

Epigenetics Advances in the Nervous System

Zhuo Wang^{1,2}, Rui Qin^{2,3,4}, Jiawei Dai^{1,2*}, Guanghui Yu^{2,3,4*}

¹Wuhan Institute for Neuroscience and Neuroengineering, South-Central University for Nationalities, Wuhan Hubei

²College of Life Sciences, South-Central University for Nationalities, Wuhan Hubei

³Engineering Research Centre for the Protection and Utilization of Bioresource in Ethnic Area of Southern China, Wuhan Hubei

⁴Hubei Provincial Key Laboratory for Protection and Application of Special Plants in Wuling Area of China, Wuhan Hubei

Email: *jdai@mail.scuec.edu.cn, *yusheen@163.com

Received: Jul. 1st, 2015; accepted: Jul. 17th, 2015; published: Jul. 20th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Neuroepigenetics is a new emerging field, mainly focusing on epigenetic mechanism study of the central nervous system (CNS). New discoveries show that the CNS-related behaviors, CNS disorders, neural plasticity, neurotoxicity, drug addiction and other neurological disorders are related to the underlying epigenetic mechanisms. Moreover, the development and the function of the human nervous system are also linked with epigenetic mechanisms, exhibiting transgenerational epigenetic effects. Advances in the study of epigenetic mechanisms in CNS are reviewed in this contribution.

Keywords

Epigenetics, Central Nervous System, CNS Functions and Disorders, Transgenerational Inheritance

神经系统表观遗传进展

王卓^{1,2}, 覃瑞^{2,3,4}, 戴甲培^{1,2*}, 余光辉^{2,3,4*}

¹中南民族大学武汉神经科学和神经工程研究所, 湖北 武汉

²中南民族大学生命科学学院, 湖北 武汉

³南方少数民族地区资源保护综合利用联合工程中心, 湖北 武汉

*通讯作者。

⁴武陵山区特色资源植物种质保护与利用湖北省重点实验室, 湖北 武汉
Email: jdai@mail.scuec.edu.cn, yusheen@163.com

收稿日期: 2015年7月1日; 录用日期: 2015年7月17日; 发布日期: 2015年7月20日

摘要

神经表观遗传学是一门新兴的学科, 主要研究中枢神经系统的表观遗传机制。最新研究发现, 获得性行为、中枢神经系统功能紊乱、神经可塑性、神经毒性和药物成瘾以及神经系统疾病的发生等现象都涉及到相关的表观遗传机制。人类神经系统发育和功能也与表观遗传机制有关, 并且表现出跨代遗传的表观遗传效应。本文综述了神经表观遗传学研究方面的进展和相应的机制。

关键词

表观遗传, 神经系统, 神经系统功能与疾病, 跨代遗传

1. 引言

经典遗传学认为, 生物的遗传信息存储于基因的核苷酸序列中。不同的细胞类型都含有相同的遗传基因组信息。但在细胞分化过程中, 基因会在特定时间和空间条件下有选择性表达, 形成细胞形态结构和生理功能不同的细胞。这暗示了基因与环境之间存在动态的相互作用, 这种机制就是表观遗传学(epigenetics)。

表观遗传学是与遗传学相对应的概念, 遗传学主要研究基于基因序列改变(或突变)所引起的表型变化。而表观遗传学是研究在没有核苷酸序列改变的情况下, 基因功能可逆的、可遗传的改变[1]。Epigenetics一词是 Waddington 最早研究有机体发育过程所创造的术语。从传统意义上说, 成熟的神经元不再分裂, 其基因的表观遗传学标记虽然是长期的、永久的、可再生的, 但却不能遗传给子细胞。这使得成熟神经元的表观遗传学机制有别于发育生物学的研究范畴, 例如细胞命运决定、基因印记等的遗传。但是, 与中枢神经系统相关的获得性行为、中枢神经系统紊乱、神经可塑性、神经毒性和药物成瘾中研究中却又发现了各种各样的表观遗传学机制。基于此, David Sweatt 和 Jeremy Day 提出“神经表观遗传学(neuroepigenetics)”的概念[2]。

神经表观遗传学是表观遗传学中的一门新兴分支学科, 其主要研究对象为中枢神经系统中的表观遗传学机制。其强调的是环境因素、饮食包括化学药物以及生活、工作压力等外部因素通过对基因 DNA 或组蛋白的化学修饰从而影响基因表达而引起人类行为的变化神经性疾病的产生(图 1)。DNA 或组蛋白等的化学修饰不会影响基因的 DNA 序列, 但却可以改变 DNA 的包装以及基因的表达方式, 这种表观遗传记忆贯穿神经系统发生、发展的整个过程, 甚至表现出跨代遗传效应[3]。将表观遗传学与神经系统研究结合起来进行研究, 对了解神经系统功能以及神经疾病产生的表观遗传分子机理和相应的靶向药物治疗具有重要的指导意义。本文综述了近年来神经系统表观遗传分子机制的新进展。

2. 神经表观遗传学机制

神经表观遗传学机制具有以下基本特性: 既能在不改变核苷酸序列的情况下直接调控基因功能, 又能实现自我再生和自我延续, 即使是面对随后的细胞分化和有机体繁殖也能引起基因功能的持续性改变[4]。正如 Francis Crick 和 John Lisman 提出的, 这种能够引发自我延续的特定化学反应的生化特性是参

与细胞内信息存储过程的本质特征[5] [6]。

表 1 中列出的是目前已知的一些神经表观遗传学主要特征和机制，而对于新兴的神经表观遗传学领域来说，更多的机制有待深入研究。下面简要介绍目前一些了解的神经表观遗传的特点和机制。

DNA 共价修饰是神经表观遗传学的主要机制，特别是胞嘧啶的 5-甲基化修饰(5mC) [7]。DNA 甲基化是指在甲基化酶作用下，将一个甲基转移到 DNA 序列中的碱基上。它能够在细胞中引发并在整个细胞寿命中延续完全的基因沉默，这是细胞命运决定和延续的重要组成部分[8]。一般情况下，DNA 胞嘧啶甲基化优先发生在 DNA 的 C-G 二核酸序列(即通常所说的 CpG 岛)上，并导致基因转录的衰减。但 DNA 胞嘧啶甲基化也可以发生在非 CpG 岛，与之关联的是基因转录的激活。传统观点认为，一旦 DNA 甲基化模式在终端分化细胞的基因组上确立，这些修改就是永久性的并基本上保持不变，因为这种机制对于延续细胞表型是必要的[9]。但是，近来发现胞嘧啶去甲基化也会发生，甲基化的胞嘧啶经过一系列转变恢复到非甲基化状态。这种机制在整个基因组和表观基因组中是罕见的，主要发生在生命体中可塑性最高的两个组织中：即成熟的神经系统和正在形成全能性胚胎干细胞的受精卵中[10]。

除了 DNA 胞嘧啶甲基化，也存在其他的胞嘧啶修饰，包括 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)和 5-甲酰基胞嘧

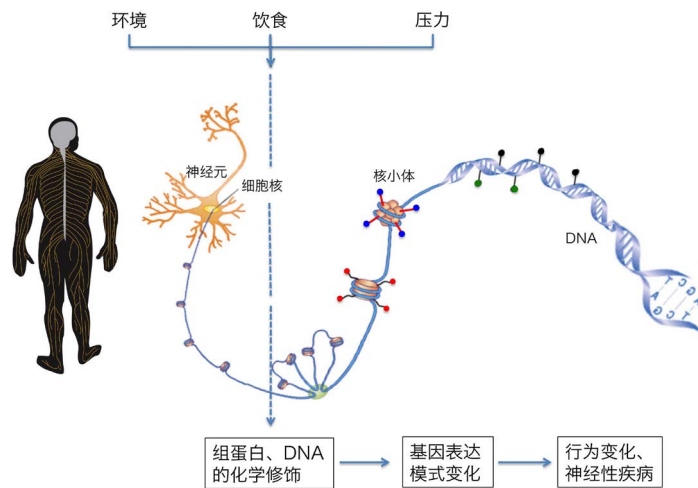


Figure 1. Schematic diagram of epigenetic molecular mechanism in nervous system; • histone methylation modification; • histone acetylation modification; • 5mC in DNA; • 5hmC in DNA

图 1. 神经系统表观遗传分子机理示意图; • 组蛋白甲基化; • 组蛋白乙酰化; • 5mC; • 5hmC

Table 1. The main mechanisms and properties of neuroepigenetics

表 1. 神经表观遗传学主要机制与特征

机制	功能效应
DNA 共价修饰	对 DNA 进行修饰，调控基因表达
组蛋白修饰	对组蛋白进行修饰，调控基因表达
非编码 RNA 调控	非编码 RNA 在基因组水平调控基因表达
染色质重塑	染色质三维结构改变，调控基因表达
REST 复合体	抑制基因转录，使基因选择性表达
反转录转座	DNA 重复序列重组实现基因组的多样性
朊病毒蛋白	维持神经元的长期功能改变

啶(5fC)等,而这些修饰的功能已成为表观遗传学领域热点领域。

组蛋白修饰是第二个主要的神经表观遗传学机制[11]-[14]。在细胞核中,组蛋白以八聚体形式存在,它周围包裹着 DNA 形成核小体,经过高度压缩成为染色体。组蛋白与 DNA 形成的复合体本身就是转录调控元件。组蛋白翻译后的修饰是多种多样的,包括赖氨酸乙酰化、赖氨酸单/二/三甲基化、丝氨酸/苏氨酸磷酸化、组蛋白单泛素化和组蛋白多聚 ADP-核糖基化。组蛋白翻译后修饰通过调节组蛋白-DNA 复合体结构来调控相关基因的表达。组蛋白单体的个别亚型,尤其是 H2A.Z 和 H3.3 亚型,可以在八聚体结构中换入和换出,从而调控基因转录,这种机制称为组蛋白亚基交换。这种组蛋白亚基交换和翻译后修饰的机制都可以调控基因表达,因而提出了组蛋白密码(Hisotone code)的概念。组蛋白密码是指组蛋白翻译后的不同修饰状态,为其它蛋白与 DNA 的结合产生协同或拮抗作用,从而调控基因的转录。神经元内这种对细胞信息处理的影响直到最近才开始研究[15]。

非编码 RNA(ncRNA)指不编码蛋白质的 RNA,在调控基因表达过程中发挥了重大作用,最新研究发现它也参与调控神经系统中的细胞功能[16] [17]。根据长度分类,介导表观遗传修饰的非编码 RNA 分为长非编码 RNA(lncRNA)和小非编码 RNA(sncRNA)。lncRNA 指长度超过 200 nt 的非编码 RNA,通过顺式作用调控基因表达,对基因组印记和 X 染色体失活现象有重要作用。sncRNA 的长度通常小于 30 nt,包括 siRNA、miRNA、piRNA 等,能够在转录水平和转录后水平引发基因沉默。非编码 RNA 对于所有的生物学研究,包括神经生物学领域来说都是吸引人的。

ATP 依赖的染色质重塑机制,如 SWI/SNF (switch/sucrose nonfermentable)复合体系统,能够调节组蛋白八聚体核心颗粒与 DNA 之间的聚合力,并且能够使染色体三维结构松散,从而促进基因转录。这种机制已明确涉及到人类智力障碍的认知功能方面的研究[18]。

RE1 沉默转录因子(REST)被认为是一个重要的转录抑制子,其复合体在神经和非神经细胞命运决定方面的作用已得到确认,事实上它很可能是神经功能方面得到最好了解的表观遗传学机制。这个系统是非神经细胞中基因沉默的核心机制,相反地,它能够使神经功能必需的基因片段在神经细胞中选择性表达[19]。

反转录转座子能够利用复制和粘贴机制重组或再插入基因组中。如长散在重复序列 1(LINE1)是以散在形式存在于基因组中较长的重复序列,它能够重组或再插入基因组中,从而影响基因转录。目前神经元中 LINE1 功能模型认为,该机制通过插入突变,进而影响基因组和功能水平上的细胞异质性。这在很大程度上使单个神经元通过任何特定神经元亚型中的单个基因组来拓宽细胞表型的范围,从而实现基因组多样性[20]。严格来说,它不符合表观遗传学的经典定义,因为这涉及到 DNA 序列的改变,但是其功能类似于其他的表观遗传学修饰,因而也被认为是中枢神经系统中的表观遗传学机制。

朊病毒蛋白是可遗传的、可自我再生的,并通过表观遗传学修饰过程改变基因组功能。朊病毒蛋白机制被认为对维持神经元的长期功能改变有重要作用。在海兔模型系统中,突触可塑性和记忆方面的研究涉及到朊病毒蛋白类似机制,它可以通过海兔的胞质多聚腺苷酸化元件结合蛋白(ApCPEB)长期控制突触效能[21] [22]。

3. 神经表观遗传学研究进展

3.1. 神经系统功能

记忆是人类适应行为和决策的关键,是人们生活、学习和工作的基本机能。而神经表观遗传学分子机制是发展神经信息存储的组成部分,它对神经细胞命运决定和表型有重要的影响。正是因为表观遗传学标记能够自我延续,Francis Crick 首次提出 DNA 甲基化是神经系统中记忆存储的组成部分[5]。

有趣的是,学习与记忆的形成与突触可塑性有关,而神经表观遗传学机制通常驱动表观基因组的改变,那么作为记忆中介的突触特异性的可塑性如何与表观基因组变化相融合?一种可能性是表观遗传学

标记与突触标记相互交叉以便参与突触特异性改变[2]。另一种可能性是表观遗传学标记直接驱动突触的可塑性变化[4]。他们推测神经元的表观基因组可能优先参与非赫布(Non-Hebbian)可塑性。神经表观遗传学机制与突触再可塑性有关，它通过建立一个设定点来使整个细胞偏向或反向对突触特异性的可塑性机制敏感，如长时程增强效应。而表观基因组可能是协调大量的离子通道、受体和转运机制从而实现稳态可塑性的理想控制点。

因此，近年来 DNA 和染色体的神经表观遗传学修饰已经被认定为形成记忆的重要介质，同时胞嘧啶 CpG 二核苷酸的甲基化对记忆的巩固和稳定发挥了关键作用[23]-[27]。记忆相关基因上 DNA 甲基化的快速和可逆变化，暗示着存在响应神经元活性的主动 DNA 甲基化和去甲基化过程。神经系统中甲基胞嘧啶的新型氧化修饰方面的新发现进一步丰富了神经系统中 DNA 甲基化如何被调控的内涵。最新研究发现，5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)是一个主动 DNA 氧化去甲基化的标记，它针对特定的胞嘧啶上的 5-甲基化，通过一个复杂的碱基切除修复机制使其彻底除去[10] [28]。而且，羟甲基胞嘧啶(hmC)在受精卵和成熟中枢神经系统中最为丰富，进一步暗示了它作为表观基因组的一个潜在的可塑性机制。同时，最近研究鉴定出主动 DNA 去甲基化机制中的 10-11 易位蛋白质(酶)家族(TET 蛋白) [29]-[31]，证明了羟甲基胞嘧啶是与主动 DNA 去甲基化机制相一致的观点。TET1、TET2 和 TET3 酶类调控着 5-甲基胞嘧啶(5mC)到 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)的氧化作用，接着 5hmC 脱氨基为 5hmU 而形成的 5hmU:G 不匹配碱基被糖基化酶识别和切除，最后这个无碱基位点被碱基切除修复机制(BER)修复，实现特定胞嘧啶的去甲基化。而且，TET 蛋白介导的 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)形成 5-乙酰基胞嘧啶(5fC)和 5-羧基胞嘧啶(5caC)的氧化作用也会发生在糖基化酶切除和碱基切除修复之前[32]。

特别地，TET1 氧化酶在神经系统中作用的最新研究，为 TET 氧化酶控制中枢神经系统中的 DNA 去甲基化模型以及这个途径在记忆形成和存储中的作用提供了直接证据[33] [34]。总的来说，这些结果揭示了一些神经表观遗传学机制在中枢神经系统中信息调控的过程。

3.2. 神经系统疾病

如表 2 所示，神经表观遗传学机制也在人类复杂的神经系统疾病中起重要作用。神经表观遗传学机制可能通过降低基因的外显率导致疾病的发生，如精神分裂症和抑郁症[35]。另外，像成瘾、创伤后应激障碍、癫痫这样的疾病可能选择性地与发育和学习行为的神经表观遗传学机制相关，从而导致持久的行为障碍。

现在已经有越来越多的证据表明，表观遗传机制和精神分裂症的发病机理相关[36]。Reelin 是一种糖蛋白，在大脑的发育过程中对神经正确位置的确认起着重要作用。研究认为 Reelin 蛋白在精神分裂症患者皮层中间神经元中表达降低，可能和神经元中选择性 DNA 甲基化转移酶增高使 Reelin 启动子过度甲基化有关[37] [38]。组蛋白修饰可能也和精神分裂症有关。精神类药物氟哌丁苯和雷氯必利能够快速导致小鼠纹状体 H3 的磷酸化，尤其是在 c-Fos 基因的启动子区[39]。

抑郁症是一种长期的严重危害人类身心健康的慢性综合征，目前已有多种发病学说，但分子机制还不很清楚。其显著而持久的心境低落的临床特征表明它可能涉及长期稳定的神经表观遗传改变。

因此，这些疾病的神经表观基因组机制可能有助于填补之前染色体组分析未能解释清楚的空白。目前表观遗传学靶向药物正广泛适用于药物开发，通过进行增强认知的相关药物研发来治疗学习障碍、老年痴呆、精神分裂症、成瘾和创伤后应激障碍等神经系统疾病的科学研究已成为一个热门领域[40]。

3.3. 跨代遗传

神经表观遗传学标记对神经系统功能起着重要的作用，那么这些标记能否跨代遗传呢？Weaver 等研

Table 2. The main neuroepigenetic mechanisms related with human nervous system functions
表 2. 人类神经系统功能相关的神经表观遗传学机制

功能或障碍	相关机制
学习与记忆	组蛋白修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA
母性行为	组蛋白修饰、DNA 甲基化
成熟的神经形成	组蛋白修饰、DNA 甲基化
应激反应	组蛋白修饰、DNA 甲基化
阿尔兹海默病	组蛋白修饰、DNA 甲基化
雷特综合症	甲基 CpG 结合蛋白 2
脆性 X 智力低下	DNA 甲基化、微小 RNA
精神分裂症	DNA 和组蛋白甲基化、微小 RNA
大拇指症候群	组蛋白乙酰转移酶缺乏
天使症候群	基因组印记
抑郁症	DNA 甲基化
药物成瘾	组蛋白修饰、DNA 甲基化、微小 RNA
创伤后应激障碍	组蛋白修饰、DNA 甲基化
ATR-X 综合症	SNF2 染色体重塑
认知老化	组蛋白修饰、DNA 甲基化
科芬 - 劳里综合症	组蛋白磷酸化
Kleefstra 综合征	组蛋白修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA
癫痫	组蛋白修饰、DNA 甲基化
自闭症	组蛋白修饰、DNA 甲基化

究发现[41], 通过增加对怀孕大鼠的舔舐(LG)和背部梳理(ABN)等动作可以引起新生大鼠在第一周一系列分子变化, 包括大脑特定区域 DNA 甲基化模式的改变。同时, 海马区糖皮质激素受体启动子的低 DNA 甲基化和高组蛋白乙酰化都在大鼠的后半生中得到了保留。这与结合到启动子区域的神经生长因子诱导蛋白 A(NGFI-A)转录因子的增加有关, 它导致糖皮质激素受体过表达, 从而降低下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA-axis)的应激反应[42]。因此, “高 LG-ABN” 母鼠的后代与 “低 LG-ABN” 的相比, HPA 应激反应降低。另外, 高 LG-ABN 也增加了海马神经元的存活和突触形成, 并且提高了应激条件下的认知行为和能力[43]。这揭示了母鼠的养育行为将引发后代中枢神经系统中糖皮质激素受体的 DNA 甲基化改变, 这一变化将从幼年持续到成年并导致行为的改变。类似的发现也在人类中得到报道。父母关爱的一般效应是对海马糖皮质激素受体表达进行神经表观遗传学的调节, 在童年时期受到过虐待经历的自杀者要比没有受过虐待的自杀者具有较低水平的糖皮质激素受体 mRNA, 同时在神经特异性的糖皮质激素受体启动子部位出现了较高水平的胞嘧啶甲基化[44]。

环境驱动的表现遗传学改变可能导致可遗传的 DNA 甲基化变化, 这些变化可以通过后代的生殖细胞系增殖。而在中枢神经系统的表现基因组上有一些环境依赖的可遗传的变化, 包括母性行为、父性行为、饮食、药物滥用和内分泌失调[45]。总之, 跨代的表现遗传效应在不同的真核生物体内得到了证明, 但是在哺乳动物中比较少见, 这是因为其有效的表现遗传学标记经过受精卵重编程机制恢复了细胞的全能性, 阻止了潜在的表现突变的传递。

这种跨代的表观遗传效应也被称为“软遗传”，它与孟德尔的“硬遗传”概念相对，认为环境能触发可遗传的表观基因组改变，从而增加对环境变化的响应能力[46]。目前，这一学说的合理性和可能性成为讨论的焦点，因为获得性的表观遗传学标记能否通过子代传递这一学说，可能会从根本上改变人们在进化生物学、心理生物学和神经哲学等方面的观点。

4. 展望

中枢神经系统中的神经表观遗传学机制是非常复杂的，相同的生物有成千上万的细胞表型，其中又有不同的表观基因组，而且每个表观基因组上有不同的表观遗传学标记。很显然，解释中枢神经系统中表观基因组是如何调控神经元和神经胶质细胞的功能，将面临巨大的生物信息学挑战，分析这种密码将需要所有影响大脑功能的环境综合模型[47]。过去的表观遗传学研究，特别是近十年来神经表观遗传学领域的新发现，已经开始在中枢神经系统发育、学习和认知、成瘾、神经体统疾病等方面产生了重大影响，使人们更加深刻的认识基因与环境的关系。因此，神经表观遗传学研究不仅是细胞生物学领域的研究热点，也在神经生物学、生物信息学及生物医学等领域的研究中占重要地位。深入系统地研究神经表观遗传学有利于揭示生物体生长发育及神经系统功能或疾病等生命现象的本质。

基金项目

国家自然科学基金(31270361)、国家留学基金委青年优秀人才项目、欧盟 OPTICHINA 项目、国家级民族药实验教学示范中心、细胞生物学硕(博)士点建设项目资助。

参考文献 (References)

- [1] Wu, C. and Morris, J.R. (2001) Genes, genetics, and epigenetics: A correspondence. *Science*, **293**, 1103-1105. <http://dx.doi.org/10.1126/science.293.5532.1103>
- [2] Day, J.J. and Sweatt, J.D. (2010) DNA methylation and memory formation. *Nature Neuroscience*, **13**, 1319-1323. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2666>
- [3] Gaydos, L.J., Wang, W. and Strome, S. (2014) Gene repression. H3K27me and PRC2 transmit a memory of repression across generations and during development. *Science*, **345**, 1515-1518. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1255023>
- [4] Sweatt, J.D. (2013) The emerging field of neuroepigenetics. *Neuron*, **80**, 624-632. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.023>
- [5] Crick, F. (1984) Memory and molecular turnover. *Nature*, **312**, 101. <http://dx.doi.org/10.1038/312101a0>
- [6] Lisman, J.E. (1985) A mechanism for memory storage insensitive to molecular turnover: A bistable autophosphorylating kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **82**, 3055-3057. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.82.9.3055>
- [7] Santos, K.F., Mazzola, T.N. and Carvalho, H.F. (2005) The prima donna of epigenetics: the regulation of gene expression by DNA methylation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **38**, 1531-1541. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005001000010>
- [8] Bird, A. (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & Development*, **16**, 6-21. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.947102>
- [9] Holliday, R. (2006) Epigenetics: A historical overview. *Epigenetics*, **1**, 76-80. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.1.2.2762>
- [10] Guo, J.U., Su, Y., Zhong, C., Ming, G.L. and Song, H. (2011) Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. *Cell*, **145**, 423-434. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.03.022>
- [11] Jenuwein, T. and Allis, C.D. (2001) Translating the histone code. *Science*, **293**, 1074-1080. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1063127>
- [12] Borrelli, E., Nestler, E.J., Allis, C.D. and Sassone-Corsi, P. (2008) Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron*, **60**, 961-974. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.012>
- [13] Lee, J.S., Smith, E. and Shilatifard, A. (2010) The language of histone crosstalk. *Cell*, **142**, 682-685. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.011>
- [14] Wang, Z., Zang, C., Rosenfeld, J.A., Schones, D.E., Barski, A., Cuddapah, S., Cui, K., Roh, T.Y., Peng, W., Zhang,

- M.Q. and Zhao, K. (2008) Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nature Genetics*, **40**, 897-903. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.154>
- [15] Wood, M.A., Hawk, J.D. and Abel, T. (2006) Combinatorial chromatin modifications and memory storage: A code for memory? *Learning & Memory*, **13**, 241-244. <http://dx.doi.org/10.1101/lm.278206>
- [16] Sun, A.X., Crabtree, G.R. and Yoo, A.S. (2013) MicroRNAs: Regulators of neuronal fate. *Current Opinion in Cell Biology*, **25**, 215-221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2012.12.007>
- [17] Tardito, D., Mallei, A. and Popoli, M. (2013) Lost in translation. New unexplored avenues for neuropsychopharmacology: Epigenetics and microRNAs. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **22**, 217-233. <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2013.749237>
- [18] Ronan, J.L., Wu, W. and Crabtree, G.R. (2013) From neural development to cognition: Unexpected roles for chromatin. *Nature Reviews Genetics*, **14**, 347-359. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3413>
- [19] Ballas, N. and Mandel, G. (2005) The many faces of REST oversee epigenetic programming of neuronal genes. *Current Opinion in Neurobiology*, **15**, 500-506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2005.08.015>
- [20] Muotri, A.R. and Gage, F.H. (2006) Generation of neuronal variability and complexity. *Nature*, **441**, 1087-1093. <http://dx.doi.org/10.1038/nature04959>
- [21] Bailey, C.H., Kandel, E.R. and Si, K. (2004) The persistence of long-term memory: A molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron*, **44**, 49-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.017>
- [22] Si, K., Lindquist, S. and Kandel, E. (2004) A possible epigenetic mechanism for the persistence of memory. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, **69**, 497-498. <http://dx.doi.org/10.1101/sqb.2004.69.497>
- [23] Sultan, F.A. and Day, J.J. (2011) Epigenetic mechanisms in memory and synaptic function. *Epigenomics*, **3**, 157-181. <http://dx.doi.org/10.2217/epi.11.6>
- [24] Feng, J., Zhou, Y., Campbell, S.L., Le, T., Li, E., Sweatt, J.D., Silva, A.J. and Fan, G.P. (2010) Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons. *Nature Neuroscience*, **13**, 423-430. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2514>
- [25] Lubin, F.D., Roth, T.L. and Sweatt, J.D. (2008) Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. *Journal of Neuroscience*, **28**, 10576-10586. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1786-08.2008>
- [26] Miller, C.A. and Sweatt, J.D. (2007) Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, **53**, 857-869. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.02.022>
- [27] Monsey, M.S., Ota, K.T., Akingbade, I.F., Hong, E.S. and Schafe, G.E. (2011) Epigenetic alterations are critical for fear memory consolidation and synaptic plasticity in the lateral amygdala. *PLoS ONE*, **6**, e19958. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0019958>
- [28] Guo, J.U., Ma, D.K., Mo, H., Ball, M.P., Jang, M.H., Bonaguidi, M.A., Balazer, J.A., Eaves, H.L., Xie, B., Ford, E., Zhang, K., Ming, G.L., Gao, Y. and Song, H. (2011) Neuronal activity modifies the DNA methylation landscape in the adult brain. *Nature Neuroscience*, **14**, 1345-1351. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2900>
- [29] Ito, S., D'Alessio, A.C., Taranova, O.V., Hong, K., Sowers, L.C. and Zhang, Y. (2010) Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification. *Nature*, **466**, 1129-1133. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09303>
- [30] Kriaucionis, S. and Heintz, N. (2009) The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science*, **324**, 929-930. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1169786>
- [31] Tahiliani, M., Koh, K.P., Shen, Y., Pastor, W.A., Bandukwala, H., Brudno, Y., Agarwal, S., Iyer, L.M., Liu, D.R., Aravind, L. and Rao, A. (2009) Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, **324**, 930-935. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1170116>
- [32] Ito, S., Shen, L., Dai, Q., Wu, S.C., Collins, L.B., Swenberg, J.A., He, C. and Zhang, Y. (2011) Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*, **333**, 1300-1303. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1210597>
- [33] Kaas, G.A., Zhong, C., Eason, D.E., Ross, D.L., Vachhani, R.V., Ming, G.L., King, J.R., Song, H. and Sweatt, J.D. (2013) TET1 controls CNS 5-methylcytosine hydroxylation, active DNA demethylation, gene transcription, and memory formation. *Neuron*, **79**, 1086-1093. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.032>
- [34] Rudenko, A., Dawlaty, M.M., Seo, J., Cheng, A.W., Meng, J., Le, T., Faull, K.F., Jaenisch, R. and Tsai, L.H. (2013) Tet1 is critical for neuronal activity-regulated gene expression and memory extinction. *Neuron*, **79**, 1109-1122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.003>
- [35] Petronis, A. (2010) Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*, **465**, 721-727. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09230>

- [36] 李婷, 李华芳, 禹顺英 (2012) Reelin 在精神疾病中的研究进展. *精神医学杂志*, **1**, 75-77.
- [37] Ruzicka, W.B., Zhubi, A., Veldic, M., Grayson, D.R., Costa, E. and Guidotti, A. (2007) Selective epigenetic alteration of layer I GABAergic neurons isolated from prefrontal cortex of schizophrenia patients using laser-assisted microdissection. *Molecular Psychiatry*, **12**, 385-397. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001954>
- [38] Costa, E., Grayson, D.R. and Guidotti, A. (2003) Epigenetic downregulation of GABAergic function in schizophrenia: Potential for pharmacological intervention? *Molecular Interventions*, **3**, 220-229. <http://dx.doi.org/10.1124/mi.3.4.220>
- [39] Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A. and Nestler, E.J. (2007) Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**, 355-367. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2132>
- [40] Oliveira, A.M., Hemstedt, T.J. and Bading, H. (2012) Rescue of aging-associated decline in Dnmt3a2 expression restores cognitive abilities. *Nature Neuroscience*, **15**, 1111-1113. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3151>
- [41] Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M. and Meaney, M.J. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, **7**, 847-854. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1276>
- [42] Reichardt, H.M. (2000) Mice with an increased glucocorticoid receptor gene dosage show enhanced resistance to stress and endotoxic shock. *Molecular and Cellular Biology*, **20**, 9009-9017. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.20.23.9009-9017.2000>
- [43] Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P.M. and Meaney, M.J. (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, **277**, 1659-1662. <http://dx.doi.org/10.1126/science.277.5332.1659>
- [44] McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., Turecki, G. and Meaney, M.J. (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, **12**, 342-348. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2270>
- [45] Bohacek, J., Gapp, K., Saab, B.J. and Mansuy, I.M. (2013) Transgenerational epigenetic effects on brain functions. *Biological Psychiatry*, **73**, 313-320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.019>
- [46] Kaminen-Ahola, N.J., Ahola, A.I. and Whitelaw, E. (2011) Epigenetic inheritance: Both mitotic and meiotic. *Niculescu/Nutrition in Epigenetics*, **1**, 87-103. <http://dx.doi.org/10.1002/9780470959824.ch5>
- [47] Lister, R., Mukamel, E.A., Nery, J.R., Urich, M., Puddifoot, C.A., Johnson, N.D., Lucero, J., Huang, Y., Dwork, A.J., Schultz, M.D., Yu, M., Tonti-Filippini, J., Heyn, H., Hu, S., Wu, J.C., Rao, A., Esteller, M., He, C., Haghghi, F.G., Sejnowski, T.J., Behrens, M.M. and Ecker, J.R. (2013) Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science*, **341**, Article ID: 1237905. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1237905>