

植物组蛋白去甲基化酶研究进展

汤茜茜 林楚宇 陶增

(浙江大学农业与生物技术学院, 杭州 310058)

摘要: 组蛋白甲基化修饰在调控真核细胞的基因表达中起重要作用, 组蛋白甲基化的水平受到组蛋白甲基转移酶 (histone methyltransferases, HMTs) 和组蛋白去甲基化酶 (histone demethylases, HDMs) 的动态调控, 其中以在赖氨酸残基上的甲基化修饰最为常见。系统总结了植物组蛋白赖氨酸去甲基化酶的最新研究进展, 阐述其在植物开花时间调控、昼夜节律调控等生长发育过程, 以及植物对干旱、温度、病原菌等胁迫响应中的重要作用及其调控机制, 为进一步利用植物组蛋白去甲基化酶在作物遗传改良中提供参考。

关键词: 组蛋白修饰; 组蛋白去甲基化酶; 生长发育; 胁迫响应

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022-0165

Research Progress in Histone Demethylase in Plant

TANG Qian-qian LIN Chu-yu TAO Zeng

(College of Agriculture and Biotechnology, Zhejiang University, Hangzhou 310058)

Abstract: Histone methylation plays an important role in regulating gene expression in eukaryotic cells. Histone methylation is dynamically regulated by histone methyltransferases (HMTs) and demethylases (HDMs), among which methylation on lysine residues is the most common. In this paper, the latest research progress of plant histone lysine demethylase is systematically summarized, and its important role and regulation mechanism in the growth and development process of plant flowering time regulation and circadian rhythm regulation, as well as the responses of plants to drought, temperature, pathogenic bacteria and other stresses are expounded. The paper provides reference for further utilization of plant histone lysine demethylase in crop genetic improvement.

Key words: histone modification; histone lysine demethylases; growth and development; stress response

在真核生物的细胞核中, 染色质的转录基本单位是核小体, 核小体是由大约 147 bp 的 DNA 包裹在组蛋白八聚体上形成的。每个组蛋白八聚体分别包含两个 H2A、H2B、H3 和 H4^[1]。位于核小体外的组蛋白氨基 (N) 端尾部容易受到各种翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 的影响, 包括组蛋白甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、SUMO 化和 ADP-核糖基化等^[2-3]。不同位点以及不同的修饰会对转录造成不同的影响, 例如组蛋白 H3K4 和 H3K36 的甲基化与转录激活有关, 而组蛋白 SUMO

化, H3K9 和 H3K27 甲基化就与转录抑制有关^[2]。这些修饰在调控各种染色质活动中发挥关键作用, 引起染色质状态变化, 影响转录调控、染色质重塑、DNA 修复和细胞周期等过程^[2, 4-5]。组蛋白修饰的动态调控已被证明参与植物和动物的生长发育和胁迫响应等生理过程^[6-7]。

1 植物组蛋白赖氨酸去甲基化酶的分类及结构特点

组蛋白甲基化是组蛋白最常见也是最复杂的修饰之一, 通常发生在赖氨酸 (K) 和精氨酸 (R) 残

收稿日期: 2022-02-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31970534)

作者简介: 汤茜茜, 女, 硕士研究生, 研究方向: 分子植物病理学; E-mail: lilanniet@163.com

通讯作者: 陶增, 男, 博士, 研究员, 研究方向: 植物和病原真菌表观遗传学; E-mail: taozeng@zju.edu.cn

基的侧链上。赖氨酸的甲基化修饰可以是单甲基化、二甲基化和三甲基化^[2, 8], 精氨酸的甲基化修饰可以是单甲基化, 对称或不对称二甲基化^[9-10]。赖氨酸甲基化修饰常见于 H3K4、K9、K27、K79 和 H4K20 位点^[11], 在动物中, 组蛋白 H3K4、K36 和 K79 甲基化主要与基因的转录激活相关, 而 H3K9、H3K27 和 H4K20 甲基化则与基因沉默相关^[8, 12]。类似地, 在植物中 H3K4 和 H3K36 甲基化与转录激活相关, 而 H3K9 和 H3K27 甲基化与异染色质和转录抑制相关, 说明不同位点以及不同程度的甲基化状态会导致不同的染色质状态, 进而影响基因的转录水平。此外, 不同类型的组蛋白甲基化可能存在于同一染色质区域, 并相互作用以协调转录。同时, 组蛋白甲基化是可逆的, 甲基化水平受组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (lysine methyltransferases, KMTs) 和赖氨酸去甲基化酶 (lysine demethylases, KDMs) 的动态调控^[13]。其中, 组蛋白赖氨酸去甲基化酶存在两种类型: 赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (KDM1/LSD1) 和含有 JmjC (Jumonji C) 结构域的组蛋白去甲基化酶 (JmjC domain-containing histone demethylases, JHDMs)^[14], JHDMs 又可分为 5 个不同的组, 包括 KDM4/JHDM3、KDM5/JARID1、JMJD6、KDM3/JHDM2 和仅 JmjC 域组^[14]。目前已在拟南芥 (*Arabidopsis thaliana*) 和水稻 (*Oryza sativa*) 中鉴定出 4 种 LSD1 同源物^[15], 同时也在拟南芥和水稻中分别鉴定出 21 个和 20 个含有 Jmj 结构域的组蛋白去甲基化酶^[14](表 1)。

2 植物组蛋白赖氨酸去甲基化酶调控生长发育

2.1 调控植物开花

植物的开花时间, 即由营养生长阶段过渡到生殖生长阶段的转变对于植物生长发育和世代繁衍至关重要, 植物的开花时间受到各种内源和外界环境因素的综合调控^[16-17]。模式植物拟南芥主要通过光周期、*FLC* 依赖性和 *GA* 依赖性途径来调控开花。在拟南芥中, 开花主要抑制因子 *FLC* (FLOWERING LOCUS C) 及成花素基因 *FT* (FLOWERING LOCUS T) 是拟南芥花期转换的主要调控因子^[18-19], 在光周期途径中, *CO* (CONSTANS) 是促进拟南芥在长日照

表 1 拟南芥 / 水稻中赖氨酸去甲基化酶 (KDMs) 分类
Table 1 Classification of KDMs (lysine demethylases)

KDM 类型 Type of KDM	底物 Substrate	拟南芥 / 水稻 <i>Arabidopsis</i> / <i>Oryza sativa</i>
LSD1	H3K4	AtFLD
		AtLDL1
		AtLDL2
		AtLDL3
		OsHDM701
		OsHDM702
		OsHDM703
		OsHDM704
JHDMs	KDM5/JARID1	AtJMJ14
		AtJMJ15
		AtJMJ16
		AtJMJ17
		AtJMJ18
		AtJMJ19
		OsJMJ703
		OsJMJ704
		OsJMJ708
	KDM4	AtEFL6/AtJMJ11
		AtREF6/AtJMJ12
		AtJMJ13
		OsJMJ701
		OsJMJ702
		OsJMJ705
		OsJMJ706
		OsJMJ707
	KDM3/JHDM2	AtJMJ24
		AtIBM1/AtJMJ25
		AtJMJ26
		AtJMJ27
		AtJMJ28
		AtJMJ29
		OsJMJ715
		OsJMJ716
		OsJMJ718
		OsJMJ719
		OsJMJ720
	JmjCdomain-only	AtJMJ30
		AtJMJ31
		AtJMJ32
		OsJMJ709
		OsJMJ710
		OsJMJ711
		OsJMJ712
		OsJMJ713
		OsJMJ714
		OsJMJ717

条件下开花的关键转录因子, CO 也被认为是长日照条件下 *FT* 的主要激活因子^[20]。越来越多研究表明, 组蛋白去甲基化酶在调控植物开花过程中发挥着重要的作用。

在拟南芥中, FLD (FLOWERING LOCUS D) 及其同源物 LDL1 (LSD1-LIKE 1) 和 LDL2 (LSD1-LIKE 2) 编码 LSD1 类型的组蛋白去甲基化转移酶, 通过影响 *FLC* 染色质上组蛋白修饰 H3K4me2 的沉积从而调控 *FLC* 的基因表达并调控花期转换^[15, 21]。拟南芥 H3K27 去甲基化酶 ELF6 (EARLY FLOWERING 6) 和 REF6 (RELATIVE OF EARLY FLOWERING 6) 也参与植物开花调控, 并在开花时间的调控中发挥不同作用, *elf6* 突变植株表现早花, 而 *ref6* 突变体呈现晚花表型^[22]。REF6 通过组蛋白修饰抑制 *FLC* 转录, REF6 的突变会导致 *FLC* mRNA 水平升高, 但不影响 *CO* 的表达水平, 说明 REF6 以 *FLC* 依赖性途径调控植物开花。并且 REF6 还可以抑制 *FT*、*SOC1* 的表达, 从而防止植物早开花^[22]。相反, ELF6 通过激活 *FLC* 的表达, 并在对 *FLC* 的调控中与 JMJ13 部分功能冗余^[23]。此外 ELF6 可以直接结合 *FT* 的染色质位点, 通过降低其染色质上 H3K4 的甲基化水平来抑制 *FT* 的转录活性, 说明 ELF6 是通过光周期开花途径调控植物开花。同时, JMJ13 在高温条件下负调控开花, 以依赖于温度和光周期的方式调控花期转换, 但具体的调控机制仍有待探索^[24]。在拟南芥中另外两个 H3K27 去甲基化酶, JMJ30 与 JMJ32 也可以通过直接结合 *FLC* 基因位点, 去除 H3K27me3 修饰, 从而抑制开花。即使在温度升高的条件下, JMJ30 的 RNA 和蛋白质水平仍保持稳定, 防止植物过早开花^[25]。

此外, JMJ14 编码 H3K4 的去甲基化酶, 可以通过抑制 *FT* 和 *SOC1* 的表达影响开花^[26-27], 并且 JMJ14 还可以与转录因子 NAC050 和 NAC052 互作, 共同参与转录抑制和开花时间的调控^[28]。最新研究表明 JMJ14 可能是微蛋白抑制复合物 miP1a/b 的一部分, 共同抑制 *FT* 表达^[29]。而 JMJ14 的两个同源基因 JMJ15 和 JMJ18 与其作用相反, JMJ15 和 JMJ18 通过减少 *FLC* 基因上的 H3K4me3 来抑制其表达, 从而激活 *FT* 促进植物开花^[30-31]。水稻中的一种 H3K4 去甲基化酶 Se14, 可以移除 *RFT1* 启动子

区域的 H3K4me3 修饰来调控水稻的开花^[32]。

H3K9 的去甲基化酶 JMJ27 和 JMJ28 也在被证明参与植物开花调控, *jmj27* 突变体比野生型植物更早开花, 表明 JMJ27 是拟南芥开花的负调控因子, 研究表明 JMJ27 通过直接或间接调控 *FLC* 和 *CO* 基因位点的 H3K9me2 修饰抑制开花^[33]。JMJ28 与 FBH (FLOWERING BHLH) 转录因子相互作用通过移除 H3K9me2 进而激活 *CO* 表达影响开花, 并且 JMJ28 在 *CO* 基因位点上的结合依赖 FBH^[34]。

2.2 调控植物昼夜节律

植物的生物钟会受到多种环境因素的影响, 如光照和温度, 植物体内的生物钟基因对维持昼夜节律具有重要作用。节律相关基因 *CCA1* (CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1) 和 *LHY* (LATE ELONGATED HYPOCOTYL) 在早晨表达^[35-36], 而 *TOC1* (TIMING OF CAB EXPRESSION 1) 在晚上表达^[37], 它们之间存在反馈回路来调控昼夜节律^[38-39]。*CCA1* 和 *LHY* 负调控 *TOC1* 的表达, 而 *TOC1* 可以与 *CCA1* 和 *LHY* 的启动子结合并抑制他们的表达^[40], 或通过抑制 *PRR* (PSEUDO-RESPONSE REGULATOR) 基因间接促进 *CCA1* 和 *LHY* 的表达^[39-40]。研究表明, 组蛋白去甲基化在生物节律的调控中同样起着重要的作用。

JMJ30 已被证明在植物和人类昼夜节律系统中发挥重要作用^[41], 在拟南芥中, JMJ30 与 *TOC1* 协同作用促进 *CCA1* 和 *LHY* 表达, 而 *CCA1/LHY* 又可以直接与 JMJ30 启动子结合抑制其表达^[41-42], 表明 JMJ30 与生物钟的调控密切相关。最近的研究表明, 拟南芥 JMJ30 与 EC (evening complex) 组分共同表达, 抑制温度响应基因 *PRR7* 的表达^[43-44], 并且高温会促进 JMJ30 在 *PRR* 启动子区的积累, 进一步抑制其表达, 以响应温度变化, 实现温度补偿^[44]。

组蛋白去甲基化酶 LDL1 和 LDL2 可以与组蛋白去乙酰化酶 HDA6 相互作用形成复合物, 被 *CCA1/LHY* 招募抑制 *TOC1* 表达^[45]。进一步研究表明 LDL1/2-HDA6 复合物还可以与 *TOC1* 相互作用, 反过来抑制 *CCA1/LHY* 的表达^[45]。表明 LDL1/2-HDA6 组蛋白修饰复合物对于调控核心生物钟很重要。类似地, *CCA1/LHY* 还可以与组蛋白去甲基化酶 JMJ14 和组蛋白甲基转移酶 SDG2 形成反馈关系, 通过调

控 H3K4me3 水平来调控基因表达的节律性^[46]。此外,另一 H3K4 去甲基化酶 JMJ29 也被证明参与昼夜节律调控, JMJ29 可以与 EC 的组分 ELF3 (EARLY FLOWERING 3) 相互作用, EC 通过招募 JMJ29 到 *CCA1* 和 *PRR9* 启动子区, 催化 H3K4me3 去甲基化, 使其在夜晚保持低水平表达^[47]。

2.3 调控种子萌发和幼苗生长

种子休眠和幼苗生长是植物重要的生长发育阶段, 在调控植物生命周期起着关键作用。植物在长期进化中发展了一整套精确的调控机制, 以便种子在适宜的环境条件下萌发, 同时在不利环境下适应生长, 从而完成整个生命周期和世代繁衍^[48]。其中, 脱落酸 (ABA) 是种子休眠和幼苗生长过程中的关键信号分子, 种子的萌发会受到脱落酸的影响。最近的研究表明, 组蛋白去甲基化参与了这一重要生理过程^[49-51]。

组蛋白去甲基化酶 *LDL1* 和 *LDL2* 可以抑制成熟种子中 *DOG1*、*ABA2*、*ABI3* 等休眠相关基因的表达水平, 通过介导 *DOG1* 和脱落酸信号通路参与种子休眠调控^[52]。种子萌发后, *ABI3* 可以响应脱落酸来激活 *JMJ30* 表达, *JMJ30* 通过结合 *SnRK2.8* (*SNF1-related protein kinase 2.8*) 启动子, 移除 H3K27me3 修饰, 激活 *SnRK2.8* 表达。*SnRK2.8* 进一步激活 *ABI3*, 形成反馈环^[53]。*ABI3*-*JMJ30/32*-*SnRK2.8* 反馈环介导了发芽后阶段的脱落酸依赖性生长停滞, 说明 *JMJ30* 和 *JMJ32* 是发芽后脱落酸依赖性生长停滞所必需的^[53]。此外, *JMJ30/32* 还参与协调拟南芥发芽后阶段脱落酸和油菜素内酯 (BR) 信号通路之间的拮抗作用, 种子发芽后脱落酸激活 *JMJ*s 表达, *JMJ*s 去除 *BZR1* (*BRASSINAZOLE RESISTANT 1*) 基因位点的 H3K27me3 修饰, 促进 *BZR1* 表达, 维持发芽后阶段的细胞稳态。同时 BR 还可以抑制 *JMJ*s, 影响下游靶基因 *SnRK2.8* 表达, 从而抑制脱落酸介导的幼苗停滞, 说明 *JMJ30* 和 *JMJ32* 可以通过去除 H3K27me3 来平衡生长和应激反应^[54]。

H3K4 去甲基化酶 *JMJ17* 也在种子萌发和幼苗生长过程中调控脱落酸响应基因的表达。*JMJ17* 与脱落酸信号传导的负调控因子 *WRKY40* 相互作用, 并被 *WRKY40* 招募到 *ABI5* 启动子区, 去除

H3K4me3 修饰, 抑制 *ABI5* 表达, 促进种子萌发。*JMJ17* 与 *WRKY40* 共同调控靶基因以响应脱落酸, 从而调控种子萌发和幼苗生长^[55]。

2.4 调控叶片衰老

叶片衰老是叶片发育的最后阶段, 是植物发育的一个重要组成部分, 叶片可以通过这一过程实现营养物质向发育中的种子或其他生长器官迁移^[56]。其中, 脱绿是叶片衰老的最明显症状, 这一过程中大量衰老相关基因 (senescence-associated genes, *SAGs*) 会被激活。H3K4me3 去甲基化酶 *JMJ16* 靶向叶片衰老正调控因子 *WRKY53* 和 *SAG201*, 通过减少这些基因位点的 H3K4me3 水平来抑制其表达, 从而抑制叶片衰老^[57]。

H3K27 去甲基化酶 *REF6* 也被证明参与叶片衰老的调控, 叶片衰老过程中 *REF6* 可以和 *EIN2*、*ORE1*、*NAP*、*NAC3*、*NTL9*、*NYE1/2*、*LOX1*、*PAD4* 和 *PPDK* 等衰老调控基因结合, 催化其启动子区 / 编码区 H3K27me3 去甲基化来激活基因表达, 加速叶绿素降解和叶片老化^[58]。

3 植物组蛋白赖氨酸去甲基化酶响应逆境

3.1 参与干旱胁迫响应

干旱是影响植物生长发育的非生物胁迫因子, 响应干旱胁迫的基因表达通常受组蛋白翻译后修饰和 DNA 甲基化的调控^[59]。在植物脱水的情况下, H3K4 甲基转移酶和去甲基化酶会通过拮抗作用来维持生长和胁迫耐受性基因的表达平衡^[60]。拟南芥 H3K4 去甲基化酶 *JMJ17* 就被证明参与脱水胁迫响应^[61]。正常情况下, *JMJ17* 与脱水胁迫和脱落酸响应基因 *OST1* (*OPEN STOMATA 1*) 结合, 去除该基因位点的 H3K4me3 标记, 抑制其表达。植物受到脱水胁迫时, *JMJ17* 活性被抑制, *OST1* 基因上的 H3K4me3 水平增加, 激活基因表达, 响应脱落酸诱导的气孔关闭和脱水胁迫^[61]。水稻中的 H3K4 去甲基化酶 *OsJMJ703* 也被证明参与干旱胁迫, 过表达 *OsJMJ703* 的转基因水稻对干旱胁迫敏感, 而敲除 *OsJMJ703* 会增强水稻对干旱胁迫的耐受性, 然而具体机制有待进一步研究^[62]。

H3K9 去甲基化酶 *JMJ27* 也参与调控干旱胁迫反应。*JMJ27* 通过调控干旱胁迫的正调控因子 *GOLS2*

(GALACTINOL SYNTHASE 2) 和 *RD20* (RESPONSE TO DESICCATION 20) 基因上的 H3K9me2 水平, 正向调控干旱胁迫反应。正常环境下 26S 蛋白酶体亚基 RPN1a 与 JMJ27 互作, 负调控 JMJ27 的积累。干旱条件下 RPN1a 丰度降低, 促进 JMJ27 积累, 进一步促进 JMJ27 与 *GOLS2* 和 *RD20* 结合, 激活 *GOLS2* 和 *RD20* 表达, 以响应干旱胁迫^[63]。

3.2 参与热胁迫响应

全球变暖引起的平均温度升高, 对植物的生长发育造成不可逆的损害, 热胁迫会引起植物细胞中蛋白质错误折叠和活性氧积累。热激转录因子 HSFA2 (HEAT SHOCK TRANSCRIPTION FACTOR A2) 是特异性参与热胁迫记忆的重要因子^[64]。在环境温度升高时, HSFA2 与热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 的编码基因结合, 保护细胞蛋白, HSFA2 在预防和修复热胁迫造成的损伤方面起着至关重要的作用, 同时还能延长拟南芥获得性耐热的持续时间, 从而赋予植物在应对后续类似胁迫中具有更强的抗性^[64]。植物进化出复杂的表观遗传机制, 以适应升高的环境温度。

高温会导致特定基因座上 H3K4me3 和 H3K4me2 的持续积累^[65]。拟南芥 JMJ14 作为一种 H3K4me3 去甲基化酶, 可以直接靶向一组高温下调基因, 去除 H3K4me3 标记抑制转录, 并且高温会增强 JMJ14 与靶基因的结合。JMJ14 的突变影响植物热响应激活和抑制程序相关基因的表达, 同时 JMJ14 和胞质异构体 (cytosolic isocitrate dehydrogenases, *cICDH*) 的双突变体 *cdh-1 jmj14-1* 表现出对高温不敏感的表型, 说明 JMJ14 和 *cICDH* 协同调控植物对高温反应的关键基因^[66]。此外, JMJ14 还与 JMJ15、JMJ18 在植物热响应过程中存在冗余功能, 并且 *cICDH* 的突变可能会影响 JMJ15 和 JMJ18 的功能^[66]。

H3K27me3 去甲基化酶也被证明参与高温胁迫响应。REF6 可以和 HSFA2 形成一个正反馈环维持植物对高温的跨代记忆。一方面, HSFA2 直接结合并激活 REF6 和染色质重塑因子 BRAHMA (BRM), REF6/BRM 反过来促进 HSFA2 位点 H3K27me3 去甲基化, 跨世代维持其转录激活状态, 形成可遗

传的转录反馈回路。另一方面, HSFA2 结合 *SGIP1* (SUPPRESSOR OF GENE SILENCING 3 (SGS3) - INTERACTING PROTEIN 1) 启动子, 激活 *SGIP1* 的表达, 进而通过降解 SGS3 蛋白抑制 tasiRNAs 的产生, tasiRNAs 水平下降会激活其靶标 *HTT5* (HEAT-INDUCED TAS1 TARGET 5) 的表达, *HTT5* 上调导致植物早开花, 并且出现抗病性减弱的表型。通过跨世代降解 SGS3 和激活 tasiRNA 靶标 *HTT5* 确保热记忆表型传递给未受胁迫的后代, 促进植物繁殖和后代适应性^[67]。

最近的研究还表明 H3K27me3 去甲基化酶, 是拟南芥热驯化所必需的^[68-69]。JMJ30、JMJ32、ELF6 和 REF6 的四突变体 *jmq* 热驯化后存活率明显低于野生型, 并且 HSP 基因在热驯化的 *jmq* 突变体中表达延迟, 说明 JMJs 在 HSP 基因的快速诱导中起重要作用。进一步研究表明 JMJ30 蛋白可以直接与 *HSP22* 和 *HSP17.6C* 基因座结合, 通过 JMJs 的去甲基化酶活性使 *HSP22* 和 *HSP17.6C* 基因上的 H3K27me3 标记维持在较低的水平, 促使这些基因对之后的热胁迫更敏感^[68]。此外, JMJ30 还可以与 *HSP21* 基因座结合, 调控 H3K27me3 和 H3K4me3 水平以响应热胁迫^[69]。

3.3 参与生物胁迫响应

自然界中, 植物总会受到各种病原物 (如细菌、真菌和病毒等) 的侵袭。在长期的进化过程中, 为了抵抗病原微生物的侵袭, 植物逐渐建立了一系列复杂的防御机制, 根据免疫受体类型主要分为两类, 分别是病原体相关分子模式触发的免疫 (pattern-triggered immunity, PTI) 和效应器触发的免疫 (effector-triggered immunity, ETI)^[70-72]。植物对活体营养型病原菌的抗性主要通过水杨酸 (SA) 途径, 而对死体营养型菌的防御主要通过茉莉酸/乙烯 (JA/ET) 途径^[73-74]。PTI 和 ETI 诱导过程中通常涉及大量基因的转录重编程^[75], 其中组蛋白甲基化修饰在植物抗病反应过程中有着至关重要的作用^[76-77]。

拟南芥受到丁香假单胞菌 (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato* DC3000, *Pst* DC3000) 侵染后, JMJ27 会被诱导表达, 并且 *jmq27* 缺失突变体在接种

病原菌后会产生更严重的发病症状,说明 JMJ27 是植物对丁香假单胞菌抗性所必需的。JMJ27 通过抑制负调控防御的 *WRKY* 基因的表达,正调控发病相关基因 *PR1*、*PR3*、*PR4* 和 *PR5*,直接或间接控制抗病相关基因的 H3K9 甲基化水平来参与拟南芥中对丁香假单胞菌的防御^[33]。同时, *jmj27* 突变体还显示早开花的表型,说明 JMJ27 在调控病原体防御和开花时间方面具有双重作用^[33]。

除 JMJ27 之外, H3K4 去甲基化酶 JMJ14, 不仅参与调控拟南芥开花时间、转录基因沉默 (transcriptional gene silencing, TGS) 和转录后基因沉默 (post-transcriptional gene silencing, PTGS)^[28-29, 78-79]。最近的研究表明, JMJ14 还可以通过影响 H3K4me3 在 *PR1*、*ALD1*、*FMO1* 和 *SNII* 等防御相关基因上的沉积,影响基因转录本的丰度,调控植物免疫。在非感染条件下, JMJ14 负向调控 *SNII* 的表达以维持植物防御系统的敏感性。植物受到病原侵染后, JMJ14 增强水杨酸途径反应,正向调控对 *Pst* DC3000 的局部防御,同时 JMJ14 还正向调控参与 Pip 生物合成的 *ALD1* 和 *SARD4*,促进植物建立系统获得性抗性 (systemic acquired resistance, SAR)。说明 JMJ14 对于植物基础免疫和 SAR 是必需的^[80]。

LDL1 和 LDL2 也被证明参与调控植物基础免疫和 SAR 的建立, LDL1/2 参与 H3K4 去甲基化,并且在抗病过程中部分功能冗余。LDL1/2 通过影响 *WRKYs*、*ERFs*、*PR1* 和 *FRK1* 等防御基因位点的 H3K4 甲基化水平,使防御基因在植物未感染时维持低表达状态,保证免疫反应的关闭状态,保持基因的转录敏感性,促使植物在感染病原菌后更好的建立防御反应^[81]。

此外 H3K9 去甲基化酶 IBM1 也参与调控拟南芥对 *Pst* DC3000 的抗性。研究证明 IBM1 可以直接与 *PR1*、*PR2* 和 *FRK1* 等防御相关基因结合,并且调控 H3K9me2 和 H3K4me3 在 *PR1*、*PR2* 和 *FRK1* 上的富集,影响这些基因的染色质状态,从而调控基因表达,响应生物胁迫^[82]。

在水稻中,组蛋白去甲基化酶 JMJ704 和 JMJ705 也被证明是对水稻白叶枯病病原体 (*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, *Xoo*) 的抗病性所必需的^[83-84]。当 *Xoo* 侵染水稻时, JMJ705 会被诱导表

达以响应 *Xoo*, JMJ705 通过去除 *LOX*、*AOS2*、*PR5*、*PR10* 等防御相关基因上的 H3K27me3 标记,激活防御基因表达,增强植物对 *Xoo* 的抗性。JMJ705 还会在生物胁迫期间被 MeJA 诱导,增强其表达水平,从而更持续地激活防御相关基因^[83]。与 JMJ705 的抗病机制相反, JMJ704 是通过抑制防御负调控因子来正向调控水稻防御, JMJ704 可以调控白叶枯病抗性途径的多个基因,通过减少水稻防御负调控基因 *OsNRR*、*OsWRKY62* 和 *Os-11N3* 上的 H3K4me2/3 标记,抑制它们的转录,从而增强对 *Xoo* 的抗性^[84]。

4 总结与展望

组蛋白甲基化/去甲基化在基因表达的调控中起重要作用,其中组蛋白赖氨酸甲基化是表观遗传修饰的重要组成部分,通过不同位点或不同程度的甲基化修饰来调控相应基因的表达水平。大量研究表明, KDMs 参与 DNA 修复、DNA 甲基化、基因转录沉默和转录后沉默,维持基因组稳定性等生理过程^[78, 85-87],同时也参与植物生长发育调控和胁迫响应过程,例如昼夜节律、开花时间、种子萌发和幼苗生长以及应激反应,在植物中发挥着重要作用 (图 1)。

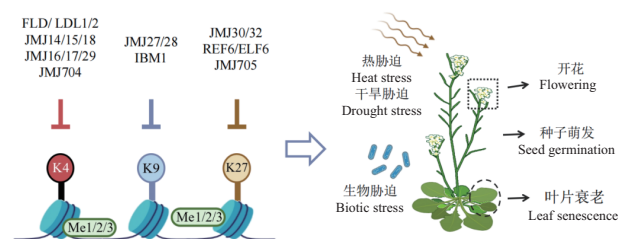


图1 植物去甲基化酶 (KDMs) 的作用机制以及生物学功能

Fig. 1 Mechanism and biological function of KDMs

KDMs 在调控拟南芥和水稻的昼夜节律过程中发挥着重要作用,通过影响 *CCA1/LHY* 和 *TOC1* 位点不同甲基化修饰状态,调控不同温度和不同日照长度下的节律,再通过影响 *FLC/FT* 等基因的染色质状态进一步影响植物开花时间。同时 KDMs 还在植物抗逆过程中也起着重要作用,例如 JMJ30/32 参与响应脱落酸和 BR 信号传导,使拟南芥适应不利环境,平衡植物生长和胁迫应激反应。但去甲基化酶活性

是如何响应内源性信号或环境刺激还需要进一步探索。在植物受到生物胁迫时, KDMs 也可以通过影响防御相关基因上的甲基化修饰, 激活局部或系统性的防御反应, KDMs 对靶基因的抑制和激活至关重要, 但它们是如何在特定的位点上被招募的, 以及去甲基化酶活性如何促进植物建立短期和长期防御反应仍是未来需要探究的方向。

参考文献

- [1] Luger K, Mäder AW, Richmond RK, et al. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution [J]. *Nature*, 1997, 389 (6648) : 251-260.
- [2] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. *Cell*, 2007, 128 (4) : 693-705.
- [3] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications [J]. *Cell Res*, 2011, 21 (3) : 381-395.
- [4] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature*, 2000, 403 (6765) : 41-45.
- [5] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code [J]. *Science*, 2001, 293 (5532) : 1074-1080.
- [6] Chen XS, Hu YF, Zhou DX. Epigenetic gene regulation by plant Jumonji group of histone demethylase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1809 (8) : 421-426.
- [7] Zhang YJ, Sun ZX, Jia JQ, et al. Overview of histone modification [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1283 : 1-16.
- [8] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6 (11) : 838-849.
- [9] Zhang Y, Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation : interplay between different covalent modifications of the core histone tails [J]. *Genes Dev*, 2001, 15 (18) : 2343-2360.
- [10] Bedford MT, Clarke SG. Protein arginine methylation in mammals : who, what, and why [J]. *Mol Cell*, 2009, 33 (1) : 1-13.
- [11] Strahl BD, Ohba R, Cook RG, et al. Methylation of histone H3 at lysine 4 is highly conserved and correlates with transcriptionally active nuclei in *Tetrahymena* [J]. *PNAS*, 1999, 96 (26) : 14967-14972.
- [12] Black JC, van Rechem C, Whetstone JR. Histone lysine methylation dynamics : establishment, regulation, and biological impact [J]. *Mol Cell*, 2012, 48 (4) : 491-507.
- [13] Klose RJ, Zhang Y. Regulation of histone methylation by demethylimination and demethylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8 (4) : 307-318.
- [14] Lu FL, Li GL, Cui X, et al. Comparative analysis of JmjC domain-containing proteins reveals the potential histone demethylases in *Arabidopsis* and rice [J]. *J Integr Plant Biol*, 2008, 50 (7) : 886-896.
- [15] Jiang DH, Yang WN, He YH, et al. *Arabidopsis* relatives of the human lysine-specific demethylase1 repress the expression of *FWA* and *FLOWERING LOCUS C* and thus promote the floral transition [J]. *Plant Cell*, 2007, 19 (10) : 2975-2987.
- [16] Henderson IR, Dean C. Control of *Arabidopsis* flowering : the chill before the bloom [J]. *Development*, 2004, 131 (16) : 3829-3838.
- [17] Simpson GG, Dean C. *Arabidopsis*, the Rosetta stone of flowering time? [J]. *Science*, 2002, 296 (5566) : 285-289.
- [18] Kardailsky I, Shukla VK, Ahn JH, et al. Activation tagging of the floral inducer *FT* [J]. *Science*, 1999, 286 (5446) : 1962-1965.
- [19] Michaels SD, Amasino RM. *FLOWERING LOCUS C* encodes a novel MADS domain protein that acts as a repressor of flowering [J]. *Plant Cell*, 1999, 11 (5) : 949-956.
- [20] Suárez-López P, Wheatley K, Robson F, et al. *CONSTANS* mediates between the circadian clock and the control of flowering in *Arabidopsis* [J]. *Nature*, 2001, 410 (6832) : 1116-1120.
- [21] He YH, Michaels SD, Amasino RM. Regulation of flowering time by histone acetylation in *Arabidopsis* [J]. *Science*, 2003, 302 (5651) : 1751-1754.
- [22] Noh B, Lee SH, Kim HJ, et al. Divergent roles of a pair of homologous jumonji/zinc-finger-class transcription factor proteins in the regulation of *Arabidopsis* flowering time [J]. *Plant Cell*, 2004, 16 (10) : 2601-2613.
- [23] Yang HC, Howard M, Dean C. Physical coupling of activation and derepression activities to maintain an active transcriptional state at *FLC* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (33) : 9369-9374.
- [24] Zheng SZ, Hu HM, Ren HM, et al. The *Arabidopsis* H3K27me3 demethylase JUMONJI 13 is a temperature and photoperiod dependent flowering repressor [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1) : 1303.
- [25] Gan ES, Xu YF, Wong JY, et al. Jumonji demethylases moderate

- precocious flowering at elevated temperature via regulation of *FLC* in *Arabidopsis* [J]. *Nat Commun*, 2014, 5 : 5098.
- [26] Lu FL, Cui X, Zhang SB, et al. JMJ14 is an H3K4 demethylase regulating flowering time in *Arabidopsis* [J]. *Cell Res*, 2010, 20 (3): 387-390.
- [27] Yang WN, Jiang DH, Jiang JF, et al. A plant-specific histone H3 lysine 4 demethylase represses the floral transition in *Arabidopsis* [J]. *Plant J*, 2010, 62 (4): 663-673.
- [28] Ning YQ, Ma ZY, Huang HW, et al. Two novel *NAC* transcription factors regulate gene expression and flowering time by associating with the histone demethylase *JMJ14* [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (3): 1469-1484.
- [29] Rodrigues VL, Dolde U, Sun B, et al. A microProtein repressor complex in the shoot meristem controls the transition to flowering [J]. *Plant Physiol*, 2021, 187 (1): 187-202.
- [30] Yang HC, Han ZF, Cao Y, et al. A companion cell-dominant and developmentally regulated H3K4 demethylase controls flowering time in *Arabidopsis* via the repression of *FLC* expression [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8 (4): e1002664.
- [31] Yang HC, Mo HX, Fan D, et al. Overexpression of a histone H3K4 demethylase, JMJ15, accelerates flowering time in *Arabidopsis* [J]. *Plant Cell Rep*, 2012, 31 (7): 1297-1308.
- [32] Yokoo T, Saito H, Yoshitake Y, et al. *Se14*, encoding a JmjC domain-containing protein, plays key roles in long-day suppression of rice flowering through the demethylation of H3K4me3 of *RFT1* [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e96064.
- [33] Dutta A, Choudhary P, Caruana J, et al. JMJ27, an *Arabidopsis* H3K9 histone demethylase, modulates defense against *Pseudomonas syringae* and flowering time [J]. *Plant J*, 2017, 91 (6): 1015-1028.
- [34] Hung FY, Lai YC, Wang JH, et al. The *Arabidopsis* histone demethylase JMJ28 regulates *CONSTANS* by interacting with FBH transcription factors [J]. *Plant Cell*, 2021, 33 (4): 1196-1211.
- [35] Wang ZY, Tobin EM. Constitutive expression of the *CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1 (CCA1)* gene disrupts circadian rhythms and suppresses its own expression [J]. *Cell*, 1998, 93 (7): 1207-1217.
- [36] Schaffer R, Ramsay N, Samach A, et al. The *late elongated hypocotyl* mutation of *Arabidopsis* disrupts circadian rhythms and the photoperiodic control of flowering [J]. *Cell*, 1998, 93 (7): 1219-1229.
- [37] Strayer C, Oyama T, Schultz TF, et al. Cloning of the *Arabidopsis* clock gene *TOC1*, an autoregulatory response regulator homolog [J]. *Science*, 2000, 289 (5480): 768-771.
- [38] Alabadi D, Oyama T, Yanovsky MJ, et al. Reciprocal regulation between *TOC1* and *LHY/CCA1* within the *Arabidopsis* circadian clock [J]. *Science*, 2001, 293 (5531): 880-883.
- [39] Harmer SL, Kay SA. Positive and negative factors confer phase-specific circadian regulation of transcription in *Arabidopsis* [J]. *Plant Cell*, 2005, 17 (7): 1926-1940.
- [40] Gendron JM, Pruneda-Paz JL, Doherty CJ, et al. *Arabidopsis* circadian clock protein, TOC1, is a DNA-binding transcription factor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (8): 3167-3172.
- [41] Jones MA, Covington MF, DiTacchio L, et al. Jumonji domain protein JMJD5 functions in both the plant and human circadian systems [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (50): 21623-21628.
- [42] Lu SX, Knowles SM, Webb CJ, et al. The Jumonji C domain-containing protein JMJ30 regulates period length in the *Arabidopsis* circadian clock [J]. *Plant Physiol*, 2011, 155 (2): 906-915.
- [43] Mizuno T, Nomoto Y, Oka H, et al. Ambient temperature signal feeds into the circadian clock transcriptional circuitry through the EC night-time repressor in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Plant Cell Physiol*, 2014, 55 (5): 958-976.
- [44] Jones MA, Morohashi K, Grotewold E, et al. *Arabidopsis* JMJD5/JMJ30 acts independently of LUX ARRHYTHMO within the plant circadian clock to enable temperature compensation [J]. *Front Plant Sci*, 2019, 10 : 57.
- [45] Hung FY, Chen FF, Li CL, et al. The LDL1/2-HDA6 histone modification complex interacts with TOC1 and regulates the core circadian clock components in *Arabidopsis* [J]. *Front Plant Sci*, 2019, 10 : 233.
- [46] Song QX, Huang T, Yu HH, et al. Diurnal regulation of *SDG2* and *JMJ14* by circadian clock oscillators orchestrates histone modification rhythms in *Arabidopsis* [J]. *Genome Biol*, 2019, 20 (1): 170.
- [47] Lee HG, Seo PJ. The *Arabidopsis* JMJ29 protein controls circadian oscillation through diurnal histone demethylation at the *CCA1* and *PRR9* loci [J]. *Genes*, 2021, 12 (4): 529.

- [48] Bentsink L, Koornneef M. Seed dormancy and germination [J] . *Arabidopsis Book*, 2008, 6 : e0119.
- [49] Bouyer D, Roudier F, Heese M, et al. Polycomb repressive complex 2 controls the embryo-to-seedling phase transition [J] . *PLoS Genet*, 2011, 7 (3) : e1002014.
- [50] Cho JN, Ryu JY, Jeong YM, et al. Control of seed germination by light-induced histone arginine demethylation activity [J] . *Dev Cell*, 2012, 22 (4) : 736-748.
- [51] van Zanten M, Zöll C, Wang Z, et al. HISTONE DEACETYLASE 9 represses seedling traits in *Arabidopsis thaliana* dry seeds [J] . *Plant J*, 2014, 80 (3) : 475-488.
- [52] Zhao ML, Yang SG, Liu XC, et al. *Arabidopsis* histone demethylases LDL1 and LDL2 control primary seed dormancy by regulating *DELAY OF GERMINATION 1* and ABA signaling-related genes [J] . *Front Plant Sci*, 2015, 6 : 159.
- [53] Wu JF, Ichihashi Y, Suzuki T, et al. Absciseic acid-dependent histone demethylation during postgermination growth arrest in *Arabidopsis* [J] . *Plant Cell Environ*, 2019, 42 (7) : 2198-2214.
- [54] Wu JF, Yan ML, Zhang DW, et al. Histone demethylases coordinate the antagonistic interaction between absciseic acid and brassinosteroid signaling in *Arabidopsis* [J] . *Front Plant Sci*, 2020, 11 : 596835.
- [55] Wang TJ, Huang SZ, Zhang A, et al. JMJ17-WRKY40 and HY5-ABI5 modules regulate the expression of ABA-responsive genes in *Arabidopsis* [J] . *New Phytol*, 2021, 230 (2) : 567-584.
- [56] Lim PO, Kim HJ, Nam HG. Leaf senescence [J] . *Annu Rev Plant Biol*, 2007, 58 : 115-136.
- [57] Liu P, Zhang SB, Zhou B, et al. The histone H3K4 demethylase JMJ16 represses leaf senescence in *Arabidopsis* [J] . *Plant Cell*, 2019, 31 (2) : 430-443.
- [58] Wang XL, Gao J, Gao S, et al. The H3K27me3 demethylase REF6 promotes leaf senescence through directly activating major senescence regulatory and functional genes in *Arabidopsis* [J] . *PLoS Genet*, 2019, 15 (4) : e1008068.
- [59] Chinnusamy V, Zhu JK. Epigenetic regulation of stress responses in plants [J] . *Curr Opin Plant Biol*, 2009, 12 (2) : 133-139.
- [60] Kim JM, To TK, Ishida J, et al. Alterations of lysine modifications on the histone H3 N-tail under drought stress conditions in *Arabidopsis thaliana* [J] . *Plant Cell Physiol*, 2008, 49 (10) : 1580-1588.
- [61] Huang SZ, Zhang A, Jin JB, et al. *Arabidopsis* histone H3K4 demethylase JMJ17 functions in dehydration stress response [J] . *New Phytol*, 2019, 223 (3) : 1372-1387.
- [62] Song T, Zhang Q, Wang HQ, et al. *OsJMJ703*, a rice histone demethylase gene, plays key roles in plant development and responds to drought stress [J] . *Plant Physiol Biochem*, 2018, 132 : 183-188.
- [63] Wang QL, Liu P, Jing H, et al. JMJ27-mediated histone H3K9 demethylation positively regulates drought-stress responses in *Arabidopsis* [J] . *New Phytol*, 2021, 232 (1) : 221-236.
- [64] Charnng YY, Liu HC, Liu NY, et al. A heat-inducible transcription factor, HsfA2, is required for extension of acquired thermotolerance in *Arabidopsis* [J] . *Plant Physiol*, 2007, 143 (1) : 251-262.
- [65] Lämke J, Brzezinka K, Altmann S, et al. A hit-and-run heat shock factor governs sustained histone methylation and transcriptional stress memory [J] . *EMBO J*, 2016, 35 (2) : 162-175.
- [66] Cui XY, Zheng Y, Lu Y, et al. Metabolic control of histone demethylase activity involved in plant response to high temperature [J] . *Plant Physiol*, 2021, 185 (4) : 1813-1828.
- [67] Liu JZ, Feng LL, Gu XT, et al. An H3K27me3 demethylase-HSFA2 regulatory loop orchestrates transgenerational thermomemory in *Arabidopsis* [J] . *Cell Res*, 2019, 29 (5) : 379-390.
- [68] Yamaguchi N, Matsubara S, Yoshimizu K, et al. H3K27me3 demethylases alter *HSP22* and *HSP17. 6C* expression in response to recurring heat in *Arabidopsis* [J] . *Nat Commun*, 2021, 12 (1) : 3480.
- [69] Yamaguchi N, Ito T. JMJ histone demethylases balance H3K27me3 and H3K4me3 levels at the *HSP21* locus during heat acclimation in *Arabidopsis* [J] . *Biomolecules*, 2021, 11 (6) : 852.
- [70] Gómez-Gómez L, Boller T. Flagellin perception : a paradigm for innate immunity [J] . *Trends Plant Sci*, 2002, 7 (6) : 251-256.
- [71] Zipfel C, Felix G. Plants and animals : a different taste for microbes? [J] . *Curr Opin Plant Biol*, 2005, 8 (4) : 353-360.
- [72] Coll NS, Eppele P, Dangl JL. Programmed cell death in the plant immune system [J] . *Cell Death Differ*, 2011, 18 (8) : 1247-1256.
- [73] Koornneef A, Pieterse CMJ. Cross talk in defense signaling [J] . *Plant Physiol*, 2008, 146 (3) : 839-844.
- [74] Pieterse CMJ, Leon-Reyes A, van der Ent S, et al. Networking by small-molecule hormones in plant immunity [J] . *Nat Chem Biol*,

- 2009, 5 (5) : 308-316.
- [75] Thilmony R, Underwood W, He SY. Genome-wide transcriptional analysis of the *Arabidopsis thaliana* interaction with the plant pathogen *Pseudomonas syringae* pv. tomato DC3000 and the human pathogen *Escherichia coli* O157 : H7 [J] . Plant J, 2006, 46 (1) : 34-53.
- [76] Alvarez-Venegas R, Abdallat AA, Guo M, et al. Epigenetic control of a transcription factor at the cross section of two antagonistic pathways [J] . Epigenetics, 2007, 2 (2) : 106-113.
- [77] Ding B, Wang GL. Chromatin versus pathogens : the function of epigenetics in plant immunity [J] . Front Plant Sci, 2015, 6 : 675.
- [78] Deleris A, Greenberg MVC, Ausin I, et al. Involvement of a Jumonji-C domain-containing histone demethylase in DRM2-mediated maintenance of DNA methylation [J] . EMBO Rep, 2010, 11 (12) : 950-955.
- [79] le Masson I, Jauvion V, Bouteiller N, et al. Mutations in the *Arabidopsis* H3K4me2/3 demethylase *JMJ14* suppress posttranscriptional gene silencing by decreasing transgene transcription [J] . Plant Cell, 2012, 24 (9) : 3603-3612.
- [80] Li D, Liu RY, Singh D, et al. *JMJ14* encoded H3K4 demethylase modulates immune responses by regulating defence gene expression and pipelicolic acid levels [J] . New Phytol, 2020, 225 (5) : 2108-2121.
- [81] Noh SW, Seo RR, Park HJ, et al. Two *Arabidopsis* homologs of human lysine-specific demethylase function in epigenetic regulation of plant defense responses [J] . Front Plant Sci, 2021, 12 : 688003.
- [82] Chan C, Zimmerli L. The histone demethylase *IBM1* positively regulates *Arabidopsis* immunity by control of defense gene expression [J] . Front Plant Sci, 2019, 10 : 1587.
- [83] Li TT, Chen XS, Zhong XC, et al. Jumonji C domain protein JMJ705-mediated removal of histone H3 lysine 27 trimethylation is involved in defense-related gene activation in rice [J] . Plant Cell, 2013, 25 (11) : 4725-4736.
- [84] Hou YX, Wang LY, Wang L, et al. JMJ704 positively regulates rice defense response against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* infection via reducing H3K4me2/3 associated with negative disease resistance regulators [J] . BMC Plant Biol, 2015, 15 : 286.
- [85] Saze H, Shiraishi A, Miura A, et al. Control of genic DNA methylation by a jmjC domain-containing protein in *Arabidopsis thaliana* [J] . Science, 2008, 319 (5862) : 462-465.
- [86] Audonnet L, Shen Y, Zhou DX. JMJ24 antagonizes histone H3K9 demethylase *IBM1*/JMJ25 function and interacts with RNAi pathways for gene silencing [J] . Gene Expr Patterns, 2017, 25/26 : 1-7.
- [87] Antunez-Sanchez J, Naish M, Ramirez-Prado JS, et al. A new role for histone demethylases in the maintenance of plant genome integrity [J] . eLife, 2020, 9 : e58533.

(责任编辑 李楠)