

[综述]

药物依赖的表观调控研究现状和应用前景

张莹^{1,2} 熊婉迪³ 徐开宇^{1,2} 李家立^{1,4}

¹(中国科学院昆明动物研究所 中国科学院 & 云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室 昆明 650223)

²(中国科学院大学 昆明生命科学学院 昆明, 650223)

³(北京大学前沿交叉学科研究院 生命联合中心 北京 100871)

⁴(北京大学中国药物依赖性研究所 北京 100191)

摘要 药物滥用是目前严重的社会问题之一,药物滥用导致特定大脑区域的基因表达异常,造成具有特定功能的脑区在分子、细胞乃至整体水平的改变,从而促进药物依赖和成瘾行为。表观遗传修饰是指在长期持续刺激下诱导产生基因的表达变化的调控方式,其在药物滥用的各阶段有不同的变化规律和调控作用,可能是导致药物滥用的重要因素。本文综述近年来药物成瘾和依赖相关的表观遗传研究,旨在探讨通过表观遗传调控系统抑制和逆转药物滥用的靶点和策略。

关键词 药物滥用;表观遗传学;DNA 甲基化;组蛋白修饰;非编码 RNA

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.01.002

中图分类号 R749.61

药物滥用(drug abuse)是指超出医疗用途或者社会规范使用或者过量使用药物,主要原因是这类药物通过神经递质多巴胺的释放或者突触积累刺激大脑的奖赏机制^[1-2]。这些药物的反复暴露,诱导脑部适应性改变,使药物的使用具有强迫性。这种强迫性可分为依赖(dependence)和成瘾(addiction),表现为对药物的渴求(craving)和强迫性,不计后果的觅药、用药行为,以及药物耐受、药物敏化和药物停用后的戒断症状。世界卫生组织界定的药物滥用主要有以下几类:(1)酒精类;(2)中枢抑制剂:如镇静催眠药苯二氮草类、巴比妥、 γ -羟基丁酸(GHB);(3)尼古丁、烟草;(4)阿片类:如海洛因、哌替啶、双氢埃托啡、丁丙诺啡和布托啡诺;(5)大麻类:如 Δ^9 -四氢大麻酚等;(6)中枢兴奋剂:如甲基苯丙胺和可卡因等;(7)挥发性化合物;(8)致幻剂:如麦司卡林、麦角二乙酰胺(LSD)等^[3]。另外,近年来一些新的精神活性物质也被界定在成瘾药物范畴内,如氯胺酮类、合成大麻素、卡西酮类、芬太尼类、哌嗪类和色胺类等。

药物依赖和成瘾的调控在脑内分属不同的部位,药物依赖主要是反复暴露后产生的脑部显示适应信号,如吗啡作为镇痛药物被滥用时,为了维持镇痛效果这种奖赏效应而出现的戒断症状,主要与痛觉相关的脑干和丘脑相关,也有认为滥用与边缘系统^[4-5]和纹状体功能障碍相关^[6];成瘾则是在明知

具有负面后果仍然渴求药物,强迫、重复觅药,与奖赏有关通路如前额叶皮层(mPFC)^[7-10]、中脑腹侧被盖区(VTA)和伏隔核(NAc)^[11-15]相关。对于导致依赖的药物诱导神经系统适应性改变时,如何导致心理上的依赖形成,最终如何导致成瘾的原因尚不清楚,目前有以下理论假说:动机敏感化假说、欣快感-戒断假说、多巴胺假说、学习记忆假说、前额叶皮层功能异常、转录调控和表观遗传调控等。其中,表观遗传学调控(Epigenetics regulation)是指在不改变DNA序列的条件下,通过对染色体或者组蛋白进行修饰来调控基因表达,已证明与突触可塑性、学习记忆和物质依赖有密切关系。药物依赖与多次重复用药后导致的神经元可塑性发生适应性的改变有关,成瘾后成瘾行为会持续终身,在应激事件、药物相关线索或药物本身诱导下,原有的成瘾记忆能重新被唤起(记忆提取和再巩固)导致复吸,并可能影响其子代的生理和行为^[16-17]。表观遗传机制可能是导致药物滥用的重要途径,通过了解这些表观遗传变化,阐述表观遗传修饰的模式和功能,能够为将来的成瘾诊断和治疗提供转化工具^[18]。

1 DNA 甲基化调控

1.1 DNA 甲基化修饰

在个体中,不同细胞DNA有相同的序列,但有不同的甲基化模式,不同组织通过甲基化/非甲基化

调控特定基因的表达^[19]。DNA 甲基化多发生在 CpG 环境中的胞嘧啶核苷酸上,细胞中通过从头甲基化酶(DNMT3A 和 DNMT3B)或去甲基酶(TET1, TET2 和 TET3)以及复制因子(DNMT1 和 UHRF1)在 DNA 上调控甲基化模式,并通过甲基化结合蛋白(如 MeCP2)读取 DNA 甲基化,将其转换为功能信息,使基因调控序列上的 DNA 甲基化抑制启动子或增强子表达^[20]。最近的发现表明 5-mC 富集在基因启动子和转录因子结合区,它可以影响基因表达。TETs 酶参与 5-mC 向 5-hmC 的转化^[21]。5-hmC 不仅是 DNA 去甲基化的中间体,而且其本身还是稳定的表观遗传标记^[22]。大量研究证明,DNA 甲基化在药物滥用中主要通过调控基因表达来发挥重要作用。

1.2 DNA 甲基化在药物滥用中的作用

在实验者给予可卡因和甲基苯丙胺之后,PFC 中 DNA 甲基化的全脑特异性改变^[23-27]。重复的可卡因给药引起背侧内侧前额叶皮层(dmPFC)和伏隔核的基因表达和结构分子变化^[28],可以导致大鼠伏隔核内 *c-fos* 基因的甲基化水平降低^[29],并且是可卡因觅药行为的基础。而甲基苯丙胺会引起 *GLUA1* 和 *GLUA2* 甲基化水平降低^[30]。可卡因戒断早期和晚期, dmPFC 内的 DNA 甲基化和基因表达之间的有不同的关系。在长期接触的大鼠中, dmPFC 中 *Homer2* 的 mRNA 水平增加,伴随着 *Homer2* 启动子内 DNA 甲基化和 p300 结合的减少。短期接触的動物表现出降低的 DNA 甲基化、降低的 DNA 羟甲基化,以及 *Homer2* 启动子与 p300 结合的增加,长期接触可卡因的大鼠的可卡因摄入量增加,而接触受限的大鼠的可卡因摄入量没有增加^[31]。急性和慢性接触阿片类药物后,大鼠脑桥中核编码基因 *Bdnf*、*Il6*, 海马中编码基因 *Nr3c1* 出现差异化的甲基化改变^[32]。外周系统中研究也显示这种变化,在给予海洛因后,人外周血内脑源性神经营养因子(BDNF)的启动子甲基化水平降低^[33],而淋巴细胞的阿片受体(OPRM1)甲基化水平升高,导致表达减少^[34]。有研究结果显示,可卡因自我给药可诱导表观遗传调控,进而影响转录谱^[31]。这些结果表明,不同的表观遗传谱是由有限的与长期的自我给药条件诱导的,这些条件有助于转录谱改变,这为 DNA 共价修饰与可卡因觅药行为之间的相关性,提供了依据。

1.3 调控药物滥用中的 DNA 甲基化

成瘾药物本身可以诱导特异亚型 DNMT 和 TET 的表达发生改变,干预 DNMT 和 TET 影响成瘾记忆的加工^[35-37]。重复暴露在可卡因环境中,能够降低伏隔核中 TET1 表达,可卡因诱导的 NAc 中 TET1 的抑制有助于提高药物敏感性^[28]。甲基苯丙胺和可卡因能够通过调节前原肽(Cartpt) mRNA 在伏隔核中的转录,还能增加促肾上腺皮质激素释放激素(Crh)转录起始位点的 DNA 羟甲基化,并且增加 TET 酶蛋白的表达,这中神经肽转录变化通过激活 cAMP/CREB 和刺激 DNA 羟甲基化途径实现^[38]。急性和慢性接触后上丘中 5-mC 水平显著下降,而下丘中 5-mC 水平则在长期接触后明显升高。同时,慢性接触也使大脑皮层、海马以及下丘中的 5-hmC 水平显著升高,但是在中脑明显下降^[32]。在可卡因的戒断期,可见大鼠全脑 5-hmC 水平升高,同时 Tet3 转录水平升高,可能在减少可卡因寻求中起重要作用^[39]。

在药物成瘾全过程中同时发生甲基化的升高和降低,通过操纵 MeCP2 和 Dnmt3a 等的表达活性以及使用甲基供体如甲硫氨酸, S-腺苷蛋氨酸(SAM)能够调节 DNA 甲基化对可卡因奖赏效应的作用^[40-41],如过表达伏隔核中 Dnmt3a 时,小鼠对可卡因的位置偏爱降低^[36],而在伏隔核中敲除 *Tet1* 增强了可卡因诱导的位置偏爱,而过表达则削弱了这种偏爱, *Tet1* 具有负调节可卡因依赖的作用^[42]。因此,对 DNA 甲基化和去甲基化动态性变化的研究可能对神经元可塑性和与滥用药物有关行为的长期变化提供新见解。

2 组蛋白调控

2.1 组蛋白修饰

组蛋白修饰有多种共价修饰,包括乙酰化、甲基化和磷酸化等。其中乙酰化是基因转录调控的重要机制,主要由组蛋白乙酰化酶(Histone Acetylases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(Histone Deacetylases, HDACs)催化完成。HATs 使 DNA 易于解聚,激活基因转录,而 HDACs 使组蛋白与 DNA 紧密结合,抑制基因转录^[43]。这些变化涉及包裹在 DNA 周围的组蛋白与 DNA 的动态调节以及多种翻译后修饰^[44]。组蛋白氨基末端尾部的乙酰化与开放的染色质结构相关,该结构促进调节基因表达的转录激

活蛋白复合物的结合,并改变神经回路功能。组蛋白甲基化多发生在赖氨酸(K)和精氨酸(R)残基上,组蛋白甲基转移酶(G9a)调节组蛋白甲基化水平,抑制相关基因的表达。组蛋白磷酸化则由促分裂原力激活蛋白激酶(MSK1)介导完成,能够增加基因转录。大量研究显示,组蛋白翻译后修饰是滥用药物成瘾行为的重要机制,并介导了持续性的转录和行为变化。组蛋白修饰酶是基因表达的表观遗传调控中的重要介质,在成瘾的急性暴露、慢性吸毒、戒断和复发阶段呈现不同的变化规律,说明组蛋白修饰与药物成瘾密切相关^[45]。

2.2 组蛋白甲基化

重复给予成瘾药物通过激活基因或者抑制基因表达增加伏隔核中的组蛋白乙酰化水平,降低组蛋白甲基化水平^[46]。暴露于许多滥用药物中时,伏隔核中G9a水平显著降低。可卡因成瘾患者尸检结果也显示伏隔核中G9a和H3K9me2水平都降低^[47]。在啮齿动物自我给药模型中,G9a和G9a样蛋白(GLP)的mRNA水平都降低。

药物抑制G9a或者条件性敲除G9a基因能够增加可卡因位置偏好行为^[48]。而在大鼠伏隔核中过表达G9a则能增加可卡因自我给药的敏感性和动机^[49],并且改变了可卡因诱导的树突棘密度增加^[48],显示了G9a在吗啡诱导的奖赏、镇痛耐受和戒断中类似的双向效应^[50]。

2.3 组蛋白乙酰化

组蛋白去乙酰化酶(HDAC),包括包含I类(HDAC1、2、3和8)、IIA类(HDAC4、5、7和9)和IIB类(HDAC6和10)的亚型3类(Sirtuins1-7)4类(HDAC11)控制组蛋白和非组蛋白的脱乙酰化,尽管这些酶有很高的同源性,但是它们在药物成瘾中有不同的作用靶点和机制。暴露于可卡因和甲基苯丙胺后,检测到药物诱导的组蛋白乙酰化,急性和慢性药物暴露可产生不同的重叠模式。其中腹腔注射可卡因10天后,大鼠的尾壳核、额叶皮层核齿状回中MeCP2和MBD1显著增加,并随着HDAC2的增加减少了转录^[40]。当在成瘾药物中急性暴露或者反复暴露时,伏隔核中全基因组组蛋白乙酰化水平升高^[51],甲基苯丙胺诱导的条件性位置偏爱(CPP)与前脑边缘中的H3乙酰化增加有关,但是与H4乙酰化水平无关^[52],同时,急性给予甲基苯丙胺后,伏隔核中的HDAC1水平上调^[30],纹状体中

HDAC2水平也发生上调^[53]。慢性可卡因施与后,伏隔核中的SIRT1和SIRT2也出现上调^[54],但是HDAC5功能降低^[55]。可卡因给药招募CREB结合蛋白(CBP)在*fosB*启动子上乙酰化组蛋白^[56],并通过伏隔核中的FosB表达影响成瘾行为^[57-58]。

通过抑制中枢和特定脑区HDAC能够调节滥用药物产生的行为,而在小鼠特定脑区(前额叶皮层、伏隔核、海马)单次注射HDAC1/2抑制剂时,可以减弱苯丙胺诱导的运动活性^[59]。在伏隔核中特异性抑制HDAC1可以增加全脑的组蛋白去乙酰化,同时减少可卡因的行为可塑性^[60]。在大鼠背侧纹状体过表达HDAC5可以慢性增加甲基苯丙胺寻找行为,而在该区域敲除HDAC5则能够相同速率减少寻找行为^[61]。选择性降低伏隔核中的HDAC3增加了可卡因的位置偏爱^[62],过表达SIRT则通过可卡因诱导的FOXO3A乙酰化来调节位置偏爱^[63]。

2.4 组蛋白磷酸化

IIA类HDAC通过保守残基上的磷酸化来调节它们在细胞核和细胞质之间的分布,从而响应神经元活性变化。非偶然的可卡因暴露增加了纹状体内源性HDAC5的去磷酸化水平。可卡因暴露导致纹状体中HDAC4过度磷酸化,而其细胞质浓缩突变体(S266E)的过度表达增加了可卡因CPP,表明可卡因诱导的HDAC4核输出促进了可卡因奖励行为^[64]。在伏隔核中过表达HDAC4减少了可卡因奖励行为和自我给药^[51]。

3 非编码RNA调控

非编码RNA(ncRNA)是一类不编码蛋白质的RNA的总称,包括短RNA(snRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、环形RNA(circRNA)、微小RNA(miRNA)和小干扰RNA(siRNA)等,它们在多个水平上调节基因表达,在高度分化的细胞体中有重要作用,它们可以作为转录调节因子顺式或反式甚至转录本身能够调节邻近基因的转录。ncRNA可以调节RNA结合蛋白的可及性,限制它们与其他转录物相互作用的能力或直接影响基因转录,可以激活转录。大量研究显示ncRNA在药物滥用中有重要作用,除调控相关网络以外,还与神经可塑性、觅药行为和药物耐受性有关。

RNA的m6A修饰与mRNA稳定性、剪接加工、翻译以及microRNA的加工有关。它由甲基转移酶

复合物(METTL3等)催化产生^[65],可被去甲基化酶ALKBH5或FTO去除^[66-67]。它主要分布在终止密码子附近和3'UTR区,影响RNA配对、改变RNA二级结构或被蛋白直接识别,进而调控mRNA的成熟、可变剪接、稳定性和翻译过程。m6A在疾病中发生错置,且常与mRNA修饰酶(Writer)、去修饰酶(Eraser)和修饰识别蛋白(Reader)发生突变有关。在多巴胺能神经元中敲除FTO,改变小鼠mRNA去甲基化水平会损害多巴胺对可卡因运动活性和奖赏促进的抑制作用,这种作用通过D2R-D3R-GIRK系统介导^[68]。自身给药大鼠伏隔核脑区过表达miR-181a、miR-218、miR-212等通过调控靶基因MeCP2抑制条件线索诱导的海洛因觅药行为^[69-70]。

4 结论与展望

虽然对于表观遗传改变在药物滥用和成瘾中的生物学调控作用已有较全面的认识,但仍有许多重要问题需要解决。有大量证据表明,药物作用可以改变许多组织中的甲基化模式,但这些过程的细节

和其生理作用还缺乏证据,特别是近年来出现的新精神活性物质(如氯胺酮等药物)对全基因组表观遗传修饰的变化特征、变化模式和特殊功能的资料相对较少,有待进一步研究。另一个重要的问题是药物依赖或成瘾的甲基化是否长期稳定,在此期间它可能改变衰老过程并使个体易患不同的疾病。使用药物或者手术逆转药物依赖或成瘾后,这种逆转的改变是否能够长期有效有待讨论。此外,父母接触各种环境条件(如饮食和药物)会影响其后代的长期生理机能^[71-72],非编码RNA可能在这个过程中起作用,这种标记可以影响很多代以后的体细胞,但尚不清楚这些信号如何产生稳定的标记。在一些疾病的治疗中,可能通过靶细胞广泛的去甲基化来治疗癌症(如阿糖胞苷)^[19],CRISPR技术可以在基因组特定位置引起甲基化等特定变化以控制基因表达,利用这些基因编辑技术对于药物依赖和成瘾的逆转或治疗有高效和低副作用的临床应用价值。

5 参考文献

- [1] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 217-238. doi: 10.1038/npp.2009.110.
- [2] Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(11): 1445-1449. doi: 10.1038/nn1578.
- [3] WHO. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence [M]. WHO, Geneva, 2004.
- [4] Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats [J]. *PNAS*, 1988, 85(14): 5274-5278.
- [5] Sklair-Tavron L, Shi WX, Lane SB, et al. Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons [J]. *PNAS*, 1996, 93(20): 11202-11207.
- [6] Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999, 146(4): 373-390.
- [7] Chang JY, Zhang L, Janak PH, et al. Neuronal responses in prefrontal cortex and nucleus accumbens during heroin self-administration in freely moving rats [J]. *Brain Res*, 1997, 754(1-2): 12-20.
- [8] Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(11): 652-669. doi: 10.1038/nrn3119.
- [9] Huang CC, Lin HJ, Hsu KS. Repeated cocaine administration promotes long-term potentiation induction in rat medial prefrontal cortex [J]. *Cereb Cortex*, 2007, 17(8): 1877-1888. doi: 10.1093/cercor/bhl096.
- [10] Robinson TE, Kolb B. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine [J]. *J Neurosci*, 1997, 17(21): 8491-8497.
- [11] Albertson DN, Schmidt CJ, Kapatos G, et al. Distinctive profiles of gene expression in the human nucleus accumbens associated with cocaine and heroin abuse [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(10): 2304-2312. doi: 10.1038/sj.npp.1301089.
- [12] Deng JV, Rodriguiz RM, Hutchinson AN, et al. MeCP2 in the nucleus accumbens contributes to neural and behavioral

- responses to psychostimulants [J]. *Nat Neurosci* ,2010 ,13(9) : 1128 –1136. doi: 10.1038/nn.2614.
- [13] Alcantara AA ,Lim HY ,Floyd CE ,et al. Cocaine – and morphine – induced synaptic plasticity in the nucleus accumbens [J]. *Synapse* ,2011 ,65(4) : 309 –320. doi: 10.1002/syn.20849.
- [14] Kalivas PW ,Volkow N ,Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal – accumbens glutamate transmission [J]. *Neuron* ,2005 ,45(5) : 647 –650. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.005.
- [15] Park WK ,Bari AA ,Jey AR ,et al. Cocaine administered into the medial prefrontal cortex reinstates cocaine – seeking behavior by increasing AMPA receptor – mediated glutamate transmission in the nucleus accumbens [J]. *J Neurosci* ,2002 ,22(7) : 2916 –2925. doi: 20026235.
- [16] Narkowicz S ,Plotka J ,Polkowska Z ,et al. Prenatal exposure to substance of abuse: a worldwide problem [J]. *Environ Int* ,2013 ,54: 141 –163. doi: 10.1016/j.envint.2013.01.011.
- [17] Yohn NL ,Bartolomei MS ,Blendy JA. Multigenerational and transgenerational inheritance of drug exposure: The effects of alcohol ,opiates ,cocaine ,marijuana ,and nicotine [J]. *Prog Biophys Mol Biol* ,2015 ,118(1 –2) : 21 –33. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.03.002.
- [18] Brown AN ,Feng J. Drug Addiction and DNA Modifications [J]. *Adv Exp Med Biol* ,2017 ,978:105 –125. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.03.002.
- [19] Dor Y ,Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine [J]. *Lancet* ,2018 ,392(10149) :777 –786. doi:10.1016/S0140 –6736(18)31268 –6.
- [20] Bergman Y ,Cedar H. DNA methylation dynamics in health and disease [J]. *Nat struct mol biol* ,2013 ,20(3) : 274 –281. doi: 10.1038/nsmb.2518.
- [21] Tahiliani M ,Koh KP ,Shen Y ,et al. Conversion of 5 – methylcytosine to 5 – hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1 [J]. *Science* ,2009 ,324(5929) : 930 –935. doi: 10.1126/science.1170116.
- [22] Mellén M ,Ayata P ,Dewell S ,et al. MeCP2 binds to 5hmC enriched within active genes and accessible chromatin in the nervous system [J]. *Cell* ,2012 ,151(7) : 1417 –1430. doi: 10.1016/j.cell.2012.11.022.
- [23] Tian W ,Zhao M ,Li M ,et al. Reversal of cocaine – conditioned place preference through methyl supplementation in mice: altering global DNA methylation in the prefrontal cortex [J]. *PLoS One* ,2012 ,7(3) : e33435. doi: 10.1371/journal.pone.0033435.
- [24] Fragou D ,Zanos P ,Kouidou S ,et al. Effect of chronic heroin and cocaine administration on global DNA methylation in brain and liver [J]. *Toxicol Lett* ,2013 ,218(3) : 260 –265. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.01.022.
- [25] Fonteneau M ,Filliol D ,Anglard P ,et al. Inhibition of DNA methyltransferases regulates cocaine self – administration by rats: a genome – wide DNA methylation study [J]. *Genes Brain Behav* ,2017 ,16(3) : 313 –327. doi: 10.1111/gbb.12354.
- [26] Gonzalez B ,Jayanthi S ,Gomez N ,et al. Repeated methamphetamine and modafinil induce differential cognitive effects and specific histone acetylation and DNA methylation profiles in the mouse medial prefrontal cortex [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* ,2018 ,82:1 –11. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.12.009.
- [27] Veerasakul S ,Watiktinkorn P ,Thanoi S ,et al. Increased DNA methylation in the parvalbumin gene promoter is associated with methamphetamine dependence [J]. *Pharmacogenomics* ,2017 ,18(14) : 1317 –1322. doi: 10.2217/pgs –2016 –0188.
- [28] Feng J ,Shao N ,Szulwach KE ,et al. Role of Tet1 and 5 – hydroxymethylcytosine in cocaine action [J]. *Nat Neurosci* ,2015 ,18(4) : 536 –544. doi: 10.1038/nn.3976.
- [29] Massart R ,Barnea R ,Dikshtein Y ,et al. Role of DNA methylation in the nucleus accumbens in incubation of cocaine craving [J]. *J Neurosci* ,2015 ,35(21) : 8042 –8058. doi: 10.1523/jneurosci.3053 –14.2015.
- [30] Jayanthi S ,McCoy MT ,Chen B ,et al. Methamphetamine downregulates striatal glutamate receptors via diverse epigenetic mechanisms [J]. *Biol Psychiatry* ,2014 ,76(1) : 47 –56. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.09.034.
- [31] Gould AT ,Sacramento AD ,Wroten MG ,et al. Cocaine – elicited imbalances in ventromedial prefrontal cortex Homer1 versus Homer2 expression: implications for relapse [J]. *Addict Biol* ,2015 ,20(1) : 148 –157. doi: 10.1111/adb.12088.
- [32] Barrow TM ,Byun HM ,Li X ,et al. The effect of morphine upon DNA methylation in ten regions of the rat brain [J]. *Epigenetics* ,2017 ,12(12) : 1038 –1047. doi: 10.1080/15592294.2017.1398296.
- [33] Xu X ,Ji H ,Liu G ,et al. A significant association between BDNF promoter methylation and the risk of drug addiction [J].

- Gene ,2016 ,584(1) : 54 –59. doi: 10.1016/j.gene.2016.03.010.
- [34] Nielsen DA , Yuferov V , Hamon S , et al. Increased OPRM1 DNA methylation in lymphocytes of methadone – maintained former heroin addicts [J]. *Neuropsychopharmacology* ,2009 ,34(4) : 867 –873. doi: 10.1038/npp.2008.108.
- [35] Feng J , Zhou Y , Campbell SL , et al. Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons [J]. *Nat neurosci* ,2010 ,13(4) : 423 –430. doi: 10.1038/nn.2514.
- [36] LaPlant Q , Vialou V , Covington HE , 3rd , et al. Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens [J]. *Nat Neurosci* ,2010 ,13(9) : 1137 –1143. doi: 10.1038/nn.2619.
- [37] Yu H , Su Y , Shin J , et al. Tet3 regulates synaptic transmission and homeostatic plasticity via DNA oxidation and repair [J]. *Nat neurosci* ,2015 ,18(6) : 836 –843. doi: 10.1038/nn.4008.
- [38] Jayanthi S , Gonzalez B , McCoy MT , et al. Methamphetamine Induces TET1 – and TET3 – Dependent DNA Hydroxymethylation of Crh and Avp Genes in the Rat Nucleus Accumbens [J]. *Mol Neurobiol* ,2018 ,55(6) : 5154 –5166. doi: 10.1007/s12035-017-0750-9.
- [39] Sadakierska – Chudy A , Frankowska M , Wydra K , et al. Increased 5 – hydroxymethylation levels in the hippocampus of rat extinguished from cocaine self – administration [J]. *Hippocampus* ,2017 ,27(7) : 811 –821. doi: 10.1002/hipo.22733.
- [40] Cassel S , Carouge D , Gensburger C , et al. Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain [J]. *Mol Pharmacol* ,2006 ,70(2) : 487 –492. doi: 10.1124/mol.106.022301.
- [41] Anier K , Malinovskaja K , Aonurm – Helm A , et al. DNA methylation regulates cocaine – induced behavioral sensitization in mice [J]. *Neuropsychopharmacology* ,2010 ,35(12) : 2450 –2461. doi: 10.1038/npp.2010.128.
- [42] West AE. Cocaine shapes chromatin landscapes via Tet1 [J]. *Nat Neurosci* ,2015 ,18: 478. doi: 10.1038/nn.3985.
- [43] Cheung P , Allis CD , Sassone – Corsi P. Signaling to chromatin through histone modifications [J]. *Cell* ,2000 ,103(2) : 263 –271.
- [44] Strahl BD , Allis CD. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature* ,2000 ,403(6765) : 41 –45. doi: 10.1038/nn.3985.
- [45] Hitchcock LN , Lattal KM. Histone – mediated epigenetics in addiction [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci* ,2014 ,128: 51 –87. doi: 10.1016/b978-0-12-800977-2.00003-6.
- [46] Kennedy PJ , Feng J , Robison AJ , et al. Class I HDAC inhibition blocks cocaine – induced plasticity by targeted changes in histone methylation [J]. *Nat Neurosci* ,2013 ,16(4) : 434 –440. doi: 10.1038/nn.3354.
- [47] Anderson EM , Penrod RD , Barry SM , et al. It is a complex issue: emerging connections between epigenetic regulators in drug addiction [J]. *Eur J Neurosci* ,2018 ,doi: 10.1111/ejn.14170.
- [48] Maze I , Covington HE , 3rd , Dietz DM , et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine – induced plasticity [J]. *Science* ,2010 ,327(5962) : 213 –216. doi: 10.1126/science.1179438.
- [49] Anderson EM , Larson EB , Guzman D , et al. Overexpression of the histone dimethyltransferase G9a in nucleus accumbens shell increases cocaine self – administration , stress – induced reinstatement , and anxiety [J]. *J Neurosci* ,2018 ,38(4) : 803 –813. doi: 10.1523/jneurosci.1657-17.2017.
- [50] Sun H , Maze I , Dietz DM , et al. Morphine epigenomically regulates behavior through alterations in histone H3 lysine 9 dimethylation in the nucleus accumbens [J]. *J Neurosci* ,2012 ,32(48) : 17454 –17464. doi: 10.1523/jneurosci.1357-12.2012.
- [51] Kumar A , Choi KH , Renthal W , et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine – induced plasticity in striatum [J]. *Neuron* ,2005 ,48(2) : 303 –314. doi: 10.1016/j.neuron.2005.09.023.
- [52] Shibasaki M , Mizuno K , Kurokawa K , et al. L – type voltage – dependent calcium channels facilitate acetylation of histone H3 through PKC γ phosphorylation in mice with methamphetamine – induced place preference [J]. *J Neurochem* ,2011 ,118(6) : 1056 –1066. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07387.x.
- [53] Host L , Dietrich JB , Carouge D , et al. Cocaine self – administration alters the expression of chromatin – remodelling proteins; modulation by histone deacetylase inhibition [J]. *J Psychopharmacol* ,2011 ,25(2) : 222 –229. doi: 10.1177/0269881109348173.
- [54] Ferguson D , Koo JW , Feng J , et al. Essential role of SIRT1 signaling in the nucleus accumbens in cocaine and morphine action [J]. *J Neurosci* ,2013 ,33(41) : 16088 –16098. doi: 10.1523/jneurosci.1284-13.2013.

- [55] Renthal W ,Maze I ,Krishnan V , et al. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli [J]. *Neuron* ,2007 ,56(3) : 517 –529. doi: 10.1016/j.neuron.2007.09.032.
- [56] Levine AA ,Guan Z ,Barco A , et al. CREB – binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum [J]. *PNAS* ,2005 ,102(52) : 19186 –19191. doi: 10.1073/pnas.0509735102.
- [57] Nestler EJ ,Barrot M ,Self DW. DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction [J]. *PNAS* ,2001 ,98(20) : 11042 –11046. doi: 10.1073/pnas.191352698.
- [58] Nestler EJ. Cellular basis of memory for addiction [J]. *Dialogues Clin Neurosci* ,2013 ,15(4) : 431 –443.
- [59] Schroeder FA ,Lewis MC ,Fass DM , et al. A selective HDAC 1/2 inhibitor modulates chromatin and gene expression in brain and alters mouse behavior in two mood – related tests [J]. *PLoS One* ,2013 ,8(8) : e71323. doi: 10.1371/journal.pone.0071323.
- [60] Kennedy PJ ,Feng J ,Robison AJ , et al. Class I HDAC inhibition blocks cocaine – induced plasticity by targeted changes in histone methylation [J]. *Nat Neurosci* ,2013 ,16(4) : 434 –440. doi: 10.1038/nn.3354.
- [61] Li X ,Carrera MB ,Witonsky KR , et al. Role of dorsal striatum histone deacetylase 5 in incubation of methamphetamine craving [J]. *Biol Psychiatry* ,2018 ,84(3) : 213 –222. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.12.008.
- [62] Rogge GA ,Singh H ,Dang R , et al. HDAC3 is a negative regulator of cocaine – context – associated memory formation [J]. *J Neurosci* ,2013 ,33(15) : 6623 –6632. doi: 10.1523/jneurosci.4472 –12.2013.
- [63] Ferguson D ,Shao N ,Heller E , et al. SIRT1 – FOXO3a regulate cocaine actions in the nucleus accumbens [J]. *J Neurosci* ,2015 ,35(7) : 3100 –3111. doi: 10.1523/jneurosci.4012 –14.2015.
- [64] Penrod RD ,Carreira MB ,Taniguchi M , et al. Novel role and regulation of HDAC4 in cocaine – related behaviors [J]. *Addict Biol* ,2018 ,23(2) : 653 –664. doi:10.1111/adb.12522.
- [65] Sibbritt T ,Patel HR ,Preiss T. Mapping and significance of the mRNA methylome [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA* ,2013 ,4(4) : 397 –422. doi: 10.1002/wrna.1166.
- [66] Jia G ,Fu Y ,Zhao X , et al. N6 – methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity – associated FTO [J]. *Nat Chem Biol* ,2011 ,7(12) : 885 –887. doi: 10.1038/nchembio.687.
- [67] Meyer KD ,Saletore Y ,Zumbo P , et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3'UTRs and near stop codons [J]. *Cell* ,2012 ,149(7) : 1635 –1646. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.003.
- [68] Hess ME ,Hess S ,Meyer KD , et al. The fat mass and obesity associated gene (Fto) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry [J]. *Nat Neurosci* ,2013 ,16: 1042. doi: 10.1038/nn.3449.
- [69] Yan B ,Hu Z ,Yao W , et al. MiR –218 targets MeCP2 and inhibits heroin seeking behavior [J]. *Sci Rep* ,2017 ,7: 40413. doi: 10.1038/srep40413.
- [70] Im HI ,Hollander JA ,Bali P , et al. MeCP2 controls BDNF expression and cocaine intake through homeostatic interactions with microRNA –212 [J]. *Nat Neurosci* ,2010 ,13(9) : 1120 –1127. doi: 10.1038/nn.2615.
- [71] Bohacek J ,Mansuy IM. Molecular insights into transgenerational non – genetic inheritance of acquired behaviours [J]. *Nat rev Genet* ,2015 ,16(11) : 641 –652. doi: 10.1038/nrg3964.
- [72] Daxinger L ,Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals [J]. *Nat rev Genet* ,2012 ,13(3) : 153 –162. doi: 10.1038/nrg3188.

收稿日期: 2018 –12 –20

修回日期: 2019 –01 –05