

DOI: 10.13376/j.cbls/2017066

文章编号: 1004-0374(2017)05-0495-06

## 组蛋白乙酰化修饰异常与阿尔兹海默病

李筱筱, 孙雅煊, 姜招峰, 黄汉昌\*

(北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191)

**摘要:** 阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以老年斑和神经纤维缠结为病理特征的慢性中枢性神经系统退行性疾病。在 DNA 编码序列不变的情况下, 通过影响基因转录活性 (如 DNA 可接触性、转录因子及调节因子的酶活性等) 调控基因表达水平的表观遗传调控在疾病发生中的作用越来越受到重视。研究显示, 表观遗传调控在 AD 病理机制中起重要作用, 其中组蛋白乙酰化修饰异常可能与 AD 发生发展密切相关。现结合组蛋白乙酰化 / 去乙酰化的发生过程机制, 概述组蛋白乙酰化修饰与 AD 发病机制相关的研究进展。

**关键词:** 阿尔兹海默病; 组蛋白乙酰化; 组蛋白乙酰转移酶; 组蛋白去乙酰化酶  
**中图分类号:** Q55; R749.16 **文献标志码:** A

## Abnormal modification of histone acetylation in Alzheimer's disease

LI Xiao-Xiao, SUN Ya-Xuan, JIANG Zhao-Feng, HUANG Han-Chang\*

(Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a chronic central nervous system degenerative disease, which is characterized by senile plaques and neurofibrillary tangles, and the pathogenesis on AD development is very complex. The epigenetic regulation means that, under the condition of the same DNA coding sequence, the expression level of a gene is regulated by the transcriptional activity including DNA accessibility and activities of the transcriptional or regulatory factors. Researchers have paid attention to the epigenetic regulation on the occurrence of a disease. Epigenetic modifications including histone acetylation have been implicated in AD pathogenesis. Based on the mechanism of the modification on histone acetylation/deacetylation, this review summarizes the research progress of histone acetylation modification in AD pathogenesis.

**Key words:** Alzheimer's disease; histone acetylation; histone acetylases; histone deacetylases

核小体是染色质中最基本的重复单位, 由一段 147 bp 的 DNA 及其包绕着的组蛋白八聚体 (H2A、H2B、H3、H4) 组成。组蛋白是真核生物体细胞染色质中的一类小分子碱性蛋白质, 它们富含带正电荷的碱性氨基酸残基, 能够同 DNA 中带负电荷的磷酸基团相互作用。组蛋白的核心呈刚性, 但核心组蛋白的 N 端尾部 (N-terminal tails) 具有高度的可修饰性, 其可以活跃地与 DNA 及其他蛋白质发生相互作用, 在调整核小体以及染色质结构中起重要作用<sup>[1]</sup>。核小体能被染色质修饰酶作用而发生翻译后修饰, 由此引起的染色质结构的改变在真核生物基因表达调控中发挥重要作用, 这些修饰主要包括

甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化和 ADP-核糖基化等, 其中组蛋白乙酰化修饰尤为重要。

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种慢性中枢性神经系统退行性疾病, 临床上以认知能力下降与渐进性记忆力减退, 并伴随着执行功能障碍以及人格异常等表现为特征, 是老年痴呆中最常

收稿日期: 2016-09-29; 修回日期: 2016-12-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(31471587); 北京市属高等学校高层次人才引进与培养计划项目(CIT&TCD-201504034)

\*通信作者: E-mail: hangchang@buu.edu.cn

见的一种类型<sup>[2-3]</sup>。据统计, 85岁以上老年人口的患病率达到50%, 全世界目前有超过3 500万的AD患者, 至2030年AD患者估计将达到7 000万<sup>[4-5]</sup>。AD的发病机制非常复杂, 表观遗传调节可能在AD病理机制中起重要作用。组蛋白乙酰化异常是AD发病过程中常见的表观遗传异常<sup>[6]</sup>, 组蛋白乙酰化修饰可调节学习记忆相关基因的表达水平。本文结合组蛋白乙酰化调节机制, 综述AD病理机制中组蛋白乙酰化修饰的研究进展, 旨在为AD预防和治疗提供依据。

## 1 组蛋白乙酰化修饰及其调控

表观遗传学是指DNA序列变化以外的可遗传的基因表达改变, 主要为DNA和核小体组蛋白化学修饰而导致的基因转录的改变, 这种影响基因转录活性而不涉及DNA序列改变的基因表达调控方式称为表观转录调控, 组蛋白翻译后修饰所引起的染色质结构重塑在真核生物基因表达调控中发挥着重要的作用, 其中乙酰化修饰是基因转录的重要调控方式<sup>[7]</sup>。组蛋白乙酰化状态呈多样性, 特定基因部位的组蛋白乙酰化以位点特异方式进行。组蛋白乙酰化多发生在核心组蛋白N端碱性氨基酸集中区的特定赖氨酸残基, 在乙酰转移酶作用下, 乙酰辅酶A的乙酰基团被转移到赖氨酸的 $\epsilon$ -氨基上。组蛋白乙酰化主要由组蛋白乙酰转移酶(histone acetylases, HATs)催化完成, 而组蛋白去乙酰化过程由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)催化完成。组蛋白乙酰化动态平衡由HATs与HDACs两种活性酶竞争调节, 其乙酰化水平由HATs和HDACs共同决定<sup>[8]</sup>。因此, HATs和HDACs之间的动态平衡控制着组蛋白的乙酰化水平, 组蛋白的乙酰化水平影响染色质的结构和基因的转录。

### 1.1 HATs

HATs主要对染色质核小体的核心组蛋白N端尾部赖氨酸残基进行可逆性乙酰化修饰, 其可以将乙酰辅酶A上的乙酰基转移到组蛋白N端赖氨酸的 $\epsilon$ -氨基上, 被乙酰化后的 $\epsilon$ -氨基不带正电荷, 从而减弱DNA与组蛋白的相互作用, 促进DNA解螺旋, 使染色质结构松弛, 因此有利于转录因子与DNA功能区的结合, 从而促进转录。根据其结构和性质, HATs可分为几大家族, 如GNAT家族(Gcn5-related N-acetyltransferase)、MYST家族(MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2和Tip60)和p300/CBP等。HAT不仅能组蛋白乙酰化, 还可以使非组蛋白发生乙

酰化, 如转录因子E2F、p53和GATA-1等, 这些转录因子乙酰化后改变了它们的DNA结合特性, 从而直接调节基因的转录过程<sup>[9]</sup>。研究表明, HAT在AD的发病机制中发挥重要的作用。Chatterjee等<sup>[10]</sup>研究发现, p300/CBP的活化有利于成人神经祖细胞的分化; 在动物空间训练期间活化p300/CBP, 可显著延长记忆的持续时间。

### 1.2 HDACs

HDACs是组蛋白多亚基辅抑制物复合体的一部分, 其能够移除组蛋白N末端的乙酰基, 使组蛋白发生去乙酰化, 增加去乙酰化后带正电的组蛋白与带负电的DNA结合的紧密程度, 使染色质呈致密卷曲的阻抑结构, 从而抑制基因转录过程。HDACs主要包括RPD3/HDA1-like家族、HD2家族和SIR2-like家族<sup>[11]</sup>, 去乙酰化酶家族主要和染色体易位、转录调控、基因沉默、细胞周期、细胞分化和增殖以及细胞凋亡相关。Tsou等<sup>[12]</sup>探讨了HDAC5对硬皮病(systemic scleroderma, SSC)受损的血管生成的抑制作用, 结果表明在SSC患者中, HDAC5的表达可明显增加内皮细胞(endothelial cell, EC)的含量; 表观遗传异常会影响正常的血管生成, 导致血管生长模式异常, 而血管功能障碍是引发SSC的一个重要因素。Moore等<sup>[13]</sup>研究报道, HDAC调控是心肌细胞分化中必不可少的一个过程, HDAC1可以通过诱导p53的表达改变心肌间充质基质细胞(cardiac mesenchymal stromal cells, CMC)的转分化, 这说明HDAC1可以作为CMC介导的心肌修复缺血性心肌病的治疗靶点。

## 2 组蛋白乙酰化与AD

AD是一种进行性、致死性神经退行性疾病, 是老年痴呆中最常见的一种类型, 其发病机制非常复杂, 一般认为与年龄增长、遗传的异质性密切相关。淀粉样前体蛋白(amyloid- $\beta$  precursor protein, APP)、早老素1(presenilin1, PS1)、早老素2(presenilin2, PS2)、载脂蛋白E(apolipoprotein E, Apo E)等都是与AD相关的基因。AD病理特征的两个常见标志物为老年斑(senile plaque, SP)和神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。位于神经细胞外的老年斑由 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid- $\beta$  peptide, A $\beta$ )在神经细胞外聚集沉积形成, A $\beta$ 是由其前体蛋白APP分别被 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶切割而形成的, 聚集在细胞内部的神经纤维缠结则是由tau蛋白过度磷酸化造成的<sup>[14-15]</sup>。此外, AD病理特征还包括AD患

者基底前脑区的胆碱能神经元丢失, 皮层动脉和小动脉发生血管淀粉样变性, 乙酰胆碱的合成、释放和摄取量减少, 金属离子代谢紊乱造成氧化应激, 神经细胞大量凋亡等<sup>[16-17]</sup>。

组蛋白修饰状态在神经元的分化、学习记忆以及神经退行性疾病等方面发挥着重要作用。组蛋白的乙酰化修饰与基因转录的激活密切相关, 而去乙酰化则会抑制或者沉默相关基因的转录<sup>[18]</sup>。表观遗传调节在 AD 病理机制中发挥重要作用, 以组蛋白乙酰化修饰的作用尤为突出。有研究表明<sup>[19-20]</sup>, 组蛋白异常乙酰化是记忆基因转录异常的重要机制, 其可导致神经退行性疾病中认知功能障碍。正常小鼠在学习训练过程中, 海马区域组蛋白 (H2B、H3、H4) 乙酰化可瞬时增加, 表明组蛋白的乙酰化是巩固记忆的关键。染色质核小体的核心组蛋白 H3、H4 的 N 末端尾部赖氨酸残基可以进行可逆性乙酰化修饰, 可以作为激活基因的重要标志物。组蛋白 H4 第 12 位和第 5 位赖氨酸 (H4K12、H4K5) 是组蛋白 H4 的重要乙酰化修饰位点, 其乙酰化与长期记忆形成和突触可塑性有关。Graff 等<sup>[21]</sup> 研究指出, 在 AD 动物模型中发现 HDAC2 过量表达, 进而导致 H4K12 与 H4K5 乙酰化水平降低, 并伴随着突触数量降低、突触可塑性下降和认知功能障碍, 这可能与 HDAC2 负调控突触可塑性相关基因的转录有关。

## 2.1 HATs与AD

HATs 参与乙酰化修饰, 其与学习记忆的形成有密切的关系, 目前的研究发现, p300 和 CBP 是与学习记忆相关的 HATs。在哺乳动物中, p300 和 CBP 蛋白具有高度保守性, 属于同一个蛋白家族<sup>[22]</sup>, p300 和 CBP 既是转录辅助因子, 也是一种重要的组蛋白乙酰基转移酶 (histone acetyltransferases, HATs)。p300/CBP 在学习记忆中起着重要的调节作用, 已经证实 p300/CBP 的组蛋白乙酰基转移酶催化活性在海马依赖性的空间记忆形成中起关键性作用, 并且 p300/CBP 的组蛋白乙酰基转移酶催化活性降低与神经退行性疾病密切相关<sup>[20, 23]</sup>。组蛋白乙酰化酶 p300 是细胞内具有广泛功能的转录激活因子, 可通过催化组蛋白的乙酰化, 促进染色体结构松散而起始转录过程, 在 p300 乙酰化底物的过程中具有重要功能。CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 可与 cAMP 依赖性蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 磷酸化的转录因子环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)

结合, 增强 CREB 介导的转录调控作用。p300/CBP 的 HAT 催化活性抑制物 (inhibitor of acetyltransferase, INHAT) 可以通过与组蛋白竞争性结合, 抑制 p300/CBP 的组蛋白乙酰基转移酶催化活性中心与组蛋白结合, 从而抑制 p300/CBP 的组蛋白乙酰基转移酶催化作用。INHAT 包括 TAF-1 $\alpha$ 、TAF-1 $\beta$  和 pp32 亚基, 其中 pp32 是 INHAT 发挥抑制作用的必需亚基, 其介导 INHAT 与组蛋白特异位点结合, 从而干扰 p300/CBP 对组蛋白 H3 的去乙酰化修饰<sup>[24]</sup>。除了可与组蛋白结合阻碍其乙酰化、抑制依赖于 HAT 的基因转录外, pp32 还具有磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 活性抑制作用<sup>[25-26]</sup>。在 AD 患者脑内 pp32 表达升高, 蛋白磷酸酯酶 PP2A 活性降低, 这可能增加了 tau 蛋白的异常磷酸化水平。此外, Narayan 等<sup>[27]</sup> 在 N2 $\alpha$  细胞实验中发现 APP 突变引起 p300 表达上调。

总的来说, 在 AD 病变中, pp32 因子表达升高, 与组蛋白的结合增加, 从而封闭了组蛋白中调控学习记忆相关基因的乙酰化修饰位点, 干扰了学习记忆相关基因的正常转录表达, 最终导致学习记忆能力损伤。当 pp32 因子表达下调后, 组蛋白中与学习记忆相关的特异乙酰化位点能被正常修饰, 引起学习记忆相关基因的转录和蛋白表达。即下调 pp32 后, 不仅可以使组蛋白的乙酰化水平恢复正常, 而且可以增强学习记忆相关基因的转录和表达, 恢复机体的学习记忆能力。因此, pp32 可能是 AD 治疗的潜在靶点。

Plagg 等<sup>[28]</sup> 研究发现, 在转基因 AD 小鼠外周血单核细胞中 H4K12 乙酰化水平在大脑出现老年斑前已经开始升高, 相似地, 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者外周血单核细胞 H4K12 乙酰化水平也显著增加, 但 AD 患者中却没有升高, 这提示 H4K12 乙酰化水平异常与 AD 发病早期有关联性。H3 乙酰化可以通过细胞应激诱导 APP、 $\beta$ -淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (BACE1) 和 PS1 表达升高。Lithner 等<sup>[29]</sup> 研究发现, 可溶性的 A $\beta$  寡聚体可通过调控 DNA 转录活性来调节组蛋白 H3 的平衡, 抑制 H3 乙酰化和启动子 DNA 甲基化可导致调控突触可塑性的突触后调节因子表达降低。这些发现揭示了潜在基因位点转录中断与 AD 的发生有关。

Lu 等<sup>[30]</sup> 利用神经母细胞瘤 N2a 细胞转染人源 APP 建立体外 AD 细胞模型, 探讨了组蛋白 H3 乙酰化在 PS1 和 BACE1 基因启动子区域的变化。结果表明, 在转人源 APP 细胞中, PS1 和 BACE1 启

动子区域组蛋白 H3 乙酰化程度明显增加, 进而导致 PS1 和 BACE1 表达升高; 此外, 与野生型细胞相比, 转人源 APP 细胞中 p300 的表达也显著升高, 提示可以通过调节 p300 在其启动子区域的乙酰化来控制 AD 相关基因的表达。这进一步说明, p300 可以作为 AD 治疗的一个潜在的新靶点。

CREB 是脑神经元中激活记忆相关的蛋白, 亦是形成长期记忆的关键蛋白, CREB 结合蛋白 (CBP) 可以使 tau 蛋白第 280 位赖氨酸残基发生异常乙酰化, 进而导致 tau 蛋白的聚集<sup>[31]</sup>。Srivastava 和 Haigis<sup>[32]</sup> 研究表明, A $\beta$  介导的学习记忆损伤受到 CREB 功能的调节, 其可能的机制是通过调节成年小鼠脑内的 CBP 水平恢复 CREB 的活性, 从而改善学习记忆。CBP 依赖的 H2B 乙酰化对于空间记忆和可塑性相关的基因转录是非常重要的调节器。

## 2.2 HDACs与AD

HDACs 主要的功能是负责移除组蛋白 N 端乙酰基团, 组蛋白的去乙酰化可导致染色质压缩, 最终抑制基因转录。大量研究发现, 组蛋白去乙酰化酶异常与 AD 发病密切关联。第三类 HDACs 的主要亚型 sirtuin type 1 (SirT1) 与神经发育、学习、记忆和突触可塑性密切相关<sup>[32]</sup>。与正常人相比, AD 患者顶叶皮层中 SirT1 显著减少。A $\beta$  与 tau 的异常沉积可能与 SirT1 的下调有关, SirT1 可以调节 tau 蛋白的去乙酰化, 也可以降低 APP 产生的 A $\beta$  产量, 减少由 A $\beta$  聚积形成的老年斑。缺失 SirT1 基因的突变小鼠表现出记忆和突触可塑性缺陷<sup>[33-34]</sup>。

翻译后修饰的组蛋白赖氨酸残基 N- 末端可以通过乙酰化和去乙酰化作用调节基因活性。HDACs 与基因沉默有关, HDACs 尤其 HDAC1 在基因启动子持续组蛋白去乙酰化作用中发挥关键作用。最近有研究显示, HDAC1 参与一些神经退行性疾病如 AD 的发生发展, 氧化应激和缺氧已被证实可以通过调节 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化参与 AD 的病理生理<sup>[35]</sup>。脑内 A $\beta$  的异常沉积是 AD 最主要的病理特征之一, 研究发现 A $\beta$  的降解需要脑啡肽酶 (NEP) 以及其他水解酶参与。Wang 等<sup>[36]</sup> 研究发现, 小鼠皮层和海马神经元经缺氧处理后, 其 NEP 在 mRNA 和蛋白水平的表达显著降低; 通过染色质免疫共沉淀 (chromatin immunoprecipitation, ChIP) 和半定量 PCR (quantitative PCR, Q-PCR) 技术, 揭示在缺氧条件下 NEP 启动子区内组蛋白 H3 的赖氨酸 9 甲基化 (H3K9me2) 水平升高, 而 H3 乙酰化水平降低; 此外, 缺氧可上调组蛋白甲基转移酶 G9a 和

HDAC1。对神经元细胞缺氧处理 24 h 或 48 h 后发现, 组蛋白乙酰化水平显著降低, 而 HDAC1 明显增加, H3 乙酰化水平与 HDAC1 的表达呈负相关。缺氧诱导组蛋白 H3 去乙酰化, 从而增强组蛋白 H3 与 NEP 启动子的结合程度, 导致 NEP 基因表达的下调。进一步研究发现, 用 siRNA 技术敲除小鼠皮层和海马神经元内的 HDAC1, 可以显著抑制缺氧导致的 NEP 基因表达的下调, 提示 HDAC1 通过组蛋白 H3 去乙酰化途径参与缺氧条件下对 NEP 基因表达的调控。

HDAC2 在中枢神经系统广泛表达, 可调控与突触、记忆有关的基因表达, 最终对 AD 大脑的记忆缺陷和认知功能障碍发挥关键的调节作用。而 HDAC2 过量表达可造成小鼠显著的记忆损伤。Guan 等<sup>[33]</sup> 研究指出, 在过表达 HDAC2 的小鼠脑内, 组蛋白 H4K12 与组蛋白 H4K5 均呈低水平乙酰化, 突触数量减少、可塑性下降, 突触成熟障碍。此外, 在 AD 患者中发现, HDAC2 可以降低 H4K12 乙酰化水平, 导致认知功能障碍; 而将 HDAC2 敲除可逆转这一现象, 并改善神经末梢间的信号转导。p35 的裂解产物 p25 能异常激活细胞周期素依赖蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5), 从而导致神经退行性病变。在 AD 患者大脑中 p25 含量升高、CDK5 酶活性也比正常年龄对照组增高<sup>[37]</sup>; 在过表达同时含 5 种基因突变的 AD 模型小鼠 (Swedish (K670N, M671L)、Florida (I716V)、London (V717I) 突变的人 APP (695) 基因和 M146L、L286V 突变的人 PS1 基因) 中也发现了 p25 含量显著升高的现象<sup>[38]</sup>。Gräff 等<sup>[21]</sup> 采用 CK-p25 转基因小鼠分析了脑内 HDAC2 表达水平 (CK-p25 小鼠能特异性地在脑内诱导表达过量的 p25)。结果发现, 在 CK-p25 小鼠海马 CA1 区 HDAC2 含量显著增加, 而在海马 CA3 和齿状回区无明显变化。因此, p25/CDK 激活导致的 HDAC2 表达增加很有可能是 AD 发生过程中的一个介导因素。进一步的研究发现, 激活的 CDK5 能够导致糖皮质激素受体 1 (glucocorticoid receptor 1, GR1) Ser211 位点磷酸化, 磷酸化的 GR1 结合到 HDAC2 启动子附近的糖皮质激素反应元件 (glucocorticoid responsive element, GRE), 从而增强 HDAC2 基因的表达。在 CK-p25 小鼠中 HDAC2 结合到神经可塑性相关基因 (如  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体亚基 GluR1/R2 和 N-甲基 D-门冬氨酸 (NMDA) 受体亚基 2A/2B) 编码区域的能力增强, 导致结合这些基因的组蛋白发

生去乙酰化, 从而抑制相关基因的转录。 $H_2O_2$  和  $A\beta$  环境刺激也能导致 GR1 和 GRE 的结合, 而阻断 GR1 和 GRE 的结合能够增强神经可塑性基因的表达<sup>[21]</sup>。

另一个与 AD 病理发生密切相关的去乙酰化酶是 HDAC6, 可调控 tau 蛋白的代谢, 改变细胞内的神经原纤维缠结。HDAC6 是组蛋白去乙酰化酶家族 IIB 亚类成员, 主要存在于细胞质中, 与神经元骨架蛋白微管的功能有关。HDAC6 可能通过调节  $\alpha$ -微管乙酰化来增强微管的稳定性, 抑制 HDAC6 活性可以增加  $\alpha$ -微管乙酰化水平, 降低微管的生长和收缩速率<sup>[34]</sup>。HDAC6 可与 tau 蛋白相互作用影响其特异性位点的磷酸化, 从而影响 tau 蛋白对微管的稳定作用<sup>[39]</sup>。在 AD 患者尸检脑标本中发现 HDAC6 显著增多, 并与微管相关蛋白 tau 结合, 从而反馈性地抑制 tau 蛋白磷酸化及其聚集<sup>[40]</sup>。HDAC6 还与神经退行性疾病中线粒体代谢有关。Chen 等<sup>[41]</sup> 研究发现, HDAC6 可以通过 GSK3 $\beta$  途径抑制线粒体的运输。

HDACs 抑制剂 (HDACs inhibitor, HDACi) 可逆转小鼠神经元变性和老化模型的学习及记忆能力缺陷, 增强突触可塑性, 对染色质分布和基因调节起重要作用。一方面, HDACi 通过改变 DNA 位点上结合的组蛋白的乙酰化水平, 直接影响基因的转录水平; 另一方面, HDACi 可以提高转录调节因子如 Sp1、HNF4a 的乙酰化水平, 间接调节基因表达<sup>[42-43]</sup>。在健康小鼠和 AD 小鼠模型中, HDACi 可促进核心组蛋白 H4、H3 乙酰化水平, 从而改善小鼠认知功能, 提高学习成绩与记忆功能<sup>[19, 42]</sup>。

### 3 展望

AD 是最常见的神经退行性疾病之一, 一直以来, 对 AD 发病机制的研究广受关注, 但其发病机制仍有待进一步研究。异常组蛋白翻译后修饰与 AD 病理变化之间可能存在密切的相互作用关系, 如异常组蛋白翻译后修饰可能加速  $A\beta$  的产生并抑制  $A\beta$  的清除, 但导致组蛋白修饰的因素和机制还有待研究<sup>[44]</sup>。在细胞的各种生理活动中, 组蛋白乙酰化调控是复杂且多变的。尽管大多数研究指出 AD 体内外模型中全组蛋白乙酰化水平是降低的<sup>[43]</sup>, 但是不同表达水平的基因, 其基因位点上结合的组蛋白乙酰化水平不尽相同。AD 病理状态下的全组蛋白乙酰化水平是一种综合结果, 有些基因的表达产物是致病因子, 其乙酰化水平有可能增高, 并伴

随着致病基因的转录激活; 对 AD 病变过程具有抑制作用的有利因子, 其乙酰化水平则有可能降低。除此以外, 不同的脑组织、动物模型、细胞类型中组蛋白的乙酰化状态也不尽相同。因此, 应该综合地分析组蛋白乙酰化修饰对 AD 病理的影响, 更加深入地研究组蛋白乙酰化/去乙酰化修饰对 AD 病理机制中关键基因表达的调控作用及其机制。

### [参 考 文 献]

- [1] Howard CJ, Yu RR, Gardner ML, et al. Chemical and biological tools for the preparation of modified histone proteins. *Top Curr Chem*, 2015, 363: 193-226
- [2] Miklosy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 90
- [3] de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9: 35-66
- [4] Mushtaq G, Khan JA, Kumosani TA, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes via chronic inflammatory mechanisms. *Saudi J Biol Sci*, 2015, 22: 4-13
- [5] Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta analysis. *Alzheimers Dement*, 2013, 9: 63-75 e2
- [6] Miller G. Epigenetics. A role for epigenetics in cognition. *Science*, 2010, 329: 27
- [7] Han Y, Garcia BA. Combining genomic and proteomic approaches for epigenetics research. *Epigenomics*, 2013, 5: 439-52
- [8] 童汪霞, 廖爱军. 组蛋白乙酰化的研究进展. *肿瘤基础与临床*, 2008, 21: 544-7
- [9] 刘春艳, 孙海晶, 陆军, 等. 组蛋白乙酰化与癌症. *生物化学与生物物理进展*, 2003, 30: 19-23
- [10] Chatterjee S, Mizar P, Cassel R, et al. A novel activator of CBP/p300 acetyltransferases promotes neurogenesis and extends memory duration in adult mice. *J Neurosci*, 2013, 33: 10698-712
- [11] 钟理, 杨春燕, 吴佳海. 组蛋白去乙酰化酶(HDACs)及其调控的研究进展. *中国农学通报*, 2014, 21: 1-8
- [12] Tsou PS, Wren JD, Amin MA, et al. Histone deacetylase 5 is overexpressed in scleroderma endothelial cells and impairs angiogenesis via repression of proangiogenic factors. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 2975-85
- [13] Moore JB, Zhao J, Keith MC, et al. The epigenetic regulator HDAC1 modulates transcription of a core cardiogenic program in human cardiac mesenchymal stromal cells through a p53-dependent mechanism. *Stem Cells*, 2016, 34: 2916-29
- [14] Tepper K, Biernat J, Kumar S, et al. Oligomer formation of tau protein hyperphosphorylated in cells. *J Biol Chem*, 2014, 289: 34389-407
- [15] Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*, 2014, 10: S122-45
- [16] Van Dam D, De Deyn PP. Animal models in the drug dis-

- covery pipeline for Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol*, 2011, 164: 1285-300
- [17] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297: 353-6
- [18] 林娟玉, 黄翔, 韩爱东. p300/CBP及其相关因子PCAF与转录调控. *中国生物化学与分子生物学报*, 2009, 25: 877-82
- [19] Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, et al. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling. *Nature*, 2007, 447: 178-82
- [20] Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*, 2010, 328: 753-6
- [21] Gräff J, Rei D, Guan JS, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature*, 2012, 483: 222-6
- [22] Seo SB, McNamara P, Heo S, et al. Regulation of histone acetylation and transcription by INHAT, a human cellular complex containing the set oncoprotein. *Cell*, 2001, 104: 119-30
- [23] Kozus E, Rosenfeld MG, Mayford M. CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron*, 2004, 42: 961-72
- [24] Seo SB, Macfarlan T, McNamara P, et al. Regulation of histone acetylation and transcription by nuclear protein pp32, a subunit of the INHAT complex. *J Biol Chem*, 2002, 277: 14005-10
- [25] Tanimukai H, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Up-regulation of inhibitors of protein phosphatase-2A in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 2005, 166: 1761-71
- [26] Caccamo A, Maldonado MA, Bokov AF, et al. CBP gene transfer increases BDNF levels and ameliorates learning and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 22687-92
- [27] Narayan PJ, Lill C, Faull R, et al. Increased acetyl and total histone levels in post-mortem Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Dis*, 2015, 74: 281-94
- [28] Plagg B, Ehrlich D, Kniewallner KM, et al. Increased acetylation of histone H4 at lysine 12 (H4K12) in monocytes of transgenic Alzheimer's mice and in human patients. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12: 752-60
- [29] Lithner CU, Lacor PN, Zhao WQ, et al. Disruption of neocortical histone H3 homeostasis by soluble A $\beta$ : implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2013, 34: 2081-90
- [30] Lu X, Deng Y, Yu D, et al. Histone acetyltransferase p300 mediates histone acetylation of PS1 and BACE1 in a cellular model of Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2014, 9: e103067
- [31] Cohen TJ, Guo JL, Hurtado DE, et al. The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation. *Nat Commun*, 2011, 2: 252
- [32] Srivastava S, Haigis MC. Role of sirtuins and calorie restriction in neuroprotection: implications in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr Pharm Des*, 2011, 17: 3418-33
- [33] Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature*, 2009, 459: 55-60
- [34] Zilberman Y, Ballestrem C, Carramusa L, et al. Regulation of microtubule dynamics by inhibition of the tubulin deacetylase HDAC6. *J Cell Sci*, 2009, 122: 3531-41
- [35] Liu H, Qiu H, Yang J, et al. Chronic hypoxia facilitates Alzheimer's disease through demethylation of  $\gamma$ -secretase by downregulating DNA methyltransferase 3b. *Alzheimers Dement*, 2016, 12: 130-43
- [36] Wang Z, Yang D, Zhang X, et al. Hypoxia-induced down-regulation of neprilysin by histone modification in mouse primary cortical and hippocampal neurons. *PLoS One*, 2011, 6: e19229
- [37] Patrick GN, Zukerberg L, Nikolic M, et al. Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature*, 1999, 402: 615-22
- [38] Oakley H, Cole SL, Logan S, et al. Intraneuronal  $\beta$ -amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci*, 2006, 26: 10129-40
- [39] 许可, 姜招峰. 组蛋白去乙酰化酶6与阿尔兹海默病. *生命的化学*, 2011, 5: 667-70
- [40] Haggarty SJ, Koeller KM, Wong JC, et al. Domain-selective small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6)-mediated tubulin deacetylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 4389-94
- [41] Chen S, Owens GC, Makarenkova H, et al. HDAC6 regulates mitochondrial transport in hippocampal neurons. *PLoS One*, 2010, 5: e10848
- [42] Drzewinska J, Walczak-Drzewiecka A, Ratajewski M. Identification and analysis of the promoter region of the human DHCR24 gene: involvement of DNA methylation and histone acetylation. *Mol Biol Rep*, 2011, 38: 1091-101
- [43] Walker MP, LaFerla FM, Oddo SS, et al. Reversible epigenetic histone modifications and Bdnf expression in neurons with aging and from a mouse model of Alzheimer's disease. *Age (Dordr)*, 2013, 35: 519-31
- [44] Millan MJ. The epigenetic dimension of Alzheimer's disease: causal, consequence, or curiosity? *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16: 373-93