

昆虫组蛋白去乙酰化酶 HDACs 的研究进展^{*}

熊光华^{1,2**} 潘杰¹ 马宗源^{2***}

(1. 山东师范大学生命科学学院 济南 250014; 2. 中国科学院北京生命科学研究所 北京 100101)

摘 要 组蛋白乙酰化修饰是一种重要的蛋白质翻译后修饰方式,由组蛋白乙酰转移酶 HATs 和组蛋白去乙酰化酶 HDACs 共同调节。昆虫 HDACs 蛋白家族根据其同源性和结构的不同共分为 4 类,各昆虫物种之间既具有较高的保守同源性,同时也表现出一定的物种特异性。HDACs 主要参与昆虫的胚胎发育、体节形成、寿命和神经行为等方面的调节。本文从 HDACs 蛋白的种类、系统发育、生理功能等方面展开,介绍了近年来国内外昆虫 HDACs 领域的最新研究进展,以期对研究昆虫表型可塑性调节机制以及探索新的害虫防治方法提供借鉴。

关键词 昆虫, 乙酰化, HDACs, 系统发育

Recent progress in research on insect histone deacetylases (HDACs)

XIONG Guang-Hua^{1,2**} PAN Jie¹ MA Zong-Yuan^{2***}

(1. College of Life Sciences, Shandong Normal University, Jinan 250014, China;

2. Beijing Institutes of Life Science, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Histone acetylation is mainly regulated by histone acetyltransferases (HATs) and histone deacetylases (HDACs). Insect HDACs can be divided into four classes according to their protein structure and sequence homology. The members of the HDACs family show highly conservative homology and species specificity. Recent research has revealed that HDACs are mainly involved in the regulation of a variety of developmental processes, including embryonic development, somite formation and patterning, life-span and neural behavior. Here, we summarize recent advances in research on insect HDACs with respect to HDACs sub-classes, phylogeny and physiological functions. Such knowledge will be beneficial for research on phenotype plasticity and pest control in insects.

Key words insect, acetylation, HDACs, phylogeny

组蛋白修饰是一种常见的染色质重塑机制,同时也是一种重要的表观遗传调控方式,主要包括组蛋白的乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和 ADP 核糖基化等(Wolffe and Hayes, 1999; Turner, 2000)。其中,乙酰化是目前研究最为清楚的一种组蛋白修饰方式(Strahl *et al.*, 1999; De Ruijter *et al.*, 2003)。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)的主要作用是使核心组蛋白去乙酰化,引起染色质浓缩,从而抑制基因表达,在真核生物的转录调控中发挥重要作用(Wolffe, 1996)。但是,

目前人们对昆虫 HDACs 的研究还相对较少,昆虫学界还处于鉴定发现 HDACs 的阶段,对 HDACs 是否参与调节昆虫表型形成以及如何调节昆虫环境适应性等方面的研究还很欠缺。本文将根据国内外的研究现状,综述介绍了昆虫 HDACs 蛋白领域相关的最新研究进展。

1 组蛋白乙酰化/去乙酰化修饰

1.1 组蛋白的分子结构特征

染色质是遗传信息的物质基础,其基本组成

^{*} 资助项目:国家自然科学基金(31000980)。

^{**} E-mail: xiong08guang12hua@163. com

^{***} 通讯作者, E-mail: mazy@mail. biols. ac. cn

收稿日期:2011-10-19,接受日期:2012-02-08

单位是核小体。每个核小体由 ~147 bp 的 DNA 分子缠绕在 2 分子 H2A/H2B 二聚体和一分子 H3/H4 四聚体构成的组蛋白八聚体核心外组成 (Kornberg, 1974; Kornberg and Lorch, 1999; Strahl and Allis, 2000; De Ruijter *et al.*, 2003)。其中核心组蛋白都具有一个球形结构域和一个延展性的并且进化上保守的 N 端尾部,这些伸展的 N 端尾部是调节细胞生命活动的各种重要信号通路的作用靶点 (Thiagalingam *et al.*, 2003)。

1.2 组蛋白乙酰化/去乙酰化作用机制

组蛋白乙酰化与去乙酰化修饰是可逆的动态过程,分别由组蛋白乙酰基转移酶 HATs 和组蛋白去乙酰化酶 HDACs 催化 (Wang *et al.*, 2004; Shahbazian and Grunstein, 2007)。组蛋白的乙酰化发生在 N 端赖氨酸 (K) 残基的 ϵ -氨基基团上,其中 H3 和 H4 的乙酰化作用较 H2A 和 H2B 更加广泛。H3 组蛋白的乙酰化位置主要发生在 Lys⁹ 和 Lys¹⁴;而 H4 组蛋白的乙酰化位置主要发生在 Lys⁵、Lys⁸、Lys¹² 和 Lys¹⁶ 上 (De Ruijter *et al.*, 2003)。

受 HATs 和 HDACs 调控的乙酰化动态水平与基因转录活性密切相关。通常升高乙酰化水平 (hyperacetylation) 激活基因转录;而降低乙酰化水平 (hypoacetylation) 则抑制基因转录 (Forsberg and Bresnick, 2001; Becker and Eberharter, 2002)。正常生理条件下,核心组蛋白碱性氨基酸组成的 N 端尾部带有正电荷,使其与带负电荷的 DNA 高度亲和,从而阻止转录复合物进入基因的启动子结合位点而导致转录抑制。当基因处于活化阶段时,HATs 催化组蛋白发生乙酰化修饰,中和其自身的正电荷,减弱核小体组蛋白与染色质 DNA 之间的静电引力,造成相邻核小体间的解聚以促使转录因子接近,从而增强基因的转录;相反,当基因处于抑制阶段时,HDACs 催化组蛋白 Lys 残基上的乙酰基团去除,恢复核小体 N 端尾的正电荷状态,组蛋白又可与 DNA 紧密结合使染色质进一步浓缩从而造成转录抑制 (Grunstein, 1997; Vogelauer *et al.*, 2000)。

2 组蛋白去乙酰化酶 HDACs

2.1 组蛋白去乙酰化酶 HDACs 的分类

到目前为止,基于酵母种系中 HDACs 的结构

同源性,在真核生物中共发现 18 个 HDACs 家族成员,分为四大类,它们在分子结构、酶催化活性、亚细胞定位以及表达模式上有较大差异 (Gray and Ekstrom, 2001; Haberland *et al.*, 2009)。其中第 I、II 和 IV 类属于经典的或 Zn^{2+} 依赖的组蛋白去乙酰化酶类;而第 III 类属于 NAD^+ 依赖的组蛋白去乙酰化酶类。它们的共同特点是都包含有保守的 C 端催化结构域,同时许多分子还具有保守的 N 端调节结构域 (Gregoret *et al.*, 2004)。

第 I 类 HDACs 与酵母 Rpd3 同源,包括 HDAC1, HDAC2, HDAC3 和 HDAC8,存在于细胞核中,在体内广泛表达,介导细胞内大多数去乙酰化活性 (Nakajima, 2007; Yang and Seto, 2008)。第 II 类 HDACs 与酵母 Had1 同源,其中第 II a 类只有一段催化区域,成员包括 HDAC4, HDAC5, HDAC7 和 HDAC9;第 II b 类具有两段催化区域,成员包括 HDAC6 和 HDAC10,它们在脑中富集,主要存在于细胞质或细胞核中,可能参与神经元依赖的核转运 (McKinsey *et al.*, 2000)。第 III 类 HDACs 是沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, sir2) 相关酶类 (sir-related enzymes, sirtuins),包括 SIRT1 ~ 7 共 7 种,与代谢和寿命调控相关 (Landry *et al.*, 2000; McKinsey *et al.*, 2000)。第 IV 类 HDACs 是一类独特的去乙酰化酶,只有 HDAC11 一种,主要存在于细胞核中,目前对其功能了解甚少 (Gray and Ekstrom, 2001; De Ruijter *et al.*, 2003; Ledent and Vervoort, 2006; Morrison *et al.*, 2007)。

2.2 昆虫 HDACs 的种类和特点

昆虫 HDACs 种类和特点目前尚未见详细的报道,也没有学者进行过系统的归纳和总结。本文作者从 GenBank 数据库中下载了黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster*、意大利蜜蜂 *Apis mellifera*、豌豆蚜虫 *Acyrtosiphon pisum*、埃及伊蚊 *Aedes aegypti*、佛罗里达弓背蚊 *Camponotus floridanus*、飞蝗 *Locusta migratoria* 6 种昆虫以及高等动物智人 *Homo sapiens* 目前发现的 HDACs 基因序列,同时对这些序列进行了分析比较,构建了昆虫 HDACs 系统发育树 (图 1),并将这些序列归类展示在表 1 中。

通过分析发现,昆虫 HDACs 家族分类与智人 HDACs 相似,也包含四大类,但是昆虫 HDACs 亚

家族成员却表现出昆虫特异性的特点(图1)。第I类 HDACs 中的 HDAC2 在昆虫中目前没有发现,而 HDAC8 只在豌豆蚜虫、埃及伊蚊和飞蝗中存在,其它所列的昆虫目前还没有发现,第II类 HDACs 中的 HDAC5、HDAC7、HDAC9 和 HDAC10 在所列的昆虫中也没有发现(Gregoretto *et al.*, 2004; Pallos *et al.*, 2008; Rider *et al.*, 2010)。第III类中的 HDACs 表现出物种特异性特点,在所调

查的昆虫中都没有包含全部的7种成员,其中 SIRT3 只存在于飞蝗中,在其它昆虫中目前没有发现,SIRT3 是否是飞蝗所特有的一个基因还有待于进一步验证。另外,第IV类 HDACs 中仅有的 HDAC11 只在黑腹果蝇、埃及伊蚊和飞蝗中发现,也表现出一定的物种特异性。

通过以上分析我们可以发现,昆虫虽然含有四类的 HDACs,但是在所调查的几种昆虫中,都不

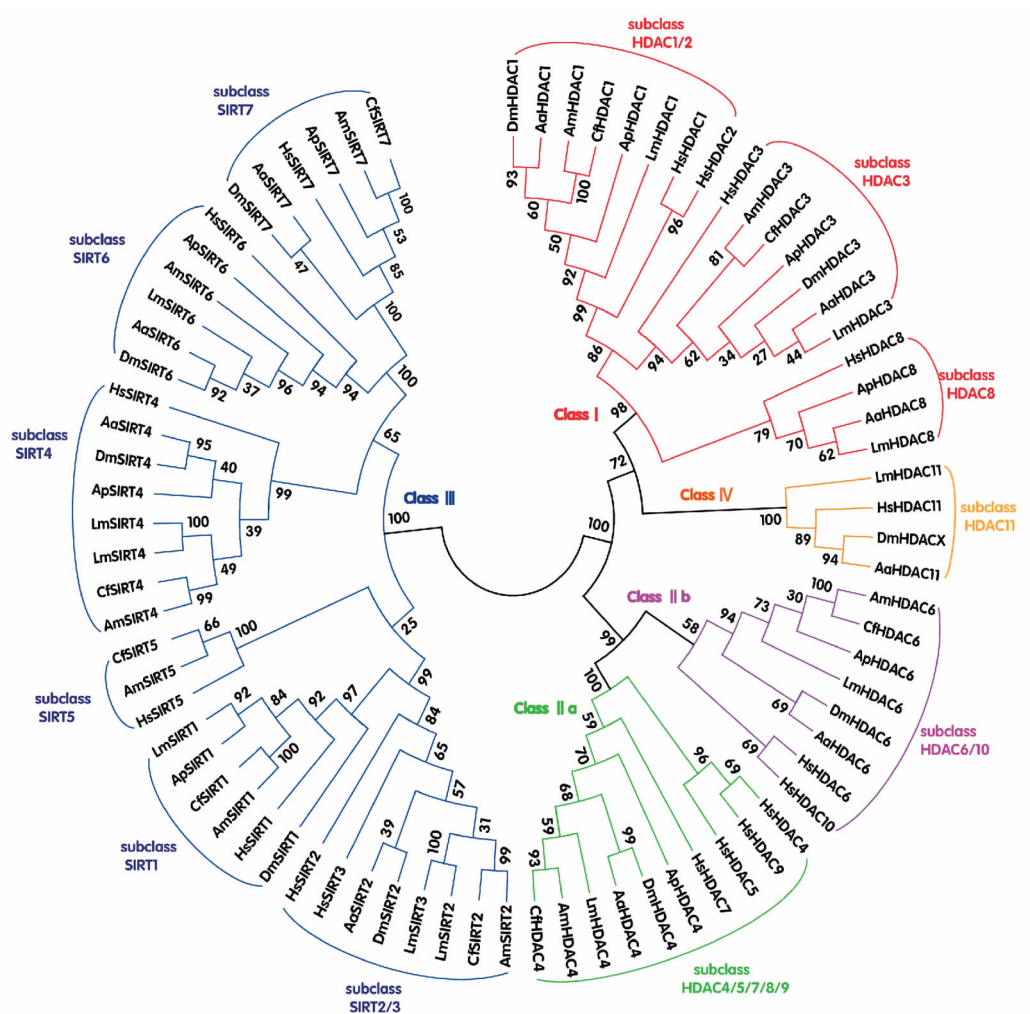


图1 代表性昆虫 HDACs 系统发育树

Fig. 1 The phylogenetic tree of HDACs in representative insects

该进化树基于邻接法构建,采用 Clustal W 同源比对算法进行序列比对,分支节点数字表示自展支持值。
缩写:Dm, 黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster*; Am, 意大利蜜蜂 *Apis mellifera*; Ap, 豌豆蚜虫 *Acyrtosiphon pisum*; Aa, 埃及伊蚊 *Aedes aegypti*; Cf, 佛罗里达弓背蚁 *Camponotus floridanus*; Lm, 飞蝗 *Locusta migratoria*; Hs, 智人 *Homo sapiens*。

This phylogram is constructed by a neighbour-joining method after the analysis by Clustal W alignments algorithm. Numbers at nodes indicate bootstrap support values. Abbreviations: Dm, *Drosophila melanogaster*; Am, *Apis mellifera*; Ap, *Acyrtosiphon pisum*; Aa, *Aedes aegypti*; Cf, *Camponotus floridanus*; Lm, *Locusta migratoria*; Hs, *Homo sapiens*.

同程度地缺少这些家族中的成员,表现出物种特异性的特点。在物种进化历程中,昆虫处于较低等的位置,昆虫缺失而高等动物特有的基因如 HDAC5、HDAC7、HDAC9 和 HDAC10 等的功能可能在昆虫进化过程中被其它基因所替代。

3 昆虫 HDACs 的功能

组蛋白去乙酰化酶通过组蛋白的翻译后修饰,调控染色质构象以及基因转录。HDACs 是转录抑制复合物的的重要组成部分,影响核小体结构并导致基因沉默(Gallinari *et al.*, 2007)。目前对哺乳动物 HDACs 的功能研究较为透彻,主要参与了包括大脑神经可塑性在内的多个生物学过程(Kumar *et al.*, 2005)。而现阶段对昆虫组蛋白去乙酰化酶的功能研究较少,人们对昆虫 HDACs 的功能认识主要有以下几方面:

3.1 调节昆虫生长发育

HDACs 是昆虫体内广泛分布的一类酶,几乎在各个组织中表达。但每种 HDAC 在发育过程中却呈现出时序性表达模式,表明 HDACs 在早期胚胎发育中可能具有重要的生物学功能。研究发现黑腹果蝇第 I 类 HDACs 中的 DmRpd3 在胚胎期高表达,而包括 DmHDAC4 和 DmHDAC6 在内的第 II 类 HDACs 在成虫期高表达,同时还发现几乎所有的 HDACs 在幼虫期表达量较低(Cho *et al.*, 2005)。另一项研究表明 DmHDAC1 和 DmHDAC3 在果蝇的幼虫晚期/蛹期发生纯合缺失突变会产生致死效应,这说明 DmHDAC1 和 DmHDAC3 对果蝇的发育本身来说可能是必需的(Foglietti *et al.*, 2006)。在果蝇胸部变态发育过程中,组蛋白乙酰转移酶 Chameau 和组蛋白去乙酰化酶 DmHDAC1 激活 DJun 与 Dfos 转录因子,通过发挥拮抗作用来调节 JNK 依赖的转录(Pradel *et al.*, 2006)。

3.2 调控昆虫胚胎分节

昆虫一般由不同的体节组成,分节基因的功能是在胚胎发育过程中调控体节的形成,它包括间隙基因(gap gene),成对基因(pair-rule gene)和体节极性基因(segment polarity gene)3 类(Sanchez and Thieffry, 2001)。果蝇 DmHDAC4 在参与胚胎的分节形成过程中,受 gap 基因和 pair-rule 基因调控。在早期胚胎形成中通过 RNAi 抑制

DmHDAC4 导致胚胎分节缺陷。gap 和 pair-rule 基因突变体导致 hunchback、knirps、gaint 等基因激活,而 even-skipped 抑制了 DmHDAC4 表达(Cohen *et al.*, 2003)。果蝇 DmRpd3 基因突变导致胚胎致死,并引起不正常的 pair-rule 分节表型,这可能是 Even-skipped (Eve)抑制 HDACs 表达的功能丧失,从而导致 Ftz 介导的 engrailed 不能正常活化(Levine and Mannervik, 1999)。另一项研究通过生化检测和细胞共定位实验证明果蝇 DmRpd3 是同源异型基因转录调控区当中与染色质修饰相关的沉默复合物的组成部分,DmRpd3 与 Polycomb group (PcG)转录抑制子共同作用抑制与体节胚胎发育相关的同源异型基因的表达,调控胚胎正常分节(Chang *et al.*, 2001)。

3.3 调控衰老和寿命

组蛋白乙酰化和能量限制与昆虫寿命密切相关。在能量限制介导的寿命延长效应中,Rpd3 和 Sir2 是 2 个重要的中间元件(Kang *et al.*, 2002; Rogina *et al.*, 2002)。能量限制导致 Rpd3 组蛋白去乙酰化酶活性降低,同时 Rpd3 去乙酰化活性降低减少了对 Sir2 酶的抑制效应,使 Sir2 水平上升。Rpd3 水平下降和 Sir2 水平上升共同作用导致了果蝇的寿命延长(Helfand and Rogina, 2004; Guarente, 2005)。

热激蛋白(heat shock protein, Hsp)在寿命决定中起重要作用,而组蛋白乙酰化参与果蝇 hsp 基因的转录。Tao 等(2004)使用 HDAC 抑制剂 TSA 研究了组蛋白乙酰化修饰对于 hsp22 基因表达与果蝇的寿命之间的影响。TSA 通过增加组蛋白乙酰化水平,延长黑腹果蝇的寿命,此外 TSA 能够显著促进与衰老有关的 hsp22 基因表达。最新研究发现,在印度跳蚁 *Harpegnathos saltator* 中,蚁后的 SIRT1 和 SIRT6 的表达水平显著高于同种工蚁,说明昆虫衰老与寿命的调控可能与 Sirtuins 密切相关(Bonasio *et al.*, 2010)。

3.4 调控社会昆虫等级转变

社会性昆虫雌性蜜蜂 *Apis mellifera* 分为蜂王和工蜂两类,对蜜蜂幼虫以不同的方式喂以工蜂分泌的蜂王浆(royal jelly),能够控制蜜蜂的等级转变(Bedford *et al.*, 2011; Kamakura, 2011)。最新研究表明,蜂王浆中含有的一种脂肪酸,即 10-羟基-2-癸烯酸(10HDA),虽仅占蜂王浆组分 5%

表 1 近年来发现的代表性昆虫 HDACs 基因序列
Table 1 The sequences of HDACs genes in representative insects

HDACs 亚家族 Subfamilies of HDACs	HDACs 名称 Name of HDACs	智人 <i>H. sapiens</i>	黑腹果蝇 <i>D. melanogaster</i>	意大利蜜蜂 <i>A. mellifera</i>	豌豆蚜虫 <i>A. pisum</i>	埃及伊蚊 <i>A. aegypti</i>	佛罗里达弓背蚊 <i>C. floridanus</i>	飞蝗 <i>L. migratoria</i>
第 I 类 HDACs Class I HDACs	HDAC1	NP_004955	NP_647918	XP_394976	XP_001946324	XP_001649445	EFN65822	LM_18189
	HDAC2	NP_001518	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	HDAC3	NP_003874	NP_651978	XP_395811	XP_001951271	XP_001655108	EFN74242	LM_29453
	HDAC8	NP_001159890	ND	ND	XP_001946680	XP_001649128	ND	LM_9694
	HDAC4	NP_006028	NP_001014736	XP_391882	XP_001945475	XP_001655442	EFN68742	LM_2307
第 II a 类 HDACs Class II a HDACs	HDAC5	NP_001015053	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	HDAC7	NP_001091886	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	HDAC9	NP_001191073	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	HDAC6	NP_006035	NP_001162760	XP_001121726	XP_001942623	XP_001657988	EFN70093	LM_10499
第 II b 类 HDACs Class II b HDACs	HDAC10	NP_001152758	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	SIRT1	NP_001135970	NP_477351	XP_003251380	XP_001943036	ND	EFN72286	LM_9926
第 III 类 HDACs Class III HDACs	SIRT2	NP_001180215	NP_650880	XP_393038	ND	XP_001651467	EFN60946	LM_15670
	SIRT3	NP_001017524	ND	ND	ND	ND	ND	LM_2971
	SIRT4	NP_036372	NP_572241	XP_623654	XP_001949818	XP_001648309	EFN68434	LM_3889
	SIRT5	NP_001180196	ND	XP_625080	ND	ND	EFN62888	LM_16873
	SIRT6	NP_001180214	NP_649990	XP_396298	XP_001949620	XP_001655393	ND	LM_28872
	SIRT7	NP_057622	NP_651664	XP_397168	XP_001946171	XP_001652147	EFN70308	ND
	HDAC11	NP_001129513	NP_733048	ND	ND	XP_001649512	ND	LM_18174
第 IV 类 HDACs Class IV HDACs								
参考文献 References		Venter <i>et al.</i> , 2001	Hoskins <i>et al.</i> , 2007	Gramates, 2006	Richards <i>et al.</i> , 2010	Nene <i>et al.</i> , 2007	Bonasio <i>et al.</i> , 2010	Chen <i>et al.</i> , 2010

注:该表展示的是各昆虫 HDACs 序列的 GenBank 登录号(以智人为对照);ND(not determined)表明在数据库中不存在或目前还没发现该昆虫 HDACs 序列。
This table shows the GenBank accession numbers of the corresponding HDACs genes; ND (not determined) indicates that the corresponding sequences do not exist in database or they have not been discovered until now.

左右,但它具有组蛋白去乙酰化酶抑制剂 HDACi 活性。10HDA 能够重新激活哺乳动物细胞表观沉默基因的表达。因此,蜂王浆中的 10HDA 可能通过抑制 HDACs 的活性在表观遗传学水平调控蜂王发育(Bedford *et al.*, 2011)。

3.5 HDACs 与昆虫神经系统疾病模型

随着昆虫 HDACs 功能研究的深入,昆虫诸如果蝇已经成为研究 HDACs 与神经系统疾病之间关系的良好模型。多聚谷氨酰胺病(polyglutamine, PolyQ)是一类因致病基因编码区的三核苷酸重复异常扩增而形成 PolyQ 肽链,最终导致选择性神经元变性乃至死亡的神经退行性疾病,包括脆性 X 综合征与亨丁顿舞蹈症等(Paulson *et al.*, 2000)。

脆性 X 染色体相关性震颤/共济失调综合征(fragile X tremor ataxia syndrome, FXTAS)是一种常见的遗传性神经退行性疾病,该病是由于脆性 X 综合征 FXS 基因 *FMR1* 的 5'UTR 区 CGG 3 碱基重复扩展所致(Tassone *et al.*, 2000)。在果蝇 FXTAS 模型中过表达 3 个 HDACs (3, 6, 11),通过转录沉默抑制 CGG 重复序列诱导的神经发生(Todd *et al.*, 2010)。

亨丁顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)是一种遗传性神经退行性疾病,与转录失调相关,近年研究发现基因转录异常可导致亨丁顿病神经元功能异常(Beal *et al.*, 1986)。组蛋白去乙酰化酶 HDACs 作为一种转录抑制因子,可与辅阻遏物复合体相互作用导致染色质重塑,最终抑制目的基因的转录(Steffan *et al.*, 2001)。HD 果蝇模型研究发现神经退行病变对 Rpd3 水平最为敏感,从遗传上或药理降低 Sir2 水平对 HD 果蝇模型具有神经保护作用,同时降低 Rpd3 和 Sir2 的表达,神经保护效果将更加明显(Pallos *et al.*, 2008)。

3.6 调控嗅觉神经元

组蛋白去乙酰化酶和转录因子相互作用调节嗅觉神经元树突靶向形成。Tea 等(2010)研究发现果蝇 Rpd3 参与调控嗅觉投射神经元树突靶向。Rpd3^{-/-}突变体投射神经元靶向特异性遭破坏,神经元轴突表现出过多的分支。而有丝分裂后表达的 Rpd3 通过和转录因子 Prospero 共同作用,能够恢复神经元树突的正常表型。

4 展望

HDACs 在昆虫中参与表型可塑性、社会等级转变以及神经系统功能调节等方面并发挥重要作用,现在越来越受到国内外昆虫学家的关注。虽然目前对昆虫 HDACs 家族的功能有所报道,但该领域还处于起步和发展阶段,仍有许多方面还需要进一步研究:比如昆虫 HDACs 是否和高等动物一样参与中枢神经系统可塑性调节的生理过程。另外,对一些重大的农业害虫,是否可以通过深入研究 HDACs 蛋白的作用机制来寻找一种新的生物防治方法等。相信随着生物技术的快速发展以及对昆虫组蛋白去乙酰化研究的深入,这些问题都将会迎刃而解。

参考文献(References)

- Beal MF, Kowall NW, Ellison DW, Mazurek MF, Swartz KJ, Martin JB, 1986. Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature*, 321(6066):168—171.
- Becker PB, Eberharter A, 2002. Histone acetylation: a switch between repressive and permissive chromatin—second in review series on chromatin dynamics. *EMBO Reports*, 3(3):224—229.
- Bedford MT, Spannhoff A, Kim YK, Raynal NJM, Gharibyan V, Su MB, Zhou YY, Li J, Castellano S, Sbardella G, Issa JPI, 2011. Histone deacetylase inhibitor activity in royal jelly might facilitate caste switching in bees. *EMBO Reports*, 12(3):238—243.
- Bonasio R, Zhang G, Ye C, Mutti NS, Fang X, Qin N, Donahue G, Yang P, Li Q, Li C, Zhang P, Huang Z, Berger SL, Reinberg D, Wang J, Liebig J, 2010. Genomic comparison of the ants *Camponotus floridanus* and *Harpegnathos saltator*. *Science*, 329(5995):1068—1071.
- Chang YL, Peng YH, Pan IC, Sun DS, King B, Huang DH, 2001. Essential role of *Drosophila* Hdac1 in homeotic gene silencing. *PNAS*, 98(17):9730—9735.
- Chen S, Yang PC, Jiang F, Wei YY, Ma ZY, Kang L, 2010. De novo analysis of transcriptome dynamics in the migratory locust during the development of phase traits. *PLoS ONE*, 5(12):e15633.
- Cho Y, Griswold A, Campbell C, Min KT, 2005. Individual histone deacetylases in *Drosophila* modulate transcription of distinct genes. *Genomics*, 86(5):606—617.
- Cohen D, Zeremski M, Stricker JR, Fischer D, Zusman SB,

2003. Histone deacetylase dHDAC4 is involved in segmentation of the *Drosophila* embryo and is regulated by *gap* and *pair-rule* genes. *Genesis*, 35(1):31—38.
- De Ruijter AJ, Van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, Van Kuilenburg AB, 2003. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J.*, 370(3):737—749.
- Foglietti C, Filocamo G, Cundari E, De Rinaldis E, Lahm A, Cortese R, Steinkuhler C, 2006. Dissecting the biological functions of *Drosophila* histone deacetylases by RNA interference and transcriptional profiling. *J. Biol. Chem.*, 281(26):17968—17976.
- Forsberg EC, Bresnick EH, 2001. Histone acetylation beyond promoters: long-range acetylation patterns in the chromatin world. *Bioessays*, 23(9):820—830.
- Gallinari P, Di Marco S, Jones P, Pallaoro M, Steinkuhler C, 2007. HDACs, histone deacetylation and gene transcription: from molecular biology to cancer therapeutics. *Cell Res.*, 17(3):195—211.
- Gramates LS, 2006. Insights into social insects from the genome of the honeybee *Apis mellifera*. *Nature*, 444(7118):512—512.
- Gray SG, Ekstrom TJ, 2001. The human histone deacetylase family. *Exp. Cell Res.*, 262(2):75—83.
- Gregoret IV, Lee YM, Goodson HV, 2004. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis. *J. Mol. Biol.*, 338(1):17—31.
- Grunstein M, 1997. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. *Nature*, 389(6649):349—352.
- Guarente L, 2005. Calorie restriction and *SIR2* genes towards a mechanism. *Mech. Ageing. Dev.*, 126(9):923—928.
- Haberland M, Montgomery RL, Olson EN, 2009. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat. Rev. Genet.*, 10(1):32—42.
- Helfand SL, Rogina B, 2004. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *PNAS*, 101(45):15998—16003.
- Hoskins RA, Carlson JW, Kennedy C, Acevedo D, Evans-Holm M, Frise E, Mendez-Lago M, Rossi F, Villasante A, Dimitri P, Karpen GH, Celniker SE, 2007. Sequence finishing and mapping of *Drosophila melanogaster* heterochromatin. *Science*, 316(5831):1625—1628.
- Kamakura M, 2011. Royalactin induces queen differentiation in honeybees. *Nature*, 473(7348):478—483.
- Kang HL, Benzer S, Min KT, 2002. Life extension in *Drosophila* by feeding a drug. *PNAS*, 99(2):838—843.
- Kornberg RD, 1974. Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. *Science*, 184(139):868—871.
- Kornberg RD, Lorch Y, 1999. Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell*, 98(3):285—294.
- Kumar A, Choi KH, Renthall W, Tsankova NM, Theobald DEH, Truong HT, Russo SJ, Laplant Q, Sasaki TS, Whistler KN, Neve RL, Self DW, Nestler EJ, 2005. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*, 48(2):303—314.
- Landry J, Sutton A, Tafrov ST, Heller RC, Stebbins J, Pillus L, Sternglanz R, 2000. The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases. *PNAS*, 97(11):5807—5811.
- Ledent V, Vervoort M, 2006. Comparative genomics of the class 4 histone deacetylase family indicates a complex evolutionary history. *BMC Biol.*, 4:24.
- Levine M, Mannervik M, 1999. The Rpd3 histone deacetylase is required for segmentation of the *Drosophila* embryo. *PNAS*, 96(12):6797—6801.
- McKinsey TA, Zhang CL, Lu J, Olson EN, 2000. Signal-dependent nuclear export of a histone deacetylase regulates muscle differentiation. *Nature*, 408(6808):106—111.
- Morrison BE, Majdzadeh N, D' mello SR, 2007. Histone deacetylases: focus on the nervous system. *Cell Mol. Life Sci.*, 64(17):2258—2269.
- Nakajima H, 2007. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 52(S13):1790—1791.
- Nene V, Wortman JR, Lawson D, Haas B, Fraser-Liggett CM, Severson DW, 2007. Genome sequence of *Aedes aegypti*, a major arbovirus vector. *Science*, 316(5832):1718—1723.
- Pallos J, Bodai L, Lukacsovich T, Purcell JM, Steffan JS, Thompson LM, Marsh JL, 2008. Inhibition of specific HDACs and sirtuins suppresses pathogenesis in a *Drosophila* model of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.*, 17(23):3767—3775.
- Paulson HL, Bonini NM, Roth KA, 2000. Polyglutamine disease and neuronal cell death. *PNAS*, 97(24):12957—12958.
- Pradel J, Miotto B, Sagnier T, Berenger H, Bohmann D, Graba Y, 2006. Chameau HAT and DRpd3 HDAC function as antagonistic cofactors of JNK/AP-1 dependent transcription during *Drosophila* metamorphosis. *Gen. Devel.*, 20(1):101—112.
- Richards S, Gibbs RA, Gerardo NM, Moran N, Heckel DG,

- Hunter W, Consortium IaG, 2010. Genome sequence of the pea aphid *Acyrtosiphon pisum*. *PLoS Biol.*, 8 (2): e1000313.
- Rider SD, Srinivasan DG, Hilgarth RS, 2010. Chromatin-remodelling proteins of the pea aphid, *Acyrtosiphon pisum* (Harris). *Insect Mol. Biol.*, 19 (S2):201—214.
- Rogina B, Helfand SL, Frankel S, 2002. Longevity regulation by *Drosophila* Rpd3 deacetylase and caloric restriction. *Science*, 298(5599):1745.
- Sanchez L, Thieffry D, 2001. A logical analysis of the *Drosophila* gap-gene system. *J. Theor. Biol.*, 211 (2): 115—141.
- Shahbazian MD, Grunstein M, 2007. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. *Annu. Rev. Biochem.*, 76:75—100.
- Steffan JS, Bodai L, Pallos J, Poelman M, McCampbell A, Apostol BL, Kazantsev A, Schmidt E, Zhu YZ, Greenwald M, Kurokawa R, Housman DE, Jackson GR, Marsh JL, Thompson LM, 2001. Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*, 413(6857):739—743.
- Strahl BD, Allis CD, 2000. The language of covalent histone modifications. *Nature*, 403(6765):41—45.
- Strahl BD, Ohba R, Cook RG, Allis CD, 1999. Methylation of histone H3 at lysine 4 is highly conserved and correlates with transcriptionally active nuclei in *Tetrahymena*. *PNAS*, 96(26):14967—14972.
- Tao D, Lu J, Sun H, Zhao YM, Yuan ZG, Li XX, Huang BQ, 2004. Trichostatin A extends the lifespan of *Drosophila melanogaster* by elevating *hsp22* expression. *Acta. Biochim. Biophys. Sin.*, 36(9):618—622.
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ, 2000. Elevated levels of *FMRI* mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 66(1):6—15.
- Tea JS, Chihara T, Luo L, 2010. Histone deacetylase Rpd3 regulates olfactory projection neuron dendrite targeting via the transcription factor Prospero. *J. Neurosci.*, 30(29): 9939—9946.
- Thiagalingam S, Cheng KH, Lee HJ, Mineva N, Thiagalingam A, Ponte JF, 2003. Histone deacetylases: unique players in shaping the epigenetic histone code. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 983:84—100.
- Todd PK, Oh SY, Krans A, Pandey UB, Di Prospero NA, Min KT, Taylor JP, Paulson HL, 2010. Histone deacetylases suppress CCG repeat-induced neurodegeneration via transcriptional silencing in models of fragile X tremor ataxia syndrome. *PLoS Genet.*, 6(12):e1001240.
- Turner BM, 2000. Histone acetylation and an epigenetic code. *Bioessays*, 22(9):836—845.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Zandieh A, Zhu X, 2001. The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507):1304—1351.
- Vogelauer M, Wu J, Suka N, Grunstein M, 2000. Global histone acetylation and deacetylation in yeast. *Nature*, 408(6811):495—498.
- Wang C, Fu M, Pestell RG, 2004. Histone acetylation/deacetylation as a regulator of cell cycle gene expression. *Methods Mol. Biol.*, 241:207—216.
- Wolffe AP, 1996. Histone deacetylase: a regulator of transcription. *Science*, 272(5260):371—372.
- Wolffe AP, Hayes JJ, 1999. Chromatin disruption and modification. *Nucle. Acids Res.*, 27(3):711—720.
- Yang XJ, Seto E, 2008. The Rpd3/Hda1 family of lysine deacetylases: from bacteria and yeast to mice and men. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9(3):206—218.