

Epigenetic Mechanisms of Depression: Role of Histone Modification and DNA Methylation in BDNF Gene

Sung Woo Park*

Department of Convergence Biomedical Science, College of Medicine, Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan 47392, Korea

Received November 16, 2018 / Revised December 11, 2018 / Accepted December 11, 2018

Depression is a common, serious, and recurring mental disorder. The pathogenesis of depression involves many factors such as environmental factor, genetic factor and alteration of structure and function in neurobiological systems. Increasing evidence supports that epigenetic alteration may be associated with depression. The epigenetics is explained as the mechanisms by which environmental factor causes changes in chromatin structure and alters gene expression without changing DNA base sequence. DNA methylation and histone modification involving histone acetylation and methylation are the main epigenetic mechanisms. Animal studies have shown that stressful environment such as early life stress can leave persistent epigenetic marks in the genome, which alter gene expression and influence neural and behavioral function through adulthood. A potentially important gene in depression is brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF plays a central role in depression and antidepressant action. In studies of the rodent, exposure to stress at prenatal, postnatal, and adult stages alters BDNF expression through histone modification and DNA methylation of the BDNF gene which results in anxiety and depressive-like behavior. This review discusses recent advances in the study of the epigenetic mechanisms that contribute to depression, particularly histone modification and DNA methylation of the BDNF gene, that may help in the development of new targets for depression treatment.

Key words : BDNF, depression, DNA methylation, epigenetic mechanisms, histone modification

서론

우울증은 사망률과 유병률이 높은 흔한 정신질환으로써, 일반 인구 중 약 10-15%가 일생에 한 번 이상의 우울증을 경험한다[56]. 우울증은 우울감, 의욕이나 흥미 상실, 식욕 저하나 체중감소, 수면장애, 과도한 죄책감, 무가치함, 집중력 저하, 자살 생각을 보이며 이로 인해 일상생활에 심각한 지장을 주고 있다[52]. 오랜 기간 동안 수많은 연구에도 불구하고, 우울증의 발병원인은 명확히 밝혀져 있지 않다. 대규모 유전체 역학조사에 따르면 유전적인 요인이 우울증 발병 원인의 약 40% 정도 기여하는 것으로 알려져 있다[52]. 그러나 유전체-전장-연관 분석(generation-wide association study: GWAS)에서는 우울증 발병에 크게 기여하는 재현 가능한 유전자 자리를 찾는 데 실패 하기도 하였다[7]. 일관성 쌍둥이에서 양쪽 모두 우울증인 쌍의 확률은 50% 정도인데, 이러한 결과는 유전요인만으로 우울증의 발병원인을 모두 설명 할 수 없다는 것을 말해

준다.

스트레스와 같은 환경요인은 우울증에 걸릴 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 현재까지의 연구결과들에 의하면, 우울증은 스트레스와 같은 환경 요인과 스트레스에 취약한 유전자의 상호작용으로 인한 후성유전기전(epigenetic mechanisms)을 통하여 발병된다고 보고 하였다[53, 57]. 스트레스에 의한 유전자 발현 변화에 관한 연구는 감정, 행동, 욕구 및 기억 등을 관장하는 대뇌 변연계(limbic system)에서 오랫동안 연구되어 왔고, 몇 개의 유전자들의 발현 변화가 관심을 받게 되었다. 이들 중 brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF)가 스트레스 환경과의 상호작용을 보여주는 대표적인 후보유전자로 알려져 있다[16]. 본 종설에서는 BDNF 유전자의 후성유전기전이 스트레스와 같은 환경요인에 어떻게 영향을 미쳐 우울증이 발병될 수 있는지 토론하고자 한다.

후성유전기전

후성유전은 환경이 크로마틴(chromatin) 구조에 변화를 일으켜 DNA 염기서열의 변화 없이 유전자 발현을 변화시키는 유전현상이다[61]. 이러한 현상을 유발한 외부 환경이 제거되거나 수정되면 후성유전학적 변화는 원상태로 돌아가는 가역 반응이지만 세포분열 후에도 안정적으로 한 세대에서 다음 세대로 전달 된다. 크로마틴 구조 리모델링(remodeling)으로

*Corresponding author

Tel : +82-51-890-6071, Fax : +82-51-894-6709

E-mail : swpark@inje.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

인한 후성유전변화는 응축된 크로마틴을 열리게 하거나 닫히게 하여 유전자 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다. 크로마틴이 열린 구조일 경우 특정 유전자의 프로모터(promoter) 영역에 전사조절인자들이 쉽게 접근하여 유전자 발현이 증가되는 반면, 닫힌 구조일 경우 유전자의 발현이 억제된다[55]. 우울증에서 보여주는 우울 행동 징후가 후성유전변화로 인한 전사 조절 장애로 나타난다고 여러 동물연구들에 의해 보고되었다[53, 57]. 이들 연구에 의하면, 생애 초기 스트레스(early life stress)가 게놈(genome)에 지속적인 후성유전표지를 남기게 되고 성체가 되었을 때 유전자 발현을 변화시켜, 신경과 행동 기능에 영향을 미쳐 우울 행동을 보인다고 설명하고 있다[29, 33]. 우울증의 후성유전연구는 후성유전기전 중에서 가장 대표적인 기전으로 알려져 있는 히스톤 변형(histone modification)과 DNA 메틸화(DNA methylation)에 집중되어 있다[44].

히스톤 변형

진핵세포의 게놈은 핵 안에서 고도로 응축된 구조인 크로마틴으로 구성되어 있다. 크로마틴의 기본 구조 단위인 뉴클레오솜(nucleosome)은 히스톤 H2A, H2B, H3, H4단백질 이량체가 결합하여 8분자의 단백질 복합체인 중심 입자(core particle)를 구성하고 있으며, 이 주위를 146 bp의 DNA 가닥이 중심 입자를 2번 감고 있다(Fig. 1A) [8]. 히스톤 변형은 뉴클레오솜의 히스톤 단백질 꼬리(N-terminal tail)에서 일어나는데, 현재까지 아세틸화(acetylation), 메틸화(methylation), 유비퀴틴화(ubiquitination), 인산화(phosphorylation), 수모화(SUMOylation), ADP ribosylation과 같은 화학적 변형이 알려져 있다. 크로마틴 리모델링에서 히스톤 아세틸화와 메틸화가 가장 대표적인 화학적 변형이다.

히스톤 아세틸화와 메틸화는 히스톤 꼬리의 라이신 잔기(lysine residue)에서 일어난다(Fig. 1B). 히스톤이 아세틸화 되면 라이신의 양전하가 중화 되어 음전하를 가진 DNA와 히스톤 단백질과의 결합이 풀어지게 된다[8, 12]. 이로 인해 특정 유전자의 promoter내에 전사조절인자들의 결합이 쉽게 되어 전사 활성이 증가되고 유전자 발현이 증가하게 된다[8, 12]. 반면, 히스톤 아세틸화가 부족하면 유전자 발현이 억제 된다. Histone acetyltransferases (이하 HATs)와 histone deacetylases (이하 HDACs) 두 효소에 의해서 히스톤 아세틸화의 균형이 조절된다(Fig. 2). HATs는 히스톤 아세틸화를 촉진시켜 유전자 발현을 증가시키는 반면, HDACs는 히스톤의 탈아세틸화 반응을 촉진시켜 전사 조절을 억제하여 유전자 발현을 감소시킨다[15, 58]. 히스톤 아세틸화가 전사 활성을 증가시킴으로써 유전자 발현을 증가시키는 거와는 달리, 히스톤 메틸화는 일어나는 라이신 잔기 위치와 정도에 따라서 유전자 발현을 증가시키거나 억제시키는 것으로 알려져 있다[21]. 예를 들어 히스톤 H3의 4번째 라이신에 3분자의 메틸기가 결합되고(H3

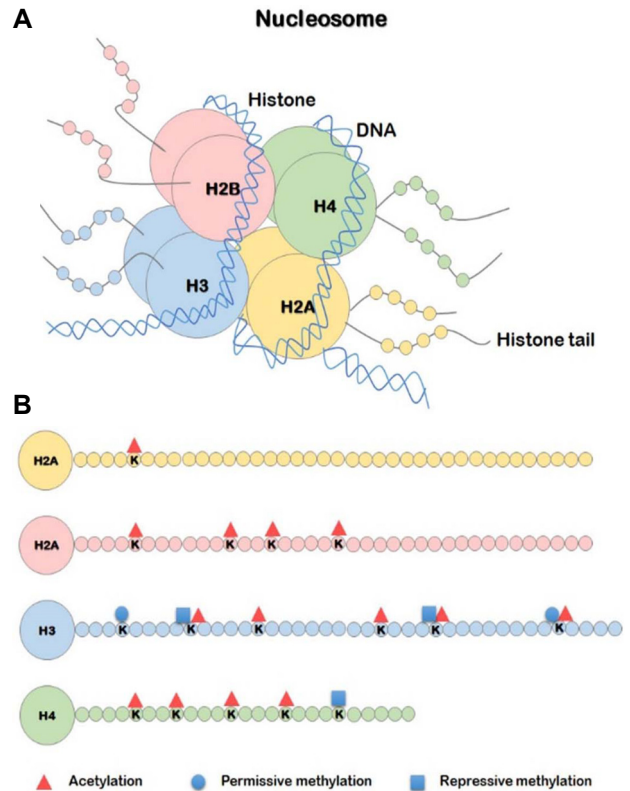


Fig. 1. Nucleosome structure and histone modifications at N-terminal histone tails. (A) Nucleosome showing a DNA strand wrapped around a histone octamer composed of two copies each of the histones H2A, H2B, H3 and H4. The amino (N) termini of the histones face outward from the nucleosome complex [55]. (B) N-terminal tails can be posttranslationally modified, and all known mammalian acetylation and methylation modification on lysine (K) residues on each tail are highlighted [53].

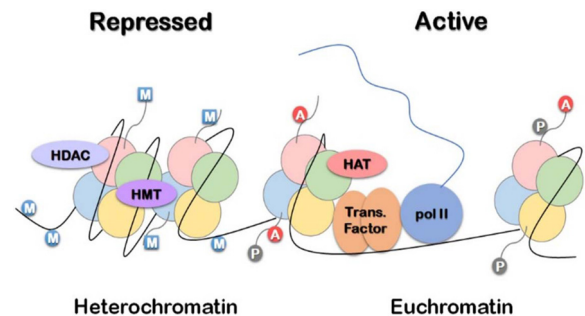


Fig. 2. Histone modifications regulated by stress or antidepressant treatment. Illustration (top) indicates histone octomers in heterochromatin (left) and euchromatin (right), along with associated proteins and histone tail/DNA modifications. A, acetylation; P, phosphorylation; tail M, histone methylation; DNA strand M, DNA methylation. HDAC, histone deacetylase; HMT, histone methyltransferase; HAT, histone acetyltransferase; Pol II, RNA polymerase II; Trans. Factor, transcription factor [57].

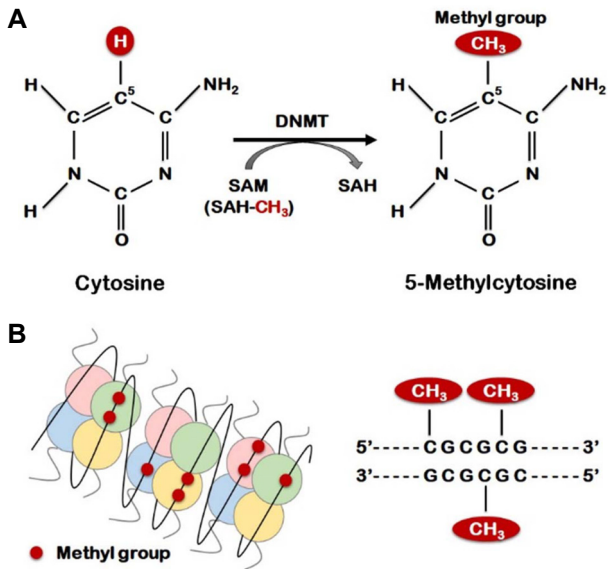


Fig. 3. CpG DNA methylation. (A) Cytosine bases can be covalently modified by methylation at the 5' position [https://www.quora.com/How-is-DNA-methylation-related-to-senescence]. (B) Methylation of DNA is another method of epigenetic marking of the genomes, where a methyl group (shown as circle) is transferred to cytosine in gene promoter regions that are rich in cytosine-guanine dinucleotides (CpG islands) [23].

K4me3), H3의 36번째 라이신에 3분자의 메틸기가 결합되면 (H3K36met3) 유전자 발현이 증가되며, 반면 H3의 9번째 라이

신에 3분자의 메틸기(H3K9met3), H3의 36번째 라이신에 3분자의 메틸기(H3K36met3)가, 그리고 H4의 20번째 라이신에 3분자의 메틸기(H4K20met3)가 결합되면 유전자 발현이 억제되는 것으로 알려져 있다(Fig. 1B) [2, 21]. 히스톤 H2A와 H2B에서도 몇 개의 라이신에서 메틸화가 일어난다고 보고되었지만 이들의 기능은 잘 알려져 있지 않다. 이러한 히스톤 메틸화는 histone methyltransferases(HMTs)에 의해 촉진된다[40].

DNA 메틸화

DNA 메틸화는 CpG dinucleotide (시토신과 구아닌이 phosphate 하나로 연결된 부위)의 시토신 염기의 5번째 탄소에 메틸기가 결합하여 이루어 지는 분자과정이다(Fig. 3) [37]. 적절한 시토신의 메틸화는 세포분화, X 염색체 불활성화, 그리고 유전자 각인과 같은 특정한 유전자의 발현을 억제 시키는 역할을 하고 있다[4]. DNA 메틸화 과정은 DNA methyl transferases (이하 DNMTs)에 의해 조절된다. 일반적으로 DNMT1은 세포분열 시 DNA가 복제되는 동안 메틸화 형태를 딸세포에 유지시켜주는 역할을 하며, DNMT3a와 DNMT3b는 비메틸화된 이중 가닥 DNA에 새로운 메틸기를 결합시켜 *de novo* 메틸화를 촉진시켜준다(Fig. 4) [32]. 포유 동물에서 DNA 메틸화는 시토신과 구아닌의 비율이 높은 CpG island (이하 CpG 섬)라고 불리는 특정 영역에서 고농도로 발생한다[37]. 흥미롭게도 인간 유전자 promoter의 50-60%에 CpG섬이 위치하고 있는데, 이들은 전형적으로 섬 밖에서 발견되는 CpG보다 훨씬 낮은 정도로 메틸화 되어 있다[59]. 이러한 특정 유전자의

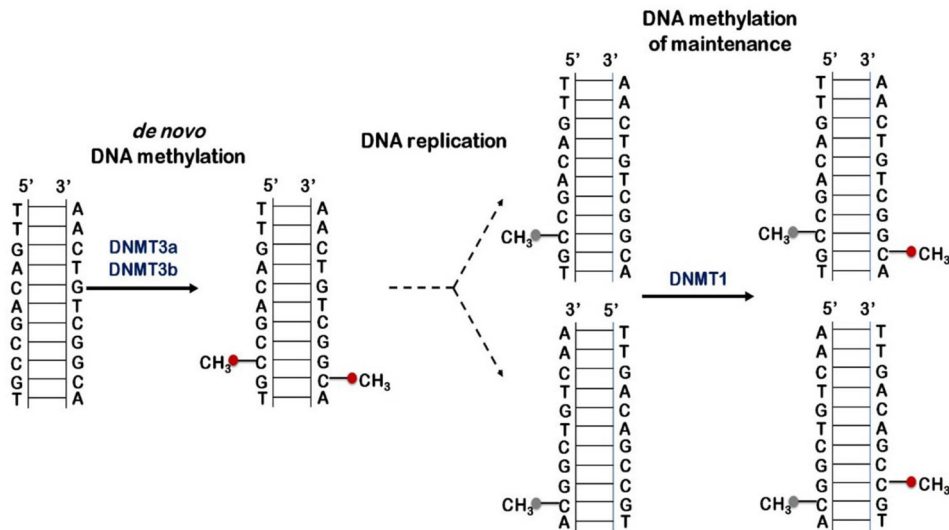


Fig. 4. DNA methylation pathways. A family of DNA methyltransferases (DNMTs) catalyzes the transfer of a methyl group from S-adenyl methionine (SAM) to the fifth carbon of cytosine residue. DNMT3a and DNMT3b are the *de novo* DNMTs and transfer methyl groups onto naked DNA. DNMT1 is the maintenance DNMT and maintains DNA methylation pattern during replication. When DNA undergoes semiconservative replication, the parental DNA stand retains the original DNA methylation pattern. DNMT1 associates at the replication foci and precisely replicates the original DNA methylation pattern by adding methyl groups onto the newly formed daughter strand [32].

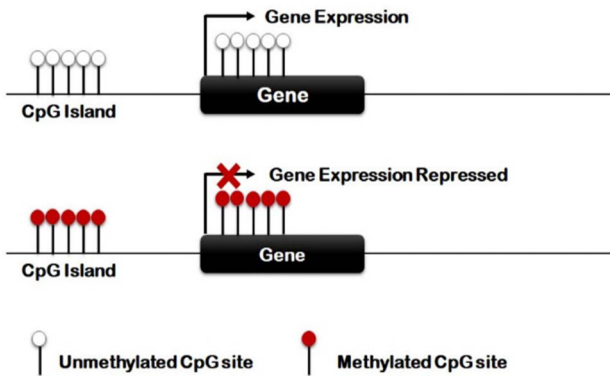


Fig. 5. Changes to DNA methylation at CpG island. Many genes in the human genome have promoter upstream CpG-rich regions called CpG islands. DNA methylation of a gene's CpG island represses gene expression [http://missinglink.ucsf.edu/lm/genes_and_genomes/methylation.html Potential of epigenetic therapies in non-cancerous conditions].

promoter내의 CpG섬에서 발생하는 DNA 메틸화는 전사조절 인자의 결합을 억제시켜 gene silencing (해당 유전자의 발현이 일어나지 않도록 하는 것)을 유발한다(Fig. 5) [37]. DNA 메틸화로 인한 gene silencing 효과는 메틸화된 CpG에 결합하는 methyl-CpG-binding 단백질들에 의해 조절된다[31, 38]. 이들 단백질들 중 methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2)는 HDAC/ Sin3 복합체와 상호작용하여 유전자의 전사를 억제시키는 것으로 알려져 있다(Fig. 6) [31].

BDNF 유전자 발현의 후성유전적 조절

우울증에서 BDNF의 역할

BDNF가 우울증의 병태 생리와 항우울제 치료 기전에 관여한다는 것은 널리 알려져 있는 사실이다. 우울증의 병태생리에 관련된 뇌 영역 중의 하나가 해마(hippocampus)이다. 우울증 환자에서 해마의 위축이 발견되며, 스트레스를 받은 설치류 해마에서 신경세포발생(neurogenesis)이 감소되고, 신경세포의 위축이 생기는 등 형태학적 변화가 관찰되는데, 이러한 변화는 항우울제 투여에 의해 회복된다[17, 28, 46, 49]. BDNF는 스트레스와 항우울제에 대한 해마의 변화에 중요한 역할을 한다고 알려져 왔다[17, 36]. 우울증 동물모델에 적용된 쥐의 해마에 BDNF를 주입하면 항우울효과를 보인다[55]. 또한 급성, 만성 스트레스가 BDNF 발현을 감소시키며, 항우울제 장기 투여는 이러한 감소를 회복시킨다[50]. 우울증 환자들의 혈청 BDNF 농도는 정상인에 비해 낮으며, 이러한 감소는 항우울제 투여에 의해 다시 회복되었다[10]. 현재 임상에서 항우울 효과를 나타낸다고 알려진 거의 모든 치료방법이 BDNF의 농도를 높이는 것으로 알려져 있다.

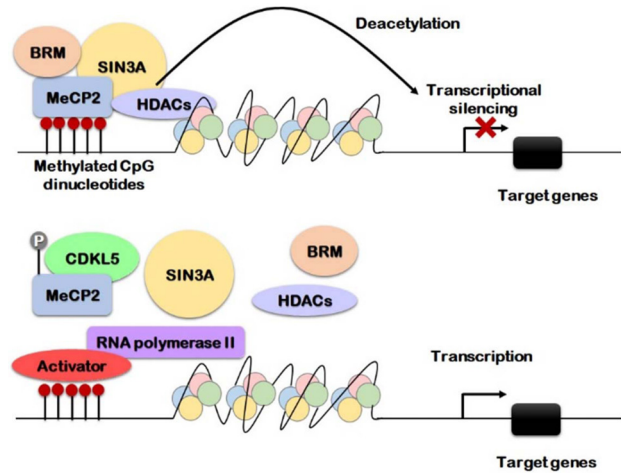


Fig. 6. MeCP2 regulation of chromatin remodeling and transcription. Transcription is suppressed in promoter regions containing methylated CpGs that are bound by MeCP2, for example, in the promoter of the gene that encodes BDNF, as shown in panel above. MeCP2 binds methylated DNA and recruits chromatin-remodelling complexes that contain SIN3A (a transcriptional co-repressor), BRM (a SWI/SNF-related chromatin-remodelling protein) and histone deacetylases (HDACs). This leads to chromatin condensation owing to histone deacetylation, which results in a limited accessibility of the transcriptional machinery to promoter regions. When MeCP2 is not bound to methylated DNA (panel down), the complex that usually contains MeCP2, BRM, SIN3A and HDACs is not recruited [3].

BDNF 유전자의 구조

BDNF 유전자는 복잡한 구조를 가지고 있는데, 인간의 경우 11개의 서로 다른 exons을 가지고 있으며 설치류는 9개의 서로 다른 exons을 가지고 있다(Fig. 7) [9]. 제일 마지막 exon인 exon IX가 BDNF 단백질을 위한 coding exon이며 나머지 exon들은 non-coding exons (I~VIII)이다[57]. 각 Exon들은 다양한 신경 자극에 따라 다르게 활성화되는 각각의 promoter를 가지고 있으며, 이들의 조절에 의해 각 BDNF mRNA transcripts의 발현이 조절된다.

BDNF 유전자의 히스톤 변형 기전

유소년기의 정신적 외상이 성인기 우울증의 원인이 된다. 이 가설은 다양한 스트레스 동물모델에서 BDNF 유전자의 히스톤 변형을 통한 후성유전기전으로 설명된다. 임신 기간 중 급속 스트레스를 받은 어미 쥐에서 태어난 새끼 쥐가 성체가 되었을 때 불안 및 우울 유사 행동을 보였는데, 이러한 행동 양상은 해마에서 BDNF exons I, IV, VI, IX의 발현 감소와 일치하였다[57]. 이러한 행동 양상과 발현 감소는 각 exon promoter의 H3K14의 아세틸화 감소로 인한 영향으로 해석된다 [64]. 출생 후 생애 초기에 스트레스에 노출되었을 때도 히스톤

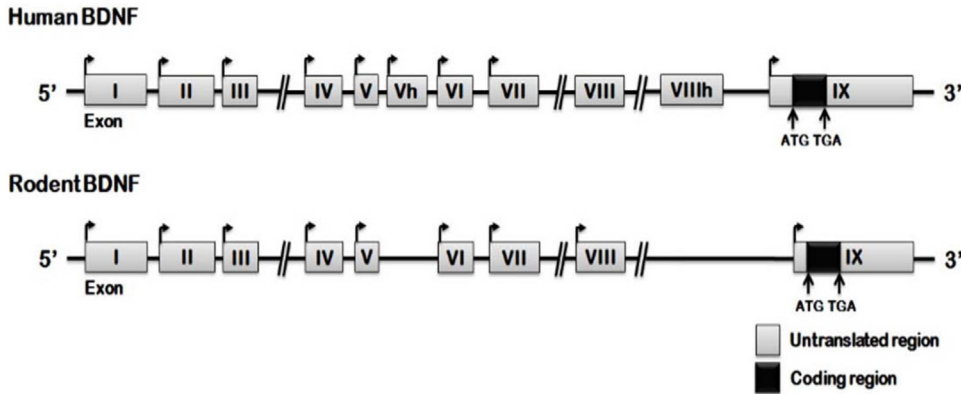


Fig. 7. Structure of the human and rodent BDNF gene. Exons are represented as boxes and the introns as lines. Numbers of the exons are indicated in roman numerals and the size of exons. The 3' coding exon (exon IX) contains coding region for the pro-BDNF protein [9].

변형에 영향을 미친다. 어미 쥐에서 새끼 쥐를 분리시키는 모성 분리(maternal separation) 모델에 적용된 새끼 쥐가 성체가 되었을 때 불안 및 기억 결함을 가진 우울 행동을 보였다[1, 48]. 이러한 행동 변화는 해마의 exon IV promoter내의 히스톤 H3와 H4의 아세틸화 감소로 비롯된 BDNF exon IV의 발현 감소와 연관되는 것으로 보인다[1, 48]. 이들 연구에서는 스트레스로 인해 감소 되는 히스톤 아세틸화 패턴이 HDAC의 발현 증가 패턴과 모두 일치하는 것을 보여주었다[1, 48]. 우울증 동물모델을 사용한 다양한 실험들에 의하면, 여러 종류의 HDAC 억제제가 단독 또는 항우울제와 병용투여 되었을 때 항우울효과를 나타내었다[13, 47, 62]. 이러한 HDAC 억제제 연구결과들은 우울증 발병 이전에 있어 히스톤 아세틸화의 중요성을 말해주고 있다. 어미 쥐의 보살핌을 받지 못하고 자란 암컷 쥐의 전전두엽(prefrontal cortex)에서 BDNF promoter IV의 H3K9/K14 아세틸화가 감소되었으나, 교차 양육(무관심한 어미 쥐에게 태어난 새끼 쥐를 사랑 많은 암컷 쥐에게 양육)을 하였을 때 이러한 감소를 예방할 수 있는 것으로 보고 되었다[5]. 본 연구자의 최근 연구에 의하면, 생애 초기 스트레스(모성 분리)가 성체 기간의 스트레스 효과를 더욱 더 악화 시켰는데, 여기에 히스톤 변형을 통한 BDNF 유전자의 후성유전변화가 관여한다는 결론을 얻었다[48]. 모성 분리를 경험하고 성체 기간 구속스트레스를 받은 쥐는 성체기간에만 구속스트레스를 받은 쥐보다 훨씬 더 큰 HDAC 발현을 보여주었다. 또한 BDNF promoter IV의 히스톤 H3과 H4아세틸화도 더 많은 감소를 보였는데, 이러한 결과는 HDAC5 발현 패턴과 일치 하였으며, 더 많은 감소를 보인 BDNF exon IV 및 전체 BDNF의 발현 패턴과도 일치하였다. 우울 유사 행동 검사인 강제수영검사는 모성 분리와 성체 구속스트레스를 모두 경험한 쥐에서 대조군에 비해 부동시간이 증가하는 우울 행동이 나타났다. 요약하면, 생애 초기 스트레스로 인한 BDNF 유전자의 후성유전변화가 성체기간까지 지속되어 성체 기간에 구속스트레스를 함께 받았을 경우, 성체 기간에만 구속스트레

스를 받은 쥐보다 더 큰 후성유전변화를 보여준다고 설명할 수 있다. 이는 유아기 때 유해환경을 경험한 성인이 스트레스를 받으면 유해경험 없이 스트레스를 받은 성인보다 훨씬 더 우울증에 잘 빠진다는 가설을 지지한다. 따라서 히스톤 변형 패턴에 영향을 미치는 스트레스 효과는 출생 전과 출생 후 생애초기에만 제한되는 것이 아니라 성체기간까지 지속 된다는 것을 알 수 있다.

스트레스로 인한 히스톤 변형은 항우울제 사용으로 인해 회복 된다. 모성 분리 스트레스를 경험한 성체 쥐의 해마에서 BDNF promoter IV의 H3 및 H4 아세틸화가 감소되었는데, 항우울제 escitalopram을 투여하였을 때 HDAC 발현 감소와 함께 히스톤 아세틸화가 다시 증가되는 것으로 확인 되었다[48]. 우울증 동물 모델 중 하나인 사회 패배 스트레스(social defeat stress)가 BDNF exon III 및 IV의 발현을 지속적으로 감소 시켰으며, 이들 promoter에서 H3K27 메틸화를 강하게 증가시켰다[54]. Imipramine의 장기 투여는 BDNF exons의 발현 감소를 회복시켰으나, H3K27 메틸화 증가에는 아무런 영향을 미치지 못했다[54]. 그러나 imipramine은 HDAC5 발현을 감소시킴으로써 이들 promoter의 H3 및 H4 아세틸화를 증가시키는 것으로 보인다[54]. 살충제 등에 포함되어 있는 메틸수은(methylmercury)에 출생 전부터 노출된 쥐의 해마에서 BDNF 발현감소와 함께 BDNF promoter IV의 H3K27 메틸화가 증가되었고, H3 아세틸화가 감소되었다[39]. 이 쥐에 fluoxetine을 투여하였을 때, H3K27 메틸화에는 아무런 변화가 관찰되지 않았지만, H3 아세틸화는 유의하게 증가하였다[39]. 이들 항우울제들 외에도 양극성 장애 치료제로 사용되고 있는 valproic acid가 HDAC 활성을 억제하는 HDAC 억제제로 알려져 있다. 이 약물을 1차 신경세포에 처치하면 직접 HDAC 활성을 억제시켜 BDNF exon IV의 발현을 항상 시킨다고 알려져 있다[63].

요약하면, 스트레스 환경은 히스톤 변형 패턴을 촉진시켜 BDNF 발현을 억제시키고, 이들 패턴은 항우울제들에 의해서

다시 회복 된다. 그러나, 이들 연구들은 모두 설치류에서의 연구결과들로 현재까지 우울증 환자에서 이러한 패턴이 보이는지는 알려져 있지 않다. 따라서 우울증 환자에서 충분히 더 연구되어야 한다.

BDNF 유전자의 DNA 메틸화 기전

DNA 메틸화는 환경 조건의 변화에 반응하여 BDNF 발현을 조절할 수 있다. BDNF promoter 영역에 DNA 메틸화가 일어나면 전사 억제 복합체(HDAC/Sin3 complex)들이 결합되고, 이로 인해 전사가 억제되어 BDNF 발현이 감소된다. 반면, DNA 메틸화가 감소되면 이들 복합체들이 유리되어 전사가 증가하게 된다. 예를 들어, 기본 환경에서 배양된 쥐의 신경세포에서 BDNF promoter VI 내에 CpG에 메틸화가 일어나면, 이 위치에 methyl-CpG binding 단백질인 MeCP2와 HDAC/Sin3가 결합하여 BDNF exon IV 발현이 억제된다(Fig. 6) [27]. 반대로 신경세포가 탈분극된 환경에서는 DNA 메틸화가 감소되고, 이로 인해 전사 억제 복합체들의 유리가 일어나 전사 활성인자인 CREB이 결합함으로써 BDNF exon IV 발현이 증가된다(Fig. 6) [27].

본 연구자의 연구에 의하면, 출생 후 모성 분리와 성체 스트레스는 BDNF promoter IV에 결합하는 MeCP2의 양을 증가시키는 것으로 확인되었다[48]. 이러한 결과는 BDNF exon IV의 발현 감소에 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 스트레스가 DNA 메틸화 패턴을 변화시키고 이로 인해 BDNF 발현을 변화시킴으로써 행동의 변화를 야기한다는 연구들도 다수 보고되었다. 출생 전 다양한 스트레스를 경험한 어미 쥐에서 태어난 새끼 쥐가 21일이 되었을 때 해마와 편도체(amygdala)에서 BDNF promoter IV의 DNA 메틸화가 증가되었으며, 이러한 증가는 80일까지 지속되는 것으로 나타났다[6]. 비슷한 연구로, 포식자의 냄새에 노출되어 스트레스를 받은 어미 쥐에서 태어난 새끼 쥐 역시 증가된 BDNF promoter IV의 메틸화로 인해 BDNF 발현이 감소되었다는 것을 확인하였다[51]. 이렇게 스트레스를 받은 어미 쥐에서 태어난 새끼 쥐들은 행동검사에서도 모두 불안과 우울 행동 양상을 나타내었다[26, 51]. 또한 스트레스를 받은 어미 쥐는 새끼 쥐를 제대로 보살피지 못하는데, 이러한 환경에서 자란 새끼 쥐가 성체가 되었을 때 증가된 DNA 메틸화를 확인 할 수 있었다[29, 35, 41, 51]. 성체 기간에 스트레스를 받은 쥐의 해마에서도 BDNF promoter IV의 DNA 메틸화가 증가되었으며, exon IV 발현 역시 감소되었다[42].

이러한 DNA 메틸화 증가는 항우울제와 같은 약물에 의해 회복 되는 것으로 알려져 있다. DNA 메틸화 억제제인 zebularine이 어릴 때 학대 받은 쥐에서 BDNF promoter IV의 메틸화를 성공적으로 감소시켰고, 아울러 BDNF exon IV의 발현을 증가시켰다[41]. 이러한 결과는 기분장애 치료제인 lithium 및 항우울제 paroxetine을 투여하였을 때도 나타났다[18, 20].

BDNF 유전자 외의 다른 유전자 연구에서도 항우울제들이 메틸화 패턴을 역전시킬 수 있다는 것을 보여주었다[25, 30, 45]. 따라서, 스트레스 환경으로 인한 DNA 메틸화 패턴은 DNA 메틸화 억제제 및 항우울제와 같은 약물에 의해 회복되는 가역반응으로 설명된다.

BDNF 유전자의 메틸화 연구는 promoter 영역에서만 한정되어 있다. Promoter 밖에 있는 전사 조절 영역인 enhancer 또한 유전자 발현을 조절하는데 중요한 역할을 하고 있다. BDNF 유전자 주위의 enhancer에서 DNA 메틸화 변화를 분석하는 것 또한 중요할 것으로 생각된다. DNA 메틸화 연구는 설치류에서는 대부분 해마에서 이루어 졌지만, 우울증 환자에서는 뇌라는 특성 때문에 혈액에서 분석되었다. 임상연구는 BDNF promoter I과 IV에 집중되어 있으며, 우울증 환자에서 DNA 메틸화가 대조군에 비해 증가되어 있다는 다수의 연구들이 발표되었다[22, 34, 43]. 또 다른 연구들에 따르면, 샘플 수, 항우울제 사용 유, 무에 따라 DNA 메틸화 패턴이 상이한 것으로 보였다[11, 14, 19]. 따라서 향후 이들을 교정한 독립된 연구들이 많이 수행되어야 할 것이다.

결론

후성유전기전은 출생 전부터 시작하여 생의 전반에 걸쳐 환경적 요인과 유전적 요인의 상호작용으로 조절된다. BDNF 유전자의 히스톤 변형 및 DNA 메틸화를 통한 후성유전기전은 스트레스와 항우울제로 조절되는 기전으로 밝혀졌지만, 스트레스 취약성에 관여하는 유전자들(해마의 glucocorticoid receptor 유전자 및 시상하부 신피질의 corticotropin releasing factor와 arginine vasopressin 유전자 등)이 다수 존재한다. 따라서, 향후 연구에서는 생애 전반에 걸쳐 스트레스 취약성에 관여하며 후성유전적으로 조절되는 모든 유전자들을 확인하는 것이 중요 할 것이다. 이를 위해서는 후성유전기전 연구와 genome-wide 분석을 통한 RNA 발현 분석을 함께 조사해야 한다. 이러한 과정에서 우울증의 진단과 치료에 도움을 줄 수 있는 새로운 biomarker들이 개발 될 수 있을 것이다.

감사의 글

본 논문은 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 중견연구사업의 성과임(2016R1A2B4010157).

References

1. Albuquerque Filho, M. O., DeFreitas, B. S., Garcia, R. C., Crivelaro, P. C., Schröder, N. and De Lima, M. N. 2017. Dual influences of early-life maternal deprivation on histone deacetylase activity and recognition memory in rats. *Neurosci*

- ence **344**, 360-370.
2. Berger, S. L. 2007. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature* **447**, 407-412.
 3. Bienvenu, T. and Chelly, J. 2006. Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized. *Nat. Rev. Genet.* **7**, 415-426.
 4. Bird, A. 2008. The methyl-CpG-binding protein MeCP2 and neurological disease. *Biochem. Soc. Trans.* **36**, 575-583.
 5. Blaze, J., Asok, A. and Roth, T. L. 2015. Long-term effects of early-life caregiving experiences on brain-derived neurotrophic factor histone acetylation in the adult rat mPFC. *Stress* **18**, 607-615.
 6. Boersma, G. J., Lee, R. S., Cordner, Z. A., Ewald, E. R., Purcell, R. H., Moghadam, A. A. and Tamashiro, K. L. 2014. Prenatal stress decreases BDNF expression and increases methylation of BDNF exon IV in rats. *Epigenetics* **9**, 437-447.
 7. Bosker, F. J., Hartman, C. A., Nolte, I. M., Prins, B. P., Terpstra, P. and Posthuma, D. et al. 2011. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol. Psychiatry* **16**, 516-532.
 8. Borrelli, E., Nestler, E. J., Allis, C. D. and Sassone-Corsi, P. 2008. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron* **60**, 961-974.
 9. Bouille, F., van den Hove, D. L., Jakob, S. B., Rutten, B. P., Hamon, M., van Os, J., Lesch, K. P., Lanfumey, L., Steinbusch, H. W. and Kenis, G. 2012. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol. Psychiatry* **17**, 584-596.
 10. Brunoni, A. R., Lopes, M. and Fregni, F. 2008. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **11**, 1169-1180.
 11. Carlberg, L., Scheibelreiter, J., Hassler, M. R., Schloegelhofer, M., Schmoeger, M., Ludwig, B. and Schosser, A. 2014. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-Epigenetic regulation in unipolar and bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord.* **168**, 399-406.
 12. Choi, J. K. and Howe, L. J. 2009. Histone acetylation: truth of consequences? *Biochem. Cell Biol.* **87**, 139-150.
 13. Covington 3rd H. E., Maze, I., LaPlant, Q. C., Vialou, V. F., Ohnishi, Y. N. and Berton, O. et al. 2009. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J. Neurosci.* **29**, 11451-11460.
 14. D'addario, C., Dell'osso, B., Galimberti, D., Palazzo, M. C., Benatti, B., Di Francesco, A. and Maccarrone, M. 2013. Epigenetic modulation of BDNF gene in patients with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* **73**, e6-7.
 15. de Ruijter, A. J., van Gennip, A. H., Caron, H. N., Kemp, S. and van Kuilenburg, A. B. 2003. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem. J.* **370**, 737-749.
 16. Duman, R. S. and Monteggia, L. M. 2006. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* **59**, 1116-1127.
 17. Duman, R. S. 2004. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol. Psychiatry* **56**, 140-145.
 18. Dwivedi, T. and Zhang, H. 2014. Lithium-induced neuroprotection is associated with epigenetic modification of specific BDNF gene promoter and altered expression of apoptotic-regulatory proteins. *Front. Neurosci.* **8**, 457.
 19. Fuchikami, M., Morinobu, S., Segawa, M., Okamoto, Y., Yamawaki, S., Ozaki, N. and 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**, e23881.
 20. Gassen, N. C., Fries, G. R., Zannas, A. S., Hartmann, J., Zschocke, J., Hafner, K. and Rein, T. et al. 2015. Chaperoning epigenetics: FKBP51 decreases the activity of DNMT1 and mediates epigenetic effects of the antidepressant paroxetine. *Sci. Signal.* **8**, ra119.
 21. Izzo, A. and Schneider, R. 2010. Chatting histone modifications in mammals. *Brief. Funct. Genomics* **9**, 429-443.
 22. Januar, V., Ancelin, M. L., Ritchie, K., Saffery, R. and Ryan, J. 2015. BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression. *Transl. Psychiatry* **5**, e619.
 23. Jiang, Y., Langley, B., Lubin, F. D., Renthal, W., Wood, M. A., Yasui, D. H., Kumar, A., Nestler, E. J., Akbarian, S. and Beckel-Mitchener, A. C. 2008. Epigenetics in the nervous system. *J. Neurosci.* **28**, 11753-11759.
 24. Kouzarides, T. 2007. Chromatin modifications and their function. *Cell* **128**, 693-705.
 25. Le Francois, B., Soo, J., Millar, A. M., Daigle, M., Le Guisquet, A. M., Leman, S. and Albert, P. R. 2015. Chronic mild stress and antidepressant treatment alter 5-HT1A receptor expression by modifying DNA methylation of a conserved Sp4 site. *Neurobiol. Dis.* **82**, 332-341.
 26. Lee, P. R., Brady, D. L., Shapiro, R. A., Dorsa, D. M. and Koenig, J. I. 2007. Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: Reversal by oxytocin. *Brain Res.* **1156**, 152-167.
 27. Martinowich, K., Hattori, D., Wu, H., Fouse, S., He, F., Hu, Y., Fan, G. and Sun, Y. E. 2003. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science* **302**, 890-893.
 28. McEwen, B. S., Magarinos, A. M. and Reagan, L. P. 2002. Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. *Eur. Psychiatry* **17**, 318-330.
 29. McGowan, P. O., Suderman, M., Sasaki, A., Huang, T. C., Hallett, M. and Meaney, M. J. et al. 2011. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One* **6**, e14739.
 30. Melas, P. A., Rogdaki, M., Lennrtsson, A., Bjork, K., Qi, H. S., Witas, A. and Lavebratt, C. 2012. Antidepressant treatment is associated with epigenetic alterations in the promoter of P11 in a genetic model of depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **15**, 669-679.
 31. Meehan, R. R., Lewis, J. D. and Bird, A. P. 1992. Characterization of MeCP2, a vertebrate DNA binding protein with affinity for methylated DNA. *Nucleic Acids Res.* **20**, 5085-5092.
 32. Moore, L. D., Le, T. and Fan, G. 2013. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* **38**, 23-38.

33. Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y., Micale, V., Bockmuhl, Y. and Fischer, D. et al. 2009. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat. Neurosci.* **12**, 1559-1566.
34. Na, S. K., Won, E., Kang, J., Chang, H. S., Yoon, H. K., Tae, W. S., Kim, Y. K., Lee, M. S., Joe, S. H., Kim, H. and Ham, B. J. 2016. Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder. *Sci. Rep.* **6**, 21089.
35. Nephew, B. C. and Bridges, R. S. 2011. Effects of chronic social stress during lactation on maternal behavior and growth in rats. *Stress* **14**, 677-684.
36. Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J. and Monteggia, L. M. 2002. Neurobiology of depression. *Neuron* **34**, 13-25.
37. Newell-Price, J., Clark, A. J. and King, P. 2000. DNA methylation and silencing of gene expression. *Trends Endocrinol. Metab.* **11**, 142-148.
38. Ng, H. H. and Bird, A. 1999. DNA methylation and chromatin modification. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **9**, 158-163.
39. Onishchenko, N., Karpova, N., Sabri, F., Castren, E. and Ceccatelli, S. 2008. Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. *J. Neurochem.* **106**, 1378-1387.
40. Rice, J. C. and Allis, C. D. 2001. Histone methylation versus histone acetylation: new insights into epigenetic regulation. *Curr. Opin. Cell Biol.* **13**, 263-273.
41. Roth, T. L., Lubin, F. D., Funk, A. J. and Sweatt, J. D. 2009. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol. Psychiatry* **65**, 760-769.
42. Roth, T. L., Zoladz, P. R., Sweatt, J. D. and Diamond, D. M. 2011. Epigenetic modification of hippocampal BDNF DNA in adult rats in animal model of post-traumatic stress disorder. *J. Psychiatr. Res.* **45**, 919-926.
43. Roy, B., Shelton, R. C. and Dwivedi, Y. 2017. DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *J. Psychiatr. Res.* **89**, 115-124.
44. Saavedra, K., Molina-Márquez, A. M., Saavedra, N., Zambrano, T. and Salazar, L. A. 2016. Epigenetic modifications of major depressive disorder. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, E1279.
45. Sales, A. J. and Joca, S. R. L. 2018. Antidepressant administration modulates stress-induced DNA methylation and DNA methyltransferase expression in rat prefrontal cortex and hippocampus. *Behav. Brain Res.* **343**, 8-15.
46. Sapolsky, R. M. 2000. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* **57**, 925-935.
47. Schroeder, F. A., Lin, C. L., Crusio, W. E. and Akbarian, S. 2007. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol. Psychiatry* **62**, 55-64.
48. Seo, M. K., Ly, N. N., Lee, C. H., Cho, H. Y., Choi, C. M., Nhu, L. H., Lee, J. G., Lee, B. J., Kim, G. M., Yoon, B. J., Park, S. W. and Kim, Y. H. 2016. Early life stress increases stress vulnerability through BDNF gene epigenetic changes in the rat hippocampus. *Neuropharmacology* **105**, 388-397.
49. Sheline, Y. I., Gado, M. H. and Kraemer, H. C. 2003. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry* **160**, 1516-1518.
50. Shirayama, Y., Chen, A. C., Nakagawa, S., Russell, D. S. and Duman, R. S. 2002. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.* **22**, 3251-3261.
51. St-Cyr, S. and McGowan, P. O. 2015. Programming of stress-related behavior and epigenetic neural gene regulation in mice offspring through maternal exposure to predator odor. *Front. Behav. Neurosci.* **9**, 1-10.
52. Sullivan, P. F., Neale, M. C. and Kendler, K. S. 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **157**, 1552-1562.
53. Sun, H., Kennedy, P. J. and Nestler, E. J. 2013. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology* **38**, 124-137.
54. Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L. and Nestler, E. J. 2006. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat. Neurosci.* **9**, 519-525.
55. Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A. and Nestler, E. J. 2007. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* **8**, 355-367.
56. Tsuang, M. T., Taylor, L. and Faraone, S. V. 2004. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* **38**, 3-15.
57. Vialou, V., Feng, J., Robison, A. T. and Nestler, E. J. 2013. Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **53**, 59-87.
58. Vogelauer, M., Wu, J., Suka, N. and Grunstein, M. 2000. Global histone acetylation and deacetylation in yeast. *Nature* **408**, 495-498.
59. Wang, Y. and Leung, F. C. 2004. An evaluation of new criteria for CpG islands in the human genome as gene marker. *Bioinformatics* **20**, 1170-1177.
60. Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S. and Seckl, J. R. et al. 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* **7**, 847-854.
61. Wu, C. T. and Morris, J. R. 2001. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science* **293**, 1103-1105.
62. Yamawaki, Y., Fuchikami, M., Morinobu, S., Segawa, M., Matsumoto, T. and Yamawaki, S. 2011. Antidepressant-like effect of sodium butyrate (HDAC inhibitor) and its molecular mechanism of action in the rat hippocampus. *World J. Biol. Psychiatry* **13**, 458-467.
63. Yasuda, S., Liang, M. H., Marinova, Z., Yahyavi, A. and Chuang, D. M. 2009. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol. Psychiatry* **14**, 51-59.
64. Zheng, Y., Fan, W., Zhang, X. and Dong, E. 2016. Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics* **11**, 150-162.

초록 : 우울증의 후성유전기전: BDNF 유전자의 히스톤 변형 및 DNA 메틸화의 역할

박성우*

(인제대학교 의과대학 생의학융합교실, 백인제기념임상의학연구소)

우울증은 심각하며 재발하는 흔한 정신질환이다. 우울증은 환경 요인과 유전 요인, 그리고 신경생물학적 체계의 구조 및 기능의 변화로 발병한다. 후성유전학적 변화가 우울증과 관련 된다는 여러 연구들이 보고되었다. 후성유전은 환경 요인이 크로마틴 구조를 변화시켜 DNA 염기 서열 변화 없이 유전자 발현을 조절하는 기전으로 설명된다. DNA 메틸화와 히스톤 아세틸화 및 메틸화를 포함하고 있는 히스톤 변형이 주요 후성유전기전으로 알려져 있다. 우울증 동물모델연구에서는 생애 초기 스트레스 같은 스트레스 환경이 게놈에 지속적으로 후성유전표지를 남기게 되고 이로 인해 유전자 발현이 변화되고 결국 성체가 되었을 때 신경 기능이나 행동 기능에 영향을 미치게 된다고 설명하고 있다. BDNF는 우울증과 관련된 대표적인 유전자로 알려져 있다. 설치류가 출생 전, 후, 그리고 성체 기간에 스트레스에 노출되면 해마에서 BDNF 유전자의 히스톤 변형과 DNA 메틸화 패턴이 변화되고 이로 인해 BDNF 발현이 변화된다. 이러한 과정은 불안과 우울 행동에도 영향을 미치게 된다. 본 중설에서는 BDNF 유전자의 히스톤 변형 및 DNA 메틸화와 같은 우울증 발병에 관여하는 후성유전기전의 최신 지견에 대해 논의하여 우울증 치료의 새로운 타겟 개발에 도움이 되고자 한다.