

组蛋白去甲基酶UTX在发育和疾病中的作用

高萌 姜琦 黄星卫 王楠 庞楠 雷蕾*

(哈尔滨医科大学组织学与胚胎学教研室, 哈尔滨 150081)

摘要 UTX(ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome)是抑制性组蛋白H3K27me3的特异性去甲基化酶, 和甲基转移酶PRC2共同调控H3K27me3。此外, UTX也是组蛋白H3K4甲基转移酶MLL3/MLL4的组成部分。UTX参与胚胎发育、HOX基因的表达和重编程等生命过程。在歌舞伎综合征中, UTX突变是关键的致病因素。同时, UTX作为肿瘤抑制因子参与多种实体肿瘤和血液肿瘤的产生。该文总结了UTX在正常发育和疾病发生中的作用及近期研究的重大突破, 并结合我们的研究探讨了UTX对体细胞重编程的影响。

关键词 UTX; H3K27me3; 组蛋白去甲基酶; 体细胞重编程

Functions of Histone Demethylase UTX in Developments and Diseases

GAO Meng, JIANG Qi, HUANG Xingwei, WANG Nan, PANG Nan, LEI Lei*

(Department of Histology and Embryology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract UTX (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome) is a histone demethylase that targets tri-methyl groups on H3K27 (lysine 27 of histone H3). UTX dynamically regulates the methylation of H3K27 together with specific methyltransferase PRC2. Furthermore, UTX is a member of MLL3/MLL4 H3K4 methyltransferase complex. UTX is indispensable for biological development, as it is needed for embryonic development, HOX gene expression and somatic cell reprogramming. Constitutional mutation of UTX has a strong relationship with Kabuki Syndrome, a special hereditary disorder. Meanwhile, UTX is identified as a tumor suppressor which regulates multiple human cancers. Here, we summarize the functions of UTX in developments and diseases with the current research progresses, and explore the effect of UTX in somatic cell reprogramming combined with our study.

Keywords UTX; H3K27me3; histone demethylase; somatic cell reprogramming

2004年, 第一个组蛋白去甲基酶赖氨酸特异性去甲基酶(lysine-specific demethylase-1, LSD1)的发现推动了组蛋白甲基化动态调控的发展^[1]。2007年, 多个实验室相继报道了组蛋白H3第27位赖氨酸上的三甲基化(H3K27me3)的去甲基酶UTX(ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome)与

JMJD3(jumonji domain containing 3)^[2-3]。UTX由X染色体编码, 并可逃逸X染色体失活。UTX特异性移除H3K27me3上的甲基基团从而激活基因转录^[3]。同时, UTX是组蛋白H3K4甲基转移酶MLL3/MLL4的亚单位, 因此, UTX通过调节H3K27me3和H3K4me3的动态变化来调控表观修饰^[4]。UTX的敲除实验揭示

收稿日期: 2019-06-06 接受日期: 2019-08-06

国家自然科学基金(批准号: 31671545)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0451-86674518, E-mail: leiys2002@yahoo.com

Received: June 6, 2019 Accepted: August 6, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31671545)

*Corresponding author. Tel: +86-451-86674518, E-mail: leiys2002@yahoo.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5165>

了其在生命体正常发育中的重要作用, 包括胚胎发育、胚层及组织特异性分化^[5-9]。同时, 科学家就UTX的基因缺陷与疾病发生之间的关系展开了一系列研究。2009年, HAAFTEN等^[10]研究发现, UTX作为肿瘤抑制因子参与了包括食管癌、多发性骨髓瘤和肾脏肿瘤在内的多种恶性肿瘤的发生与发展。2012年, MIYAKE等^[11]发现, 在某些歌舞伎面谱综合征(Kabuki Syndrome, KS)患者中, UTX的点突变是关键的致病因素。随着对重编程研究的深入, MASOUR等^[12]发现, UTX可促进细胞和原始生殖细胞的重编程过程, 揭示了UTX在重编程中的关键作用。UTX自从作为组蛋白去甲基化酶被发现以来, 一直是表观遗传学界的研究热点。在这篇综述中, 我们汇总了UTX的突破性进展及其在发育与疾病中的作用, 并对其在体细胞重编程中的作用进行了分析。

1 UTX的结构

UTX由X染色体编码, 其N-端包含6个TPR(tetratricopeptide repeat)结构域, C末端含有1个JmjC结构域。UTX基因能够逃脱X染色体失活, 并广泛表达于人和鼠体内^[2-3]。UTX与UTY(ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, Y chromosome)、JMJD3同属

于JmjC结构域蛋白家族的一个亚家族KDM6家族。UTY是UTX在Y染色体上的同源物, 与UTX有88%的高度同源性。UTX与UTY都具有JmjC结构域和TPR结构域, 其中JmjC结构域是组蛋白H3K27me3去甲基酶活性的主要结构域, 而TPR结构域则在蛋白质相互作用上发挥着重要作用。这个亚家族的另一个成员JMJD3, 虽然缺失TPR结构域, 但在JmjC结构域内外与UTX、UTY仍具有高度同源性^[3]。已有实验证明, UTX和JMJD3在体内和体外都具有H3K27me3去甲基酶活性, 后续实验也发现UTY(KDM6C)在体外也具有去甲基酶活性^[13]。KDM6蛋白家族结构见图1。

组蛋白H3K27的甲基化介导转录抑制, 其甲基化水平由特异性甲基转移酶多梳蛋白抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)与UTX和JMJD3共同调控^[2,14]。2007年, ISSAEVA等^[4]利用免疫共沉淀的方法识别出UTX是组蛋白H3K4甲基转移酶MLL3/MLL4的组成部分之一, 揭示了组蛋白H3K-27me3的去甲基化与H3K4甲基化在基因转录抑制与激活过程中的动态调控作用。图2展示了UTX参与H3K4me3甲基化转移酶的构成并介导H3K27me3的特异性去甲基化^[15]。

从秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)、果

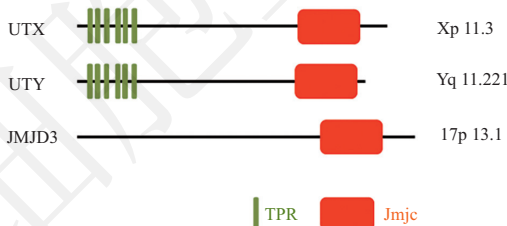


图1 KDM6蛋白家族的结构(根据参考文献[3]修改)

Fig.1 The structures of KDM6 family (modified from reference [3])

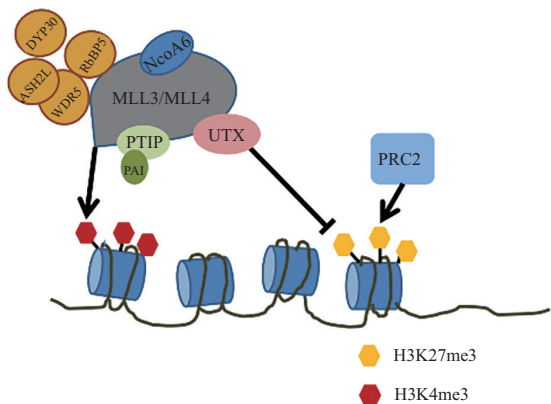


图2 UTX介导H3K27me3去甲基并参与H3K4甲基转移酶MLL3/MLL4复合物的形成(根据参考文献[15]修改)

Fig.2 UTX mediates H3K27me3 demethylation and involves in the formation of MLL3/MLL4 complex (modified from reference [15])

蝇(*Drosophila melanogaster*)到人类, UTX、UTY与JMJD3在进化上具有高度保守性的同时也存在物种间的差异性^[2,16-17]。在果蝇中, 仅有1种直系同源物dUTX^[16]。而在秀丽隐杆线虫中, 存在与UTX/UTY/JMJD3家族高度同源的4类蛋白质: XJ193、XO59、XP71和XJ118。其中, XJ118含有TPR结构域和JmjC结构域, 暗示其与UTX的高度同源性, 而其他3种蛋白质则与JMJD3更相似^[17]。

2 UTX在发育中的作用

2.1 调控胚胎干细胞的分化

胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)是从早期胚胎或原始性腺中分离出来的具有多能性的细胞, 具有分化成任何胚层的能力。胚胎干细胞的分化意味着多能性和自我更新能力的丢失, 其细胞命运也得到特化^[18]。在这个过程中, 染色质重塑对自我更新相关基因和发育相关基因的动态调控至关重要。组蛋白H3K27的甲基化能够抑制组织特异性发育相关基因的表达, 维持胚胎干细胞的自我更新和多能性。而在胚胎干细胞的分化过程当中, 这些发育相关基因的重新激活与H3K27me3的去甲基过程密不可分^[19]。由此可推测, 组蛋白H3K27me3的特异性去甲基化酶UTX影响胚胎干细胞的分化能力。

事实上, TORRES等^[20]的UTX敲除及补救实验证实了上述推测: 他们构建了条件性敲除UTX的鼠胚胎干细胞, 并对其分化能力进行检测, 发现敲除组ESCs在向三胚层分化的过程中, 外胚层标记物Msi1(Musashi 1)、Sox1(SRY-box containing gene1)及中胚层标记物VEGFR2(vascular endothelial growth factor receptor 2)和T(Brachyury)的表达出现了明显的下调, 而内胚层主要标记物FoxA2(forkhead box A2)、Sox17(SRY-box containing gene 17)、Sall4(sal-like 4)等的表达未受影响。在此基础上引入野生型和催化失活型UTX皆能补救其缺失造成的分化异常。此外, ChIP实验发现, UTX直接结合到外胚层标记基因Msi1和Sox1以及中胚层标记基因Brachyury的启动子区域, 并且这些区域只存在H3K4me3水平的增加而没有发现H3K27me3水平的改变。由此可知, 中胚层和外胚层的分化需要UTX的调控, 但这种调控并不依赖它对H3K27me3的去甲基化酶活性。

UTX对组蛋白H3K27me3的去甲基化酶活性也

是胚胎干细胞分化所不可缺少的。在胚胎干细胞中, 大多数分化特异性基因的启动子区都存在抑制性表观修饰H3K27me3和活性表观修饰H3K4me3共定位的现象, 维持基因处于抑制但可被激活的转录中止状态, 即二价态。维甲酸诱导分化开始后, UTX被招募到这些基因的启动子区, 降低H3K27me3的水平, 分解二价基因, 从而促进分化相关基因的转录。这一过程需要UTX的去甲基酶活性^[21]。

2.2 UTX调控HOX基因表达

同源盒基因(Homeobox genes, HOX)是一组在进化上十分保守的基因, 编码的同源异型蛋白是一类调控早期胚胎发育及前后轴形成的转录因子, 调节下游靶基因的激活或抑制。迄今为止, 在脊椎动物中已发现39个HOX基因, 定位在4条染色体上, 因此被分为4簇, HOXA、HOXB、HOXC、HOXD^[22]。UTX靶向到HOX基因簇, 去除H3K27me3, 从而募集PRC1和H2A单泛素化对HOX基因进行调控。在HERK293T细胞内敲减UTX后发现, HOXA和HOXC的表达受到了抑制, 同时检测到HOXA13和HOXC4基因启动子区域的组蛋白H3K27me2/3水平的上升^[23]。同样的, 科学家在果蝇体内进行的实验证实了UTX对HOX基因的调控依赖于其去甲基酶活性。UTX突变型果蝇在母体与合子时期都无法表达UTX蛋白, 且无法维持多种HOX基因在不同组织中的表达, 在补救实验中, 引入野生型UTX片段gUTXwt即可补救表型的异常, 然而转入催化失活的UTX蛋白gUTXcd并不能挽救异常表型。以上证据表明, UTX对HOX基因的调控需要其组蛋白去甲基化酶活性^[24]。

HOX家族作为发育调控相关基因, 是动物胚胎前后轴形成过程中的关键因子, 其时间与空间上的恰当表达与前后轴发育密切相关。而在这个过程中, UTX也起到了至关重要的作用。科学家以斑马鱼为研究对象, 抑制斑马鱼UTX1基因后, 部分动物胚胎后轴发育相关基因HOXA9B、HOXC8A、HOXC12B和HOXD12A的表达量显著下调, 而胚胎前轴发育相关基因则没有明显变化^[25]。而在胚胎发育方面, 抑制UTX1, 斑马鱼出现受精后24 h发育迟缓, 受精后48 h后轴形态异常, 且尾部体节间距显著缩短等现象。这些发现都表明, 抑制UTX1会影响HOX基因的表达以及后轴发育的缺陷^[25]。

2.3 UTX影响胚胎发育

小鼠发育到E8.5(胚胎第8.5天), UTX高表达于

心脏、神经管前区、神经嵴细胞以及体节中;到了E11.5(胚胎第11.5天),UTX在心脏、肌节、肢芽、皮质和眼睛等组织中富集。UTX在发育的胚胎中的广泛分布表明,其在胚胎发育过程中发挥着至关重要的作用^[5]。雌性纯合敲除型($X^{Utx-}X^{Utx-}$)胚胎在发育中期(E9.5~E12.5)即出现胚胎致死现象,同时伴随发育迟缓、神经管闭合异常和心脏畸形等缺陷;而半敲杂合型($X^{Utx-}X^{Utx+}$)的小鼠则能够存活并具备生殖能力^[8]。在雄性小鼠中敲除UTX($X^{Utx-}Y^{Uty+}$)则有约20%的胚胎可发育至成年并繁殖后代,但较同窝野生型小鼠体型小且存活率降低。这表明,UTY可部分代偿UTX在胚胎发育中的作用^[7]。为探究UTX影响胚胎发育的作用机制,SHPARCEL等^[26]条件性敲除了UTX和JMJD3的催化结构域,发现胚胎仍能发育成完整个体且表型正常,揭示UTX在胚胎发育中的作用并不依赖于对H3K27me3的去甲基化活性。

3 UTX与疾病发生

3.1 UTX与歌舞伎综合征

UTX的原发性功能缺失会导致歌舞伎综合征即KS的发生,这种罕见的先天性异常综合征又叫做歌舞伎面谱综合征(Kabuki make-up syndrome),NIIKAWA和KUROKI^[27]在1981年首先报道了这种疾病。歌舞伎综合征患者表现为特殊面容,轻度至重度的精神发育迟缓,内脏和骨骼肌发育异常,生长发育受阻等^[28]。流行病学研究发现,歌舞伎综合征的发病率为1/32 000,这种疾病呈散发状态且无明显性别差异^[29]。2010年,科学家通过外显子测序技术,第一次识别了MLL2基因突变是歌舞伎综合征的发病机制之一^[30],且在KS患者中,MLL2突变率为55%~80%^[11,30]。MIYAKE等^[11]在对32名未发生MLL2突变的KS患者的研究中,在3位患者中检测到UTX功能缺失的现象。在对神经嵴细胞功能的研究中,研究人员发现,UTX突变的歌舞伎综合征包含JmjC结构域突变及TRP结构域突变2种突变类型,表明UTX突变型歌舞伎综合征的发生既依赖UTX的去甲基酶活性,也具有催化非依赖性^[31]。

3.2 肿瘤抑制因子UTX

组蛋白的翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)受组蛋白甲基转移酶和去甲基化酶的共同调节,调控基因转录并影响细胞的增殖、分化与死亡。酶调节机制的异常将会改变染色质构型并干

扰正常转录,而这两种改变正是肿瘤细胞的特征。2009年,HAAFTEN等^[10]在多发性骨髓瘤、食管鳞状上皮细胞癌和肾细胞癌等肿瘤组织内发现了UTX的失活型突变,并识别UTX为第一个在人类肿瘤中突变的组蛋白脱甲基化酶基因。随后,KANDOTH等^[32]利用TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库与DNA测序技术,在3 281种肿瘤中发现了127个关键性突变基因,其中就包括UTX。

膀胱癌是世界第9大常见的癌症类型,而移行细胞癌(transitional cell carcinoma, TCC)则是膀胱癌中最常见的类型^[33]。通常将移行细胞癌分为非肌层浸润性(NMI, Ta或T1期)和肌层浸润性(MI, T2到T4期)。到目前为止,新诊断的移行细胞癌患者中,75%为NMI型,25%为MI型^[34]。在对TCC患者进行外显子测序和体细胞突变基因筛选时,识别出包括UTX、MLL-MLL3、CREBBP-EP300、NCOR1、ARID1A和CHD6等在内的大量染色质重塑基因的异常^[35]。UTX是TCC中第2大显著改变的癌症相关基因,仅次于TP53^[34]。有意思的是,UTX在NMI型和MI型中皆有高频的酶失活型突变,这种突变导致了PRC2与H3K27me3在胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)基因启动子上的富集,从而抑制了IGFBP3基因的表达。而IGFBP3的沉默则与膀胱癌的高危复发性密切相关^[34]。

UTX的突变不仅出现在以膀胱癌为主的实体肿瘤中,也存在于许多血液肿瘤中^[36-38]。2012年,JANKOWSKA等^[39]首次报道,在慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)患者中发现UTX突变。在体内条件性敲除UTX后,小鼠出现了脾大、单核细胞增多和髓外造血等类CMML的症状。UTX的缺失影响造血干细胞的自我更新,并促使造血干细胞向髓系进行分化^[38]。GOZDECKA等^[39]对急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的研究发现,在造血干细胞和祖细胞内条件性敲除UTX的小鼠中,63%的小鼠表现出AML的症状,证明UTX能够抑制髓系白血病的发生。此作用并不依赖于UTX的催化活性,而依赖于UTX对致癌型ETS(E-twenty-six)程序和抑癌型GATA程序的抑制^[39]。

4 UTX促进体细胞重编程

体细胞重编程,即擦除体细胞记忆并获得类似胚胎干细胞的多能性状态的过程^[40]。目前,体细胞

重编程包括体细胞核移植(somatic cell nuclear transfer, SCNT)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)^[41-42]。在这个过程中, 转录组和染色体修饰的改变起到了不可替代的作用。

多能性是短暂存在于早期胚胎中的可分化为其他细胞类型的特性, 维持细胞多能性的基因即多能性基因, 多能性基因编码的蛋白叫做多能性转录因子, 如OCT4、SOX2、NANOG等则是经典的多能性转录因子^[43]。在体外重编程的过程中, 组蛋白H3K27me3去甲基化酶UTX调控多能性的重建, 却并不负责多能性的维持。正确的重编程依赖于UTX对H3K27me3的特异性去甲基化酶催化活性。基因组分析发现, 缺失UTX造成了抑制性表观修饰H3K27me3的脱甲基化异常, 继而直接妨碍了潜在的多能性基因的转录激活。2012年, MANSOUR等^[12]通过敲除-补救实验发现, UTX促进体细胞多能性的重新建立。利用ChIP-seq和ChIP-qPCR技术发现, UTX可直接调控*SALL1*、*SALL4*和*UTF1*等多能性基因, 从而在重编程早期起作用。同时, UTX能够直接与重编程因子OSKM(OCT4、SOX2、KLF4和C-MYC)相互作用并利用组蛋白的去甲基化酶催化活性促进iPSCs的形成。

抑制性表观修饰组蛋白H3K27me3在哺乳动物发育过程以及体细胞重编程的诱导中扮演着关键的角色。在猪克隆胚胎发育早期, H3K27me3的水平明显高于体外受精胚胎。而在克隆胚胎中加入H3K27me3甲基转移酶EZH2抑制剂GSK126孵育48 h后, 显著降低了H3K27me3甲基化水平并大大提高了克隆猪胚胎的发育率, 在成体细胞时期和重编程早期, 抑制H3K27me3也能明显提高iPSCs的诱导效率^[44]。同样地, 克隆牛胚胎的2细胞至8细胞期出现H3K27me3的高甲基化, 阻碍了克隆胚胎的发育, 而在牛的核移植胚胎中, 过表达UTX则显著提高了重编程效率^[45]。在小鼠体细胞核移植实验中, 过表达UTX将囊胚率由38.5%提高到70.2%^[46]。

之前的研究发现, 体细胞核移植胚胎中, rDNA的转录未完全激活^[47], 而过表达UTX后提高了核糖体相关基因47S和18S的表达, 表明rDNA转录对于重编程的重要性。因此我们推测, UTX可以调控rDNA的活性, 促进核糖体蛋白的转录与翻译, 从而促进重编程^[46]。一方面, UTX可以利用其H3K27me3特异性去甲基酶活性擦除rDNA上的抑制性修饰继而激

活转录与翻译; 另一方面, UTX作为MLL3/MLL4的组成成分参与H3K4me3的形成。目前已有研究发现, 在重编程早期, H3K4me2靶向到多能性基因的增强子区^[48], 这个过程与H3K4me3的阅读子WDR5和UTX相互作用实现对ESC自我更新和体细胞重编程的维持和促进^[12,49]。因此, UTX也许能够通过提高rDNA启动子区的H3K4me3水平来调控rDNA活性, 并对体细胞重编程起到至关重要的作用。

5 结语和展望

在这篇综述中, 我们总结并讨论了组蛋白H3K27me3特异性去甲基化酶UTX在生物体正常发育和疾病发生中的重要作用。UTX羧基端的JmjC催化结构域行使组蛋白去甲基功能, 擦除抑制性表观修饰H3K27me3; 其氨基端的TPR结构域参与活跃标记H3K4me3的形成从而激活基因转录并调控各种发育过程。UTX突变引起的组蛋白H3K27me3去甲基异常和染色质结构与修饰的失衡导致基因调控紊乱, 是癌症发生中的关键因素。在未来的研究中, 作为肿瘤抑制因子, 在发生机制的阐述、治疗靶点的研究等方面, UTX的作用都亟待进一步的探索。UTX在细胞重编程中也起到不可忽略的作用, UTX与重编程因子OSKM相互作用, 有效诱导iPSCs的生成; 此外, UTX可以降低核移植胚胎植入前的H3K27me3异常增高从而提高植入前胚胎的发育率, 但机制尚未明确。目前, 体细胞重编程效率依然低下, 因此, 关注UTX在体细胞重编程中的作用并对其机制进行深入探究将有助于推动体细胞重编程研究的发展和实际应用。

参考文献 (References)

- [1] SHI Y, LAN F, MATSON C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, 119(7): 941-53.
- [2] 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.
- [3] HONG S, CHO Y W, YU L R, et al. Identification of JmjC domain-containing UTX and JMJD3 as histone H3 lysine 27 demethylases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18439-44.
- [4] ISSAEVA I, ZONIS Y, ROZOVSKAIA T, et al. Knockdown of ALR (MLL2) reveals ALR target genes and leads to alterations in cell adhesion and growth [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(5): 1889-903.
- [5] LEE S, LEE J W, LEE S K. UTX, a histone H3-lysine 27 de-

- methyrase, acts as a critical switch to activate the cardiac developmental program [J]. *Dev Cell*, 2012, 22(1): 25-37.
- [6] THIEME S, GYARFAS T, RICHTER C, et al. The histone demethylase UTX regulates stem cell migration and hematopoiesis [J]. *Blood*, 2013, 121(13): 2462-73.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] VAN HAAFTEN G, DALGLIESH G L, DAVIES H, et al. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(5): 521-3.
- [11] MIYAKE N, MIZUNO S, OKAMOTO N, et al. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(1): 108-10.
- [12] 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.
- [13] WALPORT L J, HOPKINSON R J, VOLLMAR M, et al. Human UTY(KDM6C) is a male-specific N-methyl lysyl demethylase [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(26): 18302-13.
- [14] SCHWARTZ Y B, PIRROTTA V. Polycomb silencing mechanisms and the management of genomic programmes [J]. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(1): 9-22.
- [15] WANG L, SHILATIFARD A. UTX mutations in human cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 168-76.
- [16] SMITH E R, LEE M G, WINTER B, et al. *Drosophila* UTX is a histone H3 Lys27 demethylase that colocalizes with the elongating form of RNA polymerase II [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(3): 1041-6.
- [17] 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.
- [18] VOUGIOUKLAKIS T, NAKAMURA Y, SALOURA V. Critical roles of protein methyltransferases and demethylases in the regulation of embryonic stem cell fate [J]. *Epigenetics*, 2017, 12(12): 1015-27.
- [19] BOYER L A, PLATH K, ZEITLINGER J, et al. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7091): 349-53.
- [20] MORALES TORRES C, LAUGENSEN A, HELIN K. Utx is required for proper induction of ectoderm and mesoderm during differentiation of embryonic stem cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60020.
- [21] DHAR S S, LEE S H, CHEN K, et al. An essential role for UTX in resolution and activation of bivalent promoters [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(8): 3659-74.
- [22] QUINONEZ S C, INNIS J W. Human *HOX* gene disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(1): 4-15.
- [23] LEE M G, VILLA R, TROJER P, et al. Demethylation of H3K27 regulates polycomb recruitment and H2A ubiquitination [J]. *Science*, 2007, 318(5849): 447-50.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] NIIKAWA N, MATSUURA N, FUKUSHIMA Y, et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency [J]. *J Pediatr*, 1981, 99(4): 565-9.
- [28] COCCIADIFERRO D, AUGELLO B, DE NITTIS P, et al. Dissecting KMT2D missense mutations in Kabuki syndrome patients [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(21): 3651-68.
- [29] SATTUR A, DESHMUKH P K, ABRAHIM L, et al. Kabuki make-up syndrome: a case report with electromyographic study [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(11): Z403-6.
- [30] NG S B, BIGHAM A W, BUCKINGHAM K J, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 790-3.
- [31] SHPARGEL K B, STARMER J, WANG C, et al. UTX-guided neural crest function underlies craniofacial features of Kabuki syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(43): E9046-e55.
- [32] KANDOTH C, MCLELLAN M D, VANDIN F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types [J]. *Nature*, 2013, 502(7471): 333-9.
- [33] HURST C D, ALDER O, PLATT F M, et al. Genomic subtypes of non-invasive bladder cancer with distinct metabolic profile and female gender bias in KDM6A mutation frequency [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 701-15, e7.
- [34] LER L D, GHOSH S, CHAI X, et al. Loss of tumor suppressor KDM6A amplifies PRC2-regulated transcriptional repression in bladder cancer and can be targeted through inhibition of EZH2 [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(378):
- [35] GUI Y, GUO G, HUANG Y, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(9): 875-8.
- [36] REJLOVA K, MUSILOVA A, KRAMARZOVA K S, et al. Low HOX gene expression in PML-RAR α -positive leukemia results from suppressed histone demethylation [J]. *Epigenetics*, 2018, 13(1): 73-84.
- [37] 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.
- [38] ZHENG L, XU L, XU Q, et al. Utx loss causes myeloid transformation [J]. *Leukemia*, 2018, 32(6): 1458-65.
- [39] GOZDECKA M, MEDURI E, MAZAN M, et al. UTX-mediated enhancer and chromatin remodeling suppresses myeloid leukemogenesis through noncatalytic inverse regulation of ETS and

- GATA programs [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(6): 883-94.
- [40] WANG Y, BI Y, GAO S. Epigenetic regulation of somatic cell reprogramming [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2017, 46: 156-63.
- [41] MATOBA S, ZHANG Y. Somatic cell nuclear transfer reprogramming: mechanisms and applications [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(4): 471-85.
- [42] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-76.
- [43] LI M, BELMONTE J C. Ground rules of the pluripotency gene regulatory network [J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(3): 180-91.
- [44] XIE B, ZHANG H, WEI R, et al. Histone H3 lysine 27 trimethylation acts as an epigenetic barrier in porcine nuclear reprogramming [J]. *Reproduction*, 2016, 151(1): 9-16.
- [45] ZHOU C, WANG Y, ZHANG J, et al. H3K27me3 is an epigenetic barrier while KDM6A overexpression improves nuclear reprogramming efficiency [J]. *FASEB J*, 2019, 33(3): 4638-52.
- [46] 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.
- [47] ZHENG Z, JIA J L, BOU G, et al. rRNA genes are not fully activated in mouse somatic cell nuclear transfer embryos [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(24): 19949-60.
- [48] KOCHER R P, SMITH Z D, ADLI M, et al. Reprogramming factor expression initiates widespread targeted chromatin remodeling [J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(1): 96-105.
- [49] ANG Y S, TSAI S Y, LEE D F, et al. Wdr5 mediates self-renewal and reprogramming via the embryonic stem cell core transcriptional network [J]. *Cell*, 2011, 145(2): 183-97.