

HDAC5 在神经系统中的作用研究进展

石俊强 柳玉勇 综述

(济宁医学院学报编辑部, 山东 济宁 272067; 济宁市精神病防治院, 济宁 272000)

关键词 HDAC5; 神经系统; 表观遗传修饰

中图分类号: R363 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2014)120-441-03

组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)在调节组蛋白 N 端赖氨酸残基乙酰化或去乙酰化过程中发挥关键作用,是调控染色质重塑和真核细胞基因转录的表现遗传修饰(epigenetic modifications)的机制之一。研究表明 HDAC5 在调控神经功能方面起到了非常重要的作用。本文就近年来 HDAC5 在神经系统中的作用研究进展作一综述。

1 HDAC5 分子生物学特征

1.1 分子结构

人类的 HDAC5 基因位于染色体 17q21,序列全长 39138bp,有 26 个外显子,其蛋白质序列含有 1122 个氨基酸,分子量为 121.9kDa^[1]。HDAC5

由两部分组成,即 C-末端去乙酰化酶结构域和 N-末端适配器结构域^[2]。C-末端去乙酰化酶结构域,即 HDAC 结构域,由 400~450 个氨基酸组成,与酵母 Hda1(酵母的一种组蛋白修饰酶)有 53% 同源性,是 IIa 类 HDAC 各成员的高度保守区域(80% 同源),含有出核序列(nuclear export sequence, NES)。N-末端适配器结构域由 450~600 个氨基酸组成,含有核定位序列(nuclear location sequence, NLS),该区域包含保守的专门用于绑定 DNA 结合转录因子的氨基酸序列,发挥转录共抑制作用。例如,HDAC5 N-末端有羧基末端结合蛋白(C-terminal-binding protein, CtBP)、肌细胞增强因子 2(myocyte-specific enhancer factor 2, MEF2)、异染色质 P1(HP1)等结合位点(见图 1)。

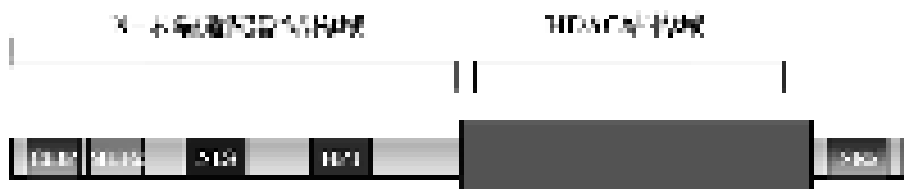


图 1 人类 HDAC5 分子结构

1.2 生物学活性

HDAC5 一般存在于细胞核内,其主要功能是水解乙酰化的赖氨酸,导致核小体结构紧凑,使得 DNA 变得不易复制延长,抑制基因转录。HDAC5 不能直接绑定到 DNA 上,需招募并结合到特定 DNA 结合转录因子上,发挥转录共抑制作用。HDAC5 通过以磷酸化和去磷酸化的方式进行细胞核浆穿梭,进而调节组蛋白乙酰化水平,影响基因转录。

2 HDAC5 在神经系统中的作用

2.1 HDAC5 与外周神经元轴突再生

外周神经元的轴突再生是一个十分复杂的过程,成功的轴突再生需要激活细胞核内相关基因的表达,然而目前人们关于这个激活过程知之甚少。以往的研究表明,切断体外培养的小鼠背根神经节能够产生一个传向神经元胞体的钙波,然而目前还没有完全搞清楚神经元胞体内关于钙波的转导通路。Cavalli 等^[3]观察到小鼠背根神经节损伤后神经元胞体蛋白激酶 C μ (protein kinase C μ , PKC μ)表达显著增加,并且发现 PKC μ 从胞浆向细胞核迁移。在轴突损伤部位应用钙螯合剂乙二胺四乙酸(EDTA)可以阻止 PKC μ 的表达增加以及向细胞核迁移,表明轴突损伤后产生的钙波能够

增加 PKC μ 的表达。而 PKC μ 能够诱导 HDAC5 从细胞核向胞浆迁移,可以观察到 HDAC5 在小鼠背根神经节轴突损伤部位有大量积聚。HDAC5 在细胞核内有抑制组蛋白乙酰化,能调节基因转录,那么 HDAC5 在小鼠背根神经节轴突损伤后,从细胞核向胞浆迁移有什么意义呢?外周神经元的轴突再生需要微管蛋白的参与,而 HDAC5 能催化微管蛋白去乙酰化,协助微管的形成,促进轴突再生,应用 HDAC 抑制剂能显著延缓轴突再生。同时,HDAC5 还可以开启其他促进轴突再生的基因的表达。由此,HDAC5 在外周神经元轴突损伤后从细胞核向胞浆迁移对于微管的形成以及触发相关再生基因表达至关重要。不同于外周神经系统神经元,中枢神经系统神经元损伤后通常无法再生。视网膜神经节细胞(一种中枢神经系统的神经元)损伤后,在损伤部位未检测到 HDAC5 的集聚以及 PKC μ 从胞浆向细胞核迁移,轴突损伤后再生的信号通路无法启动,这也许正是中枢神经元和外周神经元损伤后触发的后生变化的关键差异,这也给了我们一些思路,如果可以对人类大脑和脊髓神经元进行控制操作,那么就可以使得中枢神经系统的细胞实现轴突再生。

2.2 HDAC5 与记忆

组蛋白乙酰化,是染色质修饰的一种类型,能够增加基因转录。在大脑海马部位,增加组蛋白乙酰化可以促进记忆的形成。在神经退行性疾病特别是阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)中,经常观察到组蛋白乙酰化的失调。目前,人们认为 HDACs 是治疗认知功能障碍很有前途的药物靶点。应用组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)苯丁酸钠(4-PBA)治疗 AD 模型小鼠,能显著改善 AD 模型小鼠空间学习和记忆能力^[4]。HDACiW2(一种新的 HDACi)能显著减少 AD 模型小鼠脑内 tau 蛋白磷酸化以及 β 淀粉样蛋白(A β)水平,进而改善 AD 模型小鼠的记忆能力^[5]。其他类似的 HDACi 经实验研究也证实具有改善空间学习和记忆能力^[6-8],按照这个推理选择性 HDAC5 抑制剂也应该具有改善空间学习和记忆的能力。然而,抑制 HDAC5 的表达不能改善小鼠的认知功能,Agis-Balboa RC 等^[9]却发现 HDAC5 本身具有巩固记忆的作用。因此,以后开发治疗 AD 的药物应避免抑制 HDAC5 在脑内的表达,而是着眼于如何提高 HDAC5 的表达。目前,人们还不清楚 HDAC5 在认知过程中如何发挥作用,然而探索这方面的作用

机制对开发治疗认知功能障碍药物是十分有益的。人们在应用转录组和遗传学技术寻找与 AD 有关联的基因过程中,发现脑内的 IL-33 表达显著减少,与 AD 的发生、发展密切相关^[10],而 HDAC5 本身具有巩固记忆的作用,两者是否存在一定的关联,值得我们进一步研究。

2.3 HDAC5 与药物成瘾

长期重复滥用精神兴奋药物能够改变人的行为并导致药物成瘾。这些药物滥用后,大脑神经元胞外多巴胺迅速增加,激活多巴胺受体,诱导新的基因转录,这个过程涉及许多基因转录调控机制,其中包括染色质调控机制,如组蛋白修饰和 DNA 甲基化。Renthal 等^[11]研究发现,成年小鼠大脑伏隔核内通过转染病毒载体高表达 HDAC5,能够减少它们在可卡因配对室内的可卡因偏好;相反 HDAC5 基因敲除小鼠对可卡因偏好增加。由此可见 HDAC5 能作为一个制动器来调节可卡因偏好。Taniguchi 等^[12]则通过研究阐述了纹状体神经元内调节 HDAC5 核定位的信号通路,并推测出 HDAC5 调节可卡因偏好的可能机制。以往的研究显示 HDAC5 分子 NLS 两侧各有一个磷酸化位点的丝氨酸残基(S-259 和 S-498),这两个磷酸化位点也是 14-3-3 伴侣蛋白的特异结合位点。14-3-3 伴侣蛋白通过与磷酸化的 HDAC5 结合,活化 HDAC5 羧基端的 NES,活化的 NES 与核转出蛋白 CRM1 结合,激活 CRM1 受体,引导磷酸化的 HDAC5 出核^[13]。Taniguchi 等发现了另一个位于 NLS 内的磷酸化位点丝氨酸残基 S-279。S-279 能直接调节 HDAC5 从胞外进入细胞核内。实验结果显示,应用 S-279 磷酸化位点特异性抗体后,HDAC5 主要存在于胞浆内。而给予可卡因后,S-279 磷酸化短暂而快速地减少,原来存在于胞浆的 HDAC5 迅速减少,伴随着 HDAC5 快速流入细胞核。由此,Taniguchi 等推测可卡因通过诱导 S-279 去磷酸化促进 HDAC5 从胞外进入细胞核内(见图 2)。HDAC5 在细胞核内集聚,抑制相应基因的表达,小鼠表现为对可卡因偏好减少,由此推断 HDAC5 能作为一个制动器来调节可卡因偏好。但这里存在一个问题,既然给予可卡因后 HDAC5 在细胞核内集聚,可以降低可卡因偏好,为何长期重复滥用精神兴奋剂药物会导致药物成瘾?Host 等研究发现腹腔重复注射可卡因 10d 后,大鼠脑内 HDAC5 S-259 磷酸化显著增加,伴随着 HDAC5 大量流入胞浆,引起相应的基因表达增多^[14]。Host 等的研究似乎与 Renthal 等以及 Taniguchi

等的研究相矛盾。West^[15]认为早期给予可卡因,脑内的稳态细胞为适应急性增加的可卡因,HDAC5 去磷酸化,HDAC5 快速流入细胞核,抑制相应基因的表达;当长期重复滥用可卡因后,脑内细胞稳态被打破,HDAC5 磷酸化增加,伴随着 HDAC5 大量流入胞浆。我们认为长期重复滥用精神兴奋剂药物后,大脑细胞由原来的稳态转入另一适应这些药物的平衡状态,为适应这种新的稳态脑内细胞需要表达相应的基因,就需要 HDAC5 分布在胞浆内,因此滥用精神兴奋剂药物导致药物成瘾过程存在其他信号通路,而这些信号通路很有可能与 HDAC5 有联系,目前关于这方面的报道甚少。由此,在研究抗成瘾性药物时,可以以 HDAC5 为靶点设计新药,比如开发具有特异性诱导 HDAC5 磷酸化位点 S-279、S-259 和 S-498 去磷酸化,从而促进 HDAC5 从胞外进入细胞核内的药物。

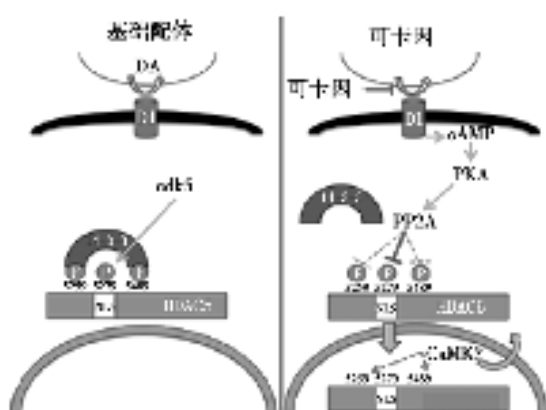


图2 可卡因调节 HDAC5 由胞外进入细胞核内的信号通路

2.4 HDAC5 在神经系统中的其他作用

HDAC5 在神经系统中还存在其他作用,如 HDAC5 在 MCAO 大鼠脑缺血一再灌注损伤模型中具有神经元保护作用^[16]。

3 结语与展望

综上所述,HDAC5 在调控神经功能方面起到了非常重要的作用,特别是能促进外周神经元轴突再生,巩固记忆,负性调节药物成瘾性。因此,可以以 HDAC5 为靶点设计新药,促进神经元修复,巩固记忆,戒除药物成瘾。然而,HDAC5 在神经系统的一些作用及其机制而不清楚,如 HDAC5 在认知过程中如何发挥作用,在药物成瘾过程中的信号通路发挥什么样作用等,还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Mählknecht U, Schnittger S, Ottmann O G, et al. Chromosomal organization and localization of the human histone deacetylase 5 gene (HDAC5)[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1493(3):342-348.
- [2] Martin M, Kettmann R, Dequiedt F. Class IIa histone deacetylases: regulating the regulators[J]. *Oncogene*, 2007, 26(37):5450-5467.
- [3] Cho Y, Sloutsky R, Naegle K M, et al. Injury-induced HDAC5 nuclear export is essential for axon regeneration[J]. *Cell*, 2013, 155(4):894-908.
- [4] Ricobaraza A, Cuadrado-Tejedor M, Pérez-Mediavilla A, et al. Phenylbutyrate ameliorates cognitive deficit and reduces tau pathology in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(7):1721-1732.
- [5] Sung Y M, Lee T, Yoon H, DiBattista A M, et al. Mercaptoacetamide-based class II HDAC inhibitor lowers A β levels and improves learning and memory in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 2013, 239:192-201.
- [6] Cuadrado-Tejedor M, Ricobaraza A L, Torrijos R, et al. Phenylbutyrate is a multifaceted drug that exerts neuroprotective effects and reverses the Alzheimer's disease-like phenotype of a commonly used mouse model[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(28):5076-5084.
- [7] Govindarajan N, Rao P, Burkhardt S, et al. Reducing HDAC6 ameliorates cognitive deficits in a mouse model for Alzheimer's disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(1):52-63.
- [8] Yang W, Chauhan A, Mehta S, et al. Trichostatin A increases the levels of plasma gelsolin and amyloid beta-protein in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2014, 99(1-2):31-36.
- [9] Agis-Balboa R C, Pavelka Z, Kerimoglu C, et al. Loss of HDAC5 impairs memory function: implications for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(1):35-44.
- [10] 宿晓东, 李军, 王国芳, 等. IL-33 研究进展[J]. *济宁医学院学报*, 2012, 35(3):215-217, 220.
- [11] Renthall W, Maze I, Krishnan V, et al. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli[J]. *Neuron*, 2007, 56(3):517-529.
- [12] Taniguchi M, Carreira M B, Smith L N, et al. Histone deacetylase 5 limits cocaine reward through cAMP-induced nuclear import[J]. *Neuron*, 2012, 73(1):108-120.
- [13] McKinsey T A, Zhang C L, Lu J, et al. Signal-dependent nuclear export of a histone deacetylase regulates muscle differentiation[J]. *Nature*, 2000, 408(6808):106-111.
- [14] Host L, Dietrich J B, Carouge D, et al. Cocaine self-administration alters the expression of chromatin-remodelling proteins; modulation by histone deacetylase inhibition[J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(2):222-229.
- [15] West A E. Regulated shuttling of the histone deacetylase HDAC5 to the nucleus may put a brake on cocaine addiction[J]. *Neuron*, 2012, 73(1):1-3.
- [16] 贺敏. 乙酰化表观遗传调控分子 HDAC4/5 在缺血性脑损伤中的作用及机制[D]. 济南: 山东大学, 2012.

(收稿日期 2014-10-10)