研究报告

组蛋白去乙酰酶 2 的结构及其在疾病中的作用

孙　欣,赵德明,杨利峰,周向梅*

(中国农业大学动物医学院国家动物海绵状脑病实验室,北京　100193)

【摘要】 组蛋白乙酰化作用是目前研究广泛的组蛋白翻译后修饰过程之一,在调节表观遗传过程中发挥重要作用。组蛋白去乙酰酶 2 作为 I 型组蛋白去乙酰酶中的一员,参与催化调节组蛋白及多种非组蛋白的去乙酰化,调节多种生命过程。本文概述组蛋白去乙酰酶 2 的基本结构,以及组蛋白去乙酰酶 2 在各种疾病中发挥的作用,为从事相关研究提供理论依据。

【关键词】 组蛋白去乙酰酶 2;去乙酰化;组蛋白;转录抑制

【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2018) 04-0116-04

doi: 10.3969/j.issn.1671 -7856. 2018.04.021

The structure of histone deacetylase 2 and its role in diseases

SUN Xin, ZHAO Deming, YANG Lifeng, ZHOU Xiangmei*

(College of Veterinary Medicine, China Agricultural University National Animal Transmissible Spongiform Encephalopathy Laboratory, Beijing 100193, China)

【Abstract】 Histone acetylation is one of the most important reactions of post-translational modification of histones, which plays an important role in the regulation of epigenetic processes. Histone deacetylase 2 as a member of type I histone deacetylases, involved in the catalytic regulation of histone and a variety of non-histone deacetylation, regulates a variety of life processes. This paper summarizes the basic structure of histone deacetylase 2 and the role of histone deacetylase 2 in various diseases, and provides a theoretical basis for conducting related studies.

【Key words】 histone deacetylase 2; deacetylation; histone; transcriptional inhibition

组蛋白和非组蛋白的乙酰化作用,对于基因的表达和信号的传递具有很重要的意义。在真核生物体内,组蛋白包裹 DNA,形成核小体,为染色质结构的基本单位[1-2]。组蛋白乙酰化,增加了染色质的转录活性,可以调节包括转录在内的多种细胞内过程[3]。这些因子在调节细胞生长、分化、迁徙、活化的过程中发挥重要作用。

组蛋白乙酰化作用主要由两种具有相反功能的酶组成:组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰酶(histone deacetylases, HDACs)[4]。组蛋白乙酰转移酶可以对组蛋白或非组蛋白产生乙酰化作用,导致特定位点的染色质解旋,起转录活化的作用。组蛋白去乙酰酶可将组蛋白尾部的乙酰基去除,因此被视为转录抑制物[5]。

组蛋白去乙酰酶在核小体去乙酰化过程中起重要作用,能与其他染色质调节器相互作用,调节表观遗传过程[6-7]。组蛋白去乙酰酶可以使组蛋白、多种转录因子或多种蛋白发生乙酰化作用,参与调节多种细胞过程。本文对组蛋白去乙酰酶 2 进

[基金项目]国家科技支撑计划(2015BAI09B01)。

[作者简介]孙欣(1992—),女,硕士研究生,主要从事实验动物病理学研究。E-mail: 1067132114@qq.com

[通信作者]周向梅,女,博士,教授。E-mail: zhouxm@cau.edu.cn

行综述,概述组蛋白去乙酰酶 2 的基本结构和生理功能,以及组蛋白去乙酰酶 2 在调节机体免疫功能和参与各种疾病调节过程中的重要作用,为从事相关研究提供参考和理论依据。

1　组蛋白去乙酰酶 2 的结构

在哺乳动物中,现已发现 18 种组蛋白去乙酰酶,这些酶被分为四种类型,分别为 I 型组蛋白去乙酰酶、II 型组蛋白去乙酰酶、III 型组蛋白去乙酰酶、IV 型组蛋白去乙酰酶。I 型组蛋白去乙酰酶包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8,与啤酒酵母细胞 HDAC 的 Rpd-3 呈现高度的同源性。II 型组蛋白去乙酰酶包括 HDAC4、HDAC5、HDAC7 和 HDAC9,与啤酒酵母细胞 Hda-1 呈现高度的同源性。III 型组蛋白去乙酰酶,又称长寿蛋白,为 NAD 依赖性脱乙酰作用,与酵母抑制剂 Sir-2 相关。IV 型组蛋白去乙酰酶,为最新被认定的组蛋白去乙酰酶,与人类 HDAC11 同源[8]。I、II 和 IV 型组蛋白去乙酰酶为原始酶家族,在原核及真核细胞内呈现高度保守的序列。哺乳动物、真菌及原核蛋白的 HDACs 的结构域及分型见图 1。

组蛋白去乙酰酶 2 包含一些特定功能区(图 2):组蛋白去乙酰酶 2 是由 488 个氨基酸组成的长链蛋白。两个邻近的组氨酸残基形成口袋结构,两个天冬氨酸和一个组氨酸组成含有 Zn^{2+} 的电荷中继系统,共同构成了组蛋白去乙酰酶 2 的活化中心[9]。组蛋白去乙酰酶 2 的催化结构域与 N-末端 HDAC 连接域部分重叠,这种结构有助于 HDAC 二聚体的形成。C-末端部分包含 IAC(E/D)E 结构,可以与口袋蛋白 pRb, p107 和 p130 相互作用。催化域内的两个氨基酸残基与泛素连接酶 Chfr 相互作用,调节蛋白降解。组蛋白去乙酰酶发挥催化作用,依靠 Zn^{2+} 与天冬氨酸和组氨酸形成的复合物直接水解酰胺键[10]。这种脱乙酰作用,可以在组蛋白或非组蛋白上发生。

除了组蛋白去乙酰酶 8 以外,所有的 I 型组蛋白去乙酰酶并非与 DNA 直接结合,而是形成稳定的多蛋白结构,发挥其催化作用[11]。这些复合体能够激活 I 型组蛋白去乙酰酶的去乙酰酶活性,通过与其他调节蛋白相互作用来介导特定位点的基因转录沉默。在哺乳动物中,组蛋白去乙酰酶 1 和组蛋白去乙酰酶 2 相互作用,与多种蛋白共同构成了其抑制作用的催化核心。这种以组蛋白去乙酰酶为核心的蛋白复合体包括核小体重塑脱乙酰酶(NuRD)复合体、共抑制阻遏元素 1 沉默转录因子(CoREST)复合体、MiDAC 复合体、SIN3 复合体[12]。复合体的大小(200 kDa ~ 2 MDa)和亚基数量(3 个 ~ 14 个)有较大差异(图 3)。组蛋白去乙酰酶与这些蛋白结合,引起了染色体重塑或染色体结合能力的改变,从而提供了一个与其他染色体调节机制协调去乙酰功能的平台。

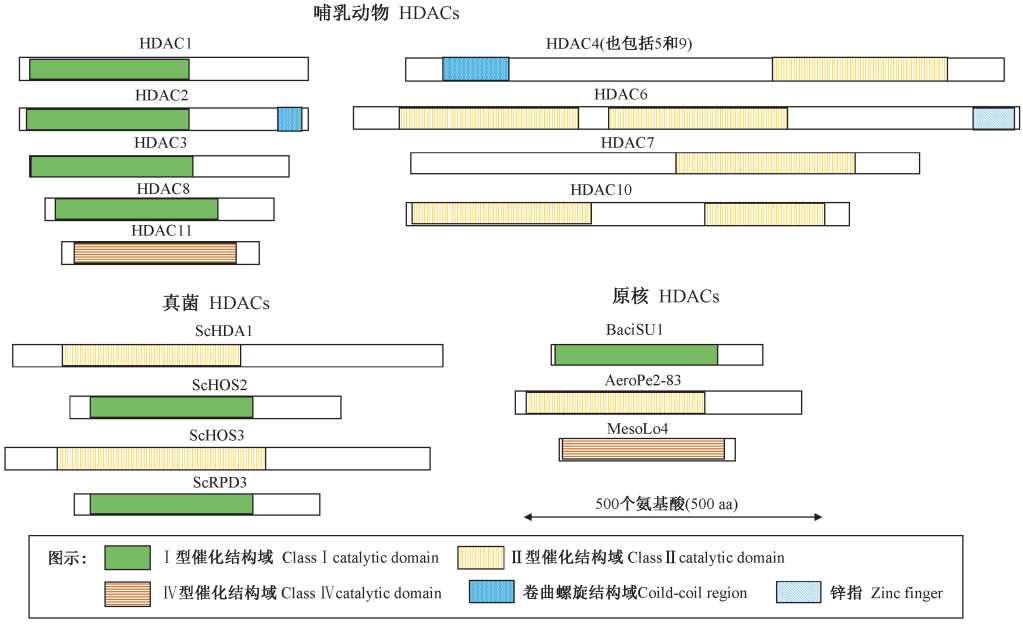

图 1　HDAC 分类及结构域示意图

Fig. 1　Classification and diagram of the structural domains of HDACs

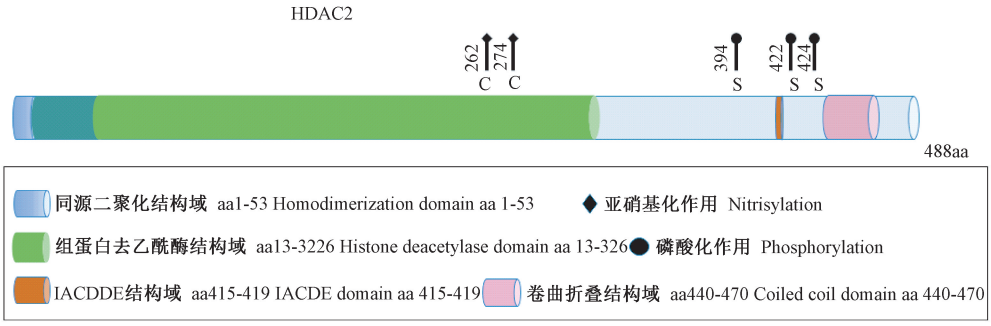

图 2 HDAC2 的功能结构域

Fig. 2 The functional domains of HDAC2

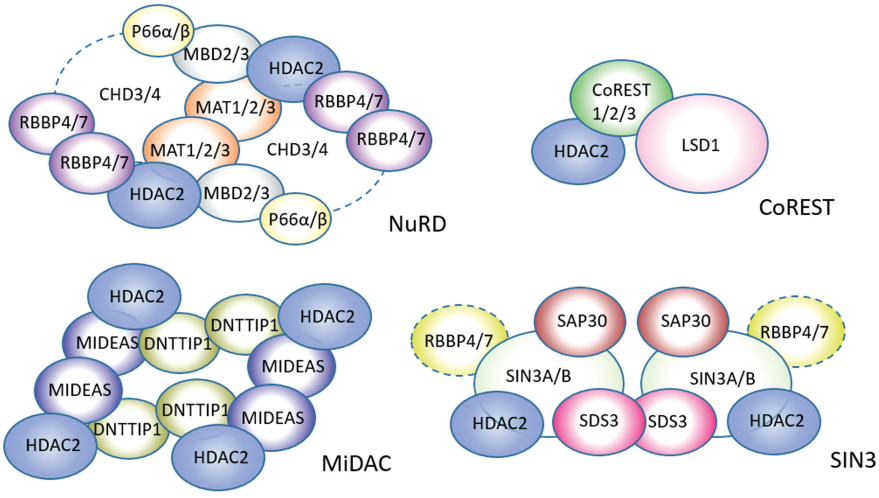

图 3 主要的 HDAC2 复合体结构示意图

Fig. 3 Schematic diagram of the main structure of HDAC2 complexes

2 组蛋白去乙酰酶 2 在疾病中的作用

2.1 组蛋白去乙酰酶 2 在癌细胞中表达异常

有大量文献报道,在肿瘤发生过程中,存在组蛋白去乙酰酶 2 异常表达[13]。在特定的癌细胞中,消耗组蛋白去乙酰酶 2 会导致癌细胞生长停止并出现细胞凋亡[14]。

组蛋白去乙酰酶 2 抑制 INPP5F 和 GSK3β/APC 介导的 β-连环蛋白的降解,这一过程对组蛋白去乙酰酶 2 表达及肿瘤的发展起关键作用[14]。此外,组蛋白去乙酰酶 2 可以沉默凋亡前体半胱氨酸蛋白酶 9(caspase 9),激活蛋白 APAF1 和 NOXA 的表达。组蛋白去乙酰酶 2 对抑癌基因 p53 表达起抑制作用,并促进 MYC 表达[15]。组蛋白去乙酰酶 2 对上述蛋白表达量的调节,阻碍细胞凋亡过程,还可导致细胞循环紊乱等不良后果。

因此,组蛋白去乙酰酶抑制剂可能成为治疗肿瘤的新方法。有研究表明,异羟肟酸(SAHA)作为组蛋白去乙酰酶抑制剂,具有抗癌作用。SAHA 于 G_2/M 期抑制组蛋白去乙酰酶,阻滞细胞增殖,同时促进细胞凋亡蛋白酶分泌,可以抑制肺癌细胞生长。SAHA 同时上调肺癌细胞 TNFR1,从而提高 TNF-α 在细胞凋亡中的作用[16]。因此,TNF-α 可能与组蛋白去乙酰酶抑制剂相互作用,共同增加抗肿瘤作用。

2.2 组蛋白去乙酰酶 2 在糖尿病中的作用

随着表观遗传学的深入研究,有学者发现组蛋白去乙酰酶在胰岛素信号通路中起关键性作用[17]。有报道显示,在小鼠海马回,突触后谷氨酰能神经元(PSGNs)与组蛋白去乙酰酶 2 相互作用,在胰岛素信号通路中发挥作用。组蛋白去乙酰酶 2 结合在 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚基 2B 标记的 PSGNs 上,构成胰岛素信号通路的重要组件[17]。另有研究报道,妊娠糖尿病患者单核细胞和巨噬细胞中,组蛋白去乙酰酶 2 的分泌和活性均有所下降。用组蛋白去乙酰酶 2 的抑制剂 AR-42 处理单核细胞或巨噬

细胞,可加重线粒体功能紊乱,并上调 IL-1β、TNF-α、IL-6 等细胞因子的表达[18]。根据上述研究表明,组蛋白去乙酰酶 2 的活性与线粒体功能和促炎细胞因子的分泌有关,组蛋白去乙酰酶 2 可能作为治疗妊娠糖尿病的靶点,对治疗妊娠糖尿病起重要作用。

2.3　去乙酰酶 2 在神经退行性疾病中的作用

记忆的形成过程一直是近年来的科学研究热点[19],有研究表明,染色质修饰中组蛋白尾部的乙酰化作用在记忆形成过程中起关键作用。小鼠体内过表达组蛋白去乙酰酶 2,可以引起树突棘数量减少、突触数量及可塑性降低、记忆形成障碍等不良后果,而组蛋白去乙酰酶 2 缺失小鼠无上述症状且表现出记忆增强的现象。使用组蛋白去乙酰酶 2 抑制剂可以治疗小鼠由于组蛋白去乙酰酶 2 过表达所产生的疾病[20]。因此,对组蛋白去乙酰酶 2 的研究,可能对突触不足、认知损伤类神经退行性疾病的致病机理有进一步的认识,组蛋白去乙酰酶 2 选择性抑制剂可能成为治疗记忆障碍相关疾病的新型药物。另有文献报道,组蛋白去乙酰酶 1 的 SUMO 化作用会减少组蛋白去乙酰酶 1 与脑啡肽结合。组蛋白去乙酰酶 1 的 SUMO 化可减少细胞凋亡和老年斑块的数量,对于突触不足、认知损伤类神经退行性疾病有潜在的治疗效果[21]。组蛋白去乙酰酶 1 的 SUMO 化可作为抵抗 Aβ 的天然防御机制,作为具有相似功能的组蛋白去乙酰酶 2,其也可能在神经退行性疾病中发挥重要作用。

2.4　组蛋白去乙酰酶 2 在结核病中的作用

有研究表明,结核分枝杆菌 H37Rv 感染人巨噬细胞,可引起组蛋白去乙酰酶 1 表达水平的增高,同时伴随组蛋白 H3 乙酰化作用明显降低。在结核分枝杆菌感染过程中,IL-12B 可招募组蛋白去乙酰酶 1,随后组蛋白 H3 的低乙酰化作用抑制该基因的表达,从而抑制 Th-1 应答[22]。故抑制组蛋白去乙酰酶 1 表达对于激活 Th-1 型免疫应答,发挥抗结核的作用可能具有重要意义。

组蛋白去乙酰酶 2 与组蛋白去乙酰酶 1 的蛋白序列极为相似。有研究发现,人类组蛋白去乙酰酶 2 与组蛋白去乙酰酶 1 的氨基酸序列相似度达 82%,这一发现表明,两种蛋白功能也可能出现大量相似。因此控制组蛋白去乙酰酶 2 的表达量,也可能对治疗结核产生作用。

3　结语

近年来,组蛋白去乙酰酶 2 成为一个科学研究的热点。组蛋白去乙酰酶 2 的异常表达,通过异常调节基因表达和信号传导,打破了机体原有的平衡。研究组蛋白去乙酰酶 2 的结构及其特定的功能,对于药物的设计及药效的发挥有着重要的作用。组蛋白去乙酰酶抑制剂可能成为新型药物,用于疾病的治疗。然而,组蛋白乙酰化是一个动态的过程,翻译后修饰等复杂的过程调节组蛋白去乙酰酶 2 的表达。研究组蛋白去乙酰酶作用位点,可以了解更多组蛋白及非组蛋白乙酰化过程,为今后研究人类各种疾病的治疗提供可靠的实验数据。

参考文献:

[1] Ma P, Schultz RM. HDAC1 and HDAC2 in mouse oocytes and preimplantation embryos: Specificity versus compensation [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(7): 1119-1127.

[2] 陈思, 鲁克庆, 马兴铭. 微核试验方法及应用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(2): 83-86.

[3] Spange S, Wagner T, Heinzel T, et al. Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(1): 185-198.

[4] Lehrmann H, Pritchard LL, Harel-Bellan A. Histone acetyltransferases and deacetylases in the control of cell proliferation and differentiation [J]. Adv Cancer Res, 2002, 86: 41-65.

[5] Brunmeir R, Lagger S, Seiser C. Histone deacetylase HDAC1/HDAC2-controlled embryonic development and cell differentiation [J]. Int J Dev Biol, 2009, 53(2-3): 275-289.

[6] Yamaguchi T, Cubizolles F, Zhang Y, et al. Histone deacetylases 1 and 2 act in concert to promote the G1-to-S progression [J]. Genes Dev, 2010, 24(5): 455-469.

[7] Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription [J]. Nature, 2007, 447(7143): 407-412.

[8] Gregoretti IV, Lee YM, Goodson HV. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis [J]. J Mol Biol, 2004, 338(1): 17-31.

[9] de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, et al. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family [J]. Biochem J, 2003, 370(Pt 3): 737-749.

[10] Brehm A, Miska EA, McCance DJ, et al. Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription [J]. Nature, 1998, 391(6667): 597-601.

[11] Zhang Y, Ng HH, Erdjument-Bromage H, et al. Analysis of the NuRD subunits reveals a histone deacetylase core complex and a connection with DNA methylation [J]. Genes Dev, 1999, 13(15): 1924-1935.

[12] Millard CJ, Watson PJ, Fairall L, et al. Targeting class I histone deacetylases in a "complex" environment [J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(4): 363-377.

[13] Wagner T, Brand P, Heinzel T, et al. Histone deacetylase 2

(上转第 112 页)

质,均能影响所制备的染色体标本质量。各实验室应结合自己实验室情况,不断加强人员培训,提高制备成功率。体外染色体畸变试验细胞染色体标本制备的每一个步骤都很关键,必须严格按照操作规程,掌握每一个步骤的原理,细致、耐心、科学地操作,才能制备出好的标本,为今后实验研究提供可靠的实验数据。

参考文献:

[1] 【ZH】GPT2-1, 药物遗传毒性研究技术指导原则[S]. 国家食品药品监督管理局, 2007

[2] Kasamatsu T, Ogura R, Ikeda N, et al. Genotoxicity studies on dietary diacylglycerol (DAG) oil [J]. Food Chem Toxicol, 2005, 43(2): 253-260.

[3] Hori H, Takayanagi T, Kamada Y, et al. Genotoxicity evaluation of sesamin and episesamin [J]. Mutat Res, 2011, 719(1-2): 21-28.

[4] 袁伯俊, 王治乔. 临床前安全性评价与实践[M]. 第 1 版. 北京: 军事医学科学出版社, 1997: 89-102.

[5] 袁伯俊, 廖明阳, 李波. 药物毒理学实验方法与技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 268-271.

[6] 彭双清, 郝卫东. 药物安全性评价关键技术[M]. 第 1 版. 北京: 军事医学科学出版社, 2013: 238-240.

[7] 昌业伟, 李凤, 唐瑜, 等. 人外周血染色体标本制备方法影响因素的分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(5): 148-149, 13.

[8] 黄江玲, 林祥伟, 邱少雄, 等. 人外周血淋巴细胞培养及染色体制备的方法及成功率[J]. 中国校医, 2015, 29(7): 526-527.

[9] 庄建龙, 王元白, 庄倩梅. 外周血染色体制备方法的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17): 2558-2560.

[10] 刘星, 冯昆, 张青峰, 等. 小鼠骨髓细胞中期染色体标本制备方法的改进[J]. 卫生职业教育, 2015, 33(18): 101-102.

[11] 谢桂芬, 钟宝花. 人外周血染色体标本制备的问题分析[J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23(6): 683-685.

[12] 赵小平, 陈绍坤, 黄燕, 等. 外周血淋巴细胞培养及染色体制备过程中的问题分析[J]. 现代预防医学, 2009, 36(11): 2108-2109, 2112.

[13] 王喜爱, 韩林, 王平, 等. 外周血淋巴细胞染色体标本制备的质量控制[J]. 中国工业医学杂志, 2009, 22(3): 228-229.

[14] 谢志威, 张晶, 李卫凯. 外周血染色体制备改良方法的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1): 82-83.

[15] 崔向青, 马鑫, 李丽, 等. 增加中期细胞数的染色体标本制备方法研究[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(7): 8-9.

[16] 赵淑娟, 庞有志, 白俊艳, 等. 禽类骨髓细胞染色体标本制备实验方法的改进[J]. 实验动物科学, 2010, 27(2): 17-20.

[17] 黄燕, 赵小平, 余红, 等. 动物骨髓细胞染色体标本制备失败的原因分析[J]. 生物学通报, 2006, 41(1): 52-53.

〔**收稿日期**〕2017-09-01

(下接第 119 页)

controls p53 and is a critical factor in tumorigenesis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1846(2): 524-538.

[14] Heinzel T, Krämer OH. Pharmacodynamic markers for histone deacetylase inhibitor development [J]. Drug Discov Today Dis Mech, 2008, 4(4): 277-283.

[15] Trivedi CM, Luo Y, Yin Z, et al. Hdac2 regulates the cardiac hypertrophic response by modulating Gsk3 beta activity [J]. Nat Med, 2007, 13(3): 324-331.

[16] You BR, Han BR, Park WH. Suberoylanilide hydroxamic acid increases anti-cancer effect of tumor necrosis factor-α through up-regulation of TNF receptor 1 in lung cancer cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(11): 17726-17737.

[17] Bieliauskas AV, Pflum MK. Isoform-selective histone deacetylase inhibitors [J]. Chem Soc Rev, 2008, 37(7): 1402-1413.

[18] Qu X, Yu H, Jia B, et al. Association of downregulated HDAC 2 with the impaired mitochondrial function and cytokine secretion in the monocytes/macrophages from gestational diabetes mellitus patients [J]. Cell Biol Int, 2016, 40(6): 642-651.

[19] 赵进, 蔡兆伟, 管峰. 阿尔茨海默病与 PRNP 突变体小鼠动物模型[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(5): 541-545.

[20] Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity [J]. Nature, 2009, 459(7243): 55-60.

[21] Tao CC, Hsu WL, Ma YL, et al. Epigenetic regulation of HDAC1 SUMOylation as an endogenous neuroprotection against Aβ toxicity in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Cell Death Differ, 2017, 24(4): 597-614.

[22] Chandran A, Antony C, Jose L, et al. Mycobacterium tuberculosis infection induces HDAC1-mediated suppression of IL-12B gene expression in macrophages [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2015, 5: 90.

〔**收稿日期**〕2017-09-20