

## Epigenetics and Affective Disorder

Changhong Wang<sup>1</sup>, Xiaoli Zhang<sup>1</sup>, Yanjuan Pan<sup>2</sup>, Qionqiong Lv<sup>2</sup>, Yan Li<sup>1\*</sup>, Jun Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang

<sup>2</sup>School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang

Email: \*bcd2009@126.com

Received: Jul. 24th, 2012; revised: Jul. 30th, 2012; accepted: Aug. 2nd, 2012

**Abstract:** Depression developed into a result of the interaction of stress and individual stress susceptibility, the possible risk factors were the early life pressure and gene-environment interaction, which played an important role in the development of individual stress susceptibility. The glucocorticoid receptor gene promoter apparent adjustment was considered to be the molecular basis of the susceptibility of stress. Brain-derived neurotrophic factor promoters of the protein modification may be antidepressants and electric shock treatment of adjustment mechanism. Clinical genetics research indicated that genomic imprinting involved in the bipolar disorder come on, but had no direct evidence of the molecules of the report. Through the research resistance to manic function of group of protein deacetylation base enzyme inhibitors-valproic acid salt and DNA methylation donor-S-adenosine sulphur acid, showed that DNA methylation involved in emotional adjustment. Two-way barrier patient autopsy discovered that the brain membrane combined with catecholamine-O-phenol-O-methyl shift enzyme promoter of the DNA methylation change there. A single egg with two-way obstacles of twins shared the PPIEL was found DNA methylation state. The conclusion was that epigenetic may act in emotional disorders. It was necessary for further study of epigenetic mechanisms of affective disorder.

**Keywords:** DNA Methylation; Environment; Epigenetics; Affective Disorder; Stress Susceptibility

## 表观遗传与情感障碍

王长虹<sup>1</sup>, 张晓莉<sup>1</sup>, 潘艳娟<sup>2</sup>, 吕琼琼<sup>2</sup>, 李晏<sup>1\*</sup>, 杨俊<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新乡医学院第二附属医院, 新乡

<sup>2</sup>新乡医学院药学院, 新乡

Email: \*bcd2009@126.com

收稿日期: 2012年7月24日; 修回日期: 2012年7月30日; 录用日期: 2012年8月2日

**摘要:** 抑郁症发展成为应激与个体对应激易感性的相互作用的结果, 早期的生活压力和基因-环境相互作用可能是抑郁症的危险因素, 并在个体应激易感的进展中发挥重要作用。糖皮质激素受体基因启动子的表观调节被认为是应激易感性的分子基础。脑源性神经营养因子启动子的组蛋白修饰可能是抗抑郁药和电休克治疗的调节机制。临床遗传学研究表明基因组印记参与了双向障碍的发病, 但还没有直接的分子证据的报道。通过组蛋白脱乙酰基酶抑制剂-丙戊酸盐及 DNA 甲基化供体-S-腺苷甲硫氨酸的抗躁狂作用的研究, 认为 DNA 甲基化参与了情绪的调节。双向障碍患者的尸检发现, 其脑组织膜结合儿茶酚胺-O-甲基转移酶的启动子区的 DNA 存在甲基化改变。一对患有双向障碍单卵双生的双胞胎的 PPIEL 被发现存在 DNA 甲基化状态。在一个双向障碍 II 型的对照病例中发现 PPIEL 低甲基化。这些研究结果表明表观遗传在情感障碍中可能发生作用。对情感障碍的表观遗传机制的进一步研究是必要的。

**关键词:** DNA 甲基化; 环境; 表观遗传学; 情感障碍; 应激易感性

\*通讯作者。

## 1. 引言

现在已经明确了基因和环境是情感障碍的危险因素。最近精神病学在生物学领域的进展重点在于试图弄明白成瘾物质的功能及基因与环境在分子水平的相互作用。例如,相对固定的基因组与一个经常变化的环境的相互作用是参与表观遗传的因素之一。表观遗传的改变是基因功能的改变,并不涉及基因序列的变化。最近的证据认为基因功能改变可能发生在分裂细胞和不分裂细胞<sup>[1-4]</sup>,可能在代与代之间传递<sup>[5,6]</sup>。表观遗传机制涉及染色体功能单位的改变,核小体是由组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 各两个分子组成八聚体缠绕在 147 bp 的 DNA 片段上形成的<sup>[7]</sup>。这种结构通过基因的控制允许对转录进行调节。尽管许多表观遗传修饰影响基因调节,但在分子精神病学的背景下,目前最流行的研究是 CpG 二核苷酸的 DNA 甲基化和组蛋白 N-末端甲基化和乙酰化。DNA 甲基化是通过 DNA 甲基转移酶从 S-腺苷甲硫氨酸转移甲基形成的。基因启动子区的甲基化通常与抑制转录因子结合顺式作用调节序列和抑制复合物的募集有关,包括甲基化 CpG 结合蛋白(MBDs),结果导致转录受到阻遏<sup>[8,9]</sup>。组蛋白修饰涉及所谓的基因组中“组蛋白密码”,在特定的组织、特定的时间限定部分基因组易于转录<sup>[10]</sup>。例如,传统意义上认为组蛋白 3 第 9 个赖氨酸残基(H3-K9)的乙酰化与活跃的转录和染色质打开有关<sup>[11]</sup>。组蛋白甲基化的作用还不是很清楚,它增强或抑制转录取决于组蛋白修饰<sup>[7]</sup>。我们已经知道组蛋白去乙酰化酶能募集转录抑制物,如 MBDS,甲基化和乙酰化的形式是密切相关的。药理学的影响,包括药物滥用,如可卡因、酒精以及情绪稳定剂丙戊酸盐,都通过影响这些酶的活动而调节染色质功能。有证据表明染色质重塑是环境扰乱的结果,并在影响行为的过程中起作用。

本综述中认为表观遗传学因素可能影响情感障碍的发展,将抑郁症纳入介绍。

## 2. 抑郁症的表观遗传学研究

临床研究表明表观遗传在抑郁症中的作用抑郁症不仅是最普遍的导致精神痛苦的原因<sup>[12,13]</sup>,也给社会造成了沉重的经济负担<sup>[14]</sup>。流行病学收集的证据显示抑郁症是遗传倾向和环境相互作用的结果<sup>[15,16]</sup>。不

良的生活事件能够增强某些个体抑郁症和其他个体的弹性。这些个体间的差异可通过不同的神经营养系统和神经递质系统进行调节。脑源性神经营养因子(BDNF)编码区多态性在 66 位上产生前 BDNF 或缬氨酸,在个别人中,这种多态性与抑郁症有关<sup>[17,18]</sup>。在抑郁症中关于神经递质系统特别强调的是 5-HT 异常<sup>[19]</sup>。例如转录的区域的 5-HT 转运体基因的重复序列有变异的个体表现为神经过敏增强或伤害逃避加重,这与 5-HTTLPR 的长变异体的纯合有关。多态性区域是否存在大的抑郁风险还有争议。一纵向研究表明携带 5-HTTLPR 的短变异体的个体表现出更多由应激性生活事件引起的抑郁症状,而携带 5-HTTLPR 的长变异体的个体则不表现出应激相关的抑郁症状。以上研究结果可能是基因和环境相互作用的结果<sup>[20]</sup>,但仍存在争议<sup>[21]</sup>。在脑中这种变化可能反映了各个脑区之间的不同的功能联系,例如海马因为生活压力产生功能变化<sup>[22]</sup>。

在不同的物种如人类、非人类的灵长类动物和啮齿类动物中的研究表明,早期的生后关怀(或早期的生活应激)是影响成年时期患抑郁症的因素之一。对于人类,大量的证据表明,儿童早期受虐或被忽视增加患抑郁症和其他精神疾病的风险<sup>[23-25]</sup>。在人类和非人类的灵长类动物中,这种虐待或忽视的形式可能由母亲传给女儿<sup>[26]</sup>。在猕猴中的研究发现,非自虐母亲生产的幼猴由自虐母亲抚育和自虐母亲生产的幼猴由非自虐母亲抚育在成年期表现出与养育它们的母亲类似的虐待水平,这表明通过表观遗传机制的传递仍然可以被定义<sup>[27]</sup>。其他的研究表明人类<sup>[16]</sup>和非人类的灵长类动物<sup>[28]</sup>儿童早期的灾难增强了成年期对应激的反应性。最近 Murgatroyd 等<sup>[29]</sup>调查研究早期生活压力与精氨酸加压素(AVP)基因的增强子区及它在下丘脑室旁核 MeCP2 的使用效果的关系。小鼠在生后 10 天与母鼠分离,由于 AVP 基因增强子区的低甲基化而导致 AVP 持续上调。这些数据说明对应激的弹性反应是对抗抑郁的保护作用的结果。近期啮齿类动物的相似研究重点研究这些作用的可能的分子机制。

## 3. 啮齿类动物应激易感性的表观遗传学调节

决定大鼠应激反应的母性行为的早期研究是通

过对海马的糖皮质激素受体基因的表观遗传研究发现的,最近在人类中的研究结果也证实了这一点。McGowan 等从米尼组<sup>[30]</sup>研究了儿时有性虐待和无性虐待自杀者海马的神经特异性糖皮质激素受体(NR3C1)的甲基化与正常对照组的 NR3C1 甲基化,结果发现儿时有性虐待史的自杀者的海马 DNA 甲基化水平较无性虐待史及正常对照组明显升高,且 NR3C1 mRNA 表达降低。由于先前的研究表明了海马糖皮质激素受体的表达与抑郁症的关系<sup>[31]</sup>及基因组的遗传性,研究者解释他们的发现是抑郁症通过应激反应的表观遗传修饰从亲代向子代传递的标志。最近的大鼠研究表明,早期的母性照料能通过基因表达的表观遗传改变影响幼鼠以后的应激反应性,这也从分子机制上解释了环境因素是如何增强或减弱 MDD 的生物易感性的<sup>[32]</sup>。

有研究利用啮齿类动物模型的母性抚育首次证明了应激的表观遗传学机制<sup>[11]</sup>。大鼠试验中,在母性抚育期间自然发生的变异在后代海马的糖皮质激素受体(GR)表达的调控中表现出来,这种影响稳定的进入成年期(考虑改为这种影响进入成年期后表现稳定)。近期研究表明这是表观遗传调节的结果<sup>[5]</sup>,大鼠妈妈在幼鼠出生的第一个周对幼鼠的舔舐和理毛行为是有很大大个体差异的。舔舐和理毛行为频率高的母鼠抚育的幼鼠比频率低的母鼠抚育的幼鼠表现出较少的类焦虑行为和较迅速的从应激中痊愈<sup>[33]</sup>。有趣的是,这些差异似乎是非转基因传播的结果,雌性仔表现出其养母母性行为特征<sup>[34]</sup>。另外,有高 LG(LG 是啥?)的幼崽在低 LG 的鼠窝里生长,反之亦然,成年时对应激表现出以其生长环境为特征的行为和生理反应<sup>[34]</sup>。这些效应是受到调节的至少是由下丘脑-垂体-肾上腺轴部分调节的,包括增强糖皮质激素负反馈的敏感性而增加高 LG 后代的糖皮质激素受体(GR)。糖皮质激素受体在 RNA 水平上的表达调节是通过外显子 1 的 5' 端非翻译区的变异拼接实现的<sup>[35]</sup>。Daniels 等的研究<sup>[36]</sup>发现大鼠分离模型中血浆皮质酮和海马神经营养因子水平不同,但海马外显子 17 糖皮质激素受体启动子的甲基化模式没有改变。尽管没有表观遗传改变,但在旷场实验中表现出行为异常。

母性行为的改变与 GR 表达的改变相关,包括外显子 1<sub>7</sub> 的表达异常<sup>[35,37]</sup>。近期研究表明低 LG 母亲产

生的后代的 GR17 启动子甲基化大于低 LG 母亲产生的后代<sup>[5]</sup>。出生的第一周这些甲基化差异的出现与母性行为的差异是平行的,并且在成年期也非常稳定。然而,表观遗传的程序编制经过晚年的药理学干预是可逆的。曲古抑菌素 A(TSA),HDAC 抑制剂降低来自低 LG 大鼠的 GR1<sub>7</sub> 的高甲基化<sup>[38]</sup>。这些数据通过社会环境提供了表观遗传程序编制的第一个例子,认为 DNA 甲基化在细胞的有丝分裂后期可能是可延续的。

#### 4. 组蛋白修饰在抗抑郁治疗中的作用

用于治疗抑郁症的普遍的生物学干预包括单胺氧化酶抑制剂,三环类抗抑郁药如丙咪嗪,电休克治疗的作用机制还不能完全理解,部分原因是症状的相对稳定性及对这些干预方法<sup>[37]</sup>的行为反应的耽搁<sup>[7]</sup>。众所周知,所有的抗抑郁药都是增加突触的单胺氧化酶神经递质的水平<sup>[39]</sup>。另外,近期关于染色质重塑的方法已经用于治疗中。比如,组蛋白去甲基化酶 BHC110/LSD1 含有与单胺氧化酶同源性的强的序列,在活体外锚定二甲甲基化 H3K9 而去甲基化<sup>[40]</sup>。而且,通过增加二甲甲基化 H3K9 使 BHC110 锚定基因的转录活动增强。这些结果表明表观遗传机制在单胺氧化酶抑制剂中的作用。Eric Nestler 和他的同事对关于啮齿动物抗抑郁治疗、电休克治疗中海马组蛋白修饰与行为功能改变做了相关的实验研究,认为海马是参与抑郁发生的脑区<sup>[7,41,42]</sup>。在小鼠的社会回避应激试验中,给予米帕明慢性治疗在 BDNF III 和 BDNF IV 启动子的组蛋白 H3 产生了选择性的高乙酰化和 BDNF III 启动子的 H3K4 二甲甲基化增加<sup>[42]</sup>。这些改变与 BDNF 的转录增强伴随产生。相比较而言,这种高乙酰化在非社会回避应激的小鼠中没有观察到。另外,相对于正常组经米帕明治疗的社会回避应激小鼠的组蛋白去乙酰基酶 HDAC5 的水平降低和 HDAC9 水平增加,单独的药物或应激没有此效应。最后,HDAC5 的过表达阻滞了米帕明在治疗社会回避中的作用。因此,尽管在正常组和社会回避小鼠中 BDNF 表达都增加,但米帕明治疗中组蛋白和 HDAC 变化仅出现在社会回避应激的背景下。这些数据为抗抑郁药物治疗抑郁症的起效延迟提供了新的解释,认为社会回避应激导致的 H3K27 的显著去甲基化没有被米帕明逆转。

Tsankova 等的研究检测了大鼠在急性或反复 ECS 后 30 分钟, 2 小时和 24 小时的组蛋白变化。这些学者观察到 c-Fos 和 CREB 启动子区的 H4 乙酰化水平有明显的差异, 仅仅在慢性 ECS 后 24 小时乙酰化的 H4 明显降低, 且其表达也降低。急性和慢性 ECS 均能导致 c-Fos 启动子的磷酸乙酰化, 但只有慢性 ECS 使 BDNF 发生这种变化。在慢性 ECS 治疗后 24 小时 BDNF II 启动子乙酰化的 H4 明显减少, 在相同的时间, 急性 ECS 治疗后的乙酰化 H4 增加。然而 BDNF II 启动子乙酰化的 H4 的水平没有改变。另外, 慢性治疗后只有 BDNF II 启动子的磷酸乙酰化的 H3 增加, 而 BDNF III 启动子的磷酸乙酰化的 H3 降低。这些变化的同时也伴有急性治疗和慢性治疗 24 小时后它们的 mRNA 水平的瞬间增加。有趣的是, 仅在慢性 ECS 治疗后能观察到 BDNF II 和 BDNF III 启动子乙酰化的 H3。这些在急性、慢性 ECS 治疗后产生组蛋白修饰的的研究是有意义的, 因为给予的刺激是一致的, 不同的仅仅是给予刺激的频率不同。抑郁症患者对 ECS 治疗的明显反应取决于慢性服药。这些结果证实慢性 ECS 条件下能产生数个持续的组蛋白修饰, 这种修饰引起对基因调节的长期效应。另外, 伴 ECS 的组蛋白修饰是特异性的, 不是取决于 ECS 治疗的类型而是取决于基因启动子的分析。这些研究结果进一步确认了前面提到的特异性修饰的组蛋白密码决定了特定基因的调节和已知基因的特定启动子<sup>[10]</sup>抑郁症影响这个特定基因密码的特性, 而这种特性将给抑郁症的治疗带来更大的进展。

## 5. 总结

情感障碍的表观遗传学研究是当前较新的研究, 并且前景广阔。这为进一步弄清楚情感障碍的深层的生物学基础及病理生理上的改变奠定了基础。

本研究受到河南省医学科技攻关资助项目(编号: 200570); 新乡医学院高层次人才科研资助项目(编号: 08BSKYQD-004); 河南省科技攻关计划项目(编号: 112102310211)以及新乡医学院精神药物重点实验室的大力支持。

## 参考文献 (References)

[1] N. Cervoni, M. Szyf. Demethylase activity is directed by histone

- acetylation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(44): 40778-40787.
- [2] N. Detich, J. Theberge and M. Szyf. Promoter-specific activation and demethylation by MBD2/demethylase. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(39): 35791-35794.
- [3] D. Bruniquel, R. H. Schwartz. Selective, stable demethylation of the interleukin-2 gene enhances transcription by an active process. *Nature Immunology*, 2003, 4(3): 235-240.
- [4] K. Martinowich, D. Hattori, H. Wu, et al. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science*, 2003, 302(5646): 890-893.
- [5] I. C. Weaver, N. Cervoni, F. A. Champagne, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(8): 847-854.
- [6] M. J. Meaney, M. Szyf. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neuroscience*, 2005, 28(9): 456-463.
- [7] N. Tsankova, W. Renthal, A. Kumar, et al. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(5): 355-367.
- [8] A. Razin, S. Razin. Methylated bases in mycoplasmal DNA. *Nucleic Acids Research*, 1980, 8(6): 1383-1390.
- [9] M. Comb, H. M. Goodman. CpG methylation inhibits proenkephalin gene expression and binding of the transcription factor AP-2. *Nucleic Acids Research*, 1990, 18(13): 3975-3982.
- [10] T. Jenuwein, C. D. Allis. Translating the histone code. *Science*, 2001, 293(5532): 1074-1080.
- [11] M. Szyf. DNA methylation and demethylation as targets for anticancer therapy. *Biochemistry (Moscow)*, 2005, 70(5): 533-549.
- [12] D. A. Regier, J. H. Boyd, J. D. Burke, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Archives of General Psychiatry*, 1988, 45(11): 977-986.
- [13] R. C. Kessler, W. T. Chiu, O. Demler, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62(6): 617-627.
- [14] A. D. Lopez, C. C. Murray. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine* 1998, 4(11): 1241-1243.
- [15] S. M. Monroe, A. D. Simons and M. E. Thase. Onset of depression and time to treatment entry: Roles of life stress. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1991, 59(4): 566-573.
- [16] K. S. Kendler, R. C. Kessler, E. E. Walters, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 1995, 152(6): 833-842.
- [17] E. Castren. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Current Opinion in Pharmacology*, 2004, 4(1): 58-64.
- [18] E. Castren, V. Voikar and T. Rantamaki. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology*, 2007, 7(1): 18-21.
- [19] P. J. Cowen. Serotonin and depression: Pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends in Pharmacological Sciences*, 2008, 29(9): 433-436.
- [20] A. Caspi, K. Sugden, T. E. Moffitt, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003, 301(5631): 386-389.
- [21] P. G. Surtees, N. W. Wainwright, S. A. Willis-Owen, et al. Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 2006, 59(3): 224-229.
- [22] T. Canli, M. Qiu, K. Omura, et al. Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2006, 103(43): 16033-16038.
- [23] P. E. Bebbington, D. Bhugra, T. Brugha, et al. Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second. *British National Survey of Psychiatric Morbidity*, 2004, 185: 220-226.
- [24] A. Kaffman, M. J. Meaney. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *The Journal of Child Psychology*

- and Psychiatry, 2007, 48(3-4): 224-244.
- [25] P. E. Mullen, J. L. Martin, J. C. Anderson, et al. The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: A community study. *Child Abuse & Neglect*, 1996, 20(1): 7-21.
- [26] D. Maestripieri. The biology of human parenting: Insights from nonhuman primates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1999, 23(3): 411-422.
- [27] D. Maestripieri. Early experience affects the intergenerational transmission of infant abuse in rhesus monkeys. *Proceedings of National Academy Science USA*, 2005, 102(27): 9726-9729.
- [28] M. M. Sanchez. The impact of early adverse care on HPA axis development: Nonhuman primate models. *Hormones and Behavior*, 2006, 50(4): 623-631.
- [29] C. Murgatroyd, A. V. Patchev, Y. Wu, et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*, 2009, 12(12): 1559-1566.
- [30] P. O. McGowan, A. Sasaki, A. C. D'Alessio, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 2009, 12(3): 342-348.
- [31] M. J. Webster, M. B. Knable, J. O'Grady, et al. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 2002, 7(9): 985-994, 924.
- [32] J. Y. Lau, T. C. Eley. The genetics of mood disorders. *Annual Reviews of Clinical Psychology*, 2010, 6: 313-337.
- [33] C. Caldji, B. Tannenbaum, S. Sharma, et al. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceeding of National Academy Science USA*, 1998, 95(9): 5335-5340.
- [34] D. Francis, J. Diorio, D. Liu, et al. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 1999, 286(5442): 1155-1158.
- [35] J. A. McCormick, V. Lyons, M. D. Jacobson, et al. 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: Differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Molecular Endocrinology*, 2000, 14(4): 506-517.
- [36] W. M. Daniels, L. R. Fairbairn, G. van Tilburg, et al. Maternal separation alters nerve growth factor and corticosterone levels but not the DNA methylation status of the exon 1(7) glucocorticoid receptor promoter region. *Metabolic Brain Disease*, 2009, 24(4): 615-627.
- [37] M. J. Meaney, D. H. Aitken, V. Viau, et al. Neonatal handling alters adrenocortical negative feedback sensitivity and hippocampal type II glucocorticoid receptor binding in the rat. *Neuroendocrinology*, 1989, 50(5): 597-604.
- [38] I. C. Weaver, F. A. Champagne, S. E. Brown, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: Altering epigenetic marking later in life. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25(47): 11045-11054.
- [39] S. E. Hyman. Even chromatin gets the blues. *Nature Neuroscience*, 2006, 9(4): 465-466.
- [40] M. G. Lee, C. Wynder, D. M. Schmidt, D. G. McCafferty and R. Shiekhatar. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chemistry & Biology*, 2006, 13(6): 563-567.
- [41] N. M. Tsankova, A. Kumar and E. J. Nestler. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(24): 5603-5610.
- [42] N. M. Tsankova, O. Berton, W. Renthal, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*, 2006, 9(4): 519-525.