

· 综 述 ·

神经退行性疾病的表观遗传学

吴远双, 孟庆雄*

(昆明理工大学 生命科学与技术学院, 中国云南 昆明 650500)

摘 要: 研究发现多种疾病的发生与表观遗传学相关. 有证据显示表观遗传学信号在大脑中起着重要调节作用, 在哺乳动物中枢神经系统中 DNA 甲基化动力学被发现是表观遗传学调节的主要组成, 染色质修饰药物的快速发展显示出对神经系统中范围广泛的退行性功能紊乱出人意料的治疗作用, 促进了人们对神经退行性疾病的表观遗传学机制研究. 其中, 研究得比较多的是 DNA 甲基化、组蛋白修饰及染色质重塑. 这些研究为神经退行性疾病的治疗提供了潜在靶点, 并为开发相关药物提供了线索. 对疾病表观遗传学机制及药物的作用机制的进一步研究将为疾病治疗提供更多靶点, 为神经退行性疾病提供确切的有效治疗途径, 具有积极意义.

关键词: 神经退行性疾病; 表观遗传学; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑

中图分类号: R741.02

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2013)04-0370-07

Epigenetics of Neurodegenerative Diseases

WU Yuan-shuang, MENG Qing-xiong*

(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, China)

Abstract: Many studies demonstrated that the development of lots of diseases in different system is associated with epigenetic changes. Emerging evidence suggested that epigenetic signals play vital regulatory functions in brain. In mammalian central nervous system, the dynamics of the DNA methylation is the main component of the epigenetic regulation. Rapid development of the chromatin-modifying drugs has shown therapeutic potential for the neurodegenerative disorders. These aspects promote the research on the epigenetic mechanism of neurodegeneration. Three of the most characterized epigenetic modifications are DNA methylation, histone modification and chromatin remodeling, respectively. These studies may provide some potential therapeutic targets for neurodegeneration, and present a lot of clues for the relevant drug development. Further studies on the mechanisms of epigenetics and the effects of the drugs will help to find more targets, and have positive effects on the treatment of neurodegenerative diseases.

Key words: neurodegenerative diseases; epigenetics; DNA methylation; histone modification; chromatin remodeling

(*Life Science Research*, 2013, 17(4): 370~376)

表观遗传学(Epigenetics)这一术语是 1939 年生物学家 Waddington C H 首先在《现代遗传学导论》中提出的, 并于 1942 年将之定义为“生物学的分支, 研究基因与决定表型的基因产物之间的因果关系”^[1]. 发展至今, 表观遗传学已成为研究

不涉及 DNA 序列改变的基因表达和调控的可遗传变化的, 或者说是研究从基因演绎为表型的过程和机制的一门新兴的遗传学分支. 目前已知的表观遗传现象有: DNA 甲基化(DNA methylation)、基因组印记(genomic imprinting)、母体效应(mater-

收稿日期: 2013-01-10; 修回日期: 2013-03-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21166013)

作者简介: 吴远双(1973-), 女, 湖北松滋人, 昆明理工大学生命科学与技术学院实验师, 硕士, 主要从事神经分子生物学研究; * 通讯作者: 孟庆雄 (1972-), 男, 湖北荆门人, 昆明理工大学生命科学与技术学院副教授, 博士, 主要从事生物活性物质的生理生化研究, Tel: 0871-65920676; E-mail: qxmeng@sina.com.

nal 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。

深入研究发现,多种疾病的发生与表观遗传学相关^[2],包括肿瘤、心血管病、精神病和自身免疫系统疾病等。越来越多的证据显示,表观遗传学信号对大脑功能起着重要调节作用,特别是在哺乳动物中枢神经系统中 DNA 甲基化动力学被发现是表观遗传学调节的重要成分^[3]。大量研究发现表观遗传学在神经系统疾病的发生中也起着重要作用:首先,对人类的研究发现表观遗传学图谱在脑发育和衰老过程中是动态调节的^[4,5];其次,染色质结构和功能的紊乱不仅在一些幼儿的神经元发育综合症中起着关键致病作用,而且在一些成年遗传性神经退行性紊乱中也起着重要作用^[6];第三,染色质修饰药物的快速发展显示出对神经系统中范围广泛的退行性功能紊乱出人意料的的治疗作用^[7,8]。这些发现结合在一起,说明正常大脑的成熟和衰老过程与其表观基因组表达变化相关,表观遗传学修饰在神经系统疾病中起着重要作用^[9],从而引起了人们对神经系统的表观遗传学调节机制的极大兴趣,也促进了人们对神经系统疾病和神经退行性疾病的表观遗传学机制研究的深入。本文主要对神经退行性疾病的表观遗传学机制及其相关治疗策略进行介绍。

1 表观遗传学修饰与神经退行性疾病的关系

神经退行性疾病是老年人最常见的疾病之一,其中阿茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)在工业化国家中的发病率约为 1.9%和 0.3%,在 60~65 岁的老年人中可达 13%和 1%~2%。随着世界人口的老齡化,发病率还将增加。对这些疾病发病机制的研究发现,在家族性疾病中,基因突变以及一些基因座和它们相关。但是这些相关性并不能很好地解释散发性疾病的发生以及人(尤其是老年人)对这些疾病的易感性^[10],而老年人的发病以散发性的居多。因此,对其表观遗传学机制的研究来进一步明确这些退行性疾病的成因对相关疾病的治疗是非常必要的。

1.1 DNA 甲基化与神经退行性疾病

神经退行性疾病的表观遗传学机制研究中, DNA 甲基化是研究得最多的领域,也是调控基因表达的主要表观遗传学修饰。它伴随着人的一生,

是一个动态调节的过程, DNA 甲基化的失调可能导致各种神经系统相关基因的表达紊乱。

脊椎动物的 DNA 甲基化为胞嘧啶的 5 位 C 上甲基化,几乎均发生在 CpG 二核苷酸的位置。CpGs 在基因组中的位置并不均一,它在基因组的某些特定区域(这些区域被称为 CpG 岛,即 CGIs)很丰富, GC 含量大于 55%^[11]。在人类基因组的启动子部位有 70%的部分被 CGIs 占据,在正常细胞中倾向于低甲基化,和转录调节相关,并伴随着染色质的开放,而 CGIs 的甲基化则往往意味着基因沉默^[12]。最近的研究发现 DNA 甲基化不仅仅发生在 CGIs,在 CGIs shore 也有 DNA 甲基化,这些甲基化被认为是组织特异性的^[13],而基因内部的 DNA 甲基化可能在转录激活上起重要作用^[14]。DNA 的超甲基化往往出现在重复元件上,阻止基因的激活,维持染色体的稳定等^[12]。

对人大脑的研究中发现,相对于其它组织,大脑显示出较高水平的甲基化,特别是在基因组的重复序列^[15]。在大脑的不同部位甲基化水平也有差异,这种差异的重要性甚至高于个体的表观遗传学差异^[16]。大脑皮层从出生至老年的过程中,许多基因启动子的 5-甲基胞嘧啶(5-mC)还显示出稳定的上升^[16],但是中枢神经系统中一些重复序列的甲基化显示出衰老过程中的 DNA 甲基化下降^[17],说明基因组的不同位置的 DNA 甲基化起着不同的作用。这些与年龄相关的表观遗传学漂移还能影响到个体对神经退行性疾病的易感性,例如,在小鼠小脑, 5-mC 衍生物羟甲基胞嘧啶(5-hmC)的水平,在出生后一星期和成年之间有 10 倍的增长。而在人小脑成熟过程中那些启动子 5-hmC 量增加的基因中,与衰老和神经退行性疾病相关的基因占有明显地位,包括了至少 15 种和脊髓小脑性共济失调相关的基因^[18]。

DNA 甲基化通过两条途径影响基因的转录:首先, DNA 的甲基化阻碍转录因子结合到基因上;其次,也可能更重要的是甲基化的 DNA 被 MBDs (含甲基化 CpG 结合域蛋白, methyl-CpG-binding domain proteins) 结合。而 MBD 蛋白将其其他表观遗传学信号结合到基因座上,如组蛋白乙酰化酶和其他能修饰组蛋白的染色体重塑蛋白,从而形成紧密和失活的异染色质^[19]。

1.1.1 AD 中的 DNA 甲基化

在许多与 AD 相关的基因的研究中发现这些基因的突变和 AD 相关,但无法解释单卵生孪生

子的性状差异,说明可能还有其他因素的影响,而可逆的表观遗传学改变则能解释这些关系.对单卵生孪生子性状差异表观遗传学修饰的研究中发现,他们的 DNA 甲基化水平是不一致的^[20],在患有 AD 的孪生子中前颞皮层神经元的核中 DNA 甲基化减少.这个研究证明了该假设,表观遗传学机制调节着生活环境对 AD 患者的影响.

研究还发现显著的低甲基化可能对神经退行性疾病的分子机制及致病复杂性起作用.如 *APP* 基因启动子在正常的情况下是甲基化的,随着年龄的增长而表现出低甲基化,随后促进 $A\beta$ 的产生^[21].但也有证据显示在 AD 中 *APP* 基因启动子的甲基化并无显著差异^[22].尽管存在这些争议,还是有越来越多的证据显示表观遗传学修饰对 AD 的致病起作用.在散发性 AD 的病例中, Silva 等^[23]检测了 *SIRT3*、*SMARCA5*、*HTERT* 和 *CDH1* 基因启动子的甲基化水平,发现 *SIRT3*、*SMARCA5* 和 *CDH1* 在青年组、老年组及 AD 组的 DNA 甲基化与衰老及 AD 没有必然联系,但 *HTERT* 的甲基化水平在 AD 组明显高于老年组. *HTERT* 的甲基化与 AD 的相关性意味着该基因可能参与了较高的端粒酶活性及免疫紊乱过程^[23].此外,在 AD 病人皮层中一些炎症因子基因如 *iNOS*、*IL-1* 和 *TNF- α* 出现低甲基化^[24],说明在 AD 中有许多炎症相关基因通过表观遗传学变化被激活,并参与了 AD 的发病机制.

1.1.2 PD 中的 DNA 甲基化

近年来,越来越多的证据显示 PD 的发病过程中有表观遗传学修饰的参与. α -synuclein (*SNCA*) 基因的表达是 PD 发病机制的一个重要因素.研究发现人 *SNCA* 基因内含子 1 的甲基化水平降低能促进 *SNCA* 基因的表达,这些现象在 PD 患者的黑质、核壳及皮层均有发现^[25].尸检大脑分析显示在对照和 PD 患者中前扣带回后部和前壳核的 *SNCA* 基因 CpG 区域的甲基化无特异性差异,但是在 PD 患者的黑质中, CpG-2 甲基化水平明显下降. CpG-2 区域可能是 *SNCA* 基因的内含子调控元件,其甲基化水平对 *SNCA* 的表达起着调控作用^[26].这些研究表明有表观遗传学机制调控着 *SNCA* 表达,从而影响 PD 的发病机制.

对 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 的研究中发现,在一些神经退行性疾病中 BDNF 蛋白的水平有所下降,该过程中其 DNA 甲基化水平升高,并导致其 mRNA 的表达下降^[27].另一个和 PD 相关的基因 *UCHL1* 的启动子的超甲基化导致

UCHL1 失活,和肝癌及一些消化道癌相关.但在对 PD 的 α -synuclein 病理途径研究中还未发现 *UCHL1* 甲基化水平有差异,其在大脑的细胞核中是否起到关键作用还需进一步研究^[28].

1.1.3 DNA 甲基化对学习和记忆的影响

DNA 甲基化在长时记忆形成和学习上也起着重要作用,但是这些机制还不是很清楚.研究显示 DNA 甲基化酶的失活可以阻断大鼠的恐惧形成,并且引起记忆形成过程中一些基因(如 *PP1*、*RELN* 和 *BDNF*)的甲基化改变^[29,30],提示在中枢神经系统中, DNA 甲基化依据不同经历也呈现出动态的变化, DNA 甲基化能被环境刺激所修饰,特异的环境能产生位点特异性的 DNA 甲基化^[31].

1.1.4 DNA 甲基化酶突变或丢失引起的 DNA 甲基化改变导致神经退行性疾病

另一个影响 DNA 甲基化的因素是多种 DNA 甲基化酶的突变,间接影响到 DNA 的甲基化水平,从而导致神经系统疾病.研究发现,与 DNA 甲基化缺陷相关的单基因脑紊乱疾病不只是神经系统发育疾病,还包括 HSN1 的一些例子^[6]. HSN1 是一种罕见的神经退行性疾病,主要在三四十岁左右发作,和这种情况相关的是 *DNMT1* (编码 DNA (cytosine-5)-methyltransferase-1) 序列的突变,特别是在靶序列中对核定位重要的结构域、臂间和其它 DNA 重复位点丰富的结构域及对 Dnmt1 活性和稳定性重要的区域的突变.实际上, HSN1 患者的外周红细胞也显示出成百上千的基因启动子的 DNA 重复序列的低甲基化和明显的甲基化失调(主要是低甲基化).而且,邻近 *DNMT1* 目标序列区域的额外突变在一些家族性常染色体显性小脑共济失调、耳聋和发作性睡病中有发现,这些也和早发性痴呆相关^[32].

共核蛋白病如帕金森病和路易斯小体痴呆症,也和大脑细胞核的 Dnmt1 活性丢失相关,这在过表达 synuclein 的患者及转基因小鼠中都得以证实^[33].这种丢失导致一些疾病相关基因的启动子 DNA 甲基化水平的失调,包括编码 synuclein 蛋白的基因.有间接的证据表明脑细胞核中的 Dnmt1 和其他 DNA 甲基转移酶(包括 Dnmt3a)在量上的一个精细平衡对神经元的健康和功能起着重要作用,如体内毒性药物或周围神经损伤诱导的运动神经元的凋亡与细胞核中 Dnmt1 和 Dnmt3a 数量上的预凋亡上升相关^[34].而且,据报道肌萎缩性侧束硬化症患者大脑皮层的锥体细胞神经元中

Dnmt 的甲基胞嘧啶数和表达量增加.更为复杂的是,有证据显示 *Dnmt1* 和 *Dnmt3a* 不仅存在于细胞核中,它在线粒体中也很丰富,包括那些定位于远端神经元突起和突触的部分^[64].这些 DNA 甲基转移酶是否调节大脑细胞中线粒体功能,是否对神经退行性疾病的发生起作用还未进一步研究,但是初步的证据表明线粒体 DNA 和核 DNA 一样,它的胞嘧啶残基易于甲基化和羟甲基化^[65].

1.2 组蛋白的修饰与神经退行性疾病

在发育和衰老过程中,除了 DNA 甲基化的变化外,组蛋白的翻译后修饰(PTMs)也是一个重要机制.组蛋白的 N-末端可通过共价修饰作用发生乙酰化、甲基化、泛素化以及磷酸化等翻译后的修饰,这些修饰的信息构成了丰富的组蛋白密码,其中乙酰化是最早被发现的与转录有关的组蛋白修饰方式,也是最为重要的修饰方式^[66].

1.2.1 组蛋白的乙酰化

对神经退行性疾病中选择性神经元凋亡的分子机制的研究发现,乙酰化及去乙酰化因子参与了该过程.大量研究发现 HATs 和 HDACs 的量及酶活性的变化能调节神经元的易损性,而调节组蛋白乙酰化动态平衡的酶位于细胞核内,因此组蛋白乙酰化状态的平衡在神经元存活中的重要性得到大量关注,越来越多的证据表明在神经退行性病理状态下乙酰化的平衡受到破坏^[37].

组蛋白乙酰化酶在神经退行性疾病中起着重要作用,到目前为止的大量证据都是相关的.例如,对神经元健康重要的转录因子 cAMP 效应元件-结合蛋白 CREB 及它的结合伴侣 CBP^[68](编码组蛋白乙酰转移酶,和鲁宾斯坦综合症相关)的病理隔离症,已经被证明和阿茨海默病患者大脑中的 β -淀粉样蛋白沉积^[69]及亨廷顿舞蹈病中的多聚谷氨酸聚集物和包涵体相关^[40].研究发现伴随帕金森综合症的 FTD-17 表现出大脑中过度乙酰化微管结合蛋白 tau 的异常累积^[41].而在 AD 小鼠模型的研究中也发现,过表达脑中 NAD 依赖的去乙酰化酶 SIRT1 可以减少 β -淀粉样产物的累积,敲除 SIRT1 则增加^[42].

在 16 个月大的野生型小鼠的海马回,与活跃表达基因相关的 H4K12 乙酰化 (H3K36me3 的一种翻译后修饰)显示出明显下降,和转录延伸进程相关^[43].此外,老年鼠的组蛋白去乙酰化酶抑制剂诱导的 H4K12ac 上调能促进海马依赖的学习和记忆能力,可能大脑表观基因组年龄相关的漂

移能负面影响神经元^[6]和少突神经胶质细胞^[44],因此导致神经细胞传递信号的能力及轴突髓鞘形成的缺陷,使得其他与成年脑中各种认知紊乱相关的分子变化有所降低.

以上发现说明 HAT 和 HDAC 这两组调节相反过程酶的平衡对维持神经细胞的功能起着很关键的作用,组蛋白乙酰化在病理条件下也是处于动态调节过程中,这些研究对疾病神经生物学来说是有重要意义的,对神经退行性疾病的治疗也有着重要的指导作用.

1.2.2 组蛋白的甲基化

神经干细胞中组蛋白 H3K27 的甲基化对维持神经元干细胞和分化神经元的平衡是必须的, H3K4 的组蛋白甲基化在神经发生及神经元分化特别是在轴突生长中起着重要作用,甚至在髓鞘细胞的发育过程中也有组蛋白甲基化的参与.能区分开放染色质和抑制染色质的组蛋白甲基化标志的年龄依赖性调控已在人额叶前部和小脑皮层的研究中得以证明^[45],说明组蛋白甲基化在人的成长过程中起着重要作用.

虽然组蛋白甲基化相对于其他的组蛋白标记来说是非常稳定的,但是最近对 HDMs 的研究发现组蛋白甲基化是可逆转的^[46].组蛋白甲基化修饰的异常在弗里德赖希共济失调、亨廷顿病和阿茨海默病这 3 种神经退行性疾病中都能检测到.弗里德赖希共济失调是一种常染色体的神经退行性紊乱疾病,由共济失调基因上的 GAA 重复序列的异常高拷贝引起.对人脑组织的分析显示共济失调基因上组蛋白乙酰化水平降低,而 H3K9 甲基化水平的升高导致该基因的转录抑制^[47].同样在亨廷顿病患者尸体的纹状体组织中检测到 H3K9 及其相应的 SETDB1 HMT 的高水平甲基化^[48].而 H3K9 甲基化水平的升高还在 AD 患者尸体的脑组织中检测到^[49].对 AD 的转基因小鼠模型的研究也发现这些额叶前皮质中有 $A\beta$ 的小鼠组蛋白 H3 甲基化的增加.以上研究也说明各种表观遗传学机制之间具有一定相关性,不同的组蛋白修饰能同时发生或顺序发生^[50].

1.3 神经退行性疾病中的染色质重塑

起初,对染色质结构和功能的研究及一般表观遗传学的概念并未引起慢性神经退行性疾病(如阿茨海默病、帕金森病和亨廷顿病)研究者的注意.两个独立的发现推动了表观遗传学在这些领域的研究:其一,组蛋白脱乙酰化酶抑制剂药

物在神经系统用于亨廷顿病临床前模型中的治疗效果的报道^[51];其二,遗传学发现描述了与成年痴呆症的罕见类型相关的遗传性神经病及小脑共济失调与调节 DNA 或组蛋白甲基化的蛋白质有害突变相关^[52].而染色质重塑是一个动态并高度调节的过程,它发生于神经元 DNA 和组蛋白的相互作用过程中^[52].这些发现意味着许多成年人神经退行性疾病的常见类型可能和大脑染色质的调节缺陷相关.事实上 DNA 甲基化和组蛋白修饰的异常都会对染色质的重塑产生影响,这些现象之间有着必然的联系.

染色质结构对基因表达起着主要的决定性作用,在婴儿期至老年皮质神经元数以百计的基因座经历了本质上的染色质重塑^[53].研究发现在亨廷顿病患者的血液和脑组织中有 H3K9 过度甲基化和 macroH2A1(一个组蛋白变异体,和抑制染色质的重塑广泛相关^[54])的表达增加,在该病中严重影响了神经退行性进程.这种与核小体结构和功能的意外缺陷有关的变化,可能对神经营养因子 BDNF、多巴胺受体、MAP 激酶信号通路元件的表达下降和亨廷顿病患者纹状体中其他的转录变化相关^[55].

值得注意的是,与 DNA 甲基化调节紊乱相关的神经退行性疾病 ICF、RTT 和 HSN1 都和中枢神经系统中分化细胞的染色质缺陷相关^[56],染色质结构的改变已成为神经退行性疾病中一个显著的病理学特征.而组蛋白的修饰也调控着染色体结构,组蛋白和 DNA 的相互作用会被组蛋白和 DNA 的修饰所影响,改变染色体结构,从而影响转录^[56].到目前为止,在神经科学领域中对染色体的结构及臂间和其他重复序列丰富的区域的研究还较少,该领域的深入发展将会非常重要,在健康和有疾病的大脑中对这些重复 DNA 的表观遗传学调控的作用进行更深入探讨具有重大意义.

2 神经退行性疾病的表观遗传学治疗

表观遗传学药物在其它领域的应用,推动了神经系统的表观遗传学研究.而对神经系统的表观遗传学研究的深入,也为治疗一些神经退行性疾病提供了靶点,如组蛋白乙酰化、DNA 甲基化等,一些相应的研究已被证明对神经退行性疾病有治疗作用.

2.1 组蛋白乙酰化靶向治疗

对一些动物模型的研究发现,组蛋白翻译后修饰在一些神经性药物急性和慢性处理中有变

化,并且急性和慢性状态的调控有差异^[57].随着在美国强效组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDAC inhibitors) 用于治疗骨髓恶性肿瘤后,大量临床前工作也表明 HDAC 抑制剂可能在很多神经系统的病理条件下有治疗作用,包括各种神经退行性疾病如帕金森病、阿茨海默病、运动神经元和三联体重复疾病如亨廷顿病和脊髓小脑的共济失调^[58].Sirtuin 1(NAD 依赖的去乙酰化酶, SIRT1)的非组蛋白靶向还被认为可以调节它的神经保护作用 and 认知表型^[59],但它们的靶蛋白的复杂性增加了诠释 HDACs 在神经系统疾病模型上的治疗效果的难度,如对额颞痴呆症的研究^[60].

在发现 HDAC 抑制剂可能在很多神经系统的病理条件下有治疗作用的同时,有大量研究表明 HAT 和 HDAC 这两组调节相反过程酶的平衡对维持神经细胞的功能起着重要作用,因此也促进了对组蛋白乙酰化酶的抑制在神经退行性疾病中的作用的大量研究.激活 SIRT1 对治疗 FTDP-17 和其他 tau 病变如阿茨海默病是有效的,但被认为是通过 SIRT1 的非组蛋白靶向来起作用^[41].该研究发现对组蛋白乙酰化酶的抑制也能促进 tau 蛋白的去乙酰化,消除相关症状,但具体途径还需进一步研究. Sirtuin 的广泛抑制剂烟酰胺也对过表达 tau 的阿茨海默病转基因小鼠模型有治疗作用^[61].一组 SIRT2 特异的抑制剂展现出对培养的人细胞和帕金森病的果蝇模型的治疗作用^[62].有研究发现 HDAC4 表达量在正常视网膜发育过程中的降低能诱导杆光感受器和双极神经元的凋亡,而过表达则能减少双极神经细胞死亡,延长杆光感受器的存活^[63].

由于在神经退行性病理状态下表现为乙酰化的平衡受到破坏,因此,根据参与的神经退行性疾病的具体类型和特异性的 HDACs 及 HATs,对 HDAC 及 HAT 活性的调节可能有非常大的差异和相反的临床意义,具体的治疗还需根据实际情况来确定.

2.2 组蛋白甲基化靶向治疗

一组组蛋白甲基转移酶抑制剂,已用于癌症的临床试验,将来可能在神经系统疾病的治疗中应用^[64].一个小分子的 BIX-01294,它是组蛋白 H3K9 特异性甲基转移酶 G9a 和 Glp 的抑制剂^[65].这种药物对神经元基因的表达有去阻遏作用,当直接作用于腹侧纹状体,能有力促进暴露在兴奋剂药物可卡因中的小鼠奖赏行为的形成^[66].还有待研究的是 BIX-01294 是否除了刺激成瘾外对学习和记忆

有促进作用. 不过药物的作用机制至少部分是由于 G9a 和 Glp 介导的对 *BDNF*、*Cdk5*、*Arc* 和其他相关基因的启动子染色体重塑阻抑的抑制^[66].

尽管已发现以上药物对神经退行性疾病有治疗作用, 但由于有些药物的选择性低及毒副作用等, 限制了这些药物的使用. 如有证据显示 HDAC 抑制剂可能对星形胶质细胞和少突神经胶质细胞的成熟有负作用^[67], 在表观遗传学上正常沉默的反转录转座子的激活是 HDAC 抑制剂的另一个可能的有害副作用^[68]. 而作为研究得较多的 DNA 甲基化抑制剂药物, 主要用于肿瘤的治疗, 虽然取得一定效果, 也由于其选择性、副作用或毒性使其应用受到一定限制, DNA 甲基化酶抑制剂 5-aza-2'-deoxycytidine 诱导的低甲基化甚至会导致多巴胺能神经元的死亡^[69]. 因此, 评价这些药物在神经退行性疾病中的治疗作用应该谨慎, 对相关药物的作用评价还需更为深入的研究, 进一步开发具有高效高特异性的药物是非常必要的.

3 展望

神经退行性疾病表观遗传学研究的迅速发展, 使我们更深入地了解神经系统 DNA 甲基化和组蛋白各种修饰的可逆和双向调控的机制. 此外, 如前面所讨论的, 基因表达和染色质结构的表观遗传学失调在各种神经退行性疾病的病理生理学中也占据了显著位置. 对神经退行性疾病表观遗传学机制研究的进一步深入将为疾病的进程提供更多的信息, 并能挖掘出更多的治疗靶点和更为精确的治疗途径. 而对一些表观遗传学的靶点药物的大量临床试验, 也将为治疗这些疾病提供更多更为高效低毒的药物, 对神经退行性疾病的治疗具有重要意义.

参考文献(References):

- [1] VAN S L. From epigenesis to epigenetics: the case of C. H. Waddington[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002, 981(1): 61-81.
- [2] KARAGIANNIS T C, MAULIK N. Factors influencing epigenetic mechanisms and related diseases [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2012, 17(2): 192-194.
- [3] IRIER H A, JIN P. Dynamics of DNA methylation in aging and Alzheimer's disease[J]. *DNA and Cell Biology*, 2012, 31 (Suppl 1): S42-48.
- [4] SIEGMUND K D, CONNOR C M, CAMPAN M, *et al.* DNA methylation in the human cerebral cortex is dynamically regulated throughout the life span and involves differentiated neurons[J]. *PLoS One*, 2007, 2(9): e895.
- [5] CHEUNG I, SHULHA H P, JIANG Y, *et al.* Developmental regulation and individual differences of neuronal H3K4me3 epigenomes in the prefrontal cortex[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2010, 107(19): 8824-8829.
- [6] KLEIN C J, BOTUYAN M V, WU Y, *et al.* Mutations in *DNMT1* cause hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss[J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(6): 595-600.
- [7] BALTAN S, MURPHY S P, DANILOV C A, *et al.* Histone deacetylase inhibitors preserve white matter structure and function during ischemia by conserving ATP and reducing excitotoxicity[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2011, 31(11): 3990-3999.
- [8] FISCHER A, SANANBENESI F, MUNGENAST A, *et al.* Targeting the correct HDAC (s) to treat cognitive disorders [J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2010, 31(12): 605-617.
- [9] JAKOVCEVSKI M, AKBARIAN S. Epigenetic mechanisms in neurological disease[J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(8): 1194-1204.
- [10] MATTSO M P, MAGNUS T. Ageing and neuronal vulnerability[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7(4): 278-294.
- [11] TAKAI D, JONES P A. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2002, 99(6): 3740-3745.
- [12] ESTELLER M. Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylome[J]. *Human Molecular Genetics*, 2007, 16(R1): R50-59.
- [13] IRIZARRY R A, LADD-ACOSTA C, WEN B, *et al.* The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores[J]. *Nature Genetics*, 2009, 41(2): 178-186.
- [14] HELLMAN A, CHESS A. Gene body-specific methylation on the active X chromosome[J]. *Science*, 2007, 315(5815): 1141-1143.
- [15] TAWA R, ONO T, KURISHITA A, *et al.* Changes of DNA methylation level during pre- and postnatal periods in mice[J]. *Differentiation*, 1990, 45(1): 44-48.
- [16] LADD-ACOSTA C, PEVSNER J, SABUNCIYAN S, *et al.* DNA methylation signatures within the human brain[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2007, 81(6): 1304-1315.
- [17] FUKU C, SHIMABUKURO M, PETRONIS A, *et al.* Age related changes in 5-methylcytosine content in human peripheral leukocytes and placentas: an HPLC-based study[J]. *Annals of Human Genetics*, 2004, 68(3): 196-204.
- [18] SZULWACH K E, LI X, LI Y, *et al.* 5-hmC-mediated epigenetic dynamics during postnatal neurodevelopment and aging[J]. *Nature Neuroscience*, 2011, 14(12): 1607-1616.
- [19] SUZUKI M M, BIRD A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2008, 9(6): 465-476.
- [20] POULSEN P, ESTELLER M, VAAG A, *et al.* The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases[J]. *Pediatric Research*, 2007, 61(5 Pt 2): 38R-42R.
- [21] TOHGI H, UTSUGISAWA K, NAGANE Y, *et al.* Reduction with age in methylcytosine in the promoter region -224 approximately -101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human cortex[J]. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 1999, 70(2): 288-292.
- [22] WANG S C, OELZE B, SCHUMACHER A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2698.
- [23] SILVA P N, GIGEK C O, LEAL M F, *et al.* Promoter methylation analysis of *SIRT3*, *SMARCA5*, *HTERT* and *CDH1* genes in aging and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2008, 13(2): 173-176.
- [24] AKIYAMA H, BARGER S, BARNUM S, *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2000, 21(3): 383-421.
- [25] JOWAED A, SCHMITT I, KAUT O, *et al.* Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patient's brains[J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(18): 6355-6359.
- [26] MATSUMOTO L, TAKUMA H, TAMAOKA A, *et al.* CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15522.
- [27] MARTINOWICH K, HATTORI D, WU H, *et al.* DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation[J]. *Science*, 2003, 302(5646): 890-893.
- [28] BARRACHINA M, FERRER I. DNA methylation of Alzheimer disease and tauopathy-related genes in postmortem brain[J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2009,

- 68(8): 880-891.
- [29] LUBIN F D, ROTH T L, SWEATT J D. Epigenetic regulation of *BDNF* gene transcription in the consolidation of fear memory[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(42): 10576-10586.
- [30] DAY J J, SWEATT J D. DNA methylation and memory formation[J]. *Nature Neuroscience*, 2010, 13(11): 1319-1323.
- [31] IRAOLA-GUZMAN, ESTIVILL X, RABIONET R. DNA methylation in neurodegenerative disorders: a missing link between genome and environment?[J]. *Clinical Genetics*, 2011, 80(1): 1-14.
- [32] WINKELMANN J, LIN L, SCHORMAIR B, *et al.* Mutations in *DNMT1* cause autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy[J]. *Human Molecular Genetics*, 2012, 21(10): 2205-2210.
- [33] DESPLATS P, SPENCER B, COFFEE E, *et al.* Alpha-synuclein sequesters *Dnmt1* from the nucleus: a novel mechanism for epigenetic alterations in Lewy body diseases[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(11): 9031-9037.
- [34] CHESTNUT B A, CHANG Q, PRICE A, *et al.* Epigenetic regulation of motor neuron cell death through DNA methylation[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2011, 31(46): 16619-16636.
- [35] SHOCK L S, THAKKAR P V, PETERSON E J, *et al.* DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2011, 108(9): 3630-3635.
- [36] BIEL M, WASCHOLOWSKI V, GIANNIS A. Epigenetics--an epicenter of gene regulation: histones and histone-modifying enzymes[J]. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2005, 44(21): 3186-3216.
- [37] SAHA R N, PAHAN K. HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of disconcerted acetylation homeostasis[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2006, 13(4): 539-550.
- [38] NUCIFORA F C Jr, SASAKI M, PETERS M F, *et al.* Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity[J]. *Science*, 2001, 291(5512): 2423-2428.
- [39] CACCAMO A, MALDONADO M A, BOKOV A F, *et al.* CBP gene transfer increases *BDNF* levels and ameliorates learning and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2010, 107(52): 22687-22692.
- [40] WILBURN B, RUDNICKI D D, ZHAO J, *et al.* An antisense *CAG* repeat transcript at *JPH3* locus mediates expanded polyglutamine protein toxicity in Huntington's disease-like 2 mice[J]. *Neuron*, 2011, 70(3): 427-440.
- [41] MIN S W, CHO S H, ZHOU Y, *et al.* Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy[J]. *Neuron*, 2010, 67(6): 953-966.
- [42] DONMEZ G, WANG D, COHEN D E, *et al.* *SIRT1* suppresses β -amyloid production by activating the α -secretase gene *ADAM10*[J]. *Cell*, 2010, 142(2): 320-332.
- [43] PELEG S, SANANBENESI F, ZOVOILIS A, *et al.* Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice[J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1634-1634.
- [44] MILLER C A, CAMPBELL S L, SWEATT J D. DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2008, 89(4): 599-603.
- [45] STADLER F, KOLB G, RUBUSCH L, *et al.* Histone methylation at gene promoters is associated with developmental regulation and region-specific expression of ionotropic and metabotropic glutamate receptors in human brain[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2005, 94(2): 324-336.
- [46] MOSAMMAPARAST N, SHI Y. Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2010, 79(1): 155-179.
- [47] AL-MAHDAWI S, PINTO R M, ISMAIL O, *et al.* The Friedreich ataxia *GAA* repeat expansion mutation induces comparable epigenetic changes in human and transgenic mouse brain and heart tissues[J]. *Human Molecular Genetics*, 2008, 17(5): 735-746.
- [48] RYU H, LEE J, HAGERTY S W, *et al.* *ESET/SETDB1* gene expression and histone H3 (K9) trimethylation in Huntington's disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2006, 103(50): 19176-19181.
- [49] GAPP K, WOLDEMICHAEL B T, BOHACEK J, *et al.* Epigenetic regulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease[J]. *Progress in Neurobiology*, 2012, 90(4): 498-510.
- [50] PATTARONI C, JACOB C. Histone methylation in the nervous system: functions and dysfunctions[J]. *Molecular Neurobiology*, 2013, 47(2): 740-756.
- [51] FERRANTE R J, KUBILUS J K, LEE J, *et al.* Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(28): 9418-9427.
- [52] KAPPES F, WALDMANN T, MATHEW V, *et al.* The *DEK* oncoprotein is a *Su(var)* that is essential to heterochromatin integrity[J]. *Genes & Development*, 2011, 25(7): 673-678.
- [53] WENG M K, ZIMMER B, POLTL D, *et al.* Extensive transcriptional regulation of chromatin modifiers during human neurodevelopment[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36708.
- [54] HU Y, CHOPRA V, CHOPRA R, *et al.* Transcriptional modulator H2A histone family, member Y (*H2AFY*) marks Huntington disease activity in man and mouse[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2011, 108 (41): 17141-17146.
- [55] STACK E C, DEL SIGNORE S J, LUTHI-CARTER R, *et al.* Modulation of nucleosome dynamics in Huntington's disease[J]. *Human Molecular Genetics*, 2007, 16(10): 1164-1175.
- [56] URDINGUIO R G, SANCHEZ-MUT J V, ESTELLER M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies[J]. *Lancet Neurology*, 2009, 8(11): 1056-1072.
- [57] KUMAR A, CHOI K H, RENTHAL W, *et al.* Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum[J]. *Neuron*, 2005, 48(2): 303-314.
- [58] CHUANG D M, LENG Y, MARINOVA Z, *et al.* Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions[J]. *Trends in Neurosciences*, 2009, 32(11): 591-601.
- [59] JEONG H, COHEN D E, CUI L, *et al.* *Sirt1* mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the *TORC1* and *CREB* transcriptional pathway[J]. *Nature Medicine*, 2011, 18(1): 159-165.
- [60] ROHRER J D, LASHLEY T, SCHOTT J M, *et al.* Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 9): 2565-2581.
- [61] GREEN K N, STEFFAN J S, MARTINEZ-CORIA H, *et al.* Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(45): 11500-11510.
- [62] OUTEIRO T F, KONTOPOULOS E, ALTMANN S M, *et al.* Sirtuin 2 inhibitors rescue α -synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease [J]. *Science*, 2007, 317(5837): 516-519.
- [63] CHEN B, CEPKO C L. HDAC4 regulates neuronal survival in normal and diseased retinas[J]. *Science*, 2009, 323(5911): 256-259.
- [64] PETER C J, AKBARIAN S. Balancing histone methylation activities in psychiatric disorders[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2011, 17(7): 372-379.
- [65] KUBICEK S, O'SULLIVAN R J, AUGUST E M, *et al.* Reversal of H3K9me2 by a small-molecule inhibitor for the G9a histone methyltransferase[J]. *Molecular Cell*, 2007, 25(3): 473-481.
- [66] MAZE I, COVINGTON H E 3RD, DIETZ D M, *et al.* Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity[J]. *Science*, 2010, 327(5962): 213-216.
- [67] PEDRE X, MASTRONARDI F, BRUCK W, *et al.* Changed histone acetylation patterns in normal-appearing white matter and early multiple sclerosis lesions[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2011, 31(9): 3435-3445.
- [68] COUFAL N G, GARCIA-PEREZ J L, PENG G E, *et al.* Ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) modulates long interspersed element-1 (*L1*) retrotransposition in human neural stem cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2011, 108(51): 20382-20387.
- [69] WANG Y, WANG X, LI R, *et al.* A DNA methyltransferase inhibitor, 5-aza-2'-deoxycytidine, exacerbates neurotoxicity and upregulates Parkinson's disease-related genes in dopaminergic neurons[J]. *Cns neuroscience & Therapeutics*, 2013, 19(3): 183-190.