

# DNA 表观遗传修饰在药物成瘾记忆中的作用及机制\*

张建军 蒋丰泽 隋 南

(中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101)  
(中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

**摘 要** DNA 表观遗传修饰主要包括 DNA 甲基转移酶介导的 DNA 甲基化和 10-11 易位酶介导的 DNA 去甲基化。这两种表观遗传修饰都可以响应环境刺激, 调控基因表达, 引起神经功能和行为的改变。已有大量研究表明 DNA 甲基化是调控成瘾记忆的重要机制之一, 近年来也发现 DNA 去甲基化参与调控恐惧记忆及成瘾行为, 提示 DNA 表观遗传修饰在成瘾记忆中的作用需要重新评估。本文将重点讨论 DNA 甲基化和去甲基化可能共同调控成瘾记忆, 探讨其调控机制, 并试图提出可深入的研究展望。

**关键词** DNA 甲基化; DNA 去甲基化; 药物成瘾记忆

**分类号** B845

## 1 引言

药物成瘾的核心特征是即使经过长期戒断, 成瘾者的复吸率依然很高(Berke & Hyman, 2000), 成瘾相关记忆的持久存在是内在原因。用药相关的环境线索(条件性刺激, conditioned stimulus, CS)与成瘾性药物(非条件性刺激, unconditioned stimulus, US)引起的欣快感反复匹配, 形成药物成瘾相关记忆。成瘾个体暴露于 CS 会唤起药物作用的相关记忆, 产生渴求并导致复吸(Fuchs et al., 2005)。

成瘾记忆的加工依赖于奖赏-记忆环路突触可塑性的改变(Kauer & Malenka, 2007; Robbins, Ersche, & Everitt, 2008), 而神经元可塑性的稳定改变需要基因表达的长时程调控。表观遗传学是近年来备受关注的基因表达的调控机制, 其中最为稳定的 DNA 甲基化被认为能够调节经验依赖的基因表达, 从而引起神经功能和行为的改变(Halder et al., 2015)。长期以来 DNA 甲基化都被认为可以永久沉默基因(Day & Sweatt, 2011)。但近年来的研究发现, 哺乳动物体内存在 TET (ten-

eleven translocation)酶家族催化的主动去甲基化过程, 促使研究者重新理解 DNA 甲基化调控神经元长时程可塑性的机制: DNA 表观遗传修饰, 包括 DNA 甲基化和去甲基化, 可能共同调控关键基因的表达(Ito et al., 2011; Tahiliani et al., 2009)。本文将概述 DNA 表观遗传修饰在调控药物成瘾记忆中的作用的研究进展。

## 2 DNA 表观遗传修饰

DNA 的表观遗传修饰是在生物体本身的 DNA 序列不发生改变的情况下, 由外在环境刺激而产生的对 DNA 序列的修饰, 包括 DNA 甲基化, 以及近年来发现的 DNA 去甲基化过程。DNA 的表观遗传修饰作为一个编码过去经验、整合现在经验的信号传导平台, 能够调控基因转录从而调节神经元功能, 进而影响未来的行为。因此, DNA 表观遗传修饰成为介导学习记忆的重要分子机制。

### 2.1 DNA 甲基化及 DNA 甲基转移酶

DNA 甲基化通常发生于二核苷酸(CpG)中胞嘧啶(Cytosine, C)的第 5 位碳原子上。在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下, 胞嘧啶接受 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)提供的甲基, 被共价修饰为 5-甲基胞嘧啶(5-mC)。如果被甲基化区域是在某基因的启动子序列中, DNA 甲基化往往使基因沉默, 转录被抑制, 蛋白表达水

收稿日期: 2017-03-21

\* 国家重点基础研究发展计划(2015CB553501), 国家自然科学基金(91332115; 31400880)资助。

蒋丰泽和张建军为共同第一作者。

通讯作者: 隋南, E-mail: suin@psych.ac.cn

平会下降(Tuesta & Zhang, 2014)。

催化 DNA 发生甲基化的 DNMT 主要有 DNMT1、DNMT3a 和 DNMT3b 三种亚型。DNMT3a/3b 催化从头合成(*de novo*)的甲基化(未被甲基化的胞嘧啶产生甲基化)。而 DNMT1 主要负责甲基化的保持(maintenance), 既 DNA 双链中有一条被甲基化后, DNMT1 催化另一条链发生甲基化。这使得即使其中一条 DNA 链的甲基基团被移除, DNMT1 能够识别到这个位点, 并通过甲基化此位点使甲基化水平保持稳定。因此, 长期以来人们认为甲基化修饰相比其他转录调控机制具有更好的稳定性, 并且能参与学习记忆相关基因的长时程调控(Halder et al., 2015; Miller & Sweatt, 2007)。

## 2.2 主动的 DNA 去甲基化及 TET 酶家族

DNA 甲基化曾被认为是一种可遗传的、不能发生快速改变的稳定遗传标志。但近年来越来越多的证据表明, DNA 会发生主动去甲基化。已有的研究表明, 在神经系统中主要的 DNA 主动去甲基化机制, 是由 TET 催化 5-mC 氧化生成 5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC), 进一步生成 5-甲酰胞嘧啶(5-fmC)和 5-羧基胞嘧啶(5-caC)(Ito et al., 2011; Tahiliani et al., 2009)。胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶(thymine DNA glycosylase, TDG)将 5-fmC 和 5-caC 剪切出脱碱基位点, 再通过 DNA 的修复途径产生一个没有修饰的胞嘧啶(Zovkic, Guzman-Karlsson, & Sweatt, 2013)。有的学者认为 5-hmC 不仅是 DNA 去甲基化的中介物, 也可以作为表观遗传学的稳定标志物, 在基因表达调控中发挥重要作用(Li et al., 2015; Song et al., 2013; Szulwach et al., 2011)。

哺乳动物中现已发现三种 TET 酶, 分别是 TET1、TET2 和 TET3。TET 及其催化产物 5-hmC 在大脑内大量存在, 且突触可塑性和记忆相关的基因上 5-mC 的水平发生着快速、可逆的改变, 说明 TET 在神经活动特别是记忆加工中可能发挥关键作用(Kaas et al., 2013; Rudenko et al., 2013; Sultan, Wang, Tront, Liebermann, & Sweatt, 2012)。与 TET1 和 TET2 相比, TET3 在记忆加工的关键脑区——皮层和海马中有更多的表达(Alaghband, Bredy, & Wood, 2016), 提示不同亚型 TET 发挥的作用可能不同。

## 3 DNA 表观遗传修饰在学习记忆中的作用

联合型学习的过程也是记忆的形成过程, US 和 CS 之间建立联系, 记忆在形成后如果经过巩固就可以成为长时记忆。当个体再次暴露于 US 或 CS 时, 长时记忆被提取, 会进入再巩固阶段, 此时记忆不稳定, 易被干扰。如果多次或长时间地单独呈现 CS, 之前形成的记忆会逐渐消退(Sandkühler & Lee, 2013)。

成瘾记忆与自然奖赏记忆、恐惧记忆共用相似的环路与分子机制(Hyman, Malenka, & Nestler, 2006; Kelley, 2004), 特别是有相似的 DNA 甲基化调控机制。比如抑制 DNMT 对成瘾记忆与恐惧记忆的再巩固都有破坏作用(Liu, Zhang, Li, & Sui, 2016; Maddox & Schafe, 2011; Shi et al., 2015), 抑制药物成瘾的关键脑区中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)中的 DNA 甲基化, 也会破坏糖水奖赏记忆的形成(Day et al., 2013)。因此, DNA 表观遗传修饰在学习记忆中的作用能有助于了解其在成瘾记忆中的可能作用。

Miller 等研究人员发现, 环境恐惧学习可以提高 PP1 (蛋白磷酸酶 1, 记忆抑制因子)启动子区域的 DNA 甲基化水平, 但是参与突触可塑性的蛋白 reelin 的启动子区域却发生了去甲基化过程(Miller & Sweatt, 2007)。抑制 DNMT 阻断了 PP1 甲基化的同时提高了 reelin 的去甲基化, 恐惧记忆的形成也被破坏。表明记忆的形成需要部分基因的激活和部分基因的沉默(Alaghband et al., 2016)。有趣的是, 单独的电击并不能引起 DNA 甲基化水平发生显著变化, 提示记忆形成过程中的条件化(如伤害刺激与环境线索的匹配)才是 DNA 甲基化和去甲基化发生的关键。Miller 等人的研究结果也提示 DNA 甲基化和去甲基化可能动态调控记忆的形成, 但是相关研究很少。TET 酶家族催化 DNA 去甲基化作用的证实, 极大地推进了对 DNA 甲基化修饰在学习记忆中的作用的研究。

已有研究表明 TET1 和 TET3 均参与学习记忆过程。敲除小鼠的 TET1 会引起神经发生相关基因的启动子区域发生高甲基化, 转录被抑制, 从而破坏海马的神经发生并损害空间记忆的形成(Zhang et al., 2013), 还可以增强空间记忆和恐惧记忆的巩固和长期保持(Kumar et al., 2015)。但也

有研究表明,敲除 TET1 并不影响空间记忆和恐惧记忆的形成,而是抑制了空间记忆和恐惧记忆的消退(Rudenko et al., 2013)。这些不完全一致的研究结果提示 TET1 在记忆的不同阶段分别发挥什么作用还需要进一步的研究。过表达 TET1 同样不影响恐惧记忆的形成,却抑制了恐惧记忆的长期维持(Kaas et al., 2013)。TET3 参与恐惧记忆的消退。恐惧记忆消退后, TET3 在前额叶皮层边缘下区(infralimbic prefrontal cortex, ILPFC)有显著的升高,敲减 ILPFC 的 TET3 会破坏消退(Li et al., 2014)。这些研究结果共同提示 TET 的表达水平和记忆的稳固性负相关。

DNA 表观遗传修饰对学习记忆的调控可能是通过调节海马、伏核以及皮层等奖赏和记忆加工脑区内的神经活动及突触可塑性来实现的(Nestler, 2014; Robison & Nestler, 2011)。干预 DNA 表观遗传修饰影响神经活动及突触可塑性。敲除小鼠的 DNMT1 和 DNMT3a 后,神经元内的 DNA 甲基化水平显著下降,突触可塑性基因(MHC 和 Stat1)表达上调,海马 CA1 的突触可塑性和学习记忆功能受损(Feng et al., 2010)。过表达 DNMT3a 可以增加 NAc 神经元树突棘的密度(LaPlant et al., 2010)。DNMT 通过影响突触可塑性相关基因表达以及影响神经元形态,最终改变了神经元的突触可塑性。敲减或过表达海马神经元的 TET3 能够通过影响突触表面 GluR1 的表达水平分别增加或降低兴奋性谷氨酸突触传递(Yu et al., 2015)。

在海马、伏核和皮层等脑区内, DNA 甲基化和去甲基化对学习记忆进行调控。而成瘾记忆的形成和保持同样依赖于这些脑区及其通路连接发挥作用(Robbins et al., 2008), 这些脑区发生突触可塑性的长期改变是成瘾记忆形成的神经生理基础。DNA 甲基化和去甲基化通过调控基因表达来调控这些脑区突触可塑性发生长期改变,进而参与调控成瘾行为及成瘾记忆(Nestler, 2014; Robison & Nestler, 2011)。

#### 4 DNA 表观遗传修饰在成瘾记忆中的作用及机制

即使经过长期戒断,成瘾个体再次暴露于用药相关线索依然会唤起药物成瘾相关记忆,产生强烈渴求并导致复吸(Fuchs et al., 2005)。因此,药物成瘾记忆是研究成瘾和预防复吸的关键点。研

究药物成瘾记忆的关键目标之一是理解其持久存在的分子调控机制。DNA 表观遗传修饰可能是建立稳定的转录模式、调控成瘾记忆长期存在的重要机制。已有一些研究揭示了 DNA 甲基化在成瘾记忆加工的各个阶段发挥重要作用,而少量研究也表明 TET 酶催化的 DNA 去甲基化也参与此过程。

成瘾药物本身可以诱导特异亚型 DNMT 和 TET 的表达发生改变。急性和慢性可卡因暴露都会上调伏隔核中 DNMT3a 的表达,慢性可卡因暴露还会引起 DNMT1 表达改变(LaPlant et al., 2010),提示不同亚型 DNMT 在成瘾中可能在不同时段发挥不同作用。系统给予甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸(SAM),可以调控 NAc 内可卡因诱导的部分基因的 DNA 甲基化水平(Anier, Zharkovsky, & Kalda, 2013)。反复的可卡因暴露还会导致小鼠和成瘾者 NAc 中 TET1 的 mRNA 和蛋白水平下降,但不影响 TET2 和 TET3 的表达(Feng et al., 2015)。

干预 DNMT 和 TET 影响成瘾记忆的加工。应用条件位置偏爱/厌恶模型, Han 等人的工作表明海马 CA1 与前边缘皮层中的 DNA 甲基化分别参与成瘾奖赏记忆的形成/巩固以及提取(Han et al., 2010; Zhang, Han, & Sui, 2014),蛋白磷酸酶 PP1 是 DNA 甲基化作用的主要靶点(Zhang et al., 2014)。岛叶 AI (agranular insular)亚区以及基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)中的 DNA 甲基化则在成瘾戒断相关负性情绪记忆的再巩固中发挥重要作用(Liu et al., 2016),类似的研究同样表明, BLA 中的 DNA 甲基化同样参与调控成瘾奖赏记忆的再巩固过程(Shi et al., 2015)。这些结果共同说明不同脑区的 DNA 甲基化在成瘾记忆的不同过程发挥调控作用。DNA 去甲基化在成瘾记忆中的作用似乎与 DNA 甲基化的作用相反。敲减 NAc 的 TET1 促进了可卡因成瘾记忆的形成,相反,在 NAc 过表达 TET1,弱化了成瘾记忆的形成,说明 NAc 的 TET1 对成瘾记忆的形成发挥负性调控作用(Feng et al., 2015)。由于 DNA 甲基化和去甲基化分别通过在 DNA 上添加或移除甲基从而沉默或激活基因表达,所以对成瘾记忆相反的调控作用可能是他们作用于相同的关键基因来实现的。

TET 可通过调控突触膜表面 GluR1 的水平进而影响突触传递(Yu et al., 2015)。突触缩放(synaptic scaling)现象是根据神经活动对神经元突触强度进行修饰,使神经元的活动在正常范围内波动,

维持在一个相对稳定的状态,属于突触自身稳态可塑性机制。该机制参与记忆的形成及储存。使用河豚毒素(TTX)抑制培养的大鼠海马神经元的活性后,DNA甲基化水平降低且编码谷氨酸受体的基因表达升高,引起突触放大现象;而无论用DNMT阻断剂RG108或敲减DNMT1和DNMT3a,均能出现和使用TTX相同程度的突触放大现象(Meadows et al., 2015)。有趣的是,敲减TET1能阻断由RG108诱导的突触放大现象(Meadows et al., 2015),一种可能是TET1是DNMT的靶基因之一,另一种可能是在DNMT和TET的共同作用下,相同靶基因上甲基修饰的稳态介导了突触的正常功能。综上,DNA甲基化和去甲基化均能调控突触可塑性与神经活动。

DNMT和TET对基因的调控作用具有基因特异性与长期性的特征。在可卡因成瘾记忆的保持过程中,DNMT时间依赖地、特异性地甲基化某些重要基因(Massart et al., 2015)。单次的联合型学习能引起前额叶皮层的钙调磷酸酶基因(CaM)发生高甲基化,且能够持续一个月(Miller et al., 2010)。慢性可卡因暴露虽然抑制TET1的表达,但是小鼠脑内整体的5-mC和5-hmC的水平并没有显著变化,5-hmC只在可卡因行为中起到关键作用的基因转录区域上聚集,一些特殊位点(Adcy1, Hrk, Ntrk2)内的5-hmC的变化至少持续了1个月(Feng et al., 2015)。这些证据共同提示:在成瘾记忆的加工过程中,部分基因或位点发生甲基化,而另一些基因或位点发生去甲基化,其中少数关键靶基因的甲基化或去甲基化修饰都具有长期维持的特点,DNMT和TET除了有部分共同的靶基因外,还有各自特异修饰的靶基因。这些机制很有可能是成瘾记忆长期存在的神经生理基础。

在成瘾记忆加工过程中DNA甲基化与去甲基化的发生时间可能不完全重合。一项自然奖赏记忆的研究发现,DNMT1和TET在食物-线索的联合型学习发生后1h表达上升而24h表达下降,DNMT3在5h上升至24h回落到基线水平,提示DNA甲基化和去甲基化共同参与奖赏记忆的形成,且不同的酶在不同的时间点起到不同的作用(Biergans, Giovanni Galizia, Reinhard, & Claudianos, 2015)。

## 5 研究展望

TET在成瘾记忆中的作用的研究刚刚开展,

促使研究者重新审视DNA表观遗传修饰调控成瘾记忆的机制,将来可能在如下方向上有所突破:1)成瘾记忆的不同阶段,DNA甲基化与去甲基化是否发挥不同的作用,需要在同一项研究中同时考察DNA甲基化和去甲基化的作用;2)成瘾记忆的不同阶段,DNA甲基化与去甲基化发生及变化规律,DNMT与TET之间是否能相互诱导/干预表达,或者存在蛋白之间的直接作用;3)DNMT和TET除了作用于不同基因外,是否还通过修饰相同的靶基因调控成瘾记忆,应用HMST-Seq(Hydroxymethylation and methylation sensitive tag sequencing)技术,同时分析基因组不同区域的甲基化水平和羟甲基化水平分布特征将提供有力证据;4)尽管5-fC和5-caC这两种物质在学习记忆中的功能还知之甚少(Song et al., 2013),但基于已知的关于5-mC和5-hmC的作用,5-fC和5-caC也很可能参与神经活动的调控。去甲基化的中间产物在基因表达调控中的作用也是未来研究的方向之一。

## 参考文献

- Alaghband, Y., Bredy, T. W., & Wood, M. A. (2016). The role of active DNA demethylation and Tet enzyme function in memory formation and cocaine action. *Neuroscience Letters*, 625, 40–46, doi: 10.1016/j.neulet.2016.01.023.
- Anier, K., Zharkovsky, A., & Kalda, A. (2013). S-adenosylmethionine modifies cocaine-induced DNA methylation and increases locomotor sensitization in mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(9), 2053–2066, doi: 10.1017/s1461145713000394.
- Berke, J. D., & Hyman, S. E. (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 25, 515–532.
- Biergans, S. D., Giovanni Galizia, C., Reinhard, J., & Claudianos, C. (2015). Dnmts and Tet target memory-associated genes after appetitive olfactory training in honey bees. *Scientific Reports*, 5, 16223. doi: 10.1038/srep16223.
- Day, J. J., Childs, D., Guzman-Karlsson, M. C., Kibe, M., Moulden, J., Song, E., ... Sweatt, J. D. (2013). DNA methylation regulates associative reward learning. *Nature Neuroscience*, 16, 1445–1452, doi: 10.1038/nn.3504.
- Day, J. J., & Sweatt, J. D. (2011). Cognitive neuroepigenetics: a role for epigenetic mechanisms in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96, 2–12, doi: 10.1016/j.nlm.2010.12.008.
- Feng, J., Shao, N. Y., Szulwach, K. E., Vialou, V., Huynh, J.,

- Zhong, C., ... Nestler, E. J. (2015). Role of Tet1 and 5-hydroxymethylcytosine in cocaine action. *Nature Neuroscience*, 18, 536–544, doi: 10.1038/nn.3976.
- Feng, J., Zhou, Y., Campbell, S. L., Le, T., Li, E., Sweatt, J. D., ... Fan, G. P. (2010). Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons. *Nature Neuroscience*, 13, 423–430, doi: 10.1038/nn.2514.
- Fuchs, R. A., Evans, K. A., Ledford, C. C., Parker, M. P., Case, J. M., Mehta, R. H., & See, R. E. (2005). The role of the dorsomedial prefrontal cortex, basolateral amygdala, and dorsal hippocampus in contextual reinstatement of cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*, 30, 296–309, doi: 10.1038/sj.npp.1300579.
- Halder, R., Hennion, M., Vidal, R. O., Shomroni, O., Rahman, R. U., Rajput, A., ... Bonn, S. (2015). DNA methylation changes in plasticity genes accompany the formation and maintenance of memory. *Nature Neuroscience*, 19, 102–110, doi: 10.1038/nn.4194.
- Han, J., Li, Y. H., Wang, D. M., Wei, C. G., Yang, X. Y., & Sui, N. (2010). Effect of 5-aza-2'-deoxycytidine microinjecting into hippocampus and prelimbic cortex on acquisition and retrieval of cocaine-induced place preference in C57BL/6 mice. *European Journal of Pharmacology*, 642, 93–98, doi: 10.1016/j.ejphar.2010.05.050.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565–598.
- Ito, S., Shen, L., Dai, Q., Wu, S. C., Collins, L. B., Swenberg, J. A., ... Zhang, Y. (2011). Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*, 333, 1300–1303, doi: 10.1126/science.1210597.
- Kaas, G. A., Zhong, C., Eason, D. E., Ross, D. L., Vachhani, R. V., Ming, G. L., ... Sweatt, J. D. (2013). TET1 controls CNS 5-methylcytosine hydroxylation, active DNA demethylation, gene transcription, and memory formation. *Neuron*, 79, 1086–1093, doi: 10.1016/j.neuron.2013.08.032.
- Kauer, J. A., & Malenka, R. C. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 844–858, doi: 10.1038/nrn2234.
- Kelley, A. E. (2004). Memory and addiction: Shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron*, 44, 161–179, doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.016.
- Kumar, D., Aggarwal, M., Kaas, G. A., Lewis, J., Wang, J., Ross, D. L., ... Sweatt, J. D. (2015). Tet1 oxidase regulates neuronal gene transcription, active DNA hydroxymethylation, object location memory, and threat recognition memory. *Neuroepigenetics*, 4, 12–27, doi: 10.1016/j.nepig.2015.10.002.
- LaPlant, Q., Vialou, V., Covington, H. E., III, Dumitriu, D., Feng, J., Warren, B. L., ... Nestler, E. J. (2010). Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nature Neuroscience*, 13, 1137–1143, doi: 10.1038/nn.2619.
- Li, S. S., Papale, L. A., Kintner, D. B., Sabat, G., Barrett-Wilt, G. A., Cengiz, P., & Alisch, R. S. (2015). Hippocampal increase of 5-hmC in the glucocorticoid receptor gene following acute stress. *Behavioural Brain Research*, 286, 236–240, doi: 10.1016/j.bbr.2015.03.002.
- Li, X., Wei, W., Zhao, Q. Y., Widagdo, J., Baker-Andresen, D., Flavell, C. R., ... Bredy, T. W. (2014). Neocortical Tet3-mediated accumulation of 5-hydroxymethylcytosine promotes rapid behavioral adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 7120–7125, doi: 10.1073/pnas.1318906111.
- Liu, P., Zhang, J. J., Li, M., & Sui, N. (2016). Distinctive roles of 5-aza-2'-deoxycytidine in anterior agranular insular and basolateral amygdala in reconsolidation of aversive memory associated with morphine in rats. *Frontiers Research Foundation*, 10, 50, doi: 10.3389/fnbeh.2016.00050.
- Maddox, S. A., & Schafe, G. E. (2011). Epigenetic alterations in the lateral amygdala are required for reconsolidation of a Pavlovian fear memory. *Learning Memory*, 18, 579–593, doi: 10.1101/lm.2243411.
- Massart, R., Barnea, R., Dikshtein, Y., Suderman, M., Meir, O., Hallett, M., ... Yadid, G. (2015). Role of DNA methylation in the nucleus accumbens in incubation of cocaine craving. *The Journal of Neuroscience*, 35, 8042–8058, doi: 10.1523/jneurosci.3053-14.2015.
- Meadows, J. P., Guzman-Karlsson, M. C., Phillips, S., Holleman, C., Posey, J. L., Day, J. J., ... Sweatt, J. D. (2015). DNA methylation regulates neuronal glutamatergic synaptic scaling. *Science Signaling*, 8, ra61, doi: 10.1126/scisignal.aab0715.
- Miller, C. A., Gavin, C. F., White, J. A., Parrish, R. R., Honasoge, A., Yancey, C. R., ... Sweatt, J. D. (2010). Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nature Neuroscience*, 13, 664–666, doi: 10.1038/nn.2560.
- Miller, C. A., & Sweatt, J. D. (2007). Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, 53, 857–869, doi: 10.1016/j.neuron.2007.02.022.
- Nestler, E. J. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 76, 259–268, doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.004.
- Robbins, T. W., Ersche, K. D., & Everitt, B. J. (2008). Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 1–21, doi: 10.1196/annals.1441.020.
- Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2011). Transcriptional and

- epigenetic mechanisms of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 623–637, doi: 10.1038/nrn3111.
- Rudenko, A., Dawlaty, M. M., Seo, J., Cheng, A. W., Meng, J., Le, T., ... Tsai, L.-H. (2013). Tet1 is critical for neuronal activity-regulated gene expression and memory extinction. *Neuron*, 79, 1109–1122, doi: 10.1016/j.neuron.2013.08.003.
- Sandkühler, J., & Lee, J. (2013). How to erase memory traces of pain and fear. *Trends in Neurosciences*, 36, 343–352, doi: 10.1016/j.tins.2013.03.004.
- Shi, H. S., Luo, Y. X., Yin, X., Wu, H. H., Xue, G., Geng, X. H., & Hou, Y. N. (2015). Reconsolidation of a cocaine associated memory requires DNA methyltransferase activity in the basolateral amygdala. *Scientific Reports*, 5, 13327, doi: 10.1038/srep13327.
- Song, C.-X., Szulwach, K. E., Dai, Q., Fu, Y., Mao, S.-Q., Lin, L., ... He, C. (2013). Genome-wide profiling of 5-formylcytosine reveals its roles in epigenetic priming. *Cell*, 153, 678–691, doi: 10.1016/j.cell.2013.04.001.
- Sultan, F. A., Wang, J., Tront, J., Liebermann, D. A., & Sweatt, J. D. (2012). Genetic deletion of *gadd45b*, a regulator of active DNA demethylation, enhances long-term memory and synaptic plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 32, 17059–17066, doi: 10.1523/jneurosci.1747-12.2012.
- Szulwach, K. E., Li, X. K., Li, Y. J., Song, C.-X., Wu, H., Dai, Q., ... Jin, P. (2011). 5-hmC-mediated epigenetic dynamics during postnatal neurodevelopment and aging. *Nature Neuroscience*, 14, 1607–1616, doi: 10.1038/nn.2959.
- Tahiliani, M., Koh, K. P., Shen, Y. H., Pastor, W. A., Bandukwala, H., Brudno, Y., ... Rao, A. (2009). Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, 324, 930–935, doi: 10.1126/science.1170116.
- Tuesta, L. M., & Zhang, Y. (2014). Mechanisms of epigenetic memory and addiction. *The EMBO Journal*, 33, 1091–1103, doi: 10.1002/embj.201488106.
- Yu, H. M., Su, Y. J., Shin, J., Zhong, C., Guo, J. U., Weng, Y.-L., ... Song, H. J. (2015). Tet3 regulates synaptic transmission and homeostatic plasticity via DNA oxidation and repair. *Nature Neuroscience*, 18, 836–843, doi: 10.1038/nn.4008.
- Zhang, J.-J., Han, J., & Sui, N. (2014). Okadaic acid blocks the effects of 5-aza-2-deoxycytidine on consolidation, acquisition and retrieval of morphine-induced place preference in rats. *Neuropharmacology*, 86, 282–293, doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.08.005.
- Zhang, R.-R., Cui, Q.-Y., Murai, K., Lim, Y. C., Smith, Z. D., Jin, S. N., ... Xu, G.-L. (2013). Tet1 Regulates Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognition. *Cell Stem Cell*, 13, 237–245, doi: 10.1016/j.stem.2013.05.006.
- Zovkic, I. B., Guzman-Karlsson, M. C., & Sweatt, J. D. (2013). Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learning Memory*, 20, 61–74, doi: 10.1101/lm.026575.112.

## The role and mechanisms of DNA epigenetic modification in drug related memory

ZHANG Jian-Jun; JIANG Feng-Ze; SUI Nan

(CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Beijing 100101, China)

(Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** DNA epigenetic modification includes DNA methylation, which was catalyzed by the DNA methyltransferase, and DNA demethylation, which was mediated by the Ten-eleven translocation enzymes. Both of them induce the changes of neural activity and behavior through responding environmental stimulus and regulating gene expression. Massive studies suggested that DNA methylation is one of the most important mechanisms in the drug related memory. In recent years, it was found that DNA demethylation involved in controlling fear memory and addiction behavior. As a result, the effects of DNA epigenetic modification on drug related memory should be reassessed. This review focuses on the co-regulation of DNA methylation and demethylation in drug related memory, then we discuss the probable regulatory mechanisms and try to put forward the vista of further study.

**Key words:** DNA methylation; DNA demethylaiton; drug related memory