

Эпигенетика суицидального поведения

Р.Н. Мустафин^{1, 2}✉, А.В. Казанцева³, Р.Ф. Еникеева^{2, 3}, Ю.Д. Давыдова³, С.Б. Малых⁴,
В.В. Викторов¹, Э.К. Хуснутдинова^{1, 2, 3}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

³ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

⁴ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

✉ e-mail: ruji79@mail.ru

Самоубийства занимают второе место среди причин смерти среди молодежи, в связи с чем являются серьезной глобальной проблемой человечества. Для разработки перспективных методов диагностики и лечения данной патологии важное значение имеет исследование генетических и эпигенетических факторов в развитии суицидального поведения. Роль наследственных факторов в развитии суицидального поведения оценивается в 30–55 %, при этом характерна выраженная коморбидность с другими психическими расстройствами. Для исследования генетической предрасположенности к суициду используются молекулярно-генетические методы, включая контролируемые анализы ассоциаций и сцепления, микроматричные анализы экспрессии генов и полногеномный поиск ассоциаций. В литературе представлены данные об идентификации множества генов, в том числе связанных с изменениями функционирования серотонинергической (гены *SLC6A4*, *TPH*, *5-HT1A*), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (ген *FKBP5*) и полиаминов (гены *SAT* и *OATL1*), ассоциированных с развитием суицидального поведения. Однако разнообразие взаимодействующих генетических локусов усложняет интерпретацию развития сложного фенотипа патологии и не позволяет определить выраженную ассоциацию. Для разрешения данной проблемы и интерпретации недостающей связи между окружающей средой и геномом были получены многообещающие результаты при изучении эпигенетических факторов, роль которых при суицидальном поведении показана в изменении экспрессии ряда кандидатных генов, вовлеченных в функционирование головного мозга. Уникальным объектом для прямого исследования изменения геномных процессов является головной мозг умерших от суицида людей, при изучении которого был выявлен широкий спектр репрограммирования паттернов ДНК-метилирования промоторов генов системы полиаминов (*OAZ1*, *OAZ2*, *AMD1*, *ARG2*, *SKA2*), серотонинергической (*SLC6A4*) и ГАМК-ергической (*GABRA1*) систем, глюкокортикоидных (*GR*, *NR3C1*) и тирозинкиназных (*TrkB*) рецепторов, нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*). Показана роль изменений модификации гистонов в области расположения специфических генов (*Cx30*, *Cx43*, *TrkB.T1*) и экспрессии специфических длинных некодирующих РНК и микроРНК в развитии суицидального поведения, что перспективно для разработки программ диагностических алгоритмов и таргетной терапии.

Ключевые слова: ассоциации; головной мозг; метилирование; некодирующие РНК; суицид; эпигенетика.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Малых С.Б., Викторов В.В., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика суицидального поведения. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019; 23(5):600-607. DOI 10.18699/VJ19.531

Epigenetics of suicidal behavior

R.N. Mustafin^{1, 2}✉, A.V. Kazantseva³, R.F. Enikeeva^{2, 3}, Yu.D. Davydova³, S.B. Malykh⁴, V.V. Viktorov¹, E.K. Khusnutdinova^{1, 2, 3}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Bashkir State University, Ufa, Russia

³ Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, RAS, Ufa, Russia

⁴ Psychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

✉ e-mail: ruji79@mail.ru

Suicide is the second leading cause of death among young people and therefore being a serious global problem worldwide. The study of genetic and epigenetic factors in the development of suicidal behavior plays an important role in the development of advanced methods of diagnosis and treatment of this pathology. The role of hereditary factors in the development of suicidal behavior is estimated at 30–55 %, with a pronounced comorbidity with other psychopathologies. The study of genetic liability to suicidal behavior is based on molecular-genetic methods including association and linkage analyses, chip gene expression arrays, and genome-wide association studies. Published data identified multiple genes including those involved in the functioning of serotonergic (*SLC6A4*, *TPH*, *5-HT1A*), hypothalamic-pituitary-adrenal systems (*FKBP5*) and polyamines (*SAT* and *OATL1*) associated with suicidal behavior. However, the diversity of interacting genetic loci complicates the interpretation of the development of a complex phenotype of pathology and prevents the association from being detected. To solve this problem and

interpret the missing relationship between the environment and the genome, promising results were obtained from a study of epigenetic factors, which affected the expression of a number of candidate genes involved in brain functioning in suicidal behavior. The analysis of a brain obtained from suicide victims, representing a unique tool for the analysis of modified genomic processes, revealed a wide range of reprogramming patterns of DNA methylation in promoters of the genes of polyamine (*OAZ1*, *OAZ2*, *AMD1*, *ARG2*, *SKA2*), serotonergic (*SLC6A4*) and GABAergic (*GABRA1*) systems, HPA-axis (*GR*, *NR3C1*), tyrosine kinase (*TrkB*) receptors, brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*). The role of histone modifications in distinct genes (*Cx30*, *Cx43*, *TrkB.T1*) and the expression of specific long non-coding RNAs and microRNAs in the development of suicidal behavior, which is promising for the development of diagnostic algorithms and target therapy, is discussed.

Key words: association; brain; methylation; non-coding RNAs; suicide; epigenetics.

For citation: Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Davydova Yu.D., Malykh S.B., Viktorov V.V., Khusnutdinova E.K. Epigenetics of suicidal behavior. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019; 23(5):600-607. DOI 10.18699/VJ19.531 (in Russian)

Введение

Суицид описывают как насилие по отношению к самому себе с серьезным намерением уничтожить жизнь. Каждые 40 секунд в мире от суицида умирает один человек (Roy, Dwivedi, 2017). Согласно ВОЗ, ежегодно самоубийства совершают около 1 млн людей (Cui et al., 2017), а их глобальная распространенность составляет 11.4 на 100 тыс. населения (Lutz et al., 2017). Суицидальное поведение (СП) – это общий термин, используемый для обозначения риска, попытки и совершения суицида (Bani-Fatemi et al., 2015). СП занимает второе место среди причин смерти молодежи и десятое – среди всех возрастных групп в мире (Roy, Dwivedi, 2017; Fanelli, Serretti, 2018). Так, в лонгитюдном исследовании подростков в возрасте 13–18 лет было показано, что 12.1 % американских подростков испытывают мысли о суициде, 4 % – составляют план самоубийства, а 4.1 % – совершают его (Nock et al., 2013). Эти факты, а также отсутствие способов реализации надлежащих превентивных стратегий делают СП существенной проблемой здравоохранения, которая требует серьезного глобального императива для ее решения (Roy, Dwivedi, 2017).

Суицидальное поведение считается многофакторной патологией с выраженной коморбидностью с психическими болезнями (ПБ), главным образом расстройствами настроения, большим депрессивным расстройством (БДР) и биполярным расстройством (Ludwig et al., 2017), шизофренией (Bani-Fatemi et al., 2015). Так, около 4 % больных БДР умирают в результате суицида (Serafini et al., 2012), а у большинства молодежи с СП диагностируют ПБ (Nock et al., 2013). У больных БДР определенные средовые стимулы усиливают генетическую предрасположенность к СП (Roy, Dwivedi, 2018). В то же время надо учесть, что СП обусловлено сложнейшими процессами, а факторы риска СП не являются универсальными для каждого человека (Turecki, 2014).

За последние десятилетия предложен ряд теорий, объясняющих механизмы развития СП. Согласно одной из наиболее влиятельных моделей (Mann et al., 1999), у людей с определенной уязвимостью к СП («стресс-диатез») под влиянием психологических кризисов или психических расстройств развивается СП. Другая, межличностная теория суицида предложена в работе (Joiner, 2005). В качестве основных факторов здесь приводятся суицидальное желание (объясняется высокими уровнями тяготения и нарушенной принадлежностью) и способность к суициду

(сумма генетических, эпигенетических и средовых факторов) (Ludwig et al., 2017). Согласно близнецовым исследованиям, показатель наследуемости СП оценивается от 21 до 50 %, по данным популяционных исследований – до 55 % (Roy, Dwivedi, 2017). Для изучения генетической предрасположенности к СП используют молекулярно-генетические методы, включая контролируемые анализы ассоциаций и сцепления, микроматричные анализы экспрессии генов и полногеномные анализы ассоциаций. Важную роль играют эпигенетические (ЭГ) факторы в развитии СП, так как они опосредуют влияние среды на степень фенотипических проявлений генетической предрасположенности к развитию патологии (Tsai et al., 2011). Уникальным объектом для прямого исследования изменения геномных процессов при СП является головной мозг (ГМ) умерших от суицида людей (УСЛ) (Almeida, Turecki, 2016).

Роль генетических факторов в развитии суицидального поведения

В литературе представлены данные об идентификации ассоциаций СП с более чем 200 генами (Lutz et al., 2017), в том числе связанными с изменениями функционирования ряда нейробиологических систем, включая серотонинергическую, норадренергическую и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы (ГГНС). Согласно функциональным исследованиям, для СП характерны пониженные уровни метаболитов серотонина, изменения в количестве рецепторов и переносчиков серотонина в ГМ (Chandley, Ordway, 2012). К настоящему времени многочисленные исследования в области генетической предрасположенности к СП продемонстрировали ассоциации генов серотонинергической системы: переносчика серотонина (*SERT*), триптофангидроксилазы (*TPH*), рецептора 1А серотонина (*5-HT1A*) – с риском развития СП (Bach, Arango, 2012). В 2018 г. был проведен метаанализ 45 различных исследований, подтвердивший ассоциацию низкоэкспрессирующегося аллеля S в гене переносчика серотонина (*SLC6A4*) с повышенным риском развития СП (Fanelli, Serretti, 2018).

Ряд авторов указывает также на вовлеченность норадренергической системы ГМ в формирование СП. Так, у людей с СП обнаруживается меньше норадренергических нейронов в голубом пятне ствола ГМ, более выраженное связывание β 2-адренергических и ослабление связывания α -адренергических рецепторов в коре ГМ, а

также низкие концентрации метаболитов норадреналина в спинномозговой жидкости (Mann, Currier, 2010). Таким образом, дисфункция норадренергической системы способствует суицидальному поведению, в то время как антидепрессанты, воздействуя на переносчик норадреналина, $\alpha 2$ -адренорецепторы и другие стресс-чувствительные мишени (переносчик и рецепторы глутамата, рецепторы GABA), могут снизить риск суицида (Chandley, Ordway, 2012).

В фенотипическом проявлении генетической предрасположенности к СП важное значение придается перенесенному в детстве стрессу, что отражается в изменении функционирования моноаминергических систем и ГГНС в онтогенезе (Mann, Currier, 2010). Важная роль стресса подтверждается вовлеченностью генов ГГНС в развитие СП. Так, выявлена ассоциация аллеля *C rs3800373* гена *FKBP5* с СП. Ген *FKBP5* кодирует FK506-связывающий белок, вовлеченный в изменение активности ГГНС посредством связывания с глюкокортикоидными рецепторами (Fudalej et al., 2015). Кроме того, согласно функциональным данным, в префронтальной коре ГМ УСЛ выявлен более низкий уровень сайтов связывания рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона – одного из важнейших компонентов ГГНС (Mann, Currier, 2010). На развитие СП оказывают влияние и изменения в генах системы полиаминов *SAT* (spermidine/spermine N1-acetyltransferase) и *OATL1* (ornithine aminotransferase like-1) (Fiori et al., 2010). Однако вовлеченность множества генов с небольшим эффектом и разнообразие взаимодействий белковых продуктов, кодируемых этими генами, а также неоднородность клинических групп с СП, анализируемых в различных исследованиях, до сих пор не позволили выявить фактическую картину этиопатогенеза СП. В связи с этим для определения возможных механизмов развития СП была предложена роль ЭГ факторов как недостающего звена между окружающей средой и геномом (Roy, Dwivedi, 2017).

Взаимосвязь эпигенетических факторов с экспрессией генов, ассоциированных с суицидальным поведением

Эпигеном является посредником между генами и окружающей средой, особенно в ответ на неблагоприятные жизненные ситуации (Schneider et al., 2015). При ЭГ подходе исследуется влияние на геном средовых стимулов, таких как стрессоры, несчастья в жизни и различные биологические процессы. ЭГ модификации включают метилирование ДНК, модификации гистонов, РНК интерференцию (РНКи) при помощи некодирующих РНК (нкРНК) и изменения в организации ядра. Данные ЭГ модификации позволяют геному реагировать и адаптироваться к внутренним и внешним факторам путем вариаций генной экспрессии (Bani-Fatemi et al., 2015).

Согласно ЭГ исследованиям СП, патогенез этого заболевания основан на нарушенной пластичности нейрональных путей с неспособностью ГМ давать соответствующий адаптивный ответ на средовые стимулы. В частности, у лиц с СП были обнаружены последовательные изменения экспрессии генов, имеющих решающее значение в синаптической и структурной пластичности (Dwivedi,

2018). Кроме того, в ряде работ продемонстрирована вовлеченность изменений экспрессии генов цитокиновой системы и полиаминов в развитие СП. В частности, в префронтальной коре ГМ УСЛ отмечался значительно более высокий уровень экспрессии фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и miR-19a-3p, оказывающей целевое воздействие на TNF- α по сравнению с контролем (Wang et al., 2018). Была показана роль ЭГ факторов в контроле экспрессии полиаминов *SAT1* в префронтальной коре ГМ УСЛ (Fiori, Turecki, 2011).

Важным фактором риска развития СП у взрослых служит стресс в детском возрасте (ELA – early-life adversity), даже несмотря на длительный период, прошедший после воздействия стресса. К ELA относятся жестокое обращение с детьми, пренебрежение (neglect), потеря родителей, низкий социоэкономический статус. Хотя часто предполагаются только негативные эффекты ELA, следует отметить, что стрессовое воздействие не детерминировано и может вызывать противоречивые эффекты в зрелом возрасте. В некоторых случаях они могут быть связаны даже с повышенной пластичностью к последующим стрессорам. Однако большинство исследований сфокусировано на негативных последствиях ELA. Результаты ряда работ показали, что долговременные эффекты ELA могут быть обусловлены изменением ЭГ ландшафта вследствие дисрегуляции метилирования ДНК, посттрансляционной модификации гистонов и экспрессии некодирующих РНК (Burns et al., 2018). При исследовании метилирования ДНК в коре ГМ УСЛ, по сравнению с контролем, было выявлено повышенное метилирование 97 % из 1 000 дифференциально метилированных областей, включающих функциональные категории генов, ассоциированных с экспрессией в ГМ: *APLP2*, *BDNF*, *HTR1A*, *NUAK1*, *PHACTR3*, *MSMP*, *SLC6A4*, *SYN2*, *SYNE2* (Schneider et al., 2015).

Изменения метилирования ДНК и модификации гистонов

На сегодняшний день большая часть исследований ЭГ факторов в развитии СП сосредоточена на устойчивых ЭГ метках, таких как метилирование ДНК и модификации гистонов. Метилирование ДНК – это динамический процесс, происходящий во время развития и в течение жизни даже в постмитотических клетках, таких как нейроны. Традиционно оно определяется как добавление метильной группы к пятому углероду цитозинового основания (5mC) в CpG островках промоторов генов в геномах млекопитающих, что функционально связано с сайленсингом генов. В отличие от 5mC, гидроксиметилированная ДНК (5hmC), часто обнаруживаемая в самих генах, оказывает глобальный положительный эффект на генную экспрессию. Образование 5hmC происходит при помощи ферментов TET 2/3 (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenases 2 and 3) и описано в клетках нервной системы. Для ГМ характерен также высокий уровень метилирования цитозина вне CG динуклеотидов – так называемое SN-метилирование, особенно характерное для первого года жизни (Burns et al., 2018).

Многие ЭГ работы посвящены изучению ассоциаций изменений ЭГ факторов при СП у индивидов, испытавших сильный стресс в детстве. В этом контексте активно ана-

лизируется влияние изменений систем стрессового ответа, таких как ГГНС, которая программируется под влиянием средовых факторов в раннем детстве и изменения в работе которой ассоциированы с повышенным риском развития суицида (Turecki, 2014). Свидетельством существенной роли средовых факторов в активном деметилировании в детском возрасте служат данные о различиях в метилировании экзона 1С гена глюкокортикоидного рецептора (*GR*) в ГМ УСЛ с ЕЛА в анамнезе (Turecki, 2014). Кроме того, именно у лиц с СП, испытавших стресс в раннем возрасте, обнаружено гиперметилирование в двух CpG островках промоторной области гена нейрон-специфического рецептора глюкокортикоидов (*NR3C1*), приводящее к подавлению экспрессии гена в ГМ УСЛ по сравнению с контролем (McGowan et al., 2009). Серотонинергическая система мозга, в частности ген переносчика серотонина (*5-HTT*), тоже регулируется индивидуальными реакциями на стрессовые воздействия. Так, была показана важная роль стресса, опосредующего взаимосвязь изменений в промоторной области гена *5-HTT* с риском развития СП (Jimenez-Trevino et al., 2017), возможно, за счет изменения метилирования гена *5-HTT*.

В последнее время активно исследуются экспрессия и особенности метилирования генов системы полиаминов. Стресс-опосредованное нарушение регуляции различных компонентов полиаминовой системы было обнаружено в коре и подкорковых структурах ГМ лиц с СП с выраженными нарушениями ЭГ регуляции генов (Turecki, 2014). В частности, в полногеномных исследованиях метилирования ДНК в ГМ УСЛ были выявлены значительные сайт-специфические различия в метилировании промоторных областей генов системы полиаминов: *OAZ1* (ornithine decarboxylase antizyme 1), *OAZ2* (ornithine decarboxylase antizyme 2), *AMD1* (S-adenosylmethionine decarboxylase 2), *ARG2* (arginase 2) (Gross et al., 2013), *SKA2* (spindle and kinetochore associated complex subunit 2) (Guintivano et al., 2014; Pandey et al., 2016; Olie, Courtet, 2017), по сравнению с контролем. Характер метилирования *SKA2* специфичен для СП и может использоваться как биомаркер определения риска суицида (Sadeh et al., 2016).

Большое количество работ в области ЭГ регуляции СП было сконцентрировано на изменении метилирования в гене нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*) (Kang et al., 2018). Причем для индивидов с СП отмечалось значительное усиление метилирования ДНК в промоторе и в некодирующем экзоне 4 (Keller et al., 2010), а также гиперметилирование промотора IV гена *BDNF* (Keller et al., 2011). Интересно, что ассоциация гиперметилирования гена *BDNF* с риском развития СП наблюдается независимо от наличия потенциальных ковариат и генотипа (Kim et al., 2014). Стоит отметить, что изменение экспрессии гена *BDNF* считается также фактором риска СП у пожилых людей (Kim et al., 2014). Учитывая полученные данные, предполагается использовать статус метилирования гена *BDNF* в качестве маркера наличия предыдущих попыток самоубийства, а также для прогнозирования возможной неэффективности лечения СП (Kang et al., 2013). Поскольку действие нейротрофического фактора головного мозга осуществляется посредством связывания с тропомиозиновым тирозинкиназным рецептором *TrkB-TI*,

в некоторых исследованиях сообщается о снижении экспрессии гена *TrkB-TI* (Maussion et al., 2014), связанном с метилированием промоторной области гена (Ernst et al., 2009b) и 3'-нетранслируемой области (untranslated region – UTR) гена в лобной доле коры ГМ УСЛ (Maussion et al., 2014).

Единичные работы указывают на возможную вовлеченность изменений в экспрессии генов *MPP4* (membrane palmitoylated protein 4), нуклеопорина (*NUP133*), члена семейства доменов *TRE2/BuB2/CDC16 (TBC1D16)*, альфа1 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты (*GABRA1*) в развитие СП посредством изменения метилирования регионов этих генов. В частности, обнаружено общее снижение метилирования в 5'-UTR гена *MPP4* и в интроне 3 гена *TBC1D16*, а также более высокие уровни метилирования в экзоне 1 гена *NUP133* у больных с биполярным расстройством с СП по сравнению с контролем (Jeremian et al., 2017). Кроме того, гиперметилирование CpG островков в промоторе гена *GABRA1* было ассоциировано с изменением экспрессии мРНК ДНК-метилтрансферазы (DNMT) в ГМ УСЛ (Poulter et al., 2008).

Существенный вклад в регуляцию экспрессии при СП вносят также модификации гистонов. Получены данные о подавлении экспрессии генов коннексинов 30 и 43 (*Cx30* и *Cx43*) в ГМ УСЛ, обусловленном метилированием гистонов в области расположения этих генов (Nagy et al., 2017). Таким образом, изменения между взаимодействием астроцитов, происходящим благодаря щелевым каналам, образованным главным образом коннексинами 30 и 43, в определенной степени регулируется гистоновыми модификациями в области генов *Cx30* и *Cx43*. Показана роль модификаций гистонов в регуляции генов тропомиозинового тирозинкиназного рецептора (*TrkB-TI*) (Ernst et al., 2009a) и антифермента декарбоксилазы орнитина (*OAZ*), участвующего в синтезе полиаминов (Fiori et al., 2012). В первом случае наблюдалось снижение экспрессии *TrkB-TI* вследствие метилирования в третьем гистоне (H3K27) (Ernst et al., 2009a), тогда как во втором случае, наоборот, отмечалась активация экспрессии гена *OAZ* вследствие возрастания уровней H3K4me3, маркера транскрипционно активного хроматина (Fiori et al., 2012).

Изменения экспрессии генов длинных некодирующих РНК

Длинные некодирующие РНК (днРНК) определяют как молекулы РНК длиной более 200 п. н. с низким белок-кодирующим потенциалом. Они обнаруживаются на протяжении всего генома человека и классифицируются главным образом на основании их взаимосвязи с известными генами. Например, днРНК могут быть антисмысловыми, со смысловым перекрытием, интронными и межгенными. ДнРНК проявляют тканеспецифическую экспрессию и выполняют важные биологические функции, регулируя работу белок-кодирующих генов. Было показано, что гены днРНК образуют изоформы с разными функциями, выполняемыми через *цис*- и *транс*-регуляторные механизмы. Поэтому один ген днРНК может управлять работой нескольких генов-мишеней, локализованных дис-

тальнее (Zhou et al., 2018). Важно отметить, что транспозоны (TE – transposable elements) являются источниками более 41 % функциональных доменов днРНК (Johnson, Guigo, 2014) и считаются чувствительными к стрессу элементами (Wheeler, 2013), способными к сайт-специфической транспозиции для активации генов стрессового ответа (Feng et al., 2013). Более того, TE могут служить непосредственно в качестве генов днРНК, которые регулируют дифференцировку стволовых клеток (Lu et al., 2014). Данное обстоятельство важно в связи со значительной ролью днРНК в функционировании ГМ у людей и определяемой активностью днРНК в гиппокампе (одновременно с экспрессией TE) при нейрогенезе. Например, экспрессия днРНК *lncRNA2393* способствует созреванию стволовых нервных клеток в зубчатой извилине (Deng et al., 2017).

В геноме человека выявлено около 14 тысяч генов днРНК, не менее 67 % зрелых транскриптов которых состоят из последовательностей TE, а многие из них полностью состоят из TE (Karusta, Feschotte, 2014). Поскольку TE представляют собой важный источник ЭГ регуляции (Мустафин, Хуснутдинова, 2017), их исследование может быть перспективным направлением для выявления механизмов развития СП. В связи с этим были опубликованы данные о дифференциальной экспрессии шести днРНК (*TCONS_00019174*, *ENST00000566208*, *NONHSAG045500*, *ENST00000517573*, *NONHSAT034045*, *NONHSAT142707*) в лейкоцитах периферической крови у больных БДР с СП (Cui et al., 2017) и 23 различных днРНК в ГМ УСЛ (Zhou et al., 2018) по сравнению с контролем. В последнем случае белок-кодирующие гены, локализованные дистально от связанных с ними днРНК, оказались вовлечены в организацию цитоскелета и плазматической мембраны, клеточную адгезию, связывание с ДНК и регуляцию развития дендритов (Zhou et al., 2018). В другой работе определена ассоциация СП с экспрессией днРНК *LOC285758*. Данная днРНК является антисмысловым транскриптом области, фланкирующей внутригенный CpG островок гена *MARCKS* (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate), экспрессия которого подавляется при длительном приеме лития (Punzi et al., 2014).

Изменения экспрессии генов микроРНК

В последние годы большое значение придается изучению роли малых нкРНК, контролирующих генную экспрессию, в развитии СП. Наиболее изученными являются микроРНК, которые оказались важнейшими регуляторами пластичности нейронов и высшей нервной деятельности (Dwivedi, 2018). Так, для ряда микроРНК определена взаимосвязь с функционированием ГМ: miR-16 влияет на экспрессию *SERT*, miR-18a и miR-124a связываются с 3'UTR гена *GR*, miR-34a управляет эффектами лития и вальпроата путем взаимодействия с *GRM7*, miR-96 и miR-510 ингибируют трансляцию *5-HT1B* и субъединицы рецептора *5-HT3E*, miR-124-1 участвует в серотонин-индуцированной синаптической передаче путем регуляции *CREB* (сAMP response element-binding protein), miR-30a-5p и miR-195 нацелены на 3'UTR гена *BDNF* в различных областях ГМ (miR-30a в слое 3 пирамидных нейронов префронтальной коры). Экспрессия miR-134 и miR-183, на-

целенных на фактор сплайсинга *SC35*, повышается под действием острого стресса, miR-280 и miR-289 регулируют синтез синаптических белков путем связывания с сайтами CaMKIIa, miR-134 ингибирует трансляцию *Limk1* в дендритах нейронов гиппокампа, miR-137 регулирует пролиферацию стволовых нейрональных клеток, влияя на фактор транскрипции *Sox2* (Serafini et al., 2012).

Исследования изменений в экспрессии микроРНК при СП позволили обнаружить значительные вариации их уровней в префронтальной коре ГМ УСЛ по сравнению с контролем. Для 21 микроРНК, вовлеченной в регуляцию клеточного роста и дифференцировки, показано значительное снижение экспрессии. Мишенями данных микроРНК оказались транскрипционные факторы (в частности, *E2F1*, *E2F6*, *BACH1*, *SP1*, *NOXA5*, *RUNX1*) и другие ядерные белки. При этом 4 различных микроРНК (miR-20b, 20a, 34a, 34b*) оказывают целевое воздействие на один и тот же ген – *VEGFA*, ассоциированный с развитием депрессии как у человека, так и у модельных животных (Smalheiser et al., 2012). В другом исследовании определена дифференциальная экспрессия 13 различных микроРНК в ГМ УСЛ, среди которых усиленная экспрессия показана для miR-17-5p, miR-20b-5p, miR-106a-5p, miR-330-3p, miR-541-3p, miR-582-5p, miR-890, miR-99b-3p, miR-550-5p, miR-1179. Для miR-409-50, let-7g-3p и miR-1197 выявлено снижение экспрессии. Построение интегрированной генной регуляторной сети на основе целевых генов для этих микроРНК позволило выявить многосторонние ассоциации с психическими расстройствами, в том числе с БДР и тревожностью, которые являются важнейшими факторами риска СП. Картирование клеточных путей, опосредуемых активностью данных микроРНК, показало общее изменение в клеточных сигналах, вовлеченных в развитие СП (Roy et al., 2017).

Поскольку изменения в метаболизме ферментов системы полиаминов играют роль в СП, были исследованы микроРНК, взаимодействующие с генами *SAT1* и *SMOX*. Обнаружена взаимосвязь между микроРНК и экспрессией генов полиаминов при СП и продемонстрирован механизм посттранскрипционного подавления активности генов *SAT1* и *SMOX*. В ГМ УСЛ выявлено значительное повышение уровня микроРНК miR-34c-5p, miR-139-5p, miR-195, miR-320c, мишенями которых являются 3'UTR генов *SAT1* и *SMOX* (Lopez et al., 2014). В префронтальной коре ГМ УСЛ определена усиленная экспрессия Hsa-miR-185 и Hsa-miR-491-3p, вызывающая подавление функции ассоциированного с СП гена *TrkB-T1*. При этом для Hsa-miR-185 найден целевой сайт связывания в 3'UTR гена *TrkB-T1* (Maussion et al., 2012). Внимание исследователей привлекает выявление микроРНК, ассоциированных с ELA и развитием СП. ELA влияет на активность генов различных микроРНК при созревании ГМ. Например, экспрессия микроРНК miR-9, miR-29a, miR-124, miR-132 изменяется в префронтальной коре ГМ у крыс в возрасте 14 дней при отделении от матери. На 60-й день развития сохраняется изменение экспрессии miR-124 и miR-132, что говорит о стабильных изменениях этих микроРНК под влиянием ELA. В то же время активация *GR* подавляет экспрессию miR-132, ингибирующую экспрессию гена *BDNF*, ассоциированного с СП (Dwivedi, 2018).

Перспективы эпигенетических исследований суицидального поведения

Согласно модели «стресс-диатеза», суицид позиционируется как результат взаимодействий между средовыми стрессорами и восприимчивостью к СП, независимо от наличия психического расстройства. Обнаруженные генетические и ЭГ изменения в ГМ УСЛ дают основу для возможного нейробиологического скрининга больных с СП для предотвращения суицида (van Heeringen, Mann, 2014). Среди ЭГ факторов исследование днРНК открывает механизмы действия некоторых препаратов, применяемых для лечения СП. Так, длительный прием лития вызывает подавление экспрессии гена *MARCKS*, экспрессия анти-смысловой днРНК которого ассоциирована с СП (Punzi et al., 2014). Это говорит о перспективах дальнейших исследований нкРНК, благодаря которым возможна разработка эффективных методов профилактики и лечения СП. ДнРНК, дифференциально экспрессирующиеся при СП (*TCONS_00019174*, *ENST00000566208*, *NONHSAG045500*, *ENST00000517573*, *NONHSAT034045*, *NONHSAT142707*), предложены в качестве потенциальных диагностических и терапевтических биомаркеров СП, применение которых позволит предотвратить попытки суицида у больных с БДР (Cui et al., 2017). Выявленные изменения экспрессии микроРНК в ГМ УСЛ (Mausson et al., 2012; Smalheiser et al., 2012; Roy, Dwivedi, 2017) могут стать основой как для уточнения патогенеза СП, так и для разработки таргетной терапии и профилактики болезни.

При исследовании СП может быть использован анализ особенностей метилирования промоторов генов *BDNF* (Kang et al., 2013; Kim et al., 2014) и *SKA2* (Sadeh et al., 2016). Для лечения СП предложено использовать ингибитор деацетилазы гистонов тетрапептид FK228, обладающий способностью усиливать экспрессию мРНК генов *Rap1* и *ERK1/2*, уровень которых значительно снижен в гиппокампе людей с СП. Rap-1 (Ras-proximate-1) – это короткий нуклеотидтрифосфат-связывающий белок, экспрессируемый в нейронах коры ГМ, где он играет важную роль в разветвлении и росте дендритов. В префронтальной коре и гиппокампе страдавших от депрессии и умерших от суицида людей выявляется значительное снижение экспрессии мРНК Rap-1 по сравнению с контролем. При этом для головного мозга умерших от суицида характерно снижение активности Rap-1 (Emanuele, 2007).

Современные технологии по редактированию генома позволяют напрямую изучать функциональную значимость специфических ЭГ модификаций и регуляции генов, а также ремоделировать нарушенный ЭГ ландшафт благодаря обратимости ЭГ модификаций. Наиболее успешным методом для ЭГ редактирования служит CRISPR-Cas9, при помощи которого можно специфически изменять метилирование ДНК (Vojta et al., 2016).

Заключение

Исследование роли ЭГ факторов в развитии СП является современным методом для определения обратимых изменений в головном мозге пациентов. Доказана взаимосвязь специфических изменений метилирования ДНК, модификаций гистонов и уровней нкРНК с экспрессией генов, ассоциированных с СП. Это свидетельствует о

перспективах разработки методов таргетной терапии с применением результатов ЭГ исследований для лечения этой серьезной и социально значимой патологии. Наиболее успешные объекты ЭГ воздействия – нкРНК, использование которых уже начато в клинической практике. Поскольку ЭГ факторы модулируются стрессорными и средовыми воздействиями, возможным эффективным методом коррекции СП могут стать изменение образа жизни пациентов и психотерапия с исследованием их роли в изменении ЭГ регуляции работы головного мозга.

Список литературы / References

- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(6):742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-0.
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(6): 742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-0. (in Russian)]
- Almeida D., Turecki G. A slice of the suicidal brain: what have post-mortem molecular studies taught us? Curr. Psychiatry Rep. 2016; 18:98.
- Bach H., Arango V. Ch. 2. Neuroanatomy of Serotonergic Abnormalities in Suicide. In: Dwivedi Y. (Ed.) The Neurobiological Basis of Suicide. (Ser. Frontiers in Neuroscience). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2012.
- Bani-Fatemi A., Howe A.S., De Luca V. Epigenetic studies of suicidal behavior. Neurocase. 2015;21:134-143.
- Burns S.B., Szyszko J.K., Luheshi G.N., Lutz P.E., Turecki G. Plasticity of the epigenome during early-life stress. Semin. Cell. Dev. Biol. 2018;77:115-132.
- Chandley M.J., Ordway G.A. Ch. 3. Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. In: Dwivedi Y. (Ed.) The Neurobiological Basis of Suicide. (Ser. Frontiers in Neuroscience). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2012.
- Cui X., Niu W., Kong L., He M., Jiang K., Chen S., Zhong A., Li W., Lu J., Zhang L. Long noncoding RNA expression in peripheral blood mononuclear cells and suicide risk in Chinese patients with major depressive disorder. Brain Behav. 2017;7:e00711.
- Deng B., Cheng X., Li H., Qin J., Tian M., Jin G. Microarray expression profiling in the denervated hippocampus identified long non-coding RNAs functionally involved in neurogenesis. BMC Mol. Biol. 2017;18(1):15.
- Dwivedi Y. MicroRNAs in depression and suicide: recent insights and future perspectives. J. Affect. Disord. 2018;240:146-154.
- Emanuele E. The histone deacetylase inhibitor FK228 may have therapeutic usefulness to prevent suicidal behavior via upregulation of the guanosine triphosphatase Rap-1. Med. Hypotheses. 2007;68: 451-452.
- Ernst C., Chen E.S., Turecki G. Histone methylation and decreased expression of TrkB.T1 in orbital frontal cortex of suicide completers. Mol. Psychiatry. 2009a;14:830-832.
- Ernst C., Deleval V., Deng X., Sequeira A., Pomarenski A., Klempan T., Ernst N., Quirion R., Gratton A., Szyf M., Turecki G. Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. Arch. Gen. Psychiatry. 2009b;66:22-32.
- Fanelli G., Serretti A. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2018;88:375-387.
- Feng G., Leem Y.E., Levin H.L. Transposon integration enhances expression of stress response genes. Nucleic Acids Res. 2013;41(2): 775-789.

- Fiori L.M., Gross J.A., Turecki G. Effects of histone modifications on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012;15:1161-1166.
- Fiori L.M., Turecki G. Epigenetic regulation of spermidine/spermine N¹-acetyltransferase (SAT1) in suicide. *J. Psychiatr. Res.* 2011;45:1229-1235.
- Fiori L.M., Wanner B., Jomphe V., Croteau J., Vitaro F., Tremblay R.E., Bureau A., Turecki G. Association of polyaminergic loci with anxiety, mood disorders, and attempted suicide. *PLoS One.* 2010;5:e15146.
- Fudalej S., Kopera M., Wolynczyk-Gmaj D., Fudalej M., Krajewski P., Wasilewska K., Szymanski K., Chojnicka I., Podgorska A., Wojnar M., Ploski R. Association between *FKBP5* functional polymorphisms and completed suicide. *Neuropsychobiology.* 2015;72:126-131.
- Gross J.A., Fiori L.M., Labonte B., Lopez J.P., Turecki G. Effects of promoter methylation on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide. *J. Psychiatr. Res.* 2013;47:513-519.
- Guintivano J., Brown T., Newcomer A., Jones M., Cox O., Maher B.S., Eaton W.W., Payne J.L., Wilcox H.C., Kaminsky Z.A. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *Am. J. Psychiatry.* 2014;171:1287-1296.
- Jeremian R., Chen Y.A., De Luca V., Vincent J.B., Kennedy J.L., Zai C.C., Strauss J. Investigation of correlations between DNA methylation, suicidal behavior and aging. *Bipolar Disord.* 2017;19:32-40.
- Jiménez-Treviño L., Saiz P.A., Garcia-Portilla M.P., Blasco-Fontecilla H., Carli V., Iosue M., Jaussent I., López-Castroman J., Vaguero-Lorenzo C., Sarchiapone M., Baca-García E., Courtet P., Bobes J. *5-HTTLPR*-brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene interactions and early adverse life events effect on impulsivity in suicide attempters. *World J. Biol. Psychiatry.* Epub Oct 2017; Publ. 2019; 20(2):137-149.
- Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA.* 2014;20(7):959-976.
- Joiner T.E. *Why People Die by Suicide.* Cambridge, MA: Harvard Univ. Press, 2005.
- Kang H.J., Bae K.Y., Kim S.W., Shin I.S., Hong Y.J., Ahn Y., Jeong M.H., Yoon J.S., Kim J.M. *BDNF* methylation and suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome. *Psychiatry Investig.* 2018;15(11):1094-1097. DOI 10.30773/pi.2018.09.20.
- Kang H.J., Kim J.M., Lee J.Y., Kim S.Y., Bae K.Y., Kim S.W., Shin I.S., Kim H.R., Shin M.G., Yoon J.S. *BDNF* promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J. Affect. Disord.* 2013;151:679-685.
- Kapusta A., Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications. *Trends Genet.* 2014;30(10):439-452.
- Keller S., Sarchiapone M., Zarrilli F., Tomaiuolo R., Carli V., Angrisano T., Videtic A., Amato F., Pero R., di Giannantonio M., Losue M., Lembo F., Castaldo G., Chiarriotti L. *TrkB* gene expression and DNA methylation state in Wernicke area does not associate with suicidal behavior. *J. Affect. Disord.* 2011;135:400-404.
- Keller S., Sarchiapone M., Zarrilli F., Videtic A., Ferraro A., Carli V., Sacchetti S., Lembo F., Angiolillo A., Jovanovic N., Pisanti F., Tomaiuolo R., Monticelli A., Balazic J., Roy A., Marusic A., Cozza S., Fusco A., Bruni C.B., Castaldo G., Chiarriotti L. Increased *BDNF* promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010;67:258-267.
- Kim J.M., Kang H.J., Bae K.Y., Kim S.W., Shin I.S., Kim H.R., Shin M.G., Yoon J.S. Association of *BDNF* promoter methylation and genotype with suicidal ideation in elderly Koreans. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2014;22:989-996.
- Lopez J.P., Fiori L.M., Gross J.A., Labonte B., Yerko V., Mechawar N., Turecki G. Regulatory role of miRNAs in polyamine gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide completers. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014;17:23-32.
- Lu X., Sachs F., Ramsay L., Jacques P.E., Goke J., Bourque G., Ng H.H. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014;21(4):423-425.
- Ludwig B., Roy B., Wang Q., Birur B., Dwivedi Y. The life span model of suicide and its neurobiological foundation. *Front. Neurosci.* 2017;11:74.
- Lutz P.E., Mechawar N., Turecki G. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol. Psychiatry.* 2017;22:1395-1412.
- Mann J.J., Currier D.M. Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *Eur. Psychiatry.* 2010;25:268-271.
- Mann J.J., Waternaux C., Haas G.L., Malone K.M. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry.* 1999;156(2):181-189.
- Maussion G., Yang J., Suderman M., Diallo A., Nagy C., Aronovitz M., Mechawar N., Turecki G. Functional DNA methylation in a transcript specific 3'UTR region of *TrkB* associates with suicide. *Epigenetics.* 2014;9:1061-1070.
- Maussion G., Yang J., Yerko V., Barker P., Mechawar N., Ernst C., Turecki G. Regulation of a truncated form of tropomyosin-related kinase B (*TrkB*) by Hsa-miR-185* in frontal cortex of suicide completers. *PLoS One.* 2012;7:e39301.
- McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C., Dymov S., Labonte B., Szyf M., Turecki G., Meaney M.J. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat. Neurosci.* 2009;12:342-348.
- Nagy C., Torres-Platas S.G., Mechawar N., Turecki G. Repression of astrocytic connexins in cortical and subcortical brain regions and prefrontal enrichment of H3K9me3 in depression and suicide. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017;20:50-57.
- Nock M.K., Green J.G., Hwang I., McLaughlin K.A., Sampson N.A., Zaslavsky A.M., Kessler R.C. Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:300-310.
- Olié E., Courtet P. Genetics and epigenetics of suicidal behaviors. *Biol. Aujourd'hui.* 2017;211:93-96.
- Pandey G.N., Rizavi H.S., Zhang H., Bhaumik R., Ren X. The expression of the suicide-associated gene *SKA2* is decreased in the prefrontal cortex of suicide victims but not of nonsuicidal patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016;19(8):1-10. DOI 10.1093/ijnp/pyw015.
- Poulter M.O., Du L., Weaver I.C., Palkovits M., Faludi G., Merali Z., Szyf M., Anisman H. *GABA_A* receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes. *Biol. Psychiatry.* 2008;64:645-652.
- Punzi G., Ursini G., Shin J.H., Kleinman J.E., Hyde T.M., Weinberger D.R. Increased expression of *MARCKS* in post-mortem brain of violent suicide completers is related to transcription of a long, noncoding, antisense RNA. *Mol. Psychiatry.* 2014;19:1057-1059.
- Roy B., Dwivedi Y. Understanding epigenetic architecture of suicide neurology: a critical perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;72:10-27.
- Roy B., Dwivedi Y. Understanding the neuroepigenetic constituents of suicide brain. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018;157:233-262.
- Roy B., Wang Q., Palkovits M., Faludi G., Dwivedi Y. Altered miRNA expression network in locus coeruleus of depressed suicide subjects. *Sci. Rep.* 2017;7:4387.
- Sadeh N., Wolf E.J., Logue M.W., Hayes J.P., Stone A., Griffin L.M., Schichman S.A., Miller M.W. Epigenetic variation at *SKA2* predicts suicide phenotypes and internalizing psychopathology. *Depress. Anxiety.* 2016;33:308-315.
- Serafini G., Pompili M., Innamorati M., Giordano G., Montebovi F., Sher L., Dwivedi Y., Girardi P. The role of microRNAs in synaptic

- plasticity, major affective disorders and suicidal behavior. *Neurosci. Res.* 2012;73:179-190.
- Schneider E., El Hajj N., Muller F., Navarro B., Haaf T. Epigenetic dysregulation in the prefrontal cortex of suicide completers. *Cytogenet. Genome Res.* 2015;146:19-27.
- Smalheiser N.R., Lugli G., Rizavi H.S., Torvik V.I., Turecki G., Dwivedi Y. MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects. *PLoS One.* 2012; 7:e33201.
- Tsai S.J., Hong C.J., Liou Y.J. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;35:809-917.
- Turecki G. Epigenetics and suicidal behavior research pathways. *Am. J. Prev. Med.* 2014;47:144-151.
- van Heeringen K., Mann J.J. The neurobiology of suicid. *Lancet Psychiatry.* 2014;1:63-72.
- Vojta A., Dobrinic P., Tadic V., Bockor L., Korac P., Julg B., Klasic M., Zoldos V. Repurposing the CRISPR-Cas9 system for targeted DNA methylation. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:5615-5628.
- Wang Q., Roy B., Turecki G., Shilton R.C., Dwivedi Y. Role of complex epigenetic switching in tumor necrosis factor- α upregulation in the prefrontal cortex of suicide subjects. *Am. J. Psychiatry.* 2018; 175:262-274.
- Wheeler B.S. Small RNAs, big impact: small RNA pathways in transposon control and their effect on the host stress response. *Chromosome Res.* 2013;21:587-600.
- Zhou Y., Lutz P.E., Wang Y.C., Ragoussis J., Turecki G. Global long non-coding RNA expression in the rostral anterior cingulate cortex of depressed suicides. *Transl. Psychiatry.* 2018;8:224.

ORCID ID

R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X
A.V. Kazantseva orcid.org/0000-0002-3744-8058
R.F. Enikeeva orcid.org/0000-0002-4301-5283
Yu.D. Davydova orcid.org/0000-0003-3508-4710
S.B. Malykh orcid.org/0000-0002-3786-7447
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334

Благодарности. Обзор литературных данных выполнен при поддержке гранта РНФ «Риски развития суицидального поведения: генетические и эпигенетические механизмы» (№ 19-78-30021) и РФФИ-офи-м «Геномика агрессивного и депрессивного поведения человека» (№ 17-29-02195).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 26.11.2018. После доработки 10.04.2019. Принята к публикации 10.04.2019.