



上海药物所发现吗啡戒断负性情绪消退学习的表观遗传机制

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2012-10-17

【字号：小 中 大】

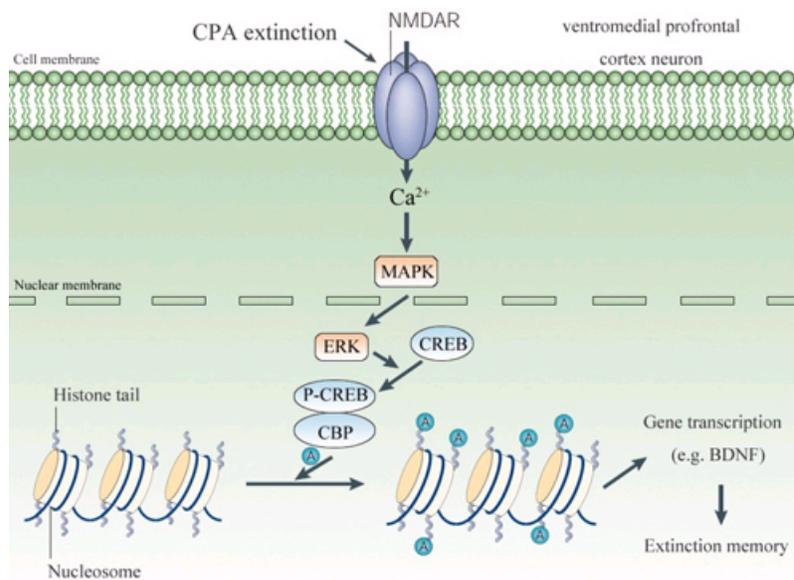
10月4日,《神经科学杂志》(*The Journal of Neuroscience*)发表了中科院上海药物研究所刘景根研究组的研究论文。该论文报道了腹内侧前额皮层(vmPFC)表观遗传机制参与急性吗啡条件性戒断大鼠的消退学习过程。

阿片类药物滥用过程伴随的线索阻抗成瘾者的戒断,容易引起患者的复吸和觅药;减少药物线索的诱发作用成为治疗药物成瘾的关键。消退训练是有效减少药物线索诱发作用的一种行为方法。

该研究工作发现,大鼠腹内侧前额皮层(vmPFC)部位内表观遗传机制调控的脑源性神经营养因子(BDNF)表达参与吗啡负性情绪消退学习。消退训练促进BDNF外显子I启动子部位与cAMP反应元件结合蛋白(CREB)及组蛋白H3乙酰化结合增加;并且BDNF转录与表达显著性升高。研究进一步发现,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂曲古霉素A(Trichostatin A)促进表观遗传调节的BDNF基因转录,而细胞外信号调节激酶(ERK)抑制剂U0126的作用却相反。同时,U0126和TrkB受体抑制剂K252a或BDNF清除剂TrkB-FC可以阻断BDNF信号通路,抑制消退行为发生。在vmPFC部位给予NMDA受体部分激动剂D-环丝氨酸(D-cycloserine)可促进吗啡条件性戒断的消退行为以及消退训练引起的ERK和CREB激活;给予NMDA受体抑制剂AP5却显著抑制消退行为以及ERK和CREB的激活。这些结果表明NMDA受体介导ERK/CREB信号通路激活,促进组蛋白乙酰化所调控的BDNF基因转录参与吗啡条件戒断引起负性情绪消退学习。

该项工作首次阐明了表观遗传机制参与吗啡戒断负性情绪消退学习,解释了调控表观遗传机制的上游信号通路,为深入解释成瘾消退行为提供了新的可能,为成瘾治疗研究提供了新的思路。

该工作是由上海药物所博士生王维胜等人在刘景根教授的指导下完成。研究得到科技部“973”项目和国家自然科学基金重点项目的资助。



谷氨酸受体激活的ERK/CREB信号通路介导的组蛋白乙酰化水平升高,促进BDNF基因的转录与表达,参与吗啡戒断负性情绪消退学习。

