

组蛋白去甲基化酶 PHD 锌指蛋白 8 与神经发育 *

郭晓强^{1, 2, 3)} 沈永青¹⁾ 刘 贝¹⁾ 常彦忠¹⁾ 段相林^{1)**}

(¹⁾ 河北师范大学生命科学学院铁代谢分子生物学研究室, 石家庄 050061; (²⁾ 解放军白求恩军医学院生化教研室, 石家庄 050081;

(³⁾ 北京大学深圳医院男性生殖与遗传广东省重点实验室, 深圳 518036)

摘要 PHD 锌指蛋白 8 (PHF8) 是一种 Fe^{2+} 和 α -酮戊二酸依赖的组蛋白赖氨酸去甲基化酶. PHF8 属于包含 JmjC 结构域蛋白家族, 在 N 端还含有一个 PHD(plant homeodomain) 锌指结构域. 人的 PHF8 基因突变往往破坏组蛋白去甲基化酶活性, 从而引发遗传性 X-连锁智力迟滞(XLMR)并伴发唇裂的发生. PHF8 一方面可催化 H3K9me2/1、H4K20me1 和 H3K27me2 的去甲基化, 另一方面还通过 N 端 PHD 锌指结构域与 H3K4me3 结合而发挥转录共激活作用. PHF8 可调节 rRNA 和多个涉及神经发育的蛋白质编码基因如 JARID1C 的表达. 这些研究显示, PHF8 是一种重要的神经发育调节因子, 从而拓宽了对组蛋白甲基化与基因表达关联的理解, 同时为 XLMR 疾病的理解提供了新的线索.

关键词 组蛋白去甲基化酶, PHD 锌指蛋白 8, X-连锁智力迟滞, 神经发育

学科分类号 Q55, Q42

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00390

组蛋白(histone, H)特定亚基如 H3 和 H4 拥有着复杂多样的翻译后修饰, 包括磷酸化、泛素化、甲基化和乙酰化等, 这些修饰为组蛋白功能多样性提供了结构基础. 组蛋白赖氨酸甲基化是最常见的修饰之一, 其参与了染色体形成、基因组印记、X 染色体失活和基因转录调控等过程^[1], 组蛋白赖氨酸甲基转移酶(lysine methyltransferase, KMT)和去甲基化酶(lysine demethyltransferase, KDM)的依次发现证明甲基化修饰也是一个可逆过程. 组蛋白去甲基化酶包含两个家族, 一个属于氨基酸氧化酶家族成员的赖氨酸特异性去甲基化酶(lysine specific demethylase 1, LSD), 目前只发现两个成员, 另一个为包含 Jumonji C(JmjC)结构域蛋白家族^[2-3], 至今已鉴定几十个成员, 且催化底物多样, 包括 H3 的 4 位赖氨酸(H3K4)、9 位(H3K9)、27 位(H3K27)和 36 位(H3K36), 甚至还包括 H4K20 等^[4], 最近发现该家族成员 PHD 锌指蛋白 8(PHD finger protein 8, PHF8)通过影响组蛋白甲基化状态而参与了神经发育过程.

1 PHF8 的基本特征

Kikuno 等^[5]最早使用测序克隆方法从成年人脑的 cDNA 文库中克隆获得 PHF8 基因, 该基因编码

一个 1 060 个氨基酸残基构成的蛋白质(成熟形式为 N 端缺少 36 个氨基酸残基). PHF8 最早被命名为 KIAA1111, 还曾被称为 JHDM1F(jumonji C domain-containing histone demethylase 1F)和 ZNF422(zinc finger protein 422). RT-PCR 和 ELISA 检测表明 PHF8 在卵巢中表达最高, 而在全身多个组织均有表达, 尤以脑区部位较多. 使用放射杂交分析方法最初将 PHF8 定位于 X 染色体, 后进一步定位于 Xp11.2.

PHF8 在结构上属于包含 JmjC 结构域蛋白家族的一个亚家族, 该家族共包含 3 个成员, 分别为 PHF8、PHF2 和 KIAA1718(KDM7A), 该亚家族的共同特征是在 N 端都拥有两个特征性的结构域, 即 PHD(plant homeodomain) 锌指结构和 JmjC 结构^[3]. PHF8 的 5~56 位氨基酸之间为 PHD 锌指结构, 而 195~351 位氨基酸之间为 JmjC 结构域, 二者之间为一段连接区, 此外整个蛋白质的中间位

* 国家自然科学基金(30870265), 河北省自然科学基金(C2010000410)和广东省男性生殖与遗传重点实验室开放基金(2010002)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0311-86267215, E-mail: xlguan0311@163.com

收稿日期: 2010-07-29, 接受日期: 2010-10-11

置(733~771 位氨基酸)富含丝氨酸,可受磷酸化的调节(图 1)^[6]. PHD 锌指结构是一个在真核生物蛋白质中普遍存在的结构域,为许多核蛋白所分享,可通过与特定因子相互作用而参与基因表达调节^[7]. 和包含 JmjC 结构域蛋白家族其他成员类似,PHF8 发挥催化作用时也需要二价铁离子(Fe^{2+})和 α -酮戊二酸参与,且选择性对一甲基/二甲基化组蛋白发挥去甲基化作用,对三甲基化修饰一般无效^[8]. 对 PHF8 最初功能的理解源于它的突变可导致 X-连锁智力迟滞(X-linked mental retardation, XLMR)的发生^[9].

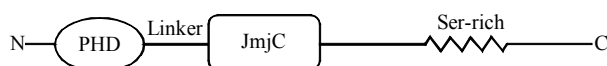


Fig. 1 The schematic diagram of human PHF8 protein

图 1 人 PHF8 蛋白结构示意图

2 PHF8 的基因突变与遗传性 X-连锁智力迟滞

遗传性 X-连锁智力迟滞(XLMR)是一种较为常见的 X 染色体相关的神经系统遗传病,患者基本都为男性,临床表现为智力发育迟缓,适应能力低下^[10],XLMR 患者除智力低下外,部分还伴发其他发育异常. Siderius 等^[11]发现 3 个 XLMR 男性患者表现出适度精神发育迟缓状,同时还出现面部异常,具有脸长和鼻尖宽的特征,尤其是 2 个还伴有唇裂(cleft lip/cleft palate, CL/P)发生,将这种类型称为 Siderius 型 X-连锁综合智力迟滞(mental retardation syndromic X-linked Siderius type, MRXSSD),又称 Siderius-Hamel CL/P 综合征. 对 3 位 MRXSSD 患者研究发现,其 PHF8 基因的第 8 外显子和第 8 内含子连接处出现 12 bp 碱基删除,这导致 mRNA 前体拼接错误. 在一位 15 岁的 MRXSSD 男性患者中鉴定出 PHF8 存在一个 631 位碱基突变(C-T),导致 211 位精氨酸密码转变为终止密码^[12]. Abidi 等^[13]从一位 MRXSSD 患者中鉴定出 PHF8 的 529 位碱基突变(A-T),造成 177 位赖氨酸密码转变为终止密码(K177X). 随后又在患有 MRXSSD 的芬兰两兄弟中鉴定出 PHF8 的 836 位碱基突变(C-T),引发苯丙氨酸转变为丝氨酸(F279S)^[14]. 研究还发现 MRXSSD 患者中除存在 PHF8 点突变和少量碱基缺失外,甚至还存在整个 PHF8 完全删除^[15]. 以上分析表明,所有 PHF8 突变都不同程度影响到拥有去甲基化酶活性的 JmjC 结构域,已知 JmjC 结

构域发挥活性时需要氧的参与,小鼠模型研究发现,胚胎唇裂发生率与母体缺氧增加相关,间接证据也表明人的神经发育异常及唇裂发生与母体缺氧相关,如女性怀孕期间抽烟和抗高血压治疗等都增加后代患 XLMR 的机会^[9],这些结果暗示着 PHF8 的去甲基化酶活性与 MRXSSD 发生有着密切联系,最近一系列研究为此推断提供了重要的实验证据^[16].

3 PHF8 的组蛋白去甲基化酶和基因表达调节活性

研究表明,PHF8 和 KIAA1718 的 JmjC 结构域均拥有组蛋白去甲基化酶活性^[6],KIAA1718 的去甲基化酶活性具有消除转录抑制的作用^[17],而 PHF8 对组蛋白甲基化状态的影响在特定基因转录激活中也有重要作用. PHF8 在发挥组蛋白去甲基化酶活性时,主要识别并催化以下底物,一甲基化及二甲基化 H3K9(H3K9me1/2)(以 H3K9me2 为主)^[18-25]和一甲基化 H4K20(H4K20me1)^[18-19],此外还有二甲基化 H3K27(H3K27me2)^[19-21]. 甲基化 H3K9 和 H3K27 常被看做转录抑制的标志^[26],因此 PHF8 对这两个底物的去甲基化催化相应拥有了转录激活效应,PHF8 可被招募到大约 7 000 个基因转录起始点周围,通过催化 H3K9me2 和 H4K20me1 去甲基化(甲基相应地转化为甲醛)而解除抑制,PHF8 功能丧失将导致 H4K20me1 和 H3K9me1 在转录起始位含量增加,相应基因表达减少^[18]. 我们对拥有 H3K9me2 去甲基化酶活性的 JMJD1A 和 JMJD2B 研究也初步证明了这个结论,多种肿瘤中二者的表达量增加从而使 H3K9 去甲基化状态比重增大,肿瘤相关基因表达异常升高而促进肿瘤发生. 已知 PHD 锌指结构可识别并结合甲基化的组蛋白^[7],研究表明 PHF8 的 PHD 可与 H3K4me3 结合,而这种方式结合是转录激活所必需的^[6, 18-19],PHF8 通过这种方式发挥了转录共激活的作用(图 2)^[24],PHD 和 JmjC

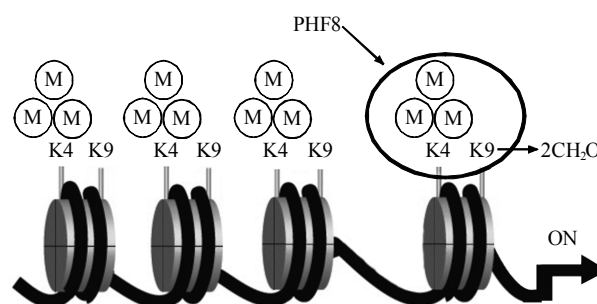


Fig. 2 The model of PHF8 biological function^[21]

图 2 PHF8 生物学作用模式图^[21]

之间的连接区对于两个结构域的正确定位具有十分重要的意义^[6]。

PHF8 还定位于核仁区, 这暗示其可能调节了 rRNA 转录过程, 实验表明 PHF8 可与 RNA 聚合酶 I 复合物相互作用并能与 rDNA 的启动子区结合^[20, 23]。RNA 干扰下调 PHF8 含量可明显减少 rRNA 表达, 而 PHF8 过表达则上调 rRNA 转录。与这种现象一致的是, PHF8 表达减少的细胞中 rDNA 基因启动子区 H3K9me2 含量增加, 但野生型和过表达细胞则显著减少, 然而过表达 H247A 突变的 PHF8(去甲基化酶失活)不影响 H3K9me2 状态, 因此 rRNA 表达未出现增加, 这意味着 PHF8 通过影响催化 H3K9me2 去甲基化而调节 rRNA 转录^[23]。

PHF8 还可影响细胞周期的进行。PHF8 通过 PHD 与 H3K4me3 相互作用被招募到启动子区, 联合转录因子 E2F1、HCFC1(host cell factor C1)和 SETD1A(SET domain-containing protein 1A)共同控制了细胞周期的 G1-S 期过渡, 这种调节部分通过移去 E2F1 调节基因启动子区 H4K20me1 的甲基化标记来实现^[18]。细胞分裂早期, PHF8 发生磷酸化修饰而从染色体上解离, 促使 H4K20me1 含量增加, 这种状况有利于细胞周期进程的顺利进行。

4 PHF8 与神经发育

研究表明, PHF8 还可与 RNA 聚合酶 II 的 C 端结构域直接相互作用, 这种作用有利于蛋白质编码基因的表达^[24], 在模式生物和细胞水平上发现 PHF8 通过调节特定基因的表达而参与了神经发育过程。在斑马鱼中, PHF8 对大脑和前额发育有重要影响。PHF8 的表达下调可导致斑马鱼的脑部发育延迟和颅面发育异常, 当同时转入野生型 PHF8 基因或 MSXB (muscle segment homeobox B) 的 mRNA 可全部或部分逆转表型, 但转入 H323Y 突变的 PHF8 基因(去甲基化酶活性丧失)则无效。MSXB 是一种同源域转录因子, 可作为多个信号和发育通路的下游元件发挥生物学作用, MSXB 的表达下降可导致神经细胞凋亡增加^[27], 这说明 PHF8 对神经元发育的调节部分通过影响 MSXB 的基因表达实现。

线虫中, 人 PHF8 的同源基因在神经元中高度表达, 该基因突变可造成运动能力严重受损。PHF8 在发挥作用时可与锌指蛋白 711(zinc finger protein 711, ZNF711)相互作用, 从而被招募到多个 PHF8 靶基因启动子区, 上调了多个基因的表

达, 其中最重要的是另一个组蛋白去甲基化酶 JARID1C^[21]。ZNF711 拥有锌指结构域, 而具有该结构域蛋白常作为转录激活因子发挥作用。ZNF711 基因定位于 Xq21.1~q21.2, 已有研究表明其与 XLMR 发生密切相关。Tarpey 等^[28]对 208 个 XLMR 患者家庭的 X 染色体所有外显子进行测序, 结果发现两个家庭存在 ZNF711 突变, 一个为 2157 核苷酸处 2 碱基(TG)删除, 导致移码突变而造成在 719 位氨基酸翻译提前终止, 另一家庭存在 1 573 位置无义突变(C-T)导致蛋白质在 525 位氨基酸翻译提前终止。JARID1C 是另一个与 XLMR 发生相关的因子, 其基因定位于 Xp11.2~p11.1, Jensen 等^[29]在 XLMR 患者中鉴定出 7 个 JARID1C 突变(1 个移码突变、2 个无义突变和 4 个对应保守氨基酸的错义突变)。JARID1C 也拥有一个 PHD 锌指结构域和 JmjC 结构域, 可催化 H3K4me2/3 的去甲基化^[30], 同时还拥有转录抑制活性, 可与另一转录抑制因子 REST(RE1-silencing transcription factor)相互作用抑制特定基因的表达^[31], 这说明 PHF8 可通过与其他 XLMR 相关因子协同参与神经发育过程。除 PHF8 和 JARID1C 外, 还有多种包含 JmjC 结构域的去甲基化酶也参与了神经发育过程。和 PHF8 同属一个亚家族的 KIAA1718 是一种双底物去甲基化酶, 可催化 H3K9me1/2 和 H3K27me1/2 的去甲基化, 其甲基化酶活性也参与了神经发育调节, 它的缺陷可导致小鼠胚胎干细胞神经分化受阻或斑马鱼大脑发育缺陷^[32-33]。JMJD3(KDM6B)也属于 JmjC 结构域蛋白家族, 可催化 H3K27me2/3 的去甲基化, 且表达受视黄酸影响, 其调节的 H3K27 甲基化状态对神经发育过程中特定基因的激活表达所必需^[34], 从而保证了神经干细胞的分化过程^[35]。此外, 另一个催化 H3K27me2/3 去甲基化的 UTX (KDM6A) 基因定位于 Xp11.2, 也属于潜在的 XLMR 相关因子, 研究表明其是动物脑部发育所必需的一种因子^[36]。由于组蛋白赖氨酸甲基化是一个可逆修饰过程, 因此意味着部分组蛋白赖氨酸甲基转移酶也应该参与了神经发育过程^[37]。G9a (KMT1C)催化了 H3K9 的甲基化, 它的缺陷可导致许多神经元基因表达脱抑制而出现紊乱, 从而伴随着复杂的行为学异常, 如学习能力缺陷和适应力低下等, 而另一个组蛋白赖氨酸甲基转移酶 GLP (KMT1D)缺陷也导致智力迟滞现象^[38]。另一个鉴定的 XLMR 基因 MED12(mediator complex subunit 12) 定位于 Xq13, 其可与 G9a 和 REST 形成一个沉默

复合物,从而抑制了非神经元细胞中神经元相关基因的表达^[39]. EZH2(KMT6)催化了 H3K27 的甲基化,可形成 polycomb 抑制复合物,控制着大脑皮质内神经元前体细胞的自我更新和分化^[40]. 前文提及的 SETD1A(KMT2F)主要催化了 H3K4 的甲基化,为转录激活所必需,可与 PHF8 形成复合物^[18],这种协同作用为 PHF8 识别 H3K4me3 提供了保证. 以上结果清晰说明, H3K4、H3K9 和 H3K27 的不同甲基化状态对于 PHF8 调节神经发育相关基因表达具有十分重要的影响,通过不同发育阶段修饰状态的改变而保证了神经发育过程的顺利完成.

对小鼠胚胎癌细胞株 P19 研究发现,使用 RNA 干扰降低 PHF8 表达可抑制视黄酸诱导的神经元分化过程,而过表达野生型 PHF8 则促使 P19 细胞向神经元方向分化,但过表达 F279S 突变的 PHF8(丧失去甲基化酶活性)则缺乏这种效应^[25]. PHF8 可与视黄酸受体 α (retinoic acid receptor α , RAR α)直接相互作用,作为转录共激活因子发挥生物学功能. 已知 RAR α 在大脑发育过程中发挥重要作用,其介导的信号途径异常可导致神经性疾病和精神性疾病,如学习和记忆受损等^[41],因此 PHF8 也可通过与 RAR α 协同作用参与神经发育.

5 研究意义和展望

作为拥有 JmjC 和 PHD 锌指两个典型结构域的 PHF8 发挥着去抑制和共激活的双重活性,通过影响特定基因启动子区 H3K9 及 H3K27 的甲基化状态和识别并结合 H3K4me3 而调节基因表达^[18], JmjC 结构域处的碱基突变可破坏 PHF8 的组蛋白去甲基化酶活性,进一步引起 rRNA 和神经发育相关基因表达异常,从而导致 MRXSSD 的发生^[9]. 对 PHD8 的研究将结构域 - 生物学活性 - 相应疾病之间建立了紧密联系,这对深入理解组蛋白甲基化状态(表观修饰)对基因表达调节的影响和 MRXSSD 的分子机制具有十分重要的意义,也正在成为当前神经疾病研究领域的一个重要方向^[42].

目前已初步确定了 PHF8 的生物学特征、结构特征及其与疾病的关联^[43],但仍有许多问题尚待进一步探索,例如:目前尚未有 PHF8 基因敲除或突变的小鼠模型,因此高等动物 MRXSSD 疾病模型的出现具有重要意义;PHF8 作为转录共激活因子,还可以和那些转录因子相互作用而调节特定基因的表达;受 PHF8 影响的靶基因在功能发挥时的调节网络,如 JARID1C 如何整合 PHF8 和 ZNF711 参

与神经发育过程;参与组蛋白修饰的有多种酶的参与,它们之间的平衡效应如何,PHF8 的活性异常或突变是否还有其他生物学效应等.

组蛋白可逆甲基化修饰是表观遗传学领域的一个重要研究方向,相关研究极大拓宽了人们对基因表达调节的理解^[44],同时也对许多疾病如肿瘤的发生机理有了新的认识^[45],因此 PHF8 的组蛋白去甲基化酶和转录共激活活性的发现将对许多生物学现象及 MRXSSD 的理解有重要裨益.

参 考 文 献

- [1] Tian X, Fang J. Current perspectives on histone demethylases. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2007, **39**(2): 81-88
- [2] 郭晓强, 马克世. 组蛋白去甲基化酶 JMJD 家族的特点和功能. *生命的化学*, 2008, **28**(3): 275-278
Guo X Q, Ma K S. *Chemistry of Life*, 2008, **28**(3): 275-278
- [3] Klose R J, Kallin E M, Zhang Y. JmjC-domain-containing proteins and histone demethylation. *Nat Rev Genet*, 2006, **7**(9): 715-727
- [4] Allis C D, Berger S L, Cote J, *et al.* New nomenclature for chromatin-modifying enzymes. *Cell*, 2007, **131**(4): 633-636
- [5] Kikuno R, Nagase T, Ishikawa K, *et al.* Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XIV. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins *in vitro*. *DNA Res*, 1999, **6**(3): 197-205
- [6] Horton J R, Upadhyay A K, Qi H H, *et al.* Enzymatic and structural insights for substrate specificity of a family of jumonji histone lysine demethylases. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, **17**(1): 38-43
- [7] Bienz M. The PHD finger, a nuclear protein-interaction domain. *Trends Biochem Sci*, 2006, **31**(1): 35-40
- [8] Yue W W, Hozjan V, Ge W, *et al.* Crystal structure of the PHF8 Jumonji domain, an Nepsilon-methyl lysine demethylase. *FEBS Lett*, 2010, **584**(4): 825-830
- [9] Loenarz C, Ge W, Coleman M L, *et al.* PHF8, a gene associated with cleft lip/palate and mental retardation, encodes for an Nepsilon-dimethyl lysine demethylase. *Hum Mol Genet*, 2010, **19**(2): 217-222
- [10] Ropers H H, Hamel B C. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet*, 2005, **6**(1): 46-57
- [11] Siderius L E, Hamel B C, van Bokhoven H, *et al.* X-linked mental retardation associated with cleft lip/palate maps to Xp11.3-q21.3. *Am J Med Genet*, 2000, **85**(3): 216-220
- [12] Laumonnier F, Holbert S, Ronce N, *et al.* Mutations in PHF8 are associated with X linked mental retardation and cleft lip/cleft palate. *J Med Genet*, 2005, **42**(10): 780-786
- [13] Abidi F E, Miano M G, Murray J C, *et al.* A novel mutation in the PHF8 gene is associated with X-linked mental retardation with cleft lip/cleft palate. *Clin Genet*, 2007, **72**(1): 19-22
- [14] Koivisto A M, Ala-Mello S, Lemmelä S, *et al.* Screening of mutations in the PHF8 gene and identification of a novel mutation in a Finnish family with XLMR and cleft lip/cleft palate. *Clin*

- Genet, 2007, **72**(2): 145–149
- [15] Qiao Y, Liu X, Harvard C, *et al.* Autism-associated familial microdeletion of Xp11.22. Clin Genet, 2008, **74**(2): 134–144
- [16] Dawson M A, Bannister A J. Demethylases go mental. Mol Cell, 2010, **38**(2): 155–157
- [17] Yokoyama A, Okuno Y, Chikanishi T, *et al.* KIAA1718 is a histone demethylase that erases repressive histone methyl marks. Genes Cells, 2010, **15**(8): 867–873
- [18] Qi H H, Sarkissian M, Hu G Q, *et al.* Histone H4K20/H3K9 demethylase PHF8 regulates zebrafish brain and craniofacial development. Nature, 2010, **466** (7305): 503–507
- [19] Liu W, Tanasa B, Tyurina O V, *et al.* PHF8 mediates histone H4 lysine 20 demethylation events involved in cell cycle progression. Nature, 2010, **466**(7305): 508–512
- [20] Feng W, Yonezawa M, Ye J, *et al.* PHF8 activates transcription of rRNA genes through H3K4me3 binding and H3K9me1/2 demethylation. Nat Struct Mol Biol, 2010, **17**(4): 445–450
- [21] Kleine-Kohlbrecher D, Christensen J, Vandamme J, *et al.* A functional link between the histone demethylase PHF8 and the transcription factor ZNF711 in X-linked mental retardation. Mol Cell, 2010, **38**(2): 165–178
- [22] Yu L, Wang Y, Huang S, *et al.* Structural insights into a novel histone demethylase PHF8. Cell Res, 2010, **20**(2): 166–173
- [23] Zhu Z, Wang Y, Li X, *et al.* PHF8 is a histone H3K9me2 demethylase regulating rRNA synthesis. Cell Res, 2010, **20** (7): 794–801
- [24] Fortschegger K, de Graaf P, Outchkourov N S, *et al.* PHF8 targets histone methylation and RNA polymerase II to activate transcription. Mol Cell Biol, 2010, **30**(13): 3286–3298
- [25] Qiu J, Shi G, Jia Y, *et al.* The X-linked mental retardation gene PHF8 is a histone demethylase involved in neuronal differentiation. Cell Res, 2010, **20**(8): 908–918
- [26] Rosenfeld J A, Wang Z, Schones D E, *et al.* Determination of enriched histone modifications in non-genic portions of the human genome. BMC Genomics, 2009, **10**: 143
- [27] Phillips B T, Kwon H J, Melton C, *et al.* Zebrafish msxB, msxC and msxE function together to refine the neural-non neural border and regulate cranial placodes and neural crest development. Dev Biol, 2006, **294**(2): 376–390
- [28] Tarpey P S, Smith R, Pleasance E, *et al.* A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. Nat Genet, 2009, **41**(5): 535–543
- [29] Jensen L R, Amende M, Gurok U, *et al.* Mutations in the JARID1C gene, which is involved in transcriptional regulation and chromatin remodeling, cause X-linked mental retardation. Am J Hum Genet, 2005, **76**(2): 227–236
- [30] Iwase S, Lan F, Bayliss P, *et al.* The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases. Cell, 2007, **128**(6): 1077–1088
- [31] Tahiliani M, Mei P, Fang R, *et al.* The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation. Nature, 2007, **447**(7144): 601–605
- [32] Huang C, Xiang Y, Wang Y, *et al.* Dual-specificity histone demethylase KIAA1718 (KDM7A) regulates neural differentiation through FGF4. Cell Res, 2010, **20**(2): 154–165
- [33] Tsukada Y, Ishitani T, Nakayama K I. KDM7 is a dual demethylase for histone H3 Lys 9 and Lys 27 and functions in brain development. Genes Dev, 2010, **24**(5): 432–437
- [34] Jepsen K, Solum D, Zhou T, *et al.* SMRT-mediated repression of an H3K27 demethylase in progression from neural stem cell to neuron. Nature, 2007, **450**(7168): 415–419
- [35] Burgold T, Spreafico F, De Santa F, *et al.* The histone H3 lysine 27-specific demethylase Jmjd3 is required for neural commitment. PLoS One, 2008, **3**(8): e3034
- [36] Lan F, Bayliss P E, Rinn J L, *et al.* A histone H3 lysine 27 demethylase regulates animal posterior development. Nature, 2007, **449**(7163): 689–694
- [37] Kramer J M, van Bokhoven H. Genetic and epigenetic defects in mental retardation. Int J Biochem Cell Biol, 2009, **41**(1): 96–107
- [38] Schaefer A, Sampath S C, Intrator A, *et al.* Control of cognition and adaptive behavior by the GLP/G9a epigenetic suppressor complex. Neuron, 2009, **64**(5): 678–691
- [39] Ding N, Zhou H, Esteve P O, *et al.* Mediator links epigenetic silencing of neuronal gene expression with X-linked mental retardation. Mol Cell, 2008, **31**(3): 347–359
- [40] Pereira J D, Sansom S N, Smith J, *et al.* Ezh2, the histone methyltransferase of PRC2, regulates the balance between self-renewal and differentiation in the cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, **107**(36): 15957–15962
- [41] van Neerven S, Kampmann E, Mey J. RAR/RXR and PPAR/RXR signaling in neurological and psychiatric diseases. Prog Neurobiol, 2008, **85**(4): 433–451
- [42] van Bokhoven H, Kramer J M. Disruption of the epigenetic code: an emerging mechanism in mental retardation. Neurobiol Dis, 2010, **39**(1): 3–12
- [43] Suganuma T, Workman J L. Features of the PHF8/KIAA1718 histone demethylase. Cell Res, 2010, **20**(8): 861–862
- [44] Mosammaparast N, Shi Y. Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases. Annu Rev Biochem, 2010, **79**: 155–179
- [45] Chi P, Allis C D, Wang G G. Covalent histone modifications-miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. Nat Rev Cancer, 2010, **10**(7): 457–469

The Histone Demethylase PHF8 and Neural Development*

GUO Xiao-Qiang^{1,2,3}, SHEN Yong-Qing¹, LIU Bei¹, CHANG Yan-Zhong¹, DUAN Xiang-Lin¹**

¹ Laboratory of Iron Metabolism and Molecular Biology, College of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China;

² Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China;

³ Guangdong Key Laboratory of Male Reproductive Medicine and Genetics, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China)

Abstract PHF8 (PHD finger protein 8) is a Fe²⁺ and 2-oxoglutarate dependent histone lysine demethylase and belongs to a family of JmjC domain-containing proteins. PHF8 also contains a plant homeodomain (PHD) finger motif in its N-terminus, which involves in transcriptional regulation. PHF8 can demethylate H3K9me2/1, H4K20me1 and H3K27me2 with JmjC domain, and also act as a transcriptional coactivator through binding to H3K4me3 *via* PHD finger. PHF8 regulates expression of rRNA and many protein-coding genes involved in neural development such as JARID1C. Mutations in human PHF8 which are defective in histone demethylase activity can cause inherited X-linked mental retardation (XLMR) and cleft lip/cleft palate. These researches suggested that PHF8 is an important regulator of neural development, which deepens the understanding of histone methylation with gene expression and provides novel clues to understanding of XLMR.

Key words histone demethylase, PHF8, X-linked mental retardation, neural development

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00390

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30870265), Natural Science Foundation of Hebei Province (C2010000410) and Guangdong Key Laboratory of Male Reproductive Medicine and Genetics (2010002).

**Corresponding author.

Tel: 86-311-86267215, E-mail: xlduan0311@163.com

Received: July 29, 2010 Accepted: October 11, 2010