

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00665

重性抑郁障碍发病的表观遗传调控假说

党永辉^{1,2}, 李生斌¹, 孙中生²

1. 西安交通大学医学院法医系, 西安 710061;
2. 中国科学院心理研究所行为遗传中心, 北京 101300

摘要: 表观遗传学是研究主要受控于 DNA 甲基化、染色质结构变化的可遗传和逆转的基因组功能的调控。近年来, 越来越多的证据表明表观遗传因素在精神分裂症、双相障碍、药物成瘾等重性精神障碍的发病中扮演着重要角色。文章综述了表观遗传现象的分子机制, 介绍了表观遗传修饰与复杂性疾病的关系, 并在此基础上对重性抑郁障碍(Major depressive disorder, MDD)发病的表观遗传调控假说及最新研究进展进行了总结。

关键词: 抑郁症; 表观遗传学; DNA 甲基化; 组蛋白修饰

The role of epigenetic regulation in etiology of major depressive disorder

DANG Yong-Hui^{1,2}, LI Sheng-Bin¹, SUN Zhong-Sheng²

1. Department of Forensic Sciences, College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;
2. Behavioral Genetics Center, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 101300, China

Abstract: Epigenetics refers to the heritable, but reversible, regulation of various biological functions mediated principally through changes in DNA methylation and chromatin structure derived from histone modification. Recent research indicated that epigenetic mechanisms may play vital role in etiology of major psychosis, such as schizophrenia, bipolar disorder and drug addiction. With brief introduction of epigenetic molecular mechanisms and relevance of epigenetics to human common diseases, this review focuses on epigenetic hypothesis and some supporting evidence which are recently emerged in major depressive disorder (MDD).

Keywords: depression; epigenetics; DNA methylation; histone modification

表观遗传学的概念是随着研究的不断深入而逐渐发展的^[1], 迄今为止, 人们普遍认同表观遗传学是研究不涉及 DNA 序列改变的可遗传的基因表达的改变, 这种改变主要由 DNA 甲基化、染色质结构改变引起^[2]。

表观遗传学的研究主要集中于不涉及 DNA 序列改变的 DNA 甲基化和染色质组蛋白修饰两方面, 这

两个过程主要调控基因的表达并且可以传递给子代。越来越多证据表明, 表观遗传现象, 如表观遗传突变(Epimutation), 基因组印记(Genomic imprinting), 可能是精神分裂症^[3]、双相障碍^[4]、药物成瘾^[5]、孤独症谱系疾病^[6](Autism spectrum disorders, ASD, 包括孤独症、Asperger 障碍、儿童瓦解性障碍及非特定型广泛性发育障碍)等重性精神障碍的发病原因。

收稿日期: 2007-12-06; 修回日期: 2008-03-04

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(编号: 2007CB512300)资助[Supported by National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2007CB512300)]

作者简介: 党永辉(1974-), 博士研究生, 专业方向: 生物精神病学。Tel: 010-80495085; E-mail: psydyh@mail.xjtu.edu.cn

通讯作者: 孙中生(1961-), 博士, 研究员, 研究方向: 表观基因组学。Tel: 010-64840367; E-mail: sunzs@psych.ac.cn

本文综述了表观遗传现象的分子机制, 表观遗传修饰与复杂性疾病的关系, 在此基础上介绍重性抑郁障碍(Major depressive disorder, MDD)发病的表观遗传调控假说及最新研究进展。

1 表观遗传的主要分子机制

1.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是基因表达的表观遗传调控中很重要的一种形式, 通常发生于 CpG 二核苷酸胞嘧啶第 5 位碳原子上。CpG 二核苷酸胞嘧啶接受 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)提供的甲基, 在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)催化下被共价修饰为 5 甲基胞嘧啶(5^mC)。在基因组中, CpG 二核苷酸经常以成簇串联的形式排列, 这种富含 CpG 二核苷酸的区域被称为 CpG 岛(CpG island), 通常长 500~1 000 bp。全基因组中的 CpG 序列通常高度甲基化, 但在基因启动子区的 CpG 岛, 甲基化的程度则较低。目前认为 DNA 甲基化参与基因表达的调控, 基因调控元件(如启动子)的 CpG 岛中发生甲基化修饰, 会在空间上阻碍转录因子复合物与 DNA 的结合, 因此 DNA 甲基化一般与基因沉默相关联, 去甲基化一般与基因的活化相关联。DNA 甲基化与 X 染色体失活、印记基因现象有关, 异常的印记基因表达会导致神经发育性疾病^[6]。

1.2 组蛋白修饰

组蛋白翻译后修饰是表观遗传学研究的另一重要内容, 也是染色质重塑(Chromatin remodeling)的重要机制之一。真核细胞内组蛋白结合 DNA 形成以核小体为基本单位的染色质, 在基因表达过程中, 相应基因调控区染色质的包装状态, 核小体、组蛋白及对应的 DNA 分子会发生一系列的改变, 这些改变就是染色质重塑。

一个单独的核小体核心颗粒由一段大约 147 bp 长度的双链 DNA 围绕在组蛋白八聚体上构成, 组蛋白八聚体包括 8 个组蛋白——两套 H2A、H2B、H3、H4 分子。染色质的核小体结构允许 DNA 有序折叠后被致密包装于细胞核内。染色质重塑的机制保证了 DNA 对于转录因子的可接近性(Accessibility), 从而通过调控 DNA-蛋白质的相互作用, 在不改变遗传编码的情况下改变基因的活性。当染色质以浓缩、非活化的异染色质状态存在时, 基因无法开始转录;

当以开放的、活化的常染色质状态存在时, 基因可被转录。染色质的开放状态与附近组蛋白的乙酰化相关联。另外, 染色质可以存在介于常染色质和异染色质之间的状态——由于 DNA 和组蛋白的甲基化以及阻遏蛋白的结合, 染色质的部分区段被高度抑制, 从而导致转录因子永远也无法接近这部分染色质; 与此同时, 其他区段可能由于组蛋白的甲基化或者其他形式的染色质重塑而处于部分抑制或部分活化状态, 在这种情况下, 基因的活性处于染色质区段完全抑制或完全活化两种情况时活性的中间状态。染色质重塑正是通过使核小体变得更加开放或者更加紧密来增强或者减弱转录因子对于相应基因启动子的可接近性来精密调节基因的表达的^[5]。

组蛋白修饰是目前为止阐述的相对比较清楚的一种染色质重塑机制。主要包括赖氨酸(K)残基的乙酰化、泛素化或者 SUMO 化, 赖氨酸或精氨酸(R)残基的甲基化, 丝氨酸(S)或苏氨酸(T)残基的磷酸化, 以及谷氨酸(E)残基的 ADP 核糖基化。染色质高乙酰化通常是促进染色质的去凝缩作用从而增加基因活性; 而低乙酰化的结果则相反。基因活性的维持更可能取决于乙酰化与去乙酰化的动态平衡, 而不是乙酰化的程度。组蛋白的甲基化与基因的激活或抑制均相关, 这取决于发生甲基化的氨基酸残基。组蛋白的磷酸化也与染色质的抑制或激活有关。组蛋白泛素化、SUMO 化、ADP 核糖基化的功能目前尚不清楚。某启动子区所有组蛋白的修饰情况构成所谓“组蛋白密码”, 表征着该基因转录激活或抑制的表观遗传状态^[7]。

组蛋白乙酰化受组蛋白乙酰基转移酶(Histone acetyltransferases, HATs)催化, 而组蛋白去乙酰化则受组蛋白脱乙酰基酶(Histone deacetylases, HDACs)催化。HATs 与 HDACs 这两种相反功能的酶维持着核心组蛋白的乙酰化, 是基因转录过程中重要的决定因素。赖氨酸或精氨酸残基的甲基化受组蛋白甲基转移酶(Histone methyltransferases, HMTs)的调节。过去认为组蛋白赖氨酸的甲基化比其他组蛋白修饰更稳定, 其他组蛋白修饰更容易被逆转, 然而最近关于组蛋白脱甲基酶(Histone demethylases, HDMs)的研究表明组蛋白甲基化也是可以逆转的^[8]。

在多数情况下上述两种表观遗传修饰机制并不互相排斥, 而是交互作用。例如甲基结合域蛋白(Methyl binding domain proteins, MBDs)(如甲基 - CpG 结合蛋白 2(methyl-CpG-binding protein 2,

MeCP2)), 被募集于甲基化 DNA, 与包括 HDACs、HMTs 等的大蛋白复合物相关联, 从而进一步抑制了基因转录^[9]。

2 表观遗传修饰机制与复杂性疾病

在有丝分裂时, 体细胞表观遗传形式来自于亲本细胞。在个体水平, 表观遗传的过程是高度动态化的, 即具有组织特异性, 受发育调控, 会被环境所影响, 另外, 一些随机因素也会影响到表观遗传基因组。哺乳动物体外细胞培养实验表明: 单一来源的细胞的甲基化型式在传代中具有相当的非保真性(Infidelity), 在有丝分裂过程中甲基化型式的改变相当普遍^[10]。

如果说 DNA 序列决定蛋白质的物理结构, 那么表观遗传机制则控制着基因表达的数量、地点和时间。因为 DNA 甲基化这样的染色质修饰决定了某个基因在何时、何地表达, 并且这一作用始终贯穿于机体的发育过程, 所以基因组全部基因精确协调, 对于机体正常发育具有重要意义。

通常认为表观遗传型式在配子形成过程中被清除并重新设定, 由此阻断了表观遗传信息通过减数分裂在代间传递。但是, 至少哺乳动物某些基因的表观遗传标记在减数分裂期间没有完全被清除从而能够代代传递^[11]。在真核生物中, 表观遗传等位基因(Epigenetic alleles)的减数分裂传递是普遍存在的, 这可能是在研究精神分裂症、双相障碍这些具有明显遗传倾向的精神疾病中, 为什么精确寻找致病基因显得极为困难的原因^[12]。

表观遗传学的研究表明基因活性的调控对于基因组的正常功能是极为重要的——即就是没有携带突变或是易感基因多态性, 如果基因没有表达出适当的数量, 或者没能在细胞周期正确时相表达, 或者没能在细胞核恰当的区间表达——都可能是无用甚至是有用的。也就是说, 细胞只有在 DNA 序列和表观遗传调控都正确无误的情况下才能正确行使功能。

上述真核生物中由发育、环境和随机事件所导致的减数分裂的部分稳定性, 以及有丝分裂的部分不稳定性, 使表观遗传机制成为精神疾病这一类复杂性疾病的潜在病因, 从而值得加以深入研究。

Feinberg^[13]认为疾病的表观遗传学核心问题在于表型可塑性具有缺陷——表型可塑性是指细胞对内外环境变化作出反应的能力。复杂性疾病(包括

精神疾病)的遗传-表观遗传假说认为表观遗传机制在遗传机制之外提供了基因型与内外环境因素(如毒物、激素、营养等)共同致病的另一种机制, 即环境因素致病主要是通过表观基因组(如干扰 DNA 甲基化和染色质)来起作用。这种假说有助于解释复杂性疾病随年龄增长发病也明显增加的现象, 也有助于解释同卵双生子在精神分裂症、双相障碍发病上的不一致^[3, 4, 14]。

3 重性抑郁障碍(Major depressive disorder, MDD)的表观遗传病因假说

目前普遍认为重性抑郁障碍是个体易感性与社会-心理环境因素相互作用的结果。对 5 项双生子研究的荟萃分析(Meta-analysis)分析表明^[15]抑郁症的遗传度为 37%, 抑郁症一级亲属的相对危险度为 2.84。然而将近 40 年的抑郁症遗传学研究却没有突破性的进展, 并发现很多不符合孟德尔遗传规律的现象, 如同卵双生子发病的不一致性、女性的高发病率以及亲本来源效应(Parental origin effects)等。Petronis^[16]认为表观遗传机制参与了 MDD 的发病, MDD 的表观遗传学研究可以为非孟德尔遗传特性提供新的视角, 并且为环境因素与基因组的相互作用机理提供直接的解释。

MDD 在男性同卵双生子中的一致率为 31%, 在女性同卵双生子中的一致率为 48%^[17]。众所周知, 同卵双生子的基因组是完全一样的, 他们在发病上的不一致性似乎可以归因于后天不同的环境因素。然而一起抚养的同卵双生子与分开抚养的同卵双生子在各种行为特征上却表现出很高的相关性^[18, 19]。另一项寄养子研究则表明养育环境对于 MDD 的易感性而言, 不如遗传因素重要^[20]。越来越多证据表明同卵双生子之间存在相当多的表观遗传的差异^[21~23], 这些差异可能来自于环境和随机因素, 这就解释了遗传上同一的同卵双生子为什么会表现出表型的差异。

MDD 在女性中的患病率是男性的将近 2 倍, 在女性中的遗传率也要高得多^[24, 25]。作为表观遗传学中重要研究内容之一的非对称 X 染色体失活(Skewed X-chromosome inactivation), 可能是女性多发 MDD 的潜在原因, 也能为女性同卵双生子在发病上的不一致性提供可能解释^[26]。当然要想得出肯定结论尚需进一步对 X 染色体的不对称性失活进行全面而深入的研究。

MDD 的发病中还存在“亲本来源效应”(Parental origin effects)——MDD 的另外一种非孟德尔遗传特性——即后代发病的风险取决于受累双亲之一的性别,在分子水平,这意味着来自于父亲或者母亲的风险等位基因对于后代发病的贡献是不一样的。全基因组连锁扫描和候选基因相关研究已经初步提供了抑郁症亲本来源效应的证据^[27, 28]。而亲本来源效应最可能的原因是基因组印记,即染色体或等位基因上遗传物质的差异性表达取决于遗传物质是来自于父本还是母本。DNA 或组蛋白修饰导致某位点只有一个等位基因(或者来自父方,或者来自母方)的表达,即产生印记基因。而印记基因在大脑功能和行为中扮演着重要的角色^[29]。

4 重性抑郁障碍的表观遗传学研究相关证据

MDD 表观遗传的实证研究是一个崭新的领域,文献报道不多,但是已经获得重要的线索。其中最值得一提的是 Eric Nestler 实验室利用小鼠慢性社会挫败应激(Chronic social defeat stress)抑郁模型,对海马区脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)5 种剪接变异体 ~ 各自启动子区域的染色质重塑情况进行的研究^[30](海马是抑郁症病理生理相关脑区,也是抗抑郁治疗作用靶点^[31])。实验结果表明社会挫败应激导致小鼠海马 BDNF 两个可变剪接体和 的表达持久下调,这种改变在长期(而不是单次)给予抗抑郁剂丙咪嗪后被逆转。与此同时,社会挫败应激在 BDNF 转录产物的启动子区产生持久的抑制性的组蛋白修饰——H3-K27 的二甲基化。这种组蛋白修饰在慢性应激停止后 4 周依然存在,并且不会被抗抑郁治疗所改变,这表明慢性挫败应激在启动子区产生了持久的标记。慢性丙咪嗪给药似乎通过在相同的启动子区产生 H3 乙酰化,以及 H3-K4 甲基化(属激活修饰)而逆转了 BDNF 基因表达的抑制。这种高乙酰化与选择性组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)5 下调相关,而海马区 HDAC5 的过度表达阻止了丙咪嗪的上述反转作用。

在此之前,同一实验室研究了长期电休克所致抽搐发作(Electroconvulsive seizures, ECS)这一抗抑郁治疗方法对大鼠海马区染色质重塑的影响^[32]。慢性 ECS 上调了 BDNF 和 CREB 的表达,研究表明这种上调调节抗抑郁剂的活性^[33]。慢性 ECS 产生的染色质重塑变化与单次 ECS 截然不同:它增加了 BDNF 启动子 3 和 4 的 H3 乙酰化(而单次 ECS 增加

H4 的乙酰化),从而增加相应剪接变异体的表达。

另外,初步研究证实组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂丁酸钠(Sodium butyrate)在小鼠药理实验中具有抗抑郁效力^[34];非选择性抗抑郁剂,单胺氧化酶抑制剂在体外实验中全面增加 H3-K4 甲基化水平,导致某些基因的转录抑制^[35];而临床上用于治疗双相障碍和癫痫,同时又被证明是组蛋白脱乙酰基酶抑制剂的丙戊酸(Valproic acid; valproate; VPA),增加了小鼠海马区 H3 的乙酰化^[36],它和锂盐都选择性激活了神经元 BDNF 启动子 4^[37]。

早期生活事件对于个体也会产生长期的表观遗传效应。在大鼠中,一些雌鼠表现出很好的育婴行为,例如舔(Licking)仔鼠,为仔鼠理毛(Grooming),弓背看护行为(Arched-back nursing),这种雌鼠简称 high-LG-ABN,而另有一些大鼠这类行为较少(low-LG-ABN)^[38]。high-LG-ABN 雌鼠的后代表现出较少的焦虑行为,它们与 low-LG-ABN 雌鼠的后代相比,肾上腺对于应激的反应较弱,海马区糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)mRNA 和蛋白的表达更多^[39]。GR mRNA 的上调包含了可变剪接体 GR1₇。控制该种变异体的启动子是脑区特异性的,包括一段与神经生长因子可诱导因子 A(Nerve growth factor inducible factor, NGFI-A)的共有结合序列。NGFI-A 在 low-LG-ABN 雌鼠的后代中是上调的。

通过对两种雌鼠后代 GR1₇ 启动子区与 NGFI-A 共有结合序列一些 CpG 位点甲基化状态的比较,发现 low-LG-ABN 雌鼠的后代在这些位点上甲基化程度更高^[40]。甲基化状态的这种差异出现于出生后第一周,并可一直持续到成年。low-LG-ABN 母鼠的后代由于 GR1₇ 启动子区的甲基化阻止了转录增强子 NGFI-A 的结合,从而干扰了 GR 基因的正常转录调节。尽管这种甲基化状态是持久的,它依然可以被 HDAC 抑制剂曲古抑菌素 A(Trichostatin A, TSA)所逆转。TSA 使 low-LG-ABN 母鼠的后代 H3 乙酰化、胞嘧啶去甲基化以及 NGFI-A 结合于 GR1₇ 启动子区增加。有趣的是,互换养育也改变了这种甲基化的差异。通常认为 DNA 甲基化的变化是不可逆的,但是这项研究说明即就是在成年个体的神经元中, DNA 甲基化的模式也是可能被逆转的。研究者认为去甲基化通过第二信使信号传导系统发生。这一系统募集 HATs, HATs 通过增加组蛋白乙酰化,从而使 DNA 脱甲基酶更接近 GR 启动子^[39]。考虑到早年生活事件和 HPA 轴在抑郁症病因学中可能扮演的角

色^[31], 这一实验对于抑郁症的研究具有极其重要的提示作用。

虽然上述实验室证据一起指向了重性抑郁障碍发病的表观遗传调控机制, 但若据此就认为表观遗传学机制对于抑郁症的发病具有决定性的作用却为时尚早, 要证实 Petronis 的假说, 探索更多的抑郁症相关基因、脑区、神经回路及其相互关系是这方面研究的未来方向。应该承认, 我们对于 MDD 发病的表观遗传调控分子机制所知甚少, 我们缺乏对于环境诱导表观遗传改变、表观遗传改变导致 MDD 发病的全面和细致深入的认识。MDD 发病的表观遗传调控的研究, 需要表观遗传学自身理论和技术不断丰富和发展的指引。

5 结语

MDD 的表观遗传致病假说假设来自于机体内、外环境(包括激素变化)、随机因素的表观遗传的变化增加了 MDD 的易感性, 这种假说有助于解释重症抑郁经典遗传学研究中面临的困难。根据这种观点, 重症抑郁的发病是基因组、表观基因组与环境交互作用的结果。这对于所有精神疾病都不无启示。

尽管精神疾病尤其是重症抑郁的表观遗传学研究才刚刚起步, 而且还存在脑组织的不易获取性、表观遗传学研究技术尚不够成熟等等困难^[16], 但是作为一个颇有启发性的崭新的研究领域, 它的确值得科学家们去探索。可以预期的是高通量、高分辨率的全基因组甲基化、组蛋白分析方法将会在这一领域的研究中扮演极为重要的角色^[5]。

参考文献(References):

- [1] Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*, 2007, 447(7143): 396–398.
- [2] Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science*, 1999, 286(5439): 481–486.
- [3] Petronis A. The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(10): 965–970.
- [4] Petronis A. Epigenetics and bipolar disorder: New opportunities and challenges. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2003, 123(1): 65–75.
- [5] Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(5): 355–367.
- [6] Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(2): 138–150.
- [7] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*, 2001, 293(5532): 1074–1080.
- [8] Shi Y, Lan F, Matson C, Mulligan P, Whetstone JR, Cole PA, Casero RA, Shi Y. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004, 119(7): 941–953.
- [9] Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14(3): 286–298.
- [10] Riggs AD, Xiong Z, Wang L, LeBon JM. Methylation dynamics, epigenetic fidelity and X chromosome structure. *Novartis Found Symp*, 1998, 214(Epigenetics): 214–225.
- [11] Rakyan VK, Preis J, Morgan HD, Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem J*, 2001, 356(Pt 1): 1–10.
- [12] Peedicayil J. The relevance of epigenomics to psychiatry. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(8): 1502–1503.
- [13] Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 2007, 447(7143): 433–440.
- [14] Kato T, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kuratomi G, Okazaki Y. Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(7): 622–630.
- [15] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(10): 1552–1562.
- [16] Mill J, Petronis A. Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry*, 2007, 12(9): 799–814.
- [17] Kendler KS, Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(1): 39–44.
- [18] Bouchard TJ Jr, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. Sources of human psychological differences: the minnesota study of twins reared apart. *Science*, 1990, 250(4978): 223–228.
- [19] Bouchard Jr TJ, McGue M. Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol*, 2003, 54(1): 4–45.
- [20] Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortman J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 1986, 43(10): 923–929.
- [21] Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suñer D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(30): 10604–10609.
- [22] Petronis A, Gottesman II, Kan P, Kennedy JL, Basile VS, Paterson AD, Popenkikyte V. Monozygotic twins exhibit

- numerous epigenetic differences: clues to twin discordance? *Schizophr Bull*, 2003, 29(1): 169–178.
- [23] Mill J, Dempster E, Caspi A, Williams B, Moffitt T, Craig I. Evidence for monozygotic twin (MZ) discordance in methylation level at two CpG Sites in the promoter region of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141(4): 421–425.
- [24] Bierut LJ, Heath AC, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Madden PA, Statham DJ, Dunne MP, Martin NG. Major depressive disorder in a community based twin sample: are there different genetic and environmental contributions for men and women? *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(6): 557–563.
- [25] Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 109–114.
- [26] Craig IW, Harper E, Loat CS. The genetic basis for sex differences in human behaviour: role of the sex chromosomes. *Ann Hum Genet*, 2004, 68(Pt 3): 269–284.
- [27] Zill P, Engel R, Baghai TC, Zwanzger P, Schüle C, Minov C, Behrens S, Rupprecht R, Möller HJ, Bondy B. Analysis of polymorphisms in the olfactory G-Protein Golf in major depression. *Psychiatr Genet*, 2002, 12(1): 17–22.
- [28] Schiffer HH, Heinemann SF. Association of the human kainate receptor GluR7 gene (GRIK3) with recurrent major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144(1): 20–26.
- [29] Davies W, Isles AR, Wilkinson LS. Imprinted gene expression in the brain. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(3): 421–430.
- [30] Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 2006, 9(4): 519–525.
- [31] Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*, 2002, 34(1): 13–25.
- [32] Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci*, 2004, 24(24): 5603–5610.
- [33] Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(1): 18–21.
- [34] Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(1): 55–64.
- [35] Lee MG, Wynder C, Schmidt DM, McCafferty DG, Shiekhattar R. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chem Biol*, 2006, 13(6): 563–567.
- [36] Yildirim E, Zhang Z, Uz T, Chen CQ, Manev R, Manev H. Valproate administration to mice increases histone acetylation and 5-lipoxygenase content in the hippocampus. *Neurosci Lett*, 2003, 345(2): 141–143.
- [37] Yasuda S, Liang MH, Marinova Z, Yahyavi A, Chuang DM. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol Psychiatry*, 2007 Oct 9 [Epub ahead of print].
- [38] Champagne FA, Francis DD, Mar A, Meaney MJ. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol Behav*, 2003, 79(3): 359–371.
- [39] Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci*, 2005, 28(9): 456–463.
- [40] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 2004, 7(8): 847–854.