

SETDB1的生物学功能及其在疾病发生中的作用机理研究进展

屠雨青 朱陈念慈 陈佳明 吴俊伟 欧文斌*

(浙江理工大学, 浙江省家蚕生物反应器和生物医药重点实验室, 杭州 310018)

摘要 组蛋白甲基转移酶家族是表观遗传调控的关键参与者。SET结构域分支型1(SETDB1)是组蛋白甲基转移酶家族的成员, 其在组蛋白H3上甲基化赖氨酸9位点, 在涉及转录抑制和常染色体基因沉默的生物网络中显示多重功能。该综述总结了SETDB1的结构和功能, 以及相关疾病的发生和发展所涉及的分子机制的最新进展, 以期对疾病诊断和临床治疗有所帮助。

关键词 SETDB1; 组蛋白甲基转移酶; 多功能; 发病机理

Advances of Biological Function and Mechanisms of SETDB1 in the Disease Pathogenesis

Tu Yuqing, Zhu Chennianci, Chen Jiaming, Wu Junwei, Ou Wen-Bin*

(Zhejiang Provincial Key Laboratory of Silkworm Bioreactor and Biomedicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract The histone methyltransferase family is the crucial participant in epigenetic regulation. SET domain bifurcated 1 (SETDB1), a member of the histone methyltransferase family, methylates lysine 9 position on histone H3 and shows multiply function in biological networks involving in transcriptional inhibition and autosomal gene silencing. This review summarizes the structure and function of SETDB1, the latest advances in the molecular mechanisms involved in the development and progression of related diseases, which highlight novel strategies for theoretical guidance and clinical treatment.

Keywords SETDB1; histone methyltransferase; multiply function; pathogenesis

SETDB1(SET domain bifurcated 1), 也称为ESET、KG1T、KMT1E, 是组蛋白赖氨酸N-端甲基转移酶家族中的一员, 催化组蛋白H3第9位点赖氨酸甲基化, SETDB1在人、鼠、猴、羊等哺乳动物中均有表达, 人源SETDB1位于1号染色体长臂2区1带^[1]。SETDB1具有调控胚胎干细胞生长和增殖、调节小

鼠软骨发育等多种生物学功能^[2]。近年来的研究发现, SETDB1在多种癌症如乳腺癌^[3]、肝癌^[4]、肺癌^[5]和恶性间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)^[6]等中均表达上调, 与肿瘤的恶性程度和转移程度密切相关。另外发现, SETDB1在亨廷顿病(Huntington's disease, HD)^[7]和自闭症(autism spectrum disorder)

收稿日期: 2018-09-29 接受日期: 2018-11-03

国家自然科学基金(批准号: 81728012)、浙江省自然科学基金项目(批准号: LY18H160065)、浙江理工大学科研启动基金(批准号: 14042107-Y)、国家级大学生创新创业训练计划项目和浙江省新苗计划资助的课题

*通讯作者。Tel: 0573-82586633, E-mail: ouwenbin@tsinghua.org.cn

Received: September 29, 2018 Accepted: November 3, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81728012), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No.LY18H160065), Science Foundation of Zhejiang Sci-Tech University (Grant No.14042107-Y), National Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates and XinMiao Plan of Zhejiang Province

*Corresponding author. Tel: +86-573-82586633, E-mail: ouwenbin@tsinghua.org.cn

网络出版时间: 2019-04-02 12:43:27

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190402.1243.008.html>

der, ASD)^[8]等精神类疾病中也存在高表达。本文就SETDB1的功能和在疾病发生、发展中的作用机理研究进展作一总结,以期对疾病诊断和临床治疗有所帮助。

1 SETDB1结构

人源SETDB1由1 291个氨基酸残基组成,全长约143.1 kDa,含有22个外显子(Gene ID: 9869)。SETDB1的N-端含甲基CpG结合结构域(membrane binding domain, MBD)和Tudor结构域^[9](图1)。MBD CpG结构域含有与DNA发生相互作用的Lys残基,推测可能与甲基化的DNA结合。Tudor蛋白结构域分为Tudor 1和Tudor 2,通常与组蛋白或非组蛋白底物上的甲基化赖氨酸或精氨酸残基结合,涉及RNA代谢和生殖细胞发育等生物学过程。Tudor结构域的潜在结合配体及在SETDB1中的功能仍不是很清楚, Lawson等^[10]认为, Tudor结构域可能与染色质修饰酶存在相互作用。

pre-SET结构域、SET和post-SET结构域共同构成SETDB1的C-端结构域(图1), post-SET常参与形成活性位点, pre-SET对维持蛋白质的稳定性较为重要,而位于这两者之间的SET结构域,在长度上有一定的可变性,保守性较差。SETDB1的SET结构域较为独特,因被插入数百个氨基酸残基而被中断。SET结构域利用辅因子S-腺苷-L-甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)甲基化赖氨酸残基的ε-氨基发挥作用,因此一旦某些甲基转移酶超家族蛋白的SET结构域发生变化,就会导致位于组蛋白赖氨酸上甲基化的改变^[11]。在目前的研究中,含SET结构域的蛋白存在于所有真核生物中。大部分组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMTs)的SET结构域本身就有催化活性,但两种重要的组蛋白甲基转移酶除外,一类是催化H3K4甲基化的KMT2/MLL家族,另一类是甲基化H3K27的KMT6/EZH2。这两类酶自身处于一种低活性状态,只有同一系列调节蛋

白相互作用形成复合物,才具有催化活性。

有研究者对69位恶性间皮瘤患者的78个病变间皮瘤组织进行SETDB1高通量测序,发现SETDB1有7个突变位点,包括3个点突变和4个缺失突变^[13]。其中,在N-端的突变位点V132EfsX3、Y249X和P226RfsX4会导致SETDB1功能缺失。在MBD和SET结构域之间的K674Sfs突变也会导致其功能缺失^[14]。SETDB1的SET结构域有3个错义突变G869E、C911F和S947C。而在SET结构框上的F1250del突变,目前尚不清楚是否会导致其功能丧失。早在2003年, Roloff等^[8]就认为SETDB1与自闭症有关。近年来,研究发现SETDB1基因存在44个核酸突变位点,包括19个已知的和25个新发现的突变,其中导致蛋白质性质改变的突变共计9个^[15]。现将现有文献报道的突变体总结如下(表1)。

2 SETDB1的生物学功能

在蛋白质翻译后修饰中,组蛋白甲基化在染色质重塑和基因表达中起关键调节作用。因此, HMTs催化组蛋白甲基化成为表观遗传修饰的重要类别之一,其中组蛋白赖氨酸残基的甲基化,由组蛋白赖氨酸甲基转移酶和去甲基化酶调控,是表观遗传修饰中的重要参与者。自第一个HMTs SUV39H1被发现以来,赖氨酸甲基化开始获得广泛关注,目前已鉴定出50多个HMTs^[16]。HMTs分为4个亚群: T2家族、SUV39家族、RIZ家族和SET1家族,其中SUV39家族有30多个成员, SETDB1为其中之一。SETDB1作为H3K9甲基化酶,基本功能是甲基化组蛋白3第9位点的赖氨酸残基。目前已知, K9的4个甲基化状态,包含非甲基化、单甲基化、二甲基化和三甲基化,这些甲基化状态取决于甲基转移酶和二甲基化酶之间的平衡。SETDB1单独作用于H3K9二甲基化,当SETDB1和mAM的人同源物(human homolog of murine ATFa-associated modulator, hAM)相连时,两者的相互作用增强了SETDB1在染色质模板上的转

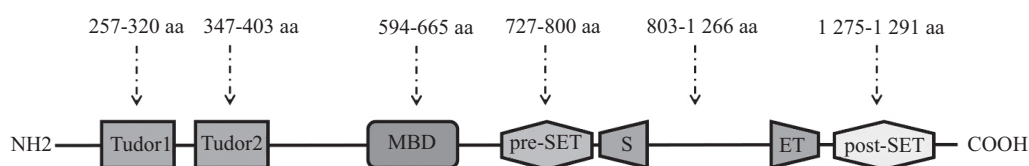


图1 SETDB1结构域示意图(根据参考文献[12]修改)

Fig.1 Schematic diagram of SETDB1 domain structure (modified from reference [12])

表1 间皮瘤和自闭症中鉴定的SETDB1突变体

Table 1 SETDB1 variations identified in mesothelioma and autism spectrum disorder

核酸改变 Nucleic acid change	蛋白质改变 Protein change	突变类型 Mutation type	突变位点 Mutation site	疾病类型 Disease type	参考文献 Reference
2020delA	K674SfsX73	Frameshift	Between MBD and SET domain	MPM	[12]
3747_3749del	F1250del	In-frame deletion	SET domain	MPM	[13]
395_399del5	V132EfsX3	Frameshift	N-terminal region	MPM	[13]
747T>A	Y249X	Nonsense	N-terminal region	MPM	[13]
2606G>A	G869E	Missense	SET domain	MPM	[13]
2732G>T	C911F	Missense	SET domain	MPM	[13]
2840C>G	S947C	Missense	SET domain	MPM	[13]
677_693del17	P226RfsX4	Frameshift	N-terminal region	MPM	[13]
c.3199delCTT	Pro1067del	Nonsynonymous deletion	SET domain	ASD	[8]
c.1586C>T	Pro529Leu	/	/	ASD	[15]
c.1285A>G	Ile387Val	/	/	ASD	[15]
c.1306G>T	Gly394Try	/	/	ASD	[15]
c.1314insG	Thr439Asnfs*16	/	/	ASD	[15]
c.2930C>A	Pro977His	/	/	ASD	[15]
c.3062C>T	Ala1021Val	/	/	ASD	[15]
c.3732C>G^	Asn1244Lys^	/	/	ASD	[15]
c.8C>T	Ser3Phe	/	/	ASD	[15]

录抑制,导致SETDB1酶活性增强,其功能由二甲基化转变为三甲基化^[17]。现已发现9种靶向H3K9位点的HMTs,除SETDB1外,还有SUV39H1、SUV39H2、G9a、GLP、SETDB2、RDM3、PRDM16和Eu-HMTase^[18-19]。

SETDB1能与一些甲基酶,如DNA甲基转移酶和H3K4去甲基化酶协同作用,使组蛋白加上抑制标记。同时,它也能与不同的蛋白质相互作用介导转录沉默。据报道,激活转录因子7-相互作用蛋白(activating transcription factor 7 interacting protein, ATF7IP)与SETDB1的MBD结构域相互作用有助于X染色体上的DNA三甲基化并导致X染色体失活^[20]。Yang等^[21]认为,SETDB1能与组蛋白脱乙酰酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)和组蛋白脱乙酰酶2(histone deacetylase 2, HDAC2)以及转录辅阻遏蛋白mSin3A和mSin3B相互作用,介导转录沉默。SETDB1也与雄激素受体(androgen receptor, AR)沉默相关,AGO2(argonaute 2)募集SETDB1,导致AR基因的转录沉默^[22]。在癌细胞中,SETDB1和DNA甲基转移酶3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)相互作用并定位于沉默的肿瘤抑制基因的启动子上^[23]。

由于修饰组蛋白的酶可以改变染色体的结构,SETDB1与染色质修饰以及异染色质的形成也密切相关。现已证实,H3K9甲基转移酶为染色质聚缩的“守门人”,这是因为H3K9的甲基化可招募H1连接组蛋白和异染色质蛋白因子(heterochromatin protein 1, HP1)与之结合,而组蛋白H1的定位与核小体滑动相关^[24]。SETDB1也能与DNMTs、KAP-1、HDACs相结合来重塑异染色质结构^[25]。

此外,SETDB1还作用于多种生物学过程,比如SETDB1在果蝇中负调控感官前体细胞(sensory organ precursor, SOP)的发育^[26];SETDB1在X染色体失活和Meckel小鼠软骨发育方面也具有一定的作用^[2]。

更重要的是,SETDB1与多种疾病相关,大体可分为3类(图2)。(1)精神类疾病,如亨廷顿病、精神分裂症、自闭症。(2)肿瘤类疾病,包括乳腺癌、肺癌、恶性间皮瘤、前列腺癌^[27]等。目前,关于SETDB1与肿瘤关系的研究较多,在多种癌症中发现表达异常,已在部分肿瘤中被确立为癌基因,本文选取乳腺癌、肺癌、恶性间皮瘤为代表,阐述SETDB1在癌症中的作用机理。(3)其他,如艾滋病、肥胖等,则以典型的艾滋病为例,陈述SETDB1的分子机制。

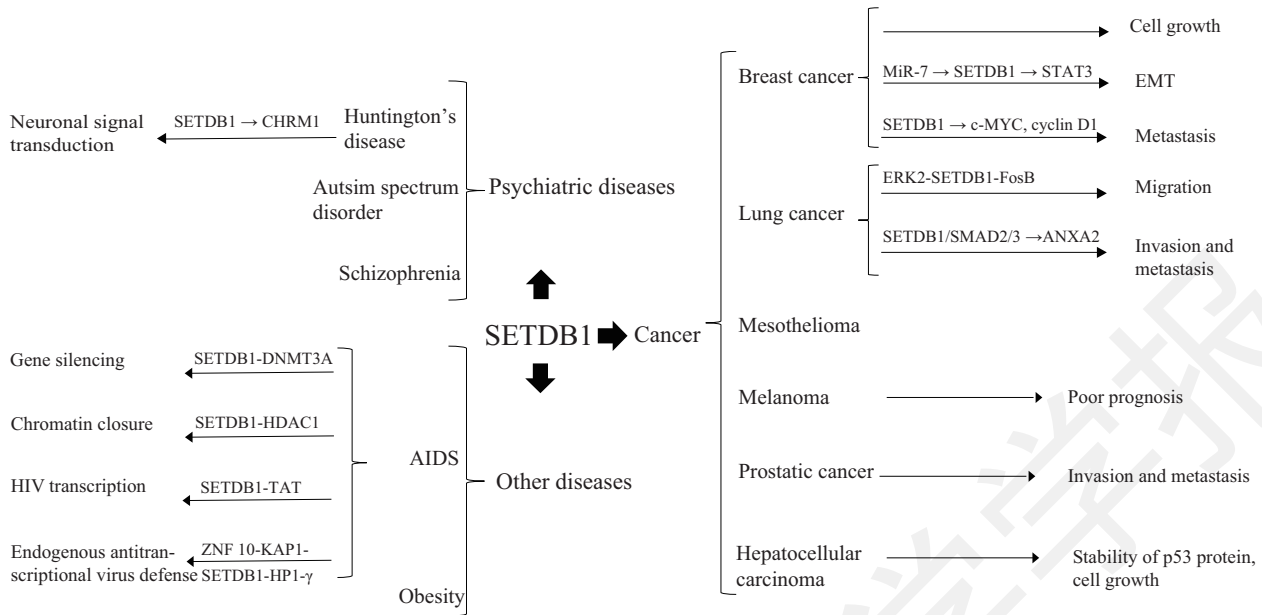


图2 SETDB1与疾病的相关性
Fig.2 Correlation between SETDB1 and diseases

3 SETDB1与精神类疾病

3.1 亨廷顿病

亨廷顿病是一种染色体显性遗传疾病,由亨廷顿基因*Htt*中编码谷氨酰胺的CAG重复序列的扩展片段引起,变异基因产生的蛋白质在脑细胞内聚集形成大分子团,影响神经细胞的功能^[28]。该病在中年人中发病率较高,存活期一般为10~20年。

在HD中,组蛋白翻译后修饰能改变染色质结构并调节转录,H3K9三甲基化水平升高会增加异染色质上着丝粒的凝聚。Ryu等^[29]发现,SETDB1诱导的染色质修饰和转录功能障碍与HD病理状态相关。*SETDB1*基因在HD患者和HD转基因小鼠R6/2中表达显著增加。在光神霉素和半胱胺联合用药治疗下,SETDB1蛋白表达量减少,明显改善R6/2小鼠行为和病理表型,存活率提高40%。药物诺加霉素能动态调节异染色质结构,减少异染色质浓缩,它通过降低SETDB1的表达水平,去阻遏R6/2小鼠的表观遗传^[30]。这些证据表明,*SETDB1*在HD中可能扮演致病基因的角色。不仅如此, Lee等^[31]也在HD细胞系STHdhQ7/7和STHdhQ111/111细胞中进行SETDB1 H3K9me3-ChIP全基因组测序和转录组测序,发现胆碱能受体CHRM1(cholinergic receptor muscarinic 1)表达下调,且CHRM1相关基因的启动子区域被H3K9me3占据。此外,H3K9me3对*CHRM1*基因表

达的抑制会损害Ca²⁺依赖性神经元信号转导。可见,SETDB1通过甲基化组蛋白,使下游的CHRM1沉默并导致信号传导失败,因此SETDB1异常可能会引起HD的发生。

SETDB1的Tudor和甲基-CpG结合域汇集较多的转录因子和RNA加工因子,而且SETDB1作为调节甲基化DNA沉默的“蛋白marker”,它和H3K-9me3水平的改变可能是HD中表观遗传功能障碍的标志^[32],因此针对SETDB1功能失调的组蛋白修饰和表观遗传修饰的小化合物药物可能是治疗HD的有效策略。目前,HDAC抑制剂研究已进行,但靶向组蛋白甲基转移酶尚未得到充分研究。

3.2 精神分裂症

精神分裂症是一种重性精神病,常表现为情感、行为等方面的障碍及精神活动不协调,异常基因调控和转录被认为是精神分裂症的标志^[33]。

据报道,SETDB1能够调节大的神经元特异性拓扑染色质结构域,SETDB1阻遏复合物可以保护神经元基因组免受过量CCCTC-结合因子(CCCTC-binding factor, CTCF)的结合,并且是拓扑相关结构域(topologically associating domains, TAD^{CPdh})维持的关键因素^[34]。在精神类疾病中,*SETDB1*作为异常基因,与疾病的发生密切相关。有研究者对精神分裂症患者死后脑顶叶皮层样本和淋巴细胞进行分析

发现, *SETDB1* mRNA表达水平与非精神病对照相比显著升高, 且与组蛋白H3K9me2水平呈正相关^[35]。这与Gavin等^[36]在精神分裂症患者淋巴细胞中发现H3K9me2升高的现象相一致。Chase等^[37]发现, 精神分裂症呈现性别依赖性模式, 男性患者与女性患者相比, *G9a*、*SETDB1*和*H3K9me2* mRNA水平显著升高。此外, 症状越严重, *HMT* mRNA和H3K9me2蛋白水平越高。可见, 这些HMTs在疾病发生、发展中存在功能性合作, 且具有相互依赖性。Fritsch等^[35]发现, 几个主要的H3K9甲基转移酶, 包括*G9a*、*GLP*、*SETDB1*和*SUV39H1*的每个亚基在同一综合体中共存。有研究者也提出类似的机制, *SETDB1/hAM*可以通过HP1与*G9a/GLP*一起募集到着丝粒基因座, 单甲基化或二甲基化H3K9, 为*SUV39H1*提供合适的底物^[38]。

综上所述, 采用*SETDB1*基因敲除或打破HMTs之间依赖性的方法, 可能有助于缓解患者病情, *SETDB1*可能是未来精神分裂症小分子药理学的潜在治疗靶点^[39]。

4 SETDB1与肿瘤

4.1 乳腺癌

乳腺癌是妇女中常见且发病率最高的恶性肿瘤。20世纪70年代以来, 全球乳腺癌的发病率呈快速增长状态。据统计, 有5%~10%的乳腺癌是因为遗传且高外显率易感基因突变所致。

研究人员对乳腺癌中大约50个HMTs进行Meta分析, 鉴定了拷贝数畸变(copy number alteration, CNA)、基因突变、基因表达和临床结果之间的相关性, 综合分析出8个可能性的治疗靶标: *SETDB1*、*SMYD3*、*ASH1L*、*SMYD2*、*WHSC1L1*、*SUV420H1*、*SETDB2*和*KMT2C*。*SETDB1*作为其中之一, 在超过10%的样品中有高度的扩增^[40]。Xiao等^[41]通过计算机微阵列数据, 检索乳腺癌中基因的表达, 发现*SETDB1*扩增并高度表达, 沉默*SETDB1*能抑制乳腺癌细胞的贴壁依赖性病灶的形成。这些数据都表明, *SETDB1*可能是潜在的致癌驱动因子之一, 在乳腺癌中发挥作用。

最近有报道证明, Δ Np63在促进基底和管腔乳腺癌细胞的起始活性中发挥重要作用, 而 Δ Np63的亚基 Δ Np63 α 与*SETDB1*存在相互作用, *SETDB1*与p63的结合有助于稳定乳腺癌细胞中的p63蛋白质水

平^[3]。此外, *SETDB1*的表达降低导致肿瘤细胞增长速度减慢, 这表明它可能在乳腺癌细胞中与 Δ Np63 α 组合起到癌基因的作用。上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)和特异性microRNA的异常表达是癌症转移中常涉及的因素^[42]。有研究者发现, *SETDB1*编码的mRNA 3'UTR区与MiR-7存在部分互补, 过表达MiR-7会下调*SETDB1*, 抑制STAT3信号通路, 逆转乳腺癌细胞的EMT途径^[43]。mRNA 5'-UTR区域中若有内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)的存在, 在翻译过程中, 就能以不依赖“帽”的形式增强表达, 进一步提高蛋白表达和致癌作用, *SETDB1*正是通过增强这种替代翻译过程, 上调c-MYC和cyclin D1, 在乳腺癌中发挥重要作用^[44]。但其他研究者发现, *SETDB1*是通过激活WNT信号增加非小细胞肺癌中c-MYC表达, 这表明*SETDB1*增强IRES介导的翻译可能具有癌症特异性^[45]。

*SETDB1*与其甲基转移酶活性之间有紧密关系, 该蛋白被认为是基于它的酶活性发挥作用的, 但事实并非完全如此。有研究者构建了*SETDB1*野生型和酶缺陷型(H1224K)基因, 发现两者均显著增加了乳腺癌细胞(MCF7、T47D和MDA-MB-231)的克隆生长, 表明甲基转移酶活性可能不是*SETDB1*的致癌功能所必需的^[3], *SETDB1*与其甲基酶活性之间的关系还有待进一步探索。

4.2 肺癌

肺癌是一种高发的恶性肿瘤, 常起源于支气管黏膜上皮, 早期的症状有咳嗽、咳血、胸痛、气急等, 吸烟是肺癌最重要的高危因素。其中, 小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占20%, 恶性程度高, 治疗措施有限, 目前没有获准上市的靶向药物。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%左右。近年来, 随着人们对其遗传因素理解的深入, 晚期非小细胞肺癌的靶向治疗取得较大进展。肺癌常见的基因突变有*EGFR*突变、*MET*扩增、*ALK*或*ROS1*重排等^[46]。

组蛋白修饰模式的破坏是人类肿瘤最常见的特征之一。有研究者发现, 在54例I期NSCLC患者中, 19%的癌组织中的*SETDB1*表达高于相邻正常组织, 提示它与肿瘤之间可能具有强相关性^[5]。在多种HMTs中, *SETDB1*最近被认为是肺癌的致癌基因, 它在肺癌中存在较高水平的mRNA和蛋白表达, 降

低SETDB1的表达抑制了肿瘤细胞和裸鼠模型中的肿瘤生长, 而其过表达增加了肿瘤侵袭性; SETDB1过表达还与SETDB1干扰药物光神霉素介导的生长抑制作用的敏感性增强有关^[47]。有研究者认为, SETDB1和FosB的反向表达可能是抗癌药物治疗过程中的重要信号通路^[48]。在肺癌细胞A549中, 抗癌药物阿霉素处理导致SETDB1下调后伴随FosB上调, FosB的高表达使细胞转化和迁移能力升高。而ERK2的激活能阻断SETDB1对FosB启动子活性的调节。因此, 在抗癌药物治疗期间, ERK2-SETDB1-FosB信号激活可能会增强癌细胞在抗癌药物治疗过程中的转化和迁移。SETDB1介导FosB的表达也解释了用靶向SETDB1的siRNA和抗癌药物(多柔比星和紫杉醇)治疗期间细胞增殖加快的机制^[49]。

但也有研究者认为, SETDB1是高度转移性肺癌细胞的关键阻遏物, SETDB1协同SMAD2/3作为一个新型调节子抑制ANXA2转录, 抑制细胞侵袭和转移。这个结果表明, 存在部分受KMT1E/SMAD2/3阻遏复合物控制的新途径, 调节肺癌转移期间基因表达的表观遗传修饰。不仅如此, 研究者还发现SETDB1抑制肺癌细胞侵袭能力是依赖于它的组蛋白H3K9甲基化活性, SETDB1酶缺陷型(H1224K)无法抑制侵袭^[50], 这与上述乳腺癌中的情况不同, 在一定程度上说明SETDB1功能的癌症特异性, 它在肺癌中所扮演的角色还有待于进一步探索。

4.3 恶性间皮瘤

恶性间皮瘤是一种较少见的进展性胸部恶性肿瘤, 有3种组织学亚型: 上皮样、肉瘤样和双相样^[51], 侵袭性高, 预后差。石棉暴露是与间皮瘤发生、发展较为密切的致病因素, 潜在的遗传机制还不清楚^[52]。目前, 胸膜切除术、化疗或放疗均没有显著改善患者生存, 中位生存期在10~17个月不等。在先前的研究中发现, PI3K/AKT/p70S6K和RAF/MEK/MAPK通路在间皮瘤中呈激活状态^[53], 恶性间皮瘤细胞的增殖和存活需要多个酪氨酸激酶, 包括EGFR、MET和AXL的共同激活^[54], 靶向MDM2-p53在恶性间皮瘤中有重要作用^[55-56]。也有人认为, YAP1和TAZ表达量的增加可能与恶性间皮瘤的发生有关^[57]。

对驱动恶性间皮瘤的遗传机制进行深入探索, 有利于开发诊断、预后和个性化治疗。但由于恶性间皮瘤发生率低, 分析样本量过少, 因此其基因组研

究结果和信息量有限。之前的研究发现, 肿瘤抑制子CDKN2A、NF2和BAP1在恶性间皮瘤细胞中功能丧失^[58]。近期对不同亚型恶性间皮瘤的8个原代培养细胞进行转录组测序发现, 参与组蛋白修饰和调节的基因BAP1、SETD2、USP49和PRMT6等发生突变, 提示组蛋白修饰基因的失活对恶性间皮瘤发生与转移的重要性^[59]。Bueno等^[6]对来自216个患者的恶性间皮瘤进行测序, 共发现了10个突变基因, SETDB1为其中之一。Kang等^[13]人也发现, SETDB1突变在恶性间皮瘤中频繁发生。目前, 对SETDB1在恶性间皮瘤中相关功能性研究较少, 我们在前期实验中发现, SETDB1在间皮瘤细胞中可能扮演肿瘤抑制子的功能, 具体机制有待于进一步探究。

5 SETDB1与艾滋病

艾滋病, 也称为获得性免疫缺陷综合征, 由感染RNA病毒HIV引起, 目前仍是最难以治愈的慢病毒感染病之一。目前, 抗逆转录病毒疗法为延长艾滋病患者生存时间的主要方法, 但这类药物价格昂贵, 副作用严重, 急需找到治愈HIV感染的新疗法。

组蛋白的表观遗传调控在HIV转录中起着重要的作用^[60]。在HIV-1患者中, 与非感染者相比, 多种HMTs的表达显著增加。分析艾滋病患者中3种HMTs: SETDB1、SUV39H1和PRMT6的表达量发现, SETDB1上调最为显著, 约为正常人的4倍^[61], 且与DNMT3A和HDAC1表达呈正相关。SETDB1可与DNMT3A结合促进基因沉默, 与HDAC1结合促进染色质呈闭合构象。TAT是艾滋病中重要的病毒蛋白, 为HIV的反式激活剂。据报道, SETDB1与TAT有相互作用, 易于乙酰化的TAT赖氨酸残基50和51位点可以被HMTs优先甲基化, 它们的甲基化会降低TAT/TAR/P-TEFb三元复合物的形成, 降低HIV转录^[62]。SETDB1作为HMTs三甲基化H3K9, 启动异染色质的形成和基因沉默, 这种H3K9甲基化也可作为招募异染色质蛋白HP1家族的标志。因此, SETDB1对TAT的甲基化可能通过染色质重塑募集HP1并启动转录沉默。也有研究者认为, KRAB-锌指蛋白在HIV-1转录抑制中有作用, 但锌指蛋白ZNF 10必须与KAP1、SETDB1和HP1- γ 相结合才能发挥阻遏作用^[63]。因此, SETDB1在艾滋病中发挥重要作用, 它能与多种不同的蛋白相互作用或形成复合物发挥阻遏机制。

6 展望

SETDB1作为一种组蛋白赖氨酸甲基转移酶, 损害神经元基因组及信号的转导等生理生化过程, 与精神类疾病的发生与发展密切相关。除所述3种肿瘤外, 研究者发现, SETDB1的过表达与黑色素瘤不良预后有关^[64]; 在前列腺癌中, 其抑制作用可阻止细胞侵袭和转移能力^[27]; 在肝癌中, SETDB1参与p53蛋白的稳定性和癌细胞生长的调节^[4]。这些研究结果均表明, SETDB1是生物网络中的一种多功能蛋白且在某些癌症中扮演癌基因的角色。在恶性间皮瘤中, SETDB1位点的无义突变导致其功能丧失。因此, SETDB1突变位点对于其发挥癌基因或者肿瘤抑制的功能可能具有一定的相关性, SETDB1作为靶标的治疗潜力在目前仍然未知。

如今, 由于靶向DNA甲基化治疗的药物作用点广泛, 专一性差, 导致副作用较大, 而组蛋白赖氨酸甲基转移酶能特异性地作用于某一位点并发挥功能。假设靶向SETDB1进行治疗, 或许会有一个很好的前景。在SETDB1涉及的各种生物学过程中, SETDB1与多种蛋白质有相互作用, 如SMAD2/3、SOP、p53等, 且涉及的癌症种类较多。因此, 深入研究SETDB1与蛋白之间的相互作用关系, 以及其在癌症中的作用机理, 对于开展SETDB1和与其相互作用蛋白的肿瘤靶向治疗无疑会有重要的理论意义和临床价值。

参考文献 (References)

- Harte PJ, Wu W, Carrasquillo MM, Matera AG. Assignment of a novel bifurcated SET domain gene, SETDB1, to human chromosome band 1q21 by in situ hybridization and radiation hybrids. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 84(1/2): 83-6.
- Yahiro K, Higashihori N, Moriyama K. Histone methyltransferase Setdb1 is indispensable for Meckel's cartilage development. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482(4): 883-8.
- Regina C, Compagnone M, Peschiaroli A, Lena A, Annicchiarico-Petruzzelli M, Piro MC, *et al.* Setdb1, a novel interactor of ΔNp63, is involved in breast tumorigenesis. *Oncotarget* 2016; 7(20): 28836-48.
- Fei Q, Shang K, Zhang J, Chuai S, Kong D, Zhou T, *et al.* Histone methyltransferase SETDB1 regulates liver cancer cell growth through methylation of p53. *Nat Commun* 2015; 6: 8651.
- Lafuente-Sanchis A, Zúñiga Á, Galbis JM, Cremades A, Estors M, Martínez-Hernández NJ, *et al.* Prognostic value of ERCC1, RRM1, BRCA1 and SETDB1 in early stage of non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2016; 18(8): 798-804.
- Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, *et al.* Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016; 48(4): 407-16.
- Wu R, Terry AV, Singh PB, Gilbert DM. Differential subnuclear localization and replication timing of histone H3 lysine 9 methylation states. *Mol Biol Cell* 2005; 16(6): 2872-81.
- Roloff TC, Ropers HH, Nuber UA. Comparative study of methyl-CpG-binding domain proteins. *Bmc Genomics* 2003; 4(1): 1.
- Kang YK. SETDB1 in early embryos and embryonic stem cells. *Curr Issues Mol Biol* 2014; 17(1): 1-10.
- Lawson KA, Teteak CJ, Gao J, Li N, Hacquebord J, Ghatan A, *et al.* ESET histone methyltransferase regulates osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells during postnatal bone development. *FEBS Lett* 2013; 587(24): 3961-67.
- Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer—a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer* 2006; 6(2): 107-16.
- Karanth AV, Maniswami RR, Prashanth S, Govindaraj H, Padmavathy R, Jegatheesan SK, *et al.* Emerging role of SETDB1 as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 2017; 21(3): 319-31.
- Kang HC, Kim HK, Lee S, Mendez P, Kim JW, Woodard G, *et al.* Whole exome and targeted deep sequencing identify genome-wide allelic loss and frequent SETDB1 mutations in malignant pleural mesotheliomas. *Oncotarget* 2016; 7(7): 8321-31.
- Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, Heguy A, Dolgalev I, Carbone M, *et al.* Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2015; 75(2): 264-9.
- Cukier HN, Lee JM, Ma D, Young JI, Mayo V, Butler BL, *et al.* The expanding role of MBD genes in autism: identification of a MECP2 duplication and novel alterations in MBD5, MBD6, and SETDB1. *Autism Res* 2012; 5(6): 385-97.
- Hamamoto R, Saloura V, Nakamura Y. Critical roles of non-histone protein lysine methylation in human tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(2): 110-24.
- Wang H, An W, Cao R, Xia L, Erdjument-Bromage H, Chatton B, *et al.* mAM facilitates conversion by ESET of dimethyl to trimethyl Lysine 9 of Histone H3 to cause transcriptional repression. *Mol Cell* 2003; 12(2): 475-87.
- Shinkai Y, Tachibana M. H3K9 methyltransferase G9a and the related molecule GLP. *Genes Dev* 2011; 25(8): 781-8.
- Hohenauer T, Moore AW. The Prdm family: expanding roles in stem cells and development. *Development* 2012; 139(13): 2267-82.
- Minkovsky A, Sahakyan A, Rankin-Gee E, Bonora G, Patel S, Plath K. The Mbd1-Atf7ip-Setdb1 pathway contributes to the maintenance of X chromosome inactivation. *Epigenetics Chromatin* 2014; 7(1): 12.
- Yang L, Mei Q, Zielinska-Kwiatkowska A, Matsui Y, Blackburn ML, Benedetti D, *et al.* An ERG (ets-related gene)-associated histone methyltransferase interacts with histone deacetylases 1/2 and transcription co-repressors mSin3A/B. *Biochem J* 2003; 369(Pt 3): 651-7.
- Cho S, Park JS, Kang YK. AGO2 and SETDB1 cooperate in promoter-targeted transcriptional silencing of the androgen receptor gene. *Nucleic Acids Res* 2014; 42(22): 13545-56.
- Li H, Rauch T, Chen ZX, Szabó PE, Riggs AD, Pfeifer GP. The histone methyltransferase SETDB1 and the DNA methyltransferase

- ase DNMT3A interact directly and localize to promoters silenced in cancer cells. *J Biol Chem* 2006; 281(28): 19489-500.
- 24 Happel N, Doenecke D. Histone H1 and its isoforms: contribution to chromatin structure and function. *Gene* 2009; 431(1): 1-12.
- 25 Bolderson E, Savage KI, Mahen R, Pisupati V, Graham ME, Richard DJ, *et al.* Krüppel-associated box (KRAB)-associated co-repressor (KAP-1) Ser-473 phosphorylation regulates heterochromatin protein 1 β (HP1- β) mobilization and DNA repair in heterochromatin. *J Biol Chem* 2012; 287(33): 28122-31.
- 26 Shinoda N, Obata F, Zhang L, Miura M. Drosophila SETDB1 and caspase cooperatively fine-tune cell fate determination of sensory organ precursor. *Genes Cells* 2016; 21(4): 378-86.
- 27 Sun Y, Wei M, Ren SC, Chen R, Xu WD, Wang FB, *et al.* Histone methyltransferase SETDB1 is required for prostate cancer cell proliferation, migration and invasion. *Asian J Androl* 2014; 16(2): 319-24.
- 28 Walker FO. Huntington's disease. *Semin Neurol* 2007; 27(2): 143-50.
- 29 Ryu H, Lee J, Hagerty SW, Soh BY, McAlpin SE, Cormier KA, *et al.* ESET/SETDB1 gene expression and histone H3(K9) trimethylation in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(50): 19176-81.
- 30 Lee J, Hwang YJ, Kim Y, Lee MY, Hyeon SJ, Lee S, *et al.* Remodeling of heterochromatin structure slows neuropathological progression and prolongs survival in an animal model of Huntington's disease. *Acta Neuropathol* 2017; 134(5): 1-20.
- 31 Lee J, Hwang YJ, Shin JY, Lee WC, Wie J, Kim KY, *et al.* Epigenetic regulation of cholinergic receptor M1 (CHRM1) by histone H3K9me3 impairs Ca²⁺ signaling in Huntington's disease. *Acta Neuropathologica* 2013; 125(5): 727-39.
- 32 Hwang YJ, Han D, Kim KY, Min SJ, Kowall NW, Yang L, *et al.* ESET methylates UBF at K232/254 and regulates nucleolar heterochromatin plasticity and rDNA transcription. *Nucleic Acids Research* 2014; 42(3): 1628-43.
- 33 Jindal RD, Pillai AK, Mahadik SP, Eklund K, Montrose DM, Keshavan MS. Decreased BDNF in patients with antipsychotic naïve first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 119(1): 47-51.
- 34 Jiang Y, Loh YE, Rajarajan P, Hirayama T, Liao W, Kassim BS, *et al.* The methyltransferase SETDB1 regulates a large neuron-specific topological chromatin domain. *Nat Genet* 2017; 49(8): 1239-50.
- 35 Fritsch L, Robin P, Mathieu JRR, Souidi M, Hinaux H, Rougeulle C, *et al.* A subset of the histone H3 lysine 9 methyltransferases Suv39h1, G9a, GLP, and SETDB1 participate in a multimeric complex. *Mol Cell* 2010; 37(1): 46-56.
- 36 Gavin DP, Rosen C, Chase K, Grayson DR, Tun N, Sharma RP. Dimethylated lysine 9 of histone 3 is elevated in schizophrenia and exhibits a divergent response to histone deacetylase inhibitors in lymphocyte cultures. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(3): 232-7.
- 37 Chase KA, Rosen C, Rubin LH, Feiner B, Bodapati AS, Gin H, *et al.* Evidence of a sex-dependent restrictive epigenome in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2015; 65: 87-94.
- 38 Kourmouli N, Sun YM, van der Sar S, Singh PB, Brown JP. Epigenetic regulation of mammalian pericentric heterochromatin *in vivo* by HP1. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 337(3):901-7.
- 39 Chase KA, Gavin DP, Guidotti A, Sharma RP. Histone methylation at H3K9: Evidence for a restrictive epigenome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 149(1/2/3): 15-20.
- 40 Liu L, Kimball S, Liu H, Holowatyj A, Yang ZQ. Genetic alterations of histone lysine methyltransferases and their significance in breast cancer. *Oncotarget* 2015; 6(4): 2466-82.
- 41 Xiao JF, Sun QY, Ding LW, Chien W, Liu XY, Mayakonda A, *et al.* The MYC/BMI1 axis is essential for SETDB1-mediated breast tumorigenesis. *J Pathol* 2018; 246(1): 89-102.
- 42 Wang L, Wang J. MicroRNA-mediated breast cancer metastasis: from primary site to distant organs. *Oncogene* 2012; 31(20): 2499-511.
- 43 Zhang H, Cai K, Wang J, Wang X, Cheng K, Shi F, *et al.* MiR-7, inhibited indirectly by lincRNA HOTAIR, directly inhibits SETDB1 and reverses the EMT of breast cancer stem cells by downregulating the STAT3 pathway. *Stem Cells* 2015; 32(11): 2858-68.
- 44 Shi Y, Sharma A, Wu H, Lichtenstein A, Gera J. Cyclin D1 and c-myc internal ribosome entry site (IRES)-dependent translation is regulated by AKT activity and enhanced by rapamycin through a p38 MAPK- and ERK-dependent pathway. *J Biol Chem* 2005; 280(12): 10964-73.
- 45 Sun QY, Ding LW, Xiao JF, Chien W, Lim SL, Hattori N, *et al.* SETDB1 accelerates tumorigenesis by regulating the WNT signalling pathway. *J Pathol* 2015; 235(4): 559-70.
- 46 Liu XL, Zuo R, OU WB. The hippo pathway provides novel insights into lung cancer and mesothelioma treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(11): 2097-106.
- 47 Rodriguez-Paredes M, Martinez de Paz A, Simó-Riudalbas L, Sayols S, Moutinho C, Moran S, *et al.* Gene amplification of the histone methyltransferase SETDB1 contributes to human lung tumorigenesis. *Oncogene* 2014; 33(21): 2807-13.
- 48 Na H H, Kim K C. SETDB1-mediated FosB regulation via ERK2 is associated with an increase in cell invasiveness during anticancer drug treatment of A549 human lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 495(1): 512-8.
- 49 Na HH, Noh HJ, Cheong HM, Kang Y, Kim KC. SETDB1 mediated FosB expression increases the cell proliferation rate during anticancer drug therapy. *Bmb Reports* 2016; 49(4): 238-43.
- 50 Wu PC, Lu JW, Yang JY, Lin IH, Ou DL, Lin YH, *et al.* H3K9 histone methyltransferase, KMT1E/SETDB1, cooperates with the SMAD2/3 pathway to suppress lung cancer metastasis. *Cancer Res* 2014; 74(24): 7333-43.
- 51 Hollander L, Cortinovis D, Floriani I, Grosso F, Ceresoli GL, Zucali PA, *et al.* H43ATREUS Trial: A phase II study on the activity of trabectedin in pretreated epithelioid or biphasic/sarcomatoid malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2015; 26(suppl 6): vi.68-vi.
- 52 Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, Shih J, Stewart C, Heiman D, *et al.* Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discov* 2018; 8(12): 1548-65.
- 53 Zhou S, Liu L, Li H, Eilers G, Kuang Y, Shi S, *et al.* Multipoint targeting of the PI3K/mTOR pathway in mesothelioma. *Br J Cancer* 2014; 110(10): 2479-88.
- 54 Ou WB, Hubert C, Corson JM, Bueno R, Flynn DL, Sugarbaker DJ, *et al.* Targeted inhibition of multiple receptor tyrosine kinases

- in mesothelioma. *Neoplasia* 2011; 13(1): 12-22.
- 55 Ou WB, Lu M, Eilers G, Li H, Ding J, Meng X, *et al.* Co-targeting of FAK and MDM2 triggers additive anti-proliferative effects in mesothelioma via a coordinated reactivation of p53. *Br J Cancer* 2016; 115(10): 1253-63.
- 56 Ou WB, Zhu J, Eilers G, Li X, Kuang Y, Liu L, *et al.* HDACi inhibits liposarcoma via targeting of the MDM2-p53 signaling axis and PTEN, irrespective of p53 mutational status. *Oncotarget* 2015; 6(12): 10510-20.
- 57 Takehara Y, Yamochi T, Nagumo T, Cho T, Urushibara F, Ono K, *et al.* Analysis of YAP1 and TAZ expression by immunohistochemical staining in malignant mesothelioma and reactive mesothelial cells. *Oncol Lett* 2018; 16(5): 6209.
- 58 Betti M, Casalone E, Ferrante D, Aspesi A, Morleo G, Biasi A, *et al.* Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43(10): 1022-5.
- 59 Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Otsuki T, Fukuoka K, Hasegawa S, *et al.* Biallelic germline and somatic mutations in malignant mesothelioma: Multiple mutations in transcription regulators including mSWI/SNF genes. *Int J Cancer* 2015; 136(3): 560-71.
- 60 Mbonye U, Karn J. Transcriptional control of HIV latency: Cellular signaling pathways, epigenetics, happenstance and the hope for a cure. *Virology* 2014; (1): 454-55; 328-39.
- 61 Bogoi RN, de Pablo A, Valencia E, Martín-Carbonero L, Moreno V, Vilchez-Rueda HH, *et al.* Expression profiling of chromatin-modifying enzymes and global DNA methylation in CD4⁺ T cells from patients with chronic HIV infection at different HIV control and progression states. *Clin Epigenetics* 2018; 10(1): 20.
- 62 Van Duyn R, Easley R, Wu W, Berro R, Pedati C, Klase Z, *et al.* Lysine methylation of HIV-1 Tat regulates transcriptional activity of the viral LTR. *Retrovirology* 2008; 5(1): 1-13.
- 63 Nishitsuji H, Sawada L, Sugiyama R, Takaku H. ZNF10 inhibits HIV-1 LTR activity through interaction with NF- κ B and Sp1 binding motifs. *FEBS Lett* 2015; 589(15): 2019-25.
- 64 Ceol CJ, Houvras Y, Jane-Valbuena J, Bilodeau S, Orlando DA, Battisti V, *et al.* The histone methyltransferase SETDB1 is recurrently amplified in melanoma and accelerates its onset. *Nature* 2011; 471(7339): 513-7.