

组蛋白磷酸化参与学习记忆调控的分子机制*

刘晓亚 高 灿**

(徐州医科大学江苏省麻醉学重点实验室及江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室, 徐州 221004)

摘要 组蛋白磷酸化是组蛋白翻译后修饰诸多方式中的一种, 属于表观遗传学的范畴, 在 DNA 损伤修复、细胞分裂等过程中发挥作用. 近年来研究表明, 组蛋白磷酸化在学习记忆等认知功能中也发挥重要的调节作用. 本文主要就组蛋白磷酸化在学习记忆中的作用, 及其上游信号通路、下游转录调控机制做一综述, 旨在为认知功能障碍相关疾病提供新的理论基础和治疗靶点.

关键词 组蛋白磷酸化, 表观遗传学, 细胞外信号调节激酶, 丝裂原应激活蛋白激酶 1, 转录调控, 学习记忆

学科分类号 R338, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0106

学习记忆是对所获取的信息进行保存和读取的复杂的神经组织活动过程, 有关记忆形成分子机制的研究已经成为神经生物学家广泛关注的热点. 记忆的形成在整体水平上涉及到相应脑区的长时程变化, 在细胞水平上与神经细胞突触可塑性密切相关, 在分子水平上则与学习记忆相关基因表达和蛋白质合成有关. 然而迄今为止, 与认知功能障碍相关的一些疾病, 如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、术后认知功能障碍(post operative cognitive dysfunction, POCD)、以及与年龄相关的认知功能障碍仍然无法治愈.

随着遗传学和分子生物学等技术的迅速发展, 与学习记忆相关的基因表达调控研究也取得了一定的成果, 神经表观遗传学研究更是为探索认知功能机制开辟了新的方向. 越来越多的证据表明, 组蛋白磷酸化介导的基因表达调控在认知功能中起重要作用^[1], 并且这一过程受细胞外信号调节激酶/丝裂原激活蛋白激酶(the extracellular signal regulated kinase, ERK/the mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路直接调控. 由此我们探究组蛋白磷酸化参与学习记忆中转录调控的分子机制, 为临床治疗认知功能障碍相关疾病提供理论基础以及新的靶点.

1 组蛋白磷酸化参与学习记忆调节

1.1 表观遗传学与组蛋白磷酸化

表观遗传学是研究 DNA 序列不发生改变的情况下基因表达可遗传变化的遗传学分支学科^[2]. 表观遗传调控方式主要包括: 组蛋白翻译后修饰(包括组蛋白乙酰化、磷酸化、甲基化等)、组蛋白变异、DNA 甲基化、非编码 RNA 等^[3]. 这些修饰是构成编码环境刺激以及调节长时程转录的细胞核内机制, 直接作用导致染色质结构改变, 间接作用则引起基因表达的持久改变. 其中组蛋白翻译后修饰的遗传调控是记忆过程的重要调节子^[4]. 尽管有研究表明, 组蛋白乙酰化和促进记忆形成的关系更为密切^[5], 但组蛋白各位点翻译后修饰不是独立发挥作用的, 组蛋白各位点之间存在交互作用(cross-talk), 如组蛋白 H3 第 10 号位丝氨酸磷酸化(P-H3S10)可以促进组蛋白 H3 第 14 号位赖氨酸发生乙酰化(Ac-H3K14), 同时可抑制 H3K9 甲基化^[6].

* 国家自然科学基金资助项目(81471101, 81273489).

** 通讯联系人.

Tel: 0516-83262693, E-mail: gaocan@xzmec.edu.cn

收稿日期: 2016-03-30, 接受日期: 2016-07-26

(图 1). 既然组蛋白磷酸化可以促进乙酰化, 且有研究表明组蛋白磷酸化参与学习记忆调控, 因此探究组蛋白磷酸化修饰在学习记忆中的作用同样具有重要意义.

组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 各两个分子形成一个八聚体, 真核生物中约 147 对 DNA 碱基对缠绕于此八聚体上形成核小体. 每个组蛋白是由一球状区和突出于核小体外的组蛋白尾巴组成. N 端尾巴结构富含氨基酸残基, 是发生组蛋白修饰的位点, 包括组蛋白乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化

等, 这些修饰信息称为组蛋白密码, 使得信息整合并储存在细胞核内. 组蛋白磷酸化修饰大部分发生在丝氨酸(S)和苏氨酸(T)残基上, 也可发生在酪氨酸(Y)残基上^[7]. 组蛋白磷酸化与组蛋白去磷酸化过程处于动态平衡, 由蛋白激酶(protein kinase, PK)和蛋白磷酸酶(protein phosphatase, PP)共同调控(图 1). 蛋白激酶催化组蛋白尾端的氨基酸残基与磷酸基团结合, 与基因转录活化有关; 而蛋白磷酸酶的作用则相反, 脱去氨基酸残基上的磷酸基团, 抑制基因转录的起始与表达^[4].

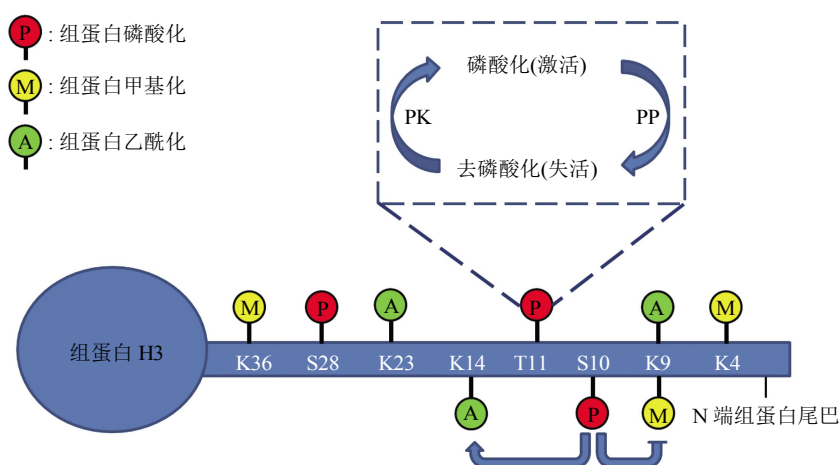


Fig. 1 Schematic of common covalent modifications observed on H3

图 1 组蛋白 H3 共价修饰示意图

以组蛋白 H3 为例, N 端尾巴结构富含氨基酸残基, 可发生多种组蛋白翻译后修饰, 包括组蛋白磷酸化、甲基化、乙酰化等. 其中, PK 和 PP 共同调控组蛋白磷酸化与去磷酸化, 使之处于动态平衡. 并且组蛋白不同位点翻译后修饰存在交互作用, 如 P-H3S10 促进 H3K14 乙酰化的同时可抑制 H3K9 甲基化, 更利于基因转录的调控.

1.2 组蛋白磷酸化与学习记忆

组蛋白磷酸化主要参与 DNA 损伤修复、染色质凝集、基因转录等细胞过程, 在细胞增殖、分化、凋亡中起重要作用^[8]. 近 10 年研究发现, 组蛋白磷酸化在神经系统可塑性改变, 尤其是学习记忆中也表现出必不可少的调节作用. 早期研究发现, 海马神经元受到多巴胺受体激动剂、乙酰胆碱受体激动剂亦或 KA 受体激动剂刺激后, P-H3S10 水平迅速升高^[9]. 此后研究证实, 强光刺激、新物体识别、强迫游泳、恐惧记忆等应激也能导致同样的结果, 且这些过程有赖于 ERK/MAPK 信号通路激活^[10-11].

2006 年, Chwang 等^[12]首次研究发现, 小鼠接

受恐惧记忆训练后海马 CA1 区 P-H3S10、Ac-H3K14 以及 P/Ac-H3(抗体同时针对于 P-H3S10 和 Ac-H3K14)水平均上调, 且于训练后 1 h 达高峰. 随后发现, 组蛋白磷酸化修饰调控学习记忆这一过程受 ERK/MSK1 (mitogen- and stress-activated protein kinase1, 分裂原应激激活蛋白激酶 1) 直接调控, 敲除 MSK1 的小鼠, 其海马 P-H3S10、Ac-H3K14、P/Ac-H3 表达水平均降低, 且水迷宫空间记忆以及场景性恐惧记忆受损. 丁酸钠作为一种去乙酰化酶抑制剂, 能够提高组蛋白乙酰化水平, 有趣的是, 当小鼠腹腔注射丁酸钠后, MKS1 基因敲除小鼠受损的恐惧记忆并未得到改善^[13]. 因此猜想是否组蛋白磷酸化在学习记忆的调控中起更

为重要的作用呢? 由于组蛋白磷酸化缺乏特异性激动剂及阻断剂, 因此研究未继续. 总而言之, ERK/MSK1 介导组蛋白磷酸化从而参与恐惧记忆的形成过程.

此外, Koshibu 等^[14-15]通过建立核抑制蛋白磷酸酶 1(protein phosphatase1, PP1)转基因小鼠模型, 选择性抑制前脑(主要包括海马、杏仁核)细胞核内 PP1 的表达, H3S10 磷酸化水平升高, 且染色质免疫共沉淀(ChIP)分析结果显示, 环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)启动子区 P-H3S10、Ac-H3K14、3Me-H3K36 水平升高, 在新物体区分和水迷宫认知行为中, 较野生型小鼠表现出记忆优势. 2010 年, Graff 等^[16]再次证实, PP1 表达抑制后, 小鼠记忆能力提高, LTP 增强, 众多参与学习记忆的基因如 *SP4*、*ZFP329*、*IQGAP1* 等表达增加. 2014 年, Besnard 等^[17]进一步研究发现, 海马及杏仁核神经元中 MAPK/ERK 信号通路参与恐惧记忆的形成和再获取阶段, 其机制是通过激活组蛋白 H3S10 磷酸化, 介导即刻早期基因 (IGE)*Arc/Arg3.1*、*c-fos*、*Zif268/Egr1* 表达. 最新的研究发现, 组蛋白磷酸化在去甲肾上腺素介导的长时程增强(long-term potentiation, LTP)的维持中起必要作用^[18]. 综上所述, 组蛋白磷酸化引起的转录调控在记忆形成过程中是一个十分重要的过程, 由此探究其在细胞信号转导以及转录激活中的机制显得尤为重要.

2 ERK 信号通路参与组蛋白磷酸化调控

2.1 ERK 与学习记忆

ERK 是 MAPK 家族中的一个亚家族, 其核心成分是: Raf(MAP kinase kinase kinase, MAPKKK)→MEK1/2(MAP kinase kinase, MAPKK)→ERK1/2(MAP kinase, MAPK)^[19]. 多种胞外刺激均可以通过细胞膜表面受体激活 ERK 信号通路, 将细胞外的信号传递到细胞内, 从而产生一系列生理效应. 最初, 其研究主要集中于参与调控细胞增殖、分化过程, 之后大量研究发现, 成年大脑的神经元内也不乏有 ERK 信号通路激酶的存在, 而这些成熟神经元并不发挥增殖、分化的功能^[20], 这才开启 ERK 信号通路在中枢神经系统的广泛研究.

近年来, 越来越多的研究证实, ERK/MAPK 信号通路在神经系统中参与大脑发育、学习、记忆等过程, 敲除或者抑制该信号通路中的任何成分, 都会影响认知功能^[21-22]. IQGAP1 是 ERK 的脚手架

蛋白, 敲除 IQGAP1 后学习记忆受损^[23]. 另外在 AD、亨廷顿病等神经退行性疾病以及神经精神疾病的发生发展中 ERK 通路也起一定作用^[24-26].

早在 1996 年, English 和 Sweatt^[27-28]的研究首次揭示了海马长时程增强 LTP 的形成依赖于 ERK 的活化, LTP 目前被公认为是学习记忆细胞水平的生物学基础^[29]. 此后, 越来越多的研究表明, 多个脑区包括海马齿状回(DG 区)、杏仁核、前额叶皮质, 无论是 LTP 形成, 还是树突棘形态改变都有赖于 ERK 信号激活^[30-31], 即 ERK 参与突触可塑性的调控.

不仅如此, 行为学实验更直观地表明 ERK/MAPK 的活化在记忆的形成和巩固中都起着关键作用. 最新研究发现, 海马依赖的长时程记忆有赖于 ERK 信号的昼夜波动, 而当毁损视交叉上核后, 海马 AC/ERK/MAPK 激酶表达昼夜波动消失^[32], 这说明参与记忆调控的 ERK 信号不只是局限于认知功能相关脑区, 还受其他脑区调控, 更拓宽了其在记忆调控中的重要作用. 另外, 海兔神经节水平感觉运动神经元(SN-MN)的研究表明, 长时程记忆无论是早期形成阶段, 亦或后期维持阶段都需激活 MAPK 信号通路, 只是不同阶段激活 ERK 的机制可能不同^[33]. 脑内 ERK5 蛋白激酶在成年神经发生脑区(DG 区、侧脑室室管膜下层)表达尤其多, ERK5 与 ERK1/2 同源, 但只受 MEK5 激活. 选择性激活 ERK5 可以促进成年后神经发生, 并能提高恐惧记忆、空间记忆等海马依赖的学习记忆能力^[34-35]. 因而, 在众多记忆形成的分子机制中, ERK 信号通路发挥关键调控作用.

2.2 ERK 信号通路参与组蛋白磷酸化调控

ERK 具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性, 活化的 ERK 在突触水平以及细胞核内都有其相应的作用底物. 神经元内活化的 ERK 通过调节突触前或突触后相应的底物, 如钾通道、突触囊泡转运蛋白、骨架蛋白等, 短暂改变突触传递效能, 调节突触可塑性. 而当活化的 ERK 一旦转入核内, 则主要起转录调控的作用^[36], 作用于基因转录调节子, 包括转录因子以及组蛋白等发挥作用^[37](图 2). 以往大量研究专注于转录因子的激活, 如 CREB、Elk-1、NF-κB 等. ERK 虽然不能直接激活 CREB, 但可以通过 ERK 的下游激酶核糖体 S6 激酶(ribosomal S6 kinases, RSKs)、MSKs 激活核内的 CREB, 第 133 位丝氨酸磷酸化被激活, 从而介导一系列记忆相关基因的活性依赖表达^[38-40]. 此外, ERK 还能直

接激活血清反应元件(SRE)结合蛋白, 如 Elk-1, 活化的 Elk-1 转移到细胞核内, 启动 SRE 依赖的转录过程, 直接调控基因转录^[41]. 与此同时, 研究也表明, ERK 依赖的转录因子, 不仅受 ERK 下游激酶的磷酸化调节, 而且也受表观遗传学修饰的调节^[37].

尽管目前大部分研究集中于 ERK 对转录因子的调控, 但随着近年来中枢神经系统表观遗传学研究在神经科学领域的兴起, 表观遗传学机制在学习记忆中的作用越来越激发起人们的兴趣. 上文已提到, 组蛋白磷酸化参与学习记忆的转录调节是由细胞内 ERK 信号转导通路介导的, 但 ERK 不能直接激活 P-H3S10, 而是借下游激酶 MSKs 或 RSKs 间接激活. 尽管早期研究表明 RSK2 在组蛋白 H3 磷酸化中起重要作用^[42], 但之后在敲除 RSK2 基因的小鼠成纤维细胞中发现, 组蛋白磷酸化水平并不降低, 并且 P-H3S10、P-H3S28 主要由 MSKs 介导^[43]. 此外, RSKs 在胞质和核内都能发挥作用, 以胞质为主, 而 MSKs 的下游底物局限于胞核^[38], 因此认为 ERK 依赖的转录过程中 MSKs 可能起主要作用. 研究者通过应用 MSK1 特异性抑制剂以及转基因小鼠发现, MSK1 介导组蛋白 H3 磷酸化不仅参与细胞增殖转化过程, 而且在脑内神经可塑性调控中也发挥重要作用. 在成纤维细胞和表皮细胞中, MSK1 引起的 P-H3S10 稳定升高与肿瘤及其转移有关^[44]; 在纹状体, 与药物成瘾、奖赏性学习有关联^[45]; 而在海马 DG 区以及 CA1 区, 组蛋白磷酸化引起的核小体重塑与应激同步的记忆有关^[10]. 因此 ERK/MSK1 信号通路调控 H3S10 磷酸化可被认为是细胞膜受体信号与基因转录之间的信息传递者. 事实上, ERK 信号激酶介导的组蛋白磷酸化位点, 除了 H3S10 还有 H3T11、H3S28, 并都参与转录调控^[8], 但是否参与学习记忆过程尚不清楚, 有待今后进一步研究.

3 组蛋白磷酸化参与学习记忆相关基因的转录调控机制

记忆根据持续的时间分为短期记忆和长期记忆, 前者持续数小时, 后者可以持续数年甚至人的一生. 长时程记忆的形成和维持则有赖于基因转录调节以及新蛋白质的合成^[46-47]. 研究表明, H3S10 磷酸化在组蛋白翻译后修饰中可能处于优先地位, 可以通过它的电荷改变或者结合新的蛋白复合物引起其他位点组蛋白修饰发生变化, 这种交互作用可以发生在相同的组蛋白, 也可以发生在邻近的组蛋白, 甚至不同的核小体之间^[6]. 那么学习记忆中, ERK/MAPK 介导的组蛋白磷酸化, 如何调控与学习记忆相关基因的转录, 又是如何影响其他组蛋白翻译后修饰的, 主要有以下几种机制.

白, 甚至不同的核小体之间^[6]. 那么学习记忆中, ERK/MAPK 介导的组蛋白磷酸化, 如何调控与学习记忆相关基因的转录, 又是如何影响其他组蛋白翻译后修饰的, 主要有以下几种机制.

3.1 直接作用: 影响组蛋白与 DNA 的结合

组蛋白本身由于富含赖氨酸、精氨酸带正电荷, 当组蛋白尾巴氨基酸残基发生磷酸化修饰后, 由于磷酸基团携带负电荷, 可以中和组蛋白尾巴所带的正电荷, 降低组蛋白与 DNA 的缠结, 使松散的 DNA 染色质易与转录因子以及 RNA 聚合酶结合, 促进与记忆相关基因的转录^[48].

3.2 间接作用: 募集转录调节子 Gcn5

电荷效应产生的作用可能较局限, 生物分子机制则起放大效应. 磷酸化的组蛋白位点可以招募众多染色质重塑复合体, 比如组蛋白乙酰基转移酶、ATP 依赖的染色质重塑复合体, 这些蛋白复合体可以同时激活多种效应, 进而影响学习记忆和认知过程(图 2).

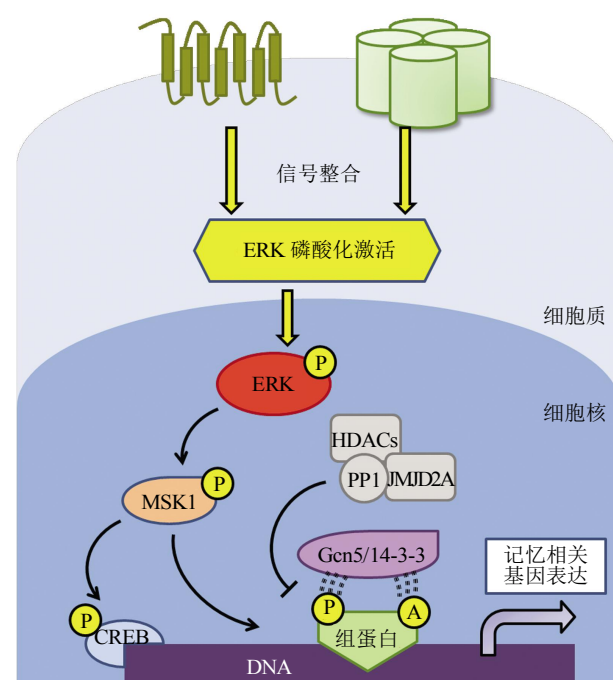


Fig. 2 Transcriptional regulatory mechanism of ERK mediating histone phosphorylation in learning and memory

图 2 学习记忆中 ERK 介导组蛋白磷酸化的转录调控机制
学习记忆过程中, 外界刺激通过一系列信号通路激活 ERK, 活化的 ERK 转入核内, 发挥转录调控的作用. 通过其下游激酶 MSK1, 同时激活转录因子 CREB 和组蛋白磷酸化; 磷酸化的组蛋白, 一方面招募正性转录调节蛋白、启动因子和延长因子, 另一方面解除负性调控的染色质重塑复合体的结合, 促进记忆相关基因的转录表达, 从而利于记忆形成.

上文关于组蛋白磷酸化修饰参与记忆形成等神经可塑性改变的研究表明, P-H3S10 改变往往伴随 Ac-H3K14 的产生^[12-13, 45]. 事实上, 早有研究指出, H3S10 的磷酸基团能与组蛋白乙酰基转移酶 (histone acetyltransferase, HAT)Gcn5 第 164 位精氨酸共价结合, 更有利于该染色质复合物催化邻近的赖氨酸位点发生乙酰化修饰^[49-50], Gcn5 是 1996 年 Brownell 等首次发现的核内 HAT (Tetra hymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation to gene activation. Cell, 1996). 当然也有研究指出, P-H3S10 与 Ac-H3K14 并不存在必然联系, 这取决于特定基因的特定序列, 启动子序列区和转录延长序列区作用机制可能不同^[51], 且 P-H3S10 对于 Ac-H3K14 主要是起调节作用, 而不是必要条件.

3.3 间接作用: 募集转录调节子 14-3-3

另一个识别 P-H3S10 位点的调节蛋白是 14-3-3. 14-3-3s 是一组哺乳动物大脑内高表达的调节蛋白, 能与特定丝 / 苏氨酸的磷酸化位点结合, 据统计与其相互作用的蛋白质有 300 多个, 组蛋白 P-H3S10 就是其中之一. 早在 2005 年, Macdonald 等^[52]学者表明, *c-fos*、*c-jun* 基因的核小体以 H3S10 磷酸化依赖的方式募集 14-3-3, 转录激活. 2009 年, Zippo 等^[53]进一步研究发现, 14-3-3 可被视作转录调节的一个平台, 与 P-H3S10 结合后, 募集乙酰基转移酶 HAT MOF, 进而介导 Ac-H4K16, 促进转录延长. 2014 年, Qiao 等^[54]则发现, 选择性功能敲除脑内 14-3-3, 造成海马依赖的学习记忆以及突触可塑性受损.

3.4 间接作用: 募集染色质重塑复合体 PP1/HDACs/JMJD2A

除了上述起正性调控作用的转录调节子外, 还存在一个起负性调控的染色质重塑复合体, 即 PP1 介导的转录沉默^[14]. 基因转录处于沉默状态时, PP1 与染色质紧密结合, 组蛋白去磷酸化, 与此同时, PP1 可以募集组蛋白去乙酰基转移酶 HDACs 和组蛋白去甲基酶 JMJD2A, 负性调节组蛋白乙酰化和甲基化. 这些修饰改变增强染色质凝集, 并抑制 RNA 聚合酶 II、TATA 盒结合蛋白(TBP)以及其他转录因子与染色质结合. 当基因转录被激活时, 组蛋白尤其是 H3S10 在蛋白激酶的作用下, 磷酸化水平升高. 同时, PP1 功能受抑, 解除与 HDACs 的结合, HDACs 活性降低, 组蛋白(尤其是 H3K14、H4K5)乙酰化水平升高, 当然这其中组

蛋白乙酰化转移酶 HAT 如 CBP、p300 也起一定作用. 同样的原理, 组蛋白(H3K36)甲基化水平也升高. 最终这些改变介导染色质非凝集化, 松解的结构更易于转录.

综上所述, 细胞内 ERK 信号通路催化组蛋白磷酸化, 进而促进转录的可能机制: 一方面解除负性转录调节蛋白(如 PP1, 它能招募一些染色质抑制性复合物, 从而下调转录)的结合; 另一方面招募正性转录调节蛋白、启动因子和延长因子, 促使 RNA 聚合酶 II 与 DNA 模板结合, 促进转录进行^[55]. 其中, 组蛋白磷酸化对乙酰化的调节作用显得尤为重要. 组蛋白乙酰化修饰调节是目前学习记忆表观遗传学机制研究中较为热门的话题, 参与记忆获取到消退的各个阶段, 而乙酰化调控异常可导致记忆功能障碍^[5, 56]. 然而认知领域中关于组蛋白磷酸化与乙酰化间相互作用的研究甚少, 很大程度上是由于研究技术的局限, 而这也是我们未来研究需要解决的重要问题.

4 结语与展望

现有的研究已初步认识到, 组蛋白磷酸化由 ERK/MAPK 信号通路激活后, 参与学习记忆等认知功能的转录调控. 尽管研究认为 P-H3S10 可能是其他组蛋白翻译后修饰的启动程序^[57], 但仍需要更多的研究证实, 这有赖于技术层面的提高, 例如在应用 ChIP、高通量测序、全基因组分析等^[58-59]高新技术的基础上, 寻找特异性较强的拮抗剂或者基因水平选择性阻断 P-H3S10, 这样的研究结果才更能准确反映 P-H3S10 在学习记忆中的作用. 关于组蛋白磷酸化修饰调控基因转录的机制大部分是体外细胞研究的结果, 这些机制在学习记忆过程中是否发挥作用还需进一步探讨.

由于大脑的活动过程是复杂精细的, 随着外界刺激信号的不同, 功能脑区不同, 作用的基因靶点不同, 引起的组蛋白翻译后修饰也千差万别. ERK 在认知功能表观遗传学的调控中, 除了作用于组蛋白翻译后修饰, 还可以调节非编码 RNA (microRNAs)、DNA 甲基化等^[60-61]. 因此, 组蛋白磷酸化作为 ERK/MSK1 信号通路的下游靶点并不是唯一的. 此外, 细胞核内发生的表观遗传学机制是否反过来调控着 ERK、MSK1 这些上游信号分子的生成, 这些都有待进一步研究.

未来关于学习记忆的神经表观遗传学研究的方向必定会涉及到多样且复杂的调节机制, 但

ERK/MAPK 信号的激活可能将是学习记忆中中介导表观遗传学调控的重要通路, 至于该信号通路是否在成体海马区之外表达, 以及是否通过类似的分子机制参与不同神经层面的功能调控, 这也将是非常有趣的研究课题. 总而言之, 组蛋白磷酸化参与学习记忆调控的分子机制研究为认知研究领域开辟了新的方向, 并为临床治疗与认知功能障碍相关的疾病提供理论依据以及新的潜在治疗靶点.

参 考 文 献

- [1] Maze I, Noh K M, Allis C D. Histone regulation in the CNS: basic principles of epigenetic plasticity. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2013, **38**(1): 3–22
- [2] Szyf M. Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends in Molecular Medicine*, 2015, **21**(2): 134–144
- [3] Graff J, Kim D, Dobbin M M, *et al.* Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiological Reviews*, 2011, **91**(2): 603–649
- [4] Day J J, Sweatt J D. Epigenetic mechanisms in cognition. *Neuron*, 2011, **70**(5): 813–829
- [5] Graff J, Tsai L H. Histone acetylation: molecular mnemonics on the chromatin. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013, **14**(2): 97–111
- [6] Latham J A, Dent S Y. Cross-regulation of histone modifications. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2007, **14**(11): 1017–1024
- [7] Brehove M, Wang T, North J, *et al.* Histone core phosphorylation regulates DNA accessibility. *The Journal of Biological Chemistry*, 2015, **290**(37): 22612–22621
- [8] Rossetto D, Avvakumov N, Cote J. Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. *Epigenetics*, 2012, **7**(10): 1098–1108
- [9] Crosio C, Heitz E, Allis C D, *et al.* Chromatin remodeling and neuronal response: multiple signaling pathways induce specific histone H3 modifications and early gene expression in hippocampal neurons. *Journal of Cell Science*, 2003, **116**(Pt 24): 4905–4914
- [10] Reul J M. Making memories of stressful events: a journey along epigenetic, gene transcription, and signaling pathways. *Frontiers in Psychiatry*, 2014, **5**: 5
- [11] Chandramohan Y, Droste S K, Reul J M. Novelty stress induces phospho-acetylation of histone H3 in rat dentate gyrus granule neurons through coincident signalling *via* the N-methyl-D-aspartate receptor and the glucocorticoid receptor: relevance for c-fos induction. *Journal of Neurochemistry*, 2007, **101**(3): 815–828
- [12] Chwang W B, O'riordan K J, Levenson J M, *et al.* ERK/MAPK regulates hippocampal histone phosphorylation following contextual fear conditioning. *Learning & Memory*, 2006, **13**(3): 322–328
- [13] Chwang W B, Arthur J S, Schumacher A, *et al.* The nuclear kinase mitogen- and stress-activated protein kinase 1 regulates hippocampal chromatin remodeling in memory formation. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2007, **27**(46): 12732–12742
- [14] Koshibu K, Graff J, Beullens M, *et al.* Protein phosphatase 1 regulates the histone code for long-term memory. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2009, **29**(41): 13079–13089
- [15] Koshibu K, Graff J, Mansuy I M. Nuclear protein phosphatase-1: an epigenetic regulator of fear memory and amygdala long-term potentiation. *Neuroscience*, 2011, **173**: 30–36
- [16] Graff J, Koshibu K, Jouvenceau A, *et al.* Protein phosphatase 1-dependent transcriptional programs for long-term memory and plasticity. *Learning & Memory*, 2010, **17**(7): 355–363
- [17] Besnard A, Laroche S, Caboche J. Comparative dynamics of MAPK/ERK signalling components and immediate early genes in the hippocampus and amygdala following contextual fear conditioning and retrieval. *Brain Structure & Function*, 2014, **219**(1): 415–430
- [18] Maity S, Jarome T J, Blair J, *et al.* Noradrenaline goes nuclear: epigenetic modifications during long-lasting synaptic potentiation triggered by activation of beta-adrenergic receptors. *The Journal of Physiology*, 2016, **594**(4): 863–881
- [19] Rubinfeld H, Seger R. The ERK cascade: a prototype of MAPK signaling. *Molecular Biotechnology*, 2005, **31**(2): 151–174
- [20] Boulton T G, Nye S H, Robbins D J, *et al.* ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell*, 1991, **65**(4): 663–675
- [21] Gao C, Gill M B, Tronson N C, *et al.* Hippocampal NMDA receptor subunits differentially regulate fear memory formation and neuronal signal propagation. *Hippocampus*, 2010, **20**(9): 1072–1082
- [22] Menard C, Gaudreau P, Quirion R. Signaling pathways relevant to cognition-enhancing drug targets. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2015, **228**: 59–98
- [23] Gao C, Frausto S F, Guedea A L, *et al.* IQGAP1 regulates NR2A signaling, spine density, and cognitive processes. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2011, **31**(23): 8533–8542
- [24] Espana J, Gimenez-Llort L, Valero J, *et al.* Intraneuronal beta-amyloid accumulation in the amygdala enhances fear and anxiety in Alzheimer's disease transgenic mice. *Biological Psychiatry*, 2010, **67**(6): 513–521
- [25] Ribeiro F M, Paquet M, Ferreira L T, *et al.* Metabotropic glutamate receptor-mediated cell signaling pathways are altered in a mouse model of Huntington's disease. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2010, **30**(1): 316–324
- [26] Yufune S, Satoh Y, Takamatsu I, *et al.* Transient blockade of ERK phosphorylation in the critical period causes autistic phenotypes as an adult in mice. *Scientific Reports*, 2015, **5**: 10252
- [27] English J D, Sweatt J D. A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, **272**(31): 19103–19106
- [28] English J D, Sweatt J D. Activation of p42 mitogen-activated

- protein kinase in hippocampal long term potentiation. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, **271**(40): 24329–24332
- [29] Nabavi S, Fox R, Proulx C D, *et al.* Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, 2014, **511**(7509): 348–352
- [30] Harvey C D, Yasuda R, Zhong H, *et al.* The spread of Ras activity triggered by activation of a single dendritic spine. *Science*, 2008, **321**(5885): 136–140
- [31] Zhai S, Ark E D, Parra-Bueno P, *et al.* Long-distance integration of nuclear ERK signaling triggered by activation of a few dendritic spines. *Science*, 2013, **342**(6162): 1107–1111
- [32] Phan T X, Chan G C, Sindreu C B, *et al.* The diurnal oscillation of MAP (mitogen-activated protein) kinase and adenylyl cyclase activities in the hippocampus depends on the suprachiasmatic nucleus. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2011, **31**(29): 10640–10647
- [33] Kopec A M, Philips G T, Carew T J. Distinct growth factor families are recruited in unique spatiotemporal domains during long-term memory formation in aplysia californica. *Neuron*, 2015, **86** (5): 1228–1239
- [34] Wang W, Pan Y W, Zou J, *et al.* Genetic activation of ERK5 MAP kinase enhances adult neurogenesis and extends hippocampus-dependent long-term memory. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2014, **34**(6): 2130–2147
- [35] Pan Y W, Chan G C, Kuo C T, *et al.* Inhibition of adult neurogenesis by inducible and targeted deletion of ERK5 mitogen-activated protein kinase specifically in adult neurogenic regions impairs contextual fear extinction and remote fear memory. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2012, **32**(19): 6444–6455
- [36] Yang S H, Sharrocks A D, Whitmarsh A J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene*, 2013, **513**(1): 1–13
- [37] Ciccarelli A, Giustetto M. Role of ERK signaling in activity-dependent modifications of histone proteins. *Neuropharmacology*, 2014, **80**: 34–44
- [38] Thomas G M, Huganir R L. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004, **5**(3): 173–183.
- [39] Roskoski R, Jr. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacological Research: the Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 2012, **66**(2): 105–143
- [40] Wiegert J S, Bading H. Activity-dependent calcium signaling and ERK-MAP kinases in neurons: a link to structural plasticity of the nucleus and gene transcription regulation. *Cell Calcium*, 2011, **49**(5): 296–305
- [41] Besnard A, Galan-Rodriguez B, Vanhoutte P, *et al.* Elk-1 a transcription factor with multiple facets in the brain. *Frontiers in Neuroscience*, 2011, **5**: 35
- [42] Sassone-Corsi P, Mizzen C A, Cheung P, *et al.* Requirement of Rsk-2 for epidermal growth factor-activated phosphorylation of histone H3. *Science*, 1999, **285**(5429): 886–891
- [43] Soloaga A, Thomson S, Wiggin G R, *et al.* MSK2 and MSK1 mediate the mitogen- and stress-induced phosphorylation of histone H3 and HMG-14. *The EMBO Journal*, 2003, **22**(11): 2788–2797
- [44] Kim H G, Lee K W, Cho Y Y, *et al.* Mitogen- and stress-activated kinase 1-mediated histone H3 phosphorylation is crucial for cell transformation. *Cancer Research*, 2008, **68**(7): 2538–2547
- [45] Ciccarelli A, Calza A, Santoru F, *et al.* Morphine withdrawal produces ERK-dependent and ERK-independent epigenetic marks in neurons of the nucleus accumbens and lateral septum. *Neuropharmacology*, 2013, **70**: 168–179
- [46] Costa-Mattioli M, Sossin W S, Klann E, *et al.* Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron*, 2009, **61**(1): 10–26
- [47] Alberini C M, Kandel E R. The regulation of transcription in memory consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2015, **7**(1): a021741
- [48] Lo W S, Trievel R C, Rojas J R, *et al.* Phosphorylation of serine 10 in histone H3 is functionally linked *in vitro* and *in vivo* to Gcn5-mediated acetylation at lysine 14. *Molecular Cell*, 2000, **5**(6): 917–926
- [49] Clements A, Poux A N, Lo W S, *et al.* Structural basis for histone and phosphohistone binding by the GCN5 histone acetyltransferase. *Molecular Cell*, 2003, **12**(2): 461–473
- [50] Vandemark A P, Kasten M M, Ferris E, *et al.* Autoregulation of the rsc4 tandem bromodomain by gcn5 acetylation. *Molecular Cell*, 2007, **27**(5): 817–828
- [51] Zippo A, De Robertis A, Serafini R, *et al.* PIM1-dependent phosphorylation of histone H3 at serine 10 is required for MYC-dependent transcriptional activation and oncogenic transformation. *Nature Cell Biology*, 2007, **9**(8): 932–944
- [52] Macdonald N, Welburn J P, Noble M E, *et al.* Molecular basis for the recognition of phosphorylated and phosphoacetylated histone h3 by 14-3-3. *Molecular Cell*, 2005, **20**(2): 199–211
- [53] Zippo A, Serafini R, Rocchigiani M, *et al.* Histone crosstalk between H3S10ph and H4K16ac generates a histone code that mediates transcription elongation. *Cell*, 2009, **138**(6): 1122–1136
- [54] Qiao H, Foote M, Graham K, *et al.* 14-3-3 proteins are required for hippocampal long-term potentiation and associative learning and memory. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2014, **34**(14): 4801–4808
- [55] Berger S L. Cell signaling and transcriptional regulation *via* histone phosphorylation. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 2010, **75**: 23–26
- [56] Lu X, Wang L, Yu C, *et al.* Histone acetylation modifiers in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2015, **9**: 226
- [57] Liokatis S, Stutzer A, Elsasser S J, *et al.* Phosphorylation of histone H3 Ser10 establishes a hierarchy for subsequent intramolecular modification events. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2012, **19**(8): 819–823
- [58] Zhou V W, Goren A, Bernstein B E. Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nature Reviews Genetics*, 2011, **12**(1): 7–18
- [59] Ho J W, Jung Y L, Liu T, *et al.* Comparative analysis of metazoan

- chromatin organization. *Nature*, 2014, **512**(7515): 449–452
- [60] Fiumara F, Rajasethupathy P, Antonov I, *et al.* MicroRNA-22 gates long-term heterosynaptic plasticity in aplysia through presynaptic regulation of CPEB and downstream targets. *Cell Reports*, 2015, **11**(12): 1866–1875.
- [61] Stragier E, Martin V, Davenas E, *et al.* Brain plasticity and cognitive functions after ethanol consumption in C57BL/6J mice. *Translational Psychiatry*, 2015, **5**: e696

Molecular Mechanisms of Histone Phosphorylation in Regulating Learning and Memory*

LIU Xiao-Ya, GAO Can**

(Jiangsu Key Laboratory of Anesthesiology, Jiangsu Key Laboratory of Anesthesia and Analgesia Application,
Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China)

Abstract Histone phosphorylation is a kind of post-translational modifications, which belongs to the regulation of epigenetics. It was found to play an important role in DNA repair and cell division. In recent years, more and more studies have shown that it also regulates cognitive function such as learning and memory. Here, we reviewed recent findings about the role of histone phosphorylation in learning and memory, as well as the molecular mechanisms for its upstream signal pathways and downstream regulation in transcription to provide new theoretical basis and therapeutic targets at cognitive disorders.

Key words histone phosphorylation, epigenetics, extracellular signal regulated kinase(ERK), mitogen- and stress-activated protein kinase1(MSK1), transcriptional regulation, learning and memory

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0106

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(81471101, 81273489).

**Corresponding author.

Tel: 86-516-83262693, E-mail: gaocan@xzm.edu.cn

Received: March 30, 2016 Accepted: July 26, 2016