

组蛋白去甲基化酶KDM3B结构、功能 及其相关疾病研究进展

彭小燕^{1,2,3,4} 叶洲杰^{2,3,4} 王心睿^{2,3,4*}

(¹福建省儿童医院医学研究中心,福州 350011; ²福建省妇幼保健院医学研究中心,福州 350000; ³福建医科大学妇产临床医学院,福州 350000; ⁴国家卫健委非人灵长类生育调节技术评价重点实验室(福建省妇幼保健院),福州 350013)

摘要 表观遗传学是研究在DNA序列不变的前提下,其他机制异常引起基因表达改变并可遗传的学科。组蛋白甲基化/去甲基化修饰是表观遗传学的重要调控机制之一,是甲基化酶和去甲基化酶动态相互作用的结果,其中H3K9的甲基化和去甲基化是近年来研究最深入的组蛋白修饰之一。组蛋白去甲基化酶KDM3B包含一个JmjC结构域,并具有固有的H3K9去甲基化活性,能够特异性去除H3K9me1/2甲基化修饰,调控基因转录、DNA损伤修复,参与细胞增殖、细胞凋亡、干细胞干性维持、肿瘤和遗传病发生发展等。该文就组蛋白去甲基化酶KDM3B的结构、作用机制、生物学功能及其成为一个临床研究和治疗的潜在药理学靶点的可能性作一综述。

关键词 表观遗传;组蛋白去甲基化酶KDM3B;肿瘤;遗传病;生殖系统

Research Progress in the Structure, Function of Histone Demethylase KDM3B and Its Related Diseases

PENG Xiaoyan^{1,2,3,4}, YE Zhoujie^{2,3,4}, WANG Xinrui^{2,3,4*}

(¹Medical Research Center of Fujian Children's Hospital, Fuzhou 350011, China; ²Medical Research Center of Fujian Maternal and Child Health Hospital, Fuzhou 350000, China; ³College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China; ⁴NHC Key Laboratory of Technical Evaluation of Fertility Regulation for Non-Human Primate (Fujian Maternity and Child Health Hospital), Fuzhou 350013, China)

Abstract Epigenetics is a genetic discipline that studies the gene expression changes caused by abnormalities in other mechanisms under the premise of unchanged DNA sequence. Histone methylation/demethylation modification, as a result of the dynamic interaction of methylase and demethylase, is one of the important regulatory mechanisms of epigenetics. The methylation and demethylation of H3K9 is one of the most thoroughly studied histone modifications in recent years. KDM3B contains JmjC domain and has inherent H3K9 demethylation activity. It can specifically remove H3K9me1/2 methylation modification, regulate gene transcription, DNA damage repair, and participate in cell proliferation, cell apoptosis, maintenance of stem cell stemness, occurrence and development of tumors and genetic diseases. This article reviews the structure, mechanism of action, biological function of histone demethylase KDM3B in the pathogenesis and development of disease, and it is expected to be a potential drug target for clinical research and treatment.

Keywords epigenetics; histone demethylase KDM3B; tumors; genetic diseases; reproductive system

收稿日期: 2022-05-31

接受日期: 2022-11-21

国家自然科学基金青年科学基金(批准号: 82000166)和福建省自然科学基金面上项目(批准号: 2020J01344)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18065002860, E-mail: wanxiru@sjtu.edu.cn

Received: May 31, 2022

Accepted: November 21, 2022

This work was supported by the Youth Science Fund Project of National Natural Science Foundation of China (Grant No.82000166) and the General Program of Fujian Natural Science Foundation (Grant No.2020J01344)

*Corresponding author. Tel: +86-18065002860, E-mail: wanxiru@sjtu.edu.cn

表观遗传学是研究在DNA序列不变的前提下, 其他机制异常引起基因表达改变并可遗传的学科, 与人体发育异常、代谢紊乱甚至肿瘤发生密切相关^[1-2]。表观遗传机制包括DNA甲基化/去甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码RNA调控等^[3]。随着研究技术的发展, 人们对癌症发生过程中潜在的表观遗传变化有了更深层次的理解, 表观遗传生物标志物不仅可应用于疾病预防、诊断治疗、风险评估、药物监测, 还可作为分子靶标, 通过逆转异常的表现修饰, 开创肿瘤治疗新途径^[2-5]。

组蛋白甲基化和去甲基化修饰则是表观遗传学重要的调控机制之一, 是甲基化酶和去甲基化酶动态相互作用的结果^[6]。核小体是染色质的基本功能单位, 主要由核心组蛋白H2A、H2B、H3、H4各2分子和缠绕1.75圈的146 bp DNA组成, 几乎在基因遗传的各个方面都发挥着重要的决定性作用^[7]。每个核心组蛋白包括两个结构域^[8]: 折叠结构域和氨基末端结构域, 后者可接受各种化学修饰包括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化、SUMO化、ADP-核糖基化、生物素化、巴豆酰化、乳酸化、异丁基化等^[9-12]。因此, 在不改变基因序列情况下, 组蛋白化学修饰也能够对基因进行转录调控, 进而影响基因表达和蛋白功能。组蛋白赖氨酸甲基化和去甲基化与染色质激活和抑制有关, 其甲基化活性不仅取决于赖氨酸残基被靶向的位点及甲基化程度, 而且与赖氨酸甲基化发生的基因区域有关^[13]。其中, 组蛋白H3K9甲基化和去甲基化是目前研究最深入的组蛋白修饰之一^[14]。前期研究报道表明, 组蛋白去甲基化酶具有调控基因转录、DNA损伤修复, 参与细胞增殖、凋亡和干细胞干性维持等作用^[15]。组蛋白去甲基化酶KDM3B(histone lysine demethylase 3B)含有JmjC结构域, 并具有固有的H3K9去甲基化活性, 能够特异性去除H3K9me1/2甲基化修饰。本文就组蛋白去甲基化酶KMD3B的结构、作用机制、在疾病发生发展中的生物学功能的最新研究进展作一综述。

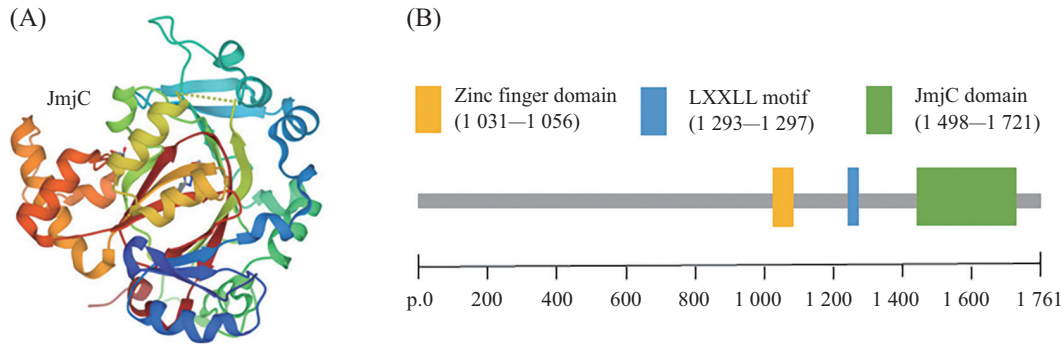
1 组蛋白甲基化和去甲基化

组蛋白甲基化由甲基化转移酶(histone methylation transferase, HMT)来完成, 可发生在精氨酸的胍基和赖氨酸的 ϵ -氨基上, 其中赖氨酸的甲基化转移酶位点主要包括组蛋白H3上的K4、K9、K26、

K27、K36、K79和H4上的K20, 这些位点的生物学效应各不相同, 包括转录激活、转录抑制、转录延伸、DNA损伤修复等^[16-19]。一般认为组蛋白H3中K4、K36和K79的甲基化通常与转录激活相关, 而组蛋白H3中K9、K27和H4中K20的甲基化通常与转录抑制相关^[20]。组蛋白H3K9甲基化作用具有多重性, 主要与异染色质的形成有关。组蛋白H3K9甲基化大量存在于成体细胞逆座子及部分基因启动子区域, 通常被认为是细胞间命运转换的壁垒^[21]。组蛋白H3K9me2修饰主要富集在异染色质区域, 可促进转座子及其他重复序列的沉默, 而三甲甲基化的H3K9则集中于中心体周围的异染色质中, 表明不同的甲基化状态标示明显不同的异染色质区, 并且研究发现, 肿瘤中的基因沉默通常伴随着H3K9的高甲基化^[22]。组蛋白去甲基化由组蛋白去甲基化酶(histone demethylases, HDMS)来完成, 前期研究报道, 可将组蛋白赖氨酸去甲基化酶分为赖氨酸特异性去甲基化酶1(lysine-specific demethylase 1, LSD1)和包含JmjC结构域的JMJD家族蛋白^[6,23-25]。前者含有黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, 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3种甲基化的赖氨酸^[26]。在人类基因组中, 大约有30种蛋白含有JmjC结构域, 该结构域高度保守, 包含2个组氨酸和1个谷氨酸, 根据蛋白序列和功能, JMJD家族蛋白大致被分为KDM2、KDM3、KDM4、KDM5、KDM6、KDM7、JmjC-only等多个亚家族(图1)^[20,27-31]。这些亚家族组蛋白去甲基化酶选择性催化不同底物, 发挥不同的生物学功能(图2)^[18,32-50]。

2 KDM3B结构、作用机制及生物学功能

KDM3B、KDM3A和JMJD1C是KDM3家族中的3个重要成员, 该家族成员包含1个JmjC结构域, 并具有固有的H3K9去甲基化活性^[20,51-53]。KDM3B最初被命名为5qNCA, 位于常染色体5q31上, 共有24个外显子, 编码分子量为191 kDa的核蛋白, 蛋白全长包括1 761个氨基酸, 是一种H3K9me1/me2特异性去甲基化酶, 于2001年被首次鉴定出来。KDM3B蛋白包含1个高度保守的锌指结构域(Cys-X2-Cys-X7-His-X2-Cys-X2-Cys-X4-Cys-X2-Cys)、1个JmjC结构



A: KDM3B三级晶体结构(JmjC结构域, PDB ID: 4C8D); B: KDM3B重要结构域示意图。

A: KDM3B tertiary crystal structure (JmjC domain, PDB ID: 4C8D); B: schematic diagram of important domain of KDM3B.

图3 KDM3B蛋白结构

Fig.3 The structure of KDM3B protein

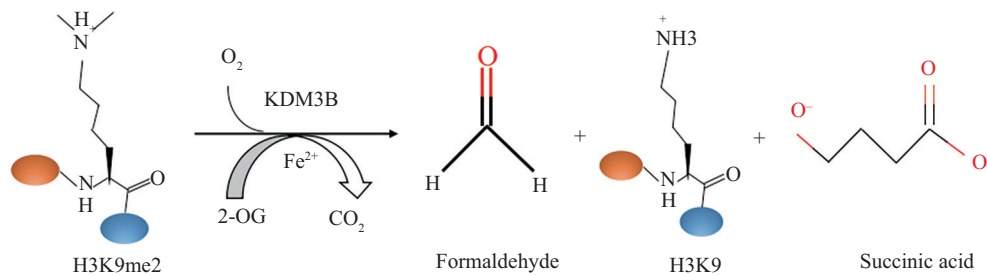


图4 KDM3B催化去甲基化机制(根据Uniprot网站修改)

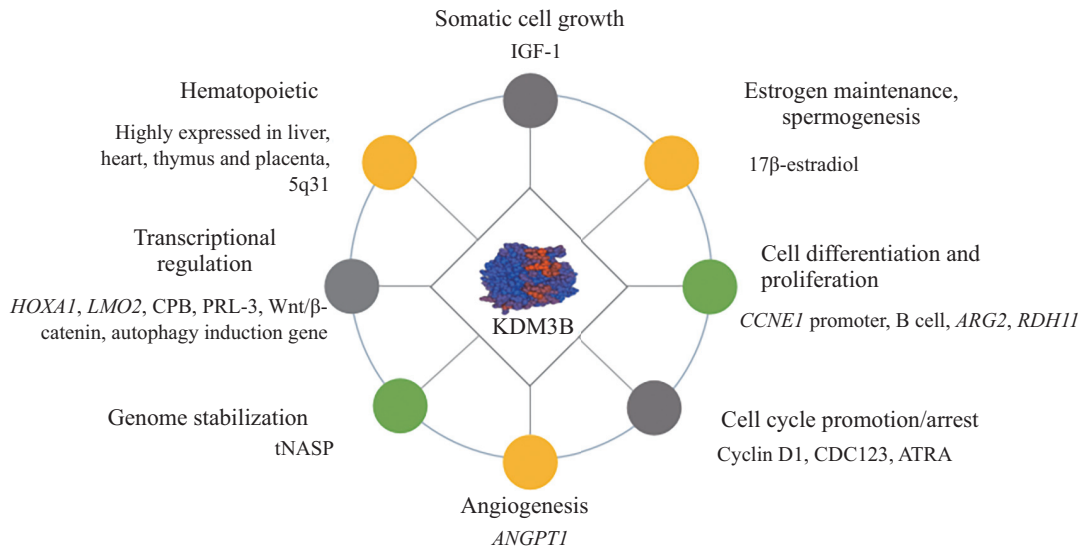
Fig.4 Catalytic demethylation of KDM3B (modified from the Uniprot)

化状态的赖氨酸和甲醛^[31]。

KDM3B在人体多种组织细胞中都有表达,在心脏、骨骼肌、肾脏、胎盘和肝脏以及CD34⁺细胞和急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞系中高水平存在^[22],说明该基因在生物生长发育过程中起着重要作用。另外,KIM等^[14]用多个小鼠组织样本进行组织印迹分析,发现野生型KDM3B在肝脏、心脏和胎盘中大量存在,而N末端1-1 002位氨基酸缺失的KDM3B转录本在胎盘和胸腺中高度表达,这一发现表明KDM3B在造血中起着重要作用。另外,由于KDM3B能够特异性地去除H3K9me1/2甲基化修饰,因此,其在基因转录调控、基因组稳定、细胞分化增殖、血管生成等多种生物学过程中也起着关键作用(图5)。SAAVEDRA等^[54]确定KDM3B是组蛋白成熟级联反应中的一个新角色,有助于调节组蛋白供应。KDM3B缺失使组蛋白伴侣tNASP表达水平增加,导致组蛋白H3和H4积累,进而扰乱染色质组装。同时,研究人员还发现癌症患者KDM3B突变率较高,并且与基因组不稳定性相关。以上信息表明KDM3B在微调

组蛋白供应以及保持基因组完整性方面起着重要作用。JIANG等^[55]研究表明,KDM3B负责细胞周期蛋白E1启动子的H3K9去甲基化,可促进细胞周期蛋白E1表达和B细胞增殖。此项研究进而揭示了H3K9去甲基化在B细胞增殖中的关键作用。HAN等^[56]报道了KDM3B通过下调血管生成调节基因ANGPT1的表达而抑制血管生成。

以往研究报道KDM3A参与了多种生物学过程,包括核受体激活、精子生成、能量代谢、低氧调节、性激素受体活性调节和肿瘤发生等^[57-59]。文献报道显示,KDM3A在前列腺癌、大肠癌、肾癌等多种肿瘤中呈高表达,在肺腺癌、尤文肉瘤、膀胱癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等多种肿瘤中通过调控基因转录活性或与其他因子相互作用等多种途径促进肿瘤的进程^[60-66]。KDM3A还被发现在小鼠的呼吸发生、肥胖和糖尿病心血管并发症中起作用^[39,67-68]。JMJD1C最初被认为是一种雄激素受体辅激活剂,通过p450c17启动子上的H3K9去甲基化调节小鼠类固醇生成^[67,69]。随后,JMJD1C被证明可以通过与关键因子相互作用来促进AML细胞生存,参与维持不同



KDM3B: 组蛋白去甲基化酶3B; 5q31: 5号染色体3区1带; CPB: 帽子结合蛋白; PRL-3: 肝再生磷酸酶3; tNASP: 睾丸型细胞核自身抗原精子蛋白; *ANGPT1*: 血管生成素1基因; Cyclin D1: 特异性周期蛋白D1; CDC123: 细胞分裂周期因子; ATRA: 全反式维甲酸; *CCNE1*: 细胞周期调节蛋白E1基因; *ARG2*: 精氨酸酶II基因; *RDH11*: 视网膜脱氢酶11基因; IGF-1: 类胰岛素生长因子1。

KDM3B: histone demethylase 3B; 5q31: zone 3 band 1 of chromosome 5; CPB: cap binding protein; PRL-3: liver regenerative phosphatase 3; tNASP: testis type nuclear autoantigen sperm protein; *ANGPT1*: angiogenin 1 gene; Cyclin D1: specific cyclin D1; CDC123: cell division cycle factor; ATRA: all-trans retinoic acid; *CCNE1*: cell cycle regulatory protein E1 gene; *ARG2*: arginase II gene; *RDH11*: retinal dehydrogenase 11 gene; IGF-1: insulin-like growth factor 1.

图5 KDM3B的生物学功能

Fig.5 The biological function of KDM3B

AML细胞的白血病进程^[53]。

综上所述, 目前关于KDM3A和JMJD1C的研究主要集中于肿瘤和慢性疾病, 而KDM3B除了在癌症中研究较多外, 已被证实在遗传病中也有重要的作用。另外, 有研究表明KDM3B和KDM3C对白血病的发生发展可能呈相反作用, KDM3B可能参与白血病细胞的生长抑制和细胞分化, 而JMJD1C则相反。因此, 笔者对KDM3B进行综述有助于加深对其相关疾病的认识, 并为肿瘤或遗传病的表观遗传学治疗提供新的思路。

3 KDM3B与疾病

3.1 KDM3B在癌症中的作用

研究报道, 表观遗传因子KDM3B在不同类型细胞中发挥不同的生理作用, 在血液系统恶性肿瘤和实体瘤细胞中KDM3B对于肿瘤发生发展具有双向调节作用, 图6总结了KDM3B涉及的相关疾病及导致疾病发生的分子调控机制。

3.1.1 KDM3B与血液系统恶性肿瘤 在血液系统恶性肿瘤细胞中, KDM3B最初被认为是一个候选肿瘤抑制基因, 对造血系统恶性肿瘤具有抑制活性,

与白血病发生、发展有关, 因为它位于5q31染色体区域, 这是骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和急性髓系白血病患者中经常缺失的区域^[22,51,70-72]。研究表明有1/3 MDS患者表现为KDM3B基因所在的5q31位点缺失^[73]。XU等^[74]发现, KDM3B在混合谱系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)和PML/RAR α 重排的急性髓细胞性白血病(AML)患者中低表达。此外, 过表达KDM3B导致5q缺失细胞系(包括MUTZ-1和MUTZ-8)集落形成抑制。KDM3B潜在下游靶点为HOXA1(癌症驱动基因), 但它不直接与HOXA1基因启动子区结合, 而是通过与维甲酸反应元件RARE结合来抑制HOXA1表达, 最终表现出潜在肿瘤抑制活性。WANG等^[75]发现, 敲低KDM3B可促进细胞周期进展和阻止粒细胞分化, 进而促进急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL) NB4细胞的生长。ChIP-seq和ATAC-seq实验证明, 敲低KDM3B提高了H3K9me1水平, 降低了H3K9me2水平, 并增加了染色质的可及性。此外, 敲低KDM3B可抑制全反式维甲酸(all-transretinoic acid, ATRA)诱导的PML/RAR α 癌蛋白降解。综上所述, KDM3B能够通过维持染

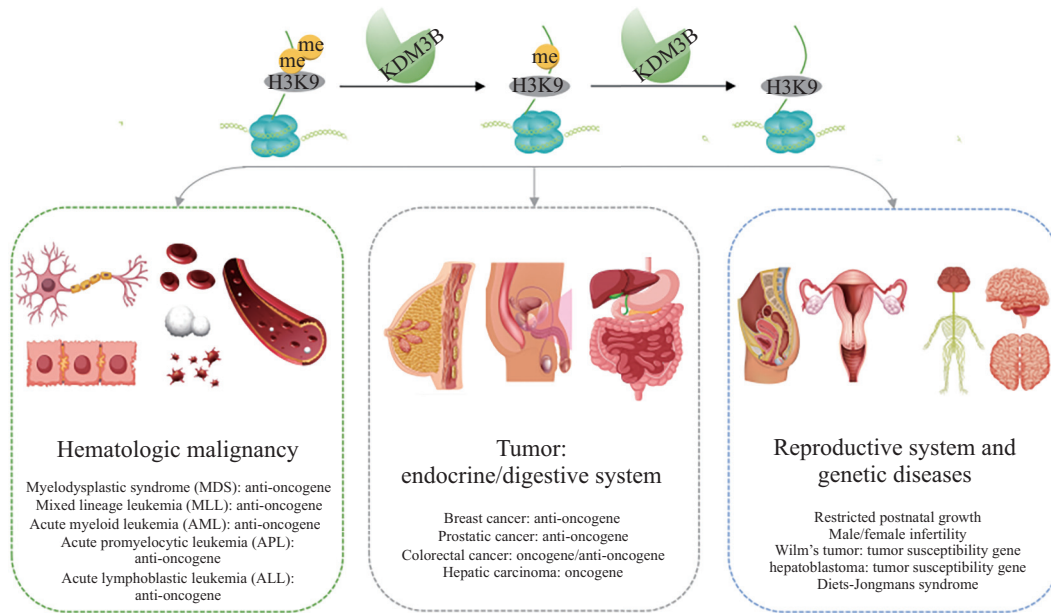


图6 KDM3B分子调控机制及相关疾病

Fig.6 Molecular regulatory mechanism of KDM3B and related diseases

色质的致密状态和促进 ATRA 介导的 PML/RAR α 降解来抑制 APL 的进展。然而, KDM3B 随后被证明具有肿瘤促进活性, 在急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 中过表达, 其潜在的下游靶点为 *lmo2* (癌症驱动基因), KDM3B 与 CBP 一起被招募到 *lmo2* 启动子区域, 随后通过增加该区域的 H3K9me1/2 去甲基酶活性来激活 *lmo2* 基因转录, 进而促进白血病发生^[14]。以上信息证实 KDM3B 可通过其表观遗传调节靶基因转录活性, 对白血病发生发展起着重要作用。

3.1.2 KDM3B 与实体瘤 在内分泌系统中, *KDM3B* 作为肿瘤抑制基因发挥作用。PAOLICCHI 等^[76] 研究发现 KDM3B 在正常乳腺组织中的表达水平明显高于乳腺癌和乳腺癌切除术后 5 年无复发的患者乳腺组织, 且 KDM3B 高表达与良好的预后相关。在淋巴结阴性 (LNneg) 肿瘤亚群中, KDM3B 低表达与更短的无复发生存期 (recurrence free survival, RFS) 相关。SARAC 等^[77] 首次揭示了 KDM3B 在不依赖雄激素受体的去势抵抗性前列腺癌 (Castration resistant prostate cancer, CRPC) 细胞增殖中的特异性和依赖性, 在所有测试的染色质修饰酶基因中 *KDM3B* 具有最强的抗增殖作用。全转录组分析显示, LNCaP-abl 细胞中的 *KDM3B* 缺失后, 基因表达谱发生变化, 代谢酶基因如 *ARG2* 和 *RDH11* 下调 (*ARG2*/*RDH11* 在健康前列腺组织中高表达)。代谢组学分

析显示, *KDM3B* 敲除后几个关键氨基酸减少, 但详细分子机制未知。

消化系统中, *KDM3B* 蛋白功能既有抑癌作用也有致癌作用, 表现出蛋白功能的不一致性。LIU 等^[78] 研究发现, *KDM3B* 作为 PRL-3 相关蛋白, 在结直肠癌细胞中富集, 其表达水平受该蛋白调控。PRL-3 进入细胞核后, 可以通过抑制 *KDM3B* 表达影响组蛋白 H3K9 甲基化水平, 从而影响细胞内的 DNA 甲基化水平, 使肿瘤中的抑癌基因沉默, 最终促进结直肠癌的侵袭与转移。在结直肠癌中 PRL-3 水平与 *KDM3B* 表达水平呈负相关。LI 等^[79] 报道了 *KDM3* 家族通过表观遗传调控 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因转录, 在人类结直肠癌干细胞 (colorectal cancer stem cells, CSCs) 的致瘤性和存活性中起着重要作用。*KDM3B* 耗竭显著降低了人类结直肠干细胞的致瘤潜能和耐药性。从机制上讲, *KDM3B* 不仅可以去除 H3K9me2 的甲基化, 而且有助于组蛋白甲基转移酶 MLL1 的招募, 进而间接促进 H3K4 甲基化, 而甲基化的 H3K4 可促进 BCL9/PYGO 向染色质募集, 最终激活 Wnt 信号通路相关基因转录。JUNG 等^[80] 报道了 *KDM3B* 在营养缺乏的 HCT116 细胞 (一种结直肠癌细胞系) 中通过 H3K9me2 去甲基化诱导自噬相关基因的转录激活来调节自噬, 进而促进肿瘤的发生。AN 等^[81] 证明了 *KDM3B* 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者肝组织中过表达。通过 CRISPR/Cas9 敲

除 *KDM3B* 可以延长肝癌细胞周期和抑制细胞增殖。RNA-seq 结果显示, *KDM3B* 敲除细胞系细胞周期调控基因 (如 *Cyclin D1* 和 *CDC123*) 表达显著下调。此结果提示 *KDM3B* 是细胞周期调控中的一个关键表观遗传因子, 在肝细胞癌中调控染色质动力学和基因转录。

KOOL 等^[82]在成年人音速刺猬驱动髓母细胞瘤 (sonic-hedgehog-driven medulloblastoma, SHH-MB) 中鉴定出几个复发性突变, 这些突变在儿童 SHH-MB 中未被发现或非常罕见。

3.2 *KDM3B*在遗传领域的作用

在儿童癌症中, *KDM3B* 似乎也是一种多效性癌症易感基因。迄今为止报道了 4 种 *KDM3B* 致病突变与 4 种不同的癌症有关: 2019 年, MAHAMDALLIE 等^[83]发现了两个 *KDM3B* 新发突变, 一个是肾母细胞瘤患儿携带的错义突变 c.3422A>G, 该患儿臀部色素沉着过度, 另一个是患有肝母细胞瘤的患儿携带的截短突变 c.916_917delAG, 临床表现为色素沉着过度、自闭症和智力障碍 (intellectual disability, ID)。2018 年, DIETS 及其团队^[84]报道一名患有急性髓系白血病、轻度智力障碍、先天性甲状腺功能减退和先天性髋关节发育不良的女孩携带一个截短突变 c.277G>T (p.Glu93*), 以及一名患有霍奇金淋巴瘤、中度智力残疾、脐带和腹股沟疝的男孩携带一个新发错义突变 c.3095A>T。以上数据为 *KDM3B* 是儿童癌症前期基因提供了有力证据。

在遗传病中, 该基因杂合突变可引起 Diets-Jongmans 综合征, 呈常染色体显性遗传模式。该疾病的主要临床特征包括身材矮小, 发育迟缓 (developmental delay, DD) 或轻度至中度智力发育障碍, 特殊面容如尖下巴、长耳朵、睑裂、眼睑下垂、宽鼻尖、薄上唇朱砂等。其他临床症状包括新生儿喂养困难、先天性膈疝、肌张力低下、自闭症、癫痫等。DIETS 等^[85]通过外显子组测序在 14 个散发患者和 3 个患有不同程度 ID 或 DD、身材矮小的父母中鉴定出 14 种 *KDM3B* 错义突变和截短突变 (包括 10 个新发变异、2 个母源性变异、1 个父源性变异和 4 个遗传模式未知变异)。这些患者具有额外的表型特征, 包括婴儿期喂养困难、关节过度活动以及特殊面容, 如宽嘴、尖下巴、长耳朵和低鼻小柱等。另外, 两名患者在童年时期患急性髓系白血病和霍奇金淋巴瘤。该基因的遗传耐受性分析及患者中鉴定出的

错义突变和截短突变的致病性分析表明, *KDM3B* 单倍剂量不足是 Diets-Jongmans 综合征的潜在致病机制^[85-86]。通过使用混合面部识别模型, 发现携带 *KDM3B* 致病性突变的患者显著聚集在一起, 并且表现出与智力障碍个体相似的面部特征。*KDM3B* 致病性突变会导致以智力低下、身材矮小和面部畸形为特征的综合征。

3.3 *KDM3B*在生殖系统疾病中的作用

LIU 等^[87]在一些 *KDM3B* 基因敲除小鼠中观察到该小鼠出生后生长受限和雌性不育。研究者发现 *KDM3B* 敲除可使肾脏和血液中的 IGFBP-3 表达量均降低, 从而导致 IGF-1 加速降解和循环 IGF-1 浓度降低。同时还发现 *KDM3B* 在女性生殖器官包括卵巢、输卵管和子宫中高表达。在雌性小鼠中敲除 *KDM3B* 会导致不规则的发情周期, 排卵能力、受精率和子宫蜕膜反应、17 β -雌二醇循环水平均下降 50% 以上。重要的是, 这些女性的生殖表型与卵巢和子宫中 H3K9me1/2/3 水平显著升高有关。该结果表明, *KDM3B* 介导的 H3K9 去甲基化在维持循环 IGF-1、出生后体细胞生长、循环 17 β -雌二醇和女性生殖功能中起着重要作用。另外, LIU 等^[88]还发现 *KDM3B* 蛋白在小鼠睾丸的多种类型细胞 (包括睾丸间质细胞、支持细胞、精原细胞和处于不同分化阶段的精母细胞) 中高表达。他们还在附睾头、前列腺和精囊的上皮细胞中观察到 *KDM3B* 蛋白。在小鼠中敲除 *KDM3B* 会导致精子发生和产仔数减少, 精子活力显著降低, 并显著延长性行为潜伏期, 表明 *KDM3B* 对于雄性小鼠正常配子形成和动物交配胚胎发育起着重要作用。

4 总结与展望

基因组医学时代, 人们对表观遗传学修饰调节基因表达有了更深的认识, 许多疾病的发生机制并不是由基因突变造成的, 往往是由于表观遗传学修饰异常导致基因表达改变而引起的。表观遗传机制研究对于疾病发生发展、临床诊断及药物治疗等具有重要意义。

甲基化与去甲基化作用是由甲基化酶和去甲基化酶动态相互作用的结果, 是最常见且研究较深入的表观遗传修饰之一, 对于稳定调节基因表达具有关键作用。组蛋白去甲基化酶 *KDM3B* 通过调控组蛋白赖氨酸甲基化过程及参与形成靶基因启动子

复合物,影响细胞周期进程、细胞增殖和凋亡,进而促进或抑制肿瘤的发生发展。一方面,*KDM3B*被认为是髓系白血病、结直肠癌和乳腺癌的肿瘤抑制基因^[14,70,78],并且通过下调血管生成素样蛋白1来抑制血管生成^[56]。另一方面,研究表明*KDM3B*定位于*lmo2*基因的启动子区域,并驱动ALL的发生^[14]。*KDM3B*通过激活Wnt信号通路相关基因,在人类结直肠癌干细胞的致瘤性和存活性中起着至关重要的作用^[79]。另外,*KDM3B*介导的H3K9去甲基化在雌性不育、精子发生等生殖系统疾病中也存在重要作用。在基因层面,*KDM3B*的致病性变异会引发儿童遗传病,如Diets-Jongmans综合征、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤等。

虽然以往研究表明,从表观遗传调控到基因层面*KDM3B*与肿瘤、生殖系统疾病及遗传病存在相关性,但由于导致疾病的分子机制复杂,其潜在的下游靶基因及信号通路还有待进一步挖掘。未来的研究可借助于高通量测序、基因编辑、串联质谱等研究手段,联合分子生物学、表观遗传学、蛋白质组学、生物信息学等多组学,在不同疾病的生理和病理状态下深入研究*KDM3B*的生物学功能和分子调控机制。此外,鉴于*KDM3B*在多个系统肿瘤中都有异常表达,且对调控肿瘤发生发展表现出抑制或者促进作用,在特定肿瘤中研究其对肿瘤细胞增殖、侵袭、耐药等的作用,以*KDM3B*作为一个新的潜在的药理学靶点对研发新型抗肿瘤药物具有重要研究价值。

参考文献 (References)

- [1] GOLDBERG A D, ALLIS C D, BERNSTEIN E. Epigenetics: a landscape takes shape [J]. *Cell*, 2007, 128(4): 635-8.
- [2] KANWAL R, GUPTA K, GUPTA S. Cancer epigenetics: an introduction [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1238: 3-25.
- [3] IACOBUZIO-DONAHUE C A. Epigenetic changes in cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 229-49.
- [4] COSTA F F. Non-coding RNAs, epigenetics and complexity [J]. *Gene*, 2008, 410(1): 9-17.
- [5] ZHANG L, LU Q, CHANG C. Epigenetics in health and disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1253: 3-55.
- [6] LABB R M, HOLOWATYJ A, YANG Z Q. Histone lysine demethylase (KDM) subfamily 4: structures, functions and therapeutic potential [J]. *Am J Transl Res*, 2013, 6(1): 1-15.
- [7] HAUER M H, GASSER S M. Chromatin and nucleosome dynamics in DNA damage and repair [J]. *Genes Dev*, 2017, 31(22): 2204-21.
- [8] BLACK J C, VAN RECHEM C, WHETSTINE J R. Histone lysine methylation dynamics: establishment, regulation, and biological impact [J]. *Mol Cell*, 2012, 48(4): 491-507.
- [9] CIAFR S, CARITO V, FERRAGUTI G, et al. How alcohol drinking affects our genes: an epigenetic point of view [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(4): 345-56.
- [10] CAVALIERI V. The expanding constellation of histone post-translational modifications in the epigenetic landscape [J]. *Genes*, 2021, 12(10): 1596.
- [11] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-80.
- [12] ZHU Z, HAN Z, HALABELIAN L, et al. Identification of lysine isobutyrylation as a new histone modification mark [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(1): 177-89.
- [13] 张丽, 戴勇. 组蛋白赖氨酸甲基化与去甲基化 [J]. *医学分子生物学杂志*(ZHANG L, DAI Y. Methylation and demethylation of histone lysine [J]. *Journal of Medical Molecular Biology*), 2008, 5(3): 273-7.
- [14] KIM J Y, KIM K B, EOM G H, et al. KDM3B is the H3K9 demethylase involved in transcriptional activation of *lmo2* in leukemia [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(14): 2917-33.
- [15] SHI Y, WHETSTINE J R. Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases [J]. *Mol Cell*, 2007, 25(1): 1-14.
- [16] BEDFORD M T, CLARKE S G. Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why [J]. *Mol Cell*, 2009, 33(1): 1-13.
- [17] WYSOCKA J, ALLIS C D, COONROD S. Histone arginine methylation and its dynamic regulation [J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 344-55.
- [18] CLOOS P A, CHRISTENSEN J, AGGER K, et al. The putative oncogene GASC1 demethylates tri- and dimethylated lysine 9 on histone H3 [J]. *Nature*, 2006, 442(7100): 307-11.
- [19] QIAN C, ZHOU M M. SET domain protein lysine methyltransferases: Structure, specificity and catalysis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(23): 2755-63.
- [20] MARTIN C, ZHANG Y. The diverse functions of histone lysine methylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(11): 838-49.
- [21] YANG H, BAI D, LI Y, et al. Allele-specific H3K9me3 and DNA methylation co-marked CpG-rich regions serve as potential imprinting control regions in pre-implantation embryo [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(5): 783-92.
- [22] HU Z, GOMES I, HERRIGAN S K, et al. A novel nuclear protein, 5qNCA (LOC51780) is a candidate for the myeloid leukemia tumor suppressor gene on chromosome 5 band q31 [J]. *Oncogene*, 2001, 20(47): 6946-54.
- [23] 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.
- [24] KLOSE R J, ZHANG Y. Regulation of histone methylation by demethylimination and demethylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(4): 307-18.
- [25] TSUKADA Y, FANG J, ERDJUMENT-BROMAGE H, et al. Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins [J]. *Nature*, 2006, 439(7078): 811-6.
- [26] NOTTKE A, COLAI COVO M P, SHI Y. Developmental roles of the histone lysine demethylases [J]. *Development*, 2009, 136(6): 879-89.
- [27] XIANG Y, ZHU Z, HAN G, et al. JARID1B is a histone H3 lysine 4 demethylase up-regulated in prostate cancer [J]. *Proc Natl*

- Acad Sci USA, 2007, 104(49): 19226-31.
- [28] GREER E L, SHI Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(5): 343-57.
- [29] 唐凯, 左佳辉, 余斌, 等. 组蛋白去甲基化酶5的结构、功能及其抑制剂研究进展[J]. *药学进展*(TANG K, ZUO J H, YU B, et al. Progress of research on the structures, functions of histone demethylase 5 and related inhibitors [J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*), 2020, 44(9): 644-55.
- [30] 杨卓瑾, 张玉向, 杨茜茜, 等. 组蛋白去甲基化酶KDM7家族在脑疾病中研究进展[J]. *遗传*(YANG Z J, ZHANG Y X, YANG X X, et al. The role of histone demethylases of KDM7 family in brain-related disorders [J]. *Hereditas*), 2022, 44(1): 25-35.
- [31] MARKOLOVIC S, LEISSING T M, CHOWDHURY R, et al. Structure-function relationships of human JmjC oxygenases-demethylases versus hydroxylases [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2016, 41: 62-72.
- [32] YAMANE K, TATEISHI K, KLOSE R J, et al. PLU-1 is an H3K4 demethylase involved in transcriptional repression and breast cancer cell proliferation [J]. *Mol Cell*, 2007, 25(6): 801-12.
- [33] CLOOS P A, CHRISTENSEN J, AGGER K, et al. Erasing the methyl mark: histone demethylases at the center of cellular differentiation and disease [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(9): 1115-40.
- [34] XIANG Y, ZHU Z, HAN G, et al. JMJD3 is a histone H3K27 demethylase [J]. *Cell Res*, 2007, 17(10): 850-7.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] ALLIS C D, BERGER S L, COTE J, et al. New nomenclature for chromatin-modifying enzymes [J]. *Cell*, 2007, 131(4): 633-6.
- [38] HUANG J, SENGUPTA R, ESPEJO A B, et al. p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1 [J]. *Nature*, 2007, 449(7158): 105-8.
- [39] TATEISHI K, OKADA Y, KALLIN E M, et al. Role of Jhd2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance [J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 757-61.
- [40] 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.
- [41] WANG J, HEVI S, KURASHI J K, et al. The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 125-9.
- [42] ZHAO E, TANG C, JIANG X, et al. Inhibition of cell proliferation and induction of autophagy by KDM2B/FBXL10 knock-down in gastric cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2017, 36: 222-9.
- [43] KUANG Y, LU F, GUO J, et al. Histone demethylase KDM2B upregulates histone methyltransferase EZH2 expression and contributes to the progression of ovarian cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3131-44.
- [44] LIN Q, WU Z, YUE X, et al. ZHX2 restricts hepatocellular carcinoma by suppressing stem cell-like traits through KDM2A-mediated H3K36 demethylation [J]. *EBioMedicine*, 2020, 53: 102676.
- [45] LU D H, YANG J, GAO L K, et al. Lysine demethylase 2A promotes the progression of ovarian cancer by regulating the PI3K pathway and reversing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(2): 917-27.
- [46] MAĆKOWIAK M, LATUSZ J, GŁOWACKA U, et al. Adolescent social isolation affects parvalbumin expression in the medial prefrontal cortex in the MAM-E17 model of schizophrenia [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1): 341-52.
- [47] WALSH R M, SHEN E Y, BAGOT R C, et al. Phf8 loss confers resistance to depression-like and anxiety-like behaviors in mice [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15142.
- [48] LEE K H, PARK J W, SUNG H S, et al. PHF2 histone demethylase acts as a tumor suppressor in association with p53 in cancer [J]. *Oncogene*, 2015, 34(22): 2897-909.
- [49] DENG H, YU B, YU Y, et al. NO66 overexpression rescues ethanol-induced cell apoptosis in human AC16 cardiomyocytes by suppressing PTEN and activating the PI3K/Akt signaling [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2020, 52(10): 1093-101.
- [50] AZIZ N, HONG Y H, JO M, et al. Molecular signatures of JMJD10/MINA53 in gastric cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1141.
- [51] BRAUCHLE M, YAO Z, ARORA R, et al. Protein complex interactor analysis and differential activity of KDM3 subfamily members towards H3K9 methylation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60549.
- [52] OHGUCHI H, HIDESHIMA T, BHASIN M K, et al. The KDM3A-KLF2-IRF4 axis maintains myeloma cell survival [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10258.
- [53] CHEN M, ZHU N, LIU X, et al. JMJD1C is required for the survival of acute myeloid leukemia by functioning as a coactivator for key transcription factors [J]. *Genes Dev*, 2015, 29(20): 2123-39.
- [54] SAAVEDRA F, GURARD-LEVIN Z A, ROJAS-VILLALOBOS C, et al. JMJD1B, a novel player in histone H3 and H4 processing to ensure genome stability [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2020, 13(1): 6.
- [55] JIANG Y, LI C, WU Q, et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2935.
- [56] HAN A, CHAE Y C, PARK J W, et al. Transcriptional repression of ANGPT1 by histone H3K9 demethylase KDM3B [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(7): 401-6.
- [57] OKADA Y, TATEISHI K, ZHANG Y. Histone demethylase JHD2A is involved in male infertility and obesity [J]. *J Androl*, 2010, 31(1): 75-8.
- [58] KRIEG A J, RANKIN E B, CHAN D, et al. Regulation of the histone demethylase JMJD1A by hypoxia-inducible factor 1 alpha enhances hypoxic gene expression and tumor growth [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(1): 344-53.
- [59] GARCIA-BASSETS I, KWON Y S, TELESE F, et al. Histone methylation-dependent mechanisms impose ligand dependency for gene activation by nuclear receptors [J]. *Cell*, 2007, 128(3): 505-18.
- [60] WADE M A, JONES D, WILSON L, et al. The histone demethylase enzyme KDM3A is a key estrogen receptor regulator in breast cancer [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(1): 196-207.
- [61] SECHLER M, PARRISH J K, BIRKS D K, et al. The histone demethylase KDM3A, and its downstream target MCAM, promote

- Ewing Sarcoma cell migration and metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36(29): 4150-60.
- [62] WAN W, PENG K, LI M, et al. Histone demethylase JMJD1A promotes urinary bladder cancer progression by enhancing glycolysis through coactivation of hypoxia inducible factor 1 α [J]. *Oncogene*, 2017, 36(27): 3868-77.
- [63] 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): 4636-46.
- [64] GUO X, SHI M, SUN L, et al. The expression of histone demethylase JMJD1A in renal cell carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2011, 58(2): 153-7.
- [65] RAMADOSS S, SEN S, RAMACHANDRAN I, et al. Lysine-specific demethylase KDM3A regulates ovarian cancer stemness and chemoresistance [J]. *Oncogene*, 2017, 36(46): 6508.
- [66] ZHAN M, WEN F, LIU L, et al. JMJD1A promotes tumorigenesis and forms a feedback loop with EZH2/let-7c in NSCLC cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11237-47.
- [67] KIM S M, KIM J Y, CHOE N W, et al. Regulation of mouse steroidogenesis by WHISTLE and JMJD1C through histone methylation balance [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(19): 6389-403.
- [68] CHEN J, ZHANG J, YANG J, et al. Histone demethylase KDM3a, a novel regulator of vascular smooth muscle cells, controls vascular neointimal hyperplasia in diabetic rats [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 257: 152-63.
- [69] OKADA Y, SCOTT G, RAY M K, et al. Histone demethylase JHDM2A is critical for Tnp1 and Prm1 transcription and spermatogenesis [J]. *Nature*, 2007, 450(7166): 119-23.
- [70] MACKINNON R N, KANNOURAKIS G, WALL M, et al. A cryptic deletion in 5q31.2 provides further evidence for a minimally deleted region in myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer Genet*, 2011, 204(4): 187-94.
- [71] VAJEN B, THOMAY K, SCHLEGELBERGER B. Induction of chromosomal instability via telomere dysfunction and epigenetic alterations in myeloid neoplasia [J]. *Cancers*, 2013, 5(3): 857-74.
- [72] LI S, ALI S, DUAN X, et al. JMJD1B demethylates H4R3me2s and H3K9me2 to facilitate gene expression for development of hematopoietic stem and progenitor cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(2): 389-403.
- [73] KOOISTRA S M, HELIN K. Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(5): 297-311.
- [74] XU X, NAGEL S, QUENTMEIER H, et al. KDM3B shows tumor-suppressive activity and transcriptionally regulates HOXA1 through retinoic acid response elements in acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(1): 204-13.
- [75] WANG X, FAN H, XU C, et al. KDM3B suppresses APL progression by restricting chromatin accessibility and facilitating the ATRA-mediated degradation of PML/RAR α [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 256.
- [76] PAOLICCHI E, CREA F, FARRAR W L, et al. Histone lysine demethylases in breast cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 86(2): 97-103.
- [77] SARAC H, MOROVA T, PIRES E, et al. Systematic characterization of chromatin modifying enzymes identifies KDM3B as a critical regulator in castration resistant prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2020, 39(10): 2187-201.
- [78] LIU Y, ZHENG P, LIU Y, et al. An epigenetic role for PRL-3 as a regulator of H3K9 methylation in colorectal cancer [J]. *Gut*, 2013, 62(4): 571-81.
- [79] LI J, YU B, DENG P, et al. KDM3 epigenetically controls tumorigenic potentials of human colorectal cancer stem cells through Wnt/ β -catenin signalling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(15146).
- [80] JUNG H, SEO S B. Histone lysine demethylase 3B (KDM3B) regulates the propagation of autophagy via transcriptional activation of autophagy-related genes [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236403.
- [81] AN M J, KIM D H, KIM C H, et al. Histone demethylase KDM3B regulates the transcriptional network of cell-cycle genes in hepatocarcinoma HepG2 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2): 576-82.
- [82] KOOL M, JONES D T, JAGER N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3): 393-405.
- [83] MAHAMDALLIE S, YOST S, POYASTRO-PEARSON E, et al. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3(5): 322-31.
- [84] DIETS I J, WAANDERS E, LIGTENBERG M J, et al. High yield of pathogenic germline mutations causative or likely causative of the cancer phenotype in selected children with cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(7): 1594-603.
- [85] DIETS I J, VAN DER DONK R, BALTRUNAITE K, et al. *De novo* and inherited pathogenic variants in KDM3B cause intellectual disability, short stature, and facial dysmorphism [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(4): 758-66.
- [86] WIEL L, BAAKMAN C, GILISSEN D, et al. MetaDome: pathogenicity analysis of genetic variants through aggregation of homologous human protein domains [J]. *Hum Mutat*, 2019, 40(8): 1030-8.
- [87] LIU Z, CHEN X, ZHOU S, et al. The histone H3K9 demethylase Kdm3b is required for somatic growth and female reproductive function [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(5): 494-507.
- [88] LIU Z, OYOLA M G, ZHOU S, et al. Knockout of the histone demethylase Kdm3b decreases spermatogenesis and impairs male sexual behaviors [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(12): 1447-57.