

- [19] Bloch F, Pichon B, Bonnet AM, et al. Urodynamic analysis in multiple system atrophy: characterisation of detrusor-sphincter dyssynergia. *J Neurol*, 2010, 257 (12): 1986-1991.
- [20] Tison F, Arne P, Sourgen C, et al. The value of external anal sphincter electromyography for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2000, 15 (6): 1148-1157.
- [21] Winge K, Jennum P, Lokkegaard A, et al. Anal sphincter EMG in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121 (3): 198-203.
- [22] 张小瑾, 傅毅, 袁华强, 等. 帕金森病和多系统萎缩患者的肛门括约肌肌电图与自主神经功能障碍分析. *上海医学*, 2009, 39 (8): 715-719.
- [23] Linder J, Libelius R, Nordh E, et al. Anal sphincter electromyography in patients with newly diagnosed idiopathic parkinsonism. *Acta Neurol Scand*, 2012, 3. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01633.x.
- [24] Palace J, Chandiramani VA, Fowler CJ. Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy. *Muscle Nerve*, 1997, 20 (11): 1396-1403.
- [25] 王含. 肛门括约肌肌电图对多系统萎缩和帕金森病的诊断和鉴别诊断价值. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [26] Spiegel J. Diagnostic and Pathophysiological Impact of Myocardial MIBG Scintigraphy in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*, 2010, 2010: 295346.
- [27] Chung EJ, Lee WY, Yoon WT, et al. MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from Parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2009, 24 (11): 1650-1655.
- [28] Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y, et al. Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease. *Lancet*, 2000, 356 (9231): 739-740.
- [29] Tsuda T, Onodera H, Okabe S, et al. Impaired chemosensitivity to hypoxia is a marker of multiple system atrophy. *Ann Neurol*, 2002, 52 (3): 367-371.
- [30] Ubhi K, Low P, Masliah E. Multiple system atrophy: a clinical and neuropathological perspective. *Trends Neurosci*, 2011, 34 (11): 581-590.
- [31] Sone M, Yoshida M, Hashizume Y, et al. α -Synuclein-immunoreactive structure formation is enhanced in sympathetic ganglia of patients with multiple system atrophy. *Acta Neuropathol*, 2005, 110 (1): 19-26.
- [32] Benarroch EE. Brainstem Respiratory Control: Substrates of Respiratory Failure of Multiple System Atrophy. *Mov Disord*, 2007, 22 (2): 155-161.

白细胞介素-17 与多发性硬化

陈金梅¹ 综述 程琦² 审校

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海市 200025
2. 上海交通大学公共卫生学院流行病学教研室, 上海市 200025

摘 要: 细胞因子白细胞介素 (IL)-17 包括 6 个家族成员、5 个受体及其配体, 主要由 Th17 细胞分泌, 具有免疫调节、粒细胞募集、介导信号转导等多种作用。Act1 在 IL-17 介导的信号转导通路中起着关键作用, 信号通路下游激活 NF- κ B, 还可以协同激活 JAK1、JAK2 和三磷酸肌醇激酶, 上调炎性基因表达, 介导炎性疾病的发生。多发性硬化的发病机制复杂而未明, IL-17 介导的信号转导通路与多发性硬化发病相关。

关键词: 白细胞介素-17; 多发性硬化; Act1; 信号转导

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种累及中枢神经系统白质的慢性退行性病变, 以脱髓鞘、局部的 T 细胞和巨噬细胞浸润、神经元损伤为

主要特征并伴以相应的神经功能紊乱, 目前病因未明。白细胞介素 (interleukin, IL)-17, 是由多种免疫细胞分泌的细胞因子, 是重要的免疫调节物质;

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (30872179); 国家自然科学基金面上项目 (81070958)

收稿日期: 2012-03-19; **修回日期:** 2012-06-18

作者简介: 陈金梅 (1976-), 女, 主治医师, 博士研究生, 主要从事脱髓鞘性疾病及阿尔茨海默病的分子流行病学的研究。

通讯作者: 程琦 (1954-), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事脱髓鞘性疾病及阿尔茨海默病的分子流行病学的研究。

具有粒细胞募集及信号转导作用,可通过诱导效应细胞免疫基因表达而参与 MS 的发病。本文从 IL-17 的生物学特征角度,将 IL-17 与 MS 之间关系的研究进展作一综述。

1 IL-17 家族概述

IL-17 家族是新近发现的细胞因子家族,共包括 6 个细胞因子、5 个受体及其尚未完全弄清楚配体,主要由效应 CD4⁺ Th17 细胞即辅助性 T 细胞 (T helper, Th) 17 分泌。其中,6 个细胞因子分别被命名为 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F。IL-17A (即狭义上的 IL-17),是最早克隆的 IL-17 家族成员,和 IL-17F 一样,主要由 CD4⁺ Th17 细胞产生,它们具有 50% 的序列同源,定位于人染色体 6p12,以同源或异型二聚体形式存在^[1,2]。除了 Th17 细胞,其他细胞包括 CD8⁺ T 细胞、 $\gamma\delta$ T、自然杀伤细胞、巨噬细胞等也可产生 IL-17^[3]。IL-17 受体 (IL-17R) 家族包括: IL-17RA, IL-17RB, 至 IL-17RE。

IL-17 是通过 IL-17RA 和 IL-17RC 结合形成异源受体复合物来进行信号转导的^[1,2]。IL-17R 为单次跨膜蛋白,胞外区有 293 个氨基酸,跨膜区有 21 个氨基酸,胞质区有一个由 525 个氨基酸组成的长尾端,几乎在所有的细胞和组织均有表达,包括星形胶质细胞和小胶质细胞。IL-17RA 与 IL-17A 和 IL-17F 均可通过结合,但与 IL-17A 的结合力比 IL-17F 高 10 倍。IL-17E 和 IL-17B 可与 IL-17RB 结合来诱导 Th2 细胞因子,IL-17RD 的配体目前尚不清楚。IL-17C 可能是 IL-17RE 的配体,其功能联系有待于进一步研究。最近研究显示,配体与 IL-17 受体亚型第一次结合后,可改变第二次结合的亲和力和特异性,因而可促进异源体与同源体复合物的形成^[2]。IL-17 通过形成的复合物作用于靶细胞,上调致炎细胞因子和化学增殖素如 IL-6、GM-CSF、TNF- α 、IL-1、CXCL1 (KC)、CCL2 (MCP-1)、CXCL2 (MIP-2)、CCL7 (MCP-3) 等,和 CCL20 (MIP-3A) 联合起作用引起局部组织炎症。此外,IL-17 还可导致基质金属蛋白酶 (MMPs) 激活的 T 细胞渗透至细胞外基质中^[4]。各种不同免疫性疾病,如 MS、哮喘、炎性肠病、牛皮癣和类风湿性关节炎中,IL-17 表达水平均有显著升高;IL-17 和 IL-17R 缺乏,可减轻过敏原特异性免疫反应和自身免疫性炎症反应,但同时也使得宿主对细菌和霉菌感染的防御作用减弱^[5-7]。

因而,IL-17 可能参与多种宿主防御反应 (如细菌、霉菌、病毒等感染) 以及与自身免疫相关疾病 (如类风湿性关节炎、炎性肠病、MS 等) 的发病过程。

2 IL-17 介导的信号转导通路

胞质中 IL-17 家族受体的序列同源性被称为 SEFIR (SEFs 和 IL-17Rs) 区域。接头蛋白 Act1 在 C 末端也包含一个 SEFIR 区域,因而 Act1 也是 SEFIR 蛋白家族成员之一。IL-17 受到刺激后,Act1 通过 SEFIR-SEFIR 区域相互作用来实现与 IL-17R 衔接的。新成员 TNF 受体相关因子 (TRAF) -6 和转化生长因子 β 激活酶 1 (TAK1) 介导活化其下游的转录因子 NF- κ B^[8]。正常的星形胶质细胞或肠上皮细胞被 IL-17 刺激后,Act1 被趋化至 IL-17 受体,通过 SEFIR-SEFIR 区域相互作用将信号转导至下游;在 Act1 缺乏的原代细胞,IL-17 介导的 NF- κ B 活化及其下游炎症基因的表达均被终止;提示 Act1 在 IL-17 介导的信号转导通路中起着关键作用。

Act1 的 N 末端包含一个螺旋-环-螺旋域,为 2 个 TRAF 结合位点,和一个 SEFIR 域上游的 U-Box 类似域。最近研究证实 Act1 通过 U-Box 类似域的作用,起着一个真正的 E3 泛素连接酶作用;该活动的实质是由 IL-17 介导的信号转导路径和炎症基因的表达^[9,10]。Act1 介导 TRAF6 的 63 位赖氨酸连锁的遍在蛋白化作用 (ubiquitination),在 TRAF6 媒介 IL-17 诱导的 NF- κ B 经 TAK1 和 I κ B 酶 (IKK) 途径来激活的能力中起着至关重要的作用。

Bulek 等^[11]对肺部炎症和中性白细胞增多症的研究发现,I κ B 酶在 IL-17 介导的信号通路中起着不可缺少的作用。他们通过对 I κ B 酶缺乏的小鼠研究发现,在气道上皮细胞、中性粒细胞增多症和肺部炎症中,由 IL-17 诱导的表达炎症分子基因编码需要 I κ B 酶的参与。I κ B 酶缺乏可导致 IL-17 介导的炎症形成过程终止,包括 Act1 和接头蛋白 TRAF2 和 TRAF5 复合物的形成、有丝分裂原酶 (MAPKs) 的激活作用和以及 mRNA 的稳定性,同时 Act1-TRAF6 转录因子 NF- κ B 轴也被抑制。I κ B 酶在 Act1 的 Ser311 磷酸化作用中起着不可缺少的作用,如果将在 311 位以丙氨酸取代丝氨酸,将会损害 IL-17 介导的 Act1-TRAF2-TRAF5 的交互作用和基因表达。因而,I κ B 酶可通过影响 Act1 磷酸化来调节 IL-17 介导信号通路,影响其相应功能。

IL-17 除了可以激活 NF- κ B,还可通过激活两

面神激酶 (janus kinase, JAK) JAK1、JAK2 和三磷酸肌醇激酶途径,与 NF- κ B 的激活协同一致来上调基因的表达;对宿主防御 (比如人气道上皮细胞的人类防御素 2) 的基因表达具有重要作用^[12]。在人类气道平滑肌细胞中,转录物 3 (STAT3) 作为信号转导蛋白和激活剂,通过 IL-17 介导 CCL1 表达来起关键调控作用^[13]。此外,IL-17 可协同 TNF- α 或 IL-1 来诱导炎症基因的表达。IL-17 介导的由 TNF- α 诱导的 KC mRNA 的稳定通路中需要 Act1 参与^[14],但在介导 IL-17 依赖的 mRNA 稳定性的其他信号通路的相互作用中,TRAF6 枢纽作用也非常重要^[15]。

综上,在 IL-17 介导的信号通路中,Act1 起着关键作用,磷酸化 Act1 可调节信号通路功能,其通路下游可通过激活 NF- κ B、JAK1、JAK2 和三磷酸肌醇激酶途径,上调炎症基因表达,介导炎症疾病的发生。

3 IL-17 与多发性硬化的发病

Wang 等^[16]对中国汉人视神经脊髓炎患者的研究发现,IL-17 基因多态性与发病易感性相关,候选基因 IL-17 位点被替换后,可改变 IL-17 与其受体的亲和力,削弱 IL-17 介导的信号转导作用,进而致病。IL-17 在 MS 患者外周血单核细胞和脑脊液中表达升高,而且在复发期的表达更高^[17,18]。Golzari 等发现^[19],通过减少外周血单核细胞和血浆 IL-17 水平,可减轻炎症反应,减少女性 MS 患者的致残率,改善预后。以上系列研究提示炎症因子 IL-17 在 MS 的发病中起着重要作用。

Th17 细胞引发 MS 的机制可能与血脑屏障损伤及继发性渗透性增加有关。于是有学者提出假说认为 Th17 细胞破坏血脑屏障从而引发 MS。Kebir 等^[20]通过实验研究证实,MS 病灶区血脑屏障的内皮细胞上,可检测到大量的 IL-17 受体,Th17 细胞可选择性聚集,并分泌穿孔蛋白、粒酶 A 及粒酶 B,使得细胞间的紧密连接减少、血脑屏障被破坏、通透性增加、中枢神经系统出现炎症细胞浸润及炎症因子的释放;同时,IL-17 和 IL-22 可提高血脑屏障上皮细胞分泌 CC 趋化因子配体 (CCL) 2,为 Th17 细胞表达特异趋化因子受体 CCR2 的配体,借此提高 Th17 细胞穿过血脑屏障向 MS 病损区迁移的移行能力;提示 Th17 细胞引发 MS 通过 IL-17 介导而致病。

实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 是 MS 的实

验动物模型,被广泛应用于研究 MS 的发病机制和治疗。Act1 为 IL-17 介导的信号转导通路关键蛋白,相关实验研究^[11,21,22]提示在中枢抑制的 Act1 缺乏的小鼠中,IL-17 效应炎性基因标记物 (细胞因子,化学增殖素和基质金属蛋白酶,包括 CXCL1、CXCL2、CCL20、CXCL-12,粒-巨噬细胞克隆刺激因子,IL-6, MMP3 和 MMP9) 明显减少,EAE 发作减轻。因而认为 IL-17 介导的信号转导通路在 MS 的发病中起着重要作用。

在星形胶质细胞内,通过沉默 IL-17 介导的信号通路,为进展性 EAE 提供中枢特异性治疗提供了思路。Yan 等^[23]通过脑室注射 shAct1 (一种异常慢病毒带菌体) 来敲除 Act1 在星形细胞内的表达,结果发现,在 EAE 的诱导期,临床发作期以及进展期,有效抑制了疾病的进展,中枢神经系统内的炎症细胞聚集以及星形细胞内 Th-17 媒介的化学因子显著减少。可见,抑制 IL-17 介导的 Act1 媒介的信号转导通路,将可为临床 MS 特异性治疗提示着很有前景的策略之一。

关于 IL-17/Th17 与 EAE/MS 之间的联系长期以来被反复提及,实验研究提示 Th1 和 Th17 两种途径都可诱发 EAE 的发生,但是在临床上却不能明确地区分这两种不同的机制。当 Th17 途径被激活时,可在脑损伤部位有大量中性粒细胞聚集;而当 Th1 途径被激活时,则为单核细胞聚集^[24]。IFN- β 被广泛应用于治疗 MS,CD4⁺ T 细胞是其作用的主要靶细胞,经 INF- β 刺激,Th0 细胞表面 CD23 表达上调,Treg 细胞内 Bcl-xl 蛋白表达升高,其凋亡倾向明显降低。同时,发现 IL-17 特异转录因子下调,其 mRNA 和蛋白表达水平随之降低,MS 复发减少。但是在不少亚型的 MS 患者中,IFN- β 是无效的,其原因尚不清楚。实验研究表明,在 EAE 模型中,IFN- β 可减轻由 Th1 细胞引起的症状,但由 Th17 细胞诱导的疾病症状却恶化。Axtell 等^[25]发现:那些对 IFN- β 治疗反应差的患者血清中可监测到高水平的 IL-17,而那些对 IFN- β 治疗反应好的患者血清中 IL-17 水平却降低。通过对 IL-17 受体缺乏和或基因敲除 IL-17 小鼠在体和离体研究发现,EAE 发生减少,发病的严重程度也减轻^[26,27]。这些研究提示 MS 在发病机制上的异质性,而 IL-17 介导了一种 MS 亚型的发病。

4 展望

综上所述,IL-17 与 MS 发病相关,可能通过多

种信号途径介导 MS 的发病机制,这将为今后 MS 的诊断及治疗提供新思路。未来研究可围绕 IL-17 分子展开有意义的尝试,比如通过调节 IL-17 分泌细胞,中和 IL-17 受体或抗体,调节 IL-17 信号通路关键酶等方面展开研究,并以此作为切入点,进一步探索和完善有关 MS 发病机制的理论,为 MS 的治疗提供新的途径和策略。

参 考 文 献

- [1] Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine*, 2008, 43(3): 402-407.
- [2] Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. *Nat Immunol*, 2009, 10(12): 1245-1251.
- [3] Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(6): 413-423.
- [4] Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, et al. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor- α is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J Biol Chem*, 2004, 279(4): 2559-2567.
- [5] Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(11): 785-792.
- [6] Ho AW, Gaffen SL. IL-17RC: a partner in IL-17 signaling and beyond. *Semin Immunopathol*, 2010, 32(1): 33-42.
- [7] Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med*, 2009, 206(2): 299-311.
- [8] Qian Y, Liu C, Hartupce J, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 247-256.
- [9] Swaidani S, Bulek K, Kang Z, et al. T cell-derived Act1 is necessary for IL-25-mediated Th2 responses and allergic airway inflammation. *J Immunol*, 2011, 187(6): 3155-3164.
- [10] Zepp J, Wu L, Li X. IL-17 receptor signaling and T helper 17-mediated autoimmune demyelinating disease. *Trends Immunol*, 2011, 32(5): 232-239.
- [11] Bulek K, Liu C, Swaidani S, et al. The inducible kinase IKKi is required for IL-17-dependent signaling associated with neutrophilia and pulmonary inflammation. *Nat Immunol*, 2011, 12(9): 844-852.
- [12] Huang F, Kao CY, Wachi S, Thai P, Ryu J, Wu R. Requirement for both JAK-mediated PI3K signaling and ACT1/TRAF6/TAK1-dependent NF- κ B activation by IL-17A in enhancing cytokine expression in human airway epithelial cells. *J Immunol*, 2007, 179(10): 6504-6513.
- [13] Saleh A, Shan L, Halayko AJ, Kung S, Gounni AS. Critical role for STAT3 in IL-17A-mediated CCL11 expression in human airway smooth muscle cells. *J Immunol*, 2009, 182(6): 3357-3365.
- [14] Hartupce J, Liu C, Novotny M, Li X, Hamilton T. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization. *J Immunol*, 2007, 179(6): 4135-4141.
- [15] Hartupce J, Liu C, Novotny M, Sun D, Li X, Hamilton TA. IL-17 signaling for mRNA stabilization does not require TNF receptor-associated factor 6. *J Immunol*, 2009, 182(3): 1660-1666.
- [16] Wang H, Zhong X, Wang K, et al. Interleukin 17 gene polymorphism is associated with anti-aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica in the Southern Han Chinese--a case control study. *J Neurol Sci*, 2012, 314(1-2): 26-28.
- [17] Muls N, Jnaoui K, Dang HA, et al. Upregulation of IL-17, but not of IL-9, in circulating cells of CIS and relapsing MS patients. Impact of corticosteroid therapy on the cytokine network. *J Neuroimmunol*, 2012, 243(1-2): 73-80.
- [18] Chen YC, Chen SD, Miao L, et al. Serum levels of interleukin (IL)-18, IL-23 and IL-17 in Chinese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2012, 243(1-2): 56-60.
- [19] Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(11): 1415-1419.
- [20] Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*, 2007, 13(10): 1173-1175.
- [21] Sun D, Novotny M, Bulek K, Liu C, Li X, Hamilton T. Treatment with IL-17 prolongs the half-life of chemokine CXCL1 mRNA via the adaptor TRAF5 and the splicing-regulatory factor SF2 (ASF). *Nat Immunol*, 2011, 12(9): 853-860.
- [22] Zhu S, Pan W, Shi P, et al. Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis through TRAF3-mediated suppression of interleukin 17 receptor signaling. *J Exp Med*, 2010, 207(12): 2647-62.
- [23] Yan Y, Ding X, Li K, et al. CNS-specific Therapy for On-going EAE by Silencing IL-17 Pathway in Astrocytes. *LID-10. 1038/mt. 2012. 12* [doi]. *Mol Ther*, 2012, [Epub ahead of print].
- [24] Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory dis-

eases. *Microbes Infect*, 2009, 11(5): 625-630.

- [25] Axtell RC, de Jong BA, Boniface K, et al. T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon- β in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. *Nat Med*, 2010, 16(4): 406-412.
- [26] Komiya Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune

encephalomyelitis. *J Immunol*, 2006, 177(1): 566-573.

- [27] Das SJ, Ciric B, Marek R, et al. Functional interleukin-17 receptor A is expressed in central nervous system glia and up-regulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*, 2009, 6: 14.

组蛋白去乙酰化酶抑制剂在神经系统变性疾病中的治疗作用及其机制

臧雪风 综述 徐运 审校

南京大学医学院附属鼓楼医院神经科, 江苏省南京市 210008

摘要:组蛋白乙酰化在基因转录和表达方面具有关键作用,并与多种神经变性疾病的病理过程相关,因此,组蛋白去乙酰化酶抑制剂成为近年来的研究热点。本文概述了组蛋白去乙酰化酶抑制剂分类及其作用,并对组蛋白去乙酰化酶抑制剂在神经变性疾病中治疗作用的可能机制,如神经细胞的保护作用、促进神经营养因子的释放以及与疾病相关蛋白调节作用等方面进行综述。

关键词:组蛋白去乙酰化酶抑制剂;组蛋白去乙酰化酶;神经保护;神经变性疾病;细胞凋亡;神经营养因子;疾病相关蛋白

神经系统变性疾病(neurological degenerative diseases)是指遗传性或内源性原因造成的神经元变性和继发性脱髓鞘病理性变化的慢性进展性疾病^[1]。包括阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)、脊髓小脑变性、运动神经元病(motor neuron disease, MND)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)等,具有起病隐袭、进展缓慢、病程迁延、临床表现多样化等特点。其发病机制复杂,目前尚无治愈方法。较多研究发现,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)在多种神经系统变性疾病的模型中具有神经保护作用^[2]。

1 HDACI 及其分类

许多疾病的发生与基因的转录异常相关,转录及转录后水平的修饰是治疗疾病的重要手段。组蛋白乙酰化在基因转录过程中具有重要的调控作用,而其水平的高低受到组蛋白乙酰化酶(histone

acetylation enzymes, HATs)和去乙酰化酶(histone deacetylases enzymes, HDACs)的共同调节。两种酶的相互作用维持生理性的组蛋白乙酰化水平。提高组蛋白乙酰化水平能够促进转录因子与特定的基因启动子相互作用,从而激活基因表达。而HDACs不仅引起染色质的压缩,并且经常作为转录阻遏复合物的一部分,起到抑制基因表达的作用^[3]。因此,HDACI通过增强组蛋白乙酰化促进基因表达。

哺乳动物有18种HDAC,主要分为4型^[4]:I型为HDAC 1、2、3和8;II型为HDAC 4、5、6、7、9和10;III型为SIRT1-SIRT7;IV型为HDAC-11。目前研究较多HDACI依据结构主要有以下几种^[5]:①短链脂肪酸:包括丙戊酸、丁酸钠、苯丁酸等;②异羟肟酸(氧肟酸)类:包括曲古菌素A(TSA)、vorinostat和tubacin等;③环四肽类:包括depsipeptide(FK228)和缩酚酸肽等;④苯甲酰胺类:包括MS-

基金项目:国家自然科学基金(30670739)

收稿日期:2012-04-09;修回日期:2012-06-18

作者简介:臧雪风(1985-),男,在读硕士,主要从事神经系统疾病诊疗转化医学研究。

通讯作者:徐运(1961-),女,医学博士,主任医师教授,博士生导师,主要从事脑血管病与神经系统变性疾病基础及临床研究。