

# 表观遗传学在中枢神经系统退行性疾病中的研究进展

宋承远 郭纪锋 唐北沙

**【摘要】** 表观遗传学调控通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰等方式改变 DNA 的表达水平,在中枢神经系统退行性疾病中发挥重要作用。目前,越来越多的疾病应用表观遗传学原理研制新型药物,为阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化症等中枢神经系统退行性疾病的治疗提供新的方法。本文主要总结表观遗传学在中枢神经系统退行性疾病中的研究进展,同时探讨以表观遗传学为依据的治疗方法的临床应用。

**【关键词】** 神经变性疾病; 遗传学研究; DNA 甲基化; 组蛋白类; 乙酰化作用; 综述

## Progresses on study of epigenetics in neurodegenerative disorders

SONG Cheng-yuan, GUO Ji-feng, TANG Bei-sha

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hu'nan, China

Corresponding author: TANG Bei-sha (Email: bstang7398@163.com)

**【Abstract】** Epigenetics refer to the collective heritable changes in phenotype due to processes that arise independently of primary DNA sequence. It is comprised of DNA methylation, histone proteins modifications, non-coding and so on. Aberrant epigenetic modifications are involved in the development of neurodegenerative disorders. Recently, many epigenetics-based medications have been developed and provided us new strategies for treatment of those diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease. In this review, we would like to summarize the recent studies of epigenetic modification in neurodegeneration, mainly focusing on DNA methylation and histone acetylation and exploring the possibility of using epigenetics-based therapeutics to treat neurodegenerative disorders.

**【Key words】** Neurodegenerative diseases; Genetic research; DNA methylation; Histones; Acetylation; Review

This study was supported by National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2011CB510000), Key Program of National Natural Science Foundation of China (No. 81130021) and the National Natural Science Foundation of China (No. 30971035).

表观遗传学系指未发生 DNA 序列改变的可遗传的基因表达改变<sup>[1]</sup>。其研究内容涉及 DNA 甲基化修饰、染色质重塑、组蛋白氨基末端(N 末端)修饰、非编码 RNA 调控等方面。DNA 分子甲基化或组蛋白乙酰化等修饰通过改变 DNA 分子构象或募集相关蛋白而影响基因转录过程。因其仅对 DNA 进行修饰,并不改变基因序列,故称为“管理员”。人

体内的每个细胞均携带基因组的所有序列,但不同组织和细胞均由“管理员”决定表达哪些基因、表达水平如何。目前通过表观遗传学原理进行相关药物的研究已取得显著进展,一些治疗中枢神经系统退行性疾病如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)和亨廷顿病(HD)等的药物相继问世,而且其中部分药物已获批准在临床应用。这些药物以催化表观修饰的酶为靶点,如组蛋白去乙酰化酶(HDACs)抑制剂、DNA 甲基转移酶(DNMT)等。本文主要讨论 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化等表观修饰过程在中枢神经系统退行性疾病中的研究进展,同时探讨以表观遗传学为依据的药物在中枢神经系统退行性疾病中的应用。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.07.002

基金项目:国家重点基础研究计划(973 计划)项目(项目编号:2011CB510000);国家自然科学基金重点资助项目(项目编号:81130021);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30971035)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院神经内科

通讯作者:唐北沙(Email:bstang7398@163.com)

## 一、表观遗传学及潜在治疗靶点

1. DNA 甲基化和去甲基化 DNA 甲基化是目前研究最为深入的表观遗传学机制,系指 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)脱去 1 个甲基转变为 S-腺苷同型半胱氨酸(SAH),同时将该甲基转运至胞嘧啶-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸中的胞嘧啶第 5 位碳原子(C)上,修饰为 5-甲基胞嘧啶(5-mC)。CpG 二核苷酸在基因组中出现的频率较低,但在特定区域,如基因启动子区,CpG 二核苷酸密集存在,高达 60%~70%,发挥调控基因转录作用。DNA 甲基化需在 DNA 甲基转移酶的催化下进行。已知哺乳动物体内共有 5 种 DNA 甲基转移酶家族成员,分别为 DNMT1、DNMT2、DNMT3A、DNMT3B 和 DNMT3L<sup>[2]</sup>。其中 DNMT1 具有维持(maintenance)甲基化作用,对该酶特异性的研究发现,其可 30~40 倍优先作用于半甲基化靶点,在 DNA 上进行性将半甲基化 DNA 甲基化<sup>[3]</sup>。在 DNA 半保留复制过程中通过与 DNA 聚合酶辅助蛋白增殖细胞核抗原(PCNA)相互作用,增强与新合成的 DNA 链的亲合力<sup>[4]</sup>。借助增殖细胞核抗原将 DNMT1 准确定位于复制叉,继而将母本 DNA 甲基化模式复制到新合成的 DNA 链上,保持甲基化模式的可遗传性。DNMT2 不能使 DNA 发生甲基化,但可使天冬氨酸 tRNA 发生甲基化;DNMT3A 和 DNMT3B 属于从头甲基化转移酶(de novo methyltransferases),作用于非甲基化 DNA 链,产生半甲基化 DNA,催化发育过程中去甲基化的 CpG 位点重新甲基化。DNMT3L 本身并不具有 DNA 甲基化转移酶活性,但可在细胞核内与 DNMT3A 或 DNMT3B 发生相互作用并共定位,通过调节其活性发挥作用。这些酶在胚胎干细胞(ESCs)内均呈高表达,但在已分化的细胞内表达水平降低<sup>[4]</sup>。

DNA 发生甲基化后,一方面通过阻断转录起始因子与启动子的结合直接抑制基因转录;另一方面可招募甲基化 CpG 结合蛋白(MeCP),其与 5-甲基胞嘧啶结合后,将进一步阻碍转录起始因子与启动子结合,同时还可招募组蛋白去乙酰化酶形成复合物,使组蛋白去乙酰化,导致染色质聚缩成非活性致密结构,间接抑制基因转录,参与 X 染色体沉默、基因印迹、组织特异性基因表达等生理过程。DNA 去甲基化是 5-甲基胞嘧啶经过一系列反应被胞嘧啶所取代的过程。长期以来,一直认为去甲基化主要发生在 DNA 复制过程中,是一个被动过程,然而目前,有关 DNA 主动去甲基化的机制被提出。5-甲

基胞嘧啶可在氨基和甲基两个位点进行化学修饰。胞嘧啶核苷脱氨酶/载脂蛋白 B mRNA 编码酶复合物(AID/ApoBEC)能够有效地使氨基位点脱氨基成为羰基,催化 5-甲基胞嘧啶成为胸腺嘧啶,从而产生鸟嘌呤/胸腺嘧啶(G/T)错配。错配位点经碱基切除修复途径完成修复,实现 DNA 去甲基化。另一种主动去甲基化的机制源于 TET 家族双加氧酶(ten-eleven translocation enzyme)的发现。在体外,TET1 可在 5-甲基胞嘧啶位点加入羟基形成 5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)<sup>[5-6]</sup>,后者可被 TET 家族蛋白反复催化或被 AID/ApoBEC 催化,最终转变为未被修饰的胞嘧啶。

DNA 甲基转移酶抑制剂被认为是一种去甲基化试剂,已在临床前期和临床试验超过 30 年。其中对 5-阿扎胞苷(AZA)和地西他滨(DAC)研究最多。这两种药物均为胞嘧啶类似物,化学结构上都是胞嘧啶第 5 位碳原子被氮原子(N)代替,在 DNA 复制过程中可以进入 DNA 链,但不能被 DNMT1 催化携带甲基,因此随着细胞分裂可逐渐降低甲基化水平。此外,5-阿扎胞苷还可进入 RNA 链,干扰蛋白质翻译。临床试验结果表明,与传统药物和标准药物化疗方案相比,5-阿扎胞苷可明显提高骨髓异常增生综合征(MDS)患者总体生存率<sup>[7]</sup>。在同样的实验条件下,地西他滨也可取得类似疗效<sup>[8]</sup>。动物实验结果显示,大鼠或小鼠脑组织注射胞嘧啶类似物后突触可塑性、海马学习能力和记忆力均破坏,奖赏行为和成瘾行为改变<sup>[9-10]</sup>。此外,DNA 甲基转移酶抑制剂还可产生其他效果。Endres 等<sup>[11]</sup>的研究显示其具有脑保护作用,于大脑中动脉阻断前 10 分钟向小鼠侧脑室注射 20  $\mu\text{g}$  5-阿扎胞苷可明显减少缺血-再灌注 72 小时脑组织损伤面积。然而,在中枢神经系统退行性疾病中,仅有部分甲基化生物学标志物被发现,DNA 甲基转移酶抑制剂的临床应用仍缺乏大样本多中心临床研究的证据。

2. 组蛋白修饰 组蛋白修饰是表观遗传学中的另一项重要内容。在真核生物体内,DNA 以环状超螺旋形式围绕在 4 种核心组蛋白(H2A、H2B、H3、H4)周围组成核小体,是染色质的基本单位。组蛋白 H1 结合于核小体间的连接 DNA(linker DNA)上,使核小体成串排列,形成串珠样结构。核心组蛋白的 N 末端在物种之间十分保守且易发生各种类型转录后修饰,该结构不仅利于压缩和保护 DNA,而且可以保存遗传信息和控制基因表达。组蛋白至少

有 60 种不同的残基可以发生转录后修饰,随着基因组学技术的进步,新的残基和修饰类型不断被发现。目前已知的 N 末端转录后修饰类型有 8 种,包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、苏素化、ADP 核糖化、脱氨基化和脯氨酸异构化。修饰后的残基经两种途径影响基因功能,一是通过改变构象或改变组蛋白电荷而影响核小体-核小体或 DNA-核小体相互作用;二是形成靶点,招募特定蛋白质影响转录过程。组蛋白转录后修饰为一动态的可逆过程,由不同的酶催化相应的化学基团在特定位点连接或移除。其中,赖氨酸残基乙酰化是目前研究最清楚的一个过程,乙酰化后的 DNA 结构变得松散,使转录起始因子易于结合上去,这一过程往往伴随 DNA 转录活化<sup>[12]</sup>。组蛋白乙酰转移酶催化这一修饰过程,而该过程又可被组蛋白去乙酰化酶逆转。组蛋白乙酰转移酶在进化中高度保守,根据催化域结构不同分为 3 种类型:GNAT 家族、MYST 家族和 CBP/p300 家族<sup>[13]</sup>;组蛋白去乙酰化酶可以分为 4 种类型,其中 I 和 II 型在神经系统备受关注。I 型(HDAC1~3,8)与酵母 HDAC RPD3 同源,位于细胞核内,属于基本细胞蛋白质,广泛表达;II 型(HDAC4~7,9,10)与酵母 Had 1 同源,仅在特定的组织和细胞内表达,主要位于细胞质,但可在细胞质和细胞核之间穿梭。上述两种蛋白质的活性均受组蛋白去乙酰化酶抑制药的抑制<sup>[14]</sup>。这些修饰作用由修饰位点和修饰程度所决定,或相互协同或相互拮抗,动态调节基因表达。例如:赖氨酸 4 和 36 (H3K4 和 H3K36)发生的组蛋白 H3 甲基化,常使常染色质结构疏松伴转录能力增强;但赖氨酸 9 和 27 (H3K9 和 H3K27)发生的组蛋白 H3 甲基化,则使染色质结构致密并伴随基因沉默<sup>[15]</sup>。

组蛋白去乙酰化酶结构多样、有多个功能域,是理想的药物干预靶点。按照药物化学结构分类,组蛋白去乙酰化酶抑制药大致可分为 6 种类型:脂肪盐类化合物(丙戊酸、苯基丁酸、丁酸钠等);异羟肟酸类化合物[曲古抑菌素 A(TSA)、辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)等];环状四肽类化合物;苯甲酰胺类化合物和亲电酮类化合物等。其中对苯基丁酸、丁酸钠和 SAHA 较为了解,丁酸钠可通过血-脑脊液屏障。HDAC 1 和 2 类抑制药对中枢神经系统退行性疾病、抑郁症、焦虑症和认知损害均有效。同时,Donmez 等<sup>[16]</sup>发现,HDAC 3 类抑制药中的 SIRT1 可以通过调节 Notch 通路修复神经元损伤,也

可以作为潜在治疗靶点。

二、中枢神经系统退行性疾病中表观遗传学改变及药物干预

1. 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病是老年痴呆的常见类型,在中枢神经系统退行性疾病中发病率最高,影响人群最广泛,主要影响大脑皮质和海马。临床特点为进行性记忆力和认知功能减退,生活质量显著下降。病理改变主要为神经元胞质内异常神经原纤维缠结(NFT)和高磷酸化 tau 蛋白(P-tau)沉积,细胞外 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积。Tohgi 等<sup>[17]</sup>研究显示,随着年龄的增长,正常人顶叶 APP 基因启动子区甲基化胞嘧啶数目减少。Mastroeni 等<sup>[10]</sup>发现,阿尔茨海默病患者的颞叶内嗅皮质(EC)DNA 甲基化标志物(5-甲基胞嘧啶和 5-甲基胞苷)免疫荧光信号较正常对照者明显降低,而在小脑等未受累部位,两组受试者免疫荧光信号无明显差异。阿尔茨海默病患者体内可检测到同型半胱氨酸(Hcy)水平升高,叶酸和维生素 B<sub>12</sub>缺乏,此二者是生成甲硫氨酸必不可少的辅助因子,而甲硫氨酸又是甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸的前体<sup>[18]</sup>。阿尔茨海默病患者体内存在组蛋白过度乙酰化现象,Gräff 等<sup>[19]</sup>发现,阿尔茨海默病早期即出现海马 CA1 区和内嗅皮质 HDAC2 水平显著上升,而这两个区域是阿尔茨海默病患者受损最早且最严重的区域。一项关于丙戊酸钠治疗阿尔茨海默病患者攻击性和冲动性行为的临床试验结果显示,丙戊酸钠可以有效缓解患者的攻击性和冲动性行为<sup>[20]</sup>。其他相关临床试验显示,丙戊酸钠治疗痴呆患者焦虑症状和行为异常疗效欠佳;低剂量丙戊酸钠可部分减轻患者焦虑症状,而高剂量不仅不能提高疗效反而带来难以接受的不良反应<sup>[21]</sup>。这些药物不良反应被认为与丙戊酸钠是组蛋白去乙酰化酶抑制药有关,可进一步加重阿尔茨海默病患者组蛋白过度乙酰化现象。因此,通过调节 APP 基因甲基化水平治疗阿尔茨海默病似乎更为可行,但目前尚无任何这方面的研究结果见诸文献报道。

2. 帕金森病 帕金森病是继阿尔茨海默病后临床常见的与年龄相关的中枢神经系统退行性疾病。主要病理改变为中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性变性缺失,纹状体多巴胺含量减少,以及残留的多巴胺能神经元内形成以 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Syn)为主要成分的嗜酸性包涵体——路易小体(LB)。Jowaed 等<sup>[22]</sup>和 Matsumoto 等<sup>[23]</sup>的研究相继

发现,  $\alpha$ -突触共核蛋白的编码基因 *SNCA* 内含子 1 在帕金森病患者黑质、壳核和皮质区甲基化水平下降, 且伴基因表达水平上调。因此, 他们提出, 帕金森病患者黑质 *SNCA* 低甲基化状态可能是导致 *SNCA* 表达上调、 $\alpha$ -突触共核蛋白在脑内异常聚集的原因之一。Desplats 等<sup>[24]</sup>研究发现, 帕金森病、路易体痴呆 (DLB) 患者和  $\alpha$ -Syn 转基因小鼠神经细胞胞质中 DNMT1 表达上调, 而在胞核中表达下调。细胞核中 DNMT1 减少使得 *SNCA* 甲基化水平下降, 编码更多的  $\alpha$ -突触共核蛋白, 进一步阻止 DNMT1 入核, 由此形成恶性循环, 导致神经元退行性变。细胞核内  $\alpha$ -突触共核蛋白可直接与组蛋白结合, 引起组蛋白 H3 发生去乙酰化, 并阻断组蛋白乙酰转移酶的作用<sup>[25]</sup>。SAHA 和丁酸钠等组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以改善  $\alpha$ -突触共核蛋白的神经毒性作用, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在帕金森病相关中枢神经系统退行性疾病中具有神经保护作用<sup>[25]</sup>。脑源性神经营养因子 (BDNF) 在神经元生长、存活和突触形成等方面具有重要作用, 其表达受组蛋白乙酰化和 DNA 甲基化调节<sup>[26]</sup>。黑质 BDNF mRNA 转录水平降低, *SNCA* 基因 A30P 和 A53T 突变被认为与此相关, 但组蛋白去乙酰化酶抑制剂可使脑源性神经营养因子表达水平升高<sup>[27]</sup>。对帕金森病细胞和果蝇模型的研究也发现, SIRT2 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 依赖的赖氨酸去乙酰化有神经保护作用, 可中和由  $\alpha$ -突触共核蛋白引起的神经毒性作用<sup>[28]</sup>。但这种神经保护作用的机制尚不十分清楚, 推测与非细胞核/组蛋白介导的甾体合成调节有关<sup>[29]</sup>。

3. 亨廷顿病 亨廷顿病是迟发性常染色体显性遗传性中枢神经系统退行性疾病。病变主要累及纹状体和大脑皮质, 临床表现为舞蹈样不自主动作、认知功能障碍和精神症状。*Huntingtin* 基因第 1 外显子胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤 (CAG) 三核苷酸的异常重复是亨廷顿病的遗传基础。越来越多的证据表明, 转录失调似乎在亨廷顿病的病理改变中发挥重要作用, 且可能与表观遗传调控有关<sup>[30]</sup>。亨廷顿蛋白 (Htt) 是一种相对分子质量达  $348 \times 10^3$  的大分子蛋白, 含多个与其他蛋白相互作用的结构域。亨廷顿蛋白能够直接与 HATs 家族成员 CREB 结合蛋白 (CBP) 结合并使其耗尽, 从而使组蛋白乙酰化水平降低<sup>[31]</sup>。给予组蛋白去乙酰化酶抑制剂苯基丁酸可增加组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化, 以剂量依赖性方式提高小鼠存活率<sup>[32]</sup>。丁酸钠诱导组蛋白高乙

酰化, 减少神经元和脑组织萎缩, 从而改善动物的运动功能<sup>[33]</sup>。同样在亨廷顿病小鼠模型中, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂烟酰胺可有效延缓运动症状的出现, 但亨廷顿病聚集情况并未改善<sup>[34]</sup>。这些研究成果为治疗亨廷顿病增强了信心, 提供了可能。但是组蛋白修饰与基因表达的直接关系是复杂的。应用组蛋白去乙酰化酶抑制剂处理亨廷顿病模型小鼠可引起组蛋白高乙酰化, 但部分基因表达水平降低, 且伴细胞死亡<sup>[35]</sup>。可能的解释是, 丁酸盐诱导基因表达改变源于某种抑制因子表达上调, 抑制因子增多反而使其调节的基因表达水平下降。Anderson 等<sup>[36]</sup>进行的亨廷顿病患者脑组织病理学研究显示, 不同于转基因果蝇和鼠的低乙酰化, 亨廷顿病患者纹状体和皮质 HAT1 表达水平明显升高, 组蛋白 H3 家族 3B mRNA 亦表达上调。与此同时, 一些特定位置的基因群, 如 Chr1p34、Chr17q21、ChrXp11.2 这些转录 *HDAC* 基因的位点表达受到抑制。提示亨廷顿病患者病理状态下的表观遗传学改变可能与转基因动物并不相同的, 因此对转基因动物有效的治疗方法对人类不一定有效。虽然, 现阶段的研究结果看起来相互矛盾, 但无法否认表观遗传学改变在亨廷顿病的发病过程中所起的作用。细胞系和转基因动物研究结果提示, 组蛋白乙酰化程度降低, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂可逆转这一改变并带来有利的结果。然而, 此类药物在临床试验中却加重患者临床症状, 这种差异的机制及如何调节表观遗传修饰方能使亨廷顿病患者受益, 值得进一步深入探索。

4. 肌萎缩侧索硬化症 肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 是运动神经元病 (MND), 既有散发性患者又有家族遗传性患者。表现为逐渐进展的上、下运动神经元受累, 运动功能丧失直至瘫痪。约有 10% 的患者有家族史, 其中约 20% 是由于 *SOD1* 基因突变所致。与大多数中枢神经系统退行性疾病一样, 肌萎缩侧索硬化症的病理改变也有细胞内错误折叠蛋白, 包括超氧化物歧化酶 1 (SOD1)、TAR DNA 结合蛋白 (TARDBP)、肉瘤融合蛋白 (FUS) 等的异常聚集。Ryu 等<sup>[37]</sup>利用 *SOD1* 基因突变的转基因小鼠对肌萎缩侧索硬化症的病理改变及干预措施进行研究, 发现该品系小鼠脊髓节段组蛋白 H4 及其他组蛋白存在低乙酰化, 应用苯基丁酸等组蛋白去乙酰化酶抑制剂可延长小鼠存活期、增加体质量并改善运动功能。神经病理学研究发现, 干预后的小鼠背

侧脊髓萎缩减轻,腹侧神经元缺失减少,神经胶质细胞增生减少,胞质内异常聚集体减少<sup>[37]</sup>。最近有两个与家族性肌萎缩侧索硬化症相关的基因——*TDP43*和*FUS*被成功克隆,可引起3%~4%的家族遗传性肌萎缩侧索硬化症,且参与调节RNA代谢。散发性肌萎缩侧索硬化症与*ELP3*基因突变相关,该基因参与DNA去甲基化过程<sup>[38]</sup>,敲除*ELP3*基因可阻止母体DNA发生去甲基化。*ELP3*基因可翻译一种HAT复合物的催化亚单位,通过组蛋白H3K14和H4K8调节热休克蛋白70(hsp70)的表达<sup>[39]</sup>。过表达热休克蛋白70能够促进*SOD1*转基因模型小鼠细胞内异常聚集物的清理<sup>[40]</sup>,保护*SOD1*基因诱导的哺乳动物神经元死亡。同时,肉瘤融合蛋白与CREB结合蛋白结合,可抑制组蛋白乙酰转移酶活性<sup>[41]</sup>,过表达肉瘤融合蛋白则导致CCND1启动子区组蛋白H3K9和H3K14低乙酰化状态。

### 三、结束语

表观遗传学改变在中枢神经系统退行性疾病中发挥重要作用,大量研究均显示病理状态下表观遗传修饰的改变。在常见中枢神经系统退行性疾病的发病机制中,DNA甲基化和组蛋白乙酰化异常对疾病的发生与发展起推动作用。由于表观修饰为一可逆性过程,因此,疾病状态下的表观修饰改变为治疗疾病提供了良好的靶点。DNA甲基转移酶和组蛋白去乙酰化酶抑制剂已进行大量动物实验和临床试验,并取得一定成绩。新型调节甲基化水平和乙酰化状态的药物正在逐步问世。因此,对病理状态下表观遗传学及其调控机制的研究具有明确的临床应用价值,该领域的研究将在很长一段时期内具有举足轻重的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science*, 1999, 286:481-486.
- [2] Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet*, 2000, 9:2395-2402.
- [3] Ooi SK, Bestor TH. Cytosine methylation: remaining faithful. *Curr Biol*, 2008, 18:R174-176.
- [4] Esteller M. Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylome. *Hum Mol Genet*, 2007, 16:R50-59.
- [5] Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, Pastor WA, Bandukwala H, Brudno Y, Agarwal S, Iyer LM, Liu DR, Aravind L, Rao A. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, 2009, 324:930-935.
- [6] Ito S, D'Alessio AC, Taranova OV, Hong K, Sowers LC, Zhang Y. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification. *Nature*, 2010, 466:1129-1133.
- [7] Krawczyk J, Keane N, Freeman CL, Swords R, O'Dwyer M, Giles FJ. 5-Azacytidine for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14:1255-1268.
- [8] Joeckel TE, Lubbert M. Clinical results with the DNA hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in patients with myelodysplastic syndromes: an update. *Semin Hematol*, 2012, 49:330-341.
- [9] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006, 368:387-403.
- [10] Mastroeni D, Grover A, Delvaux E, Whiteside C, Coleman PD, Rogers J. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation. *Neurobiol Aging*, 2010, 31:2025-2037.
- [11] Endres M, Meisel A, Biniszkievicz D, Namura S, Prass K, Ruscher K, Lipski A, Jaenisch R, Moskowitz MA, Dirnagl U. DNA methyltransferase contributes to delayed ischemic brain injury. *J Neurosci*, 2000, 20:3175-3181.
- [12] Zentner GE, Henikoff S. Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20:259-266.
- [13] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007, 128:693-705.
- [14] Khochbin S, Verdel A, Lemerrier C, Seigneurin-Berny D. Functional significance of histone deacetylase diversity. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, 11:162-166.
- [15] Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*, 2007, 128:669-681.
- [16] Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell*, 2010, 142:320-332.
- [17] Tohgi H, Utsugisawa K, Nagane Y, Yoshimura M, Genda Y, Ukitsu M. Reduction with age in methylcytosine in the promoter region-224 approximately-101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human cortex. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 70:288-292.
- [18] Zhuo JM, Wang H, Praticò D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32:562-571.
- [19] Gräff J, Rei D, Guan JS, Wang WY, Seo J, Hennig KM, Nieland TJ, Fass DM, Kao PF, Kahn M, Su SC, Samiei A, Joseph N, Haggarty SJ, Delalle I, Tsai LH. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature*, 2012, 483:222-226.
- [20] Bidzan L, Grabowski J, Dutczak B, Bidzan M. Impact of treatment with acetylcholinesterase inhibitors, valproic acid and antipsychotics on aggressive behaviour in Alzheimer's type dementia. *Psychiatri Pol*, 2012, 46:361-372.
- [21] Dolder CR, Nealy KL, McKinsey J. Valproic acid in dementia: does an optimal dose exist? *J Pharm Pract*, 2012, 25:142-150.
- [22] Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wullner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci*, 2010, 30:6355-6359.
- [23] Matsumoto L, Takuma H, Tamaoka A, Kurisaki H, Date H, Tsuji S, Iwata A. CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease. *PLoS One*, 2010, 5:E15522.
- [24] Desplats P, Spencer B, Coffee E, Patel P, Michael S, Patrick C, Adame A, Rockenstein E, Masliah E. Alpha-synuclein sequesters Dnmt1 from the nucleus: a novel mechanism for epigenetic alterations in Lewy body diseases. *J Biol Chem*, 2011, 286:9031-9037.
- [25] Leng Y, Chuang DM. Endogenous alpha-synuclein is induced by valproic acid through histone deacetylase inhibition and

- participates in neuroprotection against glutamate - induced excitotoxicity. *J Neurosci*, 2006, 26:7502-7512.
- [26] Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, Fan G, Sun YE. DNA methylation - related chromatin remodeling in activity - dependent BDNF gene regulation. *Science*, 2003, 302: 890-893.
- [27] Tian F, Marini AM, Lipsky RH. Effects of histone deacetylase inhibitor Trichostatin A on epigenetic changes and transcriptional activation of Bdnf promoter 1 by rat hippocampal neurons. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1199:186-193.
- [28] Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, Kufareva I, Strathearn KE, Amore AM, Volk CB, Maxwell MM, Rochet JC, McLean PJ, Young AB, Abagyan R, Feany MB, Hyman BT, Kazantsev AG. Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha - synuclein - mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science*, 2007, 317: 516-519.
- [29] Luthi - Carter R, Taylor DM, Pallos J, Lambert E, Amore A, Parker A, Moffitt H, Smith DL, Runne H, Gokce O, Kuhn A, Xiang Z, Maxwell MM, Reeves SA, Bates GP, Neri C, Thompson LM, Marsh JL, Kazantsev AG. SIRT2 inhibition achieves neuroprotection by decreasing sterol biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:7927-7932.
- [30] He F, Todd PK. Epigenetics in nucleotide repeat expansion disorders. *Semin Neurol*, 2011, 31:470-483.
- [31] Nucifora FC Jr, Sasaki M, Peters MF, Huang H, Cooper JK, Yamada M, Takahashi H, Tsuji S, Troncoso J, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA. Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science*, 2001, 291:2423-2428.
- [32] Gardian G, Browne SE, Choi DK, Klivenyi P, Gregorio J, Kubilus JK, Ryu H, Langley B, Ratan RR, Ferrante RJ, Beal MF. Neuroprotective effects of phenylbutyrate in the n171-82Q transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Biol Chem*, 2005, 280:556-563.
- [33] Ferrante RJ, Kubilus JK, Lee J, Ryu H, Beesen A, Zucker B, Smith K, Kowall NW, Ratan RR, Luthi-Carter R, Hersch SM. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. *J Neurosci*, 2003, 23:9418-9427.
- [34] Hathorn T, Snyder-Keller A, Messer A. Nicotinamide improves motor deficits and upregulates PGC - 1  $\alpha$  and BDNF gene expression in a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 2011, 41:43-50.
- [35] Thomas EA, Coppola G, Desplats PA, Tang B, Soragni E, Burnett R, Gao F, Fitzgerald KM, Borok JF, Herman D, Geschwind DH, Gottesfeld JM. The HDAC inhibitor 4b ameliorates the disease phenotype and transcriptional abnormalities in Huntington's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:15564-15569.
- [36] Anderson AN, Roncaroli F, Hodges A, Deprez M, Turkheimer FE. Chromosomal profiles of gene expression in Huntington's disease. *Brain*, 2008, 131:381-388.
- [37] Ryu H, Smith K, Camelo SI, Carreras I, Lee J, Iglesias AH, Dangond F, Cormier KA, Cudkowicz ME, Brown RH Jr, Ferrante RJ. Sodium phenylbutyrate prolongs survival and regulates expression of anti - apoptotic genes in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice. *J Neurochem*, 2005, 93:1087-1098.
- [38] Okada Y, Yamagata K, Hong K, Wakayama T, Zhang Y. A role for the elongator complex in zygotic paternal genome demethylation. *Nature*, 2010, 463:554-558.
- [39] Han Q, Lu J, Duan J, Su D, Hou X, Li F, Wang X, Huang B. Gcn5- and Elp3-induced histone H3 acetylation regulates hsp70 gene transcription in yeast. *Biochem J*, 2008, 409:779-788.
- [40] Gifondorwa DJ, Jimenez - Moreno R, Hayes CD, Rouhani H, Robinson MB, Strupe JL, Caress J, Milligan C. Administration of recombinant heat shock protein 70 delays peripheral muscle denervation in the SOD1 (G93a) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res Int*, 2012:ID170426.
- [41] Wang X, Arai S, Song X, Reichart D, Du K, Pascual G, Tempst P, Rosenfeld MG, Glass CK, Kurokawa R. Induced ncRNAs allosterically modify RNA - binding proteins in cis to inhibit transcription. *Nature*, 2008, 454:126-130.

(收稿日期:2013-06-05)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(二)

非运动症状问卷

Non-Motor Symptoms Questionnaire(NMSQuest)

佛波酯 phorbol-12-myristate-13-acetate(PMA)

复合肌肉动作电位

compound muscle action potential(CMAP)

富亮氨酸重复序列激酶 2

leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2)

甘油醛-3-磷酸脱氢酶

glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)

肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)

感觉神经动作电位 sensory nerve action potential(SNAP)

高倍视野 high power field(HPF)

骨髓间充质干细胞

bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BM-MSCs)

骨髓增生异常综合征 myelodysplastic syndrome(MDS)

骨外黏液样软骨肉瘤

extraskelatal myxoid chondrosarcoma(EMC)

广谱细胞角蛋白 pan-cytokeratin(PCK)

国际进行性核上性麻痹协会

International Society of Progressive Supranuclear Palsy (SPSP)

国际抗癫痫联盟

International League Against Epilepsy(ILAE)

国际细胞治疗协会

International Society for Cellular Therapy(ISCT)

国际运动障碍协会 The Movement Disorder Society(MDS)

黄体生成素释放激素

luteinizing hormone-releasing hormone(LHRH)

活动阈值 active threshold(AT)

肌酸激酶 creatine kinase(CK)