

# Influența softului epigenetic asupra hardului genetic al creierului

## *Influence of epigenetic software on the genetic hardware of the brain*

Prof. As. Dr. Adrian RESTIAN

Membru titular al Academiei de Științe Medicale

### INTRODUCERE

Creierul este probabil unul dintre cele mai complicate sisteme din univers, deoarece el este format din peste 100 de miliarde de neuroni, care se leagă între ei prin intermediul a peste 100 de trilioane de sinapse, care dau naștere la o rețea formată din peste 1 milion de miliarde de conexiuni posibile, care depășesc cu mult numărul total al atomilor din univers. Și toate acestea se realizează plecând de la o singură celulă stem, adică de la aceeași informație genetică, care dă naștere nu numai la neuroni, ci și la celulele musculare, la celulele hepatice, la celulele epiteliale și la toate celelalte 200 de tipuri de celule din care este format organismul uman. Dar încă de multă vreme s-a constatat că pentru formarea creierului nu este suficientă informația genetică pe care am moștenit-o de la părinții noștri, ci sunt necesare și anumite informații primite din mediul exterior. În acest sens, D.H. Hubel și T.H. Wiesel (1) au arătat că dacă copilul nu primește informațiile optice necesare, într-o anumită perioadă de dezvoltare, scoarța cerebrală occipitală nu se va putea structura în mod corespunzător și copilul nu va mai putea vedea niciodată. Aceasta înseamnă că creierul are nevoie de informație nu numai pentru reglarea comportamentului în funcție de variațiile din mediul extern, ci și pentru construirea structurilor sale informaționale. Adică în timp ce pentru formarea ficatului, a rinichilor și a plămânilor este suficientă informația genetică primită de la părinți, pentru formarea și funcționarea creierului, pe lângă informația genetică, mai

sunt necesare și anumite informații primite din mediul extern. De aceea creierul a devenit de fapt un organ informațional (2). În ultimul timp s-a constatat însă că, pe lângă informația genetică adusă de cele 20.000 și de gene pe care le-am moștenit de la părinții noștri și pe lângă informația primită din mediul înconjurător, în dezvoltarea și în funcționarea creierului mai intervin și o serie întreagă de mecanisme epigenetice (3), capabile să regleze activitatea genelor în funcție de informațiile primite din mediul înconjurător. În felul acesta mecanismele epigenetice se interpun între informația genetică stocată în molecula de ADN și informația primită din mediul extern, devenind de fapt un fel de software care reglează hardware-ul genetic al creierului (4).

### MUTAȚIA CARE A DUS LA CREȘTEREA CREIERULUI

Deși prin prelucrarea superioară a informațiilor creierul s-a dovedit foarte util pentru păstrarea homeostaziei într-un mediu foarte variabil și de multe ori chiar foarte ostil, creierul s-a dezvoltat foarte încet. I-au trebuit peste 450 de milioane de ani pentru a ajunge de la ganglionul primitiv al trilobiților la greutatea de 400 de grame a creierului australopitecului de acum 3 milioane de ani. În tot acest timp creierul animalelor a rămas foarte mic. De aceea ele s-au bazat pe celelalte organe, adică pe sistemul lor osteoarticular, pe dinții lor, pe forța lor, uneori și pe văzul și mirosul lor și pe instinctele lor de apărare. Abia după 450 de milioane de ani a

Adresă de corespondență:

Prof. As. Dr. Adrian Restian, Membru titular al Academiei de Științe Medicale  
e-mail: restian2003@yahoo.com

apărut la un moment dat mutația unei gene, care a stimulat brusc dezvoltarea creierului uman. Din acel moment omul a început să folosească tot mai mult capacitățile extraordinare ale creierului, care a devenit organul capabil să regleze în timp util comportamentul organismului pentru a face față condițiilor foarte variabile ale mediului înconjurător (5).

Unii cercetători susțin, deci, că creierul nostru s-a dezvoltat până la stadiul în care îl avem noi astăzi, datorită mutației unei gene denumite ARHGAP11B. Înlocuirea unei molecule de citozină cu molecula de guanină i-a conferit genei ARHGAP11B, care nu se găsește la nici o altă specie, capacitatea de a stimula diviziunea neuronilor și de a face astfel posibilă creșterea extrem de rapidă a creierului uman (6). De aceea unii cercetători susțin că gena ARHGAP11B este cea care i-a conferit omului posibilitatea de a se detașa de toate celelalte rude ale sale. Ei cred că prin intermediul genei ARHGAP11B mutante s-a ajuns de la creierul de 700 de grame al lui *Homo habilis*, de acum 2 milioane de ani, la creierul de 1.000 de grame al lui *Homo erectus*, de acum un milion de ani, și la creierul de 1.500 de grame al lui *Homo sapiens* (5).

Dar genele nu lucrează niciodată singure și de aceea nici gena ARHGAP11B nu putea realiza singură dezvoltarea unui sistem atât de complicat cum este creierul uman. În acest sens, P.D. Evans, J.R. Anderson și E.J. Vallender (7) au arătat că în dezvoltarea și funcționarea creierului intervin cel puțin 200 de gene. Printre acestea se numără și gena denumită microcefalina, genele FOXP1 și ASPM (Abnormal Spindle-like Microcephaly), a căror mutație determină microcefalia și care în mod normal joacă deci un rol foarte important în dezvoltarea creierului. În cele din urmă se admite că în dezvoltarea și funcționarea creierului intervin câteva mii de gene, care contribuie la diferențierea neuronilor, la migrarea lor, la secreția factorilor de creștere neuronală, la apariția sinapselor, la sinteza mediatorilor sinaptici și așa mai departe (8). Așa spre exemplu, gena USP9X este implicată în formarea neuronilor și a sinapselor, gena DLG3 este implicată în memorie și învățare. Gena FOXP2 este implicată în limbaj. Genele DYX1C1, DCDC2, KIA0319, ROBO1 sunt implicate în dislexie și așa mai departe. Dar majoritatea genelor de care dispune genomul nostru nu reprezintă decât tiparul după care sunt sintetizate sau ar putea fi sintetizate proteinele, enzimele, hormonii și neuromediatorii. Pentru a putea intra în acțiune tiparul genetic mai are nevoie și de niște

mecanisme, așa cum sunt mecanismele enzimatice care intervin în funcționarea genomului. Iar aceste mecanisme genetice, care au rolul de a păstra stabilitatea organismului în pofida numeroaselor variații ale mediului înconjurător, sunt și ele declanșate la rândul lor de niște factori externi. De aceea genele, care nu sunt decât niște tipare, nu funcționează decât atunci când sunt stimulate de niște factori externi, de niște factori de creștere, de niște hormoni sau de niște informații primite din mediul extern, care ajung prin intermediul receptorilor celulari și al căilor de semnalizare intracelulară până la nivelul unor mecanisme epigenetice, care reglează activitatea genelor în funcție de variațiile mediului înconjurător. De aceea, în timp ce majoritatea cercetătorilor studiau genomul uman, unii cercetători s-au orientat spre studierea mecanismelor epigenetice care se interpun între genom și factorii de mediu.

## DE LA HARDUL GENETIC LA SOFTUL EPIGENETIC

Deși, la un moment dat, a devenit evident că genomul nostru nu reprezintă de fapt decât un depozitar al informației genetice, asemănător cu hardul unui disc de calculator și că acest hard nu poate funcționa fără un soft, adică fără un program de funcționare, care să adapteze activitatea genelor la condițiile foarte variabile și de multe ori chiar foarte ostile ale mediului înconjurător, totuși majoritatea cercetătorilor au continuat să studieze hardul, adică structura materială a genomului, ignorând softul epigenetic, care ar trebui să regleze funcționarea hardului genetic. Abia după ce genetica a ajuns la apogeul său și s-a constatat că genomul, care este depozitarul informației genetice, nu poate funcționa fără un program care să gestioneze informația respectivă, cercetătorii s-au orientat asupra mecanismelor epigenetice care reglează activitatea genelor în funcție de nevoi. De aceea cea mai lungă perioadă privind studiul eredității a fost consacrată structurii genomului, adică a hardului genetic, și a culminat cu descifrarea genomului uman (9).

Dar deși genetica a făcut o serie întreagă de descoperiri extraordinare, până când s-a ajuns la descifrarea genomului uman, probabil că una dintre cele mai importante descoperiri din genetică a fost făcută, în 1960, de Marchal Nirenberg (10), care a descoperit codul genetic. Descoperirea codului genetic a arătat că nu substanța, din care este formată molecula filiformă

de ADN, ci informația genetică pe care ea o conține este cea prin intermediul căreia se transmit caracterele ereditare, precum și eventualele boli, de la părinți la copii. Ar fi suficient să arătăm că noțiunea de codificare se referă numai la informație, ceea ce înseamnă că nu substanța, ci informația genetică este cea care se transmite, de fapt, de la părinți la copii. Iar informația reprezintă un alt aspect al realității, care are alte legi de conservare și de transformare (11).

Pentru a sublinia importanța informației în transmiterea caracterelor ereditare, precum și a unor boli genetice, ar fi suficient să remarcăm faptul că viitorul copil primește de la părinții săi într-o infimă cantitate de substanță o foarte mare cantitate de informație. Adică el primește într-o infimă cantitate de 7 pg de ADN, adică în 7 milionimi de gram de ADN, o foarte mare cantitate de informație, apreciată la 1-1,5 GB (12). Pentru a putea aprecia discrepanța dintre cantitatea infinezimală de substanță din care este constituită molecula de ADN și cantitatea foarte mare de informație genetică pe care o conține ar fi suficient să arătăm că pentru a scrie această informație pe hârtie ne-ar trebui 400 de volume de câte 1.000 de pagini fiecare. Iar pentru a citi fără întreruperi această informație ne-ar trebui, după cum arată geneticianul Francis Collins (13), conducătorul uneia dintre cele două echipe care au descifrat genomul uman, peste 31 de ani. Iar după cum arată unii autori, o cantitate de 6 grame de ADN ar conține o cantitate uluitoare de informație, de 3.072 de exabites, un exabite fiind egal cu un miliard de GB. De aceea matematicienii caută să construiască niște ordinatoare bazate pe ADN (14).

De asemenea, este important de remarcat faptul că nici în procesul de transcripție și de translație nu se transmite substanță de la ADN la proteine. Nu substanța, ci informația genetică este cea care trece de pe ADN pe ARN și apoi de pe ARN pe proteinele din care este format organismul nostru. ADN rămâne în nucleu, iar ARN care transmite informația genetică de la ADN la ribosomii din citoplasmă este reciclat pentru a fi utilizat la o altă transmitere. De aceea genomul este nu numai o mașinărie chimică foarte complicată, ci și un calculator biologic foarte complicat. Simplificând oarecum fenomenele, am putea compara genomul cu hardul unui disc de calculator, în care este depozitată informația genetică primită de la părinți. Epigenomul ar reprezenta softul, adică programul care caută să regleze activitatea genelor în funcție de provocările mediului înconjurător. Iar bolile cu care

suntem confrunțați reprezintă în cele din urmă rezultatul modului în care epigenomul nostru a prelucrat, sau mai bine zis a compatibilizat, informația primită de la părinții săi cu informația primită din mediul înconjurător (15).

## SUBSTRATUL SOFTULUI EPIGENETIC

Primele observații privind influența factorilor epigenetici asupra funcționării genomului au fost făcute încă din 1913, când A.H. Sturtevant a constatat că rearanjarea unor porțiuni din cromosomi poate influența fenotipul la urmași. În 1950, E. Stedman (16) a constatat că acetilarea histonelor inhibă activitatea genelor adiacente. Iar în 1962, J. Daskocil și F. Sorm au confirmat că prin metilarea ADN se reduce sinteza enzimatică. În 1964, V.G. Allfrey și A.E. Mirsky (17) au arătat că nu numai metilarea ADN, ci și metilarea și acetilarea histonelor influențează activitatea genelor. În 1985, B.M. Cattanach și M. Kirk au arătat că metilarea ADN are rolul de a inhiba secvențele repetitive ale ADN, care reprezintă peste 40% din genom. În 1994, M.J.Pazin, R.T. Kamakaka și J.T. Kadonaga au arătat că și modelarea și remodelarea cromatinei poate influența activitatea genelor. În 1996, J.E. Bronwenil, J. Zhou și T. Ranalli (18) au arătat că histon-acetil-transferaza crește expresia genelor respective. Iar J. Tauton, C.A. Hassing și S.L. Schreiber au arătat că histon-deacetilaza inhibă activitatea genelor respective. Aceste modificări pot să fie reversibile, dar ele pot să fie și stabile. Apoi s-a constatat că nu numai metilarea și demetilarea ADN, ci și metilarea și acetilarea histonelor, modelarea cromatinei și genele săltărețe, ci și numeroasele specii de ARN noncodant au o activitate foarte importantă în reglarea epigenetică. De aceea, R. Holliday (19) a introdus, în 1987, termenul de ereditate epigenetică.

Dar termenul de epigenetică a fost introdus de Conrad Waddington (20) încă din 1942. Prin epigenetică el se referea la influențele pe care mediul înconjurător le poate avea asupra fenotipului nostru, fără a modifica structura genelor. Adică în timp ce genele codifică structura chimică a proteinelor, care vor avea rolul de enzime, de mesageri chimici, de receptori celulari sau de anticorpi, epigenetica stabilește care gene trebuie să acționeze pentru a sintetiza proteinele respective, în funcție de solicitările mediului extern. În felul acesta epigenetica reprezintă un fel de interfață dintre genom și mediu, care nu numai că nu se opune programului genetic, ci caută să pună în valoare potențialul genelor pe care

le-am moștenit, în funcție de condițiile foarte variabile ale mediului înconjurător.

## ROLUL EPIGENETICII ÎN DEZVOLTAREA ȘI FUNCȚIONAREA CREIERULUI

Dar deși ea are un rol foarte important în reglarea relațiilor dintre genom și mediu, rolul cel mai important al epigeneticii în organismele pluricelulare este acela de a realiza diferențierea celulară. După cum se știe, în timpul fecundării majoritatea genelor sunt metilate, adică inhibate. Dar imediat după fecundare începe o demetilare, până la 20%, a genelor. Iar apoi se produce o nouă remetilare a genelor, până la proporția de 60% din genom, realizând-se astfel o reprogramare genetică a viitorului organism. De aceea, după cum au arătat J.H. Lee și S. Hart și D. Skalnik (21), acetilarea și deacetilarea histonelor pot influența dezvoltarea embrionului.

Dar realizând o demetilare și o remetilare selectivă, adică activarea unor gene și inhibarea altor gene din zestrea genetică a zigotului, mecanismele epigenetice pot realiza o diferențiere a celulelor pentru a da naștere la diferitele țesuturi și organe înalt specializate. Mecanismele epigenetice sunt cele care, plecând de la celula ou, adică de la o anumită informație genetică, reușește, prin activarea și inactivarea corespunzătoare a celor aproximativ 20.000 de gene, să realizeze diferențierea celulelor care vor forma organismul nostru. Epigenetica este, deci, cea prin intermediul căreia îi putem răspunde astăzi lui Thomas Morgan, care se întreba, încă prin 1910, cum se face diferențierea celulelor din organismul nostru. Dar de unde știu mecanismele epigenetice ce gene să activeze și ce gene să inactiveze? Este o problemă foarte complicată, care mută discuția de la programarea genetică la programarea epigenetică.

După cum se știe, dezvoltarea creierului începe încă din primele zile de viață a embrionului și probabil că nu se termină niciodată, deoarece creierul este singurul organ care este mereu influențat de informațiile pe care le primește din afară și care reușesc să îl modeleze și să îl remodeleze în permanență. Adică modelarea și remodelarea creierului depind pe de o parte de informația genetică a organismului iar pe de altă parte de informațiile primite din mediu și de mecanismele epigenetice care se interpun între informația genetică și informația oferită de mediu. De aceea Feng, S. Fouse și G. Fan (22) arată că procesele de metilare a ADN din creier sunt mult mai active decât în alte organe. Iar F. Gage

(23) arată că și genele săltărețe, capabile să remodeleze arhitectura genomului, sunt mult mai active în creier decât în celelalte organe.

După cum au arătat M. Kaneda, M. Okano și K.M. Hata (24), în timpul embriogenezei, când se construiește creierul, sunt mai active metiltransferazele de novo, așa cum ar fi DNMT3a și DNMT3b, care inițiază diferențierea neuronilor. Iar după cum arată A.A. Brooks, M.R. Johnson și P.J. Steer (25), în neuronii adulți este mai activă DNMT1, care este o metiltransferază de mentenanță. G. Fan și L. Hutnick (26) au arătat că scăderea metilării grupelor CpG din gena care codifică sinteza factorului de creștere neuronală determină o creștere a sintezei factorului de creștere care are un rol deosebit în dezvoltarea creierului. J. Hsieh, K. Nakashima și F.H. Gage (27) au arătat că injectarea în hipocamp de acid valproic, care este un inhibitor al histon-deacetilazei, determină o scădere a proliferărilor neuronale. R.D. Smirt și X. Zha (28) au arătat că metiltransferaza influențează procesul de formare a sinapselor. C.A. Miller, S.L. Campbell și J.D. Sweat (29) au arătat că metilarea ADN intervine în procesul de memorare. Iar J.S. Guan, J. Haaggarty și E. Giacometti (30) au arătat că acetilarea histonelor, determinată de inhibarea histondeacetilazei, facilitează memoria și învățarea. Toate acestea demonstrează că pe lângă cele câteva mii de gene și pe lângă stimulările din mediu extern, în dezvoltarea și în funcționarea creierului mai intervin și niște mecanisme epigenetice care reglează relațiile dintre genom și mediu, sau mai bine zis dintre informația genetică și informația primită din mediu.

## ROLUL INFORMAȚIEI ÎN PLASTICITATEA CREIERULUI

Încă de pe vremea lui Rene Descartes, s-a constatat că stimularea creierului poate să determine niște răspunsuri reflexe. Concepția behavioristă s-a bazat tocmai pe capacitatea creierului de a răspunde reflex la solicitările din mediu. Mai recent s-a constatat că solicitările informaționale pot influența secreția de neurohormoni și de mediatori sinaptici, așa cum se întâmplă în cazul stresului informațional (31). Dar încă din 1793, Michele Vincenzo Malacarne a arătat că solicitările informaționale pot influența nu numai funcționarea, ci și structura creierului, deoarece păsările crescute într-un mediu mai bogat, adică într-un mediu care emite mai multe informații, au un creier mai mare. În 1962, M.R. Rosenzweig (32) a constatat că șobolanii

creșcuți într-un mediu mai bogat, care generează mai multe informații, determină o creștere greutății creierului cu 10%. W.T. Greenough (33) a constatat că stimularea creierului determină creșterea cu 25% a numărului de sinapse. A. Pascuale-Leone (34) a constatat că zonele de proiecție a degetelor care citesc alfabetul Braille al orbilor au o reprezentare mai mare. La fel, și reprezentarea degetelor pianistilor este mai mare decât a celor care nu cântă la pian. Dar A. Pascuale-Leone a constatat că nu numai informațiile primite din afară, ci și gândurile, adică informațiile generate de el însuși, pot influența structura creierului. Dacă un subiect își imaginează că efectuează o activitate, așa cum ar fi cântatul la pian, imaginația lui va putea influența de asemenea dimensiunea reprezentării corticale a degetelor folosite de pianist. Acest lucru a fost sugerat cu mult timp în urmă chiar de către Sigmund Freud. Iar apoi E.R. Kandel (35), care a confirmat că psihoterapia poate influența structura creierului, ceea ce s-a constatat în cazul psihoterapiei comportamentale în tulburările obsesiv-compulsive.

Pe de altă parte, D. Liu, J. Diorio și M.J. Meaney (36) au constatat că privirea de afecțiivitate a șoricelilor de către mamele lor poate duce la modificări ale structurii creierului. Șoarecii privați de informațiile afective vor avea un nu-

măr mai mic de receptori pentru corticoizi în hipocamp și vor avea o reacție exagerată la stres. Iar J. Sing și J.M. Meaney (37) au arătat că influența informațiilor asupra structurii creierului se face prin intermediul mecanismelor epigenetice. Adică informațiile acționează mai întâi asupra mecanismelor epigenetice, care vor acționa la rândul lor asupra genomului, care reprezintă hardul genetic al creierului. Unele modificări epigenetice ar putea fi dinamice, foarte utile în adaptarea genomului la modificările curente ale mediului înconjurător. Iar altele vor putea fi remanente pentru a folosi la modificările de durată ale mediului înconjurător. De aceea unii autori vorbesc despre o memorie epigenetică, iar alții chiar despre o ereditate fără gene (38). Dar probabil că cea mai frecventă influență pe care o au informațiile asupra creierului este reprezentată de selecționarea, sub presiunea solicitărilor informaționale ale mediului înconjurător, a unor circuite preferențiale de prelucrare a informațiilor, a unui așa numit conectom (39). Iar noi am arătat că dacă Sinele este reprezentat mai ales de hardul genetic al creierului, în care sunt înscrise toate instinctele, reflexele și dorințele noastre, atunci Eul este reprezentat de conectomul construit de mecanismele epigenetice sub influența solicitărilor informaționale ale mediului înconjurător (40).

## BIBLIOGRAFIE

- Hubel, D.H. Wiesel, T.H., Functional architecture of macaque monkey visual cortex, *Proceedings of Royal Society*, 198, 1977, 1-59
- Restian A., Creierul informațional, Conferința Națională de Medicină Integrativă, București, 2015
- Holiday R., Epigenetics: A historical overview, *Epigenetics*, 2, 2006, 76-80
- Restian A., Epigenomul ca mașină Turing, *Practica Medicală*, 2, 2016, 107-114
- Dorus S., Vallender E.J., Evans, P.D., Accelerated evolution of nervous system gene in the origin of *Homo sapiens*, *Cell*, 119, 2004, 1027-1035
- Florio M., Albert M., Taverna E., Human-specific gene ARHGAP11B promotes basal progenitor amplification and neocortex expansion, *Science*, 27, 2015, 1465-70
- Evans P.D., Anderson J.R., Vallender E.J., Adaptive evolution of ASPM, a major determinant of cerebral cortical size in humans, *Hum Mol Genet* 5, 2004, 489-494
- Boguski M.S., Jones A.R., Neurogenomics: at the intersection of neurobiology and genome sciences, *Nat. Neurosci.* 7, 2004, 429-33
- Restian A., Bolile softului epigenetic, Congresul Asociației Medicale Române, Aprilie, 2017
- Nirenberg M., Leader P., Bernfield R., DNA code wards and protein synthesis, *Proceedings of Natural Academy Science*, 5, 1965, 1161-1168
- Restian, A., Principiile de transformare și de conservare a informației, Studii și Cercetări de Biotehnologie, 9, 1980, 51-61
- Orcutt M., Bases to Bytes, MIT Technology Review, April 25, 2012
- Collins F.S., Language of God, London, Toronto, Sydney, 2006
- Boneh D., Dunworth C., Lipton R.J. Segal, J.I., On the computational power of DNA, *Discrete Applied Mathematics*, 71, 1996, 79-94
- Restian A., Bolile softului epigenetic, Congresul Asociației Medicale Române, Aprilie, 2017
- Stedman E., Cell specificity of histones, *Nature*, 166, 1950, 780-781
- Allfrey A.G., Faulkner R., Mirsky A.E., Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis, *Proc Natl Acad Sci USA*, 5, 1964, 786-794
- Brownell, J.E., Zhou J., Ranalli T., Kobayashi, R., Tetrahymena histone acetyltransferase A: A homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell*, 84, 1996, 843-851.
- Holliday R., The inheritance of epigenetic defects. *Science*, 238, 1987, 163-70
- Waddington C., The epigenotype, *Endeavour*, 1, 1942, 18
- Lee J.H., Hart S.R., Skalik D.G., Histone deacetylase activity is required for embryonic stem cell differentiation, 38, 2004, 32-8.
- Feng, J., Fouse S., Fan G., Epigenetic regulation of neural gene expression and neuronal function, 61, 2007, 58-63
- Gage F., Moutri, A., Des genes sauteurs dans le cerveau. Dossier pour la Science, 81, 2013, 18-30
- Kaneda M., Okano M., Hata K., Essential role for *de novo* DNA methyltransferase

- Dnmt3a in paternal and maternal imprinting, *Nature* 429, 2004, 900-903
25. **Brooks A.A., Johnson M.R., Steer P.J.**, Birth weight: nature or nurture? *Early Human Development*, 42, 1995, 29-35
26. **Fan G., Hutnick, L.**, Methyl-CpG binding proteins in the nervous system, *Cell Research* 15, 2005, 255–261
27. **Hsieh J., Nakashima K., Gage, F.H.** Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells, *PNAS*, 6, 2017
28. **Smirt R.D., Zha, X.**, Epigenetic regulation of neuronal dendrite and dendritic spine development, *Frontiers in Biology*, August 2010, Volume 5, Issue 4, pp 304–323
29. **Miller C.A., Campbell S.L., Sweat J.D.**, DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity
30. **Guan J.S., J. Haaggarty S.J., Giacometti E.**, HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity, *Nature* 459, 2009, 55-60
31. **Restian A.**, Informational stress, *Journal of Royal Society of Medicine*, 6, 1990, 280-283
32. **Rosenzweig M.R., Krech D., Bennet E.L., Diamond M.C.**, Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy, *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 55, 1962, 429-437
33. **Greenough W.T., Volkmar F.R.**, Pattern of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments, *Experimental Neurology*, 40, 1973, 491-504
34. **Pascuale-Leone, A., Tores, F.**, Plasticity of sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers, *Brain*, 116, 1993, 39-52
35. **Kandel E.R.**, A new intellectual framework for psychiatry, *Am J of Psychiatry*, 115, 1998, 457-469
36. **Liu D., Diorio J., M.J. Meaney M.J.**, Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors and hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress, *Science*, 277, 1997, 1659-62
37. **Sing J., Meaney M.J.**, Environmental regulation of the neural epigenome, *Epigenomics*, 1, 2009, 131-151
38. **Paldi A.**, L'hérédité sans gènes, Le Pommier, Paris, 2009
39. **Lewis T.**, A new map of human cortex combines data from multiple imaging modalities and comprises 180 distinct regions, *Scientist*, July20, 2016
40. **Restian A.**, Personalitatea umană de la Sinele genetic la Eul epigenetic, Conferința de Personologie, Sighișoara, aprilie 2016