

# 成瘾相关记忆的表现遗传学机制 ——药物成瘾研究的新视角\*

李勇辉<sup>1</sup> 韩锦<sup>1,2</sup> 隋南<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室, 北京 100101)

(<sup>2</sup>中国科学院研究生院, 北京 100049)

**摘要** 成瘾相关记忆长期性的脑机制一直是药物成瘾研究领域的难点与热点, 该文简要介绍了成瘾记忆长期性分子机制的研究脉络, 提示表现遗传学修饰可能是研究药物成瘾的新视角。成瘾药物可以调节染色体不同亚型组蛋白乙酰化水平, 不同基因 DNA 的甲基化程度从而改变染色体的空间结构, 进而调节基因的表达导致成瘾, 特别是 DNA 甲基化改变的相对稳定性可能是成瘾记忆长期存在的分子基础。记忆再巩固过程中学习记忆相关脑区的记忆促进基因与记忆抑制基因的表现遗传学改变可能是未来研究的新趋势。

**关键词** 药物成瘾, 表现遗传学, 组蛋白乙酰化, DNA 甲基化。

**分类号** B845

药物成瘾作为一种慢性复发性脑疾病, 复吸率达 95% 以上。环境线索诱发的复吸一直是药物成瘾治疗的难题, 大多成瘾者在经过戒毒治疗之后对环境刺激没有明显的渴求和复吸倾向, 但离开戒毒所回到原来的生活环境之后, 又会出现很高的复吸率。主要原因就是成瘾药物导致的异常记忆的长期存在所致。Δ FosB 是目前成瘾与学习记忆相关领域内发现保持时间最长的分子<sup>[1]</sup>, 但其时间长度显然无法与成瘾行为及成瘾记忆的长期性相匹配。成瘾记忆长期性的分子机制有待进一步探索。神经细胞中唯一保持稳定的就是染色体组, 研究表明 DNA 甲基化等表现遗传学的改变是发育过程中细胞记忆的重要分子基础, 进而维持细胞在分裂过程中保持表型的相对稳定, 尤其是某些基因的甲基化能使该基因永久沉默和不再激活, 有可能是细胞分化结束后记忆长期保持的重要分子机制<sup>[2,3]</sup>。提示表现遗传变异的长时稳定性也许可作为成瘾长期性的非常重要的候选机制。因此, 表现遗传学有可能为成瘾记忆长期存在的脑机制研究提供新视角, 并且为药物成瘾的临床治疗提供新的思路。

## 2. 成瘾记忆长期性分子机制的研究进展

### 2.1 学习记忆的异常改变是药物成瘾长期存在的重要原因

药物成瘾的形成是从偶尔或控制性使用药物发展到不可控制的强迫性使用药物的过程, 其主要特征是产生不惜一切代价的觅药行为并长期保持这一行为<sup>[4]</sup>。这一过程伴随着学习记忆功能的变化。大量研究表明, 不论是学习记忆还是成瘾过程都使相应脑区结构和功能发生长时程变化从而导致行为改变。药物成瘾过程与学习记忆可能存在相同的神经生物学基础。行为学实验表明二者作用于相同的脑区, 学习记忆过程中起关键作用的相关脑区(如, 海马)参与成瘾药物的强化效应, 在药物成瘾过程中起关键的作用的中脑多巴胺系统也参与学习记忆过程; 电生理实验证明二者有相同的细胞机制, 尽管成瘾药物主要通过中脑多巴胺系统产生强化作用, 学习记忆过程主要发生于海马、杏仁核、前额叶皮层等脑区, 但两个过程都在相应脑区出现细胞突触长时程增强(LTP)或长时程抑制(LTD)现象; 分子生物学研究表明, 学习记忆和成瘾的形成无论发生在哪一脑区, 不论是通过何种信号转导机制最终大多汇聚于环一磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB, cAMP-response element binding protein), 并通过 CREB 调控相应的靶基因改变细胞的可塑性<sup>[5]</sup>。此外, 某些个体初次接触成瘾药物就能产生深

收稿日期: 2007-12-31

\* 国家重点基础研究(973)项目(2003CB515404)、国家自然科学基金面上项目(30600184)、中国科学院心理研究所青年基金(07CX081008)项目。

通讯作者: 隋南, E-mail: suin@psych.ac.cn

刻记忆从而形成和维持强迫性用药行为；戒断很长一段时间内的成瘾行为仍能由条件线索诱发<sup>[6]</sup>。以上事实表明学习记忆功能的异常改变并长期保持是产生药物成瘾的重要原因。

## 2.2 成瘾相关记忆长期性的分子生物学机制

成瘾药物进入体内会导致海马、前额叶皮层、中脑腹侧被盖区（VTA）及伏隔核等学习记忆相关脑区的多巴胺、谷氨酸等神经递质释放的异常变化，通过作用于相应的受体引发一系列分子事件，包括激活细胞内信号转导通路，改变神经营养因子、转录因子、即刻早期基因或染色体的结构等，并最终引起突触的可塑性、甚至神经元的形态结构发生变化，从而导致成瘾记忆的长期存在。因此阐明成瘾记忆长期性与顽固性的分子机制是治疗药物成瘾的关键。

CREB 是目前研究最多的与成瘾记忆密切相关的分子机制之一，大多数成瘾药物都可以通过直接或间接途径增加多巴胺的释放，然后通过作用于 D1 受体增加 cAMP 的释放从而活化 PKA，使 CREB 磷酸化调控靶基因的转录，调节成瘾药物的行为效应<sup>[7]</sup>。CREB 也是哺乳动物长时记忆形成的必要环节，促进海马、杏仁核 CREB 的活动的动物学习记忆能力增强<sup>[8,9]</sup>。因此，CREB 在药物成瘾与学习记忆相关基因表达过程中起枢纽作用，参与成瘾记忆的形成。长期慢性成瘾药物处理可使 cAMP/PKA/CREB 通路的功能上调，导致异常的记忆形成。毋庸置疑，cAMP/PKA/CREB 通路的变化是成瘾记忆产生的关键分子机制之一<sup>[10]</sup>，但是 CREB 的变化在停止药物使用后几天内便恢复正常，不能解释药物戒断后很长一段时间内（甚至终身）成瘾记忆长期存在这一客观事实。可能的解释是 CREB 的变化是启动而不是维持成瘾记忆长期存在的更加稳定的分子机制的必要环节。

$\Delta$  FosB 是目前成瘾与学习记忆领域内保持时间最长的分子，在成瘾药物急性作用下通过 cAMP/PKA/CREB 通路诱发即刻早期基因 c-fos、c-jun 的表达，但在数小时后便恢复到正常水平。 $\Delta$  FosB 也是 Fos 蛋白家族成员之一，但对药物的急性效应无明显的反应。相反在成瘾药物的反复作用下， $\Delta$  FosB 的表达逐渐增加，而 c-fos、c-jun 的表达逐渐减少。 $\Delta$  FosB 蛋白具有较高的稳定性，在停止药物后数月内都保持相对稳定<sup>[11,12]</sup>。 $\Delta$  FosB 一旦形成后便能调节许多靶基因表达，细胞周期素依赖激酶 5 (cdk5)

基因便是其调控的最重要的靶基因之一，参与神经元的生长。因此， $\Delta$  FosB 的高表达能够增强突触的可塑性，甚至改变神经元的形态，维持成瘾记忆的长期性<sup>[13,14]</sup>。但是  $\Delta$  FosB 蛋白的变化在停止药物后只能保持几个月，其时间长度仍然无法与成瘾行为及成瘾记忆的长期性相匹配。

## 2.3 成瘾记忆长期性的表现遗传学研究

表现遗传学（Epigenetics）是研究核苷酸序列不发生改变的情况下，基因表达了可以遗传的变化的一门遗传学分支学科。其中 DNA 甲基化的改变一般不可逆转，是发育过程中细胞记忆的重要分子基础，维持细胞在分裂过程中保持表型的相对稳定<sup>[15,16]</sup>。由此推测表现遗传学的变化，尤其是基因的甲基化能使该基因永久沉默和不再激活，有可能是细胞分化结束后记忆长期保持的重要分子机制<sup>[17,18]</sup>。可以推测 DNA 甲基化等表现遗传学的改变可能是成瘾记忆长期存在的分子基础之一。

真核生物的遗传信息主要储存在染色体上，染色体的基本结构主要是 H2A、H2B、H3、H4 四种组蛋白构成的八聚体以及缠绕在上面的 DNA 所组成。染色体空间结构的变化调节转录因子与相关基因的结合，从而控制基因的表达。表现遗传学机制主要通过改变染色体的空间构型来影响基因的表达，主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰（包括乙酰化、甲基化、磷酸化等）、染色体重塑和非编码 RNA（如 RNAi）等作用方式<sup>[19]</sup>。DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑之间是相互作用的，染色质的重塑和组蛋白的去乙酰化是相互依赖的，DNA 甲基化可能需要组蛋白去乙酰化酶（HDACs）的活动或染色质的重塑中的成分参与。通常，DNA 甲基化、组蛋白去乙酰化和染色质的压缩状态和 DNA 的不可接近性，以及基因处于抑制和沉默状态相关；而 DNA 的去甲基化、组蛋白的乙酰化和染色质松散状态，则与转录的启动、基因活化和行使功能有关。DNA 甲基化是最早发现的基因表现修饰方式之一，可能存在于所有高等生物中。DNA 甲基化能关闭某些基因的活性，去甲基化则诱导了基因的重新活化和表达。DNA 的甲基化是在 DNA 甲基化转移酶（DNMTs）的作用下使 CpG 二核苷酸 5'端的胞嘧啶转变为 5'甲基胞嘧啶。乙酰化转移酶（HATs）主要是在组蛋白 H3、H4 的 N 端尾上的赖氨酸加上乙酰基，去乙酰化酶（HDACs）则相反。不同位置的修饰均需特定的酶来完成<sup>[20]</sup>，通过这些酶作用改变

染色体的空间结构。

成瘾药物会导致 VTA、NAc 和其他相关脑区的 mRNA 水平的改变。这些基因表达的变化在戒断后可存月余。这些长时程的变化使人们将研究染色体重塑作为长时程甚至终身持续影响大脑奖赏区域的基因表达的分子基础。最近研究表明, 早期接触成瘾药物不改变基因编码而调控基因活性的表观遗传学机制, 对成熟的神经元具有长效作用从而增加成年后的成瘾易感性, 并且在急性或慢性接触成瘾药物的过程中表现出不同的作用机制<sup>[21,22]</sup>。

急性可卡因注射导致纹状体的 c-Fos 和 FosB 表达, 并且这个现象与给药后 30 分钟内的 H4 乙酰化的短暂增加有关<sup>[23]</sup>。CBP 因为其内在的组蛋白乙酰化活性, 在药物导致的 FosB 基因组蛋白乙酰化过程中起了重要的介导作用, 并且也可能在其他基因中也起了类似的作用<sup>[13]</sup>。急性可卡因注射也能诱导出 c-Fos 基因启动子的 H3 的乙酰化, 并且这种作用需要蛋白激酶 MSK1<sup>[24]</sup>。相对于急性处理, 慢性可卡因处理和自我给药可以激活或者抑制许多不同的基因。比如急性或者慢性处理都会产生 FosB 基因, 但是急性暴露使 H4 产生乙酰化而慢性处理使 H3 产生乙酰化<sup>[23]</sup>。慢性成瘾药物处理后特异性诱导的基因, 比如 Cdk5 和 Bdnf 基因<sup>[25,26]</sup>也表现出 H3 的乙酰化, 并且得到证明的确是这种表观遗传学的变化引起起来特定基因表达的变化。因为慢性处理后的戒断期, 出现了可卡因引起的 BDNF 启动子的组蛋白乙酰化, 组蛋白修饰的变化是先于这个区域 BDNF mRNA 和蛋白质的增加<sup>[23]</sup>。

在急性和慢性给药引起的表观遗传学修饰不同, 存在着由 H4 乙酰化向 H3 乙酰化的转变。在海马急性和慢性电刺激之后也会有这种类似的转变<sup>[27]</sup>。这提示 H3 乙酰化可能象征着一种染色质变化的信号, 代表持久稳固或者重复激活的基因的。HATs (组蛋白乙酰基转移酶) 和 HDACs (组蛋白去乙酰化酶) 对于 H3H4 的特定乙酰基残余的催化反应的特异性现在知之甚少。急性或慢性处理之后, HATs 或 HDACs 对于基因调控的截然相反的作用可能介导了 H4 乙酰化向 H3 乙酰化的转变。

全基因组水平的表观遗传修饰的检测手段使相关基因的筛查更为有效。可卡因调控 Cdk5 和 Bdnf 基因的组蛋白乙酰化, 使应用染色体免疫沉淀芯片 (ChIP on Chip)<sup>[28,29]</sup>或 SACO<sup>[30]</sup>的方法探索全基因组层面的染色质结构的检测方法显示出重要作用,

提示染色质水平的失调可能导致可卡因成瘾。基因组层面的表观遗传学方法在发育和肿瘤生物学领域曾发现了许多令人振奋的结果, 现在类似的研究正在成瘾研究中进行。现在 Nestler 的实验室初步鉴定了几百个慢性可卡因处理后显著过高或过低乙酰化的基因<sup>[31]</sup>。

此外, 慢性可卡因处理可引起甲基化 CPG 岛结合蛋白 2 (MeCP2) 与甲基化 CPG 岛结合蛋白 MBD1 的高表达, 通过蛋白去乙酰化酶抑制下游基因的表达参与成瘾过程<sup>[32]</sup>。以上结果提示染色体重塑 (组蛋白乙酰化与 DNA 甲基化) 可能在成瘾记忆的形成与保持过程中起关键作用, 从而为成瘾记忆长期性的分子机制提供了新的研究思路<sup>[33]</sup>。目前研究初步发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDAC) 参与苯丙胺行为敏感化的联想性学习记忆过程<sup>[34]</sup>, 这些结果表明表观遗传学的变化参与维持成瘾过程中神经适应性的变化。

尽管在许多成瘾关键因子中发现了表观遗传学修饰, 但有证据表明这些修饰可能通过不同的作用机制起作用。转录因子  $\Delta$  FosB 与成瘾状态的转换有关, 在 NAc 能显示出在可卡因作用下大于 25% 的 mRNA 稳定状态所有变化<sup>[35,36]</sup>。染色体免疫沉淀能显示其中一种 mRNA 的反应, 可卡因能引起 Cdk5 基因 14 的  $\Delta$  FosB 直接激活, 而 Bdnf 基因则不是直接激活  $\Delta$  FosB, 说明这些基因转录调控的变化不是通过相同的机制。Cdk5 基因的激活部分介导了慢性可卡因引起的 NAc 中的树突可塑性。这些发现都支持这样一个模型:  $\Delta$  FosB 的积累和特定启动子的染色体重塑因子相互作用在成瘾的发展和维持中发挥重要作用。

### 3 研究展望

表观遗传学和药物成瘾都不是新兴的研究领域, 但是从表观遗传学角度研究成瘾问题, 是近几年兴起的一个研究热点。从表观遗传变异解释药物成瘾的神经可塑性变化和精神依赖, 为成瘾药物奖赏性的后天获得和成瘾相关记忆长时存在都提供了很有力的解释机制。目前对于成瘾进程中的一些关键因子的组蛋白乙酰化有了初步的研究, 研究的结果使我们看到了更多表观遗传机制在药物成瘾研究领域的前景。

#### 3.1 成瘾记忆再巩固过程的表观遗传机制研究

近几年来, 记忆再巩固是学习记忆领域里的一个研究热点, 结果表明记忆再巩固与记忆巩固存在

部分共同的神经机制,但它不是巩固过程的延续,而是记忆过程中的一个独立现象,存在特有的神经机制。再巩固理论为成瘾记忆的长期性提供了一种新的解释机制,在特定环境使用成瘾药物会激活已经形成的成瘾记忆,被激活的记忆后会变得不稳定,在成瘾药物作用下能够促进记忆的再巩固过程,使原有的记忆痕迹更加牢固,多次结合后便产生病理性记忆,这种异常的再巩固机制可能导致成瘾记忆长期存在。

记忆再巩固过程需要合成新的蛋白质来维持原来的记忆的稳定,记忆提取激活后在外周或记忆相关脑区(如,海马、基底外侧杏仁核、伏隔核)注射蛋白合成抑制剂能阻断原来形成的成瘾记忆<sup>[37,38]</sup>。ERK是参与成瘾记忆再巩固过程的重要分子,药物相关的环境线索在唤醒成瘾记忆时能够激活ERK的表达,记忆唤醒后抑制ERK通路可阻断记忆的再巩固过程,从而消除或减弱原来的成瘾记忆<sup>[39,40]</sup>,抑制ERK通路下游的锌指蛋白(Zif268)的表达同样能干扰记忆的再巩固<sup>[41]</sup>。说明ERK通路是成瘾记忆再巩固的关键环节,这种反复的再巩固过程和其积累效应会导致一段时间内相关记忆不容易消退致使成瘾记忆长期存在。记忆再巩固的表现遗传机制研究可能是该领域研究的一个新的趋势。

### 3.2 成瘾过程中促进记忆的基因与抑制记忆基因的表现遗传学改变

许多基因参与记忆形成、巩固、保持与提取过程,一类是记忆促进基因(memory promoting genes),另一类是记忆抑制基因(memory suppressing genes)。目前大多数研究关注记忆促进基因在记忆形成过程中的作用,发现了一些在短时记忆转化为长时记忆过程中起关键作用的基因。相对于记忆促进基因研究取得的重要进展,目前对记忆抑制基因情况知之甚少,蛋白磷酸酯酶1(protein phosphatase 1, PP1)与cAMP反应元件结合蛋白2(CREB2)是目前已知的两个抑制长时记忆形成的分子,二者都是多巴胺受体激活后诱发的cAMP/PKA/CREB通路的重要环节,抑制PP1与CREB2基因的表达则促进短时记忆向长时记忆的转换<sup>[42,43]</sup>。提示这种甲基化的发生与记忆形成过程中匹配的环境线索相联系,即在条件化的过程起重要作用。因此,综合研究成瘾药物作用先记忆促进与记忆抑制基因的表现学变化便于更清晰的阐明成瘾记忆长期存在的分子机制。

### 3.3 存在的问题

许多表现遗传调控子的特异性拮抗剂的缺乏阻碍了精神障碍相关的染色质重塑的研究。所有的可用的组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的拮抗剂都是非特异性的,能够阻止所有一型和二型的HDACs。更别说一些特定的HDACs(比如三型HDACs: termed sirtuins 酵素和二型HDACs: HDAC6)除了组蛋白还能使其他蛋白质脱去乙酰基,这就使对这些抑制剂的生物学作用的解释更加复杂化了。特定HDACs或其他染色质重塑的特异性抑制剂才能使我们区分出精神病理现象中表现遗传调控机制所起的特定的作用。

同样因为特异性拮抗剂的缺乏,使另一种可以造成染色体构型变化的表现遗传学机制——DNA甲基化在药物成瘾领域难以有效开展。DNA的甲基化是在DNA甲基化转移酶(DNMTs)的作用下使CpG二核苷酸5'端的胞嘧啶转变为5'甲基胞嘧啶。作为最早发现的基因表观修饰方式之一,DNA甲基化的作用在基因表达调控中的作用得到广泛的研究。转基因的分子生物学研究中,甚至有证据表明基因的甲基化才是表现遗传学记忆形成的本质,只有基因的甲基化能保证转基因的永久沉默和不再激活。可是目前可以用于行为药理研究中,只有DNMTs的抑制剂5-氮杂胞苷,没有有效的反向作用的药物,极大地限制了研究工作的开展。

另外,培育出缺乏特定染色质基因的动物模型和模式动物全基因组甲基化芯片对于这方面研究也非常重要。

### 参考文献

- 1 McClung C A, Nestler E J. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nat Neurosci*, 2003, 6: 1208-1215
- 2 Hyman S E, Malenka R C, Nestler E J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*, 2005, 29: 565-598
- 3 Miller C A, Sweatt J D. Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, 2007, 53: 857-869.
- 4 O'Brien C P. Research advances in the understanding and treatment of addiction. *Am J Addict*, 2003, 12(Suppl 2): S36-S47
- 5 Nestler E J. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2002, 78(3): 637-647
- 6 Weiss F, Maldonado-Vlaar C S, Parsons L H, et al. Control of cocaine-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats: effects on recovery of extinguished operant-responding

- and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(8): 4321~4326
- 7 Carlezon Jr W A, Duman R S, Nestler E J. The many faces of CREB. *Trends Neurosci*, 2005, 28: 436~445
- 8 Mouravlev A, Dunning J, Young D, et al. Somatic gene transfer of cAMP response element-binding protein attenuates memory impairment in aging rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 4705~4710
- 9 Josselyn S A, Kida S, Silva A J. Inducible repression of CREB function disrupts amygdala-dependent memory. *Neurobiol Learn Mem*, 2004, 82(2): 159~163
- 10 McClung C A, Nestler E J. Neuroplasticity mediated by altered gene expression. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(1): 3~17
- 11 Zachariou V, Bolanos C A, Selley D E, et al. An essential role for DeltaFosB in the nucleus accumbens in morphine action. *Nat Neuroscience*, 2006, 9: 205~211
- 12 Nestler E J, Barrot M, Self D W. DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 11042~11046
- 13 Levine A A, Guan Z, Barco A, et al. CREB-binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 19186~19191
- 14 Norrholm S D, Bibb J A, Nestler E J, et al. Cocaine-induced proliferation of dendritic spines in the nucleus accumbens is dependent on the activity of cyclin-dependent kinase-5. *Neuroscience*, 2003, 116: 19~22
- 15 Cavalli G. Chromatin and epigenetics in development: blending cellular memory with cell fate plasticity. *Development*, 2006, 133(11): 2089~2094
- 16 Feng Y Q, Desprat R, Fu H, et al. DNA methylation supports intrinsic epigenetic memory in mammalian cells. *PLoS Genetics*, 2006, 2(4): e65
- 17 Levenson J M, Sweatt J D. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6(2): 108~118
- 18 Wood M A, Hawk J D, Abel T. Combinatorial chromatin modifications and memory storage: a code for memory? *Learning & Memory*, 2006, 13(3): 241~244
- 19 Berger S L. An embarrassment of niches: the many covalent modifications of histones in transcriptional regulation. *Oncogene*, 2001, 20: 3007~3013
- 20 Grewal S I, Moazed D. Heterochromatin and epigenetic control of gene expression. *Science*, 2003, 301(5634): 798~802
- 21 Black Y D, Maclaren F R, Naydenov A V, et al. Altered attention and prefrontal cortex gene expression in rats after binge-like exposure to cocaine during adolescence. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26(38): 9656~9665
- 22 Tsankova N, Renthal W, Kumar A, et al. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 2007, 8: 355~367
- 23 Kumar A, Choi K H, Renthal W, et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*, 2005, 48(2): 303~314
- 24 Brami-Cherrier K, et al. Parsing molecular and behavioral effects of cocaine in mitogen- and stressactivated protein kinase-1-deficient mice. *J. Neurosci*, 2005, 25: 11444~11454
- 25 Grimm J W, et al. Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine: implications for incubation of cocaine craving. *J. Neurosci*, 2003, 23: 742~747
- 26 Bibb J A, et al. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. *Nature*, 2001, 410: 376~380
- 27 Tsankova N M, Kumar A, Nestler E J. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J. Neurosci*, 2004, 24: 5603~5610
- 28 Lee M P. Genome-wide analysis of epigenetics in cancer. *Ann. NY Acad. Sci*, 2003, 983: 101~109
- 29 Lee T I, et al. Control of developmental regulators by Polycomb in human embryonic stem cells. *Cell*, 2006, 125: 301~313
- 30 Impey S, et al. Defining the CREB regulon: a genomewide analysis of transcription factor regulatory regions. *Cell*, 2004, 119: 1041~1054i.
- 31 Renthal W, Maze I, Krishnan V, et al., Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*, 2007, 56(3): 517~529
- 32 Cassel S, Carouge D, Gensburger C, et al. Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. *Molecular Pharmacology*, 2006, 70(2): 487~492
- 33 Colvis C M, Pollock J D, Goodman R H, et al. Epigenetic mechanisms and gene networks in the nervous system. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25(45): 10379~10389
- 34 Kalda A, Heidmets L T, Shen H Y, et al., Histone deacetylase inhibitors modulates the induction and expression of amphetamine-induced behavioral sensitization partially through an associated learning of the environment in mice. *Behav Brain Res*, 2007, 181(1): 76~84
- 35 McClung C A, Ulery P G, Perrotti L I, et al., ΔFosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain. *Brain Res. Mol. Brain Res*, 2004, 132: 146~154
- 36 Nestler E J, Barrot M, Self D W. ΔFosB: a sustained molecular switch for addiction. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2001, 98: 11042~11046
- 37 Lee J L, Di Ciano P, Thomas K L, et al. Disrupting

- reconsolidation of drug memories reduces cocaine-seeking behavior. *Neuron*, 2005, 47(6): 795~801
- 38 Lee J L, Milton A L, Everitt B J. Cue-induced cocaine seeking and relapse are reduced by disruption of drug memory reconsolidation. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26(22): 5881~5887
- 39 Miller C A, Marshall J F. Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron*, 2005, 47(6): 873~884
- 40 Valjent E, Corbille A G, Bertran-Gonzalez J, et al. Inhibition of ERK pathway or protein synthesis during reexposure to drugs of abuse erases previously learned place preference. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(8): 2932~29376
- 41 Radwanska K, Caboche J, Kaczmarek L. Extracellular signal-regulated kinases (ERKs) modulate cocaine-induced gene expression in the mouse amygdale. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(4): 939~948
- 42 Chen A, Muzzio I A, Malleret G, et al. Inducible enhancement of memory storage and synaptic plasticity in transgenic mice expressing an inhibitor of ATF4 (CREB-2) and C/EBP proteins. *Neuron*, 2003, 39(4): 655~669
- 43 Genoux D, Haditsch U, Knobloch M, et al. Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature*, 2002, 418(6901): 970~975

## Epigenetics: A Mechanism of Addictive Memory

LI Yong-Hui<sup>1</sup> HAN Jin<sup>1,2</sup> SUI Nan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> Key lab of mental health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

(<sup>2</sup> Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** Persistent addictive memory has been one of the potential reasons to relapse. But the molecular mechanism of addictive memory is not clear. Epigenetic mechanism may be one of the potential substrates to keep the addictive memory persistent. And it has been established that drug of abuse can modify the chromatin structures through histone acetylation and DNA methylation, and further modulate gene expression underlying long-term neural plasticity. And the epigenetic mechanism of memory reconsolidation involved memory promoting and suppressing genes will be an attractive field in the future.

**Key words:** addiction, epigenetics, Histone acetylation, DNA methylation.