

组蛋白去乙酰化酶 2/6 和自噬参与脑缺血损伤的研究进展

杨楠 丁锚 赵咏梅

100053 首都医科大学宣武医院中心实验室 北京市老年病医疗研究中心

通信作者: 赵咏梅, Email: yongmeizhao@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.09.009

【摘要】 脑缺血损伤涉及多种病理过程, 蛋白质乙酰化修饰参与其中, 并且蛋白质乙酰化会激活自噬。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是一类调控蛋白质乙酰化水平的酶家族, 其中HDAC2/6是最具代表性的亚型。现主要介绍HDAC2/6和自噬参与脑缺血损伤的研究进展。

【关键词】 组蛋白脱乙酰基酶类; 自噬; 脑缺血; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971095)

Research progress of histone deacetylase 2/6 and autophagy in cerebral ischemia injury Yang Nan, Ding Mao, Zhao Yongmei

Central Laboratory, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing Geriatric Medical Research Center, Beijing 100053, China

Corresponding author: Zhao Yongmei, Email: yongmeizhao@hotmail.com

【Abstract】 Cerebral ischemia injury involves a variety of pathological processes, in which protein acetylation is involved, and protein acetylation can activate autophagy. Histone deacetylase (HDAC) is a family of enzymes that regulate the level of protein acetylation, among which HDAC 2/6 is the most representative subtype. This article mainly introduces the research progress of HDAC 2/6 and autophagy in cerebral ischemia injury.

【Key words】 Histone deacetylase; Autophagy; Brain ischemia; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971095)

在全球范围内, 脑卒中是> 60岁人群的第二大死亡原因。缺血性卒中占全部脑卒中的79%^[1]。目前除早期溶栓和24 h内机械取栓外, 缺少有效治疗方法, 所以寻找治疗缺血性脑卒中的关键靶点具有重要意义。

近年来, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)逐渐被作为许多疾病的关键治疗靶点。最近的研究表明, HDAC家族与脑缺血损伤密切相关^[2], 其中HDAC2/6能够调节神经细胞的存活、生长和分化, 在神经系统的发育、成熟及损伤修复中具有重要作用。HDAC2/6被证明参与脑缺血损伤的多个病理环节^[3], 并且在调节自噬中发挥作用^[4]。因此, 现就HDAC2/6和自噬在脑缺血损伤中的作用进行阐述。

一、HDAC在脑缺血中的作用

1. 组蛋白乙酰化修饰与HDAC: HDAC作为一类酶家族, 是多蛋白复合物的催化亚基, 通过调控组蛋白、非组蛋白的乙酰化水平, 对维持基因转录的

稳态起着重要作用。目前人们已在哺乳动物中发现18个HDAC成员, 基于结构和序列同源性将它们分为I、II、III、IV类^[5]。其中I、II、IV类为锌离子依赖型, 共11种。I类HDAC包括HDAC1、2、3和8, 主要位于胞核。II类HDAC又分为II a、II b两个亚型, 其中II a类包括HDAC4、HDAC5、HDAC7和HDAC9, 穿梭于细胞核与细胞质之间; II b类包括HDAC6和HDAC10, 主要位于胞质。III类包括SIRT1~7, 依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)发挥作用。IV类目前只有1种, 即HDAC11。

2. HDAC2在脑缺血损伤中的作用及相关机制: 在所有I类HDAC成员中, HDAC2是最具代表性的。以往大量研究表明, HDAC2与神经元突触功能和突触可塑性有关, 而脑缺血损伤后神经元的功能恢复与缺血周围区的树突棘数量和突触可塑性的恢复密切相关^[6]。研究发现, HDAC2在脑缺血损伤后3 d表达上调, 7 d达到高峰, 提示HDAC2很可能在脑缺

血损伤中扮演重要角色。在3~7 d这个时间窗内抑制HDAC2,可增强树突棘数量和突触可塑性,改善脑缺血损伤;而HDAC2过表达的小鼠,树突棘密度和突触可塑性下降,脑缺血造成的功能损害及记忆障碍加重^[7],说明HDAC2可促进脑缺血损伤。利用基因敲除小鼠的研究进一步证明,氧化应激之后p21启动子部位的HDAC2与叉头转录因子FOXO3a耦联减少,使HDAC2从其启动子部位解离,增加了p21的表达,导致细胞死亡^[8],说明HDAC2可以促进氧化应激引起的神经元死亡。前期本课题组也发现,丝氨酸苏氨酸蛋白激酶TOPK通过抑制HDAC1和HDAC2的活性,驱动小胶质细胞/巨噬细胞向M2表型极化,从而改善脑缺血再灌注损伤^[9],提示抑制HDAC2的表达有助于改善脑缺血损伤。相反,另有研究发现,HDAC2在脑缺血再灌注后48~72 h持续下降^[10],提示脑缺血后上调HDAC2表达可以保护脑缺血损伤。这些研究结果的差异可能与动物种类、年龄、模型,以及缺血时间的不同有关。

3. HDAC6在脑缺血损伤中的作用及相关机制: HDAC6是Ⅱ类HDAC中最具代表性的,参与调控细胞形态、自噬^[11]、迁移及氧化应激保护等过程,其主要作用底物有 α -微管蛋白、Bax、热休克蛋白90等^[11]。研究显示,脑缺血再灌注3 h后HDAC6出现明显上升,24 h后开始下降,提示HDAC6可能参与了脑缺血损伤过程^[10]。HDAC6通过解聚微管和减少动力蛋白来破坏基于微管的运输作用,从而破坏神经元胞体和轴突/树突之间的线粒体转运,进一步引起线粒体功能障碍和随后的细胞死亡^[12]。在原代神经元的氧化应激模型中,HDAC6的表达在神经元氧化应激12 h后达到峰值,HDAC6表达的升高使神经元胞体或轴突中的 α -微管蛋白去乙酰化,进而破坏微管稳定性,加速微管解聚,从而抑制细胞的再生或促进细胞的死亡^[13]。神经元-葡萄糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)模型的研究结果表明,OGD诱导的大鼠皮质神经元出现坏死,且HDAC6在神经元中表达上调,HDAC6通过调节乙酰化微管蛋白的水平,引起神经元坏死^[14]。最近在脑缺血大鼠模型中的研究证实,给予HDAC6特异性抑制剂TubA,可以使 α -微管蛋白保持乙酰化状态,增强微管蛋白的稳定性,从而显著地减小大鼠脑梗死体积,减轻神经元死亡,并改善脑缺血引起的功能缺损^[15],说明在脑缺血过程中HDAC6会导致神经元的坏死,而抑制HDAC6的表达可产生脑保护作用。

4. HDAC2/6在干预脑缺血损伤中的作用: 研究显示,在脑缺血大鼠模型中,敲除HDAC2可以保护

神经细胞免受 β -淀粉样蛋白所致的线粒体损伤,促进神经元存活^[16]。抑制或敲除HDAC2,可增强细胞存活率和神经元的可塑性,减轻神经炎症,从而改善脑缺血再灌注损伤,并促进大鼠神经功能恢复^[17]。这些结果说明HDAC2是干预脑缺血损伤的一个重要靶点。

应用HDAC6抑制剂可下调脑缺血大鼠促凋亡因子Caspase-3的表达,增加Bcl-2/Bax的比值,减轻脑损伤^[18]。亦有研究发现,在大鼠脑缺血模型中,给予HDAC6抑制剂可上调具有神经保护作用的热休克蛋白70和Bcl-2的表达,抑制神经细胞凋亡^[19]。HDAC6抑制剂可通过减轻氧化应激损伤、抑制炎症介质释放、抑制神经细胞凋亡以及促进神经和血管再生等多种方式,发挥多靶点抗脑缺血损伤的作用^[18]。由此可见,HDAC6是关系到脑损伤发生和发展的一个重要蛋白,是一个极具潜力的药物靶点。

二、HDAC2/6在自噬中的作用

1. 自噬的过程及其在脑缺血中的作用: 自噬是真核生物中重要的胞内降解方式,在缺乏营养的生长环境或应激刺激下,细胞启动自噬^[20]。适度自噬具有维持细胞自我稳态和促进细胞生存的作用,但自噬过度激活则可导致细胞死亡,所以自噬在细胞生长的过程中起着双刃剑的作用。

当中枢神经系统受到各种刺激(如缺血性损伤、营养剥夺、兴奋性毒性及炎症等)时,自噬作为一种适应性反应被激活而发挥作用。研究发现,在脑缺血损伤的大鼠模型中,神经元细胞及星形胶质细胞中自噬水平明显升高^[21]。自噬确实参与了缺血性脑卒中的病理生理过程,但自噬对于脑缺血损伤的具体作用机制并不是很明确。有观点认为自噬会减轻缺血再灌注引起的神经细胞损伤^[22]。在大鼠脑缺血再灌注过程中自噬被激活,自噬相关蛋白Beclin-1以及自噬体标记物LC3B表达量均增加,脑梗死体积明显减小,神经细胞有不同程度的恢复^[23]。与之相反的是,Matsui等^[24]的研究发现,脑缺血再灌注导致自噬过度激活,脑内Beclin-1的表达增高,Bcl-2表达降低,最终导致细胞凋亡率显著增高,加重脑缺血损伤。目前,在脑缺血损伤刺激下自噬的激活到底是“朋友”还是“敌人”仍存在争议。

2. HDAC2/6对自噬的调控及相关机制: HDAC2在调节自噬中起到关键作用,很多研究表明,HDAC2的缺失会导致自噬相关蛋白表达增加。在乳腺癌细胞中,抑制HDAC2活性可增强LC3B的表达,显著诱导自噬,进而激活caspase通路,引起细胞凋亡^[25]。在人白血病细胞中使用人参皂苷,可降低HDAC2的表达,从而使自噬相关蛋白Beclin-1、

LC3A和LC3B的表达显著增加^[26]。还有研究发现,在黑色素瘤细胞中抑制I类HDAC,会诱导自噬,导致LC3B的累积以及Beclin-1和自噬相关蛋白(ATG3)的表达增加^[27]。然而,在心肌细胞中,抑制或敲除HDAC2,均可以有效地抑制自噬激活^[28]。

相比之下,HDAC6与自噬更为相关。在血清饥饿处理的宫颈癌细胞中,LC3B的去乙酰化会导致自噬通量增多,而HDAC6参与了LC3B的去乙酰化^[29]。因此,HDAC6与血清饥饿诱导宫颈癌细胞发生自噬有关。另一项在HEK293T细胞中的研究发现,HDAC6通过控制盐诱导激酶2(SIK2)的乙酰化来调节自噬,SIK2的酶活性是激活自噬的关键因素,HDAC6的去乙酰化作用使SIK2去乙酰化,导致该激酶活性恢复,激活自噬^[30]。还有研究发现,在小鼠胚胎成纤维细胞中,自噬的激活虽然并不需要HDAC6,但HDAC6可调控自噬体与溶酶体的融合,因为HDAC6具有与泛素结合的结构域,HDAC6和泛素结合是自噬体-溶酶体发生融合的关键。HDAC6缺乏会导致自噬体成熟失败,进而异常蛋白积聚,最终导致神经变性^[31]。尽管大量的研究表明HDAC6对自噬的激活起促进作用,但也有研究发现,HDAC6能抑制自噬。使用HDAC6特异性抑制剂可增加视网膜缺血再灌注损伤后Beclin-1和LC3B的表达水平,说明抑制HDAC6可激活自噬^[32]。由此可见,HDAC6对自噬的调控起着至关重要的作用,但是由于HDAC6上下游信号的多样性,导致HDAC6和自噬在脑缺血中的作用十分复杂,仍有待进一步探索。

因此,包括HDAC2在内的I类HDAC与自噬调节因子的表达调控有关。HDAC2可能通过抑制重要的自噬调节因子来调控自噬。当HDAC2缺失时,自噬调节因子被大量释放,导致自噬增强。而HDAC6则通过其自身的去乙酰化酶活性,影响自噬体成熟与自噬通量来调控自噬。抑制HDAC6会干扰自噬体成熟和减少自噬通量,从而抑制自噬。

三、HDAC和自噬在脑缺血损伤中的作用

最近有研究发现,HDAC9可以通过抑制自噬影响大脑微血管内皮细胞(microvessel endothelial cells, BMVECs)功能^[33]。BMVECs在OGD条件下可激活细胞自噬,自噬的激活对于BMVECs起保护作用。HDAC9通过抑制保护性自噬,从而加重OGD条件下BMVECs的损伤^[33]。在脑缺血损伤中的研究发现,HDAC活性降低可激活自噬,进而促进脑缺血损伤^[34]。3,3'-二吡啶甲烷(DIM)是一种选择性芳香烃受体调节剂,已被证实具有神经保护作用。DIM的保护作用是通过增加HDAC活性和抑制多环

芳烃受体(AhR)/细胞色素-P4501A1(CYP1A1)信号通路,进而抑制脑缺血导致的自噬激活,从而减少神经细胞凋亡实现的^[34]。尽管HDAC和自噬在脑缺血损伤中的研究目前尚少,但关于HDAC和自噬在帕金森病(Parkinson disease, PD)和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)中的作用却早有报道。在PD小鼠模型中,多巴胺能神经元中组蛋白的表达和乙酰化水平升高^[31]。PD神经毒素MPP+通过诱导自噬,降低HDAC1和HDAC2表达,使多巴胺能神经元中组蛋白乙酰化水平升高,导致神经元变性^[35]。HDAC6能与AD小鼠脑内过度磷酸化的tau蛋白相互作用,使神经元的微管蛋白受损,影响自噬对异常蛋白的降解。降低内源性HDAC6可以恢复AD小鼠的学习记忆功能^[36]。关于HDAC2和HDAC6在脑缺血再灌注过程中如何调控自噬,以及其在缺血性脑损伤的发生发展的作用,值得进一步研究。

四、展望

HDAC2/6在大脑发育及成熟过程中具有重要作用,并参与了缺血性脑损伤过程,是脑缺血损伤过程中的一组重要蛋白。HDAC2/6在自噬发生及调控过程起重要作用,而且自噬在脑缺血损伤发展过程中亦扮演了重要角色,充分了解HDAC2/6和自噬与脑缺血损伤的关系,并探讨HDAC2/6在缺血性脑损伤中调控自噬的具体机制,有助于了解脑缺血损伤的深层机制,为治疗缺血性脑卒中提供新靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为杨楠,论文修订为杨楠、丁锚、赵咏梅审核

参 考 文 献

- [1] Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management[J]. Continuum (Minneapolis), 2017, 23(1): 15-39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416.
- [2] Patnala R, Arumugam TV, Gupta N, et al. HDAC Inhibitor Sodium Butyrate-Mediated Epigenetic Regulation Enhances Neuroprotective Function of Microglia During Ischemic Stroke[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(8): 6391-6411. DOI: 10.1007/s12035-016-0149-z.
- [3] Colussi C, Illi B, Rosati J, et al. Histone deacetylase inhibitors: keeping momentum for neuromuscular and cardiovascular diseases treatment[J]. Pharmacol Res, 2010, 62(1): 3-10. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.02.014.
- [4] Koeneke E, Witt O, Oehme I. HDAC Family Members Intertwined in the Regulation of Autophagy: A Druggable Vulnerability in Aggressive Tumor Entities[J]. Cells, 2015, 4(2): 135-168. DOI: 10.3390/cells4020135.
- [5] Yoon S, Eom GH. HDAC and HDAC Inhibitor: From Cancer to Cardiovascular Diseases[J]. Chonnam Med J, 2016, 52(1): 1-11. DOI: 10.4068/emj.2016.52.1.1.
- [6] Yamakawa H, Cheng J, Penney J, et al. The Transcription Factor Sp3 Cooperates with HDAC2 to Regulate Synaptic Function and Plasticity in Neurons[J]. Cell Rep, 2017, 20(6): 1319-1334. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.044.

- [7] Tang Y, Lin YH, Ni HY, et al. Inhibiting Histone Deacetylase 2 (HDAC2) Promotes Functional Recovery From Stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e007236. DOI: 10.1161/JAHA.117.007236.
- [8] Peng S, Zhao S, Yan F, et al. HDAC2 selectively regulates FOXO3a-mediated gene transcription during oxidative stress-induced neuronal cell death [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(3): 1250-1259. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2444-14.2015.
- [9] Han Z, Zhao H, Tao Z, et al. TOPK Promotes Microglia/Macrophage Polarization towards M2 Phenotype via Inhibition of HDAC1 and HDAC2 Activity after Transient Cerebral Ischemia [J]. *Aging Dis*, 2018, 9(2): 235-248. DOI: 10.14336/AD.2017.0328.
- [10] Chen YT, Zang XF, 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. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2012.05729.x.
- [11] Yan J. Interplay between HDAC6 and its interacting partners: essential roles in the aggresome-autophagy pathway and neurodegenerative diseases [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(9): 567-580. DOI: 10.1089/dna.2013.2300.
- [12] Guo W, Naujock M, Fumagalli L, et al. HDAC6 inhibition reverses axonal transport defects in motor neurons derived from FUS-ALS patients [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 861. DOI: 10.1038/s41467-017-00911-y.
- [13] Rivieccio MA, Brochier C, Willis DE, et al. HDAC6 is a target for protection and regeneration following injury in the nervous system [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(46): 19599-19604. DOI: 10.1073/pnas.0907935106.
- [14] Yuan L, Wang Z, Liu R, et al. Inhibiting histone deacetylase 6 partly protects cultured rat cortical neurons from oxygen glucose deprivation induced necroptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2661-2667. DOI: 10.3892/mmr.2015.3779.
- [15] Wang Z, Leng Y, Wang J, et al. Tubastatin A, an HDAC6 inhibitor, alleviates stroke-induced brain infarction and functional deficits: potential roles of α -tubulin acetylation and FGF-21 up-regulation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19626. DOI: 10.1038/srep19626.
- [16] Wang DB, Kinoshita C, Kinoshita Y, et al. Neuronal susceptibility to beta-amyloid toxicity and ischemic injury involves histone deacetylase-2 regulation of endophilin-B1 [J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(2): 164-175. DOI: 10.1111/bpa.12647.
- [17] Lin YH, Dong J, Tang Y, et al. Opening a New Time Window for Treatment of Stroke by Targeting HDAC2 [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(28): 6712-6728. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0341-17.2017.
- [18] Zhang CC, Lu F, Liang JQ, et al. Research progress of histone deacetylase 6 inhibitors in the therapy of ischemic stroke [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2018, 70(3): 301-309.
- [19] Faraco G, Pancani T, Formentini L, et al. Pharmacological inhibition of histone deacetylases by suberoylanilide hydroxamic acid specifically alters gene expression and reduces ischemic injury in the mouse brain [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(6): 1876-1884. DOI: 10.1124/mol.106.027912.
- [20] Wang P, Shao BZ, Deng Z, et al. Autophagy in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163/164: 98-117. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.01.001.
- [21] Huang L, Chen C, Zhang X, et al. Neuroprotective Effect of Curcumin Against Cerebral Ischemia-Reperfusion Via Mediating Autophagy and Inflammation [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(1): 129-139. DOI: 10.1007/s12031-017-1006-x.
- [22] Zhang X, Yan H, Yuan Y, et al. Cerebral ischemia-reperfusion-induced autophagy protects against neuronal injury by mitochondrial clearance [J]. *Autophagy*, 2013, 9(9): 1321-1333. DOI: 10.4161/auto.25132.
- [23] Yin YY, Li WP, Gong HL, et al. Protective effect of astragaloside on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(3): 517-527. DOI: 10.1142/S0192415X10008020.
- [24] Matsui Y, Kyo S, Takagi H, et al. Molecular mechanisms and physiological significance of autophagy during myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Autophagy*, 2008, 4(4): 409-415. DOI: 10.4161/auto.5638.
- [25] Pooladanda V, Bandi S, Mond SR, et al. Nimbolide epigenetically regulates autophagy and apoptosis in breast cancer [J]. *Toxicol In Vitro*, 2018, 51: 114-128. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.05.010.
- [26] Liu ZH, Chen DL, Jiang R, et al. Ginsenoside Rh₂-induced inhibition of histone deacetylase 6 promotes K562 cells autophagy and apoptosis in vivo [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2016, 41(4): 700-704. DOI: 10.4268/cjcm.20160426.
- [27] Oh M, Choi IK, Kwon HJ. Inhibition of histone deacetylase1 induces autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369(4): 1179-1183. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.03.019.
- [28] Cao DJ, Wang ZV, Battiprolu PK, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors attenuate cardiac hypertrophy by suppressing autophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(10): 4123-4128. DOI: 10.1073/pnas.1015081108.
- [29] Liu KP, Zhou D, Ouyang DY, et al. LC3B-II deacetylation by histone deacetylase 6 is involved in serum-starvation-induced autophagic degradation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(4): 970-975. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.11.007.
- [30] Yang FC, Tan BC, Chen WH, et al. Reversible acetylation regulates salt-inducible kinase (SIK2) and its function in autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(9): 6227-6237. DOI: 10.1074/jbc.M112.431239.
- [31] Song C, Kanthasamy A, Anantharam V, et al. Environmental neurotoxic pesticide increases histone acetylation to promote apoptosis in dopaminergic neuronal cells: relevance to epigenetic mechanisms of neurodegeneration [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(4): 621-632. DOI: 10.1124/mol.109.062174.
- [32] Yuan H, Li H, Yu P, et al. Involvement of HDAC6 in ischaemia and reperfusion-induced rat retinal injury [J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 300. DOI: 10.1186/s12886-018-0951-7.
- [33] Shi W, Wei X, Wang Z, et al. HDAC9 exacerbates endothelial injury in cerebral ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6): 1139-1149. DOI: 10.1111/jcmm.12803.
- [34] Rzemieniec J, Wnuk A, Lasoń W, et al. The neuroprotective action of 3, 3'-diindolylmethane against ischemia involves an inhibition of apoptosis and autophagy that depends on HDAC and AhR/CYP1A1 but not ER α /CYP19A1 signaling [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(5/6): 435-452. DOI: 10.1007/s10495-019-01522-2.
- [35] Park G, Tan J, Garcia G, et al. Regulation of Histone Acetylation by Autophagy in Parkinson Disease [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(7): 3531-3540. DOI: 10.1074/jbc.M115.675488.
- [36] Fan SJ, Huang FI, Liou JP, et al. The novel histone de acetylase 6 inhibitor, MPTOG211, ameliorates tau phosphorylation and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 655. DOI: 10.1038/s41419-018-0688-5.

(收稿日期: 2020-08-07)

(本文编辑: 戚红丹)