



电子、语音版

·综述·

## 组蛋白脱乙酰酶 6 在中枢神经系统疾病中作用的研究进展

孙素娟<sup>1</sup>, 刘学伍<sup>2</sup>

1. 山东大学齐鲁医院神经内科, 山东 济南 250012

2. 山东第一医科大学附属省立医院, 山东 济南 250012

**摘要:**近年来越来越多的证据表明,组蛋白脱乙酰酶 6(histone deacetylase 6,HDAC6)在中枢神经系统疾病中发挥了重要作用。HDAC6 属于组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase,HDAC)家族的 II b 类,是 HDAC 家族中分子量最大的酶。HDAC6 主要定位于细胞质中,是唯一具有两个串联催化结构域的 HDAC 亚型,另外 HDAC6 还包含 1 个 SE14 基序(含 Glu-Ser 的四肽重复结构域)、1 个朝向其羧基端的泛素结合锌指结构域,以及其氨基端区域的 2 个保守的核输出信号结构域。HDAC6 功能复杂,具有脱乙酰化作用、调控错误蛋白降解、细胞内物质运输、调节细胞功能等多种作用,可通过多种信号通路发挥功能。在阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、亨廷顿病、急性缺血性脑卒中、多发性硬化等多种中枢神经系统疾病中发挥了重要作用,但由于 HDAC6 功能复杂,其在中枢神经系统疾病中的作用尚不完全明确。该文就目前已知的 HDAC6 与中枢神经系统疾病的研究进展进行综述,为研究和治疗中枢神经系统疾病提供新的思路 and 靶点。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(3): 84-90]

**关键词:**中枢神经系统;组蛋白脱乙酰酶 6;乙酰化修饰

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.03.016

## Research advances in the role of histone deacetylase 6 in central nervous system diseases

SUN Sujuan<sup>1</sup>, LIU Xuewu<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China

2. Shandong Provincial Hospital, Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250012, China

Corresponding author: LIU Xuewu, Email: snlxw1966@163.com

**Abstract:** In recent years, an increasing number of evidence has shown that histone deacetylase 6 (HDAC6) plays an important role in central nervous system (CNS) diseases. HDAC6 belongs to the class IIb family of histone deacetylases (HDAC) and is the enzyme with the largest molecular weight in the HDAC family. HDAC6 is mainly localized in cytoplasm and is the only HDAC isoform with two tandem catalytic domains; in addition, HDAC6 contains an SE14 sequence motif (a tetratricopeptide repeat domain containing Glu-Ser), a ubiquitin-binding zinc finger domain facing its carboxyl terminal, and two conserved nuclear export signal domains in its amino terminal region. HDAC6 has complex functions, including deacetylation, regulation of erroneous protein degradation, intracellular substance transport, and regulation of cellular functions, through various signaling pathways. It plays an important role in various CNS diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, Huntington's disease, acute ischemic stroke, and multiple sclerosis, but due to the complex functions of HDAC6, the role of HDAC6 in CNS diseases remains unclear. This article reviews the currently known research advances in HDAC6 and CNS diseases, so as to provide new ideas and targets for the study and treatment of CNS diseases.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(3): 84-90]

**Keywords:** central nervous system; histone deacetylase 6; acetylation modification

收稿日期:2022-04-20;修回日期:2023-05-16

作者简介:孙素娟,女,硕士研究生。

通信作者:刘学伍,主任医师。Email:snlxw1966@163.com。

中枢神经系统疾病种类多样,病因复杂,发病机制不清。最近的研究表明,组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)在 $\gamma$ -氨基丁酸能神经递质的传递、突触的形成、突触可塑性及记忆形成中发挥了重要作用<sup>[1-3]</sup>,参与了阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等许多中枢神经系统疾病的发生发展。

## 1 HDAC的分类

目前将HDAC分为4类。I类HDAC(1、2、3和8)主要位于细胞核。II类HDAC进一步分为2组:IIa类(4、5、7和9)和IIb(6和10),IIa类HDAC具有较弱的去乙酰酶活性,能够在胞浆和细胞核之间穿梭;IIb类HDAC主要定位于胞浆中,作用于非组蛋白底物。III类HDAC包括沉默信息调节因子1~7。HDAC11为IV类。

除III类HDAC为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)所依赖的脱乙酰酶外,其余3类HDAC均为锌离子依赖的脱乙酰酶,这些需要辅催化活性的HDAC通常被称为经典HDAC,而III类HDAC因依赖NAD被称为沉默调节蛋白<sup>[4]</sup>。

## 2 HDAC6的结构和功能

### 2.1 HDAC6的结构

HDAC6有1 215个氨基酸残基,属于IIb类HDAC,主要定位于细胞质中,是唯一具有2个串联催化结构域(catalytic domain, CD)(CD1和CD2)的HDAC亚型<sup>[5-6]</sup>,另外HDAC6还包含1个SE14基序(含Glu-Ser的四肽重复结构域)、1个朝向其羧基端(carboxyl terminal, C端)的泛素结合锌指结构域(zinc finger-ubiquitin binding protein, ZnF-UBP),以及其氨基端(amino terminal, N端)区域的2个保守的核输出信号结构域(nuclear export signal, NES)(NES1和NES2)。与大多数位于细胞核的HDAC不同,HDAC6由于含有SE14和NES结构域而可以转移定位到细胞质中。ZnF-UBP结构域与C端无锚定的泛素化二甘氨酸基序结合介导蛋白酶体清除错误折叠蛋白<sup>[7]</sup>。

### 2.2 HDAC6的功能

HDAC6在结构和功能上都是独特的胞质脱乙酰酶,其底物包括热激蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)、皮质肌动蛋白(cortactin)、过氧化物酶、 $\alpha$ -微管蛋白和热激转录因子-1等<sup>[8]</sup>。HDAC6通过微管蛋白和皮质肌动蛋白的脱乙酰化来调节细胞迁移、侵袭、黏附等<sup>[9]</sup>。此外,HDAC6能够通过含缬酪蛋白、HSP90调控错误折叠蛋白的降解<sup>[10]</sup>。HDAC6的ZnF-UBP结构域可以识别形成的多聚泛素化错误折叠蛋白聚集体,动力蛋白运输错误折叠蛋白到微管组织中心,最终被自噬清除<sup>[11]</sup>。HDAC6的ZnF-UBP通过促进肌动蛋白沿细胞边缘的组装,可以增强细胞迁移和轴突延伸的能力<sup>[12]</sup>。HDAC6在

染色体的基因表达调控和结构修饰中也起着非常重要的作用<sup>[13]</sup>,如HDAC6特异性抑制剂TBA可以维持中心体、微管和初级纤毛相关基因周期蛋白依赖性激酶1/细胞周期蛋白B、极光激酶A和永离有丝分裂基因A相关激酶2等的低表达水平<sup>[14]</sup>。

## 3 HDAC6与中枢神经系统

在健康神经元中,细胞质中的HDAC6调节各种非组蛋白的乙酰化,这些非组蛋白与单独的功能有关,即细胞内运输、神经递质释放和聚集体形成<sup>[15]</sup>。HDAC6的这3项活动可以独立开展,也可以协同开展。在病理条件下,HDAC6在细胞核中变得丰富,对转录调节和突触产生有害影响,HDAC6的早期改变破坏突触传递,同时改变转运和聚集,最终导致神经退行性病变,使转录调节和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达降低<sup>[16]</sup>。例如,载脂蛋白E和 $A\beta$ 低聚物导致HDAC6大量转移到细胞核中,HDAC6在细胞核中抑制BDNF的转录,BDNF水平的降低会损害记忆力<sup>[17]</sup>。HDAC6抑制或敲低可保护谷氨酸能传递和谷氨酸受体运输的增强,以及急性应激对突触功能的影响<sup>[18]</sup>。

### 3.1 中枢神经系统中与HDAC6相关的信号通路

3.1.1 神经元轴突损伤与髓鞘相关糖蛋白/硫酸软骨蛋白多糖-HDAC6-Miro1通路 神经元轴突损伤是多种中枢神经系统损伤中常见的问题,线粒体运输和功能与轴突生长直接相关,Miro1是钙结合的线粒体外膜蛋白,Miro1通过将这些细胞器与运动蛋白连接起来,在线粒体运输中发挥关键作用。Miro1的脱乙酰化降低了轴突中的线粒体运输,并减弱了轴突生长锥。选择性HDAC6抑制剂TBA可以抵消髓鞘相关糖蛋白或硫酸软骨蛋白多糖的生长抑制作用<sup>[19-20]</sup>。特异性抑制剂可以恢复甲状腺激素转运蛋白基因敲除的背根神经节神经元的 $\alpha$ -微管蛋白乙酰化水平,恢复有缺陷的微观动力学和神经轴突生长<sup>[21]</sup>。

3.1.2 HDAC6与星形胶质细胞中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 HDAC6基因敲除或使用HDAC6特异性抑制剂TBA减弱了星形胶质细胞中人类免疫缺陷病毒1(human immunodeficiency virus, HIV-1)诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶(NADPH oxidase, Nox)激活,抑制了HIV-1诱导Nox亚单位的表达,如Nox2、p47phox和p22phox<sup>[22]</sup>。HIV-1通过调节星形胶质细胞中的丝裂原活化蛋白激酶/核因子 $\kappa$ B/转录激活因子1(activating transcription factor 1, ATF-1)途径,增强了参与促炎基因表达的HDAC6的表达<sup>[23]</sup>。同时ROS和Nox也可以影响HDAC6的表达,反之亦然。

**3.1.3 HDAC6与NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体** HDAC6特异性抑制剂(TBA)处理显著抑制了6-羟基多巴胺和溴化氢诱导的NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)的激活,降低了NLRP3和成熟的半胱氨酸蛋白酶1和白细胞介素(interleukin, IL)1 $\beta$ 的表达。这些作用与TBA对胶质细胞增殖的抑制作用相一致。此外,TBA减轻了多巴胺能神经元变性,恢复了过氧化还原蛋白2(peroxiredoxin 2, Prdx2)乙酰化水平,减少了ROS的产生。这一结果表明,TBA通过抑制HDAC6可以抑制NLRP3的激活,减轻多巴胺能神经毒性,部分原因是Prdx2乙酰化引起的氧化应激降低。这证明HDAC6的脱乙酰化催化结构域可能是调控PD中NLRP3炎症反应的潜在靶点<sup>[24]</sup>。

### 3.2 HDAC6与中枢神经系统疾病

**3.2.1 AD** AD的典型病理表现为神经炎症斑和过度磷酸化的tau蛋白在神经细胞内聚集,HDAC6在AD的发生发展中发挥了重要作用<sup>[25]</sup>。HDAC6在AD中水平增高,同时还表现出与tau蛋白的直接相互作用<sup>[26]</sup>。HDAC6使tau蛋白脱乙酰化,并调节tau蛋白磷酸化,在AD患者中聚集成细胞内神经原纤维缠结<sup>[27-28]</sup>。HDAC6的ZnF-UBP是tau磷酸化和细胞骨架动力学的直接调节剂<sup>[12]</sup>,且HDAC6在泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统中发挥着重要作用,这2个系统都被认为是tau降解的原因。内源性HDAC6水平降低可恢复学习记忆和 $\alpha$ -微管蛋白乙酰化<sup>[29]</sup>。同时Prx1乙酰化升高可以挽救被 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )损伤的线粒体轴突运输,抑制HDAC6可增加Prx1乙酰化导致A $\beta$ 诱导的病理恢复,如ROS和Ca<sup>2+</sup>升高和轴突运输受损<sup>[30]</sup>。多项研究表明,HDAC6的各种抑制剂可以减轻AD的临床表现及tau蛋白的积累。如HDAC6特异性抑制剂CKD-504可以减轻AD小鼠模型中的tau蛋白积累,减轻认知障碍<sup>[31]</sup>;HDAC6特异性抑制剂TBA在动物模型中被证明可以恢复AD的表型<sup>[32]</sup>;抑制剂(溴化原阿片碱)在小鼠AD模型中可显著减轻记忆和认知障碍,促进病理性tau负荷的清除<sup>[33]</sup>;抑制剂T-518在小鼠海马中表现出口服剂量的脑穿透性,并阻断HDAC6依赖性微管蛋白的脱乙酰化,减少了不溶性tau的积累<sup>[34]</sup>。

**3.2.2 PD** PD是一种由锥体外系功能障碍引起的慢性退行性神经系统疾病,其特征是黑质致密部和纹状体中多巴胺能神经元的丧失<sup>[35]</sup>。 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)寡聚物的组装是该疾病病理和传播的关键过程之一,涉及多种细胞过程的破坏,如膜损伤、线粒体缺陷和溶酶体功能障碍等。PD模型中,HDAC6是消除错误折叠 $\alpha$ -syn聚集体的有效诱导剂,其作用主要与调节可溶性 $\alpha$ -syn低聚物有关<sup>[36]</sup>。同时,越来越多的证据表明,Prx1

或Prdx2的脱乙酰化形式有助于神经疾病中的氧化应激<sup>[30,37-38]</sup>。Prx1和Prdx2一旦脱乙酰化,就会失去抗氧化能力,导致自由基积累。HDAC6特异性抑制剂TBA降低了多巴胺能神经元变性,恢复了Prdx2乙酰化水平,减少了ROS的产生,起到了保护多巴胺能神经元的作用。已有多项研究显示,在PD小鼠或大鼠模型中,HDAC6特异性抑制剂TBA通过Prdx2乙酰化来减轻NLRP3炎症小体介导的炎症反应、增加 $\alpha$ -syn乙酰化,上调伴侣介导的自噬的关键成员,并减少 $\alpha$ -syn的表达和毒性保护多巴胺能神经元<sup>[24,37,39]</sup>。同时,HDAC6抑制剂可以通过减轻炎症反应,减少(如IL-6、IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等)炎症因子的释放,从而改善PD症状<sup>[40]</sup>。但HDAC6基因敲除并不能保护多巴胺能细胞免于死亡,可能是由于HDAC6参与许多细胞反应,如可以清除泛素化的错误折叠蛋白,促进聚集体降解。HDAC6抑制剂都仅靶向CD2,且仅调控脱乙酰化活性<sup>[41]</sup>。然而,基因敲除方法是针对所有的结构域的,所以影响了该蛋白的所有功能。

**3.2.3 癫痫** 在颞叶癫痫伴海马硬化患者手术切除的海马标本中,HDAC6在细胞质中的表达水平明显升高<sup>[3]</sup>。HSP90、 $\beta$ -连环蛋白和生存素是HDAC6在细胞质中的底物,并在癫痫的发病机制中起作用<sup>[42]</sup>。抑制HSP90已被证明可防止胶质细胞谷氨酸转运体的降解,并被认为是治疗癫痫的有效方法<sup>[43]</sup>。抑制HDAC6还可以预防颞叶癫痫中由于 $\beta$ -连环蛋白失调而导致的神经发生障碍<sup>[44]</sup>。同时生存素参与了神经发生过程,并决定了癫痫发作的易感性,HDAC6对生存素的脱乙酰化作用是另一个可以探索的特征,以更好地了解致病过程<sup>[45]</sup>。虽然HDAC6可能是癫痫治疗的潜在靶点,但目前有关癫痫与HDAC6关系的研究还较少,未来需要继续探索。

**3.2.4 急性缺血性脑卒中** 在实验性脑卒中的早期阶段,HDAC6显著增加,表明其在脑卒中的发病机制中起作用,光照血栓性脑卒中(photothrombotic stroke, PTS)后4 h或24 h,半暗带神经元和星形胶质细胞中HDAC6的表达明显升高,且脑卒中后恢复期(PTS后3 d),受损皮质和对侧半球皮质神经元中均可观察到HDAC6过表达<sup>[46]</sup>。选择性抑制HDAC6可在体外和体内减轻脑卒中诱导的神经元死亡、脑梗死和功能缺陷。在脑卒中后不同时间点观察到缺氧刺激后,HDAC6异常核易位导致 $\alpha$ -微管蛋白脱乙酰化,从而导致树突成熟异常,在病理上限制了脑功能的恢复。这些发现提示了,这是1个以HDAC6为靶点促进脑卒中患者功能恢复的潜在治疗策略<sup>[47]</sup>。抑制HDAC6的同时,通过乙酰化过氧化物酶1和过氧化物酶2,增加对超氧化的抵抗力,增加细胞抗氧化活性,保护细胞免受氧化损伤。HDAC6似乎是一个关键的压力调节器,可能与脑卒中的发展有关,选择性抑制HDAC6可以显著促进缺血损伤后神经元存活<sup>[48]</sup>。另有研究表明,



HDAC6 干扰后,核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)蛋白水平明显升高。HDAC6 干扰通过 Nrf2/血红素加氧酶 1 通路保护小鼠实验性脑损伤<sup>[49]</sup>。最近的研究表明,竹节黄通过抑制 HDAC1/6 转录,保护小鼠原代皮质神经元免受缺氧诱导的细胞死亡,这种神经保护信号级联反应使该药为治疗缺血性脑损伤开辟了新的途径<sup>[50]</sup>。另有研究显示,缺血后给予特异性 HDAC6 抑制剂 TBA 可显著改善脑卒中模型大鼠的功能结局,减少脑梗死面积,减少神经元细胞死亡<sup>[51]</sup>。小分子蛋白-蛋白相互作用抑制剂 K-181 可以选择性地抑制 HDAC6 活性,并增强微管蛋白乙酰化,在缺血性脑卒中药物开发中具有巨大潜力<sup>[52]</sup>。

**3.2.5 ALS TAR DNA 结合蛋白 43(TAR DNA-binding protein 43, TDP-43)**是大多数 ALS 患者病理性内含物的主要成分。药物对 HDAC6 进行抑制可以恢复 TDP-43 所致的病理改变和轴突线粒体运动,这表明 HDAC6 抑制可能是与 TDP-43 病理学相关的神经退行性疾病的一个潜在治疗靶点<sup>[53]</sup>。同时,HDAC6 通过向多泛素化蛋白聚集体募集接触蛋白来促进自噬,导致局部肌动蛋白重塑和刺激自噬体/溶酶体融合<sup>[54]</sup>。通过立体定向注射反义寡核苷酸来降低 HDAC6 的表达,可以显著减少 ALS 小鼠中 Poly(GA)包涵体的数量,这表明采用药物降低 HDAC6 水平可能对 ALS 具有治疗价值<sup>[55]</sup>。HDAC6 的药物抑制和基因沉默可增加 $\alpha$ -微管蛋白乙酰化及内质网一线粒体覆盖,并修复患者运动神经元的轴突运输缺陷<sup>[56]</sup>。同时可以改善神经突起生长/再生损伤,并部分恢复神经肌肉接头的形成,使 HDAC6 抑制成为 ALS 的潜在治疗靶点<sup>[57]</sup>。

**3.2.6 多发性硬化** 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种以自身免疫性脱髓鞘和进行性神经变性为特征的复杂疾病,其特征是炎症、脱髓鞘和轴突损伤<sup>[58]</sup>。HDAC 抑制剂可以减轻 MS 动物模型中中枢神经系统的神经损伤、炎症和脱髓鞘,同时 HDAC6 可调节生长因子诱导的肌动蛋白重塑和内吞作用,改变肌动蛋白的功能调节<sup>[59-60]</sup>。以实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠作为 MS 的动物模型中,HDAC6 特异性抑制剂 ACY-738 延迟了 MS 的发病,降低了疾病的严重程度,增加了短期记忆<sup>[61]</sup>。新型 HDAC6 选择性抑制剂 CKD-506 可以减轻 EAE 小鼠疾病严重程度,减少脊髓中 T 细胞和巨噬细胞的浸润及其分泌的炎症细胞因子(如干扰素 $\gamma$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、IL-12 和 IL-1 $\beta$ )水平。同时,CKD-506 减轻了 EAE 小鼠的抑郁样行为,这些发现表明 CKD-506 是一种潜在的 MS 治疗策略<sup>[62]</sup>。

**3.2.7 亨廷顿病** 亨廷顿病(Huntington's disease, HD)是一种神经退行性疾病,其发病机制是由亨廷顿基因氨基末端的聚谷氨酰胺扩增导致突变亨廷顿蛋白聚集引起的。HDAC6 已被证明可在 HD 模型中诱导转运和释放缺

陷表型,而使用 HDAC6 抑制剂治疗可通过增加 $\alpha$ 微管蛋白乙酰化水平来提高 HD 的表型效应,并减少突变亨廷顿蛋白(mutant Huntingtin, mHTT)聚集体的积累,表明 HDAC6 抑制剂可作为 HD 的治疗方法<sup>[63]</sup>。HDAC6 抑制剂 TBA 可以通过抑制 HDAC6 增加 BDNF 的囊泡转运,可以补偿疾病中观察到的囊泡运输和释放缺陷<sup>[64]</sup>。HDAC6 特异性抑制剂 CKD-504 的治疗,增加了体外微管蛋白乙酰化、微管稳定、轴突运输,并减少了和突变型亨廷顿蛋白,改善了 HD 小鼠模型的亨廷顿病的病情,减轻了行为缺陷,增加了轴突转运和神经元数量,恢复了皮质纹状体回路的突触功能,减少了 mHTT 积累、炎症和 tau 过度磷酸化<sup>[65]</sup>。然而,有实验显示,敲除 HDAC6 可增加微管蛋白的乙酰化,但并不影响疾病进展<sup>[65]</sup>,甚至还加重了认识缺陷<sup>[66]</sup>。这主要与基因敲除后 HDAC6 失去了所有功能有关。总之,以上实验结果证明 HDAC6 与 HD 的发生发展密切相关。

**3.2.8  $\alpha$ -突触核蛋白病**  $\alpha$ -syn 是一组疾病的病理特征,如 PD、多系统萎缩和路易体痴呆症,总称 $\alpha$ -突触核蛋白病<sup>[67]</sup>。HDAC6 通过干扰 $\alpha$ -syn 寡聚体的积累和蛋白质聚集体的形成,参与了 $\alpha$ -syn 核病变的病理过程<sup>[68]</sup>。HDAC6 是消除错误折叠的 $\alpha$ -syn 聚集体的有效诱导剂,HDAC6 及其下游效应器是应对具有细胞毒性的 $\alpha$ -syn 聚集体,并产生保护反应的关键靶点<sup>[36]</sup>。目前关于 HDAC6 对 $\alpha$ -syn 作用的研究主要集中在 PD,对其他疾病的研究较少,未来值得我们继续探索。

#### 4 总结与展望

近年来,越来越多的证据表明,HDAC6 在中枢神经系统疾病中发挥了重要作用,HDAC6 底物复杂多样,在各种细胞活动中发挥了重要作用。HDAC6 各种选择性抑制剂(如 TBA、CKD-506、ACY-738、ACY-1215 等)已被证明在各种中枢神经系统疾病中发挥了极大的治疗潜力。目前,中枢神经系统疾病病因复杂,治疗困难,HDAC6 作为一个潜在的治疗靶点,需要在未来的研究中进一步探索。

#### 参考文献

- [1] SHARMA S, SARATHLAL KC, TALIYAN R. Epigenetics in neurodegenerative diseases: the role of histone deacetylases[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2019, 18(1): 11-18.
- [2] DE SIMONE A, MILELLI A. Histone deacetylase inhibitors as multitarget ligands: new players in Alzheimer's disease drug discovery?[J]. ChemMedChem, 2019, 14(11): 1067-1073.
- [3] SRIVASTAVA A, BANERJEE J, DUBEY V, et al. Role of altered expression, activity and sub-cellular distribution of various histone deacetylases (HDACs) in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(4): 1049-1064.

- [4] THOMAS EA, D'MELLO SR. Complex neuroprotective and neurotoxic effects of histone deacetylases[J]. *J Neurochem*, 2018, 145(2): 96-110.
- [5] SHEN S, KOZIKOWSKI AP. A patent review of histone deacetylase 6 inhibitors in neurodegenerative diseases (2014-2019)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(2): 121-136.
- [6] PULYA S, AMIN SA, ADHIKARI N, et al. HDAC6 as privileged target in drug discovery: a perspective[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105274.
- [7] LIANG T, FANG H. Structure, functions and selective inhibitors of HDAC6[J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18(28): 2429-2447.
- [8] LI YX, SHIN D, KWON SH. Histone deacetylase 6 plays a role as a distinct regulator of diverse cellular processes[J]. *FEBS J*, 2013, 280(3): 775-793.
- [9] ZHOU BY, LIU DL, TAN YY. Role of HDAC6 and its selective inhibitors in gastrointestinal cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 719390.
- [10] PRIOR R, VAN HELLEPUTTE L, KLINGL YE, et al. HDAC6 as a potential therapeutic target for peripheral nerve disorders [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(12): 993-1007.
- [11] CHANG PP, LI H, HU H, et al. The role of HDAC6 in autophagy and NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 763831.
- [12] BALMIK AA, SONAWANE SK, CHINNATHAMBI S. The extracellular HDAC6 ZnF UBP domain modulates the actin network and post - translational modifications of Tau[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 49.
- [13] BUYANDELGER B, BAR EE, HUNG KS, et al. Histone deacetylase inhibitor MPT0B291 suppresses glioma growth in vitro and in vivo partially through acetylation of p53[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(16): 3184-3199.
- [14] ARJONA M, GOSHAYESHI A, RODRIGUEZ-MATEO C, et al. Tubastatin maintains adult skeletal muscle stem cells in a quiescent state ex vivo and improves their engraftment ability in vivo[J]. *Stem Cell Reports*, 2022, 17(1): 82-95.
- [15] LOPRESTI P. HDAC6 in diseases of cognition and of neurons [J]. *Cells*, 2020, 10(1): 12.
- [16] IACONELLI J, XUAN L, KARMACHARYA R. HDAC6 modulates signaling pathways relevant to synaptic biology and neuronal differentiation in human stem-cell-derived neurons[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1605.
- [17] SEN A, NELSON TJ, ALKON DL. ApoE4 and A $\beta$  oligomers reduce BDNF expression via HDAC nuclear translocation[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(19): 7538-7551.
- [18] LEE JB, WEI J, LIU WH, et al. Histone deacetylase 6 gates the synaptic action of acute stress in prefrontal cortex[J]. *J Physiol*, 2012, 590(7): 1535-1546.
- [19] KALINSKI AL, KAR AN, CRAVER J, et al. Deacetylation of Miro1 by HDAC6 blocks mitochondrial transport and mediates axon growth inhibition[J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(6): 1871-1890.
- [20] VAN DEN BOSCH L. HDAC6 and Miro1: another interaction causing trouble in neurons[J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(6): 1769-1770.
- [21] EIRA J, MAGALHÃES J, MACEDO N, et al. Transthyretin promotes axon growth via regulation of microtubule dynamics and tubulin acetylation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 747699.
- [22] YOUN GS, CHO H, KIM D, et al. Crosstalk between HDAC6 and Nox2-based NADPH oxidase mediates HIV-1 tat-induced pro-inflammatory responses in astrocytes[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 978-986.
- [23] YOUN GS, JU SM, CHOI SY, et al. HDAC6 mediates HIV-1 tat-induced proinflammatory responses by regulating MAPK - NF - kappaB/AP-1 pathways in astrocytes[J]. *Glia*, 2015, 63(11): 1953-1965.
- [24] YAN SQ, WEI XB, JIAN WC, et al. Pharmacological inhibition of HDAC6 attenuates NLRP3 inflammatory response and protects dopaminergic neurons in experimental models of Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 78.
- [25] 陆剑平,朱元贵,陈晓春. 组蛋白脱乙酰化酶6在阿尔茨海默病中的作用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(4): 348-352.
- [26] QURESHI T, CHINNATHAMBI S. Histone deacetylase - 6 modulates tau function in Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(8): 119275.
- [27] HE F, CHOU CJ, SCHEINER M, et al. Melatonin - and ferulic acid - based HDAC6 selective inhibitors exhibit pronounced immunomodulatory effects in vitro and neuroprotective effects in a pharmacological Alzheimer's disease mouse model[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(7): 3794-3812.
- [28] TRZECIAKIEWICZ H, AJIT D, TSENG JH, et al. An HDAC6-dependent surveillance mechanism suppresses tau - mediated neurodegeneration and cognitive decline[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5522.
- [29] GOVINDARAJAN N, RAO P, BURKHARDT S, et al. Reducing HDAC6 ameliorates cognitive deficits in a mouse model for Alzheimer's disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(1): 52-63.
- [30] CHOI H, KIM HJ, KIM J, et al. Increased acetylation of Peroxiredoxin1 by HDAC6 inhibition leads to recovery of A $\beta$ -induced impaired axonal transport[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 23.
- [31] CHOI H, KIM HJ, YANG J, et al. Acetylation changes tau interactome to degrade tau in Alzheimer's disease animal and organoid models[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13081.
- [32] LEE HY, FAN SJ, HUANG FI, et al. 5 - Aroylindoles act as selective histone deacetylase 6 inhibitors ameliorating Alzheimer's disease phenotypes[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(16): 7087-7102.
- [33] SREENIVASMURTHYSG, IYASWAMYA, KRISHNAMOORTHIS, et al. Bromo - protopine, a novel protopine derivative, alleviates tau pathology by activating chaperone - mediated autophagy for Alzheimer's disease therapy[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1030534.

- [34] ONISHI T, MAEDA R, TERADA M, et al. A novel orally active HDAC6 inhibitor T - 518 shows a therapeutic potential for Alzheimer's disease and tauopathy in mice[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15423.
- [35] PAN PY, ZHU YB, SHEN Y, et al. Crosstalk between presynaptic trafficking and autophagy in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 122: 64-71.
- [36] DU YL, YANG X, LI ZZ, et al. HDAC6 - mediated HSP90 deacetylation reduces aggregation and toxicity of the protein alpha-synuclein by regulating chaperone-mediated autophagy[J]. *Neurochem Int*, 2021, 149: 105141.
- [37] JIAN WC, WEI XB, CHEN L, et al. Inhibition of HDAC6 increases acetylation of peroxiredoxin1/2 and ameliorates 6 - OHDA induced dopaminergic injury[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 658: 114-120.
- [38] LEYK J, DALY C, JANSSEN - BIENHOLD U, et al. HDAC6 inhibition by tubastatin A is protective against oxidative stress in a photoreceptor cell line and restores visual function in a zebrafish model of inherited blindness[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3028.
- [39] FRANCELLE L, OUTEIRO TF, RAPPOLD GA. Inhibition of HDAC6 activity protects dopaminergic neurons from alpha - synuclein toxicity[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6064.
- [40] 郭清华, 郭彦杰, 宋净洋, 等. 帕金森病患者血清中Toll样受体4及下游炎症因子的高表达与临床分期及分型的关系研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(3): 41-45.
- [41] BATCHU SN, BRIJMOHAN AS, ADVANI A. The therapeutic hope for HDAC6 inhibitors in malignancy and chronic disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(12): 987-1003.
- [42] SCROGGINS BT, ROBZYK K, WANG DX, et al. An acetylation site in the middle domain of HSP90 regulates chaperone function [J]. *Mol Cell*, 2007, 25(1): 151-159.
- [43] SHA LZ, WANG XQ, LI J, et al. Pharmacologic inhibition of HSP90 to prevent GLT-1 degradation as an effective therapy for epilepsy[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(2): 547-563.
- [44] MAK AB, NIXON AML, KITTANAKOM S, et al. Regulation of CD133 by HDAC6 promotes  $\beta$  - catenin signaling to suppress cancer cell differentiation[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(4): 951-963.
- [45] COREMANS V, AHMED T, BALSCHUN D, et al. Impaired neurogenesis, learning and memory and low seizure threshold associated with loss of neural precursor cell survivin[J]. *BMC Neurosci*, 2010, 11: 2.
- [46] DEMYANENKO SV, DZREYAN VA, UZDENSKY AB. Overexpression of HDAC6, but not HDAC3 and HDAC4 in the penumbra after photothrombotic stroke in the rat cerebral cortex and the neuroprotective effects of  $\alpha$  - phenyl tropolone, HPOB, and sodium valproate[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162: 151-165.
- [47] SHEU JR, HSIEH CY, JAYAKUMAR T, et al. HDAC6 dysfunction contributes to impaired maturation of adult neurogenesis in vivo: vital role on functional recovery after ischemic stroke[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 27.
- [48] 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.
- [49] LI J, ZHAO YP, SHI JF, et al. Histone deacetylase 6 interference protects mice against experimental stroke-induced brain injury via activating Nrf2/HO - 1 pathway[J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2019, 23(3): 192-199.
- [50] TSAI HD, WU JS, KAO MH, et al. Clinacanthus nutans protects cortical neurons against hypoxia - induced toxicity by downregulating HDAC1/6[J]. *Neuromolecular Med*, 2016, 18(3): 274-282.
- [51] WANG ZF, LENG Y, WANG JY, et al. Tubastatin A, an HDAC6 inhibitor, alleviates stroke-induced brain infarction and functional deficits: potential roles of  $\alpha$  - tubulin acetylation and FGF-21 up-regulation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19626.
- [52] YAN HM, SASAKI T, KANKI H, et al. MDMX elevation by a novel Mdmx - p53 interaction inhibitor mitigates neuronal damage after ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21110.
- [53] FAZAL R, BOEYNAEMS S, SWIJSSEN A, et al. HDAC6 inhibition restores TDP - 43 pathology and axonal transport defects in human motor neurons with TARDBP mutations[J]. *EMBO J*, 2021, 40(7): e106177.
- [54] GAL J, CHEN J, BARNETT KR, et al. HDAC6 regulates mutant SOD1 aggregation through two SMIR motifs and tubulin acetylation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(21): 15035-15045.
- [55] DEL ROSSO G, CARLOMAGNO Y, TODD TW, et al. HDAC6 interacts with poly (GA) and modulates its accumulation in c9FTD/ALS[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 809942.
- [56] GUO WT, 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.
- [57] STOKLUND DITTLAU K, KRASNOW EN, FUMAGALLI L, et al. Human motor units in microfluidic devices are impaired by FUS mutations and improved by HDAC6 inhibition[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(9): 2213-2227.
- [58] LASSMANN H, BRÜCK W, LUCCHINETTI CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview[J]. *Brain Pathol*, 2007, 17(2): 210-218.
- [59] GAO YS, HUBBERT CC, LU JR, et al. Histone deacetylase 6 regulates growth factor - induced actin remodeling and endocytosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(24): 8637-8647.
- [60] FARACO G, CAVONE L, CHIARUGI A. The therapeutic potential of HDAC inhibitors in the treatment of multiple sclerosis[J]. *Mol Med*, 2011, 17(5-6): 442-447.
- [61] LOPRESTI P. The selective HDAC6 inhibitor ACY-738 impacts memory and disease regulation in an animal model of multiple sclerosis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 519.
- [62] BAE D, LEE JY, HA N, et al. CKD - 506: A novel HDAC6 - selective inhibitor that exerts therapeutic effects in a rodent

- model of multiple sclerosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14466.
- [63] LI E, CHOI J, SIM HR, et al. A novel HDAC6 inhibitor, CKD-504, is effective in treating preclinical models of Huntington's disease[J]. *BMB Rep*, 2023, 56(2): 178-183.
- [64] DOMPIERRE JP, GODIN JD, CHARRIN BC, et al. Histone deacetylase 6 inhibition compensates for the transport deficit in Huntington's disease by increasing tubulin acetylation[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(13): 3571-3583.
- [65] BOBROWSKA A, PAGANETTI P, MATTHIAS P, et al. Hdac6 knock - out increases tubulin acetylation but does not modify disease progression in the R6/2 mouse model of Huntington's disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20696.
- [66] RAGOT A, PIETROPAOLO S, VINCENT J, et al. Genetic deletion of the histone deacetylase 6 exacerbates selected behavioral deficits in the R6/1 mouse model for Huntington's disease[J]. *Brain Behav*, 2015, 5(9): e00361.
- [67] GOEDERT M, JAKES R, SPILLANTINI MG. The synucleinopathies: twenty years on[J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(s1): S51-S69.
- [68] LEMOS M, STEFANOVA N. Histone deacetylase 6 and the disease mechanisms of  $\alpha$ -synucleinopathies[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2020, 12: 586453.

责任编辑:龚学民