

表观遗传调控在阿尔茨海默病 相关认知功能障碍中的作用

曾伟¹, 罗佛全²

摘要 认知功能障碍是常见的神经精神类病症,常见于中枢神经系统退行性疾病、严重创伤及手术后患者,机制复杂。表观遗传学是一种不同于遗传学的基因表达调控的遗传性变化,其可以通过调控众多基因谱的表达,参与诸多生理功能的调控。越来越多证据提示,表观遗传调控在正常认知功能的形成与维持中起重要作用。表观遗传主要调控机制如组蛋白修饰、DNA甲基化、非编码RNA调控等障碍与认知功能障碍的发生有关,纠正这些障碍的表观遗传调控机制对认知功能障碍有一定缓解作用。不同表观遗传调控机制之间存在密切联系,它们之间相互作用共同调节认知功能。该研究以常见的中枢神经系统疾病阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为重点,总结分析表观遗传调控机制在AD相关认知功能障碍中的作用,有助于阐明AD相关认知功能障碍的表观遗传调控病理机制,并可为其防治提供新思路。

关键词 认知功能障碍;阿尔茨海默病;表观遗传调控;组蛋白修饰;DNA甲基化;非编码RNA调控

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230083

本文引用格式:曾伟,罗佛全.表观遗传调控在阿尔茨海默病相关认知功能障碍中的作用[J].神经损伤与功能重建,2024,19(5):285-290.

Role of Epigenetic Regulation in Cognitive Dysfunction Associated with Alzheimer's Disease

ZENG Wei¹, LUO Foquan². 1. The First Clinical School of Gannan Medical University, Jiangxi 341000, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

Abstract Cognitive dysfunction is a prevalent neuropsychiatric disorder, commonly observed in patients with degenerative diseases of the central nervous system, severe trauma and post-surgery, with complex mechanisms involved. Epigenetics is a genetic variation in the regulation of gene expression that differs from genetics in that it can be involved in the regulation of many physiological functions by affecting numerous gene expression profiles. Increasing evidence suggests that epigenetic regulation plays an important role in the formation and maintenance of normal cognitive function. Key mechanisms of epigenetic regulation, including histone modification, DNA methylation, and non-coding RNA regulation, are associated with the development of cognitive dysfunction. Correcting these epigenetic regulatory disturbances has a mitigating effect on cognitive dysfunction. There is a close relationship between different epigenetic regulatory mechanisms, and their interaction regulates cognitive function. This review focuses on Alzheimer's disease (AD), a common central nervous system disorder, and summarizes and analyzes the role of epigenetic regulatory mechanisms in AD-related cognitive dysfunction, which can help to elucidate the epigenetic regulatory pathogenesis of AD-related cognitive dysfunction and provide new ideas for its prevention and treatment.

Keywords cognitive dysfunction; Alzheimer's disease; epigenetic regulation; histone modification; DNA methylation; non-coding RNA regulation

全球认知功能障碍的发生率处于上升趋势,目前尚无有效防治手段,主要以提高患者生活质量、防治并发症为主。其根本原因是认知功能障碍的发生机制复杂。认知包括感知、识别、学习、记忆、概念形成、思维、解决问题等复杂的大脑高级功能活动。认知功能障碍是指一个或多个上述大脑高级功能活动受损,严重时会对个人日常生活能力产生明显影响。现认为,认知功能障碍与衰老、神经病理性或退行性疾病、脑外伤、麻醉药物、手术刺激等因素有关。

基因组携带两类遗传信息,分别是表观遗传信息和编码信息。编码信息是生命必需的蛋白质的

模板,而表观遗传信息则是发出选择性基因表达的指令,是决定基因表达的总指挥。表观遗传学是一种不同于遗传学的基因表达调控的遗传性变化,其可通过改变染色质结构导致基因表达水平变化,该过程不涉及核苷酸序列的任何改变^[1]。其改变染色质结构的主要途径主要包括:组蛋白修饰(包括乙酰化、泛素化、磷酸化、甲基化等)、DNA甲基化和非编码RNA调控等。表观遗传学可通过调控众多基因谱的表达,参与诸多生理功能的调控,其调控作用是当前研究疾病发生机制的热点。近期的研究表明,表观遗传调控与衰老、痴呆、神经病理性或退行性疾病等密切相关,其在与疾病相关(包括阿尔

作者单位

1. 赣南医科大学第一临床医学院

江西 赣州 341000

2. 浙江省人民医院杭州医学院附属人民医院麻醉科

杭州 310014

基金项目

国家自然科学基金地区科学基金项目[组

蛋白乙酰化-miRNA

(miR-671/miR-483-

5p)环路调控海马

神经元树突棘重塑

在孕晚期母体接受

丙泊酚麻醉手术致

子代大鼠学习记忆

损害中的作用, No.

81960211]

收稿日期

2023-02-09

通讯作者

罗佛全

lfqjxmc@126.com

茨海默病)认知功能障碍发生中起重要作用^[2-4]。此外,表观遗传学是一种可遗传但又可逆的生化过程^[5]。这提示通过改变特定的表观遗传调控机制可能阻止与中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病相关认知功能障碍的发生,从而对其进行针对性的防治。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知功能障碍为特征的神经退行性疾病,是最常见的痴呆症。AD相关认知功能障碍发病机制主要与 β 淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)异常沉积和Tau蛋白过度磷酸化导致神经元损伤有关。在AD动物模型中,以表观遗传调控机制包括组蛋白乙酰化、DNA甲基化、microRNA为靶点进行相应干预,可以改善AD相关的学习记忆缺陷^[6]。本研究回顾了近年来表观遗传调控在与AD相关认知功能障碍中的作用及其潜在治疗策略的研究结果,对探索与AD相关认知功能障碍的防治新思路具有重要意义。

1 组蛋白修饰

四个核心组蛋白H2A、H2B、H3和H4可以组成八聚体,由DNA包裹形成核小体。H1为连接组蛋白,其负责连接染色质上的核小体单位。组蛋白可以在N端尾部进行修饰,这些修饰可以影响染色质的三维结构,导致基因转录改变。组蛋白修饰主要包括组蛋白乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化等。

1.1 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化是由组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase, HAT)催化完成的。组蛋白去乙酰化则由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)催化完成。组蛋白乙酰化可降低组蛋白和DNA的结合使染色质结构变得疏松,从而促进基因表达,而组蛋白去乙酰化则相反^[7]。

认知功能受基因转录活性的调节,蛋白乙酰化或去乙酰化可通过调节基因转录活性,从而调节认知功能^[8]。组蛋白乙酰化和去乙酰化的表达水平由HAT与HDAC动态调控。近期研究表明,Tau蛋白影响AD前额叶皮质中组蛋白乙酰化的改变和染色质结构的改变^[9]。Tip60 HAT(MYST家族)/HDAC2平衡的破坏是导致AD发生的一个关键初始步骤,在AD大脑中增加Tip60可以恢复Tip60 HAT/HDAC2的平衡,逆转神经表观遗传学的改变以激活突触基因,并恢复大脑形态和认知能力^[10]。提高Tip60 HAT的水平可通过其与淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)形成转录调控复合物改善APP诱导的轴突运输和功能性运动缺陷,从而改善AD相关的学习和记忆缺陷^[11]。提高Tip60 HAT水平还可在AD神经变性的早期和晚期通过不同的机制保护A β 42引起的转录组改变,从而保护认知功能^[12]。在AD小鼠模型中,删除小胶质细胞中的HDAC1和HDAC2,导致A β 负荷下降,并通过增强小胶质细胞的A β 吞噬功能改善认知障碍^[10]。HAT与HDAC的动态平衡改变会导致小鼠大脑中H3乙酰化降低,从而抑制神经可塑性相关基因的转录激活,进而导致小鼠认知功能障碍^[13]。这些研究提示,HAT与HDAC可能在与AD相关认知功能障碍发生的病理机制中发挥

重要作用,维持HAT与HDAC动态平衡对正常认知功能的形成与维持具有重要意义,靶向HAT与HDAC可能是治疗与AD相关认知功能障碍的潜在策略。此外,许多研究表明HDAC抑制剂(HDAC inhibitor, HDACi)是与AD相关认知功能障碍的潜在治疗靶点。例如M344是一种HDACi,可通过降低A β 的表达,防止AD小鼠认知功能下降^[14]。选择性HDAC3抑制剂RGFP966可降低AD患者神经元中的A β 和Tau,并改善AD小鼠认知功能^[15]。但HDAC种类较多,不同的HDAC在与认知功能形成相关的不同脑区中表达,从而发挥不同的作用^[16]。例如,HDAC1、HDAC2和HDAC3的抑制可改善记忆和认知功能,但HDAC4和HDAC5的抑制则会导致记忆和认知障碍,HDAC7、HDAC9和HDAC11具有神经保护作用^[8,17]。虽然HDACi在实验模型和临床试验中均显示出有效性,但其也具有一定的局限性,如非特异性靶向效应、异构体选择性、特异性和预测的生物标志物数量有限^[17]。使用广泛作用的HDACi治疗与AD相关认知功能障碍可能导致较多的不良反应。因此,深入研究与AD相关认知功能障碍中特定HDAC的作用对于制定针对性的治疗方案和减少不良反应具有重要意义。组蛋白乙酰化转移酶抑制剂(inhibitor of acetyltransferases, INHAT)也可调节组蛋白乙酰化水平。pp32和ANP32A都是INHAT的关键成分,二者在AD患者大脑中明显增加使组蛋白乙酰化水平下降,下调pp32或ANP32A均可通过增加组蛋白乙酰化水平上调突触相关蛋白的表达,恢复认知功能^[18,19]。靶向HDACi与INHAT也可能是与AD相关认知功能障碍的潜在治疗策略。

课题组前期研究证明,妊娠期母体麻醉暴露会损害子代大鼠的学习记忆功能,这与子代大鼠海马区脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)-酪氨酸激酶B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)信号通路异常和HDAC2蛋白表达上调有关,使用HDACi和TrkB激动剂均可改善受损的学习记忆^[20,21]。手术刺激可增强HDAC的活性并降低BDNF的表达,使树突分枝和棘突密度降低,从而导致术后小鼠学习记忆障碍,使用HDACi可减弱这些手术效应^[22]。BDNF能减少A β 对神经元的损伤,并增强学习记忆能力^[23]。而HDAC通过与BDNF基因启动子的相互作用来调节BDNF的表达,这是巩固记忆的一个关键调节器。I类HDAC的抑制可增加组蛋白乙酰化水平并调节BDNF-TrkB通路的激活,这种激活的效果以时间依赖的方式发生,以巩固长期记忆^[24]。因此,HDAC与BDNF可能相互作用导致与AD相关认知功能障碍的发生,HDACi和TrkB激动剂联合使用可能是治疗与AD相关认知功能障碍的潜在策略。

1.2 组蛋白甲基化

组蛋白甲基化既可发生在赖氨酸侧链上(较多见),也可发生在精氨酸侧链上。其发生主要依赖于一类含有SET结构域的组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT)。HMT可利用S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)提供的甲基对相应氨基酸侧链进行甲基化。不同氨基酸侧链上可发生的甲基化程度有所不同。精氨酸上可发生一、二甲基化,而赖氨酸上可发生一、二、三甲基化。组蛋白甲基化对基因表达的影响因

甲基化的位置不同而有所不同。例如H3K4、36、79和H3R2、17、26以及H4R3(K代表赖氨酸,R代表精氨酸)位置的甲基化对基因表达具有积极影响,而H3K9、27和H4K20、H3R8、H4R3位置的甲基化对基因表达具有消极影响^[25]。

研究表明,在记忆形成过程中,H3K4甲基化整体水平会增加,H3K4甲基化或H3K4相关HMT的缺乏均会导致学习记忆的行为相关性缺陷^[26]。在晚期家族性阿尔茨海默病(familial Alzheimer's disease, FAD)小鼠模型中,H3K9二甲基化(H3 lysine 9 dimethylation, H3K9me2)和常染色体组蛋白甲基转移酶(euchromatic histone methyltransferase, EHMT)1及EHMT2在前额叶皮质显著升高,前额叶皮质是AD的关键认知区域。用特异性EHMT1/EHMT2抑制剂治疗FAD小鼠可逆转组蛋白高甲基化,并导致前额叶皮质和海马谷氨酸受体表达和兴奋性突触功能的恢复^[27]。在AD模型中,EHMT2和H3K9me2水平明显增加,用选择性EHMT抑制剂UNC0642治疗可逆转空间和识别记忆缺陷^[28]。此外,小鼠的H3K36三甲基化(H3 Lysine 36 trimethylation, H3K36me3)甲基转移酶SETD2条件性敲除会使H3K36me3水平降低,从而导致小鼠社会交往、学习记忆等认知功能障碍^[29]。H3K4相关HMT中的SETD1B(含SET域1b)对出生后神经元中H3K4甲基化水平的依赖性调节对认知功能至关重要^[30]。H3K4三甲基化(H3 Lysine 4 trimethylation, H3K4me3)在AD患者和小鼠模型的前额叶皮质中都有所增加,并且与H3K4me3相关的HMT水平也有所增加。这些变化与记忆相关行为和突触功能的损害及Tau的过度磷酸化有关,在选择性地抑制H3K4me3相关HMT后,小鼠模型的过度磷酸化得以恢复,认知功能有所改善^[31]。组蛋白去甲基化酶(histone demethylase, HDM)也可以影响认知功能。赖氨酸去甲基化酶1(lysine specific demethylase 1, LSD1)是一种HDM,专门对H3K4的单甲基化和双甲基化进行去甲基化,删除LSD1的小鼠在海马和大脑皮质有广泛的神经元死亡以及学习记忆障碍。动物中这些变化与AD患者中的变化相似,而且LSD1与AD中老年斑和神经纤维缠结的聚集物共同定位,其可能参与AD发生的机制^[32]。这些研究提示,不同的HMT与HDM对认知功能的影响不同,维持HMT与HDM的动态平衡与组蛋白乙酰化相似对正常认知功能的形成与维持具有重要意义。靶向HMT与HDM可能是治疗与AD相关认知功能障碍的潜在策略。

1.3 组蛋白泛素化和磷酸化

泛素是一种76个氨基酸的小蛋白,有一个C端二甘氨酸尾巴,在不同物种中高度进化保守。泛素可以与组蛋白上赖氨酸残基的ε-氨基共价连接,即泛素化,由E1激活酶、E2结合酶和E3泛素连接酶催化。H2A和H2B是细胞核中最丰富的两种泛素化蛋白,其主要形式是H2A单泛素化(H2A monoubiquitination, H2Aubi)和H2B单泛素化(H2B monoubiquitination, H2Bubi)。在转录调控中,H2Aubi和H2Bubi具有相反的作用。H2Aubi主要与基因沉默有关,而H2Bubi主要与转录激活有关^[33]。研究表明,AD患者额叶皮质中H2BK120泛素化的水平增加^[34]。一种E3泛素连接酶(RNF8)通过调控组蛋白泛素化在DNA双链断

裂修复中发挥重要作用,RNF8缺失可导致神经元病理损害和认知能力下降^[35]。一种E2泛素结合酶(RAD6B)通过调控H2B泛素化参与DNA双链断裂修复,RAD6B对神经完整性至关重要,RAD6B缺失会加速小鼠的神经退行性变,从而出现明显的学习记忆缺陷^[36]。组蛋白泛素化是可逆的,去泛素化酶(deubiquitinase, DUB)可从组蛋白上去除泛素修饰^[37]。新发展的特异性DUB抑制剂(包括USP7、USP14和PSMD14抑制剂)将成为治疗众多疾病的一类新靶点^[37],它们可能用于与AD相关认知功能障碍的治疗。

组蛋白磷酸化和去磷酸化水平的平衡由蛋白激酶和蛋白磷酸酶共同调控。最近的研究表明,细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)-H3S10(S代表丝氨酸)信号通路的磷酸化参与了创伤后脑损伤的发病机制,抑制ERK-H3S10信号通路磷酸化可改善认知功能^[38]。H4S47的磷酸化在AD患者的大脑中增加明显,这与APP和Aβ介导的组蛋白磷酸化失调有关^[39]。而组蛋白泛素化和磷酸化均与组蛋白甲基化密切相关。例如H3K4me3水平增加会使组蛋白磷酸化水平增加,其可能协同组蛋白磷酸化促进记忆增强^[40]。H2Bubi可通过19S蛋白酶体亚单位RPT6增加H3K4me3水平,而海马区H2Bubi的缺失会抑制H3K4me3、基因转录及学习记忆^[41]。在AD患者的前额叶皮质中H2B和H4残基的甲基化及H4残基乙酰化明显减少,而H2B残基的泛素化增加,这些组蛋白修饰与AD病理有关,在AD的发展中具有重要意义^[34]。这提示,不同组蛋白修饰之间是相互联系的,它们可能相互作用共同调节相关基因的转录,从而与AD相关的认知功能。以组蛋白修饰为方向治疗与AD相关认知功能障碍需考虑不同组蛋白修饰之间的相互作用。

2 DNA 甲基化

甲基化可以发生在组蛋白和DNA上。目前,学术界一致认为组蛋白和DNA甲基化都可通过调控基因表达影响认知功能。DNA甲基化是指DNA中的碱基被DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)甲基化的过程,被甲基化的碱基是CpG和CpHs(H=A, T, C)中的胞嘧啶。DNMT将SAM提供的甲基转移至胞嘧啶的第5个碳原子,形成5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)。除5mC外,近期还发现了另一个碱基的甲基化,在小鼠前额叶皮质神经元中,N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6dA)上的脱氧腺苷甲基化与基因表达和记忆形成相关^[42]。5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)是5mC被双加氧酶氧化形成的中间体,其可直接或间接参与调节DNA甲基化和基因转录,在正常神经发育和CNS功能的维持中发挥重要作用^[43]。研究发现1224个差异甲基化的增强子区域,并且它们的大部分甲基化水平在AD神经元中降低,这与Aβ、Tau蛋白及认知损害有关^[44]。在5×FAD小鼠模型中观察到5-mC的总体高水平和5-hmC的降低,这与认知相关,并与Aβ沉积平行^[45]。在AD患者中APP基因启动子区域的甲基化减少并伴随着APP转录物的上调^[46]。在AD患者中β位淀

粉样前体蛋白裂解酶 1 (β starch precursor protein lyase 1, BACE1) 的启动子区域甲基化也减少,其甲基化水平与 $A\beta$ 负荷呈负相关,且与 AD 患者的认知功能下降率相关。通过外源给药促进 SAM 水平可恢复体内 BACE1 的 DNA 甲基化水平和认知缺陷^[47]。许多研究表明,人类 AD 样本中 BDNF 启动子在海马区、颞叶区和额叶区高度甲基化,并伴随着这些区域 BDNF 基因和蛋白质水平的降低^[48]。这些研究提示,可通过调节 DNA 甲基化水平调控基因表达,改善认知功能。但与 AD 发生相关的不同基因甲基化水平可能有所不同,在治疗 AD 相关认知功能障碍时,应靶向调节特定基因的甲基化水平。

DNMT 是介导 DNA 甲基化过程的关键,其不仅在 CNS 的早期发育阶段发挥关键作用,而且在成人的认知功能形成中也不可或缺^[5]。DNMT 包括 DNMT1、DNMT3a、DNMT3b 和 DNMT3L。研究表明,婴儿大鼠长时间的发热性癫痫发作会导致 DNMT1 上调使突触可塑性蛋白 Reelin 的转录抑制,从而导致成年后的记忆缺陷,使用 DNMT 抑制剂可改善记忆缺陷^[49]。在发育期神暴露的小鼠模型中, DNMT3a 降解导致小鼠认知缺陷,使用二甲双胍可通过增加 DNA 甲基化改善认知缺陷^[50]。这提示,不同的 DNMT 对认知功能影响不同,靶向 DNMT 可能是治疗与 AD 相关认知功能障碍的潜在策略。

3 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 调控

ncRNA 是一类不会翻译转化为蛋白质的 RNA 分子。其按照长度可分为两类:长度大于 200 个核苷酸的长链 ncRNA,长度小于 200 个核苷酸的短链 ncRNA。越来越多的证据表明, ncRNA 积极参与认知调控过程,整合认知信号通路,并强烈影响认知进化^[51]。

3.1 微小 RNA (microRNA, miRNA)

miRNA 是一种小的、长度为 18~23 个核苷酸的短链 ncRNA。miRNA 大量存在于神经元和胶质细胞中,尤其是树突、突触中,它们的区域表达以活动依赖的方式精确调节^[3]。miRNA 通过翻译或转录过程发挥其修饰活性,其在调节基因表达方面起着双重作用:miRNA 既可通过形成 RNA 诱导沉默复合体抑制翻译或通过与 3'非翻译区的结合导致 mRNA 降解沉默基因表达,又可通过促进 mRNA 翻译或通过与靶基因的启动子结合诱导基因表达来积极调节基因表达^[52]。每一个 miRNA 都可控制多种基因的表达,从而影响不同的功能过程(如学习记忆功能)^[53]。miRNA 在记忆形成和认知障碍中起着至关重要的作用^[3],其是认知功能和记忆形成的调节因子之一^[54]。有研究对不同的 miRNA 在 AD 相关认知功能障碍中的影响进行了总结,即上调 miR-214-3p、miR-302、miR-21、miR-200b/c、miR-207、miR-132、miR-188-3p/5p 以及 miR-873 等表达水平和下调 miR-34a、miR-124、miR-574 和 miR-191a 等表达水平均可通过改善 AD 相关病理机制增强认知功能^[3]。近期的研究表明,miR-137 可通过调节 AD 中的钙电压门控通道亚单位 α -1C (calcium voltage-gated channel subunit alpha-1 C, CACNA1C) 蛋白来逆转 $A\beta$ 1-42 诱导的 Tau 蛋白过度磷酸化,这有助于改善 AD 相关的神经元发育和

认知能力损害^[55]。AD 小鼠中 miR-338-5p 的表达下调,在海马中过量表达 miR-338-5p 可减少 BACE1 的表达、 $A\beta$ 的形成和神经炎症,并防止小鼠的长期突触可塑性、学习能力和记忆保持的损害^[56]。p39 是 Tau 激酶循环蛋白依赖激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 的激活剂,给予 miR-504-3p 模拟物可通过靶向 p39,极大地降低 Tau 蛋白的磷酸化程度,减轻大脑皮质和海马区的神经元损失^[57]。此外,突触相关的 miR-135a-5p 抑制会导致突触紊乱和记忆障碍,其通过 ROCK2/内收蛋白 1 (adducin 1, Add1) 信号通路调节 AD 的突触或记忆障碍^[58]。miR-132-3p 可通过调节 HNRNPU/BACE1 轴,减少 SH-SY5Y 细胞的凋亡,并减轻 AD 大鼠学习记忆能力的损害^[59]。这些研究提示,miRNA 可靶向不同的基因,并通过调控基因的表达影响 AD 的相关病理进展,从而改善认知功能。

目前临床上没有可有效阻断 AD 进展的药物,但在 AD 早期阶段干预相关 miRNA 的表达水平可有效的延迟 AD 的发展^[60]。需注意的是,miR-331-3p 和 miR-9-5p 在早期的 AD 小鼠中下调,而在晚期的 AD 小鼠中上调。AD 小鼠在晚期用 miR-331-3p 和 miR-9-5p 抑制剂治疗时, $A\beta$ 清除率提高,认知和活动能力改善^[61]。这提示,miRNA 在 AD 的不同阶段的表达可能不同,以 miRNA 为靶点治疗 AD 相关认知功能障碍时应考虑 AD 不同阶段 miRNA 的表达情况。RNA 疗法(设计一种 miRNA 抑制剂来阻断 miRNA,并用于上调先前被抑制的基因)在针对 miRNA 的临床前研究中非常有效,目前已有十多种 miRNA 被这种方法抑制^[62]。靶向 miRNA 抑制剂或模拟物可能是治疗与 AD 相关认知功能障碍的潜在策略。

3.2 miRNA 与组蛋白乙酰化

越来越多的证据提示,miRNA 与组蛋白乙酰化之间存在密切联系,二者相互作用。miRNA 能够调节 HDAC 的表达并影响组蛋白乙酰化,而 HDAC 本身又可以调节 miRNA 的表达,miRNA 与组蛋白乙酰化在神经系统疾病中相互作用^[63]。HDAC2 是一个基因表达的表观遗传调节器,在 AD 的小鼠模型中过度表达,与 $A\beta$ 的过度生产和 Tau 蛋白的过度磷酸化有关^[3]。已证明,HDAC2 的过度表达会减少肝细胞核因子 4A (hepatic nuclear factor 4 alpha, HNF-4A) 的乙酰化,从而抑制其与 miR-101b 启动子区域的结合,miR-101b 的抑制导致 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 在转录后水平的表达上调,从而导致 Tau 蛋白的过度磷酸化和聚集,进而损伤学习记忆^[64]。而提高 miR-455-3p 的表达可靶向抑制 HDAC2 的水平,从而改善创伤性脑损伤导致的记忆缺陷和树突状棘损伤^[65]。HDAC3 是 miR-132 的直接靶点,上调 miRNA-132 可降低 HDAC3 的水平,从而改善可溶性 $A\beta$ 寡聚物对突触可塑性的损害^[66]。HDAC1 可介导 miR-124-5p 调控神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY),抑制 miR-124-5p 或抑制 HDAC1 可降低学习记忆能力^[67]。这些研究提示,miRNA 与组蛋白乙酰化在正常认知功能的形成与维持中相互作用,但其作用机制目前尚不完全清楚,需进一步研究。因此,治疗认知功能障碍时应该考虑 miRNA 与组蛋白乙酰化之间的相互作用,miRNA 抑制剂或模拟物和

HDACi联合使用也可能是治疗与AD相关认知功能障碍的潜在策略。

4 小结

与AD相关认知功能障碍的表观遗传学修饰治疗在AD动物模型中已初显效应,但大多数表观遗传修饰治疗研究局限于动物模型,还不能安全、有效地应用于临床。目前临床上没有可有效阻断AD进展的药物,考虑到与AD相关认知功能障碍给患者带来的巨大负担。未来的挑战将是探索安全、有效地途径使表观遗传学修饰治疗尽快地应用于临床。此外,目前AD的表观遗传修饰治疗研究大多数是单一一种的表观遗传修饰干预,本文创新性提出不同表观遗传学修饰之间存在相互联系,探索多种表观遗传修饰联合干预AD相关认知功能障碍有望防治AD等中枢神经系统退行性病变所致的认知功能障碍。表观遗传学的组蛋白修饰、DNA甲基化、ncRNA调控之间联系密切,相互作用,协同调控表观遗传学修饰,精密调控认知功能,但确切机制有待深入研究。因此,进一步研究不同表观遗传调控机制相互作用在正常认知功能形成与维持中的作用,并阐明与AD相关认知功能障碍的病理机制,对其防治提供新思路有重要意义。

参考文献

- [1] Bird A. Perceptions of epigenetics[J]. *Nature*, 2007, 447: 396-398.
- [2] Xiao X, Liu X, Jiao B. Epigenetics: Recent Advances and Its Role in the Treatment of Alzheimer's Disease[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 538301.
- [3] Bahlakeh G, Gorji A, Soltani H, et al. MicroRNA alterations in neuropathologic cognitive disorders with an emphasis on dementia: Lessons from animal models[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 806-823.
- [4] Lardenoije R, Iatrou A, Kenis G, et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration[J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 131: 21-64.
- [5] Cui D, Xu X. DNA Methyltransferases, DNA Methylation, and Age-Associated Cognitive Function[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1315.
- [6] 刘欣媛, 杜艳军, 邓晓妮, 等. 促进神经元新生治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17: 524-528.
- [7] Graff J, Tsai LH. Histone acetylation: molecular mnemonics on the chromatin[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 97-111.
- [8] Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Histone deacetylase in neuropathology[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 104: 151-231.
- [9] Klein HU, McCabe C, Gjoneska E, et al. Epigenome-wide study uncovers large-scale changes in histone acetylation driven by tau pathology in aging and Alzheimer's human brains[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 37-46.
- [10] Panikker P, Xu SJ, Zhang H, et al. Restoring Tip60 HAT/HDAC2 Balance in the Neurodegenerative Brain Relieves Epigenetic Transcriptional Repression and Reinstates Cognition[J]. *J Neurosci*, 2018, 38: 4569-4583.
- [11] Xu S, Wilf R, Menon T, et al. Epigenetic control of learning and memory in *Drosophila* by Tip60 HAT action[J]. *Genetics*, 2014, 198: 1571-1586.
- [12] Zhang H, Karisetty BC, Bhatnagar A, et al. Tip60 protects against amyloid-beta-induced transcriptomic alterations via different modes of action in early versus late stages of neurodegeneration[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2020, 109: 103570.
- [13] Aggarwal A, Sharma N, Khera A, et al. Quercetin alleviates cognitive decline in ovariectomized mice by potentially modulating histone acetylation homeostasis[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 84: 108439.
- [14] Volmar CH, Salah-Uddin H, Janczura KJ, et al. M344 promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing while normalizing Alzheimer's disease genes and improving memory[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: E9135-E9144.
- [15] Janczura KJ, Volmar CH, Sartor GC, et al. Inhibition of HDAC3 reverses Alzheimer's disease-related pathologies in vitro and in the 3xTg-AD mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E11148-E11157.
- [16] Wey HY, Gilbert TM, Zurcher NR, et al. Insights into neuroepigenetics through human histone deacetylase PET imaging[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 106r-351r.
- [17] Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Pharmacological intervention of histone deacetylase enzymes in the neurodegenerative disorders[J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117278.
- [18] Chai GS, Feng Q, Ma RH, et al. Inhibition of Histone Acetylation by ANP32A Induces Memory Deficits[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63: 1537-1546.
- [19] Feng Q, Chai GS, Wang ZH, et al. Knockdown of pp32 Increases Histone Acetylation and Ameliorates Cognitive Deficits[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 104.
- [20] Lin J, Wang S, Feng Y, et al. Propofol exposure during early gestation impairs learning and memory in rat offspring by inhibiting the acetylation of histone[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 2600-2611.
- [21] Zhong L, Luo F, Zhao W, et al. Propofol exposure during late stages of pregnancy impairs learning and memory in rat offspring via the BDNF-TrkB signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20: 1920-1931.
- [22] Luo F, Min J, Wu J, et al. Histone Deacetylases May Mediate Surgery-Induced Impairment of Learning, Memory, and Dendritic Development[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57: 3702-3711.
- [23] 窦姝慧, 张博, 黄树明, 等. BDNF信号失调在中枢神经系统疾病发病中的作用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17: 640-644.
- [24] Ramirez-Mejia G, Gil-Lievana E, Urrego-Morales O, et al. Class I HDAC inhibition improves object recognition memory consolidation through BDNF/TrkB pathway in a time-dependent manner[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 187: 108493.
- [25] Habibi E, Masoudi-Nejad A, Abdolmaleky HM, et al. Emerging roles of epigenetic mechanisms in Parkinson's disease[J]. *Funct Integr Genomics*, 2011, 11: 523-537.
- [26] Collins BE, Greer CB, Coleman BC, et al. Histone H3 lysine K4 methylation and its role in learning and memory[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2019, 12: 7.
- [27] Zheng Y, Liu A, Wang Z, et al. Inhibition of EHMT1/2 rescues synaptic and cognitive functions for Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2019, 142: 787-807.
- [28] Wang W, Cao Q, Tan T, et al. Epigenetic treatment of behavioral and physiological deficits in a tauopathy mouse model[J]. *Aging Cell*, 2021, 20: e13456.
- [29] Xu L, Zheng Y, Li X, et al. Abnormal neocortex arealization and Sotos-like syndrome-associated behavior in *Setd2* mutant mice[J]. *Sci Adv*, 2021, 7: eaba1180.
- [30] Michurina A, Sakib MS, Kerimoglu C, et al. Postnatal expression of the lysine methyltransferase SETD1B is essential for learning and the regulation of neuron-enriched genes[J]. *EMBO J*, 2022, 41: e106459.
- [31] Cao Q, Wang W, Williams JB, et al. Targeting histone K4 trimethylation for treatment of cognitive and synaptic deficits in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Sci Adv*, 2020, 6: eabc8096.
- [32] Christopher MA, Myrick DA, Barwick BG, et al. LSD1 protects against hippocampal and cortical neurodegeneration[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 805.
- [33] Cao J, Yan Q. Histone ubiquitination and deubiquitination in transcription, DNA damage response, and cancer[J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 26.
- [34] Anderson KW, Turko IV. Histone post-translational modifications in frontal cortex from human donors with Alzheimer's disease[J]. *Clin Proteomics*, 2015, 12: 26.
- [35] Ouyang S, Song Y, Tian Y, et al. RNF8 deficiency results in neurodegeneration in mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: 2850-2860.
- [36] Guo Z, Tian Y, Guo Y, et al. RAD6B Plays a Critical Role in Neuronal DNA Damage Response to Resist Neurodegeneration[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 392.

- [37] Clague MJ, Urbe S, Komander D. Breaking the chains: deubiquitylating enzyme specificity begets function[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 338-352.
- [38] Zhang Y, Yang X, Hou X, et al. Extracellular signal-regulated kinase-dependent phosphorylation of histone H3 serine 10 is involved in the pathogenesis of traumatic brain injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 828567.
- [39] Santana DA, Smith M, Chen ES. Histone Modifications in Alzheimer's Disease[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14: 347.
- [40] Navabpour S, Rogers J, Mcfadden T, et al. DNA Double-Strand Breaks Are a Critical Regulator of Fear Memory Reconsolidation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8995.
- [41] Jarome TJ, Perez GA, Webb WM, et al. Ubiquitination of Histone H2B by Proteasome Subunit RPT6 Controls Histone Methylation Chromatin Dynamics During Memory Formation[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89: 1176-1187.
- [42] Li X, Zhao Q, Wei W, et al. The DNA modification N6-methyl-2'-deoxyadenosine (m6dA) drives activity-induced gene expression and is required for fear extinction[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 534-544.
- [43] Al-Mahdawi S, Virmouni SA, Pook MA. The emerging role of 5-hydroxymethylcytosine in neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 397.
- [44] Li P, Marshall L, Oh G, et al. Epigenetic dysregulation of enhancers in neurons is associated with Alzheimer's disease pathology and cognitive symptoms[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 2246.
- [45] Grinan-Ferre C, Sarroca S, Ivanova A, et al. Epigenetic mechanisms underlying cognitive impairment and Alzheimer disease hallmarks in 5XFAD mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8: 664-684.
- [46] Hou Y, Chen H, He Q, et al. Changes in methylation patterns of multiple genes from peripheral blood leucocytes of Alzheimer's disease patients[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2013, 25: 66-76.
- [47] Do CS, Hanzel CE, Jacobs ML, et al. Rescue of Early bace-1 and Global DNA Demethylation by S-Adenosylmethionine Reduces Amyloid Pathology and Improves Cognition in an Alzheimer's Model[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34051.
- [48] Poon CH, Tse L, Lim LW. DNA methylation in the pathology of Alzheimer's disease: from gene to cognition[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1475: 15-33.
- [49] Dai YJ, Wu DC, Feng B, et al. Prolonged febrile seizures induce inheritable memory deficits in rats through DNA methylation[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25: 601-611.
- [50] Yan N, Li Y, Xing Y, et al. Developmental arsenic exposure impairs cognition, directly targets DNMT3A, and reduces DNA methylation[J]. *EMBO Rep*, 2022, 23: e54147.
- [51] Woldemichael BT, Mansuy IM. Micro-RNAs in cognition and cognitive disorders: Potential for novel biomarkers and therapeutics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 104: 1-7.
- [52] Wang J, Yu JT, Tan MS, et al. Epigenetic mechanisms in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and therapy[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12: 1024-1041.
- [53] Luceri C, Bigagli E, Pitozzi V, et al. A nutrigenomics approach for the study of anti-aging interventions: olive oil phenols and the modulation of gene and microRNA expression profiles in mouse brain[J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56: 865-877.
- [54] Woldemichael BT, Mansuy IM. Micro-RNAs in cognition and cognitive disorders: Potential for novel biomarkers and therapeutics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 104: 1-7.
- [55] Jiang Y, Xu B, Chen J, et al. Micro-RNA-137 Inhibits Tau Hyperphosphorylation in Alzheimer's Disease and Targets the CACNA1C Gene in Transgenic Mice and Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5635-5644.
- [56] Qian Q, Zhang J, He FP, et al. Down-regulated expression of microRNA-338-5p contributes to neuropathology in Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2019, 33: 4404-4417.
- [57] Chen D, Lan G, Li R, et al. Melatonin ameliorates tau-related pathology via the miR-504-3p and CDK5 axis in Alzheimer's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11: 27.
- [58] Zheng K, Hu F, Zhou Y, et al. miR-135a-5p mediates memory and synaptic impairments via the Rock2/Adducin1 signaling pathway in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 1903.
- [59] Qu J, Xiong X, Hujie G, et al. MicroRNA-132-3p alleviates neuron apoptosis and impairments of learning and memory abilities in Alzheimer's disease by downregulation of HNRNPU stabilized BACE1 [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20: 2309-2320.
- [60] 傅晓凤, 张浩, 黎敏, 等. miRNA与阿尔茨海默病发病机制相关性的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17: 85-88.
- [61] Chen ML, Hong CG, Yue T, et al. Inhibition of miR-331-3p and miR-9-5p ameliorates Alzheimer's disease by enhancing autophagy[J]. *Theranostics*, 2021, 11: 2395-2409.
- [62] Henshall DC. Epigenetics and noncoding RNA: Recent developments and future therapeutic opportunities[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24: 30-34.
- [63] Bourassa MW, Ratan RR. The interplay between microRNAs and histone deacetylases in neurological diseases[J]. *Neurochem Int*, 2014, 77: 33-39.
- [64] Liu D, Tang H, Li XY, et al. Targeting the HDAC2/HNF-4A/miR-101b/AMPK Pathway Rescues Tauopathy and Dendritic Abnormalities in Alzheimer's Disease[J]. *Mol Ther*, 2017, 25: 752-764.
- [65] Guo S, Zhen Y, Zhu Z, et al. Cinnamic acid rescues behavioral deficits in a mouse model of traumatic brain injury by targeting miR-455-3p/HDAC2[J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116819.
- [66] Wei Z, Meng X, El FR, et al. Environmental enrichment prevents Abeta oligomer-induced synaptic dysfunction through mirna-132 and hdac3 signaling pathways[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104617.
- [67] Tang C, Hu J. HDAC1-Mediated MicroRNA-124-5p Regulates NPY to Affect Learning and Memory Abilities in Rats with Depression[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2021, 16: 28.

(本文编辑:王晶)