

# 组蛋白去乙酰化酶抑制剂影响的代谢相关基因的组学筛查及验证

曹继红<sup>1</sup>, 廖尉廷<sup>2</sup>, 沃琤<sup>1</sup>, 徐国荣<sup>1</sup>, 徐焕新<sup>1</sup>, 李平龙<sup>1</sup>, 陶冶<sup>1</sup>, 王鹏<sup>1</sup>,  
林加日<sup>2</sup>, 邓连瑞<sup>3</sup>

1. 九江市第三人民医院, 九江 332000;
2. 南昌大学转化医学研究院, 南昌 330000;
3. 南昌大学第四附属医院, 南昌 330000

**摘要:** 组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylases, HDACs)催化组蛋白去乙酰化, 与细胞增殖、分化及凋亡等诸多过程密切相关。HDAC 抑制剂(HADC inhibitors, HADCIs)具有潜在的抗肿瘤作用, 是近年药物筛查的热点之一。近期研究提示 HDAC2 可通过影响细胞代谢过程发挥抗肿瘤作用, 但各类 HDACIs 调控代谢过程的机制尚待研究。本研究以肝细胞系(HepG2)为研究对象, 整合比较了两种 HDACIs(TSA 和 SAHA)的表达谱数据。在 TSA 处理组中, 筛查到 380 个差异表达基因(DEGs)及 35 个 DEGs 富集的 KEGG 通路; SAHA 处理组的表达分析印证了大多数 DEGs(177/380)和富集通路(23/35)。比较分析发现, 在这两类 HDACIs 共同影响的通路中, 近一半通路(9/23)与代谢有关; 近 1/3 共享 DEGs(66/177)参与代谢过程。通过 HDAC2 siRNA 细胞实验证实了 TSA 和 SAHA 对代谢基因的影响。本研究结果显示 HDACIs 在治疗肿瘤等代谢性疾病方面具有潜在的应用价值。

**关键词:** 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 代谢; 基因表达

## Transcriptome screening and verification of genes related to metabolism affected by histone deacetylase inhibitors

Jihong Cao<sup>1</sup>, Weiting Liao<sup>2</sup>, Cheng Wo<sup>1</sup>, Guorong Xu<sup>1</sup>, Huanxin Xu<sup>1</sup>, Pinglong Li<sup>1</sup>,  
Ye Tao<sup>1</sup>, Peng Wang<sup>1</sup>, Jiari Lin<sup>2</sup>, Lianrui Deng<sup>3</sup>

1. Jiujiang Third People's Hospital, Jiujiang 332000, China;
2. Institute for Translational Medicine, Nanchang University, Nanchang 330000, China;
3. The Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330000, China

**Abstract:** Histone deacetylases (HDACs) are responsible for catalyzing the deacetylation of histones,

收稿日期: 2015-05-12; 修回日期: 2015-08-09

基金项目: 江西省自然科学基金项目(编号: 20122BAB215020)和江西省卫生厅科技计划项目(编号: 20143259、20143260)资助

作者简介: 曹继红, 副主任医师, 专业方向: 肝脏疾病。E-mail: caojihong1234@163.com

廖尉廷, 本科在读。E-mail: liaoweitingl@163.com

曹继红、廖尉廷为并列第一作者。

通讯作者: 邓连瑞, 讲师, 研究方向: 分子诊断。E-mail: lrdeng@163.com

DOI: 10.16288/j.ycz.15-128

网络出版时间: 2015-8-12 9:06:33

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20150812.0906.004.html>

which closely related to many biological processes such as cell proliferation, differentiation and apoptosis. In recent years, HDAC inhibitors (HADCIs), with the anti-tumor potential, have been hot-spots of drug screening. Although the latest studies suggested that HDAC2 might influence the metabolism, the mechanism of HADCIs in metabolic regulation is still unclear. Here, we integrated the gene expression profiling of HADCIs (TSA and SAHA) in hepatocellular carcinoma cell (HepG2). The results showed 380 differentially expressed genes (DEGs) and 35 KEGG pathways enriched by DEGs in TSA-treatment group. Most of DEGs (177/380) and KEGG pathways (23/35) from TSA-treatment groups were confirmed by SAHA-treatment. About half of KEGG pathways (9/23) were related to metabolism, and nearly one third of common DEGs (66/177) were involved in metabolic process. Moreover, HDAC2 siRNA experiment verified the effect of HADCIs on metabolic genes, suggesting that HADCIs potentially present a practical value to prevent tumor and other metabolism-related diseases.

**Keywords:** HADCIs; metabolism; gene expression

组蛋白去乙酰化酶 (Histone deacetylases, HDACs) 催化组蛋白去乙酰化, 维系组蛋白乙酰化与去乙酰化的平衡状态, 与癌基因转录表达、细胞增殖分化及细胞凋亡等诸多过程密切相关。到目前为止, 在哺乳动物细胞中共发现 18 个 HDAC 的亚型, 根据与酵母菌 HDAC 序列的相似性, 可分为 4 类: 第 I 类包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8, 与酵母菌 pd3 蛋白相似; 第 II 类包括 HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9 和 HDAC10, 与酵母菌 Hda1 蛋白相似; 第 III 类与酵母菌的转录抑制因子 Sir2 序列相近, 可分为 SIRT1~SIRT7; 第 IV 类只含 HDAC11<sup>[1]</sup>。在细胞核内, 组蛋白 N 端赖氨酸乙酰化后, 会中和赖氨酸所带的正电荷, 从而减弱组蛋白和 DNA 负电荷间的相互作用。染色质的解聚能够促进 RNA 聚合酶和转录因子与启动子的结合, 增强 DNA 转录。

组蛋白去乙酰化酶对肿瘤的发生具有重要作用。研究表明<sup>[2~4]</sup>, 组蛋白的去乙酰化可促进肿瘤的发生。由此目前发展出了一系列 HDAC 抑制剂 (HADC inhibitors, HADCIs) 类抗肿瘤药物。曲古抑菌霉素 A (Trichostatin A, TSA) 是最早被研究的羟肟酸类 HDAC 抑制剂的代表化合物之一, 随后以 TSA 为先导化合物进一步优化结构得到 SAHA (Suberoylanilide Hydroxamic Acid)。TSA 和 SAHA 对第 I 类和第 II 类 HDACs 都有较高的抑制活性, 是广谱的 HDAC 抑制剂。多项报道提示 TSA 对胃癌<sup>[5~7]</sup>、肝癌<sup>[8]</sup>、鼻咽癌<sup>[9]</sup>、宫颈癌<sup>[10]</sup>、淋巴细胞白血病<sup>[11]</sup>等恶性肿瘤具有潜在的治疗作用。Xiong 等<sup>[12]</sup>报道 USP22 的过表达可促进多种癌细胞的发生, 而 TSA 可负调控 USP22 的表达。以上研究结果均显示 TSA 可能作为

一种潜在的广谱抗肿瘤药物。

组蛋白去乙酰化酶对细胞代谢过程也存在潜在的作用。研究显示<sup>[13]</sup>, 肝癌细胞中 HDAC2 的沉默可明显抑制 PPAR $\alpha$  信号通路, 影响糖酵解和脂质合成过程。而针对 HDAC 的广谱抑制剂 TSA 的研究也印证了 HADCIs 对代谢产生影响<sup>[14]</sup>。在 F9 小鼠胚胎性癌细胞中, TSA 下调低密度脂蛋白合成通路中相应 9 种基因 (*Hmgcr*、*Mvk*、*Mvd*、*Idi1*、*Fdft1*、*Sqle*、*Lss*、*Sc4mol* 和 *Nsdhl*) 的水平 ( $P < 0.05$ ), 从而影响脂质代谢。另有研究报道了胆固醇代谢与 TSA 的关联<sup>[15~17]</sup>。虽然目前仍缺少其他 HADCIs (如 SAHA) 对代谢影响的文献, 现有结果均提示 HADCIs 可能是潜在调节代谢的药物, 但其具体的分子作用机制尚待深入探讨。

本研究通过整合 TSA 及其新一代类似药 SAHA 处理后的肝细胞系 (HepG2) 细胞的表达谱数据, 从转录组水平分析 TSA、SAHA 调节代谢的机制, 并结合 HDAC2 siRNA 细胞学实验来验证 HADCIs 潜在的调节代谢作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 数据收集及差异表达基因筛选

从 Gene Expression Omnibus 数据库下载有关 HADCIs 的表达谱数据, 包括 TSA 表达谱数据 (GSE4465, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE4465>) 和 SAHA 表达谱数据 (GSE52232, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE52232>)。两个研究采用的芯片分别为 GPL570 (Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array) 和 GPL6883 (Illumina HumanRef-8 v3.0 expression bead-

chip), 以  $P < 0.01$  为  $t$  检验阈值, 筛选差异表达的基因<sup>[13,18]</sup>。

## 1.2 软件分析

### 1.2.1 WebGestalt

采用网络版软件 WebGestalt (<http://www.webgestalt.org/>)<sup>[19]</sup>对两组数据的差异表达基因进行功能富集分析(KEGG), 校正后  $P$  值小于 0.01。

### 1.2.2 GSEA

采用基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)软件进行基因集富集分析<sup>[20]</sup>, 评价两组数据集之间是否具有重复性, 并从整体上评价两组数据之间的联系。GSEA 具体参数: 设置 TSA 处理组为表达数据集(Expression dataset), SAHA 处理组为功能基因集(Gene sets database), 随机组合次数(Number of permutations)选为 1000, 其他选项默认为初始值。

## 1.3 HDAC2 siRNA 细胞实验

HepG2 细胞用 DMEM 培养基常规培养, 待细胞生长状态良好时转染<sup>[21]</sup>。细胞在 10 cm 细胞培养皿中融合度大于 90%, 约  $1 \times 10^7$  个细胞。转染前 2 h 正常换液。取数个 0.4 cm 的电转杯, 每个电转杯中移入 200  $\mu$ L 细胞浓度为  $1 \times 10^7$  个/mL 的培养基, 向电转杯中加入 100 pmol HDAC2 siRNA(上海生工生物工程技术服务有限公司), 轻柔弹匀, 电转条件为矩形波, 一个脉冲, 270 V, 20 ms。转移细胞至已 37 $^{\circ}$ C 预热含 20% FBS 的培养基中, 轻轻晃匀, 至 37 $^{\circ}$ C 培养箱中培养。电转后 8 h 正常换液, 48 h 后采集用于下一步实验。

## 1.4 qRT-PCR

用 Trizol 法提取各培养条件 HepG2 细胞总 RNA<sup>[22]</sup>。取 1  $\mu$ L RNA 用 Nano 2000 进行定量及纯度  $OD_{260nm}/OD_{280nm}$  的值应为 1.9~2.0。RNA 完整度用 Agilent 2100 Bioanalyzer 检测。合格后进行 cDNA 合成, 每个样本取相同量 RNA(5  $\mu$ g)进行逆转。用软件 Primer Premier 5.0 设计 qRT-PCR 引物,  $\beta$ -actin 作为内参。

## 1.5 统计学分析

本研究中所有的统计学分析均在 Matlab 7.0

(The Mathworks, Natick, MA)中进行, 统计学显著性精确到 0.01。

## 2 结果与分析

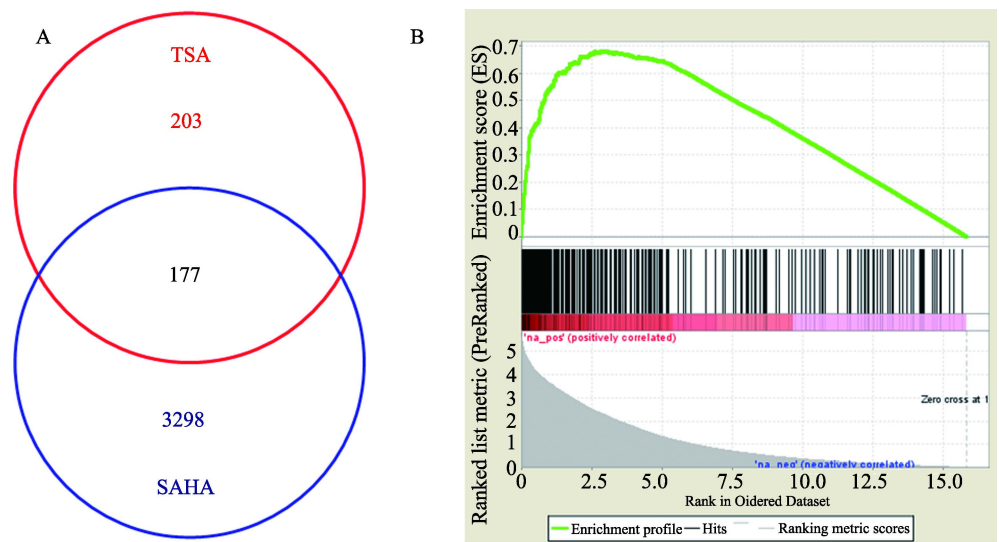
### 2.1 HDACIs 对基因表达的影响

在 TSA、SAHA 处理组中, 表达芯片分别检测到 21652、15806 个基因表达, 其中差异表达的基因(DEGs,  $adjust-P \text{ value} < 0.01$ )数目分别为 380 个和 3475 个。共有 177 个基因同时在两种药物处理中呈现差异表达(图 1A)。根据统计学模拟确证, 共差异表达基因数值(177 个)是预期值(84 个)的 2.1 倍, 显著高于理论的预期( $\chi^2 = 4047.9$ ,  $df = 1$ ,  $P < 0.0001$ ), 提示两个研究具有可比性。

为进一步评价两个数据集之间的可比性, 本研究根据 GSEA 方案的原理, 以 SAHA 处理组中的 15806 个基因的差异表达程度( $|\log_{10}(P \text{ value})|$ )为背景, 针对 TSA 筛查所确定的 380 个 DEGs 集合进行富集分析(图 1B)。在 TSA 研究中候选基因集合倾向于呈现同 SAHA 性状的关联性(即富集于  $|\log_{10}(P \text{ value})|$  大的区域), 比较获得的 ES 值(Enrichment Score)为 0.68, 该数值显著大于模拟数据的 ES 数值( $GSEA-P < 10^{-3}$ )。结果证明了两个研究之间的重复性, 说明 TSA、SAHA 研究中差异表达基因具有相似的生物功能背景。

### 2.2 差异表达基因功能背景分析

为深入揭示 HDACIs 处理组表达数据的生物学功能, 本研究利用 WebGestalt 分别对 TSA、SAHA 处理组的差异表达基因进行功能富集分析。在 TSA 处理组中确定了 35 个富集 DEG 的 KEGG 通路, 而 SAHA 处理组中发现 131 个富集通路。其中, TSA 处理组所发现的大多数富集通路(23/35)得到了 SAHA 研究的证实, 表明两个 HDACIs 处理所筛选出的差异表达基因具有相似的功能背景。表 1 所示, 23 个共享的 KEGG 通路中包括了多种肿瘤表型相关的功能(如癌症通路、p53 信号通路、细胞凋亡、细胞周期和 DNA 的复制等), 同时也包括一些与代谢相关的通路也明显富集(如代谢通路、不饱和脂肪酸的生物合成、脂肪酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢和药物代谢酶等)。



**图 1** TSA、SAHA 组基因表达差异分析  
A :TSA、SAHA 处理组差异表达的基因 ;B :以 SAHA 处理组的 15806 个基因的差异表达程度为背景 ,TSA 处理组 DEGs 集合 GSEA 富集分析结果。

**表 1** TSA、SAHA 共享 KEGG 通路及对应  $|\log_{10}(P)|$  值

TSA	SAHA	KEGG ID	KEGG 通路
34.06	96.51	map01100	代谢通路
11.65	4.11	map00980	通过细胞色素 P450 的外源性化学物质代谢
10.39	4.03	map05322	系统性红斑狼疮
7.47	5.52	br08901	药物代谢酶
7.09	3.3	map00514	其他类型的 O-聚糖的生物合成
6.81	3.7	map01040	不饱和脂肪酸的生物合成
6.47	32.32	map04110	细胞周期
6.29	14.18	map04115	p53 信号通路
5.86	15.46	map04142	溶酶体
5.73	25.34	map05200	癌症通路
5.45	7.24	map00330	精氨酸和脯氨酸代谢
5.43	5.96	map05145	弓形体病
5.34	15.61	map04145	吞噬
5.34	7.03	map03320	PPAR 信号通路
5	18.22	map03030	DNA 的复制
4.5	5.27	map05416	病毒性心肌炎
3.7	9.29	map04210	细胞凋亡
3.52	10.03	map01212	脂肪酸代谢
3.52	6.35	map00670	叶酸一碳单位库
3.52	3.1	map00380	色氨酸代谢
3.52	24.95	map03040	剪接体
3.4	3.7	map00250	丙氨酸, 天门冬氨酸和谷氨酸代谢
3.3	4.22	map04964	近端小管碳酸氢盐的再生

通路富集分析表明，HDACIs 处理后显著影响肝细胞的代谢。TSA 和 SAHA 处理组共享了多个代谢相关的通路(包括代谢通路、脂肪酸代谢、不饱和脂肪酸的生物合成、精氨酸和脯氨酸代谢、色氨酸代谢、丙氨酸，天门冬氨酸和谷氨酸代谢、叶酸一碳单位库、P450 的外源性化学物质代谢、药物代谢酶)。

为了进一步理解 HDACIs 与代谢的关系，本研究将参与代谢通路的差异表达基因进行了总结，共发现 66 个受两种药物共同影响的代谢相关基因。后续的功能诠释提示这类基因主要影响了氨基酸和脂

类代谢(图 2)。

### 2.3 HDAC2 siRNA 细胞学验证

为进一步探讨 HDACIs 是否通过抑制 HDAC2 发挥代谢调控作用，在 HepG2 细胞模型中采用 HDAC2 siRNA 实验验证 HDAC2 对代谢基因的影响。本研究从 66 个与 HDACIs 相关的代谢基因中选取 8 个进行了 qRT-PCR 验证。扩增产物片段大小为 80~120 bp ,GC 含量为 40%~60%。结果表明(表 2)，6 个基因(*EHHADH*、*ARG2*、*PLD1*、*NME4*、*ALPL* 和 *SHMT2*)在 HDAC2 siRNA 状态下表达变化与 HDACIs

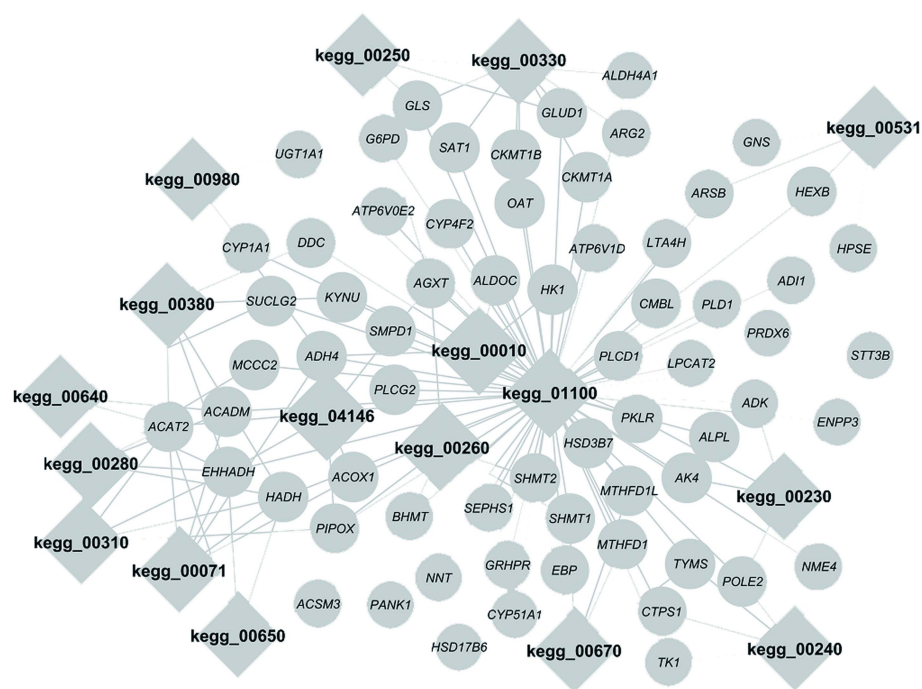


图 2 TSA、SAHA 共享的 66 个代谢关联基因 KEGG 通路富集分析结果  
圆形表示基因，方形表示 KEGG 通路 ID 代号。

表 2 部分代谢相关基因的 qRT-PCR 引物及结果

基因	qRT-PCR 引物(5' 3')		芯片差异表达倍数(log <sub>2</sub> 值)		qPCR 差异 表达倍数 log <sub>2</sub> (FC)
	上游引物	下游引物	TSA	SAHA	
<i>ATP6V1D</i>	TCCCTTTAAACGAGCCTTCA	GACCCGAGCCGAAAAGTTAT	-1.39	-0.7	1.63
<i>EHHADH</i>	CTGAATTGGCTTGTGCAGA	CTCAGACCCGTTGAAGAAG	1.23	1.39	1.11
<i>ARG2</i>	GATCATCTTTGGGGACTGGA	CTGCCATAAGAGAAGCTGGC	-0.68	-1.35	-0.82
<i>PLD1</i>	AGGTTTCCTTCGAGCTCTGC	CAGAACCATGTGCAGAGGAG	1.67	1.73	1.5
<i>NME4</i>	GCCTCTCAAAGCGCTGG	AGCCTGCTAGTGCGCCA	1.44	1.74	0.97
<i>ALPL</i>	GCTGGCAGTGGTCAGATGTT	CTATCCTGGCTCCGTGCTC	-1.68	-6.12	-1.39
<i>ADH4</i>	CACCTCTAGGCCAAAAGACA	GTCTGCTTGGATGTGGGTTT	-0.98	-1.98	0.9
<i>SHMT2</i>	TTTGCTTCCCAGTCTGAGT	TTCTCTTTGTTTGGGCGG	0.72	0.82	0.68



处理组芯片表达数据一致(图 2)。其中 3 个基因(*EHHADH*、*PLD1*和 *ALPL*)差异表达大于 2 倍。以上结果表明 HDACIs 通过影响 HDAC2 功能发挥潜在的调节代谢作用。

### 3 讨论

TSA 和 SAHA 都属于异羟肟酸类化合物,是目前研究较为广泛的一类 HDACs 抑制剂。近年来国内外研究均提示 TSA 可影响代谢过程。Milagre 等<sup>[17]</sup>发现 TSA 可通过激活 *CYP46A1* 影响大脑胆固醇的代谢; Nunes 等<sup>[23]</sup>的研究显示,在神经元细胞内, TSA 可在转录水平上调节胆固醇的代谢,推测 HDAC 抑制剂可作为治疗胆固醇代谢受损相关的神经退行性疾病的潜在药物;在 F9 小鼠胚胎癌细胞和人 HepG2 细胞中, Chittur 等<sup>[24]</sup>发现 TSA 可影响胆固醇代谢相关基因的转录水平。但因缺乏其他 HDACIs(如 SAHA)对代谢影响的研究,目前尚需证明 TSA 对代谢过程的影响是否是 HDACIs 的共有过程。

本研究在转录组水平分析了 TSA 和 SAHA 对 HepG2 细胞的作用,以期阐释此类药物影响代谢的共同作用机制。通过整合比较 TSA 和 SAHA 处理的 2 组 HepG2 细胞表达谱数据,论证了两组数据的可比性。首先,两组数据共有差异表达基因<sup>2</sup>检验的 *P*值小于 0.0001;其次,两组数据集 GSEA 比较结果显示, TSA 数据集中的 380 个差异基因在 SAHA 整体表达数据中显著富集,且富集的 ES 值显著大于对应的模拟数据值。再次,差异表达基因的 KEGG 通路分析显示,两组数据共享了 23 条功能通路。以上这些结果表明两种 HDACIs 具有相似的功能学影响。进一步分析显示,在所有的共有通路中,富集了多条代谢通路。如表 1 所示, TSA 和 SAHA 所影响的基因富集在不饱和脂肪酸的生物合成、脂肪酸代谢、药物代谢酶、P450 的外源性化学物质代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢等多条代谢通路中。这一结果表明,在转录组的水平上 TSA 和 SAHA 对 HepG2 细胞的代谢过程产生了较大的影响。

在分子机制方面,目前认为 HDACIs 主要是通过抑制组蛋白 N-端的赖氨酸残基的乙酰化过程,激

活或抑制基因转录,从而发挥控制肿瘤细胞生长,诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[25]</sup>。虽然前期研究显示,抑制肝细胞中的 HDAC2 可影响脂质合成<sup>[13]</sup>、储存<sup>[26]</sup>过程,但是 HDAC2 影响代谢的机制尚未有过详细报道,而 HDACIs 是否通过影响 HDAC 功能发挥代谢调控作用尚待探讨。在本研究中,为了验证 HDACIs 是否通过 HDAC 发挥代谢调控作用,我们用 HepG2 细胞进行了 HDAC2 siRNA 实验,并从 66 个 HDACIs 有关的代谢基因中选取 8 个进行了 qRT-PCR 验证。6 个基因(*EHHADH*、*ARG2*、*PLD1*、*NME4*、*ALPL* 和 *SHMT2*)表达变化与芯片表达数据一致,其中, 3 个基因(*EHHADH*、*PLD1* 和 *ALPL*)差异表达显著。这一结果证实 HDAC2 的沉默对代谢相关基因的影响。

目前已有多项研究阐述了 HDACIs 影响的有关基因在代谢过程中的机制。据报道<sup>[27]</sup>,过氧化物酶体(*EHHADH*)可通过琥珀酸脱氢酶-黄素蛋白与 CoQ 之间的电子传递链影响脂肪酸的氧化过程,临床上导致 Zellweger 肝脑肾综合征,患者缺乏过氧化物酶,发生琥珀酸脱氢酶-黄素蛋白与 CoQ 之间的电子传递异常,影响脂肪酸氧化过程,造成肝功能严重障碍。同时, *EHHADH* 还参与线粒体能量代谢,与先天性肾 Fanconi's syndrome 的发生有关<sup>[28]</sup>。在骨髓间充质干细胞(BMMSCs)成骨分化过程中<sup>[29]</sup>, *ALPL* 基因对 BMMSCs 成骨分化具有促进作用,负向调控  $\beta_2$  肾上腺素受体(*ADRB2*)。ADRB2 通过肾上腺素受体介导激活交感神经系统,负向调控骨代谢,促进骨吸收。Akp2<sup>+/-</sup>小鼠在骨骼发育上存在缺陷,骨形成异常,提示 *ALPL* 基因突变对骨代谢的影响。*PLD1* 广泛分布于高尔基体、内体、溶酶体及其分泌囊泡,催化水解磷脂酰胆碱分子中的磷酸和有机碱羟基为磷脂酸和胆碱<sup>[30]</sup>。化学药剂破坏小鼠肝脏细胞中 *PLD1* 的活性后,小鼠肝脏细胞中 VLDL 的合成减少,提示 *PLD1* 与脂质代谢有关<sup>[31]</sup>。进一步报道显示 VLDL 的合成是通过磷脂的去乙酰化发挥作用。综上所述,本研究由此推测 TSA、SAHA 可能通过对 HDAC2 的调控改变 *EHHADH*、*PLD1*、*ALPL* 等基因的表达,继而影响细胞代谢,从基因层面的整合分析将为后续功能学研究提供方向。

## 参考文献

- [1] 张振沛, 李德海, 顾谦群, 栾业鹏. 选择性 HDAC 抑制剂的研究进展. 中国药物化学杂志, 2013, 23(4): 321–330. [\[DOI\]](#)
- [2] Deng CC, Lipstein M, Rodriguez R, Jirau Serrano XO, McIntosh C, Tsai WY, Wasmuth AS, Jaken S, O'Connor OA. The novel IKK2 inhibitor LY2409881 potently synergizes with histone deacetylase inhibitors in preclinical models of lymphoma through the downregulation of NF- $\kappa$ B. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 134–145. [\[DOI\]](#)
- [3] Lübbert M, Kuendgen A. Combining DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition to treat acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome: Achievements and challenges. *Cancer*, 2015, 121(4): 498–501. [\[DOI\]](#)
- [4] Chen XM, Xie XB, Zhao Q, Wang F, Bai Y, Yin JQ, Jiang H, Xie XL, Jia Q, Huang G. Ampelopsin induces apoptosis by regulating multiple c-Myc/S-phase kinase-associated protein 2/F-box and WD repeat-containing protein 7/histone deacetylase 2 pathways in human lung adenocarcinoma cells. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 105–112. [\[DOI\]](#)
- [5] Shen Q, Tang WF, Sun J, Feng LF, Jin HC, Wang X. Regulation of CRADD-caspase 2 cascade by histone deacetylase 1 in gastric cancer. *Am J Transl Res*, 2014, 6(5): 538–547. [\[DOI\]](#)
- [6] Zhu XJ, Liu J, Xu XY, Zhang CD, Dai DQ. The Pleckstrin and Sec7 domain-containing gene as a novel epigenetic modification marker in human gastric cancer and its clinical significance. *Int J Oncol*, 2015, 46(1): 195–204. [\[DOI\]](#)
- [7] Li YL, Yang TS, Ruan WM, Cui W, Jin Y, Zou XM. Effect of trichostatin A on SGC-7901 gastric cancer cells. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(8): 1958–1966. [\[DOI\]](#)
- [8] Shi QQ, Zuo GW, Feng ZQ, Zhao LC, Luo L, You ZM, Li DY, Xia J, Li J, Chen DL. Effect of trichostatin A on anti HepG2 liver carcinoma cells: inhibition of HDAC activity and activation of Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(18): 7849–7855. [\[DOI\]](#)
- [9] Yang XL, Zhang CD, Wu HY, Wu YH, Zhang YN, Qin MB, Wu H, Liu XC, Lina X, Lu SM. Effect of trichostatin A on CNE2 nasopharyngeal carcinoma cells-genome-wide DNA methylation alteration. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(11): 4663–4670. [\[DOI\]](#)
- [10] Yang DH, Lee JW, Lee J, Moon EY. Dynamic rearrangement of F-actin is required to maintain the antitumor effect of trichostatin A. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97352. [\[DOI\]](#)
- [11] Peiffer L, Poll-Wolbeck SJ, Flamme H, Gehrke I, Hallek M, Kreuzer KA. Trichostatin A effectively induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells via inhibition of Wnt signaling and histone deacetylation. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(8): 1283–1293. [\[DOI\]](#)
- [12] Xiong JJ, Xu XY, Zhou XO, Liu JY, Gong Z, Wu P, Li WD. USP22 transcriptional activity is negatively regulated by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A. *Mol Med Rep*, 2014, 10(6): 3343–3347. [\[DOI\]](#)
- [13] Lee YH, Seo D, Choi KJ, Andersen JB, Won MA, Kitade M, Gómez-Quiroz LE, Judge AD, Marquardt JU, Raggi C, Conner EA, MacLachlan I, Factor VM, Thorgeirsson SS. Antitumor effects in hepatocarcinoma of isoform-selective inhibition of HDAC2. *Cancer Res*, 2014, 74(17): 4752–4761. [\[DOI\]](#)
- [14] Chittur SV, Sangster-Guity N, McCormick PJ. Histone deacetylase inhibitors: a new mode for inhibition of cholesterol metabolism. *BMC Genomics*, 2008, 9: 507. [\[DOI\]](#)
- [15] Nunes MJ, Moutinho M, Gama MJ, Rodrigues CMP, Rodrigues E. Histone deacetylase inhibition decreases cholesterol levels in neuronal cells by modulating key genes in cholesterol synthesis, uptake and efflux. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53394. [\[DOI\]](#)
- [16] Nunes MJ, Moutinho M, Milagre I, Gama MJ, Rodrigues E. Okadaic acid inhibits the trichostatin A-mediated increase of human CYP46A1 neuronal expression in a ERK1/2-Sp3-dependent pathway. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1910–1919. [\[DOI\]](#)
- [17] Milagre I, Nunes MJ, Moutinho M, Rivera I, Fuso A, Scarpa S, Gama MJ, Rodrigues E. Chromatin-modifying agents increase transcription of CYP46A1, a key player in brain cholesterol elimination. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(4): 1209–1221. [\[DOI\]](#)
- [18] Chittur SV, Sangster-Guity N, McCormick PJ. Histone deacetylase inhibitors: a new mode for inhibition of cholesterol metabolism. *BMC Genomics*, 2008, 9: 507. [\[DOI\]](#)
- [19] Wang J, Duncan D, Shi Z, Zhang B. WEB-based GENE SeT AnaLysis Toolkit (WebGestalt): update 2013. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Web Server issue): W77–W83. [\[DOI\]](#)
- [20] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, Paulovich A, Pomeroy SL, Golub TR, Lander ES, Mesirov JP. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(43): 15545–15550. [\[DOI\]](#)
- [21] Motallebipour M, Enroth S, Punga T, Ameer A, Koch C, Dunham I, Komorowski J, Ericsson J, Wadelius C. Novel genes in cell cycle control and lipid metabolism with dynamically regulated binding sites for sterol regulatory element-binding protein 1 and RNA polymerase II in HepG2 cells detected by chromatin immunoprecipitation with microarray detection. *FEBS J*, 2009, 276(7): 1878–1890. [\[DOI\]](#)
- [22] Tang XL, Deng LB, Xiong HG, Li GL, Lin JR, Liu SM, Xie JY, Liu J, Kong FJ, Tu GH, Peng HY, Liang SD. Expression profile of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling genes in the skeletal muscle & liver of rat with type 2 diabetes: role in disease pathology. *Indian J Med Res*, 2014, 140(6): 744–755. [\[DOI\]](#)
- [23] Nunes MJ, Moutinho M, Gama MJ, Rodrigues CMP, Ro-

- drigues E. Histone deacetylase inhibition decreases cholesterol levels in neuronal cells by modulating key genes in cholesterol synthesis, uptake and efflux. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53394. [DOI]
- [24] Chittur SV, Sangster-Guity N, McCormick PJ. Histone deacetylase inhibitors: a new mode for inhibition of cholesterol metabolism. *BMC Genomics*, 2008, 9: 507. [DOI]
- [25] Armeanu S, Pathil A, Venturelli S, Mascagni P, Weiss TS, Göttlicher M, Gregor M, Lauer UM, Bitzer M. Apoptosis on hepatoma cells but not on primary hepatocytes by histone deacetylase inhibitors valproate and ITF2357. *J Hepatol*, 2005, 42(2): 210–217. [DOI]
- [26] Haberland M, Carrer M, Mokalled MH, Montgomery RL, Olson EN. Redundant control of adipogenesis by histone deacetylases 1 and 2. *J Biol Chem*, 2010, 285(19): 14663–14670. [DOI]
- [27] Zhao SM, Xu W, Jiang WQ, Yu W, Lin Y, Zhang TF, Yao J, Zhou L, Zeng YX, Li H, Li YX, Shi J, An WL, Hancock SM, He FC, Qin LX, Chin J, Yang PY, Chen X, Lei QY, Xiong Y, Guan KL. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. *Science*, 2010, 327(5968): 1000–1004. [DOI]
- [28] Klootwijk ED, Reichold M, Helip-Wooley A, Tolaymat A, Broeker C, Robinette SL, Reinders J, Peindl D, Renner K, Eberhart K, Assmann N, Oefner PJ, Dettmer K, Sterner C, Schroeder J, Zorger N, Witzgall R, Reinhold SW, Stancescu HC, Bockenhauer D, Jaureguierry G, Courtneidge H, Hall AM, Wijeyesekera AD, Holmes E, Nicholson JK, O'Brien K, Bernardini I, Krasnewich DM, Arcos-Burgos M, Izumi Y, Nonoguchi H, Jia YZ, Reddy JK, Ilyas M, Unwin RJ, Gahl WA, Warth R, Kleta R. Mistargeting of peroxisomal EHHADH and inherited renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med*, 2014, 370(2): 129–138. [DOI]
- [29] 冀堃. ALPL 基因突变影响 ADRB2 基因调控 BMMSCs 成骨分化的实验研究[学位论文]. 第四军医大学, 2013. [DOI]
- [30] 闻治国, 侯水生, 谢明, 黄苇. 肝脏极低密度脂蛋白合成和分泌的研究进展. *动物营养学报*, 2011, 23(11): 1854–1861. [DOI]
- [31] Tran K, Sun FC, Cui Z, Thorne-Tjomsland G, St Germain C, Lapierre LR, McLeod RS, Jamieson JC, Yao ZM. Attenuated secretion of very low density lipoproteins from McA-RH7777 cells treated with eicosapentaenoic acid is associated with impaired utilization of triacylglycerol synthesized via phospholipid remodeling. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1761(4): 463–473. [DOI]

(责任编辑: 方向东)

## • 综合信息 •

### 《植物遗传资源学报》征订启事

《植物遗传资源学报》是中国农业科学院作物科学研究所和中国农学会主办的学术期刊, 为中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库来源期刊(核心期刊)、中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 又被《中国生物学文摘》和中国生物学文献数据库、中文科技期刊数据库收录。据中信所 2014 年期刊学术影响力年统计, 《植物遗传资源学报》影响因子为 1.146 (综合影响因子 1.396), 在全国农艺和园艺类期刊中排名第 5, 在全国 1998 种科技核心期刊中排名第 157 位。

报道内容为大田、园艺作物, 观赏、药用植物, 林用植物、草类植物及其一切经济植物的有关植物遗传资源基础理论研究、应用研究方面的研究成果、创新性学术论文和高水平综述或评论。诸如, 种质资源的考察、收集、保存、评价、利用、创新, 信息学、管理学等; 起源、演化、分类等系统学; 基因发掘、鉴定、克隆、基因文库建立、遗传多样性研究。

双月刊, 大 16 开本, 196 页。定价 20 元, 全年 120 元。各地邮局发行。

邮发代号: 82-643。国内刊号 CN11-4996/S, 国际统一刊号 ISSN1672-1810。

本刊编辑部常年办理订阅手续, 如需邮挂每期另加 3 元。

地址: 北京市中关村南大街 12 号 《植物遗传资源学报》编辑部

邮编: 100081 电话: 010-82105794 010-82105796 (兼传真)

网址: www.zwyczy.cn

E-mail: zwyczyxb2003@163.com

zwyczyxb2003@caas.cn