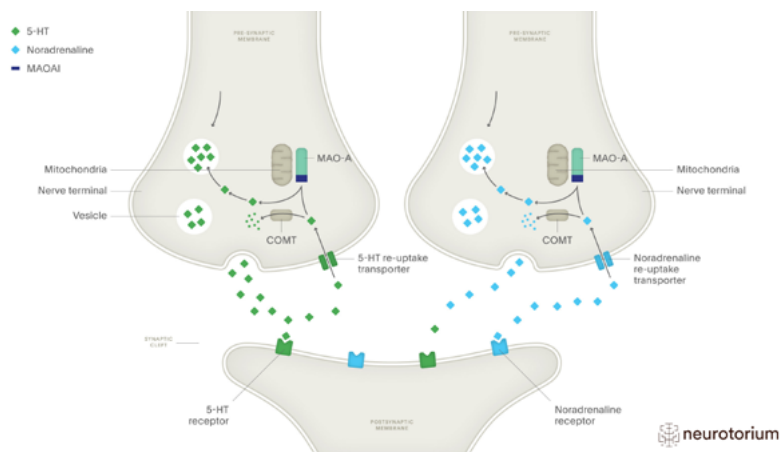
Glede na delovanje najpogostejše antidepresive ločimo na triciklične antidepresive, selektivne zaviralce privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), selektivne zaviralce privzema serotonina in noradrenalina (angl. *selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor* – SRNI) ter zaviralce monoaminske oksidaze (slika 12.16). Terapija z antidepresivi vodi v remisijo pri 50–75 % depresivnih bolnikov.

Monoamin oksidaza A (MAOA) je encim, vključen v metabolizem monoaminov, kot sta 5-HT in noradrenalin. Na ta način regulira njihovo raven v ekstracelularnem prostoru (angl. *free intraneuronal concentration*) in znotraj živčne celice



Slika 12.16: Mehanizmi delovanja različnih antidepresivov  
Vir: po Diniz idr. (2019) priredila Chiara Piraino.

## motnje razpoloženja

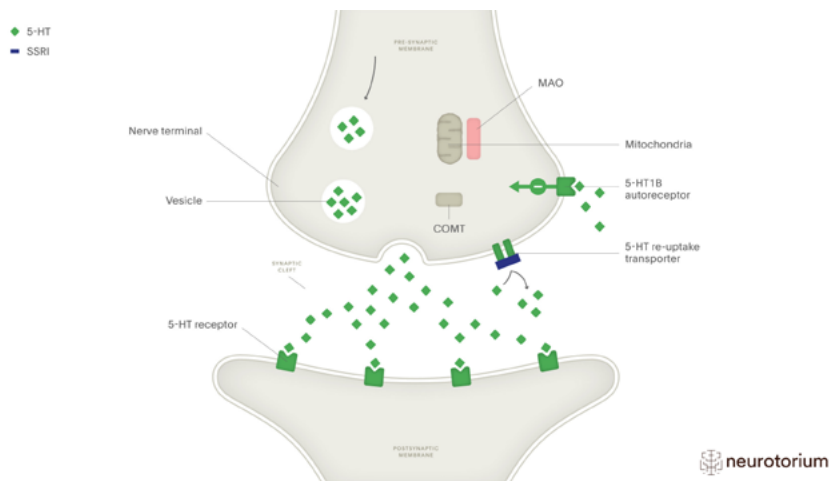


Slika 12.17: Delovanje zaviralcev monoaminoooksidaze A (MAOA)

Vir: <https://neurotorium.org/image/monoamine-oxidase-a-inhibitors-2/>

MAOA je encim, ki sodeluje pri presnovi monoaminov, npr. 5-HT in noradrenalina. Uravnava proste zunaj-celične koncentracije 5-HT in noradrenalina ter njune zaloge znotraj celice. Zaviralci MAOA se vežejo na MAOA in tako zavirajo ter preprečujejo razgradnjo monoaminov. Posledica tega so večje zaloge monoaminov, ki so na voljo za sproščanje. Predvidevajo, da zaviralci MAOA omilijo depresijo tako, da preprečujejo razgradnjo monoaminov in upočasnjujejo »downregulacijo« beta-andrenoceptorjev ter receptorjev 5-HT<sub>2</sub>.

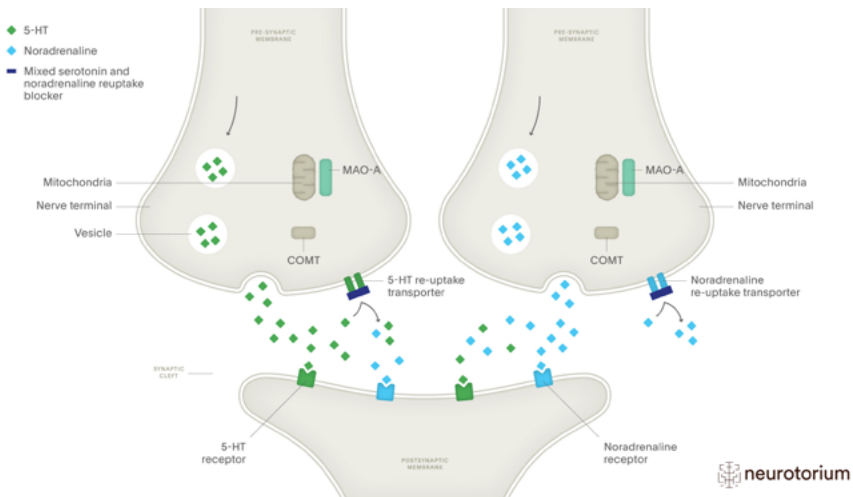
\* Gre za proces zmanjšanja števila receptorjev ali zmanjšanja občutljivosti celice na določen hormon, nevrottransmitter ali drug signalni molekul, kar lahko povzroči zmanjšanje fiziološkega učinka signala. To se lahko pojavi kot posledica dolgotrajne izpostavljenosti signalu kot odziv na spremembe v fizioloških pogojih ali kot del regulacije celične funkcije.



Slika 12.18: Delovanje selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina

Vir: <https://neurotorium.org/image/selective-serotonin-re-uptake-inhibitors-ssris-2/>

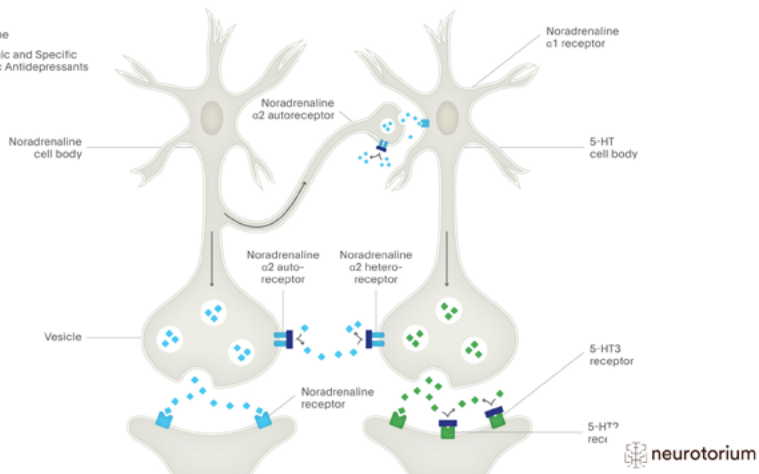
Depresija je povezana z zmanjšano ravno monoaminov v možganih, kot je serotonin (5-HT). Selektivni zaviralci ponovnega privzema 5-HT (SSRI) obnavljajo ravni 5-HT v sinaptični špranji z vezavo na transporter ponovnega privzema 5-HT (SERT), kar preprečuje ponovni privzem in kasnejšo razgradnjo 5-HT. Ta blokada ponovnega privzema vodi do kopičenja 5-HT v sinaptični razcepi in koncentracija 5-HT se vrne v normalno območje. V prisotnosti SSRI se majhne količine 5-HT še naprej razgrajujejo v sinaptični špranji.



Slika 12.19: Delovanje selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina

Vir: <https://neurotorium.org/image/serotonin-and-noradrenaline-re-uptake-inhibitors-snr-2/>

Selektivni zaviralci ponovnega privzema 5-HT ter noradrenalina (SNRI) obnovijo ravni 5-HT ter noradrenalina v sinaptični špranji tako, da se vežejo na njihove transporterje za ponovni privzem, kar preprečuje ponovni privzem in kasnejšo razgradnjo 5-HT ter noradrenalina. Ta blokada ponovnega privzema vodi do kopičenja monoaminov v sinaptični špranji in koncentracija se vrne v normalno območje. V prisotnosti SNRI se majhne količine 5-HT in noradrenalina še naprej razgrajujejo v sinaptični špranji.

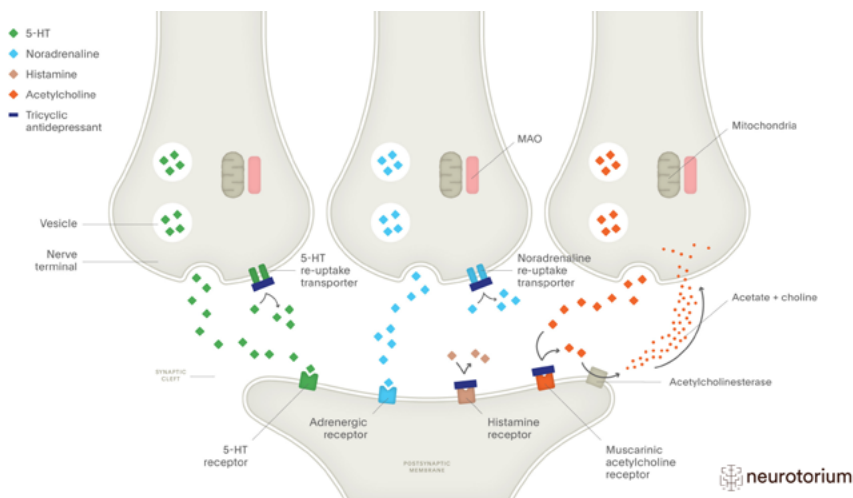


Slika 12.20: Delovanje noradrenergičnih in specifičnih serotonergičnih antidepresivov

Vir: <https://neurotorium.org/image/noradrenergic-and-specific-serotonergic-antidepressants-2/>

Noradrenergični in specifični serotonergični antidepresivi (NaSSA) imajo dvojni mehanizem delovanja, ki zviša koncentracijo 5-HT in noradrenalina v sinaptični špranji na normalno raven. NaSSA se vežejo in zavirajo noradrenalinske  $\alpha_2$ -avtoreceptorje in noradrenalinske  $\alpha_2$ -heteroreceptorje. To delovanje preprečuje negativni povratni učinek sinaptičnega noradrenalina na prenos 5-HT in noradrenalina, torej omogoča njun prenos. NaSSA blokirajo tudi receptorje 5-HT<sub>2</sub> in 5-HT<sub>3</sub> na postsinaptični membrani, kar povzroči povečan prenos obeh transmiterjev (preko 5-HT<sub>1</sub>).

## motnje razpoloženja



Slika 12.21: Delovanje tricikličnih antidepresivov

Vir: <https://neurotorium.org/image/tricyclic-antidepressants-tcas/>

Triciklični antidepresivi (TCA) se vežejo na SERT, NART, histaminske H<sub>1</sub>-receptorje, muskarinske acetilholinske receptorje. Neželjeni učinki TCA vključujejo sedacijo, ki jo povzroča blokada histaminskega H<sub>1</sub>-receptorja; posturalno hipotenzijo zaradi blokade  $\alpha$ -adrenoreceptorjev; zamgljen vid, suha usta ter zaprtje zaradi blokade muskarinskih acetilholinskih receptorjev.

(angl. *releasable stores*). MAOA-inhibitorji se vežejo na encim monoaminoksidazo A (MAOA) in ga inhibirajo oz. zavrejo njegovo delovanje; na ta način preprečujejo razgradnjo neurotransmiterjev, kot so noradrenalin, serotonin in dopamin, ki jih običajno razgradi encim MAOA (slika 12.17). Depresivni imajo nižjo raven MAOA kot zdravi. MAO-zaviralci povzročijo tudi zapoznele, a dolgotrajne spremembe receptorjev.

Antidepresivi SSRI povečajo razpoložljivost 5-HT tako, da blokirajo njegov privzem v presinaptični nevron. Na ta način povišajo raven 5-HT v sinaptični špranji in njegovo (prehitro) razgradnjo po privzemu v presinaptični nevron (slika 12.18). V začetku jemanja antidepresivov SSRI so zaradi izrazitega povečanja 5-HT v sinaptični špranji močno aktivni postsinaptični ekscitatorni receptorji 5-HT<sub>2A</sub> in avtoreceptorji 5-HT<sub>1A</sub>, kar vodi v neprijetne simptome. Na dolgi rok se zmanjšajo izražanje somatodendritskih inhibitornih receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> (ni inhibicije izločanja 5-HT) in gostota ter občutljivost receptorjev 5-HT<sub>2</sub> (stranski učinki kot npr. spolna disfunkcija).

Antidepresivi SRNI se vežejo na proteine, ki prenašajo 5-HT in NA iz sinaptične špranje v presinaptični nevron. Na ta način povišajo njuno raven v sinaptični špranji in njuno (prehitro) razgradnjo po privzemu v presinaptični nevron. Inhibitorji, kot je tropolon, inhibirajo COMT, ki inaktivira/razgradi NA (slika 12.19).

Nadalje poznamo noradrenergične in specifične serotonergične antidepresive (angl. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants* – NaSSA), ki zvišajo

koncentracijo 5-HT in noradrenalina v sinaptični špranji na normalno raven (slika 12.20).

Podobno delujejo triciklični antidepresivi, vendar so manj selektivni. Poleg povečanja serotonina povzročijo zapoznele, a dolgotrajne spremembe receptorjev 5-HT<sub>1A</sub>, ki postanejo manj občutljivi (slika 12.22).

Daljše jemanje antidepresivov vpliva na spremembe v izražanju genov v možganih. Daljša terapija s SSRI ima za posledico večjo ekspresijo proteina CREB (angl. *transcription factor CRE-binding protein*) v različnih regijah možganov, predvsem v cerebralnem korteksu in hipokampusu. Zaradi povišanega CREB pride do povišanja genske transkripcije CRE-reguliranih genov, poviša se npr. ekspresija BDNF v hipokampusu. Pride tudi do povišanja ekspresije drugih transkripcijskih faktorjev, kot sta NGFI-A<sup>1</sup> in c-Fos<sup>2</sup>, ter mineralokortikoidnih receptorjev (MR) in glukokortikoidnih receptorjev (GR). Po drugi strani pa so pokazali, da triciklični antidepresivi (angl. *amitriptyline*) zmanjšajo raven mRNK za CRF v hipotalamusu in za CRF-R1 v amigdali. Nekatere raziskave so pokazale, da je uporaba inhibitorjev MAOA, kot je moclobemid, povezana z zmanjšanim izražanjem transkripcijskega faktorja NGF-1-B<sup>3</sup> v hipokampusu.

## 12.2 Bipolarna motnja

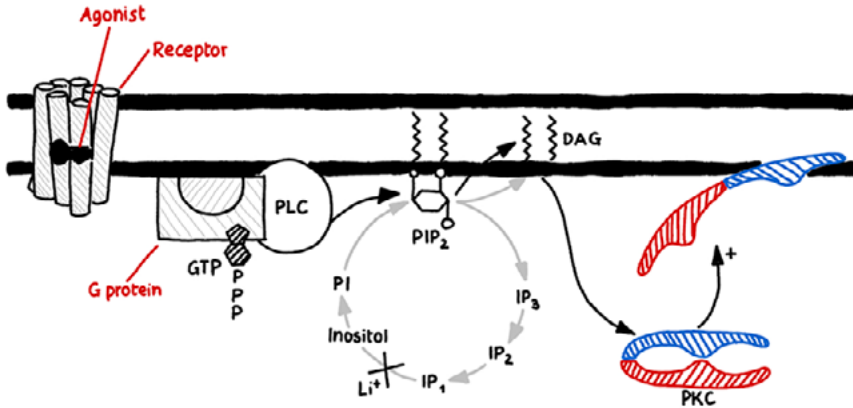
25 % ljudi z depresijo ima obdobja manije. Če sta prisotni manija in depresija, govorimo o bipolarni motnji (za njo trpi 4 % svetovne populacije). Moške prizadene enako pogosto kot ženske. Povprečna starost pri prvi epizodi je 20 let.

Za manijo so značilni evforičnost, zgovornost, razdražljivost, povečana aktivnost, socialna vsiljivost, povečana energija in libido, zmanjšana potreba po spanju, brezglavo zapravljanje, občutek veličastja (veličinske blodnje), bogat nabor idej, prepirljivost, včasih blodnje ter halucinacije. Manija se izmenjuje z depresijo, včasih v kratkih nekajminutnih ciklih.

Dednost bipolarne motnje je ocenjena na 0,7–0,8. Dednejše so bipolarne motnje z zgodnjim začetkom. Dedna je tudi odzivnost na litij. Sorodniki tistih z bipolarno

- 1 NGFI-A (tudi Egr1 ali zgodnji gen odziva 1) je transkripcijski faktor, ki igra pomembno vlogo pri regulaciji ekspresije genov v odzivu na različne celične signale. NGFI-A se izrazi zelo hitro po nevronske aktivaciji in deluje kot regulator genske ekspresije, ki vpliva na številne druge gene in celične procese. Njegova aktivacija je pomembna pri plastičnosti sinaps in strukturnih spremembah nevronov ter pri regulaciji celične rasti in preživetja. V nevroznanosti se pogosto uporablja kot marker aktivnosti nevronov in se lahko uporablja za preučevanje procesov, ki se dogajajo v možganih v odzivu na različne dražljaje in situacije.
- 2 C-Fos je transkripcijski faktor, ki se aktivira kot odziv na različne celične signale, kot so stres, rastni faktorji in nevrotransmiterji. Aktivacija c-Fos-signalne poti lahko igra pomembno vlogo pri različnih fizioloških procesih, vključno s plastičnostjo sinaps, z učenjem in s spominom, z odzivom na stres in regulacijo celične rasti ter preživetja. V nevroznanosti se c-Fos pogosto uporablja kot marker aktivnosti nevronov, saj se njegova raven izrazito poveča pri aktivaciji nevronov.
- 3 NGFI-B (tudi Egr2 ali zgodnji gen odziva 2) je transkripcijski faktor, ki je soroden NGFI-A in spada v isto družino zgodnjih genov odziva. Podobno kot NGFI-A se tudi NGFI-B izrazi hitro po nevronske aktivaciji in deluje kot regulator genske ekspresije. NGFI-B ima pomembno vlogo pri razvoju in ohranjanju živčnega sistema, saj vpliva na diferenciacijo in preživetje nevronov ter na tvorbo sinaps.





Slika 12.22: Delovanje litija

Vir: po Kandel idr. (2000) priredila Chiara Piraino.

Natančen terapevtski učinek litija, ki se uporablja za zdravljenje bipolarnе depresije, ni znan. Vendar se je izkazalo, da litij vpliva na sistem sekundarnega prenosa fosfoinozitolov. Številni sinaptični receptorji delujejo preko proteina G, da posredujejo pretvorbo fosfoinozitol difosfata (PIP<sub>2</sub>), membranskega lipida, v diacilglicerol (DAG) in inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>). IP<sub>3</sub> se nadalje razgradi v inozitol fosfat (IP), ki se nato z encimom inozitol-1-fosfataza pretvori v prosti inozitol. Litij blokira ta encim in zato zmanjša odzivnost teh nevronov, tako da povzroči kopičenje IP<sub>3</sub> v citoplazmi.

motnjo imajo 6-odstotno tveganje, da zbolijo, v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je to tveganje 0,8-odstotno. Sorodniki tistih z depresivno motnjo imajo tveganje 2,6 %, kontrolna skupina pa 0,8 % (slika 12.1).

Na razvoj motnje vplivajo okoljski dejavniki, kot so npr. letni čas rojstva, slaba prehranjenost med nosečnostjo, prezgodnje rojstvo in stresni dogodki (glej sliko 12.2 in preglednico 12.2). Na motnjo vpliva Met-različica (homozigoti) BDNF v interakciji s stresnimi življenjskimi dogodki.

Pri manični fazi je povišan nigrostriatalni dopamin (*substantia nigra* → *neostriatum*), ki je vzrok za povečano občutljivost na senzorične dražljaje. Povišan je tudi glutamat v levem dorzolateralnem prefrontalnem korteksu. V manični fazi je hiperaktiven tudi noradrenergični sistem (*locus coeruleus*), kar vodi v budnost, vznemirljivost ipd. V manični fazi je hiperaktiven tudi serotonergični sistem (*raphe nuclei*), kar vodi v dobro razpoloženje, vznemirjenost ipd.

Po drugi strani pa je GABA-nergični sistem v depresivni in manični fazi hipoaktiven (GABA-nevroni delujejo kot inhibitorni internevroni).

Za zdravljenje uporabljajo litij, pogosto skupaj z antidepresivi. Pogosto k antidepresivom dodajo še manjše doze antipsihotikov. Litij stabilizira razpoloženje pri bipolarni motnji, ker zmanjša pretirano odzivnost nevronov preko vpliva na sekundarni obveščevalni sistem fosfoinozitolov (slika 12.22). Natančno še ne poznamo mehanizma njegovega delovanja.

Veliko genskih različic, ki se povezujejo z bipolarno motnjo, se pokriva s shizofrenijo. To so predvsem geni, vključeni v razvoj in strukturo možganov: DISC1, NRG1, BDNF, MBP, NCAM1, NRCAM, PTPRM. Rezultati analize z uporabo konvergentne funkcionalne genomike so pokazali predvsem povezanost z geni za fosfodiesterazo 10A (angl. *phosphodiesterase 10A* – PDE10A).<sup>4</sup> Zato se kot terapija uporabljajo tudi inhibitorji PDE10A. ↗ Glej sliko 8 v Ayalew idr. (2012). Z uporabo SNP-jev so pokazali, da je genetska korelacija med bipolarno motnjo in shizofrenijo 0,68, med bipolarno motnjo in depresijo pa 0,47 (Ayalew idr., 2012).

Terapija zaradi manične motnje vključuje VKT, SSRI in pomirjevala (benzodiazepini).

4 Fosfodiesteraza 10A je encim, ki katalizira hidrolizo cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) in cikličnega guanozin monofosfata (cGMP), dveh sekundarnih obveščevalnih molekul, ki sta pomembni za prenos signalov v živčnem sistemu. Nekatere raziskave so pokazale, da lahko zaviranje aktivnosti PDE10A poveča raven cAMP in cGMP v možganih ter s tem izboljša simptome nevroloških motenj, kot so Parkinsonova bolezen, Huntingtonova bolezen in shizofrenija. Poleg tega se PDE10A preučuje kot potencialna tarča za razvoj zdravil za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni, saj je bila povezana z regulacijo kognitivnih funkcij in čustvenega vedenja.

## 13.0 anksiozne motnje

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

**T**esnoba je normalen odziv na ogrožajoče dražljaje in velja za adaptiven odziv. Kadar se tesnoba pojavi ob neogrožajočih dražljajih, govorimo, če je zelo intenzivna in dolgotrajna, o patologiji oziroma maladaptivnem odzivu. Anksiozne motnje vključujejo simptome, kot so prekomerna tesnoba, nemir, vznemirjenost ali zaskrbljenost, hitra utrudljivost, težave s koncentracijo, razdražljivost, mišična napetost, motnje spanja, povečana aktivnost simpatičnega sistema (suha usta, hitro bitje srca, potenje ...) idr.

Tesnoba in depresija se pogosto pojavljata skupaj. Anksiozne motnje pogosto vodijo v depresijo ali alkoholizem. Veljajo za najpogostejšo duševno motnjo, ki se pojavlja pri 10–30 % ljudi (pri ženskah pogosteje). Anksiozne motnje se pogosto začnejo zelo zgodaj, lahko že pri 11 letih. Poznamo različne tipe anksioznih motenj: panična motnja, posttravmatska stresna motnja, generalizirana anksiozna motnja, (socialna) fobija in druge fobije ter obsesivno-kompulzivna motnja.

V generiranje strahu in anksioznosti je vpletena amigdala, ki je pri anksiozni motnji pogosto zelo aktivirana in je večja kot pri kontrolni skupini. Amigdala in druge strukture limbičnega sistema so povezane s prefrontalnim korteksom. Prekomerni odgovor amigdale je lahko povezan z znižanim vzdržanostnim pragom, ko odgovarja na grožnje. Vpleten je tudi periferni avtonomni živčni sistem, predvsem simpatično živčevje. V CNS so v anksiozne motnje vključeni noradrenalin, serotonin, dopamin, GABA in CRF.

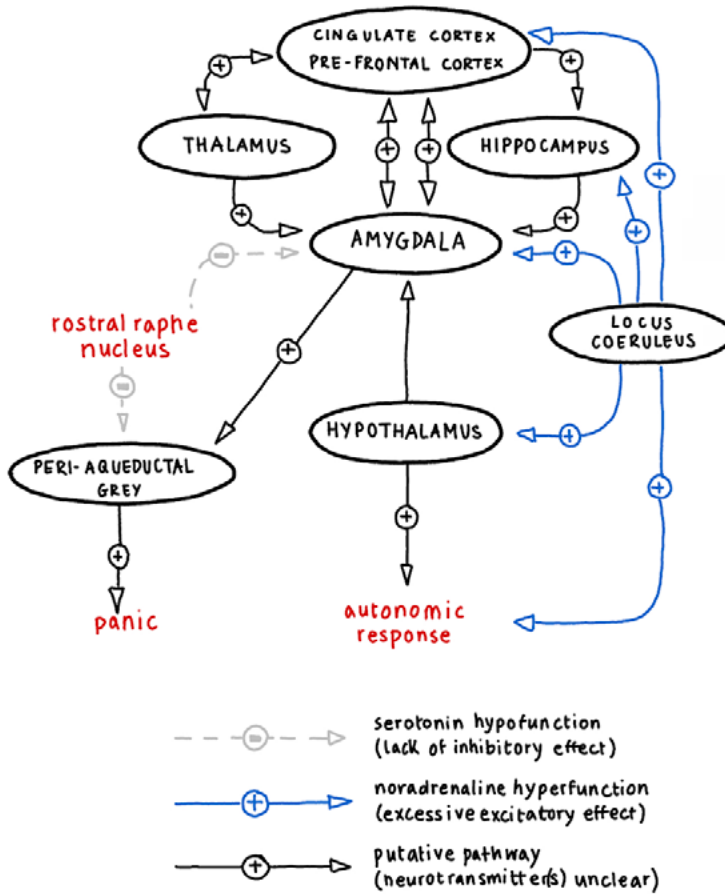
### 13.1 Panična motnja

Panični napadi so kratkotrajni (15–30 minut) napadi hude tesnobe, ki se pojavijo nenapovedano. O motnji govorimo, ko se taki napadi ponavljajo. Motnja traja od nekaj mesecev do več let. Pogosto se začne v adolescenci. Pojavlja se pri 2,5 % ljudi enkrat v življenju; ženske obolevajo dvakrat pogosteje kot moški.

Panična motnja vključuje simptome, kot so palpitacija (hiter srčni utrip), zadihavnost, znojenje, tresavica in slabost, temnenje pred očmi, vrtoglavica, omotičnost in/ali izguba zavesti, bolečina in/ali stiskanje v prsih, parestezije (občutek otrplosti ali mravljincev), navali vročine ali mraza, slabost v želodcu ali trebušne težave, občutek dušenja, strah pred zadušitvijo, strah pred smrtjo (zaradi odpovedi srca), strah pred izgubo nadzora in norostjo, občutek derealizacije (spremenjeno, oddaljeno doživljanje sveta) in depersonalizacije (občutek, da je človek oddaljen od sebe).

Nevrobiologija panične motnje vključuje več različnih sistemov. Osrednjo vlogo igra amigdala, ki ob preveliki aktivnosti generira strah in paniko. Panični napadi so posledica neravnovesja noradrenergičnega, serotoninergičnega in GABA-sistema. Dražljaji, povezani s strahom, sprožijo pretirano aktivacijo noradrenergičnih nevronov, ki izhajajo iz centra *nucleus coeruleus* v prefrontalni korteks (→ talamus), amigdalo (→ PAG, → os HPA), hipokampus, hipotalamus (→ avtonomni živčni sistem). Hkrati pa se zaradi hipofunkcije serotonergičnega sistema, ki izhaja iz centra

anksiozne motnje

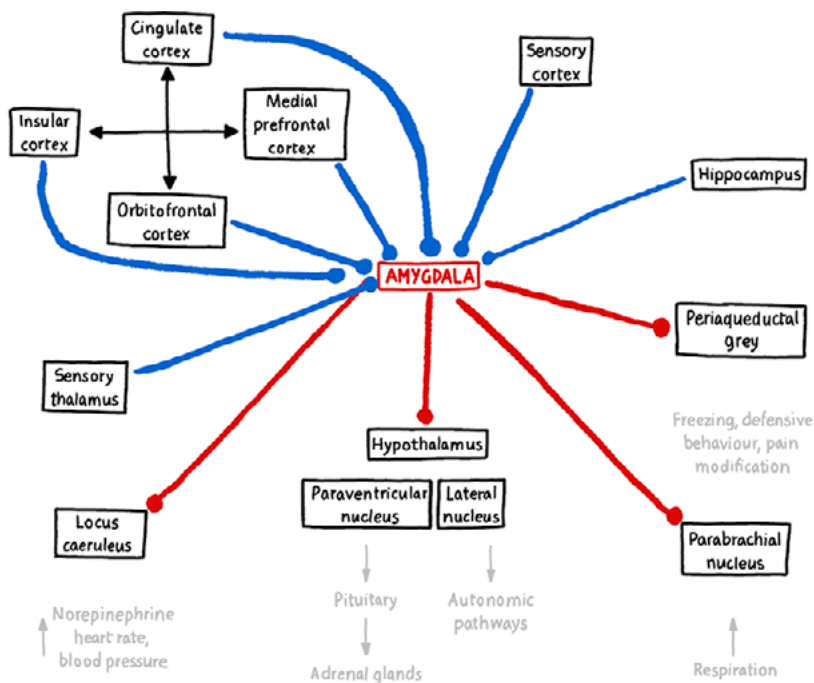


Slika 13.1: Hipotetični nevrobiološki model panične motnje  
Vir: po Gorman idr. (2000) priredila Chiara Piraino.

Prekomerno aktivni nevrottransmiterski tokokrogi med skorjo, talamusom, hipokampusom, amigdalo, hipotalamusom in periakveduktalno sivino so vpleteni v panično motnjo. Hipofunkcija serotonergičnih nevronov, ki izhajajo iz rostralnega jedra raphe, lahko povzroči pomanjkanje zaviralnih učinkov na domnevne panične poti v možganih. Prekomerna aktivnost noradrenergičnih nevronov, ki izhajajo iz *locus coeruleus*, povzroči prekomerno vzbujanje v regijah, ki so vpletene v panično motnjo. Povišana noradrenalinergična aktivnost je povezana z močno aktiviranim avtonomnim živčnim sistemom.

*raphe nucleus*, ne vrši 5-HT-inhibicija amigdale in PAG. Panično motnjo povezujejo tudi z disfunkcionalnostjo GABA v limbičnem sistemu (premajhna inhibicija) (sliki 13.1 in 13.2). Nevrobiologija panične motnje je kompleksna, njenih mehanizmov še ne razumemo povsem.

Panični napadi imajo pomembno genetsko osnovo: dednost je približno 0,4–0,45, vpliv skupnega okolja je zanemarljiv. Sorodniki tistih s panično motnjo imajo 13-odstotno tveganje v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je tveganje 2-odstotno. Raziskave kažejo, da je panična motnja povezana z nekaterimi genetskimi različicami,



Slika 13.2: Nevrobiologija anksiozne motnje  
Vir: po Roy-Byrne idr. (2006) priredila Chiara Piraino.

Pri anksioznosti ima ključno vlogo amigdala, ki predstavlja vmesno postajo. Amigdala posreduje vhodne dražljaje iz okolja (thalamus in senzorična skorja) in shranjene izkušnje (frontalna skorja in hipokampus – temne puščice). Amigdala s stimulacijo različnih možganskih področij, odgovornih za ključne simptome panike (rdeče puščice), vpliva na anksioznost in panični odziv. Periaqueduktalna sivina je lahko še posebej pomembna za posredovanje panične anksioznosti. Zdravljenje z zdravili lahko cilja na vse dele tega sistema, pri čemer vpliva na amigdalo in interpretacijo dražljajev v frontalnem režnju ali na izhodne učinke. Kognitivno-vedensko zdravljenje vpliva na območja čelnega režnja, zlasti v medialni prefrontalni skorji, ki inhibira amigdalo.

ki vplivajo na nevrottransmitterske sisteme v možganih, vključno z GABA in serotoninom. Okoljski dejavniki, ki lahko skupaj z nekaterimi genskimi različicami povečajo tveganje za pojav napadov panike ali panične motnje, so stres, izguba ali grozeča izguba bližnje osebe, velike spremembe v življenju, zgodovina telesne ali spolne zlorabe, travmatičen dogodek (nesreča, posilstvo ...) ipd.

## 13.2 Posttravmatska stresna motnja

Posttravmatska stresna motnja (PTSM) je intenzivna anksiozna reakcija, ki je posledica preživetja izjemno hudega dogodka oziroma travme. Pri tem je bila oseba močno prestrašena, doživela je občutke nemoči ali je bila v šoku. Spomin na travmo ostane zelo močan in se sproži v situacijah/ob dražljajih, ki spominjajo na travmo.

Simptomi PTSM so pogosti, ponavljajoči se spomini na stresni dogodek, ponavljajoče se sanje o stresnem dogodku (pri otrocih zastrašujoče sanje brez prepoznavne vsebine), *flashback*/vsiljivi spomini (majhni otroci, denimo, uprizarjajo določen del travme), težave z zbranostjo, razdražljivost, izbruhi jeze, težave z uspavanjem in s spanjem, nezmožnost priklica pomembnih podrobnosti v zvezi z dogodkom, pomanjkanje zanimanja za pomembne dejavnosti in sodelovanje pri njih, huda duševna stiska ob soočenju z ljudmi, s krajem ali čim drugim, kar spominja na stresni dogodek, občutki krivde zaradi stresnega dogodka, občutek odmaknjenosti od drugih, izločenosti, občutek prikrajšanosti pri načrtovanju prihodnosti (oseba ne pričakuje/načrtuje kariere, družine, otrok) ipd.

Raziskave so pokazale, da imajo vietnamski veterani s PTSM močno povečano aktivacijo noradrenergičnega sistema in zmanjšan volumen hipokampusa. Ob dražljaju, ki spominja na vojskovanje, se jim močno zvišajo krvni tlak in srčni utrip, količina strahu, neprijetnih misli ... PTMS je verjetno posledica spremenjenega delovanja noradrenergičnega sistema, do česar je prišlo zaradi hudega stresa. Prizadete zdravijo s propranololom in klonidinom, ki zmanjšata prenos noradrenalina. Po nekaterih raziskavah imajo posamezniki s PTMS zmanjšan volumen in aktivnost hipokampusa ter anteriornega cingulatnega korteksa in povečano aktivnost amigdale in z njo povezanih struktur.

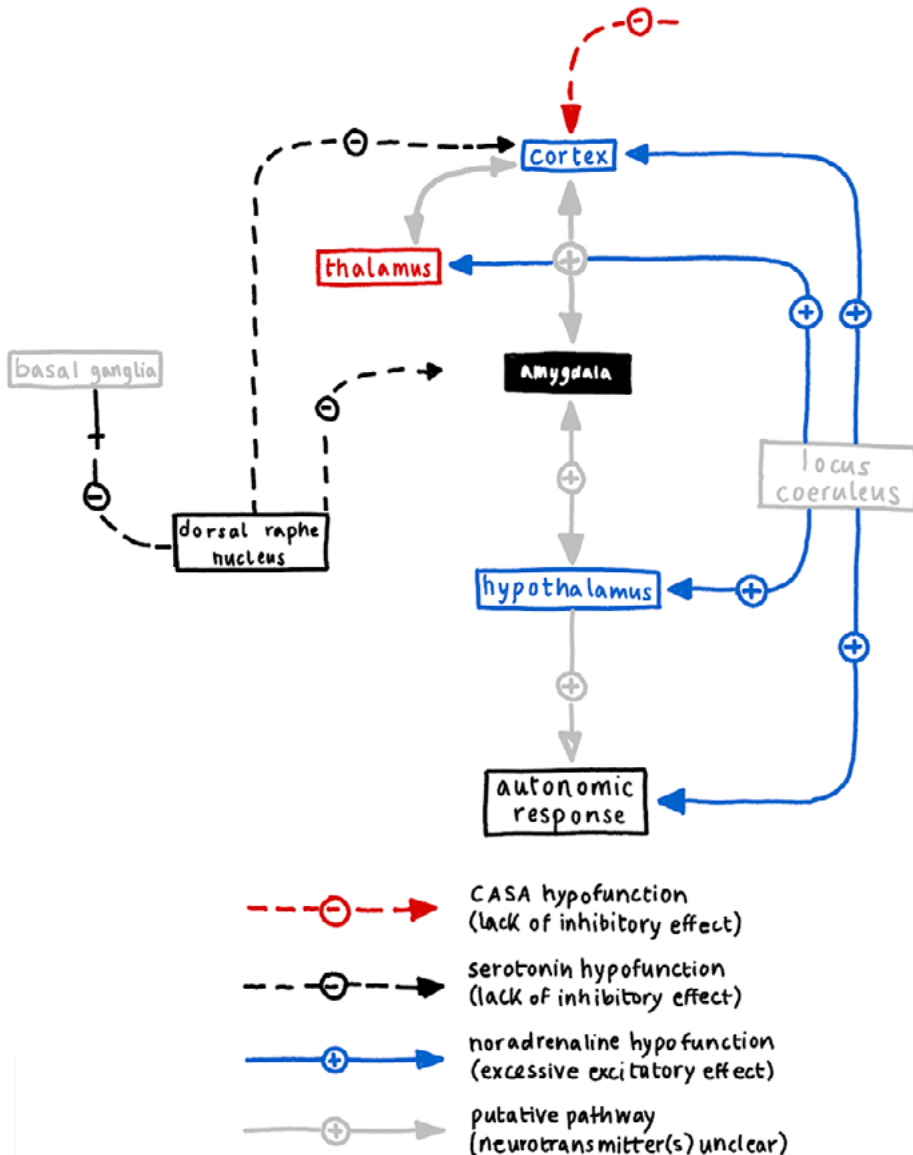
Dednost je pri PTSM ocenjena na 40 %, vpliv skupnega okolja je zanemarljiv. Na verjetnost motnje vpliva polimorfizem v genu za PRKCA (protein kinaza C alfa – PKC $\alpha$ ), ki vpliva na moč emocionalnega spomina. Raziskava na beguncih iz Ruande je pokazala, da posamezniki z AA (homozigoti) pogosteje trpijo za PTSM (De Quervain idr., 2012).

### 13.3 Generalizirana anksiozna motnja

Za generalizirano anksiozno motnjo (GAM) je značilna pretirana, trajna in generalizirana bojazen, ki ni omejena na zunanje dražljaje. Gre za zaskrbljenost, ki traja več kot polovico dni v tednu v obdobju šestih mesecev in ki je povezana s številnimi dogodki ali dejavnostmi. Za to motnjo oboli 4 % ljudi enkrat v življenju, ženske dvakrat pogosteje kot moški.

Simptomi so občutek ogroženosti brez jasnega vzroka, občutek šibkosti, napetost in nesposobnost sprostitve, znižana frustracijska toleranca, motnje koncentracije, vztrajna zaskrbljenost, motnje spanja z občasnimi morami, glavoboli, krči v trebuhu z občasnimi driskami in bruhanjem, pogosto uriniranje, znojenje, zardevanje, tresavica, občutek cmoka v grlu, zgodnje jutranje zbujanje, nemir, mišična napetost, opreznost in budno spremljanje okolice ipd.

Nevrobiološki mehanizmi, ki so povezani z razvojem GAM, so zapleteni in vključujejo številne dejavnike. Značilna je povečana aktivacija NA-sistema in samodejnega (vegetativnega oziroma avtonomnega) živčnega sistema. Hkrati so pri GAM

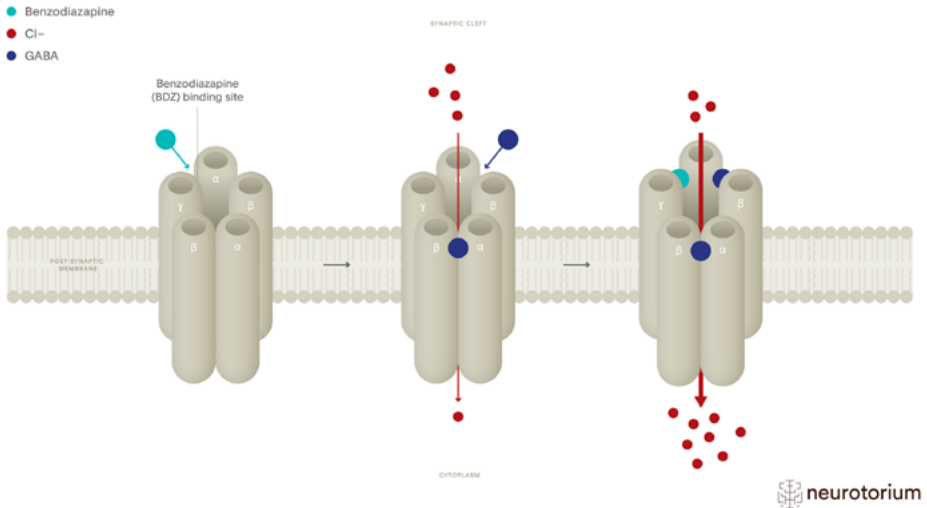


Slika 13.3: Hipotetični nevrobiološki model generalizirane anksiozne motnje  
Vir: po Botts idr. (2010) priredila Chiara Piraino.

Posamezniki z generalizirano anksiozno motnjo (GAM) kažejo povečano hitrost presnove v več možganskih regijah (v primerjavi z zdravimi). V GAM so vpleteni pretirano aktivni tokokrogji med skorjo, talamusom, amigdaljo in hipotalamusom. Hipofunkcija serotonergičnih nevronov, ki izhajajo iz dorzalnega jedra raphe, in GABA-ergičnih nevronov, ki so porazdeljeni po možganih, povzročijo pomanjkanje zaviralnih učinkov na domnevno pot GAD. Poleg tega lahko prekomerna aktivnost noradrenergičnih nevronov, ki izhajajo iz *locus coeruleus*, povzročijo prekomerno vzbujanje v možganskih predelih, ki so vpleteni v GAM.



## anksiozne motnje



Slika 13.4: Slika Delovanje benzodiazepinov

Vir: <https://neurotorium.org/image/mechanism-of-action-of-the-benzodiazepines-2/>

Benzodiazepini delujejo na kanal GABA. Strukturni model GABA<sub>A</sub>-kloridnega kanala. Kanalski protein vsebuje vsaj pet različnih vrst podenot, od katerih so tukaj prikazane le tri ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Benzodiazepini se vežejo na podenoto  $\gamma$ , GABA na podenoto  $\alpha$  in barbiturati na podenoto  $\beta$ . Vse podenote prispevajo k tvorbi kanala Cl<sup>-</sup>. Ko se GABA veže na receptorje GABA<sub>A</sub>, se kanali Cl<sup>-</sup> odprejo in dotok Cl<sup>-</sup> hiperpolarizira celico.

hipoaktivni serotonergični nevroni, ki oživčujejo PFC, bazalne ganglije in limbično območje. Zmanjšana je tudi aktivnost GABA-nergičnih nevronov.

Raziskave so pokazale, da je GAM povezana s hiperaktivacijo nevrnske mreže, ki vključuje cerebralni korteks, talamus, amigdalo in hipotalamus. Predvidevajo, da je to posledica premajhne inhibicije s strani 5-HT nevronov, ki izhajajo iz RN in hipofunkcije GABA-poti. Po drugi strani NA-nevroni (iz LC) močno aktivirajo zgoraj omenjene regije (slika 13.3).

Akutne simptome omilijo ali odstranijo benzodiazepini (anksiolitiki: Librium, Valium, Xanax). Benzodiazepinske učinkovine delujejo tako, da povečujejo aktivnost receptorjev GABA<sub>A</sub>, in sicer se poveča privzem kloridnih anionov (Cl<sup>-</sup>). Posledično hiperpolarizacija membrane oziroma GABA-inhibicija traja dlje. Benzodiazepini torej pomirjajo zaradi povečane inhibicijske aktivnosti GABA-nergičnih nevronov.

Receptor GABA<sub>A</sub> oziroma GABA-benzodiazepinski receptor sestoji iz petih kompleksnih glikoproteinskih podenot, ki so urejene okoli centralnega ionskega kanala in vsebujejo različna vezavna mesta. Večina receptorjev GABA<sub>A</sub> v možganih sestoji iz  $\alpha$ -podenote v kombinaciji z  $\beta$ - in  $\gamma$ -podenotami. Benzodiazepini, barbiturati (uspavala) in GABA imajo na receptorju vsak svoje vezavno mesto (slika 13.4). Receptorjev GABA je še posebej veliko v amigdali.

Motnjo zelo dobro omilijo antidepresivi in atipični antipsihotiki (serotonin, noradrenalin in dopamin). Dednost GAM je ocenjena na približno 0–0,2, čeprav nekateri poročajo o višjih vrednostih. Sorodniki tistih z GAM imajo tveganje v višini 10 % v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je tveganje 2-odstotno. Z GAM so povezane nekatere različice, ki vplivajo na delovanje nevrottransmiterjev: serotonina, GABA in noradrenalina.

Na motnjo vpliva tako skupno kot ločeno okolje. Sem spadajo npr. različne spremembe in travmatični dogodki, znotraj družine pa hiperprotektivnost, prevelik nadzor in kriticizem pa tudi zloraba otrok. Otroci lahko ponotranjijo anksiozno vedenje staršev kot čustveni in vedenjski vzorec.

### 13.4 Obsesivno-kompulzivna motnja

Obsesije in kompulzija so neprijetne misli/impulzi, ki se vztrajno vsiljujejo v človekovo zavest in jih spremlja tesnoba. 90 % oseb z obsesivno-kompulzivno motnjo (OKM) ima tako obsesivne kot kompulzivne simptome, ki povzročajo duševno stisko, zahtevajo veliko časa in pomembno vplivajo na posameznikove dejavnosti ter odnose.

Obsesije (prisilne misli, vsiljivke) so ponavljajoče se vsiljive misli, impulzi in podoobe, ki s svojo vztrajnostjo in trdovratnostjo povzročajo hudo tesnobo. Osebe jih poskušajo ignorirati, zatreti ali nevtralizirati z drugo mislijo ali dejanjem (kompulzija). Čeprav so vsiljive misli neprostoovoljne, moteče in pogosto odbijajoče, jih oseba prepozna kot svoje lastne.

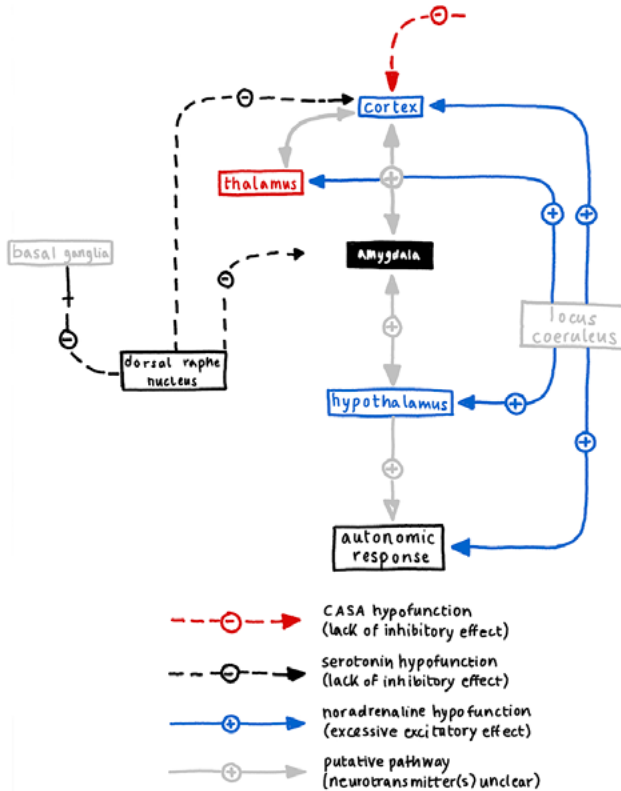
Najpogostejše vsiljive, obsesivne misli vključujejo strah pred okužbo ali umazanijo, urejenost in simetričnost, agresivne ali grozljive impulze ter seksualne predstave ali misli.

Kompulzivna dejanja ali rituali imajo obliko stereotipno ponavljajočih se vedenj (denimo umivanje rok) ali mentalnih dejanj (denimo štetje razpok na pločniku). S kompulzivnim ponavljanjem oseba poskuša preprečiti tesnobo ali neželen dogodek, za katerega se boji, da se bo zgodil. Kompulzije so pretirane, niso namenjene zadovoljitvi in niso povezane z realnostjo. Čeprav oseba tovrstno vedenje prepozna kot nesmiselno in neučinkovito ter se mu poskuša postaviti po robu, je impulz premočan. Najpogostejša prisilna, kompulzivna vedenja so pranje in čiščenje, štetje, preverjanje, zahtevno prepričevanje, ponavljanje istih dejanj, pretirana urejenost, zbiranje ter shranjevanje.

OKM prizadene 2–3 % populacije. Največkrat nastopi med 18. in 25. letom, čeprav je njene začetke pogosto opaziti že v otroštvu. Včasih simptomi za nekaj časa izginejo, vendar je OKM največkrat kronična motnja. Po navadi se pojavlja skupaj z depresijo, anksioznostjo, motnjami hranjenja ...

Dednost OKM ocenjujejo na 0,27–0,47. Tveganje sorodnikov tistih z OKM je sedemodstotno, v kontrolni skupini pa je 3-odstotno. OKM je poligenetska motnja,

## anksiozne motnje



Slika 13.5: Hipotetično nevronsko omrežje pri obsesivno-kompulzivni motnji (OKM)  
Vir: po Linden (2011) priredila Chiara Piraino.

Posamezniki z obsesivno-kompulzivno motnjo (OKM) imajo povečano aktivnost v tokokrogu med korteksom, bazalnimi gangliji in talamusom. Hipofunkcija serotonergičnih nevronov, ki izhaja iz rostralnega jedra raphe, lahko povzroči pomanjkanje zaviralnih učinkov na domnevno pot OKM. Poleg tega lahko prekomerna aktivnost dopaminergičnih nevronov, ki izhaja iz *substantia nigra*, povzroči prekomerno vzburjenost v možganskih predelih, ki so vpleteni v OKM.

ki se genetsko prekriva z anoreksijo. [↗ Glej sliko 2 v Mahjani idr. \(2021\)](#). Raziskave so preučevale kandidatne gene, povezane s serotonergičnim, z dopaminergičnim in glutamatergičnim sistemom, vendar je povezava z OKM dosledno pokazana (ponovljiva) le za gen za transporter glutamata *SLC1A1*. Na pojavnost OKM vplivajo tudi drugi (okoljski) dejavniki, npr. stresni dogodki in nosečnost.

Pri OKM je motena komunikacija med orbitofrontalno skorjo in bazalnimi gangliji. [↗ Glej sliko 1 v Morgado \(2019\)](#).

Hipotetični model predvideva, da je pri OKM dopaminergična pot med centrom *substantia nigra*, bazalnimi gangliji in centrom *caudate nucleus-putamen* (neostriatum) pretirano aktivna. Posamezniki z OKM kažejo povečano aktivnost noradrenerične poti od *locus coeruleus* do frontalnega korteksa, talamusa, hipotalamusa in limbičnega sistema. Zmanjšana je serotonergična aktivnost od centra *rostral*

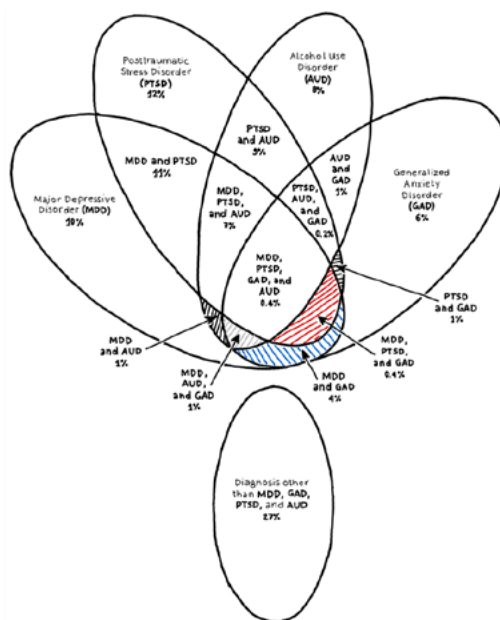
*raphe nuclei* do bazalnih ganglijev, talamusa, limbičnega korteksa in cerebralnega korteksa. Če na kratko povzamemo, lahko rečemo, da je za OKM značilna hiperaktivnost nevronske mreže med korteksom, bazalnimi gangliji in talamusom. Ta hiperaktivnost je verjetno posledica hiperfunkcije dopaminergičnih in NA-poti ter hkrati hipofunkcije serotonergične poti iz RN (ki to mrežo sicer inhibira). OKM je povezana predvsem s hiperaktivnostjo bazalnih ganglijev (slika 13.5).

OKM učinkovito omilijo SSRI-antidepresivi in/ali vedenjsko-kognitivna terapija. Obe vrsti terapije močno zmanjšata aktivnost orbitofrontalnega korteksa in centra *caudate nucleus*.

### 13.5 Sopojavljanje motenj razpoloženja

Pri skoraj 50 % pride do sopojavljanja vsaj dveh motenj (sliki 13.6 in 13.7).<sup>1</sup>

Depresivne in anksiozne motnje imajo podoben genetski vzrok (genetska korelacija = 1), razlike nastanejo verjetno zaradi različnega vpliva okolja.

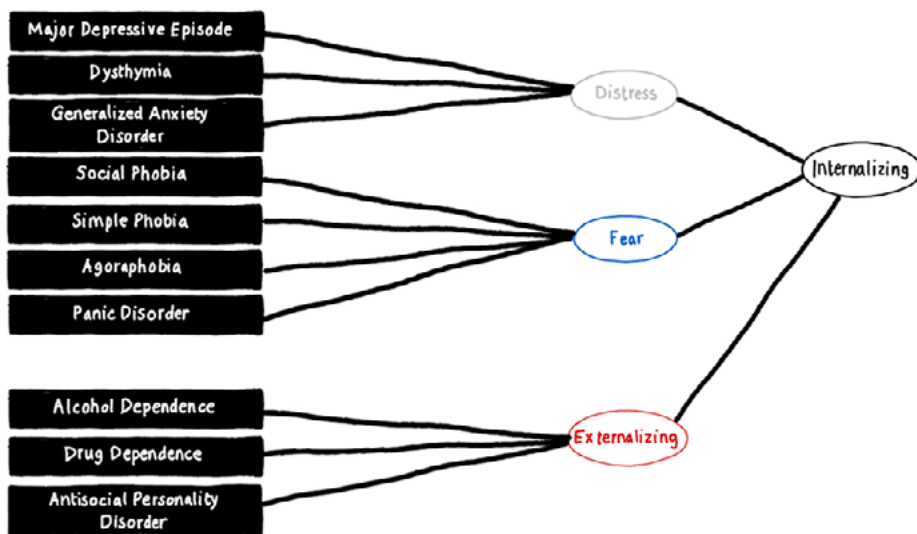


Slika 13.6: Sopotnost depresivne motnje (MDD), posttraumatske stresne motnje (PTSD), motnje uživanja alkohola in generalizirane anksiozne motnje (GAM)

Vir: po Regier idr. (2013) priredila Chiara Piraino.

<sup>1</sup> Dodatna literatura: Neurotorium (b. l.).

## anksiozne motnje



Slika 13.7: Model ponotranjenja in eksternalizacije (angl. *internalizing-externalizing model*) psihopatologij  
Vir: po Carragher idr. (2015) priredila Chiara Piraino.

Odnosi med duševnimi motnjami odražajo dve genetski in okoljski razsežnosti: ponotranjenje (internalizacijo) in eksternalizacijo. Ponotranjenje odraža nagnjenost k doživljanju stiske navznoter. Ponotranjenje ima lahko pomembne podkomponente, ki se delijo na dve poddimenziji nižjega reda: stisko (ali tesnoba), vključno z motnjami, kot so velika depresija, distimija in generalizirana anksiozna motnja, in strah, vključno z motnjami, kot so panična motnja, socialna fobija in specifična fobija. Eksternalizacija kaže na nagnjenost k »manifestiranju« stiske navzven in vključuje motnje uživanja substanc (npr. zloraba/odvisnost od alkohola, nikotina, konoplje in mamil) ter vedenjske težave (npr. antisocialna osebnostna motnja).



## 14.0 biologija shizofrenije

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

**S**hizofrenija je duševna motnja, za katero so značilni razpad miselnih procesov, pomanjkanje volje in spremenjeno čustvovanje, pogosto v smislu šibke čustvene odzivnosti. Pogosti simptomi so:

- vztrajne bizarne blodnje (angl. *delusions*) in paranoja,
- slušne halucinacije,
- nekoherentno mišljenje in govor (zgubljanje »rdeče niti«, nenavadne asociacije, preskakovanje misli),
- težave s spominom in pozornostjo,
- počasnost,
- pomanjkanje volje,
- socialna odmaknjenost,
- pomanjkanje čustvene odzivnosti in čustvene inteligence,
- pomanjkljiva skrb zase (higiena),
- katatonija.

V letu 2016 je bilo ocenjeno, da za shizofrenijo trpi približno 0,28 % populacije. Pojavnost shizofrenije (vsaj diagnosticirane) se po svetu razlikuje. Največ je v vzhodni in južni Aziji, najmanj pa v Afriki, na Bližnjem vzhodu ter Oceaniji. V Evropi je največ bolnikov na Nizozemskem (Charlson idr., 2018). Kar 50 % ljudi s shizofrenijo ne dobiva primerne zdravstvene/socialne pomoči, v razvijajočem se svetu pa ta odstotek znaša kar 90 % obolelih. Ocenjujejo, da ima to motnjo kar 10 % brezdomcev. Približno 30 do 50 % ljudi s shizofrenijo se svoje motnje ne zaveda in zdravljenja zanjo ne sprejema (Baier, 2010).

Pri moških se shizofrenija pojavlja 1,4-krat pogosteje, zgodneje (20–28 let) in v hujši obliki kot pri ženskah. Pri ženskah se pojavlja med 26. in 32. letom starosti ter kasneje v menopavzi. Redko se pojavi v otroštvu, srednjih in poznih letih. Slabšo prognozo imajo tisti, pri katerih se pojavi zgodaj. Shizofrenija je običajno kronična motnja.

Pri shizofreniji ločimo pozitivne in negativne simptome. Med pozitivne spadajo npr. bizarne blodnje in paranoja, slušne halucinacije, nekoherentno mišljenje ter govor. Zdravila (po navadi antipsihotiki) te simptome običajno odstranijo. Negativni simptomi so pomanjkanje volje, socialna umaknjenost, čustvena neodzivnost in pomanjkanje čustvene inteligence. Zaenkrat še nimamo zdravil, ki bi te simptome učinkovito izboljšala. Pri motnji pogosto pride tudi do težav v dolgoročnem spominu, delovnem spominu in pri hitrosti obdelave podatkov ter izvršilnih funkcijah. Poleg antipsihotikov na potek zdravljenja pomembno vplivajo psihoterapija, poklicna in socialna rehabilitacija.

Diagnoza shizofrenije je osnovana na samoporočanju pacienta in/ali poročanju njegovih bližnjih. Za diagnozo morata obstajati vsaj dva od sledečih simptomov, ki trajata večino časa vsaj en mesec: blodnje, halucinacije in nekoherenten govor. Drugi simptomi so lahko nekoherentno vedenje, katatonija, čustvena neod-



zivnost, molk in brezvoljnost. Poleg tega se mora ugotoviti socialna in funkcionalna nezmožnost (delo, odnosi, higiena) v trajanju vsaj šest mesecev.

Ljudje s shizofreno motnjo niso agresivnejši od povprečne populacije. Agresivnejši so tisti shizofreniki, ki hkrati uživajo nedovoljene droge (Fazel idr., 2009). Najagresivnejši so do sebe. Včasih iznakazijo svoje telo (največkrat genitalije in prsi) in imajo višje tveganje za samomorilnost (približno 5 %) (Hor in Taylor, 2010).

Do nedavnega so obravnavali pet podtipov shizofrenije, ki se sedaj obravnavajo skupaj (World Health Organization, 1992):

- paranoidni tip: prisotne blodnje (preganjalne in veličinske) in slušne halucinacije, ugodnejša prognoza pogosto po 30. letu;
- hebefrenski tip (dizorganizirani tip) vključuje motnje mišljenja, plitko čustvovanje, je težko ozdravljiv in se začne zgodaj;
- katatonski tip: psihomotorične motnje, kot so otrplost, gibi brez namena;
- nediferencirani tip: psihotične motnje, ki ne spadajo v zgornje tipe;
- rezidualni tip: kronično stanje, pri katerem je pozitivna simptomatika malo prisotna, ostaja pa negativna simptomatika.

Mednarodna klasifikacija bolezni je dodala dva podtipa (World Health Organization, 1992):

- postshizofrena depresija: depresivna epizoda med okrevanjem po shizofrenski motnji, ko so nekateri simptomi shizofrenije lahko prisotni na nizki ravni, in
- enostavna shizofrenija: zahrbtnen in postopen razvoj izrazitih negativnih simptomov brez zgodovine psihotičnih epizod.

Shizofrenija se pogosto pojavi v pozni adolescenci oziroma zgodnji odrasli dobi. Motnja se razvija počasi in jo lahko napovejo tudi do 30 mesecev pred pojavom shizofrenih simptomov. V tem času, v t. i. prodromalni dobi, je opaziti umikanje iz družbe, sanjarjenje, prehodne blodnje, nedostopnost, razdražljivost, grobost, napadalnost, telesne in moralne spremembe. Prodromalni dobi sledi psihotični izbruh motnje.

## 14.1 Vzroki

### 14.1.1 Genetski vzroki

Na razvoj shizofrenije vplivajo genetski in okoljski dejavniki. Ocene dednosti shizofrenije so različne, v povprečju je ocena dednosti 0,81 (Sullivan idr., 2012). Ocenjujejo, da ima otrok, ki ima oba starša s shizofrenijo, 46-odstotno tveganje, da zboli za to motnjo. Če ima shizofrenijo eden od staršev, je otrokovo tveganje 13-odstotno (Gottesman, 2001). [↗ Glej sliko 1 v Gottesman \(2001\).](#)

Na shizofrenijo verjetno vpliva veliko genov, njihovi učinki so majhni in slabo poznani.<sup>1</sup> Nekatere raziskave domnevajo, da se veliko genskih variant shizofrenije pokriva z bipolarno motnjo pa tudi z depresijo in avtizmom. Ocenili so sledeča genska sovpadanja (skupni SNPs) (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013):

- shizofrenija in bipolarna motnja ( $0,68 \pm 0,04$ ),
- shizofrenija in depresija ( $0,43 \pm 0,06$ ),
- shizofrenija in avtizem ( $0,28$ ).

Med najpogosteje omenjenimi kandidatnimi geni za shizofrenijo so BDNF, COMT, neuregulin 1, dysbindin, AKT1, DRD2, in DISC1 (Sullivan, 2017). Med glavne kandidadne gene spadajo še HSPA1B, MBP in TCF4 (Ayalew idr., 2012).

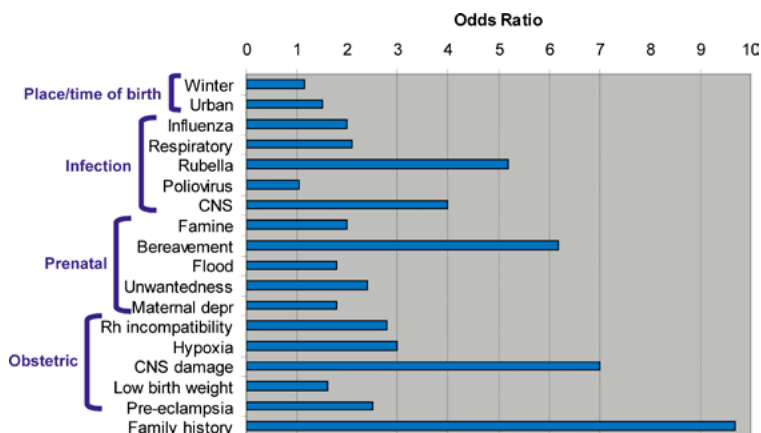
- Neuregulin 1: pomemben je pri sinaptogenezi, diferenciaciji celic glia. Shizofreni pacienti kažejo manjše izražanje tega gena.
- Dysbindin: shizofreni kažejo manjše izražanje proteina, manjšo razrast dendritov.
- DISC1: kodira proteine, ki vplivajo na celično diferenciacijo, rast aksonov in dendritov. Shizofreni kažejo višje izražanje proteina.
- HSPA1B: vpliva na razvoj živčevja. Shizofreni kažejo manjše izražanje proteina.
- MBP (angl. *myelin basic protein*): vpliva na mielinizacijo nevronov. Shizofreni kažejo manjše izražanje proteina.
- TCF4 (transkripcijski faktor 4): vpliva na razvoj živčevja. Shizofreni kažejo manjše izražanje proteina.
- NRCAM: vpliva na zorenje CNS in nastanek sinaps. Shizofreni kažejo manjše izražanje proteina.
- DRD2 (dopaminski receptor tipa 2): inhibitorni receptor. Shizofreni kažejo manjše izražanje proteina.
- HTR2A (serotoninski receptor tipa 2): ekscitatorni receptor. Shizofreni kažejo manjše izražanje proteina.

Glede pomembnosti teh genov za razvoj shizofrenije se zadnje čase pojavlja resen dvom (Sullivan, 2017).

Novejše raziskave so pokazale, da se shizofrenija povezuje predvsem z višjim številom neobičajnih različic v številu kopij (angl. *copy number variants* – CNV) in neobičajnimi SNP (mutacije *de novo*) (Lowther idr., 2017). Med CNV, povezane s shizofrenijo, spadajo delecije 22q11.2, 17q12 in 15q11.2 ter duplikacija 16p11.2. Te lahko povečajo verjetnost za razvoj bolezni tudi za 20-krat. Genske variacije, ki jih povezujejo s shizofrenijo, so vpletene v biološke poti, kot so delovanje kalcijevih

<sup>1</sup> Glej tudi Zorjan (2015).

## biologija shizofrenije



Slika 14.1: Okoljski dejavniki, ki povečujejo verjetnost za razvoj shizofrenije

Vira: Sullivan idr. (2005); <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020212>.

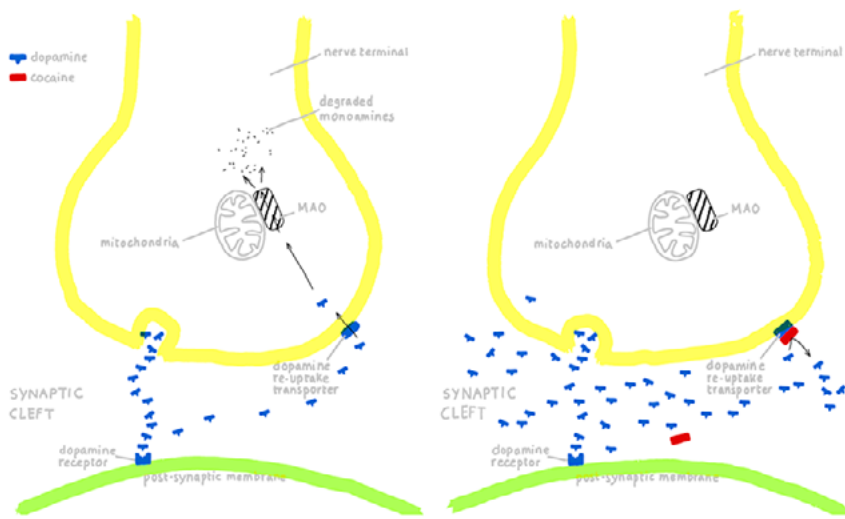
kanalčkov, postsinaptična gostota,<sup>2</sup> sinaptična plastičnost, epigenetska regulacija in imunski sistem (Rees idr., 2015).

Nekateri avtorji pojav shizofrenije povezujejo z variacijami genov, ki »kodirajo« imunski sistem (Khandaker idr. 2015) (preglednica 14.1). [Glej preglednico 1 v Dimitrov idr. \(2011\)](#). Po tej hipotezi je shizofrenija povezana z disfunkcionalnim imunskim odzivom. Hipoteza predlaga, da kronično povišanje makrofagov, mikroglia in limfocitov T (izločajo citokine) v zgodnjem razvoju povzročata vnetje, destabilizira možgane in vodi v shizofrenijo. Pri shizofrenih so npr. izmerili višjo aktivnost celic mikroglia kot pri zdravih. [Glej sliko 1 v Bloomfield idr. \(2016\)](#). Okužbe med nosečnostjo ali okoli poroda, ki so povezane s povečanim tveganjem, vključujejo zbolevanje za gripo, rdečkami, okužbo s *Toxoplasma gondii* in *Chlamydia*.

### 14.1.2 Vplivi okolja

Na razvoj shizofrenije vplivajo bivalno okolje, uporaba drog in stres v času nosečnosti. Med dejavnike tveganja spadajo urbano okolje, socialna izolacija, diskriminacija, odraščanje v disfunkcionalni družini, dolgotrajna nezaposlenost, slabi bivalni pogoji ipd. (slika 14.1).<sup>3</sup>

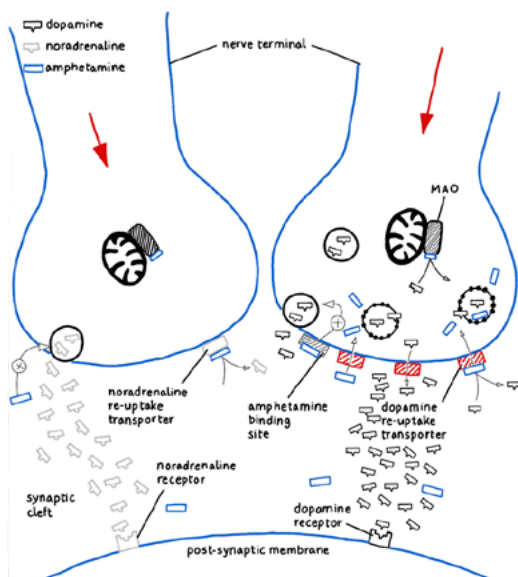
- 2 Postsinaptična gostota (angl. *postsynaptic density* – PSD) je povezana s povečano gostoto beljakovin na delu postsinaptične membrane. Predlagano je bilo, da PSD zbere in organizira neurotransmitterske receptorje v sinaptični špranji. PSD služi tudi kot signalna naprava. Npr., kinaze in fosfataze v PSD se aktivirajo in sprostijo iz PSD, da spremenijo aktivnost beljakovin, ki se nahajajo v aksonu, ali se transportirajo v jedro, da vplivajo na sintezo beljakovin. Nekatere značilnosti PSD so podobne živčno-mišičnemu stiku in drugim celičnim stikom, saj je bil PSD modeliran kot specializirano celično stičišče, ki omogoča hitro, asimetrično signalizacijo («Postsynaptic Density», b. l.).
- 3 Glej tudi Zorjan (2015).



Slika 14.2: Delovanje kokaina

Vir: po National Institute on Drug Abuse (2016) priredila Chiara Piraino.

Kokain se veže na dopaminski transporter (DAT) in preprečuje privzem dopamina v presinaptično špranjo. Prevelika koncentracija izvenceličnega dopamina lahko sproži psihozo.



Slika 14.3: Delovanje amfetaminov

Vir: po »Amphetamines (Drug Class)« (b. I.) priredila Chiara Piraino.

Amfetamini se vežejo na DAT in na transporterje noradrenalina. Tako preprečujejo privzem dopamina in noradrenalina v presinaptično špranjo. Prevelika koncentracija izvenceličnega dopamina in noradrenalina lahko sproži psihozo.

Tveganje povišujejo stresorji v prenatalnem obdobju – infekcije (gripa, rdečke → IL-8, TNF), nekompatibilnost v Rh-faktorju, huda stresna stanja (vojna, potres → kortizol), pomanjkanje hranil (folatov, vitamina D) – ter ob rojstvu – hipoksija, nizka porodna teža idr. (Brown, 2011). Zanimivo je, da je shizofrenija povezana tudi z letnim časom rojstva, pogostejša (povečanje tveganja za 5–8 %) je pri tistih, ki so rojeni pozno pozimi oziroma zgodaj spomladi. Ta fenomen, vsaj na S-hemisferi, povezujejo z večjo prenatalno izpostavljenostjo virusom. Predvidoma lahko zgodnje izkušnje, ki spremenijo normalen potek nevrološkega razvoja, vodijo do shizofrenije pri posameznikih, ki so k tej motnji genetsko nagnjeni (Jarskog idr., 2007). Podpora tej razvojni teoriji shizofrenije so raziskave posledic dveh obdobij lakote: nizozemske lakote, ki so jo povzročili nacisti med letoma 1944 in 1945, ter kitajske lakote med letoma 1959 in 1961. Otroci, katerih matere so bile v teh dobah noseče, so pogosteje zboleli za shizofrenijo kot odrasli (Kyle in Pichard, 2006; St. Clair in He, 2005).

Raziskave na posvojenih otrocih so pokazale, da variabilnost v skupnem okolju (vzgoja in odnos s starši) ne vpliva na variabilnost v razvoju shizofrenije (Tienari idr., 2004). Imajo pa boljše življenje tisti, ki jim starši dajejo več podpore.

Visok odstotek ljudi s shizofrenijo uživa droge ali večje količine alkohola. Večina jih tudi kadi. Droge, ki povišajo raven dopamina, kot so L-dihidroksifenilalanin (L-DO-PA), kokain in amfetamini, lahko povzročijo psihotične epizode, ki spominjajo na simptome paranoidne shizofrenije (sliki 14.2 in 14.3). Antipsihotiki umaknejo psihozo, povzročeno z amfetamini, pri ljudeh in pri opicah. Tudi uživanje marihuane lahko prispeva k razvoju shizofrenije. To velja predvsem za posameznike, ki so že nagnjeni k psihiatričnim motnjam.

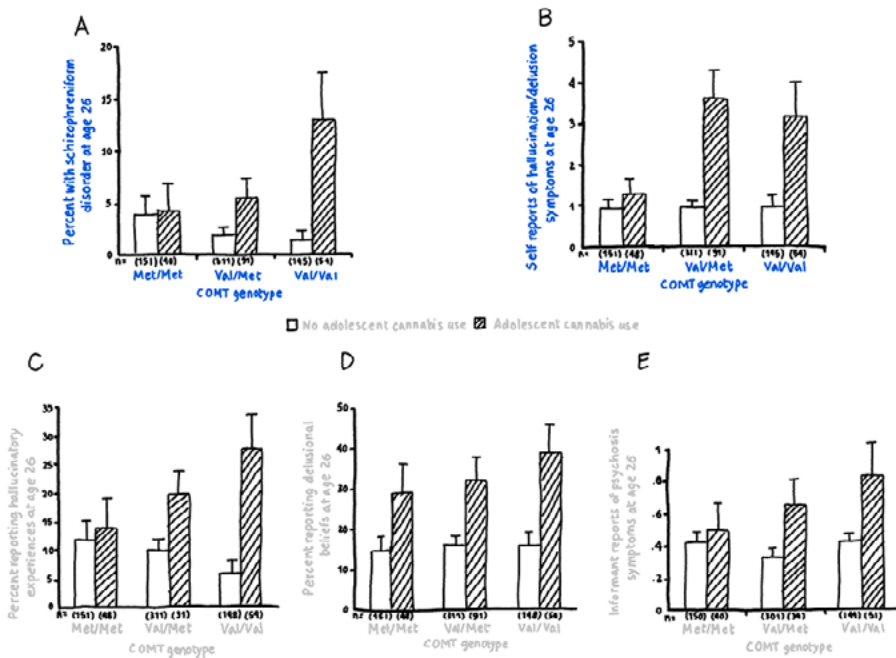
Raziskave so pokazale, da imajo posamezniki z Val/Val-različico gena COMT ob pogostem uživanju marihuane znatno povečano tveganje za razvoj shizofrenije (Caspi idr., 2005) (slika 14.4).

Posebej nevarno je uživanje marihuane v času razvoja možganov. V tem času izpostavljenost marihuani povečuje tveganje za razvoj shizofrenije (Chadwick idr., 2013). Pomembno je vedeti, da učinkovina marihuane – kanabidiol – deluje kot antipsihotik z zaščitnimi lastnostmi za nevrone in preprečuje negativne učinke THC-ja (Niesink in van Laar, 2013).

## 14.2 Nevrobiologija shizofrenije

### 14.2.1 Razlike v anatomiji možganov

V primerjavi z zdravimi so pri nekaterih ljudeh s shizofrenijo opazili eno ali več anatomskih sprememb možganov. Anatomske razlike so očitnejše pri ljudeh z negativnimi simptomi. Ti so imeli običajno dolgo prodromalno obdobje s socialno disfunkcijo. Glavne razlike so predvsem zmanjšan pretok krvi skozi frontalni režanj in kavdatni nukleus, manjši hipokampus ter povečani lateralni ventrikli.



Slika 14.4: Povezava med funkcionalnim polimorfizmom v genu za katehol-O-metiltransferazo (COMT) in razvojem psihoze ob uživanju marihuane v mladostništvu  
Vir: po Caspi idr. (2005) priredila Chiara Piraino.

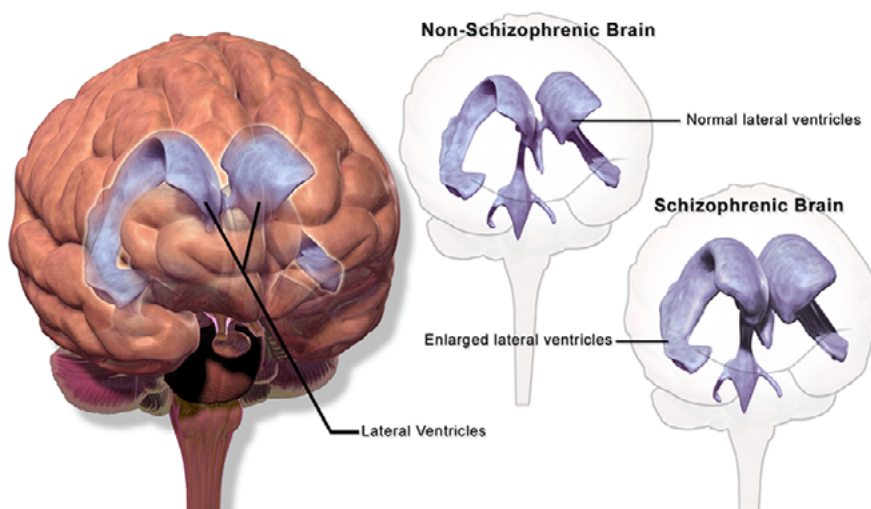
Nosilci alelov COMT valin/valin imajo večjo verjetnost za psihotične simptome in shizofreno motnjo, če v mladosti uporabljajo konopljo. Uporaba konoplje ni imela tako škodljivega vpliva na posameznike z dvema kopijama alela metionin. (A) Odstotek posameznikov, ki izpolnjujejo diagnostična merila za shizofreno motnjo pri 26 letih. (B) Povprečje (in standardne napake) pri samoporočanju o simptomih psihoze pri starosti 26 let (halucinacije in blodnje). (C) Odstotek posameznikov, ki poročajo o vsaj eni halucinacijski izkušnji pri starosti 26 let. (D) Odstotek posameznikov, ki poročajo o vsaj enem blodnem prepričanju pri starosti 26 let. (E) povprečja (in standardne napake) v poročilih informatorjev, starih 26 let, o simptomih psihoze.

fMRI- in PET-raziskave so pokazale predvsem razlike v čelnih (frontalnih) režnjih, hipokampusu in senčnih (temporalnih) režnjih. Med razvojem bolezni se progresivno manjša prostornina sivine v čelnih, parietalnih in temporalnih režnjih (Haijma idr., 2013). [Glej sliko 2 v Thompson idr. \(2001\)](#). Večja kot je izguba sivine, slabši so simptomi. Hkrati s propadanjem sivine se večajo lateralni ventrikli (slika 14.5).

Primerjava kontrole in obolelih s shizofrenijo je pokazala tudi, da imajo lahko shizofreniki manjši pretok krvi skozi levi prefrontalni korteks, kar se odraža v motnjah funkcij, kot sta planiranje in delovni spomin. Zmanjšan je tudi pretok skozi *globus pallidus*, ki povezuje bazalne ganglije in frontalne režnje.

Za shizofrenijo je značilna tudi tanjša skorja medianega temporalnega režnja, manjši je hipokampus, kar povezujejo s slabšim epizodnim spominom in orientacijo. Spremembe v regiji *globus pallidus*, frontalnem režnju in hipokampusu

## Schizophrenia



Slika 14.5: Prikaz lateralnih ventriklov pri zdravem dvojčku in dvojčku s shizofrenijo  
Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schizophrenia\\_\(Illustration\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schizophrenia_(Illustration).png).

Pri shizofrenikih so lateralni ventriklji povečani.

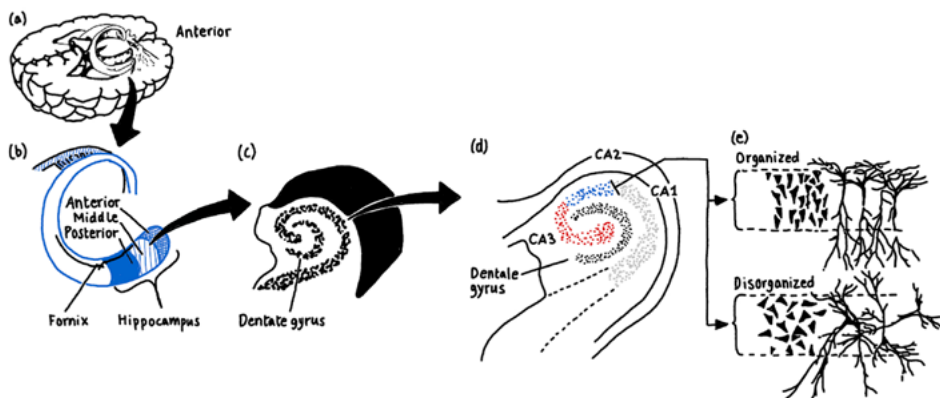
skupaj prispevajo k motnjam kognicije pri shizofreniji. Zadnje raziskave poročajo tudi o manjši prostornini talamusa in kavdatnega nukleusa (Haijma idr., 2013).

Pri shizofrenih pacientih je (v primerjavi s kontrolno skupino) zmanjšana strukturalna in funkcionalna povezanost možganskih regij. [Glej okvirček 2 v Howes idr. \(2024\).](#)

### 14.2.2 Razvoj (patogeneza) shizofrenije

Na podlagi dejstva, da imajo MZ-dvojčki, ki imajo enake gene, anatomske razlike v možganih, raziskovalci sklepajo, da samo z geni ne moremo razložiti teh strukturnih sprememb. Te so verjetno posledica kombinacije vplivov genov in drugih vplivov, kot so prenatalne okvare (morda zaradi virusne infekcije), razvojne nepravilnosti ali obporodne poškodbe. Razvoj shizofrenije je torej dvostopenjski proces, v katerem je genetska predispozicija potreben, vendar ne zadosten pogoj, da se motnja razvije.

Možnost, da je razvojna poškodba oziroma motnja povzročitelj shizofrenije, je najbolj raziskana in najverjetnejša. Eden od takih razvojnih procesov je migracija skupine nevronov, ki se pri zdravih ljudeh nahaja v belini neposredno pod plastjo VI v korteksu. Ti nevroni so del kortikalne plošče (angl. *subplate*), tj. strukture, ki igra ključno vlogo pri povezovanju s cerebralnim korteksom in je ključna za pravilen razvoj korteksa.



Slika 14.6: Disorientacija celic hipokampusa pri kronični shizofreniji  
Vir: po Jakob in Beckmann (1989) priredila Chiara Piraino.

(a) Odsek možganskih hemisfer prikazuje lokacijo hipokampusa. (b) Pri povečavi hipokampusa in fornixa se vidijo spremembe v sprednjih, srednjih ter zadnjih segmentih hipokampusa. (c) Hipokampus in center *dentate girus* sta v tem prerezu povečana. (d) Hipokampus je razdeljen na tri regije: CA1, CA2 in CA3 (CA pomeni *cornu ammonis* ali »Amonov rog«, drugo ime za hipokampus). (e) V teh prerezih hipokampusa primerjajo orientacijo piramidalnih celic kontrolnega subjekta (zgoraj) in bolnika s shizofrenijo (spodaj).

Pri shizofreniji je število teh nevronov v površinski belini prefrontalnega in temporalnega korteksa močno zmanjšano; v globini pod 3 mm pa je njihovo število močno povečano. Predvidevajo, da so celice, ki bi morale ostati v kortikalni plošči, med razvojem migrirale navzdol. Nepravilna migracija celic je verjetno razlog za nastanek nepravilnih kortikalnih povezav v frontalnem in temporalnem režnju, kar povezujejo z negativnimi simptomi shizofrenije. Razlag za vzrok nepravilne migracije celic je več in vključujejo virusne okužbe med 2. in 3. semestrom ter nepravilnosti v delovanju regulacije genov, ki vplivajo na migracijo celic.

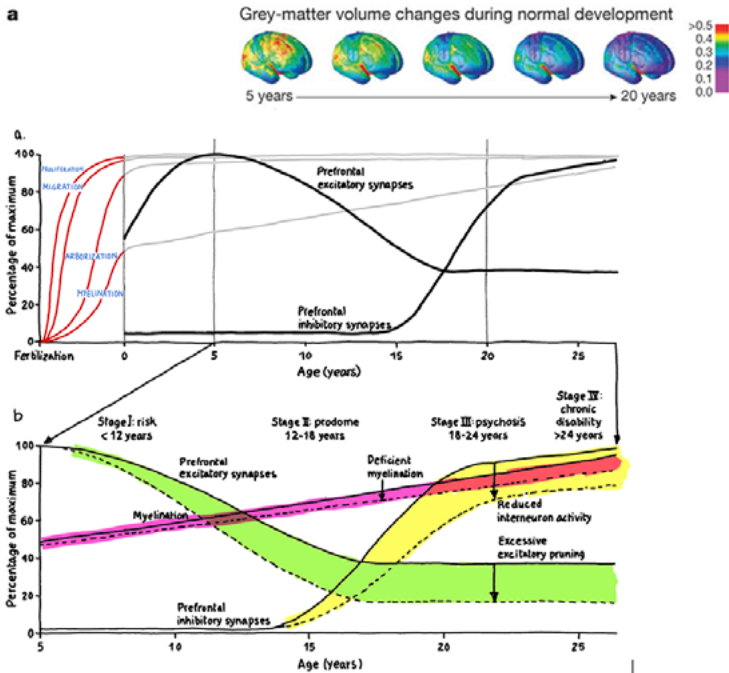
Primer nepravilne migracije celic se kaže v hipokampusu, kjer so pri shizofrenih piramidalne celice »narobe« orientirane (slika 14.6).

Prenatalni razvoj možganske skorje pri pravilnem razvoju vključuje procese, kot so proliferacija, migracija in povezovanje nevronov v mreže ter mielinizacija. Prenatalno potekata predvsem proliferacija in migracija, postnatalno – v prvih 25 letih – pa povezovanje in mielinizacija nevronov. Do petega leta se povečuje število ekscitatornih sinaps v prefrontalnem korteksu, po petem letu pa pride do zmanjševanja števila teh v procesu sinaptičnega obrezovanja (angl. *synaptic pruning*). Po petnajstem letu se povečuje število inhibitornih sinaps v prefrontalnem korteksu. Obrezovanje sinaps in mielinizacija nevronov prispevata k zmanjševanju sivine.

V primerjavi z zdravimi je stopnja obrezovanja ekscitatornih sinaps v prefrontalnem korteksu pri shizofreniji povečana. Hkrati je zmanjšana stopnja nastajanja inhibitornih sinaps. To vodi v spremenjeno ravnotežje med inhibitornimi in ekscitatornimi povezavami. Hkrati zmanjšana stopnja mielinizacije spremeni



## biologija shizofrenije

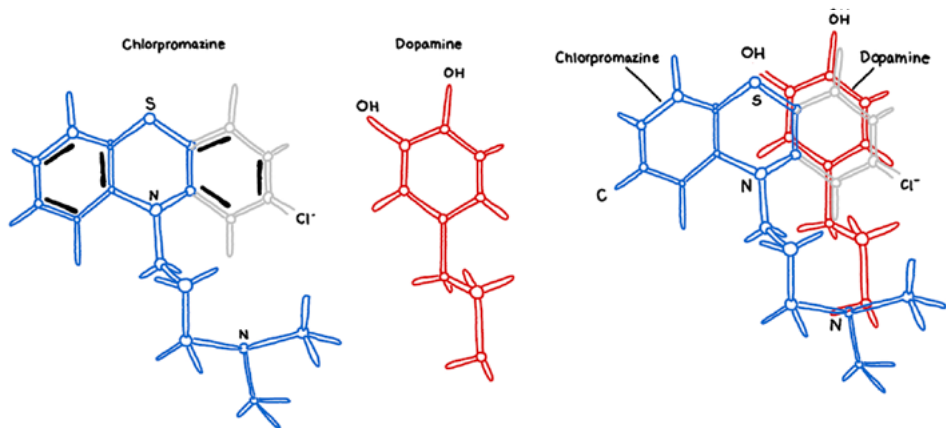


Slika 14.7: Razvoj možganske skorje  
Vir: po Insel (2010) priredila Chiara Piraino.

(a) Normalen razvoj možganske skorje vključuje proliferacijo, migracijo, arborizacijo (tvorba mrežja) in mielinizacijo, pri čemer se prva dva procesa pojavljata večinoma med prenatalnim razvojem, zadnja dva pa se nadaljujeta v prvih dveh desetletjih po rojstvu. Kombinirani učinki sinaptičnega obrezovanja in odlaganja mielina naj bi prispevali k progresivnemu zmanjševanju prostornine sivine. Podatki iz človeških in nečloveških možganov primatov kažejo na povečanje inhibitorne ter zmanjšanje ekscitatorne sinaptične aktivnosti v prefrontalni skorji skozi adolescenco in v zgodnji odrasli dobi. (b) Pot pri otrocih, ki razvijejo shizofrenijo, bi lahko vključevala zmanjšano izdelavo inhibitornih poti in prekomerno obrezovanje ekscitatornih poti, ki vodi do spremenjenega vzbujevalno-zaviralnega ravnovesja (angl. *altered excitatory-inhibitory balance*) v prefrontalni skorji. Zmanjšana mielinizacija naj bi spremenila povezljivost. Čeprav nekateri podatki podpirajo vsakega od teh možnih nevrorazvojnih mehanizmov za shizofrenijo, ni dokazano, da bi slednjo povzročili. Odkrivanje nevrorazvojnih sprememb v prodromalni fazi bi lahko omogočilo zgodnje posredovanje s potencialnim preprečevanjem ali preprečevanjem psihoze.

funkcionalno in strukturno povezanost (Insel, 2010) (slika 14.7)). Spremenjen razvoj možganov je verjetno povezan s povečano ekspresijo gena C4,<sup>4</sup> v prefrontalni skorji (Woo idr., 2020).

4 Gl. »Complement Component 4« (b. l.) in Woo idr. (2020).



Slika 14.8: Kemična struktura klorpromazina in dopamina  
Vir: po Kandel idr. (2000) priredila Chiara Piraino.

Klorpromazin se veže na dopaminske receptorje, ker ima podobno obliko in se zato prilega receptorju. Vendar pa zaradi razlik v strukturi klorpromazin preprosto sedi na receptorju in ga blokira, ne da bi sprožil odziv.

### 14.2.3 Shizofrenija in živčni prenašalci

Bolniki s shizofrenijo imajo motenih več nevrottransmitterskih sistemov. Med dokazane sisteme, ki so vpleteni v shizofrenijo, spadajo dopamin, glutamat, GABA, acetilholin in serotonin (preglednica 14.2).

#### Preglednica 14.2: Nevrottransmitterski sistemi, ki so vpleteni v shizofrenijo, in dokazi, ki potrjujejo njihovo vpletenost v to motnjo.

Schizophrenia



### Neurotransmitters and schizophrenia

#### Evidence for involvement in the pathophysiology of schizophrenia

Receptor	Evidence
<b>Dopamine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drugs that prevent the activity of dopamine in the brain, by blocking D<sub>2</sub> receptors, can reduce positive symptoms<sup>1</sup></li> <li>Amphetamines, which increase the levels of dopamine in the brain, can increase psychotic symptoms<sup>1</sup></li> </ul>
<b>Glutamate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NMDA receptor antagonists, such as phencyclidine and ketamine, produce psychosis-like features indistinct from schizophrenia<sup>1</sup></li> </ul>
<b>GABA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduced synthesis and reuptake of GABA has been demonstrated in the prefrontal cortex in patients with schizophrenia<sup>1</sup></li> </ul>
<b>Acetylcholine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased levels of cholinergic receptors are observed in the hippocampus, thalamus, and striatum in patients with schizophrenia<sup>1</sup></li> </ul>
<b>Serotonin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prefrontal 5-HT<sub>2A</sub> receptors have been linked to the pathogenesis of schizophrenia<sup>2,3</sup></li> <li>Activation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors induces a schizophrenia-like psychosis in humans<sup>2,3</sup></li> </ul>

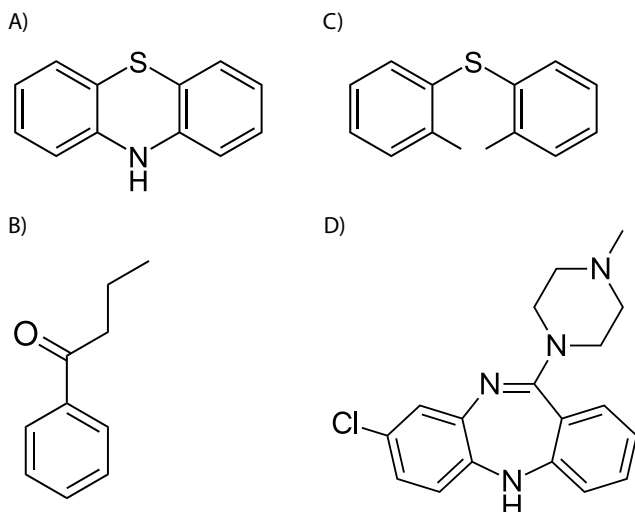
- Patients with schizophrenia show abnormal synaptic communication between neurones in the brain<sup>1</sup>
- These abnormalities occur in several neurotransmitter systems; disruption of one system results in compensatory mechanisms by other systems<sup>1</sup>

5-HT = serotonin; GABA = gamma-aminobutyric acid; NMDA = N-methyl-D-aspartic acid

1. Sadock et al. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2009.

2. Vollenweider et al. Neuroreport 1998;9(17):3897-3902; 3. Santini et al. J Neurosci Res 2013;91(5):634-641

Vir: <https://neurotorium.org/slidedeck/schizophrenia-neurobiology-and-aetiology/>



Slika 14.9: Štiri glavne skupine antipsihotikov, ki se uporabljajo za zdravljenje shizofrenije  
 Viri: <https://sl.wikipedia.org/wiki/Fenotiazin#/media/Slika:Phenothiazin.svg>; <https://en.wikipedia.org/wiki/Butyrophenone#/media/File:Butyrophenone.svg>; <https://en.wikipedia.org/wiki/Thioxanthene#/media/File:Thioxanthene.png>; <https://en.wikipedia.org/wiki/Clozapine#/media/File:Clozapine.svg>.

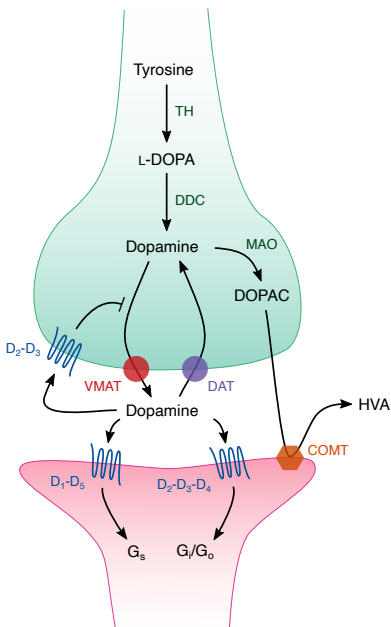
Tipična antipsihotična zdravila – fenotiazini (A), butirofenoni (B) in tioksanteni (C) – se vežejo na dopaminergične receptorje D<sub>2</sub> in imajo neželene učinke v ekstrapiramidnem sistemu, kot so suha usta ter motnje gibanja in hoje. Atipična antipsihotična zdravila, kot je dibenzodiazepin klozapin (D), se vežejo predvsem na dopaminergične receptorje D<sub>3</sub> in D<sub>4</sub> in nimajo ekstrapiramidnih stranskih učinkov.

#### 14.2.3.1 Shizofrenija in dopaminergični sistem

Do leta 1950 shizofrenije niso znali zdraviti ali omiliti simptomov bolezni. Prvo učinkovito zdravilo je bil klorpromazin (slika 14.8). Leta 1951 so namreč naključno odkrili, da visoke doze klorpromazina pomirijo bolnike s shizofrenijo in z bipolarno motnjo. Najprej so mislili, da klorpromazin deluje samo kot pomirjevalo, vendar je leta 1964 postalo jasno, da to in druga sorodna zdravila iz razreda fenotiazinov umaknejo specifične učinke psihotičnih simptomov shizofrenije: omilijo ali odpravijo blodnje, halucinacije in nekatere vrste nekoherentnega razmišljanja. Ker večina antipsihotikov blokira receptorje za vezavo dopamina, so sklepali, da morda presežek dopamina ključno prispeva k razvoju shizofrenije.

Te ugotovitve so privedle do razmejitev skupine zdravil, ki se zdaj imenujejo tipični antipsihotiki. To so fenotiazini (klorpromazin), butirofenoni (haloperidol) in tioksanteni (angl. *Thioxanthenes*). Druga skupina so atipični antipsihotiki: klozapin, risperidon in olanzapin. Atipični antipsihotiki so boljši od tipičnih antipsihotikov pri zdravljenju negativnih simptomov (in kognitivnih motenj) shizofrenije in imajo manj stranskih učinkov na ekstrapiramidalni sistem (slika 14.9).

Antipsihotiki blokirajo dopaminske receptorje D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ali D<sub>5</sub>, zato se dopamin nanje ne more vezati. Receptorji D<sub>1</sub> in D<sub>5</sub> se nahajajo predvsem v nevronih možganske skorje in hipokampusu (D<sub>1</sub> tudi v centru *caudate nucleus*) ter imajo



Slika 14.10: Dopaminergična sinapsa

Vir: [https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Dopaminergic\\_synapse.svg](https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Dopaminergic_synapse.svg).

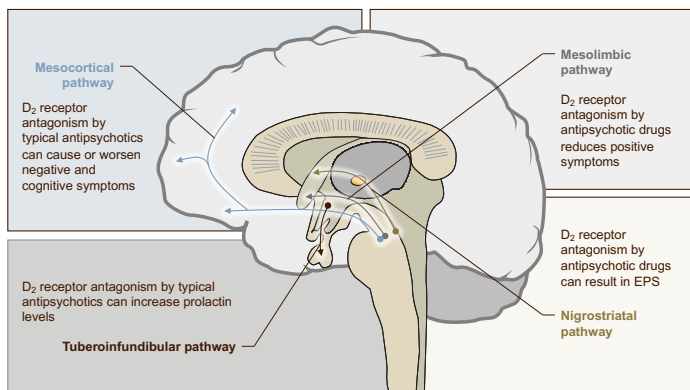
Schizophrenia



### Antipsychotic drugs and the dopamine pathways of the brain

The therapeutic actions of typical antipsychotic drugs are due to antagonism of D<sub>2</sub> receptors, specifically in the mesolimbic dopamine pathway. This has the effect of reducing the excess release of dopamine in this pathway that is thought to cause the positive symptoms of psychosis

However, typical antipsychotics block D<sub>2</sub> receptors throughout the brain and not just those in the mesolimbic dopamine pathway; this extensive blockade of D<sub>2</sub> receptors is responsible for many undesirable adverse effects. Atypical antipsychotics are more discriminating



EPS = extrapyramidal symptoms  
Adapted from: Stahl, Stahl's Essential Psychopharmacology, 2013

Slika 14.11: Štirje glavni dopaminergični trakti možganov

Vir: <https://neurotorium.org/slidedeck/schizophrenia-neurobiology-and-aetiology/>, drsnica 31.

Nigrostrialni sistem poteka od centra *substantia nigra* do centrov *putamen* in *caudate*. Tuberoinfundibularni sistem izvira iz arkuatnega jedra hipotalamusa in sega v pecelj hipofize. Mezolimbčni sistem poteka od ventralnega tegmentalnega področja do številnih komponent limbičnega sistema. Mezokortikalni sistem sega od ventralnega tegmentalnega področja do neokorteksa, zlasti prefrontalnih območij. Tukaj ponažarjamo samo dva od štirih traktov: mezolimbčni sistem, ki je lahko vključen v pozitivne simptome shizofrenije, in mezokortikalni sistem, ki je lahko vključen v negativne simptome.

nizko afiniteto za večino vrst antipsihotikov. Tipični antipsihotiki imajo visoko afiniteto za receptorje D<sub>2</sub>. Dejansko je klinična uspešnost tipičnih antipsihotikov pri bolnikih s shizofrenijo tesno povezana z afiniteto teh zdravil za receptorje D<sub>2</sub> (shizofrenija, povezana z hiperaktivnostjo DRD<sub>2</sub>). [Glej sliko 1 v Seeman \(2011\)](#).

Receptorji D<sub>2</sub> so sorodni receptorjem D<sub>3</sub> in D<sub>4</sub>. Ti receptorji so izraženi predvsem v nevronih v strukturah *caudate nucleus*, putamena in *nucleus accumbens*. Receptorji D<sub>2</sub> so prisotni tudi v amigdali, hipokampusu in delih možganske skorje.

Atipični antipsihotiki se vežejo na receptorje D<sub>3</sub> in D<sub>4</sub>. Najdemo jih v limbičnem sistemu in možganski skorji, nekaj tudi v bazalnih ganglijih.

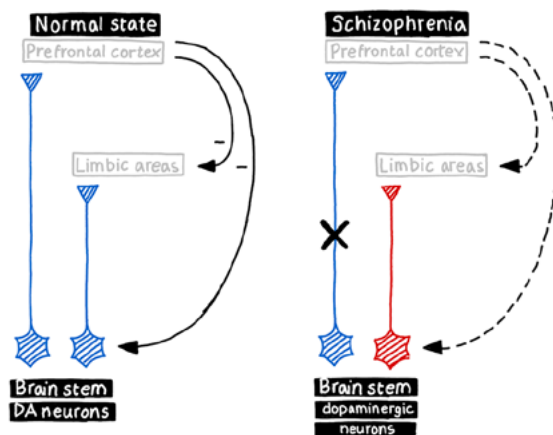
Receptorji D<sub>3</sub> so prisotni na samih dopaminergičnih nevronih (somi in živčnih končičih), tu delujejo kot inhibitorni avtoreceptorji (nadzor proženja nevronov in sproščanja dopamina z akcijskim potencialom na terminalih) (slika 14.10).

Patologijo shizofrenije razlagajo z neobičajnim delovanjem predvsem dveh od štirih dopaminergičnih sistemov: mezolimbicnega in mezokortikalnega sistema (slika 14.11). Dopaminergični mezolimbicni sistem teče od ventralnega tegmentalnega področja (VTA) do limbičnega sistema. Vanj spadajo *nucleus accumbens*, *ventral striatum*, *stria terminalis*, amigdala in hipokampus, lateralna septalna jedra, *entorhinal cortex*, mezialni frontalni korteks in anteriorni cingulatni korteks. Prevelika aktivacija tega sistema verjetno prevede do pozitivnih simptomov shizofrenije. Dopaminergični mezokortikalni sistem projicira iz VTA proti neokorteksu (predvsem prefrontalni korteks). Premajhna aktivacija tega sistema verjetno prevede do negativnih simptomov shizofrenije.

Ključno vlogo pri pozitivnih simptomih igra *nucleus accumbens* (mezolimbicni sistem). Sprejema in integrira informacije dopaminergičnih nevronov iz amigdale, hipokampusa, *entorhinal area*, anteriornega cingulatnega področja in delov temporalnega režnja. Projicira do regije *ventral palliduma*, septuma, hipotalamusa, cingulatnega korteksa in frontalnega režnja. Pozitivni simptomi so verjetno posledica prevelike DA-aktivacije tako *inputa* do *nucleus accumbens* kot *outputa* iz *nucleus accumbens*.

Medtem ko velja, da so pozitivni simptomi posledica prevelike aktivacije mezolimbicnega, so negativni verjetno posledica prešibke aktivacije mezokortikalnega dopaminergičnega sistema. Prešibka aktivacija dopaminergičnega mezokortikalnega sistema naj bi bila razlog za disfunkcijo prefrontalnega korteksa. Zaradi slednjega so moteni organizacija vedenja, motivacija, planiranje, pozornost in socialno vedenje. Motnje teh vedenj definirajo negativne simptome shizofrenije.

Pri zdravih mezokortikalna DA-projekcija v prefrontalni korteks inhibira mezolimbicno pot DA. Pri ljudeh s shizofrenijo pa te inhibicije ni zaradi prešibke aktivnosti mezokortikalnega DA-sistema (slika 14.12).



Slika 14.12: Nevroanatomski model shizofrenije

Vir: po Kandel idr. (2000) priredila Chiara Piraino.

V tem nevroanatomskem modelu shizofrenije prefrontalni korteks običajno zavira (preko povratne inhibicije) aktivnost v limbicnih območjih in dopaminergično mezolimbično pot, ki izhaja iz možganskega debla (levo). Primarna motnja pri shizofreniji je lahko znižana aktivnost v dopaminergični mezokortikalni projekciji od možganskega debla do frontalnega režnja, kar ima za posledico izgubo zaviralne povratne informacije in posledično hiperaktivnost mezolimbične poti (desno).

Pri približno 20 % ljudi s shizofrenijo antipsihotiki nimajo pravega učinka, predvsem ostajajo negativni simptomi. Iz tega so sklepali, da dopaminergični sistem ni edini, ki je odgovoren za motnje pri shizofreniji. Obstajajo še serotoninska, glutamatna in GABA-hipoteza, ki razlagajo fiziološke vzroke shizofrenije. Vodilna pa še vedno ostaja dopaminska hipoteza.

#### 14.2.3.2 Shizofrenija, glutamatergični in GABA-nergični sistem

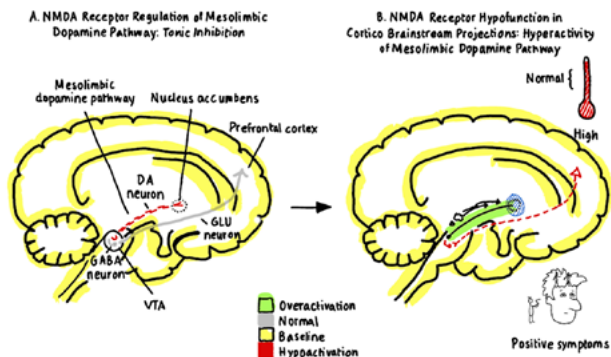
Glutamat je glavni ekscitatorni nevrottransmitter v možganih. Receptorje za glutamat najdemo praktično po celih možganih. Glutamat je prekursor nevrottransmitterja GABA, ki je glavni inhibitorni nevrottransmitter v možganih. Pomemben je za učenje in spomin.

Ena od teorij predvideva, da je shizofrenija povezana s hipofunkcijo NMDA-receptorjev za glutamat na nekaterih GABA-nergičnih nevronih. Slednje vodi v neobičajno aktivnost glutamatergičnega (GLU) in GABA-nergičnega sistema. [Glej sliko 1 v Kumar idr. \(2017\).](#)

NMDA-antagonisti spremenijo aktivnost dopaminergičnega sistema ter povzročijo pozitivne in negativne simptome shizofrenije (dopaminski antagonisti samo pozitivne). Primer: fenciklidin (PCP ali angelski prah) in ketamin.

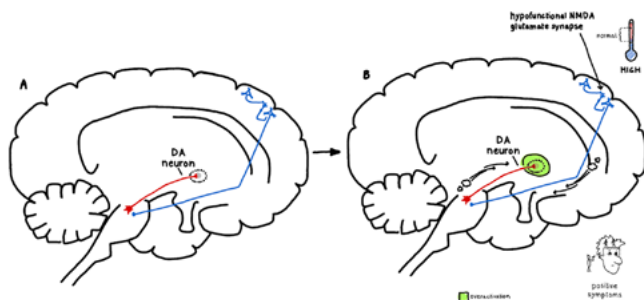
Pravijo, da sta glutamat in dopamin verjetno skupaj vključena v nastanek shizofrenije, saj naj bi se zaradi spremenjene aktivnosti glutamatergičnega sistema

## biologija shizofrenije



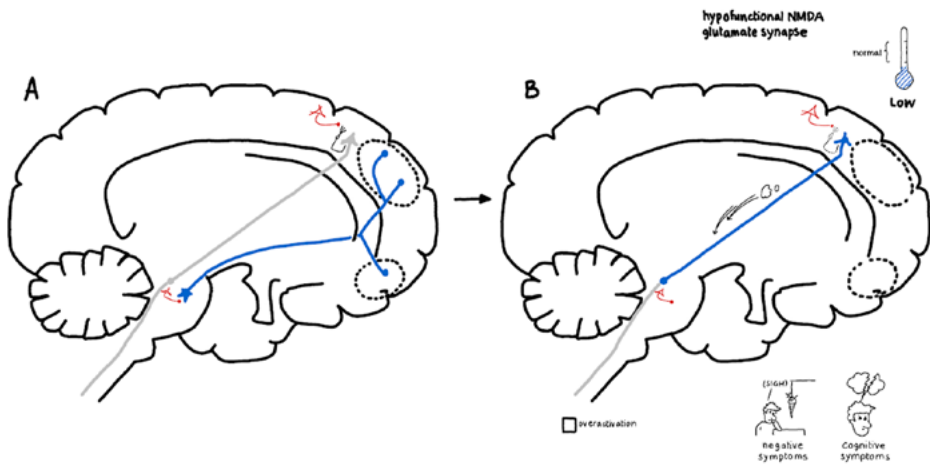
Slika 14.13: Vpliv hipofunkcije NMDA-receptorjev na mezolimbično dopaminergično aktivnost  
Vir: po Schwartz idr. (2012) priredila Chiara Piraino.

A. Običajno inhibiran mezolimbični DA-sistem. B. Pri shizofreniji so NMDA-receptorji na GABA-nergičnih nevronih okvarjeni. Slednji zato ne inhibirajo DA-nevronov → hiperaktivnost mezolimbičnega DA-sistema. → pozitivni simptomi.



Slika 14.14: Vpliv hipofunkcije NMDA-receptorjev na pozitivne simptome shizofrenije  
Vir: po Schwartz idr. (2012) priredila Chiara Piraino.

(A) Normalno nevronske mreže GLU-GABA-GLU-DA in hipoteza o hipofunkciji receptorja NMDA za pozitivne simptome. Kortikalna glutamatna projekcija možganskega debla se začne v frontalni skorji kot *najvišjem nevronu* in na koncu vodi do mezolimbične dopaminske poti. Vendar je to zaporedje nevronov sestavljeno iz več delov, ki tvorijo zanko nevronskega vezja. Običajno se popolnoma delujoči primarni GLU-nevron (najbolj piramidni nevron) sproži na manjši GABA-internevron, ki nato sprosti zaviralni GABA na sekundarni GLU-piramidni nevron (ki je zdaj tretji nevron v nizu od vrha), kar povzroči znižanje stopnje nevronske aktivnosti. Ta izguba tonusa GLU pri tem drugem nevronu GLU je normalna. Četrty nevron je dopaminergičen in se sproži z normalno hitrostjo ter brez pozitivnih psihotičnih simptomov. Ko je to vezje optimalno ali nadzorovano, se izogne nastajanju pozitivnih simptomov shizofrenije, kar omogoča ustrezno aktivnost DA. To ustvari normalno zanko nevronskega vezja GLU-GABA-GLU-DA, ki je odgovorna za vzdrževanje ustreznega nepsihotičnega stanja. (B) Spremenjeno (patološko) nevronske mreže GLU-GABA-GLU-DA in hipoteza o hipofunkciji receptorja NMDA. Kortikalna projekcija glutamata možganskega debla na tej sliki je teoretično okvarjena zaradi manj aktivnih ali podoptimalnih receptorjev NMDA. Projekcija se ponovno začne na vrhu v čelni skorji in na koncu spet vodi do mezolimbične dopaminske poti. Popolnoma delujoči primarni nevron GLU se sproži na internevron GABA, ki ima zdaj slabo delujoče NMDA-receptorje. Internevron GABA se ne sproži več ustrezno in deluje premalo. Ta posledična izguba aktivnosti GABA bo povzročila, da bo sekundarni nevron GLU zdaj nenormalno povečal hitrost sprožitve. Ta prekomerni ton GLU zdaj vpliva na mezolimbično pot DA, kar neposredno stimulira sprožitev in povzroči prekomerno nevronske aktivnosti DA. To zdaj povzroča psihotične pozitivne simptome shizofrenije. Ta nenormalna zanka nevronskega omrežja GLU-GABA-GLU-DA lahko pojasni hipotezo o hipofunkciji receptorja NMDA pri shizofreniji.



Slika 14.15: Vpliv hipofunkcije NMDA-receptorjev na negativne in kognitivne simptome shizofrenije  
Vir: po Schwartz idr. (2012) priredila Chiara Piraino.

spremenila aktivnost dopaminergičnega sistema. Slednje je vzrok simptomov shizofrenije.

Pri zdravih glutamatergična pot med VTA in korteksom stimulira mesokortikalni DA-sistem. Pri shizofreniji je zaradi hipofunkcije NMDA-receptorjev za glutamat glutamatergična aktivnost zmanjšana. Posledično se zmanjša tudi aktivnost mezokortikalnega dopaminskega sistema. Posledica so negativni simptomi shizofrenije. Glej sliko 2 v Stahl (2012).

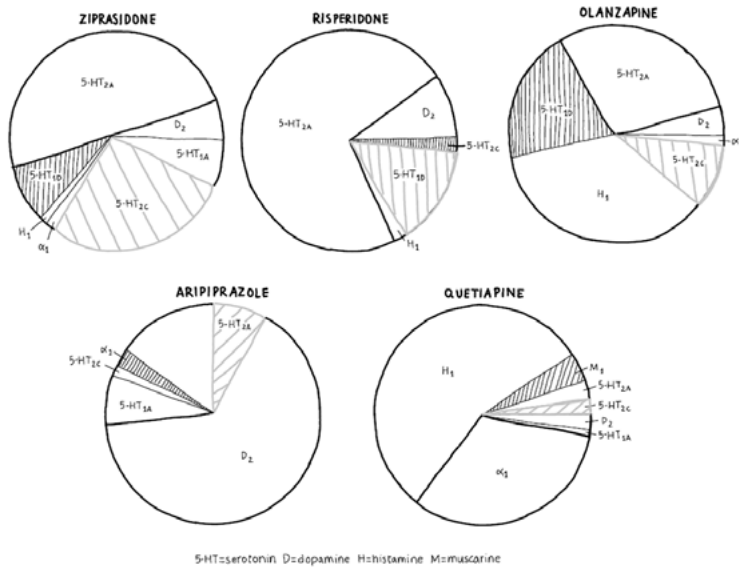
Običajno glutamatergična pot med VTA in korteksom preko GABA-internevronov inhibira mezolimbicni DA-sistem. Pri shizofreniji so NMDA-receptorji na GABA-nergičnih nevronih okvarjeni. Slednji zato ne inhibirajo DA-nevronov. Posledica je hiperaktivnost mezolimbicnega DA-sistema, ki vodi v pozitivne simptome shizofrenije (slika 14.13 in 14.15).

#### 14.2.3.3 Shizofrenija in serotonergični sistem

Serotonergični in dopaminergični sistem sta dobro povezana. Serotoninski nevroni inhibirajo dopaminske nevrone. Antipsihotiki se v nekaterih delih možganov vežejo tudi na receptorje  $5\text{-HT}_{2A}$  (slika 14.16). Ena od teorij je, da imajo ljudje s shizofrenijo nefunkcionalne receptorje  $5\text{-HT}_{2A}$ . Na receptorje  $5\text{-HT}$  se vežejo tudi nekatere halucinogene droge.



## biologija shizofrenije



Slika 14.16: Vezava antipsihotikov na različne receptorje

Vir: po Tamminga (2003) priredila Chiara Piraino.

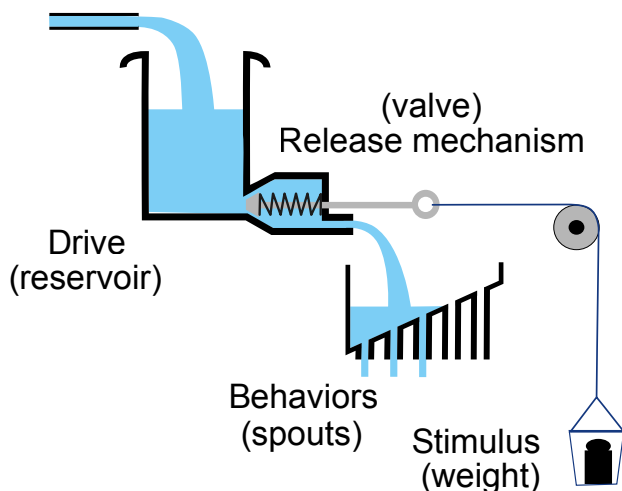
Veliko od teh je tudi serotoninsega tipa.

Ena od teorij o vzroku shizofrenije je, da je hipofunkcija mezokortikalnega dopaminskega (DA) sistema (in pojav negativnih simptomov) posledica povečane aktivnosti dveh serotoninergičnih poti (slika 14.15). Po tej teoriji je povečana aktivnost dveh serotoninergičnih poti lahko odgovorna za hipofunkcijo mezokortikalnega DA-sistema.



## 15.0 motivacija, osnovna gonila in zasvojenost

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```



Slika 15.1: Loranzev hidravlični model

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lorenz\\_hydraulic\\_model.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lorenz_hydraulic_model.svg).

Hidravlični model vključuje motivacijo (angl. *drive*), dražljaj (angl. *stimulus*) in vedenje (angl. *behaviour*).

## 15.1 Motivacija in osnovna gonila

**M**otivacija je psihološka spodbuda k akciji, ki zadovolji cilje, želje in potrebe posameznika. Nanjo lahko gledamo kot na gonilno silo, ki osebo vzpodbudi in usmerja k ravnanju v skladu s ciljem ali pa to vedenje vzdržuje.

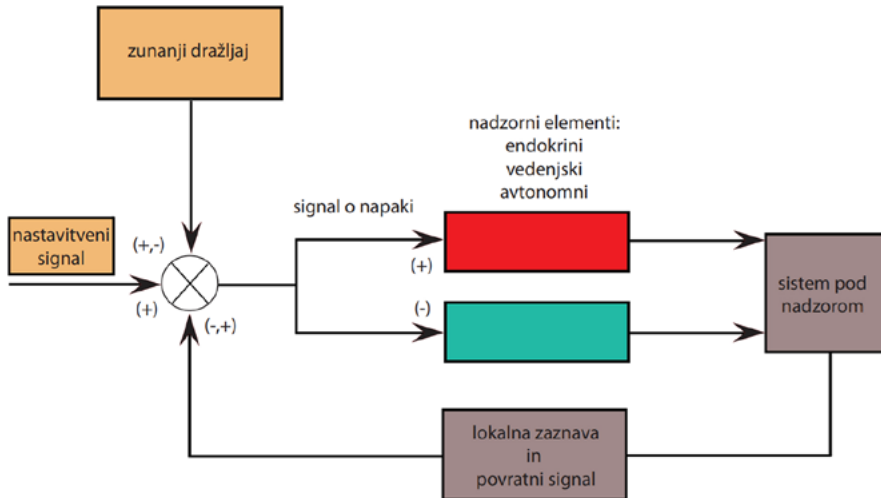
Primer: žeja je motivacija, ki v osebi vzbudi potrebo po tem, da bi pila. Vodi v vedenje za zadovoljitev te potrebe. Osnovna gonila (angl. *drives*) so lakota, žeja in spolni nagon.<sup>1</sup> Omogočajo posameznikovo preživetje in razmnoževanje ter povečujejo njegov fitness.

Gonila delujejo po načelu t. i. »servomehanizmov«. Ko pride do primanjkljaja, motivacija za akcijo ter potešitev naraste in dražljaji postanejo stimulatивnejši. Ko je potreba zadovoljena, ni motivacije za akcijo in potešitev, dražljaji niso »dražeči«. Konrad Lorenz (1950) razlaga odnos s hidravličnim modelom, ki vključuje motivacijo (angl. *action specific energy*), dražljaj (angl. *sign or releasing stimuli*) in vedenje (angl. *fixed action patterns*) (slika 15.1).

Glavno vlogo pri regulaciji in usmerjenju vedenj, ki vodijo k ravnovesju, npr. hranjenju in pitju, ima hipotalamus. Ta nadzira fiziološke deficite in poskrbi za doseganje homeostaze ter sprejema notranje in zunanje informacije. V skladu s temi informacijami vpliva na vedenje tako, da nadzira izločanje hormonov in delovanje avtonomnega živčnega sistema, ki so vpleteni v regulacijo motivacije in relevantnih vedenj.

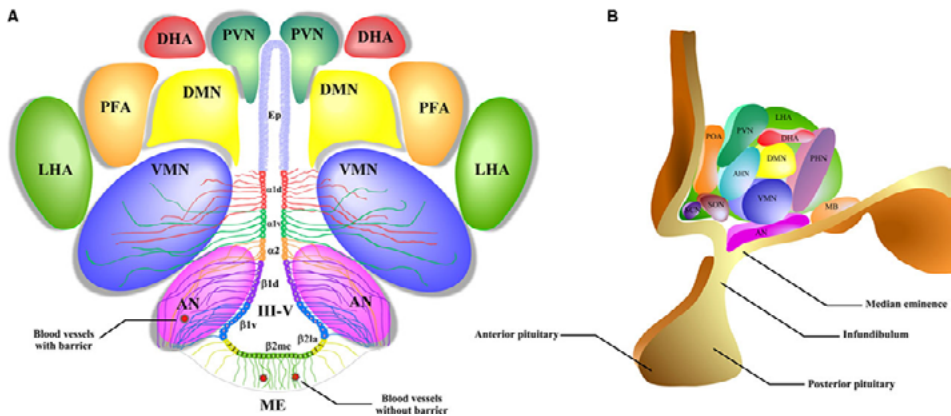
<sup>1</sup> K tem lahko prištevamo še potrebo po počitku. Nekateri dodatno vključujejo tudi izogibanje nevarnostim.

## motivacija, osnovna gonila in zasvojenost



Slika 15.2: Kontrolni sistem homeostatskih procesov  
Vir: po Kandel idr. (2000) priredil Cene Fišer.

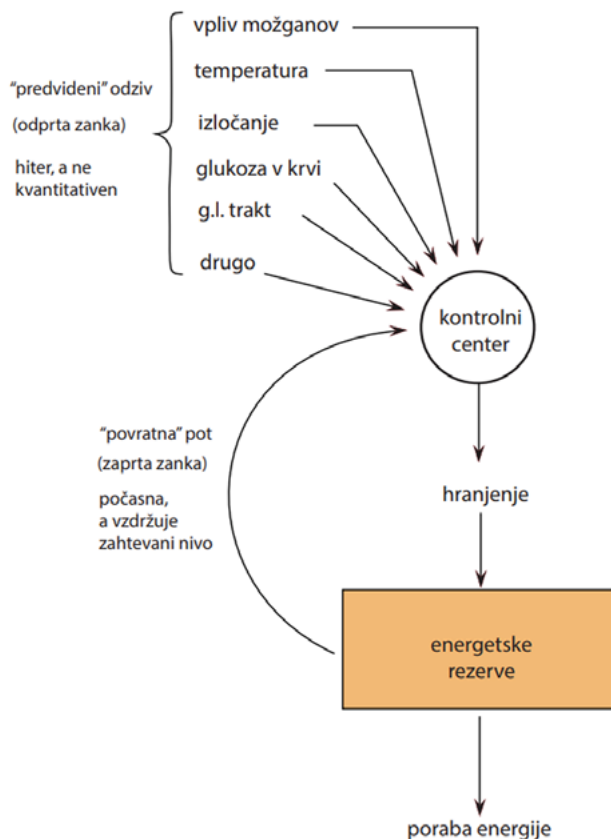
Homeostatske procese je mogoče analizirati z vidika kontrolnih sistemov. Kontrolni sistem uravnava nadzorovano spremenljivko (angl. *controlled system variable*). Ko povratni signal (angl. *feedback detector*) pokaže, da je nadzorovana spremenljivka pod ali nad nastavljeno točko (angl. *set point*), se ustvari signal napake (angl. *error signal*). Ta signal »vklopi«  
ustrezno vedenje in fiziološke odzive ter »izklopi«  
neprimerne odzive. Signal napake lahko ustvarijo tudi zunanji dražljaji.



Slika 15.3: Hipotalamus s številnimi jedri z »osnovnimi nastavitvami«

Vir: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/be/Schematic\\_representation\\_of\\_the\\_hypothalamic\\_nuclei.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/be/Schematic_representation_of_the_hypothalamic_nuclei.png).

AN – arkuatno jedro; VMN – ventromediano jedro; DMN – dorsomediano jedro; PVN – periventrikularno jedro; DHA – dorsalo hipotalamično območje; PFA – perifornikalno območje; LHA – lateral-hipotalamično območje; SCN – suprakiazmatično jedro; SON – supraoptično jedro; POA – preoptično območje; MB – mamilarna telesa; ME – mediana eminenca; III-V – tretji ventrikel.

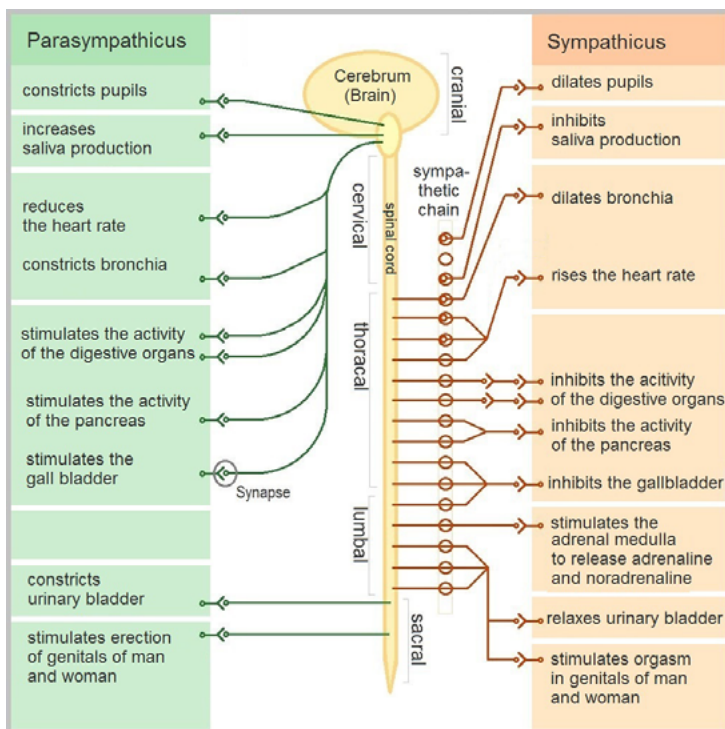


Slika 15.4: Hipotetični model mehanizmov, ki uravnavajo energijsko ravnovesje pri sesalcih  
Vir: po Kandel idr. (2000) priredil Cene Fišer.

Primer: hipotalamus primerja informacijo o temperaturi iz telesa in okolice z osnovnimi nastavitvami za telesno temperaturo (angl. *set point*), npr. 36,5 °C. Če se informacija o temperaturi razlikuje od osnovne nastavitve, npr., da je temperatura telesa 38,5 °C, hipotalamus sproži avtonomne, hormonske in vedenjske spremembe. To počne, dokler ne dobi informacije, da je temperatura telesa enaka osnovni nastavitvi (36,5 °C) (slika 15.2).

Hipotalamus vključuje številna jedra z »osnovnimi nastavitvami« (angl. *set points*) (sliki 15.3 in 15.4).

Hipotalamus na sprejete dražljaje odgovarja s povečanjem ali z zmanjšanjem stimulacije hipofize k izločanju hormonov v kri, s prilagajanjem ravnotežja med simpatičnim in parasimpatičnim živčnim sistemom (slika 15.5) in/ali z aktivacijo somatskega motoričnega odziva.



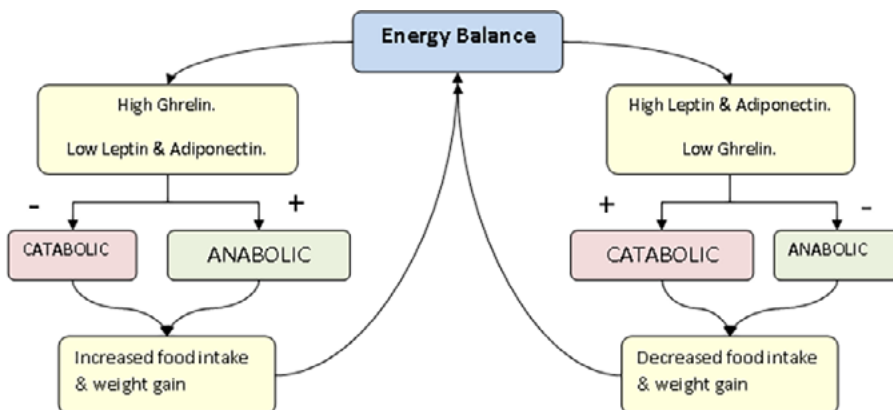
Slika 15.5: Avtonomni živčni sistem in njegove funkcije

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Autonomic\\_nervous\\_system#/media/File:The\\_Autonomic\\_Nervous\\_System.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Autonomic_nervous_system#/media/File:The_Autonomic_Nervous_System.jpg).

## 15.2 Regulacija hranjenja

Pri večini živali telesna teža in maščobne rezerve ostajajo precej enake skozi leta. Izjema so ljudje in nekatere domače živali. Glavno vlogo pri regulaciji hranjenja ima hipotalamus. Ta kontrolira hranjenje preko informacij o količini maščobnega tkiva (leptin) in inzulina ter preko informacij iz drugih tkiv (glukoza v krvi, informacije iz prebavil, volumen želodca itd.). Informacije o količini leptina in inzulina vplivata na dolgoročno, informacije o glukozi v krvi ipd. pa na kratkoročno uravnavanje hranjenja ter metabolizma. V skladu s temi informacijami se oblikuje občutek lakote oziroma sitosti ter prilagodi metabolizem. Ti mehanizmi vzdržujejo energetsko ravnotežje (kratkoročno) in količino telesne maščobe (dolgoročno). [Glej sliko 1 v Morton idr. \(2014\).](#)

Po hranjenju nastopi prandialno stanje – celice »nahranimo« z glukozo, maščobnimi kislinami in s ketoni (nevroni praviloma uporabljajo glukozo). Odvečna energija se shrani v obliki glikogena (v jetrih in skeletnih mišicah) ali kot trigliceridi v maščobnem tkivu (v maščobnih celicah). Ker se glikogen lahko shrani samo do



Slika 15.6: Razmerje med energijskim ravnovesjem, signali povečane maščobe in aktivnostjo anabolične ter katabolične efektorske poti

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Leptin#/media/File:Energy\\_Balance.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Leptin#/media/File:Energy_Balance.png).

V obdobjih negativne energetske bilance ravni signalov povečane maščobe (inzulina in leptina) padejo. Posledično se ravnovesje aktivnosti med anaboličnimi in kataboličnimi potmi prevesi v povečano anabolično aktivnost. Povečana anabolična aktivnost povzroči povečan vnos hrane in zmanjšano porabo energije. Ta kombinacija ima za posledico kopičenje shranjenega goriva v obliki maščobnega tkiva. V obdobjih pozitivne energetske bilance se ravni signalov povečane maščobe dvignejo, kar ravnovesje nagne proti katabolni aktivnosti, to pa vodi do zmanjšane vnosa hrane in izgube teže.

neke mere,<sup>2</sup> se odvečna energija shrani kot maščoba. Metabolne procese nastajanja kompleksnih organskih molekul iz manjših označujemo kot anabolizem. Razgradnja organskih molekul do enostavnih molekul se imenuje katabolizem. Med obroki se energija iz glikogena in trigliceridov porablja (katabolizem). Pri tem iz glikogena in trigliceridov nastajajo glukoza, maščobne kisline ter ketoni (slika 15.6).

Deli hipotalamusa, ki so vključeni v reguliracijo hranjenja in metabolizma, so (slika 15.3):

- arkuatno jedro,
- lateralno hipotalamično področje,
- periventrikularno jedro,
- paraventrikularno jedro,
- ventromediano jedro.

### 15.2.1 Hormonska regulacija hranjenja in metabolizma preko leptina

Po lipostatski hipotezi regulacije hranjenja in metabolizma možgani »merijo« količino telesne maščobe ter regulirajo relativno konstantno količino maščobe preko osnovne nastavitve (angl. *set point*).

2 Glikogen za vezavo potrebuje vodo. Če bi odvečno energijo shranjevali v obliki glikogena, bi tehtali približno 300 kg.



Raven leptina, hormona, ki ga v kri sproščajo maščobne celice, zaznajo nevroni arkuatnega jedra hipotalamusa. Če raven leptina pade, se nevroni v lateralnem hipotalamusu vzburijo in povzročajo občutek lakote oziroma vzbujajo apetit. Če se raven leptina zviša, pa se vzburijo nevroni v ventromedianem hipotalamusu, kar vodi v občutek sitosti.

Primer: Poskusi na podganah so pokazali, da se podgane po leziji lateralnega hipokampusa nehajo prehranjevati in izgubijo telesno maščobo. Po drugi strani pa se po leziji ventromedianega hipotalamusa ne morejo nasititi. Slednje vodi v kopičenje telesne maščobe.

Občasna prenejedanja ali stradanja aktivirajo receptorje za leptin nevronov arkuatnega jedra (angl. *arcuate nucleus*), ti sproščajo neuropeptide, ki kontrolirajo apetit oziroma sitost in vplivajo na metabolizem. [☞ Glej sliko 12 v Authesserre idr. \(2009\).](#)

Pri občasnem prenejedanju se aktivirajo nevroni, ki sproščajo anoreksične peptide (melanokortin – aMSH in *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* – CART). Ti vplivajo na:

- delovanje paraventricularnega jedra tako, da se poveča sproščanje TSH in ACTH; posledično se pospešijo metabolizem in katabolni procesi;
- aktivacijo simpatičnega živčnega sistema, ki pospeši metabolizem (zviša telesno temperaturo) in katabolne procese;
- nevrone ventromedianega hipotalamusa, ki inhibirajo prehranjevalno vedenje.

Pri občasnem stradanju se aktivirajo nevroni, ki sproščajo oreksične peptide (neuroprotein Y-NPY in *agouti-related protein* (angl.) – AgRP). Ti vplivajo na:

- delovanje paraventricularnega jedra in lateralnega hipotalamusa tako, da znižajo sproščanje TSH in ACTH;
- aktivacijo parasimpatičnega živčnega sistema; upočasnijo se metabolizem in pospešijo anabolni procesi;
- stimulacijo prehranjevalnega vedenja preko aktivacije lateralnega hipotalamusa.

### 15.2.2 Regulacija hranjenja glede na koncentracijo krvnega sladkorja

Ko se zviša koncentracija glukoze v krvi, celice trebušne slinavke začnejo sproščati inzulin. Inzulin, na podoben način kot leptin, vpliva na nevrone hipotalamusa. Pomanjkljivo izločanje inzulina je značilno za sladkorno bolezen tipa I (*diabetes mellitus*), pri diabetesu tipa II pa celice (njihovi receptorji) postanejo neodzivne na inzulin.

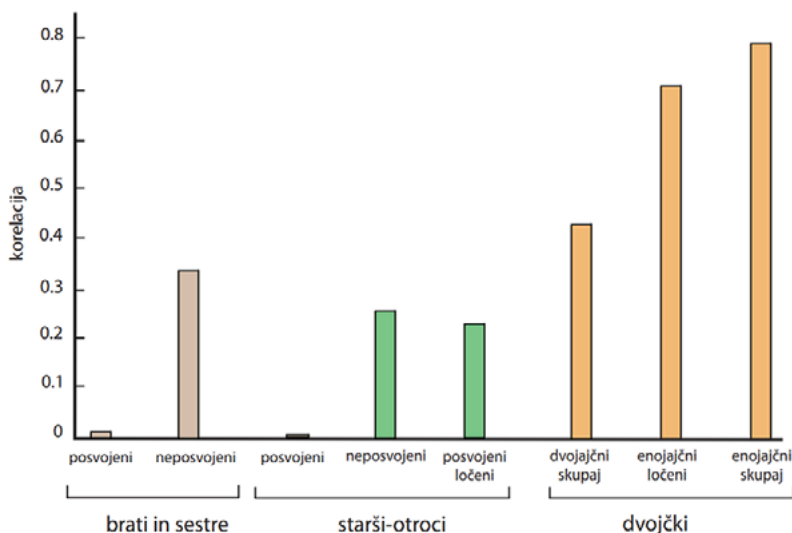
Pred obroki, ko je želodec prazen in raven glukoze v krvi nizka, želodec začne sproščati grelin (angl. *ghrelin*). Raven grelina se poveča tudi med obdobji posta ali nizkokalorične diete, kar lahko prispeva k povečanju vnosa hrane in zmanjšanju

porabe energije v telesu. V nasprotju z leptinom in inzulinom torej grelin deluje oreksigeno – povzroča občutek lakote. Oreksigeno sporočilo grelina pride v možgane preko vagusnega živca. ↗ Glej sliko 13 v Authesserre idr. (2009).

Tudi mikrohranila in metabolne molekule v prebavilih, kot so npr. holecistokinin, bombasin, glukagon, peptid 1 in peptid YY, služijo kot signali za sitost oziroma lakoto (slika 15.7). Aferentna veja vagusa prenese informacijo o spremembah ravni teh molekul do jeder v možganskem deblu in hipotalamusa. V odgovor na periferne spremembe mikrohranil in metabolnih molekul jedra v možganskem deblu ter hipotalamus integrirajo odziv, ki se prenese po eferentni veji vagusa do prebavil. Odziv obsega regulacijo izločanja inzulina, sintezo glikogena ipd. Hipotalamsne povezave z ostalimi možganskimi strukturami, kot so npr. insula, amigdala, *nucleus accumbens*, parabrachialni nukleus, oblikujejo psihološke vidike hranjenja (sitost, lakota, užitek, nagrajevalni občutek ipd.). ↗ Glej sliko 3 v Pavlov in Tracey (2012).

### 15.2.3 Telesna teža in debelost

Individualne razlike v telesni teži so predvsem posledica razlik v genih, ki na telesno težo vplivajo (slika 15.7). Dednost je ocenjena na 0,7. Podobno velja za indeks telesne teže in kožno gubo.



Slika 15.7: Korelacije v telesni teži pri družinskih članih, posvojencih in dvojčkih  
Vir: po Grilo in Pogue-Geile (1991) priredil Cene Fišer.

Raziskave so pokazale, da ima genski zapis precejšnji vpliv na prehranjevalne navade (število in čas obrokov, preference glede določene hrane, sestava obrokov, občutek lakote in sitosti, hranjenje zaradi čustvenih težav, nekontrolirano prenajedanje) in telesno aktivnost. Precej dedno je tudi, koliko se bomo ob visokokalorični hrani in telesni neaktivnosti zredili, ter obratno, koliko bomo shujšali ob dieti in povečani telesni aktivnosti.

Z BMI in debelostjo so povezani številni geni. ↗ Glej sliko 1 v El-Sayed Moustafa in Froguel (2013). To so predvsem tisti, ki vplivajo na metabolizem, porabo energije, občutek lakote in sitosti (apetit). Med najbolj poznanimi geni so:

- gen za receptor leptina: vezava leptina na receptor je povezana z občutkom sitosti; okvarjen gen je verjetno eden od vzrokov za debelost;
- gen MC4R: gen je povezan s kontrolo občutka sitosti v hipotalamusu; okvarjen gen je verjetno eden od vzrokov za prenajedanje in pridobivanje telesne teže.
- gen FTO: gen za encim, ki je povezan z nagnjenostjo k debelosti; vpliva na količino zaužite hrane (do 1.200 kJ na dan več pri FTO++).

Prehrana in telesna aktivnost vplivata na epigenetske spremembe (epigenom) v adipoznem tkivu ter skeletnih mišicah. Tako telesna vadba preko sprememb v DNK-metilacijah (npr. genov RALBP1, HDAC4 in NCOR2<sup>3</sup>) vpliva na metabolizem v maščobnih celicah in poviša lipogenezno (Rönn idr., 2013). Npr., poskusi na miših in podganah so pokazali, da dolgotrajno hranjenje samic z mastno hrano vodi v spremenjeno stopnjo metilacije gena MC4R in promotorske regije gena za leptin (Widiker idr., 2010).

Na debelost lahko vpliva tudi sestava mikrobioma črevesja. Vpliva na črpanje energije iz hrane, energetski metabolizem, prepustnost črevesne stene, shranjevanje maščobnih zalog idr. Pomembno vlogo igrajo kratkoveržne maščobne kisline (SCAF), ki jih predvsem pri prehranjevanju z vlakninami proizvaja mikrobiota. SCAF stimulirajo izločanje hormona PYY in dajejo občutek sitosti.

Primer: V raziskavi so sodelovali pari dvojčic, kjer je bila ena debela, druga pa suha. Z mikrobioto njihovih čreves so okužili sterilne miši (angl. *germ-free*), eno skupino z mikrobioto debelih, drugo z mikrobioto suhih. Miši obeh skupin so hranili s hrano, ki je imela veliko rastlinskih polisaharidov in malo maščob. Ob enaki dieti so miši, okužene z mikrobioto debelih, postale debele, tiste, okužene z mikrobioto suhih, pa so ostale suhe (Ridaura idr., 2014).

Če so miši, okužene z mikrobioto debelih, sobivale s suhimi in imele »normalno« prehrano, so se okužile z mikrobioto suhih in tudi same niso pridobile dodatnega maščobnega tkiva. ↗ Glej sliko 1 v Walker in Parkhill (2013).

Vitkejši imajo predvsem več bakterij iz družine *Christensenellaceae*. Če mišim, okuženim z mikrobioto debelih, dodamo bakterije iz družine *Christensenellaceae*,

3 Kandidatni geni za debelost.

ne pridobijo telesne teže (Goodrich idr., 2014). [☞ Glej grafični povzetek v Goodrich idr. \(2014\).](#)

## 15.2.4 Hranjenje nas navdaja z užitkom

Primarno hranjenje služi preživetju; zakaj torej velikokrat pojemo več, kot je potrebno za vzdrževanje energije? Želja po določeni hrani je posledica sproščanja dopamina nevronov v ventralnem tegmentalnem področju (VTA), ki naprej aktivirajo *nucleus accumbens* (NAc), striatum in dele možganske skorje. Aktivacija teh poti je odgovorna za občutek nagrajevanja in ugodja.

Užitek (zaradi okusne hrane) je posledica aktivacije m-opioidnih receptorjev v Nac in striatumu, ki posredno (preko inhibicije GABA-nevronov) disinhibirajo nevrone v lateralnem hipotalamusu in aktivirajo apetit. [☞ Glej sliko 3 v Morton idr. \(2014\).](#)

Raziskava na podganah je preučevala, kako uživanje bombonov M&Ms vpliva na raven opioidov (enkefalinov) v neostriatumu (Difeliceantonio idr., 2012). Ko so podgane začele jesti, se je raven enkefalinov povišala za 200 %, kasneje je padla na osnovno raven. V neostriatumu so številni mi-(μ)-opioidni receptorji, na katere se enkefalini vežejo. Ta mehanizem avtorji povezujejo z ugodjem in motivacijo za nagrado. [☞ Glej sliko 3 v Morton idr. \(2014\).](#)

Aktivacija VTA, Nac, striatuma in delov prefrontalnega korteksa je del možganske nagrajevalne poti. Leta 1954 sta Olds in Milner v svoji raziskavi na podganah odkrila center užitka. Podgane so pogosto in dolgo pritiskale pedalo, ki je električno stimuliralo VTA in z njim povezane strukture (*striatum*, *nucleus accumbens*), čeprav niso dobile »otipljive nagrade«. Sklepala sta, da aktivacija teh regij prinese užitek tudi, če ni gona in je škodljivo. Pri izbiri električne stimulacije teh poti so podgane raje izbrale električno stimulacijo kot spolno aktivnost, vodo ali hrano.

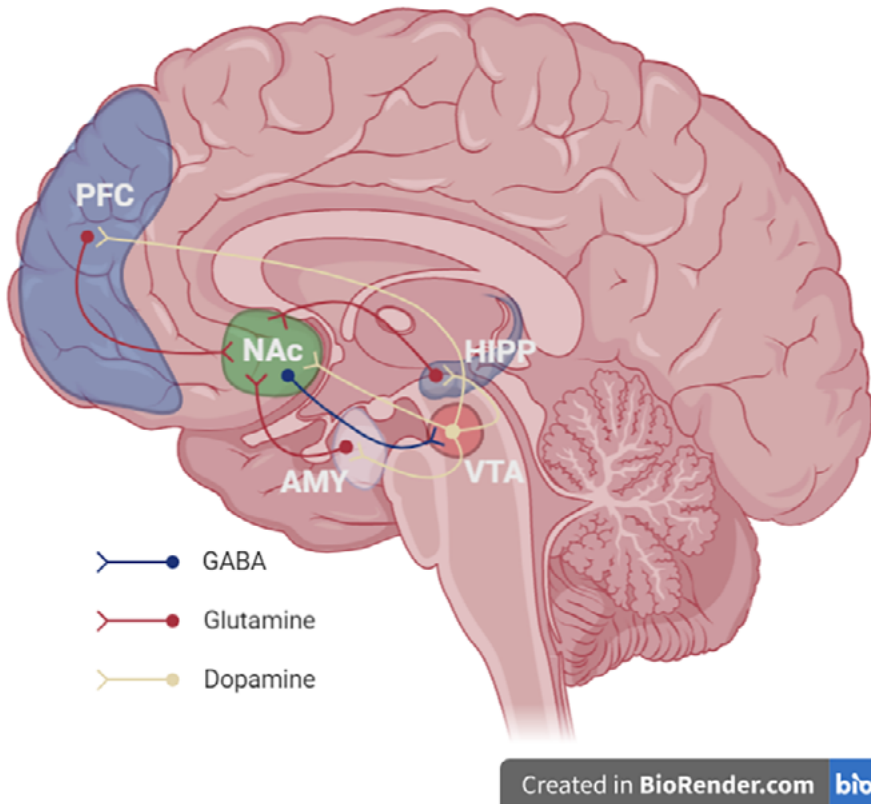
Nagrajevalni sistem v možganih tvori nevronska omrežje med prefrontalnim korteksom, striatumom, *nucleus accumbens*, bazalnimi gangliji (VTA, črna substanca – *substanca nigra*), amigdalo, hipokampusom in talamusom (slika 15.8).

V nagrajevalni sistem sta vključeni dve dopaminergični poti, ki sta ključni za učnje na podlagi nagrade:

- nigrostriatalna pot: *substanca nigra* → striatum,
- mezokortikolimbčna pot: VTA → *nucleus accumbens* in prefrontalni korteks.

V nagrajevalno pot so vključeni tudi drugi nevrottransmiterji: GABA, glutamat, serotonin in endorfini.

Ena od razlag za razlike v BMI se nanaša tudi na nagrajevalno dopaminsko pot. Po tej hipotezi ljudje, ki imajo manj DRD2-receptorjev, jedo več, ker jim hranjenje kasneje prinese občutek nagrade. Posledično imajo zaradi večjega vnosa hrane tudi višji BMI. [☞ Glej sliki 1 in 2 v Wang idr. \(2001\).](#)



Slika 15.8: Ključne komponente mezokortikolimbicne nagrajevalne mreže

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Reward\\_system#/media/File:Mesocorticolimbic\\_Circuit.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Reward_system#/media/File:Mesocorticolimbic_Circuit.png).

Vključuje dopaminergične, GABA-ergične in glutaminergične poti med ventralnim tegmentalnim področjem (VTA), nucleus accumbens (NAc), prefrontalnim korteksom (PFC), amigdalno (Amy) in hipokampusom (HIPP).

### 15.3 Odvisnost od prepovedanih substanc

Povečano izločanje dopamina v striatumu, natančneje v NAc, je del nagrajevalnega sistema ob hranjenju, pitju, spolni aktivnosti, fizični aktivnosti in skrbi za ožje člane skupnosti. Ta isti mehanizem se aktivira tudi pri uporabi nedovoljenih drog. Prepovedane droge 5–10-krat bolj povečajo izločanje dopamina kot naravni nagrajevalci, poleg tega aktivacija poteka dlje časa.

Psihoaktivne droge povišajo dopaminergično aktivnost nevronov, ki iz VTA izhajajo neposredno (kokain, amfetamini) ali posredno. Alkohol inhibira GABA-nevrone, ki se povezujejo z DA-nevroni v VTA. Opiati (heroin) se vežejo na opioidne receptorje, ki inhibirajo GABA-nevrone, ki se povezujejo z DA-nevroni v VTA, nikotin aktivira holinergične nevrone, ki se povezujejo z DA-nevroni v VTA, itd.

### 15.3.1 Razvoj zasvojenosti in tolerance

Zasvojenost je stanje ponavljajoče se kompulzivnosti pri uživanju določenih snovi ali izvajanju določenega vedenja, kljub temu da imata lahko škodljive posledice. Potreba po drogi/aktivnosti se ojačuje zaradi želje po evforiji in izogibanju slabega počutja, če droge ni. Med zasvojajoče substance spadajo npr. nikotin, alkohol, THC, amfetamini, LSD, kokain in heroin, med vedenja pa igre na srečo, kompulzivno prenažanje, adrenalinski športi idr.

Pri ponavljajoči se uporabi drog/aktivnosti prenehanje vodi v odtegnitveni sindrom. Pri nenadnem prenehanju kronične uporabe droge pride do motenj v delovanju avtonomnega živčnega sistema in sproščanja CRF. Za odtegnitveni sindrom sta značilni tudi aktivacija talamusa (vezava opioidov na nevrone v talamusu prepreči prenos informacij od neprijetnih dražljajev do korteksa) in aktivacija *locus coeruleus*.

Kadar je za enak občutek evforije potrebna večja doza droge/aktivnosti, govorimo o toleranci.

### 15.3.2 Spremembe v možganih zaradi uporabe drog

Kronična uporaba drog vodi v strukturne in funkcionalne spremembe v možganih. Pri ponavljajoči se uporabi drog se npr. zmanjša število ali občutljivost receptorjev, zmanjša se dostopnost dopamina (izčrpane zaloge in negativna povratna zanka), zmanjša se število DAT ter poveča aktivnost encimov, ki razgrajujejo droge (npr. alkohol dehidrogenaza).

Uporaba amfetaminov vpliva na razrast dendritov v NAc. [☞ Glej sliko 3 v Robinson in Kolb \(1997\).](#)

Uporaba opiatov, psihostimulantov, kokaina in alkohola vpliva na število ter občutljivost dopaminskih receptorjev DRD2<sup>4</sup> v striatumu. [☞ Glej sliko 1 v Volkow idr. \(2009\).](#)

Ob kronični uporabi drog se hkrati z zmanjšanjem števila DRD2 zmanjša aktivnost v orbitofrontalnem korteksu in anteriornem cingulatnem korteksu. Slednje povezujejo s tem, da ima droga za odvisnike povečan pomen in vodi v kompulzivno vedenje ter impulzivnost. Zmanjšana aktivnost teh regij je tako povezana z zmanjšano sposobnostjo samokontrole pri uživanju drog. [☞ Glej sliko 3 v Kalivas in Volkow \(2005\).](#)

Zloraba nekaterih drog, npr. amfetaminov, vodi tudi v zmanjšano število DAT v striatumu. To povezujejo z daljšim reakcijskim časom, tako kognitivnim kot motoričnim. [☞ Glej sliko 4 v Volkow idr. \(2001\).](#)

4 Dopaminski receptorji D2 so eden od petih vrst receptorjev, ki vežejo dopamin v možganih

### 15.3.3 Zasvojenost in procesiranje informacij znotraj nagrajevalnega sistema

Procesiranje informacij znotraj nagrajevalnega sistema vključuje štiri psihološke procese, ki so med seboj povezani (glej sliko 1 v Baler in Volkow (2006)):

- Pričakovanje nagrade in center užitka se strukturno nahajata v Nac in *ventral pallidumu*. Nac se aktivira ob naravnih nagrajevalcih in je vpleten v občutek ugodja. Droge Nac aktivirajo veliko bolj kot naravni nagrajevalci. Pričakovanje nagrade, povezano z drogo, ima za zasvojene velik pomen.
- Pogojevalno učenje in spomin se strukturno nahajata v amigdali ter hipokampusu. Pri naravnih nagrajevalcih sta amigdala in hipokampus povezana s čustvenim in »kognitivnim« spominom na prijetne izkušnje. Odgovorna sta za to, da pri zasvojenih dražljaji, povezani z drogo, pridobijo večjo težo, »naravni« dražljaji, ki aktivirajo nagrajevalni sistem, pa postanejo manj pomembni.
- Motivacija: orbitofrontalni korteks. Motivacija, povezana z drogo, je pri zasvojenih velika, kar vodi v kompulzijo. OFC je pri zasvojenih na splošno manj aktiven, vendar se močno aktivira ob prezentaciji droge.
- Inhibicija OFC, ki jo vršita PFC in anteriorni cingulatni korteks, je pri zasvojenih šibka.

Za razliko od nezasvojenih sta pomen droge in s tem povezanega nagrajevalnega občutka pri zasvojenih močno povečana (Nac, VP), spomini na ugodje, povezano z drogo, so močni (amigdala, hipokampus). Zaradi zmanjšane aktivnosti v anteriornem cingulatnem girusu in PFC izgubijo sposobnost samokontrole pri uživanju drog. Spremenjena aktivnost v OFC vpliva na sprejemanje »slabih odločitev«.

### 15.3.4 Zasvojenost in stres

Pri človeku in modelnih živalih so pokazali, da stres poveča uporabo drog. Poleg disregulacije nagrajevalne poti je za odvisnost značilna tudi disregulacija stresnega sistema. Stres močno poveča možnost relapsa. Nekateri raziskave so pokazale, da kortizol v začetku jemanja drog sensitivizira nagrajevalno pot.

Pri zasvojenih odsotnost droge poviša sproščanje CRF, zaradi česar se povišata simpatični živčni odziv (*locus coeruleus*) in izločanje kortizola. Poleg tega se aktivirata VTA in amigdala, kar vodi v tesnobo. Tesnoba in stres lahko sprožita ponovno uporabo droge, ko raven CRF pade in se tesnoba umakne. Po prenehanju učinkovanja droge oziroma ob abstinenci se začarani krog ponovi. Pri dolgotrajni uporabi drog le-ta ne prinaša več užitka. Zasvojeni se še naprej drogirajo, da se izognejo negativnim posledicam nejejanja drog.

#### 15.3.4.1 Nagnjenost k zasvojenosti

Individualne razlike v zasvojenosti so posledica interakcije med genetskimi faktorji in okoljem. Variabilnost v genetski zasnovi razloži 40–60 % variabilnosti v zasvojenosti. ↗ Glej sliko 2 v Goldman idr. (2005). ↗ Glej sliko 1 v Li in Burmeister (2009).

V preglednici (↗ glej preglednico 1 v Li in Burmeister (2009)), je navedenih le nekaj genov oziroma njihovih produktov, ki so vpleteni v razvoj odvisnosti.

Zasvojenost s prepovedanimi drogami, z alkoholom in nikotinom je pogostejša pri tistih, ki že imajo psihične motnje. Za ta pojav je značilna kompleksna interakcija med vzrokom in posledico. Uporaba drog namreč lahko privede do psihičnih motenj: psihoze, depresije, tesnobe, paničnih napadov. Po drugi strani pa psihične motnje pripeljejo do uporabe drog (samozdravljenje). Genetski in okoljski dejavniki zasvojenosti in psihičnih motenj so verjetno do neke mere enaki.

Razvoj zasvojenosti je močno odvisen tudi od starosti, ko posameznik začne uporabljati droge. Najpogostejši so ti začetki v adolescenci, za katero so značilna tvegana vedenja ter iskanje novih dražljajev in je odzivnost na pritisk vrstnikov večja. Zgodneje ko začnemo uporabljati zasvajajoče substance, bolj nas zasvojijo, npr., adolescente nikotin zasvoji prej kot odrasle. V adolescenci možgani še niso do konca razviti. Uporaba drog lahko privede do slabše mielinizacije v frontalnem režnju (kontrola in motivacija).

Variabilnost v okoljskih faktorjih razloži 40–60 % variabilnosti v zasvojenosti. Med dejavnike tveganja spadajo življenje v spodnjem socio-ekonomskem razredu (predvsem nasilje v okolju), slaba podpora staršev, dostopnost drog, zgodnja fizična in spolna zloraba, pritisk vrstnikov, stresni dogodki idr.

Pri opicah na nagnjenost k zasvojenosti vpliva socialni status: dominantni, ki imajo več receptorjev D<sub>2</sub>, so manj nagnjeni k zasvojenosti. Obratno velja, da imajo podrejeni manj receptorjev D<sub>2</sub> in so bolj nagnjeni k zasvojenosti. Povečano željo po drogi pri podrejenih povezujejo tudi s stresom (Morgan idr., 2002).

#### 15.3.4.2 Kokain

Kokain je druga najbolj zasvajajoča prepovedana droga. Povzroča hudo fizično in psihično odvisnost. Nenadno prenehanje lahko povzroči paranojo, depresijo, utrujenost, anksioznost, srbenje, nihanje razpoloženja, razdražljivost, utrujenost, nespečnost, intenzivno hrepenenje po kokainu, v nekaterih primerih pa slabost in bruhanje. Nekateri poročajo o simptomih, podobnih shizofreniji. Uporaba kokaina lahko privede do infarkta, kapi, poškodb možganov in psihičnih motenj (psihoze).

Najbolj poznan mehanizem delovanja kokaina je vezava na DAT, zaradi česar dopamin dlje ostane v sinaptični špranji. Poleg tega stimulira sproščanje dopamina. Največ receptorjev za dopamin je v nagrajevalni poti, kjer kokain poveča dopaminergično aktivnost. ↗ Glej sliko 4 v Roque Bravo idr. (2022). Kokain se do manjše



mere veže tudi na SERT in prenašalce noradrenalina ter tako zmanjša tudi privzem 5HT in NA.

Aktivacija DA-nevronov v nagrajevalni poti, predvsem med VTA in Nac, povzroči občutke ugodja in evforije ter vodi v željo po ponovitvi te izkušnje. Amigdala in hipokampus si »zapomnita« aktivnosti in okoliščine (ljudi, predmete, prostor), ki so bili povezani z izkušnjo ugodja.

Primer: Želja (angl. *craving*) po kokainu se pri odvisnikih odraža v aktivnosti predelov možganov, ki so povezani s spominom. V raziskavi so s PET-metodo posneli aktivnost v možganih pri posameznikih, ki so bili odvisni od kokaina, in jih primerjali s kontrolno skupino. Posameznike so izpostavili nevtralnemu dražljajem (npr. svinčnik) in dražljajem, ki so povezani s kokainom (npr. bela črtica). Odvisnikom so rekli, da bodo po poskusu lahko dobili kokain. Ob dražljajih, povezanih s kokainom, se je pri odvisnikih, ne pa pri kontroli, povečala aktivnost v dIPFC, medianem temporalnem režnju in malih možganih. Na podlagi teh rezultatov so raziskovalci sklepali, da je želja po kokainu pri odvisnikih močno povezana z mehanizmi spomina in ojačevalnega učenja (angl. *reinforcement learning*).

Po drugi strani pa uživanje kokaina zmanjša funkcionalnost prefrontalnega korteksa, ki sicer skrbi za sprejemanje racionalnih odločitev. Pri zasvojenih nizka aktivnost prefrontalnega korteksa onemogoča »racionalno oceno situacije«, npr. kratkoročen užitek proti dolgoročnim negativnim posledicam zasvojenosti. Pri kronični uporabi kokaina se razvije toleranca, ki se nevrološko kaže kot zmanjšano število receptorjev DRD2 v striatumu. Ker je dopaminski sistem pomemben za pogojevanje in motivacijo, so takšne spremembe verjetno delno odgovorne za zmanjšano občutljivost za naravne nagrade, ki se razvije z odvisnostjo.

Strukturne in funkcijske spremembe živčnih celic so povezane s spremembami v aktivnosti genov. [☞ Glej sliko 3 v Nestler \(2012\)](#). Poveča se predvsem izražanje transkripcijskih nevrotrofnih (transkripcijskih) faktorjev, kot so  $\Delta$ FosB, CREB in NF- $\kappa$ B, ki so povezani z aktivacijo prepisa drugih genov. Uživanje kokaina močno poveča izražanje genov za  $\Delta$ FosB. Posledica delovanja  $\Delta$ FosB so strukturne in funkcijske spremembe živčnih celic v NAc. Te vključujejo razrast dendritov, delovanje ionskih kanalčkov, receptorjev itd.

Kronično uživanje kokaina in opiatov poveča ekspresijo CREB v striatumu. CREB vpliva na povečano ekspresijo opioidnega peptida – dinorfina v GABA-nevronih. [☞ Glej sliko 4 v Nestler \(2004\)](#). Dinorfin se veže na  $\kappa$ -opioid-receptorje na DA-nevronih v VTA in inhibira njihovo aktivnost. Posledično se zmanjša nagrajevalni občutek ob jemanju drog.

Raziskave so pokazale, da je variabilnost v zasvojenosti s kokainom verjetno povezana s polimorfizmom genov za dopamin- $\beta$ -hidroksilazo, prenašalca dopamina (DAT) in dopaminski receptor 2 (DRD2) ter prenašalca serotonina (SERT). Primer: [☞ glej drsnico 2](#).

#### 15.3.4.3 Heroin in drugi opiat

Opiati se vežejo na enaka receptorska mesta na nevronih kot endogeni opioidi (endorfini, endomorfini in enkefalini), nevrottransmiterji, ki jih izločajo možganske celice same. Ti zmanjšujejo napetost in bolečino ter povzročajo prijetne občutke.

Heroin, ki velja za najbolj zasvajajočo prepovedano drogo, povzroča hudo fizično in psihično odvisnost. Nenadno prenehanje lahko povzroči znojenje, slabo počutje, tesnobo, depresijo, občutljivost spolovil pri ženskah, splošen občutek teže, pretirano zehanje ali kihanje, težave s spanjem (nespečnost), hladno potenje, mrzlico, bolečine v mišicah in kosteh, slabost, bruhanje, drisko, krče, solzne oči ...

Heroin oziroma morfin se kot agonist veže na  $\kappa$ -,  $\delta$ - in  $\mu$ -opioidne receptorje v nagrajevalnem sistemu (VTA, NAc, korteks) ter s tem inhibira GABA-nergične nevrone, ki se povezujejo z dopaminergičnimi. Ker je inhibicija dopaminergičnih nevronov s strani GABA-nergičnih majhna, sledi močnejša aktivacija dopaminergičnih nevronov. Morfin se veže tudi na receptorje na področjih, odgovornih za bolečino (talamus, možgansko deblo, hrbtenjača), kar vodi v zmanjšan občutek bolečine (analgesia).

Vezava morfina na opioidni receptor blokira encim adenilciklazo, kar vodi v inhibicijo GABA-nergičnega nevrona. Toleranca je posledica zvišane aktivnosti sekundarne obveščevalne poti, ki je prej, po vezavi morfina na  $\mu$ -opioidne receptorje, sprožila inhibicijo aktivacije GABA-nergičnih nevronov. GABA-nergični nevroni spet postajajo aktivnejši in inhibirajo dopaminergične nevrone. Mehanizem je opisan zgoraj.

Toleranca ob kronični uporabi opiatov je posledica tudi zmanjšane števila  $\mu$ -receptorjev.

Fizično odvisnost povročajo predvsem spremembe v *locus coeruleus*, jedru NA-nevronov. Glej sliko 2 v Nestler (2004). Ti se ob abstinenci močno aktivirajo. Aktivacija simpatičnega živčnega sistema oziroma povišano sproščanje NA povzroča znojenje, tresenje itd. NA in LC aktivirata tudi izločanje CRF iz hipotalamusa, ta pa naprej aktivira amigdalno (tesnoba).

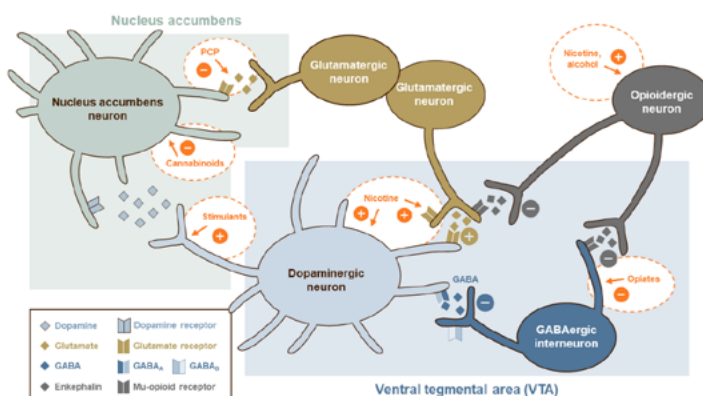
Raziskave so pokazale, da je tveganje za zasvojenost z opiatu povezana s polimorfizmom genov za opioidne receptorje, DAT, DRD2 in SERT.

Primer: ppi testu pogojene prostorske preference (angl. *conditioned place preference test*) preverjajo, ali miši, ki so jim prej aplicirali morfin, razlikujejo med prostorom aplikacije morfina in nevtralnimi prostorom. Kontrolne miši pogosteje izberejo prostor, kjer so jim aplicirali morfin. Miši z izklopljenimi geni za opioidne receptorje pa te preference ne kažejo, iz česar sklepajo, da imajo zmanjšano občutljivost na učinke opioidov.

#### 15.3.4.4 Amfetamini

Amfetamini so po strukturi podobni dopaminu in noradrenalinu. Vežejo se na DAT ter v manjši meri na SERT in prenašalce NA ter tako povišajo njihovo raven

## Interaction between opiates and the dopaminergic system



GABA=gamma aminobutyric acid; PCP=phencyclidine

Adapted from: Nestler. *Nat Neurosci* 2005;8(11):1445-1449; Stahl. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th edition. New York: Cambridge University Press. 2013

Slika 15.9: Delovanje heroina

Vir: <https://neurotorium.org/image/interaction-between-opiates-and-the-dopaminergic-system/>.

Opiati spremenijo delovanje dopamina v *nucleus accumbens* in ventralnem tegmentalnem območju možganov – ta območja tvorijo del možganske »nagradne poti«. Ko prečka krvno-možgansko pregrado, se heroin pretvori v morfin, ki deluje kot šibek agonist pri podtipih delta in kapa opioidnih receptorjev. Ta vezava zavira sproščanje GABA iz živčnega terminala in zmanjša zaviralni učinek GABA na dopaminergične nevrone. Povečana aktivacija dopaminergičnih nevronov in sproščanje dopamina v sinaptično špranjo povzroči aktivacijo postsinaptične membrane. Nenehna aktivacija dopaminergične poti nagrajevanja vodi do občutkov evforije, povezanih z uživanjem heroina. Morfin je močan agonist podtipa opioidnih receptorjev  $\mu$  in aktivacija teh receptorjev ima močan aktivacijski učinek na dopaminergično pot nagrajevanja.

v možganih. Vežejo se tudi na MAO (preprečijo razgradnjo monoaminov) in na vezikle z DA v živčnih končičih, s čimer spodbujajo sproščanje DA iz presinaptičnega nevrona. [☞ Glej sliko 1 v Ferrucci idr. \(2019\).](#)

Pri kronični uporabi amfetaminov pride do razrasta dendritov nevronov v NAc, zmanjšajo se genska ekspresija gena za DAT v striatumu in število receptorjev DRD2. Zmanjšano število DAT vpliva na motorične funkcije in spomin. [☞ Glej sliko 4 v Volkow idr. \(2001\).](#)



## 16.0 evolucija človeka

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

## 16.1 Filogenetska uvrstitev vrste človek

**E**volucija človeka ali antropogeneza je del evolucije, ki je privedla do ločitve prednikov človeka od drugih sesalcev, kasneje pa še od ostalih opic in človečnjakov (prvakov oziroma primatov).

Človek spada med prvake ali primате. Prvi primati so se pojavili pred približno 65 milijoni let (konec mezozoika). Po eni od možnih klasifikacij prvake delimo na dva podreda, *Strepsirrhini* (npr. lemurji, loriji) in *Haplorhini*, kamor spada tudi človek. [Glej sliko 1 v Lindenfors in Tullberg \(1998\)](#). *Haplorhini* se nadalje deli na infrareda *Tarsiiformes* in *Simiiformes* (*Anthropoidea*). Slednji se najprej deli na *Platyrrhini* (opice novega sveta) in *Catarrhini*. *Catarrhini* se deli na dve naddružini, *Cercopithecoidea* (družina *Cercopithecidae* ali opice starega sveta) in *Hominoidea* (človečnjaki). Slednja ima dve družini, *Hylobatidae* (giboni) in *Hominidae*. *Hominidae* sestavljajo štiri rodovi: orangutan (*Pongo*), gorila (*Gorilla*), šimpanz (*Pan*) ter človek (*Homo*).

Filogenetska uvrstitev vrste človek:

razred: *Mammalia* (sesalci),

red: *Primates* (prvaki),

podred: *Haplorhini*,

infrared: *Simiiformes* (*Anthropoidea*),

parvorder: *Catarrhini*,

naddružina: *Hominoidea* (človečnjaki),

družina: *Hominidae*,

rod: *Homo* (človek),

vrsta: *Homo sapiens* (misleči človek),

podvrsta: *Homo sapiens sapiens*.

Za primate so značilni kompleksni socialni odnosi in drevesni način življenja. Skupne so jim prilagoditve na drevesni način življenja in plezanje, kot so npr. oprijemalne dolge in tanke noge ter roke in gibljivi prsti (oponilna palec in kazalec) z nohti. Lastnosti skupne primatom so tudi stereotipski (globinski) vid, ki je pomemben pri plezanju in iskanju hrane, odličen sluh in veliki možgani (glede na velikost/maso telesa). Če ne upoštevamo človeka, ki je poselil ves svet, so primati razširjeni v tropskem in subtropskem pasu Afrike, Azije ter Južne Amerike.

Skupni prednik hominidov je živel pred približno 19 milijoni let. Skupno predstavnikom družine *Hominidae*, ki so se od skupnega prednika s *Hylobatidae* ločili pred približno 12–18 milijoni let, je to, da so brez repa. Čeprav večina predstavnikov vrst večji del časa hodi po vseh štirih okončinah, so sposobni uporabljati roke pri nabiranju hrane in gradnji »gnezda« ter celo izdelavi orodja. Značilno je tudi dolgo življenje. Samica ponavadi rodi enega otroka naenkrat, mladič pa potrebuje več let, preden se razvije in postane samostojen (učenje).

Pred približno 12 milijoni let se je odcepila veja, iz katere so se razvili orangutani. Veja, ki se je razvila do goril, se je od skupnega prednika gorile, šimpanza in človeka odcepila pred približno sedmimi milijoni let. Skupni prednik šimpanza in človeka je živel pred približno 6–8 milijoni let. Pred 4,5–6 milijoni leti pa se je odcepila veja, iz katere se je razvil človek. ↗ Glej sliko 1 v Locke idr. (2011).

## 16.2 Evolucija rodu človek (*Homo*)

Predniška vrsta človeka in šimpanza je živel v Afriki pred približno 7,5 milijona let ↗ glej. V obdobju pred 4,5–6 milijoni let se je predniška linija razcepila na predniško linijo človeka in predniško linijo šimpanzov. Ocenjujejo, da je pred približno sedmimi milijoni let skupni prednik človeka začel fakultativno hoditi po dveh nogah in razvil manjše podočnike. Bipedalna hoja je povezana s tem, da sta bili roki prosti in so ju lahko uporabljali za nošenje ipd. Manjši podočniki pa so verjetno povezani s spremembami v prehranjevanju (drugačna vrsta hrane). Iz skupnega prednika človeka se je razvila skupina *Ardipithecus*.

### 16.2.1 *Ardipithecus*

Ta skupina se je razvila in živel v Afriki. Bili so prvi opičnjaki, ki so fakultativno hodili po dveh nogah. Velikost njihovih možganov je bila podobna velikosti možganov današnjega šimpanza.

Najstarejši predstavnik je bil *Sahelanthropus tchadensis* (slika 16.1), ki je v obdobju pred 7–6 milijoni let živel na območju današnjega Čada. Imel je opičje in človeške lastnosti. Med opičje spadajo majhni možgani, izrazit obrvni lok (arkada) in podolgovata lobanja, med človeške pa majhni podočniki, (fakultativno), bipedalna hoja in temu prilagojeno okostje. Prehranjeval se je z rastlinsko hrano in žuželkami.



Slika 16.1: *Sahelanthropus tchadensis*\*

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Sahelanthropus\\_tchadensis#/media/File:Sahelanthropus\\_tchadensis\\_-\\_TM\\_266-01-060-1.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Sahelanthropus_tchadensis#/media/File:Sahelanthropus_tchadensis_-_TM_266-01-060-1.jpg).

\* Glej tudi *Sahelanthropus tchadensis* (b. l.).



Slika 16.2: *Ardipithecus ramidus*\*

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Ardipithecus\\_ramidus#/media/File:Ardipithecus\\_ramidus.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Ardipithecus_ramidus#/media/File:Ardipithecus_ramidus.jpg)

\* Glej tudi *Ardipithecus ramidus* (b. 1).

*Orrorin tugenensis* je pred približno šestimi milijoni let živel na področju današnje Kenije. Njegova velikost je primerljiva z velikostjo današnjega šimpanza. Predvidevajo, da je sicer še veliko plezal po drevesih, vendar je zmožel krajšo hojo po dveh nogah. Podobno kot človek je imel majhne zobe z debelo sklenino. Bil je nabiralec, ki se je prehranjeval z rastlinsko hrano in žuželkami.

*Ardipithecus kadabba* je pred približno 5,8–5,2 milijona let živel na področju današnje Etiopije. Bil je podobne velikosti kot *Orrorin tugenensis*. Večinoma je hodil po dveh nogah. Imel pa je večje molarje in ozke prednje zobe, zaradi česar predvidevajo, da se je prehranjeval z vlakninami bogato hrano (oreščki, korenine).

*Ardipithecus ramidus* (slika 16.2) je živel pred približno 4,4 milijona let na področju današnje Etiopije. Tudi ta je bil podobno velik kot današnji šimpanz. Živel je v gozdnatih območjih. Zmožel je krajšo hojo po dveh nogah. Predvidevajo, da je bil vsejed. Predvidevajo, da je bila zaradi majhnega spolnega dimorfizma tekmovalnost med samci manjša. Po vedenju so bili verjetno manj agresivni kot današnji šimpanzi. Obstaja celo možnost navezanosti para, kjer so tudi moški skrbeli za potomce.

## 16.2.2 Australopithecus

Pred približno petimi milijoni let se je od skupine *Ardipithecus* odcepila predniška linija do skupine *Australopithecus*. Pripadniki te skupine so majhni in gracilni. Značilen je bil izrazit spolni dimorfizem. Verjetno so že bolj obvladali hojo po dveh nogah, vendar so verjetno še vedno tudi plezali po drevju. O tem, ali so uporabljali orodje ali ne, se raziskovalci ne strinjajo.





Slika 16.3: *Australopithecus afarensis*\*  
Vir: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5f/NHM\\_-\\_Australopithecus\\_afarensis\\_Model\\_1.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5f/NHM_-_Australopithecus_afarensis_Model_1.jpg).

\* Glej tudi *Australopithecus afarensis* (b. 1.).

Njihovi možgani so dosegali približno 35 % velikosti možganov modernega človeka. Spadajo med prvi hominide z dupliciranim genom *SRGAP2*, ki vpliva na daljše in zmogljivejše nevrone v možganih.

*Australopithecus anamensis* je živel pred približno 4,2–3,9 milijona let na področju današnje Kenije in Etiopije. Po velikosti je bil podoben današnjemu šimpanzu, njegova lobanja in zobje so bili še opičji. Zgradba okostja kaže na bipedarno hojo. Prehranjeval se je s sadjem, koreninami in z oreščki (zobje podobni kot pri gorili).

*Australopithecus afarensis* (slika 16.3) je pred 3,85–2,95 milijona let živel v vzhodni Afriki. Imel je opičje poteze obraza in majhne možgane. Njegovi predstavniki so



Slika 16.4: *Australopithecus africanus*\*  
Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Australopithecus\\_africanus#/media/File:Australopithecus\\_africanus\\_skull.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Australopithecus_africanus#/media/File:Australopithecus_africanus_skull.jpg).

\* Glej tudi *Australopithecus africanus* (b. I.).

hodili po dveh nogah in plezali po drevju (dolge brahialne roke, ukrivljeni prsti). Zanje je bil značilen spolni dimorfizem. Predvidevajo, da so živeli v manjših skupinah z enim dominantnim samcem in več samicami. Razvoj otroka po rojstvu je bil kratek (podobno kot pri šimpanzih), zaradi česar so bili otroci deležni manj učenja kot človek. Imeli so majhne podočnike in bili večinsko rastlinojedci. Kot vrsta so živeli kar 900.000 let.

*Australopithecus africanus* (slika 16.4) je živel pred 3,3–2,1 milijona let v južni Afriki. Od predhodnikov je imel večje možgane in manjše zobe. Verjetno je živel v skupinah z več samicami in samci, ki so bili teritorialni. Nekateri menijo, da so prakticirali uboje in kanibalizem.

*Australopithecus garhi* je živel pred 2,5 milijona let na območju današnje Etiopije. Iz okostja sklepajo, da je verjetno lahko hodil po dveh nogah že daljše razdalje. Nekateri menijo, da je verjetno tudi že uporabljal orodje. Spada med kandidate prednika skupine *Homo*.

*Australopithecus sediba* (slika 16.5) je živel pred 1,99 milijona let na območju južne Afrike. Na podlagi fosilov sklepajo, da je bil po načinu gibanja izrazito podoben človeku. Zobje, okostje pelvisa in prsnega koša ter lobanja imajo tako lastnosti zgodnjih avstralopitekov kot človeka. Glede na zgradbo dlani (slika 16.6), ki lahko omogoča finejšo motoriko, ugibajo o tem, ali je izdelaval orodje. Spada med najverjetnejše prednike skupine *Homo*.



Slika 16.5: *Australopithecus sediba*  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Australopithecus#/media/File:Australopithecus\\_sediba\\_\(Fundort\\_Malapa\).jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Australopithecus#/media/File:Australopithecus_sediba_(Fundort_Malapa).jpg).



Slika 16.6: Anatomija *Australopithecus sediba*

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Australopithecus\\_sediba#/media/File:Hand\\_and\\_arm\\_Australopithecus\\_sediba\\_on\\_black.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Australopithecus_sediba#/media/File:Hand_and_arm_Australopithecus_sediba_on_black.jpg).

*Australopithecus sediba* je bil po značilnostih vmesna stopnja med *A. afarensis* in *Homo erectus*.

### 16.2.3 Paranthropus

Pred 2,7 milijona let se je od skupine *Australopithecus* odcepila predniška slepa linija do skupine *Paranthropus*. Za to skupino so bili značilni povečane kosti ličnic in čeljusti ter večji zobje, kar je povezano z njihovo prehrano. Glede na obliko lobanje sklepajo, da so imeli izrazite prežvekovalne mišice. Bili so rastlinojedi in so jedli zelo trdo hrano. Imeli so večje možgane kot avstralopiteki in že izdelavali orodje.



Slika 16.7: *Paranthropus boisei*\*  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Paranthropus\\_boisei#/media/File:Paranthropus\\_boisei\\_-\\_forensic\\_facial\\_reconstruction.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Paranthropus_boisei#/media/File:Paranthropus_boisei_-_forensic_facial_reconstruction.png).

\* Glej tudi Ungar in Sponheimer (2011).

Izumrli so pred enim milijonom let, verjetno zaradi klimatskih sprememb in izrazite omejenosti na rastlinsko hrano.

*Paranthropus aethiopicus* je živel pred 2,7–2,3 milijona let v vzhodni Afriki. *Paranthropus boisei* (slika 16.7) je živel pred 2,3–1,2 milijona let v vzhodni Afriki. *Paranthropus robustus* je živel pred 1,8–1,2 milijona let v južni Afriki.

#### 16.2.4 Homo

Pred 2,8 milijona let se je od skupine avstralopitekov odcepila predniška linija skupine *Homo*. Najpomembnejše lastnosti teh so bipedalizem, večji možgani,



Slika 16.8: *Homo habilis*\*  
Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Homo\\_habilis\\_models#/media/File:Homo\\_habilis\\_-\\_forensic\\_facial\\_reconstruction.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Homo_habilis_models#/media/File:Homo_habilis_-_forensic_facial_reconstruction.png).

\* Glej: *Homo habilis* (b. 1).





Slika 16.9: *Homo erectus*\*  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Homo\\_erectus#/media/File:Homo\\_erectus\\_adult\\_female\\_smithsonian\\_timevanson.flickr.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Homo_erectus#/media/File:Homo_erectus_adult_female_smithsonian_timevanson.flickr.jpg).

\* Glej: *Homo erectus* (b. 1.).

uporaba orodja in razširjanje iz Afrike. Prednik vrst *Homo habilis* in *Homo erectus* je imel že malce večji volumen možganov (600 cm<sup>3</sup>), bolj podolgovat obraz, prste, ki omogočajo natančnejši prijem, ter sposobnost izdelave preprostega kamnitega orodja za predelavo hrane.

*Homo habilis* (slika 16.8) je živel pred 2,4–1,4 milijona let v vzhodni in južni Afriki. Imel je že nekoliko večje možgane – začetek povečevanja frontalnega korteksa (za 30 % večji), manjši obraz in zobje kot avstralopiteki. Še vedno pa je imel dolge roke in prognatni obraz. Bil je vsejed. Ni še jasno, ali je bil lovec ali mrhovinar (verjetno slednje). Z orodjem si je že pomagal odreti in pripraviti meso večjih živali. Živel je v manjših skupinah do 12 osebkov. Ti so si verjetno že delili hrano (razvoj kooperativnega vedenja). Gradili so si preproste domove oziroma zatočišča, kamor so se vračali počivat, pripravljat hrano in prehranjevat. S tem se je začel razvoj socialnega vedenja. Ker so bili spolno dimorfni, so morda imeli tudi spolno delitev dela. Verjetno so moški pomagali pri vzgoji otrok.

*Homo rudolfensis* je živel pred 1,9–1,8 milijona let v vzhodni Afriki. Imel je še nekoliko večje možgane in daljši obraz, sicer pa je bil zelo podoben *Homo habilisu*.

*Homo erectus* (slika 16.9) je živel pred 1,89 milijona let in do pred 143.000 let v severni, vzhodni ter južni Afriki, zahodni Aziji, na Kitajskem in v Indoneziji. Njegovi telesni proporci so bili podobni človekovim. Imel je daljše noge in krajše roke kot predniki. Živel je samo na tleh in bil sposoben hoje ter teka na dolge razdalje.



Slika 16.10: *Homo heidelbergensis*\*

Vir: [https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Homo\\_heidelbergensis\\_models#/media/File:Homo\\_heidelbergensis\\_-\\_forensic\\_facial\\_reconstruction-crop.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Homo_heidelbergensis_models#/media/File:Homo_heidelbergensis_-_forensic_facial_reconstruction-crop.png)

\* Glej tudi *Homo heidelbergensis* (b. l.).

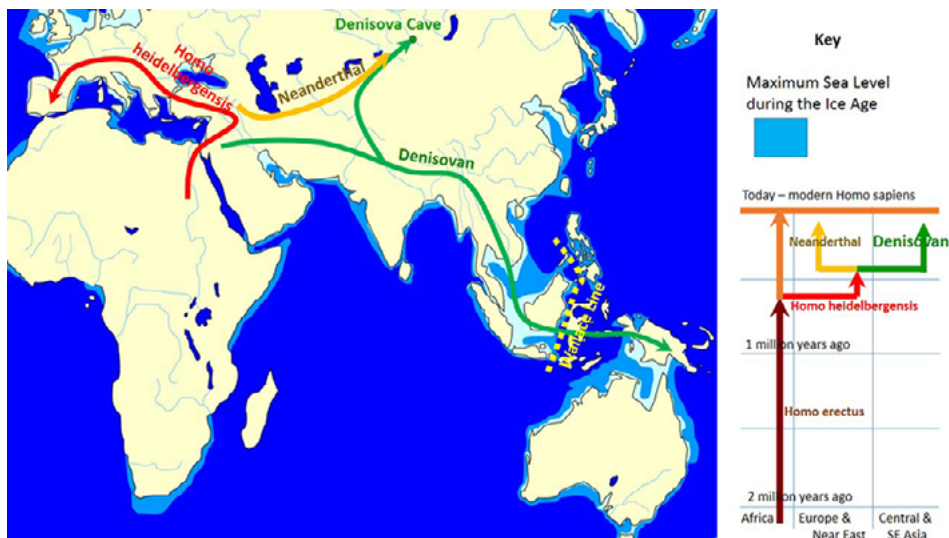
Od *Homo habilisa* se najpomembneje razlikuje po bistveno večjih možganih. Ti se pri *Homo erectusu* povečajo kar na 900 cm<sup>3</sup>. Kasneje, v obdobju *Homi erectusa*, se še povečujejo do velikosti 1200 cm<sup>3</sup>. [🔗 Glej sliko 1 v Bretas idr. \(2020\).](#)

V zvezi s *Homo erectusom* je znana prva uporaba kamnite sekire (pred 1,76 milijona let). V tem času se je razmahnila »industrija orodja« iz kamna (angl. *Oldowan stone tool industry*), kasneje pa še izdelava kompleksnejšega orodja (angl. *Acheulean industry*). Izdelava orožja jim je omogočila lov na nevarne in velike živali (mamuta). S tako prehrano so dobili več proteinov, zaradi česar so se možgani hitreje razvijali, črevesje pa se je skrajšalo.

Za obdobje *Homo erectusa* je značilno tudi prvo kontroliranje ognja (pred 1,4 milijona let). Ognjišče jim je služilo kot zavetje pred mrazom in divjimi živalmi, pri izdelavi puščic ipd. Ob ognju so se družili in si delili hrano (socializacija).

Sorodniki so živeli v manjših skupinah, kar je morda vodilo v razvoj družine. Bili so lovci (večinoma moški) in nabiralci (večinoma ženske). Za njih je bil že značilen skupinski lov, kar pomeni, da so bili že sposobni tudi načrtovanja. Bili so nomadi in so daleč hodili po hrano. Nekateri sklepajo, da so verjetno zato za otroke pomagale skrbeti babice (matriarhat). Manjši spolni dimorfizem pa nakazuje, da so za otroke morda skrbeli tudi očetje. O tem zaenkrat še vedno zgolj ugibamo. Iz ostankov nadalje sklepajo, da so pripadniki *Homo erectusa* skrbeli za stare in bolne. Morda v njihovo obdobje spadajo tudi začetki govora. Nedavne raziskave gena FOXP2 namigujejo, da bi se ta lahko najprej pojavil pri *Homo erectusu*.

*Homo erectus* je že znal iz živalskega krzna narediti obleko, kar mu je omogočilo, da se je lahko selil v hladnejše kraje. Fossilne ostanke so našli v severni, vzhodni in južni Afriki, zahodni Aziji, na Kitajskem in v Indoneziji. [🔗 Glej sliko.](#) Prve selitve iz Afrike so se zgodile pred približno 1,8 milijona let.



Slika 16.11: Migracije človekovih prednikov  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Early\\_human\\_migrations](https://en.wikipedia.org/wiki/Early_human_migrations).

*Homo heidelbergensis* (slika 16.10) je živel pred 700.000 do 200.000 leti v vzhodni in južni Afriki, Evropi in na Kitajskem. Bil je prilagojen na hladnejše okolje (čokata postava). Velikost možganov je bila približno 1200 cm<sup>3</sup>. Znal je nadzirati ogenj (imeli so ognjišča). Zanj so značilni uporaba lesenih puščic, lov na velike živali, delitev hrane, socialno življenje in govor. Bili so prvi, ki so gradili zatočišča s pomočjo lesa in kamnov ter verjetno prvi, ki so pokopavali mrtve.

Po eni od teorij so se iz *Homo heidelbergensis*, ki je šel iz Afrike preko Bližnjega vzhoda, razvili neandertalci, denisovci in moderni človek. Od skupnega prednika



Slika 16.12: *Homo neanderthalis*\*  
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Neanderthal#/media/File:Homo\\_sapiens\\_neanderthalensis-Mr\\_N.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Neanderthal#/media/File:Homo_sapiens_neanderthalensis-Mr_N.jpg).

\* Glej: *Homo neanderthalensis* (b. l.).

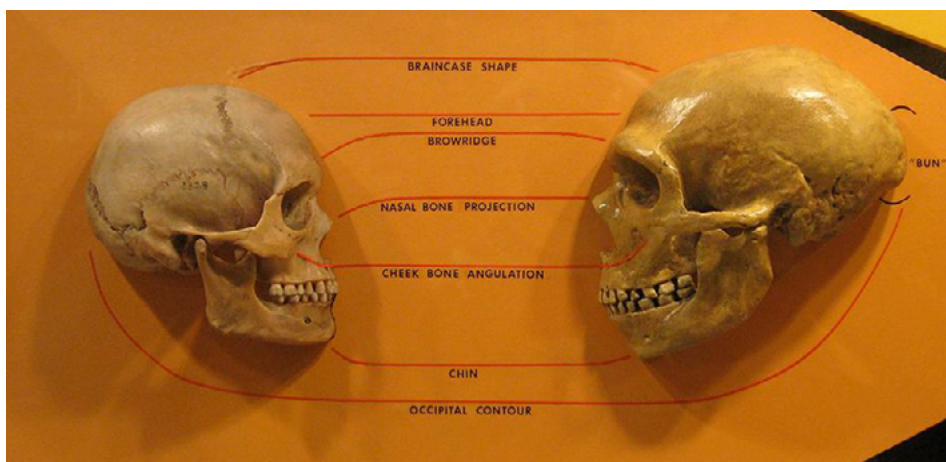
s človekom sta se pred približno 1 milijonom (Krause idr., 2010) do pred 600.000 leti ločili dve veji: ena se je razvila do modernega človeka (ta veja od Bližnjega vzhoda potuje v Evropo), druga pa do prednika neandertalca in denisovca (ta veja z Bližnjega vzhoda potuje v Azijo). Ta dva sta se od skupnega prednika ločila pred približno 800 do 300 tisoč leti. Iz veje, ki potuje v Evropo in SZ Azijo, se razvijejo neandertalci, iz veje, ki potuje v centralno in v JV Azijo, pa denisovanci (slika 16.11).

*Homo neanderthalis* (slika 16.12), modernemu človeku najbližji sorodnik, je živel pred 400.000–40.000 leti v Evropi in SZ do centralni Azija. Imel je velik obraz, nagnjen čeljustni lok in velik nos (vlaženje in ogrevanje zraka) (slika 16.13). Telo neandertalca je v primerjavi z modernim človekom manjše in čokatejše (prilagoditev na hladno okolje). Imeli so svetlo kožo.

Možgani neandertalca so pogosto večje velikosti (približno 1.900 cm<sup>3</sup>) (tudi glede na velikost telesa) kot človeški možgani. Deli možganov, povezani z jezikom, s spominom in socialnimi veščinami, so pri modernem človeku večji kot pri neandertalcu. ↗ Glej sliko 1 v Gunz idr. (2019).

Na območju in v obdobju, ko so živeli neandertalci, je bila rastlinska hrana dostopna le občasno (sezonsko), zato so jedli večinoma mesno hrano. Bili so sezonski lovci. Lovili so z lesenimi sulicami. Velike živali so lovili tako, da so živali zabodli od blizu (niso metali puščic). Tisti, ki so živeli ob morju (Gibraltar), so lovili in jedli morskoro hrano (školjke, delfine, ribe...). Meso so sušili, hrano tudi že kuhali. Kuhana hrana je precej kaloričnejša kot surova. Ocenjujejo, da so neandertalci potrebovali 600 do 700 kcal na dan več kot današnji človek.

Neandertalci so živeli v zavetiščih (npr. jamah) v jedrnih družinah, ki so štejele od pet do deset ljudi. Imeli so manjši teritorij, kar povezujejo z domnevo, da so imeli manj razvito socialno življenje kot človek (glede na neokorteks).



Slika 16.13: *Homo sapiens* proti *Homo neanderthalis*

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Neanderthal#/media/File:Sapiens\\_neanderthal\\_comparison.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Neanderthal#/media/File:Sapiens_neanderthal_comparison.jpg).



Za neandertalce je bil značilen majhen spolni dimorfizem. Za otroke so verjetno skrbele ženske. Otroci so bili ob rojstvu še precej nebogljeni in so pozno spolno dozoreli. Nerazvitost ob rojstvu je posledica velikosti glave, saj tako težje pridejo čez porodni kanal – morda so to vzroki, ki so prispevali k njihovemu izumrtju.

Neandertalci so verjetno že komunicirali z govorom. Njihov govorni aparat je bil podoben kot pri človeku. Imel je enako različico gena FOXP2 kot človek (pomemben za razvoj govora). Verjetno so že uporabljali besede in sintakso. Predvidevajo, da je bil njihov govor bolj pojoč. Glede uporabe jezika so hipoteze neenotne.

Poleg orodja so izdelovali simbolne in okrasne predmete. V jamah so raziskovalci našli tudi njihove slikarje. Izdelovali so celo glasbila (piščal). Poskrbeli so za bolne in poškodovane. Mrtve so pokopali, grob so včasih označili (darila, rože). Tako so bili prvi, ki so prakticirali sofisticirano in simbolno vedenje.

V obdobju neandertalcev se je iz Afrike razširil tudi moderni človek. Moderni človek in neandertalec sta v Aziji živela skupaj v času od pred 30.000 do 50.000 leti, v Evropi pa od pred 45.000 do 39.000 leti.<sup>1</sup> Med seboj sta se križala. Ocenjujejo, da ima moderni (»neafriški«) človek 1–4 % neandertalskega genoma. V obdobju pred 40.000 leti je imel moderni človek 6–9 % neandertalskega genoma. Ocenjujejo, da je približno 20 % neandertalskega genoma »razpršenega« med ljudmi naše dobe. Ker v neandertalski mtDNK niso našli genov, značilnih samo za modernega človeka, sklepajo, da so bili otroci mame neandertalke in očeta modernega človeka, sterilni. To je samo ena od hipotez.

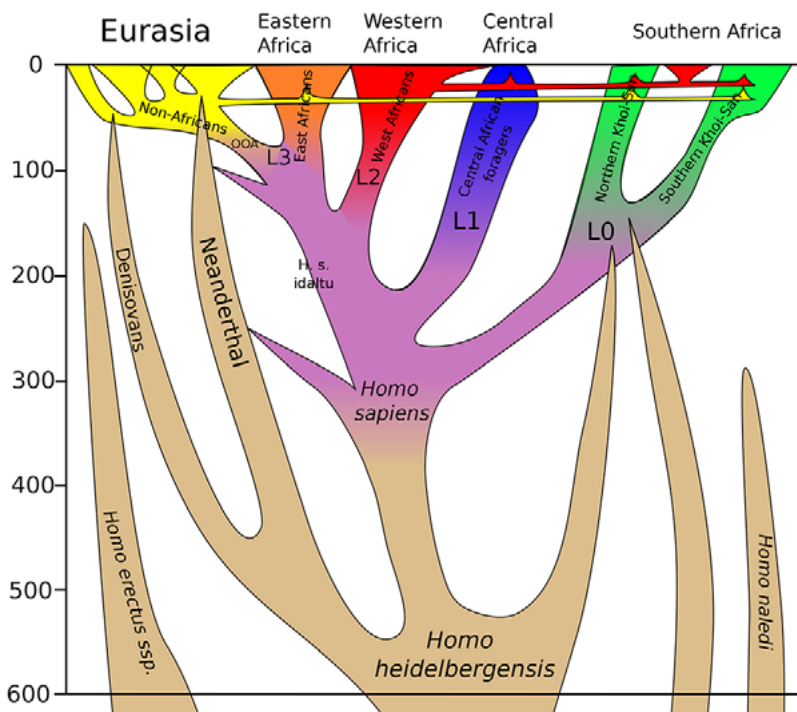
Geni, ki jih neandertalci prinesejo modernemu človeku, so slednjemu pomagali preživeti v novem (hladnem) okolju. To so npr. geni, povezani z adaptacijo na UV-sevanje (HnBNC2 ? vitamin D), zaradi česar imamo (vsaj) Evropejci in Azijci svetlo polt in lase. Drug primer so geni, povezani z imunostjo (takojšen odziv, geni TLR-6-TLR1-TLR10), ki je modernemu človeku v novem okolju omogočal boljšo odpornost na viruse, bakterije in parazite. Dobili pa smo tudi gene, ki so bili v preteklosti koristni, danes pa so velikokrat »škodljivi«. To so npr. geni, ki so človeku prinesli alergije (npr. na cvetni prah, živalsko dlako) in »bolezni«, kot so lupus, Chronova bolezen in sladkorna bolezen tipa 2.<sup>2</sup> Nekateri predvidevajo, da med take spada tudi gen, ki ob motenem cirkadianem ritmu prispeva k tveganju za depresijo (Simonti idr., 2016)<sup>3</sup>.

*Homo sapiens ssp. denisova* ali denisovi so se verjetno razvili iz skupine *Homo heidelbergensis*. Od skupnega prednika s človekom so se ločili pred približno enim milijonom let (Krause idr., 2010), od skupnega prednika z neandertalci pa se je ta veja odcepila pred približno 800.000 do 300.000 leti (slika 16.14).

1 Novejše ocene kažejo celo, da se je moderni človek iz Afrike selil že precej prej in se je z neandertalci križal že pred 100.000 leti (Kuhlwilhelm idr., 2016).

2 Več v Reardon (2016) in Resnick (2017). O tem, zakaj so neandertalci izumrli, v »Neanderthal Extinction« (b. l.).

3 Več o tem najdete na povezavi <http://humanorigins.si.edu/evidence/genetics/ancient-dna-and-neanderthals/dna-genotypes-and-phenotypes>.



Slika 16.14: Model filogenije *Homo sapiens* v zadnjih 600.000 letih

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Interbreeding\\_between\\_archaic\\_and\\_modern\\_humans#/media/File:Homo\\_sapiens\\_lineage.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Interbreeding_between_archaic_and_modern_humans#/media/File:Homo_sapiens_lineage.svg).

Vodoravna os predstavlja geografsko lokacijo; navpična os predstavlja čas pred tisoč leti. Prikazan je *Homo heidelbergensis*, ki se razcepi v neandertalce, denisovance in *Homo sapiens*. Z razširitvijo slednjega pred približno 200.000 leti so neandertalci, denisovci in neopredeljeni arhaični afriški hominini prikazani kot ponovno vključeni v linijo *Homo sapiens*. Prikazani so tudi možni mešani primeri (angl. *admixture*), ki vključujejo nekatere sodobne populacije v Afriki.

Živeli so v SV Aziji in Sibiriji. Denisovci so se »križali« s predniki današnjega človeka iz Melanezije ter iz S in SV Avstralije (aboridžini). Melanezijci imajo 4 do 6 % DNK denisovcev. Predvidevajo, da so živeli tudi v Španiji, kjer so se križali z neandertalci. [Glej sliko 6 v Prüfer idr. \(2014\)](#). Raziskava iz leta 2013 (Pennisi, 2013) je pokazala 17 % denisovske DNK v neandertalskem genomu.

Predvidevajo, da je moderni človek od denisovcev dobil gene, povezane z imunskim odzivom. Današnji Tibetanci imajo gen, povezan s prilagoditvijo na malo kisika na višjih nadmorskih višinah; ti geni naj bi bili del denisovske DNK.

*Homo floresiensis* (slika 16.15) je pred 100.000–50.000 leti živel na območju Indonezije. Verjetno se je razvil iz *Homo erectus*. Bil je zelo majhen (1 m) in je imel majhne možgane. Uporabljal je orodje in kontroliral ogenj, lovil je velike živali.

*Homo sapiens* se je verjetno razvil iz *Homo heidelbergensis* pred približno 200.000–250.000 leti v Afriki. Dolgo časa so pripadniki te vrste živeli kot lovci,



Slika 16.15: *Homo floresiensis*\*

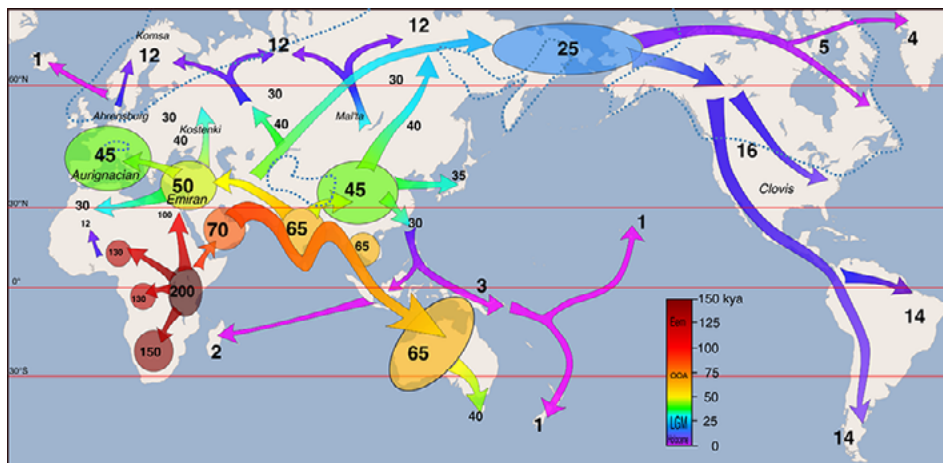
Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Homo\\_floresiensis#/media/File:Homo\\_floresiensis\\_v\\_2-0.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Homo_floresiensis#/media/File:Homo_floresiensis_v_2-0.jpg).

\* Glej: *Homo floresiensis* (b. l.).

nabiralci in mrhovinarji. Prazgodovinski človek je obvladoval ogenj, izdeloval in uporabljal orodje – tudi bolj sofisticirano orodje, kot so harpuna, lok, puščica, trnki in druga ribiška oprema (pred 90.000 leti), igle ipd. Za jezikovno sporazumevanje sta bili značilni raba besed in sintakse.

Pred 12.000 leti so vzniknili začetki poljedelstva in živinoreje ter shranjevanje hrane. Človek je začel graditi stalna naselja, kasneje vasi in mesta, ter drugače spreminjati svet okoli sebe. Imel je široko socialno mrežo in začel je izmenjavati dobrine. Ukvarjal se je z umetnostjo, glasbo, poznal je rituale, se lepotičil ... Razvijati je začel kompleksen simbolni svet.

Človek je naselil cel svet (slika 16.16). Najverjetneje se je pred približno 100.000 leti iz Afrike preko Bližnjega vzhoda postopno širil v oz. na:



Slika 16.16: Pregledni zemljevid poseljenosti sveta z anatomsko sodobnimi ljudmi v zgornjem paleolitu po migracijah (angl. *Southern dispersal paradigm*)

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Early\\_human\\_migrations#/media/File:Early\\_migrations\\_mercator.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Early_human_migrations#/media/File:Early_migrations_mercator.svg).

- Evropo in Azijo (pred 40.000 leti),
- Arabski polotok (pred 70.000 leti),
- Avstralijo in Oceanijo (pred 60.000 leti),
- Severno in Južno Ameriko (pred 25.000 leti).

## 16.3 Razlike med človekom in ostalimi hominidi

Človek se od drugih predstavnikov hominidov razlikuje genetsko, morfološko in vedenjsko.

### 16.3.1 Genetske razlike

Človek ima 23 parov kromosomov, ostali pripadniki hominidov pa 24 parov. [↗ Glej sliko 3 v Pratas idr. \(2015\)](#). Pri človeku sta se kromosoma 2a in 2b združila. Razlike v 1. in 18. kromosomu se kažejo kot inverzije.

Zaporedja DNK ali nukleotidno zaporedje se malo razlikuje med hominidi (Chen in Li, 2001): primerjava nekodirajočih, neponavljajočih se zaporedij se med človekom in šimpanzom kaže v razliki približno 1,2 % (1,5 nukleotidne zamenjave na sto nukleotidov), med človekom in gorilo približno 1,6 %, med človekom in orangutanom približno 3 %, med človekom in opico rezus (*Macaca mulatta*) približno 7,5 %. Od rezusa se vse omenjene skupine razlikujejo v podobnem obsegu kot človek. Podobnost DNK-zaporedij med dvema naključnima človekoma je 99,5 %.

Primerjava genoma človeka in šimpanza je pokazala 95 % popolnega ujemanja zaporedij (angl. *direct alignment*) (Mikkelsen idr., 2005). Genom človeka in šimpanza se razlikuje v povprečju v 1,2 enonukleotidne zamenjave (SNPs) na sto nukleotidov. To pomeni približno 35 milijonov nukleotidnih zamenjav (substitucij). Ostali deli razlik (3,8 %) je posledica delecij, insercij in duplikacij. Razlike so povezane predvsem z regulacijo izražanja genov med razvojem in izgubo genov pri človeški liniji.

Primerjava transkriptoma (mRNK) je pokazala, da se človek in šimpanz bolj razlikujeta v transkriptomu v CNS, predvsem cerebralnem korteksu, kot npr. v transkriptomu jeter (Enard, Khaitovich idr., 2002). Medtem ko je transkriptom iz CNS med primati podoben, človekov CNS-transkriptom izrazito odstopa. To razliko povezujejo s človekovimi izrazitimi kognitivnimi sposobnostmi. Naslednja pomembna razlika je nižja stopnja izražanja transtiretina (angl. *transthyretin*) pri človeku. Posledica tega je drugačen metabolizem tiroidnega hormona, ki vpliva na metabolizem, razvoj možganov in morfologijo lobanje.

Človek ima manj genov kot šimpanz. Po ločitvi od skupnega prednika s šimpanzom je človeška linija pridobila 689 genov in izgubila 80–86 genov. Od izgubljenih je 36 genov za vohalne receptorje – mnogi geni so povezani z imunskim odzivom. Izgubil se je tudi gen za keratin 1 (KRT1A), zaradi česar ima človek tanjše dlake

in lase. Izguba gena za miozin (MYH16) je verjetno povezana z zmanjšanjem mišičnih vlaken in manjšimi prežvekovalnimi mišicami pri človeku (domneve, da naj bi bilo to povezano s povečanjem lobanje in možganov).

Ocenjujejo, da ima človeški genom v primerjavi z drugimi primati veliko nukleotidnih insercij (Hellen in Kern, 2015). Te so večkrat povezane z regulacijo izražanja genov, ki so povezani z živčevjem in s senzorno percepcijo (kognicija, jezik, spomin) ter z zobmi (manjši podočniki, večji kočniki). Za človeka so značilne tudi številne nove duplikacije genov (Cheng idr., 2005). Tak je npr. gen za protokadherin (angl. *protocadherin*), ki je pomemben za jezikovno laterizacijo možganov.

Identificirali so tudi hitro razvijajoče se regije DNK ali t. i. *human accelerated regions* (HARs) (Pollard idr., 2006). Človeška DNK ima 49 segmentov, ki so enaki pri drugih vretenčarjih, vendar različni pri človeku. Geni teh regij so povezani z razvojem možganov, predvsem korteksa, s pokončno hojo in z razvojem oprijemalnega palca.

Pomembne so tudi mutacije, ki zaradi spremenjenega AK-zaporedja spremenijo funkcijo nastalih proteinov. Tak primer je gen FOXP2, ki je pomemben za razvoj govora in jezika (Enard, Przeworski idr., 2002).

### 16.3.2 Skeletne razlike in pokončna hoja

Glavne anatomske razlike so povezano z dvonožno hojo. Kažejo se v obliki hrbtenice, medenice in kosti okončin ter v položaju zatilnične odprtine (ta je na spodnjem delu lobanje, in ne zadaj). [Glej sliko 4 v Pontzer \(2017\).](#)<sup>4</sup>

HRBTENICA je izvorno lokaste oblike (kifoza; v obliki črke C). Gorile in šimpanzi imajo vratno hrbtenično krivino usmerjeno naprej (lordoza), kar omogoča pokončno namestitev glave (občasno hodijo pokonci). Za človeka je poleg vratne značilna tudi lordoza v ledvenem delu (oblika S), ki omogoča vzravnano držo. [Glej sliko 3 v Le Huec idr. \(2011\).](#)

PRSNJI KOŠ. Nižji primati imajo lateralno sploščen prsni koš; prsni koš gorile in šimpanza pa je sodčkaste oblike. Pri človeku je za prsni koš značilna dorzoventralna sploščenost. Verjetno so se zaradi vzravnane drže rebra povsila navzdol. Človeški prsni koš je širok in plitek, medtem ko je opičji ozek in globok (slika 16.17).

MEDENICA je pri opicah ožja in globlja kot pri človeku, pri katerem je skledasto razširjena in plitkejša. [Glej video.](#) Široka medenica ob vzravnani drži nudi boljšo oporo črevesju. Ker se pri pokončni hoji masa celotnega zgornjega dela telesa prenese na spodnji okončine, je hrbtenica bližje kolkom. Težišče se premakne nižje. Križnica je širša.

Pri človeku se je zaradi obsega glave novorojenčka razširil medenični vhod (angl. *pelvic inlet*). [Glej sliko.](#)

4 Glej tudi Smithsonian Institution (b. l.).



Slika 16.17: Primerjava okostij

Vir: [https://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_skeletal\\_changes\\_due\\_to\\_bipedalism#/media/File:Great\\_ape\\_skeletons\\_in\\_the\\_Museum\\_of\\_Zoology,\\_University\\_of\\_Cambridge.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Human_skeletal_changes_due_to_bipedalism#/media/File:Great_ape_skeletons_in_the_Museum_of_Zoology,_University_of_Cambridge.jpg).

**EKSTREMITETE.** Človeku podobne opice so brahioriji. Imajo daljše, močnejše razvite zgornje okončine; podlakti so daljše od nadlakti. [☞ Glej video](#). Človek ima močnejše razvite noge. Zgradba noge omogoča dolgotrajno stanje, hojo in tek ob manjši porabi energije.

**STOPALO.** Primati za razliko od človeka nimajo oprijemalnih stopal. Zgradba človekovega stopala omogoča čvrsto stoji, saj je značilna močno razvita petnica, palec je najmočnejši prst (točka zadnjega stika s podlago ob koraku). Vzdolžna in prečna obokanost daje stopalu sposobnost amortizacije ter elastičnost.

**NAMESTITEV LOBANJE** se med hominidi razlikuje ([☞ glej sliko](#)) glede na položaj, kjer je *foramen magnum*. Hrbtenica šimpanza se zadaj poveže z lobanjo in drži glavo pod kotom. Hrbtenica zgodnjih homininov je bila povezana z lobanjo spodaj in je stabilizirala glavo pri pokončni hoji. Hrbtenica današnjega človeka se povezuje z lobanjo pod in blizu središča, pri čemer glavo trdno drži pokonci.

Vzravnost in dvonožna hoja sta filogenetsko mladi pridobitvi, ki imata pozen razvoj tudi v ontogenetskem razvoju modernega človeka. Novorojenčki namreč še nimajo hrbtениčnih lordoz, imajo sodčkast prsni koš, dobro gibljiv palec na nogi in ploska stopala.

Bipedalna hoja se je verjetno razvila/ohranila kot odgovor na podnebne spremembe. Zadnje približno tri milijone let se je podnebje ohlajalo, tropski gozd se je umaknil, razširile so se savane in puščave. Gozd, kjer so živeli hominidi, ni več

nudil varnosti pred velikimi plenilci. Prednost pokončne drže je ta, da lahko v odprti krajini prej in dlje zaznamo nevarnost. Zaradi vzravnane drže smo videti večji in strašnejši. Pokončna hoja tudi osvobodi roke, ki lahko služijo za nabiranje hrane, nošenje, izdelavo orožja in orodja. Omogoča hitrejše in energetsko učinkovitejše gibanje po odprtem prostoru ter boljši pregled okolice.

S pokončno držo in hojo pa smo pridobili tudi specifična obolenja, kot so bolečine v vratnem in ledvenem delu (lordoze), poškodbe medvretenčnih ploščic, ploska stopala in krčne žile.

**OBLIKA LOBANJE.** Za razliko od šimpanza in zgodnjih hominidov ima človek raven obraz (glej sliko 2 v Carrier in Morgan (2015)) – manjša obremenitev okcipitalnih kondilov (stik z atlasom), ki morajo nositi glavo, mandibula je tanjša in šibkejša, zobje postajeno manjši. Manjši nadočesni oboki omogočajo rast možganov.

Pri človeku je možganski del lobanje večji kot obrazni del. *Foramen magnum* se premakne na spodnjo stran lobanje, kar omogoča navpično lego lobanje na hrbtenici.

### 16.3.3 Možgani in inteligenca

Ko so se zgodnji ljudje soočili z novimi okoljskimi izzivi in postali večji, so se razvili tudi večji in zapletenejši možgani, ki lahko obdelajo in shranijo veliko informacij. To je zgodnjim ljudem dajalo prednost pri njihovih družbenih stikih in soočenju z neznanimi habitati. V času človeške evolucije se je velikost možganov potrojila. Sodobni človeški možgani so največji in najzapletenejši med primati. Glej sliko 2 v Fiedrich idr. (2021).

Ontogenetski razvoj možganov pri človeku se razlikuje od razvoja pri drugih živčnih primatih in prinaša tudi druge ontogenetske razlike. V primerjavi z mnogimi drugimi sesalci imajo primati v splošnem počasen razvoj in dolgo življenje, kar je še izraziteje pri človeku. Za človeka sta značilna dolga nosečnost in odraščanje do spolne zrelosti. Glej sliko 1 v Leigh (2001).

Velikost možganov se ljudem bistveno poveča v prvih letih po rojstvu. Glej sliko 3 in 4. Šimpanzom se rast ustavi veliko prej.

Prednost velikih možganov v evoluciji človeka je utemeljena s klimatskimi nihanji pred 800.000 do 200.000 leti. Hipoteza pravi, da so preživeli tisti, ki so jim možgani omogočili prilagoditev na nepredvidljivo podnebje. Glej sliko 2.

Prednosti velikih možganov vključujejo zmožnost učenja, vedenjsko fleksibilnost, sposobnost prilagajanja na spremembe v okolju. To posledično vodi v zmanjšano umrljivost in večji reproduktivni uspeh.

Slabosti velikih možganov se nanašajo na težek porod zaradi velike glave novorojenčka. Glej sliko 1 v Trevathan (2015). Možgani so drag organ, saj porabijo 20 % metabolne energije (predstavljajo pa le 2 % telesne teže). Poleg tega povečujejo



tveganje za razvojne in psihiatrične motnje. Investicija v drag organ se obrestuje samo pri dolgoživih živalih. Obstajati morajo zelo pomembne evolucijske prednosti velikih možganov.

### 16.3.3.1 Evolucija inteligence

Poznamo dva indikatorja kognitivnih sposobnosti: (a) velikost možganov glede na velikost telesa (☞ glej sliko v Dunbar (1998)) in (b) velikost evolucijsko nove skorje velikih možganov (angl. *neocortex*) glede na velikost celotnih možganov. ☞ Glej sliko v Dunbar (1998).

Funkcije neokorteksa so senzorna zaznava, oblikovanje motoričnih aktov, prostorska orientacija, zavest, jezik, socialne spretnosti ipd. Neokorteks predstavlja velik del prefrontalnega korteksa pri človeku.

V razvoju pravih opic (*Anthropoidea*) pride do nadaljnjega povečanja možganov, predvsem neokorteksa. Za razliko od sorodnih vrst se začnejo zanašati na vid. Obstajajo tri hipoteze, ki poskušajo razložiti razvoj inteligence pri pravih opicah.

- 1) *Ekološka hipoteza*: Prave opice se večinoma prehranjujejo s sadjem, z oreški in s koreninami. Ker so zreli sadeži kompleksno razporejeni v času in prostoru, je potrebnega več učenja in načrtovanja ter boljši spomin. Da pridejo do oreškov in korenin, ki so bogat vir proteinov in energije, je potrebna zahtevna tehnika. Ta hipoteza velja za gorile in šimpanze, saj živijo v manjših skupinah kot večina drugih opic. Uporabljajo pa zapletenejše tehnike hranjenja kot drugi primati. Npr., gorske gorile jedo večinoma rastline s trni ali trdo lupino, za kar je potrebno zapleteno zaporedje korakov. Šimpanzi uporabljajo orodje: vejice za lovljenje termitov, kamni kot kladiva za oreške.
- 2) *Socialna inteligenca*: Prave opice so zaradi pritiska plenilcev združujejo v skupine, v katerih je zaradi povečane tekmovanosti prišlo do formiranja koalicij, izmenjave uslug, vzpostavitve hierarhije itd. V večji skupini je za ohranjanje vezi in sledenje odnosom med člani skupine potrebno učenje in načrtovanje. Pri vrstah, ki živijo v večjih skupinah (☞ glej sliko v Dunbar (1998)), in vrstah, ki pogosteje uporabljajo načrtno prevaro, je razmerje med velikostjo neokorteksa ter velikostjo celotnih možganov večje.
- 3) *Vedenjska fleksibilnost*: Naravna selekcija daje prednost inovativnosti (sposobnost reševati nove probleme) in družabnemu učenju (zmožnost učenja od drugih). Oboje je povezano s povečevanjem neokorteksa. Vedenjska fleksibilnost omogoča reševanje tako ekoloških kot družabnih problemov.

### 16.3.3.2 Kognitivne sposobnosti

Primati imajo kognitivni zemljevid, ki jim omogoča, da optimizirajo poti med viri hrane. Npr., makaki v Indoneziji živijo v gozdu s 700 vrstami sadnih dreves – vejo,



kateri plodovi in kdaj so užitni ter kje jih najdejo. Vendar te sposobnosti primatov ne ločijo bistveno od nekaterih drugih živali – ptic, glodalcev, rib. Primati izdelujejo in uporabljajo orodje za lovljenje ter hranjenje, za socialno razkazovanje. Tudi nekatere druge živalske vrste (npr. levi in volkovi) to znajo. Imajo sofisticirane lovilske strategije, ki zahtevajo kooperativnost in načrtovanje. [☞ Glej sliko 1 v Llorente \(2012\).](#)

### 16.3.3.3 Socialne sposobnosti

Pri vseh opicah vlada veliko zanimanje drug za drugega. Pozorno npr. spremljajo prepire in se zanimajo za novorojenčke. Poznajo sorodstvene odnose med člani skupine in razumejo hierarhične odnose med ostalimi člani skupine. Za šimpanze že velja, da imajo predstavo o tem, kaj drugi mislijo oziroma vedo (teorija uma). [☞ Glej sliko 1 v O'Hare \(2001\).](#)

Človek je še dodatno razvil družabno inteligenco: posebne spretnosti, ki nam omogočajo intenzivnejšo komunikacijo, izmenjavo znanja in razumevanje uma drugih. Z zanašanjem na družabno učenje postane družabna inteligenca pogoj za pridobivanje ekološkega znanja.

Človeški otroci tako opice najhitreje prehitijo v družabni/kulturni inteligenci. V raziskavi ([☞ glej sliko 1 v Herrmann idr. \(2007\)](#)), v kateri je sodelovalo 105 dvoletnikov, 106 šimpanzov in 32 orangutanov, so raziskovalci pokazali, da imajo človeški in šimpanzji otroci podobno razumevanje fizičnega sveta (npr. uporaba orodja, iskanje skrite nagrade). Po drugi strani pa so človeški otroci veliko bolj kot opičji razumeli družbeno okolje (npr. družabno učenje z demonstratorjem in sledenje pogledu).

Del socialnega vedenja je tudi sodelovanje. Pri vzajemnih odnosih obe vpleteni strani pridobita, pri altruističnem vedenju pa en udeleženec nekaj izgubi zato, da drugi nekaj pridobi. Evolucijska biologija poskuša odgovoriti, zakaj bi nekdo zmanjšal svoj fitness v korist drugega.

Prva razlaga se nanaša na sorodstveno (angl. *kin*) selekcijo. Določena lastnost se v evoluciji dolgoročno ohrani, če so njene prednosti za prejemnika večje od slabosti, ki jih prinaša tistemu, ki je altruističen. To t. i. Hamiltonovo pravilo pravi, da se v evoluciji frekvenca določenih genov poveča, kadar je  $r \cdot B > C$ , pri čemer je  $r$  koeficient genetske sorodnosti,  $B$  dodatna reproduktivna prednost (angl. *benefit*), ki jo prejme prejemnik altruističnega vedenja,  $C$  pa reproduktivna cena (angl. *cost*), ki jo plača, tisti, ki je altruističen. Bolj kot sta dva sorodna (velik  $r$ ), več ima altruističen posameznik od svojega vedenja (delita si gene) (Hamilton, 1964). Ne gre torej več samo za reproduktivni uspeh posameznika, ampak za skupni fitness vseh, ki nosijo/si delijo gene (angl. *inclusive fitness*). Altruistično vedenje lahko razložimo s sorodstveno selekcijo tako pri opicah kot pri ljudeh. Med opicami so opazili, da so med bližnjimi sorodniki pogostejša altruistična vedenja, kot npr. prostovoljna

delitev hrane, nega kožuha in tudi ustvarjanja zavezništva. Tudi pri ljudeh pogosto sorodniku bolj pomagamo kot tujcem.

Druga razlaga za altruistično vedenje se nanaša na dolgoročne koristi, t. i. mehanizem neposrednega dolgoročnega recipročnega altruizma (Trivers, 1971). Pri tem se altruistično vedenje lahko razvije tudi med nesorodniki, če si osebki dolgoročno usluge vračajo in imajo vsi vpleteni od tega korist. Za to morajo biti izpolnjeni trije pogoji. Vpleteni osebki morajo (1) imeti možnost pogostih interakcij in (2) sposobnost pomnjenja preteklih izkušnj z drugimi ter (3) pomagati samo tistim, ki pomagajo njim. Tej strategiji v teoriji iger pravimo tudi strategija »milo za drago«. Takšno vedenje je značilno za številne primate.<sup>5</sup> Tudi za nesorodnike velja, da so tisti, ki drugim pogosteje negujejo kožuh, tudi sami deležni več tovrstnih uslug. Pri šimpanzih si nesorodniki pogosteje delijo meso s tistimi, ki so kdaj delili meso z njimi. Podobno velja za zavezništva. Takšna vedenja/odnosi vodijo oblikovanje mreže izmenjave uslug.

Tretja razlaga altruističnega vedenja se nanaša na posredno dolgoročno recipročnost (Nowak in Sigmund, 2005). Posamezniku drugi pomagajo na podlagi njegovega ugleda, slovesa oziroma preteklega delovanja, ki so ga drugi videli. Nekdo, ki uživa sloves, da rad pomaga, bo deležen pomoči – vendar ne nujno od tistih, ki jim je pomagal. Ljudje npr. veliko raje darujejo denar, če je njihovo ime objavljeno, kot če ostanejo anonimni. So radodarnejši, kadar vedo, da jih nekdo opazuje.

Naslednja razlaga se nanaša na razkazovanje (angl. *costly signaling*) in t. i. načelo prizadetosti (angl. *handicap principle*). S tem, ko nekdo naredi altruistično dejanje (se npr. vrže v reko, da bo rešil utaplajočega se človeka, čeprav s tem ogrozi samega sebe), bo hkrati drugim nehote pokazal, da ima dobre kvalitete (je hraber, želi pomagati drugim, je v dobri kondiciji). Takemu človeku bodo bolj zaupali in mu tudi bolj pomagali. Lovci, ki so šli na nevaren lov na velike živali in tako tvegali svoje življenje, meso pa so delili z ostalimi, so imeli višji fitness in večjo socialno mrežo (Hawkes, 2019).

Ta razlaga velja za kontroverzna, saj selekcija deluje na ravni posameznika, ne na ravni skupine. Poleg tega lahko pride do pojava goljufov, ki ne sodelujejo. Ti nič ne izgubijo, pridobijo pa prednosti zaradi sodelovanja drugih. Poleg tega bodo imeli večji reproduktivni uspeh in v nekaj generacijah zamenjali tiste z altruističnimi geni. Goljufi vedno obstajajo, vendar le v določenem (majhnem) odstotku.

#### 16.3.3.4 Empatija

Empatija je sposobnost čustveno razumeti, kaj čutijo drugi ljudje, videti stvari z njihovega zornega kota in si predstavljati, kako se počutijo. Vemo, da je empatije sposoben človek, indici pa kažejo na prisotnost te sposobnosti tudi pri drugih vrstah. Šimpanzi se tolažijo s čohanjem (npr., ko alfa samec brez razloga udari

<sup>5</sup> Strategijo »milo za drago« poznamo celo pri netopirjih. Vse mame hranijo vse mladiče. Če ugotovijo, da ena goljufa, jo kaznujejo.

podrejenega). Podrejeni podpore od vrstnikov ne dobi, če sam izziva nadrejenega.<sup>6</sup> Govorimo lahko o preprostih etičnih standardih. Človek je sposoben tudi empatije do drugih vrst in celo abstraktnih podob (npr. umetniških del itd.).

#### 16.3.3.5 Agresivno vedenje

Včasih je veljalo prepričanje, da smo ljudje edina vrsta, ki pobija pripadnike svoje vrste – kar pa seveda ne drži. To počnejo tudi opice in številni drugi sesalci. Prakticirajo celo genocide – ubijejo posameznika, ki ne pripada njihovi socialni skupini. Opice poznajo organizirano ubijanje, ubijanje v skupinah, patroliranje ob mejah teritorija ipd. Smo pa ljudje zaenkrat verjetno edini, ki ubijamo na velike razdalje s pritiskom na gumb, npr. ubijanje z naprednimi tehnologijami (upravljanje preko satelita). Ljudje na žalost veliko virov vlagamo v razvoj zelo dovršene tehnologije za ubijanje.

#### 16.3.3.6 Govor

Šimpanz nima območij Broca<sup>7</sup> (govor) in Wernickeja<sup>8</sup> (razumevanje govora). Ima Brodmannovo območje 44<sup>9</sup> (vokaliziranje, klici) in *planum temporale*<sup>10</sup> (sprejemanje informacij o klicih) (slika 16.43).

#### 16.3.3.7 Kultura, simboli in religija

Šimpanzi so prav tako kot ljudje sposobni kulturnega učenja in izdelave orodja od sorodnikov ter drugih osebkov iste in celo druge vrste; ravno tako je pri njih prisotno učenje vokalizacije; do neke mere se lahko naučijo rabe simbolov.

Človek je orodje začel izdelovati že pred 2,5 milijona let. Ko je začel uporabljati orodje, ogenj in živeti v skupinah na stalnem mestu, je začel spreminjati svoje okolje. Po prvi pravi kmetijski revoluciji pred 12.000 leti, z začetki poljedelstva in živinoreje, se je človeška populacija začela povečevati. Druga revolucija, ki je povzročila rast prebivalstva, je bila industrijska revolucija v 19. stoletju. ↗ Glej sliko 9 v McFalls (1991).

Sposobnosti, ki so jih zaenkrat eksplicitno odkrili le pri ljudeh, so sposobnost razumevanja in rabe metaforičnega izražanja ter simbolov, abstrakcije, podoživljanja

6 Gl. TED (2012).

7 Območje Broca je del možganov, ki je pri človeku povezan z izražanjem jezika. Območje Broca nadzoruje motorične funkcije, povezane s proizvodnjo govora. Povezano je tudi z razumevanje jezika.

8 Wernickejevo območje je pri človeku povezano z razumevanjem govora in ustvarjanjem smiselnega jezika. Preko arkuatnega fascikula se povezuje z območjem Broca, kar omogoči učinkovito komunikacijo.

9 Brodmannovi območji 44 in 45 tvorita območje Broca. Brodmannovo področje 44 je pri človeku povezano z govorom in gestikulacijo. Verjetno je pri šimpanzih povezano z uporabo orodja, vendar njegova vloga še ni povsem pojasnjena.

10 Planum temporale je del Wernickejevega območja. Njegova natančna funkcija pri ljudeh in drugih živalih še ni jasna.

(insula, zrcalni nevroni), racionalizacija bolečine (anteriorni cingulatni korteks), potrpežljivost pri čakanju nagrade (npr. koncept posmrtno odrešitve v nebesih), obžalovanje nemoralnih dejanj, religija, umetnost.

Pri tem je vedno več indicev in raziskav, ki nakazujejo, da tudi te sposobnosti niso rezervirane zgolj za našo vrsto. Odlaganje ugodja zavoljo večje nagrade so že dokazali pri nekaterih drugih vrstah, tudi za abstraktno mišljenje in obredje je vedno več znakov, da ju prakticirajo tudi nekateri drugi organizmi. Npr., sloni imajo izjemno dobro razvito socialno in čustveno inteligenco, celo do te mere, da so sposobni obrednega »pokopavanja« umrlih članov skupine, na grobove pa se še več let vračajo in ohranjajo spomin nanje.

## zahvale

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

Zahvaljujem se vsem, ki ste pomagali pri nastajanju učbenika. Hvala Timu Prezlju, ki se je prebil skozi vso vsebino in izboljšal jezikovni slog. Hvala Chiari Piraino za čudovite skice in risbe ter Primožu Orešniku za okusno oblikovanje.

Še posebej se zahvaljujem lektorju Davorinu Dukiču, ki je imel veliko dela in zato mu poklanjam velik hvala. Hvala uredniku prof. Jonatanu Vinklerju, ki je zgodbo pripeljal do konca, in Nataši Vraneš, da nas je k temu nežno priganjala. Hvala recenzentoma prof. dr. Eleni Bužan in prof. dr. Gorazdu Drevenšku.

Nazadnje se toplo zahvaljujem tudi svojim trem fantom, Boru, Joštu in Cenetu!

## literatura

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) <= 1
    return array
  select a pivot value pivot
  for each x in array
    if x < pivot then append less
    if x = pivot then append equal
    if x > pivot then append greater
  return concatenate(quicksort(less), quicksort(equal), quicksort(greater))
```

- Adams, J. (2008a). The proteome: Discovering the structure and function of proteins. *Nature Education*, 1(3), 6.
- Adams, J. (2008b). Transcriptome: Connecting the genome to gene function. *Nature Education*, 1(1), 195.
- Alexander, N., Osinsky, R., Schmitz, A., Mueller, E., Kuepper, Y., in Hennig, J. (2010). The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 949–953.
- Allele vs locus*. (B. I.). Difference Wiki. <https://www.difference.wiki/allele-vs-locus/>
- Alvergne, A., in Lummaa, V. (2010). Does the contraceptive pill alter mate choice in humans? *Trends in Ecology and Evolution*, 25(3), 171–179.
- American Psychiatric Association. (Ur.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5. izd.). American Psychiatric Publishing.
- Amphetamines (Drug class). (B. I.). V *PharmWiki*. Tulane University, School of Medicine. <https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/amphetamines>
- Andrei, M. (2011, September 9). *Fossil trove sheds some light on the 'missing link'*. ZME Science. <https://www.zmescience.com/science/archaeology/a-sediba-missing-link-08092011/>
- Antfolk, J., in Godenhjelm, H. (2017). Westermarck effect. V T. K. Shackelford in V. Weeks-Shackelford (ur.), *Encyclopedia of evolutionary psychological science* (str. 1–4). Springer.
- Antfolk, Jan, Lieberman, D., in Santtila, P. (2012). Fitness costs predict inbreeding aversion irrespective of self-involvement: Support for hypotheses derived from evolutionary theory. *PLoS ONE*, 7(11), e50613.
- Appleton, J. V., in Sidebotham, P. (2017). Physical abuse of children. *Child Abuse Review*, 26(6), 405–410.
- Aragam, N., Wang, K. S., Anderson, J. L., in Liu, X. (2013). TMPRSS9 and GRIN2B are associated with neuroticism: A genome-wide association study in a European sample. *Journal of Molecular Neuroscience*, 50(2), 250–256.
- Archer, J. (2006). Testosterone and human aggression: An evaluation of the challenge hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(3), 319–345.
- Ardipithecus ramidus*. (B. I.). Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/ardipithecus-ramidus>
- Arnsten, A. (2009). Stress signalling pathways and PFC. *Molecular Biology*, 26(2), 148.
- Asami, T., Whitford, T. J., Bouix, S., Dickey, C. C., Niznikiewicz, M., Shenton, M. E., Voglmaier, M. M., in McCarley, R. W. (2013). Globally and locally reduced MRI gray matter volumes in neuroleptic-naive men with schizotypal personality disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 361–372.
- Aspé-Sánchez, M., Moreno, M., Rivera, M. I., Rossi, A., in Ewer, J. (2016). Oxytocin and vasopressin receptor gene polymorphisms: Role in social and psychiatric traits. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 510.



- Australopithecus afarensis*. (B. I.). Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/australopithecus-afarensis>
- Australopithecus africanus*. (B. I.). Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/australopithecus-africanus>
- Authesserre, N., Guillaume Debourdeau, G., Eugène Ostrofet, E., in Souleyreau, W. (2009). *Obesity project SVI632*. Cell Biology Promotion. <https://www.cellbiol.net/ste/alpobesity2.php>
- Avramopoulos, D., Stefanis, N. C., Hantoumi, I., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., in Stefanis, C. N. (2002). Higher scores of self reported schizotypy in healthy young males carrying the COMT high activity allele. *Molecular Psychiatry*, 7(7), 706–711.
- Ayalew, M., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Jain, N., Changala, B., Patel, S. D., Winiger, E., Breier, A., Shekhar, A., Amdur, R., Koller, D., Nurnberger, J. I., Corvin, A., Geyer, M., Tsuang, M. T., Salomon, D., Schork, N. J., Fanous, A. H., O'Donovan, M. C., in Niculescu, A. B. (2012). Convergent functional genomics of schizophrenia: From comprehensive understanding to genetic risk prediction. *Molecular Psychiatry*, 17(9), 887–905.
- Bachtrog, D., Mank, J. E., Peichel, C. L., Kirkpatrick, M., Otto, S. P., Ashman, T. L., Hahn, M. W., Kitano, J., Mayrose, I., Ming, R., Perrin, N., Ross, L., Valenzuela, N., Vamosi, J. C., Peichel, C. L., Ashman, T. L., Blackmon, H., Goldberg, E. E., Hahn, M. W., ... Vamosi, J. C. (2014). Sex determination: Why so many ways of doing it? *PLoS Biology*, 12(7), e1001899.
- Baier, M. (2010). Insight in schizophrenia: A review. *Current Psychiatry Reports*, 12(4), 356–361.
- Bailey, J. M., in Pillard, R. C. (1991). A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry*, 48(12), 1089–1096.
- Bailey, J. M., Pillard, R. C., Neale, M. C., in Agyei, Y. (1993). Heritable factors influence sexual orientation in women. *Archives of General Psychiatry*, 50(3), 217–223.
- Baler, R. D., in Volkow, N. D. (2006). Drug addiction: The neurobiology of disrupted self-control. *Trends in Molecular Medicine*, 12(12), 559–566.
- Balter, M. (2015). Behavioral genetics: Can epigenetics explain homosexuality puzzle? *Science*, 350(6257), 148.
- Bangert, M., Peschel, T., Schlaug, G., Rotte, M., Drescher, D., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., in Altenmüller, E. (2006). Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: Evidence from fMRI conjunction. *NeuroImage*, 30(3), 917–926.
- Bari, B. A., Chokshi, V., in Schmidt, K. (2020). Locus coeruleus-norepinephrine: Basic functions and insights into Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 15(6), 1006–1013.
- Batrinos, M. L. (2012). Testosterone and aggressive behavior in man. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(3), 563–568.

- Beach, S. R. H., Brody, G. H., Todorov, A. A., Gunter, T. D., in Philibert, R. A. (2012). Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: An examination of the Iowa adoptee sample. *Psychosomatic Medicine*, 73(1), 83–87.
- Bech-Sørensen, J., in Pollet, T. V. (2016). Sex differences in mate preferences: A replication study, 20 years later. *Evolutionary Psychological Science*, 2(3), 171–176.
- Bellis, M. A., Hughes, K., Hughes, S., in Ashton, J. R. (2005). Measuring paternal discrepancy and its public health consequences. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 59(9), 749–754.
- Blaxland, B., in Dorey, F. (2020, 10. februar). *Walking on two legs – Bipedalism*. Australian Museum. <https://australian.museum/learn/science/human-evolution/walking-on-two-legs-bipedalism/>
- Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Veronese, M., Rizzo, G., Bertoldo, A., Owen, D. R., Bloomfield, M. A. P., Bonoldi, I., Kalk, N., Turkheimer, F., McGuire, P., De Paola, V., in Howes, O. D. (2016). Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: An [<sup>11</sup>C]PBR28 PET brain imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 173(1), 44–52.
- Blum, K., Braverman, E. R., Wu, S., Cull, J. G., Chen, T. J. H., Gill, J., Wood, R., Eisenberg, A., Sherman, M., Davis, K. R., Matthews, D., Fischer, L., Schnautz, N., Walsh, W., Pontius, A. A., Zedar, M., Kaats, G., in Comings, D. E. (1997). Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Molecular Psychiatry*, 2(3), 239–246.
- Body mass index. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Body\\_mass\\_index](https://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index)
- Boersma, G. J., Lee, R. S., Cordner, Z. A., Ewald, E. R., Purcell, R. H., Moghadam, A. A., in Tamashiro, K. L. (2013). Prenatal stress decreases BDNF expression and increases methylation of BDNF exon IV in rats. *Epigenetics*, 9(3), 437–447.
- Botts, S., Lockwood, A., in Allen, T. (2010). Generalized anxiety disorder, panic disorder, and social anxiety disorder. V M. A. Chisholm-Burns, T. L. Schwinghammer, B. G. Wells, P. M. Malone in J. M. Kolesar (ur.), *Pharmacotherapy principles & practice* (2. izd. ). McGraw-Hill.
- Bosch, O. J., in Neumann, I. D. (2012). Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: From central release to sites of action. *Hormones and Behavior*, 61(3), 293–303.
- Bouchard, T. J., Jr. (2004). Genetic influence on human psychological traits: A survey. *Current Directions in Psychological Science*, 13(4), 148–151.
- Bouchard, T. J., in McGue, M. (2003). Genetic and environmental influences on human psychological differences. *Journal of Neurobiology*, 54(1), 4–45.
- Boulle, F., Van Den Hove, D. L. A., Jakob, S. B., Rutten, B. P., Hamon, M., Van Os, J., Lesch, K. P., Lanfumey, L., Steinbusch, H. W., in Kenis, G. (2012). Epigenetic reg-

- ulation of the BDNF gene: Implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 584–596.
- Breen, G., Webb, B. T., Butler, A. W., Van Den Oord, E. J. C. G., Tozzi, F., Craddock, N., Gill, M., Korszun, A., Maier, W., Middleton, L., Mors, O., Owen, M. J., Cohen-Woods, S., Perry, J., Galwey, N. W., Upmanyu, R., Craig, I., Lewis, C. M., Ng, M., ... McGuffin, P. (2011). A genome-wide significant linkage for severe depression on chromosome 3: The Depression Network study. *American Journal of Psychiatry*, 168(8), 840–847.
- Bretas, R. V., Yamazaki, Y., in Iriki, A. (2020). Phase transitions of brain evolution that produced human language and beyond. *Neuroscience Research*, 161, 1–7.
- Brezovar, S. (2019). *Osebnostne motnje v teoriji in praksi: zakaj nastanejo, kako jih prepoznamo in kako zdravimo*. UMco.
- Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 23–58.
- Brown, T. A. (2002). *Genomes* (2. izd.). Wiley-Liss.
- Buss, D. M. (1989). Sex differences in human mate preferences: Evolutionary hypotheses tested in 37 cultures. *Behavioral and Brain Sciences*, 12(1), 1–14.
- Buss, D. M. (2016). *Evolutionary psychology: The new science of mind*. Routledge.
- Cáceres, C., Konda, K., Pecheny, M., Chatterjee, A., in Lyerla, R. (2006). Estimating the number of men who have sex with men in low and middle income countries. *Sexually Transmitted Infections*, 82(SUPPL. III), 3–9.
- Canli, T., in Lesch, K. P. (2007). Long story short: The serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1103–1109.
- Carpenter, C. J. (2012). Meta-analyses of sex differences in responses to sexual versus emotional infidelity: Men and women are more similar than different. *Psychology of Women Quarterly*, 36(1), 25–37.
- Carragher, N., Krueger, R. F., Eaton, N. R., in Slade, T. (2015). Disorders without borders: Current and future directions in the meta-structure of mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50(3), 339–350.
- Carrier, D. R., in Morgan, M. H. (2015). Protective buttressing of the hominin face. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 90(1), 330–346.
- Carroll, S. B. (2003). Genetics and the making of *Homo sapiens*. *Nature*, 422, 849–857.
- Cartwright, J. H. (2002). *Evolutionary explanations of human behaviour*. Routledge.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., Taylor, A., in Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582), 851–854.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. L., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., in Poulton, R. (2003). Influence of life stress

- on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 307(5631), 386–389.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H. L., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., in Craig, I. W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1117–1127.
- Ceballos, F. C., in Álvarez, G. (2013). Royal dynasties as human inbreeding laboratories: The Habsburgs. *Heredity*, 111(2), 114–121.
- Chadwick, B., Miller, M. L., in Hurd, Y. L. (2013). Cannabis use during adolescent development: Susceptibility to psychiatric illness. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 129.
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., in Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1195–1203.
- Chen, F. C., in Li, W. H. (2001). Genomic divergences between humans and other hominoids and the effective population size of the common ancestor of humans and chimpanzees. *The American Journal of Human Genetics*, 68(2), 444–456.
- Cheng, Z., Ventura, M., She, X., Khaitovich, P., Graves, T., Osoegawa, K., Church, D., DeJong, P., Wilson, R. K., Pääbo, S., Rocchi, M., in Eichler, E. E. (2005). A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. *Nature*, 437(7055), 88–93.
- Chial, H. (2008). Mendelian genetics: Patterns of inheritance and single-gene disorders. *Nature Education*, 1(1), 63.
- Cizza, G., Primma, S., in Csako, G. (2009). Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 20(8), 367–373.
- Clancy, S. (2008). Copy number variation. *Nature Education*, 1(1), 95.
- Coccaro, E. F., in Kavoussi, R. J. (1997). Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Archives of General Psychiatry*, 54(12), 1081–1088.
- Coetzee, V., Barrett, L., Greeff, J. M., Henzi, S. P., Perrett, D. I., in Wade, A. A. (2007). Common HLA alleles associated with health, but not with facial attractiveness. *PLoS ONE*, 2(7), e640.
- Complement component 4. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Complement\\_component\\_4](https://en.wikipedia.org/wiki/Complement_component_4)
- Connectome. (B. I.). V *Wikipediji*. <http://en.wikipedia.org/wiki/Connectome>
- Conrad, C. D., Jackson, J. L., in Wise, L. S. (2004). Chronic stress enhances ibotenic acid-induced damage selectively within the hippocampal CA3 region of male, but not female rats. *Neuroscience*, 125(3), 759–767.

- Contractor security guidance*. (B. I.). National Cancer Institute. <http://cgap.nci.nih.gov/>
- Costa Jr, P. T., in McCrae, R. R. (1992). Four ways five factors are basic. *Personality and Individual Differences*, 13(6), 653–665.
- CrashCourse. (2012, 24. april). *Meiosis: Where the Sex Starts - Crash Course Biology #13* [Video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=qCLmR9-YY7o>
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45(9), 984–994.
- Cunningham, M. R., Barbee, A. P., in Pike, C. L. (1990). What do women want? facial-metric assessment of multiple motives in the perception of male facial physical attractiveness. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59(1), 61–72.
- Daniels, D., in Plomin, R. (1985). Differential experience of siblings in the same family. *Developmental Psychology*, 21(5), 747–760.
- De Moor, M. H. M., Costa, P. T., Terracciano, A., Krueger, R. F., De Geus, E. J. C., Toshiko, T., Penninx, B. W. J. H., Esko, T., Madden, P. A. F., Derringer, J., Amin, N., Willemsen, G., Hottenga, J. J., Distel, M. A., Uda, M., Sanna, S., Spinhoven, P., Hartman, C. A., Sullivan, P., ... Boomsma, D. I. (2012). Meta-analysis of genome-wide association studies for personality. *Molecular Psychiatry*, 17(3), 337–349.
- Depue, R. A., in Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 491–517.
- De Quervain, D. J. F., Kolassa, I. T., Ackermann, S., Aerni, A., Boesiger, P., Demougin, P., Elbert, T., Ertl, V., Gschwind, L., Hadziselimovic, N., Hanser, E., Heck, A., Hieber, P., Huynh, K. D., Klarhöfer, M., Luechinger, R., Rasch, B., Scheffler, K., Spaltek, K., ... Papassotiropoulos, A. (2012). PKC $\alpha$  is genetically linked to memory capacity in healthy subjects and to risk for posttraumatic stress disorder in genocide survivors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(22), 8746–8751.
- DeYoung, C. G. (2010). Personality neuroscience and the biology of traits. *Social and Personality Psychology Compass*, 4(12), 1165–1180.
- DeYoung, C. G. (2015). Cybernetic Big Five Theory. *Journal of Research in Personality*, 56, 33–58.
- DeYoung, C. G., in Gray, J. R. (2009). Personality neuroscience: Explaining individual differences in affect, behaviour and cognition. V P. J. Corr in M. Gerald (ur.), *The Cambridge handbook of personality psychology* (str. 273–292). Cambridge University Press.
- DeYoung, C. G., Cicchetti, D., Rogosch, F. A., Gray, J. R., Eastman, M., in Grigorenko, E. L. (2011). Sources of cognitive exploration: Genetic variation in the prefrontal

- tal dopamine system predicts Openness/Intellect. *Journal of Research in Personality*, 45(4), 364–371.
- DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., in Gray, J. R. . (2010). Testing predictions from personality neuroscience: Brain structure and the big five. *Psychological Science*, 21(6), 820–828.
- Deželak, M. (2019). Mejna osebnostna motnja – okoljski in genetski temelji nevroloških implikacij. *eSinapsa: spletna revija za znanstvenike, strokovnjake in nevroznanstvene navdušence*, 17. [https://www.sinapsa.org/eSinapsa/clan-ki/267/mejna\\_osebnostna\\_motnja](https://www.sinapsa.org/eSinapsa/clan-ki/267/mejna_osebnostna_motnja)
- Dhabhar, F. S. (2013). Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. *Clinics in Dermatology*, 31(1), 18–30.
- Difeliceantonio, A. G., Mabrouk, O. S., Kennedy, R. T., in Berridge, K. C. (2012). Enkephalin surges in dorsal neostriatum as a signal to eat. *Current Biology*, 22(20), 1918–1924.
- Dimitrov, D. H., Braidia, N., in Walss-Bass, C. (2011). The link between immune system dysregulation and schizophrenia: A look at the genetic evidence. *Psychiatric Times*, 28(10), 23–27.
- Ding, Y. C., Chi, H. C., Grady, D. L., Morishima, A., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Flodman, P., Spence, M. A., Schuck, S., Swanson, J. M., Zhang, Y. P., in Moyzis, R. K. (2002). Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(1), 309–314.
- Diniz, L. R. L., Souza, M. T. de S., Barboza, J. N., Almeida, R. N. de, in Sousa, D. P. de. (2019). Antidepressant potential of cinnamic acids: Drug development. *Molecules*, 24(4), 4469.
- Dion, K., Berscheid, E., in Walster, E. (1972). What is beautiful is good. *Journal of Personality and Social Psychology*, 24(3), 285–290.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., in Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467–477.
- Dixson, A. F., Halliwell, G., East, R., Wignarajah, P., in Anderson, M. J. (2003). Masculine somatotype and hirsuteness as determinants of sexual attractiveness to women. *Archives of Sexual Behavior*, 32(1), 29–39.
- Drug abuse and addiction: Part 1* (b. I.). Supercourse. <https://www.bibalex.org/supercourse/lecture/lec27261/index.htm>.
- Duffy, D. (2015). Genetics of eye colour. V *Encyclopedia of life sciences*. John Wiley & Sons.
- Dunbar, R. I. M. (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary Anthropology*, 6(5), 178–190.

- Eaton, W. W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C. Y., Agerbo, E., in Mortensen, P. B. (2006). Association of schizophrenia and autoimmune diseases: Linkage of Danish national registers. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 521–528.
- Ebstein, R. P., Israel, S., Chew, S. H., Zhong, S., in Knafo, A. (2010). Genetics of human social behavior. *Neuron*, 65(6), 831–844.
- Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., in Jones, P. A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429(6990), 457–463.
- Eichler, E. E. (2008) Copy number variation and human disease. *Nature Education*, 1(3), 1.
- El-Sayed Moustafa, J. S., in Froguel, P. (2013). From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(7), 402–413.
- El Sayed, S. A, Fahmy, M. W., in Schwartz, J. (2022). *Physiology, pituitary gland*. StatsPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459247/>
- Enard, W., Przeworski, M., Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Wiebe, V., Kitano, T., Monaco, A. P., in Pääbo, S. (2002). Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature*, 418(6900), 869–872.
- Enard, W., Khaitovich, P., Klose, J., Zöllner, S., Heissig, F., Giavalisco, P., Nieselt-struwe, K., Muchmore, E., Varki, A., Ravid, R., Doxiadis, G. M., Bontrop, R. E., Pääbo, S., Enard, W., Khaitovich, P., Klose, J., Zollner, S., Heissig, F., Giavalisco, P., ... Bontrop, R. E. (2002). Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns. *Science*, 296, 340–343.
- ENCODE. (B. I.) V *Wikipediji*. <https://en.wikipedia.org/wiki/ENCODE>
- Encyclopædia Britannica. (B. I.). *Background and beginnings in the Miocene*. <https://www.britannica.com/science/human-evolution/Background-and-beginnings-in-the-Miocene>
- Eysenck, H. J., in Prell, D. B. (1951). The inheritance of neuroticism: An experimental study. *The Journal of Mental Health*, 97(408), 441–465
- Fanous, A. H., Neale, M. C., Gardner, C. O., Webb, B. T., Straub, R. E., O'Neill, F. A., Walsh, D., Riley, B. P., in Kendler, K. S. (2007). Significant correlation in linkage signals from genome-wide scans of schizophrenia and schizotypy. *Molecular Psychiatry*, 12(10), 958–965.
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J. R., in Grann, M. (2009). Schizophrenia and violence: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 6(8), e1000120.
- Federenko, I. S., Nagamine, M., Hellhammer, D. H., Wadhwa, P. D., in Wüst, S. (2004). The heritability of hypothalamus pituitary adrenal axis responses to psychosocial stress is context dependent. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(12), 6244–6250.
- Feingold, A. (1992). Good-looking people are not what we think. *Psychological Bulletin*, 111(2), 304–341.
- Feldman, R. (2015). The adaptive human parental brain: Implications for children's social development. *Trends in Neurosciences*, 38(6), 387–399.



- Feldman, R. S., Meyer, J. S., in Quenzer, L. F. (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*. Sinauer.
- Ferrucci, M., Limanaqi, F., Ryskalin, L., Biagioni, F., Busceti, C. L., in Fornai, F. (2019). The effects of amphetamine and methamphetamine on the release of norepinephrine, dopamine and acetylcholine from the brainstem reticular formation. *Frontiers in Neuroanatomy*, 13, 48.
- Fischer, J., Koch, L., Emmerling, C., Vierkotten, J., Peters, T., Brüning, J. C., in Rüther, U. (2009). Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*, 458(7240), 894–898.
- Fitness (biology). (B. I. ). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Fitness\\_\(biology\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Fitness_(biology))
- Flint, J., in Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, 81(3), 484–503.
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., Meaney, M. J., Francis, D., Diorio, J., Liu, D., in Meaney, M. J. (2016). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286(5442), 1155–1158.
- Fraternal birth order and male sexual orientation. (B. I. ). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Fraternal\\_birth\\_order\\_and\\_male\\_sexual\\_orientation](https://en.wikipedia.org/wiki/Fraternal_birth_order_and_male_sexual_orientation)
- Freud, S. (1917). *Mourning and melancholia* (J. Riviere, prev.). Hogarth.
- Friedman, J., in Halaas, D. (1998). Leptin and the regulation of body composition. *Nature*, 395(6704), 763–770.
- Friedrich, P., Forkel, S. J., Amiez, C., Balsters, J. H., Coulon, O., Fan, L., Goulas, A., Hadj-Bouziane, F., Hecht, E. E., Heuer, K., Jiang, T., Latzman, R. D., Liu, X., Loh, K. K., Patil, K. R., Lopez-Persem, A., Procyk, E., Sallet, J., Toro, R., ... Thiebaut de Schotten, M. (2021). Imaging evolution of the primate brain: The next frontier? *NeuroImage*, 228, 117685.
- Frith, M. C., Pheasant, M., in Mattick, J. S. (2005). The amazing complexity of the human transcriptome. *European Journal of Human Genetics*, 13(8), 894–897.
- Fundamentals of neurobiology*. (B. I. ). Neurotorium. <https://institute.progress.im/en/content/fundamentals-neurobiology>
- Funkcionalna genomika. (B. I. ). hmn.wiki. [https://hmn.wiki/sl/Functional\\_genomics](https://hmn.wiki/sl/Functional_genomics)
- Gardini, S., Cloninger, C. R., in Venneri, A. (2009). Individual differences in personality traits reflect structural variance in specific brain regions. *Brain Research Bulletin*, 79(5), 265–270.
- Gillespie, N. A., Cloninger, C. R., Heath, A. C., in Martin, N. G. (2003). The genetic and environmental relationship between Cloninger's dimensions of temperament and character. *Personality and Individual Differences*, 35(8), 1931–1946.
- Goldman, D., Oroszi, G., in Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 6(7), 521–532.



- Gonda, X., Hullam, G., Antal, P., Eszlari, N., Petschner, P., Hökfelt, T. G., Anderson, I. M., Deakin, J. F. W., Juhasz, G., in Bagdy, G. (2018). Significance of risk polymorphisms for depression depends on stress exposure. *Scientific Reports*, 8(1), 3946.
- Gonen, T., Admon, R., Podlipsky, I., in Hendler, T. (2012). From animal model to human brain networking: Dynamic causal modeling of motivational systems. *Journal of Neuroscience*, 32(21), 7218–7224.
- Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., Van Treuren, W., Knight, R., Bell, J. T., Spector, T. D., Clark, A. G., in Ley, R. E. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 159(4), 789–799.
- Gordon, J. A. (2010). Testing the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Nature Neuroscience*, 10(1), 2–4.
- Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M., in Coplan, J. D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 493–505.
- Gottesman, I. I. (2001). Psychopathology through a life span-genetic prism. *American Psychologist*, 56(11), 867–878.
- Gräff, J., Kim, D., Dobbin, M. M., in Li-Huei, T. (2011). Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiological Reviews*, 91(2), 603–649.
- Gray, J. A. (1982). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford University Press.
- Gray, J. A., in McNaughton. (2000). *The neuropsychology of anxiety*. Oxford University Press.
- Grimbos, T., Dawood, K., Burriss, R. P., Zucker, K. J., in Puts, D. A. (2010). Sexual orientation and the second to fourth finger length ratio: A meta-analysis in men and women. *Behavioral Neuroscience*, 124(2), 278–287.
- Gunz, P., Tilot, A. K., Wittfeld, K., Teumer, A., Shapland, C. Y., Van Erp, T. G., ... & Fisher, S. E. (2019). Neandertal introgression sheds light on modern human endocranial globularity. *Current Biology*, 29(1), 120–127.
- Gutknecht, L., Jacob, C., Strobel, A., Kriegebaum, C., Müller, J., Zeng, Y., Markert, C., Escher, A., Wendland, J., Reif, A., Mössner, R., Gross, C., Brocke, B., in Lesch, K. P. (2007). Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(3), 309–320.
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M. P., Hulshoff Pol, H. E., in Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: A meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1129–1138.

- Hamer, D. H., Hu, S., Magnuson, V. L., Hu, N., in Pattatucci, A. M. L. (1993). A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science*, 261(5119), 321–327.
- Hamilton, W. D. (1964). The genetical evolution of social behaviour. *Journal of Theoretical Biology*, 7(1), 1–16.
- Hare, B., Call, J., Agnetta, B., in Tomasello, M. (2000). Chimpanzees know what conspecifics do and do not see. *Animal Behaviour*, 59(4), 771–785.
- Harlow, H. F. (1958). The nature of love. *American Psychologist*, 13(12), 673–685.
- Hawkes, K. (2019). Why do men hunt? Benefits for risky choices. V E. Cashdan (ur.), *Risk and uncertainty in tribal and peasant economies* (str. 145–166). Routledge.
- Hellen, E. H. B., in Kern, A. D. (2015). The role of DNA insertions in phenotypic differentiation between humans and other primates. *Genome Biology and Evolution*, 7(4), 1168–1178.
- Henley, C. (2021). *Foundations of neuroscience* (Odprta izd.). Michigan State University. <https://openbooks.lib.msu.edu/neuroscience/>
- Heritability. (B. I.). V *Psychology Wiki*. <https://psychology.fandom.com/wiki/Heritability>
- Herrmann, E., Call, J., Hernández-Lloreda, M. V., Hare, B., in Tomasello, M. (2007). Humans have evolved specialized skills of social cognition: The cultural intelligence hypothesis. *Science*, 317(5843), 1360–1366.
- Homo erectus*. (B. I.). Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/homo-erectus>
- Homo floresiensis*. (B. I.). Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/homo-floresiensis>
- Homo habilis*. (B. I.) Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/homo-habilis>
- Homo heidelbergensis*. (B. I.). Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/homo-heidelbergensis>
- Homo neanderthalensis*. (B. I.). Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/homo-neanderthalensis>
- Hor, K., in Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology*, 24(4 Suppl), 81–90.
- Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., in Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 12, 7.
- Hrast, B. (2011). Sodobna »frenologija« – struktura možganov nam govori o osebnosti. *eSinapsa: spletna revija za znanstvenike, strokovnjake in nevroznanstvene navdušence*, 2. [https://www.sinapsa.org/eSinapsa/clanki/269/sodobna\\_frenologija\\_struktura\\_mozganov\\_nam\\_govori\\_o\\_osebnosti](https://www.sinapsa.org/eSinapsa/clanki/269/sodobna_frenologija_struktura_mozganov_nam_govori_o_osebnosti)

- Human characteristics: Brains.* (B. I.) Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/human-characteristics/brains>
- Human characteristics: Walking upright.* (B. I.) Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/human-characteristics/walking-upright>
- Human evolution interactive timeline.* (B. I.) Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-evolution-interactive-timeline>
- Human Metabolome Database. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_Metabolome\\_Database](https://en.wikipedia.org/wiki/Human_Metabolome_Database)
- Human Protein Atlas. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_Protein\\_Atlas](https://en.wikipedia.org/wiki/Human_Protein_Atlas)
- Hume, D. (2010). Emotions and moods. V S. P. Robbins in T. A. Judge (ur.), *Organizational behavior* (14. izd., str. 258–297). Prentice Hall.
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187–193.
- IUPAC one letter codes for Amino Acids.* (B. I.). Steffen's Chemistry Pages. <https://wissen.science-and-fun.de/chemistry/biochemistry/iupac-one-letter-codes-for-bioinformatics/>
- Jablonka, E., Lamb, M. J., Pečenko, N., in Zeligowski, A. (2009). *Štiri razsežnosti evolucije: genetska, epigenetska, vedenjska in simbolna raznolikost v zgodovini življenja*. Zavod Republike Slovenije za šolstvo.
- Jacob, C. P., Strobel, A., Hohenberger, K., Ringel, T., Gutknecht, L., Reif, A., Brocke, B., in Lesch, K. P. (2004). Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 569–572.
- Jakob, H., in Beckmann, H. (1989). Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82(8), 466–469.
- Jarskog, L. F., Miyamoto, S., in Lieberman, J. A. (2007). Schizophrenia: New pathological insights and therapies. *Annual Review of Medicine*, 58, 49–61.
- Jiang, S., Postovit, L., Cattaneo, A., Binder, E. B., in Aitchison, K. J. (2019). Epigenetic modifications in stress response genes associated with childhood trauma. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 808.
- Jiang, Y., Langley, B., Lubin, F. D., Renthal, W., Wood, M. A., Yasui, D. H., Kumar, A., Nestler, E. J., Akbarian, S., in Beckel-Mitchener, A. C. (2008). Epigenetics in the nervous system. *Journal of Neuroscience*, 28(46), 11753–11759.
- Johnston, V. S., Hagel, R., Franklin, M., Fink, B., in Grammer, K. (2001). Male facial attractiveness: Evidence for hormone-mediated adaptive design. *Evolution and Human Behavior*, 22(4), 251–267.
- Jones, B. C., Little, A. C., Burt, D. M., in Perrett, D. I. (2004). When facial attractiveness is only skin deep. *Perception*, 33(5), 569–576.

- Jones, B. C., Little, A. C., Penton-Voak, I. S., Tiddeman, B. P., Burt, D. M., in Perrett, D. I. (2001). Facial symmetry and judgements of apparent health: Support for a »good genes« explanation of the attractiveness-symmetry relationship. *Evolution and Human Behavior*, 22(6), 417–429.
- Jones, B. C., Little, A. C., Boothroyd, L., DeBruine, L. M., Feinberg, D. R., Law Smith, M. J., Cornwell, R. E., Moore, F. R., in Perrett, D. I. (2005). Commitment to relationships and preferences for femininity and apparent health in faces are strongest on days of the menstrual cycle when progesterone level is high. *Hormones and Behavior*, 48(3), 283–290.
- Joyce, P. R., Rogers, G. R., Miller, A. L., Mulder, R. T., Luty, S. E., in Kennedy, M. A. (2003). Polymorphisms of DRD4 and DRD3 and risk of avoidant and obsessive personality traits and disorders. *Psychiatry Research*, 119(1–2), 1–10.
- Juhasz, G., Hullam, G., Eszlari, N., Gonda, X., Antal, P., Anderson, I. M., Hökfelt, T. G. M., Deakin, J. F. W., in Bagdy, G. (2014). Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(16), E1666–E1673.
- Kalivas, P. W., in Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1403–1413.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., in Mack, S. (2000). *Principles of neural science*. McGraw-Hill.
- Kendler, K. S., Czajkowski, N., Tambs, K., Torgersen, S., Aggen, S. H., Neale, M. C., in Reichborn-Kjennerud, T. (2006). Dimensional representations of DSM-IV Cluster A personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: A multivariate study. *Psychological Medicine*, 36(11), 1583–1591.
- Khandaker, G. M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B. R., Yolken, R., in Jones, P. B. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 258–270.
- Kikusui, T., Winslow, J. T., in Mori, Y. (2006). Social buffering: Relief from stress and anxiety. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1476), 2215–2228.
- Kim, J. J., in Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 453–462.
- Koolhaas, J. M., de Boer, S. F., Coppens, C. M., in Buwalda, B. (2010). Neuroendocrinology of coping styles: Towards understanding the biology of individual variation. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31(3), 307–321.
- Koolhaas, J. M., Korte, S. M., De Boer, S. F., Van Der Vegt, B. J., Van Reenen, C. G., Hopster, H., De Jong, I. C., Ruis, M. A. W., in Blokhuis, H. J. (1999). Coping styles in animals: Current status in behavior and stress-physiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(7), 925–935.
- Krasnec, M. O., Cook, C. N., in Breed, M. D. (2012) Mating systems in sexual animals. *Nature Education Knowledge*, 3(10), 72.

- Krause, J., Fu, Q., Good, J. M., Viola, B., Shunkov, M. V., Derevianko, A. P., in Pääbo, S. (2010). The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature*, 464(7290), 894–897.
- Kromatin. (B. I.). V *Wikipediji*. <https://sl.wikipedia.org/wiki/Kromatin>
- Kuhlwilm, M., Gronau, I., Hubisz, M. J., De Filippo, C., Prado-Martinez, J., Kircher, M., Fu, Q., Burbano, H. A., Lalueza-Fox, C., De La Rasilla, M., Rosas, A., Rudan, P., Brajkovic, D., Kucan, Ž., Gušić, I., Marques-Bonet, T., Andrés, A. M., Viola, B., Pääbo, S., ... Castellano, S. (2016). Ancient gene flow from early modern humans into Eastern Neanderthals. *Nature*, 530(7591), 429–433.
- Kumar, A., Rinwa, P., Kaur, G., in Machawal, L. (2013). Stress: Neurobiology, consequences and management. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 5(2), 91–97.
- Kumsta, R., in Heinrichs, M. (2013). Oxytocin, stress and social behavior: Neurogenetics of the human oxytocin system. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(1), 11–16.
- Kupfer, D. J., Frank, E., in Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: New clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*, 379(9820), 1045–1055.
- Kyle, U. G., in Pichard, C. (2006). The Dutch famine of 1944–1945: A pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 9(4), 388–394.
- Lalasz, C. B., in Weigel, D. J. (2011). Understanding the relationship between gender and extradyadic relations: The mediating role of sensation seeking on intentions to engage in sexual infidelity. *Personality and Individual Differences*, 50(7), 1079–1083.
- Lammers, J., Stoker, J. I., Jordan, J., Pollmann, M., in Stapel, D. A. (2011). Power increases infidelity among men and women. *Psychological Science*, 22(9), 1191–1197.
- Langlois, J. H., Kalakanis, L., Rubenstein, A. J., Larson, A., Hallam, M., in Smoot, M. (2000). Maxims or myths of beauty? A meta-analytic and theoretical review. *Psychological Bulletin*, 126(3), 390–423.
- Långström, N., Rahman, Q., Carlström, E., in Lichtenstein, P. (2010). Genetic and environmental effects on same-sex sexual behavior: A population study of twins in Sweden. *Archives of Sexual Behavior*, 39(1), 75–80.
- Lanzenberger, R., Baldinger, P., Hahn, A., Ungersboeck, J., Mitterhauser, M., Winkler, D., Micskei, Z., Stein, P., Karanikas, G., Wadsak, W., Kasper, S., in Frey, R. (2013). Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Molecular Psychiatry*, 18(1), 93–100.

- Latimer, B. M., Lovejoy, C. O., Spurlock, L., in Haile-Selassie, Y. (2016). The thoracic cage of KSD-VP-1/1. V Y. Haile-Selassie in D. F. Su (ur.), *The postcranial anatomy of Australopithecus afarensis* (str. 143–153). Springer.
- Law Smith, M. J., Perrett, D. I., Jones, B. C., Cornwell, R. E., Moore, F. R., Feinberg, D. R., Boothroyd, L. G., Durrani, S. J., Stirrat, M. R., Whiten, S., Pitman, R. M., in Hillier, S. G. (2006). Facial appearance is a cue to oestrogen levels in women. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 273(1583), 135–140.
- Le Huec, J. C., Saddiki, R., Franke, J., Rigal, J., in Aunoble, S. (2011). Equilibrium of the human body and the gravity line: The basics. *European Spine Journal*, 20, (Suppl. 5), 558–563.
- Leigh, S. R. (2001). Evolution of human growth. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews: Issues, News, and Reviews*, 10(6), 223–236.
- Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: A review. *Biological Psychiatry*, 60(2), 84–92.
- Li, M. D., in Burmeister, M. (2009). New insights into the genetics of addiction. *Nature Reviews Genetics*, 10(4), 225–231.
- Lie, H. C., Rhodes, G., in Simmons, L. W. (2008). Genetic diversity revealed in human faces. *Evolution*, 62(10), 2473–2486.
- Limb Proportions*. (B. I.). eFossils, The University of Texas at Austin. <http://efossils.org/book/limb-proportions>
- Linden, D. (2011). *The biology of psychological disorders*. Bloomsbury Publishing.
- Lindenfors, P., in Tullberg, B. S. (1998). Phylogenetic analyses of primate size evolution: The consequences of sexual selection. *Biological Journal of the Linnean Society*, 64(4), 413–447.
- Little, A. C., in Mannion, H. (2006). Viewing attractive or unattractive same-sex individuals changes self-rated attractiveness and face preferences in women. *Animal Behaviour*, 72(5), 981–987.
- Little, A. C., Burt, D. M., in Perrett, D. I. (2006). What is good is beautiful: Face preference reflects desired personality. *Personality and Individual Differences*, 41(6), 1107–1118.
- Little, A. C., Jones, B. C., in DeBruine, L. M. (2011). Facial attractiveness: Evolutionary based research. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1571), 1638–1659.
- Little, A. C., Burt, D. M., Penton-Voak, I. S., in Perrett, D. I. (2001). Self-perceived attractiveness influences human female preferences for sexual dimorphism and symmetry in male faces. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 268(1462), 39–44.
- Little, A. C., Jones, B. C., Penton-Voak, I. S., Burt, D. M., in Perrett, D. I. (2002). Partnership status and the temporal context of relationships influence human fe-

- male preferences for sexual dimorphism in male face shape. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 269(1496), 1095–1100.
- Liu, Y., Zhao, J., in Guo, W. (2018). Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Frontiers in Psychology*, 9, 2201.
- Llorente, M., Riba, D., Mosquera, M., Ventura, M., in Feliu, O. (2012). Hunting activity among naturalistically housed chimpanzees (*Pan troglodytes*) at the fundació mona (Girona, Spain): Predation, occasional consumption and strategies in rehabilitated animals. *Animals*, 2(3), 363–376.
- Lobo, I. (2008a) Environmental influences on gene expression. *Nature Education*, 1(1), 39.
- Lobo, I. (2008b). Multifactorial inheritance and genetic disease. *Nature Education*, 1(1), 5
- Lobo, I. (2008c). Pleiotropy: One gene can affect multiple traits. *Nature Education*, 1(1), 10.
- Locke, D. P., Hillier, L. W., Warren, W. C., Worley, K. C., Nazareth, L. V., Muzny, D. M., Yang, S. P., Wang, Z., Chinwalla, A. T., Minx, P., Mitreva, M., Cook, L., Delehaunty, K. D., Fronick, C., Schmidt, H., Fulton, L. A., Fulton, R. S., Nelson, J. O., Magrini, V., ... Wilson, R. K. (2011). Comparative and demographic analysis of orang-utan genomes. *Nature*, 469(7331), 529–533.
- Lorenz, K. Z. (1950). The comparative method in studying innate behaviour patterns. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 4, 221–268.
- Lovejoy, C. O. (1981). The origin of man. *Science*, 211(4480), 341–350.
- Low, B. S. (2007). Ecological and socio-cultural impacts on mating and marriage. V R. Dunbar in L. Barret (ur.), *The Oxford handbook of evolutionary psychology* (str. 449–462). Oxford University Press.
- Lowe, R., Shirley, N., Bleackley, M., Dolan, S., in Shafee, T. (2017). Transcriptomics technologies. *PLoS Computational Biology*, 13(5), e1005457.
- Lowther, C., Costain, G., Baribeau, D. A., in Bassett, A. S. (2017). Genomic disorders in psychiatry – What does the clinician need to know? *Current Psychiatry Reports*, 19(11), 82.
- Luty, S. E., Carter, J. D., McKenzie, J. M., Rae, A. M., A, F. C. M., Mulder, R. T., in Joyce, P. R. (2007). Randomised controlled trial of interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 496–502.
- Mahjani, B., Bey, K., Boberg, J., in Burton, C. (2021). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 51(13), 2247–2259.
- Marino, M. D., Bourdélát-Parks, B. N., Cameron Liles, L., in Weinschenker, D. (2005). Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behavioural Brain Research*, 161(2), 197–203.



- Marlowe, F. (2000). Paternal investment and the human mating system. *Behavioural Processes*, 51(1–3), 45–61.
- Mastorakos, G., Pavlatou, M., Diamanti-Kandarakis, E., in Chrousos, G. P. (2005). Exercise and the stress system. *Hormones (Athens, Greece)*, 4(2), 73–89.
- Mauricio, R. (2001). Mapping quantitative trait loci in plants: Uses and caveats for evolutionary biology. *Nature Reviews Genetics*, 2(5), 370–381.
- McCall, C., in Singer, T. (2012). The animal and human neuroendocrinology of social cognition, motivation and behavior. *Nature Neuroscience*, 15(5), 681–688.
- McCrae, R. R., in John, O. P. (1992). An introduction to the Five-Factor Model and its applications. *Journal of Personality*, 60(2), 175–215.
- McFalls, J. A., Jr. (1991). Population: A lively introduction. *Population Bulletin*, 46(2).
- Mednick, S. A., Gabrielli, W. F., in Hutchings, B. (1984). Genetic influences in criminal convictions: Evidence from an adoption cohort. *Science*, 224(4648), 891–894.
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., in Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: Social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9), 524–538.
- Miczek, K. A., Fish, E. W., in De Bold, J. F. (2003). Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones and Behavior*, 44(3), 242–257.
- Miczek, K. A., Faccidomo, S. P., Fish, E. W., in DeBold, J. F. (2007). Neurochemistry and molecular neurobiology of aggressive behavior. V A. Lajtha in J. D. Blaustein (ur.), *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology: Behavioral neurochemistry, neuroendocrinology and molecular neurobiology* (3. izd., str. 285–336). Springer.
- Mikkelsen, T. S., Hillier, L. W., Eichler, E. E., Zody, M. C., Jaffe, D. B., Yang, S. P., Enard, W., Hellman, I., Lindblad-Toh, K., Altheide, T. K., Archidiacono, N., Bork, P., Butler, J., Chang, J. L., Cheng, Z., Chinwalla, A. T., de Jong, P., Delehaunty, K. D., Fronick, C., ... Waterston, R. H. (2005). Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, 437(7055), 69–87.
- Miko, I. (2008a)/ Epistasis: Gene interaction and phenotype effects. *Nature Education*, 1(1), 197.
- Miko, I. (2008b) Gregor Mendel and the principles of inheritance. *Nature Education*, 1(1), 134.
- Miko, I. (2008c). Mitosis, meiosis, and inheritance. *Nature Education*, 1(1), 206.
- Miko, I. (2008č). Thomas Hunt Morgan and sex linkage. *Nature Education*, 1(1), 143.
- Miles, C., in Wayne, M. (2008). Quantitative trait locus (QTL) analysis. *Nature Education*, 1(1), 208.
- Miller, N. E., Bailey, C. J., in Stevenson, J. A. (1950). Decreased »hunger« but increased food intake resulting from hypothalamic lesions. *Science*, 112(2905), 256–259.
- Møller, A. P. (1997). Developmental stability and fitness: A review. *The American Naturalist*, 149(5), 916–932.



- Montag, C., in Reuter, M. (2014). Disentangling the molecular genetic basis of personality: From monoamines to neuropeptides. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 43, 228–239.
- Morgado, P. (2019, 9. december). *What is obsessive compulsive disorder?* Frontiers. <https://doi.org/10.3389/frym.2019.00138>
- Morgan, D., Grant, kathleen A., Gage, H. D., Mach, R. H., Kaplan, J. R., Prioleau, O., Nader, S. H., Buchheimer, N., Ehrenkaufner, R. L., in Nader, M. A. (2002). Social dominance in monkeys: Dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nature Neuroscience*, 5(2), 169–174.
- Morton, G. J., Meek, T. H., in Schwartz, M. W. (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(6), 367–378.
- Mueller, A., Armbruster, D., Moser, D. A., Canli, T., Lesch, K. P., Brocke, B., in Kirschbaum, C. (2011). Interaction of serotonin transporter gene-linked polymorphic region and stressful life events predicts cortisol stress response. *Neuropsychopharmacology*, 36(7), 1332–1339.
- Munafò, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., in Flint, J. (2008). Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: Meta-analysis and new data. *Biological Psychiatry*, 63(2), 197–206.
- Myers, P. (2007). Tandem repeats and morphological variation. *Nature Education*, 1(1), 1.
- Narvaes, R., in de Almeida, R. M. M. (2014). Aggressive behavior and three neurotransmitters: Dopamine, GABA, and serotonin—a review of the last 10 years. *Psychology and Neuroscience*, 7(4), 601–607.
- National Institute of Drug Abuse (2016). *Cocaine research report: How does cocaine produce its effects?* <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/cocaine/how-does-cocaine-produce-its-effects>
- National Institute of Drug Abuse. (2018). *The brain & the actions of cocaine, opioids, and marijuana*. <http://www.drugabuse.gov/publications/addiction-science/introduction>
- Neanderthal extinction. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Neanderthal\\_extinction](https://en.wikipedia.org/wiki/Neanderthal_extinction)
- Neave, N., Laing, S., Fink, B., in Manning, J. T. (2003). Second to fourth digit ratio, testosterone and perceived male dominance. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 270(1529), 2167–2172.
- Nelson, R. J., in Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 536–546.
- Nepomnaschy, P. A., Sheiner, E., Mastorakos, G., in Arck, P. C. (2007). Stress, immune function, and women's reproduction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1113, 350–364.
- Nestler, E. J. (2004). Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(4), 210–218.

- Nestler, E. J. (2012). Transcriptional mechanisms of drug addiction. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 10(3), 136–143.
- Neubauer, S., Hublin, J. J., in Gunz, P. (2018). The evolution of modern human brain shape. *Science Advances*, 4(1), eaa05961.
- Neurotorium. (B. I.). *Major depressive disorder – Comorbidity*. <https://neurotorium.org/slidedeck/major-depressive-disorder-comorbidities/>
- Ngun, T. C., in Vilain, E. . (2014). The biological basis of human sexual orientation: is there a role for epigenetics. *Advances in Genetics*, 86, 167–184.
- Ni, X., Bismil, R., Chan, K., Sicard, T., Bulgin, N., McMMain, S., in Kennedy, J. L. (2006). Serotonin 2A receptor gene is associated with personality traits, but not to disorder, in patients with borderline personality disorder. *Neuroscience Letters*, 408(3), 214–219.
- Ni, X., Chan, K., Bulgin, N., Sicard, T., Bismil, R., McMMain, S., in Kennedy, J. L. (2006). Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 40(5), 448–453.
- Ni, X. Q., Sicard, T., Bulgin, N., Bismil, R., Chan, K., McMMain, S., in Kennedy, J. L. (2007). Monoamine oxidase A gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatric Genetics*, 17(3), 153–157.
- Niesink, R. J. M., in van Laar, M. W. (2013). Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? *Frontiers in Psychiatry*, 4, 130.
- Nigg, J. T., in Goldsmith, H. H. (1994). Genetics of personality disorders: Perspectives from personality and psychopathology research. *Psychological Bulletin*, 115(3), 346–380.
- Nikkilä, H. V., Müller, K., Ahokas, A., Miettinen, K., Rimón, R., in Andersson, L. C. (1999). Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1725–1729.
- Nowak, M. A., in Sigmund, K. (2005). Evolution of indirect reciprocity. *Journal of Theoretical Biology*, 437(7063), 1291–1298.
- Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), 4–7.
- Olds, J., in Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6), 419–427.
- Osteology. (B. I.). The University of Alabama. <http://anthropologyiselemental.ua.edu/osteology.html>
- Österman, K., Björkqvist, K., Lagerspetz, K. M., Kaukiainen, A., Landau, S. F., Frączek, A., in Caprara, G. V. (1998). Cross-cultural evidence of female indirect aggression. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, 24(1), 1–8.

- Ouellet-Morin, I., Wong, C. C. Y., Danese, A., Pariante, C. M., Papadopoulos, A. S., Mill, J., in Arseneault, L. (2013). Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: A longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychological Medicine*, 43(9), 1813–1823.
- Panksepp, J. (2004). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. Oxford University Press.
- Passamonti, L., Fairchild, G., Goodyer, I. M., Hurford, G., Hagan, C. C., Rowe, J. B., in Calder, A. J. (2010). Neural abnormalities in early-onset and adolescence-onset conduct disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), 729–738.
- Paulson, J. F. (2010). Focusing on depression in expectant and new fathers: Prenatal and postpartum depression not limited to mothers (Series in Affective Science). *Psychiatry Times*, 27(2). <https://www.psychiatrictimes.com/view/focusing-depression-expectant-and-new-fathers>
- Pavlov, V. A., in Tracey, K. J. (2012). The vagus nerve and the inflammatory reflex – Linking immunity and metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), 743–754.
- Pawlowski, B., in Jasienska, G. (2005). Women's preferences for sexual dimorphism in height depend on menstrual cycle phase and expected duration of relationship. *Biological Psychology*, 70(1), 38–43.
- Peerbooms, O. L. J., van Os, J., Drukker, M., Kenis, G., Hoogveld, L., de Hert, M., Delespaul, P., van Winkel, R., in Rutten, B. P. F. (2011). Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: Evidence for a common genetic vulnerability? *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(8), 1530–1543.
- Pennisi, E. (2013). More genomes from Denisova cave show mixing of early human groups. *Science*, 340(6134).
- Penton-Voak, Ian S., in Chen, J. Y. (2004). High salivary testosterone is linked to masculine male facial appearance in humans. *Evolution and Human Behavior*, 25(4), 229–241.
- Penton-Voak, I. S., Little, A. C., Jones, B. C., Burt, D. M., Tiddeman, B. P., in Perrett, D. I. (2003). Female condition influences preferences for sexual dimorphism in faces of male humans (*Homo sapiens*). *Journal of Comparative Psychology*, 117(3), 264–271.
- Perrett, D. I., Lee, K. J., Penton-Voak, I., Rowland, D., Yoshikawa, S., Burt, D. M., Henzi, S. P., Castles, D. L., in Akamatsu, S. (1998). Effects of sexual dimorphism on facial attractiveness. *Nature*, 394(6696), 884–887.
- Pier, K. S., Marin, L. K., Wilsnack, J., in Goodman, M. (2016). The neurobiology of borderline personality disorder. *Psychiatric Times*, 33(3). <https://www.psychiatric-times.com/view/neurobiology-borderline-personality-disorder>

- Plomin, R., DeFries, J. C., Craig, I. W., in McGuffin, P. (2013). *Behavioral genetics*. Worth Publishers.
- Pollard, K. S., Salama, S. R., Lambert, N., Lambot, M. A., Coppens, S., Pedersen, J. S., Katzman, S., King, B., Onodera, C., Siepel, A., Kern, A. D., Dehay, C., Igel, H., Ares, M., Vanderhaeghen, P., in Haussler, D. (2006). An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature*, 443(7108), 167–172.
- Pontzer, H. (2017). Economy and endurance in human evolution. *Current Biology*, 27(12), R613–R621.
- Postsynaptic density. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Postsynaptic\\_density](https://en.wikipedia.org/wiki/Postsynaptic_density)
- Pratas, D., Silva, R. M., Pinho, A. J., in Ferreira, P. J. S. G. (2015). An alignment-free method to find and visualise rearrangements between pairs of DNA sequences. *Scientific Reports*, 5, 10203.
- Price, M. E., Pound, N., Dunn, J., Hopkins, S., in Kang, J. (2013). Body Shape Preferences: Associations with Rater Body Shape and Sociosexuality. *PLoS ONE*, 8(1), e52532.
- Prader–Willi syndrome. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Prader%E2%80%93Willi\\_syndrome](https://en.wikipedia.org/wiki/Prader%E2%80%93Willi_syndrome)
- Prüfer, K., Racimo, F., Patterson, N., Jay, F., Sankararaman, S., Sawyer, S., Heinze, A., Renaud, G., Sudmant, P. H., Filippo, C. de, Li, H., Mallick, S., Dannemann, M., Fu, Q., Kircher, M., Kuhlwilm, M., Lachmann, M., Meyer, M., Ongyerth, M., ... Pääbo, S. (2014). The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*, 505, 43–49.
- Pulst, S. M. (1999). Genetic linkage analysis. *Archives of Neurology*, 56(6), 667–672.
- Radež, J., in Kapš, P. (2015). Pogledi na mejno osebnostno motnjo. *eSinapsa: spletna revija za znanstvenike, strokovnjake in nevroznanstvene navdušence*, 9. <http://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/2015-9/162/Pogledi%20na%20mejno%20osebnostno%20motnjo>
- Raine, A., Lee, L., Yang, Y., in Colletti, P. (2010). Neurodevelopmental marker for limbic maldevelopment in antisocial personality disorder and psychopathy. *British Journal of Psychiatry*, 197(3), 186–192.
- Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S., LaCasse, L., in Colletti, P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(2), 119–127.
- Raleigh, M. J., McGuire, M. T., Brammer, G. L., in Yuviler, A. (1984). Social and environmental influences on blood serotonin concentrations in monkeys. *Archives of General Psychiatry*, 41(4), 405–410.
- Rando, O. J., in Simmons, R. A. (2015). I'm eating for two: Parental dietary effects on offspring metabolism. *Cell*, 161(1), 93–105.

- Reardon, S. (2016, 21. oktober). Neandertal DNA affects modern ethnic difference in immune response. *Nature*. [https://www.scientificamerican.com/article/neandertal-dna-affects-modern-ethnic-difference-in-immune-response/?WT.mc\\_id=SA\\_EVO\\_20161024](https://www.scientificamerican.com/article/neandertal-dna-affects-modern-ethnic-difference-in-immune-response/?WT.mc_id=SA_EVO_20161024)
- Rees, E., O'Donovan, M. C., in Owen, M. J. (2015). Genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 2, 8–14.
- Regier, D. A., Narrow, W. E., Clarke, D. E., Kraemer, H. C., Kuramoto, S. J., Kuhl, E. A., in Kupfer, D. J. (2013). DSM-5 field trials in the United States and Canada, part II: Test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *American Journal of Psychiatry*, 170(1), 59–70.
- Reichborn-Kjennerud, T., Czajkowski, N., Neale, M. C., Ørstavik, R. E., Torgersen, S., Tambs, K., Røysamb, E., Harris, J. R., in Kendler, K. S. (2007). Genetic and environmental influences on dimensional representations of DSM-IV cluster C personality disorders: A population-based multivariate twin study. *Psychological Medicine*, 37(5), 645–653.
- Resnick, B. (2017, 14. februar). *Humans and Neanderthals had sex. But was it for love?* Vex. <https://www.vox.com/2016/9/14/12887956/human-neanderthal-sex-love-genetics>
- Rhee, S. H., in Waldman, I. D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Bulletin*, 128(3), 490–529.
- Rhodes, G., Zebrowitz, L. A., Clark, A., Kalick, S. M., Hightower, A., in McKay, R. (2001). Do facial averageness and symmetry signal health? *Evolution and Human Behavior*, 22(1), 31–46.
- Rice, G., Anderson, C., Risch, N., in Ebers, G. (1999). Male homosexuality: Absence of linkage to microsatellite markers at Xq28. *Science*, 284(5414), 665–667.
- Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Alexis, E., Kau, A. L., Griffin, N. W., Lombard, V., Henrissat, B., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Ilkayeva, O., Semenkovich, C. F., Funai, K., Hayashi, D. K., Lyle, B. J., Martini, M. C., Luke, K., Clemente, J. C., ... Walters, W. A. (2014). Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science*, 341(6150). <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
- Ridley, M. (1993). *The red queen: Sex and the evolution of human nature*. Penguin.
- Rilling, J. K., in Young, L. J. (2014). The biology of mammalian parenting and its effect on offspring social development. *Science*, 345(6198), 771–776.
- Robbins, T. W. (2005). Controlling stress: How the brain protects itself from depression. *Nature Neuroscience*, 8(3), 361–262.
- Robbins, T. W., Vaghi, M. M., in Banca, B. (2019). Obsessive-compulsive disorder: Puzzles and prospects. *Neuron*, 102(1), 27–47.
- Roberts, S. C., in Little, A. C. (2008). Good genes, complementary genes and human mate preferences. *Genetica*, 134(1), 31–43.

- Robinson, T. E., in Kolb, B. (1997). Persistent structural modifications in Nucleus Accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with Amphetamine. *Journal of Neuroscience*, 17(21), 8491–8497.
- Rodríguez-Paredes, M., in Esteller, M. (2011). Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nature Medicine*, 17(3), 330–339.
- Rönn, T., Volkov, P., Davegårdh, C., Dayeh, T., Hall, E., Olsson, A. H., Nilsson, E., Tornberg, Å., Dekker Nitert, M., Eriksson, K. F., Jones, H. A., Groop, L., in Ling, C. (2013). A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genetics*, 9(6), e1003572.
- Roosendaal, B., McEwen, B. S., in Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 423–433.
- Roque Bravo, R., Faria, A. C., Brito-da-Costa, A. M., Carmo, H., Mladěnka, P., Dias da Silva, D., in Remião, F. (2022). Cocaine: an updated overview on chemistry, detection, biokinetics, and pharmacotoxicological aspects including abuse pattern. *Toxins*, 14(4), 278.
- Rose, R. J., in Dick, D. M. (2005). Gene-environment interplay in adolescent drinking behavior. *Alcohol Research and Health*, 28(4), 222–229.
- Rosmond, R., Rankinen, T., Chagnon, M., Pérusse, L., Chagnon, Y. C., Bouchard, C., in Björntorp, P. (2001). Polymorphism in exon 6 of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with elevated blood pressure and personality disorders in men. *Journal of Human Hypertension*, 15(8), 553–558.
- Rošker, J. S. (2015, 27. februar). Predolge noge in prekratka znanost. *Mladina*. <https://www.mladina.si/164578/predolge-noge-in-prekratka-znanost/>
- Rot, M. A. H., Mathew, S. J., in Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal*, 180(3), 305–313.
- Roy-Byrne, P. P., Craske, M. G., in Stein, M. B. (2006). Panic disorder. *The Lancet*, 368(9540), 1023–1032.
- Rožman, P., in Jež, M. (2011). *Matične celice in napredno zdravljenje*. Celjska Mohorjeva družba.
- Sahelanthropus tchadensis*. (B. I.). Smithsonian Institution. <https://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/species/sahelanthropus-tchadensis>
- Sanchez-Roige, S., Gray, J. C., MacKillop, J., Chen, C. H., in Palmer, A. A. (2018). The genetics of human personality. *Genes, Brain and Behavior*, 17(3), e12439.
- Sapolsky, R. M. (2004). *Why zebras don't get ulcers: The acclaimed guide to stress, stress-related diseases, and coping* (3. izd.). Holt Paperbacks.
- Sarkar, D. K., Murugan, S., Zhang, C., in Boyadjieva, N. (2012). Regulation of cancer progression by  $\beta$ -endorphin neuron. *Cancer Research*, 72(4), 836–840.
- Schwartz, T. L., Sachdeva, S., in Stahl, S. M. (2012). Glutamate neurocircuitry: Theoretical underpinnings. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 195.

- Seeman, P. (2011). All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D<sub>2</sub><sup>high</sup> receptors. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 17(2), 118–132.
- Seo, D., Patrick, C. J., in Kennealy, P. J. (2008). Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and Violent Behavior*, 13(5), 383–395.
- Sexy son hypothesis. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Sexy\\_son\\_hypothesis](https://en.wikipedia.org/wiki/Sexy_son_hypothesis)
- Shilpa, S., in Venkatesha Murthy, C. (2011). Understanding personality from Ayurvedic perspective for psychological assessment: A case. *An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda*, 32(1), 12.
- Shors, T. J., Chua, C., in Falduto, J. (2001). Sex differences and opposite effects of stress on dendritic spine density in the male versus female hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 21(16), 6292–6297.
- Simonti, C. N., Vernot, B., Bastarache, L., Bottinger, E., Carrell, D. S., Chisholm, R. L., Crosslin, D. R., Hebring, S. J., Jarvik, G. P., Kullo, I. J., Li, R., Pathak, J., Ritchie, M. D., Roden, D. M., Verma, S. S., Tromp, G., Prato, J. D., Bush, W. S., Akey, J. M., ... Capra, J. A. (2016). The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science*, 351(6274), 737–741.
- Singh, D. (1993). Adaptive significance of female physical attractiveness: Role of waist-to-hip ratio. *Journal of Personality and Social Psychology*, 65(2), 293–307.
- Social darwinism. (B. I.). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Social\\_Darwinism](https://en.wikipedia.org/wiki/Social_Darwinism)
- Sorokowski, P., in Pawlowski, B. (2008). Adaptive preferences for leg length in a potential partner. *Evolution and Human Behavior*, 29(2), 86–91.
- Stankiewicz, A. M., Swiergiel, A. H., in Lisowski, P. (2013). Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Research Bulletin*, 98, 76–92.
- St. Clair, D., in He, L. (2005). Rates of adult schizophrenia following of 1959–1961. *Jama*, 294(5), 557–562.
- Stein, D. J., Costa, D. L. C., Lochner, C., Miguel, E. C., Janardhan Reddy, Y. C., Shavitt, R. G., van den Heuvel, O. A., in Blair Simpson, H. (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 52.
- Stephen, I. D., Coetzee, V., in Perrett, D. I. (2011). Carotenoid and melanin pigment coloration affect perceived human health. *Evolution and Human Behavior*, 32(3), 216–227.
- Stockton, R. (2016, 13. december). *How American Eugenics programs inspired the Nazis*. ati. <https://allthatsinteresting.com/american-eugenics>
- Sullivan, P. F. (2005). The genetics of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(7), e212.
- Sullivan, P. F. (2017). How good were candidate gene guesses in schizophrenia genetics? *Biological Psychiatry*, 82(10), 696–697.



- Sullivan, P. F., Daly, M. J., in O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nature Review Genetics*, 13(8), 537–551.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., in Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552–1562.
- Suntsova, M. V., in Buzdin, A. A. (2020). Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics*, 21, 535.
- Swaddle, J. P., in Reiersen, G. W. (2002). Testosterone increases perceived dominance but not attractiveness in human males. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 269(1507), 2285–2289.
- Takahashi, A., Shimamoto, A., Boyson, C. O., DeBold, J. F., in Miczek, K. A. (2010). GABAB receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus and escalation of aggression in mice. *Journal of Neuroscience*, 30(35), 11771–11780.
- Tamminga, C. A. (2003). The science of antipsychotics: Mechanistic insight. *CNS Spectrums*, 8(S2), 5–9.
- TED. (2012, 10. april). *Moral behavior in animals | Frans de Waal* [Video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=GcJxRqT5nk>
- TEDx Talks. (2014, 30. maj). *Decoding the unique medical needs of the Amish | Kevin Strauss | TEDxLancaster* [Video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=N2ox8g4uQqc>
- Terracciano, A., Tanaka, T., Sutin, A. R., Deiana, B., Balaci, L., Sanna, S., Olla, N., Maschio, A., Uda, M., Ferrucci, L., Schlessinger, D., in Costa, P. T. (2010). BDNF Val66Met is associated with introversion and interacts with 5-HTTLPR to influence neuroticism. *Neuropsychopharmacology*, 35(5), 1083–1089.
- The Treatment Advocacy Center. (B. I.). *Schizophrenia is a disease of the brain*. Schizophrenia.com. <http://schizophrenia.com/family/disease.htm>
- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W., in Rapoport, J. L. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), 11650–11655.
- Thornhill, R., in Gangestad, S. W. (2006). Facial sexual dimorphism, developmental stability, and susceptibility to disease in men and women. *Evolution and Human Behavior*, 27(2), 131–144.
- Thulin, L. (2019, 4. december). The distinctive »Habsburg Jaw« was likely the result of the royal family's inbreeding. *Smithsonian Magazine*. <https://www.smithsonianmag.com/smart-news/distinctive-habsburg-jaw-was-likely-result-royal-family-inbreeding-180973688/>



- Tienari, P., Wynne, L. C., Sorri, A., Lahti, I., Läksy, K., Moring, J., Naarala, M., Nieminen, P., in Wahlberg, K. E. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *The British Journal of Psychiatry*, 184(3), 216–222.
- Tilley, M. R., O'Neill, B., Han, D. D., in Gu, H. H. (2009). Cocaine does not produce reward in absence of dopamine transporter inhibition. *Neuroreport*, 20(1), 9–12.
- Tomkins, S. S. (1981). The quest for primary motives: Biography and autobiography of an idea. *Journal of Personality and Social Psychology*, 41(2), 308–329.
- Torgersen, S., Czajkowski, N., Jacobson, K., Reichborn-Kjennerud, T., Røysamb, E., Neale, M. C., in Kendler, K. S. (2008). Dimensional representations of DSM-IV cluster B personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: A multivariate study. *Psychological Medicine*, 38(11), 1617–1625.
- Tovée, M. J., Maisey, D. S., Vale, E. L., in Cornelissen, P. L. (1999). Characteristics of male attractiveness for women. *The Lancet*, 353(9163), 1500.
- Transcriptomics technologies. (2023, 2. januar). V *Wikipediji*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Transcriptomics\\_technologies](https://en.wikipedia.org/wiki/Transcriptomics_technologies)
- Trevathan, W. (2015). Primate pelvic anatomy and implications for birth. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1663), 20140065. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0065>
- Trivers, B. Y. R. L. (1971). The evolution of reciprocal altruism. *The Quarterly Review of Biology*, 46(1), 35–57.
- Turri, M. G., Datta, S. R., Defries, J., Henderson, N. D., in Flint, J. (2001). QTL analysis identifies multiple behavioral dimensions in ethological tests of anxiety in laboratory mice. *Current Biology*, 11(10), 725–734.
- Uher, R. (2014). Gene-environment interactions in severe mental illness. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 48.
- Ungar, P. S., in Sponheimer, M. (2011). The diets of early Hominins. *Science*, 334(6053), 190–193.
- Uršič, K., in Paska, A. V. (2018). Epigenetics and suicidal behaviour. *Zdravniški Vestnik*, 87(9–10), 417–428.
- Van Arsdale, A. P. (2013). Homo erectus – A bigger, smarter, faster hominin lineage. *Nature Education Knowledge*, 4(1), 2.
- van den Brink, F. (2016). *Microreactor for electrochemical conversion* [Unpublished doctoral dissertation]. University of Twente.
- Van Der Knaap, L. J., Riese, H., Hudziak, J. J., Verbiest, M. M. P. J., Verhulst, F. C., Oldenhinkel, A. J., in Van Oort, F. V. A. (2014). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence: The TRAILS study. *Translational Psychiatry*, 4(4), e381.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R., in Telang, F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, 56, 3–8.

- Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G. J., Fowler, J. S., Leonido-Yee, M., Franceschi, D., Sedler, M. J., Gatley, S. J., Hitzemann, R., Ding, Y. S., Logan, J., Wong, C., in Miller, E. N. (2001). Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *The American Journal of Psychiatry*, 158(3), 377–382.
- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Brown, A., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Chen, A. Z., Coggeshall, M., Cornaby, L., Dandona, L., Dicker, D. J., Dilegge, T., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Fleming, T., Forouzanfar, M. H., ... Zuhlke, L. J. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1545–1602.
- Waite, C., in Little, A. C. (2006). Preferences for symmetry in conspecific facial shape among *Macaca mulatta*. *International Journal of Primatology*, 27(1), 133–145.
- Walder, D. J., Trotman, H. D., Cubells, J. F., Brasfield, J., Tang, Y., in Walker, E. F. P. (2010). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) modulation of cortisol secretion in psychiatrically at-risk and healthy adolescents. *Psychiatric Genetics*, 20(4), 166–170.
- Walker, A. W., in Parkhill, J. (2013). Fighting obesity with bacteria. *Science*, 341(6150), 1069–1070.
- Walum, H., Westberg, L., Henningsson, S., Neiderhiser, J. M., Reiss, D., Igl, W., Ganiban, J. M., Spotts, E. L., Pedersen, N. L., Eriksson, E., in Lichtenstein, P. (2008). Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(37), 14153–14156.
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., in Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet*, 357(9253), 354–357.
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, D., in Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847–854.
- Wedekind, C., Seebeck, T., Bettens, F., Paepke, A. J., Wedekind, C., Seebeck, T., Bettens, F., in Paepke, A. J. (1995). MHC-dependent mate preferences in humans stable. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 260(1359), 245–249.
- Weisfeld, G. E., Czilli, T., Phillips, K. A., Gall, J. A., in Lichtman, C. M. (2003). Possible olfaction-based mechanisms in human kin recognition and inbreeding avoidance. *Journal of Experimental Child Psychology*, 85(3), 279–295.
- Whitehouse, A. J. O., Gilani, S. Z., Shafait, F., Mian, A., Tan, D. W., Maybery, M. T., Keelan, J. A., Hart, R., Handelsman, D. J., Goonawardene, M., in Eastwood, P. (2015). Prenatal testosterone exposure is related to sexually dimorphic facial morphology in adulthood. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1816), 20151351.

- Whitty, M. T., in Quigley, L. L. (2008). Emotional and sexual infidelity offline and in cyberspace. *Journal of Marital and Family Therapy*, 34(4), 461–468.
- Widiker, S., Kärst, S., Wagener, A., in Brockmann, G. A. (2010). High-fat diet leads to a decreased methylation of the *Mcr4* gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *Journal of Applied Genetics*, 51(2), 193–197.
- Williams, T. J., Scott, E., Christensen, B. M., Cooke, A. D., in Al., E. (2000). Finger-length ratios and sexual orientation. *Nature*, 404(6777), 455–456.
- Wilson, R. S. (2016). The Louisville Twin Study: Developmental synchronies in behavior. *Child Development*, 54(2), 298–316.
- Winternitz, J., Abbate, J. L., Huchard, E., Havlíček, J., in Garamszegi, L. (2017). Patterns of MHC-dependent mate selection in humans and nonhuman primates: A meta-analysis. *Molecular Ecology*, 26(2), 668–688.
- Wolf, A., in Durham, W. (2004). *Inbreeding, incest, and the incest taboo: The state of knowledge at the turn of the century*. Stanford University Press.
- Wong, C. C. Y., Caspi, A., Williams, B., Craig, I. W., Houts, R., Ambler, A., Moffitt, T. E., in Mill, J. (2010). A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics*, 5(6), 516–526.
- Woo, J. J., Pouget, J. G., Zai, C. C., &žin Kennedy, J. L. (2020). The complement system in schizophrenia: where are we now and what's next?. *Molecular psychiatry*, 25(1), 114–130.
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Ženeva.
- Wüst, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H., in Kirschbaum, C. (2000). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 25(7), 707–720.
- Yanowitch, R., in Coccaro, E. (2011). The neurochemistry of human aggression. *Advances in Genetics*, 75, 151–169.
- Yonkers, K. A., Ramin, S. M., Rush, A. J., Navarrete, C. A., Carmody, T., March, D., Heartwell, S. F., in Leveno, K. J. (2001). Onset and persistence of postpartum depression in an inner-city maternal health clinic system. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1856–1863.
- Young, L. J., in Wang, Z. (2004). The neurobiology of pair bonding. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1048–1054.
- Young, K. A., Gobrogge, K. L., Liu, Y., in Wang, Z. (2011). The neurobiology of pair bonding: Insights from a socially monogamous rodent. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(1), 53–69.
- Zahari, Z., Salleh, M. R., Johari, M. K. Z., Musa, N., in Ismail, R. (2011). A nested allele-specific multiplex polymerase chain reaction method for the detection of *DRD2* polymorphisms. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 18(4), 43–56.
- Zak, P. J., Stanton, A. A., in Ahmadi, S. (2007). Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS ONE*, 2(11), e1128.

- Zakhari, S. (2013). Alcohol metabolism and epigenetics changes. *Alcohol Research: Current Reviews*, 35(1), 6–16.
- Zorjan, S. (2015). Shizofrenija: vloga genetike. *eSinapsa: spletna revija za znanstvenike, strokovnjake in nevroznanstvene navdušence*, 10. [https://www.sinapsa.org/eSinapsa/clanki/176/shizofrenija\\_vloga\\_genetike](https://www.sinapsa.org/eSinapsa/clanki/176/shizofrenija_vloga_genetike)
- Zuckerman, M. (1991). *Psychobiology of personality*. Cambridge University Press.
- Zupanc, T., Pregelj, P., in Paska, A. V. (2012). Involvement of epigenetic mechanisms in the development of posttraumatic stress disorder. *Slovenian Medical Journal*, 81(3), 246–252.



