

表观遗传修饰在应激诱发抑郁症中的作用*

张 克 赵 媚 林文娟

(中国科学院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所, 北京 100101)
(中国科学院大学, 北京 100049)

摘 要 应激可以对个体的生理和行为产生负面影响, 甚至导致抑郁症, 但病因机制尚不清楚。近年来许多研究发现应激导致的表观遗传修饰变化影响抑郁症的发生。表观遗传是指 DNA 序列不发生变化, 但基因表达却发生了可遗传的改变。应激引起的 HPA 轴、单胺类递质、BDNF 三个方面的表观遗传修饰的变化, 在抑郁症发生中发挥重要作用。最后提出了目前表观遗传机制研究的局限性和未来研究热点。

关键词 应激; 表观遗传; 抑郁症; DNA 甲基化; 组蛋白修饰

分类号 B845

抑郁症是现代社会严重的精神卫生问题, 作为一种慢性倾向的精神疾病, 其临床表现为心境低落、快感缺失、意志活动减退、认知功能损害, 甚至出现自杀行为。随着生活节奏的加快, 学习、就业、工作压力的增大, 竞争加剧, 精神压力也随之增大, 抑郁症的发病率呈逐年增高的趋势, 已成为危害人类健康的常见病。世界卫生组织统计发现, 抑郁症已成为世界第四大疾病, 并预测到 2030 年抑郁症将成为全球第二大疾病(Mathers & Loncar, 2006)。抑郁症是由先天的遗传和后天的环境因素共同作用的结果。从环境因素角度, 应激, 特别是慢性应激和生命早期应激是诱发抑郁症的重要因素。人类研究报道, 孕期感染、经济状况恶化、社会支持缺乏、经历屠杀事件、发育早期的童年受虐等生活负性事件都属于诱发抑郁症的环境因素(Lopizzo et al., 2014)。在动物研究方面, 已通过急、慢性应激的方法建立了多种有效抑郁症模型(Krishnan & Nestler, 2011)。应激致抑郁症的机制的研究涉及神经内分泌学说、单胺类递质学说、神经免疫学说、神经可塑性和脑源性神经生长因子学说等(Gold, 2015; Pechtel & Pizzagalli, 2011)。尽管大量研究发现应激诱发了机体多个系

统的生物学异常, 但抑郁症的病因机制迄今仍难清楚阐明。近年来, 表观遗传机制的研究受到科学家的密切关注。表观遗传从基因与环境交互作用角度研究应激对人类行为的影响(Farrell & O'Keane, 2016; Lockwood, Su & Youssef, 2015), 强调环境因素引起基因的表观遗传修饰发生变化, 在不改变基因组序列的情况下对基因转录进行调控, 从而影响生理和行为。这为抑郁症的病因学研究开辟了新的方向。本文从下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)、单胺类递质、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)三个方面综述表观遗传修饰在应激诱发抑郁症中的作用。

1 表观遗传机制简介

表观遗传(epigenetics)是指 DNA 序列不发生变化, 但基因表达却发生了可遗传的改变(Delcuve, Rastegar, & Davie, 2009)。研究发现该机制主要有: DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑、基因组印记和非编码 RNA 等。目前在心理应激方面的研究主要集中在 DNA 甲基化、组蛋白修饰两方面。

DNA 甲基化主要发生于 DNA 的 CpG 两个核苷酸, 在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下, 胞嘧啶的第五位碳原子被添加甲基, 形成 5-甲基胞嘧啶。DNA 甲基化能改变染色质结构、DNA 构象及 DNA 与蛋白质相互作用

收稿日期: 2016-05-24

* 国家自然科学基金项目(31170987)资助。

通讯作者: 林文娟, E-mail: linwj@psych.ac.cn

方式, 从而在基因转录中发挥抑制作用。一般认为基因启动子区的 DNA 甲基化水平升高, 则基因转录抑制; DNA 甲基化水平降低, 则基因转录增强(Bagot, Labonté, Peña, & Nestler, 2014; Menke, Klengel, & Binder, 2012)。

组蛋白是核小体(染色体基本结构)中的重要组成部分。组蛋白修饰是指组蛋白在相关酶催化下, 其 N 末端氨基酸残基发生甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化、ADP 核糖基化等共价修饰的过程。组蛋白的修饰可以通过改变组蛋白与 DNA 双链的亲合性, 从而影响染色质的疏松或凝集状态, 进而调控基因转录。其中, 组蛋白甲基化、乙酰化研究最多。组蛋白乙酰化主要发生在组蛋白 N 末端的赖氨酸残基上, 是由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同维持。一般情况下, 组蛋白乙酰化在基因转录激活中发挥作用。组蛋白的赖氨酸和精氨酸残基的甲基化是由组蛋白甲基化转移酶(histone methyl transferase, HMT)完成的。赖氨酸可以被一、二、三甲基化, 精氨酸只能被一、二甲基化。一般情况下, H3K4 甲基化和 H3K36 甲基化与基因转录激活有关, H3K9 甲基化和 H3K27 甲基化与基因转录抑制有关(Bagot et al., 2014; Menke et al., 2012)。

2 表观遗传修饰在应激诱发抑郁症中的作用

许多动物模型和人类研究表明在应激诱发的抑郁症或者抑郁样行为中, 表观遗传修饰的变化在其中扮演着重要角色。这里从 HPA 轴、单胺类递质、BDNF 三个方面介绍表观遗传修饰的作用。

2.1 HPA 轴

HPA 轴是神经内分泌系统的重要部分, 参与调控应激的反应, 并调节消化、免疫、情绪、能量贮存与消耗等身体机能。应激引起 HPA 轴活动异常, HPA 轴持久的活动过度是引起抑郁症发病的重要机制之一。而 HPA 轴相关基因的表观遗传修饰在其中发挥重要作用。

糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)是调节 HPA 轴功能的关键受体, 与糖皮质激素结合, 通过负反馈调节机制, 使 HPA 轴的活动恢复正常。当糖皮质激素受体发生功能障碍, HPA 轴负反馈机制失效。研究发现早期应激引起 GR

的表观遗传修饰变化, 影响 HPA 轴活动, 从而影响抑郁症的易感性(Farrell & O'Keane, 2016)。有报道产后一周内母鼠对子鼠照顾水平的差异, 影响了子鼠成年后的糖皮质激素受体表达及行为, 这与 GR 的表观遗传修饰变化有关(Caldji et al., 1998; Weaver et al., 2004)。动物实验发现, 与获得高水平照顾的子鼠相比, 获得低水平照顾的子鼠的海马内 GR 1₇ 启动子区 DNA 甲基化水平升高, 尤其是该区域内 NGFI-A (Nerve growth factor inducible factor)结合位点的 DNA 甲基化水平升高。高水平的 DNA 甲基化阻止了转录促进因子 NGFI-A 与基因的结合, 抑制了海马 GR 基因的转录, 导致子鼠成年后 HPA 轴的负反馈抑制减弱, 造成 HPA 轴持久的活动过度, 焦虑和抑郁样行为增多。尽管幼时获得高水平照顾的子鼠成年后行为通常正常, 但通过脑室注射 L-甲硫氨酸进行外源性干预后, 幼时获得高水平照顾的子鼠成年时会变得与低水平照顾的鼠一样, 其海马内 GR 1₇ 启动子区的 NGFI-A 结合位点的 DNA 甲基化水平升高, NGFI-A 与基因的结合减少, 海马 GR 基因转录抑制, HPA 轴的负反馈抑制减弱, 抑郁样行为增多(Weaver et al., 2005)。这些工作表明了 HPA 轴相关基因的表观遗传修饰在抑郁样行为发生中的重要作用。

在人类研究中也发现类似的 GR 表观遗传修饰参与早期应激引起抑郁症发生的现象。童年受虐待越多越严重, 则成年后外周血中 GR 启动子区的 DNA 甲基化水平越高(Perroud et al., 2011)。妊娠晚期母亲的抑郁症越严重, 婴儿脐带血内 GR 1_F 启动子区 DNA 甲基化水平越高。在产后三个月应激反应检测中, DNA 甲基化水平高的婴儿, 其 HPA 轴功能反应异常(Oberlander et al., 2008)。有报道经历图西族大屠杀的孕妇及其子代, 其外周血中 GR 启动子区的 DNA 甲基化水平比同种族未有类似经历的健康孕妇及其子代高, GR 浓度低, 抑郁行为明显(Perroud et al., 2014)。这提示 GR 的表观遗传修饰可能参与屠杀应激引起的母子两代抑郁症状的发生。

作为 GR 的重要分子伴侣, 热休克蛋白 90(Heat shock protein 90, HSP90)也可通过调节 GR 的正确折叠、形成、核转位及与靶基因的 DNA 结合, 从而影响 HPA 轴活动和行为(Grad & Picard, 2007)。研究发现小鼠中缝背核内 Hsp90 的乙酰化在应激导致的抑郁样行为中发挥重要作用(Jochims et al.,

2015)。社会挫败应激使易感鼠中缝背核内 *Hsp90* 转录激活性修饰乙酰化水平降低, GR 和 *Hsp90* 相互作用增加, GR 入核转移增加, 地塞米松测试和促肾上腺皮质激素释放因子测试时, 血液皮质酮升高, 产生社交躲避行为。而 HDAC6 抑制剂 ACY-738 的注射, 使得 *Hsp90* 乙酰化水平升高, 减少了 GR 入核, 并且逆转了社交躲避行为。

除了 GR 和 *HSP90* 外, 精氨酸加压素、促肾上腺皮质激素释放因子及其受体等都是 HPA 轴活动的重要调控因子, 与抑郁症的发生有关。研究发现这些基因的 DNA 甲基化或者 H3K9 甲基化水平的改变, 也在应激引起的抑郁症中发挥重要作用(Klengel, Pape, Binder, & Mehta, 2014; van der Doelen et al., 2015; Wan et al., 2014)。

2.2 单胺类递质

应激影响单胺类递质系统的释放和更新及相关脑区的功能。其中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamin, 5-HT)系统功能低下被认为是抑郁症发病的另一重要机制(Flügge, van Kampen, & Mijster, 2004)。研究发现应激导致的表观遗传修饰变化在单胺类递质系统的调控中发挥重要作用。

目前研究最多的是 5-羟色胺转运体 (5-HT transporter, 5-HTT)。5-HTT 是一种对 5-羟色胺有高度亲和力的跨膜转运蛋白。它能调节突触间隙 5-HT 浓度, 灭活脑内 5-HT 神经元释放出的 5-HT 的活性, 在 5-羟色胺神经传递中起关键作用, 同时也是抑郁症治疗的一个重要靶点(Schwamborn, Brown, & Haase, 2016; Zhao et al., 2015)。研究提示编码 5-HTT 的基因 *SLC6A4*(solute carrier family 6 member 4)启动子区 DNA 甲基化水平的变化, 参与中枢 5-HT 的合成和抑郁症的发生。儿童期受虐越多, 外周血中 *SLC6A4* 启动子区 DNA 甲基化水平越高(Beach, Brody, Todorov, Gunter, & Philibert, 2010; Booij et al., 2015)。外周血中 *SLC6A4* 启动子区 DNA 甲基化水平越高, 外周血中 *SLC6A4* 转录水平越低(Kinnally et al., 2010), 额皮质 5-羟色胺合成越少(Wang et al., 2012), 海马体积越小(Booij et al., 2015)。一项同卵双生子的研究表明, 双生子外周血中 *SLC6A4* 启动子区 DNA 甲基化的差异程度与抑郁症状差异的程度显著相关(Zhao, Goldberg, Bremner, & Vaccarino, 2013)。恒河母猴对子猴的照顾水平越低, 其子猴外周血单核细胞中 *SLC6A4* 启动子区 DNA 甲基化水平越高, 成年

时的身体健康指数越低(Kinnally, 2014)。研究还发现 *SLC6A4* 启动子区的 DNA 甲基化与 S 等位基因一起影响抑郁症的易感性。携带 S 等位基因并且口腔细胞 *SLC6A4* 启动子区的 DNA 甲基化水平高的青少年易得抑郁症(Olsson et al., 2010)。对中风患者病后跟踪研究发现, SS 基因型的中风患者外周血的 *SLC6A4* 启动子区的 DNA 甲基化水平越高, 抑郁症状越恶化(Kim, Stewart, Kang, Kim, Shin et al., 2013)。此外, 抑郁症病人外周血中 *SLC6A4* 启动子区所有 CpG 位点的平均 DNA 甲基化水平高于正常人, 患者的临床治疗效果与 DNA 甲基化水平成负相关(Iga et al., 2016)。

多巴胺是通过其受体发挥作用的, 其受体分为 D1 样受体(包括 D1 和 D5 亚型)和 D2 样受体(包括 D2、D3 和 D4 亚型)。D1 样受体和 D2 样受体, 分别与腺苷酸环化酶激活或者抑制型 G 蛋白偶联, 从而分别升高或降低 cAMP (Cyclic Adenosine monophosphate)水平, 激活或抑制蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)。抗抑郁药物和激动剂的研究发现, D1 样受体和 D2 样受体的激活, 分别与抑郁症的产生或者减弱有关(Hori & Kunugi, 2013; Leggio et al., 2013)。有研究报道 Par-4(Prostate apoptosis response-4)与钙调蛋白竞争 D2 亚型受体的结合位点, 分别促进或阻碍 D2 亚型受体对 cAMP、PKA 的抑制作用(Moriam & Sobhani, 2013)。而母爱剥夺和慢性温和应激引起抑郁样行为鼠的纹状体胞内 Ca^{2+} 水平升高。 Ca^{2+} 促进钙调蛋白与 D2 亚型受体的结合, 激活其下游 cAMP-PKA-CREB (cAMP-responsive element binding protein)信号通路(Moriam & Sobhani, 2013; Zhu, Peng, Zhang, & Zhang, 2011)。有研究报道伏隔核内 CREB 的激活与抑制分别影响鼠抑郁样行为的产生或减弱(Muschamp & Carlezon, 2013)。信号通路中激活的 CREB 是通过激活乙酰基转移酶 CBP (CREB-binding protein)来发挥作用的, 后者使得相关基因组蛋白乙酰化水平升高, 促进转录, 引发鼠的抑郁样行为(Moriam & Sobhani, 2013)。可见, 应激通过多巴胺受体介导的信号通路引起表观遗传修饰变化, 参与应激致鼠抑郁样行为的发生。

2.3 BDNF

抑郁症的神经营养假说认为应激引起脑部的 BDNF 水平降低会导致抑郁症, 而抗抑郁治疗通过提高 BDNF 水平发挥抗抑郁作用(Duman &

Monteggia, 2006)。许多研究发现该基因的表观遗传修饰在其中发挥重要作用。

H3AC 等组蛋白乙酰化修饰和 H3K4 甲基化等组蛋白甲基化修饰与基因转录激活有关, 而 H3K9 甲基化和 H3K27 甲基化等组蛋白甲基化修饰与基因转录抑制有关。这些修饰通过调控 BDNF 的基因转录, 在应激引起抑郁症或者抑郁样行为中扮演重要角色。Tsankova 等发现社会挫败应激使鼠海马内 BDNF III 和 IV 启动子区转录抑制性修饰 H3K27me2 水平都升高, 引起 BDNF III 和 IV 表达下降, 社交回避行为增加; 抗抑郁药物丙咪嗪增强了鼠海马区 BDNF III 和 IV 启动子区转录激活性修饰 H3AC 水平, 逆转了应激鼠的社交回避行为(Tsankova et al., 2006)。研究发现鼠的探索活动水平的差异可以预测抑郁易感性。根据在新异环境的探索活动水平不同, 可以把鼠分为高反应组 and 低反应组。社会挫败应激可以引起高反应组快感缺失, 社交回避和体重减轻, 而低反应组没有变化(Duclot, Hollis, Darcy, & Kabbaj, 2011)。Duclot 发现这种差异可能与 BDNF 表观遗传修饰变化不同有关(Duclot & Kabbaj, 2013)。社会挫败应激使低反应组 BDNF VI 启动子的两种转录激活性修饰 H3K4me2 和 H3Ac 升高、转录抑制性修饰 H3K9me2 降低, BDNF VI 转录激活, BDNF 介导的信号通路激活; 而高反应组 BDNF VI 启动子区的上述三种表观遗传修饰不发生改变, 只是 H3K4me2 基础水平高, H3K9me2 基础水平低, BDNF VI 转录不变, BDNF 介导的信号通路并未激活。

在人类研究中, 也发现 BDNF 启动子区的 DNA 甲基化参与了应激引起的抑郁症发生。中风和乳腺癌患者的乳房切除手术常常对受害者的影响极大, 甚至导致精神疾患的发生。对受害者手术后和中风后的跟踪研究发现, 术后和中风后的抑郁症患者外周血的 BDNF 启动子区的 DNA 甲基化水平升高, 而且 DNA 甲基化水平越高, 抑郁症状越恶化。这提示 BDNF 的 DNA 甲基化可能有助于脑卒中后抑郁和乳腺癌患者术后抑郁症的检测 (Kang, Kim, Kim et al., 2015; Kim, Stewart, Kang, Kim, Kim et al., 2013)。

有学者认为人外周血中 BDNF 启动子区 DNA 甲基化水平的变化, 可以作为行为变化的候选靶标。Kundakovic 对子鼠的外周血、海马区和人脐带血的研究提示, 人外周血中 BDNF 的 DNA 甲基

化水平变化, 可能是预测人脑内该基因 DNA 甲基化水平变化、表达变化及早期应激造成的行为变化的生物靶标(Kundakovic et al., 2015)。人口腔组织、唾液和外周血中 BDNF 启动子区的 DNA 甲基化水平的变化可以作为抑郁症诊断和老年抑郁症诊断的候选靶标(Fuchikami et al., 2011; Januar, Ancelin, Ritchie, Saffery, & Ryan, 2015; Kang, Kim, Bae et al., 2015; Song et al., 2014)。抑郁症患者外周血中 BDNF 启动子区 DNA 甲基化水平也是自杀观念治疗效果的临床靶标, DNA 甲基化水平高的患者治疗效果差(Kang et al., 2013)。

3 问题与前景

虽然抑郁症的表观遗传研究取得了不少进展, 但仍处初级阶段。当前人类表观遗传修饰变化的许多证据主要来自于外周组织, 尽管外周组织表观遗传修饰的变化能一定程度反映人脑组织的一些表观遗传修饰变化, 但是二者的相关度还是有限的, 并且某些表观遗传修饰的改变仅限于脑特定组织。由于人脑组织很难获取, 因此组建逝者脑库以及建立特异和有效的动物抑郁症模型很重要。

目前有关动物抑郁症的造模, 尽管采用应激或者药物引起表观遗传修饰的变化来观察行为是可行的, 但这种表观遗传修饰的变化是多基因性质的。至今很少有特异性操纵某个单一基因的表观遗传修饰的研究, 以验证该基因表观遗传修饰改变与相应症状或行为改变的关系。近来, Heller 等人(2014)通过对特定基因表观遗传修饰的调控, 建立抑郁症病理模型。他们利用人工锌指蛋白(Zinc Finger Protein, ZFP)可以结合基因组特异位点的特性, 发现 ZFP35 与组蛋白甲基转移酶 G9a 形成的融合蛋白, 能够特异的提高 FOSB (FBJ osteosarcoma oncogene B)启动子区转录抑制性修饰 H3K9me2 的水平, 从而特异的抑制 FOSB 基因转录。通过病毒在鼠伏隔核大量表达 G9a 与 ZFP35 的融合蛋白时, 阈下应激可以引发该鼠的社交回避和焦虑行为; 而阈下应激没有引起对照鼠的行为变化。未来需要更多建立特定基因表观遗传修饰的抑郁症病理模型。这有望为改进抑郁症治疗提供新方法。

另一个问题是表观遗传修饰酶的特异性拮抗剂的缺乏使抑郁症的表观遗传研究受到一定阻碍。尽管许多研究表明 DNA 甲基化的改变与抑郁

症密切相关,但因为DNA甲基转移酶特异性拮抗剂的缺乏使其在抑郁症中分子机制的深入开展受到一定影响。目前组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂在抗抑郁药物研究中受到广泛关注。许多动物模型实验表明 HDAC 抑制剂具有抗抑郁作用,而且促进了其他抗抑郁药物的效果(Fuchikami et al., 2016)。但是 HDAC 抑制剂是非特异性的,可以同时抑制酶的不同亚型,因而很难确定特定的表观遗传修饰酶在抑郁症中所起的作用,并且影响治疗效果。在未来,研发特异性强的 DNA 甲基转移酶拮抗剂和 HDAC 抑制剂,将有利于更准确地进行抑郁症或其它精神疾病的机理研究和防治。

此外,除了DNA甲基化、组蛋白修饰的研究,应该加强心理应激方面的其他表观遗传机制的研究,比如非编码 RNA。同时研究也需要更多关注 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 等相互作用共同调节基因表达的机制研究;加强应激个体在不同发育过程中表观遗传修饰变化的研究,并从这些表观遗传修饰变化信息获得疾病易感和治疗的有效的时段也将是未来研究新趋势。

4 结语

抑郁症的表观遗传研究从基因与环境交互作用角度解释应激对人类行为的影响,为其非孟德尔遗传特性提供研究的新视角,并成为近年来抑郁症研究的新热点。许多动物模型和人类研究表明,在应激诱发的抑郁症或者抑郁样行为中,HPA轴、单胺类递质、BDNF 等相关基因的表观遗传修饰变化在其中扮演着重要角色。尽管研究还处于初级阶段,但是表观遗传机制研究的前景广阔,为揭示抑郁症的发生、模拟、预测和治疗将可能提供新的途径。

参考文献

- Bagot, R. C., Labonté, B., Peña, C. J., & Nestler, E. J. (2014). Epigenetic signaling in psychiatric disorders: Stress and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16, 281–295.
- Beach, S. R. H., Brody, G. H., Todorov, A. A., Gunter, T. D., & Philibert, R. A. (2010). Methylation at *SLC6A4* is linked to family history of child abuse: An examination of the Iowa Adoptee sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153B, 710–713.
- Booij, L., Szyf, M., Carballedo, A., Frey, E. M., Morris, D., Dymov, S., ... Frodl, T. (2015). DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: A study in depressed patients and healthy controls. *PLoS One*, 10(3), e0119061.
- Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 5335–5340.
- Delcuve, G. P., Rastegar, M., & Davie, J. R. (2009). Epigenetic control. *Journal of Cellular Physiology*, 219, 243–250.
- Duclot, F., Hollis, F., Darcy, M. J., & Kabbaj, M. (2011). Individual differences in novelty-seeking behavior in rats as a model for psychosocial stress-related mood disorders. *Physiology & Behavior*, 104, 296–305.
- Duclot, F., & Kabbaj, M. (2013). Individual differences in novelty seeking predict subsequent vulnerability to social defeat through a differential epigenetic regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *The Journal of Neuroscience*, 33, 11048–11060.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59, 1116–1127.
- Farrell, C., & O'Keane, V. (2016). Epigenetics and the glucocorticoid receptor: A review of the implications in depression. *Psychiatry Research*, 242, 349–356.
- Flügge, G., van Kampen, M., & Mijster, M. J. (2004). Perturbations in brain monoamine systems during stress. *Cell and Tissue Research*, 315, 1–14.
- Fuchikami, M., Morinobu, S., Segawa, M., Okamoto, Y., Yamawaki, S., Ozaki, N., ... Terao, T. (2011). DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One*, 6(8), e23881.
- Fuchikami, M., Yamamoto, S., Morinobu, S., Okada, S., Yamawaki, Y., & Yamawaki, S. (2016). The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 320–324.
- Gold, P. W. (2015). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry*, 20, 32–47.
- Grad, I., & Picard, D. (2007). The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 275(1–2), 2–12.
- Heller, E. A., Cates, H. M., Peña, C. J., Sun, H. S., Shao, N. Y., Feng, J., ... Nestler, E. J. (2014). Locus-specific epigenetic remodeling controls addiction- and depression- related behaviors. *Nature Neuroscience*, 17, 1720–1727.
- Hori, H., & Kunugi, H. (2013). Dopamine agonist-responsive

- depression. *Psychogeriatrics*, 13, 189–195.
- Iga, J. I., Watanabe, S. Y., Numata, S., Umehara, H., Nishi, A., Kinoshita, M., ... Ohmori, T. (2016). Association study of polymorphism in the serotonin transporter gene promoter, methylation profiles, and expression in patients with major depressive disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 31, 193–199.
- Januar, V., Ancelin, M. L., Ritchie, K., Saffery, R., & Ryan, J. (2015). BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression. *Translational Psychiatry*, 5(8), e619.
- Jochems, J., Teegarden, S. L., Chen, Y., Boulden, J., Challis, C., Ben-Dor, G. A., ... Berton, O. (2015). Enhancement of stress resilience through histone deacetylase 6-mediated regulation of glucocorticoid receptor chaperone dynamics. *Biological Psychiatry*, 77, 345–355.
- Kang, H. J., Kim, J. M., Bae, K. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., Kim, H. R., ... Yoon, J. S. (2015). Longitudinal associations between BDNF promoter methylation and late-life depression. *Neurobiology of Aging*, 36, 1764.e1–1764.e7.
- Kang, H. J., Kim, J. M., Kim, S. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., Kim, H. R., ... Yoon, J. S. (2015). A longitudinal study of BDNF promoter methylation and depression in breast cancer. *Psychiatry Investigation*, 12, 523–531.
- Kang, H. J., Kim, J. M., Lee, J. Y., Kim, S. Y., Bae, K. Y., Kim, S. W., ... Yoon, J. S. (2013). BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 151, 679–685.
- Kim, J. M., Stewart, R., Kang, H. J., Kim, S. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., ... Yoon, J. S. (2013). A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression. *Journal of Affective Disorders*, 149(1–3), 93–99.
- Kim, J. M., Stewart, R., Kang, H. J., Kim, S. W., Shin, I. S., Kim, H. R., ... Yoon, J. S. (2013). A longitudinal study of SLC6A4 DNA promoter methylation and poststroke depression. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 1222–1227.
- Kinnally, E. L. (2014). Epigenetic plasticity following early stress predicts long-term health outcomes in rhesus macaques. *American Journal of Physical Anthropology*, 155, 192–199.
- Kinnally, E. L., Capitanio, J. P., Leibel, R., Deng, L., LeDuc, C., Haghighi, F., & Mann, J. J. (2010). Epigenetic regulation of serotonin transporter expression and behavior in infant rhesus macaques. *Genes, Brain and Behavior*, 9, 575–582.
- Klengel, T., Pape, J., Binder, E. B., & Mehta, D. (2014). The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, 80, 115–132.
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2011). Animal models of depression: Molecular perspectives. In J. J. Hagan (Ed), *Molecular and functional models in neuropsychiatry: Current topics in behavioral neurosciences* (vol. 7, pp. 121–147). Berlin Heidelberg, Germany: Springer.
- Kundakovic, M., Gudsnek, K., Herbstman, J. B., Tang, D. L., Perera, F. P., & Champagne, F. A. (2015). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112, 6807–6813.
- Leggio, G. M., Salomone, S., Bucolo, C., Platania, C., Micale, V., Caraci, F., & Drago, F. (2013). Dopamine D₃ receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *European Journal of Pharmacology*, 719(1–3), 25–33.
- Lockwood, L. E., Su, S. Y., & Youssef, N. A. (2015). The role of epigenetics in depression and suicide: A platform for gene-environment interactions. *Psychiatry Research*, 228, 235–242.
- Lopizzo, N., Chiavetto, L. B., Cattane, N., Plazzotta, G., Tarazi, F. I., Pariente, C. M., ... Cattaneo, A. (2014). Gene-environment interaction in major depression: Focus on experience-dependent biological systems. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 68.
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), e442.
- Menke, A., Klengel, T., & Binder, E. B. (2012). Epigenetics, depression and antidepressant treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 5879–5889.
- Moriam, S., & Sobhani, M. E. (2013). Epigenetic effect of chronic stress on dopamine signaling and depression. *Genetics & Epigenetics*, 5, 11–16.
- Muschamp, J. W., & Carlezon, W. A., Jr. (2013). Roles of nucleus accumbens CREB and dynorphin in dysregulation of motivation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(2), a012005.
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3, 97–106.
- Olsson, C. A., Foley, D. L., Parkinson-Bates, M., Byrnes, G., McKenzie, M., Patton, G. C., ... Saffery, R. (2010). Prospects for epigenetic research within cohort studies of psychological disorder: A pilot investigation of a peripheral cell marker of epigenetic risk for depression. *Biological Psychology*, 83, 159–165.
- Pechtel, P., & Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: An integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214, 55–70.
- Perroud, N., Paoloni-Giacobino, A., Prada, P., Olié, E., Salzmann, A., Nicastro, R., ... Malafosse, A. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity

- and type of trauma. *Translational Psychiatry*, 1(12), e59.
- Perroud, N., Rutembesa, E., Paoloni-Giacobino, A., Mutabaruka, J., Mutesa, L., Stenz, L., ... Karege, F. (2014). The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: Epigenetics and biology of the HPA axis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15, 334–345.
- Schwammborn, R., Brown, E., & Haase, J. (2016). Elevation of cortical serotonin transporter activity upon peripheral immune challenge is regulated independently of p38 mitogen-activated protein kinase activation and transporter phosphorylation. *Journal of Neurochemistry*, 137, 423–435.
- Song, Y. X., Miyaki, K., Suzuki, T., Sasaki, Y., Tsutsumi, A., Kawakami, N., ... Shimbo, T. (2014). Altered DNA methylation status of human brain derived neurotrophin factor gene could be useful as biomarker of depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 165, 357–364.
- Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., & Nestler, E. J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*, 9, 519–525.
- van der Doelen, R. H. A., Arnoldussen, I. A., Ghareh, H., van Ock, L., Homberg, J. R., & Kozicz, T. (2015). Early life adversity and serotonin transporter gene variation interact to affect DNA methylation of the corticotropin-releasing factor gene promoter region in the adult rat brain. *Development and Psychopathology*, 27, 123–135.
- Wan, Q. R., Gao, K., Rong, H., Wu, M., Wang, H. L., Wang, X. P., ... Liu, Z. C. (2014). Histone modifications of the *Crhr1* gene in a rat model of depression following chronic stress. *Behavioural Brain Research*, 271, 1–6.
- Wang, D. S., Szyf, M., Benkelfat, C., Provençal, N., Turecki, G., Caramaschi, D., ... Booij, L. (2012). Peripheral *SLC6A4* DNA methylation is associated with *in vivo* measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression. *PLoS One*, 7(6), e39501.
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., ... Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847–854.
- Weaver, I. C. G., Champagne, F. A., Brown, S. E., Dymov, S., Sharma, S., Meaney, M. J., & Szyf, M. (2005). Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: Altering epigenetic marking later in life. *The Journal of Neuroscience*, 25, 11045–11054.
- Zhao, J. Y., Goldberg, J., Bremner, J. D., & Vaccarino, V. (2013). Association between promoter methylation of serotonin transporter gene and depressive symptoms: A monozygotic twin study. *Psychosomatic Medicine*, 75, 523–529.
- Zhao, R., Wang, S. B., Huang, Z. L., Zhang, L., Yang, X. Y., Bai, X. Y., ... Du, G. H. (2015). Lipopolysaccharide-induced serotonin transporter up-regulation involves PKG-I and p38MAPK activation partially through A3 adenosine receptor. *Bioscience Trends*, 9, 367–376.
- Zhu, X. Z., Peng, S. F., Zhang, S., & Zhang, X. W. (2011). Stress-induced depressive behaviors are correlated with Par-4 and DRD2 expression in rat striatum. *Behavioural Brain Research*, 223, 329–335.

The role of epigenetic regulation in stress-induced depression

ZHANG Ke; ZHAO Mei; LIN Wenjuan

(Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Exposure to stress could have a negative impact on the individual's physiological function and behavior, and even cause depression. However, the mechanism is still unclear. In recent years, research shows that the epigenetic regulation influences the onset of stress-induced depression. Epigenetics refers to the various processes leading to long-term heritable changes in gene expression without alteration of the DNA base sequence. Stress-induced epigenetic regulation from the aspects of HPA axis, monoamine neurotransmitters, and the BDNF, plays a vital role in the onset of depression. The epigenetic limitations and future research hotspots were also discussed.

Key words: stress; epigenetics; depression; DNA methylation; histone modification