

- poietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (11): 6741-6746.
- [11] Wang X, Zhu C, Wang X, et al. The nonerythropoietic asialoerythropoietin protects against neonatal hypoxia-ischemia as potently as erythropoietin. *J Neurochem*, 2004, 91 (4): 900-910.
- [12] Ding J, Li QY, Yu JZ, et al. Carbamylated erythropoietin ameliorates hypoxia-induced cognitive and behavioral defects with the generation of choline acetyltransferase-positive neurons. *J Neurosci Res*, 2013, 91 (1): 73-82.
- [13] Xiong Y, Mahmood A, Zhang Y, et al. Effects of posttraumatic carbamylated erythropoietin therapy on reducing lesion volume and hippocampal cell loss, enhancing angiogenesis and neurogenesis, and improving functional outcome in rats following traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2011, 114 (2): 549.
- [14] Teste IS, Tamos YM, Cruz YR, et al. Dose effect evaluation and therapeutic window of the Neuro-Epo nasal application for the treatment of the focal ischemia model in the Mongolian Gerbil. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 607498.
- [15] Alcalá-Barraza SR, Lee MS, Hanson LR, et al. Intranasal delivery of neurotrophic factors BDNF, CNTF, EPO, and NT-4 to the CNS. *J Drug Target*, 2010, 18 (3): 179-190.
- [16] Castañeda-Arellano R, Feria-Velasco AI, Rivera-Cervantes MC. Activity increase in EpoR and Epo expression by intranasal recombinant human erythropoietin (rhEpo) administration in ischemic hippocampi of adult rats. *Neurosci Lett*, 2014, 583: 16-20.
- [17] Merelli A, Caltana L, Girimonti P, et al. Recovery of motor spontaneous activity after intranasal delivery of human recombinant erythropoietin in a focal brain hypoxia model induced by CoCl₂ in rats. *Neurotox Res*, 2011, 20 (2): 182-192.
- [18] Yu YP, Xu QQ, Zhang Q, et al. Intranasal recombinant human erythropoietin protects rats against focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett*, 2005, 387 (1): 5-10.
- [19] Maurice T, Mustafa MH, Desrumaux C, et al. Intranasal formulation of erythropoietin (EPO) showed potent protective activity against amyloid toxicity in the A β 25-35 non-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Psychopharmacol*, 2013, 27 (11): 1044-1057.
- [20] Lagarto A, Bueno V, Guerra I, et al. Absence of hematological side effects in acute and subacute nasal dosing of erythropoietin with a low content of sialic acid. *Exp Pathol*, 2011, 63 (6): 563-567.
- [21] Gao Y, Mengana Y, Cruz YR, et al. Different expression patterns of Ng2 and EPOR in the cerebral cortex and hippocampus revealed distinctive therapeutic effects of intranasal delivery of Neuro-EPO for ischemic insults to the gerbil brain. *J Histochem Cytochem*, 2011, 59 (2): 214-227.
- [22] Fletcher L, Kohli S, Sprague SM, et al. Intranasal delivery of erythropoietin plus insulin-like growth factor-I for acute neuroprotection in stroke: Laboratory investigation. *J Neurosurg*, 2009, 111 (1): 164-170.
- [23] Kang YJ, Digicaylioglu M, Russo R, et al. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. *Ann Neurol*, 2010, 68 (3): 342-352.

组蛋白去乙酰化酶 3 在神经系统疾病中的研究进展

赵秋宸 综述 徐运 审稿

南京大学医学院附属鼓楼医院神经科 江苏省南京市 210008

摘要:近年来在染色体重组和转录调控方面的研究大大提升了人们对于基因调节的认识。在多种神经系统疾病中,组蛋白去乙酰化抑制剂 (HDACi) 可以促进神经保护和损伤修复。在脑部的海马、皮质和小脑,组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3) 是表达量最高的一类组蛋白去乙酰化酶。并且 HDAC3 是一种具有神经毒性的蛋白质。因此,本文将对 HDAC3

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81230026)

收稿日期:2015-05-14;修回日期:2015-08-03

作者简介:赵秋宸(1990-),男,在读硕士,主要从事脑血管疾病方向的研究。

通讯作者:徐运(1961-),女,博士、主任医师、教授、博士生导师、科主任,主要从事脑血管疾病及认知功能障碍的相关研究。Email: xuyun20042001@aliyun.com。

在神经系统疾病中的研究进展进行综述。

关键词: 组蛋白去乙酰化酶 3; 组蛋白去乙酰化抑制剂; 神经系统疾病

组蛋白去乙酰化酶 3 是组蛋白去乙酰化酶的一个亚型。正常情况下, 组蛋白乙酰化转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 互相拮抗决定组蛋白的乙酰化水平。除了对组蛋白修饰以外, 蛋白质乙酰化还对非组蛋白 (细胞内多种重要的蛋白质) 进行修饰并发挥重要的生理和病理作用。组蛋白的乙酰化可以疏松核小体结构有利于基因的转录, 而 HDACs 可使组蛋白去乙酰化, 染色质核小体回到转录抑制状态, 从而抑制基因表达^[1-3]。HDAC 有多种亚型, 人类已确定了 11 种锌依赖的 HDAC 亚型^[4], 根据 HDAC 的结构特点和对锌的依赖性将 HDAC 分为四大类。第一类 (Class I) 包括 HDAC1、HDAC2、HDAC 3 和 HDAC 8; 第二类由 Class IIa 和 Class IIb 组成, 前者为 HDAC4、HDAC5、HDAC 7 和 HDAC 9, 后者为 HDAC6 和 HDAC 10; 第三类 (Class III) 为依赖 NAD⁺ 的 Sir 基因家族; 第四类 (Class IV) 为 HDAC11。

从结构上来讲, HDAC 抑制剂 (HDAC inhibitor, HDACi) 主要包括: ①短链脂肪酸含丁酸钠 (sodium butyrate, SB)、丁酸苯酯 (phenylbutyrate) 和丙戊酸 (valproic acid, VPA) 等; ②异羟肟酸含古曲霉素 A (trichostatin A, TSA); ③辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA) 等; ④环氧酮类和苯甲酰胺含 MS-275 等。丁酸盐已被证实可以穿过血脑屏障。从功能上来讲, 经典的非选择性 HDAC 抑制剂可拮抗大部分的一类、二类 and 四类 HDAC。而苯甲酰胺类和短链脂肪酸类拮抗的 HDAC 类型较局限。MS-275 只可拮抗一类 HDAC 部分的亚型, 对 HDAC1、HDAC2 和 HDAC3 的作用无区别^[5, 6]。

1 组蛋白去乙酰化酶 3 的分布和功能

HDAC3 表达部位遍布全身, 包括脑部等。在海马、皮质和小脑, HDAC3 是表达量最高的一类组蛋白去乙酰化酶。HDAC3 主要表达在神经元, 但也有少量表达在少突胶质细胞^[7, 8]。在细胞内, 细胞核为 HDAC3 的主要表达部位, 但在细胞质和细胞膜也可有其表达^[9, 10]。色氨酸 424 的 C-末端结构域磷酸化修饰可调节 HDAC3 的催化活性。HDAC3 上酪蛋白激酶 2 位点的磷酸化已被证实可以增强基础酶活性, 而蛋白磷酸化酶 4 可以逆转这一作用。尽管磷酸化修饰可以调节 HDAC3 的活

性, 但尚未发现有改变细胞内定位和蛋白间接触的作用。并且, 已发现在 N-末端的一个低聚结构域能使蛋白从二聚物转变为三聚物^[11]。然而, 单纯的重组 HDAC3 并没有组蛋白去乙酰化酶的作用。只有被 TCP-1 环状复合体适当折叠后, HDAC3 才能与辅阻遏物核受体共抑制因子 (nuclear receptor corepressor, NCoR) 维甲酸/甲状腺受体沉默因子 (silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor, SMRT) 结合并进一步形成具有活性复合酶^[12, 13]。HDAC3 与 NCoR 和 SMRT 形成的稳定多蛋白复合体主要用来调节基因转录。在 NCoR 和 SMRT 上共有三个位点用以与 HDAC3 结合, 其中去乙酰化结构域可结合 HDAC3 的氨基酸和羧基端从而使其转换成四螺旋结构^[13, 14]。

二类 HDAC 酶包括 HDAC4、HDAC5、HDAC7 和 HDAC10, 已被证实可与 HDAC3 结合, 尤其是 HDAC4 可通过与 HDAC3 的 C-末端结合并导致 HDAC3 活性的下降。有人提出二类 HDAC 酶依靠与 HDAC3 和 NCoR 和 SMRT 的结合来发挥其活性^[15]。纯化的 HDAC4、5 对包含乙酰化赖氨酸的 HDAC 标准底物无任何催化能力。然而, 当 HDAC4、HDAC5 与 HDAC3 或 NCoR 结合后便可重新获得去乙酰化酶的活性^[16]。

2 HDAC3 与中枢神经系统疾病

2.1 HDAC3 与缺血性脑卒中

脑缺血后立即引发一系列复杂的细胞与分子相关反应, 如兴奋性氨基酸毒性、细胞内钙失稳态、自由基生成、炎症反应、细胞凋亡等, 这些因素互为因果、形成恶性循环并最终导致脑损伤以及脑死亡。研究提示, 非选择性的 HDAC 抑制剂明显改善大、小鼠脑缺血性脑损伤, 其机制与调节卒中后的免疫炎症有关。如 HDACi (SAHA、VPA、SB 或 TSA) 通过抑制 MCAO 小鼠/大鼠脑中 HDACs 活性, 抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、iNOS 的表达, 改善神经功能评分和减少脑梗死体积^[17-19]。同时, 4-PBA (一种 HDACi) 显著抑制 OGD 诱导的 iNOS、TNF- α 的 mRNA 水平, 从而发挥神经保护作用^[20]。研究显示, 非选择性 HDAC 抑制剂 TSA, 抑制 OGD-星型胶质细胞中促炎因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 水平, iNOS、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 的蛋白水平^[21]。

然而,非选择性 HDAC 抑制剂作用底物广泛,不仅抑制与疾病相关的 HDAC 亚型,与疾病无关甚至对疾病有益的 HDAC 亚型也受抑制。抑制前者对疾病有治疗作用,而抑制后者将产生副作用和细胞毒性,如发热、败血症、贫血、肿瘤溶解综合征等^[22]。

Chen 等^[23]研究发现,正常小鼠脑内,HDAC1-11 各亚型均有表达。脑缺血再灌注早期,HDAC3 在 mRNA 及蛋白水平的表达均出现明显升高,提示 HDAC3 在缺血性卒中的病理损伤中发挥了重要作用。使用 HDAC3 shRNA 干扰神经元细胞中 HDAC3 的表达明显减少缺糖缺氧所介导的神经元死亡。有关 HDAC3 研究发现,过表达 HDAC3 可诱导大鼠皮层神经元的死亡,干扰 HDAC3 的表达可抑制低钾所诱导的神经元死亡^[24]。HDAC3 基因敲除可抑制 LPS 诱导的巨噬细胞的激活和多种炎症因子的表达^[25]。抑制剂方面,MS-275 作为一类 HDAC 选择性抑制剂,对 HDAC1、HDAC2 和 HDAC3 的作用并无区别。多个研究发现其在卒中后具有神经保护作用,并可通过保存 ATP 和降低兴奋毒性来减轻大脑白质的结构性和功能性损伤^[5,26]。这些研究均支持,抑制 HDAC3 的活性可能在抑制炎症以及神经保护方面发挥着重要的作用。

2.2 HDAC3 与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一类临床上表现为认知功能障碍并最终进展为痴呆甚至死亡的神经退行性疾病。AD 的症状最初表现为单纯的记忆恢复障碍。因此,早期通过药物干预恢复记忆障碍被认为是一种可以减缓甚至逆转疾病进展的疗法。

McQuown 等^[27]发现 HDAC3 是一种关键性的调节长时程记忆形成的蛋白。在 HDAC3 敲除和服用 RGFP136 (HDAC3 选择性抑制剂) 的老鼠中,组蛋白磷酸化显著增加、长时程记忆功能显著增强,这一现象被认为与 Nr4a2 (基因核受体亚家族 4, A 组 2 号) 和 cFos 的作用有关。而在这一环节中,短时程记忆不受影响。此外, GSK-3 β 通路激活导致的 tau 蛋白高度磷酸化已被认为是导致阿尔茨海默病的重要机制之一。Bardai 等^[24]认为 HDAC3 是一种具有较强神经毒性的蛋白,而这种毒性作用是具有细胞选择性的。HDAC3 可以被 GSK-3 β 直接磷酸化,同时抑制 GSK-3 β 通路可减少 HDAC3 诱导的神经毒性。在使用 HDACi 治疗 AD 模型鼠认知功能障碍的研究中,Mark Kilgore 等^[28]发现,一

类 HDAC 抑制剂具有减轻长时程记忆障碍的作用,与 Guanet 等^[29]得出的结论相一致。

2.3 HDAC3 与亨廷顿氏舞蹈症

亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 是一种常染色体显性遗传性中枢神经系统退行性疾病。主要累及纹状体和大脑皮质,临床表现为舞蹈样不自主动作、认知功能障碍和精神症状等。其发病机制是 Huntingtin 基因 (Htt) N' 端第 1 外显子胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤 (CAG) 三核苷酸的异常重复越来越多的研究指出,转录失调似乎在亨廷顿病的病理改变中发挥非常重要作用,与表观遗传学密切相关^[30]。Huntington 蛋白是一种相对分子质量达 348 $\times 103$ 的大分子蛋白,含多个与其他蛋白相互作用的区域。亨廷顿蛋白能够直接与 HATs 家族成员 CREB 结合蛋白 (CBP) 结合并使其耗尽,从而使组蛋白乙酰化水平降低^[31]。

Huntington 蛋白与 HDAC3 结合时可抑制细胞的凋亡状态,而变异 Huntington 蛋白神经毒性的作用依赖于 HDAC3^[32]。Valencia 等^[33]研究 HD 基因敲入小鼠模型发现, GSK3 β 是升高的。而 HDAC3 可被 GSK3 β 直接磷酸化,抑制 GSK3 β 的表达可减轻 HDAC3 介导的神经毒性^[24]。Jia 等^[34]研究发现, HDAC1 和 HDAC3 可表达于变异 Huntington 蛋白 (mutant Htt) 的细胞核,提示这两种 HDAC 亚型可能参与 HD 患者染色质表达的抑制。在使用一类 HDACi 研究中发现,多种 HD 疾病模型的症状得到了有效的缓解,其中 HDAC3 特异性成分起到了非常重要的作用。早先的研究指出,一些非选择性的一类 and 二类 HDACi,如 SAHA、丁酸苯酯和丁酸钠可减轻 HD 模型小鼠的疾病症状^[35-37]并可在细胞系和果蝇模型中表现出神经保护作用^[38]。因此, HDAC 抑制剂在 HD 患者的治疗中有望发挥十分重要的作用。

2.4 HDAC3 与 Friedreich 共济失调

Friedreich 共济失调是一种常染色体隐性神经退行性疾病,由共济蛋白 (frataxin protein) —— 一种重要的线粒体蛋白反常性降低引起。发病年龄常在儿童早期,病程呈进行性发展,临床特征包括进行性姿势和步态的共济失调,上运动神经元功能障碍的体征,如构音障碍、腱反射消失、深感觉丧失等。其致病基因为 X25,编码产物为共济蛋白。该基因位于第 1 内含子上的 GAA 三联密码子重复扩展突变导致转录沉默,可导致共济蛋白的表达严

重减少从而致病。有研究使用 HDACi 可增强组蛋白的乙酰化并恢复 Frataxin 基因 (FXN) 的表达^[39]。

小干扰 RNA 技术证实 HDAC3 在 Friedreich ataxia 细胞模型中具有沉默 FXN 基因的作用。Sandi 等^[40] 对小鼠模型采用三种不同的 HDACi (106/109/136, 为 pimelico-aminobenzamide 的三种有效成分) 延长治疗方案后, 发现这三种药物具有一定的减轻 Friedreich 共济失调样症状的作用。其中 106 对 HDAC3 的亲合力高于 HDAC1 和 HDAC2。研究显示 106 对 HDAC3 的亲合力可有最多 10 倍高于 HDAC1, 与利用化学探针进行的 HDAC 蛋白组学得出的研究结果相一致。而 109 作为 HDAC3 的特异性抑制剂, 可显著改善行为学检测结果^[41]。

3 总结与展望

早期关于 HDAC3 的研究主要集中于肿瘤方面, 而涉及神经系统疾病的研究中使用的大都为非特异性 HDAC3 抑制剂。目前, HDAC3 在神经系统疾病中已被发现的作用机制包括细胞研究中被 GSK3 β 直接磷酸化诱导产生神经毒性等等。根据研究进展来看, 随着越来越多的特异性 HDAC3 抑制剂得到发掘, HDAC3 有望成为一个新的靶点, 在神经系统疾病的治疗上有所突破。然而, HDAC3 在神经系统疾病中的具体机制尚未明确。不同 HDACi 在治疗神经系统疾病时与 HDAC3 具体关系还有待探索。

参 考 文 献

- [1] Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, et al. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci*, 2009, 32(11): 591-601.
- [2] Hahnen E, Hauke J, Trankle C, et al. Histone deacetylase inhibitors: possible implications for neurodegenerative disorders. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(2): 169-184.
- [3] 李仲颖, 牛朝诗. 去乙酰化酶抑制剂 HDACis 抗胶质瘤研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(2): 178-181.
- [4] Baltan S, Morrison RS, Murphy SP. Novel protective effects of histone deacetylase inhibition on stroke and white matter ischemic injury. *Neurotherapeutics*, 2013, 10(4): 798-807.
- [5] Murphy SP, Lee RJ, McClean ME, et al. MS-275, a class I histone deacetylase inhibitor, protects the p53-deficient mouse against ischemic injury. *J Neurochem*, 2014, 129(3): 509-515.
- [6] Khan N, Jeffers M, Kumar S, et al. Determination of the class and isoform selectivity of small-molecule histone deacetylase inhibitors. *Biochem J*, 2008, 409(2): 581-589.
- [7] Shen S, Li J, Casaccia-Bonnel P. Histone modifications affect timing of oligodendrocyte progenitor differentiation in the developing rat brain. *J Cell Biol*, 2005, 169(4): 577-589.
- [8] Broide RS, Redwine JM, Aftahi N, et al. Distribution of histone deacetylases 1-11 in the rat brain. *J Mol Neurosci*, 2007, 31(1): 47-58.
- [9] Takami Y, Nakayama T. N-terminal region, C-terminal region, nuclear export signal, and deacetylation activity of histone deacetylase-3 are essential for the viability of the DT40 chicken B cell line. *J Biol Chem*, 2000, 275(21): 16191-16201.
- [10] Longworth MS, Laimins LA. Histone deacetylase 3 localizes to the plasma membrane and is a substrate of Src. *Oncogene*, 2006, 25(32): 4495-4500.
- [11] Yang WM, Tsai SC, Wen YD, et al. Functional domains of histone deacetylase-3. *J Biol Chem*, 2002, 277(11): 9447-9454.
- [12] Guenther MG, Yu J, Kao GD, et al. Assembly of the SMRT-histone deacetylase 3 repression complex requires the TCP-1 ring complex. *Genes Dev*, 2002, 16(24): 3130-3135.
- [13] Guenther MG, Barak O, Lazar MA. The SMRT and N-CoR corepressors are activating cofactors for histone deacetylase 3. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(18): 6091-6101.
- [14] Codina A, Love JD, Li Y, et al. Structural insights into the interaction and activation of histone deacetylase 3 by nuclear receptor corepressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(17): 6009-6014.
- [15] Fischle W, Dequiedt F, Hendzel MJ, et al. Enzymatic activity associated with class II HDACs is dependent on a multiprotein complex containing HDAC3 and SMRT/N-CoR. *Mol Cell*, 2002, 9(1): 45-57.
- [16] Lahm A, Paolini C, Pallaoro M, et al. Unraveling the hidden catalytic activity of vertebrate class IIa histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(44): 17335-17340.
- [17] Qi X, Hosoi T, Okuma Y, et al. Sodium 4-phenylbutyrate protects against cerebral ischemic injury. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(4): 899-908.
- [18] Ren M, Leng Y, Jeong M, et al. Valproic acid reduces brain damage induced by transient focal cerebral ischemia in rats: potential roles of histone deacetylase inhibition and heat shock protein induction. *J Neurochem*, 2004, 89(6): 1358-1367.
- [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. *Mol Pharmacol* ,2006 ,70(6) : 1876–1884.
- [20] Ungerstedt JS , Sowa Y , Xu WS , et al. Role of thioredoxin in the response of normal and transformed cells to histone deacetylase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2005 , 102(3) : 673–678.
- [21] Niu F , Zhang X , Chang L , et al. Trichostatin A enhances OGD–astrocyte viability by inhibiting inflammatory reaction mediated by NF– κ B. *Brain Res Bull* , 2009 , 78(6) : 342–346.
- [22] Butler KV , Kozikowski AP. Chemical origins of isoform selectivity in histone deacetylase inhibitors. *Curr Pharm Des* , 2008 , 14(6) : 505–528.
- [23] Chen YT , Zang XF , Pan J , et al. Expression patterns of histone deacetylases in experimental stroke and potential targets for neuroprotection. *Clin Exp Pharmacol Physiol* , 2012 , 39(9) : 751–758.
- [24] Bardai FH , D' Mello SR. Selective toxicity by HDAC3 in neurons: regulation by Akt and GSK3 β . *J Neurosci* , 2011 , 31(5) : 1746–1751.
- [25] Chen X , Barozzi I , Termanini A , et al. Requirement for the histone deacetylase Hdac3 for the inflammatory gene expression program in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2012 , 109(42) : E2865–E2874.
- [26] Baltan S , Murphy SP , Danilov CA , et al. Histone deacetylase inhibitors preserve white matter structure and function during ischemia by conserving ATP and reducing excitotoxicity. *J Neurosci* , 2011 , 31(11) : 3990–3999.
- [27] McQuown SC , Barrett RM , Matheos DP , et al. HDAC3 is a critical negative regulator of long–term memory formation. *J Neurosci* , 2011 , 31(2) : 764–774.
- [28] Kilgore M , Miller CA , Fass DM , et al. Inhibitors of class I histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer' s disease. *Neuropsychopharmacology* , 2010 , 35(4) : 870–880.
- [29] Guan JS , Haggarty SJ , Giacometti E , et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature* , 2009 , 459(7243) : 55–60.
- [30] Abel T , Zukin RS. Epigenetic targets of HDAC inhibition in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Curr Opin Pharmacol* , 2008 , 8(1) : 57–64.
- [31] Tian F , Marini AM , Lipsky RH. Effects of histone deacetylase inhibitor Trichostatin A on epigenetic changes and transcriptional activation of Bdnf promoter 1 by rat hippocampal neurons. *Ann N Y Acad Sci* , 2010 , 1199: 186–193.
- [32] Bardai FH , Verma P , Smith C , et al. Disassociation of histone deacetylase–3 from normal huntingtin underlies mutant huntingtin neurotoxicity. *J Neurosci* , 2013 , 33(29) : 11833–11838.
- [33] Valencia A , Reeves PB , Sapp E , et al. Mutant huntingtin and glycogen synthase kinase 3– β accumulate in neuronal lipid rafts of a presymptomatic knock–in mouse model of Huntington' s disease. *J Neurosci Res* , 2010 , 88(1) : 179–190.
- [34] Jia H , Pallos J , Jacques V , et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors targeting HDAC3 and HDAC1 ameliorate polyglutamine–elicited phenotypes in model systems of Huntington' s disease. *Neurobiol Dis* , 2012 , 46(2) : 351–361.
- [35] Ferrante RJ , Kubilus JK , Lee J , et al. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington' s disease mice. *J Neurosci* , 2003 , 23(28) : 9418–9427.
- [36] Hockly E , Richon VM , Woodman B , et al. Suberoylanilide hydroxamic acid , a histone deacetylase inhibitor , ameliorates motor deficits in a mouse model of Huntington' s disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2003 , 100(4) : 2041–2046.
- [37] Gardian G , Browne SE , Choi DK , et al. Neuroprotective effects of phenylbutyrate in the N171–82Q transgenic mouse model of Huntington' s disease. *J Biol Chem* , 2005 , 280(1) : 556–563.
- [38] Steffan JS , Bodai L , Pallos J , et al. Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine–dependent neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature* , 2001 , 413(6857) : 739–743.
- [39] Herman D , Jenssen K , Burnett R , et al. Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich' s ataxia. *Nat Chem Biol* , 2006 , 2(10) : 551–558.
- [40] Sandi C , Pinto RM , Al–Mahdawi S , et al. Prolonged Treatment with pimelic aminobenzamide HDAC inhibitors ameliorates the disease phenotype of a Friedreich ataxia mouse model. *Neurobiol Dis* , 2011 , 42(3) : 496–505.
- [41] Gottesfeld JM , Rusche JR , Pandolfo M. Increasing frataxin gene expression with histone deacetylase inhibitors as a therapeutic approach for Friedreich' s ataxia. *J Neurochem* , 2013 , 126(Suppl 1) : 147–154.