

DOI: 10.13376/j.cblls/2015060

文章编号: 1004-0374(2015)04-0462-09

组蛋白去乙酰化酶在突触可塑性 及神经退行性疾病中的作用

阮杭泽, 郭霞, 祁羨杰, 沈万华*

(杭州师范大学浙江省器官发育与再生技术研究重点实验室, 杭州 310036)

摘要: 突触可塑性是学习与记忆的分子机制之一。表观遗传调控在突触可塑性过程中起着重要作用。通过组蛋白去乙酰化酶和组蛋白乙酰化酶对组蛋白进行修饰是其中一种主要方式。组蛋白乙酰化修饰可以激活转录、活化相应位点和信号分子, 影响突触可塑性。组蛋白去乙酰化酶抑制剂在治疗神经退行性疾病的过程中, 发现可以增强突触可塑性, 改善记忆损伤。因此, 现就组蛋白去乙酰化酶在突触可塑性中的作用机制及其与相关神经退行性疾病发生发展的联系进行综述。

关键词: 组蛋白去乙酰化酶; 突触可塑性; 神经退行性疾病

中图分类号: Q423; R338.2; R322.8 **文献标志码:** A

The role of histone deacetylases in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders

RUAN Hang-Ze, GUO Xia, QI Xian-Jie, SHEN Wan-Hua*

(Zhejiang Key Laboratory of Organ Development and Rengeneration,
Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036, China)

Abstract: It is thought that synaptic plasticity is one of the key mechanisms of learning and memory. Epigenetic mechanisms such as histone modification play a vital role in synaptic plasticity. Histone modification is regulated by histone deacetylases (HDACs) and histone acetyltransferases (HATs), which are the major pathways in regulation of gene expression. Histone acetylation can activate gene transcription and change synaptic plasticity. Non-specific pharmacological inhibition of the histone deacetylase (HDACi) has been used to treat neurodegenerative diseases, which can enhance synaptic plasticity and improve memory impairment. Thus, this review will discuss the role of HDACs in the synaptic plasticity and neurodegenerative disorders.

Key words: histone deacetylase; synaptic plasticity; neurodegenerative disorders

大脑的结构和功能可塑性是以神经元的活动为基础, 通过调节基因表达来完成的。目前普遍认为, 大脑的多项功能, 如学习记忆与神经可塑性(neural plasticity)密切相关^[1]。神经可塑性是指神经细胞间的连接强度具有可调节的特性。突触作为神经细胞间的连接末梢, 一般被用来代表神经可塑性的基本单位。突触可塑性(synaptic plasticity)是指突触效能可以随着神经活动的改变而变化, 其表现形式多种多样, 主要有突触结构和功能可塑性。但是目前, 关于突触可塑性的分子机制仍未得到完全

阐明。同时, 表观遗传修饰(epigenetic modification)中的组蛋白修饰在学习和记忆形成过程中起的作用也受到人们越来越多的关注^[2-6]。为了加深对于组蛋白修饰与突触可塑性之间关系的认识, 进一步揭示组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)

收稿日期: 2014-10-29; 修回日期: 2014-12-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31271176); 杭州市“131”人才计划支持项目

*通信作者: E-mail: bioshen@gmail.com

的作用与神经退行性疾病发生发展的联系, 本文就 HDACs 在神经突触可塑性与神经退行性疾病中所起的作用作一综述。

1 HDACs与组蛋白乙酰化修饰

表观遗传学 (epigenetics) 是指未发生 DNA 序列改变的可遗传基因的表达改变^[7], 该过程受到了 DNA 甲基化修饰、染色质重塑、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控等多因素的调控。组蛋白修饰作为其中的重要部分, 主要包括了磷酸化 (phosphorylation)、乙酰化 (acetylation)、甲基化 (methylation)、泛素化 (ubiquitylation)、糖基化 (glycosylation) 和生物素化 (biotinylation) 等。组蛋白乙酰化是在认知和神经病理学过程中研究得最多的表观遗传学修饰之一, 并在调控染色质结构和功能过程中起重要作用。核小体组蛋白中赖氨酸残基的乙酰化水平受组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和 HDACs 的共同调节^[8]。了解组蛋白去乙酰化酶的相关结构是明确其功能的前提。

1.1 HDACs的组成

组蛋白是一种高度保守的碱性蛋白, 是核小体的基本成份。在真核生物中核小体是染色质的重要功能单位, 由两个含有 H2A、H2B、H3 和 H4 的核心组蛋白四聚体形成的八聚体以及 147 bp 左右的缠绕 DNA 组成。核心组蛋白向外部的 N 末端突出部分被称为“组蛋白尾巴” (histone tails), 翻译后的修饰形式主要是通过对该尾巴进行赖氨酸的乙酰化和甲基化^[9]。目前已知赖氨酸残基的乙酰化水平受 HATs 和 HDACs 的共同调节。乙酰化修饰可以中和组蛋白尾部的正电荷从而减轻其对 DNA 的亲合力。这个过程通常伴随组蛋白排列结构的破坏、染色质结构的松散, 从而使它更容易被转录结合, 所以, 乙酰化的过程往往意味着转录激活调控。同时, 核小体组蛋白中一些与 HATs 作用的转录因子已经被鉴定为转录共激活因子, 包括了 GCN5、PCAF、CBP、p300、Tip60 和 MOF^[8]。与之相比, HDACs 具有高度保守的组蛋白去乙酰化酶功能区域, 总共有 300 个氨基酸残基, 通常是转录抑制在起作用。首先去除组蛋白上带负电荷的乙酰基, 导致核染色质形成紧密结构, 抑制 DNA 的转录过程。因此, HDACs 在转录过程中起负性调节作用, 许多 HDACs 则被认为是转录辅阻遏物。HDACs 和组蛋白类似, 在从酵母到人类的蛋白质序列中都是高度保守的。

1.2 HDACs的分布

哺乳动物组织细胞中的 HDACs 共有 18 种^[10]: 根据大小不同、亚细胞定位及组织表达模式的差异、是否与酵母 HDACs 具有同源性等被划分为 4 种类型^[11], 即 I 类 (HDAC1、2、3 和 8)、II 类 (HDAC4、5、6、7、9 和 10)、III 类 [沉默信息调节因子 2 相关酶 1~7 (silent mating type information regulation 2 homolog 1~7, SIRT1~7)] 和 IV 类 (HDAC11)。而 II 类可以进一步分为: II 类 a-HDAC4、5、7、9 或 II 类 b-HDAC6、10。该类蛋白中 HDAC6 在细胞质中分布, HDAC9 则定位在细胞核中, 而其他成员在这两处皆有分布^[12]。只有 HDAC11 属于 IV 类 HDACs, 目前对其功能知之甚少。III 类 HDACs 主要由 SIRT1~7 组成, 虽然具有 HDACs 活性, 但却以 NAD⁺ 作为酶活性的调节因子, 亚细胞分布也有所不同。对于 HDACs 在哺乳动物大脑中的分布, 目前已有一定了解, 如在小鼠和大鼠的中枢神经系统中, HDACs 主要是集中分布在神经元, 在胶质细胞中也有分布, 但在星形胶质细胞中没有发现表达^[13]。

近年来, 基因敲除和条件性基因敲除技术为了解不同类别的 HDACs 在个体发育过程中的作用提供了有效的方法。HDAC1 敲除的小鼠具有明显的生长缺陷, 并且存活不会超过胚胎期 10.5 d^[14]。HDAC2 敲除的小鼠在出生后短时间内就会因一些心血管缺陷而死亡^[15-16]。此外, 在胚胎中大脑特异性敲除 HDAC1, 小鼠会在出生后 7 d 内死亡。HDAC3 敲除的小鼠在胚胎 15 d 内死亡, 其原因是原肠胚形成受阻^[17]。虽然 HDAC8 敲除的小鼠能够存活, 但会导致头面部发育缺陷^[18]。II 类 HDACs 的敲除同样会得到类似的结果。尽管 HDAC5 敲除的小鼠能存活, 但成年的个体会心血管功能缺失^[11]。同时敲除 HDAC5 和 HDAC9 的小鼠个体会因为心脏发育停滞而死亡^[19]。HDAC6 敲除的小鼠观察不到明显表型, 但明显的特征是微管蛋白的超乙酰化^[20]。HDAC4 敲除的小鼠会在出生后 1 周内死亡, 主要是由于过多畸形的骨骼形成^[21]。而 HDAC7 敲除的小鼠胚胎致死是因为血管内皮细胞不完整而血管破裂^[22]。因此, 推测 HDACs 在正常个体发育过程中是必不可少的, 并且 HDACs 敲除的小鼠大脑的发育也受到影响。这说明了在胚胎期或出生后的个体中, 不同类的 HDACs 存在着一定的功能相似性。由此我们可以得知, 不同类别的 HDACs 具有的组织表达特异性与神经系统发育过程中的功能差异存在相关性。

1.3 HDACis 的类别

目前, 已经合成了多种不同结构的 HDACis, 它们多数包含一个脂链并与 S-N-乙酰化赖氨酸残基的侧链存在竞争性抑制作用。HDACis 大致可以分为以下 6 类^[12]: (1) 短链脂肪酸: 苯基丁酸、丙戊酸 (VPA) 和 AN-9; (2) 异羟肟酸类: 异羟肟酸、辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)、曲古抑菌素 A (TSA)、M-羧基肉桂酸双羟酰胺 (CBHA)、LBH-589、LAQ-824 和 PCI-24781; (3) 环四肽类: 缩肽 (FR901228)、apicidin、异羟肟、含酸肽 (CHAPS) 和 trapoxin; (4) 苯甲酰胺类: MS-275 和 CI-994; (5) 酮类: 三氟甲基酮; (6) 其他化合物: MGCD-0103 和烟酰胺。其中, 使用广泛的 TSA、SAHA 可以有效抑制 I 和 II 类 HDAC^[23]。但在 11 种 HDAC 蛋白中, 目前尚不明确具体哪一类 HDAC 可以作为最合适的药物靶点。HDACis 也已经作为一类抗癌药物进行开发研究。但是 I/II 期临床试验表明, HDAC 的非选择性抑制将会导致多种副作用的产生。由此, 在临床上对于 HDACis 的正确使用, 关键是要从 HDAC 蛋白家族成员中找到专一性药物靶点, 减少非选择性副反应。

2 HDACs 在突触可塑性中的功能

在哺乳动物中枢神经系统中, 学习记忆的形成机制与突触的结构和功能的变化密切相关^[24]。突触是大脑神经网络的功能单位。突触可塑性的研究主要集中于海马突触的长时程增强 (long-term potentiation, LTP)^[11], 其机制涉及了 NMDA 受体的活化、钙离子内流、蛋白激酶 C (PKC) 活化等一系列过程。突触可塑性产生的原因及表现形式主要分为两大类: 突触结构可塑性和功能可塑性。神经系统做出的适应性反应伴随记忆的形成和储存, 突触可塑性也随之发生了变化, 最终改变了相关基因的表达。组蛋白乙酰化修饰是一种重要的调节基因表达的表观遗传学修饰。近年来, 随着分子生物学、神经生物学及行为科学等各学科和研究手段发展, 已经对组蛋白乙酰化修饰在突触可塑性中起的作用进行了深入的研究。

2.1 HDACs 的神经保护或毒害作用

HDACs 能够调节神经元的存活。HDACs 活性的下调有助于减缓神经退行性疾病发生过程中的细胞凋亡。HDACs 是一个连接环境刺激因素和表观遗传调控的桥梁。有报道称, 注射 HDACis 可以提高实验动物的海马依赖记忆功能, 并且增强海马神

经元的突触可塑性^[25], 其作用机制可能是通过调控环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 来调控关键基因的表达。SAHA 也是一种 HDACis^[23], 在临床上被用来治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T cell lymphoma, CTCL)。同时, 体外大鼠海马脑片记录的相关实验证实了 SAHA 暴露会选择性地增强兴奋性突触后区域的功能。此外, 在体的神经退行性疾病的动物模型中已经明确了非选择性 HDACis 的神经保护作用。

有意思的是, 各类 HDACs 对神经元的影响是双方面的, 如 HDAC1 对神经的保护和毒性作用都有报道。利用 CK-p25 小鼠模型已经发现, 抑制 HDAC1 的活性可能与 p25/Cdk5 过度活化引起的神经元细胞周期异常和双链 DNA 断裂相关^[26]。这也说明了 HDAC1 的活性抑制会在体内产生神经毒性, 而 HDAC1 的正常表达有助于维持神经元的稳态。在这之后也发现了 HDAC1 是调控神经元存活和死亡的分子开关^[27]。HDAC1 与 HDAC3 相互作用后能产生神经毒性。HDAC3 敲除后却能抑制 HDAC1 的神经毒性, 反之亦然。该项研究也进一步说明 HDAC1 与 HDRP (histone deacetylase 4/5 related protein) 相互结合产生的神经保护作用主要是通过抑制 HDAC1-HDAC3 的相互作用, 减缓了这两种蛋白的神经毒性。HDAC3 是转化生长因子 TGF- β 诱导基因表达的调节因子, 参与了胞外信号调节激酶 (ERK) 和三磷酸肌醇-激酶 (PI3K / Akt) 信号的激活^[28]。HDAC3 对神经元具有选择性毒性^[29]。这种选择性毒性可能是 GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β) 依赖性的。研究提示, IGF-1 (insulin-like growth factor)-Akt 信号通路的激活会减缓 HDAC3 产生的神经毒性以及抑制 GSK3 β 酶活性, 从而能够防止神经退行性疾病发病过程中产生的相关细胞凋亡。

大脑中的 HDAC4 蛋白受到外界刺激信号后能在细胞质和细胞核之间穿梭。其表达也具有区域可变性: 一些神经元的细胞核中以及相关树突的突触后致密区都有发现表达^[30]。进一步分析表明, HDAC4 通过干扰细胞周期调控, 保护神经元。在小脑颗粒神经元中表达的 HDAC4 能够保护它们免受低血钾诱导的细胞凋亡, 也能够保护氧化应激诱导的 HT22 神经母细胞瘤细胞死亡, 这可能是通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶-1 (cyclin-dependent kinase-1, CDK1) 的活性来影响正常的细胞周期来完成的^[31]。小鼠无论是在正常还是在病理条件下, HDAC4 都能够调节视网膜神经节细胞的存活^[32]。

在视网膜正常发育过程中, 下调 HDAC4 的表达导致了视杆细胞和双极中间神经元的凋亡。在小鼠视网膜退化的模型中, HDAC4 的过表达能够延长感光受体的存在时间。这种存活效应是由 HDAC4 在胞质内的活性和缺氧诱导因子 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α) 介导的。此外, II 类 HDACs 中的 HDAC6 也具有神经保护作用。细胞质中的 HDAC6 能够对胞体内细胞毒性蛋白聚集体形成做出保护性反应^[33]。而在中枢神经系统中, HDAC6 是在神经元氧化应激损伤过程中的下游信号通路起作用^[34]。针对 HDAC6 靶点, 使用选择性 HDACis 或者小 RNA 干扰都能够增强神经元保护和促进轴突再生。HDAC7 也能防止神经元的凋亡, 其机制涉及 *c-jun* 表达的抑制^[35]。

2.2 HDACs 对认知和记忆功能方面的影响

学习和记忆是脑的高级功能之一。记忆是一个对所获取的信息进行保存的过程, 而对于这种记忆进行读取的复杂的神经组织活动过程就是学习。长期记忆的形成往往涉及不同的信号转导通路的激活, 在细胞水平上表现为相关基因的表达调控^[36]。已有研究证实, 组蛋白修饰是调节相关基因转录和神经元结构长时程变化的重要环节^[37]。但目前对于单个 HDAC 在学习和记忆过程中的具体机制并不是十分清楚。在海马 CA1 区中, 组蛋白相关的异染色质在长期记忆形成的过程中发生结构变化^[38]。研究人员运用了学习的两种模式: 情境恐惧制约和潜在抑制, 并在 1 h 和 24 h 后检测 H3 和 H4 乙酰化水平。在情境恐惧制约 1 h 后, 海马 CA1 区的 H3 乙酰化水平显著增加。而潜在抑制之后, 只有 H4 乙酰化水平发生了明显的变化。该研究结果提示, 组蛋白乙酰化和记忆形成有相关性: 首先, 记忆形成过程是通过组蛋白乙酰化使得染色质结构变化; 其次, 不同的学习方式可能是由大脑中不同的表观遗传学修饰引起的。

之前报道已表明 HDAC1 具有神经保护作用, 随后的研究进一步发现 HDAC1 并没有影响记忆的形成^[5]。但有研究通过在成年小鼠海马中过表达 HDAC1 后, 发现这种变化可以导致小鼠恐惧记忆消失, 但其他探索和抑郁样行为、空间相关的长期记忆以及工作记忆功能并没有受到影响。该研究也最终说明上述行为学变化是组蛋白 H3K9 去乙酰化及相关靶基因的三甲基化介导的^[39]。这也表明 HDAC1 参与了记忆衰减过程, 其对于恐惧记忆的影响也提示 HDAC1 可能参与了焦虑症的发生。而

HDAC2 则是记忆形成过程中的内源性因子, 对记忆的形成和突触可塑性具有负调控作用^[5]。在神经元中过表达 HDAC2, 树突棘的密度和突触数目都有所减少, 同时突触可塑性和记忆形成有明显降低, 小鼠的学习能力也有所退化, 这些过程可以被 HDACis 作用后反转。而在 HDAC2 敲除的小鼠中发现, 突触数目明显增加且易于记忆的形成。之后, Peleg 等^[40]发现老龄小鼠的认知功能下降与海马 H4K12 乙酰化水平的下降有关, HDAC2 在 H4K12 修饰中起主要功能。因此, 这也就提示 HDAC2 对学习和记忆有负调控作用。同时, 亦有研究显示 HDAC3 和 HDAC2 也有类似的对长时程记忆形成的负控调节作用^[4]。通过在海马 CA1 区的 HDAC3 敲除实验或使用专一性 HDAC3 的抑制剂, 都能显著提升小鼠的长时程记忆能力。

而在 II 类 HDACs 中, 目前对于 HDAC4 的了解比较多, 目前已知 HDAC4 是一个在学习和记忆过程中重要的正向调控因子。近期研究发现, 大脑条件性敲除 HDAC4 的小鼠, 其协调运动及学习能力丧失, 且易焦虑, 海马区突触可塑性降低。但 HDAC5 敲除的小鼠并没有发生上述类似症状。由此也可以推测 HDAC4 和记忆功能密切相关^[3], 其促进学习和记忆的作用是通过调控突触传递和大脑信息整合来完成调节过程^[2]。但学习和记忆毕竟是复杂高级的神经活动过程, 脑内不可能存在单一的学习记忆机制。HDAC 与学习记忆之间也不可能只是简单的互连关系, 其中的具体调节机制尚待进一步深入研究。

2.3 HDACs 调节神经元发育及行为可塑性

大脑内神经元通过大量的突触结构传递信息, 大量研究也已经证实了神经元发育异常会影响大脑的正常功能。Kim 等^[41]指出, 使用广谱的 HDAC 抑制剂可以诱导胚胎皮层神经元前体细胞向神经元的分化, 同时, 也能提高海马神经元前体细胞的存活能力。与此一致的是, 注射 HDAC1 和 HDAC3 的抑制剂会促进脑室下区的神经前体细胞的分化, 减少少突胶质细胞的数目, 增加神经元的数量^[42]。在胚胎发育过程中的特定时期干扰 HDAC 的正常表达, 可以影响神经元前体细胞的分化趋向。HDAC1 和 2 敲除的小鼠在出生后第 7 天, 海马就会出现严重发育异常、大脑皮质神经元结构破坏。这是由于神经细胞前体向神经元分化终止和过多的神经元死亡导致的, 这些研究结果表明, HDACs 在大脑发育过程中起到决定神经元命运的作用。此外, Graff 等^[43]也发现了大脑发生退行性病变时产

生的认知能力下降现象可能是由 HDAC2 修饰抑制相关基因转录引起的。他们通过对 CK-p25 小鼠研究,发现了 HDAC2 的表达量在神经元退行性变化过程中上调,从而抑制了下游介导突触可塑性和记忆形成的基因表达;进一步运用 RNAi 技术抑制 HDAC2 的表达能够提高小鼠的学习能力。也有报道称在早期突触发育过程中,抑制 HDAC1 和 HDAC2 能够促进兴奋性突触的形成和其数目的增加,这提示了 HDAC1 和 HDAC2 是一个能够控制突触成熟和大脑神经元发育的开关^[44]。

目前已知人和动物的衰老都伴随着大脑认知功能的退化,但是认知和行为功能退化的突触传递分子机制还不清楚。之前的研究已经发现 HDAC2 调控大脑记忆的形成,近期的报道也指出了老龄化大鼠海马中的 HDAC2 表达上调,HDAC 表达受到抑制,最终会导致树突棘数目的减少^[45]。而这一过程可以使用脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 激活 trkB 受体或者使用 HDACis 来提高 BDNF 表达水平使老年大鼠恢复突触可塑性。BDNF 前体蛋白和 BDNF 蛋白一样,也参与了视神经节细胞的可塑性^[46]。当然,有 HDAC 在体内的正常修饰过程也是 BDNF 能够改变突触可塑性的前体条件^[47]。基于这些结果可以推测组蛋白的乙酰化修饰对突触可塑性的调节也有可能是通过下游的信号分子起作用的,如 BDNF-trkB 信号,其下游的信号分子可能会成为治疗衰老或大脑认知功能下降的潜在药物靶点。此外,HDAC8 与神经母细胞瘤的发生密切相关^[48]。HDAC5 可能通过调控靶基因 *TLX* 的表达从而影响神经干细胞的增殖和分化^[49]。但迄今为止仍有一些 HDACs 在大脑中的功能和机制尚未明确,有待更进一步的研究。

3 HDACs与神经退行性疾病的联系

随着人口的老龄化,迟发性神经退行性疾病,如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 已经成为严重的社会问题。这类疾病的发病机制复杂,最近研究发现表观遗传调控在其发生、发展过程中起作用^[43,50-51]。组蛋白修饰作用也不容忽视。一些类别的 HDAC 有希望成为神经退行性疾病治疗的药物靶点^[52]。而 HDACis 可以在退行性病变的动物模型中改善个体的突触可塑性与学习记忆能力^[5,23]

3.1 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种与年龄相关的的中枢神经系统退行性疾病,其临床表现为进行性的智力减退、持续性认知下降、失语、性格及行为改变等。疾病发生过程中伴随明显的病理学改变:如明显的大脑皮层萎缩、脑沟回变浅、脑室增大、 β 淀粉样肽 (β -amyloid peptide, A β) 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、细胞内神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)、记忆性神经元数目明显减少以及老年斑 (senile plaque, SP) 的形成^[53]。研究发现,大鼠学习和记忆巩固的过程中,体内 HAT 活性和组蛋白乙酰化程度都会发生相应变化^[38]。进一步使用 CK-p25 小鼠来模拟 AD 患者的表型^[54]。该模型出现了淀粉样蛋白沉积和 tau 病变,并严重影响了大脑的学习和记忆功能^[55]。腹腔注射 HDACis 后,已有重度 AD 表型的 CK-p25 小鼠能够恢复学习行为和巩固记忆的能力^[56]。另有研究称,在 AD 表型的 APP/PS1 小鼠中发现海马的 H4 的乙酰化水平在场景恐惧训练后下降。TSA 给药不仅恢复了 H4 乙酰化水平,而且也促进了 CA3-CA1 的 LTP 的形成^[57]。

这说明了 HDAC 抑制剂确实具有神经保护作用,但是为了明确相关类别的 HDAC 是否能够成为 AD 治疗的潜在药物靶点,就需要进一步了解各个 HDAC 在 AD 发生过程中所起的作用。Graff 等^[43] 研究发现,AD 患者死后的脑组织中 HDAC2 水平也是升高的,siRNA 介导的 HDAC2 表达抑制能够提高 CK-p25 小鼠的记忆功能和突触可塑性。而 HDAC3 敲除后,AD 小鼠记忆巩固能力得到了加强^[4]。此外,利用单个 HDAC 敲除小鼠和 AD 表型小鼠杂交的方法对 HDAC 家族 II 类蛋白中的 HDAC5 和 HDAC6 的作用进行了研究。当 HDAC5 敲除的小鼠和 APP/PS1 杂交后,子代中 HDAC5 敲除的 AD 个体在相应的行为学实验中表现出认知能力严重受损,但在 AD 发病过程中淀粉样蛋白的表达并没受其影响^[6],这提示了 HDAC5 具有巩固记忆作用,HDAC5 敲除无法改变 AD 模型中的认知功能下降,而 HDAC6 敲除的小鼠虽然认知功能正常,但是通过相同方法发现敲除 HDAC6 能够恢复 AD 小鼠的 α 微管蛋白乙酰化水平及其联想和空间记忆功能,并且反转了 β 淀粉样肽沉积诱导的线粒体转运功能缺失的情况^[58]。之前的报道也发现了 HDAC6 与 tau 蛋白相互作用并调节其磷酸化水平;tau 蛋白是微管相关蛋白,与 AD 发病过程中形成的神经纤维缠结相关。由此也可以说明,HDAC6 也有可能是调控 AD 中

tau 蛋白过度磷酸化的位点^[59], 这些研究提示 HDAC6 在治疗 AD 认知能力下降过程中是一个合适的药物靶点, 同时, 也要考虑到不能使用一些对于 HDAC5 具有抑制作用的药物。而对于 HDAC 家族中其他成员在 AD 发生过程中的变化和作用有待今后进一步研究。

3.2 亨廷顿病(Huntington's disease, HD)

HD 是一种常染色体显性遗传的神经系统退行性疾病^[59], 临床上以运动、认知和精神障碍为主要表现。患者大脑中有多聚谷氨酰胺的聚集、神经功能障碍和渐行性神经细胞死亡, 这些改变主要发生在大脑皮层和纹状体内, 主要是由于突变亨廷顿蛋白(Huntingtin protein, Htt 蛋白)的 N 端多聚谷氨酰胺重复扩张, 聚集; 这种不能被泛素化降解的结构改变产生了神经毒性作用^[60]。通过一些对 AD 小鼠的研究发现, 表观遗传修饰失调确实参与了 HD 的发生。R6/2 小鼠可以表达人的 Htt 的 N 端多聚谷氨酰胺且其可以作为 HD 小鼠模型: 运动功能障碍、神经性 Htt 聚集、减肥和过早死亡。在研究中发现对小鼠注射 SAHA 后, SAHA 穿越血-脑屏障的同时增加了脑中的组蛋白乙酰化水平, 最终能够显著改善 R6/2 小鼠的运动功能障碍^[61]。Ferrante 等^[62]的研究也得到了相似结果, 提示 HDACis 作为 HD 治疗用药的可能性。基因敲除技术的使用进一步明确了不同 HDAC 在 HD 的发生过程中所起的作用是有差别的。R6/2 小鼠在敲除 HDAC7 之后, 其生理及行为表型均无明显变化, 且相应个体内与 HD 相关的转录调控异常也没有改变。该研究指出了 HDAC7 不是 HDACis 作用的合适靶标^[63]。同样是在 R6/2 小鼠中, Bobrowska 等^[64]发现 HDAC6 敲除之后, 大脑中微管蛋白乙酰化水平明显增加, Htt 蛋白的聚集情况没有改变, HD 相关的行为表型也没有影响。之后也有报道指出 R6/2 小鼠与 *Hdac3*^{+/+} 小鼠杂交后, 其子代虽然细胞核中的 HDAC3 水平下降, 但是 HD 相关的生理和行为表型并不受影响^[65]。而这也说明了与 HDAC6 相似, HDAC3 也不适合作为 HD 治疗过程中 HDACis 作用的靶点。在最近的研究中, Bardai 等^[66]发现 HDAC3 是与正常的 Htt 蛋白结合, 而突变的 Htt 蛋白产生将会破坏这种结合作用, 进一步产生神经毒性作用。在 HDAC3 敲除的神经元中, 这种毒性作用受到抑制, 而在 R6/2 小鼠中也存在该现象^[66]。Mano 等^[67]也发现与细胞质内的 Htt 蛋白相比, HDAC3 会优先和细胞核内的 Htt 蛋白结合, 而这两处的 Htt 蛋白聚集

能够通过抑制 HDAC3 的活性, 从而损伤细胞核内蛋白酶体的功能。这也进一步揭示了 HDAC3 参与了突变 Htt 蛋白诱导的神经退行性病变过程。此外, R6/2 小鼠和 HdhQ150 小鼠在 HDAC4 敲除之后, 其细胞质内 Htt 蛋白积累速度减慢, *BDNF* 的转录恢复, 反转皮质-纹状体突触功能。与此同时, 相应个体的运动协调能力增加, 寿命也会延长^[68]。由此, HDAC4 可能参与了 HD 发生过程中胞质蛋白异常积累过程, 其可能作为 HDACis 在治疗 HD 过程中的合适靶标。而在秀丽隐杆线虫的 HD 模型中也发现了 HDA-1 和 HDA-3 (线虫中 HDAC1 和 HDAC3 的同源物) 分别具有神经保护作用及神经毒性^[69]。2013 年, Yeh 等^[70]的研究也表明, HD 患者大脑中 HDAC 表达异常, 表现为尾状核及小脑浦肯野细胞中乙酰化核心组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 的表达显著降低, HDAC5 的表达上调。

3.3 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

PD 是一种以震颤、肌肉僵直、运动减少和姿势反射障碍等为临床特征的中枢神经系统变性疾病, 其病因和发病机制迄今尚未完全明了, 目前认为是与遗传、环境因素、氧化应激、兴奋性氨基酸神经毒性、老龄化、线粒体功能障碍等因素密切相关^[51]。PD 主要病理改变是中脑腹侧的黑质致密部中多巴胺能神经元退行性损伤和死亡。此外, 一些神经毒素, 如 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺)、6-羟基多巴胺(6-OHDA)和鱼藤酮, 已经明确能够损伤多巴胺神经元。现在临床上虽然没有有效治疗多巴胺能神经元死亡的方法, 但可用左旋多巴治疗 PD 患者^[71]。早期主要集中在对环境危险因素的研究, 包括重金属暴露和农药累积等^[72]。最近研究发现, 组蛋白乙酰化修饰参与了 PD 的发生发展。在细胞核中, α -突触核蛋白和组蛋白结合, 调节了 HATs 的活性。 α -突触核蛋白的核积累具有细胞毒性, 而其在细胞质中积累则发挥了神经保护作用。经过 SAHA 处理, α -突触核蛋白过表达引起的神经元细胞死亡会明显减少^[73]。在 PD 果蝇模型中选择性抑制 SIRT2 表达后发现, 可以减轻 α -突触核蛋白的神经毒性并阻止了多巴胺能神经元的死亡, 通过 siRNA 技术敲除 SIRT2 和过表达 HSP70 (heat shock protein 70) 之后也得到了相似的结果, 这就提示了 SIRT2 可以调控 α -突触核蛋白的积累^[74]。Patel 和 Chu^[75]还发现了 SIRT2 调节了氧化应激损伤神经元中的微管动力学行为的变化。III 类 HDACs 有成为 PD 潜在治疗靶点的可能。此外, HDAC6 介导了细

胞自噬,修复受损线粒体的间隙从而防止神经毒性蛋白聚集^[76]。近期也有研究发现,在小鼠PD模型中抑制HDAC6的表达会加剧黑质纹状体多巴胺系统的退行性变化和 α -突触核蛋白的聚集。而HDAC6介导了HSP90(heat shock protein 90)-HSF1(heat shock factor 1)复合体的解离,激活HSF1,该变化会阻止有细胞毒性的 α -突触核蛋白聚集。这提示HDAC6也有可能成为PD治疗的潜在药物靶点^[77]。PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)与家族性常染色体隐性遗传早发性PD相关。2014年,Choi等^[78]研究发现,HDAC3可以阻断p53诱导凋亡途径,PINK1能够正向调控HDAC3,从而抑制多巴胺能神经元死亡。2014年,Jin等^[79]也发现了组蛋白乙酰化修饰调节了PKC δ 的表达,这种变化将会导致黑质纹状体多巴胺系统中神经元的死亡。这些研究提示组蛋白修饰过程中的上游和下游信号分子共同参与了PD的发生发展。

4 结语

多年来,中枢神经系统的退行性变化一直是神经生物学研究的热点之一,其中神经退行性疾病的研究随着社会老龄化程度的加深而受到越来越多的重视。但是这些疾病的发病机理还不清楚,同时迄今为止仍缺乏能有效治疗神经退行性疾病的药物。组蛋白修饰引起的下游基因的激活或沉默已经受到了重点关注。在动物模型中也已经明确了组蛋白乙酰化修饰是海马LTP和记忆形成的主要因素。在一般情况下,组蛋白乙酰化促进转录,而组蛋白去乙酰化抑制转录。HATs和HDACs之间的相互作用是突触形成过程中调节相关基因表达的重要环节。神经元在大脑发育早期生长迅速,经过细胞迁移、轴突生长、神经元之间形成突触连接,从而组成高度有序的调控网络。这也是大脑学习、记忆和情感的物质基础。

正常情况下,突触可塑性过程调节了该网络的稳态。该过程涉及十分复杂的细胞内和细胞外信号分子的调控机制,并且突触可塑性表现形式的多样性为生物体适应多变环境提供保证。众多的细胞信号通路和多样的环境因素偶联就意味着神经调控网络有许多出现“故障”的可能性,这就会为诱导中枢神经系统损伤或者是神经退行性疾病的发生提供可能,从而影响个体的学习和记忆能力。目前越来越多的研究也指出了HDACs与大脑神经元的发生、学习和记忆功能变化以及相应的行为改变密切相

关^[4-5,39]。在AD、PD、HD等神经退行性疾病的治疗方案中,很可能在HDACs的家族成员中找到一个合适的药物靶点^[39,52,57]。HDAC1虽然和HDAC2同属于I类,但HDAC2对脑功能的缺失与记忆恢复功能与HDAC1截然不同,这提示我们,需要筛选特异性的HDACis用于神经退行性疾病的治疗^[5]。广谱HDACis因特异性不强,如在临床上已经使用的SAHA,既能影响I类HDACs,也能作用于II类HDACs,因此存在很多副作用^[23]。这些研究结果揭示了各类HDAC的生物学功能是重要的,而且是多样的,而接下来还需从基础和临床研究两方面进行更多针对性研究,积累更加全面的研究数据,这样才能够对神经退行性疾病的突触病理机制有全新的理解,为特异性药物开发和治疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Mayford M, Siegelbaum SA, Kandel ER. Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(6): a005751
- [2] Sando R 3rd, Gounko N, Pieraut S, et al. HDAC4 governs a transcriptional program essential for synaptic plasticity and memory. *Cell*, 2012, 151(4): 821-34
- [3] Kim MS, Akhtar MW, Adachi M, et al. An essential role for histone deacetylase 4 in synaptic plasticity and memory formation. *J Neurosci*, 2012, 32(32): 10879-86
- [4] McQuown SC, Barrett RM, Matheos DP, et al. HDAC3 is a critical negative regulator of long-term memory formation. *J Neurosci*, 2011, 31(2): 764-74
- [5] Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature*, 2009, 459(7243): 55-60
- [6] Agis-Balboa RC, Pavelka Z, Kerimoglu C, et al. Loss of HDAC5 impairs memory function: implications for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(1): 35-44
- [7] Wolffe AP. Epigenetics: regulation through repression. *Science*, 1999, 286(5439): 481-6
- [8] Marks PA, Miller T, Richon VM. Histone deacetylases. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(4): 344-51
- [9] Fischer A, Sananbenesi F, Mungenast A, et al. Targeting the correct HDAC(s) to treat cognitive disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31(12): 605-17
- [10] Smith BC, Hallows WC, Denu JM. Mechanisms and molecular probes of sirtuins. *Chem Biol*, 2008, 15(10): 1002-13
- [11] Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(1): 32-42
- [12] Graff J, Tsai LH. The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53(1): 311-30
- [13] Broide RS, Redwine JM, Aftahi N, et al. Distribution of

- histone deacetylases 1–11 in the rat brain. *J Mol Neurosci*, 2007, 07(31): 47-58
- [14] Lager G, O'Carroll D, Rembold M, et al. Essential function of histone deacetylase 1 in proliferation control and CDK inhibitor repression. *EMBO J*, 2002, 21(11): 2672-81
- [15] Montgomery RL, Davis CA, Potthoff MJ, et al. Histone deacetylases 1 and 2 redundantly regulate cardiac morphogenesis, growth, and contractility. *Genes Dev*, 2007, 21(14): 1790-802
- [16] Montgomery RL, Hsieh J, Barbosa AC, et al. Histone deacetylases 1 and 2 control the progression of neural precursors to neurons during brain development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(19): 7876-81
- [17] Bhaskara S, Chyla BJ, Amann JM, et al. Deletion of histone deacetylase 3 reveals critical roles in S phase progression and DNA damage control. *Mol Cell*, 2008, 30(1): 61-72
- [18] Haberland M, Mokalled MH, Montgomery RL, et al. Epigenetic control of skull morphogenesis by histone deacetylase 8. *Genes Dev*, 2009, 23(14): 1625-30
- [19] Chang S, McKinsey TA, Zhang CL, et al. Histone deacetylases 5 and 9 govern responsiveness of the heart to a subset of stress signals and play redundant roles in heart development. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(19): 8467-76
- [20] Zhang Y, Li N, Caron C, et al. HDAC-6 interacts with and deacetylates tubulin and microtubules *in vivo*. *EMBO J*, 2003, 22(5):1168-79
- [21] Vega RB, Matsuda K, Oh J, et al. Histone deacetylase 4 controls chondrocyte hypertrophy during skeletogenesis. *Cell*, 2004, 119(4): 555-66
- [22] Chang S, Young BD, Li S, et al. Histone deacetylase 7 maintains vascular integrity by repressing matrix metalloproteinase 10. *Cell*, 2006, 126(2): 321-34
- [23] Hanson JE, La H, Plise E, et al. SAHA enhances synaptic function and plasticity *in vitro* but has limited brain availability *in vivo* and does not impact cognition. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69964
- [24] Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001, 294(5544): 1030-8
- [25] Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB:CBP-dependent transcriptional activation. *J Neurosci*, 2007, 27(23): 6128-40
- [26] Kim D, Frank CL, Dobbin MM, et al. Deregulation of HDAC1 by p25/Cdk5 in neurotoxicity. *Neuron*, 2008, 60(5): 803-17
- [27] Bardai FH, Price V, Zaayman M, et al. Histone deacetylase-1 (HDAC1) is a molecular switch between neuronal survival and death. *J Biol Chem*, 2012, 287(42): 35444-53
- [28] Barter MJ, Pybus L, Litherland GJ, et al. HDAC-mediated control of ERK- and PI3K-dependent TGF- β -induced extracellular matrix-regulating genes. *Matrix Biol*, 2010, 29(7): 602-12
- [29] Bardai FH, D'Mello SR. Selective toxicity by HDAC3 in neurons: regulation by Akt and GSK3 β . *J Neurosci*, 2011, 31(5): 1746-51
- [30] Darcy MJ, Calvin K, Cavnar K, et al. Regional and sub-cellular distribution of HDAC4 in mouse brain. *J Comp Neurol*, 2010, 518(5): 722-40
- [31] Majdzadeh N, Wang L, Morrison BE, et al. HDAC4 inhibits cell-cycle progression and protects neurons from cell death. *Dev Neurobiol*, 2008, 68(8): 1076-92
- [32] Chen B, Cepko CL. HDAC4 regulates neuronal survival in normal and diseased retinas. *Science*, 2009, 323(5911): 256-9
- [33] Boyault C, Zhang Y, Fritah S, et al. HDAC6 controls major cell response pathways to cytotoxic accumulation of protein aggregates. *Genes Dev*, 2007, 21(17): 2172-81
- [34] Rivieccio MA, Brochier C, Willis DE, et al. HDAC6 is a target for protection and regeneration following injury in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(46): 19599-604
- [35] Ma C, D'Mello SR. Neuroprotection by histone deacetylase-7 (HDAC7) occurs by inhibition of c-jun expression through a deacetylase-independent mechanism. *J Biol Chem*, 2011, 286(6): 4819-28
- [36] Alberini CM. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 121-45
- [37] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007, 128(4): 693-705
- [38] Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, et al. Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *J Biol Chem*, 2004, 279(39): 40545-59
- [39] Bahari-Javan S, Maddalena A, Kerimoglu C, et al. HDAC1 regulates fear extinction in mice. *J Neurosci*, 2012, 32(15): 5062-73
- [40] Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*, 2010, 328(5979): 753-6
- [41] Kim HJ, Leeds P, Chuang DM. The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. *J Neurochem*, 2009, 110(4): 1226-40
- [42] Siebzehnrbul FA, Buslei R, Eyupoglu IY, et al. Histone deacetylase inhibitors increase neuronal differentiation in adult forebrain precursor cells. *Exp Brain Res*, 2007, 176(4): 672-8
- [43] Graff J, Rei D, Guan JS, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature*, 2012, 483(7388): 222-6
- [44] Akhtar MW, Raingo J, Nelson ED, et al. Histone deacetylases 1 and 2 form a developmental switch that controls excitatory synapse maturation and function. *J Neurosci*, 2009, 29(25): 8288-97
- [45] Zeng Y, Tan M, Kohyama J, et al. Epigenetic enhancement of BDNF signaling rescues synaptic plasticity in aging. *J Neurosci*, 2011, 31(49): 17800-10
- [46] Schwartz N, Schohl A, Ruthazer ES. Activity-dependent transcription of BDNF enhances visual acuity during development. *Neuron*, 2011, 70(3): 455-67
- [47] Calfa G, Chapleau CA, Campbell S, et al. HDAC activity is required for BDNF to increase quantal neurotransmitter release and dendritic spine density in CA1 pyramidal neurons. *Hippocampus*, 2012, 22(7): 1493-500
- [48] Oehme I, Deubzer HE, Lodrini M, et al. Targeting of

- HDAC8 and investigational inhibitors in neuroblastoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(11): 1605-17
- [49] Li W, Sun G, Yang S, et al. Nuclear receptor TLX regulates cell cycle progression in neural stem cells of the developing brain. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(1): 56-64
- [50] Ishizuka Y, Shimizu H, Takagi E, et al. Histone deacetylase mediates the decrease in drebrin cluster density induced by amyloid beta oligomers. *Neurochem Int*, 2014, 76: 114-21
- [51] Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S. Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 Suppl 1: S183-5
- [52] Du G, Jiao R. To prevent neurodegeneration: HDAC6 uses different strategies for different challenges. *Commun Integr Biol*, 2011, 4(2): 139-42
- [53] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297(5580): 353-6
- [54] Fischer A, Sananbenesi F, Pang PT, et al. Opposing roles of transient and prolonged expression of p25 in synaptic plasticity and hippocampus-dependent memory. *Neuron*, 2005, 48(5): 825-38
- [55] Cruz JC, Kim D, Moy LY, et al. p25/cyclin-dependent kinase 5 induces production and intraneuronal accumulation of amyloid beta *in vivo*. *J Neurosci*, 2006, 26(41): 10536-41
- [56] Cruz JC, Tseng HC, Goldman JA, et al. Aberrant Cdk5 activation by p25 triggers pathological events leading to neurodegeneration and neurofibrillary tangles. *Neuron*, 2003, 40(3): 471-83
- [57] Francis YI, Fa M, Ashraf H, et al. Dysregulation of histone acetylation in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18(1): 131-9
- [58] Govindarajan N, Rao P, Burkhardt S, et al. Reducing HDAC6 ameliorates cognitive deficits in a mouse model for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(1): 52-63
- [59] Ding H, Dolan PJ, Johnson GV. Histone deacetylase 6 interacts with the microtubule-associated protein tau. *J Neurochem*, 2008, 106(5): 2119-30
- [60] Hodges A, Strand AD, Aragaki AK, et al. Regional and cellular gene expression changes in human Huntington's disease brain. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(6): 965-77
- [61] Hockly E, Richon VM, Woodman B, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, ameliorates motor deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(4): 2041-6
- [62] Ferrante RJ, Kubitius JK, Lee J, et al. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. *J Neurosci*, 2003, 23(28): 9418-27
- [63] Benn CL, Butler R, Mariner L, et al. Genetic knock-down of HDAC7 does not ameliorate disease pathogenesis in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS One*, 2009, 4(6): e5747
- [64] Bobrowska A, Paganetti P, Matthias P, et al. Hdac6 knock-out increases tubulin acetylation but does not modify disease progression in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20696
- [65] Mounme L, Campbell K, Howland D, et al. Genetic knock-down of HDAC3 does not modify disease-related phenotypes in a mouse model of Huntington's disease. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31080
- [66] Bardai FH, Verma P, Smith C, et al. Disassociation of histone deacetylase-3 from normal huntingtin underlies mutant huntingtin neurotoxicity. *J Neurosci*, 2013, 33(29): 11833-8
- [67] Mano T, Suzuki T, Tsuji S, et al. Differential effect of HDAC3 on cytoplasmic and nuclear huntingtin aggregates. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111277
- [68] Mielcarek M, Landles C, Weiss A, et al. HDAC4 reduction: a novel therapeutic strategy to target cytoplasmic huntingtin and ameliorate neurodegeneration. *PLoS Biol*, 2013, 11(11): e1001717
- [69] Bates EA, Victor M, Jones AK, et al. Differential contributions of *Caenorhabditis elegans* histone deacetylases to huntingtin polyglutamine toxicity. *J Neurosci*, 2006, 26(10): 2830-8
- [70] Yeh HH, Young D, Gelovani JG, et al. Histone deacetylase class II and acetylated core histone immunohistochemistry in human brains with Huntington's disease. *Brain Res*, 2013, 1504: 16-24
- [71] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909
- [72] Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, et al. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand*, 2002, 105(2): 77-82
- [73] Kontopoulos E, Parvin JD, Feany MB. α -synuclein acts in the nucleus to inhibit histone acetylation and promote neurotoxicity. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(20): 3012-23
- [74] Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science*, 2007, 317(5837): 516-9
- [75] Patel VP, Chu CT. Decreased SIRT2 activity leads to altered microtubule dynamics in oxidatively-stressed neuronal cells: implications for Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2014, 257: 170-81
- [76] Lee JY, Nagano Y, Taylor JP, et al. Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy. *J Cell Biol*, 2010, 189(4): 671-9
- [77] Du Y, Wang F, Zou J, et al. Histone deacetylase 6 regulates cytotoxic α -synuclein accumulation through induction of the heat shock response. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(10): 2316-28
- [78] Choi HK, Choi Y, Kang H, et al. PINK1 positively regulates HDAC3 to suppress dopaminergic neuronal cell death. *Hum Mol Genet*, 2014, 24(4): 1127-41
- [79] Jin H, Kanthasamy A, Harischandra DS, et al. Histone hyperacetylation upregulates PKC δ in dopaminergic neurons to induce cell death: Relevance to epigenetic mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Biol Chem*, 2014, 289(50): 34743-67