

· 综述 ·

物质成瘾的表观遗传机制

柯晓殷* 宁玉萍**

【关键词】表观遗传 成瘾 DNA甲基化 组蛋白修饰

表观遗传(epigenetic)是指在基因DNA序列没有发生改变的情况下,基因表达发生可遗传的改变,并最终导致可遗传的表型变化,而且这种改变在个体发育和细胞增殖过程中能稳定遗传并具有可逆潜能。表观遗传包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控等。表观遗传参与大脑分化与发育,越来越多证据表明,表观遗传机制参与精神分裂症、双相情感障碍、物质成瘾、孤独症等精神障碍的发生。物质成瘾可视作某种神经可塑性障碍^[1]。本文拟对物质成瘾的表观遗传机制进行综述。

1 DNA 甲基化

目前,关于DNA甲基化在物质成瘾中作用机制的研究不多。有研究发现,急性和慢性可卡因使用能促进伏隔核(nucleus accumbens, NAc)中DNA甲基转移酶3a(DNA methyltransferase 3a, Dnmt3a)的表达,而且经过28 d戒断期后,NAc中Dnmt3a水平升高,DNA甲基化水平升高^[2-3]。通过基因敲除或RG108药物方法抑制NAc中Dnmt3a活性,DNA甲基化水平降低,可卡因的奖赏效应则增强;相反,Dnmt3a高表达可减弱可卡因的奖赏效应^[2-3]。慢性可卡因使用能降低NAc树突棘密度,局部Dnmt3a过度表达可出现类似的结果^[3]。除Dnmt3a,甲基CpG结合蛋白(methyl-CpG binding protein 2, MeCP2)也与物质成瘾有关。慢性使用可卡因能升高大鼠纹状体MeCP2水平^[4];当局部敲除纹状体MeCP2基因后,大鼠减少可卡因的摄入^[4]。相反,NAc中MeCP2基因敲除后,苯丙胺的奖赏效应得到增强^[5]。详见表1及表2。

2 组蛋白修饰

组蛋白分子分为H₁、H₂A、H₂B、H₃和H₄等5种。核小体的核心由H₂A、H₂B、H₃、H₄各2个分子形成的八聚体及其上缠绕1.75圈的146 bp DNA双螺旋分子所构成,核小

体的核心颗粒之间再由约60个碱基对DNA和组蛋白H₁连接起来形成串珠样结构。组蛋白修饰常见的类型为组蛋白乙酰化和甲基化。

2.1 组蛋白乙酰化 可卡因能改变NAc中乙酰化H₃、H₄水平^[6]。研究发现,可卡因急性使用提高*c-fos*启动子H₄乙酰化水平,而慢性使用则不出现类似的改变^[6]。然而,可卡因慢性使用通过增强脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和细胞周期素依赖蛋白激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)启动子区域的H₃乙酰化来激活基因表达^[6]。GHAZALEH等^[7]发现,可卡因增强前额叶皮质BDNF启动子组蛋白H₃乙酰化,引起BDNF水平升高;而前额叶皮质BDNF表达被抑制后,可卡因摄入量增多。推测前额叶皮质存在组蛋白乙酰化机制调控BDNF水平,从而负反馈影响可卡因自我给药行为。

与上述研究结果相似,组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)缺失对可卡因敏感性和奖赏效应的影响也是复杂的。KENNEDY等^[8]发现,NAc中HDAC1缺失可减弱个体对可卡因的自我给药反应,HDAC2和HDAC3缺失则无此影响。大脑中表达量最多的HDAC——HDAC3被抑制,能辅助戒断可卡因,并防止可卡因复吸时的觅药行为^[9]。HDAC5可抑制可卡因的奖赏效应^[10]。NAc中HDAC4和HDAC5过度表达,可减轻个体对可卡因的自我给药反应^[6, 11]。

沉默信息调节因子(silent information regulator, Sirt)是一种组蛋白去乙酰化酶。FERGUSON等^[12]发现,NAc中Sirt1或Sirt2增多可强化可卡因的奖赏效应,敲除NAc部位*Sirt1*基因则出现相反的表现;*Sirt1*基因的作用与多种突触蛋白调节和相关树突棘诱导有关。组蛋白乙酰化水平短期升高可增强可卡因的奖赏效应,但持续性升高则会减弱奖赏效应,这可能与组蛋白甲基化抑制代偿性增强有关^[8]。

组蛋白乙酰化在其它物质成瘾中的作用尚不明确。研究发现,多个靶基因组蛋白乙酰化水平改变与阿片类物质成瘾有关^[13]。NAc中HDAC活性抑制可增强阿片类物质的奖赏效应^[14]。与可卡因类似,阿片类物质可升高NAc中Sirt1水平,对Sirt2无影响,而此区域的Sirt1或Sirt2过度表达均可增强阿片类物质的奖赏效应^[12]。研究发现,酒精提高前额叶皮质和杏仁体的H₃、H₄乙酰化水平,降低大脑HDAC活性,这些改变与酒精奖赏效应增强有关^[15-16]。SAKHARKAR等^[17]发现,HDAC抑制剂可减少饮酒行为。

这些研究表明,成瘾物质能改变组蛋白乙酰化水平,而组蛋白乙酰化水平改变又能影响成瘾物质摄入。详见表1及表2。

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2016.04.010

* 广州医科大学附属脑科医院

** 通信作者(E-mail:ningjenny@126.com)

2.2 组蛋白甲基化 G9a 和 G9a 样蛋白 (G9a-like protein, GLP) 是组蛋白甲基转移酶 (histone methyltransferases, HMTs), 可催化组蛋白 H₃ 赖氨酸 9 (H3K9) 二甲基化反应 (H3K9me₂)。MAZE 等^[18] 发现, 慢性可卡因使用能抑制 NAc 中 G9a 表达以及减轻 H3K9me₂; 抑制 NAc 中 G9a 可增强个体对可卡因和阿片类物质的自我给药反应, G9a 过度表达则能逆转这种效应; NAc 中 G9a 基因敲除可增加树突分枝。这表明 G9a 引起的 H3K9me₂ 作用可抑制药物依赖突触可塑性过程。另一项研究发现, 曾经使用过可卡因会增加个体对刺激的易感性, 由可卡因引起的 NAc 中 G9a 水平下降介导了这一交叉致敏作用^[19]。NAc 上 HDAC 抑制会减弱可卡因的效应, 这是通过诱导 G9a 表达所起的作用^[8]。G9a 升高可抑制药物诱发的奖赏效应, 而 G9a 降低则出现相反作用^[18, 20]。以上研究表明, 组蛋白甲基化修饰在药物成瘾机制中占有重要地位。

此外, 值得注意的是细胞类型特异性调节。有研究发现^[21], 虽然可卡因能抑制 NAc 中表达多巴胺受体 1 (dopamine receptor 1, D1) 和多巴胺受体 2 (dopamine receptor 2, D2) 的中型多棘神经元 (medium spiny neurons, MSNs) 中 G9a 基因表达, 但 G9a 在不同神经元中发挥相反的效应: 敲除 D1 MSNs 的 G9a 基因, 个体对可卡因的成瘾反应受到抑制, 而敲除 D2 MSNs 的 G9a 基因则增强可卡因的效应; D2 MSNs 的 G9a 基因过度表达减弱可卡因的奖赏效应, D1

MSNs 的 G9a 基因过度表达则无此作用^[21]。这提示 G9a 调节可卡因的成瘾效应主要是通过作用于 D2 MSNs 来实现。

虽然这些结果证明表观遗传调节机制参与药物的奖赏效应, 但不能忽视转录因子在募集和调控表观遗传修饰酶中所起的作用。转录因子如 ΔFosB、肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2, MEF2) 和 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 均能募集表观遗传修饰酶^[22]。NAc 神经元缺失 CREB 结合蛋白 (CREB-binding protein, CBP), 引起组蛋白乙酰化水平降低及可卡因觅药行为增多^[23]。因此, 转录因子与表观遗传酶共同介导药物奖赏效应的转录调节。详见表 1 及表 2。

3 MicroRNA (miRNA)

可卡因慢性使用引起 NAc 中 miR-181 上调、miR-124 和 let-7d 下调^[24]。研究发现, 可卡因能诱导大鼠纹状体中 miR-212 表达, miR-212 增多则通过提高 CREB (一种能对抗可卡因奖赏效应的转录因子) 活性而减少可卡因摄入^[22, 25]。前额叶皮质中部 miR-206 富集可增强饮酒行为^[26]。Argonaut-2 (Ago2) 负责 miRNA 处理和 mRNA 静默, 纹状体中表达多巴胺受体 2 神经元的 Ago2 基因敲除后, 可卡因摄入量减少^[27]。这些研究结果进一步提示, 除组蛋白和 DNA 修饰外, miRNA 在成瘾的发生中也起到重要作用。详见表 1 与表 2。

表 1 现有研究中成瘾物质对表观遗传的影响

表观遗传	成瘾药物	急性使用	慢性使用	戒断	表观遗传变化 ¹⁾
DNA 甲基化	可卡因	√			Dnmt3a ↗
	可卡因		√		Dnmt3a ↗
	可卡因			√	Dnmt3a ↗
	可卡因		√		MeCP2 ↗
组蛋白乙酰化	可卡因	√			H4 乙酰化 ↗
	可卡因		√		H4 乙酰化 -
	可卡因		√		H3 乙酰化 ↗
	阿片类	√			Sirt1 ↗
	阿片类	√			Sirt2 -
	酒精	√			H3、H4 乙酰化 ↗
组蛋白甲基化	可卡因	√			G9a ↘
	可卡因		√		G9a ↘
MicroRNA	可卡因		√		miR-181 ↗
	可卡因				miR-124 和 let-7d ↘
	可卡因	√			miR-212 ↗

1) “↗”表示升高或增强, “↘”表示降低或减弱, “-”表示无变化

表2 现有研究中表观遗传改变对成瘾行为的影响

表观遗传改变 ¹⁾	成瘾药物	奖赏效应变化 ¹⁾
Dnmt3a↗	可卡因	↘
MeCP2↘	可卡因	↘
MeCP2↘	苯丙胺	↗
HDAC1↘	可卡因	↘
HDAC2或HDAC3↘	可卡因	-
HDAC3↘	可卡因	↘
HDAC4↗	可卡因	↘
HDAC5↗	可卡因	↘
Sirt1或Sirt2↗	可卡因	↗
HDAC↘	阿片类	↗
Sirt1或Sirt2↗	阿片类	↗
HDAC↘	酒精	↘
G9a↘	可卡因	↗
G9a↘	阿片类	↗
D1MSNs中G9a↘	可卡因	↘
D1MSNs中G9a↗	可卡因	-
D2MSNs中G9a↘	可卡因	↗
D2MSNs中G9a↗	可卡因	↘
CBP↘	可卡因	↗
miR-212↗	可卡因	↘
miR-206↗	酒精	↗
Ago2↘	可卡因	↘

1)“↗”表示升高或增强,“↘”表示降低或减弱,“-”表示无变化

4 总结

迄今为止,物质成瘾的表观遗传机制仍然是一个新兴研究领域,但越来越多的证据表明,表观遗传机制可能是导致药物滥用的重要途径。物质成瘾是受多种遗传和环境因素影响的行为。该疾病的多因素性质需要跨学科合作研究。为提高对成瘾分子机制的认识,需要考虑使用新的基因组工具,如RNA测序、全基因组重亚硫酸盐测序(whole-genome bisulfite sequencing, WGBS)和Tet辅助的重亚硫酸盐测序(Tet-assisted bisulfite sequencing, TAB-Seq),以便于明确物质滥用对表观遗传修饰与基因表达的影响。如能结合更有效的行为观察测量方法和基因表达检测技术,我们对成瘾的表观遗传机制将有更全面的了解,可为探索更有效的治疗方法打下基础。

参 考 文 献

[1] TUESTA LM, YI Z. Mechanisms of epigenetic memory and ad-

diction [J]. *J Embo*, 2014, 33(10): 1091-1103.

- [2] 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.
- [3] LAPLANT Q, VIALOU V, COVINGTON HR, et al. Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1137-1143.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] SADRI-VAKILI G, KUMARESAN V, SCHMIDT HD, et al. Cocaine-induced chromatin remodeling increases brain-derived neurotrophic factor transcription in the rat medial prefrontal cortex, which alters the reinforcing efficacy of cocaine [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(35): 11735-11744.
- [8] 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.
- [9] MALVAEZ M, MCQUOWN SC, ROGGE GA, et al. HDAC3-selective inhibitor enhances extinction of cocaine-seeking behavior in a persistent manner [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(7): 2647-2652.
- [10] TANIGUCHI M, CARREIRA MB, SMITH LN, et al. Histone deacetylase 5 limits cocaine reward through cAMP-induced nuclear import [J]. *Neuron*, 2012, 73(1): 108-120.
- [11] WANG L, LV Z, HU Z, et al. Chronic cocaine-induced H3 acetylation and transcriptional activation of CaMKIIalpha in the nucleus accumbens is critical for motivation for drug reinforcement [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(4): 913-928.
- [12] 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.
- [13] MAZEI-ROBISON MS, KOO JW, FRIEDMAN AK, et al. Role for mTOR signaling and neuronal activity in morphine-induced adaptations in ventral tegmental area dopamine neurons [J]. *Neuron*, 2011, 72(6): 977-990.
- [14] SHENG J, LV Z, WANG L, et al. Histone H3 phosphoacetylation

- is critical for heroin-induced place preference [J]. *Neuroreport*, 2011, 22(12): 575-580.
- [15] PASCUAL M, DO CB, ALFONSO-LOECHES S, et al. Changes in histone acetylation in the prefrontal cortex of ethanol-exposed adolescent rats are associated with ethanol-induced place conditioning [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(7): 2309-2319.
- [16] BOTIA B, LEGASTELOIS R, ALAUX-CANTIN S, et al. Expression of ethanol-induced behavioral sensitization is associated with alteration of chromatin remodeling in mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47527.
- [17] SAKHARKAR A J, ZHANG H, TANG L, et al. Histone deacetylases (HDAC)-induced histone modifications in the amygdala: a role in rapid tolerance to the anxiolytic effects of ethanol [J]. *Alcohol ClinExp Res*, 2012, 36(1): 61-71.
- [18] MAZE I, COVINGTON HR, DIETZ DM, et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity [J]. *Science*, 2010, 327(5962): 213-216.
- [19] COVINGTON H R, MAZE I, SUN H, et al. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress [J]. *Neuron*, 2011, 71(4): 656-670.
- [20] HAOSHENG S, IAN M, DIETZ DM, et al. Morphine epigenomically regulates behavior through alterations in histone H3 lysine 9 dimethylation in the nucleus accumbens [J]. *J Neurosci*, 2013, 32(48): 17454-17464.
- [21] MAZE I, CHAUDHURY D, DIETZ DM, et al. G9a influences neuronal subtype specification in striatum [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(4): 533-539.
- [22] ROBISON AJ, NESTLER EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction [J]. *Nature Rev Neurosci*, 2011, 12(11): 623-637.
- [23] MALVAEZ M, MHILLAJ E, MATHEOS DP, et al. CBP in the nucleus accumbens regulates cocaine-induced histone acetylation and is critical for cocaine-associated behaviors [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(47): 16941-16948.
- [24] CHANDRASEKAR V, DREYER J. MicroRNAs miR-124, let-7d and miR-181a regulate cocaine-induced plasticity [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 42(4): 350-362.
- [25] Hollander JA, Im HI, Amelio AL, et al. Striatal microRNA controls cocaine intake through CREB signalling [J]. *Nature*, 2010, 466(7303): 197-202.
- [26] TAPOCIK JD, BARBIER E, FLANIGAN M, et al. MicroRNA-206 in rat medial prefrontal cortex regulates BDNF expression and alcohol drinking [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(13): 4581-4588.
- [27] SCHAEFER A, IM HI, VENO MT, et al. Argonaute 2 in dopamine 2 receptor-expressing neurons regulates cocaine addiction [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(9): 1843-1851.

【中图分类号】 R749.6 (收稿日期:2015-11-18)

【文献标识码】 A (责任编辑:肖雅妮)