

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00663

组蛋白去乙酰化酶与多囊肾病

薛澄,梅长林*

第二军医大学长征医院肾内科,上海 200003

[摘要] 常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD)是一种常见的遗传性疾病,发病率约为 1/1 000~1/400。ADPKD 中基因表达的表观遗传修饰和蛋白质功能的研究已成为最近研究的热点。表观遗传乙酰化修饰中的组蛋白去乙酰化酶(HDACs)参与调节了 Pkd1 基因的表达,其中 HDAC5 是液体流动引起的肾上皮细胞钙信号通路作用的靶点;HDAC6 在囊泡表皮细胞中过度表达,通过 α -tubulin 去乙酰化参与调节纤毛形成和表皮生长因子受体(EGFR)的运输,并且通过 β -catenin 去乙酰化调节 Wnt 信号通路。HDAC 抑制剂既能减少 Pkd1 基因条件性敲除小鼠囊肿的形成,又能延缓 Pkd2 基因敲除小鼠肾功能下降,因此抑制 HDAC 可能成为治疗 ADPKD 的新靶点。本文主要就 ADPKD 去乙酰化修饰方面的研究作一综述。

[关键词] 常染色体显性多囊肾;组蛋白脱乙酰酶类;表观遗传

[中图分类号] R 692.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)06-0663-04

Histone deacetylases and autosomal dominant polycystic kidney disease

XUE Cheng, MEI Chang-lin*

Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Autosomal dominant polycystic kidney disease(ADPKD) is one of the most frequent inherited kidney diseases, with the incidence rate being 100-250 per 100,000. Epigenetic gene modulation and protein functions have become a focus of study for ADPKD. Evidence generated to-date indicates that one of the epigenetic modifier, histone deacetylases (HDACs), is an important regulator of ADPKD. HDACs have been involved in regulating Pkd1 gene expression. HDAC5 is the target of fluid flow-induced calcium signal in kidney epithelial cells. HDAC6 is up-regulated in cystic epithelial cells; they can regulate ciliogenesis and epidermal growth factor receptor (EGFR) transportation through deacetylating α -tubulin and regulate Wnt signaling through deacetylating β -catenin. HDAC inhibitors have been found to reduce cyst formation in Pkd1 conditional knockout mice and delay renal function decline in Pkd2 knockout mice, indicating a potential to serve as a new target for ADPKD therapy. This article focuses on the recent progress in research of histone deacetylation in ADPKD.

[Key words] autosomal dominant polycystic kidney; histone deacetylases; epigenetics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(6):663-666]

常染色体显性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)是一种以双肾多个液性囊泡为主要特征的疾病,发病率为 1/1 000~1/400,是最为常见的单基因遗传性肾病,据统计,我国目前大约有 150 万~300 万患者^[1]。ADPKD 常累及肾外器官,引发多囊肝,胰管、胆管扩张,颅内动脉瘤等疾病。Pkd1 和 Pkd2 基因是 ADPKD 的主要致病基因已被确认,它们分别定位于染色体 16p^{13.3} 和 4q²¹⁻²²^[1]。Pkd1 和 Pkd2 基因的表达产物分别称为多囊蛋白 1(polycystin 1, PC1)和多囊蛋白 2(PC2)。ADPKD 的发病机制主要有“二次打击”学说,螺旋区-螺旋区相互作用假说和纤毛假说。多囊肾病是一类纤毛相关性疾病^[1],纤毛的结构或功能异常在肾囊肿的形成和发展中发挥了重要作用,多囊蛋白必须受到良好的调节,才能保持和维护肾小管上皮细胞

的分化,防止囊肿的形成和发展^[2]。

表观遗传学是研究基因的核苷酸序列未发生改变的情况下,基因表达了可遗传的变化的一门遗传学分支学科。表观修饰包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、X 染色体失活、基因组印记、非编码 RNA 调控等,修饰异常可能导致包括癌症、染色体不稳定综合征等疾病^[3]。在真核细胞中,DNA 以染色质的形式存在,核小体是染色质的基本组成单位。核小体的核心由核心组蛋白构成的八聚体和缠绕 1.75 圈的 146 bp DNA 所组成,每个核心组蛋白都有 2 个结构域:组蛋白的折叠结构域和氨基末端结构域。氨基末端结构域可以发生许多翻译后修饰,包括磷酸化、甲基化、乙酰化、泛素化、ADP 核糖化及糖基化。组蛋白乙酰化通过改变核小体内与 DNA 链相连的组蛋白二级结构可以使转录因子

[收稿日期] 2010-11-11 **[接受日期]** 2011-03-11

[基金项目] 第二军医大学优秀硕士研究生苗子培育基金. Supported by Cultivation Foundation for the Excellent Master Candidates of Second Military Medical University.

[作者简介] 薛澄,硕士生. E-mail: chengxia1568@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-63521416, E-mail: chlmei1954@126.com

更易与基因启动子结合,与此相反,组蛋白去乙酰化使转录因子难以与启动子区域结合。组蛋白去乙酰化由组蛋白去乙酰化酶(HDAC)介导,其对肾脏上皮细胞的功能起调节作用,因而 HDAC 抑制剂可被用于治疗 ADPKD。组蛋白修饰方面甲基化和磷酸化的研究较多,但在多囊肾方面的研究很少。因此,本文主要就 ADPKD 去乙酰化修饰方面的研究作一综述。

1 HDAC 的分类

迄今为止,在哺乳动物身上已经研究并发现了 18 种 HDAC,根据同源性可将它们归为 4 类^[4],其中 I、II、IV 类包括 11 种酶,在其活性部位都含有锌(Zn)分子。I、II、IV 类酶被称为经典的 HDAC,可以被 HDAC 抑制剂曲古菌素 A (TSA)抑制。I 类 HDAC(HDAC1、2、3 和 8)与酵母 Rpd3 基因同源,广泛分布于细胞核内^[5]。II 类 HDAC(HDAC4、5、6、7、9 和 10)通常分布在特定的组织内,并与酵母 Hda-1 基因有高度同源性,分布在细胞核和细胞质中^[6]。II 类乙酰化酶在细胞核与细胞质间的转运受 14-3-3 蛋白的调控,这也是调控 II 类 HDAC 活性的一个重要机制^[6]。I 类和 II 类 HDAC 在它们酶的去乙酰化活性区域有显著的同源性,但在 N 末端的序列各不相同^[7]。IV 类 HDAC 只有一个成员,即 HDAC11,它和 I、II 类 HDAC 有部分同源性^[7]。III 类 HDAC 包括 7 个不同的酶,被称为 sirtuins,它们和依赖 Zn 分子的 I、II 类 HDAC 不同,是依赖 NAD⁺ 的 HDAC^[8];和 I、II 类 HDAC 之间同源性很小,并且不被任何已知的 HDAC 抑制剂抑制^[9]。

2 I 类和 II 类 HDAC 的作用机制

2.1 HDAC 的转录依赖性作用机制 通过转录依赖性机制作用时,HDAC 使组蛋白或非组蛋白的转录因子去乙酰化^[10],从而调节基因的表达。首先,序列特异性转录因子与特定的基因启动子结合后,HDAC 使与 DNA 结合的核心组蛋白上的赖氨酸残基去乙酰化,使组蛋白带正电荷,提高与带负电荷的 DNA 的亲合力,这一变化改变了核小体的构象,并通过降低转录调控因子与 DNA 模板的结合抑制了特定的转录基因^[10]。其次,HDAC 使一些特定序列的转录因子(如 p53、E2F、c-Myc、NF- κ B、HIF-1、SP1、SP3、TFII β 、TFII γ 、GATA-1、TCF 和 HMG-1)去乙酰化,以降低它们与 DNA 结合的活性,进而抑制特定基因的转录^[11]。各种转录因子由不同的 HDAC 负责调控,例如 p53 的去乙酰化由 HDAC1 调控^[12],糖皮质激素受体的去乙酰化由 HDAC2 调控^[13],肌细胞增强因子 2(MEF2)的去乙酰化由 HDAC3 调节^[14]。

2.2 HDAC 的非转录依赖性作用机制 通过非转录依赖机制作用时,HDAC 通过对一些细胞质蛋白质(如微管蛋白和 HSP90 等)的去乙酰化调节特定的细胞功能。微管蛋白和 HSP90 都是 HDAC6 的底物,HDAC6 介导的微管蛋白去乙酰化有助于调节蛋白质运输、细胞活力和细胞分裂时纤毛的分裂^[15],HDAC6 介导的 HSP90 的去乙酰化则能够提高其伴侣蛋白的功能^[16]。

3 I 类和 II 类 HDAC 在 ADPKD 中的作用

3.1 HDAC 和 p53 共同调控 Pkd1 基因 Pkd1 基因的表达必须受到严密的调控才能保证并维持肾小管终末上皮细胞的分化并抑制囊肿形成^[3]。Pkd1 基因转录激活因子表达增强时,Pkd1 基因表达上调,而 p53 可以通过抑制 Pkd1 基因启动子使 Pkd1 基因表达下调。Pkd1 基因启动子上含有与 p53 结合的 p53-Sp1 序列。然而,p53 和 Sp1 之间的相互作用并不是 p53 抑制 Pkd1 基因的唯一机制,研究发现,HDAC 对 p53 起抑制作用,且 HDAC 抑制剂 TSA 能进一步加强 p53 对 Pkd1 基因的抑制作用^[17]。此外,研究发现,p53 在 Pkd1 基因突变小鼠的肾上皮细胞中表达下调^[17]。因此,多囊蛋白激活 p53 后,p53 会和 HDAC 一起调控 Pkd1 基因的表达。然而,具体哪些 HDAC 和 p53 共同调控 Pkd1 基因的表达还不明确。有研究发现 HDAC1 能与 Sp1 结合,并使 p53 去乙酰化^[18]。因此,HDAC1 可能参与了 p53 介导的对 Pkd1 基因表达的抑制过程。用 siRNA 敲除 HDAC1 基因的实验研究将会澄清 HDAC1 在这一过程中的作用。

3.2 HDAC5 与 ADPKD

3.2.1 HDAC5 是肾上皮细胞钙离子内流通路的靶点 为研究细胞受到机械感觉刺激时多囊蛋白作用的靶点,Xia 等^[19]以对心肌肥大起关键调节作用的因子 HDAC5 和 MEF2C 作为指标,通过基因芯片的方法检测极性肾小管上皮细胞受到液体剪切应力刺激时有哪些基因在 PC1 作用下的表达产生了差异。液体流动刺激上皮细胞时,与 PC2 相连的钙离子通道活性提高,钙离子内流增加,进而激活蛋白激酶 C(PKC),然后在两个 14-3-3 位点磷酸化 HDAC5,使 HDAC5 从 HDAC5-MEF2C 复合体上解离,并且从细胞核转运到细胞质^[20]。HDAC5 从核内转出后,不再抑制以 MEF2C 为基础的转录过程^[20]。MEF2 不仅能促进对心肌分化过程重要的结构蛋白的表达,而且通过正反馈通路促进 MEF2 和 II 类 HDAC 的表达^[21]。液体剪切应力诱导 HDAC5 磷酸化及 HDAC5 从核内转移到细胞质的过程在血管内皮细胞同样存在^[22]。因此,HDAC5 可能是细胞受到液体流动或其他机械应力刺激产生机械感觉通路后的一个共同的作用靶点。

3.2.2 以 MEF2C 为基础的转录过程对肾上皮细胞的功能调节 通过将 MEF2C 基因敲除小鼠^[23]与以 Sglt2 基因为启动子的 Cre 小鼠^[24]杂交,得到的 MEF2C^{lox/lox} 小鼠细胞中 MEF2C 在肾小管及肾小球表达减少^[19]。研究发现,在 5 个月及以上的 12 只 MEF2C^{lox/lox} Sglt2-Cre 突变小鼠中有 9 只出现了肾脏异常,包括广泛分布的扩张的肾小管以及生成带有扁平衬里细胞的双边小囊泡^[19]。

3.2.3 HDAC5 基因失活后减轻 Pkd2^{-/-} 小鼠的囊肿形成 Xia 等^[19]使 Pkd2^{+/-} HDAC5^{+/-} 双突变小鼠进行杂交,在配种后第 18 天上午对子代胚胎肾脏进行分析。Pkd2^{-/-} 小鼠胚胎表现出许多大的肾脏囊泡,在出生前或刚出生便死亡,Pkd2^{-/-} HDAC5^{+/-} 胚胎的肾脏比 Pkd2^{-/-} HDAC5^{+/+} 胚胎的肾脏囊泡形成明显减少,这些胚胎都来源于有相同遗传背景 Pkd2^{+/-} HDAC5^{+/+} 小鼠。结果表明,Pkd2^{-/-} HDAC5^{+/-} 胚胎能减少囊泡形成,因而使用 HDAC 抑制剂可能会抑制囊

泡形成。

3.2.4 降低 Pkd2^{-/-} 小鼠胚胎 HDAC5 活性抑制囊泡形成 研究发现,对 Pkd2^{+/-} 雌性怀孕小鼠(与 Pkd2^{+/-} 雄性小鼠配对)从胚胎的第 10.5 天到 17.5 天使用 TSA,最后在第 18.5 天对胚胎进行分析,与注入二甲基亚砜的母鼠胚胎相比,所有注入 TSA 的母鼠的 Pkd2^{-/-} 胚胎(7 例)肾囊肿的形成大大减少,结果表明 HDAC 将是 ADPKD 潜在的治疗靶点^[19]。

3.2.5 I 类 HDAC 可能参与降低囊泡形成 虽然 Pkd2^{-/-} HDAC5^{+/-} 胚胎或者对 Pkd2^{-/-} 小鼠使用 TSA 抑制 HDAC5 活性都会减少囊泡形成,但这一结果并不排除 I 类 HDAC 作用的可能性,因为 HDAC5 缺乏内在酶的活性,需要和 HDAC3 形成复合体才具有转录抑制的活性。HDAC3 是 I 类 HDAC 酶,同样对 TSA 敏感,因此 TSA 抑制 Pkd2^{-/-} 小鼠胚胎囊泡形成的机制不能排除 I 类 HDAC 参与的可能性。Cao 等^[25] 研究发现,使用 I 类 HDAC 抑制剂丙戊酸(VPA)可在另一种 ADPKD 小鼠模型中降低囊泡形成并延缓肾功能衰退。

4 HDAC 在 ADPKD 中的其他作用

4.1 HDAC6 在细胞周期中调控纤毛的分裂 肾脏上皮细胞具有毛发状结构的初级纤毛,它们能作为机械感受器检测肾小管内的液体流动。纤毛由以微管为基础的轴丝构成,表层覆盖有特殊的细胞膜。纤毛的轴丝包含了细胞中心体中的一个中心粒^[26],中心体主要负责在细胞有丝分裂时构建两极的纺锤体。因此,含有中心粒的纤毛可以影响细胞周期的进程。由于初级纤毛的细胞膜和中心粒的远端相连接,细胞分裂时必须使纤毛分裂以释放中心粒^[27]。据报道,HDAC6 通过使 α -tubulin 去乙酰化来调节微管的稳定性,并在正常细胞周期调节纤毛的分裂^[15]。HDAC6 特异性抑制剂 tubacin 可以稳定纤毛,使纤毛不分裂。研究发现,HDAC6 在 Pkd1 基因突变小鼠胚胎肾上皮细胞中表达上调^[28]。这些结论表明,HDAC6 促进了纤毛的分裂和囊肿形成。

4.2 HDAC6 对 β -catenin 和表皮生长因子受体(EGFR)的调节作用

4.2.1 HDAC6 调节 β -catenin 的核转位 在正常组织中,初级纤毛介导了一系列复杂的信号转导通路,包括 Hedgehog、Wnt 和整合素信号通路^[29]。ADPKD 中异常活化的 Wnt/ β -catenin 通路导致了 β -catenin 核易位^[30]。除了经典的 Wnt 通路的配体,生长因子如表皮生长因子(EGF)也诱导 β -catenin 从连接复合体上解离,转位进入细胞核内,并激活如 c-myc 之类的靶基因^[31]。研究表明,EGF 诱导的 β -catenin 的核转位是 β -catenin 的赖氨酸 49 位点受到 HDAC6 去乙酰化调节而引起的^[32],此位点在肿瘤中常发生突变,这一修饰也抑制了 β -catenin 上丝氨酸 45 位点的磷酸化^[33]。抑制 HDAC6 可以阻断 EGF 诱导的 β -catenin 细胞核转位,并且使 c-myc 基因表达减少,进而抑制上皮细胞的增殖^[32]。这一结果连同在 Pkd1 基因突变的表皮细胞中 HDAC6 表达上调足以表明 HDAC6 通过使 β -catenin 去乙酰化调节 Wnt 信号通路。

4.2.2 HDAC6 调节 EGFR 的运输 EGF 能促进肾囊肿的扩张。ADPKD 或 ADPKD 患者的囊肿上皮细胞很容易受

EGF 的刺激而导致细胞增殖。EGF 通过与 EGFR 结合,经过一系列信号转导,可促进 PKD 囊肿衬里上皮细胞增殖,导致肾囊肿的形成和逐步增大^[34]。EGFR 家族在所有的 Pkd 动物模型中都有异常表达和定位^[33]。HDAC6 通过控制 α -tubulin 的乙酰化状态及随后 EGFR 沿微管的运输抑制了 EGFR 的内吞和降解。此外,HDAC6 和 EGFR 之间存在一条负反馈回路。通过 EGFR 介导的 HDAC6 的磷酸化可以抑制 HDAC6 的去乙酰化活性,同时使 α -tubulin 乙酰化水平升高^[35]。Kamemura 等^[36]报道,持续抑制 HDAC6 表达后导致 A549 肺癌细胞 EGFR 表达下调。在 HDAC6 基因敲除细胞中,EGFR 水平的下降伴随有微管的乙酰化程度增加^[36]。这些研究结果意味着 HDAC6、EGFR 活性和囊肿形成之间存在一定的关联。

5 HDAC 抑制剂治疗 ADPKD 的临床意义

迄今为止,一系列 HDAC 抑制剂已被发现,目前超过 15 种 HDAC 抑制剂正进行相应疾病的临床试验^[37]。然而,目前为止,FDA 只批准了 1 个 HDAC 抑制剂 vorinostat(SAHA)用于治疗表皮 T 细胞淋巴瘤。I 类 HDAC 抑制剂丙戊酸和 II 类 HDAC 抑制剂 TSA,能分别减少 Pkd1 基因条件敲除小鼠囊肿的形成^[19]和延缓 Pkd2 基因敲除小鼠肾功能的下降^[25]。丙戊酸属于短链脂肪酸类 HDAC 抑制剂,TSA 属于羧酸类 HDAC 抑制剂,其中也包括了 vorinostat(SAHA)^[25]。在考虑使用 HDAC 抑制剂治疗人 ADPKD 之前,先在 ADPKD 动物模型上研究 I 类和 II 类 HDAC 抑制剂防治囊肿形成的作用具有重要意义。研究表明,HDAC6 基因敲除细胞对 MEK 抑制剂 U0126 较对照组细胞更为敏感^[36]。在 Pkd 动物模型中,抑制 MEK 作用已被证实可以防止囊肿形成^[38]。因此,使用 HDAC 抑制剂和生长因子抑制剂联合治疗 ADPKD 将可能是防止囊肿形成的有效治疗方案。

6 小结

综上所述,ADPKD 中基因表达的表现遗传修饰和蛋白质功能的研究已成为最近科学研究的热点。最新研究显示,HDAC 参与调节了 Pkd1 基因的表达,其中 HDAC5 是液体流动引起的肾上皮细胞钙信号通路作用的作用靶点^[19]。HDAC 也通过 α -tubulin 去乙酰化参与调节纤毛形成和 EGFR 的运输,并且通过 β -catenin 去乙酰化调节 Wnt 信号通路^[32, 35]。与此相符合,HDAC 抑制剂能分别减少 Pkd1 基因条件性敲除小鼠囊肿的形成和延缓 Pkd2 基因敲除小鼠肾功能下降。使用 SAHA 治疗 ADPKD 动物模型以预防囊肿形成和生长的临床前期试验即将开始,如果成功,将可能成为治疗 ADPKD 的新靶点。

[参考文献]

- [1] 梅长林. 常染色体显性遗传性多囊肾病研究的热点问题[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24: 1-3.
Mei C L. Hot issues in current research of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2003, 24: 1-3.
- [2] Thivierge C, Kurbegovic A, Couillard M, Guillaume R, Coté O, Trudel M. Overexpression of PKD1 causes polycystic kidney

- disease[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 1538-1548.
- [3] Jones R S. Epigenetics: reversing the 'irreversible' [J]. *Nature*, 2007, 357-359.
- [4] Mariadason J M. HDACs and HDAC inhibitors in colon cancer [J]. *Epigenetics*, 2008; 28-37.
- [5] Taplick J, Kurtev V, Kroboth K, Posch M, Lechner T, Seiser C. Homo-oligomerisation and nuclear localisation of mouse histone deacetylase 1 [J]. *J Mol Biol*, 2001, 38; 27-38.
- [6] Bertos N R, Wang A H, Yang X J. Class II histone deacetylases: structure, function, and regulation [J]. *Biochem Cell Biol*, 2001, 79; 243-252.
- [7] Gao L, Cueto M A, Asselbergs F, Atadja P. Cloning and functional characterization of HDAC11, a novel member of the human histone deacetylase family [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277; 25748-25755.
- [8] Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function [J]. *Biochem J*, 2007, 404; 1-13.
- [9] Xu W S, Parmigiani R B, Marks P A. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action [J]. *Oncogene*, 2007, 26; 5541-5552.
- [10] Glozak M A, Sengupta N, Zhang X, Seto E. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins [J]. *Gene*, 2005, 363; 15-23.
- [11] Imhof A, Yang X J, Ogryzko V V, Nakatani Y, Wolffe A P, Ge H. Acetylation of general transcription factors by histone acetyltransferases [J]. *Curr Biol*, 1997, 7; 689-692.
- [12] Ito A, Kawaguchi Y, Lai C H, Kovacs J J, Higashimoto Y, Appella E, et al. MDM2-HDAC1-mediated deacetylation of p53 is required for its degradation [J]. *EMBO J*, 2002, 21; 6236-6245.
- [13] Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, Cosio B, Ito M, Barnes P J, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression [J]. *J Exp Med*, 2006, 203; 7-13.
- [14] Grégoire S, Xiao L, Nie J, Zhang X, Xu M, Li J, et al. Histone deacetylase 3 interacts with and deacetylates myocyte enhancer factor 2 [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27; 1280-1295.
- [15] Pugacheva E N, Jablonski S A, Hartman T R, Henske E P, Golemis E A. HEF1-dependent Aurora A activation induces disassembly of the primary cilium [J]. *Cell*, 2007, 129; 1351-1363.
- [16] Bali P, Pranpat M, Bradner J, Balasis M, Fiskus W, Guo F, 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; 26729-26734.
- [17] Van Bodegom D, Saifudeen Z, Dipp S, Puri S, Magenheimer B S, Calvet J P, et al. The polycystic kidney disease-1 gene is a target for p53-mediated transcriptional repression [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281; 31234-31244.
- [18] Enya K, Hayashi H, Takii T, Ohoka N, Kanata S, Okamoto T, et al. The interaction with Sp1 and reduction in the activity of histone deacetylase 1 are critical for the constitutive gene expression of IL-1 alpha in human melanoma cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83; 190-199.
- [19] Xia S, Li X, Johnson T, Seidel C, Wallace D P, Li R. Polycystin-dependent fluid flow sensing targets histone deacetylase 5 to prevent the development of renal cysts [J]. *Development*, 2010, 137; 1075-1084.
- [20] McKinsey T A, Zhang C L, Olson E N. MEF2: a calcium-dependent regulator of cell division, differentiation and death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2002, 27; 40-47.
- [21] Haberland M, Arnold M A, McAnally J, Phan D, Kim Y, Olson E N. Regulation of HDAC9 gene expression by MEF2 establishes a negative-feedback loop in the transcriptional circuitry of muscle differentiation [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27; 518-525.
- [22] Wang W, Ha C H, Jhun B S, Wong C, Jain M K, Jin Z G. Fluid shear stress stimulates phosphorylation-dependent nuclear export of HDAC5 and mediates expression of KLF2 and eNOS [J]. *Blood*, 2010, 115; 2971-2979.
- [23] Vong L H, Ragusa M J, Schwarz J J. Generation of conditional Mef2^{loxP/loxP} mice for temporal- and tissue-specific analyses [J]. *Genesis*, 2005, 43; 43-48.
- [24] Rubera I, Poujeol C, Bertin G, Hassenine L, Counillon L, Poujeol P, et al. Specific Cre/Lox recombination in the mouse proximal tubule [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15; 2050-2056.
- [25] Cao Y, Semanchik N, Lee S H, Somlo S, Barbano P E, Coifman R, et al. Chemical modifier screen identifies HDAC inhibitors as suppressors of PKD models [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106; 21819-21824.
- [26] Praetorius H A, Spring K R. A physiological view of the primary cilium [J]. *Annu Rev Physiol*, 2005, 67; 515-529.
- [27] Pan J, Snell W. The primary cilium: keeper of the key to cell division [J]. *Cell*, 2007, 129; 1255-1257.
- [28] Li X. Epigenetics and autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010. [Epub ahead of print]
- [29] Veland I R, Awan A, Pedersen L B, Yoder B K, Christensen S T. Primary cilia and signaling pathways in mammalian development, health and disease [J]. *Nephron Physiol*, 2009, 111; 39-53.
- [30] Cadigan K M, Peifer M. Wnt signaling from development to disease: insights from model systems [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1; a002881.
- [31] Lu Z, Ghosh S, Wang Z, Hunter T. Downregulation of caveolin-1 function by EGF leads to the loss of E-cadherin, increased transcriptional activity of beta-catenin, and enhanced tumor cell invasion [J]. *Cancer Cell*, 2003, 4; 499-515.
- [32] Li Y, Zhang X, Polakiewicz R D, Yao T P, Comb M J. HDAC6 is required for epidermal growth factor-induced beta-catenin nuclear localization [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283; 12686-12690.
- [33] Amit S, Hatzubai A, Birman Y, Andersen J S, Ben-Shushan E, Mann M, et al. Axin-mediated CKI phosphorylation of beta-catenin at Ser 45: a molecular switch for the Wnt pathway [J]. *Genes Dev*, 2002, 16; 1066-1076.
- [34] Sweeney W E Jr, Avner E D. Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) [J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 326; 671-685.
- [35] Deribe Y L, Wild P, Chandrashaker A, Curak J, Schmidt M H, Kalaidzidis Y, et al. Regulation of epidermal growth factor receptor trafficking by lysine deacetylase HDAC6 [J]. *Sci Signal*, 2009, 2; ra84.
- [36] Kamemura K, Ito A, Shimazu T, Matsuyama A, Maeda S, Yao T P, et al. Effects of downregulated HDAC6 expression on the proliferation of lung cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374; 84-89.
- [37] Mai A, Valente S, Nebbioso A, Simeoni S, Ragno R, Massa S, et al. New pyrrole-based histone deacetylase inhibitors: binding mode, enzyme- and cell-based investigations [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41; 235-247.
- [38] Sweeney W E Jr, von Vigier R O, Frost P, Avner E D. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19; 1331-1341.