

## 综述

## 组蛋白去甲基化酶UTX的研究进展

刘冲<sup>1</sup> 黄依雪<sup>2</sup> 黄昆<sup>2</sup> 袁杨棉<sup>1</sup> 周依豪<sup>1</sup> 郑凌<sup>1\*</sup>(<sup>1</sup>武汉大学生命科学学院, 武汉 430072; <sup>2</sup>华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030)

**摘要** UTX是一种含有多个TPR结构域和一个JmjC催化结构域的组蛋白修饰酶, 主要负责去除H3K27位点的二/三甲基化。在分子机制上, UTX一方面可通过其去甲基化酶活性降低靶基因启动子或增强子上的H3K27me2/3水平, 另一方面可与MLL3/4形成复合物调控增强子的H3K4甲基化水平, 从而促进基因转录。此外, UTX还可以通过与组蛋白乙酰转移酶p300或去乙酰化酶HDAC1相互作用从而调控组蛋白乙酰化水平, 进而影响基因转录。在生理病理方面, UTX主要参与生长发育、组织分化、免疫以及代谢等生理过程, 并调控多种疾病如歌舞伎综合征、癌症等疾病的发生发展。该文对UTX的最新研究成果进行总结, 并就其在疾病治疗中的可能作用展开讨论。

**关键词** 组蛋白去甲基化酶; UTX; H3K27me2/3去甲基化; 基因转录调控; 生理病理调控

## Research Advances of Histone Demethylase UTX

LIU Chong<sup>1</sup>, HUANG Yixue<sup>2</sup>, HUANG Kun<sup>2</sup>, YUAN Yangmian<sup>1</sup>, ZHOU Yihao<sup>1</sup>, ZHENG Ling<sup>1\*</sup>(<sup>1</sup>College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China;<sup>2</sup>Tongji School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**Abstract** UTX is a histone demethylase containing TPR (tetratricopeptide repeat) domains and a JmjC catalytic domain, which is responsible for the removal of di- and tri-methyl groups from H3K27 (lysine 27 residue of histone H3). Mechanistically, UTX downregulates the levels of H3K27me2/3 on the promoter or enhancer of the target genes through its demethylase activity. Furthermore, UTX binds MLL3/4 to regulate the H3K4 methylation, resulting in promoted genes transcription. Additionally, UTX interacts with the HAT (histone acetyltransferase) protein p300 or HDAC1 (histone deacetyltransferase 1), and thus regulates histone acetylation and affects gene transcription. UTX is emerging as an important player in cell growth, developmental process, differentiation, immunity, and metabolism, and has been linked to human diseases such as Kabuki syndrome and cancer. This review summarizes the recent research progresses of UTX, and discusses the potential of UTX as a therapeutic target in disease treatment.

**Keywords** histone demethylase; UTX; H3K27me2/3 demethylation; transcriptional regulation; physiopathologic regulation

收稿日期: 2019-12-06 接受日期: 2020-03-25

国家自然科学基金(批准号: 31871381、31671195)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 027-68755559, E-mail: lzheng@whu.edu.cn

Received: December 6, 2019 Accepted: March 25, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31871381, 31671195)

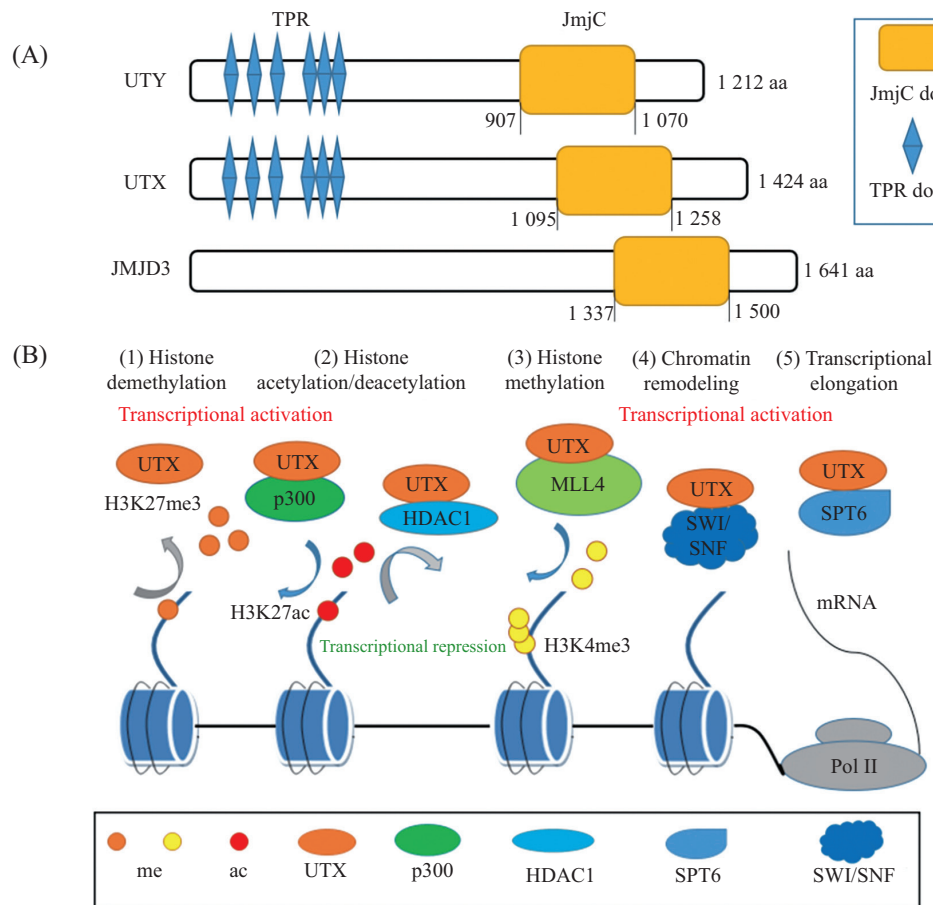
\*Corresponding author. Tel: +86-27-68755559, E-mail: lzheng@whu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5312>

UTX(ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome)又被称为KDM6A(lysine-specific demethylase 6A), 具有组蛋白H3K27me<sub>2/3</sub>去甲基化酶功能。UTX基因定位于X染色体上。1998年, GREENFIELD等<sup>[1]</sup>发现在X染色体失活区域内, UTX依然可以进行转录, 说明其可逃离染色体失活, 从而开启了人们对UTX的研究。目前, 关于UTX的研究主要集中在它对基因转录的重要调控作用<sup>[2]</sup>。在真核生物中, 组蛋白H3K27常被甲基化修饰, 而H3K27me<sub>3</sub>是一种重要的基因转录抑制性表观遗传修饰标记。因此, UTX可以通过去除H3K27me<sub>3</sub>从而促进基因转录。此外, UTX也可以与MLL3/4等蛋白形成复合物, 共同调控基因转录<sup>[3]</sup>。通过影响基因转录, UTX参与调控肿瘤、免疫和代谢系统疾病的发生发展, 并在生长发育和器官分化等过程中发挥重要作用。

## 1 UTX的结构和作用机制

UTX(即KDM6A)是KDM6家族中的一员, 该家族的其他2个成员为KDM6B(JMJD3)和KDM6C(UTY)<sup>[4]</sup>。UTX包含1个具有去甲基化酶活性的JmjC结构域, 以及6个TPR(tetratricopeptide repeat)结构域(图1A)。JmjC结构域在Fe<sup>2+</sup>和 $\alpha$ -酮戊二酸存在的条件下可催化H3K27上甲基的氧化反应, 从而去除该位点的甲基化<sup>[5]</sup>, 而TPR结构域则参与蛋白质与蛋白质之间的相互作用<sup>[6]</sup>。UTY(ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, Y chromosome)与UTX的氨基酸序列高度同源(86%), 而UTY基因定位于Y染色体上。UTY含有与UTX相似的TPR和JmjC结构域, 但由于其JmjC结构域关键位点上氨基酸的不同导致其去甲基化酶活性极低<sup>[4-5]</sup>。研究发现, 全身敲除*Utx*的雌鼠在胚胎发育第12天左右死去; 但全身敲除*Utx*的雄鼠可完成胚胎的正常发育, 虽然仅有25%的*Utx*基因敲除



A: 3种JmjC赖氨酸去甲基化酶的结构; JmjC: Jumonji C结构域; TPR: 肽重复序列结构域; B: 5种UTX调控基因转录的机制。

A: domain structures of three JmjC lysine demethylases; JmjC: Jumonji C domain; TPR: tetratricopeptide repeat; B: five known ways of UTX in regulating gene transcription.

图1 UTX的结构及其转录调控机制

Fig.1 The structure of UTX and its transcriptional regulation mechanisms

雄鼠可存活到成年。因此,至少在胚胎发育过程中,UTY能对UTX的功能性缺失起到一定的补偿作用<sup>[7]</sup>。KDM6家族的另一个成员JMJD3的基因定位于常染色体,其所编码的蛋白同样含有JmjC结构域,并具有H3K27me2/3去甲基化酶功能,但不含TPR结构域<sup>[2,5]</sup>。虽然JMJD3与UTX同样调控H3K27me2/3的去除,但两者的靶基因并不完全相同,它们的生物学功能也存在明显差别<sup>[8-9]</sup>。

最近的研究表明,UTX至少可以通过以下5种方式调控基因转录(图1B): (1)UTX作为H3K27me2/3去甲基化酶对靶基因启动子或增强子附近的H3K-27me2/3进行去甲基化,促进基因的转录<sup>[10-11]</sup>; (2)UTX可以与MLL3/4(mixed-lineage leukemia 3/4)形成复合物促进靶基因启动子或增强子上的H3K4甲基化,从而促进基因转录<sup>[12-13]</sup>; (3)UTX与乙酰转移酶p300(E1A binding protein p300)或CBP(CREB binding protein)相互作用,增强H3K27的乙酰化,促进基因转录<sup>[14]</sup>; (4)UTX与去乙酰化酶HDAC1相互作用从而导致靶基因启动子的去乙酰化,抑制基因的转录<sup>[15-16]</sup>; (5)UTX一方面可以与染色质重塑复合物SWI/SNF相互作用促进染色质重塑,诱导染色质结构发生有利于转录的改变;另一方面可以与组蛋白分子伴侣

SPT6结合,共同促进基因的转录<sup>[17-18]</sup>。

2 UTX的生理病理功能

作为一个重要的表观遗传调控分子,UTX广泛参与细胞增殖、组织分化、炎症反应、代谢调控以及细胞全能性的维持等过程,对机体的生长发育以及疾病的发生发展具有重要的调控作用(表1)。本文将从以下5个方面对近年来UTX的相关研究进行总结。

2.1 UTX与发育及器官分化

H3K27me3的水平在胚胎发育的各个阶段都会发生动态变化,该现象不仅在人类<sup>[6]</sup>、猪<sup>[19]</sup>、小鼠<sup>[20]</sup>等高等动物中,而且在线虫<sup>[21-22]</sup>、果蝇<sup>[23]</sup>等低等动物中均存在。因此,UTX作为一种重要的H3K27me3去甲基化酶参与调控胚胎的正常发育。

2.1.1 UTX突变与歌舞伎综合征 UTX突变会导致遗传性儿童疾病——歌舞伎综合征(Kabuki syndrome, KS)<sup>[24]</sup>。患者身体多器官发育异常,表现出骨骼异常、身材矮小甚至畸形、视力和听力下降、肌肉张力减弱、小头、轻度至中度的智力障碍以及严重的发育迟缓等<sup>[25]</sup>。2010年,一项外显子测序研究发现,76%的KS病人是由H3K4甲基转移酶

表1 UTX在不同动物模型中的变化及其生理表型

Table 1 Animal models and their phenotypes associated with alteration of UTX

动物模型 Animal models	UTX水平 UTX level	表型 Phenotypes	参考文献 Reference
<i>Caenorhabditis elegans</i>	Knockout	Embryonic lethality, reduced fertility, posterior developmental defects	[22]
	Knockdown	Increased lifespan and stress resistance	[47]
Mouse	Whole body knockout	Embryonic lethality (females); smaller in size (males)	[7,29]
	Muscle satellite cell specific knockout	Impaired muscle regeneration	[38]
	Thymocyte specific knockout	Impaired T cells maturation; enhances the memory formation in CD8 <sup>+</sup> T cells	[58,60]
	Endothelial cell specific knockout	Promotes vascular regeneration	[40]
	Adipocyte specific knockout	Prevents high fat diet-induced obesity (females)	[51]
	Demethylation inhibitor	Inhibits the transcription of inflammatory genes and prevents the development of diabetic nephropathy in mice	[54-55]
Human	Loss function mutations	Kabuki syndrome, leukemia, bladder cancer, esophageal cancer, lymphatic cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer and lung cancer	[25,62-68]
	High expression	Breast cancer, prostate cancer, medulloblastoma and cervical cancer	[69-71]

*KMT2D(MLL2)*突变所导致的,而两年后在*MLL2*未发生突变的KS病人中又发现了*UTX*突变<sup>[6,26]</sup>。随后,更多*UTX*位点突变导致的KS病例被报道<sup>[27]</sup>。

*UTX*和*MLL2*突变导致的KS表型并不完全相同。在*MLL2*突变诱发KS的病人中仅有50%会出现身材矮小及发育迟缓的症状,而在*UTX*突变诱发KS的病人中都有该症状<sup>[25]</sup>。因此,进一步研究*UTX*突变引发KS的发病机理将有助于更好地预防、治疗KS<sup>[28]</sup>。

**2.1.2 *UTX*与胚胎发育** 研究表明,在全身*Utx*敲除的雌鼠中,由于心脏发育障碍、神经管闭合失败以及体节数目减少等异常状况导致胚胎死亡<sup>[29]</sup>。机制研究表明,在胚胎发育过程中,*UTX*一方面富集在*Hox(homeobox)*基因的启动子及增强子区域<sup>[10]</sup>,从而降低该区域的H3K27me3水平;另一方面与*MLL3/4*形成复合体,从而提高*Hox*基因启动子及增强子的H3K4甲基化水平<sup>[6,30]</sup>,共同促进*Hox*基因的转录。由于*Hox*家族是调控动物正常胚胎发育以及骨骼和肢体形成的关键转录因子<sup>[31-32]</sup>,因此*UTX*通过调控*Hox*表达来影响胚胎发育。

研究发现,虽然*Utx*全身性敲除的雌鼠会出现胚胎死亡,但*Utx*全身性敲除的雄鼠以及*UTX*去甲基化酶活性缺失的线虫都不会出现胚胎死亡<sup>[33-34]</sup>。这表明*UTX*对*UTX*缺失所引起的胚胎发育障碍有一定补偿作用,同时也提示*UTX*的非酶活性区域对胚胎发育也有一定影响。进一步研究发现,*UTX*对小鼠神经管的闭合以及心血管发育的调控并不依赖其去甲基化酶活性<sup>[35]</sup>。此外,*UTX*酶活缺失的雄性小鼠虽然存在发育阻滞,但有约25%可存活至成年,只是个体小,寿命也短<sup>[7]</sup>,这与前文提及的*UTX*突变患者发育迟缓、身体矮小等表型也部分相符。

**2.1.3 *UTX*与肌肉生成和再生** *UTX*可以调控肌肉细胞的生成与分化。*SEENUNDUN*等<sup>[36]</sup>在体外培养的成肌细胞(C2C12)分化过程中发现*UTX*可结合到成肌素(*Myogenin*)及肌肉肌酸激酶(*muscle creatine kinase, CKm*)基因上,通过降低这2个基因增强子及启动子上的H3K27me3水平,与*MLL2*结合提高这2个基因增强子区域上的H3K4me3水平,以及与RNA聚合酶II相互作用,共同促进基因转录,促使成肌细胞向成熟的肌管细胞(myotubes)分化。*WANG*等<sup>[18]</sup>也在C2C12细胞、小鼠胚胎细胞以及斑马鱼胚胎中发现,*UTX*可以与组蛋白分子伴侣Spt6及RNA

聚合酶II相互作用,促进*Myogenin*和*CKm*的转录及肌管细胞的分化。在小鼠胚胎心脏形成的过程中,*UTX*也起着关键作用,它可以促进如*MLC2v*、 $\alpha$ -CA、*Myh6*等心肌细胞分化相关基因的表达。因此,*UTX*缺失的雌性小鼠心脏发育缺陷是其胚胎致死的主要原因之一<sup>[37]</sup>。

此外,在肌肉损伤修复与再生过程中,*UTX*也发挥着重要的调控作用。骨骼肌卫星细胞(skeletal muscle satellite cells, MuSCs)是一种具有干细胞特性的前体细胞。一般在肌肉受损后,MuSCs被迅速激活而进入分裂期进行增殖,增殖后的MuSCs可转分化形成肌细胞,继而相互融合或者与原来存在的肌纤维融合以修复受损的肌肉。在MuSCs中敲入酶活性缺失的*UTX*引起小鼠肌肉再生能力减弱,推断MuSCs向成肌细胞的分化依赖于*UTX*的去甲基化酶活性<sup>[38]</sup>。机制研究发现,在损伤的肌肉组织中,*UTX*通过其去甲基化酶活性降低*Myogenin*和*CKm*启动子上的H3K27me3水平,增强*CKm*和*Myogenin*的转录和蛋白表达,促进MuSCs向成肌细胞分化,从而促进肌肉损伤性修复<sup>[38]</sup>。

**2.1.4 *UTX*与血管生成和再生** 内皮集落形成细胞(endothelial colony-forming cells, ECFCs)是血管形成的主要前体细胞,参与血管损伤修复。在机体受到外伤、发生炎症或缺血时,ECFCs从骨髓或其他组织和器官中动员至外周血,通过整合进入受损的血管或者直接发育成新的血管来进行损伤修复<sup>[39]</sup>。人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)是一种常见的ECFCs。*NI*等<sup>[40]</sup>发现,在HUVECs中敲低*UTX*可以促进细胞迁移以及血管形成。机制研究表明,*UTX*对血管形成的影响主要是通过调控miR-24,进而负调控血管形成有关基因的表达;进一步在内皮细胞特异性敲除*Utx*的小鼠中进行脊髓损伤实验也发现,*UTX*的缺失可以促进血管再生<sup>[40]</sup>。

此外,血液中的ECFCs会向体内低氧区域如缺血、肿瘤等位置迁移,促进该区域的血管形成<sup>[41]</sup>。而作为 $\alpha$ -酮戊二酸依赖性的双加氧酶家族中的一员,*UTX*可以直接感受体内氧浓度。在低氧情况下,*UTX*活性降低,进而影响细胞内的H3K27甲基化水平,从而改变细胞的命运决定<sup>[42]</sup>。这也许是*UTX*调控血管再生的另一重要原因,但目前还缺乏直接的实验证据。



**2.1.5 UTX与细胞的重编程** Oct-4(octamer-binding transcription factor 4), 又被称为POU5F1(POU domain, class 5, transcription factor 1), 由*POU5F1*基因编码, 是POU转录因子家族中的一员, 对于维持胚胎干细胞的多潜能性和自我更新具有极其重要的作用, 也是产生诱导型多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)的必要因子之一<sup>[43]</sup>。研究发现, UTX可以与转录因子KLF4相互作用, 促进*POU5F1*的转录, 维持干细胞的分化潜能<sup>[44]</sup>。除了KLF4之外, MANSOUR等<sup>[45]</sup>还发现, UTX可以与其他多种转录因子如Sox2、Myc相互作用, 共同促进体细胞向干细胞的转化, 因此, 敲除*UTX*的体细胞会失去其分化潜能。

## 2.2 UTX与衰老

IGF(insulin/insulin-like growth factor)信号通路是调控衰老的关键信号通路<sup>[46]</sup>。MAURES等<sup>[47]</sup>在衰老的线虫中发现, H3K27甲基化水平显著下降; 并发现通过RNAi技术敲低*Utx*可以抑制insulin-FoxO信号通路, 进而延长线虫的寿命。同时, JIN等<sup>[48]</sup>也发现在衰老线虫体内UTX表达量升高, 升高的UTX可以激活insulin/IGF-1信号通路, 降低细胞的分化潜能, 最终导致衰老。进一步的研究发现, 在恒河猴的肌肉及脑组织中, *IGF1R*(IGF-1 like receptor)启动子上H3K27me3的水平与年龄也呈现负相关<sup>[48]</sup>。这些结果提示, UTX调控衰老的途径在低等动物到高等动物中都很保守, 但其在人群中的作用还需要进一步研究。

## 2.3 UTX与代谢

**2.3.1 UTX与肥胖** 白色脂肪细胞是机体储存多余能量的重要场所。白色脂肪特别是内脏脂肪的积累, 与代谢性疾病(如肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病和血脂异常等)的发生发展密切相关<sup>[49]</sup>。OTA等<sup>[50]</sup>在前体脂肪细胞3T3-L1诱导分化过程中发现, UTX通过调控转录因子c-Myc来负调控脂肪细胞的分化。但在小鼠模型中的研究却发现, 脂肪组织特异性敲除*Utx*的雌鼠可以抵抗高脂食物诱导的肥胖; 并且与被喂养高脂食物的野生型小鼠相比, 敲除小鼠的内脏脂肪以及皮下脂肪的体积都显著减少<sup>[51]</sup>。机制研究表明, 在脂肪组织中敲除*Utx*一方面可以抑制脂肪组织中的脂质合成, 另一方面会促进类固醇及胆固醇的合成, 从而增加脂肪组织内的雌激素含量, 进而促进脂质的分解代谢, 共同抑制

肥胖<sup>[51]</sup>。

除了调控白色脂肪的生成和积累外, UTX还参与调控棕色脂肪的产热。棕色脂肪是动物的重要产热器官, 可通过产热消耗能量, 因此是治疗肥胖的新靶器官。LI等<sup>[16]</sup>发现, 用异丙肾上腺素刺激棕色脂肪前体细胞BAT1, 可以促使UTX与*Ucp1*和*Pgc1a*等产热基因的启动子或增强子结合, 促进产热基因的表达, 从而降低脂质的积累。同时ZHA等<sup>[52]</sup>也发现在冷刺激条件下, UTX在小鼠棕色脂肪中表达显著上升。进一步研究发现, UTX一方面可以降低棕色脂肪产热基因*Ucp1*和*Pgc1a*启动子区域H3K27me3的水平; 另一方面可以招募CBP提高产热基因上的H3K27ac水平, 共同促进产热基因的转录来增加棕色脂肪细胞的能量消耗<sup>[52]</sup>。因此, 在棕色脂肪细胞中过表达UTX会降低细胞内甘油三酯的积累<sup>[52]</sup>。

**2.3.2 UTX与糖尿病肾病** 长期肥胖往往会导致糖尿病, 进而引起糖尿病肾病等并发症。研究表明, UTX参与糖尿病肾病的发生发展<sup>[53]</sup>。MAJUMDER等<sup>[54]</sup>发现, 在糖尿病肾病患者的肾小球足细胞中UTX显著升高, 而H3K27me3水平明显降低。机制研究表明, 糖尿病引起肾小球中*Jagged1*(编码Notch1的配体)基因启动子区域H3K27me3的水平降低, 从而上调*Jagged1*的水平, 激活Notch1下游通路, 促进肾小球足细胞的去分化, 最终加剧肾损伤。

同样地, 我们的前期研究发现, 糖尿病肾病患者和2型糖尿病(db/db)小鼠肾脏中, UTX的表达水平不仅在足细胞中, 而且在肾小管以及肾小球系膜细胞中均明显上调, 并伴随H3K27me2/3的水平降低、炎症因子水平上升、肾小管间质纤维化加剧和DNA损伤通路激活。给予H3K27me2/3去甲基化酶抑制剂GSK-J4, 可明显缓解db/db小鼠肾脏的炎症反应、纤维化以及DNA损伤<sup>[55]</sup>。因此, UTX以及H3K27me3的水平对糖尿病肾病的发生发展具有重要的调控作用, 表观遗传修饰尤其是针对H3K27位点甲基化的抑制剂将成为十分有潜力的糖尿病肾病治疗靶点<sup>[56]</sup>。

## 2.4 UTX对炎症及免疫的影响

我们的前期研究还发现, 在小鼠肾小球系膜细胞中过表达UTX可以促进高脂刺激下炎症因子*Il1b*和*Il6*的基因转录<sup>[55]</sup>。LI等<sup>[57]</sup>也发现UTX不仅可以依赖其去甲基化酶活性来降低巨噬细胞中*Il6*基因启动子上H3K27me3的水平, 促进*Il6*转录; 同时也可以与

MLL4相互作用增加 $IFN-\beta$ 的增强子区域H3K4me2的水平,促进 $IFN-\beta$ 的表达。

UTX对免疫反应的调控作用,主要体现在其对T细胞发育及分化的调节。S1P/S1PR1(sphingosine-1-phosphate/sphingosine-1-phosphate receptor 1)在成熟的T细胞迁出胸腺过程中发挥重要作用。MANNA等<sup>[58]</sup>发现,UTX可以去除S1PR1基因增强子上的H3K-27me3,增强S1PR1的转录,从而促进成熟T细胞从胸腺中迁出。此外,UTX还可以调控S100a6、Il2rb、Klrd1、Klrl1、Cxcr3和Tbx21等与自然杀伤T细胞分化成熟相关的基因的转录,促进自然杀伤T细胞的分化<sup>[59]</sup>;并通过促进转录因子Prdm1的转录,负调控细胞毒性T细胞(即CD8<sup>+</sup>T细胞)的记忆维持<sup>[60]</sup>。

## 2.5 UTX与肿瘤

早期研究表明,UTX具有抑制多发性骨髓瘤以及白血病的作用,故长期以来UTX被认为是一种肿瘤抑制因子<sup>[61]</sup>。然而最近的研究表明,UTX在不同类型癌症中所起的作用并不相同。在白血病<sup>[62]</sup>、膀胱癌<sup>[63]</sup>、食道癌<sup>[64]</sup>、淋巴瘤<sup>[65]</sup>、卵巢癌<sup>[66]</sup>、胰腺癌<sup>[67]</sup>以及肺癌<sup>[68]</sup>等癌症中多伴有UTX的失活突变;而在乳腺癌<sup>[69]</sup>、前列腺癌<sup>[70]</sup>、成神经管细胞瘤<sup>[71]</sup>以及宫颈癌<sup>[72]</sup>中则多伴随有UTX的高表达。

UTX可以通过调控成视网膜细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)的基因转录来发挥其肿瘤抑制因子的作用。Rb蛋白是细胞增殖的负调控因子,主要通过抑制转录因子E2F相关的靶基因转录,来限制细胞增殖所需基因的表达。WANG等<sup>[73]</sup>发现,在人急性髓系白血病以及B细胞淋巴瘤中,UTX可以降低Rb基因启动子区域的H3K27me3水平,进而促进该基因的转录,抑制细胞增殖。

但UTX也可以通过促进原癌基因的表达,提高细胞的增殖以及侵袭能力,从而促进癌症的发生发展。KIM等<sup>[74]</sup>的研究表明,在乳腺癌细胞中,UTX一方面可以降低细胞增殖或侵袭相关的基因,如MMP-9、MMP-11、ERBB3、Six1、Cyclin A1、Pim-1,以及CSPG4启动子上H3K27me3的水平;另一方面也可以与MLL4相互作用提高这些基因启动子上H3K4me3的水平,共同促进这些基因的表达,继而增强癌细胞的增殖与侵袭能力。

此外,在胰腺癌研究中还发现,UTX对癌症调控表现出了雌雄差异,即UTX缺失的雄鼠抵抗胰腺癌的能力明显强于雌性小鼠,该研究提示,UTY在

胰腺癌的发生发展过程中可能发挥一定作用,并且UTX对胰腺癌发生发展的调控并不完全依赖其去甲基化酶功能<sup>[67]</sup>。

由于各种癌症中常伴随UTX的异常表达或突变,因此对于癌症的治疗而言,UTX是一个值得期待的靶点,但还需要进行更深入、更详尽的研究。

## 3 结语

从最初集中在发育以及肿瘤领域的研究,到目前对代谢和免疫调控作用的探索,研究人员对于UTX作用机制已积累了一定的数据,但仍有大量未知领域有待探知。现有的机制研究多集中在UTX对基因转录的调控方面,如在机体发育过程中,UTX对Hox的调控;在细胞全能性调控中,UTX对Oct-4等的调控;在肌肉分化和再生过程中,UTX对Myogenin和CKm的调控;以及在糖尿病肾脏病变中,UTX对Jagged1和炎症基因的调控等,提示UTX对疾病的调控具有组织及器官特异性。在今后的研究中,希望研究人员能进一步揭示UTX、JMJD3以及H3K27me3水平在调控胚胎发育过程的异同,以更准确地阐明歌舞伎综合征以及其他发育相关疾病的发病机制。此外,还希望研究人员能在不同种类的细胞和组织中,筛选和研究与UTX特异性结合的蛋白,并研究UTX在非组蛋白甲基化修饰的维持上是否也具有重要作用等。这些研究将有助于进一步探讨UTX在细胞生长、分化和代谢调控中的分子机制,以及其是否能成为有关疾病的治疗靶点。因此,随着探索工具、研究方法的提升,对UTX的生理病理作用的理解和功能挖掘有望产生飞跃性的进展。

## 参考文献 (References)

- [1] GREENFIELD A, CARREL L, PENNISI D, et al. The UTX gene escapes X inactivation in mice and humans [J]. Hum Mol Genet, 1998, 7(4): 737-42.
- [2] GAZOVA I, LENGELING A, SUMMERS K M. Lysine demethylases KDM6A and UTY: the X and Y of histone demethylation [J]. Mol Genet Metab, 2019, 127(1): 31-44.
- [3] ROJAS A, SEPULVEDA H, HENRIQUEZ B, et al. MLL-COMPASS complexes mediate H3K4me3 enrichment and transcription of the osteoblast master gene Runx2/p57 in osteoblasts [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 6244-53.
- [4] JOHANSSON C, TUMBER A, CHE K, et al. The roles of Jumonji-type oxygenases in human disease [J]. Epigenomics, 2014, 6(1): 89-120.
- [5] HONG S, CHO Y W, YU L R, et al. Identification of JmJC domain-containing UTX and JMJD3 as histone H3 lysine 27 de-

- methyases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18439-44.
- [6] VAN DER MEULEN J, SPELEMAN F, VAN VLIERBERGHE P. The H3K27me3 demethylase UTX in normal development and disease [J]. *Epigenetics*, 2014, 9(5): 658-68.
- [7] SHPARGEL K B, SENGOKU T, YOKOYAMA S, et al. UTX and UTY demonstrate histone demethylase-independent function in mouse embryonic development [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(9): e1002964.
- [8] HUBNER M R, SPECTOR D L. Role of H3K27 demethylases Jmjd3 and UTX in transcriptional regulation [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2010, 75: 43-9.
- [9] BURCHFIELD J S, LI Q, WANG H Y, et al. JMJD3 as an epigenetic regulator in development and disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 67:148-57.
- [10] AGGER K, CLOOS P A, CHRISTENSEN J, et al. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development [J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 731-4.
- [11] COPUR O, MULLER J. Histone demethylase activity of Utx is essential for viability and regulation of HOX gene expression in *Drosophila* [J]. *Genetics*, 2018, 208(2): 633-7.
- [12] SZE C C, SHILATIFARD A. MLL3/MLL4/COMPASS family on epigenetic regulation of enhancer function and cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(11): a026427.
- [13] WANG L, SHILATIFARD A. UTX mutations in human cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 168-76.
- [14] WANG S P, TANG Z, CHEN C W, et al. A UTX-MLL4-p300 transcriptional regulatory network coordinately shapes active enhancer landscapes for eliciting transcription [J]. *Mol Cell*, 2017, 67(2): 308-21.
- [15] CHOI H J, PARK J H, PARK M, et al. UTX inhibits EMT-induced breast CSC properties by epigenetic repression of EMT genes in cooperation with LSD1 and HDAC1 [J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(10): 1288-98.
- [16] LI F, WU R, CUI X, et al. Histone deacetylase 1 (HDAC1) negatively regulates thermogenic program in brown adipocytes via coordinated regulation of histone H3 lysine 27 (H3K27) deacetylation and methylation [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(9): 4523-36.
- [17] NGUYEN H, SOKPOR G, PHAM L, et al. Epigenetic regulation by BAF (mSWI/SNF) chromatin remodeling complexes is indispensable for embryonic development [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(10): 1317-24.
- [18] WANG A H, ZARE H, MOUSAVI K, et al. The histone chaperone Spt6 coordinates histone H3K27 demethylation and myogenesis [J]. *EMBO J*, 2013, 32(8): 1075-86.
- [19] GAO Y, HYTTTEL P, HALL V J. Regulation of H3K27me3 and H3K4me3 during early porcine embryonic development [J]. *Mol Reprod Dev*, 2010, 77(6): 540-9.
- [20] BAI G Y, SONG S H, ZHANG Y W, et al. Kdm6a overexpression improves the development of cloned mouse embryos [J]. *Zygote*, 2018, 26(1): 24-32.
- [21] GAYDOS L J, WANG W, STROME S. Gene repression. H3K-27me and PRC2 transmit a memory of repression across generations and during development [J]. *Science*, 2014, 345(6203): 1515-8.
- [22] VANDAMME J, LETTIER G, SIDOLI S, et al. The *C. elegans* H3K27 demethylase UTX-1 is essential for normal development, independent of its enzymatic activity [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(5): e1002647.
- [23] SADASIVAM D A, HUANG D H. Feedback regulation by antagonistic epigenetic factors potentially maintains developmental homeostasis in *Drosophila* [J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(9): jcs210179.
- [24] MICALÉ L, AUGELLO B, MAFFEO C, et al. Molecular analysis, pathogenic mechanisms, and readthrough therapy on a large cohort of Kabuki syndrome patients [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(7): 841-50.
- [25] MIYAKE N, KOSHIMIZU E, OKAMOTO N, et al. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(9): 2234-43.
- [26] LEDERER D, GRISART B, DIGILIO M C, et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 119-24.
- [27] WANG Y R, XU N X, WANG J, et al. Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms [J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(6):528-35.
- [28] YAP K L, JOHNSON A E K, FISCHER D, et al. Congenital hyperinsulinism as the presenting feature of Kabuki syndrome: clinical and molecular characterization of 9 affected individuals [J]. *Genet Med*, 2019, 21(1): 233-42.
- [29] WELSTEAD G G, CREYGHTON M P, BILODEAU S, et al. X-linked H3K27me3 demethylase Utx is required for embryonic development in a sex-specific manner [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(32): 13004-9.
- [30] FROMCHUK E, JANG Y, GE K. Histone H3 lysine 4 methyltransferase KMT2D [J]. *Gene*, 2017, 627: 337-42.
- [31] LAN F, BAYLISS P E, RINN J L, et al. A histone H3 lysine 27 demethylase regulates animal posterior development [J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 689-94.
- [32] QUINONEZ S C, INNIS J W. Human HOX gene disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(1): 4-15.
- [33] SHPARGEL K B, STARMER J, YEE D, et al. KDM6 demethylase independent loss of histone H3 lysine 27 trimethylation during early embryonic development [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(8): e1004507.
- [34] VANDAMME J, SALCINI A E. Catalytic-independent roles of UTX-1 in *C. elegans* development [J]. *Worm*, 2013, 2(2): e22188.
- [35] WANG C, LEE J E, CHO Y W, et al. UTX regulates mesoderm differentiation of embryonic stem cells independent of H3K27 demethylase activity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(38): 15324-9.
- [36] SEENUNDUN S, RAMPALLI S, LIU Q C, et al. UTX mediates demethylation of H3K27me3 at muscle-specific genes during myogenesis [J]. *EMBO J*, 2010, 29(8): 1401-11.
- [37] LEE S, LEE J W, LEE S K. UTX, a histone H3-lysine 27 demethylase, acts as a critical switch to activate the cardiac developmental program [J]. *Dev Cell*, 2012, 22(1): 25-37.
- [38] FARALLI H, WANG C, NAKKA K, et al. UTX demethylase activity is required for satellite cell-mediated muscle regeneration [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1555-65.
- [39] 潘天岳, 刘浩, 符伟国, 等. 血管内皮祖细胞鉴定及其促血管新生机制的研究进展 [J]. *中国临床医学* (PAN T Y, LIU H, FU W G, et al. Research progress on vascular endothelial progenitor



- cells and their mechanism of promoting angiogenesis [J]. *Chinese Journal Of Clinical Medicine*, 2019, 26(4): 635-40.
- [40] NI S, LUO Z, JIANG L, et al. UTX/KDM6A deletion promotes recovery of spinal cord injury by epigenetically regulating vascular regeneration [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(12): 2134-46.
- [41] BLATCHLEY M R, HALL F, WANG S, et al. Hypoxia and matrix viscoelasticity sequentially regulate endothelial progenitor cluster-based vasculogenesis [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(3): eaau7518.
- [42] CHAKRABORTY A A, LAUKKA T, MYLLYKOSKI M, et al. Histone demethylase KDM6A directly senses oxygen to control chromatin and cell fate [J]. *Science*, 2019, 363(6432): 1217-22.
- [43] LOWRY W E, PLATH K. The many ways to make an iPS cell [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11): 1246-8.
- [44] WANG W P, TZENG T Y, WANG J Y, et al. The EP300, KDM5A, KDM6A and KDM6B chromatin regulators cooperate with KLF4 in the transcriptional activation of POU5F1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52556.
- [45] MANSOUR A A, GAFNI O, WEINBERGER L, et al. The H3K27 demethylase Utx regulates somatic and germ cell epigenetic reprogramming [J]. *Nature*, 2012, 488(7411): 409-13.
- [46] VAN HEEMST D. Insulin, IGF-1 and longevity [J]. *Aging Dis*, 2010, 1(2): 147-57.
- [47] MAURES T J, GREER E L, HAUSWIRTH A G, et al. The H3K27 demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* lifespan in a germline-independent, insulin-dependent manner [J]. *Aging Cell*, 2011, 10(6): 980-90.
- [48] JIN C, LI J, GREEN C D, et al. Histone demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* life span by targeting the insulin/IGF-1 signaling pathway [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(2): 161-72.
- [49] GIL A, OLZA J, GIL-CAMPOS M, et al. Is adipose tissue metabolically different at different sites [J]? *Int J Pediatr Obes*, 2011, 6:13-20.
- [50] OTA K, TONG K I, GOTO K, et al. The H3K27 demethylase, Utx, regulates adipogenesis in a differentiation stage-dependent manner [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173713.
- [51] OTA K, KOMURO A, AMANO H, et al. High fat diet triggers a reduction in body fat mass in female mice deficient for Utx demethylase [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10036.
- [52] ZHA L, LI F, WU R, et al. The histone demethylase UTX promotes brown adipocyte thermogenic program via coordinated regulation of H3K27 demethylation and acetylation [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(41): 25151-63.
- [53] DE JONG P E, VERHAVE J C, PINTO-SIETSMA S J, et al. Obesity and target organ damage: the kidney [J]. *Int J Obes*, 2002, 26: S21-S4.
- [54] MAJUMDER S, THIEME K, BATCHU S N, et al. Shifts in podocyte histone H3K27me3 regulate mouse and human glomerular disease [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 483-99.
- [55] CHEN H, HUANG Y, ZHU X, et al. Histone demethylase UTX is a therapeutic target for diabetic kidney disease [J]. *J Physiol*, 2019, 597(6): 1643-60.
- [56] COOPER M, WARREN A M. A promising outlook for diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(2): 68-70.
- [57] LI X, ZHANG Q, SHI Q, et al. Demethylase Kdm6a epigenetically promotes IL-6 and IFN-beta production in macrophages [J]. *J Autoimmun*, 2017, 80: 85-94.
- [58] MANNA S, KIM J K, BAUGE C, et al. Histone H3 Lysine 27 demethylases Jmjd3 and Utx are required for T-cell differentiation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8152.
- [59] BEYAZ S, KIM J H, PINELLO L, et al. The histone demethylase UTX regulates the lineage-specific epigenetic program of invariant natural killer T cells [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(2): 184-95.
- [60] YAMADA T, NABE S, TORIYAMA K, et al. Histone H3K27 demethylase negatively controls the memory formation of antigen-stimulated CD8(+) T cells [J]. *J Immunol*, 2019, 202(4): 1088-98.
- [61] TSAI M C, WANG J K, CHANG H Y. Tumor suppression by the histone demethylase UTX [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(11): 2043-4.
- [62] ROCHA-VIEGAS L, VILLA R, GUTIERREZ A, et al. Role of UTX in retinoic acid receptor-mediated gene regulation in leukemia [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(19): 3765-75.
- [63] ATALA A. Re: Loss of tumor suppressor KDM6A amplifies PRC2-regulated transcriptional repression in bladder cancer and can be targeted through inhibition of EZH2 [J]. *J Urol*, 2017, 198(5): 984-5.
- [64] LI S H, LU H I, HUANG W T, et al. The prognostic significance of histone demethylase UTX in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): E297.
- [65] LI X, ZHANG Y, ZHENG L, et al. UTX is an escape from X-inactivation tumor-suppressor in B cell lymphoma [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2720.
- [66] SAKAKI H, OKADA M, KURAMOTO K, et al. GSKJ4, a selective jumonji H3K27 demethylase inhibitor, effectively targets ovarian cancer stem cells [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(12): 6607-14.
- [67] ANDRICOVICH J, PERKAIL S, KAI Y, et al. Loss of KDM6A activates super-enhancers to induce gender-specific squamous-like pancreatic cancer and confers sensitivity to BET inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 512-26.
- [68] TERASHIMA M, ISHIMURA A, WANNA-UDOM S, et al. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition by KDM6A histone demethylase in lung cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(4): 1407-13.
- [69] PARK U H, KANG M R, KIM E J, et al. ASXL2 promotes proliferation of breast cancer cells by linking ERalpha to histone methylation [J]. *Oncogene*, 2016, 35(28): 3742-52.
- [70] MOROZOV V M, LI Y, CLOWERS M M, et al. Inhibitor of H3K27 demethylase JMJD3/UTX GSK-J4 is a potential therapeutic option for castration resistant prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 62131-42.
- [71] ROBINSON G, PARKER M, KRANENBURG T A, et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma [J]. *Nature*, 2012, 488(7409): 43-8.
- [72] SOTO D R, BARTON C, MUNGER K, et al. KDM6A addiction of cervical carcinoma cell lines is triggered by E7 and mediated by p21CIP1 suppression of replication stress [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(10): e1006661.
- [73] WANG J K, TSAI M C, POULIN G, et al. The histone demethylase UTX enables RB-dependent cell fate control [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(4): 327-32.
- [74] KIM J H, SHARMA A, DHAR S S, et al. UTX and MLL4 coordinately regulate transcriptional programs for cell proliferation and invasiveness in breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1705-17.