

本文引用: 李曼丽, 王阳洋, 金白洁, 等. 表观遗传机制在神经系统疾病中的作用[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(9): 822-826. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2016.09.024.

【综述】

表观遗传机制在神经系统疾病中的作用

李曼丽¹, 王阳洋², 金白洁¹, 郭美霞¹, 孙 宁³

(1. 新乡医学院三全学院生理学教研室, 河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院第一附属医院神经外科, 河南 卫辉 453100; 3. 华中科技大学基础医学院神经生物学系, 湖北 武汉 430030)

摘要: 表观遗传是指 DNA 序列不发生变化, 而基因表达发生可遗传改变的现象, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA 等 4 个主要调控机制。神经系统疾病是发生于中枢神经系统、周围神经系统、自主神经系统的以感觉、运动、意识、自主神经功能障碍为主要表现的疾病, 病因复杂, 是目前对人类危害最大的疾病之一。研究发现, 神经系统疾病的发生、发展与表观遗传机制相关, 这些研究为神经系统疾病的治疗提供了潜在靶点, 具有积极意义。本文就有关表观遗传调控机制及其在神经系统疾病中作用的最新研究进展进行综述。

关键词: 表观遗传学; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 神经系统疾病

中图分类号: R74 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)09-0822-05

表观遗传是指在 DNA 碱基序列不发生改变的前提下, 基因的表达与功能发生了改变, 并且产生可遗传的表型。表观遗传一系列的独特调节过程包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA 定位、印记基因的动态表达等。其中 DNA 甲基化、组蛋白修饰属于基因选择性表达转录调控, 是如今研究的热点^[1]。表观遗传机制与中枢神经系统的发育有关, 它可以影响神经元网络信号通路和联系。本文就表观遗传学的基本机制及与表观遗传调控异常相关的神经系统疾病综述如下。

1 表观遗传机制

1.1 DNA 甲基化 DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶(DNA methyl-transferase, Dnmts)的催化作用下, 将 S-腺苷甲硫氨酸提供的甲基作用于 DNA 甲基化位点即 CG 二核苷酸(CpG 岛)中胞嘧啶 5 号碳原子上从而形成 5-甲基胞嘧啶的反应^[2]。DNA 甲基化为 DNA 化学修饰的一种形式, 是在不改变 DNA 序列的前提下, 改变个体的遗传表现, 其是一种表观遗传机制^[3]。

1.1.1 Dnmts Dnmts 根据结构和功能不同分为 Dnmt1、Dnmt2、Dnmt3L 和 Dnmt3, 其中 Dnmt3 又包括 2 个亚型: Dnmt3a 和 Dnmt3b。DNA 甲基化模式

有维持性甲基化和从头甲基化, Dnmt1 主要参与 DNA 甲基化的维持, Dnmt3a 和 Dnmt3b 是主要的从头甲基化转移酶。

1.1.2 DNA 甲基结合蛋白(DNA methyl-binding protein, MBP) DNA 甲基化可通过与 MBP 结合并招募某些蛋白, 形成转录抑制复合物, 从而引起基因表达沉默。MBP 均含有甲基结合结构域(methyl-CpG-binding domain, MBD), 现发现 5 种重要的 MBP: MBD1、MBD2、MBD3、MBD4 和甲基 CpG 结合蛋白(methyl-CpG binding protein, MeCP2)。其中 MeCP2 表达比较丰富且具有组织特异性, 在 DNA 甲基化修饰调节基因转录中发挥重要作用。CHEN 等^[4]发现 MeCP2 通过钙离子介导的自身磷酸化调节了脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)在神经元内的表达。

1.1.3 DNA 甲基化在神经系统中的作用 行为学研究表明, DNA 甲基化对记忆形成是必不可少的, 而这一作用得益于 Dnmt1 和 Dnmt3a 的存在^[5]。相关基因的 DNA 甲基化可增加短暂性局部脑缺血和促进脑损伤, 进一步影响中枢神经系统神经元的生存状态。而 MeCP2 对神经元的分化成熟具有重要作用, 参与维持神经元成熟状态及可塑性, 并动态调节新突触的形成, 这也从一方面说明了表观遗传调控机制在哺乳动物大脑发育和认知功能中的重要性。

1.2 组蛋白修饰 组蛋白修饰主要包括乙酰化与去乙酰化、甲基化与去甲基化、泛素化与去泛素化、磷酸化与去磷酸化等, 其中组蛋白甲基化修饰主要

DOI: 10.7683/xxyxyxb.2016.09.024

收稿日期: 2016-05-09

作者简介: 李曼丽(1987-), 女, 河南辉县人, 硕士, 助教, 研究方向: 脑缺血再灌注损伤机制。

通信作者: 孙 宁(1977-), 男, 湖北武汉人, 博士, 讲师, 研究方向: 脑缺血再灌注损伤机制; E-mail: nsun@hust.edu.cn。

由特异性组蛋白赖氨酸甲基转移酶催化。组蛋白乙酰化动态水平是由组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同催化决定的^[6]。

1.2.1 HAT 和 HDAC HAT 参与基因沉默、基因转录、染色质重塑和调控细胞周期等众多重要生理过程。HDAC 在哺乳动物中有 18 种,根据和酵母序列的同源性分为 4 类:第 1 类包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8,第 2 类包括 HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9 和 HDAC10,第 3 类为 SIRT1 ~ SIRT7,第 4 类只有 1 种即 HDAC11^[7]。目前研究表明,第 1 类 HDAC 的表达变化参与大脑相关疾病的发病机制,例如 HDAC1 在神经元缺氧环境中表达上调^[8],基因敲除实验表明,HDAC1 的表达与细胞的分化、存活相关^[9]。

1.2.2 组蛋白去乙酰化与 DNA 甲基化协同抑制基因转录 KUNDAKOVIC 等^[10]研究证实,在 NT-2 细胞中,Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b 和 MeCP2 及 HDAC1 在 Reelin(细胞外基质丝氨酸蛋白酶)和谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase, GAD67)基因启动子区域组成 1 个阻遏复合物,基因启动子甲基化程度增加,沉默 Reelin 和 GAD67 基因的表达,而给予 Dnmts 的抑制剂和 HDAC1 抑制剂可以导致复合物中的 Dnmt1、MeCP2 和 HDAC1 从 Reelin 基因启动子解离。这些研究均显示组蛋白去乙酰化和 DNA 甲基化之间有密切关系。

1.3 非编码 RNA 的转录调控 非编码 RNA 是不编码蛋白质的一类 RNA,根据长度可分为微小 RNA(microRNA, miRNA)、与 Piwi 相互作用的 RNA、小干扰 RNA 和长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA),前 3 种又被称为短链非编码 RNA。miRNA 在神经系统炎症、神经元坏死、突触重塑、凋亡、轴突损伤、树突生长、神经递质及其受体功能障碍、癫痫形成等方面起着重要的调节作用。lncRNA 可以调节分化发育,参与转录调控、基因组印记、可变剪接、mRNA 稳定、翻译控制、DNA 损伤及细胞周期调控等多种细胞进程^[11-12]。lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子^[13],虽无编码能力,但却和其他表观调控机制比如 DNA 甲基化、RNA 干扰及组蛋白修饰等相互作用,在神经系统疾病发生中发挥重要作用^[14]。lncRNA 可以通过招募染色体多梳抑制复合物 2(polycomb repressive complex 2,

PRC2)到特异的基因位点,使其 CpG 岛甲基化,从而沉默基因表达。研究显示,lncRNA 可使组蛋白发生不同种类的修饰,从而影响其转录区域下游基因的表达,另一方面也通过调节基因组印记、miRNA、X 染色体失活、染色质重构、蛋白质折叠及蛋白质活性等多方面而发挥重要作用^[15]。

2 表观遗传学与神经系统疾病

神经系统疾病是对人类危害最大的疾病之一,表观遗传机制在神经系统正常发育过程中发挥重要作用,因此,当表观遗传机制过程发生紊乱时,可导致神经系统疾病发生、发展。

2.1 DNA 甲基化与神经系统疾病 DNA 甲基化是发现最早、研究最多的表观遗传机制。DNA 甲基化与神经系统疾病的关系已逐渐成为医学研究的新热点之一。DNA 甲基化失调导致各种神经系统相关基因的表达紊乱是神经精神疾病和神经退行性疾病等神经系统疾病的发病机制之一。

2.1.1 DNA 甲基化与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD) AD 又称老年痴呆,是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病。研究表明,AD 患者顶叶淀粉样前蛋白的基因启动子区的 DNA 甲基化程度随着年龄的增加而下降,β 淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)、微管相关蛋白 tau 等也被证明影响基因组甲基化,在患者大脑的额中回和颞中回中发现了甲基化和羟甲基化程度有升高的现象^[16],这均提示 AD 发病机制与 DNA 甲基化改变有关。

2.1.2 DNA 甲基化与帕金森病(Parkinson's disease, PD) PD 是临床常见的与年龄相关的中枢神经系统退行性疾病,α-突触核蛋白(α-synuclein, SNCA)基因的表达是 PD 发病机制的一个重要因素。研究发现,SNCA 基因内含子 1 的低甲基化水平能促进其表达,但在 PD 患者的黑质中,CpG-2 甲基化水平明显下降,CpG-2 区域可能是 SNCA 基因的内含子调控元件,其甲基化水平对 SNCA 的表达起着调控作用^[17],这表明 DNA 甲基化调控着 SNCA 表达和 PD 的发病机制有关。

2.1.3 DNA 甲基化与其他神经系统疾病 Dnmts 异常在甲基化所致的机体发育障碍疾病中扮演重要角色,它们可以使印记基因失调从而影响正常的生长发育,比如 Dnmt1 缺陷与胰岛素样生长因子出现

双等位表达及印记失调相关; Dnmt3b 等位基因突变可以导致包括大脑发育障碍、精神发育迟缓的 ICF1 综合征。雷特综合征(Rett syndrome, RTT) 是一种 X 染色体连锁的渐进性神经发育紊乱, 表现为严重的智力发育障碍, 女童多见, 患病率约为 1/15 000。研究发现, 中枢神经系统神经元内 MeCP2 基因突变和结构变异与 RTT 的发生有关^[18]。此外, 人 MeCP2 基因位点发生错配, 突变可导致癫痫的发生。

2.2 组蛋白修饰与神经系统疾病 神经系统退行性疾病是一类以大脑和脊髓中特定的神经元损伤及丢失为主要病理特征的慢性进展性疾病, 主要包括 AD、多系统萎缩、PD、亨廷顿病(Huntington disease, HD) 等。这些疾病与组蛋白乙酰化水平失衡及转录功能障碍有关。

2.2.1 组蛋白修饰与 AD AD 患者体内存在组蛋白过度乙酰化现象, GRAFF 等^[19]发现 AD 患者早期便出现海马 CA1 区和内嗅皮质内 HDAC2 水平的显著上升, 而这 2 个区域正是 AD 患者受损最早最严重的部位。应用组蛋白去乙酰化酶抑制剂(Histone deacetylase inhibitors, HDACi) 苯丁酸钠治疗 AD 小鼠能显著改善 AD 小鼠脑内 tau 蛋白磷酸化以及 A β 水平, 提高小鼠空间学习和记忆能力^[20]。

2.2.2 组蛋白修饰与 HD HD 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。表观遗传调控机制可能和 HD 的病理改变有关。亨廷顿蛋白(huntingtin, Htt) 直接与组蛋白乙酰化酶家族成员环磷腺苷效应元件结合蛋白结合并使其数量减少, 导致组蛋白乙酰化水平降低, 给予苯基丁酸后增加了组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化, 并以浓度剂量依赖方式提高 HD 小鼠生存率, 而在 HD 小鼠模型中也发现 HDAC1 表达增加^[21]。JIA 等^[22]研究发现, HDAC1 和 HDAC3 可表达于变异的 Htt 细胞核, 提示这 2 种 HDAC 亚型可能参与 HD 患者染色质表达的抑制。

2.2.3 组蛋白修饰与肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS) ALS 是运动神经元病, 表现为上、下运动神经元逐渐受累, 运动功能丧失直至瘫痪。RYU 等^[23]利用铜锌超氧化物歧化酶基因突变的转基因小鼠对 ALS 的病理改变及干预措施进行研究, 发现该小鼠脊髓节段组蛋白 H4 及其他组蛋白存在低乙酰化, 应用苯基丁酸可延长小

鼠存活期、增加体质量并改善运动功能。

2.2.4 组蛋白修饰与弗里德赖希共济失调(Friedreich ataxia, FRDA) FRDA 是编码 Frataxin 蛋白的 FXN 基因突变引起的常染色体隐性遗传性神经退行性疾病, 其临床症状表现为外周和中枢神经系统的退行性病变, 并伴有肥大型心脏病和糖尿病。有研究使用 HDACi 可增强组蛋白乙酰化并恢复 Frataxin 基因的表达, 而 HDAC3 的特异性抑制剂可显著改善行为学结果^[24]。

2.2.5 组蛋白修饰与脑缺血疾病 非选择性的 HDACi 能明显的降低大、小鼠局灶性脑缺血模型所导致的神经元损伤^[25], 具有保护和刺激神经再生的作用, HDACi 通过抑制脑缺血再灌注损伤模型鼠脑中 HDAC 活性, 抑制促炎因子肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、诱导型一氧化氮合酶的表达, 改善神经功能评分和减少脑梗死体积。CHEN 等^[26]研究发现, 正常小鼠脑内, HDAC1 ~ 11 各亚型均有表达, 脑缺血再灌注早期 HDAC3 在缺血性卒中的病理损伤中发挥了重要作用。

2.3 非编码 RNA 与神经系统疾病 非编码 RNA 广泛参与人类神经系统疾病的病理生理进程, 其相关研究可以阐明神经系统疾病一些潜在的发病机制。下面就 2 种最重要的非编码 RNA(miRNA 和 lncRNA) 在神经系统相关疾病中的作用进行阐述。

2.3.1 miRNA 与神经系统疾病 病理情况下, miRNA 在神经系统炎症、神经元坏死、凋亡、海马区神经再生及新生颗粒细胞异位迁徙、树突形态发育异常、轴突损伤、突触重塑等方面起着重要的调节作用, 进而在缺氧缺血性脑损伤、神经管缺失、神经发育与神经精神疾病、神经肌肉疾病、神经系统肿瘤及神经系统感染等病变的发生、发展中均扮演了重要的角色^[27]。

2.3.2 lncRNA 与神经系统疾病

2.3.2.1 lncRNA 与 AD 在 lncRNA 与疾病的研究中发现一些 lncRNA 与 AD 的发病机制有关。例如 β 分泌酶 1(β -site of APP cleaving enzyme 1, BACE1) 基因的反义转录物是一种反义转录 lncRNA, 通过增加 BACE1 mRNA 的稳定性造成 BACE1 表达上调, 导致有毒性的 A β 不断累积, 使 AD 患者病情进行性加重^[28]。lncRNA17A 可以指导 G 蛋白偶联受体 51 剪接生成 GABA B 受体的同种型, 该型受体能够阻断 AD 患者脑中 GABA B 受体信号通路^[29]。

ROBERTS 等^[30]通过实验发现,AD 患者脑组织中 lncRNA 脑细胞质 200 (brain cytoplasm 200, BC200) 表达显著上调,BC200 选择性调节突触后树突结构的变化,导致突触树突损伤退化,进而导致 AD 形成,且 BC200 增高程度与病情严重程度成正比。

2.3.2.2 lncRNA 与 HD HIROSE 等^[31]研究发现,lncRNA 核富含丰富的转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 的转录对于新生哺乳动物细胞核内 RNA-蛋白复合体的组装至关重要。NEAT1 转录上调可以在蛋白酶体抑制后引起细胞核内 RNA-蛋白复合体增加,可能与 HD 发病进程中的功能障碍有关。牛磺酸上调基因 1 (taurine-upregulated gene 1, TUG1) 编码的 lncRNA TUG1 在 HD 中表达上调,通过 PRC2 介导的染色质修饰,影响细胞周期调控^[32]。lncRNA T 细胞白血病 1 上游相关神经元在脊椎动物中是高度保守的,在神经系统的发育过程中起调节作用,且与 HD 的预后有关。lncRNA BDNF-AS 是 BDNF 保守的反义转录产物,在 HD 中表达上调,负性调节 BDNF 的转录和 BDNF-mRNA 的翻译。通过小 RNA 分子 (small interfering RNA, siRNA) 处理 BDNF-AS,可以诱导神经元的生长,对神经元有保护作用,改善 HD 的表型,这对 HD 的预防、治疗有一定的积极意义。

2.3.2.3 lncRNA 与中风 中风是以脑部缺血及出血性损伤症状为主要临床表现的疾病,以缺血性脑中风最为常见,是世界上最重要的致死性疾病之一。在缺血性脑中风患者脑组织中发现了多种 lncRNA 的异常表达,比如 INK4 基因座中反义非编码 RNA、Piwi-interacting RNA (piRNA) 等,提示脑缺血疾病与 lncRNA 有关。

2.3.2.4 lncRNA 与神经胶质瘤 神经胶质瘤是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,lncRNA 母系表达基因 3 (maternally expressed genes, MEG3) 在神经胶质瘤细胞中表达水平降低。有实验证明,MEG3 的过度表达会抑制神经胶质瘤细胞的体外增殖,可能的机制是和 p53 抑癌基因相互作用^[33]。

2.3.2.5 lncRNA 与神经发育障碍疾病 lncRNA 还与神经发育障碍疾病的病理生理机制有关,例如 Prader-Willi 综合征和 Angelman 综合征,lncRNAs 也影响脆性 X 综合征、脆性 X-相关震颤和共济失调综合征,这主要是与编码蛋白的脆性 X 智力低下 1 号基因突变或前突变有关^[34]。

2.3.2.6 lncRNA 与其他神经系统疾病 此外,脑部畸形和唐氏综合征 (Down's syndrome, DS) 也与 lncRNA 有关,调节活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 的非编码抑制因子 (non-coding repressor of NFAT, NRON) 是一种从细胞质向细胞核穿梭的 lncRNA 分子,NRON 的活性强弱与 DS 的病理机制有关。

3 结语

综上所述,表观遗传机制在各种神经系统疾病如神经系统退行性疾病、神经系统肿瘤及神经精神疾病的病理生理变化中扮演着重要角色。现有的成果不仅使我们加深对表观遗传机制的理解,也将为神经系统疾病提供新的治疗靶位,进而建立起相应的治疗策略。

参考文献:

- [1] 陈歆雅,张圣海,吴继红.表观遗传对视网膜神经细胞发育及凋亡的调控[J].眼科新进展,2013,33(10):994-997.
- [2] 管怀进,康丽华.白内障表观遗传学研究的现状及进展[J].眼科新进展,2014,34(7):601-606.
- [3] 陈秋萍,崔县伟,尤梁惠,等.新生儿疾病筛查血片微量 DNA 提取方法的建立及其在甲基化检测中的应用[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(8):615-618.
- [4] CHEN W G, CHANG Q, LIN Y *et al.* Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2 [J]. *Science* 2003, 302(5646):885-889.
- [5] FENG J, ZHOU Y, CAMPBELL S L *et al.* Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons [J]. *Nat Neurosci* 2010, 13(4):423-430.
- [6] KIMURA A, MATSUBARA K, HORIKOSHI M. A decade of histone acetylation: marking eukaryotic chromosomes with specific codes [J]. *J Biochem* 2005, 138(6):647-662.
- [7] CAREY N, LA THANGUE N B. Histone deacetylase inhibitors: gathering pace [J]. *Curr Opin Pharmacol* 2006, 6(4):369-375.
- [8] WANG Z, YANG D, ZHANG X *et al.* Hypoxia-induced down-regulation of neprilysin by histone modification in mouse primary cortical and hippocampal neurons [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19229.
- [9] MARKS P A. Histone deacetylase inhibitors: a chemical genetics approach to understanding cellular functions [J]. *Biochim Biophys Acta* 2010, 1799(10/11/12):717-725.
- [10] KUNDAKOVIC M, CHEN Y, GUIDOTTI A *et al.* The reelin and GAD67 promoters are activated by epigenetic drugs that facilitate the disruption of local repressor complexes [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(2):342-354.
- [11] FATICA A, BOZZONI I. Long non-coding RNAs: new players in

- cell differentiation and development[J]. *Nat Rev Genet* 2014 ,15 (1) : 7-21.
- [12] KATSAROU K ,RAO A L ,TSAGRIS M *et al.* Infectious long non-coding RNAs[J]. *Biochimie* 2015 ,117: 37-47.
- [13] 马燕凌,孙建海,魏武杰,等. 结肠癌组织中肺腺癌转移相关转录本 1 的表达及其临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2015 , 32(4) : 329-331.
- [14] QURESHI I A ,MATTICK J S ,MEHLER M F. Long non-coding RNAs in nervous system function and disease [J]. *Brain Res* , 2010 ,1338: 20-35.
- [15] HUNG T ,CHANG H Y. Long noncoding RNA in genome regulation: prospects and mechanisms[J]. *RNA Biol* 2010 ,7(5) : 582-585.
- [16] IWATA A ,NAGATA K ,HATSUTA H *et al.* Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation[J]. *Hum Mol Genet* 2014 ,23(3) : 648-656.
- [17] MATSUMOTO L ,TAKUMA H ,TAMAOKA A *et al.* CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *PLoS One* ,2010 ,5(11) : e15522.
- [18] TAI D J ,LIU Y C ,HSU W L *et al.* MeCP2 SUMOylation rescues Mecp2-mutant-induced behavioural deficits in a mouse model of Rett syndrome[J]. *Nat Commun* 2016 ,7: 10552.
- [19] GRAFF J ,REI D ,GUAN J S *et al.* An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain [J]. *Nature* 2012 , 483(7388) : 222-226.
- [20] YANG W ,CHAUHAN A ,MEHTA S *et al.* Trichostatin A increases the levels of plasma gelsolin and amyloid beta-protein in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Life Sci* , 2014 ,99(1/2) : 31-36.
- [21] QUINTI L ,CHOPRA V ,ROTILI D *et al.* Evaluation of histone deacetylases as drug targets in Huntington's disease models. Study of HDACs in brain tissues from R6/2 and CAG140 knock-in HD mouse models and human patients and in a neuronal HD cell model[J]. *PLoS Curr* 2010 ,2: RRN1172.
- [22] JIA H ,PALLOS J ,JACQUES V *et al.* Histone deacetylase(HDAC) inhibitors targeting HDAC3 and HDAC1 ameliorate polyglutamine-elicited phenotypes in model systems of Huntington's disease[J]. *Neurobiol Dis* 2012 ,46(2) : 351-361.
- [23] RYU H ,SMITH K ,CAMELO S I *et al.* Sodium phenylbutyrate prolongs survival and regulates expression of anti-apoptotic genes in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice[J]. *J Neurochem* , 2005 ,93(5) : 1087-1098.
- [24] GOTTESFELD J M ,RUSCHE J R ,PANDOLFO M. Increasing frataxin gene expression with histone deacetylase inhibitors as a therapeutic approach for Friedreich's ataxia [J]. *Neurochem* 2013 ,126 (suppl 1) : 147-154.
- [25] KAZANTSEV A G ,THOMPSON L M. Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders [J]. *Nat Rev Drug Discov* 2008 ,7(10) : 854-868.
- [26] CHEN Y T ,ZANG X F ,PAN J *et al.* Expression patterns of histone deacetylases in experimental stroke and potential targets for neuroprotection [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012 ,39(9) : 751-758.
- [27] OMRAN A ,ELIMAMI D ,SHALABY S *et al.* MicroRNAs: a light into the " black box " of neuropsychiatric diseases [J]. *Neuromol Med* 2012 ,14(4) : 244-261.
- [28] LEE D Y ,MOON J ,LEE S T *et al.* Distinct expression of long non-coding RNAs in an Alzheimer's disease model [J]. *J Alzheimers Dis* 2015 ,45(3) : 837-849.
- [29] MASSONE S ,VASSALLO I ,FIORINO G *et al.* 17A ,a novel non-coding RNA ,regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease [J]. *Neurobiol Dis* 2011 ,41(2) : 308-317.
- [30] ROBERTS T C ,MORRIS K V ,WOOD M J. The role of long non-coding RNAs in neurodevelopment ,brain function and neurological disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014 ,369 (1652) : 20130507.
- [31] HIROSE T ,VIRNICCHI G ,TANIGAWA A *et al.* NEAT1 long noncoding RNA regulates transcription via protein sequestration within subnuclear bodies [J]. *Mol Biol Cell* 2014 ,25(1) : 169-183.
- [32] SZAFTANSKI K ,ABORAHAM K J ,MEKHAIL K. Non-coding RNA in neural function ,disease ,and aging [J]. *Front Genet* 2015 ,6: 87.
- [33] ZHANG Y ,ZOU Y ,WANG W *et al.* Down-regulated long non-coding RNA MEG3 and its effect on promoting apoptosis and suppressing migration of trophoblast cells [J]. *J Cell Biochem* 2015 , 116(4) : 542-550.
- [34] KHALIL A M ,FAGHIHI M A ,MODARRESI F *et al.* A novel RNA transcript with antiapoptotic function is silenced in fragile X syndrome [J]. *PLoS One* 2008 ,3(1) : e1486.

(本文编辑: 李胜利)