

文章编号:1004-0374(2010)02-0109-06

组蛋白去甲基化酶研究进展

徐龙勇, 陈德桂*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要: 组蛋白甲基化是一种重要的表观遗传修饰方式, 2004年组蛋白去甲基化酶的发现使人们认识到组蛋白的甲基化也是一个可逆的修饰过程, 并由此掀起了人们对组蛋白去甲基化研究的热潮。该文主要从近年来研究人员在组蛋白去甲基化酶的鉴定、组蛋白去甲基化酶的功能研究等方面取得的进展进行阐述, 并就该方面的研究进行展望。

关键词: 组蛋白去甲基化酶; 生理功能; 组蛋白甲基化; 表观遗传学

中图分类号: R730.2; Q512.7 文献标识码: A

Research progress and prospect of histone demethylases

XU Long-yong, CHEN De-gui*

(State Key Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: Histone methylation, as one of the major epigenetic modifications, was considered a stable modification until the identification of the first histone demethylase in 2004. This review focuses on the research progress and prospect in the identification and characterization of histone demethylases and the studies of their biological functions.

Key words: histone demethylase; biological function; histone methylation; epigenetics

近年来, 表观遗传学研究逐渐兴起。自2004年第一个组蛋白去甲基化酶被发现以来, 该领域的研究已经有了长足的进展。本文就组蛋白去甲基化酶的研究背景、组蛋白去甲基化酶的鉴定及生理功能的研究进展进行简要阐述, 并对组蛋白去甲基化酶的研究进行展望。

1 组蛋白去甲基化的研究背景

1.1 表观遗传学

人类基因组计划(human genome project, HGP)的完成和技术的发展, 极大地丰富了近代基因概念的内涵。然而, 阐明在特定的条件下, 基因选择性表达所依赖的调控信息及其相互作用的分子机制, 更是揭示生命现象本质的核心问题, 是结构基因组之后功能基因组研究的重要内容。表观遗传学正是研究在不涉及DNA序列变化的情况下改变基因组的

修饰, 而这种修饰不仅可以影响个体的发育, 而且还可以遗传下去^[1], 因此是研究基因组功能及基因表达调控的关键领域之一。表观遗传有三个相关的概念: (1)可遗传的, 即这类通过改变有丝分裂或减数分裂, 能在细胞或个体世代间传递; (2)可逆性的基因表达调控; (3)没有DNA序列变化或者不能用DNA序列的变化解释。异常的表观遗传修饰会使基因错误地表达, 引起发育异常、代谢紊乱和疾病, 甚至肿瘤的发生, 因此表观遗传修饰对于研究个体发育以及肿瘤的发生、诊断和治疗等方面具有重大意义^[2-4]。

当前表观遗传学的研究内容主要是四个方面:

收稿日期: 2009-07-13; 修回日期: 2009-08-21
基金项目: 上海市分子科学重点实验室资助项目(0859531331); “上海浦江人才”资助项目(07573036)

* 通讯作者: E-mail: cdchen@sibs.ac.cn

DNA 甲基化修饰(DNA methylation)、组蛋白共价修饰(covalent histone modification)、染色体重塑(chromatin remodeling)和非编码 RNA(non-coding RNAs)^[5]。组蛋白的共价修饰主要通过两种方式调控基因表达：一是通过影响组蛋白和 DNA 双链的亲合性从而改变染色体的疏松或凝集状态,使 DNA 双链变得可以被基因调控蛋白作用,进而调节基因的表达；二是通过改变与组蛋白结合蛋白的亲合性,影响其对效应因子的招募,从而调控基因表达。“组蛋白密码”学说(The ‘histone code’ hypothesis)的提出^[6,7]使组蛋白的共价修饰成为近期研究的热点。

1.2 组蛋白甲基化及功能

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(包括组蛋白 H2A、H2B、H3、H4 各 2 分子)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两个结构域^[8]: 组蛋白的折叠结构域和氨基末端结构域。氨基末端结构域像一条“尾巴(histone tails)”位于核小体核心结构以外,富含能被共价修饰的氨基酸残基,可以发生许多翻译后修饰,包括:磷酸化(phosphorylation)、甲基化(methylation)、乙酰化(acetylation)、泛素化(ubiquitination)、ADP 核糖化(ADP-ribosylation)及糖基化^[9]。最近的研究发现组蛋白的共价修饰,尤其是甲基化修饰在基因的转录调节、基因组完整性的维持以及表观修饰的遗传(epigenetic inheritance)中起重要作用^[10, 11]。组蛋白甲基化发生在精氨酸的胍基或者赖氨酸的 ϵ - 氨基上。在哺乳动物中,已发现的精氨酸甲基化位点有组蛋白 H3 上的 H3R2、H3R8、H3R17、H3R26 和组蛋白 H4 上 H4R3^[12, 13]。催化精氨酸甲基化的酶被通称为蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT)家族,这类酶主要催化甲基从 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)向精氨酸中胍基氮的转移,从而可以形成单、二甲基化的精氨酸,其中二甲基化可以是对称性的或非对称性的结构^[12, 13]。组蛋白赖氨酸的甲基化通常是由含 SET 结构域的赖氨酸甲基化酶家族成员催化完成, H3 和 H4 氨基末端有赖氨酸甲基化选择性的敏感位点(H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H4K20)。其中的一个例外是 H3K79 的甲基化,由没有 SET 结构域的 DOT1 催化完成。每个赖氨酸残基能够接纳 1~3 个甲基,从而形成

一、二、三甲基化的赖氨酸^[10]。

组蛋白甲基化具有重要的生理功能,由于组蛋白中精氨酸和赖氨酸残基甲基化后并不改变组蛋白的电荷数,这种修饰被认为是通过招募效应物蛋白而发挥作用的^[10]。特异的组蛋白赖氨酸残基的甲基化修饰与基因的活化或抑制有关,一般认为组蛋白 H3 中 K4、K36 和 K79 的甲基化通常与转录活化基因有关,而组蛋白 H3 中 K9、K27 和组蛋白 H4 中 K20 的甲基化通常作为沉默基因的标记^[10]。

2 组蛋白甲基化是一种可逆的修饰

自从 1956 年发现组蛋白甲基化现象以来,一系列实验表明组蛋白的甲基化似乎是一种不可逆修饰^[14]。然而 2004 年第一个组蛋白去甲基化酶(histone demethylase, HDM)的发现^[15]使人们认识到甲基化修饰也是被动态调节的:赖氨酸特异性去甲基化酶 1(lysine-specific demethylase 1, LSD1)可以催化 H3K4 一或二甲基化的赖氨酸形成非甲基化的赖氨酸。但由于氮甲基的氧化需要辅助因子 FAD 和一个质子化的氮,因此仅能催化一或二甲基化的赖氨酸而对三甲基化的赖氨酸不起作用; LSD1 不能直接将 N-CH₃ 键打断,而是通过形成中间产物甲基化的氮氧化物,最终产生未甲基化的赖氨酸并释放出一分子甲醛^[15]。

在哺乳动物基因组中只有两个 LSD1 同源物,但是它们的催化机制决定了它们无法催化三甲基化赖氨酸的去甲基化反应,这与广泛存在的赖氨酸三甲基化修饰的现象是不符合的,因此组蛋白赖氨酸的去甲基化反应很可能存在其他的催化机制。人们在研究细菌的 AlkB 蛋白时发现, AlkB 蛋白以二价铁离子和 α -酮戊二酸作为辅因子,以氧化反应机制脱去 DNA 上的甲基,释放出甲醛^[16, 17]。在生物信息学研究的基础上,研究人员发现真核生物中的 JmjC 结构域与 AlkB 的催化结构域非常相似,推测含有 JmjC 结构域的蛋白可能具有羟基化酶的活性并进而起到去甲基化的作用^[18]。2006 年,北卡罗来纳大学教堂山分校的张毅教授首次证明含有 JmjC 结构域的 FBX11(F-box and leucine-rich repeat protein 11)蛋白具有组蛋白去甲基化酶的活性,并将其命名为 JHDM1A (JmjC domain-containing histone demethylase 1A)^[18]。JHDM1A 在二价铁离子和 α -酮戊二酸的参与下可以特异的去掉 H3K36 的二甲基化修饰(H3K36me₂)。除了含有 JmjC 结构域外, JHDM1A

蛋白还含有一个 F-box 结构域、一个 PHD 结构域、一个锌指结构域及三个富含亮氨酸的重复区, 其中 JmjC 结构域是其催化结构域, JmjC 结构域中的第 212 位组氨酸是结合二价铁离子必需的氨基酸, 将该氨基酸突变成丙氨酸后(H212A), JHDM1A 就失去了去甲基化酶活性^[18]。因此, JmjC 结构域可能是一类新的组蛋白去甲基化酶的共同基序(signature motif)^[18]。包含 JmjC 结构域的蛋白质有很多种, 并且从低等的酵母到人, 其催化结构域都比较保守^[18, 19]。在人中, 大约有 30 种蛋白含有 JmjC 结构域, 根据整体的序列比对大致可以分成 JARID1、JHDM3、JHDM1、PHF8、JHDM2、UTX/UTY 以及仅含 JmjC 结构域的蛋白质等 7 个亚家族(图 1)^[20]。随后各个亚家族中蛋白去甲基化酶活性被先后鉴定出来(表 1)^[21]; JHDM2 家族蛋白能特异性地将组蛋白 H3K9m2 和 H3K9m1 上的甲基去除^[22]; JHDM3(也称为 JMJD2)能够同时移去 H3K9me2/me3 和 H3K36me2/me3 上的甲基^[23-26]; JARID 能够移去 H3K4me3 和 H3K4me2 上甲基^[11, 20, 27-29], 其家族中的 JARID1B 还可以移去 H3K4me1 上的甲基^[11, 20]; JMJD3 和 UTX 是 H3K27me2/me3 的组蛋白去甲基化酶^[30-34]; JMJD6 能够移去 H3R2me1 和 H4R3me1/me2(symmetrical)上的甲基^[35]。Webby 等^[36]最近的研究并没有检测到 JMJD6 具有精氨酸的去甲基化酶活性, 相反该蛋白具有羟化酶的活性。

综上所述, 根据催化反应活性中心的不同可以将现在已发现的去甲基化酶分为两个家族: LSD1 和含有 JmjC 结构域的蛋白质。前者含有黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)依赖的胺氧化酶结构域, 以质子化的氮作为氢供体, 所以只能催化一和二甲甲基化的赖氨酸; 后者含有 JmjC 结构域, 不需要氢供体, 因此能催化三种甲基化的赖氨酸^[42]。

3 组蛋白去甲基化酶生理功能的研究

从 2004 年第一个组蛋白去甲基化酶被证明以来, 研究人员对发现的组蛋白去甲基化酶的活性进行了充分的鉴定, 并发现这些组蛋白去甲基化酶在肿瘤、发育、代谢性疾病(糖尿病)等过程中发挥重要作用(表 1)。

3.1 组蛋白去甲基化酶与肿瘤

JARID1B (jumonji, AT rich interactive domain 1B) 最初是作为人乳腺癌细胞系中的过表达基因而被分离鉴定的, 对乳腺癌细胞系和原发性乳腺癌的表达分析表明, 90%的浸润性的导管癌中表达 JARID1B^[11]。Yamane 等^[11]证明 JARID1B 通过抑制 *14-3-3*、*BRCA1*、*CAVI* 和 *HOXA5* 等基因的表达, 促进乳腺癌细胞的增殖。同时, 我们实验室的研究表明, JARID1B 在前列腺癌细胞中也有高表达, 并且其表达水平与前列腺癌的恶化程度相关, 并证明 JARID1B 可能调控雄激素受体的活性, 在前列腺癌

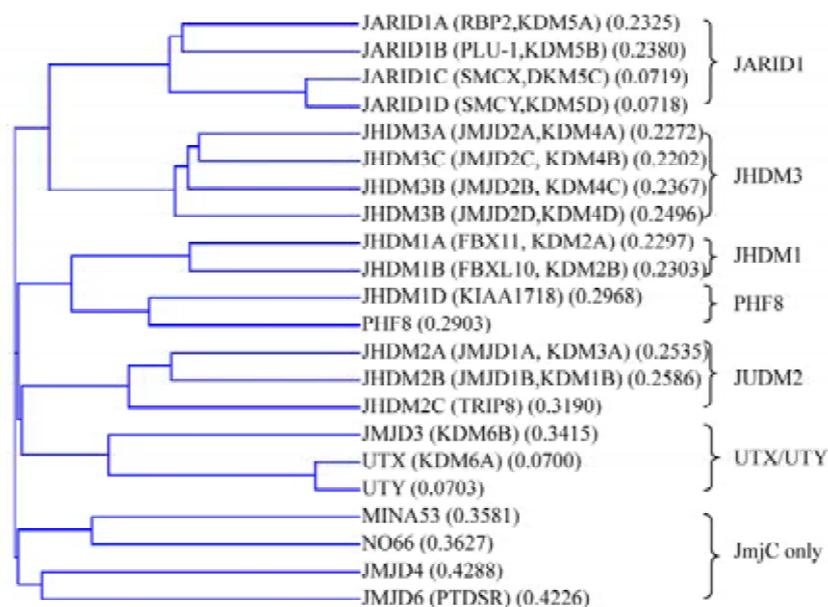


图1 含JmjC结构域的蛋白质的亲缘关系

根据序列比较信息,含 JmjC 的蛋白质可被分为 7 个家族, 即 JARID1、JHDM3、JHDM1、PHF8、JHDM2、UTX/UTY 以及仅含 JmjC 结构域的蛋白质这 7 个亚家族

表1 组蛋白去甲基化酶命名、特异性和功能^[11, 21, 26, 30, 31, 34, 37-41]

Family	Name	Synonym	Specificity	功能	
LSD1	KDM1	LSD1/BHC110	H3K4/K9me1/2	转录激活或抑制, DNA 甲基化, 胚胎早期发育	
	KDM2A	JHDM1A/FBXL11	H3K36me1/2	转录延伸	
	KDM2B	JHDM1B/FBXL10	H3K36me1/2	转录延伸, 抑癌基因	
	KDM3A	JHDM2A	H3K9me1/2	雄激素受体基因激活, 精子生成, 糖尿病	
	KDM3B	JHDM2b	H3K9me1/2	抑癌基因	
	KDM4A	JMJD2A/	H3K9me2/3	转录抑制	
		JHDM3A	H3K36me2/3	基因组完整性	
	KDM4B	JMJD2B	H3K9me2/3	异染色质形成	
			H3K36me2/3		
	含 JmjC 结构的蛋白	KDM4C	JMJD2C/	H3K9me2/3	癌基因
			GASC1	H3K36me2/3	干细胞全能性维持
	KDM4D	JMJD2D	H3K9me2/3	雄激素受体激活	
			H3K36me2/3		
	KDM5A	JARID1A/RBP2	H3K4me2/3	RB 结合蛋白	
KDM5B	JARID1B/PLU-1	H3K4me1/2/3	转录抑制癌基因		
KDM5C	JARID1C/SMCX	H3K4me2/3	X 染色体连锁的智力障碍		
KDM5D	JARID1D/SMCY	H3K4me2/3	雄性特异性抗原		
KDM6A	UTX	H3K27me2/3	<i>HOX</i> 基因表达调控抑癌基因		
KDM6B	JMJD3	H3K27me2/3	神经及表皮细胞发育免疫		
JMJD6	PTDSR	H3R2me2H4R3me2	转录激活胚胎发育		

的发展过程中起作用^[20]。其他已鉴定的组蛋白去甲基化酶, 如 LSD1^[38]、JMJD2C^[26]、UTX^[40]、JMJD3^[43]等都与肿瘤有关。这些研究一方面为肿瘤研究开辟了新的领域; 另一方面对于肿瘤的鉴定和治疗提供了新的方向。

3.2 组蛋白去甲基化酶与发育

组蛋白去甲基化酶在个体发育过程中的作用更加的多样化。Loh 等^[44]以小鼠胚胎干细胞(ESCs)为模型揭示了小鼠中 *jhdm2a* (也称 *jmjd1a*) 在干细胞全能性维系中的关键作用。他们发现 Oct4 能够调控 *jhdm2a* 基因的表达, 采用 shRNA 的方法下调 *jhdm2a* 基因的表达导致 ES 细胞分化, 并且中胚层的 Marker 基因(Brachyury) 表达上调^[44]。随后他们证明了 *jhdm2a* 可以结合到 Tcf11、Tcfcp2l1 和 Zfp57 等全能性相关基因的启动子上, 通过发挥其 H3K9 去甲基化酶的作用来调控这些基因的表达^[44]。张毅教授实验室以 *jhdm2a* 小鼠敲除模型为研究对象, 揭示了该基因在精子生成中的作用, 他们首先发现在精子生成过程中 *jhdm2a* 蛋白表达明显上调, 并且 H3K9me2 的修饰也相应的明显下调^[45]。相对于野生型的小鼠, *Jhdm2a* 表达缺陷的雄鼠睾丸较小、精子生成严重缺陷, 并导致不育^[45]。更深入的研究表明 *jhdm2a* 通过结合到精子染色质包装必需的 Tnp1 和

Prr1 基因的启动子上正调控这些基因的表达, 这就解释了为什么 *jhdm2a* 缺陷的小鼠精子染色体凝集缺陷^[45]。LSD1 在小鼠胚胎早期发育中起重要作用, 该基因完全性敲除的小鼠在胚胎发育的 7.5 d 时死亡^[46]; 采用条件性敲除的方法, Wang 等^[46]的研究表明 LSD1 在下丘脑的后期发育中的重要作用。在胚胎发育过程中, UTX 通过结合在 *HOX* 基因的启动子正调控相应基因的表达^[31, 34], 而另外一个针对 H3K27 的去甲基化酶 JMJD3 则在神经和表皮细胞分化过程中发挥生理作用。

3.3 组蛋白去甲基化酶与糖尿病

Tateishi 等^[39]以 *Jhdm2a* 基因敲除的小鼠为研究模型, 他们发现 *Jhdm2a* 基因敲除的小鼠表现出肥胖和高血脂症的症状。详细的研究表明, β 肾上腺素的刺激可以诱导 *jhdm2a* 基因的表达, 而后者可以结合到 *Ppara* 和 *Ucp1* 基因上直接调控 *Ppara* 和 *Ucp1* 基因的表达。因此, *jhdm2a* 基因的缺陷会影响褐色脂肪组织中甘油释放及氧化代谢, 同时在骨骼肌中脂肪氧化和甘油释放减少, 并最终导致肥胖和高血压等症^[39]。

4 展望

对于组蛋白去甲基化酶的研究虽然起步不久却

发展迅速,得益于人们对表观遗传学,尤其是组蛋白甲基化生物学功能已有的认识,另一方面则是组蛋白去甲基化酶的发现,使人们对组蛋白共价修饰的可逆性有了进一步的认识。对于已报道的组蛋白去甲基化酶,虽然绝大部分还只是对于其生化活性的鉴定以及在细胞水平上的功能研究,但是这些工作对于组蛋白去甲基化酶研究的兴起奠定了坚实的基础。相信通过动物模型等研究方法,将继续揭示组蛋白去甲基化酶的生物学功能,并揭示它们与疾病的关系。

4.1 组蛋白去甲基化酶的生理功能

细胞水平以及部分模式生物上的研究表明组蛋白去甲基化酶可执行各种各样的生物学功能^[21, 42]。例如,UTX同源基因可调控线虫前后端(anterior-posterior development)的发育^[31],Jhdm2a在小鼠精子的发育成熟以及脂肪代谢中起重要作用。通过动物模型等研究方法将能揭示组蛋白去甲基化酶的其他生物学功能,并揭示它们与疾病的关系。

4.2 组蛋白去甲基化酶参与的调控网络

一方面是研究现有的组蛋白去甲基化酶与其他表观遗传修饰蛋白(如DNA甲基转移酶)之间的关系:例如在ES细胞中,LSD1对于Dnmt1的稳定性和细胞中整体水平上的DNA甲基化是必需的^[41];UTX与组蛋白H3K4me3甲基化酶MLL/KMT2在同一个蛋白复合体中,在基因表达调控中发挥协调作用^[42]。另一方面是组蛋白去甲基化酶参与了哪些信号通路的调控,或者说这些组蛋白去甲基化酶的表达受什么信号通路的调控,而又是怎么被招募到特定的基因上去等等^[33]。

4.3 是否存在新的组蛋白去甲基化酶

目前发现的组蛋白去甲基化酶中,只有一个是针对精氨酸甲基化的去甲基化酶^[35],目前还没有报道可以催化H3K20、H3K79以及H2A、H2B上去甲基化的酶,因此,在那些尚未鉴定的含JmjC结构域的蛋白中是否有针对这些位点的去甲基化酶是值得研究的方向。另外,探索是否存在含其他结构域的组蛋白去甲基化酶也是一项很有挑战性的工作。

4.4 是否存在针对非组蛋白的去甲基化酶

蛋白质上赖氨酸和精氨酸的甲基化不单单发生在组蛋白上,现有的部分赖氨酸和精氨酸甲基转移酶还同时可以催化非组蛋白的甲基化^[12, 47]。因此,是否也存在可以催化非组蛋白底物去甲基化的蛋白质,在这方面已经有一个很好的研究:LSD1还可

以将第370位赖氨酸发生甲基化的p53蛋白作为底物,通过p53上K370me₂去甲基化调控其活性^[38];另外,在体外试验中,LSD1还可以以甲基化的DNA甲基转移酶1(Dnmt1)为底物,调节该蛋白质的稳定性^[41]。

[参 考 文 献]

- [1] Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 2007, 128(4): 635-8
- [2] Iacobuzio-Donahue CA. Epigenetic changes in cancer. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 229-49
- [3] Kiefer JC. Epigenetics in development. *Dev Dyn*, 2007, 236(4): 1144-56
- [4] Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*, 2007, 128(4): 683-92
- [5] Costa FF. Non-coding RNAs, epigenetics and complexity. *Gene*, 2008, 410(1): 9-17
- [6] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*, 2001, 293(5532): 1074-80
- [7] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*, 2000, 403(6765): 41-5
- [8] Kornberg RD, Lorch Y. Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell*, 1999, 98(3): 285-94
- [9] Shilatifard A. Chromatin modifications by methylation and ubiquitination: implications in the regulation of gene expression. *Annu Rev Biochem*, 2006, 75: 243-69
- [10] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(11): 838-49
- [11] Yamane K, Tateishi K, Klose RJ, et al. PLU-1 is an H3K4 demethylase involved in transcriptional repression and breast cancer cell proliferation. *Mol Cell*, 2007, 25(6): 801-12
- [12] Bedford MT, Clarke SG. Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why. *Mol Cell*, 2009, 33(1): 1-13
- [13] Wysocka J, Allis CD, Coonrod S. Histone arginine methylation and its dynamic regulation. *Front Biosci*, 2006, 11:344-55
- [14] Bannister AJ, Schneider R, Kouzarides T. Histone methylation: dynamic or static? *Cell*, 2002, 109(7): 801-6
- [15] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004, 119(7): 941-53
- [16] Trewick SC, Henshaw TF, Hausinger RP, et al. Oxidative demethylation by *Escherichia coli* AlkB directly reverts DNA base damage. *Nature*, 2002, 419(6903): 174-8
- [17] Falnes PO, Johansen RF, Seeberg E. AlkB-mediated oxidative demethylation reverses DNA damage in *Escherichia coli*. *Nature*, 2002, 419(6903): 178-82
- [18] Tsukada Y, Fang J, Erdjument-Bromage H, et al. Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins. *Nature*, 2006, 439(7078): 811-6
- [19] Klose RJ, Kallin EM, Zhang Y. JmjC-domain-containing proteins and histone demethylation. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(9): 715-27

- [20] Xiang Y, Zhu Z, Han G, et al. JARID1B is a histone H3 lysine 4 demethylase up-regulated in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(49): 19226-31
- [21] Cloos PA, Christensen J, Agger K, et al. Erasing the methyl mark: histone demethylases at the center of cellular differentiation and disease. *Genes Dev*, 2008, 22(9): 1115-40
- [22] Yamane K, Toumazou C, Tsukada Y, et al. JHDM2A, a JmjC-containing H3K9 demethylase, facilitates transcription activation by androgen receptor. *Cell*, 2006, 125(3): 483-95
- [23] Whetstone JR, Nottke A, Lan F, et al. Reversal of histone lysine trimethylation by the JMJD2 family of histone demethylases. *Cell*, 2006, 125(3): 467-81
- [24] Klose RJ, Yamane K, Bae Y, et al. The transcriptional repressor JHDM3A demethylates trimethyl histone H3 lysine 9 and lysine 36. *Nature*, 2006, 442(7100): 312-6
- [25] Fodor BD, Kubicek S, Yonezawa M, et al. Jmjd2b antagonizes H3K9 trimethylation at pericentric heterochromatin in mammalian cells. *Genes Dev*, 2006, 20(12): 1557-62
- [26] Cloos PA, Christensen J, Agger K, et al. The putative oncogene GASC1 demethylates tri- and dimethylated lysine 9 on histone H3. *Nature*, 2006, 442(7100): 307-11
- [27] Tahiliani M, Mei P, Fang R, et al. The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation. *Nature*, 2007, 447(7144): 601-5
- [28] Klose RJ, Yan Q, Tothova Z, et al. The retinoblastoma binding protein RBP2 is an H3K4 demethylase. *Cell*, 2007, 128(5): 889-900
- [29] Christensen J, Agger K, Cloos PA, et al. RBP2 belongs to a family of demethylases, specific for tri- and dimethylated lysine 4 on histone 3. *Cell*, 2007, 128(6): 1063-76
- [30] Xiang Y, Zhu Z, Han G, et al. JMJD3 is a histone H3K27 demethylase. *Cell Res*, 2007, 17(10): 850-7
- [31] Lan F, Bayliss PE, Rinn JL, et al. A histone H3 lysine 27 demethylase regulates animal posterior development. *Nature*, 2007, 449(7163): 689-94
- [32] Hong S, Cho YW, Yu LR, et al. Identification of JmjC domain-containing UTX and JMJD3 as histone H3 lysine 27 demethylases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18439-44
- [33] De Santa F, Totaro MG, Prosperini E, et al. The histone H3 lysine-27 demethylase Jmjd3 links inflammation to inhibition of polycomb-mediated gene silencing. *Cell*, 2007, 130(6): 1083-94
- [34] Agger K, Cloos PA, Christensen J, et al. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in *HOX* gene regulation and development. *Nature*, 2007, 449(7163): 731-4
- [35] Chang B, Chen Y, Zhao Y, et al. JMJD6 is a histone arginine demethylase. *Science*, 2007, 318(5849): 444-7
- [36] Webby CJ, Wolf A, Gromak N, et al. Jmjd6 catalyses lysyl-hydroxylation of U2AF65, a protein associated with RNA splicing. *Science*, 2009, 325(5936): 90-3
- [37] Allis CD, Berger S L, Cote J, et al. New nomenclature for chromatin-modifying enzymes. *Cell*, 2007, 131(4): 633-6
- [38] Huang J, Sengupta R, Espejo AB, et al. p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature*, 2007, 449(7158): 105-8
- [39] Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, et al. Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature*, 2009, 458(7239): 757-61
- [40] Van Haaften G, Dalglish GL, Davies H, et al. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer. *Nat Genet*, 2009, 41(5): 521-3
- [41] Wang J, Hevi S, Kurash JK, et al. The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 125-9
- [42] Nottke A, Colaiacovo MP, Shi Y. Developmental roles of the histone lysine demethylases. *Development*, 2009, 136(6): 879-89
- [43] Barradas M, Anderton E, Acosta JC, et al. Histone demethylase JMJD3 contributes to epigenetic control of INK4a/ARF by oncogenic RAS. *Genes Dev*, 2009, 23(10): 1177-82
- [44] Loh YH, Zhang W, Chen X, et al. Jmjd1a and Jmjd2c histone H3 Lys 9 demethylases regulate self-renewal in embryonic stem cells. *Genes Dev*, 2007, 21(20): 2545-57
- [45] Okada Y, Scott G, Ray MK, et al. Histone demethylase JHDM2A is critical for Tnp1 and Prm1 transcription and spermatogenesis. *Nature*, 2007, 450(7166): 119-23
- [46] Wang JX, Scully KY, Zhu XY, et al. Opposing LSD1 complexes function in developmental gene activation and repression programmes. *Nature*, 2007, 446(7138): 882-7
- [47] Huang J, Berger SL. The emerging field of dynamic lysine methylation of non-histone proteins. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18(2): 152-8