

技术方法

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000029

乙酰化生物学研究进展

刘霞¹, 张亮¹, 黄荣忠¹, 王啸², 王明菊¹, 杨柳³, 张陆军³, 陈世刚³, 谢鹏¹

(重庆医科大学 1. 附属第一医院神经内科; 2. 基础医学院神经科学研究中心;

3. 药学院药理学实验室, 重庆 400016)

【摘要】自从可逆性蛋白质乙酰化修饰发现以来, 前 30 年的研究多局限于探索组蛋白乙酰化修饰参与染色质重塑和基因转录的调控, 并发现了作用于组蛋白的乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)、去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)及去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACI)。近十年来, 随着在细胞核外的细胞成分中发现乙酰化的非组蛋白及其相关的修饰酶, 可逆性的乙酰化修饰在多种细胞生命过程中存在调控潜能逐渐得到认识。然而, 复杂的生物学过程涉及到的蛋白质乙酰化修饰谱还不明确。由于技术的发展, 目前已经可以在全蛋白质组学水平对乙酰化修饰进行鉴定和定量分析。这些研究结果揭示了乙酰化组学的复杂性, 提出乙酰化修饰可能与磷酸化修饰一样普遍存在, 并在生物学过程的调控中发挥着重要作用。全面的蛋白质乙酰化鉴定是一个有待继续探索的领域, 将会提供更全面更有价值的蛋白质乙酰化修饰谱信息。

【关键词】蛋白质组蛋白; 乙酰化修饰谱; 质谱; 乙酰转移酶; 去乙酰化酶; 去乙酰化酶抑制剂

【中图分类号】Q816

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-01-25

Protein acetylome: the emergencing acetylation biology

Liu Xia¹, Zhang Liang¹, Huang Rongzhong¹, Wang Xiao²,Wang Mingju¹, Yang Liu³, Zhang Lujun³, Chen Shigang³, Xie Peng¹

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital; 2. Institute of Neuroscience,

College of Basic Medical Science; 3. Laboratory of Pharmacology, College of Pharmacy,

Chongqing Medical University)

【Abstract】For the first 30 years since its discovery, reversible protein acetylation has been studied and understood almost exclusively in the context of chromatin remodeling and gene transcription accompanying the research of histone acetyltransferase (HAT), histone deacetylase (HDAC) and HDAC inhibitors (HDACI). With the discovery of non-histone acetylated proteins and acetylation-modifying enzymes in cellular compartments outside the nucleus, the regulatory potential in diverse cell progressing of reversible acetylation has slowly been recognized in the last decade. However, the scope of protein acetylation involvement in complex biological processes remains uncertain. The recent development of new technology has enabled, for the first time, the identification and quantification of the acetylome, acetylation events at the whole-proteome level. These efforts have uncovered a stunning complexity of the acetylome that potentially rivals that of the phosphoproteome. The remarkably ubiquitous and conserved nature of protein acetylation revealed by these new studies suggests the regulatory power of this dynamic modification. The establishment of comprehensive acetylomes will change the landscape of protein acetylation, where an exciting research frontier awaits.

【Key words】histone protein; acetylome; mass spectrometry; acetyltransferase; deacetylase; histone deacetylase inhibitor

1 乙酰化修饰及其调节酶

1.1 乙酰化修饰

DNA 序列变化以外的可遗传的基因表达改变影响基因转录活性而不涉及 DNA 序列改变, 这种基因表达调控方式称为表观转录调控, 其研究主要集中于不涉及 DNA 序列改

变的 DNA 甲基化和染色质组蛋白修饰两方面。对乙酰化修饰的认识是从组蛋白开始的。在组蛋白的多种共价修饰方式中, 乙酰化修饰是基因转录调控的重要机制^[1]。组蛋白不仅有结合 DNA 的作用, 而且组蛋白乙酰化直接参与基因活化。特定基因部位的组蛋白乙酰化以位点特异方式进行。组蛋白乙酰化是动态的, 主要由组蛋白乙酰转移酶(histone acetylases, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)催化完成。

1.2 HAT 和 HDAC

根据催化区域的序列同源性和底物特异性, 酿酒酵母中的 HAT 分属 4 个家族, 即 GNAT、MYST、P300/CBP 和 Basal TF, 在形成 HAT 复合物、作用底物及功能上具有不同特点

作者介绍: 刘霞, Email: 805455518@qq.com,

研究方向: 中枢神经系统感染。

通信作者: 谢鹏, Email: Xiepeng@cqmu.edu.cn。

基金项目: 国家“973”资助项目(编号: 2009CB918300)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000029.html>

(表 1)。HAT 通常以复合物的形式存在。尽管单一的 HAT 就能乙酰化游离的组蛋白,然而对于核小体中组蛋白的乙酰化作用则必须通过包括 HAT 在内的多蛋白复合物共同参与其中^[2]。其他真核生物的 HAT 除了这 4 大家族外,还存在第 5 大家族核受体协同因子。HAT 除通过对组蛋白的乙酰化而参与基因转录调控外,还可乙酰化其他非组蛋白成分如转录因子(p53、GATA1、EKLF、SCL、E2F1)、转录辅调节因子、DNA 结合蛋白、非细胞核蛋白等。

表 1 酿酒酵母中 HAT 的分类与特点
Tab.1 Classification and characteristics of HAT families in *saccharomyces cerevisiae*

HAT 家族	酿酒酵母中的 HAT	HAT 复合物	HAT 作用底物	功能
GNAT	Gcn5	SAGA	H3/H2B	共激活剂
		ADA	H4	DNA 修复
		SLIK/SALSA		
	Hat1	HAT-B	H4/H2A	组蛋白沉积 染色质组装 基因沉默
MYST	Elp3	Elongator	H3/H4	延伸因子 染色质重塑
	Hpa2		H3/H4	未知
	Esa1	NuA4Piccolo	H2A/H4	转录激活
		NuA4	H3	细胞周期 DNA 修复
	Sas2	SAS	H4	基因沉默
P300/CBP	Sas3	NuA3	H3	转录激活和延伸
	Rtt109		H3	基因组稳定性 转录延伸
				转录启动
Basal TFs	Taf1	TFIID	H3	转录启动

根据系统发生学分析和酶催化机制的不同,可以将 HDAC 分为 3 大类^[3](表 2)。除了调节染色质重塑和基因转录,HDAC 也作用于非组蛋白,参与其他细胞功能^[4-6]。此外,人类 SIRT3 是线粒体中的 NAD⁺依赖性 HDAC。

表 2 酿酒酵母及人的 HDAC 的分类
Tab.2 Classification of yeast and mammalian HDAC

类别	酿酒酵母		哺乳动物	
	HDAC	HDAC 复合物	HDAC	HDAC 复合物
I	Rpd3	Sin3	HDAC1, -2	Sin3, NuRD, CoREST
	Hos1		HDAC3	N-CoR, SMRT
	Hos2	Set3	HDAC8	
II	Hda1	Hda2/Hda3	HDAC4, -5, -7, -9	
			HDAC6	P97/PLAP
			HDAC10	
III	Sirt2	Sir4, Net1	SIRT1~7	
	Hst1	Set3, Sum1		
	Hst2~4			

注:酵母 Hos3 和人 HDAC11 属于其他分类,未列入表中

1.3 去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACI)
HDACI 按结构主要分为:(1)短链脂肪酸:包括丁酸、苯丁酸、丙戊酸;(2)氧肟酸盐(异羟肟酸)类:包括曲古抑菌素 A (trichostatin A, TSA)和辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA)等;(3)环四肽类:包括 apicidin 和缩酚酸肽等;(4)苯甲酰胺类:包括 MS-275 和 CI-994 等。大量的 HDACI 已被研发,同时在临床试验中进行评估,表现出了较好的抗肿瘤活性。并且不断有证据表明 HDACI 具有选择性抗炎及特异的免疫调节活性作用^[7]。

2 乙酰化修饰研究的新方向:从组蛋白到非组蛋白

四十余年前,首次在组蛋白上发现了赖氨酸残基乙酰化修饰现象^[8]。前三十年的研究多局限于探索组蛋白修饰参与基因转录的现象和机制,证实了可逆性的乙酰化修饰在染色质重塑中的基本作用,而染色质重塑对基因转录过程有至关重要的影响^[9]。HAT 和 HDAC 在转录过程中发挥着辅助激活因子和辅助阻遏因子的作用,这些研究结果有力的支撑乙酰化修饰研究的重要性^[10]。组蛋白曾是乙酰化修饰研究的主要目标,但是在其他蛋白中也存在着乙酰化修饰的现象^[11-13]。HDAC6 和 sirtuin2 相关的 SIRT3 分别是微管相关 HDAC 和线粒体基质 HDAC,这些发现提示赖氨酸乙酰化不是仅仅发生于核组蛋白^[14-16]。

近十年来,随着在细胞核外的细胞成分中发现了乙酰化的非组蛋白和乙酰化修饰酶,可逆性的乙酰化修饰存在调控潜能逐步得到重视。蛋白质乙酰化不仅参与转录调控,而且参与了信号通路调控、代谢调控、蛋白质稳定性以及病原微生物感染调控等重要生理功能。乙酰化修饰从组蛋白走向非组蛋白的深入研究,是必然的发展方向,但是其发展有赖于乙酰化修饰鉴定技术的进步。

3 乙酰化修饰鉴定技术的发展

3.1 稳态下的乙酰化修饰鉴定

蛋白质磷酸化相对易于鉴定,可以使用原位磷酸化标记、灵敏的磷酸化特异性抗体等有力的工具进行研究,可是用于蛋白质乙酰化研究的手段和方法十分有限。技术上存在的困难将蛋白质乙酰化的研究局限于蛋白质-蛋白质相互作用的层面,不能提供蛋白质乙酰化及特异性位点乙酰化修饰的全貌。2006 年,美国的 Kim 等^[17]首次使用在全蛋白质组学水平进行乙酰化修饰研究的方法,用赖氨酸乙酰化特异性抗体富集乙酰化肽段,然后 nano-HPLC/MS/MS 进行鉴定,在 200 多个蛋白质中鉴定出大约 400 个赖氨酸乙酰化位点。除了已经知道的可以发生乙酰化的组蛋白和一些转录调节因子,乙酰化也发生在一些与细胞信号通路相关的蛋白上面,涉及到 RNA 拼接和代谢作用等。这项研究具有 2 项重要意义。首先,这些结果首次展示了乙酰化修饰谱的复杂性,表明乙酰化可以发生在与转录调控不相关的蛋白质中;其次,抗体富集乙酰化多肽技术的建立为后来在乙酰化研究领域的迅速突破提供了工具。进而, Kim 等^[17]的研究揭示了乙酰化在线粒体中广泛存在,超过 20%的线粒体蛋白发生了乙酰化。因此, sir-

tuin2 相关的 HDAC 存在于线粒体基质中并非巧合^[15-16]。尽管对线粒体 HAT 的了解尚不十分清晰,但这些结果仍然提示了线粒体的功能及代谢作用可能是可逆性乙酰化修饰的重要调节靶点。

3.2 动态下的乙酰化修饰鉴定

Kim 等^[17]采用的方法提供了稳态下乙酰化组学的研究结果。从笔者对组蛋白的研究经验中得知,乙酰化修饰是一个动态的,被高度调节的过程。因此,进行乙酰化修饰的定量分析是功能乙酰化组学建立的关键,是进行特异性功能分析的有力手段。德国 Choudhary 团队^[18]采用细胞培养条件下稳定同位素标记(stable isotope labeling with amino acids in cell culture, SILAC)技术及高分辨率和高灵敏度的 LTQ Orbitrap 组合式质谱仪完成了乙酰化组学的全面鉴定。通过用不同分子量的同位素标记细胞的蛋白质, SILAC 技术在不同实验条件下对混合的蛋白质组中特异性乙酰化肽段进行定量分析,并且将错误率控制在 0.1%~0.3% 的低水平^[19]。

尽管赖氨酸乙酰化是一个作用广泛的信号修饰逐步得到认可^[20-21],但是可逆性的乙酰化修饰是否和可逆性的磷酸化修饰一样,作为调节性修饰广泛地发挥着重要的作用?或者,乙酰化修饰仅在有限的蛋白和有限的生物学过程中发挥着比较特殊的修饰作用? Choudhary 等^[18]的研究结果为这个问题提供了答案。Choudhary 等^[18]在大约 1 700 个乙酰化蛋白中鉴定出超过 3 500 个乙酰化位点,而磷酸化组学在大约 2 200 个蛋白中鉴定出 6 600 个磷酸化位点^[22]。因此,乙酰化组学几乎接近磷酸化组学这一最重要的蛋白修饰的水平。乙酰化组学的规模提示可逆性乙酰化具有广泛存在和调节潜能特性。

3.3 活体中动态下的乙酰化修饰鉴定

SILAC 联合质谱检测技术对于乙酰化的全面鉴定及定量分析是十分有利的,但也存在一些缺陷。例如,在探讨蛋白质乙酰化与代谢之间的潜在联系时,应该选择禁食等刺激下活体乙酰化组学的定量改变进行研究。因为 SILAC 技术是基于对成对样本用稳定同位素进行蛋白标记的,这一过程很难在活体动物中进行。非标记定量(label-free quantification, LFQ)质谱能够满足这种需求,但是其准确程度要低于 SILAC 技术。Schwer 等^[23]采用 LFQ 质谱鉴定出能量限制引起的活体乙酰化修饰改变,能量限制引起超过 70 个线粒体蛋白的乙酰化修饰改变在 2.5 倍以上。能量限制引起的寿命延长需要 sirtuin2 HDAC 的作用^[24],而线粒体中至少有 2 个 sirtuin2 相关的 HDAC^[15-16, 25]。这些发现不仅将线粒体乙酰化组学与能量限制、生命周期调控联系在一起,而且证实了使用 LFQ 质谱在组织中进行乙酰化事件的全面定量分析是可行的。

4 乙酰化修饰机制及功能的探讨

乙酰化修饰是如何影响蛋白质生物活性,具有怎样的调节功能,目前仍然知之甚少。组蛋白乙酰化修饰的研究表明乙酰化至少在一定程度上通过中和赖氨酸正电荷起作用^[26]。组蛋白的乙酰化利于转录因子与 DNA 的识别与结合,同时乙酰化作为一种信号可以诱导转录因子间的相互结合。许多在染色质相关蛋白中发现的进化保守性蛋白模块作为溴结构域可以识别和绑定乙酰化的赖氨酸^[27]。赖氨酸乙酰化可能

采取和赖氨酸泛素化,特异性磷酸化同样的方式,招募和装配具有赖氨酸乙酰化绑定活性的蛋白复合物。在细胞质或线粒体中是否也存在具有赖氨酸乙酰化绑定活性的蛋白结构域仍然是一个有待探索的领域。

Choudhary 等^[18]的研究发现许多发生乙酰化的蛋白是大分子复合物的成分,同时鉴定出一些乙酰化调节功能网络,包括与染色体重塑、RNA 拼接、核转运及 actin 细胞骨架重塑装置相关的网络。这些发现提示乙酰化组学具有高度网络连通性。异常丰富的乙酰化修饰提示多个同时发生的乙酰化事件可能对多蛋白复合物的功能调节发挥重要作用。如果赖氨酸乙酰化绑定活性在这些复合物中确实存在,那么赖氨酸乙酰化的丰度则提供了调节这些复合物装配的机制。

全面乙酰化组学鉴定表明许多发生乙酰化修饰的蛋白同时发生了其他的翻译后修饰。例如,ATM 和 Cdc2 家族的蛋白激酶发生了乙酰化,乙酰化修饰可能对蛋白激酶活性发生广泛的调节作用^[28]。另外,一些发生了其他赖氨酸修饰如泛素化、甲基化的酶也可以被乙酰化。乙酰化与其他翻译后修饰的交互作用可能进一步扩大了乙酰化修饰的调节作用。

5 乙酰化修饰和 HDAC 抑制剂研究的临床意义

全面的乙酰化修饰鉴定信息具有重要的临床意义。美国国家癌症研究所网站上公布了 100 多个 HDACi 用于肿瘤治疗的临床试验。其他的研究发现 HDACi 可能对治疗神经变性疾病、炎症疾病同样有效^[29-30]。但是,HDACi 治疗作用的机制仍不清楚。鉴定出这些治疗用 HDACi 的乙酰化靶点可能是揭示乙酰化修饰与治疗活性相关性的关键。

Choudhary 等^[18]鉴定出了作为 HDACi 的 SAHA 及 MS-275 作用下的乙酰化修饰改变。SAHA 是除了 SIR2 家族外所有 HDAC 的抑制剂^[31],而 MS-275 选择性的作用于主要位于细胞核中的第 1 类 HDAC^[32-33]。经 SAHA 和 MS-275 治疗后,只有 10% 的乙酰化位点发生乙酰化上调。而且,SAHA 引起 Hsp90 蛋白乙酰化并且抑制了 Hsp90 蛋白活性,而 MS-275 对 Hsp90 蛋白没有同样的作用^[34-35]。与此相反,MS-275 引起 p53 蛋白乙酰化并且抑制了 p53 蛋白活性,而 SAHA 没有发挥同样的作用。这些实验结果不仅提示 HDACi 在体内具有比预期更为特异性和局限性的作用,并且说明了不同的 HDACi 对特异性的乙酰化修饰具有显著不同的作用,从而与它们独特的治疗活性相关联。因此,HDACi 作用下的功能乙酰化图谱的建立有助于阐明特异性 HDACi 具有治疗活性的机制,也可能为这些复合物指出更好的治疗研究策略。

6 乙酰化修饰生物学时代到来

蛋白质乙酰化修饰鉴定数据正在快速增长,尽管这些数据证明了蛋白质乙酰化是普遍存在的现象,但是并没有揭示出这些修饰的功能。正如早期基因芯片研究所面临的挑战一样,检测的技术不断进步带来了大量乙酰化修饰的数据,从中提取有用的信息还有赖于更优质的计算机工具和分析工具。可以预见编码乙酰化组学的研究将成为令人振奋的科学

前沿领域,这一科研领域将会聚集各学科的研究者共同探讨蛋白质乙酰化调控功能的重大意义。英国剑桥的Kouzarides^[36]曾提出了这样的问题:乙酰化修饰是否是和磷酸化修饰形成竞争的调控修饰?尽管答案莫衷一是,但是过去的几年里蛋白质乙酰化研究的结果大量增加提示着答案可能即将浮出水面。不可否认的是,乙酰化修饰生物学时代已经到来了。

参 考 文 献

- [1] Yuan H, Reddy MA, Sun G, et al. Involvement of p300/CBP and epigenetic histone acetylation in TGF- β 1-mediated gene transcription in mesangial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F601-613.
- [2] Arnold KM, Lee S, Denu JM. Processing mechanism and substrate selectivity of the core NuA4 histone acetyltransferase complex[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(5): 727-737.
- [3] Verdone L, Agricola E, Caserta M, et al. Histone acetylation in gene regulation[J]. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2006, 5(3): 209-221.
- [4] Kloster MM, Naderi EH, Haaland I, et al. cAMP signalling inhibits p53 acetylation and apoptosis via HDAC and SIRT deacetylases[J]. *Int J Oncol*. 2013. doi: 10.3892/ijo.2013.1853. [Epub ahead of time].
- [5] Kaplun A, Dzinic S, Bernardo M, et al. Tumor suppressor maspin as a rheostat in HDAC regulation to achieve the fine-tuning of epithelial homeostasis[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2012, 22(3): 249-258.
- [6] Kallsen K, Andresen E, Heine H. Histone deacetylase (HDAC) 1 controls the expression of beta defensin 1 in human lung epithelial cells[J]. *PLOS ONE*, 2012, 7(11): e50000.
- [7] Gregoire S, Xiao L, Nie J, et al. Histone deacetylase 3 interacts with and deacetylates myocyte enhancer factor 2[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(4): 1280-1295.
- [8] Gershey EL, Vidali G, Allfrey VG. Chemical studies of histone acetylation. the occurrence of epsilon-N-acetyllysine in the f2a1 histone[J]. *J Biol Chem*, 1968, 243(19): 5018-5022.
- [9] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code[J]. *Science*, 2001, 293(5532): 1074-1080.
- [10] Xu L, Glass CK, Rosenfeld MG. Coactivator and corepressor complexes in nuclear receptor function[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1999, 9(2): 140-147.
- [11] Huo L, Li D, Sun X, et al. Regulation of Tat acetylation and transactivation activity by the microtubule-associated deacetylase HDAC6[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(11): 9280-9286.
- [12] Kim K, Heo K, Choi J, et al. Vpr-binding protein antagonizes p53-mediated transcription via direct interaction with H3 tail[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(4): 783-796.
- [13] Simmons GE Jr, Taylor HE, Hildreth JE. Caveolin-1 suppresses human immunodeficiency virus-1 replication by inhibiting acetylation of NF- κ B[J]. *Virology*, 2012, 432(1): 110-119.
- [14] Hubbert C, Guardiola A, Shao R, et al. HDAC6 is a microtubule-associated deacetylase[J]. *Nature*, 2002, 417(6887): 455-458.
- [15] Onyango P, Celic I, McCaffery JM, et al. SIRT3, a human SIRT2 homologue, is an NAD-dependent deacetylase localized to mitochondria[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(21): 13653-13658.
- [16] Schwer B, North BJ, Frye RA, et al. The human silent information regulator (Sir)2 homologue hSIRT3 is a mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide-dependent deacetylase[J]. *J Cell Biol*, 2002, 158(4): 647-657.
- [17] Kim SC, Sprung R, Chen Y, et al. Substrate and functional diversity of lysine acetylation revealed by a proteomics survey[J]. *Mol Cell*, 2006, 23(4): 607-618.
- [18] Choudhary C, Kumar C, Gnäd F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions[J]. *Science*, 2009, 325(5942): 834-840.
- [19] Mann M. Functional and quantitative proteomics using SILAC[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(12): 952-958.
- [20] Cohen T, Yao TP. AcK-knowledge reversible acetylation[J]. *Sci STKE*, 2004, 2004(245): 42.
- [21] Yang XJ, Seto E. Lysine acetylation: codified crosstalk with other posttranslational modifications[J]. *Mol Cell*, 2008, 31(4): 449-461.
- [22] Olsen JV, Blagoev B, Gnäd F, et al. Global, in vivo, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks[J]. *Cell*, 2006, 127(3): 635-648.
- [23] Schwer B, Eckersdorff M, Li Y, et al. Calorie restriction alters mitochondrial protein acetylation[J]. *Aging Cell*, 2009, 8(5): 604-606.
- [24] Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Science*, 2000, 289(5487): 2126-2128.
- [25] Nakagawa T, Lomb DJ, Haigis MC, et al. SIRT5 Deacetylates carbamoyl phosphate synthetase 1 and regulates the urea cycle[J]. *Cell*, 2009, 137(3): 560-570.
- [26] Ren Q, Gorovsky MA. Histone H2A.Z acetylation modulates an essential charge patch[J]. *Mol Cell*, 2001, 7(6): 1329-1335.
- [27] Mujtaba S, He Y, Zeng L, et al. Structural mechanism of the bromodomain of the coactivator CBP in p53 transcriptional activation[J]. *Mol Cell*, 2004, 13(2): 251-263.
- [28] Trosky JE, Li Y, Mukherjee S, et al. VopA inhibits ATP binding by acetylating the catalytic loop of MAPK kinases[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(47): 34299-34305.
- [29] Halili MA, Andrews MR, Sweet MJ, et al. Histone deacetylase inhibitors in inflammatory disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2009, 9(3): 309-319.
- [30] Kazantsev AG, Thompson LM. Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(10): 854-868.
- [31] Marks PA, Xu WS. Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(4): 600-608.
- [32] Hu E, Dul E, Sung CM, et al. Identification of novel isoform-selective inhibitors within class I histone deacetylases[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(2): 720-728.
- [33] Saito A, Yamashita T, Mariko Y, et al. A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-275, with marked in vivo antitumor activity against human tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(8): 4592-4597.
- [34] Kovacs JJ, Murphy PJ, Gaillard S, et al. HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor[J]. *Mol Cell*, 2005, 18(5): 601-607.
- [35] Bali P, Pranpat M, Bradner J, et al. Inhibition of histone deacetylase 6 acetylates and disrupts the chaperone function of heat shock protein 90: a novel basis for antileukemia activity of histone deacetylase inhibitors[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(29): 26729-26734.
- [36] Kouzarides T. Acetylation: a regulatory modification to rival phosphorylation[J]. *EMBO J*, 2000, 19(6): 1176-1179.

(责任编辑:唐秋姗)