



甲基苯丙胺成瘾的表观遗传学机制*

刘明鑫 司紫珍** 刘 昱**

(宁波大学医学部, 宁波 315211)

摘要 苯丙胺类兴奋剂是全世界第二大滥用程度的药物, 甲基苯丙胺作为苯胺类兴奋剂中的主要药物, 是中国滥用的“头号毒品”。而现有的研究对甲基苯丙胺成瘾机制尚不清晰, 且临床上对药物成瘾的治疗依然存在无药可医的局面。因此, 发现新的成瘾机制和治疗策略尤为迫切。甲基苯丙胺成瘾与额前叶皮质 (mPFC)、中脑腹侧被盖区 (VTA) 和伏隔核 (NAc) 中的多巴胺 (DA)、谷氨酸 (Glu)、去甲肾上腺素 (NE) 和血清素 (5-HT) 等神经递质的异常释放有关。研究表明, 这些神经递质受到表观遗传机制中组蛋白乙酰化、甲基化、泛素化和非编码RNA等调节, 某些基因的表达在甲基苯丙胺的诱导过程中增强或被抑制, 导致甲基苯丙胺依赖性产生。本文将针对表观遗传学对甲基苯丙胺成瘾机制的影响进行着重论述, 以期推进临床开发甲基苯丙胺戒断药物的研究。

关键词 甲基苯丙胺, 表观遗传学, 组蛋白修饰, 非编码RNA

中图分类号 R96, R99

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0177

甲基苯丙胺 (methamphetamine, METH), 是一种强效的中枢神经系统兴奋剂, 因其使用后多巴胺和血清素的神经传递急性增加, 令人欣快、致幻而被广泛滥用以致成瘾^[1]。全世界有近3 700万人使用METH或苯丙胺类兴奋剂^[2]。研究表明, 2015~2019年, 美国的195 711名受调查者中, 经常使用METH者增加了66%, 频繁使用者增加了108%^[3]。根据近些年的中国毒情形势报告显示, 自从2018年以来, METH已经连续4年成为滥用的“头号毒品”^[4]。因此, METH成瘾机制和治疗策略研究尤为重要。

表观遗传 (epigenetics) 是指生物体受到环境的影响, 在DNA序列不发生改变的情况下产生的可遗传变异, 表观遗传变化使相同的DNA序列在不同情况下具有不同的功能, 并促进行为、学习和记忆形成以及认知功能的变化^[5]。主要通过DNA甲基化 (DNA methylation)、基因组印记 (genomic imprinting)、母体效应 (maternal effects)、基因沉默 (gene silencing)、核仁显性、休眠转座子激活和RNA编辑 (RNA editing) 等方式^[6]使基因功能发生可遗传的改变, 进而导致生物体表型的变化。表观遗传修饰可引起基因表达稳

态水平的持续性变化, 从而导致相关基因持续响应某些刺激的诱导性, 因而表观遗传可以介导成瘾相关的神经形态塑造^[7]。

药物成瘾被视为机体对于滥用药物的神经可塑性不适应, 即奖赏机制的刺激持续性加强^[8], 是机体对于反复接触药物的特异性应答^[9]。从宏观角度出发, 研究中METH成瘾表型的持续存在, 表明可能存在表观遗传变化和相关机体结构的适应, 这些适应性变化又进一步驱动人类成瘾者的甲基苯丙胺使用障碍 (METH use disorder, MUD) 表现^[2]。从基因层面出发, METH成瘾伴随着特定大脑区域内与表观遗传机制相关的基因表达水平的显著变化^[5]。导致METH药物成瘾的因素有很多, 可宏观分为生理、心理、文化三类, 而生理因素又是这三大因素中最为直观和难以抗拒的。表观遗传机制作为生理因素中极具代表性的因子, 本文将综

* 浙江省自然科学基金 (LQ22H310001) 和浙江省教育厅一般科研项目 (Y202146346) 资助。

** 通讯联系人。

司紫珍 Tel: 18858254007, E-mail: sizizhen@nbu.edu.cn

刘昱 Tel: 13626813497, E-mail: liuyu@nbu.edu.cn

收稿日期: 2023-05-05, 接受日期: 2023-08-03

述介绍表观遗传机制与METH成瘾的联系,并深入讨论表观遗传机制各因子在成瘾过程中所发挥的作用,从而探寻临床治疗中可用于戒除METH成瘾的方法。

1 组蛋白修饰与甲基苯丙胺成瘾

组蛋白修饰是一种共价修饰,主要发生在组蛋白尾部的氨基酸残基处,其N端通过添加乙酰基、甲基、磷基、酰基、ADP核糖基等进行相关修饰^[10-12]。组蛋白乙酰化修饰具有高度动态性,是较为活跃的表现遗传信息;组蛋白泛素化几乎控制着真核生物的所有生命活动,并且参与大多数蛋白质的降解^[13],是一种可逆且普遍存在的表现遗传调控;而组蛋白甲基化修饰方式较稳定,是最为稳定的表现遗传信息。METH依赖性形成与诸多基因表达改变有关,主要受到表现遗传学中组蛋白修饰的调控,国内外METH成瘾的表现遗传机制研究中,组蛋白乙酰化、甲基化、泛素化均被独立证明在成瘾过程中发挥了重要的作用。但生命作为一个整体,在METH成瘾过程中,各个要素应当是相互影响的,且在三种修饰的相关实验中许多基因改变趋势是相重合的,所以组蛋白不同修饰间的相互作用,是METH成瘾表现遗传机制研究中亟待深入的一个问题。

1.1 组蛋白乙酰化与甲基苯丙胺成瘾

组蛋白乙酰化在成瘾动物模型染色质修饰中具有较高的动态,修饰主要发生于H3和H4的赖氨酸残基上^[14]。组蛋白乙酰化需要组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)共同调控,组蛋白乙酰化水平增加通常导致基因表达的增加,即转录活性的增加,乙酰化水平降低则会导致基因表达水平下调^[15]。

在诸多以小鼠建立的METH依赖性模型中,使用METH伴随的行为敏化在小鼠的行为中可持续数周甚至数月之久^[16]。研究表明,成瘾性METH服用者背侧纹状体中的HDAC(Hdac2、Hdac8和Hdac9)水平升高,但成瘾性METH服用者伏隔核中的HDAC(Hdac1、Hdac5、Hdac7、Hdac10和Hdac11)水平降低^[5],有研究选择了14个位于HDAC3附近的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)进行遗传分型,并比较了METH成瘾患者和对照者之间的基因频率差异。结果发现,rs14251这个SNP与METH成

瘾易感性有显著关联,其A等位基因能够增加METH成瘾的风险^[17]。这些实验结果支持HADC介导METH成瘾过程这一观点。I类组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACI)、丙戊酸(VPA)可以减弱行为敏化^[18]。有报道称,向小鼠前额叶皮质、脑室、杏仁核和背侧纹状体注射中和抗体(NaB)和VPA,可以减弱METH诱导导致的行为敏化^[19]。有研究表明,对小鼠慢性注射METH会导致H4K16ac被特异性结合,以及谷氨酸受体(GluA)家族中GluA1、GluA2的表达降低^[20]。且已有研究证实,一种以噻唑烷二酮为基础的特异性HDAC6I可以使乙酰化的 α 微管蛋白的丰度正常化,并逆转METH诱导的神经母细胞瘤细胞系的形态学变化^[21]。有研究者对小鼠使用另一种HDAC6I——从苯并咪唑支架中衍生的MeBib,发现确实能够降低小鼠对于METH的渴求度^[22]。更有研究者对小鼠的HADC5基因进行敲除,发现HADC5的敲除减少了小鼠对于METH的寻求行为,此外,HADC5基因敲除的小鼠显示出HDAC1、HDAC4和HDAC5的靶基因,即*Gnb4*和*Suv39h1*的增加^[23]。在急性的METH注射过程中,有研究表明,在与突触可塑性相关的特定基因启动子区域中发现组蛋白H3的乙酰化增加,包括:*Nrxn*、*Syp*、*Dlg4*、*Grial*、*Grin2a*、*Grin2b*、*Camk2a*等^[24]。更有研究者证实,小鼠METH渴求度增加与大脑信号通路中HATs、Kat4和Kat5的上调有关^[25]。基于目前的实际成果与理论推测,通过HDACI类药物降低成瘾群体对于药物的渴求度^[26]是戒除METH探索道路上十分有希望的措施,事实上临床上已有使用HADC抑制剂(HADCis)来治疗癌症的实例,若能成功研究HADC的表达活动介导METH成瘾动物模型行为的机制,临床的HADC抑制剂治疗METH成瘾患者的研究便可顺利展开。

1.2 组蛋白甲基化与甲基苯丙胺成瘾

组蛋白甲基化是发生在精氨酸和赖氨酸上的共价修饰作用,不同位点的甲基化及甲基化程度会引发不同的效应^[27]。组蛋白的甲基化标记可能与基因表达的激活、延伸或抑制有关。通常来说组蛋白甲基化多导致基因沉默,而去甲基化则反之^[5]。

有研究发现,间歇重复注射METH后的行为敏化小鼠的NAc中趋化因子受体CCR2的mRNA表达水平增加,这与NAc中趋化因子CCR2启动子处赖氨酸4(H3K4me3)处组蛋白H3的三甲基化增加有关^[5, 28]。与此相关的是,在NAc中与METH

相关的记忆增强同时伴随着 H3K4me2/3 的增加。这些变化继发于组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2A (KMT2A), 也称为髓系/淋巴或混合谱系白血病 1 (MLL1) 表达的增强^[29]。研究人员使用小干扰 RNA 即 siRNA 递送的方法, 证实 KMT2A 和 MLL1 可以降低 KMT2A 和 H3K4me3 丰度以及降低 MTEH 的条件位置偏好 (CPP)^[30]。组蛋白甲基化对于 METH 成瘾的影响的研究不比组蛋白乙酰化, 完善度相对较低, 但可以肯定的是, 组蛋白甲基化肯定对于 METH 行为敏感的形成有一定的影响, 需进一步的探究证实。

1.3 组蛋白泛素化与甲基苯丙胺成瘾

组蛋白乙酰化、甲基化、磷酸化与药物成瘾均具有相关性, 但是药物成瘾过程中组蛋白泛素化研究较少报道。目前已知 METH 成瘾过程中伴随着多巴胺表达量的增加, 多巴胺聚集导致神经元内氧自由基的水平增加, 随后泛素蛋白酶体系统就易出现功能障碍^[31]。相关研究表明, 经多巴胺作用后组蛋白 H2B 泛素化被抑制^[31]。多巴胺作用于 SH-SY5Y 细胞时, 因组蛋白 H2B 主要由 RNF20 进行泛素化, 但由于多巴胺作用令 RNF20 的减少, 使得 H2Bub1 表达量下降^[31], 因而组蛋白 H2B 的泛素化受到抑制。微观过程即为在 METH 诱导行为敏感的形成过程中, METH 分子从突触前膜进入递质囊泡, 导致大量的单胺类神经递质从囊泡释放到突触间隙, 这些神经递质阻断突触前膜再摄取单胺神经递质, 导致大量单胺神经递质在突触间隙中积累^[8], 这两种行为提高了突触间隙中单胺递质的分泌与作用水平, 如多巴胺, 而多巴胺的分泌与作用越频繁, 组蛋白泛素化水平偏离正常值愈大, 奖赏机制的循环刺激愈强, 类似于正反馈调节, 生物对于 METH 的渴求度随之增加。近年研究中, 发现一种常见的泛素蛋白连接酶——Parkin, 该酶具有神经保护和抗炎特性, 研究人员在 METH 成瘾大鼠的伏隔核中提升 Parkin 的表达水平, 大鼠对于 METH 的药物渴求随之降低^[32]。单纯的药物治疗几乎没有成功戒除 METH 成瘾的先例, 从组蛋白泛素化修饰角度出发, 与 Parkin 相似的一类泛素蛋白连接酶可以作为 METH 成瘾治疗的新型潜在药物靶点, 通过药物提升受体体内此类酶的表达, 从而减少受体神经通路的适应性变化, 以减缓成瘾效应。

2 DNA 甲基化与甲基苯丙胺成瘾

1948 年, Rollin Hotchkiss 首次检测到在胞嘧啶 DNA 碱基第五位的化学修饰中, 氢被甲基取代, 表明该修饰的甲基胞嘧啶自然存在于 DNA 中^[33]。20 世纪 80 年代, DNA 甲基化在基因调控中的作用成为在基因调控和细胞分化中作用的焦点, DNA 甲基化添加的甲基不会影响碱基配对本身, 但会影响到 DNA 与蛋白质的相互作用^[34-35]。DNA 甲基化的维持依靠甲基转移酶 (DNMTs)、DNMT3A 和 DNMT3B 等发挥调控作用^[36]。在 Fan 等^[37]对于后叶催产素 (OT) 通过调节突触素启动子上的 DNA 甲基化来抑制 METH 成瘾造成改变的实验中, METH 的施用导致小鼠海马体 (Hip) 中 Syn 启动子相关 CpG 岛的低甲基化和前额叶皮质 (PFC) 中同一区域的高甲基化^[37]。而经过 OT 预处理的小鼠, 通过增加与 Syn 启动子相关的 CpG 岛的甲基化, 特异性地降低了 Hip 中的 Syn mRNA 水平, 同时降低 Syn 启动子相关的 CpG 岛的甲基化, 特异性地增加了 PFC 中的 Syn mRNA 的水平^[37], 从而抑制了 METH 对于小鼠认知与记忆方面的影响, 使小鼠的认知与记忆功能趋于正常水平。METH 通过在特定区域调节 DNA 甲基化水平, 从而影响生物体的行为敏感水平。对于戒除 METH 成瘾, OT 治疗发挥的抑制作用可能是一个很好的研究方向。在 DNA 甲基化造成 METH 成瘾的基础上, 对于甲基化酶和脱甲基化酶的数量与功能异常的研究仍然有限。

3 非编码 RNA 与甲基苯丙胺成瘾

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是人类基因组中不编码蛋白质的 RNA^[38]。ncRNA 可以分为 2 类——管家型和调节型, 管家型 ncRNA 在细胞中广泛表达, 进行细胞中维持细胞基本生命活动等功能。而在表现遗传机制中发挥重要作用的是调节型 ncRNA, 其在转录和转录后水平方面发挥着不可或缺的基因调控功能^[14]。调节型 ncRNA 根据其大小和形状可分为不同的类别, 目前研究主要集中在微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA)^[39]。因而下文主要就这 3 种调节型 ncRNA 与 METH 成瘾的潜在关系展开论述。

3.1 miRNAs与甲基苯丙胺成瘾

miRNA作为非编码RNA,不参与基因翻译成蛋白质的过程^[40],但是其在转录过程前后发挥着重要作用。已有研究证实,miRNA作为调节因子参与METH介导的树突棘和突触传递变化^[41]。在NAc与PFC中进行全基因组转录分析发现,METH成瘾相关分子水平上升伴随着多个miRNA表达水平的增加^[42]。且当METH诱导条件位置偏好时,NAc中miRNAs 237、296和501水平升高^[43],NAc中的miRNAs调控参与Wnt信号传导和轴突引导的基因,Wnt/ β -catenin通路是一种在细胞内传递Wnt信号的重要途径,参与细胞命运决定、发育和癌变等多种过程。在神经元中,Wnt/ β -catenin通路还参与神经发生和突触可塑性。METH激活NAc中的Wnt/ β -catenin通路,促进多巴胺释放和敏感化行为。而一些与METH成瘾相关的miRNA,如miR-124、miR-181a、miR-9等,能够通过靶向 β -catenin或其下游分子来抑制Wnt/ β -catenin通路的激活,从而抑制METH诱导的多巴胺释放和敏感化行为^[44]。实验证明,METH诱导成瘾的大鼠中miR-181a-5p表达降低,在PI3K/Akt通路中miR-181a可通过ERAD的调节引起GABAA α 1泛素化,从而导致GABAA α 1在METH成瘾大鼠的背纹状体中的表达减少并诱导METH成瘾^[45]。综上可以推测,通过注射miRNA的模拟物(mimics)或抑制物(inhibitors)来增加或减少特定miRNA的水平,能够有效地改善METH诱导的多巴胺释放、敏感化、复吸和认知障碍等行为表现^[46]。另外,一些研究也发现,通过转染或转导含有特定miRNA的载体或表达系统,能够稳定地调节miRNA的表达或功能,从而产生持久的治疗效果。但是,如何选择合适的靶miRNA,miRNA作为一种不稳定的分子需要借助一些载体或修饰来保护,以及如何传递miRNA等问题仍然需要进一步探索研究。

3.2 lncRNAs与甲基苯丙胺成瘾

lncRNAs可以调控基因表达,以多种作用影响许多重要的生理过程,如作为染色质修饰因子、X染色体失活因子、增强子、转录调节因子和转录后调节因子等。作为表观遗传因子,lncRNAs已然被发现在METH诱导行为敏感性中占据不小地位^[47]。研究者发现,METH通过高通量的链特异性测序(ssRNA-seq)方式诱导小鼠NAc中的lncRNA表达水平发生整体变化,在该研究中,METH调节了5

种lncRNA(Kcnq1ot1、Zfx2as、Neat1、Neat2和Miat)和相应编码蛋白质的基因^[48],而这些被调节的基因参加了突触传递,从侧面反映出METH成瘾的过程中相关因子的传递路径。

3.3 circRNAs与甲基苯丙胺成瘾

circRNA以共价键形成闭环结构,3'端没有聚腺苷酸化尾巴,5'端没有帽结构^[49]。由于这种特殊的结构,circRNA可以避免核酸外切酶降解,并且比其亲本mRNA具有更长的半衰期^[49]。circRNA可以通过与mRNA或长非编码RNA(lncRNA)、海绵mRNA或RNA结合蛋白(RBP)相互作用来直接调节转录^[50-51]。根据以前的研究,circRNA中的Cdr1as和Hipk3被认为与METH诱导的行为敏化有关^[52]。在近期研究中,实验人员首先对原代皮质神经元进行培养,而后施用METH进行预处理,并进行高通量RNA测序以筛选circRNA的特异性表达^[53]。然后,采用生物信息学分析预测差异表达的circRNA的潜在功能,发现部分circRNA确实与METH成瘾有关^[54]。就目前来说,较多的circRNA研究主要是在癌症与代谢领域,circRNA与METH成瘾相关的研究较少,但是药物的渴求与生物机体的代谢息息相关,且一小部分circRNA可以抑制大量的miRNA^[54],由上文所述miRNA在METH成瘾过程中表现出的重要作用,可以推测,circRNA在METH成瘾也有着密切联系。

4 总结与展望

METH诱导成瘾过程中涉及了诸多分子机制上的变化,通过奖赏机制的适应性变化增强生物个体对于METH的渴求,许多表观遗传因素的改变在此过程中发挥着关键作用。如组蛋白修饰、DNA甲基化、非编码RNA等调控都可以成为戒除METH成瘾的潜在靶点,值得进一步探索。但是,目前的研究仍然具有较多的局限性。首先,表观遗传机制中的各类因素与METH诱导行为敏化的关系尚未发掘完全。其次,实验中研究人员多使用动物模型进行METH诱导行为敏化相关指数的探究,且不论动物机体与人体机制上的差别,人类给药的模式是自主给药,但动物模型是被动给药,给药方式是否会导致实验相关数据的变化,仍有待考究。并且,大多数实验只研究了表观遗传机制中一个方面,实验设计不全面,导致研究结论具有片面性。未来研究者应进一步优化对METH诱导成瘾的全

方位的表观遗传机制研究, 以期为戒除 METH 寻找创新靶点提供更加切实的实际数据, 更加严谨的理论依据。

参 考 文 献

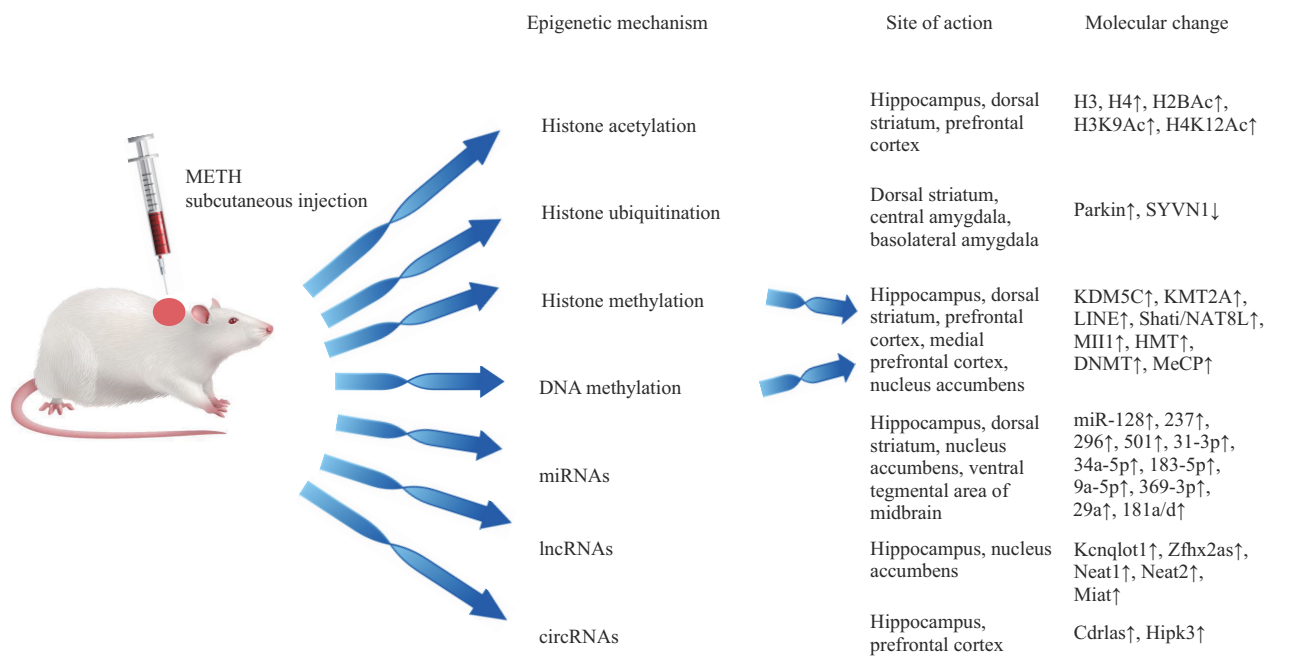
- [1] Zaimoglu L, Ulusoy N. Surface roughness of composite fillings. *Ankara Univ Hekim Fak Derg*, 1985, **12**(3): 641-652
- [2] Cadet J L, Jayanthi S. Epigenetics of addiction. *Curr Neuropharmacol*, 2021, **19**(12): 2060-2066
- [3] Han B, Compton W M, Jones C M, *et al.* Methamphetamine use, methamphetamine use disorder, and associated overdose deaths among US adults. *JAMA Psychiatry*, 2021, **78**(12): 1329-1342
- [4] Hong S J, Shen B Y, Sun R J, *et al.* Current situation of methamphetamine abuse and related research progress. *J Forens Med*, 2021, **37**(6): 763-775
- [5] Jayanthi S, McCoy M T, Cadet J L. Epigenetics regulatory dynamics in models of methamphetamine-use disorder. *Genes*, 2021, **12**(10): 1614
- [6] Vincent A, Van Seuning I. Epigenetics, stem cells and epithelial cell fate. *Differentiation*, 2009, **78**(2-3): 99-107
- [7] Feng J, Nestler E J. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, **23**(4): 521-528
- [8] Zeng R, Pu H Y, Zhang X Y, *et al.* Methamphetamine: mechanism of action and Chinese herbal medicine treatment for its addiction. *Chin J Integr Med*, 2023, **29**(7): 665-672
- [9] Nestler E J. Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA Psychiatry*, 2014, **71**(4): 454-456
- [10] Baxter E, Windloch K, Gannon F, *et al.* Epigenetic regulation in cancer progression. *Cell Biosci*, 2014, **4**: 45
- [11] Sharma S, Kelly T K, Jones P A. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 2010, **31**(1): 27-36
- [12] Mottamal M, Zheng S, Huang T L, *et al.* Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*, 2015, **20**(3): 3898-3941
- [13] 方帅, 彭康莉, 金博, 等. 泛素活化酶 Ube1 活性中心疏水区关键苯丙氨酸位点的丙氨酸突变对泛素传递活性的影响. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, **35**(2): 187-195
Fang S, Peng K L, Jin B, *et al.* *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2019, **35**(2): 187-195
- [14] 成英杰, 孙倩倩, 赵敏. 甲基苯丙胺使用和成瘾的表观遗传研究进展. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, **41**(8): 1094-1098
Cheng Y J, Sun Q Q, Zhao M. *Journal of Shanghai Jiaotong University*, 2021, **41**(8): 1094-1098
- [15] Wey H Y, Gilbert T M, Zurcher N R, *et al.* Insights into neuroepigenetics through human histone deacetylase PET imaging. *Sci Transl Med*, 2016, **8**(351): 351ra106
- [16] Li H, Chen J A, Ding Q Z, *et al.* Current status of endovascular treatment for acute large vessel occlusion in china: a real-world nationwide registry. *BMC Neurosci*, 2021, **22**(1): 24
- [17] Xiao J, Ma Y, Wang X, *et al.* The vulnerability to methamphetamine dependence and genetics: a case-control study focusing on genetic polymorphisms at chromosomal region 5q31.3. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 870322
- [18] Coccorello R, Caprioli A, Ghirardi O, *et al.* Valproate and acetyl-L-carnitine prevent methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice. *Ann NY Acad Sci*, 2007, **1122**: 260-275
- [19] Arent C O, Valvassori S S, Fries G R, *et al.* Neuroanatomical profile of antimaniac effects of histone deacetylases inhibitors. *Mol Neurobiol*, 2011, **43**(3): 207-214
- [20] Jayanthi S, McCoy M T, Chen B, *et al.* Methamphetamine downregulates striatal glutamate receptors via diverse epigenetic mechanisms. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**(1): 47-56
- [21] Sharma C, Oh Y J, Park B, *et al.* Development of thiazolidinedione-based HDAC6 inhibitors to overcome methamphetamine addiction. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(24): 6213
- [22] Kim B, Jha S, Seo J H, *et al.* MeBib suppressed methamphetamine self-administration response via inhibition of BDNF/ERK/CREB signal pathway in the hippocampus. *Biomol Ther*, 2020, **28**(6): 519-526
- [23] Li X, Carrera M B, Witonsky K R, *et al.* Role of dorsal striatum histone deacetylase 5 in incubation of methamphetamine craving. *Biol Psychiatry*, 2018, **84**(3): 213-222
- [24] 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 Neurochem*, 2011, **118**(6): 1056-1066
- [25] Cadet J L, Patel R, Jayanthi S. Compulsive methamphetamine taking and abstinence in the presence of adverse consequences: epigenetic and transcriptional consequences in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, **179**: 98-108
- [26] Werner C T, Altshuler R D, Shaham Y, *et al.* Epigenetic mechanisms in drug relapse. *Biol Psychiatry*, 2021, **89**(4): 331-338
- [27] Penard-Lacronique V, Bernard O A. IDH1, histone methylation, and so forth. *Cancer Cell*, 2016, **30**(3): 501
- [28] Ikegami D, Narita M, Imai S, Miyashita K, *et al.* Epigenetic modulation at the CCR2 gene correlates with the maintenance of behavioral sensitization to methamphetamine. *Addict Biol*, 2010, **15**(3): 358-361
- [29] Greer E L, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet*, 2012, **13**(5): 343-357
- [30] Aguilar-Valles A, Vaissiere T, Griggs E M, *et al.* Methamphetamine-associated memory is regulated by a writer and an eraser of permissive histone methylation. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**(1): 57-65
- [31] Martin T A, Jayanthi S, McCoy M T, *et al.* Methamphetamine causes differential alterations in gene expression and patterns of histone acetylation/hypoacetylation in the rat nucleus accumbens. *PLoS One*, 2012, **7**: e34236
- [32] Sharma A, Harutyunyan A, Schneider B L, *et al.* Parkin regulates drug-taking behavior in rat model of methamphetamine use disorder. *Transl Psychiatry*, 2021, **11**(1): 293
- [33] Hotchkiss R D. The quantitative separation of purines, pyrimidines, and nucleosides by paper chromatography. *J Biol*

- Chem, 1948, **175**(1): 315-332
- [34] Compere S J, Palmiter R D. DNA methylation controls the inducibility of the mouse metallothionein-I gene lymphoid cells. *Cell*, 1981, **25**(1): 233-240
- [35] Holliday R, Pugh J E. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*, 1975, **187**(4173):226-232
- [36] Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, **6**(5): a19133
- [37] Fan X Y, Yang J Y, Dong Y X, *et al.* Oxytocin inhibits methamphetamine-associated learning and memory alterations by regulating DNA methylation at the Synaptophysin promoter. *Addict Biol*, 2019, **25**(1): e12697
- [38] Eddy S R. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nat Rev Genet*, 2001, **2**(12): 919-929
- [39] Fu X D. LLPS of FXR1 drives spermiogenesis by activating translation of stored mRNAs. *Natl Sci Rev*, 2014, **1**(2): 190-204
- [40] Zhang P, Wu W, Chen Q, *et al.* Non-coding RNAs and their integrated networks. *J Integr Bioinform*, 2019, **16**(3): 20190027
- [41] Wang H, Dong X, Awan M, *et al.* Epigenetic mechanisms involved in methamphetamine addiction. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 984997
- [42] Cates H M, Li X, Purushothaman I, *et al.* Genome-wide transcriptional profiling of central amygdala and orbitofrontal cortex during incubation of methamphetamine craving. *Neuropsychopharmacology*, 2018, **43**(12): 2426-2434
- [43] Yang J, Li L, Hong S, *et al.* Methamphetamine leads to the alterations of microRNA profiles in the nucleus accumbens of rats. *Pharm Biol*, 2020, **58**(1): 797-805
- [44] Gu W J, Zhang C, Zhong Y, *et al.* Altered serum microRNA expression profile in subjects with heroin and methamphetamine use disorder. *Biomed Pharmacother*, 2020, **125**: 109918
- [45] Wang Y, Wei T, Zhao W, *et al.* MicroRNA-181a is involved in methamphetamine addiction through the ERAD pathway. *Front Mol Neurosci*, 2021, **14**: 667725
- [46] Zhao Y, Qin F, Han S, *et al.* MicroRNAs in drug addiction: current status and future perspectives. *Pharmacol Ther*, 2022, **236**: 108215
- [47] Rezayof A, Ghasemzadeh Z, Sahafi O H. Addictive drugs modify neurogenesis, synaptogenesis and synaptic plasticity to impair memory formation through neurotransmitter imbalances and signaling dysfunction. *Neurochem Int*, 2023, **169**: 105572
- [48] Zhu L, Zhu J, Liu Y, *et al.* Methamphetamine induces alterations in the long non-coding RNAs expression profile in the nucleus accumbens of the mouse. *BMC Neurosci*, 2015, **16**: 18
- [49] Jeck W R, Sharpless N E. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol*, 2014, **32**(5): 453-461
- [50] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, *et al.* Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 2013, **495**(7441): 333-338
- [51] Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, **495**(7441): 384-388
- [52] Nan A, Chen L, Zhang N, *et al.* A novel regulatory network among lncRpa, CircRar1, MiR-671 and apoptotic genes promotes lead-induced neuronal cell apoptosis. *Arch Toxicol*, 2017, **91**(4): 1671-1684
- [53] Li J, Shi Q, Wang Q, *et al.* Profiling circular RNA in methamphetamine-treated primary cortical neurons identified novel circRNAs related to methamphetamine addiction. *Neurosci Lett*, 2019, **701**: 146-153
- [54] Hansen T B, Wiklund E D, Bramsen J B, *et al.* MiRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J*, 2011, **30**(21): 4414-4422

Epigenetic Mechanisms of Methamphetamine Addiction*

LIU Ming-Xin, SI Zi-Zhen**, LIU Yu**
(Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Graphical abstract



Abstract Methamphetamine (METH) is a powerful stimulant drug that can cause addiction and serious health problems. It is one of the most widely abused drugs in the world. However, the mechanisms of how METH affects the brain and leads to addiction are still unclear, and there are no effective treatments for METH addiction in clinical practice. Therefore, it is important to explore the new addiction mechanisms and treatment strategies of METH. METH addiction is a complex and chronic brain disorder that involves multiple brain regions and neurotransmitter systems. Neurotransmitters are chemical messengers that transmit signals between neurons (nerve cells) in the brain. Some of the main neurotransmitters involved in METH addiction are dopamine (DA), glutamate (Glu), norepinephrine (NE), and serotonin (SNRIS). These neurotransmitters regulate various aspects of brain function, such as reward, reinforcement, motivation, cognition, emotion, and behavior. When a person takes METH, it causes a surge of these neurotransmitters in the brain, especially in the prefrontal cortex (mPFC),

* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LQ22H310001) and General Scientific Research Project of Education Department of Zhejiang Province (Y202146346).

** Corresponding author.

SI Zi-Zhen. Tel: 86-18858254007, E-mail: sizizhen@nbu.edu.cn

LIU Yu. Tel: 86-13626813497, E-mail: liuyu@nbu.edu.cn

Received: May 5, 2023 Accepted: August 3, 2023

ventral tegmental area (VTA), and nucleus accumbens (NAc). These brain regions form a circuit called the mesocorticolimbic system, which is responsible for mediating the rewarding and reinforcing effects of drugs and natural stimuli. The increased levels of neurotransmitters in this circuit make the person feel euphoric, alert, confident, and energetic. However, repeated or chronic use of METH can also cause negative effects, such as anxiety, paranoia, psychosis, depression, and cognitive impairment. The effects of METH on the brain are not only due to the changes in neurotransmitter levels, but also to the changes in gene expression. Gene expression is the process by which genes are turned on or off to produce proteins that perform various functions in the cells. Gene expression can be influenced by environmental factors, such as drugs, stress, diet, *etc.* One way that environmental factors can affect gene expression is through epigenetic mechanisms. Epigenetics is a branch of genetics that studies the heritable changes in gene expression that are not caused by changes in DNA sequence. Epigenetic mechanisms include histone modifications, DNA methylation, and non-coding RNA regulation. These mechanisms can modulate the chromatin structure and accessibility, thereby affecting the transcriptional activity of genes. Chromatin is a complex of DNA and proteins that forms the chromosomes in the nucleus of the cell. The chromatin structure can be altered by adding or removing chemical groups to histones (proteins that wrap around DNA) or DNA itself. These chemical groups can either activate or repress gene expression by changing the affinity of transcription factors (proteins that bind to DNA and initiate transcription) or other regulatory molecules. Non-coding RNAs are RNA molecules that do not code for proteins but can regulate gene expression by interacting with DNA, RNA, or proteins. Epigenetic mechanisms provide a link between environmental stimuli and gene expression, and play an important role in various physiological and pathological processes, including drug addiction. Recent studies have shown that epigenetic mechanisms are involved in the regulation of neurotransmitter systems and neural plasticity in response to METH exposure. Neural plasticity is the ability of neurons to change their structure and function in response to experience or injury. Neural plasticity is essential for learning, memory, adaptation, and recovery. The expression of some genes related to METH addiction is altered by epigenetic modifications, such as histone acetylation, methylation, ubiquitination, and non-coding RNA regulation. These epigenetic changes may affect the synaptic function and morphology, neuronal connectivity, and circuitry formation in the brain regions implicated in METH addiction. Moreover, some epigenetic modifications may persist for a long time after METH withdrawal, suggesting that they may contribute to the development and maintenance of METH addiction. In this article, we review the current literature on the epigenetic mechanisms of METH addiction. We will first introduce METH and its pharmacological effects, and then discuss the epigenetic regulation of neurotransmitter systems and neural plasticity by METH. We will focus on the changes of histone, DNA, and RNA during METH addiction, and the possible causes and consequences of their relationship with METH addiction. We will also provide some perspectives on the potential applications of epigenetic interventions for METH addiction treatment.

Key words methamphetamine (METH), epigenetics, histone modification, non-coding RNA

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0177