

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.004

大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因启动子 I 区组蛋白高乙酰化可能参与了其高转录调控过程*

倪海波¹ 张宝乐² 任庆先³ 续继军³ 高殿帅² 虞正权^{1△}

(1 苏州大学附属第一医院神经外科 江苏 苏州 215006; 2 徐州医学院生物学教研室 江苏 徐州 221004;

3 滕州市中医医院神经外科 山东 枣庄 277599)

摘要 目的: 探讨大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因高转录与其启动子 I 区组蛋白乙酰化的关系。**方法:** 应用 Real-time PCR 和 ChIP-PCR 技术分别检测了大鼠正常星形胶质细胞和 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 的表达水平以及其启动子 I 区组蛋白 H3K9 的乙酰化程度; 利用 Real-time PCR 技术, 检测了不同浓度的组蛋白乙酰基转移酶抑制剂姜黄素 (Curcumin) 或去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A (TSA) 处理对 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 表达的影响。**结果:** 较之正常星形胶质细胞, C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 的表达量极显著增高 ($P < 0.01$), 并且其启动子 I 区 H3K9 的乙酰化水平也显著升高 ($P < 0.05$)。C6 胶质瘤细胞经 Curcumin 处理 24 h 后, *gdnf* 基因 mRNA 的表达量随药物浓度的升高而降低, 且 100 $\mu\text{mol/L}$ 作用浓度时其表达量下降了 74.17% ($P < 0.001$); 相反, TSA 处理后 *gdnf* 基因 mRNA 的表达量呈上升趋势, 且 200 nmol/L 组其表达量约上升 145.35% ($P < 0.05$)。**结论:** 在大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因启动子 I 区 H3K9 发生了高乙酰化修饰, 这种修饰可能是其高转录的原因。

关键词: *gdnf*; 启动子; 组蛋白 H3; 乙酰化; 胶质瘤

中图分类号: Q95-3, Q75, R741.02 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)11-2015-04

Histone Hyperacetylation of *gdnf* Promoter Region I May be Involved in its High Expression in Rat C6 Glioma Cells*

NI Hai-bo¹, ZHANG Bao-le², REN Qing-xian³, JI Xu-jun³, XU Ji-jun³, GAO Dian-shuai², YU Zheng-quan^{1△}

(1 Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China;

2 Department of Neurobiology and Anatomy, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China;

3 Department of Neurosurgery, Chinese Medicine Hospital of Tengzhou city, Zaozhuang, Shandong, 277599, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between *gdnf* mRNA expression and histone acetylation of the promoter region I in rat C6 glioma cells. **Methods:** Real-time PCR and ChIP-PCR techniques were used respectively to detect the expression level of *gdnf* mRNA and acetylation status of histone H3K9 in the promoter region I in normal rat astrocytes and C6 glioma cells; After treating with varying concentrations of histone acetyltransferase inhibitor Curcumin or deacetylase inhibitor trichostatin A (TSA) in C6 glioma cells, the expression of *gdnf* mRNA was detected by real-time PCR. **Results:** Compared with that in the normal astrocytes, the *gdnf* mRNA expression increased significantly in C6 glioma cells ($P < 0.01$), and the acetylation of H3K9 also enhanced in promoter I region significantly ($P < 0.05$). At 24 h after treatment with Curcumin, the expression of *gdnf* mRNA decreased in concentration-dependent manner in C6 glioma cells, and about 74.17% decreased was observed in 100 $\mu\text{mol/L}$ group ($P < 0.001$); In contrary, *gdnf* mRNA expression rose after TSA treatment, and a near-maximum increase of 145.35% was observed in 200 nmol/L group ($P < 0.05$). **Conclusion:** H3K9 hyperacetylation occurred in *gdnf* promoter region I, which may be the cause of high *gdnf* transcription in rat C6 glioma cells.

Key words: Gdnf; Promoter; Histone H3; Acetylation; Glioma

Chinese Library Classification: Q95-3, Q75, R739.41 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)11-2015-04

前言

胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 是胶质瘤细胞的重要促生长因子, 在原发性胶质瘤组织和多种胶质瘤细胞系中转录异常升高^[1]。目前, 有关 *gdnf* 基因高转录对胶质瘤细胞恶性增殖与转移机制的研究已经很多^[2-3], 然而鲜见对其高转录发生机制的报道。本课题

组前期的研究发现, *gdnf* 基因的高转录与基因突变无关, 推测基于非 DNA 序列改变的表观遗传修饰可能参与了其高转录调控过程^[4]。近来的研究表明, 翻译后组蛋白的乙酰化修饰在调节基因转录过程中发挥了重要作用^[5]。在胶质瘤细胞中, 基因启动子区组蛋白的异常乙酰化, 导致了多种抑癌基因的表达失调^[6-9]。为了明确 *gdnf* 基因高转录与启动子 I 区组蛋白乙酰化修饰的关系, 本研究检测了大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (31271358); 江苏省自然科学基金 (SBK201341565); 江苏省博士后基金 (1301068C);

枣庄市医药卫生科技发展计划项目 (2013005); 枣庄市科学技术发展计划项目 (201361)

作者简介: 倪海波 (1988-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 胶质瘤的临床与基础研究, E-mail: nihaibo1988@163.com

△ 通讯作者: 虞正权, 电话: 051267780998, E-mail: yuzquan2008@163.com

(收稿日期: 2013-11-14 接受日期: 2013-12-10)

表达及其启动子 I 区组蛋白 H3K9 的乙酰化修饰状态,并使用组蛋白乙酰基转移酶抑制剂姜黄素(Curcumin)或组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A(TSA)处理 C6 胶质瘤细胞,以验证两者之间的关系。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

大鼠 C6 胶质瘤细胞株购自中国科学院细胞库, DMEM/F12 培养基、胎牛血清购自美国 Gibco 公司,抗 acH3K9 抗体、EZ-ChIP 试剂盒购自 Millipore 公司,二甲基亚砜(DMSO)、Curcumin 及 TSA 均购自 Sigma-Aldrich 公司,TRIzol 购自 Invitrogen 公司,Prime Script™ II 逆转录试剂盒、SYBR Premix Ex Taq™ II 试剂盒购自大连 TaKaRa 公司。

1.2 细胞培养及药物处理

大鼠星形胶质细胞的原代培养参考文献^[7]报道的方法进行。取出生 48 h 内的 SD 大鼠的两侧大脑皮质,剪碎并用 PBS 冲洗数次,加入 0.25 %胰酶 37 °C 消化 5 min。收集细胞培养于含有 10 %胎牛血清的 DMEM/F12 培养液,每周换液两次。在原代培养 7-9 天后,将培养瓶置于恒温摇床 37 °C, 200 rpm, 20 h 震荡纯化,以去除小胶质细胞及少突胶质细胞。经 GFAP 免疫荧光鉴定阳性的细胞视为成熟的星形胶质细胞。取第 4 代的

处于对数生长期的细胞用于实验研究。

大鼠 C6 胶质瘤细胞株用含 10 %胎牛血清、100 U/ml 青霉素,100 U/ml 链霉素的 DMEM/F12 培养基,置于 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中培养。取对数生长期细胞培养 24 h 同步化后进行药物处理,分别加入终浓度为 100、200、500 nmol/L 的 TSA 或 25、50、100 μmol/L 的 Curcumin 继续培养 24 h。其中对照组添加等体积的溶剂 DMSO。

1.3 Real-time PCR

采用 TRIzol 一步法从细胞中提取总 RNA,取 RNA 模板 2 μg 用 Prime Script™ II 逆转录试剂盒行逆转录反应合成 cDNA 第一链,再以逆转录反应液 1 μl 作为模板,加入相应引物进行 PCR 扩增。引物序列见表 1。反应条件设置如下:95 °C 预变性 30 s;95 °C 变性 20 s,60 °C 退火 15 s;72 °C 延伸 15 s,扩增 40 个循环。通过溶解曲线分析 PCR 产物特异性。每个样品以 GAPDH 基因的 mRNA 表达作为内参照,通过相对定量 (2^{-ΔΔCT}) 法计算目的基因在各样品中相对 mRNA 的表达水平。

1.4 ChIP-PCR

大鼠星形胶质细胞和 C6 胶质瘤细胞分别以 10⁶ 细胞密度接种于 10 cm 培养皿,按 EZ-ChIP 试剂盒说明书的步骤操作。甲醛交联组蛋白和 DNA,超声破碎细胞和剪切 DNA,加入抗 acH3K9 抗体沉淀,蛋白 G 琼脂糖珠收集抗体绑定的组蛋白

表 1 Real-time PCR 引物序列

Table 1 Primer sequence for Real-time PCR

Gene name	GenBank number	Primer sequence	Annealing temperature (°C)	Primer length (bp)
<i>gapdh</i>	NM_017008	F:5'TCCCTCAAGATTGTCAGCAA3'	60	308
		R:5'AGATCCACAACGGATACATT3'		
<i>gdnf</i>	NM_019139	F:5'GACTTGGGTTTGGGCTACGA3'	60	209
		R:5'TGGTAAACCAGGCTGTCGTC3'		

-DNA 复合物,逆转组蛋白-DNA 交联,用蛋白酶 K 处理和纯化 DNA。ChIP 实验后,用 real-time PCR 方法检测目的抗体免疫沉淀下来的 DNA。设计 *gdnf* 启动子 I 区的引物,F:5'CTC-CGCTGGGATGAGTTGAT3',R:5'GGGAGTGCGT CTTTCTG-GAT3'。同时,以超声断裂并纯化后的染色质片段(Input DNA)检测 ChIP 效率。PCR 反应体系为:12.5 μl rTaq 或 SYBR Premix Ex Taq™ II;上下游引物(10 μmol/l)各 1 μl 以及 DNA 模板 3 μl;加灭菌消毒的双蒸水补充至总体积 25 μl。扩增条件:95 °C 15 s,60 °C 30 s,72 °C 20 s,共 40 个循环。PCR 产物大小为 278 bp。以 %Input 的形式计算结果:%Input = 2 (Ct_{Input}-Ct_{ChIP}) × Input dilution factor × 100。

1.5 统计学分析

所有数据均采用统计软件 SPSS16.0 进行处理,计量资料以均数 ± 标准差表示。其中,两样本均数比较采用独立样本 t 检验,多个样本均数的比较采用单因素方差分析(ANOVA)。取 P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 的表达水平

Real-time PCR 结果显示,大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 的表达水平明显升高,与正常星形胶质细胞相比差

异极显著(P < 0.01)(图 1)。

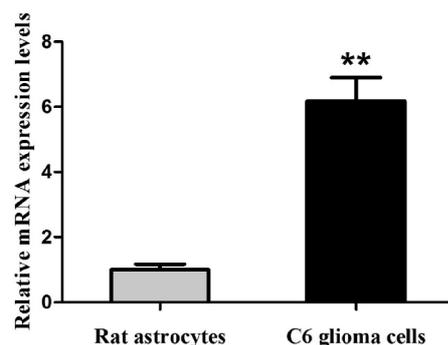


图 1 正常星形胶质细胞和 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 的表达情况:与星形胶质细胞比较 **表示 P < 0.01

Fig.1 *Gdnf* mRNA levels in astrocytes and C6 glioma cells. ** P < 0.01 as compared with astrocytes

2.2 超声断裂染色质后 DNA 的电泳结果

大鼠正常星形胶质细胞和 C6 胶质瘤细胞经超声破碎染色质后各取 25 μL 直接进行解交联和纯化。2 %琼脂糖凝胶电泳显示:切割后的 DNA 片段主要分布在 200-1000 bp 之间(图 2)。

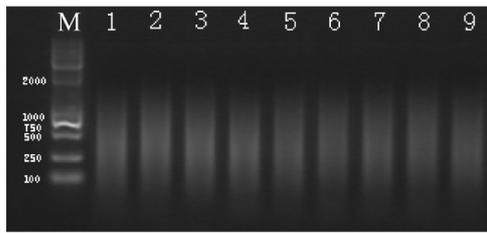


图2 超声波切割染色质后 DNA 的电泳图:M:DL2,000 Marker;泳道 1-4:正常星形胶质细胞切割后的 DNA;泳道 5-9:大鼠 C6 细胞切割后的 DNA; Fig.2 electrophoresis of chromatin DNA after ultrasonic cutting:M: DL2,000 Marker; Lanes 1-4: DNA of astrocytes after cutting; Lanes 5-9: DNA of rat C6 cells after cutting;

2.3 大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因启动子 I 区组蛋白 H3K9 乙酰化状态

大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因启动子 I 区 H3K9 的乙酰化水平为 0.4363 ± 0.0871 , 高于正常星形胶质细胞 (0.1937 ± 0.0821), 组间比较差异显著 ($P < 0.05$) (图 3)。

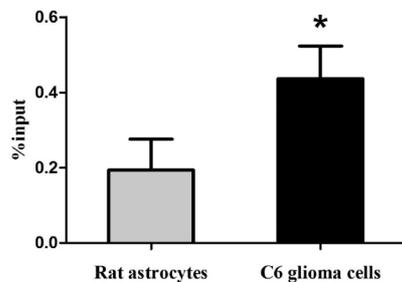


图3 正常星形胶质细胞和 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因启动子 I 区 H3K9 乙酰化状态与星形胶质细胞比较 * 表示 $P < 0.05$ Fig.3 H3K9 acetylation status of *gdnf* promoter region I in astrocytes and C6 glioma cells. * $P < 0.05$ as compared with astrocytes

2.4 HAT 抑制剂 Curcumin 对 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 表达的影响

C6 胶质瘤细胞经 Curcumin 处理 24 h 后 *gdnf* 基因 mRNA 的相对表达量明显下调, 并随药物浓度的升高而降低, 其中 $100 \mu\text{mol/L}$ curcumin 处理组的 *gdnf* 基因表达量下降了 74.17%, 与对照组比较具有显著性差异 ($P < 0.001$) (图 4)。

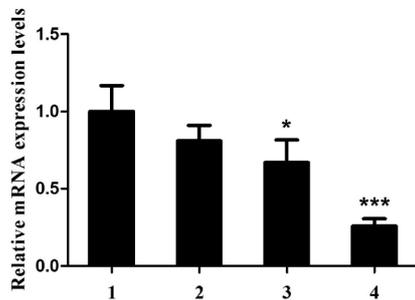


图4 HAT 抑制剂 Curcumin 对 C6 细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 表达的影响:1: DMSO 对照组;2: $25 \mu\text{mol/L}$ Curcumin;3: $50 \mu\text{mol/L}$ Curcumin;4: $100 \mu\text{mol/L}$ Curcumin;与 DMSO 对照组比较, * 表示 $P < 0.05$; *** 表示 $P < 0.001$

Fig.4 The impact of HAT inhibitor Curcumin on mRNA expression of *gdnf* gene in C6 cells:1: DMSO control group; 2: $25 \mu\text{mol/L}$ Curcumin; 3: $50 \mu\text{mol/L}$ Curcumin; 4: $100 \mu\text{mol/L}$ Curcumin; * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ as compared with control group

2.5 HDAC 抑制剂 TSA 对 C6 细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 表达的影响

Real-time PCR 结果显示: *gdnf* 基因 mRNA 相对表达量随着 TSA 浓度的升高呈上升趋势, 使用 200 nmol/L 的 TSA 处理 24 h 后 C6 细胞的 *gdnf* 基因 mRNA 表达量上升 145.35 %, 与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 5)。

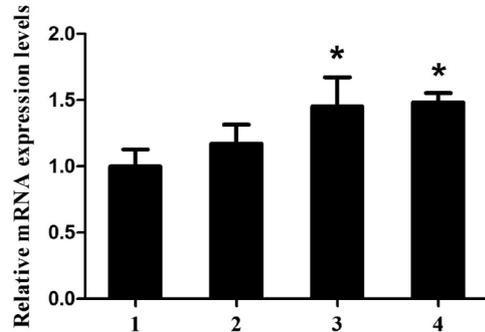


图5 HDAC 抑制剂 TSA 对 C6 细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 表达的影响: 1: DMSO 对照组;2: 100 nmol/L TSA;3: 200 nmol/L TSA;4: 500 nmol/L TSA;与 DMSO 对照组比较, * 表示 $P < 0.05$

Fig.5 The impact of HDAC inhibitor Curcumin on mRNA expression of *gdnf* gene in C6 cells:1: DMSO control group; 2: 100 nmol/L TSA; 3: 200 nmol/L TSA; 4: 500 nmol/L TSA; * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ as compared with control group

3 讨论

GDNF 是转化生长因子- β (TGF- β) 超家族成员的远亲, 位于人染色体 5p12-p13.1, 含有 2 个启动子和 5 个外显子^[9]。最初的研究认为, GDNF 仅能作为神经营养因子特异性地维持中脑多巴胺能神经元的存活和分化^[9]。随着研究的深入, 发现 GDNF 对其它神经元, 包括脊髓运动神经元、交感神经元及感觉神经元等同样具有营养和保护作用^[10]。近年来研究发现 GDNF 还是胶质瘤细胞强有力的促增殖因子^[2], 能通过改变小胶质细胞的趋化反应促进胶质瘤生长^[11]。同时, GDNF 还能通过活化 JNK, ERK-1/2, p38 MAPK 等信号通路以及上调金属基质蛋白-13 促进胶质瘤细胞迁移^[12]。

目前, 尽管对胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因的生物功能已有广泛研究, 但对其高转录机制的研究尚少。为了明确 *gdnf* 基因高转录与其启动子区组蛋白 H3K9 乙酰化之间的关系, 我们首先利用 real-time PCR 和 ChIP-PCR 的方法检测了大鼠 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因转录水平及该基因启动子 I 区组蛋白 H3K9 乙酰化状态。结果表明, *gdnf* 基因在 C6 胶质瘤细胞中转录水平显著升高, 与 Wiesenhofer^[13] 等报道的 GDNF 蛋白水平变化趋势相一致。并且发现, *gdnf* 基因启动子 I 区的组蛋白 H3K9 也发生了高乙酰化修饰。

组蛋白乙酰化修饰是基因表观转录调控的重要方式。正常生理状态下, 组蛋白乙酰化在组蛋白乙酰基转移酶 (HATs) 和组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 共同作用下处于动态平衡状态, 这种平衡有助于维持基因稳态表达以及正常的细胞功能^[14, 15]。然而, 在 *gdnf* 基因高转录的胶质瘤细胞中, 组蛋白乙酰化的动态平衡遭到破坏, 第 II、IV 类组蛋白去乙酰化酶 mRNA 表达下

降,并导致组蛋白 H3 乙酰化水平显著升高^[6]。由于在组蛋白 H3 已知的 5 种高度保守的乙酰化修饰位点中,处于赖氨酸 9 位点(H3K9)上的乙酰化修饰对于基因转录的激活最为重要^[7]。本研究发现大鼠 C6 胶质瘤细胞的 *gdnf* 基因启动子 I 区组蛋白 H3K9 乙酰化水平明显高于正常星形胶质细胞。由此推测启动子 I 区的组蛋白 H3K9 高乙酰化可能参与了 *gdnf* 基因在 C6 胶质瘤细胞中的高转录。

为验证以上假说,本研究分别使用 HAT 抑制剂 Curcumin 和组蛋白去乙酰化酶 HDAC 抑制剂 TSA 处理 C6 胶质瘤细胞,分析组蛋白乙酰化修饰改变后对 *gdnf* 基因转录的影响。在真核细胞中,组蛋白的乙酰化修饰受两类关键酶调节,其中 HATs 使组蛋白尾巴乙酰化,形成“开放”的染色质结构,有利于基因的表达;相反,HDACs 可诱导组蛋白发生去乙酰化,使染色质形成“封闭”结构,抑制基因转录^[8]。HAT 和 HDAC 特异的抑制剂能够通过调节可逆性的乙酰化修饰调控基因的转录^[9,20]。本试验结果显示,在体外培养的 C6 胶质瘤细胞中,Curcumin 的去乙酰化作用能够以剂量依赖的方式下调 *gdnf* 基因 mRNA 的表达量,当药物浓度达到 100 $\mu\text{mol/L}$ 时,抑制效果最佳。相反,HDAC 抑制剂 TSA 诱导的乙酰化作用可进一步上调 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因 mRNA 的表达水平,然而其表达量仅轻微增加,这与另一种 HDAC 抑制剂 Valproic acid (VPA)的作用^[21]一致,推测可能是由于胶质瘤细胞中内源性 *gdnf* 基因本身已处于高转录状态所致。以上结果表明组蛋白乙酰化修饰很可能参与了 C6 胶质瘤细胞中 *gdnf* 基因的转录调控。

综上所述,本研究发现在大鼠 C6 胶质瘤细胞中,*gdnf* 基因 mRNA 的表达水平显著升高,并且其启动子 I 区组蛋白 H3K9 也发生了高乙酰化修饰。去乙酰化处理可有效抑制 C6 细胞 *gdnf* 基因 mRNA 的表达,而乙酰化处理使其表达进一步上调,表明 *gdnf* 启动子 I 区组蛋白 H3K9 高乙酰化可能是胶质瘤细胞中该基因高转录的原因,为进一步研究胶质瘤细胞中 *gdnf* 异常高转录的机制提供了新的线索。

参考文献(References)

- [1] Yu ZQ, Zhang BL, Ren QX, et al. Changes in Transcriptional Factor Binding Capacity Resulting from Promoter Region Methylation Induce Aberrantly High GDNF Expression in Human Glioma [J]. Mol Neurobiol, 2013, 48(3):571-580
- [2] Ng WH, Wan GQ, Peng ZN, et al. Glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) family of ligands confer chemoresistance in a ligand-specific fashion in malignant gliomas [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(3):427-436
- [3] Lu DY, Leung YM, Cheung CW, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces cell migration and matrix metalloproteinase-13 expression in glioma cells [J]. Biochemical Pharmacology, 2010, 80(8):1201-1209
- [4] Verdone L, Agricola E, Caserta M, et al. Histone acetylation in gene regulation [J]. Brief Funct Genomic Proteomic, 2006, 5(3):209-221
- [5] Gao J, Chen T, Liu J, et al. Loss of NECL1, a novel tumor suppressor, can be restored in glioma by HDAC inhibitor-Trichostatin A through Sp1 binding site [J]. Glia, 2009, 57(9): 989-999
- [6] Schmidt N, Windmann S, Reifenberger G, et al. DNA hypermethylation and histone modifications downregulate the candidate tumor suppressor gene RRP22 on 22q12 in human gliomas [J]. Brain Pathology, 2012, 22(1):17-25
- [7] Terashvili M, Sarkar P, Nostrand M, et al. The protective effect of astrocyte-derived 14, 15-epoxyeicosatrienoic acid on hydrogen peroxide-induced cell injury in astrocyte-dopaminergic neuronal cell line co-culture [J]. Neuroscience, 2012, 223(20):68-76
- [8] Baecker PA, Lee WH, Verity AN, et al. Characterization of a promoter for the human glial cell line-derived neurotrophic factor gene [J]. Molecular brain research, 1999, 69(2):209-222
- [9] Lin LF, Doherty DH, Lile JD, et al. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons [J]. Science, 1993, 260(5111):1130-1132
- [10] Airaksinen MS, Saarna M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value [J]. Nature Reviews Neuroscience, 2002, 3(5):383-394
- [11] Ku MC, Wolf SA, Respondek D, et al. GDNF mediates glioblastoma-induced microglia attraction but not astrogliosis [J]. Acta Neuropathologica, 2013, 125(4):609-620
- [12] Song H, Moon A. Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) promotes low-grade Hs683 glioma cell migration through JNK, ERK-1/2 and p38 MAPK signaling pathways [J]. Neuroscience research, 2006, 56(1): 29-38
- [13] Wiesenhofer B, Stockhammer G, Kostron H, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and its receptor (GFR- α 1) are strongly expressed in human gliomas [J]. Acta neuropathologica, 2000, 99(2):131-137
- [14] MacDonald VE, Howe LJ. Histone acetylation: where to go and how to get there [J]. Epigenetics, 2009, 4(3):139-143
- [15] Scott I. Regulation of cellular homeostasis by reversible lysine acetylation [J]. Essays in Biochemistry, 2012, 52(1):13-22
- [16] Lucio-Eterovic AK, Cortez MA, Valera ET, et al. Differential expression of 12 histone deacetylase (HDAC) genes in astrocytomas and normal brain tissue: class II and IV are hypoexpressed in glioblastomas [J]. BMC Cancer, 2008, 8 (1):243-243
- [17] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. Cell, 2007, 128(4):693-705
- [18] Choi JK, Howe LJ. Histone acetylation: truth of consequences? This paper is one of a selection of papers published in this Special Issue, entitled CSBMCB's 51st Annual Meeting-Epigenetics and Chromatin Dynamics, and has undergone the Journal's usual peer review process [J]. Biochemistry and Cell Biology, 2009, 87(1):139-150
- [19] Wang L, Sun H, Pan B, et al. Inhibition of histone acetylation by curcumin reduces alcohol-induced expression of heart development-related transcription factors in cardiac progenitor cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 424(3): 593-600
- [20] Matsushita Y, Araki K, Mukae T, et al. HDAC inhibitors restore C-fibre sensitivity in experimental neuropathic pain model [J]. British journal of pharmacology, 2013, 170(5):991-998
- [21] Rincón Castro LM, Gallant M, Niles LP. Novel targets for valproic acid: up-regulation of melatonin receptors and neurotrophic factors in C6 glioma cells [J]. Journal of neurochemistry, 2005, 95 (5): 1227-1236