

组蛋白去乙酰化酶与精神分裂症*

李丹丹^{1,2}▲ 综述 张 萌² 孔庆胜²△ 校审

(¹ 曲阜师范大学, 曲阜 273165; ² 山东省出生缺陷研究与转化协同创新中心, 济宁 272067)

摘 要 组蛋白去乙酰化酶是一类调节组蛋白和非组蛋白赖氨酸残基去乙酰化的酶,与转录调控、细胞周期、蛋白转运和血管发生等密切相关。精神分裂症是一种常见的精神疾病,其病因复杂,尚未阐明。研究表明,组蛋白去乙酰化酶在精神分裂症病理生理过程中不可或缺。本文主要介绍组蛋白去乙酰化酶的各亚族在精神分裂症发生发展过程中的调控作用,为其分子靶向治疗和研制特异性抗精神分裂症的药物提供理论依据。

关键词 组蛋白去乙酰化酶;去乙酰化;精神分裂症

中图分类号:Q591 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)02-037-05

Histone deacetylases and schizophrenia

LI Dandan^{1,2}, ZHANG Meng², KONG Qingsheng²

(¹ Qufu Normal University, Qufu 273165, China; ² Innovation Center for Research and Transformation of Birth Defects in Shandong Province, Jining 272067, China)

Abstract: The histone deacetylases is a class of enzymes that regulates the deacetylation of histone and non-histone lysine residues which is closely related to transcriptional regulation, cell cycle, protein transport and angiogenesis. Schizophrenia is a common mental illness whose pathogenesis is complex and unclear. Researches have shown that the histone deacetylases is indispensable in the pathophysiology of schizophrenia. This article mainly introduces the regulation of histone deacetylase subfamilies in the process of schizophrenia. Meanwhile, it provides a retical basis for its molecular targeted therapy and the development of specific anti-schizophrenia drugs.

Keywords: Histone deacetylases; Deacetylation; Schizophrenia

精神分裂症是一种严重而持续的精神疾病,其表现形式主要包括阳性症状(如妄想、幻觉、思维紊乱和离奇行为等)和阴性症状(如社交退缩、动机不足、言语贫乏和情感钝化等)。调查显示,全球精神分裂症的患病率约为 1%。有关精神分裂症的病因人们已经提出许多理论假说,如异常的神经发育、多巴胺功能障碍、病毒感染以及遗传因素等,但具体的病因机制尚不清楚。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)作为表观遗传机制的重要组成部分,其在精神分裂症的病理生理过程中发挥着重要作用。本文将对 HDACs 各亚族在

精神分裂症中的最新研究进展作一综述。

1 HDACs 的功能及分类

HDACs 作为一种重要的翻译后修饰酶,能将核小体核心组蛋白氨基末端的赖氨酸残基中的乙酰基去除,使得染色体发生凝聚,从而阻止转录激活子进入其靶位点,导致转录抑制。HDACs 还可通过作用于一些非组蛋白,如转录因子、结构蛋白、蛋白激酶等,从而影响基因的表达^[1]。

人类 HDACs 家族可以分为 4 类:Ⅰ类(HDAC1,2,3 和 8),Ⅱ类(HDAC4,5,6,7,9 和 10),Ⅲ类[沉默信息调控因子 2 样蛋白相关酶 1-7,(silent information regulator 2 related enzyme 1-7, SIRT1-7)]和Ⅳ类(HDAC11)。Ⅰ类与酵母 RPD3 具有同源性,它们在生物的不同发育阶段、不同的

* [基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2013CM031),山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS881)

△ [通信作者] 孔庆胜, E-mail: jnyxykqs@163.com

▲ 李丹丹, 曲阜师范大学 2016 级研究生

组织和细胞类型中广泛表达;Ⅱ类与酵母 HDA1 具有组织和时期特异性,能够穿梭进出细胞核。根据催化区域的不同,Ⅱ类分为Ⅱa类(HDAC4,5,7和9)和Ⅱb类(HDAC6和10);Ⅲ类是依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅酶(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的去乙酰化酶,其可通过去乙酰化等途径参与哺乳动物的多种生理功能,对心血管疾病和神经退行性疾病等发挥重要的作用;Ⅳ类是迄今为止发现的 HDACs 家族中最小的成员。与Ⅰ类 HDACs 不同的是,HDAC11 的表达限于脑、心脏、骨骼肌、肾和睾丸,这表明其功能可能具有组织特异性。

2 HDACs 与精神分裂症

精神分裂症是一种常见的精神疾病,涉及多种易感基因。在精神疾病患者和动物模型中,大脑发生一系列的病理生理变化,主要包括神经元亚群形态的改变、突触间隙的化学变化以及细胞内信号传导的改变。而 HDACs 是参与染色质重塑的主要酶之一,其在精神分裂症的生理病理过程中起到关键作用。

2.1 Ⅰ类 HDACs 与精神分裂症

早期生活压力(early life stress, ELS)是引发精神分裂症的重要风险因素之一。母婴分离模拟 ELS 会诱发小鼠出现类似于精神分裂症的行为,如前脉冲抑制、潜伏抑制、焦虑样行为以及攻击行为等。同时发现,前额叶皮层中 HDAC1 的表达水平明显增加,而 HDAC 抑制剂 MS-275 可治疗由精神分裂症引起的认知功能障碍^[2]。此外,在精神分裂症患者前额叶皮质中 HDAC1 表达水平明显高于正常人,表明在精神分裂症发生发展过程中,HDAC1 基因表达上调,抑制其表达后能够改善疾病的症状。谷氨酸脱羧酶 67(glutamic acid decarboxylase 67, GAD67)、小清蛋白(parvalbumin, PVALB)和钾离子通道亚家族 V 成员 1(potassium voltage-gated channel subfamily V member 1, KCNV1)是调控精神分裂症的候选基因。在精神分裂症患者、ELS 小鼠以及过表达 HDAC1 小鼠中发现,HDAC1 可以结合基因的启动子进而下调上述基因的表达^[2]。

精神分裂症患者的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经传递异常,且与皮质功能紊乱及认知功能障碍相关^[3]。GABA 能神经元功能

障碍的主要特征是 GAD 表达水平降低。在精神分裂症患者的海马中,HDAC1 和死亡结构域相关蛋白(death domain-associated protein, DAXX)表达增加,并形成与早期生长反应基因 1(early growth response gene 1, Egr1)启动子结合的复合物,从而抑制 Egr-1 的表达,间接导致对 GAD67 启动子的抑制。而 GAD67 启动子又依赖于 Egr-1 的激活^[4-5]。因此,HDAC1 和 DAXX 可能在精神分裂症的 GABA 能神经元功能调节中起着重要的作用,这为研究 HDAC1 在精神分裂症的发病机制中的作用提供了有力的证据。

丙戊酸是Ⅰ类 HDACs 抑制剂,可使核心组蛋白 H3 和 H4 乙酰化水平升高,减弱组蛋白与 DNA 的结合,促进基因转录。在甲基化偶氮甲烷诱导的精神分裂症小鼠模型中,前额叶皮质中 HDAC2 的表达明显增加。经丙戊酸处理后,HDAC2 的表达受到抑制,且认知缺陷有一定的改善。在小鼠额叶皮质中经病毒介导 HDAC2 过表达后,代谢性谷氨酸 2 受体(metabotropic glutamate 2 receptor, mGlu2)的转录受到抑制,且其电生理特性也发生改变,进而增加精神病样的行为。相反,HDAC 抑制剂氯氮平通过减少由非典型抗精神病药物引起的 mGlu2 启动子区域的蛋白修饰,增强药物的治疗效果^[6]。然而,在对死者大脑解剖发现,精神分裂症患者的前额叶皮质中 HDAC2 降低了 34%^[7]。因此,HDAC2 的表达情况在动物模型和临床样本中存在着差异,其对精神分裂症的特异性调节作用还需要进一步研究。

HDAC3 主要在脑中表达,参与长期记忆的形成^[8]。小鼠背侧海马 1 区(cornu ammonis 1, CA1)中 HDAC3 基因的局灶性缺失或抑制能够增强小鼠对物体定位的长期记忆,而 HDAC3 的高表达能促进神经变性,导致神经元死亡。

神经系统的正常发育是人类精神、神经和心理健康的基础。影像学研究证实精神分裂症患者出现脑萎缩和胼胝体畸形等神经发育异常现象。尽管组蛋白乙酰化是最广泛研究的表观遗传修饰之一,但在脑发育和病理生理过程中乙酰化调控机制的研究仍然缺乏。在小鼠胚胎干细胞中,HDAC1 缺失可使组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸残基(histone H3 Lys9, H3K9)去乙酰化,从而下调多能性基因 SOX2 的转录活性,抑制神经细胞的分化。而 HDAC1 和 HDAC3 都缺失后 H3K9 高度乙酰化,进而导致胚

胎皮层神经细胞黏附因子过度表达以及室管膜下 SOX2 缺失,最终促进神经细胞的分化。在精神分裂症动物模型的海马中发现,HDAC1 和 HDAC3 表达上调,H3K9 发生去乙酰化作用^[9]。综上所述,HDAC1 和 HDAC3 能够联合调控 H3K9 乙酰化,这为研究胚胎脑发育、神经分化以及精神分裂症的病理机制提供了新的研究思路。

短棒菌素结合蛋白-1 (dystrobrevin-binding protein-1, Dysbindin-1) 存在于脑神经细胞间信息交换的突触中。Dysbindin-1 的降低导致突触素 I 表达的下降,影响神经传递,从而在精神分裂症的发病机制中起重要作用。Dysbindin-1 敲除小鼠出现类似于精神分裂症的阴性症状,并且它们在学习和记忆中均表现出认知缺陷。而在人神经母细胞瘤细胞和小鼠脑中,Dysbindin-1 与 HDAC3 可形成蛋白复合物,引起 Dysbindin-1 和 HDAC3 的核质穿梭,从而增加突触素 1 的表达和神经递质的释放。

在临床中,通过比较患病群体和正常群体,可以发现两组间多态性位点的特定等位基因频率有显著差别。单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是目前备受关注的一类基因多态性,其在阐明人体对疾病、毒物的易感性与耐受性以及药物治疗的反应性上都起着重要的作用。在白种人群中 HDAC3 的 rs14251 多态性和精神分裂症存在密切的联系。然而,对中国人群的研究则显示,rs14251 多态性与精神分裂症之间无相关性。因此,HDAC3 基因多态性与精神分裂症的关联分析也与种族、地域、样本大小及研究方法的不同有关。

2.2 II 类 HDACs 与精神分裂症

精神分裂症也被认为是一种神经精神发育性疾病,患者脑中的突触连接存在着异常。其中 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体介导的谷氨酸能神经传递是突触形成的关键过程。HDAC4 穿梭于细胞核和细胞质之间,控制着突触可塑性和记忆形成所必需的转录过程。HDAC4 在调节 NMDA 受体信号下游靶基因表达中起着重要的作用,并且在低 NMDA 受体活性条件下还具有神经保护功能。通过 Meta 分析,发现精神分裂症和自闭症谱系障碍与神经发育相关基因,如 EXT1 (exostosin 1)、星形激动蛋白 2 (astro-tactin2, ASTN2)、MACROD2 (MACRO domain containing 2) 以及 HDAC4 之间有显著的遗传相关

性^[10]。同时, Kim 等在韩国人群中也发现 HDAC4 基因的 rs1063639 多态性与精神分裂症的易感性相关。综上提示,HDAC4 可能参与精神分裂症的病理发生过程。

非竞争性 NMDA 受体拮抗剂苯环利定 (phen-cyclidine, PCP) 能够使小鼠产生精神分裂症样症状,包括人的阳性症状、阴性症状和认知功能障碍。在 PCP 处理的小鼠大脑皮层中发现,细胞核内 HDAC5 表达上升,而磷酸化钙/钙调素依赖蛋白激酶 II (phosphorylation calcium/calmodulin dependent protein kinase II, p-CaMK II) 表达下降。非典型抗精神病药氯氮平可依赖多巴胺 D1 受体使 HDAC5 和 p-CaMK II 的表达恢复正常,进而改善精神分裂症的症状。临床研究也发现,精神分裂症患者外周血中 HDAC5 mRNA 水平明显升高^[11]。在精神分裂症发生发展过程中 HDAC5 表达上调,因此,HDAC5 可能作为研发抗精神病药物的潜在靶点。

多巴胺是哺乳动物大脑中主要的儿茶酚胺类神经递质,通过其特异的受体控制着运动、认知、情感等功能。大量研究已表明精神分裂症与多巴胺系统的关系。多巴胺受体拮抗剂能被用来缓解精神分裂症的症状,而多巴胺受体的激动剂能诱发某些类似精神分裂症的症状 (如幻觉、妄想等)。HDAC6 缺失后增强突触后多巴胺 D2 受体反应,导致情绪异常等行为的产生^[12]。HDAC6 和可逆乙酰化反应可能在 D2 多巴胺受体信号传导中起到调节作用。蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT) 参与中枢神经系统的神经发育、突触可塑性、蛋白质合成和神经传递。AKT 家族的丝氨酸-苏氨酸激酶在磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 的下游起作用,直接磷酸化多种靶标,包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 和 β -连环蛋白。Zheng 等^[13]发现在精神分裂症患者脑组织中 AKT 蛋白及其激酶活性均显著降低,而安定药能够诱导 AKT 的活化,从而改善精神症状。在选择性 HDAC6 抑制剂的作用下,AKT 结构域的 Lys163 和 Lys377 被乙酰化,AKT 激酶的活性降低。因此,HDAC6 可以作为 AKT 信号转导的新型调节因子,参与精神分裂症的发病机制,也为精神分裂症的治疗提供了新的思路。

在背景恐惧条件反射(contextual fearconditioning, CFC)行为学模型中发现, C57BL/6J 小鼠的关键脑区和海马 CA1 包含 HDAC7 在内的多种 HDACs 有明显的变化^[14]。在 CFC 记忆形成的过程中 HDAC7 蛋白的降低是 HDAC7 泛素化降解的结果, 而不是在合成过程中受到影响。通过进一步的蛋白质谱筛选及体内外实验发现, HDAC7 的 E3 连接酶 CBX4(chromobox 4)以及 HDAC7 调控的下游靶基因孤儿核受体家族 A1(nuclear receptor subfamily 4 group A1, NR4A1)参与了 CFC 记忆形成^[14]。然而, HDAC7 是否参与精神分裂症中记忆的形成还需深入研究。

上位互作是在影响同一性状的两对非等位基因中, 其中一对基因(显性或隐性的)抑制(或掩盖)另一对显性基因的作用时所表现的遗传效应。Kebir 等通过使用标签 SNPs 进行 HDACs 基因与精神分裂症的关联研究, 发现 HDAC3 的常见变体以及 HDAC9、HDAC10 和 HDAC11 基因之间的上位相互作用都与精神分裂症相关。然而, 这种表观遗传机制是如何参与精神分裂症的病理生理过程还需更深入的研究。

2.3 III 类 HDACs 与精神分裂症

SIRT1 在前额叶皮层中高度表达, 参与调节突触可塑性和昼夜节律变化等过程。Henryk 等^[15]研究发现 SIRT 家族在脑老化和神经退行性疾病中能够起到神经保护的作用。而且, SIRT1 基因多态性与中国人和日本人的精神分裂症有关。长期压力可增加罹患严重精神疾病的风险, 其潜在机制为: 长期压力增强杏仁核活性, 也会引起海马神经受损和大脑额前叶皮质结构退化, 进而导致情绪调节和认知功能受损。长期社交失败压力诱导 SIRT1 和 SIRT2 在腹侧海马和前额叶皮层中的表达发生变化^[16], 表明 SIRT1 和 SIRT2 在社会互动中起重要作用, 进而参与精神分裂症的病理发生过程。

2.4 IV 类 HDACs 与精神分裂症

HDAC11 在中枢神经系统中高度表达, 与其他 HDAC 相比, HDAC11 mRNA 在大鼠脑中比较丰富, 其中在海马 CA1 区最集中。

成束和延伸蛋白-1(fasciculation and elongation protein zeta-1, FEZ1)被认为是精神分裂症的候选基因之一, 能与驱动蛋白及微管蛋白相互作用, 参与调节神经的生长。Watanabe 等^[17-18]发现 HDAC11 敲除后成年小鼠海马中神经元的树突生

长受到抑制, 这可能是由 FEZ1 上游的调控作用引起的。HDAC11 使 BUBR1(budding uninhibited by benzimidazole 1-related protein kinase)去乙酰化, 减轻其对细胞分裂周期蛋白 20/细胞周期末期促进复合物(cell division cycle 20/anaphase-promoting complex, CDC20/APC)的作用, 从而使泛素化 FEZ1 降解。

3 展望

精神分裂症是一种多因素导致的慢性疾病。HDACs 作为表观遗传学中一种重要的翻译后修饰酶, 正电子发射断层技术能测得其在患者脑内表达失调。HDACs 异常表达不仅影响学习、记忆以及情绪相关的行为, 而且 HDACs 不同的表达模式与躁郁症、抑郁症、精神分裂症和神经退行性疾病关系密切。因此, HDACs 在精神分裂症的病理生理过程中起到重要作用。

已有研究证实 HDACs 抑制剂可以治疗精神分裂症的许多症状, 因此开发高效能和选择性 HDAC 抑制剂将是必要的。但是鉴于精神分裂症的复杂性和所呈现的各种症状, 对 HDAC 抑制剂治疗精神分裂症也必须考虑以下几个关键因素。第一, HDAC 抑制剂主要治疗疾病的哪方面症状。精神分裂症的临床症状复杂多样, 可涉及感知觉、思维、情感、意志行为及认知功能等方面, 个体之间症状差异很大, 即使同一患者在不同阶段或病期也可能表现出不同症状, 因此科研工作者应该完善 HDAC 抑制剂在精神分裂症中的药理效应, 为临床用药提供理论指导。第二, HDAC 抑制剂与抗精神分裂症药物联合用药的安全问题。为了提高治疗精神分裂症的疗效, 在临床实践中采用了联合用药, 但是联合用药应当掌握其适应证, 并同时注意在抗精神病药联合使用过程中可能导致的不良事件增加。第三, 能否发现具有足够选择性的抑制剂。HDACs 亚族众多以及广谱抑制剂的副作用, 深入探究各类 HDACs 在精神分裂症发病中的作用及其病理机制也越来越重要, 从而为抗精神分裂症药物的研发提供理论依据。

参考文献:

- [1] Lkhagva B, Kao YH, Chen YC, et al. Targeting histone deacetylases: a novel therapeutic strategy for atrial fibrillation [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 781: 250-257. DOI:

10. 1016 /j. ejphar. 2016. 04. 034.
- [2] Bahari JS, Varbanov H, Halder R, et al. HDAC1 links early life stress to schizophrenia-like phenotypes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114 (23) : E4686-E4694. DOI:10. 1073/ pnas. 1613842114.
- [3] Xu MY, Wong AHC. GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39 (5) : 733-753. DOI:10. 1038/ aps. 2017. 172.
- [4] Subburaju S, Coleman AJ, Cunningham MG, et al. Epigenetic regulation of glutamic acid decarboxylase 67 in a hippocampal circuit [J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27 (11) : 5284-5293. DOI:10. 1093/cercor/ bhw307.
- [5] Subburaju S, Coleman AJ, Ruzicka WB. Toward dissecting the etiology of schizophrenia: HDAC1 and DAXX regulate GAD67 expression in an in vitro hippocampal GABA neuron model [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6 : e723. DOI:10. 1038/tp. 2015. 224.
- [6] De la Fuente Revenga M, Ibi D, Cuddy T, et al. Chronic clozapine treatment restrains via HDAC2 the performance of mGlu2 receptor agonism in a rodent model of antipsychotic activity [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44 (2) : 443-454. DOI: 10. 1038/s41386-018-0143-4.
- [7] Schroeder FA, Gilbert TM, Feng N, et al. Expression of HDAC2 but not HDAC1 transcript is reduced in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8 (3) : 662-668. DOI: 10. 1021/acschemneuro. 6b00372.
- [8] Alaghband Y, Kwapis JL, López AJ, et al. Distinct roles for the deacetylase domain of HDAC3 in the hippocampus and medial prefrontal cortex in the formation and extinction of memory [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017, 145:94-104. DOI:10. 1016/j. nlm. 2017. 09. 001.
- [9] Vecera J, Bartova E, Krejci J, et al. HDAC1 and HDAC3 underlie dynamic H3K9 acetylation during embryonic neurogenesis and in schizophrenia-like animals [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (1) : 530-548. DOI: 10. 1002/jcp. 25914.
- [10] Autism Spectrum Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q2432 and a significant overlap with schizophrenia [J]. *Mol Autism*, 2017, 8 : 21. DOI:10. 1186/s13229-017-0137-9.
- [11] Watanabe SY, Numata S, Iga JI, et al. Gene expression-based biological test for major depressive disorder: an advanced study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13:535-541. DOI:10. 2147/NDT. S120038.
- [12] Fukada M, Nakayama A, Mamiya T, et al. Dopaminergic abnormalities in Hdac6-deficient mice [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 110 (Pt A) : 470-479. DOI: 10. 1016/j. neuropharm. 2016. 08. 018.
- [13] Iaconelli J, Lalonde J, Watmuff B, et al. Lysine deacetylation by HDAC6 regulates the kinase activity of AKT in human neural progenitor cells [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12 (8) : 2139-2148. DOI: 10. 1021/acschembio. 6b01014.
- [14] Jing X, Sui WH, Wang S, et al. HDAC7 ubiquitination by the E3 ligase CBX4 is involved in contextual fear conditioningmemory formation [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (14) : 3848-3863. DOI: 10. 1523 / JNEUROSCI. 2773-16. 2017.
- [15] Jęsko H, Wencel P, Strosznajder RP. Sirtuins and their roles in brain aging and neurodegenerative disorders [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42 (3) : 876-890. DOI: 10. 1007/s11064-016-2110-y.
- [16] Kenworthy CA, Sengupta A, Luz SM, et al. Social defeat induces changes in histone acetylation and expression of histone modifying enzymes in the ventral hippocampus, prefrontal cortex, and dorsal raphe nucleus [J]. *Neuroscience*, 2014, 264 : 88-98. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2013. 01. 024.
- [17] Watanabe Y, Khodosevich K. Dendrite development regulated by the schizophrenia-associated gene FEZ1 involves the ubiquitin proteasome system [J]. *Cell Rep*, 2014, 7 (2) : 552-564. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2014. 03. 022.
- [18] Bryant DT, Landles C, Papadopoulou AS, et al. Disruption to schizophrenia-associated gene Fez1 in the hippocampus of HDAC11 knockout mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 11900. DOI:10. 1038/s41598-017-11630-1.

(收稿日期 2018-12-12)

(本文编辑:石俊强)