遗传 HEREDITAS (Beijing) 2011 年 9 月, 33(9): 919－924
ISSN 0253-9772 www.chinagene.cn

综 述

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.00919

母爱行为影响子代的表观遗传机制

党永辉, 阎春霞, 陈腾

西安交通大学医学院法医系, 卫生部法医学重点实验室, 环境与疾病相关基因教育部重点实验室, 西安 710061

摘要: 生命早期社会环境会对人类个体身心健康产生持久的影响已久为人知, 然而要了解生命早期经历(包括来自母亲的关爱行为)与一生的认知和情绪健康之间的因果关系却只能借助于动物模型。文章综述了大鼠母爱行为对子代成年后应对应激的行为和繁育行为的影响及其表观遗传机制, 并就这一模型对于环境因素影响人类身心健康的研究所具有的意义进行了展望。

关键词: 母爱行为; 生命早期不良经历; 环境因素; 表观遗传学

Epigenetic mechanisms of the influence of maternal care on off spring development

DANG Yong-Hui, YAN Chun-Xia, CHEN Teng

Key Laboratory of the Health Ministry for Forensic Medicine, *Key Laboratory of Environment and Genes Related to Diseases of the Education Ministry*, *Department of Forensic Medicine*, *School of Medicine*, *Xi'an Jiaotong University*, *Xi'an* 710061, *China*

Abstract: It has been demonstrated that the social environment early in life has a long lasting effect on the physical and psychological health of the human body. However, understanding of the relationship between early life experiences, such as maternal care behavior, and life-long cognitive and emotional health can only rely on the studies on animal models. In this paper, we summarized the maternal care effects on both defensive responses to stress and reproductive behavior in rat, and explored the possible underling epigenetic mechanisms for these effects. Based on this model, we further investigated the significance of such epigenetic effects on human mental health.

Keywords: maternal care; early life adversity; environmental programming; epigenetics

对人类的研究表明: 生命早期受到高质量的母爱关怀(Maternal care)会提高个体对情感性精神障碍(Affective disorder)的抵抗力[1]; 而生命早期会影响母爱行为质和量的不良经历, 如家庭贫困、母亲滥用精神活性物质或罹患抑郁症等, 不仅增加个体对于精神疾患的易感性[2~6], 还会提高个体晚年痴呆的发生率[7,8]。其中最有代表性的研究当属对公共机构收养的儿童进行的调查: 这些机构中的儿童因为幼年缺乏母爱, 所以成年后表现出更多的认知和情绪方面的缺陷, 但是这一情形却可因为儿童本人被其他家庭收养而有所改善[9~11]。尽管存在上述研究, 我们认识母爱行为影响后代心理、行为的神经生物

收稿日期: 2010–11–22; 修回日期: 2011–01–04
基金项目: 中华人民共和国科学技术部国际科技合作项目(编号：2009 DFA 31080)及陕西省科学技术研究发展计划项目(编号：2011K15-01-03)资助
作者简介: 党永辉, 博士, 讲师, 研究方向：生物精神病学。Tel: 029-82655116; E-mail: psydyh@mail.xjtu.edu.cn
通讯作者: 陈腾, 博士, 教授, 研究方向：神经生物学。E-mail: chenteng@mail.xjtu.edu.cn
网络出版时间: 2011-7-18 8:49:26
URL: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20110718.0849.006.html

学机制却获益于对动物模型的研究。这类着眼于动物的研究为生命早期不良环境因素(包括不良母爱行为)永久性影响生命个体的内在机理提供了生物学的解读。本文对啮齿类母爱行为影响子代成年后应对应激的行为和自身繁育行为的相关研究及其表观遗传学机制进行了综述。

1 母爱行为影响后代的行为学和神经生物学

研究母爱行为影响后代行为学和神经生物学的模型之一是利用母爱行为的天然个体差异。人类和灵长类雌性的母爱行为均存在数量和质量上稳定的天然差异[12~15]。啮齿类生产后表现出的母爱行为同样具有明显的个体差异, 且具有与人类和灵长类同样的稳定性。产后一周, 哺乳期大鼠和小鼠均会表现出高水平的对于仔鼠的看护/接触(Nursing/contact)行为, 但是舔舐/理毛(Licking/grooming, LG)行为的频率在品系内和品系间却存在变异[15,16]。研究表明: 自发性高血压(Spontaneously hypertensive, SHR)品系大鼠和 Wistar Kyoto(WKY)品系大鼠(与 SHR 大鼠相匹配的同源大鼠, 其血压正常)成年后代血压的表型与各自母亲 LG 行为的频率, 以及搬运、料理仔鼠(Retrieval of pups, and nursing posture)的不同姿态有关[17]。交叉养育实验结果表明 WKY 的表型传递给 SHR 生物学后代, 而 SHR 的表型则传递给 WKY 生物学后代, 说明母爱行为调节这两种品系血压的表型[18]。同样, 小鼠 Balb/c、C57BL/6 品系母爱行为的差异影响后代的应激反应[19,20]。将 C57BL/6 的胚胎植入 Balb/c 孕鼠, 出生后继续由 Balb/c 母鼠养育, 这些后代发展出类同于 Balb/c 品系的特征: 对新环境的探索行为减少(即焦虑情绪增加)[19]。尽管我们不清楚这两个品系小鼠出生前子宫内环境是否存在差异, 但 Balb/c 雌鼠比 C57BL/6 雌鼠产后所表现出的更少的 LG 行为, 似乎更可能是其后代探索行为天生不同的原因[19]。

Long Evans(LE)品系大鼠常被用于研究母亲 LG 行为的个体差异对后代基因表达、生理特点和行为模式的影响[21]。产后第一周, 哺乳期 LE 雌鼠对仔鼠的 LG 行为在频率上呈正态分布[15,22]。因此通过选择 LG 行为频率低于一个标准差(低 LG)或者高于一个标准差(高 LG)的母鼠, 就可以比较经历了 2~3 倍母爱行为差异的两组子代动物的表型。最初的研究证实 LG 水平与后代应激反应相关: 成年后, 高 LG 雌鼠的雄性后代与低 LG 雌鼠的雄性后代相比, 在新环境中有更多的探索行为, 应激后血浆促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotropin, ACTH)、皮质酮(Corticosterone)增幅不大, 海马脑区中糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR) mRNA 上调, 下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(Corticosterone releasing hormone, CRH) mRNA 上调, 杏仁核苯二氮卓受体密度增加[23~26]; 与低 LG 母鼠后代相比, 高 LG 母鼠的后代表现出更好的空间学习与记忆能力, 海马中脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 上调, 海马胆碱乙酰转移酶(Choline acetyltransferase)和突触囊泡蛋白(Synaptophysin)增加[25]。母亲 LG 行为还会调控 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)受体亚基的表达, 从而影响苯二氮卓类药物的结合力[27]。此外, 高 LG 母鼠子代海马神经元存活增加、凋亡减少, 这与成纤维生长因子(Fibroblast growth factor)的升高有关[28,29]。母鼠 LG 行为也影响雄性后代应激时的多巴胺释放, 还影响雌性后代受到奖赏时的多巴胺释放[30,31]。

研究还发现母爱行为的自然变异会在代间传递: 高 LG 母鼠的雌性后代表现出同样高水平的 LG 行为, 而低 LG 母鼠的雌性后代则表现出同样的低 LG 行为[15,32,33]。低 LG 母鼠的雌性后代受雌激素调节的催产素(Oxytocin)的受体的结合力下降; 与此同时, 与母爱行为相关的下丘脑区, 如内侧视前区(Medial preoptic area, MPOA)中 c-fos 蛋白免疫活性下降[15,34,35]——这些改变可能受 MPOA 区 α 雌激素受体(Estrogen receptor-alpha, ERα)mRNA 水平的调制[22]。低 LG 母鼠的后代若由高 LG 母鼠抚养, 其行为表现、基因表达类同于高 LG 母亲的生物学后代, 反之亦然, 这进一步证实雌性后代的 LG 行为表现与出生后所接受的来自母亲的照料水平有关, 而不是由遗传或者出生前因素决定[15, 32]。

研究母爱行为影响后代的其他模型还有母婴分离(Maternal separation)和母爱剥夺(Maternal deprivation)。在啮齿类, 每天数小时的母婴分离会导致子代探索行为减少, 室旁核(Paraventricular nucleus, PVN)中 *CRH* mRNA 升高, 应激时皮质酮升高而海马 *GR* mRNA 减少[36~38], 水迷宫测试中逃生潜伏期延长, 海马突触囊泡蛋白水平下降, 细胞凋亡增加等[39]。此外, 离乳前每天与母亲分离 5 h 的雌性后代,

对自己后代的 LG 行为减少[33]。同样, 出生后被完全剥夺母爱的仔鼠成年后表现出下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA)轴活性的增高, 探索行为的减少, 自主活动增加, 认知缺陷[40~42], 而雌性则表现出受雌激素调节的母爱行为的减少[43]。

2　母爱行为影响子代的表观遗传机制

实验观察到在高水平 LG 母亲和低水平 LG 母亲子代之间海马 *GR* mRNA 的表达存在差异[44], 然而相应基因的 DNA 序列却无差异, 这促使研究人员开始关注母爱行为引起子代基因表达差异的表观遗传机制。海马 GR 通过负反馈调控 HPA 轴对应激的反应, 因此 GR 表达的增加会使应激反应减轻[45,46]。对 *GR* 1_7 启动子区 DNA 甲基化水平的分析表明高 LG 水平与 *GR* 1_7 低甲基化有关, 而 *GR* 1_7 低甲基化则与海马 GR 的高表达相关[44]。对此区域甲基化模式的位点特异性分析表明神经生长因子诱导蛋白 A(Nerve growth factor-inducible protein A, NGFI-A, 一种转录因子)在此区域结合位点的甲基化程度在高 LG、低 LG 母鼠的后代也有差异, 这导致在低 LG 母鼠后代的海马中, NGFI-A 对此区域的结合减少。对 *GR* 1_7 启动子区 DNA 甲基化水平的时间序列分析表明, 高 LG、低 LG 后代的差异在出生后出现, 并一直维持到成年[44]。因此, 成年后代基因表达和行为表现的差异, 与产后 1 周所受到的母亲照料的质量有关, 其机制则是 DNA 甲基化程度不同引起的基因表达的不同。

除了改变应激反应, 母鼠 LG 行为还会影响雌性后代与 MPOA 中 *ERα* 基因表达相关的产后行为[15,22,32]。MPOA 中 ERα 时间序列分析表明两种后代雌性仔鼠 *ERα* mRNA 表达有差异, 并且这种差异持续到成年, 低 LG 水平会导致 *ERα* 基因表达的长期抑制[47]。对 MPOA 中 *ERα* 启动子 DNA 甲基化的分析表明雌性后代中低 LG 行为的出现与 *ERα* 启动子的高甲基化相关, 而高 LG 行为的出现与 *ERα* 启动子的低甲基化相关。这种差异性甲基化发生于 *ERα* 启动子的多个区域, 包括信号转导蛋白和转录激活物(Signal transducer and activator of transcription, STAT)Stat-5 的一个结合位点。用 Stat-5 抗体进行 ChIP 测定表明低 LG 母亲的雌性后代 *ERα* 启动子高甲基化, 使 Stat-5 免疫活性下降, 这说明 *ERα* 的差异性甲基化可以影响正常情况下增强基因表达的相关因子的结合[48,49]。因此母爱行为通过调节诱发母爱行为相关基因的表达, 进而调节母爱行为的代间传递。

进一步的实验表明脑室内给予促进去甲基化的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(Histone deacetylase inhibitor, HDACi)TSA, 逆转了低 LG 母鼠后代成年后的表现, 使低 LG 母亲后代表现出更多的探索行为, 减少了应激诱导的皮质酮水平, 海马 *GR* mRNA 表达也上升, 这些表现与高 LG 母亲的后代没有差异[44,47]。脑室内 TSA 给药以 *GR* 1_7 启动子为特异靶点, 从而降低此区域的 DNA 甲基化[50]。与此相反的是, 中枢给予促进甲基化的甲基供体甲硫氨酸(Methionine), 会使高 LG 母鼠的成年后代焦虑水平提高, 海马中 NGFI-A 对 *GR*1_7 启动子的结合减少[50]。上述实验说明两种后代的行为表现和基因表达可通过药物的干预来相互转换, 也进一步证实母爱行为影响子代的表观遗传机制。

3　母爱行为影响脑内 DNA 甲基化的信号传导

用毛笔轻触或者通过母亲的 LG 行为给予触觉刺激均能使幼鼠海马 GR 表达增加[26,51]。因此母鼠 LG 行为可能是通过触觉刺激影响仔鼠发育的。然而躯体刺激信号如何传导最终导致两种子代海马、内侧视前区细胞特定基因的表观遗传改变却是个有待解决的问题。体外研究表明 5-HT_7 受体偶联的 cAMP 激活引起 NGFI-A 上调, 继而引起 GR 表达增加[52~54]。因此, 由母亲提供触觉刺激引起 GR 表达上调的效应能够被给予 cAMP 同类物所模拟, 而被 5-HT_7 受体拮抗剂所阻断[55]。新近的研究阐明了上述药物或行为干预的下游靶点 NGFI-A 的重要性[56]: 当同时给予 NGFI-A 反义引物, 5-HT 受体的激活不能引起海马 GR 表达的增加; 尽管 NGFI-A 上调与由 *GR* 1_7 启动子低甲基化引起的 GR 表达增高有关, 但如果 NGFI-A 在 *GR* 1_7 启动子区的结合位点发生突变, NGFI-A 的效应也会被阻断。NGFI-A 在去甲基化中的确切角色尚不清楚。上述发现说明母爱行为通过激活结合于甾体激素受体启动子区的特异性因子, 诱发一系列级联反应, 这一系列反应影响子代发育, 并导致子代成年后基因表达和行为表现的稳定模式。这一级联反应模式可能同样适用于 Stat-5 与 *ERα*

启动子的相互作用以及雌激素受体的基因表达，但是这方面的实验研究还未见报道。

以上数据初步展示了母爱行为修饰大脑某个特定基因的路径。另外，对大鼠高 LG 行为母亲和低 LG 行为母亲子代成年后 18 号染色体高密度表观遗传基因组学的分析揭示出两种子代的 18 号染色体存在 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化的广泛差异；母亲的高 LG 行为导致子代一些区域的低甲基化、高乙酰化和另一些区域的高甲基化、低乙酰化—— 这或许可以解释为何 LG 行为不同的两种母亲其子代成年后在基因表达上有明显的不同[49]，同时也说明母爱效应生物学机制的复杂性和广泛性。

4 对于人类的实证研究

科学上对于动物模型的研究终将回归于人群研究，有关研究小组对生命早期有不良生活事件经历的人是否具有相应的表观遗传标记进行了研究。他们首先检测了加拿大魁北克地区自杀成功者人群 rRNA 基因的启动子。蛋白质合成对于大脑建立新记忆、产生新突触十分重要，而 rRNA 是负责合成蛋白的细胞器核糖体的骨架，因此通过改变细胞中 rRNA 基因的活性即可控制细胞的蛋白质合成能力 [57]。另外，rRNA 基因与 RNA Pol1 转录装置相关的活化部位未甲基化，而失活部位则表现为甲基化[57]。童年经历虐待的自杀成功者 rRNA 基因呈现出高度的总甲基化，表达较少的 rRNA，这种甲基化的差异是海马特异性的，在小脑则没有被发现 —— 但是自杀成功者与对照组 rRNA 基因的 DNA 序列却没有差异，因此 rRNA 表达的差异是由环境而不是遗传上的变异造成的[58]。

另一项研究则比较了有童年受虐经历的自杀者和无童年受虐经历的自杀者 *GR* 外显子 1f 启动子区，这一基因与大鼠母爱行为所影响的 *GR* 同源。两组自杀者在 *GR* 外显子 1f 启动子区 DNA 甲基化程度存在差异，这种 DNA 甲基化程度的差异与 *GR* 基因的表达差异相关，并干扰转录因子 NGFI-A 与 *GR* 外显子 1f 启动子区的结合和影响 *GR* 启动子活性[59]。这是第一个表明早期不良生活事件可能通过表观遗传机制影响人类大脑基因组的实证研究。

5 结 语

表观遗传学的研究认为表观遗传基因组是外界环境(包括社会环境)与人类基因组相互作用的“界面”，它为环境因素影响基因表达提供了分子水平的解释。本文综述的啮齿类“母爱”行为影响其子代行为的系列研究提示生命早期的“社会环境”通过使一系列特异基因产生表观遗传标记持久性影响身心健康，而生命早期不良社会环境对精神健康的影响则可能是可逆的，即药物、认知和行为的干预均有可能改变表观遗传标记—— 这些方法均有可能激活脑内信号通路，改变相关基因的表观遗传修饰，从而达到治疗效果。

我们认为，理解社会环境对于人类表观遗传基因组的“修饰”，不仅可以产生精神医学的革命，而且会变革社会科学与人文科学；表观遗传学可以作为社会科学、人文科学与生命科学之间的纽带，使我们更好的理解人类的健康和行为。虽然说由环境因素编程的基因表达的分子机制研究才刚刚起步，但方兴未艾、意义深远。

参考文献(References):

[1] Gourion D, Arseneault L, Vitaro F, Brezo J, Turecki G, Tremblay RE. Early environment and major depression in young adults: a longitudinal study. *Psychiatry Res*, 2008, 161(2): 170–176.

[2] Lupien SJ, King S, Meaney MJ, McEwen BS. Child’s stress hormone levels correlate with mother’s socioeconomic status and depressive state. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(10): 976–980.

[3] Schore AN. Attachment and the regulation of the right brain. *Attach Hum Dev*, 2000, 2(1): 23–47.

[4] Agrawal AF, Brodie ED III, Brown J. Parent-offspring co-adaptation and the dual genetic control of maternal care. *Science*, 2001, 292(5522): 1710–1712.

[5] Repetti RL, Taylor SE, Seeman TE. Risky families: family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychol Bull*, 2002, 128(2): 330–366.

[6] Halligan SL, Herbert J, Goodyer I, Murray L. Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal post-natal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(1): 40–46.

[7] Kaplan GA, Turrell G, Lynch JW, Everson SA, Helkala EL, Salonen JT. Childhood socioeconomic position and cognitive function in adulthood. *Int J Epidemiol*, 2001, 30(2): 256–263.

[8] Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA. Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology*, 2007, 68(24): 2085–2092.

[9] Gunnar MR, Morison SJ, Chisholm K, Schuder M. Salivary

cortisol levels in children adopted from romanian orphanages. *Dev Psychopathol*, 2001, 13(3): 611–628.

[10] Gunnar MR, Frenn K, Wewerka SS, van Ryzin MJ. Moderate versus severe early life stress: associations with stress reactivity and regulation in 10-12-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(1): 62–75.

[11] Nelson CA III, Zeanah CH, Fox NA, Marshall PJ, Smyke AT, Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project. *Science*, 2007, 318(5858): 1937–1940.

[12] Fairbanks LA. Early experience and cross-generational continuity of mother-infant contact in vervet monkeys. *Dev Psychobiol*, 1989, 22(7): 669–681.

[13] Berman CM. Intergenerational transmission of maternal rejection rates among free-ranging rhesus monkeys. *Anim Behav*, 1990, 39(2): 329–337.

[14] Fleming AS, Steiner M, Corter C. Cortisol, hedonics, and maternal responsiveness in human mothers. *Horm Behav*, 1997, 32(2): 85–98.

[15] Champagne FA, Francis DD, Mar A, Meaney MJ. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol Behav*, 2003, 79(3): 359–371.

[16] Shoji H, Kato K. Maternal behavior of primiparous females in inbred strains of mice: a detailed descriptive analysis. *Physiol Behav*, 2006, 89(3): 320–328.

[17] Myers MM, Brunelli SA, Squire JM, Shindeldecker RD, Hofer MA. Maternal behavior of SHR rats and its relationship to offspring blood pressures. *Dev Psychobiol*, 1989, 22(1): 29–53.

[18] Myers MM, Brunelli SA, Shair HN, Squire JM, Hofer MA. Relationships between maternal behavior of SHR and WKY dams and adult blood pressures of cross-fostered F1 pups. *Dev Psychobiol*, 1989, 22(1): 55–67.

[19] Francis DD, Szegda K, Campbell G, Martin WD, Insel TR. Epigenetic sources of behavioral differences in mice. *Nat Neurosci*, 2003, 6(5): 445–446.

[20] Priebe K, Romeo RD, Francis DD, Sisti HM, Mueller A, McEwen BS, Brake WG. Maternal influences on adult stress and anxiety-like behavior in C57BL/6J and BALB/cJ mice: a cross-fostering study. *Dev Psychobiol*, 2005, 47(4): 398–407.

[21] Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24(1): 1161–1192.

[22] Champagne FA, Weaver ICG, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ. Natural variations in maternal care are associated with estrogen receptor α expression and estrogen sensitivity in the medial preoptic area. *Endocrinology*, 2003, 144(11): 4720–4724.

[23] Caldji C, Diorio J, Meaney MJ. Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(12): 1164–1174.

[24] Francis DD, Caldji C, Champagne F, Plotsky PM, Meaney MJ. The role of corticotropin-releasing factor–norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(9): 1153–1166.

[25] Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci*, 2000, 3(8): 799–806.

[26] Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, Sharma S, Pearson D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 1997, 277(5332): 1659–1662.

[27] Caldji C, Francis D, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ. The effects of early rearing environment on the development of $GABA_A$ and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 22(3): 219–229.

[28] Bredy TW, Grant RJ, Champagne DL, Meaney MJ. Maternal care influences neuronal survival in the hippocampus of the rat. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(10): 2903–2909.

[29] Weaver ICG, Grant RJ, Meaney MJ. Maternal behavior regulates long-term hippocampal expression of BAX and apoptosis in the offspring. *J Neurochem*, 2002, 82(4): 998–1002.

[30] Zhang TY, Chrétien P, Meaney MJ, Gratton A. Influence of naturally occurring variations in maternal care on prepulse inhibition of acoustic startle and the medial prefrontal cortical dopamine response to stress in adult rats. *J Neurosci*, 2005, 25(6): 1493–1502.

[31] Champagne FA, Chretien P, Stevenson CW, Zhang TY, Gratton A, Meaney MJ. Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat. *J Neurosci*, 2004, 24(17): 4113–4123.

[32] Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 1999, 286(5442): 1155–1158.

[33] Fleming AS, Kraemer GW, Gonzalez A, Lovic V, Rees S, Melo A. Mothering begets mothering: the transmission of behavior and its neurobiology across generations. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 73(1): 61–75.

[34] Champagne F, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(22): 12736–12741.

[35] Francis DD, Champagne FC, Meaney MJ. Variations in maternal behaviour are associated with differences in oxytocin receptor levels in the rat. *J Neuroendocrinol*, 2000, 12(12):

1145–1148.

[36] Plotsky PM, Meaney MJ. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res*, 1993, 18(3): 195–200.

[37] Meaney MJ, Diorio J, Francis D, Widdowson J, LaPlante P, Caldji C, Sharma S, Seckl JR, Plotsky PM. Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Dev Neurosci*, 1996, 18(1–2): 49–72.

[38] Lehmann J, Pryce CR, Bettschen D, Feldon J. The maternal separation paradigm and adult emotionality and cognition in male and female Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 1999, 64(4): 705–715.

[39] Lehmann J, Pryce CR, Jongen-Rêlo AL, Stöhr T, Pothuizen HHJ, Feldon J. Comparison of maternal separation and early handling in terms of their neurobehavioral effects in aged rats. *Neurobiol Aging*, 2002, 23(3): 457–466.

[40] Gonzalez A, Fleming AS. Artificial rearing causes changes in maternal behavior and c-fos expression in juvenile female rats. *Behav Neurosci*, 2002, 116(6): 999–1013.

[41] Gonzalez A, Lovic V, Ward GR, Wainwright PE, Fleming AS. Intergenerational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats. *Dev Psychobiol*, 2001, 38(1): 11–32.

[42] Lovic V, Fleming AS. Artificially-reared female rats show reduced prepulse inhibition and deficits in the attentional set shifting task-reversal of effects with maternal-like licking stimulation. *Behav Brain Res*, 2004, 148(1–2): 209–219.

[43] Novakov M, Fleming AS. The effects of early rearing environment on the hormonal induction of maternal behavior in virgin rats. *Horm Behav*, 2005, 48(5): 528–536.

[44] Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 2004, 7(8): 847–854.

[45] Sapolsky RM, Meaney MJ, McEwen BS. The development of the glucocorticoid receptor system in the rat limbic brain. III. Negative-feedback regulation. *Brain Res*, 1985, 350(1–2): 169–173.

[46] Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis. *Endocr Rev*, 1991, 12(2): 118–134.

[47] Weaver ICG, Meaney MJ, Szyf M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(9): 3480–3485.

[48] Champagne FA, Weaver ICG, Diorio J, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-α1b promoter and estrogen receptor-α expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*, 2006, 147(6): 2909–2915.

[49] Frasor J, Park K, Byers M, Telleria C, Kitamura T, Yu-Lee LY, Djiane J, Park-Sarge OK, Gibori G. Differential roles for signal transducers and activators of transcription 5a and 5b in PRL stimulation of ERα and ERβ transcription. *Mol Endocrinol*, 2001, 15(12): 2172–2181.

[50] Weaver ICG, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, Szyf M. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci*, 2005, 25(47): 11045–11054.

[51] Jutapakdeegul N, Casalotti SO, Govitrapong P, Kotchabhakdi N. Postnatal touch stimulation acutely alters corticosterone levels and glucocorticoid receptor gene expression in the neonatal rat. *Dev Neurosci*, 2003, 25(1): 26–33.

[52] Meaney MJ, Diorio J, Francis D, Weaver S, Yau J, Chapman K, Seckl JR. Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. *J Neurosci*, 2000, 20(10): 3926–3935.

[53] Mitchell JB, Betito K, Rowe W, Boksa P, Meaney MJ. Serotonergic regulation of type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures: evidence for the importance of serotonin-induced changes in cAMP levels. *Neuroscience*, 1992, 48(3): 631–639.

[54] Mitchell JB, Rowe W, Boksa P, Meaney MJ. Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures. *J Neurosci*, 1990, 10(6): 1745–1752.

[55] Laplante P, Diorio J, Meaney MJ. Serotonin regulates hippocampal glucocorticoid receptor expression via a 5-HT7 receptor. *Brain Res Dev Brain Res*, 2002, 139(2): 199–203.

[56] Weaver ICG, D'Alessio AC, Brown SE, Hellstrom IC, Dymov S, Sharma S, Szyf M, Meaney MJ. The transcription factor nerve growth factor-inducible protein a mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes. *J Neurosci*, 2007, 27(7): 1756–1768.

[57] Brown SE, Szyf M. Epigenetic programming of the rRNA promoter by MBD3. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(13): 4938–4952.

[58] McGowan PO, Sasaki A, Huang TCT, Unterberger A, Suderman M, Ernst C, Meaney MJ, Turecki G, Szyf M. Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS One*, 2008, 3(5): e2085.

[59] McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with child-

childhood abuse. *Nat Neurosci*, 2009, 12(3): 342–348.