

组蛋白赖氨酸去甲基化酶抑制剂研究进展

杨波^{1,2*}, 陈彦清¹, 张良明¹, 杨胜勇², 李琳丽²

(1. 攀枝花市中心医院, 四川 攀枝花 617067; 2. 四川大学华西医学中心, 四川 成都 610041)

摘要: 组蛋白赖氨酸的甲基化在表观遗传调控中起着关键作用。组蛋白赖氨酸甲基化主要发生在 H3 的 K4、K9、K27、K36、K79 和 H4 的 K20 上, 不同位点的甲基化修饰将导致转录激活或沉默。组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (HKMTs) 和组蛋白赖氨酸去甲基化酶 (HKDMs) 共同调控着组蛋白赖氨酸的甲基化修饰状态。据报道, HKDMs 的错误调控与多种肿瘤的发生和耐药有关, 受到了更多的关注。因此, HKDMs 抑制剂的研究开发意义重大, 既可作为小分子探针研究其生物学功能, 也有望开发为新型抗肿瘤药物。本文将对 HKDMs 抑制剂及其在疾病治疗方面的潜力进行综述。

关键词: 表观遗传; 组蛋白赖氨酸去甲基化酶; 抑制剂; 癌症治疗

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 07-1102-08

Research progress in histone lysine demethylases inhibitors

YANG Bo^{1,2*}, CHEN Yan-qing¹, ZHANG Liang-ming¹, YANG Sheng-yong², LI Lin-li²

(1. Panzihua Central Hospital, Panzihua 617067, China; 2. West China Center of Medical Sciences, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: The methylation of histone lysine plays a pivotal role in epigenetic regulation of gene expression. Histone lysine methylation modifications have 5 sites within histone H3 (K4, K9, K27, K36, K79) and 1 site within histone H4 (K20). Methylation at various sites has been shown to lead to transcriptional activation or silencing. Histone lysine methyltransferases (HKMTs) and histone lysine demethylases (HKDMs) collectively regulate the methylation modification state of histone lysine. It was reported that the mis-regulation of HKDMs is associated with the occurring and resistance of numerous malignant tumors, so more and more attention are received to HKDMs. Therefore, it is great significant in the study and development of HKDMs inhibitors. The inhibitors could be served not only as a tool in the investigation of the biological function, but also could be used as novel anti-cancer agents in the anticancer therapy. In this review, we provide a short summary of the HKDMs inhibitors recently reported and their potential in the treatment of diseases.

Key words: epigenetics; histone lysine demethylases; inhibitor; anticancer therapy

染色体重塑在 DNA 复制、修复, 以及调节表观遗传基因表达的过程中发挥着重要的作用^[1]。DNA 甲基化和组蛋白修饰是染色体重塑的主要表现形式。根据被修饰基团的不同, 组蛋白修饰包括乙酰化、甲

基化和磷酸化。在转录前的组蛋白修饰中, 赖氨酸甲基化被研究的最为广泛^[2]。组蛋白赖氨酸甲基化修饰是造成表观遗传变化的原因之一。

调节赖氨酸甲基化的酶主要分为两类: 组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (histone lysine methyltransferases, HKMTs) 和组蛋白赖氨酸去甲基化酶 (histone lysine demethylases, HKDMs)。HKMTs 负责将甲基从甲基供体转移到组蛋白赖氨酸上, 完成甲基化修饰。而

收稿日期: 2017-01-04; 修回日期: 2017-01-24.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473140).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-812-2238461, E-mail: 964883171@qq.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0012

HKDMs 的功能主要是将甲基从组蛋白赖氨酸上移除, 完成脱甲基过程^[3]。二者生物学功能相反, 共同调节着组蛋白赖氨酸的甲基化状态。

至今已发现的组蛋白赖氨酸去甲基化酶 (HKDMs)^[4]有两类: 一类为赖氨酸特异性去甲基化酶 (lysine specific demethylases, LSDs), 也称 FAD (flavin adenine dinucleotide) 依赖性胺氧化酶, 包括 LSD1 和 LSD2。另一类为 JMJD (Jumonji domain-containing protein) 组蛋白去甲基化酶, 是一类分子中含有 Jumonji 结构域的蛋白家族, 包括 KDM2/7、KDM3、KDM4、KDM5 和 KDM6, 其去甲基催化过程依赖于 Fe(II) 和 α -酮戊二酸 (2-OG) 的参与。

研究表明, 组蛋白赖氨酸去甲基化酶 (HKDMs) 的错误调控和诸多疾病的发生发展密切相关^[5, 6], 如老年性疾病、肿瘤等。此外, 最新研究表明 HKDMs 还与肿瘤药物的耐药有关。因此, HKDMs 已成为抗肿瘤新药开发的重要靶标, 越来越受到人们的关注^[7, 8]。截止目前, 已有较多的 HKDMs 抑制剂被发现^[4, 9, 10]。本文将对 HKDMs 的生物药理学作用以及其抑制剂进行综述, 并展望它们在疾病治疗方面的潜力。

1 LSDs 的生物药理作用及其抑制剂

1.1 LSD1 和 LSD2 的生物药理作用

LSD1 是哈佛医学院施扬课题组于 2004 年发现的第一个组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1)^[11]。该课题组首次确认组蛋白甲基化是一个动态平衡过程。这一发现对组蛋白修饰的作用机制及其相应的药物研究提供了全新

思路。LSD1 是一种黄素腺嘌呤二核苷酸依赖的去甲基化酶, 能够去除 H3K4 和 H3K9 的单、双甲基, 从而调节组蛋白和其他蛋白的相互作用, 并影响基因转录的激活、抑制和染色体失活等过程。

LSD1 的底物, 除组蛋白 H3 外, 还有 P53、DNA 甲基转移酶 1、STAT3^[12]、E2F1 和 MYPT1^[13]等, 通过去甲基化修饰, 调节相应细胞的生物学功能。研究报道, LSD1 和许多转录因子结合, 调控基因的表达。表 1 中总结了 LSD1 调控的靶基因和结合蛋白^[4]。

LSD1 在多种癌症细胞和癌组织中高表达^[14, 15], 如成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌和膀胱癌细胞。此外, RNAi 介导的敲除实验以及 LSD1 抑制实验表明, LSD1 酶和癌细胞的增殖有关, 主要是通过调控存活前基因的表达和 P53 基因转录活性。因此, LSD1 已成为表观遗传学抗肿瘤药物的新靶点^[16, 17], 高活性的 LSD1 抑制剂可作为潜在的抗癌药物, 用于相关癌症的治疗^[18]。

此外, LSD1 也能调控病毒基因的转录^[19]。在单纯性疱疹病毒 (HSV) 和水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 中, 病毒基因在宿主细胞中转录, 需要增加 H3K4 的甲基化水平, 同时降低 H3K9 甲基化水平。为了增加甲基化水平, 病毒需要募集宿主细胞因子 1 (HCF-1) 和 HKMT 复合体, Liang 等^[19]研究发现 LSD1 能与 HKMT 复合体中的 HCF-1 相互作用, 进而开启 H3K9 的去甲基化, 最终降低 H3K9 的甲基化水平。因此, LSD1 抑制剂能阻断 LSD1 的活性导致病毒基因转录过程被抑制, 有望开发为新的抗 HSV 和抗 VZV

Table 1 Genes regulated by LSD1

Regulation	LSD1 target gene	LSD1-binding protein	
Repression	SYN1, MuAchr4, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCG10	REST, CoREST, HDAC1, HDAC2	
	Gfi-1b, C-MYB, NM_026543	Gfi-1, Gfi-1b, CoREST, HDAC1, HDAC2	
	Gh	ZEB1, CoREST, HDAC1, HDAC2, LCoR, PC2	
	PTEN	TLX, CoREST, HDAC1, HDAC2	
	P4.2	TAL1, CoREST, HDAC1, HDAC2	
	CIITA	Blimp-1, HDAC1, HDAC2	
	RAR β , CYP26, p21 WAF1, HOXA1	ASXL1, RAR, HP1	
	E-cadherine, CLDN7, KRT8	Snai1, CoREST, HDAC1	
	TESC, cyclin A1, CSRP2, ADAMTS1, PSMB9	Not identified	
	SFRPs, GATAs	Not identified	
	Ifi202, Ifi204, Hes1, Notch1, HoxA9, HoxA 10:1, HoxA 10:2, Hey1, Hey2, Gata3	SIRT1, CoREST, CtBP1	
	dpp	Not identified	
	Activation	Gh, PRL, TSHB, PIT1	PIT1, WDR5
		PSA	AR, KDM4C
		pS2, GREB1	ER α
Cad, Ncl		Myc, OGG1, Ape1	
S100A8, PLCL1, LEPR, DR1, DEK		Not identified	

的药物。

LSD2 是另一个黄素依赖的赖氨酸去甲基化酶^[20], 于 2009 年被人们发现, 关于它的研究目前并不多。有报道称, 在肿瘤产生和基因激活转录中, LSD2 进行 H3K4 去甲基化有助于 DNA 甲基化^[21]。也有报道称 LSD2 能抑制转录的发生^[22], 同时抑制活性不依赖于它的去甲基化活性。

1.2 LSD1 去甲基化的催化机制

Yang 等^[23]测定了 LSD1-CoREST-H3 复合物的 X-射线晶体结构, 阐明了组蛋白 H3 被识别结合的机制^[24]。结构数据显示, 组蛋白 H3 有 3 个连续的 γ -转角, 形成一个边链空间, 其 N 端被包入含有 Asn、Trp 和 2 个 Asp 残基的阴离子结合口袋。同时, 晶体结构也显示了被甲基修饰赖氨酸邻近 FAD, 证实了 LSD1 去甲基化催化反应由 FAD 介导发生。

LSD1 去甲基化催化反应机制 (图 1) 主要包含 3 个步骤: 脱氢, FAD 从甲基修饰的赖氨酸上脱掉一个氢, 生成亚胺阳离子和 FADH₂; 加水, 在亚胺阳离子中加入一分子水; 脱 CHO, 脱掉一分子 CHO, 生成少一个甲基的赖氨酸。对于二甲基修饰的赖氨酸, 重复前面 3 个步骤, 去掉剩余的一个甲基。值得注意的是, LSD1 仅能对单甲基、二甲基修饰的赖氨酸进行去甲基, 而不能对三甲基修饰的赖氨酸进行去甲基。LSD1 去甲基化催化机制的提出为开发 LSD1 抑制剂奠定了基础。

1.3 LSDs 的抑制剂

1.3.1 基于单胺氧化酶 (MAOs) 的 LSDs 抑制剂

LSD1 是一个胺氧化酶, 它和单胺氧化酶 (MAOs) A 和 B 具有同源性 (约 17.6% 等同性)^[25]。因此, 单胺氧化酶的抑制剂也可以抑制 LSD1。例如, 单胺氧化酶抑制剂化合物 **1** 对 LSD1 的抑制活性 (K_i 值) 在

1 mmol·L⁻¹ 左右。化合物 **2** (反-2-苯基环丙烷胺, PCPA) 和化合物 **3** 被报道对 LSD1 有抑制作用。但是它们对 LSD1 的抑制活性和选择性均不高 (图 2), 因此怎样提高 MAOs 抑制剂对 LSD1 的活性和选择性值得进一步探讨研究。相信基于结构的药物设计将帮助找到答案。

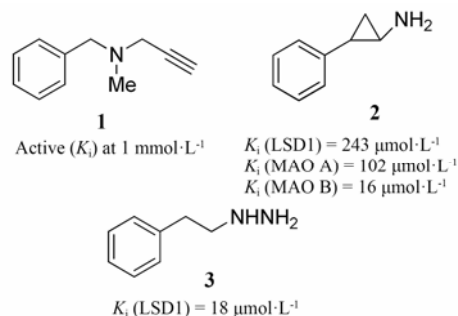


Figure 2 Chemical structures of typical LSD1 inhibitors based on MAOs inhibitors

化合物 **2** 被证明是一个 LSD1 的不可逆抑制剂。其抑制 LSD1 的机制主要是通过与 FAD 的黄素环发生加成反应, 形成共价加成物。尽管化合物 **2** 对 LSD1 的抑制活性较低, 但在高浓度下也能全面抑制 LSD1 的活性, 抑制成神经细胞瘤和膀胱癌细胞的增殖。研究证明, 化合物 **2** 不仅具有抗癌活性, 也具有抗病毒活性。通过对化合物 **2** 的结构改造, 衍生了一系列 LSD1 的抑制剂, 如化合物 **4**~**11** (图 3)^[26,27]。它们都表现出较好的 LSD1 抑制活性 ($K_i < 200 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 尤其是化合物 **9**, 其不仅具有最好的抑制活性 ($K_i = 0.61 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 也具有对 LSD1 最好的选择性。在 HEK293T 细胞中, 化合物 **9** 浓度为 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 明显观测到 H3K4me2 水平增高。通过观察这些化合物的特征, 发现在 MAOs 抑制剂 (如化合物 **2**) 中增加一些大的疏水基团能增加对 LSD1 的选择性。

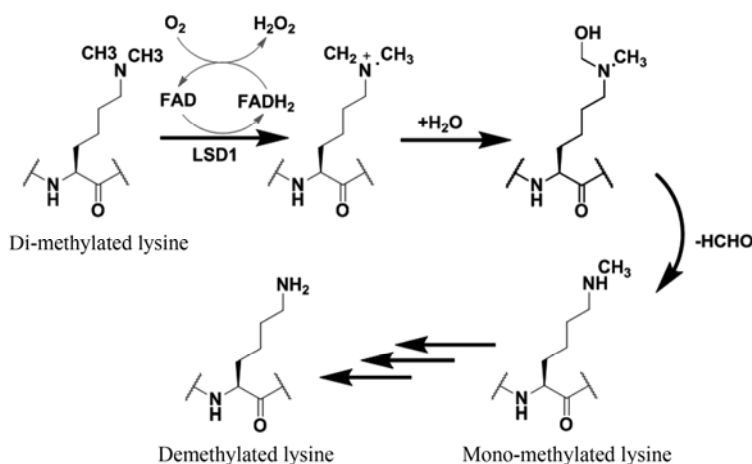


Figure 1 Demethylation process of mono- or di-methylated lysine catalyzed by LSD1

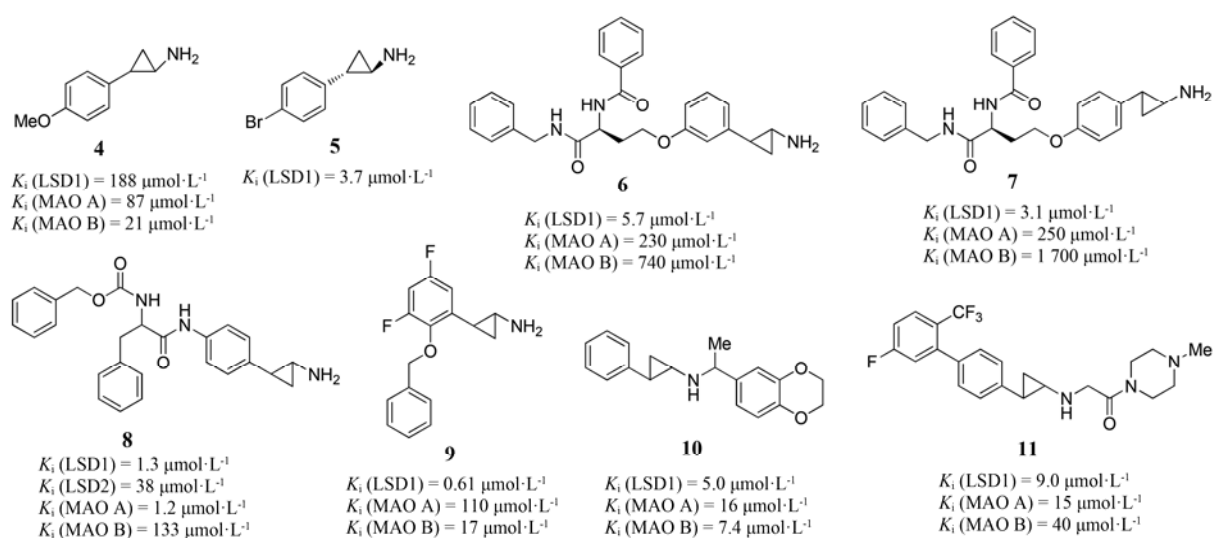


Figure 3 Chemical structures of compounds 4–11

1.3.2 基于小分子肽结构的 LSDs 抑制剂 化合物 12、13 是基于化合物 1、3 设计的具有小分子肽类结构的 LSD1 抑制剂, 通过引入小分子肽结构, 它们对 LSD1 的抑制活性明显提升^[28]。同时也发现化合物 13 的活性明显大于化合物 12 (13 大约是 12 的 25 倍), 这与化合物 1 和 3 对 LSD1 的抑制活性关系表现一致, 说明极性较强的胍基 (-NH-NH₂) 比疏水性较强的炔基具有更优的药效结构 (图 4)。

1.3.3 基于多胺结构的 LSDs 抑制剂 基于多胺的 LSD1 抑制剂也被报道^[29], 它们是基于 LSD1 和 FAD 依赖的多胺氧化酶的同源性设计的抑制剂, 如化合物

14~16。化合物 14 是二胍类化合物, 是 LSD1 的非竞争性的抑制剂 (IC_{50} 约为 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 通过抑制 LSD1 的活性, 显著增加了 H3K4me2 水平, 最终抑制了直肠癌的增殖。化合物 15 是 Sharma 等^[30]报道的硫脲类化合物, 它对 LSD1 抑制效果较好, 能明显增加 H3K4 的甲基化水平。在 LSD1 高表达的 Calu-6 细胞中, 化合物 15 对其增殖抑制活性 (GI_{50}) 在 9~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 内。此外, 当化合物 16 和 DNA 甲基转移酶抑制剂联用处理人结肠癌肿瘤模型, 发现能显著抑制肿瘤的生长。化合物 14~16 的分子结构见图 5。

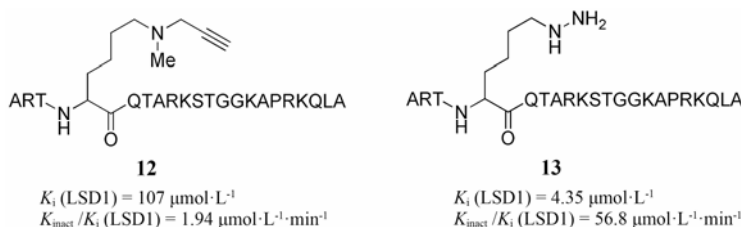


Figure 4 Examples of small peptide-based LSD1 inhibitors

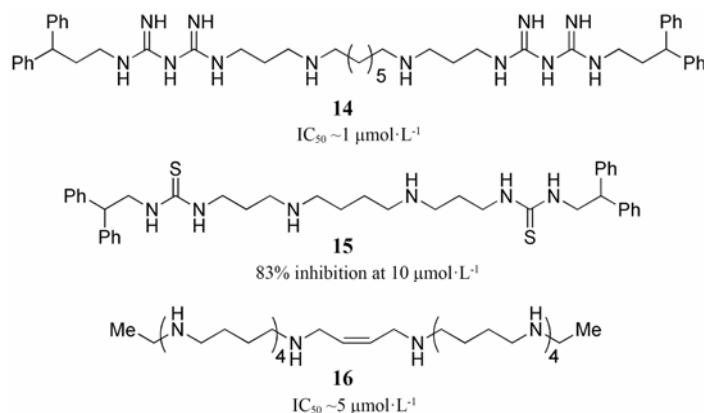


Figure 5 Examples of polyamine-based LSD1 inhibitors

2 JMJD 组蛋白去甲基化酶生物药理作用及其抑制剂

2.1 JMJD 组蛋白去甲基化酶的生物药理作用

前面已提及, JMJD 组蛋白去甲基化酶是另一类重要的组蛋白赖氨酸去甲基化酶^[31], 包括 KDM2/7、KDM3、KDM4、KDM5 和 KDM6, 它们参与许多基因的表达。例如, Klouse 等^[32]发现 KDM3A (另名: JHDM2A/JMJD1A) 通过对 H3K9me3 和 H3K36me3 去甲基, 显著降低了 ASH2 (achaete-scute complex homologue 2 gene) 基因的表达。

研究表明, JMJD 组蛋白去甲基化酶与许多恶性肿瘤的发生和耐药有关^[33, 34], 如 Kauffman 等^[35]发现 KDM4A 与膀胱癌的发生和增生关系密切。KDM4C 的基因敲除结果表明 KDM4C 与食管鳞癌、前列腺癌、乳腺癌、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤的细胞增殖有关。因此, JMJD 组蛋白去甲基化酶已经成为表观遗传的重要靶点, 受到越来越多的关注, 其抑制剂有望成为抗癌治疗的新型武器。

2.2 JMJD 组蛋白去甲基化酶的催化机制

JMJD 组蛋白去甲基化酶的结构特征被广泛研究, 晶体结构的解析使得其结构和结合机制得以阐明^[36], Jumonji 结构域是其催化中心, 活性位点处 α -酮戊二酸 (2-OG) 紧邻 Fe(II)。酶活性中心有 3 个保守的氨基酸, 分别是 2 个组氨酸 (His) 和 1 个谷氨酸 (Glu), 催化过程依赖于 O_2 的参与, 具体脱甲基催化机制见图 6。基于 JMJD 组蛋白去甲基化酶的催化原理和机制, 结合基于结构 (structure-based) 和基于底物 (substrate-based) 的药物设计方法, 药物研究者们发

现了一系列的 JMJD 组蛋白去甲基化酶抑制剂。

2.3 JMJD 组蛋白去甲基化酶的抑制剂

JMJD 组蛋白去甲基化酶 (简称 JMJD 去甲基化酶) 抑制剂是对抗赖氨酸去甲基过程的重要物质, 是调节赖氨酸去甲基诱导的表观基因错误调控和基因异常表达的重要武器, 有望成为表观遗传疾病治疗的新型药物。目前, 根据分子结构和发现原理, JMJD 去甲基化酶的抑制剂主要分为 4 类: α -酮戊二酸 (2-OG) 类似物、基于吡啶 (或咪啶) 的 JMJD 去甲基化酶抑制剂、异羟肟酸类 JMJD 去甲基化酶抑制剂、多酚类 JMJD 去甲基化酶抑制剂及其他。

2.3.1 2-OG 类似物 2-OG 是 JMJD 去甲基化酶脱甲基催化的重要底物, 在催化过程中扮演着重要的角色。通过分析 JMJD 去甲基化酶的晶体结构, 研究者发现了 JMJD 去甲基化酶活性中心氨基酸残基及 2-OG 与 Fe(II) 的重要结合特征。随后, 基于底物的药物设计方法挖掘出许多 2-OG 类似物也具有较好的 JMJD 去甲基化酶抑制活性^[37], 如化合物 17~19 (图 7)。由于 2-OG 类似物是 2-OG 的竞争性抑制剂, 因此, 这类抑制剂普遍存在广谱、选择性差等特点。故该类抑制剂的设计不仅要考虑分子中与 Fe(II) 的络合基团, 同时也要考虑酶活性位点处的空间特征, 增强其与活性位点临近氨基酸的作用力, 才能提高其酶抑制活性和选择性。

2.3.2 基于吡啶 (或咪啶) 的 JMJD 去甲基化酶抑制剂 基于结构的药物设计 (如分子对接) 发现, 某些含羧基吡啶结构 (或羧基咪啶) 的小分子化合物具有较好的 JMJD 去甲基化酶抑制活性, 如化合物 20~

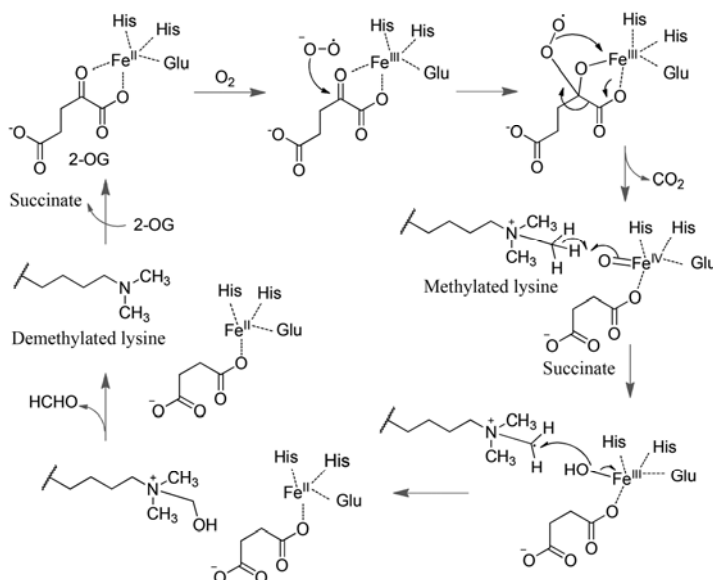


Figure 6 Demethylation process of methylated lysine catalyzed by Jumonji domain-containing protein (JMJD) histone demethylases

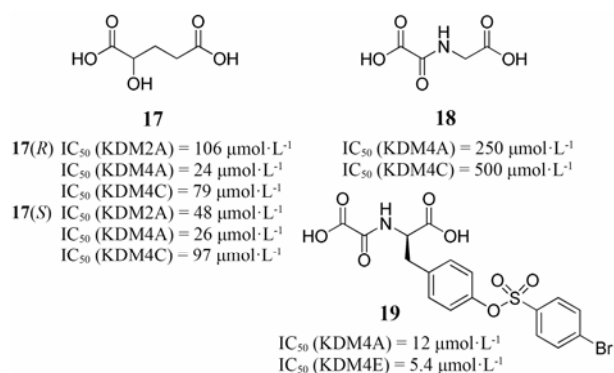


Figure 7 Examples of α -ketoglutarate (2-OG) analogue-based JMJD demethylases inhibitors.

25 (图 8)。这些抑制剂的结构中都含有氢键的受体(吡啶 N 或嘧啶 N), 易于与酶活性中心的氢键供体形成氢键作用, 增加分子结合稳定性。其中, 化合物 22 是杨胜勇团队近期发现的具有羧基嘧啶结构的 KDM5A 的选择性抑制剂 ($IC_{50} = 0.22 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[38], 是通过虚拟高通量筛选结合化学结构改造而得。该化合物在设计时充分考虑了其在酶活性口袋中的结合模式和空间位置, 最终表现出 KDM5A 的选择性。当用化合物 22 处理 KDM5A 高表达的人乳腺癌细胞株 ZR-75-1 后, 细胞中 H3K4me3 的含量明显增加, 且成浓度依赖关系。另外, 化合物 25 (JIB-04) 是 Wang 等^[39]通过细胞高通量筛选发现的 JMJD 去甲基化酶

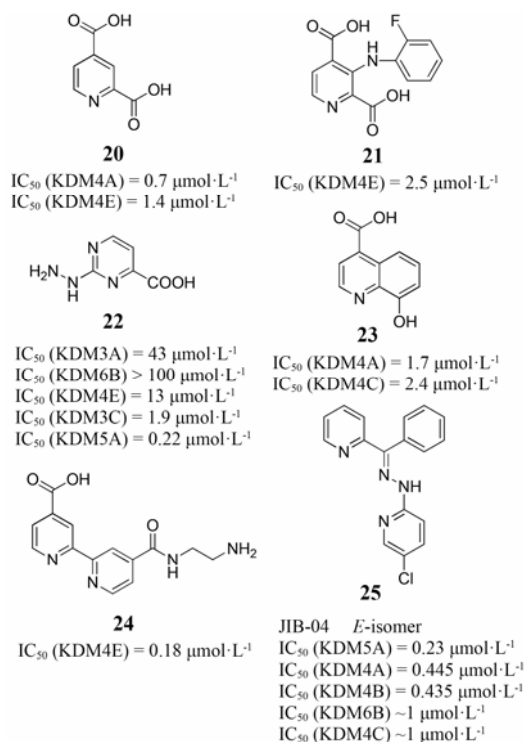


Figure 8 Examples of pyridine or pyrimidine based JMJD demethylases inhibitors

抑制剂, 它在体内体外都表现出良好的 JMJD 去甲基化酶的抑制活性, 并存在剂量依赖关系。在小鼠的 H358 肺癌细胞异种移植模型中, JIB-04 能明显消除肿瘤生长。此外, 在 4T1 乳腺癌肿瘤模型中, JIB-04 能显著增加其中位生存期。

2.3.3 异羟肟酸类 JMJD 去甲基化酶抑制剂 异羟肟酸具有双配位基 (-N(OH)-C(O)-), 通过这种双配位基可以形成它的金属螯合物, 包括 Fe(II)。但单纯的螯合作用, 很容易导致小分子的脱靶效应产生, 故抑制剂在设计过程中还应充分考虑酶活性位点的空间结构和周围氨基酸残基的特征(带电性和疏水性)。基于这个原理, 异羟肟酸类 JMJD 去甲基化酶抑制剂被设计和发现, 例如化合物 26~28 (图 9)。化合物 26 是基于 KDM4A 的晶体结构和 KDM4C 的同源模型设计而来, 其对 KDM4A 和 KDM4C 的 IC_{50} 分别为 0.8 和 2.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 27 是 Luo 等^[40]基于结构的方法发现的羟肟酸类 JMJD 去甲基化酶抑制剂。研究发现, 在 KDM4C 高表达的食管癌 KYSE150 细胞株中, 化合物 27 的甲基化前体选择性地抑制 JMJD 去甲基化酶, 表现出对食管癌细胞增殖的抑制效果, 这表明异羟肟酸类 JMJD 去甲基化酶抑制剂在抗癌治疗上具有较大的潜力。化合物 28 (伏立诺他, vorinostat) 是组蛋白去乙酰化酶 HDACs 和 DNA 甲基转移酶抑制剂, 由于其分子中含异羟肟酸结构, 因此也具有 JMJD 去甲基化酶抑制活性。

2.3.4 多酚类抑制剂及其他 多酚类化合物是指分子结构中有若干个酚性羟基的化合物, 包括在植物食物中发现的黄酮类、单宁类、酚酸类以及花色苷类

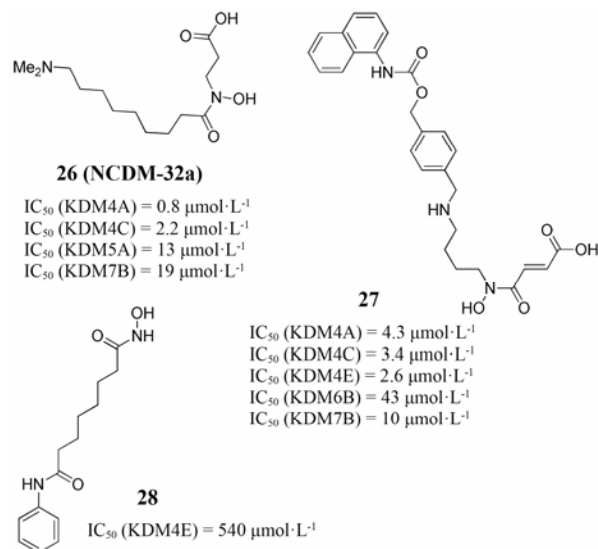


Figure 9 Examples of typical hydroxamic acid based JMJD demethylases inhibitors

化合物, 也包括化学合成的多羟基化合物, 如化合物 **29**~**32** (图 10)^[41]。研究发现, 多酚类化合物具有 JMJD 去甲基化酶抑制活性, 但由于其极性大、广谱、体外细胞抑制活性低等特点, 其成药性低, 进一步开发难度大。例如, 化合物 **29** (俗名: 红培酚) 不仅具有 JMJD 去甲基化酶活性, 也能抑制甲基转移酶 SETDB1, 同时具有较差的体外细胞抑制活性。因此, 怎样提升多酚类化合物的去甲基化酶活性和选择性, 一直以来都是药物化学家的难题。同时, 其较大的分子极性特征阻碍了细胞跨膜运输, 表现出较差的细胞活性。化合物 **32** 是 Sekirnik 等^[42]发现的双硫仑类似物, 通过对 KDM4A (又名: JMJD2A) 活性位点中 Zn 离子的移除发挥抗 KDM4A 活性。这表明, 能拔除 JMJD 去甲基化酶活性位点中金属离子的化合物, 有望成为 JMJD 去甲基化酶的抑制剂。

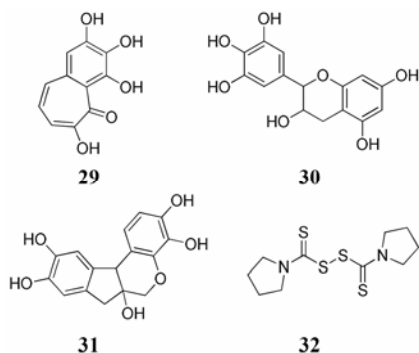


Figure 10 Examples of typical polyphenols-based JMJD demethylases inhibitors

3 小结

HKDMs 与许多疾病的发生和耐药有关, 是表观遗传学药物开发的重要靶点。目前, 已有较多的 HKDMs 抑制剂被相继发现, 但大都存在活性低、选择性差等缺点。因此, 迫切希望有更多高活性、高选择性的 HKDMs 酶抑制剂被发现, 这些抑制剂不仅可以作为小分子探针, 用于探索去甲基化酶的生物学功能, 也可作为新药治疗 HKDMs 相关的表观遗传疾病。随着晶体结构数据库的不断更新完善, HKDMs 晶体结构日益增多, 新药研究的途径将更加广泛, 基于结构的药物设计将有助于发现更多的赖氨酸去甲基化酶抑制剂。研发高效、低毒、高选择性的 HKDMs 抑制剂是未来抗肿瘤治疗的新方向, 必将造福于人类健康。

References

[1] Blackledge NP, Klose RJ. Histone lysine methylation: an

epigenetic modification? [J]. *Epigenomics*, 2010, 2: 151–161.

[2] Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription [J]. *Cell*, 2007, 128: 707–719.

[3] Trojer P, Reinberg D. Histone lysine demethylases and their impact on epigenetics [J]. *Cell*, 2006, 125: 213–217.

[4] Suzuki T, Miyata N. Lysine demethylases inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2011, 54: 8236–8250.

[5] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Hypoxia-inducible histone lysine demethylases: impact on the aging process and age-related diseases [J]. *Aging Dis*, 2016, 7: 180–200.

[6] Pathak SS, Maitra S, Chakravarty S, et al. Histone lysine demethylases of JMJD2 or KDM4 family are important epigenetic regulators in reward circuitry in the etiopathology of depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 854–863.

[7] Thinnis CC, England KS, Kawamura A, et al. Targeting histone lysine demethylases - progress, challenges, and the future [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839: 1416–1432.

[8] Hojfeldt JW, Agger K, Helin K. Histone lysine demethylases as targets for anticancer therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12: 917–930.

[9] Gale M, Yan Q. High-throughput screening to identify inhibitors of lysine demethylases [J]. *Epigenomics*, 2015, 7: 57–65.

[10] Westaway SM, Preston AG, Barker MD, et al. Cell penetrant inhibitors of the KDM4 and KDM5 families of histone lysine demethylases. 2. pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives [J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 1370–1387.

[11] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, 119: 941–953.

[12] Yang J, Huang J, Dasgupta M, et al. Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 21499–21504.

[13] Cho HS, Suzuki T, Dohmae N, et al. Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 655–660.

[14] Wissmann M, Yin N, Müller JM, et al. Cooperative demethylation by JMJD2C and LSD1 promotes androgen receptor-dependent gene expression [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 347–353.

[15] Yokoyama A, Takezawa S, Schule R, et al. Transrepressive function of TLX requires the histone demethylase LSD1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 3995–4003.

[16] Chen C, Wang Y, Wang S, et al. LSD1 sustains estrogen-driven endometrial carcinoma cell proliferation through the PI3K/AKT pathway via di-demethylating H3K9 of cyclin D1

- [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50: 942–952.
- [17] Wang S, Zhao LJ, Zheng YC, et al. Design, synthesis and biological evaluation of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines as potent lysine specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 125: 940–951.
- [18] Zheng YC, Yu B, Jiang GZ, et al. Irreversible LSD1 inhibitors: application of tranlycypromine and its derivatives in cancer treatment [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16: 2179–2188.
- [19] Liang Y, Vogel JL, Narayanan A, et al. Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency [J]. *Nat Med*, 2009, 15: 1312–1317.
- [20] Karytinis A, Forneris F, Profumo A, et al. A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 17775–17782.
- [21] Katz TA, Vasilatos SN, Harrington E, et al. Inhibition of histone demethylase, LSD2 (KDM1B), attenuates DNA methylation and increases sensitivity to DNMT inhibitor-induced apoptosis in breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146: 99–108.
- [22] Yang Y, Yin X, Yang H, et al. Histone demethylase LSD2 acts as an E3 ubiquitin ligase and inhibits cancer cell growth through promoting proteasomal degradation of OGT [J]. *Mol Cell*, 2015, 58: 47–59.
- [23] Yang M, Culhane JC, Szewczuk LM, et al. Structural basis of histone demethylation by LSD1 revealed by suicide inactivation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14: 535–539.
- [24] Forneris F, Binda C, Dall'Aglio A, et al. A highly specific mechanism of histone H3-K4 recognition by histone demethylase LSD1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 35289–35295.
- [25] Schmidt DM, McCafferty DG. *trans*-2-Phenylcyclopropylamine is a mechanism-based inactivator of the histone demethylase LSD1 [J]. *Biochemistry*, 2007, 46: 4408–4416.
- [26] Gooden DM, Schmidt DM, Pollock JA, et al. Facile synthesis of substituted *trans*-2-arylcyclopropylamine inhibitors of the human histone demethylase LSD1 and monoamine oxidases A and B [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 3047–3051.
- [27] Binda C, Valente S, Romanenghi M, et al. Biochemical, structural, and biological evaluation of tranlycypromine derivatives as inhibitors of histone demethylases LSD1 and LSD2 [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 6827–6833.
- [28] Szewczuk LM, Culhane JC, Yang M, et al. Mechanistic analysis of a suicide inactivator of histone demethylase LSD1 [J]. *Biochemistry*, 2007, 46: 6892–6902.
- [29] 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 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 8023–8028.
- [30] Sharma SK, Wu Y, Steinbergs N, et al. (Bis)urea and (bis)thiourea inhibitors of lysine-specific demethylase 1 as epigenetic modulators [J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 5197–5212.
- [31] Suzuki T, Ozasa H, Itoh Y, et al. Identification of the KDM2/7 histone lysine demethylase subfamily inhibitor and its antiproliferative activity [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 7222–7231.
- [32] Klose RJ, Yamane K, Bae Y, et al. The transcriptional repressor JHDM3A demethylates trimethyl histone H3 lysine 9 and lysine 36 [J]. *Nature*, 2006, 442: 312–316.
- [33] Banelli B, Carra E, Barbieri F, et al. The histone demethylase KDM5A is a key factor for the resistance to temozolomide in glioblastoma [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14: 3418–3429.
- [34] Hou J, Wu J, Dombkowski A, et al. Genomic amplification and a role in drug-resistance for the KDM5A histone demethylase in breast cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2012, 4: 247–256.
- [35] Kauffman EC, Robinson BD, Downes MJ, et al. Role of androgen receptor and associated lysine-demethylase coregulators, LSD1 and JMJD2A, in localized and advanced human bladder cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50: 931–944.
- [36] Cloos PA, Christensen J, Agger K, et al. The putative oncogene GASC1 demethylates tri- and dimethylated lysine 9 on histone H3 [J]. *Nature*, 2006, 442: 307–311.
- [37] Smith EH, Janknecht R, Maher LJ 3rd. Succinate inhibition of alpha-ketoglutarate-dependent enzymes in a yeast model of paraganglioma [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16: 3136–3148.
- [38] Wu X, Fang Z, Yang B, et al. Discovery of KDM5A inhibitors: homology modeling, virtual screening and structure-activity relationship analysis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 2284–2288.
- [39] Wang L, Chang J, Varghese D, et al. A small molecule modulates Jumonji histone demethylase activity and selectively inhibits cancer growth [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2035.
- [40] Luo X, Liu Y, Kubicek S, et al. A selective inhibitor and probe of the cellular functions of Jumonji C domain-containing histone demethylases [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 9451–9456.
- [41] Sakurai M, Rose NR, Schultz L, et al. A miniaturized screen for inhibitors of Jumonji histone demethylases [J]. *Mol Biosyst*, 2010, 6: 357–364.
- [42] Sekirnik R, Rose NR, Thalhammer A, et al. Inhibition of the histone lysine demethylase JMJD2A by ejection of structural Zn(II) [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2009: 6376–6378.