

· 精神分裂症专题 ·

组蛋白去乙酰化酶2与精神分裂症认知功能相关性的研究进展

万瑾凌 徐书琦 安翠霞 王学义 王冉

050031 石家庄, 河北医科大学第一医院精神卫生中心 河北医科大学精神卫生研究所
河北省脑老化与认知神经科学实验室

通信作者: 王冉, Email: wangran104@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.005

【摘要】 精神分裂症是一种病因未明的重型精神疾病, 多数患者伴有严重的认知功能障碍。已有大量研究证实表观调节机制在认知功能改变的过程中起着重要作用, 其中组蛋白去乙酰化酶2(HDAC2)可影响神经突触可塑性, 在调控神经元发育中起关键作用。精神分裂症小鼠模型研究显示 HDAC2 表达上调可能对其认知功能带来负面影响。因此, 对 HDAC2 的作用机制及其与精神分裂症认知功能障碍的相关性研究, 有利于为疾病的治疗提供新的方向。

【关键词】 精神分裂症; 组蛋白去乙酰化酶2; 认知功能障碍; 表观遗传学; 突触可塑性; 综述

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81301150); 河北省自然科学基金项目(H2018206034); 河北省医学科学研究重点课题计划(20150193)

Research progress on the correlation between HDAC2 and cognitive impairment in schizophrenia

Wan Jinling, Xu Shuqi, An Cuixia, Wang Xueyi, Wang Ran

Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Ageing and Cognitive Neuroscience Laboratory, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Ran, Email: wangran104@hotmail.com

【Abstract】 Schizophrenia is a severe mental disease with unknown etiology. Most patients are accompanied by severe cognitive disorders. Many studies have shown that apparent regulatory mechanisms play important roles in the process of cognitive function changes, among which histone deacetylase 2 (HDAC2) can affect synaptic plasticity and play a key role in the control of neuronal formation. Studies in mice with schizophrenia have shown that upregulation of HDAC2 expression may have negative effects on cognitive function. Therefore, the study on the mechanism of action of HDAC2 and its correlation with cognitive disorders in schizophrenia is conducive to providing new ideas and directions for the treatment of the disease.

【Key words】 Schizophrenia; HDAC2; Cognition disorders; Epigenomics; Neuronal plasticity; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81301150); Natural Science Foundation of Hebei Province (H2018206034); Medical Science Key Research Program of Hebei Province (20150193)

精神分裂症是一种病因未明的重型精神疾病, 包括三大主要症状, 即阳性症状(如幻觉、妄想)、阴性症状(如情感淡漠、思维散漫)和认知功能障碍。患者临床表现各异, 常因突出的幻觉妄想或情感障碍就诊, 往往忽视了认知功能的下降。抗精神病药物作为目前治疗精神分裂症的主要方法, 在治疗阳性和阴性症状方面相对有效, 然而对于认知功能的改善收效甚微。调查显示约85%的精神分裂症患者存在一定程度的认知功能受损, 且随着病情的发展逐渐加重^[1]。广泛而持久的认知功能损害对于患者的生活质量以及社会功能的恢复极为不利。有研

究结果显示组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylase 2, HDAC2)表达的上调可能会对认知功能产生消极影响^[2-4]。现就HDAC2对认知功能产生的影响及其与精神分裂症的相关性作以下综述。

一、组蛋白去乙酰化酶概述

组蛋白是一种在真核细胞中被发现的碱性蛋白质, 主要存在于细胞核中, 是核小体的组成部分之一。组蛋白修饰通过组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和HDAC的动态调控完成。HATs可将组蛋白乙酰化, 使其与DNA的结合变得松散, DNA结合位点变的更容易暴露, 有利于

进行基因转录,而HDACs则与其相反,通过去除组蛋白中的乙酰基团,导致组蛋白与DNA之间的亲和力增加,核小体结构更为致密,从而抑制转录^[5-6]。HDACs与HATs的这种高速且可逆的调节作用发生在细胞增殖、分化、凋亡等各个阶段,并且对突触可塑性以及学习记忆等过程也产生重要影响^[7]。

HDACs家族种类繁多,主要分为四大类^[8]。其中I类又分出HDAC1、2、3、8四种亚型。此类去乙酰化功能最强,参与形成了机体多种调控机制,如核小体的重塑^[9]、基因的转录抑制^[10]、细胞周期调节^[11]、细胞增殖^[12]、血管生成^[13]、负性调控记忆的形成及突触可塑性^[14]等。

二、HDAC2对神经元突触可塑性的影响

HDAC参与染色质重塑和基因表达,已被证明可调节突触形成和突触可塑性^[15]。针对学习记忆活动在细胞水平的研究发现,突触可塑性的长时程增强和长时程抑制效应起着至关重要的影响^[16-17]。另有研究对启动子占用率进行了分析,结果显示涉及突触可塑性和记忆形成的基因启动子与HDAC2具有一定相关性^[14]。

Guan等^[14]通过对小鼠的海马神经进行测试,发现神经元树突棘密度以及突触数量下降的同时HDAC2表达呈现上调,认为HDAC2的表达改变影响了神经元的突触可塑性,进而导致小鼠空间记忆和工作记忆的受损,而另一组敲除HDAC2的小鼠则没有表现出空间及工作记忆的受损。典型的I类HDACs抑制剂辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA)可通过增加海马神经元树突棘密度,进而明显改善因HDAC2过表达导致的小鼠记忆能力的下降。

另外,Fuller等^[18]的实验则发现了一种新的HDAC抑制剂,可选择性地抑制阻遏元件-1沉默转录因子(CoREST)复合体的HDAC-辅阻遏子。此研究表明,选择性地靶向CoREST辅阻遏蛋白复合物可导致小鼠模型树突棘密度和突触蛋白数量增加,并改善长时程增强效应。综上所述,HDAC2的过表达对突触形成及突触可塑性具有负面影响,而突触功能障碍则与认知功能的下降密切相关。

此外,神经元活性也在一定程度上受到HDAC2的调控。研究显示,HDAC2表达上调会导致大鼠海马突触后膜神经元兴奋性降低,这主要与在神经元突触后膜表面 γ -氨基丁酸受体含量增加有关,而在HDAC2敲低的大鼠中则表现出神经元兴奋性升高^[19]。另有研究显示,在未成熟神经元中,HDAC2的下调有助于增加突触数量,并促进兴奋性突触的成熟^[20]。而在成熟的神经元中,伴随HDAC2的表

达下调则出现了神经元兴奋性突触传递效能减弱的现象,同时检测到的神经末梢数量没有显著变化。这提示,HDAC2在不同成熟状态的神经结构中可能发挥的作用存在差异。

三、精神分裂症模型鼠体内HDAC2的变化

在精神分裂症小鼠模型中,长期给予氯氮平等非典型抗精神病药物治疗后额叶皮质HDAC2的上调会破坏突触重塑和认知功能,而应用氟哌啶醇等典型抗精神病药物则未表现出认知功能的明显改变^[21]。同样是在精神分裂症小鼠模型中,Mario等^[22]对HDAC2条件性敲除(HDAC2-cKO)小鼠和对照小鼠中进行了突触可塑性、认知和抗精神病药物作用等方面的检测。研究显示在长期接受氯氮平治疗的对照组小鼠的额叶皮层中突触前末梢的突触素的免疫反应性有所下降,而在HDAC2-cKO小鼠中出现了相反的效应。进一步研究发现,经过SAHA的长期治疗,对照组小鼠通过HDAC2阻止了MK801(N-甲基-D-天门冬氨酸非竞争性受体拮抗剂)。在HDAC2-cKO动物中并未观察到对识别记忆的破坏作用。而HDAC2的下调进而导致代谢型谷氨酸2受体(mGlu2)转录的下调,而这主要与小鼠额叶皮质中的启动子组蛋白乙酰化下降有关。病毒介导的HDAC2在额叶皮层的过表达降低了mGlu2转录及其电生理特性,从而增加了小鼠的精神病样行为。相反,应用HDAC抑制剂后则加强了非典型抗精神病药物的治疗效果,考虑其可能与HDAC抑制剂阻止非典型抗精神病药物诱导的mGlu2启动子的抑制性组蛋白修饰有关^[23]。HDAC2过表达可能与额叶皮质中转录因子NF- κ B的核转位增加有关,这种NF- κ B活性的上调导致其在HDAC2启动子处的结合增加,从而增加HDAC2的表达。因此,抑制额叶皮质NF- κ B功能可有效改善长期氯氮平治疗对HDAC2表达和认知功能障碍的影响^[24]。此外,Mario等^[25]另一项研究也证明了前脑锥体谷氨酰胺能神经元中HDAC2功能的选择性缺失是一种保护因子,可以抵抗长期氯氮平治疗对活跃突触的有害影响,从而延缓认知功能的受损程度。Bator等^[24]研究则发现,在精神分裂症大鼠模型中脑内侧前额叶皮质HDAC2表达显著升高,该大鼠模型使用甲基化偶氮甲醇诱导建立,并且未给予任何抗精神病药物,由此可推断,精神分裂症这一疾病本身便可导致脑内HDAC2表达上调,同时实验者还给予大鼠丙戊酸盐治疗,结果显示丙戊酸盐显著抑制了HDAC2的表达,并一定程度上改善了大鼠的某些认知缺陷^[23]。

精神分裂症动物模型的认知功能下降与HDAC2过表达的关联已经得到肯定,而非典型抗精神病药

物的应用有可能进一步增加HDAC2的表达进而导致其认知功能的恶化。同时, HDAC2抑制剂可一定程度改善认知缺损, 表明因HDAC2导致的认知功能下降是一个可逆的过程。目前的研究发现非典型抗精神病药可能通过HDAC2的调控作用损害精神分裂症动物模型的认知功能, 而临床实际应用中非典型抗精神病药被认为对患者认知功能存在有利的一面, 这可能是物种间差异所致, 且精神分裂症是一种复杂的多基因疾病, 下一步需要深入地通过人类研究阐明HDAC2在非典型抗精神病药物治疗与患者认知功能中的具体作用方式及机制。

四、HDAC2相关脑区的定位

一项针对175例精神分裂症患者死后大脑研究支持HDAC2的表达失调是精神分裂症主要特征^[26]。通过定量实时PCR测量背外侧额额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和尾状核中的HDAC2转录水平, 发现在成人DLPFC中, 与对照组相比, 精神分裂症样本中HDAC2降低了34%, 在尾状核中, 患者组和对照组的HDAC2水平无明显变化。这项研究提示, 在精神分裂症患者死后脑样本中HDAC2的表达与健康对照存在差异, 且不同脑区HDAC2的表达也具有显著特异性。另有一项研究针对14例精神分裂症患者进行了PET扫描^[27]。与健康成人对照组相比, 精神分裂症患者DLPFC中HDAC2相对表达量更低, 且HDAC2表达量与各组认知能力评分呈正相关, 这一结果提示HDAC2可能与精神分裂症患者认知功能下降相关。

五、小结

精神分裂症认知功能与HDAC2密切相关, 这已经从相关研究中获得证据, 但是, 其发生机制目前尚不明确, 且影响精神分裂症认知功能的因素较多, 目前尚没有一个决定性因素表示二者之间存在必然因果关系, 这可能与疾病本身的异质性以及它作为多基因疾病的复杂性有关。目前关于HDAC2与精神分裂症认知功能的研究多数停留在动物研究阶段, 有少量人类研究表明在精神分裂症患者中, 不同脑区HDAC2的表达有所差异。认知功能状况作为评价疾病远期预后的重要因素, 与患者的社会功能和生活质量密切相关, 因此研究精神分裂症认知损伤的发生机制有利于更进一步改善患者的临床治疗效果。此外, 目前尚未发现针对HDAC2的特异性抑制剂, 因此, 其特异性抑制剂的开发有望为精神分裂症及其他存在认知障碍的疾病提供新的治疗靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与综述撰写为万瑾凌、徐书琦, 论文修订与审校为王冉、安翠霞、王学义

参 考 文 献

- [1] Medalia A, Lim R. Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders[J]. J Psychiatr Prac, 2004, 10(1): 17-25. DOI: 10.1097/00131746-200401000-00003.
- [2] Gräff J, Tsai LH. The Potential of HDAC Inhibitors as Cognitive Enhancers[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53: 311-330. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216.
- [3] Morris MJ, Mahgoub M, Na ES, et al. Loss of histone deacetylase 2 improves working memory and accelerates extinction learning[J]. J Neurosci, 2013, 33(15): 6401-6411. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1001-12.2013.
- [4] Gräff J, Joseph NF, Horn ME, et al. Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories[J]. Cell, 2014, 156(1/2): 261-276. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.020.
- [5] Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future[J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(1): 37-50. DOI: 10.1038/nrd1930.
- [6] Hildmann C, Rieger D, Schwienhorst A. Histone deacetylases—an important class of cellular regulators with a variety of functions[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2007, 75(3): 487-497. DOI: 10.1007/s00253-007-0911-2.
- [7] Latcheva NK, Viveiros JM, Waddell EA, et al. Epigenetic crosstalk: Pharmacological inhibition of HDACs can rescue defective synaptic morphology and neurotransmission phenotypes associated with loss of the chromatin reader Kismet[J]. Mol Cell Neurosci, 2018, 3(87): 77-85. DOI: 10.1016/j.mcn.2017.11.007.
- [8] Clayton AL, Hazzalin CA, Mahadevan LC. Enhanced Histone Acetylation and Transcription: A Dynamic Perspective[J]. Mol Cell, 2006, 23(3): 289-296. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.06.017.
- [9] Schmidt DR, Schreiber SL. Molecular association between ATR and two components of the nucleosome remodeling and deacetylating complex, HDAC2 and CHD4 [J]. Biochemistry, 1999, 38(44): 14711-14717. DOI: 10.1021/bi991614n.
- [10] Ashburner BP, Westerheide SD, Baldwin AS, et al. The p65 (RelA) Subunit of NF- κ B Interacts with the Histone Deacetylase (HDAC) Corepressors HDAC1 and HDAC2 To Negatively Regulate Gene Expression[J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(20): 7065-7077. DOI: 10.1128/MCB.21.20.7065-7077.2001.
- [11] Jung KH, Noh JH, Kim JK, et al. HDAC2 overexpression confers oncogenic potential to human lung cancer cells by deregulating expression of apoptosis and cell cycle proteins[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(6): 2167-2177. DOI: 10.1002/jcb.24090.
- [12] Jurkin J, Zupkovic G, Lagger S, et al. Distinct and redundant functions of histone deacetylases HDAC1 and HDAC2 in proliferation and tumorigenesis[J]. Cell Cycle, 2011, 10(3): 406-412. DOI: 10.4161/cc.10.3.14712.
- [13] Wilting RH, Yanover E, Heideman MR, et al. Overlapping functions of Hdac1 and Hdac2 in cell cycle regulation and hematopoiesis[J]. EMBO J, 2010, 29(15): 2586-2597. DOI: 10.1038/emboj.2010.136.
- [14] Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity[J]. Nature, 2009, 459(7243): 55-60. DOI: 10.1038/nature07925.
- [15] Marcotullio LD, Canettieri G, Infante P, et al. Protected from the inside: endogenous histone deacetylase inhibitors and the road to cancer[J]. BBA-Rev Cancer, 2011, 1815(2): 241-252. DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.01.002.

· 精神分裂症专题 ·

巨噬细胞移动抑制因子与精神分裂症关联的研究进展

赵胜男 刘薇

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心

通信作者: 刘薇, Email: liuwei8672684@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.006

【摘要】精神分裂症是一种复杂且严重的精神疾病,其发病机制尚未明确。炎症假说表明,人体的免疫紊乱所致的神经炎症与精神分裂症的发病机制相关。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是一种具有广泛免疫调节特性的细胞因子,近年来被广泛研究于各种疾病,有证据表明MIF与精神分裂症有一定关联,但其主要机制未明,现主要阐述MIF在精神分裂症中的研究进展。

【关键词】精神分裂症; 巨噬细胞移动抑制因子; 多态性,单核苷酸; 神经炎症; 综述

Research progress of macrophage migration inhibitory factor in schizophrenia Zhao Shengnan, Liu Wei
Mental Health Centre, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Liu Wei, Email: liuwei8672684@163.com

【Abstract】Schizophrenia is a complex and serious mental disease, and its true pathogenesis is not yet clear. The inflammation hypothesis indicates that the neuroinflammation caused by the immune disorder of the human body is related to the pathogenesis of schizophrenia. In recent years, macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a cytokine with a wide range of immunomodulatory properties. It has been widely studied in various diseases. There is evidence that MIF is associated with schizophrenia. However, its main mechanism is unknown. This paper mainly describes the research progress of MIF in schizophrenia.

【Key words】Schizophrenia; Macrophage migration inhibition factor; Polymorphism, single nucleotide; Neuroinflammation; Review

- [16] Bi G, Poo M. Synaptic modification by correlated activity: Hebb's Postulate Revisited [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24 (24): 139-166. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.139.
- [17] Dan Y, Poo MM. Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception [J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(3): 1033-1048. DOI: 10.1152/physrev.00030.2005.
- [18] Fuller NO, Pirone A, Lynch BA, et al. CoREST Complex-selective histone deacetylase inhibitors show prosynaptic effects and an improved safety profile to enable treatment of synaptopathies [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10: 1729-1743. DOI: 10.1021/acchemneuro.8b00620.
- [19] Hanson JE, Deng L, Hackos DH, et al. Histone deacetylase 2 cell autonomously suppresses excitatory and enhances inhibitory synaptic function in CA1 pyramidal neurons [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(14): 5924. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3162-12.2013.
- [20] Akhtar MW, Raingo J, Nelson ED, et al. Histone deacetylases 1 and 2 form a developmental switch that controls excitatory synapse maturation and function [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(25): 8288. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0097-09.2009.
- [21] Mitumasa K, Terrell H, Aintzane GB, et al. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(9): 1245-1254. DOI: 10.1038/nn.3181.
- [22] Mario DLFR, Daisuke I, Saunders J, et al. HDAC2-dependent Antipsychotic-like Effects of Chronic Treatment with the HDAC Inhibitor SAHA in Mice [J]. *Neuroscience*, 2018, 388: 102-117. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.07.010.
- [23] Ibi D, Mario DLFR, Kezunovic N, et al. Antipsychotic-induced Hdac2 transcription via NF- κ B leads to synaptic and cognitive side effects [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(9): 1247-1259. DOI: 10.1038/nn.4616.
- [24] Bator E, Latusz J, Radaszkiewicz A, et al. Valproic acid (VPA) reduces sensorimotor gating deficits and HDAC2 overexpression in the MAM animal model of schizophrenia [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(6): 1124-1129. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.004.
- [25] Mario DLFR, Daisuke I, Travis C, et al. Chronic clozapine treatment restrains via HDAC2 the performance of mGlu2 receptor agonism in a rodent model of antipsychotic activity [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 44: 1-12. DOI: 10.1038/s41386-018-0143-4.
- [26] 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*, 2016, 8(3): 662-668. DOI: 10.1021/acchemneuro.6b00372.
- [27] Gilbert TM, Zürcher NR, Wu CJ, et al. PET neuroimaging reveals histone deacetylase dysregulation in schizophrenia [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 364-372. DOI: 10.1172/JCI123743.

(收稿日期: 2020-03-11)

(本文编辑: 戚红丹)