

Epigenetics와 정신장애

오대영* · 양병환* · 이유상**†

Epigenetics and Psychiatric Disorders

Daeyoung Oh, M.D.,* Byung-Hwan Yang, M.D., Ph.D.,* Yu-Sang Lee, M.D., Ph.D.**†

ABSTRACT

In the post-genomic era, the mechanisms controlling activation of genes are thought to be more important. Gene-environment interactions are crucial in both development and treatment of psychiatric disorders as they are complex genetic disorders. Epigenetics is defined as a change of gene expression that occurs without a change of DNA sequence and can be heritable by certain mechanisms. Epigenetic changes play essential roles in control of gene activation. DNA methylation, chromatin remodeling and RNAi act as key mechanisms for epigenetic modifications of genes. Here, we review the basic mechanisms of epigenetics and discuss their potential involvement of human diseases, including psychiatric disorders.

KEY WORDS : Gene · Epigenetics · DNA methylation · Chromatin remodeling · Psychiatric disorders.

서 론

Craig Venter는 2001년 인간 게놈 프로젝트(Human Genome Project)의 완성 발표를 앞두고 “생물학적 결정론이 옳다고 보기에는 유전자 수가 턱없이 부족하다. 인류의 놀라운 다양성은 우리의 유전자 코드 속에 배선

되어 있지 않으며 환경이 결정적인 역할을 한다”라고 이야기한 바 있다.¹⁾ 이는 반론의 여지를 지니고 있지만 유전자 개개의 구조나 기능보다는 유전자가 환경과 상호작용 하면서 활성화되고 그것이 단백질로 발현되는 전 과정이 중요하다는 사실을 강조했다는 점에서 의미가 있다.

1940년대 영국의 발생학자이자 유전학자인 Waddington²⁾ “유전자가 환경과 상호작용하여 표현형(phenotype)을 만들어낸다”는 의미로 ‘Epigenetics’라는 단어를 처음 기술하였다. 최근 이 단어는 ‘DNA 서열의 변화 없이 일어나고 다음 세대로 전해질 수 있는 어떤 특별한 기전에 의한 유전자 발현의 변화’라고 정의하고 있다.³⁾ 부모로부터 물려받은 유전자 그대로 발현되기도 하지만 돌연변이와는 달리 외부의 어떤 영향으로 인해 원래의 DNA 서열 변화 없이 다른 기전을 통해 유전자 발현이 변화하게 된다. 이러한 epigenetic 조절은 DNA 메틸화(methy-

*한양대학교 의과대학 신경정신과학교실 및 정신건강연구소
Department of Neuropsychiatry and Mental Health Institute,
College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

**용인정신병원 정신과

Department of Psychiatry, Yongin Mental Hospital, Yongin, Korea

†교신저자 : 이유상, 449-769 경기도 용인시 기흥구 상하동 4
전화) (031) 228-0114, 전송) (031) 288-0180
E-mail) yusanglee@gmail.com

lation)와 히스톤 변화(histone modification)를 통해 유전자 발현을 변화시키는 방식으로 이루어지게 되며, 유전자 환경 상호작용의 핵심적인 연결고리로서, 유전체 각인(genomic imprinting), 암, 노화, 면역 관련 질환, 신경정신과적 질환 등의 발생기제를 이해하는데 중요한 역할을 할 것으로 기대하고 있다.⁴⁾

이미 인간 게놈 프로젝트를 통해 인간의 30억 DNA 염기서열이 밝혀졌다. 이는 유전자의 활성을 이해하는 데 있어 커다란 도약을 이룬 것이라고 할 수 있다. 그러나 어떻게 그리 많은 참여자들 즉, 유전체의 모든 곳에서 발견되는 조절서열, 구조 유전자와 조절 유전자로 이루어진 복합체, 그리고 살아있는 세포의 복잡한 신호 네트워크가 제 기능을 하며 신뢰할 수 있는 전체로 조직되는가에 대한 답을 제공하는데 있어서는 매우 제한적이며, 기본적인 뼈대의 역할만 하고 있다고 할 수 있다.⁵⁾ 유전자 기능의 전체적인 이해를 위해서는 유전체학과 더불어 전사체학, 단백질체학, 대사체학, 생리체학 그리고 epigenetics 등 인근 학문의 통합적인 연결이 필수적이다. 근래 epigenetic code를 밝히기 위한 공동 노력의 필요성이 대두되고 있는데,⁶⁾ 이는 인간 게놈 프로젝트 이후 유전자의 활성과 기능의 양상을 밝히는데 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.

이에 저자들은 epigenetics에 대한 기본 개념과 임상적 의의를 소개하고 인간의 발달 환경, 즉 외부 스트레스가 epigenetics와 어떠한 관련이 있는지를 정신과적 의미에서 알아보려고 한다. 여기서 epigenetics 혹은 epigenetic은 아직 우리 말로 적절하게 번역되어 있지 않다. Preformation과 반대되는 개념으로 생물의 발생이 점진적인 분화에 의한다는 epigenesis는 ‘후성설’로 번역된다. 이 때문에 epigenetics 혹은 epigenetic은 ‘후성학’이나 ‘상유전적’이라고 번역하기도 한다. 그러나 저자들은 정확한 의미 전달에 어려움이 있기 때문에 우리말로

공인된 번역이 생기기 전까지 epigenetics 혹은 epigenetic이라는 용어를 그대로 쓰도록 하겠다.^{7,8)}

Epigenetic 기전 : DNA 메틸화와 히스톤 변화

유전자 발현의 기능적 단위는 염색질(chromatin)로, 이는 구조적 기본단위인 nucleosome이 모여 만들어진다. Nucleosome은 구형의 히스톤 단백질들이 8량체(octamer)를 이루고, 이것을 147개의 DNA 염기쌍이 감싸고 있는 형태로 이루어져 있다. 각각의 히스톤 8량체들은 히스톤 H2A, H2B, H3, H4가 쌍을 이루고 있다.⁹⁾ 이러한 염색질의 구조적 변화가 유전자 발현을 가능하게 하는지 아니면 억제하는지 여부에 따라 크게 2가지 구조로 나눌 수 있다. 진염색질(euchromatin)은 열린 구조(open state)로써 조절 서열(regulatory sequences)에 핵산분해효소(nuclease)가 접근할 수가 있으며, 특징적으로 CpG에서 시토신(cytosine)에 메틸화되어 있지 않고 히스톤 H3와 H4의 N-terminal lysine residue가 과아세틸화(hyperacetylation)되어 있어 유전자 발현을 가능하게 한다(표 1). 반대로 이염색질(Heterochromatin)은 응축된 상태(condensed state)로 이때는 유전자 발현이 불가능한데, 핵산분해효소가 접근할 수 없고 메틸화된 CpG와 히스톤 저아세틸화(hypoacetylation)를 볼 수 있다.¹⁰⁾

1. DNA 메틸화

DNA 메틸화가 전사를 억제하는 가장 직접적인 기전으로는 전사와 관련된 인자들이 이중 나선 구조의 시토신과 결합하는 것을 방해하는 것인데,¹¹⁾ 그 영향력이 그리 크지 않은 것으로 생각된다. CpG 메틸화가 유전자 발현을 억제할 수 있는 또 다른 기전은 메틸화된 DNA

Table 1. Epigenetic mechanisms

	DNA methylation	Histone modification
Mechanisms	Addition of a methyl group to cytosines within CpG (cytosine/guanine) pairs	Acetylation, phosphorylation, demethylation of histones in chromatin
Enzymes	DNMT, MeCP, MBD	HAT, HDAC, HMT, HDM
Gene expressions	Inhibited gene expression without a change of DNA sequence	Altered chromatin structure and activated gene expression without a change of DNA sequence

DNMT : DNA methyltransferase, MeCP : methyl-CpG binding protein, MBD : methyl-CpG binding domain, HAT : histone acetyltransferase, HDAC : histone deacetyltransferase, HMT : histone methyltransferase, HDM : histone demethylase

promoter에서 염색질 구조를 변화시키는 것이다. 예를 들어, 메틸화된 CpG가 있으면 nucleosome 안정성이나 구조에 영향을 주어 전사인자가 promoter에 접근하지 못하도록 한다.¹¹⁾

CpG island는 DNA promoter 부위에 위치해 있는 염기 서열로 500개 이상의 염기쌍으로 구성되어 있는데 그 중 55% 이상을 시토신과 구아닌(guanine)이 쌍을 이루고 있다.¹²⁾ DNA 메틸화는 DNA methyltransferases(이하 DNMT)에 의해 S-adenosyl methionine(이하 SAM)에서 메틸기를 CpG island의 시토신으로 결합시키면서 일어난다. 이들 DNMT 중에서 DNMT1, DNMT3A, DNMT3B는 배아 발생에 있어서 매우 중요한 역할을 하고 있다. DNMT1은 maintenance methyltransferase라고 불리는데, 이것은 이중나선 DNA가 한 쪽은 메틸화되어 있고 다른 한쪽이 메틸화되어 있지 않은 상태일 때 나머지 부분을 메틸화 시키는 역할을 하여 DNA를 복제하는 동안 딸 DNA(daughter DNA)의 메틸화를 완성하게 된다. DNMT3A와 DNMT3B는 de novo 메틸화를 담당하는 데 메틸화되어 있지 않은 CpG 염기쌍에 새로운 메틸화를 만들어 내며 세포 성장과 분화, 종양발생과 연관된 것으로 생각되고 있다.⁹⁾¹³⁾

메틸화된 시토신은 결합부위를 가지고 있는 단백질인 methyl-CpG binding protein 2(이하 MeCP2), methyl-CpG binding domain(이하 MBD)1, MBD2, MBD3에 의해서 인식될 수 있다. 이렇게 promoter로 모여든 methyl-CpG binding protein들은 전사 억제를 담당하게 된다. MeCP2는 MBD와 transcriptional repression domain(이하 TRD)를 가지고 있는데 TRD는 수백 염기쌍에 걸쳐 작동하여 전사를 방해하게 된다.¹¹⁾ methyl-CpG binding protein들 중 일부는 Mi-2/NuRD나 Sin3a/HDAC와 같은 염색질 교정 복합체(chromatin-modifying complex)의 구성 요소가 된다. 이들은 histone deacetylase(이하 HDAC)와 함께 염색질 재형성(chromatin remodeling)을 유발시키는데 이것은 또 다른 전사 억제 기전이 된다.⁹⁾

2. 히스톤 변화

염색질 재형성은 DNA 메틸화와 함께 유전자 발현에 중요하게 관여한다. 염색질 재형성의 핵심적인 기전은 히스톤에 있는 아미노 말단의 변화로, 이곳이 아세틸화, 메틸화, 인산화되어 염색질의 구조를 변형시키게 된다.

아미노 말단 lysine residue의 과아세틸화는 염색질을 열린 상태로 만들어 유전자 발현을 활성화 시키고, 반면 저아세틸화는 응축된 상태로 만들어 유전자 발현을 억제시킨다. 히스톤 인산화는 아세틸화와 마찬가지로 염색질을 활성화 시키지만 메틸화 경우에는 아세틸화와 반대로 작용한다.¹⁴⁾

히스톤 아세틸화를 촉진시키는 것은 histone acetyltransferase(이하 HAT)로써 여러 전사 활성제들이 HAT 활성도를 가지고 있는 것으로 밝혀져 있다.¹⁵⁾ 반대로 histone deacetyltransferase(이하 HDAC)는 탈아세틸화(deacetylation)를 촉진시킨다. HAT와 HDAC의 반대 작용간에 균형은 중심 히스톤의 아세틸화를 유지시키며, 이는 전사의 중요한 결정인자로 보인다.

Lysine이나 arginine residue의 메틸화는 histone methyltransferase(이하 HMT)에 의해 매개된다. 특징적인 것은 히스톤 메틸화는 HAT와 HDAC 사이의 균형에 의해 결정되는 아세틸화에 비해 더 오랜 기간 동안 유지될 수 있다는 것이다. 이것은 epigenetic 'memory'와 관련되어 있다고 생각하고 있다.⁹⁾¹⁶⁾ 그러나 최근에는 histone demethylase(이하 HDM)은 메틸화를 가역적으로 변화시킬 수 있다고 알려져 있다.¹⁷⁾

염색질 재형성과 관련된 여러 다른 기전들도 밝혀지고 있다. Nucleosome sliding은 DNA 염기 사슬을 따라서 히스톤 8량체가 움직이는 것으로 전사 관련 인자들이 유전자를 발현할 수 있게 해준다.¹⁸⁾ 이 과정은 염색질 재형성 복합체인 SWI/SNF family에 의해서 매개되는데, ATP-derived energy(dependent process)를 사용하여 nucleosome의 구조를 변형시키게 된다.¹⁵⁾

히스톤 대치(substitution)는 염색질 재형성을 담당하고 있는 것으로 nucleosome내에 있는 히스톤이 자연스럽게 변형되는 과정으로 암에 대해서는 연구되고 있으나 아직 뇌에서의 기능은 확인되지 않고 있다.¹⁹⁾

3. Epigenetic 변화의 유지(Maintenance)

DNA가 메틸화되면 전사인자가 유전자에 접근하는 것이 차단되어 유전자 발현이 silencing되게 한다. DNA 메틸화는 유전자 발현을 변화시킬 수 있는 여러 epigenetic 변화의 하나이기는 하지만, 세포분열 후에도 변형된 메틸화의 구조가 안정적으로 유지되기 때문에 초기 발달 단계 당시 환경의 영향으로 인한 메틸화 변화가 한 개체 안에서 오랜 기간 동안 유지될 수 있다.²⁰⁾ 그래서 DNA 메

틸화는 발달 초기 환경의 영향이 어떻게 한 개체 안에서 장기적으로 유지될 수 있는지를 연구하는데 좋은 기전이 된다.²¹⁾

포유류는 발달 초기에 어미로부터 영양, 보호 행동 등 중요한 환경을 제공 받게 된다. Meaney²²⁾와 Champagne 등²³⁾은 설치류를 대상으로 한 실험에서 생후 첫 주 동안 어미-새끼 상호작용을 관찰한 결과 어미 행동, 특히 핥기/털다듬기(licking/grooming, 이하 LG)는 어미 들마다 달랐고 이는 새끼의 스트레스 반응도(stress reactivity) 형성에 매우 중요하다고 밝혀졌다. 어미가 높은 LG 성향을 가지고 있던 경우 낮은 LG 성향 어미의 새끼에 비해서 새로운 환경에 덜 불안해 했고, 스트레스에 대한 코르티코스테론(corticosterone) 반응도 약화되었다. 높은 LG 성향 어미의 새끼는 낮은 LG 성향 어미의 새끼에 비해 해마 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptors, 이하 GR) mRNA 발현이 증가되어 있고 시상하부 코르티코트로핀분비호르몬(hypothalamic corticotropin-releasing hormone) mRNA가 줄어들었다.²⁴⁾ GR promoter내에 있는 조절 서열은 이 유전자의 전사를 결정하는 데 중요한 역할을 하고 있다. 높은 LG 성향, 낮은 LG 성향 어미 각각에서 자란 새끼의 GR1₇ promoter의 메틸화 정도를 분석한 결과, LG 성향의 정도에 따라 새끼의 항우 표현형이 결정되는 것이 밝혀졌고, 이렇게 장기적인 영향을 끼치는데 있어서 epigenetic 변화가 중요한 역할을 하고 있다는 것을 보여주었다.

유전자 발현 정도가 상대적으로 안정적이더라도 성인기 동안에 epigenetic 조작을 통해 변화를 가져올 수도 있다. 즉, 성인기 때 약물 조작을 통하여 epigenome을 변화시키고, 이를 통해 유전자 발현과 표현형을 변화시킬 수 있는 것이다.²¹⁾ 이러한 epigenetic 조절은 DNA 메틸화에 중요한 SAM을 통해서도 이루어지는데,²⁵⁾ SAM은 DNMT의 활성을 증가시켜 과메틸화를 유도한다.

4. RNA 간섭(RNA interference, 이하 RNAi)

RNAi는 gene silencing의 중요한 조절 요소 중 하나이다. RNAi에 의한 유전자 발현의 변화가 다음세대로 전달 되지 않는 특성 때문에 epigenetics의 정의에 부합하지 않는다는 지적도 있으나 근래에 상반되는 연구도 보고되고 있으며 아직까지 epigenetic 기전이 확실하게 이해되지 않고 있다는 점을 고려할 때 epigenetic과 관련된 유전자 발현 조절의 중요한 기제로써 깊고 넘어갈 필

요가 있다고 생각한다.²⁶⁾

원래 RNAi는 바이러스로부터 생체를 보호하기 위해서 고대부터 만들어진 기제로 생각하고 있다.²⁷⁾ 바이러스 게놈의 double stranded RNA가 세포내로 들어오면 dicer라는 효소가 이를 인지하고 small interfering RNA (이하 siRNA)로 분해한다. siRNA에 RNA induced silencing complex(이하 RISC)라는 효소 복합체가 부착하여 single stranded siRNA로 분해하게되며 바이러스 게놈의 공격으로부터 생체를 보호하는 역할을 하게 된다. 이외에도 RNAi는 transposon과 반복서열(repetitive sequence)과 같은 동적 유전요소가 이동하는 것을 억제하여 게놈이 질서정연하게 유지되는데 중요한 역할을 하며, 세포가 정상적으로 유지되도록 유전자를 표현하는 데 미세 조절자 역할도 하는 것으로 생각되고 있다.²⁸⁾

근래에 RNAi는 인공적으로 유전자의 표현을 억제하거나 조절하는 데에도 사용되고 있으며 유전자 기능의 이상과 관련된 질병의 치료에도 적용하려는 노력이 이루어지고 있다.²⁷⁾

Epigenetic 조절의 임상적 의의

DNA 메틸화와 염색질 재형성은 초기 발달 단계 동안에 유전자 발현의 안정성에 중요한 역할을 한다. 수정 단계에서부터 부계로부터 물려 받은 유전체와 모계로부터 받은 유전체 각각에서 DNA 탈메틸화와 히스톤 변화가 일어나기 시작한다. 이러한 광범위한 epigenetic 변화가 전분화능 초기 배아와 다분화능 배세포의 발생을 이끌게 된다.²⁹⁾ 이러한 DNA 메틸화와 히스톤 변화의 이상이 생길 경우 선천성 질환과 소아과 질환, 악성 종양, 신경 퇴행성 질환 등이 유발된다.⁴⁾

1. 유전체 각인과 관련 질환

유전체 각인은 부계 또는 모계로부터 물려받은 한쪽의 대립형질만이 발현되는 현상으로 이는 epigenetic 기전에 의해서 조절된다. 정상적으로 각인 발현이 안됐을 경우엔 Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann syndrome과 같은 질환이 생겨난다.³⁰⁾ Prader-Willi와 Angelman syndrome은 15번 염색체의 같은 부위에서 발생한 epigenetic error가 원인이 되는데, 부계로부터 물려받은 error는 Prader-Willi, 모계로부터 물려받은 error는 Angelman syndrome이 된다.³¹⁾ 거

대한 신체와 소아기 원시계열 종양이 특징적인 Beckwith-Wiedemann syndrome은 11번 염색체에서의 epigenetic error가 문제된다.³²⁾

염색체상의 특정 위치에서 발생한 유전체 각인도 있지만 부모의 유전체 중 한쪽 유전체가 전반적으로 각인 되었을 경우에도 질환이 발생한다. 부계 유전체가 부족한 난모세포(oocytes)의 자연발생적인 활성화로 인해 난소 난기형종(ovarian cystic teratoma)이 발생할 수 있고,³³⁾ 반대로 모계 유전체가 부족할 경우엔 그 정도에 따라서 완전포상기태(complete hydatidiform mole) 또는 부분포상기태(partial hydatidiform mole)가 발생하게 된다.³⁴⁾

2. 암과 Epigenetic 조절

암은 유전자 돌연변이뿐 아니라 epigenetic 변화가 관여할 수 있다. 이 두 가지가 동시에 또는 각각 작용하여 정상세포를 악성 종양세포로 변형시키게 된다. 중심 기전은 DNA 저메틸화가 종양유전자를 활성화 시키고, 반면에 DNA 과메틸화는 종양억제유전자(tumor suppressor gene)를 silencing 시켜 종양세포의 발생에 기여하게 된다.³⁵⁾ 특히, 특정 서열의 메틸화 상태나 유전체에 걸친 메틸화 패턴은 쉽게 측정 가능한데 이는 다양한 암의 분자 진단 도구를 개발할 수 있는 가능성을 제시하고 있다.³⁶⁾ 예를 들어, p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, p14^{ARF}, p73, APC, BRCA1, hMLH1, GSTP1, MGMT, CDH1, TIMP3, DAPK의 과메틸화는 백혈병, 유방암, 대장암, 신장암 등 15가지 주요한 종양과 연관 된다고 보고되기도 하였다.³⁷⁾ 이와 대조적으로 POMC 유전자의 저메틸화는 흉선유암종(thymic carcinoid tumor)과 관련되어 있었다.³⁸⁾

3. 면역 관련 질환과 Epigenetic 조절

면역 반응의 활성화는 epigenetic 변화와 관련되어 있는데, 어떠한 세포가 특정 면역 반응을 획득하게 되었을 때 여러 세포간 세대에서 유지할 수 있게 된다. 예를 들어, T세포가 분화되는 과정에서 DNA 메틸화 여부나 염색질 재형성에 따라서 이후 세포의 운명이 결정되기도 하고 이와 같은 epigenetic 기전에 의해 흉선세포(thymocyte)의 발생, 항원 전달(antigen presentation), 시토신 발현, 효과기 기능(effector function), 면역 기억 등도 영향을 받게 된다.³⁹⁾ 비정상적인 epigenetic 조절은 루푸스 환자에게서 관찰되는데, 이들의 T 세포에서 세포의 신호 조

절 키나아제 pathway signaling의 감소, DNMT 활성도의 감소로 인한 DNA 저메틸화가 관찰된다. 특히 이 pathway의 비정상적인 조절은 leukocyte function-associated factor(이하 LFA₁)와 같은 메틸화 민감 유전자의 과발현을 유발시켜 루푸스와 같은 자가면역 질환의 원인이 된다.⁴⁰⁾

정신과 영역에서의 Epigenetic 조절

1. 정신질환에서 Epigenetics 연구 필요성

대표적인 정신병인 정신분열병의 경우 일란성 쌍생아의 발병 일치율(concordance rate)은 약 50%이다. 일란성 쌍생아의 경우 DNA의 구조가 동일하다는 점을 고려할 때, 이는 유전자 이외의 다른 요인들이 발병에 관련되어 있다는 사실을 의미한다.⁴¹⁾ 이와 관련하여 우선적으로 환경이 중요한 역할을 할 것으로 생각할 수 있다. 이외에 체세포 변이(somatic mutations), 미토콘드리아의 불균형적인 전달(asymmetric transmission), 왜곡된 X-inactivation 등 분자 유전학 기제가 개입했을 가능성도 있으나 이는 매우 보기 드문 현상이다. 불완전한 침투(incomplete penetrance)에 modifier 유전자가 작용할 가능성이 제기되기도 하는데, 일란성 쌍생아의 경우에는 modifier 유전자의 DNA 서열도 동일할 것이므로 이는 적절한 설명이라고 할 수 없다.⁴²⁾ 일란성 쌍생아의 경우 DNA 서열은 동일하지만 나이가 들에 따라 많은 epigenetic 차이를 보인다. 일란성 쌍생아 중 한 사람에게서 특정 epigenetic 변화가 축적되어 역치(threshold)를 넘어설 경우 그 사람은 발병하게 되고 그렇지 않은 사람은 증상을 보이지 않게 되는 일이 발생할 수 있다. 따라서 환경과 epigenetic 기제의 차이가 이들 발병 불일치에 주요 역할을 할 가능성이 높다고 할 수 있다.

바이러스 감염, 독성 물질, 영양결핍, 호르몬의 변화, 스트레스 등 요인으로 신경발달에 관련된 유전자나 정신기능과 관련된 주요 유전자의 epigenetic 구성에 상당한 변화를 일으킬 수 있고 이는 정신분열병이나 양극성 장애, 우울증 등의 위험 유전자(susceptibility genes)를 지니고 태어난 사람들에게서 정신질환의 발병으로 연결될 수 있다.⁴³⁾ 즉 epigenetic 기제는 이들 환경적인 요인이 질병으로 연결되는데 있어 핵심적인 역할을 할 가능성이 높은 것이다(표 2).

성호르몬은 유전자에서 epigenetic 변화를 유발시키

Table 2. Epigenetics and psychiatric diseases

Diseases	Mechanisms
Schizophrenia	Inhibited expression of reelin since DNA methylation within reelin promoter Normalized expression of reelin and GAD ₆₇ since histone H3 hyperacetylation by valproate, HDAC inhibitor
Depression	Inhibited expression of BDNF since methylation of histone H3 within BDNF promoter Increased expression of c-Fos, BDNF, CREB since phosphoacetylation by ECT Tranylcypromine inhibit histone H3 demethylation Imipramine induce histone hyperacetylation by selective inhibition of HDAC5 expression Sodium butyrate, HDAC inhibitor, increase expression of BDNF and histone acetylation
Drug addiction	Increased expression of FosB, c-Fos since acetylation of histone H4, phosphoacetylation of histone H3

BDNF : brain-derived neurotrophic factor, GAD₆₇ : glutamate decarboxylase 67, HDAC : histone deacetylase, CREB : cAMP-response element binding protein, ECT : electroconvulsive therapy

는 것으로 알려져 있는데, 정신질환과 밀접한 관련을 갖고 있는 위험 유전자에서도 같은 역할을 할 수 있다. 정신분열병에서 나타나는 남녀 호발 연령의 차이, 발병의 정점이 사춘기인 점 그리고 불안장애, 우울증, 중독 등 정신병리에서 남녀간 빈도 차이가 나타나는 현상은 성호르몬에 의한 주요 유전자의 epigenetic 변화로 일정 부분 설명 할 수 있다. 이외에 기원한 부모에 따른 효과(parent of origin effect), 증상의 변동 등 특성도 epigenetic 효과에 의한 가능성이 높다고 생각된다.⁴²⁾ 따라서 정신질환의 epigenetics 연구는 정신질환의 발달 기체의 이해와 치료에 실질적으로 중요한 기여를 할 것으로 기대된다.

2. 시냅스 전달과 Epigenetic 조절

시냅스에 존재하는 수용체와 신경전달물질의 상호작용에 의해 시냅스 전달이 일어나게 되고 이후 신경세포 내에서 세포내 signaling pathway를 통해 전사인자를 활성화시키거나 억제시킨다. 이때 전사인자는 단독으로 작동하지 않고 co-activator나 co-repressor, 염색질 구조와 상호작용하여 DNA에 결합한 후 전사 활성도를 조절한다. Tsankova 등⁴⁴⁾은 염색질 재형성이 시냅스 활성도가 유전자 발현에 관여하는 중요한 기전이라고 생각하였다.

이와 관련된 중요한 전사인자로는 cyclic AMP(이하 cAMP)-response element binding protein(이하 CREB)이다. cAMP, Ca²⁺, extracellular signal regulated kinase(이하 ERK)를 포함한 signaling pathway가 활성화 되면서 CREB의 Ser 133에서 인산화를 발생시킨다. 인산화된 CREB은 HAT 활성을 지닌 전사 co-activator 인 CREB-binding protein(이하 CBP)을 유도하여 염

색질 구조를 변형시켜서 전사가 활성화 된다. 여기서 CBP는 정상적인 학습과 기억이 중요한데 CBP의 변이가 발생할 경우엔 정신체체의 일종인 Rubinstein-Taybi syndrome을 일으킨다.⁴⁴⁾

여러 외부 자극들은 뇌에서 일어나는 히스톤 변화에 빠른 변화를 유도해 낼 수 있으나, 아직 세포내 signaling pathway에 대해서는 명확히 밝혀지 못하고 있다. 예를 들어, 코카인이나 항정신병약제는 뇌의 선조체(striatum) 부위에서 히스톤 H4의 인산화, 히스톤 H3의 인산-아세틸화(phosphoacetylation)를 일으킨다는 연구가 있다.⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 이들의 영향으로 가장 두드러진 히스톤 변화가 일어나는 유전자는 c-Fos와 같은 immediate-early gene이 있는데, 코카인이나 항정신병제, 발작 등 수많은 뇌내 자극을 통해 c-Fos promoter에서 H4 아세틸화와 H3 인산-아세틸화를 유발시킨다. 그러나 뇌에서 일어나는 signaling pathway 및 기저 분자적 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않은 상태이다.⁴⁴⁾

히스톤 아세틸화가 어떻게 특정 유전자에서만 조절될 수 있는지에 대한 지식은 부족한 상태이나 단백질복합체(multi-protein complex)가 관여한다고 생각하고 있다. 예를 들어, myocyte enhancing factor 2(MEF2)와 같은 전사인자는 히스톤 탈아세틸화를 일으키는 class II HDAC와 cyclin-dependent kinase 5(CDK5)에 의해서 인산화가 되면서 전사 활성도가 감소하게 되는데, 히스톤 아세틸화 과정에서 인산화된 class II HDAC는 핵 바깥으로 이동되면서 활성도를 잃게 되고 이에 따라 MEF2는 탈인산화되면서 전사 활성도가 증가하게 된다.⁴⁷⁾

3. 정신분열병과 Epigenetic 조절

Reelin은 당단백질로 발생 시기 동안 두뇌의 신경세

포들이 적절한 위치를 찾아 가는데 관여하는 것으로 알려져 있다. 정신분열병으로 진단 받은 환자의 뇌를 사후 뇌부검으로 조사한 결과 reelin mRNA와 단백질이 약 50%까지 감소되었고 glutamate decarboxylase 67(이하 GAD₆₇) mRNA와 단백질이 약 70%까지 감소되었다는 것이 밝혀졌다.⁴⁸⁾ 이 reelin promoter에는 CpG island가 존재하는데 이 곳이 DNA 메틸화가 되면 reelin의 발현을 억제하게 된다.⁴⁹⁾ 생쥐를 대상으로 한 연구에서 15일간 L-methionine을 반복적으로 투여하자 DNA 과메틸화를 유도하는 SAM의 산물인 S-adenosyl-homocysteine이 증가하였고, 이외에도 reelin과 GAD₆₇ mRNA가 현저하게 감소하였으며 동시에 MeCP2가 reelin promoter에 결합하는데 기여하였다.⁵⁰⁾⁵¹⁾ 이처럼 DNA 메틸화는 정신분열병의 발병기전과 깊은 연관이 있다.

히스톤 변화 또한 관련되어 있다고 밝혀지고 있다. 위의 생쥐 실험에서 L-methionine에 대한 효과를 되돌리기 위해 HDAC inhibitor로 작용하는 valproate를 투여하자 히스톤 H3의 과아세틸화를 유도해 내고 reelin promoter의 DNA 메틸화를 감소시키면서 reelin과 GAD₆₇의 발현 억제를 정상화 하였다.⁵⁰⁾⁵²⁾ HDAC inhibition이 어떻게 DNA 메틸화를 감소시키는지 정확히 알려지지 않았으나 아마도 히스톤 과아세틸화는 DNMT1이 promoter 부위로 접근하는 것을 조절하거나 또는 DNA demethylase의 활성을 유도해 낼 것으로 생각되고 있다.⁴⁴⁾

4. 우울증과 Epigenetic 조절

신경영양인자(Neurotrophin) 중에서 분비 단백질인 brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF)의 양이 스트레스와 항우울제 치료와 연관되어 있다는 것은 잘 알려져 있다.⁵³⁾ 스트레스는 기분 상태를 담당하는 해마와 전전두엽 피질에서 BDNF의 발현을 감소시키고 함께 신경세포 위축을 유발시키는 반면, 항우울제 치료는 BDNF의 발현을 증가시켜 신경세포 위축을 억제한다.⁵⁴⁾ 항우울제 치료 뿐만 아니라 전기경련요법(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)도 BDNF의 양적 변화와 관련되어 있는데 이들의 특징은 효과가 나타나기까지 지연된 반응을 보이고 효과는 오랫동안 지속된다는 것이다. 이에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았지만 epigenetic 조절이 관여하고 있는 것으로 생각된다.⁴⁴⁾

ECT와 쥐 해마의 히스톤 변화에 대한 연구를 보면, ECT 이후에 c-Fos, BDNF, CREB gene promoter에서

일어난 변화를 관찰한 결과, 히스톤 H3의 아세틸화와 인산-아세틸화가 증가하여 이들의 유전자 발현이 촉진되었음을 발견하였다. 특히 BDNF의 발현 증가는 BDNF P3, P4 promoter에서 선택적으로 히스톤 H3 아세틸화가 일어났기 때문이라고 생각하고 있다.⁵⁵⁾

항우울제 치료가 히스톤 변화와 연관되어 있다는 것을 실험으로 증명하고 있다. Monoamine oxidase(MAO)의 유사체이자 histone demethylase(HDM)인 BHC110/LSD1는 히스톤 H3 lysine 4(H3K4)를 탈메틸화시키는데 여기에 MAO inhibitor인 tranylcypromine을 처리하자 H3K4의 메틸화 정도가 증가하여 tranylcypromine이 히스톤 탈메틸화의 분자 억제제로써 작용하는 것을 보여주었다.⁵⁶⁾

또한 Tsankova 등⁵⁷⁾은 social defeat 스트레스와 장기적 imipramine 치료가 염색질 재형성과 어떠한 연관이 있는지 동물 모델로써 실험하였다. 이들은 실험 생쥐를 공격적인 생쥐와 함께 두어 스트레스를 가했는데, 스트레스를 받은 실험 생쥐는 해마 부위에서 BDNF transcripts III와 IV가 지속적으로 억제되었고 같은 부위의 promoter에서 히스톤 메틸화가 증가하여 전사 활성도를 억제하였다. 이후 삼환계 항우울제인 imipramine을 장기 투여한 결과 BDNF transcripts III와 IV가 반대로 발현 증가되면서 같은 부위의 promoter에서 히스톤 아세틸화가 증가하였다. 특히 히스톤 과아세틸화는 imipramine이 선택적으로 HDAC5를 발현 억제한 것과 관련 있었다.⁵⁸⁾

5. 약물 중독과 Epigenetic 조절

약물 중독이 유전자 발현을 조절하여 뇌의 변화를 일으키는 것으로 보아 특정 유전자 promoter에서 일어나는 염색질 재형성이 약물 중독의 중요한 기전 중 하나일 것이라고 생각해 볼 수 있다.²¹⁾ 코카인과 다른 약물들에서 나타나는 중독 기전을 보면 선조체, 특히 복측피개지역(ventral tegmental area, 이하 VTA)와 측좌핵(nucleus accumbens, 이하 NAc)의 도파민성 회로에서 보이는 보상 경로(reward pathway)가 중요하다는 것은 잘 알려져 있다.⁵⁸⁾ 중독 현상에서 특징적으로 나타나는 장기적 유지현상, 잦은 재발은 뇌의 보상계내에서 일어나는 epigenetic 변화와 깊은 연관이 있을 것으로 생각되고 있다.²¹⁾

이와 관련해서 코카인에서 일어나는 epigenetic 변화

가 잘 연구되어 있다. 코카인의 단기투여는 CBP, HAT, protein kinase MSK1 등이 활성화 되면서 히스톤 H4 아세틸화, 히스톤 H3 인산-아세틸화를 통해 각각 FosB, c-Fos의 유전자 발현을 증가시킨다.⁴⁶⁾⁵⁹⁾ 코카인의 장기투여는 단기투여와는 다른 특성을 보였다. FosB가 단기투여와 히스톤 H3 아세틸화를 통해 발현되었고, 선택적으로 CDK5와 BDNF 유전자 발현도 H3 과아세틸화에 의해 유도되었는데 장기투여에서만 보인 특징이었다.⁵⁹⁾

아직은 다른 약물들에서 일어나는 epigenetic 조절에 대한 연구가 더 필요한 실정이라는 하나 약물 중독의 생물학적, 행동학적 기전을 이해하는 데 epigenetic 기전 연구는 필수적이다.

6. 약물과 Epigenetic 조절

정신장애에 작용하는 약물들의 특징 중 하나가 즉각적인 효과를 보이기 보다는 지연된 효과 반응을 나타낸다는 것은 잘 알려져 있다. 이는 아마도 위에서 언급한 대로 세포내 signaling pathway가 관련되어 있을 것으로 생각되고 있다.⁴⁴⁾ 또한 epigenetic 조절이 정신장애에 대한 약물 치료의 효과와 어떻게 관련 되어 있는지 알아내기 위한 여러 연구들이 진행되고 있다. Li 등⁶⁰⁾은 생쥐에게 haloperidol을 처리하자 선조체에서 히스톤 H3의 serine 10 인산화를 일으키고, 히스톤 H3의 lysine 14에서 아세틸화를 일으킨다는 것을 실험하였다. 이들은 이런 변화가 기저핵(basal ganglia) 부위의 세포 성장과 분화와 연관이 있을 것이라고 생각하였다.

Epigenetic 조절을 통해 정신 장애가 발생할 수 있다는 것을 근거로 이를 억제하기 위한 약물도 개발되고 있다. 이미 본 바대로 히스톤 탈아세틸화를 막는 것은 스트레스로 인해 우울 증상을 보이는 생쥐에게서 항우울 효과를 가져 올 수 있다는 것이 확인 되었다.⁵⁷⁾ 이를 토대로 Schroeder 등⁶¹⁾은 histone deacetylase inhibitor(이하 HDACi)인 sodium butyrate가 항우울 효과가 있을 것이라는 가설하에 생쥐에게 투여하여 이를 확인하였다. Sodium butyrate와 fluoxetine을 투여 후 히스톤 아세틸화와 BDNF의 발현 증가를 보고하였는데 이는 쥐가 잘 움직이지 않으려는 행태가 감소한다는 증상 변화와 함께 일어났다.

이처럼 epigenetic 조절을 변화시키는 약물들이 정신장애에 효과가 있는 약물을 개발하는데 이론적 바탕이 될 수도 있을 것이다.

향후의 과제

DNA 메틸화와 히스톤 변화로부터 시작되는 epigenetic 변화는 정신과적 영역 뿐 만이 아니라 유전질환, 암 연구, 노화, 면역질환, 소아청소년질환 등 많은 영역에 걸쳐서 발생 기전을 설명해 주고 있다. 정신과에 있어서는 위에서 소개된 정신분열병, 우울증, 약물 중독뿐만 아니라 Rett 증후군, 양극성 장애, 학습과 기억 등에서도 epigenetic 조절이 중요한 부분을 차지하고 있다.⁴⁴⁾ 또한 epigenetics는 정신질환의 유전적 기전뿐 아니라 약물 치료와 정신 치료 등에서 선택적, 자연적 반응이 어떻게 나타나는지를 더 정확히 설명해 줄 수 있을 것이다.

앞으로 우리가 해결해야 하거나 관심을 가져야 할 과제들은 여러 가지가 있다.

첫째, 신경전달물질에서 시작된 signaling pathway에서 DNA 메틸화, 염색질 재형성이 어떤 역할을 하는지, 관련된 효소나 단백질에는 어떤 것들이 있는지 명확히 밝혀져야 한다. 이외에도 유전자의 발현 조절과 관련하여 epigenetic 변화와 다른 조절기전간의 관계도 명확해져야 할 필요가 있다.

둘째, 특정부위 두뇌 유전자의 epigenetic 변화가 행동, 사고, 감정의 이상 등 정신과적 증상과 어떤 경로로 관련되어 있는지 밝힐 필요가 있다. Epigenetic 프로파일의 경우 시간과 공간에 따라 특성이 달라지는데 정신질환과 관련하여 연구가 필요한 두뇌의 경우 사후 조직 이외에는 표본을 얻는 것이 거의 불가능하므로 이에 대한 보완이 필요하다.

셋째, 근래 정신분열병의 병태생리를 밝히기 위한 연구 중, 정신분열병의 중요한 후보 물질로 생각되는 DISC1을 RNAi 기법으로 억제하여 그 효과를 관찰하는 연구가 있었는데,⁶²⁾ 이 기법은 정신질환의 이해와 치료에서 중요한 의미를 가지고 있는 것으로 생각한다. 향후 유전자와 그들의 활성을 조절하는 epigenetics와 RNAi를 포함하는 중간 기제는 물론 최종산물간 상호관계를 밝혀내고자 하는 노력이 필요하다.

넷째, 약물 반응에 따라 epigenetic 변화가 어떻게 일어나는지도 알아보는 것이 중요한 것이다. 지금은 그 기전이 명확하게 밝혀지지 않았지만 꾸준히 연구가 되고 있기 때문에 더 구체적으로 설명할 수 있을 것이다. 또한 이것은 반대로 약물이 작용하는 기전을 밝혀내게 되

는 지름길이 될 것이며 결국은 보다 선택적인 약물 개발을 가능하게 할 것으로 생각한다. 현재도 약물 개발을 위한 연구들이 진행 중이나 아직은 시작 단계이기 때문에,⁶¹⁾ 활발한 연구 참여가 필요할 것으로 생각한다.

다섯째, 성호르몬의 epigenetic 영향이 행동과 정신질환에 관련된 뇌 발달과 가소성에 어떤 영향을 끼치는지에 대한 연구는 정신과 epigenetics에 대한 관심이 고조되기 시작한 지금, 임상과 기초를 연결하는 흥미로운 연구 주제가 될 수 있다. 성호르몬과 심리적 표지자의 관련성 그리고 검지-약지 길이비율, otoacoustic emission, finger ridge count 등 sexual dimorphism 표지자⁶³⁾와 정신 질환 관련성에 대한 연구가 이러한 맥락에서 의미 있을 것으로 생각한다.

본성인가 양육인가 혹은 유전인가 환경인가 하는 논쟁은 생물학과 정신의학을 포함하는 의학분야에서 지금까지도 뜨거운 이슈이다. 이에 대한 인식은 정신질환에 대한 태도, 치료, 예후, 예방 등에 중요한 영향을 미치게 되므로 그 의문이 지속적으로 제기되고 있다고 생각한다. Epigenetics는 포스트 게놈 시대에 유전자와 환경의 상호작용을 이해하며, 이 오래된 질문에 답하는 데 있어서 중요한 열쇠로서 역할을 할 것으로 기대한다.

중심 단어 : 유전자 · Epigenetics · DNA 메틸화 · 염색질 재형성 · 정신장애.

참고문헌

1. Ridley M. Prologue: twelve hairy men. Nature via nurture: genes, experience, and what makes us human. New York: HarperCollins; 2003. p. 1-6.
2. Van Speybroeck L. From epigenesis to epigenetics: the case of C.H. Waddington. Ann N Y Acad Sci 2002;981: 61-81.
3. Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. Science 1999;286:481-486.
4. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. CMAJ 2006;174:341-348.
5. Keller EF. The meaning of the gene function: What does a gene do? The century of the gene. Cambridge: Harvard University Press; 2002. p. 45-72.
6. Qiu J. Epigenetics: unfinished symphony. Nature 2006; 441:143-145.
7. Chang DK. Cancer epigenetics. Korean J Gastroenterol 2004;44:1-12.
8. Lee BD. The present status and future directions of mo-

- lecular genetics studies on schizophrenia. J Korean Soc Biol Ther Psychiatry 2005;11:11.
9. Quina AS, Buschbeck M, Di Croce L. Chromatin structure and epigenetics. Biochem Pharmacol 2006;72:1563-1569.
10. Arney KL, Fisher AG. Epigenetic aspects of differentiation. J Cell Sci 2004;117:4355-4363.
11. Bird AP, Wolffe AP. Methylation-induced repression--belts, braces, and chromatin. Cell 1999;99:451-454.
12. Takai D, Jones PA. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:3740-3745.
13. Nakao M. Epigenetics: interaction of DNA methylation and chromatin. Gene 2001;278:25-31.
14. Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation. Curr Opin Cell Biol 2002;14:286-298.
15. Narlikar GJ, Fan HY, Kingston RE. Cooperation between complexes that regulate chromatin structure and transcription. Cell 2002;108:475-487.
16. Bannister AJ, Schneider R, Kouzarides T. Histone methylation: dynamic or static? Cell 2002;109:801-806.
17. Shi Y, Lan F, Matson C, Mulligan P, Whetstone JR, Cole PA, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. Cell 2004;119: 941-953.
18. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. Nature 2003;421:448-453.
19. Hake SB, Xiao A, Allis CD. Linking the epigenetic 'language' of covalent histone modifications to cancer. Br J Cancer 2007;96 Suppl:R31-39.
20. Razin A. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing-a three-way connection. EMBO J 1998;17: 4905-4908.
21. Colvis CM, Pollock JD, Goodman RH, Impey S, Dunn J, Mandel G, et al. Epigenetic mechanisms and gene networks in the nervous system. J Neurosci 2005;25: 10379-10389.
22. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. Annu Rev Neurosci 2001;24:1161-1192.
23. 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;79:359-371.
24. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. Science 1997;277:1659-1662.
25. Detich N, Hamm S, Just G, Knox JD, Szyf M. The methyl donor S-Adenosylmethionine inhibits active demethylation of DNA: a candidate novel mechanism for the pharmacological effects of S-Adenosylmethionine. J Biol Chem 2003;278:20812-20820.

26. Kloc A, Zaratiegui M, Nora E, Martienssen R. RNA interference guides histone modification during the S phase of chromosomal replication. *Curr Biol* 2008;18:490-495.
27. Downward J. RNA interference. *BMJ* 2004;328:1245-1248.
28. Carrington JC, Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development. *Science* 2003;301:336-338.
29. Morgan HD, Santos F, Green K, Dean W, Reik W. Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Genet* 2005;14:R47-58.
30. Verona RI, Mann MR, Bartolomei MS. Genomic imprinting: intricacies of epigenetic regulation in clusters. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2003;19:237-259.
31. Nicholls RD, Knepper JL. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:153-175.
32. Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet* 2003;12:R61-68.
33. Kuno N, Kadomatsu K, Nakamura M, Miwa-Fukuchi T, Hirabayashi N, Ishizuka T. Mature ovarian cystic teratoma with a highly differentiated homunculus: a case report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:40-46.
34. Devriendt K. Hydatidiform mole and triploidy: the role of genomic imprinting in placental development. *Hum Reprod Update* 2005;11:137-142.
35. Gaudet F, Hodgson JG, Eden A, Jackson-Grusby L, Dausman J, Gray JW, et al. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation. *Science* 2003;300:489-492.
36. Cottrell SE. Molecular diagnostic applications of DNA methylation technology. *Clin Biochem* 2004;37:595-604.
37. Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res* 2001;61:3225-3229.
38. Ye L, Li X, Kong X, Wang W, Bi Y, Hu L, et al. Hypomethylation in the promoter region of POMC gene correlates with ectopic overexpression in thymic carcinoids. *J Endocrinol* 2005;18:5337-343.
39. Fitzpatrick DR, Wilson CB. Methylation and demethylation in the regulation of genes, cells, and responses in the immune system. *Clin Immunol* 2003;109:37-45.
40. Oelke K, Richardson B. Decreased T cell ERK pathway signaling may contribute to the development of lupus through effects on DNA methylation and gene expression. *Int Rev Immunol* 2004;23:315-331.
41. King RA, Rotter JI, Motulsky AG. The genetic basis of common diseases. 2nd ed. New York: Oxford University press; 2002.
42. Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet* 2001;17:142-146.
43. Lee YS. An overview of schizophrenia genetics in the post-genomic era. *Yong-in Psychiatry Bull*; 2002. p. 17-39.
44. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:355-367.
45. Li J, Guo Y, Schroeder FA, Youngs RM, Schmidt TW, Ferris C, et al. Dopamine D2-like antagonists induce chromatin remodeling in striatal neurons through cyclic AMP-protein kinase A and NMDA receptor signaling. *J Neurochem* 2004;90:1117-1131.
46. Brami-Cherrier K, Valjent E, Herve D, Darragh J, Corvol JC, Pages C, et al. Parsing molecular and behavioral effects of cocaine in mitogen- and stress-activated protein kinase-1-deficient mice. *J Neurosci* 2005;25:11444-11454.
47. Gregoire S, Tremblay AM, Xiao L, Yang Q, Ma K, Nie J, et al. Control of MEF2 transcriptional activity by coordinated phosphorylation and sumoylation. *J Biol Chem* 2006;281:4423-4433.
48. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:15718-15723.
49. Chen Y, Sharma RP, Costa RH, Costa E, Grayson DR. On the epigenetic regulation of the human reelin promoter. *Nucleic Acids Res* 2002;30:2930-2939.
50. Tremolizzo L, Carboni G, Ruzicka WB, Mitchell CP, Sugaya I, Tueting P, et al. An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:17095-17100.
51. Dong E, Agis-Balboa RC, Simonini MV, Grayson DR, Costa E, Guidotti A. Reelin and glutamic acid decarboxylase67 promoter remodeling in an epigenetic methionine-induced mouse model of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12578-12583.
52. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 2001;276:36734-36741.
53. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007;10:1089-1093.
54. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127.
55. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci* 2004;24:5603-5610.
56. Lee MG, Wynder C, Schmidt DM, McCafferty DG, Shiekhhattar R. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chem Biol* 2006;13:563-567.
57. 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;9:519-525.
58. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005;8:1481-1489.
59. Kumar A, Choi KH, Renthal W, Tsankova NM, Theobald DE, Truong HT, et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron* 2005;48:303-314.
60. Li J, Guo Y, Schroeder FA, Youngs RM, Schmidt TW, Ferris C, et al. Dopamine D2-like antagonists induce chromatin remodeling in striatal neurons through cyclic AMP-protein kinase A and NMDA receptor signaling. *J Neurochem* 2004;90:1117-1131.
61. Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry* 2007;62:55-64.
62. Kamiya A, Kubo K, Tomoda T, Takaki M, Youn R, Ozeki Y, et al. A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nat Cell Biol* 2005;7:1167-1178.
63. Cohen-Bendahan CC, van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:353-384.