

◇ 综述与讲座 ◇

中国临床药理学与治疗学
中国药理学学会主办
CN 34-1206/R, ISSN 1009-2501
http://www.cjcpt.com
2013 Mar;18(3):325-330

组蛋白去甲基化酶 JMJD1A 及其生物学功能研究进展

湛 敏, 周宏灏

中南大学临床药理研究所, 长沙 410078, 湖南

摘要 组蛋白去甲基化酶 JMJD1A (Jumonji domain containing 1A) 通过羟甲基化作用使组蛋白赖

氨酸去甲基而参与转录调节, 参与精子生成、能量代谢、干细胞调控, 与肿瘤的发生和发展相关, 是潜在的抗肿瘤药物的作用靶点。本文就 JMJD1A 的结构、催化反应机理、底物特异性、生物学功能和抑制剂作一综述。

关键词 JMJD1A; 基因转录调控; 组蛋白去甲基化酶

2013-01-07 收稿 2013-02-12 修回

湛敏, 女, 博士研究生, 主要从事遗传药理学和临床药理学研究。

Tel: 0731-84805380 E-mail: zhanminhao@163.com

周宏灏, 通信作者, 男, 院士, 博士生导师, 主要从事遗传药理学和临床药理学研究。

Tel: 0731-84805379 E-mail: hhzhou@163.com

Clinical observation of CO₂ laser combined with ALA photodynamic therapy for recurrent perianal Condyloma Acuminatum

WANG Jun, LIU Wei-bei, CI Chao, CHANG Xiao-li, HE Cai-feng, QIANG Di, HANG Shou-yun, JI Bi-hua

Department of Dermatology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China

ABSTRACT **AIM:** To investigate the efficacy of CO₂ laser combined with ALA photodynamic therapy for recurrent perianal Condyloma Acuminatum. **METHODS:** Forty-six patients with perianal Condyloma Acuminatum were randomly divided into two groups, experimental group for the CO₂ laser combined with ALA photodynamic therapy (ALA-PDT), first with CO₂ laser dispel wart body, exposing out photodynamic laser treatment, once a week for three consecutive times; control group for the CO₂ laser treatment group, visually the wart was completely cleared. One week after the treatment for efficacy evaluation, all patients were followed up to evaluate the

recurrence rate within 3 months after treatment.

RESULTS: After treatment, the warts were completely disappear, the recurrence rate of experimental group and control group was 19%, 65%, respectively. **CONCLUSION:** CO₂ laser combined with ALA photodynamic therapy for recurrent perianal Condyloma Acuminatum is safely and effectively, can reduce the relapse rate.

KEY WORDS Condyloma acuminatum; Aminolevulinic acid hydrochloride; Photodynamic therapy

本文编辑: 钟正灵

中图分类号: R969.8

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2013)03-0325-06

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。4 种组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4, 每一种组蛋白各两个分子, 形成一个核心组蛋白八聚体, 约 200 bp 的 DNA 分子盘绕在组蛋白八聚体构成的核心结构外面, 形成了一个核小体。每个核心组蛋白都有两个结构域: 组蛋白的折叠结构域和氨基末端结构域。氨基末端结构域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、甲基化、乙酰化、泛素化、ADP 核糖化及糖基化^[1]。过去认为组蛋白甲基化是一种不可逆的共价修饰。直到 2004 年 Shi 等^[2]发现了第一个组蛋白去甲基化酶 LSD (Lysine-specific-demethylase)。2006 发现第一个含有 jumonji C (JmjC) 结构域的组蛋白去甲基化酶 JHDM1A^[3]。到目前为止, 已发现两类组蛋白去甲基化酶: 以 LSD1 为代表的酶在发生催化反应时需要黄素腺嘌呤二核苷酸作为辅助因子; 含 JmjC 结构域的酶需 Fe(II) 和 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 的参与。JMJD1A 是后者的一种, 本文将对其结构、作用机制、功能、抑制剂等进行综述。

1 JMJD1A 的结构

JMJD1A (Jumonji domain-containing protein 1A) 又名 JHDM2A (JmjC domain-containing histone demethylase 2A)、KDM3A (Lysine-specific demethylase 3A)、睾丸特异性基因 (Testis-specific gene a, TSGA) 或 KIAA0742。1991 年, Hoog^[4]等首先在一个小鼠睾丸 cDNA 文库中发现了 JMJD1A 的存在, 将其命名为 TSGA。1998 年, Nagase^[5]等应用 PCR 的方法从脑 cDNA 文库中获得人 JMJD1A, 并将其命名为 KIAA0742。

JMJD1A 位于 2p11.2, 编码一个含 1321 个氨基酸残基的蛋白质, 相对分子质量为 150000, 但体外表达后纯化所得的相对分子质量约为 300000, 说明可能其是通过形成同源二聚体而发挥作用^[6]。JMJD1A 的 C 端 (1058 到 1281 共 224

个氨基酸残基) 为 JmjC 结构域, 中间 (662 到 687 共 26 个氨基酸) 为 C6-型的锌指结构, 885 到 889 为 Leu-Xaa-Xaa-Leu-Leu (LXXLL) 模序, 该模序参与了核受体复合物的形成, 参与核激素-受体相互作用^[7]。

突变分析显示 JmjC 结构域和锌指结构是 JMJD1A 催化活性所必需的结构域。当发生 H1120Y 突变时, JMJD1A 的组蛋白去甲基化酶活性缺失。1-765 位、623-717 位或 1010-1321 位缺失, 蛋白质均失去酶活性。而 1-488 位氨基酸缺失对酶活性没有影响^[3]。

2 JMJD1A 的催化反应机理、底物特异性

JMJD1A 含有 JmjC 结构域, 其催化机制是通过羟基化作用实现的。首先, 单电子从 Fe(II) 和 α -酮戊二酸的复合物转移到分子氧, 生成含 Fe(III) 的超氧化自由基。接着, 超氧自由基作为亲核试剂, 攻击的 α -酮戊二酸的 C₂, 产生 CO₂、琥珀酸盐和 Fe(IV)=O。Fe(IV)=O 从甲基化的组蛋白赖氨酸残基上的甲基集团获得一个氢, 产生 Fe(III)-OH 和一个新的自由基, 然后自由基攻击 Fe(III)-OH 释放甲醛并得到去甲基的组蛋白, 同时重新生成 Fe(II)^[3,8]。

组蛋白共有 6 个赖氨酸残基能被甲基化: H3K4 (Histone 3 lysine 4)、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79 和 H4K20, 一般认为组蛋白 H3K4、H3K36 和 H3K79 的甲基化通常与转录激活有关; 而组蛋白 H3K9、H3K27 和 H4K20 的甲基化通常作为转录抑制的标志^[9]。利用 100 μ mol Fe(II)、1 mmol/L 2- α -酮戊二酸和 2 mmol/L 维生素 C 体系, 检测纯化获得的 JMJD1A 蛋白在体外的活性。JMJD1A 可以下调 H3K9me1 和 H3K9me2 的表达水平, 对于 H3K9me3 的表达水平没有影响^[10], 说明 JMJD1A 的底物为 H3K9me1/2。

3 JMJD1A 生物学功能

3.1 JMJD1A 在肿瘤中的作用

JMJD1A 在多种肿瘤中高表达, 包括前列腺癌^[11]、结肠癌^[12]、肾细胞癌^[13]、肝细胞癌^[14]和肺癌^[15]等。

镍(Ni)是重要的职业和环境污染物。慢性暴露于这些污染物, 癌症发病风险将增加。Chen

H^[10, 16]等通过体外研究显示,不同浓度的氯化镍(NiCl₂)通过干扰 Fe²⁺ 作用,显著降低 JMJD1A 酶活性,从而导致 H3K9me2 的表达水平增加。他们进一步发现 Ni 通过抑制 JMJD1A 活性,增加 Spry2 启动子区域 H3K9me2 水平而导致 Spry2 表达下调,最终 BEAS-2B 细胞非锚定依赖生长增加和最终的肿瘤发生。虽然 Ni 可以通过低氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)上调 JMJD1A 的表达,但 JMJD1A 的表达增加不能弥补其活性的降低^[17]。Guo XQ^[18]等的研究也得到类似的结果。

多项研究还发现 HIF-1 α 是调控 JMJD1A 的上游基因。因肿瘤多在低氧环境下生长,因此 HIF1 α 对 JMJD1A 的调控对于肿瘤生长具有重要意义。JMJD1A 的上游启动子区域存在低氧应答元件(Hypoxia responsive element, HRE),HIF-1 α 通过与 HRE 结合,在低氧环境下上调 JMJD1A,从而改变下游靶基因 H3K9 甲基化状态、调控多种低氧相关基因的表达,以促进肿瘤细胞在低氧环境下的生长潜能^[19-21]。例如, JMJD1A 可以上调肾上腺髓质素(Adrenomedullin, ADM)和生长与分化因子 15(Growth and differentiation factor 15, GDF15)等,从而促进肿瘤细胞生长^[22]。

在肿瘤组织中,降低 JMJD1A 可以减少肿瘤的生长,显示组蛋白去甲基化在肿瘤微环境条件下,在调控肿瘤生长中起着重要的作用。例如,抑制 JMJD1A 的表达可以抑制肺癌细胞生长,诱导 G₁ 期阻滞。可能的机制是通过上调 HOXA1 启动子 H3K9 的甲基化状态,下调 HOXA1,并进一步下调 CCND1 的表达^[15]。本课题组采用 siRNA 下调 A549 和 H1299 细胞 JMJD1A 的表达,也得到类似结果(未发表)。

此外,研究还发现, JMJD1A 的表达与预后相关。在肝细胞癌, JMJD1A 表达水平与复发成正相关。缺氧状态下肝癌细胞系中抑制 JMJD1A 的表达可抑制细胞生长,减少细胞侵袭能力以及阻滞上皮间质转化^[14]。在结肠癌, JMJD1A 也是一个独立的与总生存和复发相关的预后因素。JMJD1A 表达高,总生存期短。采用 siRNA 下调 JMJD1A 可以降低结肠癌细胞的增殖能力和侵袭能力。过表达反义 JMJD1A 的腺病毒载体,展现

持续的抗肿瘤作用^[23]。但也有相反的报道, JMJD1A 在鼻咽癌中表达下调,其下调与不良预后相关^[24]。

3.2 JMJD1A 在精子发生中的作用 Okada^[25]等采用 JMJD1A 基因敲除小鼠研究 JMJD1A 在精子发生中的作用。结果发现,与野生型小鼠相比,基因敲除小鼠睾丸明显减小,雄性不育。JMJD1A 敲除后,导致了染色质凝集所需要的 Tnp1 和 Prm1 表达下调,减数分裂后精子染色质浓缩受损、精子延长障碍。

Liu Z^[12]等也进行了类似的研究。结果发现 JMJD1A 基因敲除雄性小鼠出现大量的生殖细胞凋亡和精子延长受阻,最终造成严重的少精症、睾丸减小。睾丸明显减小 40%,精子数量减少 99%。雌性小鼠生殖能力未见显著影响。黄体酮、卵泡刺激素、睾酮水平未受影响。出乎意料的是,整体组蛋白 H3K9 的甲基化修饰水平未受影响。进一步研究机制发现, JMJD1A 的缺陷不改变环磷酸腺苷(cAMP)应答元件调控因子(cAMP-responsive element modulator, CREM)表达水平,但减少 CREM 辅因子(Activator of Crem in the testis, ACT)超过 70%。ChIP 显示,募集到 Tnp1 的启动子区域的 CREM 减少,从而导致 Tnp1 表达减少 90%。其他的靶基因, Tnp2、Prm1、Prm2、Odf1 和 Gsg3,与野生型相比,也表达下降。这些研究结果显示, JMJD1A 敲除阻滞了 CREM-和 ACT-介导的下游靶基因表达,至少部分上是由于 CREM 募集减少和 ACT 表达下降所致。目前不能解释的疑问就是 JMJD1A 是如何特异性地募集到 Tnp1 和 Prm1 的启动子而不到其他基因的。因为 JMJD1A 本身并没有一个确定的 DNA 结合模序。而在 Prm1 和 Tnp1,包括 JMJD1A 下游靶基因 PPAR α 和 UCP1 的启动子上似乎也没有一致的序列^[26]。目前对于 JMJD1A 在精子成熟中的作用研究主要集中在动物水平,缺乏人体相关研究。未来研究 JMJD1A 在男性精子成熟中的作用,有助于揭示部分男性不育的原因并寻找新的防治方法。

3.3 JMJD1A 在干细胞分化中的作用 Ko^[27]等最早发现 JMJD1A 是白血病抑制因子(Leukemia inhibitory factory, LIF)信号途径下游转录因子 STAT3 的一个下游靶基因。LIF 是小鼠胚胎干

(Mouse embryonic stem, mES)细胞维持去分化状态所必须的细胞因子,在LIF剥夺后第1天, JMJD1A表达下降;第3天, JMJD1A消失。这些结果显示, JMJD1A可能在维持mES细胞的多能干细胞特性中发挥重要的作用。

随后Loh YH^[28]等研究显示JMJD1A敲除导致胚胎干细胞分化,伴随着mES细胞特异性表达基因(Oct4、Sox2、Nanog、Zfp42、Tbx3)减少和连锁标记基因(Brachyury、Msx1、Fgf5、Nestin、Cdx2)上调。机制是下调JMJD1A可以使Tcl1、Tcfcp2l1和Zfp57启动子区域H3K9me2表达增加,阻碍这些基因的翻译,从而导致胚胎干细胞去分化。另一项研究显示, JMJD1A过表达使Oct4启动子H3K9甲基化减少,上调Oct4的表达,从而导致体细胞编程频率和效率的增加。此外,研究还发现Nanog和JMJD1A可发挥协同作用,增强成年神经干细胞/前体细胞的重编程频率和效率^[29]。

3.4 JMJD1A在能量代谢中的作用 JMJD1A基因敲除小鼠除不育外,还出现了肥胖和适应性产热障碍等表型。JMJD1A敲除小鼠骨骼肌表达谱芯片扫描发现,与野生型相比,代谢通路相关基因下调最为显著,其中与脂代谢相关的基因表达下降最明显。进一步通路分析显示,过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (Peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPAR α)信号通路成员(PPAR α 、Ucp2、MCAD、LCAD、VLCAD和Aqp7)表达下调,脂肪酸氧化的多个限速酶也表达下调。ChIP实验显示JMJD1A下调,导致PPAR α 的PPAR反应元件(Peroxisome proliferator receptor response element, PPRE)启动子区域H3K9me2表达水平增加,导致PPAR α 表达下调。在JMJD1A^{-/-}细胞过表达JMJD1A可以部分拮抗PPAR α 的下调和PPRE启动子区域H3K9me2的上调。代谢相关基因下调,是JMJD1A敲除小鼠产生肥胖表型的原因之一。此外,该项研究还发现JMJD1A的表达受 β -肾上腺素信号通路调控。JMJD1A作为一个辅因子参与了 β -肾上腺素受体激活引起的Ucp1的上调。JMJD1A上调Ucp1的机制可能是在Ucp1增强子区域维持H3K9me2低表达水平以及促进PPAR α 和RXR α 以及他们的辅助因子聚集到

Ucp1增强子区域。当JMJD1A敲除时,其对于Ucp1的激活能力下降,Ucp1是棕色脂肪组织的重要产热基因,因此JMJD1A敲除小鼠出现适应性产热障碍表型^[30]。

Inagaki T^[31]等的研究也得到了类似的结果, JMJD1A^{-/-}小鼠出现成年肥胖、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高胰岛素血症和高瘦素血症,这些都是代谢综合征的特征性表现。此外,呼吸商降低也显示脂肪利用率降低。

克伦特罗通过刺激CREB上调猪组织和细胞中JMJD1A的表达。结合实验显示CREB可以通过直接作用于转录起始位点上附近的反应元件,而调控JMJD1A的表达。JMJD1A介导的去甲基化,调控下游代谢和相应基因的改变,可以导致脂肪细胞减少、肌纤维增长^[32]。

4 JMJD1A抑制剂

目前,仅有报道指Ni可以通过代替酶活性中心的Fe(II)而抑制酶活, JMJD1A的特异性抑制剂还未见文献报道。对于其他JMJD家族的一些成员,例如JMJD2A、JMJD2E, α -羟基戊二酸(α -hydroxyglutarate, α -HG)和二甲基乙二酰基甘氨酸(Dimethylglyoxalylglycine, DMOG)等 α -酮戊二酸的类似物,吡啶类化合物包括2,4-吡啶二羧酸(2,4-Pyridinedicarboxylic acid)、双吡啶(Bipyridine)等可以竞争性抑制其组蛋白去甲基化酶的活性^[8]。

5 结语与展望

自JMJD1A发现以来,其结构、功能得到了较为深入的研究。但对JMJD1A的研究尚有多问题需要深入研究和阐明。例如, JMJD1A在肿瘤组织中高表达、下调JMJD1A可抑制肿瘤生长,目前认为JMJD1A是一个原癌基因,但Ni通过抑制JMJD1A活性,增加H3K9me2水平而导致肿瘤发生,两者之间似乎存在一定的矛盾,可能的原因之一是Ni在抑制JMJD1A活性的同时,还影响其他靶基因包括其他组蛋白去甲基化酶,从而导致肿瘤的发生。因此还需更深入的研究。此外, JMJD1A是如何定点募集到一些基因的启动子区域? JMJD1A如何与其他组蛋白去甲基化酶和转录因子协同作用? 沉默

JMJD1A 的表达促进干细胞分化,通过抑制 JMJD1A 的表达能否提高干细胞向成体细胞分化的效率?另外,JMJD1A 在男性不育中的作用,值得进一步研究。

调节组蛋白甲基化状态已经成为开发抗肿瘤新药的新方向,JMJD1A 是抗肿瘤药物开发的新的靶点。JMJD1A 参与的表现遗传修饰在多能干细胞的调控、生殖、能量代谢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] Shilatifard A. Chromatin modifications by methylation and ubiquitination: implications in the regulation of gene expression [J]. *Annu Rev Biochem*, 2006, 75: 243—269.
- [2] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, 119(7): 941—953.
- [3] Tsukada Y, Fang J, Erdjument-Bromage H, et al. Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins [J]. *Nature*, 2006, 439(7078): 811—816.
- [4] Hoog C, Schalling M, Grunder-Brundell E, et al. Analysis of a murine male germ cell-specific transcript that encodes a putative zinc finger protein [J]. *Mol Reprod Dev*, 1991, 30(3): 173—181.
- [5] Nagase T, Ishikawa K, Suyama M, et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XI. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins *in vitro* [J]. *Dna Res*, 1998, 5(5): 277—286.
- [6] Yamane K, Toumazou C, Tsukada Y, et al. JHDM2A, a JmjC-containing H3K9 demethylase, facilitates transcription activation by androgen receptor [J]. *Cell*, 2006, 125(3): 483—495.
- [7] Heery DM, Kalkhoven E, Hoare S, et al. A signature motif in transcriptional co-activators mediates binding to nuclear receptors [J]. *Nature*, 1997, 387(6634): 733—736.
- [8] Suzuki T, Miyata N. Lysine demethylases inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(24): 8236—8250.
- [9] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(11): 838—849.
- [10] Chen H, Costa M. Iron- and 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases: an emerging group of molecular targets for nickel toxicity and carcinogenicity [J]. *Biometals*, 2009, 22(1): 191—196.
- [11] Bjorkman M, Ostling P, Harma V, et al. Systematic knockdown of epigenetic enzymes identifies a novel histone demethylase PHF8 overexpressed in prostate cancer with an impact on cell proliferation, migration and invasion [J]. *Oncogene*, 2012, 31(29): 3444—3456.
- [12] Liu Z, Zhou S, Liao L, et al. Jmjd1a demethylase-regulated histone modification is essential for cAMP-response element modulator-regulated gene expression and spermatogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(4): 2758—2770.
- [13] Guo X, Shi M, Sun L, et al. The expression of histone demethylase JMJD1A in renal cell carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2011, 58(2): 153—157.
- [14] Yamada D, Kobayashi S, Yamamoto H, et al. Role of the hypoxia-related gene, JMJD1A, in hepatocellular carcinoma: clinical impact on recurrence after hepatic resection [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 Suppl 3: S355—S364.
- [15] Cho HS, Toyokawa G, Daigo Y, et al. The JmjC domain-containing histone demethylase KDM3A is a positive regulator of the G1/S transition in cancer cells via transcriptional regulation of the HOXA1 gene [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(3): E179—E189.
- [16] Chen H, Giri NC, Zhang R, et al. Nickel ions inhibit histone demethylase JMJD1A and DNA repair enzyme ABH2 by replacing the ferrous iron in the catalytic centers [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 7374—7383.
- [17] Chen H, Kluz T, Zhang R, et al. Hypoxia and nickel inhibit histone demethylase JMJD1A and repress Spry2 expression in human bronchial epithelial BEAS-2B cells [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(12): 2136—2144.
- [18] Guo X, Lu J, Wang Y, et al. Ascorbate antagonizes nickel ion to regulate JMJD1A expression in kidney cancer cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2012, 44(4): 330—338.
- [19] Beyer S, Kristensen MM, Jensen KS, et al. The histone demethylases JMJD1A and JMJD2B are transcriptional targets of hypoxia-inducible factor HIF [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(52): 36542—36552.

- [20] Wellmann S, Bettkober M, Zelmer A, et al. Hypoxia upregulates the histone demethylase JMJD1A via HIF-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(4): 892–897.
- [21] Pollard PJ, Loenarz C, Mole DR, et al. Regulation of Jumonji-domain-containing histone demethylases by hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α [J]. *Biochem J*, 2008, 416(3): 387–394.
- [22] Krieg AJ, Rankin EB, Chan D, et al. Regulation of the histone demethylase JMJD1A by hypoxia-inducible factor 1 α enhances hypoxic gene expression and tumor growth [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(1): 344–353.
- [23] Uemura M, Yamamoto H, Takemasa I, et al. Jumonji domain containing 1A is a novel prognostic marker for colorectal cancer; *in vivo* identification from hypoxic tumor cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(18): 4636–4646.
- [24] Du ZM, Hu LF, Wang HY, et al. Upregulation of MiR-155 in nasopharyngeal carcinoma is partly driven by LMP1 and LMP2A and downregulates a negative prognostic marker JMJD1A [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19137.
- [25] Okada Y, Scott G, Ray MK, et al. Histone demethylase JHDM2A is critical for Tnp1 and Prml transcription and spermatogenesis [J]. *Nature*, 2007, 450(7166): 119–123.
- [26] Okada Y, Tateishi K, Zhang Y. Histone demethylase JHDM2A is involved in male infertility and obesity [J]. *J Androl*, 2010, 31(1): 75–78.
- [27] Ko SY, Kang HY, Lee HS, et al. Identification of Jmjd1a as a STAT3 downstream gene in mES cells [J]. *Cell Struct Funct*, 2006, 31(2): 53–62.
- [28] Loh YH, Zhang W, Chen X, et al. Jmjd1a and Jmjd2c histone H3 Lys 9 demethylases regulate self-renewal in embryonic stem cells [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(20): 2545–2557.
- [29] Ma DK, Chiang CH, Ponnusamy K, et al. G9a and Jhdm2a regulate embryonic stem cell fusion-induced reprogramming of adult neural stem cells [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(8): 2131–2141.
- [30] Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, et al. Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance [J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 757–761.
- [31] Inagaki T, Tachibana M, Magoori K, et al. Obesity and metabolic syndrome in histone demethylase JHDM2a-deficient mice [J]. *Genes Cells*, 2009, 14(8): 991–1001.
- [32] Li Y, He J, Sui S, et al. Clenbuterol upregulates histone demethylase JHDM2a via the beta2-adrenoceptor/cAMP/PKA/p-CREB signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(12): 2297–2306.

Histone demethylase JMJD1A and its biological functions

ZHAN Min, ZHOU Hong-hao

Institute of Clinical Pharmacology, Hunan Key Laboratory of Pharmacogenetics, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China

ABSTRACT Histone demethylase JMJD1A (Jumonji domaincontaining protein 1A) regulates gene transcription by hydroxylation pathway, which demethylases mono- and di-methyl H3K9 (H3K9me1/2). JMJD1A play roles in spermatogenesis, energy metabolism, regulation of stem cell as well as the initiation and progress of cancer.

Here, we review the structure, catalytic mechanism, substrate specificity, biological function and inhibitor of JMJD1A.

KEY WORDS JMJD1A; Histone demethylase; Gene transcriptional regulation

本文编辑:储冀汝