

丁酸和植物提取物在动物组蛋白乙酰化中的作用

马 涛 刁其玉*

(中国农业科学院饲料研究所,农业部饲料生物技术重点实验室,北京 100081)

摘 要:表观遗传学是遗传学研究的热点,然而针对畜禽的研究还处在起步阶段。表观遗传学的范畴包括组蛋白质修饰、DNA 甲基化、microRNA 调控等。本文综述了丁酸和植物提取物等饲料添加剂作为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂在模型动物及畜禽上的研究进展。

关键词:表观遗传学;组蛋白去乙酰化酶;组蛋白去乙酰化酶抑制剂;丁酸;植物提取物;维生素 E

中图分类号:S816.7

文献标识码:A

文章编号:1006-267X(2015)04-1028-06

表观遗传学一直是遗传学研究的热点,指在基因组序列不发生改变的情况下,基因的表达发生可遗传的变异,是环境因素和细胞内的遗传物质相互作用的结果,主要包括组蛋白乙酰化、磷酸化、泛素化, DNA 甲基化以及 microRNA 调控等^[1-2]。尽管目前已经确定营养素具有调控表观遗传的作用,但对于营养素调控表观遗传内在机制的研究相对较少,就畜禽而言,相关研究更是处在起步阶段。

组蛋白是真核生物染色体的基本结构蛋白质,是一类小分子碱性蛋白质。决定组蛋白乙酰化状态的酶有 2 类:组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)。HAT 的作用是对组蛋白 N 端进行乙酰化修饰,使核小体结构松散、激活基因转录;HDAC 则对其 N 端进行去乙酰化修饰,抑制基因转录^[3]。目前在哺乳动物中已发现的 HDAC 根据其与酵母的同源性可分为 3 种类型:I 型包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8,分子质量在 42~45 ku,该类型全部位于细胞核内,调控组蛋白乙酰化修饰;II 型包括 HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9 和 HDAC10,分子质量

为 120~130 ku,主要位于细胞质,但可在细胞质与细胞核间穿梭,调控组蛋白及非组蛋白的乙酰化修饰;III 型则与细胞衰老和能量代谢的调节相关^[4]。HAT 和 HDAC 作用的平衡一旦被打破,即出现乙酰化失衡,将导致肿瘤的发生。研究表明丁酸和部分植物提取物(如姜黄素、萝卜硫素等)都能够使组蛋白高度乙酰化,具有 HDAC 抑制剂的作用^[5]。

1 丁酸对组蛋白乙酰化的影响

挥发性脂肪酸(VFA)或短链脂肪酸(SCFA)是目前具有代表性的“营养素—表观遗传—表现型”实例,SCFA 为哺乳动物胃肠道微生物发酵饲料中碳水化合物后的产物,能够为反刍动物提供高达 70% 的能量需要^[6],其中乙酸和丙酸浓度往往较高,也是主要的能量来源,而丁酸浓度较低。研究表明丁酸除了作为一种能量来源外,还起到调节细胞分化、增殖、死亡以及诱导细胞周期停滞和凋亡的作用^[7-9]。以丁酸为例,其能够使细胞组蛋白高度乙酰化。

为研究细胞生长是否受丁酸的抑制,Li 等^[10]使用 2.5~10.0 mmol/L 浓度的丁酸钠处理牛肾

收稿日期:2014-11-05

基金项目:农业部公益性行业(农业)科研专项“南方地区幼龄草食畜禽饲养技术研究”(201303143);国家肉羊产业技术体系建设专项资金(CARS-39)

作者简介:马 涛(1987—),男,山东青岛人,博士,从事反刍动物生理营养研究。E-mail: matao@caas.cn

* 通信作者:刁其玉,教授,博士生导师,E-mail: diaoqiuyu@caas.cn

(Madin Darby bovine kidney, MDBK) 细胞系,发现丁酸钠不仅导致细胞凋零,而且使细胞周期停滞在 G1/S 和 M/G2 的分界处,且随丁酸浓度的升高,细胞凋零数量呈正相关升高 ($R^2 = 0.948\ 2$)。牛肾细胞在经丁酸钠处理后,积累大量乙酰化的组蛋白,同时半胱天冬酶得到激活,半胱天冬酶是细胞凋亡过程中的关键酶,由此揭示了丁酸导致细胞凋亡和细胞周期停滞可能的机制,即丁酸作为 HDAC 抑制剂,能够激活细胞中由于不适当的组蛋白去乙酰化而表达受阻的基因(如肿瘤抑制基因),该基因能够终止非正常细胞的周期,促使其凋亡,防止发生恶变。与此相近, Das 等^[11]研究发现培养基中添加 1.0 或 5.0 mmol/L 的丁酸钠,能够显著提高猪成纤维细胞组蛋白乙酰化程度。

在体外细胞试验开展的同时,也有部分研究者通过动物试验来研究丁酸对于机体组织组蛋白乙酰化的影响。Leu 等^[12]通过给大鼠饲喂 5 种不同形式的含高抗性淀粉(占饲料总淀粉含量的 46%~53%)的饲料,并通过注射氧化偶氮甲烷诱导结肠细胞 DNA 损伤,研究饲料处理对大鼠结肠发酵及对 DNA 受损细胞的影响。结果表明,其中 3 种形式的淀粉饲料能够显著提高大鼠结肠中丁酸浓度,并且增强对于 DNA 受损细胞的凋亡应答,证明丁酸在动物体内同样能够起到诱导非正常细胞凋亡,防止细胞癌变的作用。

细胞周期受 3 类蛋白质家族的调控,包括细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂^[13]。研究表明丁酸能够下调人类小肠细胞周期蛋白 D1 的 mRNA,以及成纤维细胞中细胞周期蛋白 D1 的表达^[14],因此 Kien 等^[15]通过分别给仔猪饲喂乳果糖和向其盲肠内灌注丁酸测定盲肠组织组蛋白乙酰化程度、细胞周期蛋白 D1 表达量以及细胞增殖情况,来研究体内试验结果是否与体外试验相符,结果表明,饲喂乳果糖的仔猪盲肠内丁酸浓度显著升高,导致组蛋白乙酰化程度升高;然而盲肠内灌注丁酸显著降低了组蛋白乙酰化程度。2 个试验中均能够得出组蛋白乙酰化程度与仔猪盲肠细胞周期蛋白 D1 表达量呈正相关的结论,与公认的组蛋白乙酰化能够易化基因表达的研究结果^[14]相符。当饲喂仔猪乳果糖产生“内源”丁酸时,与体外细胞试验结果相同,即丁酸的 HDAC 抑制剂作用得到体现,乙酰化程度和细胞周期蛋白 D1 表达量均高于对照

组;但当灌注“外源”丁酸时,则出现与体外相反的结果,乙酰化程度和细胞周期蛋白 D1 表达量均低于对照组。研究者将这一结果首先归结于丁酸对于体外培养细胞的影响并不能反映体内的生理情况,因为先前结果表明,盲肠肠腔内的丁酸浓度不随丁酸进入盲肠的速率以及丁酸在盲肠内的吸收速率的变化而变化^[16],因此肠腔内的丁酸浓度并不能反映供给肠细胞的丁酸浓度;其次饲喂乳果糖会造成盲肠中梭菌密度下降至原有的约 1/16,微生物群落的变化也可能会通过调节免疫应答来影响细胞增殖及组蛋白乙酰化程度。

此外, Mátis 等^[17]研究了口服丁酸药丸对鸡肝脏组蛋白乙酰化和细胞色素相关酶活性的影响,亦旨在验证体内试验结果是否能够反映体外试验结果。分别给 1 日龄肉仔鸡口腔灌注 2 种浓度 [0.25 或 1.25 g/(kg BW · d)] 的丁酸药丸连续 5 d,随后屠宰取肝脏细胞核及微粒体等组织,分别测定细胞核组蛋白乙酰化程度以及微粒体中细胞色素相关酶活性。试验结果表明,虽然灌注丁酸能够使肝脏组织细胞核组蛋白高度乙酰化,但细胞色素相关酶活性未发生变化,可见在实际生理条件下,丁酸并未体现出作为 HDAC 抑制剂在体外能够影响细胞色素相关酶活性的作用^[18],这可能与饲料营养水平、饲料原料和环境等多方面因素有关。由此可见,丁酸对于动物体内组蛋白乙酰化的影响远比体外对细胞的研究复杂的多,很多体外研究结果尚须体内试验进行验证。

2 植物提取物对组蛋白乙酰化的影响

2.1 姜黄素 (curcumin)

姜黄素是植物姜黄的主要成分,是印度和东南亚常用的一种香料,同时也具有抗炎症和抗氧化化的功能^[19],研究表明姜黄素能够抑制 HDAC1、HDAC3、以及 p300/CBP(属于 HAT 蛋白家族),从而抑制细胞增殖^[20];Liu 等^[21]同样证实姜黄素能够抑制淋巴瘤胃细胞中 I 型 HDAC 的表达;在以小鼠为试验动物的研究中,姜黄素能够降低肿瘤的生长,提高成神经管细胞瘤小鼠的成活率,其潜在机制为降低了 HDAC4 的表达,提高微管蛋白乙酰化程度,调节基因表达,从而促使肿瘤细胞凋亡^[19]。

2.2 萝卜硫素 (sulforaphane)

萝卜硫素是一类存在于花菜、甘蓝、卷心菜中

的植物化学素,能够促进异型物质代谢,从而诱导细胞周期停滞及凋亡^[22]。目前开展的动物试验相对有限,Myzak 等^[23]给小鼠口服 10 μmol 的萝卜硫素,发现 6 h 后其结肠黏膜 HDAC 活性显著降低,免疫印迹结果同时表明组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化程度显著升高,直到 48 h 恢复到正常水平;而长期饲喂添加萝卜硫素的饲料的小鼠盲肠、结肠、前列腺、外周血液单核细胞的组蛋白乙酰化水平平均上升。该研究小组另一研究结果表明,当小鼠每天采食 7.5 μmol 萝卜硫素,前列腺和单核血细胞中 HDAC 活性相比对照组显著降低^[24],从而证实了萝卜硫素在小鼠体内具有抑制 HDAC 活性的作用。

2.3 有机硫化物

葱属植物包括大蒜、韭菜等主要的功能性成分为有机硫化物,包括二烯丙基一硫醚(diallyl sulfide, DAS)、二烯丙基二硫醚(diallyl disulfide, DADS)、二烯丙基三硫醚(diallyl trisulfide, DATS)。有机硫化物已被广泛证实具有抗癌作用,其机制为能够介导细胞周期停滞和凋亡、抑制癌细胞生长等^[25]。体内试验结果表明,DADS 能够有效抑制异种转移模型小鼠器官癌变以及肿瘤生长,DADS 及其代谢物 S-烯丙半胱氨酸最终转化成烯丙硫醇,DAS、DADS 和 DATS 均为有效的 HDAC 抑制剂^[26]。

2.4 槲皮素(quercetin)

多酚具有广泛的抗微生物和抗炎作用,槲皮素是一类主要存在于柑桔类和荞麦中的生物黄酮。细胞试验结果表明,槲皮素能够通过促进组蛋白乙酰化从而达到抗肿瘤、诱导细胞凋亡的作用^[27-28]。动物试验研究表明槲皮素能够缓解降低经致癌物二甲基苯蒽处理仓鼠的肿瘤发生率、并显著降低肿瘤生长速度,该作用与槲皮素抑制 HDAC1 的作用呈显著正相关^[29]。

其他植物提取物包括茶多酚^[30-31]、二喹啉甲烷^[32]、大豆异黄酮^[33]、异硫氰酸苯酯^[34-35]、白藜芦醇^[36]等均具有 HDAC 抑制剂的作用,但上述提取物作为饲料添加剂成分对于动物表观遗传的影响研究相对较少,甚至以小鼠或仔猪为模型动物的研究报道也不多见,因此还有很大的研究空间。

3 潜在的 HDAC 抑制剂——维生素 E

丁酸是已知的最小分子质量的 HDAC 抑制

剂,其分子由丙基和羧基组成,其中的丙基能够和 HDAC 的活性基团相匹配^[37],从而起到抑制 HDAC 的作用。生物素、 α -硫辛酸以及维生素 E 的代谢产物在结构上均具备类似于丁酸“丙基”的能够与 HDAC 活性基团相互作用的基团^[38],因此上述饲料营养素可能也具有潜在的 HDAC 抑制剂的作用。

维生素 E 是一种常见的营养添加剂,以 8 种不同的形式(α -、 β -、 γ -、 δ -生育酚/生育三烯酚)存在于植物当中,其中 α -生育酚是自然界中分布最广泛、含量最丰富、活性最高的维生素 E 形式,且其是人类和动物体内沉积的维生素 E 的主要形式^[39]。研究表明, α -琥珀酸生育酚相对其他形式的维生素 E 能够更有效地介导鼠细胞分化、抑制细胞增殖、促使细胞凋亡^[40]。维生素 E 作为一种营养添加剂,能够提高畜禽生产性能,但其机理一直未完全搞清楚。

近年来研究发现 α -生育酚除具有脂溶性抗氧化剂的作用外,还能够调节信号传导及基因表达^[41-42]。Li 等^[43]使用 α -生育酚处理正常培养基条件下 MDBK 细胞,通过流式细胞仪分析发现, α -生育酚能够介导细胞周期停滞在 G1/S 分界处,且细胞生长受抑制程度与 α -生育酚剂量呈正相关,表明 α -生育酚具有抑制细胞增殖的作用。为进一步研究 α -生育酚介导细胞周期停滞的潜在机制,采用高密度寡核苷酸微阵列分析 α -生育酚调控后的 MDBK 细胞全局基因表达情况,结果显示有 2.60%(1 183/45 383)的基因受 α -生育酚的影响,其中包含与细胞周期、核酸代谢、DNA 复制相关的基因。虽然目前尚未明确 α -生育酚调控基因表达及其潜在的抑制 HDAC 的机制,但细胞层面的研究为今后理解维生素 E 影响畜禽生产性能的机理提供了帮助。

4 小 结

越来越多的饲料添加剂被证实具有 HDAC 抑制剂或其他影响表观遗传的功能,表明传统意义上可作为饲料成分的物质能够通过调节表观遗传机制来改变动物的表型特征。然而目前相关研究大多限于人类和小鼠上,对于实际生产中畜禽的影响研究还比较匮乏,随着生物技术的快速发展,能够帮助我们深入理解饲料添加剂调控畜禽表观遗传的机制,对于促进畜禽产业发展具有积极影响。

参考文献:

- [1] KATSNELSON A. Genomics goes beyond DNA sequence[J]. *Nature*, 2010, 465(7295): 145.
- [2] 王海超, 张乐颖, 刁其玉. 营养素对动物表观遗传的影响及其机制[J]. *动物营养学报*, 2014, 26(9): 2463-2469.
- [3] 王洁, 张心怡, 郝彩丽, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(14): 2783-2785.
- [4] 檀琼, 刘全海. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2010, 31(10): 616-620.
- [5] MYZAK M C, DASHWOOD R H. Histone deacetylases as targets for dietary cancer preventive agents: lessons learned with butyrate, diallyl disulfide, and sulforaphane[J]. *Current Drug Targets*, 2006, 7(4): 443-452.
- [6] BERGMAN E N. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species[J]. *Physiological Reviews*, 1999, 70(2): 567-590.
- [7] GASSULL M A, CABRE E. Nutrition in inflammatory bowel disease[J]. *Current Opin in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2001, 4(6): 561-569.
- [8] CHEN J S, FALLER D V, SPANJAARD R A. Short-chain fatty acid inhibitors of histone deacetylases: promising anticancer therapeutics[J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2003, 3(3): 219-236.
- [9] PAJAK B, ORZECOWSKI A, GAJKOWSKA B. Molecular basis of sodium butyrate-dependent proapoptotic activity in cancer cells[J]. *Advances in Medical Sciences*, 2007, 52: 83-88.
- [10] LI C J, ELSASSER T H. Butyrate-induced apoptosis and cell cycle arrest in bovine kidney epithelial cells: involvement of caspase and proteasome pathways[J]. *Journal of Animal Science*, 2005, 83(1): 89-97.
- [11] DAS Z C, GUPTA M K, UHM S J, et al. Increasing histone acetylation of cloned embryos, but not donor cells, by sodium butyrate improves their *in vitro* development in pigs[J]. *Cellular Reprogramming*, 2010, 12(1): 95-104.
- [12] LEU R K L, HU Y, BROWN I L, et al. Effect of high amylose maize starches on colonic fermentation and apoptotic response to DNA-damage in the colon of rats[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2009, 6: 11.
- [13] BLOTTIERE H M, BUECHER B, GALMICHE J P, et al. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2003, 62: 101-106.
- [14] DAVIE J R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate[J]. *Journal of Nutrition*, 2003, 133(Suppl. 7): 2485S-2493S.
- [15] KIEN C L, PELTIER C P, MANDAL S, et al. Effects of the *in vivo* supply of butyrate on histone acetylation of cecum in piglets[J]. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2008, 32(1): 51-56.
- [16] KIEN C L, SCHMITZ-BROWN M, SOLLEY T, et al. Increased colonic luminal synthesis of butyric acid is associated with lowered colonic cell proliferation in piglets[J]. *Journal of Nutrition*, 2006, 136: 64-69.
- [17] MÁTIS G, NEOGRÁDY Z, CSIKÓ G, et al. Effects of orally applied butyrate bolus on histone acetylation and cytochrome P450 enzyme activity in the liver of chicken—a randomized controlled trial [J]. *Nutrition & Metabolism*, 2013, 10: 12.
- [18] DANNENBERG L O, EDENBERG H J. Epigenetics of gene expression in human hepatoma cells: expression profiling the response to inhibition of DNA methylation and histone deacetylation[J]. *BMC Genomics*, 2006, 7: 181.
- [19] LEE S J, KRAUTHAUSER C, MADUSKUIE V, et al. Curcumin-induced HDAC inhibition and attenuation of medulloblastoma growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 144.
- [20] CHEN Y, SHU W, CHEN W, et al. Curcumin, both histone deacetylase and p300/CBP-specific inhibitor, represses the activity of nuclear factor kappa B and Notch-1 in Raji cells [J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2007, 101: 427-433.
- [21] LIU H L, CHEN Y, CUI G H, et al. Curcumin, a potent antitumor reagent, is a novel histone deacetylase inhibitor regulating B-NHL cell line Raji proliferation [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2005, 26(5): 603-609.
- [22] CLARKE J D, DASHWOOD R H, HO E. Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane [J]. *Cancer Letters*, 2008, 269: 291-304.
- [23] MYZAK M C, DASHWOOD W M, ORNER G A, et al. Sulforaphane inhibits histone deacetylase *in vivo* and suppresses tumorigenesis in *Apc*-minus mice[J]. *FASEB Journal*, 2006, 20: 506-508.
- [24] MYZAK M C, TONG P, DASHWOOD W M, et al. Sulforaphane retards the growth of human PC-3 xenografts and inhibits HDAC activity in human subjects [J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2007, 232:

- 227-234.
- [25] ARIGA T, SEKI T. Antithrombotic and anticancer effects of garlic-derived sulfur compounds; a review [J]. *Biofactors*, 2006, 26: 93-103.
- [26] LEA M A, RANDOLPH V M, PATEL M. Increased acetylation of histones induced by diallyl disulfide and structurally related molecules [J]. *International Journal of Oncology*, 1999, 15: 347-352.
- [27] RUIZ P A, BRAUNE A, HOLZLWIMMER G, et al. Quercetin inhibits TNF- induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells [J]. *The Journal of Nutrition*, 2007, 137: 1208-1215.
- [28] LEE W J, CHEN Y R, TSENG T H. Quercetin induces FasL-related apoptosis, in part, through promotion of histone H3 acetylation in human leukemia HL-60 cells [J]. *Oncology Reports*, 2011, 25: 583-591.
- [29] PRIYADARSINI R V, VINOTHINI G, MURUGAN R S, et al. The flavonoid quercetin modulates the hallmark capabilities of hamster buccal pouch tumors [J]. *Nutrition and Cancer-an International Journal*, 2011, 63: 218-226.
- [30] PANDEY M, SHUKLA S, GUPTA S. Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to reexpression of GSTP1 in human prostate cancer cells [J]. *International Journal of Cancer*, 2010, 126: 2520-2533.
- [31] THAKUR V S, GUPTA K, GUPTA S. Green tea polyphenols causes cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells by suppressing class I histone deacetylases [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33: 377-384.
- [32] LI Y, LI X, GUO B. Chemopreventive agent 3,30-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases [J]. *Cancer Research*, 2010, 70: 646-654.
- [33] MAJID S, DAR A A, SHAHRYARI V, et al. Genistein reverses hypermethylation and induces active histone modifications in tumor suppressor gene B-cell translocation gene 3 in prostate cancer [J]. *Cancer*, 2010, 116: 66-76.
- [34] WANG L G, BEKLEMISHEVA A, LIU X M, et al. Dual action on promoter demethylation and chromatin by an isothiocyanate restored GSTP1 silenced in prostate cancer [J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2007, 46: 24-31.
- [35] XIAO L, HUANG Y, ZHEN R, et al. Deficient histone acetylation in acute leukemia and the correction by an isothiocyanate [J]. *Acta Haematologica*, 2010, 123: 71-76.
- [36] TILI E, MICHAILLE J J, ALDER H, et al. Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGF signaling pathway in SW480 cells [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2010, 80: 2057-2065.
- [37] NIAN H, DELAGE B, HO E, et al. Modulation of histone deacetylase activity by dietary isothiocyanates and allyl sulfides; studies with sulforaphane and garlic organosulfur compounds [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2009, 50(3): 213-221.
- [38] DASHWOOD R H, HO E. Dietary histone deacetylase inhibitors; from cells to mice to man [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2007, 17(5): 363-369.
- [39] MANOLESCU B, ATANASIU V, CERCASOV C, et al. So many options but one choice; the human body prefers alpha-tocopherol. A matter of stereochemistry [J]. *Journal of Medicine and Life*, 2008, 1(4): 376-382.
- [40] PRASAD K N, KUMAR B, YAN X D, et al. Alpha-tocopheryl succinate, the most effective form of vitamin E for adjuvant cancer treatment; a review [J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2003, 22(2): 108-117.
- [41] GALLI F, AZZI A. Present trends in vitamin E research [J]. *Biofactors*, 2010, 36(1): 33-42.
- [42] HAN S N, PANG E, ZINGG J M, et al. Differential effects of natural and synthetic vitamin E on gene transcription in murine T lymphocytes [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2010, 495(1): 49-55.
- [43] LI C J, LI R W, ELSASSER T H. Alpha-tocopherol modulates transcriptional activities that affect essential biological processes in bovine cells [J]. *Gene Regulation and Systems Biology*, 2010, 4: 109-124.

Roles of Butyrate and Plant Extracts on Histone Acetylation in Animals

MA Tao DIAO Qiyu *

(Key Laboratory of Feed Biotechnology of the Ministry of Agriculture, Feed Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China)

Abstract: Researches in epigenetics have gained wide attention, but relative studies regarding farm animals are still in an infancy period. Epigenetics include three aspects: histone modification, DNA methylation and microRNA regulation. This review focused on the advances of the effect of feed additives, such as butyrate and plant extracts, on model animal and livestock as inhibitors of histone deacetylases (HDAC). [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2015, 27(4):1028-1033]

Key words: epigenetics; histone deacetylases; histone deacetylases inhibitor; butyrate; plant extracts; vitamin E

* Corresponding author, professor, E-mail: diaoqiyu@caas.cn