

组蛋白赖氨酸去甲基化酶及其抑制剂 在癌症中的研究进展

刘旭莹, 刘巍, 张顺今, 谭文华

哈尔滨医科大学附属第二医院妇科, 黑龙江 哈尔滨 150086

摘要: 组蛋白赖氨酸去甲基化酶(LSD1)是一种能够清除组蛋白 H3K4me1/2 和 H3K9me1/2 上甲基基团的去甲基化酶。它在许多癌症中异常表达,阻碍癌细胞分化,促进癌细胞增殖、转移和侵袭,并与预后不良有关。研究表明,LSD1 的药理学抑制作用可在体内外显著减弱一系列癌症的进展。本文将介绍 LSD1 的结构与功能,LSD1 在癌症中的作用,目前筛选 LSD1 抑制剂的方法的比较,LSD1 抑制剂的分类,以及它作为癌症治疗药物靶点的潜力。

关键词: LSD1; 组蛋白; 抑制剂; 癌症

中图分类号: R 96 R 73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)12-1726-04

组蛋白赖氨酸去甲基化酶(lysine specific demethylase 1, LSD1)首次于 2004 年被发现,也称为 KDM1A 或 AOF2,是一种依赖黄素的去甲基化酶^[1],也是第一个组蛋白去甲基化酶。在此之前的很长一段时间内,组蛋白甲基化都被认为是不可逆的,直到 LSD1 的发现,才证实了组蛋白甲基化是可逆的遗传标记。研究表明,LSD1 在人类癌症进展过程中有着重要的作用,LSD1 抑制剂的研究也成为了治疗的新靶点。

1 介绍

组蛋白是真核细胞中能够与 DNA 结合的小分子碱性蛋白质。人类组蛋白由 H1、H2A、H2B、H3、H4 这 5 种富含精氨酸和赖氨酸等碱性氨基酸的碱性蛋白质组成。组蛋白甲基化是组蛋白修饰的一种过程,甲基化可发生在组蛋白的赖氨酸和精氨酸残基上,而且赖氨酸残基能够发生单、双、三甲基化,而精氨酸残基只能发生单、双甲基化,这些不同程度的甲基化极大地增加了组蛋白修饰和调节基因表达的复杂性。

自 LSD1 发现之日起,研究人员逐渐识别和鉴定了多种组蛋白去甲基化酶,根据其催化机制,将其分为两组,一组包括 LSD1、LSD1 + 8a、LSD2,其均需利用黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)作为辅助因子氧化分解组蛋白 H3 赖氨酸残基上的单、二甲基化胺;另一组含有 JumonjiC (JmjC) 结构域,其利用 Fe(II) 阳离子和 2-氧戊二酸依赖的双加氧酶来氧化裂解组蛋白赖氨酸残基上的单、二、三甲基化胺。

1.1 LSD1 的结构 LSD1 包含三个主要的结构域,分别是 N-末端的 Swi3-Rsc8-Moira(m) 域、在核小体靶向中起作用的 tower 域,以及参与蛋白相互作用的 C 端催化域。LSD1 与 LSD2 的区别主要在于,LSD2 具有一个 N 端锌指结构域(Zn-cw),是 LSD2 与它的甲基化底物结合所必须的;LSD1 的 AOD 中包含一个 tower 结构域,该结构域负责与它的辅助因子相互作用,因此二者在功能上也存在一定的差别,且影响基因转录的不

同步^[1-2]。LSD1 + 8a 是 LSD1 的一个亚型,是由 LSD1 选择性剪接产生的,通过去甲基化 H3K9me2/1 参与神经元细胞的神经元分化^[3]。

1.2 LSD1 的功能 LSD1 的酶活性依赖于 FAD 的氧化还原过程,该反应机制需要氮的质子化才能去甲基化,所以只有单甲基和二甲基赖氨酸残基可去除。已有研究表明,LSD1 参与细胞增殖、上皮-间质转化、干细胞生物学、细胞恶性转化、细胞分化等过程。LSD1 还可以去甲基化一些非组蛋白,并介导一些癌症的进展^[4-5]。

1.2.1 LSD1 作为转录辅助抑制因子 组蛋白 H3 第 4 位点的甲基化是转录激活的标志。LSD1 与几种蛋白质结合形成不同的复合物,使 H3K4me2/1 脱甲基,从而使染色质形成压制性构象。这种压制性构象可能通过 HP1/SU(VAR)3-9 或 HOTAIR/PCR2 复合物的形成导致基因沉默,以核心 BRAF35 或 CoREST 复合物的形式抑制特定基因的表达^[6-7],通过 TLX 和 RCOR2 复合物调节干细胞特性^[8],或通过 NuRD 复合物进行黏液小体重塑^[9]。

1.2.2 LSD1 作为转录辅助激活剂 LSD1 也可以作为一种转录辅助激活剂来促进 H3K9me2/1 的去甲基化过程。它可以通过与雄激素和雌激素受体相互作用,促进前列腺癌细胞和乳腺癌细胞中激素基因的转录^[10]。作为一种辅助激活剂,LSD1 还介导了复制、印记和异染色质增殖的控制。

1.2.3 LSD1 作为非组蛋白的去甲基化酶 除了组蛋白外,LSD1 还可以清除非组蛋白的单甲基和二甲基,可能与一些癌症进展有关。例如,LSD1 通过增加缺氧诱导因子-1a(HIF-1a)介导的转录激活来增加糖酵解基因的表达^[11]。LSD1 还可以通过从 p53K370me2 中去除一个甲基基团来减少抑癌基因 p53 与 53BP1 的相互作用,从而抑制 p53 的功能^[12]。此外 LSD1 通过使 HIF-10, E2F1, DNMT1 和 STAT3 脱甲基来调节血管生成,细胞周期阻滞,染色体重塑和癌细胞扩散^[3-5]。

1.2.4 LSD1 调节肿瘤免疫原性 研究发现, LSD1 具有调节肿瘤免疫原性的新功能。Sheng 等^[13]的研究表明, LSD1 通过对蛋白质 AGO2 的去甲基化, 在抑制抗肿瘤免疫和肿瘤免疫原性方面起着至关重要的作用。AGO2 是 RNA 诱导沉默复合体(RNA-activated silencing complex, RISC)的核心元素, 通过其催化活性直接启动目标 RNA 的降解。在乳腺和黑素瘤细胞中, 已经证明通过抑制 LSD1 可以使肿瘤对 T 细胞免疫和 T 细胞浸润到黑素瘤中敏感^[13]。

2 LSD1 在癌症中的作用

LSD1 的过表达已在许多肿瘤中被证实, 并与其侵袭性特征和较差的预后相关。在动物模型中, LSD1 的药理抑制和基因耗竭已被证明可以抑制癌细胞的增殖、分化、侵袭和转移。因此, LSD1 已被证实是一个重要的致癌驱动因素, 一个潜在的预后不良的生物标志物, 一个潜在的治疗靶点。

2.1 LSD1 在乳腺癌中的作用 乳腺癌是由于乳腺组织恶性增生而导致的一种癌症。LSD1 水平的上调促进原位导管癌(DCIS)向浸润性导管癌演变, 并加速乳腺癌细胞的发育、增殖和转移^[14]。当暴露于致癌物中时, LSD1 会上调, 可能会促进早期乳腺癌的发生^[15]。雌激素受体(ER)a 是 ER 阳性乳腺癌治疗的主要靶点, 也依赖于 LSD1 去甲基化酶活性来驱动乳腺癌^[16]。此外, LSD1 还与 β 蛋白协同下调乳腺癌中抑癌蛋白 Leftyl 的水平, LSD1 还通过与组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs) 相互作用控制乳腺癌细胞生长^[17]。LSD1 还可以通过与乳腺癌中的 SIN3A/HDAC 复合物协同作用来维持对化疗的敏感性^[18]。

2.2 LSD1 在前列腺癌中的作用 前列腺是男性生殖系统中的一个重要腺体, 其组织的恶性增生可导致前列腺癌。研究表明, LSD1 与前列腺癌的细胞增殖、血管形成、迁移和侵袭密切相关^[19], 包括去势抵抗性前列腺癌(CRPC)^[20]。LSD1 在 CRPC 中过表达, 以去甲基化酶依赖的方式调节 CRPC 细胞中雄激素受体(AR)非依赖性或非依赖性生存基因的表达^[21]。此外, LSD1 激活与结合蛋白 ZNF217 连接的致死性前列腺癌基因网络^[22]。此外, p53 与 LSD1 相互作用, 通过 LSD1 介导的去甲基化调控 CRPC 细胞周期和凋亡^[21]。LSD1 也被报道通过提高非雄激素依赖性前列腺癌细胞中的 PXN 和 LRPAR6 来促进转移和侵袭^[19]。

2.3 LSD1 在急性髓系白血病中的作用 急性髓系白血病

(acute myeloid leukemia, AML) 是一种造血功能异常性疾病, 其特点是白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)快速自我更新和增殖, 正常造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)受到抑制。LSD1 在造血和白血病形成的过程中起着重要的调节作用^[23]。LSD1 在 HSC 和早期成髓细胞中过表达, 通过调节转录因子和染色质修饰酶维持干细胞自我更新和调节细胞分化^[23-24]。LSD1 还通过不同于正常造血和白血病发生的机制参与调控 AML 的进展^[24]。

2.4 其他 鳞状细胞癌(SCC)也与 LSD1 活性升高有关。在肺、食管和口腔的 SCC 中最常见的遗传异常是 Sox2 的扩增^[25]。LSD1 水平升高与肺癌中 Sox2 的扩增表达有关^[25]。这些患者的细胞对 LSD1 抑制剂 CBB1007 特别敏感, 而 Sox2 阴性细胞则不然。LSD1 在结直肠癌中也存在失调。结直肠癌中 LSD1 的高表达与促进肿瘤的转移以及预后较差有关^[26]。此外, 有研究表明, LSD1 目前虽主要研究于癌症, 但由于其广泛的生物学作用, 其功能障碍也越来越多地研究于神经退行性疾病、蛋白构象障碍、炎症、脂肪生成、肌肉分化、心血管疾病以及病毒感染。

3 LSD1 抑制剂的研究进展

3.1 LSD1 抑制剂筛选方法 鉴于 LSD1 在癌症中的重要作用, 开发 LSD1 抑制剂或许是一种可行的抗癌治疗策略。近年来, 许多筛选 LSD1 抑制剂的方法已被报道。根据筛选机制, 这些方法也可以分为靶向检测、基质检测、副产物检测和蛋白相互作用检测^[27-28]。表 1 比较了不同的 LSD1 抑制剂筛选方法的优缺点。

3.2 LSD1 抑制剂的种类 基于 LSD1 作为抗癌靶点的潜在可能性, 人们已经探索了几种 LSD1 抑制剂, 其中一些已经进入临床试验甚至临床应用阶段, LSD1 抑制剂分为可逆性抑制剂和不可逆性抑制剂, 大多数的抑制剂是不可逆的。在这里, 我们将抑制剂分为五类: MAO 抑制剂及其衍生物、天然产物及其衍生物、肽类抑制剂、多胺类抑制剂和金属类抑制剂。

3.2.1 MAO 抑制剂及其衍生物 Pargyline、tranylcypromine 和 phenelzine 是三种已知的 MAO 抑制剂, 由于 LSD1 和 MAO 在催化领域具有显著的相似性, 它们也显示出了对 LSD1 去甲基化酶活性的抑制。反式-2-苯基环丙胺盐酸盐(2-PCPA)是一种 MAO 抑制剂, 也被证明通过与 FAD 结合模体形成共价键来不可逆地抑制 LSD1 活性。因此, 2-PCPA 是一种非选择

表 1 不同的 LSD1 抑制剂筛选方法的优缺点

筛选方法	实验方法	优点	缺点
靶向检测	虚拟筛选	低成本;高通量	假阳性率高;仅适用于初筛
	表面等离子体共振(SPR)		
	等温滴定量热法(ITC) 生物膜层干涉法(BLI)	免标记;假阳性率低	低通量;高成本;对技术、设备要求高
基质检测	质谱分析法	直接、准确、免标记;适用范围广	对技术、设备要求高;不适于高通量筛选
副产物检测	Luminol 偶联分析	低成本;高通量	仅适于不与 H ₂ O ₂ 相互作用的化合物
	Amplex-Red 偶联分析	免标记;高灵敏度	仅适于不与 H ₂ O ₂ 相互作用且无自身荧光或荧光猝灭能力的化合物
	4-aminoantipyrine 偶联分析 FDH 偶联分析	低成本;高通量 免标记	低灵敏度;仅适于不与 H ₂ O ₂ 相互作用的化合物 仅适于不与 HCHO 相互作用的化合物
蛋白相互作用检测(PPI)	HTRF 试验	高通量;高灵敏度;操作方便	需标记;易被有自身荧光或荧光猝灭能力的化合物干扰
	SPA 试验	高通量;高灵敏度	对技术、设备要求高

性的 LSD1 抑制剂,因为它同时抑制 MAOs 和 LSD1^[29]。为了提高 LSD1 抑制剂的选择性,已合成了大量的 2-PCPA 衍生物,其中一些具有良好的潜能和高选择性,有助于虚拟筛选。ORY-1001 是一种已进入 AML II 期临床试验阶段的 LSD1 抑制剂,它是一种 n-烷基化 2-PCPA 衍生物,且对 LSD2 和 MAOs 有选择性^[30]。

3.2.2 天然产物及其衍生物 天然产物提供了多种具有独特活性和相对温和毒性的化学支架。在体外已经发现了几种具有 LSD1 抑制活性的天然产物^[31],如黄芩苷、白藜芦醇和天竺葵酸(GGA)。黄芩苷是被发现的第一个有黄酮基非共价键的 LSD1 抑制剂。白藜芦醇是一种不可逆的 LSD1 抑制剂,在体外和细胞中,被假定通过直接与蛋白质结合来抑制 LSD1 活性^[31],GGA 及其衍生物通过破坏 LSD1-H3K4me2 的 PPI,导致 SH-SY5Y 细胞中 NTRK2 基因的转录上调^[32],从而抑制 LSD1 的活性。

3.2.3 肽类抑制剂 肽的分子大小使它们成为开发 PPI 抑制剂的理想支架。通过对 LSD1 的底物结合位点的研究,已开发出了许多有效的选择性肽类抑制剂。例如 21-分子线性肽,环肽 2 均被证实为强有力的 LSD1 抑制剂^[33]。MCF-7 和 Calu-6 细胞系也表现出一定的抗癌活性^[34],LSD1-SNAIL 相互作用促进癌细胞侵袭,是肿瘤治疗的新靶点^[35]。

3.2.4 多胺类抑制剂 依赖 FAD 的氧化酶的高度保守的结构和催化相似性、多胺与核染色质的强亲和性、多胺与组蛋白赖氨酸尾部的结构相似性,促使研究者探索多胺类似物是否可以作为 LSD1 抑制剂^[36]。2007 年,多胺类似物首次被确定为 LSD1 抑制剂。其中,化合物 4 和 5 对 LSD1 在体外和细胞中均表现出明显的抑制作用。在 HCT116 细胞中,这些化合物抑制了 LSD1 的活性,导致 H3K4me2/1 的转录激活堆积,从而导致了在体内外的抗癌效应^[36]。在随后的研究中发现,这些化合物的衍生物可以通过增强 SFRP5 和 GATA4 的表达来抑制癌症的进展,同时下调 Wnt 信号传递^[37]。

3.2.5 金属类抑制剂 新型铈(III)络合物 6 是文献中首次报道的金属类 LSD1 抑制剂。这种金属络合物占据了 LSD1 与组蛋白 H3 识别的结合位点,从而阻断了 LSD1-H3K4me2 在人前列腺癌细胞中的相互作用,导致 p21、FOXA2、BMP2 基因启动子扩增增加。这种络合物还显示出了对人类癌细胞的抗增殖性^[38]。然而,还需要做进一步的工作来提高铈(III)复合物在体内的生物利用率。

3.2.6 其他抑制剂 随着计算机辅助药物筛选的发展,一些具有选择性的新型 LSD1 抑制剂被报道。CBB-1007 是一种可逆的、有效的且敏感度高的 LSD1 抑制剂^[39]。GSK690,又称 GSK354,对 LSD1 的选择性抑制作用优于其他具有 AOD 结构域的酶,且对急性淋巴细胞白血病(AML)具有较低的细胞毒性^[40]。HC12509(亦称 SP2509)是一种非共价 LSD1 抑制剂,具有苯甲酰肼骨架^[21]。该化合物能够有效的抑制前列腺癌、子宫内膜癌和尤文氏肉瘤的细胞生长^[22]。

4 问题与展望

虽然既往已经对 LSD1 进行了广泛的研究,并说明了其在

癌症进展中的部分作用,但 LSD1 在癌症干细胞特性、耐药性和自噬中的确切功能仍有待研究。作为一种致癌基因,LSD1 引起了医学家的极大关注。为了开发新的 LSD1 抑制剂,需要高效的筛选方法来检测它们。然而,由于筛选方法的固有缺陷所带来的高假阳性率或阴性结果,导致只使用一种筛选方法来寻找新的 LSD1 抑制剂是不够的。因此,一个成功的 LSD1 筛选过程通常需要结合至少两种类型的正交试验。

虽然现有文献中已经记载了几种类型的 LSD1 抑制剂,有些甚至还在进行临床试验,但在 LSD1 抑制剂进入临床前仍有许多问题需要克服。首先,虽然通过虚拟筛选的方法已开发许多 LSD1 抑制剂,但 LSD1 与 LSD2 和 MAOs 的高度相似性使得开发 LSD1 选择性抑制剂更加困难^[31]。其次,值得注意的是,尽管许多 LSD1 抑制剂可以消除 LSD1 介导的去甲基化作用,但它们不一定具有有效的抗癌活性,因为许多致癌基因或抑癌基因往往受到多种酶的调控。为了解决这个问题,LSD1 抑制剂与其他药物的结合使用可能是一个可行的解决方案。

此外,LSD1 抑制剂对血液系统的潜在副作用也是一个值得关注的问题。既往研究表明,LSD1 的敲除会干扰血细胞(粒细胞和红细胞)的形成,导致急性贫血和血小板数量减少^[23]。一些 LSD1 抑制剂也被证实会损害红细胞生成^[23]。由此可见距离 LSD1 抑制剂广泛应用于人类疾病中仍有很长的路要走。

参考文献

- [1] Shi YJ, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, 119(7): 941 - 953.
- [2] Marabelli C, Marrocco B, Mattevi A. The growing structural and functional complexity of the LSD1/KDM1A histone demethylase [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2016, 41: 135 - 144.
- [3] Laurent B, Ruitu L, Murn J, et al. A specific LSD1/KDM1A isoform regulates neuronal differentiation through H3K9 demethylation [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(6): 957 - 970.
- [4] Kontaki H, Talianidis I. Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(1): 152 - 160.
- [5] Yang JB, Huang J, Dasgupta M, et al. Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(50): 21499 - 21504.
- [6] You A, Tong JK, Grozinger CM, et al. CoREST is an integral component of the CoREST-human histone deacetylase complex [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(4): 1454 - 1458.
- [7] Baron R, Vellore NA. LSD1/CoREST is an allosteric nanoscale clamp regulated by H3-histone-tail molecular recognition [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(31): 12509 - 12514.
- [8] Sun GQ, Alzayady K, Stewart R, et al. Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(8): 1997 - 2005.
- [9] Marabelli C, Marrocco B, Mattevi A. The growing structural and functional complexity of the LSD1/KDM1A histone demethylase [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2016, 41: 135 - 144.
- [10] Perillo B, Ombra MN, Bertoni A, et al. DNA oxidation as triggered by

- H3K9me2 demethylation drives estrogen-induced gene expression [J]. *Science*, 2008, 319(5860): 202–206.
- [11] Hino S, Kohroggi K, Nakao M. Histone demethylase LSD1 controls the phenotypic plasticity of cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(9): 1187–1192.
- [12] Sorna V, Theisen ER, Stephens B, et al. High-throughput virtual screening identifies NovelN'-(1-phenylethylidene)-benzohydrazides as potent, specific, and reversible LSD1 inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(23): 9496–9508.
- [13] Sheng WQ, LaFleur MW, Nguyen TH, et al. LSD1 ablation stimulates anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2018, 174(3): 549–563. e19.
- [14] Rivenbark AG, Coleman WB. Field cancerization in mammary carcinogenesis—Implications for prevention and treatment of breast cancer [J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 93(3): 391–398.
- [15] Bradley C, van der Meer R, Roodi N, et al. Carcinogen-induced histone alteration in normal human mammary epithelial cells[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(10): 2184–2192.
- [16] Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation; concept and consequences in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(3): 207–213.
- [17] Vasilatos SN, Katz TA, Oesterreich S, et al. Crosstalk between lysine-specific demethylase 1 (LSD1) and histone deacetylases mediates antineoplastic efficacy of HDAC inhibitors in human breast cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(6): 1196–1207.
- [18] Yang Y, Huang W, Qiu RF, et al. LSD1 coordinates with the SIN3A/HDAC complex and maintains sensitivity to chemotherapy in breast cancer[J]. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(4): 285–301.
- [19] Ketscher A, Jilg CA, Willmann D, et al. LSD1 controls metastasis of androgen-independent prostate cancer cells through PXN and LPAR6 [J]. *Oncogenesis*, 2014, 3(10): e120.
- [20] Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer[J]. *Curr Oncol Tor Ont*, 2010, 17 Suppl 2: S72–S79.
- [21] Metzger E, Wissmann M, Yin N, et al. LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription [J]. *Nature*, 2005, 437(7057): 436–439.
- [22] Sehrawat A, Gao L, Wang Y, et al. LSD1 activates a lethal prostate cancer gene network independently of its demethylase function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(18): E4179–E4188.
- [23] Sprüssel A, Schulte JH, Weber S, et al. Lysine-specific demethylase 1 restricts hematopoietic progenitor proliferation and is essential for terminal differentiation[J]. *Leukemia*, 2012, 26(9): 2039–2051.
- [24] Harris WJ, Huang X, Lynch JT, et al. The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 473–487.
- [25] Bass AJ, Watanabe H, Mermel CH, et al. SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(11): 1238–1242.
- [26] Ding J, Zhang ZM, Xia Y, et al. LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(4): 994–1003.
- [27] Wigle TJ, Swinger KK, Campbell JE, et al. A high-throughput mass spectrometry assay coupled with redox activity testing reduces artifacts and false positives in lysine demethylase screening[J]. *J Biomol Screen*, 2015, 20(6): 810–820.
- [28] Plant M, Dineen T, Cheng A, et al. Screening for lysine-specific demethylase-1 inhibitors using a label-free high-throughput mass spectrometry assay[J]. *Anal Biochem*, 2011, 419(2): 217–227.
- [29] Yang M, Culhane JC, Szewczuk LM, et al. Structural basis for the inhibition of the LSD1 histone demethylase by the antidepressant trans-2-phenylcyclopropylamine [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(27): 8058–8065.
- [30] Maes T, Carceller E, Salas J, et al. Advances in the development of histone lysine demethylase inhibitors [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 52–60.
- [31] Lomenick B, Jung G, Wohlschlegel JA, et al. Target identification using drug affinity responsive target stability (DARTS) [J]. *Curr Protoc Chem Biol*, 2011, 3(4): 163–180.
- [32] Sakane C, Okitsu T, Wada A, et al. Inhibition of lysine-specific demethylase 1 by the acyclic diterpenoid geranylgeranoic acid and its derivatives [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(1): 24–29.
- [33] Forneris F, Binda C, Adamo A, et al. Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28): 20070–20074.
- [34] Kumarasinghe IR, Woster PM. Synthesis and evaluation of novel cyclic peptide inhibitors of lysine-specific demethylase 1 [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5(1): 29–33.
- [35] Lin T, Ponn A, Hu X, et al. Requirement of the histone demethylase LSD1 in Snail-mediated transcriptional repression during epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncogene*, 2010, 29(35): 4896–4904.
- [36] 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 USA*, 2007, 104(19): 8023–8028.
- [37] Huang Y, Stewart TM, Wu Y, et al. Novel oligoamine analogues inhibit lysine-specific demethylase 1 and induce reexpression of epigenetically silenced genes [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7217–7228.
- [38] Yang C, Wang W, Liang JX, et al. A rhodium(III)-based inhibitor of lysine-specific histone demethylase 1 as an epigenetic modulator in prostate cancer cells[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(6): 2597–2603.
- [39] Wang J, Lu F, Ren Q, et al. Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(23): 7238–7249.
- [40] McGrath JP, Williamson KE, Balasubramanian S, et al. Pharmacological inhibition of the histone lysine demethylase KDM1A suppresses the growth of multiple acute myeloid leukemia subtypes [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(7): 1975–1988.