

文章编号: 1004-0374(2012)01-0007-06

· 评述与综述 ·

赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1作用机制 及其生物学功能的研究进展

翟曜耀, 刘晓霞, 赵越*

(中国医科大学基础医学院, 卫生部细胞生物学重点实验室, 医学细胞生物学
教育部重点实验室, 染色质生物研究室, 沈阳 110001)

摘要: 与其他化学修饰, 如乙酰化、磷酸化、泛素化等相似, 组蛋白赖氨酸甲基化是一个可以逆转的组蛋白修饰, 是一个动态调节的过程。赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1(lysine specific demethylase 1, LSD1) 是一个黄素腺嘌呤二核苷酸 (flavin adenine dinucleotide, FAD) 依赖性胺氧化酶, 它能够特异性脱去 H3K4 和 H3K9 位点上的单甲基化和二甲基化的甲基基团。LSD1 参与调控核受体介导的基因转录, 并分别维持染色质的活性和非活性状态, 被誉为细胞深处的基因“开关”。LSD1 的功能失衡可引发多种重要生命现象的改变。主要综述 LSD1 的结构、作用机制及其在肿瘤发生、胚胎发育、体细胞重编程的调控、细胞分裂和造血等过程中生物学功能的研究新进展。

关键词: LSD1; 基因转录调控; 组蛋白去甲基化酶; 肿瘤抑制; 胚胎发育

中图分类号: Q291; Q344; R737.9 **文献标志码:** A

Mechanism of LSD1 and its biological functions

ZHAI Yao-Yao, LIU Xiao-Xia, ZHAO Yue*

(The Laboratory of Chromatin Biology, Department of Cell Biology, Key Laboratory of Public Health Ministry of China,
Department of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Histone lysine methylation is a reversible and dynamic process, which is same as that of other covalent histone modifications such as acetylation, phosphorylation and ubiquitylation. LSD1 is a flavin-dependent amine oxidase, and it is able to catalyze the specific removal of methyl groups from mono- and dimethylated Lys4 and Lys9 of histone H3. Functional studies have demonstrated that LSD1 is involved in nuclear receptor-mediated transcription, and individually maintenances active or inactive chromatin state. LSD1 is known as the innermost gene switch of cells. The imbalance of histone methylation and demethylation leads to alteration of many crucial life phenomena. This article reviews recent insights into the structure and mechanism of LSD1, and its biological functions in cancer, embryonic development, modulation of somatic cell reprogramming, cell division and hematopoiesis.

Key words: lysine specific demethylase 1; gene transcriptional regulation; histone demethylase; cancer suppression; embryonic development

在真核细胞中, DNA 以染色体的形式存在, 核小体是染色体的基本组成单位, 由 147 bp DNA 缠绕在以组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 各两个分子为中心的八聚体上, 每个核心组蛋白由一个折叠区和一个氨基末端结构域形成, 其显著特征是易于被甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等共价修饰。组

蛋白的这些共价修饰大多是可逆的, 如组蛋白的乙酰化、磷酸化和泛素化, 以往认为组蛋白的甲基化

收稿日期: 2011-06-15; 修回日期: 2011-08-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(30871390, 31171259)

*通信作者: E-mail: anqizhaoyue@gmail.com; Tel:

024-23256666-6010; Fax: 024-23269606

修饰是一个不可逆的、永久性的组蛋白标记,直到2004年组蛋白去甲基化酶 LSD1 的发现,对这一观点提出了挑战,为进一步深入研究组蛋白修饰机制提供了新途径,也使基因调节过程更具动态性。

1 LSD1的结构与作用

1.1 结构

LSD1 又名 KIAA0601、KDM1、AOF2、BHC110、p110b 和 NPAO,属于胺氧化酶家族成员^[1]。在 LSD1 的晶体结构中, N 端有一个 SWIRM(Swi3p/Rsc8p/Moira) 结构域,该结构域的功能是作为蛋白-蛋白相互作用基序。在其他与染色体相互作用的蛋白质中, SWIRM 结构域通常是与 DNA 相互作用的。在 LSD1 中, SWIRM 结构域不能与 DNA 结合,该结构域的具体功能还不清楚。C 端为胺氧化酶 (amine oxidase like, AOL) 结构域,该结构域又可以分成 FAD 结合结构域和底物结合结构域,两者共同形成一个催化活性中心,这一特殊的结构对于 LSD1 的功能有着重要的作用。Tower 结构域位于两个 AOL 结构域之间(图 1), Tower 结构域的缺失突变能使 LSD1 丧失活性^[1-2]。

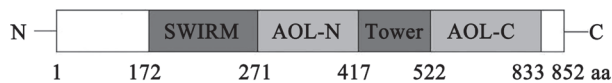


图1 LSD1蛋白酶结构域

1.2 LSD1的作用特性

LSD1 是一个 FAD 依赖性胺氧化酶,它能够特异性脱去单甲基化和二甲基化的组蛋白赖氨酸残基上的甲基基团^[3]。LSD1 首先通过胺氧化反应氧化结合在底物上的 -CH 基团,形成一个亚胺中间产物,这个反应需要 FAD 的参与。中间产物亚胺再被水解生成氯苯吡醇胺,这个基团不稳定,被降解后释放甲醛^[4]。LSD1 只能脱去单甲基化或二甲基化的赖氨酸或精氨酸残基上的甲基基团,因为中间产物亚胺的形成需要一个质子化的氮,因而三甲基化的赖氨酸不能作为胺氧化酶的底物^[5]。

1.3 LSD1对非组蛋白底物的作用

LSD1 对非组蛋白底物 p53 和 DNA 甲基化酶 (Dnmt1) 的去甲基化作用,与组蛋白底物大有不同。LSD1 使 p53 的 C 端二甲基化的 K370 位点去甲基化,去甲基化后的 p53 不能被共激活蛋白 53BP1 (p53 binding protein 1) 识别,降低了 p53 的活性,从而抑制 p53 靶基因的表达^[6-7]。可见, LSD1 通过对 p53

去甲基化作用参与抑制 p53 介导的基因转录。此外, Set7/9 等赖氨酸甲基化酶 (KMT) 使 Dnmt1 的 K1096 位点甲基化,从而促进 Dnmt1 蛋白降解; LSD1 能够识别 Dnmt1 的 K1096 位点,使其去甲基化,并维持 Dnmt1 蛋白的稳定。LSD1 对 Dnmt1 蛋白的去甲基化,并稳定 Dnmt1 蛋白不被降解,揭示了组蛋白和 DNA 甲基化相关联的新机制^[6]。

2 LSD1参与基因转录调控的作用及表观遗传学机制

LSD1 主要通过以下三个途径来调控基因的转录: (1) 通过 CoREST 的 SANT2 结构域与靶基因结合,引起 H3K4 去甲基化,从而导致转录抑制; (2) LSD1 与雄激素/雌激素受体结合后,能使 H3K9 去甲基化,引起激素受体依赖的基因转录激活; (3) LSD1 通过对 H3K4 的去甲基化,使得 DNA 甲基转移酶 (DNMTs) 的正调控因子 DNMT3L 能够与未甲基化的 K4 位点结合,促进 DNMTs 的表达,引起 DNA 重新甲基化,从而导致基因转录抑制^[1]。

LSD1 在基因表达调控中的作用取决于特异性底物, LSD1 不同的分子伴侣介导 LSD1 作用于不同的底物,产生不同的生物学效应。Gocke 和 Yu^[8] 研究表明, CoREST 复合体中的 LSD1 作为转录复合抑制因子,能使组蛋白 H3K4 去甲基化,抑制一些神经元特异性基因的表达。应用 RNAi 沉默 HeLa 细胞 LSD1 后,发现这些神经元特异性基因启动子区 LSD1 显著减少,并伴随 H3K4 和基因的表达增加。在体内, LSD1 存在于组蛋白去乙酰化酶复合物中, LSD1 的组蛋白去甲基化酶活性受组蛋白去乙酰化酶的调节,抑制组蛋白去乙酰化活性后, LSD1 的去甲基化酶活性也被抑制。例如,组蛋白去乙酰化酶 HDAC1 可以激活 LSD1 的活性,应用去乙酰化酶的抑制剂曲古菌素 A (Trichostatin A) 抑制组蛋白去乙酰化活性后, LSD1 的组蛋白去甲基化酶活性也被抑制,但是 LSD1 是如何被 HDAC1 的活性激活的还不清楚^[9]。

在体外, LSD1 通常与 CoREST、BHC80、HDAC 存在于同一个组蛋白去乙酰化酶复合物中,称为共抑制复合物。CoREST 与染色质结合后招募 LSD1, 并使其稳定,在非神经细胞中使其行使共抑制因子的功能,抑制神经细胞特异性基因的表达。BHC80 蛋白的 354~497 位氨基酸区段可结合 LSD1-CoREST 复合体,使 BHC80 能够抑制 LSD1 的去甲基化酶活性,同时也能抑制细胞中 LSD1-CoREST

复合物的核小体去甲基化酶活性^[10]。另外, 组蛋白 H3 尾部的共价修饰会影响 LSD1 的活性, 组蛋白 H3 的过乙酰化能抑制 LSD1 的去甲基化酶的活性, H3K9 的乙酰化能使 LSD1 的活性降低 83.3%, 组蛋白 H3 第 10 位丝氨酸 (H3S10) 的磷酸化也能使 LSD1 酶活性丧失^[11]。组蛋白 H3 上精氨酸 (R) 的甲基化对 LSD1 活性的影响依赖于精氨酸的位置, 所以差异较大, H3R8 的甲基化能使 LSD1 丧失全部活性, H3R2 的甲基化能使 LSD1 的活性降低 80%, 而 H3R17 的甲基化对 LSD1 的活性影响较小^[11]。

LSD1 介导的组蛋白去甲基化反应是一个逐步的、精细的、动态的调控过程, 这其中有多个 LSD1 相关的正向和负向调节因子的参与, 包括 HDAC、CoREST 和 BHC80, 这种动态调控对生理和病理情况下的基因表达水平有重要的影响。

3 LSD1的生物学功能

研究证实 LSD1 不但通过使组蛋白去甲基化, 还通过对非组蛋白 p53 和 Dnmt1 的去甲基化作用发挥其生物学功能。LSD1 的生物学作用主要表现在对性激素受体介导基因转录的调控, 对肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移的调节以及对胚胎发育、有丝分裂等的调节。

3.1 LSD1对性激素受体介导基因转录的调控

3.1.1 LSD1对雄激素受体介导基因转录的调控

在人的前列腺癌细胞中, LSD1 分别与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 的 N 端结构域、DNA 结合结构域和配体结合结构域结合, 并激活 AR 介导的基因转录, 维持癌细胞的永生特性^[12]。LSD1 在 AR 的靶基因——前列腺特异性抗原 (PSA) 的启动子区域与 AR 形成复合物, 使 H3K9 去甲基化, 促进 AR 介导的靶基因的转录^[13]; 但 LSD1 只能使 H3K9Me 和 H3K9Me2 去甲基化, 不能使 H3K9Me3 去甲基化, 还存在另一种去甲基化酶使 H3K9Me3 去甲基化, 与 LSD1 协同作用, 共同激活雄激素受体依赖的基因表达^[14]。应用 RNAi 敲除 LSD1 或应用胺氧化酶抑制剂——帕吉林能阻止 LSD1 对 H3K9 的去甲基化作用, 使启动子区域的 H3K9Me 和 H3K9Me2 增加, 均可抑制 AR 依赖的 PSA 基因表达和雄激素诱导的细胞增殖^[15]。

AR 以及 LSD1 在体内与含有 JMJC 结构域的去甲基化酶 JMJD2C 结合, LSD1 与 JMJD2C 共同参与调控 AR 介导的基因转录。在细胞中, LSD1、AR 和 JMJD2C 可在 PSA 基因的启动子区域形成功

能复合物。共表达 LSD1 和 JMJD2C 能显著增强 PSA 基因的表达, 而共表达 LSD1 和 JMJD2C 的失活突变体对 PSA 基因表达的激活作用明显减弱, RNAi 介导的 JMJD2C 基因敲除也使雄激素受体介导的基因转录下调^[16]。

3.1.2 LSD1对雌激素受体介导基因转录的调控

LSD1 除调控 AR 功能外, 还参与调控雌激素受体 (estrogen receptor α , ER α) 介导的基因转录。ER α 是维持女性生殖系统正常功能的重要调节因子, 并且在乳腺癌的发生发展中起重要作用。LSD1 与 ER α 结合后, 通过使 H3K4 和 H3K9 去甲基化来调节其靶基因的表达。LSD1 在哺乳动物的发育和许多生物过程中都发挥重要作用, 并且与许多肿瘤的发生有关。

此外, 含有 JMJC 结构域的组蛋白去甲基化酶 JMJD2B 也是雌激素信号转导途径中重要的组成部分, 并在雌激素受体阳性的乳腺肿瘤中高表达。并且雌二醇以 ER α 依赖的形式诱导 JMJD2B 的表达, JMJD2B 与 ER α 结合组成 SWI/SNF-B 染色体重塑复合物^[17]。JMJD2B 被募集到 ER α 靶点, 使 H3K9Me3 去甲基化, 从而促进 ER α 靶基因的转录, 当敲除 JMJD2B 时严重减弱雌激素诱导的细胞增殖和乳腺癌细胞形成肿瘤的能力^[17]。因此, JMJD2B 也将成为乳腺癌治疗中的潜在靶标。

3.2 LSD1对肿瘤细胞增殖、凋亡和转移的调节作用

p53 是与肿瘤关系最密切的肿瘤抑制基因, 它在细胞周期的调控、DNA 修复、细胞分化和细胞凋亡中都起着重要的调节作用^[18]。LSD1 可以直接与 p53 相互作用, 来抑制 p53 介导的转录激活和促进细胞凋亡的作用。LSD1 与 p53 的作用还可以抑制肿瘤标记物甲胎蛋白 (AFP) 的表达, 当 H3K4Me2 去甲基化及抑制 AFP 转录时, p53 和 LSD1 共同占有一个 p53 反应元素, 且在 H3K4Me2 去甲基化的过程中, p53-LSD1 复合物具有特异性^[19]。此外, LSD1 还使 p53 羧基末端二甲基化的 K370 位点去甲基化, 使得去甲基化后的 K370 位点不能被共激活蛋白 53BP1 的 Tudor 结构域识别, 阻断 p53 信号通路的传递, 调控着 p53 的生物学活性, 导致细胞增殖失控^[7]。

LSD1 是组成 Mi-2/核小体重塑和脱乙酰基酶复合物 (NuRD) 的核心成分。Wang 等^[20]通过 MDA-MB-231 细胞实验, 说明了 LSD1 对于细胞本身增殖分化没有影响, 但却影响侵袭潜能。LSD1/NuRD 复合物可以锚定的区域包括与细胞生长、存活、转

移、侵袭相关的多种基因的启动子,如 E-cadherin-slug-EMT 以及肿瘤侵袭的关键信号通路 TGF- β 。体外实验研究发现, LSD1 可遏制乳腺癌细胞的侵袭性,活体实验发现, LSD1 可抑制乳腺癌细胞扩散转移, LSD1 是 TGF- β 1 的负调节模式^[20]。同时,在雌激素受体阴性的肿瘤中, LSD1 水平很高,通过抑制 LSD1 水平可以使乳腺癌细胞的生长得到抑制^[21]。因此, LSD1 将成为一个潜在的抗雌激素受体阴性的相关肿瘤治疗的靶标。

另外,人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 是端粒酶活性的限制性组分,端粒酶的激活是细胞永生化和恶性转化中普遍而特异的标志。最近发现 hTERT 基因在正常的纤维原细胞中不表达,而在肿瘤细胞,如宫颈癌 HeLa 细胞和肺癌 A549 细胞中过表达,应用胺氧化酶抑制剂——强内心百乐明抑制正常的纤维原细胞中 LSD1 的活性,发现 hTERT 基因表达上调,端粒酶活性增强,然而, LSD1 如何调节 hTERT 基因表达以及对纤维原细胞生长增殖的影响,并不清楚^[22]。

在多种癌症的发生和发展的过程中,很多肿瘤抑制基因的表达被异常抑制。LSD1 的抑制剂能使大肠癌细胞中这些被异常抑制的基因 (SFRP1、SFRP4、SFRP5 和 GATA5) 重新表达,从而诱发细胞凋亡^[19,23],因此, LSD1 的这些分子抑制剂可能成为癌症治疗药物开发的有效靶点。现又发现 LSD1 与神经母细胞瘤分化密切相关;低分化的神经母细胞瘤中 LSD1 高表达, siRNA 敲除 LSD1 后,瘤细胞的生长受抑制,体内实验证实抑制 LSD1 可以抑制神经母细胞瘤的生长^[24]。

3.3 LSD1对胚胎发育的调节作用

LSD1 是一个母源性转录因子,卵细胞中 LSD1 的转录物在胚胎基因组激活 (ZGA) 过程中消失,然后在囊胚期又恢复到卵细胞中的转录水平^[25]。敲除果蝇胚胎中 LSD1,引起组蛋白 H3K4 高度甲基化和基因表达异常,从而导致胚胎的死亡,还可引起 H3K4 甲基化失衡,导致果蝇不育和死亡。后来发现在小鼠胚胎发育过程中的原肠胚形成需要 LSD1,应用 LSD1 的抑制剂——双联胍 (bisguanidine 1c) 抑制 LSD1 活性后,小鼠胚胎的 Oct4 (POU5F1) 基因表达上调,且胚胎的发育阻滞在 4-细胞期,并且这种阻滞作用是不可逆的,提示 LSD1 可能在早期胚胎发育过程中起着重要的作用^[26]。LSD1 在调控体细胞重编程过程中起重要作用^[27]。此外,组蛋白 H3K9 去甲基化酶 JHDM2A 和 JMJD2C 有维持

小鼠胚胎干细胞全能性作用, RNAi 敲除胚胎干细胞中 JHDM2A 和 JMJD2C,发现 Oct4、Sox2、Nanog 等全能性因子表达下调,且胚胎干细胞表现分化特性,提示 JHDM2A 和 JMJD2C 可能通过去除 H3K9 的甲基化,激活 Oct4、Sox2、Nanog 等全能性因子,从而维持细胞的全能性^[28]。

Katz 等^[28]发现线虫的 LSD1 通过重编程 (reprogramme) 表观遗传记忆对生殖细胞的不死性起作用。研究发现,线虫的 *spr-5* (LSD1 的线虫同源基因) 突变会导致不孕,亲代的不孕性状可遗传给子代,且子代的不孕性状随着遗传代数的增加而加强,外源导入 LSD1 可恢复子代的不孕性状。*spr-5* 突变导致的不孕是由于精子形成的相关基因位点上 H3K4 甲基化聚集所致基因调控异常导致的。该研究表明 H3K4 甲基化提供一种表观遗传记忆, LSD1 在生殖细胞重编程这种记忆的过程中起重要作用。

在垂体发育过程中, LSD1 对细胞世系决定和分化起着重要的作用。LSD1 在与 PIT1 蛋白结合后募集 MLL3 形成共激活复合物,激活 PIT1 靶基因 Gh 的转录。而当细胞开始表达 ZEB1 后, ZEB1 能够募集 LSD1-CoREST 共抑制复合物到 Gh 基因启动子区,抑制 Gh 基因的表达。在垂体发育过程中, LSD1 通过激活和抑制目的基因的转录,调节垂体细胞的分化^[29]。Jie 等^[30]发现,斑马鱼胚胎中神经细胞的发育与 LSD1 有关,并发现组蛋白去甲基化酶对植物的开花时期和发育也起重要的调节作用。

3.4 LSD1对有丝分裂的调节作用

LSD1 在细胞间期能够定位在中心体上,在细胞有丝分裂期定位在纺锤体两极。抑制 LSD1 的表达导致细胞在有丝分裂期染色体分离异常,同时,有丝分裂调控的核心蛋白 MAD2 和 BubR1 的水平下降^[31]。LSD1 可以结合到 MAD2 和 BubR1 的启动子上并局部影响组蛋白 H3K9 的甲基化,是调控 MAD2 和 BubR1 启动子活性的阳性因子。研究提示 LSD1 可通过调节 MAD2 和 BubR1 转录活性来调控细胞有丝分裂期染色体的分离^[31]。

3.5 LSD1对TAL1功能和机体造血的调控

TAL1 是机体造血过程中关键的转录因子,它的异常表达常导致 T 细胞白血病。在红细胞白血病和 T 细胞白血病细胞中, TAL1 与含有 LSD1、CoREST、HDAC1 和 HDAC2 等蛋白成员的组蛋白去甲基化酶复合体相结合,且 LSD1 对组蛋白 H3K4 位点的去甲基化作用能抑制 TAL1 的转录活性^[32]。研究表明,在红系细胞分化的早期,与 TAL1 所结

合的 LSD1、HDAC1 的蛋白量以及它们的酶活力都协同下调, 只有在未分化的小鼠红细胞白血病细胞中, TAL1 才促进 LSD1 结合到靶基因启动子区域, 并抑制该基因的活性, 而在分化状态时则不能抑制。应用 shRNA 技术下调小鼠红细胞白血病细胞中 LSD1 的表达, 可提高靶基因位点组蛋白 H3K4 的二甲基化修饰水平, 从而解除 TAL1 对下游靶基因的抑制^[33]。总之, LSD1 以表观遗传修饰的方式负调控 TAL1 的转录; TAL1 与 LSD1/HDAC1 复合体之间的动态调控, 决定红系细胞分化的发生发展。

3.6 LSD1对水稻的调节作用

现又发现 LSD1 与水稻细胞程序性死亡有关^[34]。通过对水稻 EST 的测序与分析, 获得一个与拟南芥 *LSD1* 基因同源性很高的水稻 cDNA, 并将其命名为 *OsLSD1* (*Oryza sativa LSD1*)。在转基因水稻植株上进行的试验发现, *OsLSD1* 高表达的水稻可加速植物伤口愈伤组织的分化, 并增加其叶绿素的含量; 而 *OsLSD1* 功能的缺失表现为损伤样表型, 并对接种的无毒力病毒表现为超敏感性。此外, *OsLSD1* 促进水稻的出苗率, 而 *OsLSD1* 功能缺失的水稻长势弱, 叶片易发生病斑, 有些导致整株死亡^[33]。以上研究表明, *OsLSD1* 负性调控植物程序性死亡, 而在植物伤口的愈伤组织的分化上起正性调控作用。

4 展望

组蛋白去甲基化酶 LSD1 被发现后, 对其结构、作用机制和生理功能的研究取得了较大的进展, 但还存在许多关键问题需要进一步研究。组蛋白甲基化与去甲基化失衡在肿瘤的发生发展中起重要作用, 深刻认识并揭示其动态平衡机制, 可能为疾病的防治寻找新的途径。体外实验显示, 组蛋白去乙酰化酶 HDAC1/2 可以激活 LSD1 的活性, 但 LSD1 是如何被 HDAC1/2 的活性激活的; LSD1 通常与 CoREST、BHC80、HDAC 形成共抑制复合物, BHC80 能抑制 LSD1 的活性, BHC80 是怎样结合 LSD1-CoREST 复合物, 又是如何抑制 LSD1 的活性的; LSD1 除了对组蛋白去甲基化作用外, 还可对非组蛋白的蛋白 (例如 p53、Dnmt1) 起去甲基化作用, 从而参与调控 p53 及 Dnmt1 的作用, 但 LSD1 调控 Dnmt1 的生物学功能仍有待进一步研究。LSD1 是肿瘤治疗药物开发的重要靶蛋白, 调节组蛋白甲基化修饰将成为防治肿瘤的新思路和药物开发的新方向。LSD1 参与的表观遗传修饰在多能干细胞的调

控、机体造血系统、生殖发育等方面发挥着重要的生物学功能, 为探索相关疾病的致病机理和治疗方法提供了实验和理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Anand R, Marmorstein R. Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes. *J Biol Chem*, 2007, 282(49): 35425-9
- [2] Chen Y, Yang Y, Wang F, et al. Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(38): 13956-61
- [3] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004, 119(7): 941-53
- [4] Karytinis A, Forneris F, Profumo A, et al. A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase. *J Biol Chem*, 2009, 284(26): 17775-82
- [5] Culhane JC, Szewczuk LM, Liu X, et al. A mechanism-based inactivator for histone demethylase LSD1. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(14): 4536-7
- [6] Nicholson TB, Chen T. LSD1 demethylates histone and non-histone proteins. *Epigenetics*, 2009, 4(3): 129-32
- [7] Huang J, Sengupta R, Espejo AB, et al. p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature*, 2007, 449(7158): 105-8
- [8] Gocke CB, Yu H. ZNF198 stabilizes the LSD1-CoREST-HDAC1 complex on chromatin through its MYM-type zinc fingers. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3255
- [9] Hu Q, Kwon YS, Nunez E, et al. Enhancing nuclear receptor-induced transcription requires nuclear motor and LSD1-dependent gene networking in interchromatin granules. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(49): 199-204
- [10] Shi YJ, Matson C, Lan F, et al. Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors. *Mol Cell*, 2005, 19(6): 857-64
- [11] Forneris F, Binda C, Dall'Aglio A, et al. A highly specific mechanism of histone H3-K4 recognition by histone demethylase LSD1. *J Biol Chem*, 2006, 281(46): 35289-95
- [12] Yeh S, Sampson ER, Lee DK, et al. Functional analysis of androgen receptor N-terminal and ligand binding domain interacting coregulators in prostate cancer. *J Formos Med Assoc*, 2000, 99(12): 885-94
- [13] Metzger E, Imhof A, Patel D, et al. Phosphorylation of histone H3T6 by PKC β (I) controls demethylation at histone H3K4. *Nature*, 2010, 464(7289): 792-6
- [14] Chmelar R, Buchanan G, Need EF, et al. Androgen receptor coregulators and their involvement in the development and progression of prostate cancer. *Int J Cancer*, 2007, 120(4): 719-33
- [15] Suikki HE, Kujala PM, Tammela TL, et al. Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer. *Prostate*, 2010, 70(8): 889-98
- [16] Wissmann M, Yin N, Müller JM, et al. Cooperative demethylation by JMJD2C and LSD1 promotes androgen receptor-dependent gene expression. *Nat Cell Biol*, 2007,

- 9(3): 347-53
- [17] Kawazu M, Saso K, Tong KI, et al. Histone demethylase JMJD2B functions as a co-factor of estrogen receptor in breast cancer proliferation and mammary gland development. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17830
- [18] Tsai WW, Nguyen TT, Shi Y, et al. p53-targeted LSD1 functions in repression of chromatin structure and transcription *in vivo*. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(17): 5139-46
- [19] Huang Y, Greene E, Murray Stewart T, et al. Inhibition of lysine-specific demethylase 1 by polyamine analogues results in reexpression of aberrantly silenced genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(19): 8023-8
- [20] Wang Y, Zhang H, Chen Y, et al. LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer. *Cell*, 2009, 138(4): 660-72
- [21] Lim S, Janzer A, Becker A, et al. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010, 31(3): 512-20
- [22] Zhu Q, Liu C, Ge Z, et al. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is required for the transcriptional repression of the telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene. *PLoS One*, 2008, 3(1): e1446
- [23] Hayami S, Kelly JD, Cho HS, et al. Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer*, 2011, 128(3): 574-86
- [24] Schulte JH, Lim S, Schramm A, et al. Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 2065-71
- [25] McGraw S, Vigneault C, Sirard MA. Temporal expression of factors involved in chromatin remodeling and in gene regulation during early bovine *in vitro* embryo development. *Reproduction*, 2007, 133(3): 597-608
- [26] Shao GB, Ding HM, Gong AH, et al. Inheritance of histone H3 methylation in reprogramming of somatic nuclei following nuclear transfer. *J Reprod Dev*, 2008, 54(3): 233-8
- [27] Wang Q, Xu X, Li J, et al. Lithium, an anti-psychotic drug, greatly enhances the generation of induced pluripotent stem cells. *Cell Res*, 2011, 21(7): 1-12
- [28] Katz DJ, Edwards TM, Reinke V, et al. A *C. elegans* LSD1 demethylase contributes to germline immortality by reprogramming epigenetic memory. *Cell*, 2009, 137(2): 308-20
- [29] Wang J, Scully K, Zhu X, et al. Opposing LSD1 complexes function in developmental gene activation and repression programmes. *Nature*, 2007, 446(7138): 882-7
- [30] Jie Z, Li T, Jia-Yun H, et al. Trans-2-phenylcyclopropylamine induces nerve cells apoptosis in zebrafish mediated by depression of LSD1 activity. *Brain Res Bull*, 2009, 80(1-2): 79-84
- [31] Lv S, Bu W, Jiao H, et al. LSD1 is required for chromosome segregation during mitosis. *Eur J Cell Biol*, 2010, 89(7): 557-63
- [32] Hu X, Ybarra R, Qiu Y, et al. Transcriptional regulation by TAL1: a link between epigenetic modifications and erythropoiesis. *Epigenetics*, 2009, 4(6): 357-61
- [33] Hu X, Li X, Valverde K, et al. LSD1-mediated epigenetic modification is required for TAL1 function and hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(25): 10141-6
- [34] Wang L, Pei Z, Tian Y, et al. OsLSD1, a rice zinc finger protein, regulates programmed cell death and callus differentiation. *Mol Plant Microbe Interact*, 2005, 18(5): 375-84