

文章编号: 1004-0374(2011)08-0773-06

PLMT家族成员SET7/9的非组蛋白甲基化作用

高丽丽, 余卫平*

(东南大学医学院病理学与病理生理学系, 南京 210009)

摘要: SET7/9 是蛋白赖氨酸甲基化转移酶 (protein lysine methyltransferases, PLMTs 或 PKMTs) 家族成员, 具有 SET 结构域。现已发现 SET7/9 是一种赖氨酸单甲基化转移酶, 除了能使组蛋白 H3 第四位赖氨酸 (lysine 4 of histone 3, H3K4) 单甲基化外, 更重要的能使一些转录因子、肿瘤抑制因子、膜相关受体等非组蛋白单甲基化, 其甲基化作用主要与蛋白稳定和转录活化有关。该效应受赖氨酸特异性去甲基酶 1 (lysine specific demethylase, LSD1) 的抑制。SET7/9 与 LSD1 两者效应的平衡对维持体内活性蛋白质含量、调节基因表达具有重要意义。

关键词: SET7/9; 赖氨酸甲基化转移酶; 非组蛋白; 甲基化作用

中图分类号: Q52; Q344.14 **文献标志码:** A

Methylation of non-histone proteins by SET7/9, a member of PLMT family

GAO Li-Li, YU Wei-Ping*

(Department of Pathology and Pathophysiology, College of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China)

Abstract: SET7/9 is a member of protein lysine methyltransferase family. It contains a SET domain. Recent studies demonstrate that SET7/9 methylates both lysine 4 of histone 3 (H3-K4) and lysine(s) of non-histone proteins including transcription factors, tumor suppressor and membrane-associated receptors, so on. SET7/9 is exclusively a monomethyltransferase, and it is mainly related to protein stabilization and transcriptional activation. Additionally, methylation by SET7/9 can be blocked by lysine specific demethylase 1 (LSD1). Thus, the equilibrium of effects between SET7/9 and LSD1 is important to maintain the content of some active proteins and to regulate the expression of some genes.

Key word: SET7/9; lysine methyltransferase; non-histone protein; methylation

蛋白质修饰涉及甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等。催化蛋白质特殊位点赖氨酸甲基化的酶归属于蛋白赖氨酸甲基转移酶, 它们能从 S-腺苷-L-甲硫氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, SAM) 转移 1~3 个甲基至靶赖氨酸残基的 ϵ -氨基上, 分别使赖氨酸残基单甲基化、双甲基化或三甲基化^[1]。

目前发现的人源性蛋白赖氨酸甲基化转移酶 (protein lysine methyltransferases, PLMTs 或 PKMTs) 有 150 余种, 根据催化基序不同主要分为 SET 结构域与 PR 结构域两类。绝大多数 PLMTs 的催化基序由相对保守的大约 110 个氨基酸残基组成, 取最初被发现表达该基序的三个基因, 即 Su(var)3-9、enhancer of zeste 和 trithorax 的首个字

母将其命名为 SET 结构域^[2]。已证实含 SET 结构域的 PLMTs 超过 700 种, 其中人源性约 100 多种^[3]。个别 PLMTs 的催化基序为保守的大约 130 个氨基酸残基组成, 因最初被发现与肿瘤抑制基因 PRD1-BF1 和 RIZ1 (retinoblastoma protein-interacting zinc finger gene 1) 同源而取两者首字母将其命名为 PR 结构域^[4]。

PR 与 SET 有 20%~30% 的同源性, 但 SET 结构域最初被发现存在于蛋白质 C 端, 而 PR 结构域

收稿日期: 2011-04-20; 修回日期: 2011-05-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(81071654)

*通信作者: E-mail: wpylg@hotmail.com

大多位于蛋白质 N 端；含 PR 结构域的蛋白质通常存在锌指 DNA 结合基序，SET 结构域蛋白质则明显缺乏该基序；此外，SET 结构域，首先是在酵母基因组中被发现的，而 PR 结构域很可能是物种进化中 SET 结构域的一种衍生物，与后生动物更加复杂的生物功能有关。相对 SET 结构域而言，人与其他物种的 PR 结构域基因数目有着明显的变化，如 SET 基因在酵母基因组中有 ~7 个，在拟南芥中超过 30 个，果蝇中存在 ~20 个，线虫中 ~20 个，人类基因组中有 ~25 个；而酵母和拟南芥缺乏含 PR 结构域基因，该类基因在果蝇和线虫分别仅有 2 个，在人类基因组中却存在 20 个左右^[4]。近年研究表明，含有 SET/PR 结构域基因的家族在肿瘤发生中有着特殊的阴阳作用机制，即含有该结构域的基因具有抑癌作用，而缺失该结构域基因具有促癌作用，这是此类基因生物学功能的一大特点^[5]。

已知 PLMTs 既有组蛋白甲基化作用，又可有非组蛋白甲基化作用^[6-7]。本文主要对其家族成员 SET7/9 的非组蛋白甲基化作用作一综述。

1 SET7/9 的结构、功能及催化蛋白赖氨酸甲基化修饰特点

1.1 SET7/9 的结构

SET7 也称为 SET9，这种称呼上的差别源于最初报道者的不同命名^[8-9]。SET7/9 表达基因位于染色体 4q28，蛋白产物含保守的 SET 结构域，相对分子质量约为 50 000。与其他含 SET 结构域的 PLMTs 一样，SET7/9 也具有独特的由 β 折叠环绕成的类似绳结的三级结构^[2, 10-11]。

1.2 SET7/9 的功能

SET7/9 最初被发现是靶向组蛋白 H3 第四位赖氨酸的组蛋白赖氨酸甲基转移酶，但进一步研究发现，该酶仅对游离组蛋白 H3K4 而非核小体组蛋白 H3K4 具有高度活性^[8-10]。另一方面，SET7/9 却能在体内使一些转录因子、肿瘤抑制因子、膜相关受体等非组蛋白甲基化，对调节这些非组蛋白的功能起着重要的作用。

1.3 SET7/9 催化蛋白赖氨酸甲基化修饰特点

自发现 SET7/9 以来，人们就在研究其底物结构和产物上的特征。Couture 等^[12]通过对 TATA-盒相关因子 10(TATA-box associated factors 10, TAF10)、组蛋白 H3 和 p53 等 3 个 SET7/9 作用底物的分析，发现这些底物靶赖氨酸部位具有类似的赖氨酸 (lysine, K)/ 精氨酸 (arginine, R)- 丝氨酸 (serine, S)/

苏氨酸 (threonine, T)- K (其中 K 为靶赖氨酸残基) 短肽链序列结构，靶赖氨酸的羧基侧趋于连接天门冬氨酸 (aspartic acid, D) 或天冬酰胺 (asparagine, N)，提示哺乳细胞中有其他蛋白底物存在的可能性。他们依据这种序列找到了新的 SET7/9 底物 TAF7。Masatsugu 等^[13]则在观察 SET7/9 对乙酰基转移酶 p300/CBP 相关因子 (p300/CBP-associated factor, PCAF) 甲基化作用时提出了另外不同特征的靶赖氨酸部位共同短肽链序列。他们发现 PCAF 肽链中有 6 个 SET7/9 靶赖氨酸，其中 5 个靶赖氨酸前面均是一个中性的非极性氨基酸残基，如丙氨酸 (alanine, A)、苯丙氨酸 (phenylalanine, F)、异亮氨酸 (isoleucine, I) 或缬氨酸 (valine, V)，而靶赖氨酸的羧基侧是天门冬氨酸或是赖氨酸。因此，他们认为应有更多的含 A/F/I/V-K-D/K 短肽链序列结构的 SET7/9 靶蛋白。他们还通过体外绘图试验证明 SET7/9 可使 PCAF 肽链中 6 个赖氨酸残基甲基化。采用精氨酸替代赖氨酸的点突变方法，证实 PCAF 全长肽链中 K78 和 K89 是主要甲基化靶点。分别将 SET7/9 与含这些赖氨酸靶点未甲基化或单甲基化的肽链片段一起进行甲基化分析试验，反应产物放射自显影结果显示 SET7/9 只能甲基化所有未修饰的肽链片段，而对已经单甲基化的片段不再有作用。用专门的抗单甲基化第 89 位赖氨酸多克隆抗体与靶向 SET7/9 的小干扰 RNA 研究，进一步证实 SET7/9 仅对内源性 PCAF 第 89 位赖氨酸有单甲基化作用，并且该作用定位在胞核内^[13]。

Ea 和 Baltimore^[14]在观察 SET7/9 对核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的作用时发现 p65 的 K37 位点在体外可被 SET7/9 甲基化。如果将含该位点的重组肽链片段 (自第 33 位至第 41 位共 9 个氨基酸残基片段) 分别单甲基化、双甲基化、三甲基化修饰后，与未甲基化的相同片段同时分别再与 SET7/9 作用，甲基化分析结果显示，只有未甲基化片段的 K37 位点能加上甲基基团。他们制备了专门识别 p65 中单甲基化的第 37 位赖氨酸的多克隆抗体，并将含野生型 p65 或含第 37 位突变的突变型 p65 质粒分别转染至 HEK293 细胞表达，发现此抗体只能检出野生型 p65 而不能检出突变型 p65，说明 p65 第 37 位赖氨酸能在体内单甲基化。如果被小干扰 RNA 敲除 SET7/9 基因后，HEK293 细胞再分别转染上述两种质粒，在 SET7/9 蛋白表达降低而 p65 蛋白表达不变的情况下，上述抗体检出的甲基化 p65 明显减少。不敲除 SET7/9 基因时，肿瘤

坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF α) 诱导 HEK293 细胞核内 p65 第 37 位赖氨酸发生单甲基化, 敲除 SET7/9 基因后再用 TNF α 刺激细胞则不能诱导 p65 甲基化, 表明 SET7/9 能够使 TNF α 诱导的内源性 p65 单甲基化。以上研究表明 SET7/9 是一种单甲基化转移酶^[14]。

研究还发现 SET7/9 催化 DNA 甲基化转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1)、TAF10、组蛋白 H3、TAF7 和 p53 等靶赖氨酸甲基化的效率相似。通过对反应产物的质谱分析, 可见靶赖氨酸都只加上了一个甲基基团。采用酶饱和浓度法过夜孵育, SET7/9 并不能在上述单甲基化靶赖氨酸上再添加第二个甲基基团^[15]。这些结果提示, SET7/9 具有较强的产物特异性。另一方面, SET7/9 识别底物的特异性还取决于它本身独特的结构, 如果将 SET7/9 的第 305 位酪氨酸 (tyrosine, Y) 突变为苯丙氨酸 (phenylalanine, F), 其原有的单甲基化作用就会变成双甲基化或三甲甲基化作用^[1]。

2 已知SET7/9单甲基化的非组蛋白底物与涉及的生物学功能(表1)

目前认为 SET7/9 以催化非组蛋白单甲基化作用更为多见^[14]。在含 SET 结构域的 PLMTs 中, SET7/9 这种特殊的功能反映出其一定会产生复杂的生物学效应。根据报道先后顺序, 将已发现的 SET7/9 对非组蛋白的单甲基化作用依次介绍如下。

2.1 对p53的单甲基化作用

转录因子 p53 的甲基化修饰是调节 p53 活性与稳定性的重要机制。Chuikov 等^[15]发现 SET7/9 能够体外或在体内使 p53 羧基末端第 372 位赖氨酸单甲基化, 甲基化的 p53 位于胞核内且稳定性提高, 主要反映在与染色质结合的甲基化 p53 稳定性增加。他们还发现甲基化的 p53 对靶基因的活化作用

增强, 涉及的基因有与细胞周期 G₁ 期俘获相关的 p21/WAF/CIP 基因。更重要的是 SET7/9 过度表达能够诱导人骨肉瘤 U2OS 细胞出现 p53 依赖性凋亡, 揭示了 SET7/9 与 p53 功能上的关联。SET7/9 缺失的细胞 p53 失活而不能抑制 DNA 损伤。此外, 经 SET7/9 催化甲基化的 p53 可与乙酰基转移酶 Tip60 结合而被乙酰化, 说明 p53 甲基化与乙酰化作用之间相关联^[16]。

Sirtuin1 (SIRT1) 是一种哺乳动物辅酶 I (NAD⁺-依赖性组蛋白去乙酰酶 (coenzyme I (NAD⁺) - dependent histone deacetylase, HDAC), 能够与 p53 相互作用, 使 p53 去乙酰化, 在 p53 介导的应激反应中起关键作用。而 SET7/9 可以强烈抑制 SIRT1 介导的 p53 去乙酰化作用, 使 DNA 损伤时的乙酰化 p53 水平增加, p53 转录活性增强。因此, SET7/9 除了能够通过甲基化 p53 直接调节其通路活性外, 还能通过甲基化 SIRT1 间接调节 p53 通路活性^[17]。

有异于 SET7/9 对 p53 的作用, SMYD2 能够使 p53 第 370 位赖氨酸甲基化, 抑制 p53 的转录活性^[6]; 同样, SET8 能特异性地使 p53 的第 382 位赖氨酸单甲基化, 抑制 p53 的转录活性, SET8 基因沉默则能增强 p53 的促凋亡和细胞周期检测点活化功能^[18]。

2.2 对TAF10的单甲基化作用

TAF10 是转录因子 IID (transcription factor IID, TFIID) 不可缺少的组成部分, 通过识别核心启动子并选择性地与转录因子激活域相互作用, 在活化启动子的前起始复合物形成中起“整合因子”的作用。哺乳类动物细胞中存在着不同功能的 TFIID 复合物, 与其中的 TAF 成分不同有关。不同 TFIID 复合物的作用具有基因特异性和细胞类型特异性, 反映了 TFIID 在各种基因表达中的特殊效应。研究表明基因特异性 TFIID 的功能受其 TAF 元件翻译后

表1 关于SET7/9对非组蛋白的单甲基化作用及其效应

非组蛋白底物	甲基化位点	生物学效应
p53	K372 ^[15]	增加p53稳定性, 增强对靶基因的活化作用
TAF10	K189 ^[19]	可能会影响到启动子部位RNA聚合酶II的稳定募集
P65	K314与K315 ^[21] K37 ^[14]	影响细胞生长、分化、凋亡、癌变和个体发育等
ER α	K302 ^[22]	减弱雌激素驱动的转录反应
DNMT1	K142 ^[23]	调节蛋白酶介导的DNMT1降解
PCAF	K89 ^[13]	通过催化核心组蛋白乙酰化以促进特定基因转录
pRB	K873 ^[24]	引起细胞周期阻断、细胞衰老与分化
E2F1	K185 ^[30]	抑制该蛋白的乙酰化和磷酸化, 同时刺激蛋白泛素化, 抑制凋亡
AR	K632 ^[31]	增加转录活性及靶基因表达

修饰的调节,从而证明复杂的转录调控网络中另有其他的机制^[19]。

体内外实验表明,SET7/9能够催化TAF10肽链中组蛋白折叠区最后两个螺旋之间第二个环上的第189位赖氨酸单甲基化反应。该修饰作用能够刺激转录效应。免疫共沉淀实验说明,甲基化和未甲基化的TAF10都可加入TFIID,排除了TAF10甲基化会改变TFIID复合物组成的可能性,但推测甲基化修饰会诱导该复合物分子结构改变,从而影响TFIID的功能。TAF10能与RNA聚合酶II作用,而SET7/9介导的TAF10甲基化增加了这种相互作用的亲和力,表明这种修饰对前起始复合物形成的直接作用,通过这种方式,TAF10甲基化可能会影响到启动子部位RNA聚合酶II的稳定募集,成为转录刺激作用的分子机制之一^[19]。

甲基化TFIID的功能具有基因特异性。转染含甲基化位点突变的TAF10质粒能够弥补TAF10缺乏的F9胚胎癌细胞的生长缺陷,提示TAF10甲基化作用并非为大多数调节细胞周期进程或原始或壁内胚层分化的基因活化所必需。TAF10甲基化依赖性转录增强仅见于一部分TAF10依赖基因,如真核生物释放因子1(eukaryotic release factor 1, ERF1),在胞内SET7/9能特异性地募集至ERF1启动子部位,却不能募集至另一部分TAF10依赖基因cyclin E或次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine phosphoribosyl-transferase, HPRT)的启动子上,表明SET7/9的募集具有选择性。此外,体内TAF10取代实验结果提示TAF10甲基化作用是SET7/9依赖性转录增强的重要机制^[19]。

F9细胞表达甲基化缺失的突变型TAF10时,特异性靶基因,如ERF1转录受损但未完全失活,表明SET9诱导的TAF10甲基化在这些基因转录中仅起“微调”作用而非决定性作用。这种微调机制能够为细胞提供潜在影响转录效率的细微方式,从而有助于在特定生理条件下细胞内单个基因产物表达水平的良好控制。

2.3 对NF- κ B的单甲基化作用

NF- κ B是以二聚体形式存在于各种类型细胞中的转录因子,参与许多基因表达的调控,影响细胞生长、分化、凋亡、癌变和个体发育等生物学功能^[14,20-21]。最早得到鉴定的NF- κ B是由p65和p50构成的异二聚体。

Yang等^[21]报道,SET7/9能在体内外对p65第314位和第315位赖氨酸单甲基化,甲基化的p65

可抑制NF- κ B活性。在培养的人骨肉瘤U2OS细胞与人肺腺癌A549细胞中,采用小干扰RNA敲除SET7/9基因或使p65甲基化位点突变均能延长NF- κ B与DNA的结合时间并增加TNF α 诱导的NF- κ B靶基因的表达。然而,Ea和Baltimore^[14]报道了与Yang等不同的结果,认为p65赖氨酸单甲基化激活了NF- κ B途径。他们发现SET7/9能够特异性地使p65第37位赖氨酸单甲基化。TNF α 和白介素1 β 均可诱导p65甲基化。采用培养的人胚肾293细胞和人宫颈癌细胞株HeLa细胞进行实验,可见甲基化的p65限定于胞核内,且甲基化修饰能调控p65与启动子的结合。由SET7/9催化的p65甲基化是TNF α 刺激反应中许多NF- κ B靶基因表达所必需的。

2.4 对雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)的单甲基化作用

Subramanian等^[22]发现SET7/9介导的赖氨酸甲基化作用在ER α 信号通路中具有重要作用。SET7/9直接使ER α 肽链第302位赖氨酸甲基化,能稳定ER α 蛋白结构,有效地募集ER α 至其靶基因而激活这些基因。乳腺癌细胞中SET7/9下调会导致ER α 在其靶基因部位的募集反应受损,从而减弱雌激素驱动的转录反应。

2.5 对DNMT1的单甲基化作用

由胞嘧啶DNA甲基化编码表观遗传信息是哺乳类动物细胞存活的关键,很大程度上有赖于维持DNMT1的活性而实现。SET7/9介导的赖氨酸甲基化作用会降低DNMT1蛋白稳定性。SET7/9与DNMT1共定位并直接相互作用,使DNMT1第142位赖氨酸单甲基化。甲基化DNMT1峰值出现在细胞周期S期和G₂期,并容易发生蛋白酶介导的降解。SET7/9过表达会导致DNMT1水平降低,而小干扰RNA敲除SET7/9则能稳定DNMT1水平^[23]。

SET7/9诱导的DNMT1甲基化可以促进蛋白酶介导的DNMT1降解,这与SET7/9诱导的p53和TAF-10甲基化会稳定它们的结构与功能的效应完全不同。SET7/9缺失的细胞株中DNMT1因缺乏甲基化而稳定性增加^[23]。DNMT1甲基化可能与启动子区去甲基化及沉默基因出现表达有关。SET7/9介导的DNMT1降解和基因组低甲基化也许是一个调节基因表达的表观遗传微调机制。

2.6 对PCAF的单甲基化作用

PCAF是真核细胞内重要的组蛋白乙酰转移酶,主要通过催化核心组蛋白乙酰化以促进特定基

因转录来调节细胞内许多生物学过程。体外研究表明, PCAF 是 SET7/9 的底物, SET7/9 能够使全长 PCAF 的第 89 位赖氨酸单甲基化^[13]。采用能识别单甲基化第 89 位赖氨酸的特异性抗体检测发现甲基化的 PCAF 定位于细胞核内。

2.7 对成视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRb)的单甲基化作用

在细胞周期调控中, pRb 能够阻止细胞进入 S 期, 被认为是一种肿瘤抑制蛋白。SET7/9 能直接使 pRb 肽链羧基端第 873 位赖氨酸单甲基化, 在这种酶与底物的作用方式中, pRb 本身就是 SET7/9 的靶蛋白^[24]。甲基化后的 pRb 会引起细胞周期阻断、细胞衰老和分化, 而缺少 K873 甲基化位点的 pRb 突变体不再具有细胞生长抑制活性, 可见赖氨酸甲基化在 pRb 依赖的细胞增殖调控中起着重要作用。

SET7/9 通过酶与底物反应直接使 pRb 甲基化, 这种调控方式与 Suv39H1 通过使核心组蛋白甲基化调节 pRb 的方式显然不同^[25]。已知 SET7/9 以类似的方式使 p53 肿瘤抑制蛋白甲基化^[16-17,26], 表明 SET7/9 能够调节不同的肿瘤抑制途径^[24]。

K873 甲基化的 pRb 能明显与异染色质蛋白(heterochromatin proein1, HP1)相互作用并影响 pRb 活性。HP1 定位于异染色质区, 一般与基因沉默有关, 故推断甲基化的 pRb 与 HP1 间的结合可能存在类似效应^[27-28]。pRb 甲基化也许可增加 pRb 稳定性以便在分化中施加长期影响^[28], 而 pRb 磷酸化可能使其在诸如 DNA 损伤反应中发挥瞬时效应^[29]。有鉴于此, SET7/9 对 pRb 的甲基化修饰作用可防止细胞重新进入生长周期, 从而促进细胞分化^[24]。

2.8 对衍生因子(elongation factor, E2F1)的单甲基化作用

转录因子 E2F1 可调节多种基因表达, 影响细胞周期、DNA 合成和凋亡。E2F1 过量表达既可驱使细胞进入 S 期, 也可诱导细胞凋亡, 关键在于 E2F1 的修饰类型与稳定性^[30]。DNA 损伤时, SET7/9 诱导的 E2F1 肽链第 185 位赖氨酸甲基化受抑, 促进了该蛋白的乙酰化和磷酸化, 同时抑制其泛素化, 使 E2F1 稳定而积聚, 相关前凋亡基因 p73 活化而引起凋亡^[30]。

2.9 对其他非组蛋白的甲基化作用

SET7/9 可以利用辅助因子 SAM 使胞核与胞浆内的雄激素受体(the androgen receptor, AR)第 632 位赖氨酸甲基化, 增强该受体的转录活性及靶基因的表达, 在某些代谢状况下可能具有特殊意义^[31]。

SET7/9 能使九种人非组蛋白(AKA6、CENPC1、MeCP2、MINT、PPARBP、ZDH8、Cullin1、IRF1、TTK)甲基化, 而它们的磷酸化则会抑制 SET7/9 的甲基化作用^[32]。

3 蛋白赖氨酸去甲基化酶对SET7/9甲基化作用的影响

蛋白赖氨酸去甲基化酶(lysine specific demethylase, LSD1)是黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)依赖性胺氧化酶, 由 SET7/9 催化生成的单甲基化蛋白产物中的甲基基团可被 LSD1 去除^[33-34], 说明转录后蛋白质赖氨酸甲基化修饰是可逆的。

在哺乳细胞中, SET7/9 和 LSD1 两者效应之间的平衡对于维持活性蛋白含量与调节基因表达具有重要意义。例如, DNA 损伤诱导表达野生型 p53 的肿瘤细胞凋亡时, SET7/9 的甲基化作用能稳定 p53 而促进凋亡, LSD1 的去甲基化作用却抑制 p53 转录活性及其促凋亡作用。相反地, DNA 损伤诱导 p53 缺失的肿瘤细胞凋亡时, SET7/9 和 LSD1 是通过影响 E2F1 稳定性, 继而激活前凋亡靶基因发挥效应的。此时, SET7/9 的甲基化作用使 E2F1 失去稳定性而抑制 E2F1 介导的细胞凋亡, LSD1 则可去除 E2F1 的甲基化修饰, 维持胞内未甲基化 E2F1 含量, 经 PCAF 介导乙酰化和经检查点激酶 2(checkpoint kinases 2, CHK2)介导磷酸化, 不被 SET7/9 甲基化降解而在细胞中积聚, 引起 E2F1 依赖性 p53 非依赖性细胞凋亡^[30]。

这些结果提示依据肿瘤细胞 p53 基因状态, 联合应用 DNA 损伤剂与调节 SET7/9 或 LSD1 活性的药物治疗癌症可出现截然不同的效果^[30]。

4 展望

SET7/9 是体内重要的甲基化转移酶, 能催化多种蛋白甲基化修饰, 其产物与肿瘤的发生发展密切相关。近几年发现 SET7/9 所介导的不同非组蛋白赖氨酸甲基化能引发多种细胞效应包括蛋白稳定性改变和基因表达变化, 与染色体结构维持、细胞周期及凋亡调控等有关。笔者认为未来需要澄清的问题包括: SET7/9 蛋白赖氨酸甲基化作用可否调控各种非组蛋白之间的相互作用, 这种作用会产生怎样的整体细胞效应; SET7/9 介导的非组蛋白赖氨酸甲基化作用异常在肿瘤或其他疾病形成机制中有何作用; 上述情况中 LSD1 的作用及其调节机制究竟如何; SET7/9、LSD1 及其底物在肿瘤等疾病的诊

疗中能否真正成为标志物或靶点，并促进有关试剂或新药研发。相信随着研究不断地深入，谜底必将逐一被揭示。

[参考文献]

- [1] Guo HB, Guo H. Mechanism of histone methylation catalyzed by protein lysine methyltransferase SET7/9 and origin of product specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (21): 8797-802
- [2] Qian C, Zhou MM. SET domain protein lysine methyltransferases: structure, specificity and catalysis. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63 (23): 2755-63
- [3] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6 (11): 838-49
- [4] Kim KC, Huang S. Histone methyltransferases in tumor suppression. *Cancer Biol Ther*, 2003, 2(5): 491-9
- [5] Jiang GL, Huang S. The yin-yang of PR-domain family genes in tumorigenesis. *Histol Histopathol*, 2000, 15 (1): 109-17
- [6] Huang J, Perez-Burgos L, Placek BJ, et al. Repression of p53 activity by Smyd2-mediated methylation. *Nature*, 2006, 444 (7119): 629-32
- [7] Sampath SC, Marazzi I, Yap KL, et al. Methylation of a histone mimic within the histone methyltransferase G9a regulates protein complex assembly. *Mol Cell*, 2007, 27 (4): 596-608
- [8] Wang HB, Cao R, Xia L, et al. Purification and functional characterization of a histone H3-lysine 4-specific methyltransferase. *Mol Cell*, 2001, 8 (6): 1207-17
- [9] Nishioka K, Chuikov S, Sarma K, et al. Set9, a novel histone H3 methyltransferase that facilitates transcription by precluding histone tail modifications required for heterochromatin formation. *Genes Dev*, 2002, 16(4): 479-89
- [10] Wilson JR, Jing C, Walker PA, et al. Crystal structure and functional analysis of the histone methyltransferase SET7/9. *Cell*, 2002, 111 (1): 105-15
- [11] Xiao B, Jing C, Wilson JR, et al. Structure and catalytic mechanism of the human histone methyltransferase SET7/9. *Nature*, 2003, 421 (6923): 652-6
- [12] Couture JF, Collazo E, Hauk G, et al. Structural basis for the methylation site specificity of SET7/9. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13 (2): 140-6
- [13] Masatsugu T, Yamamoto K. Multiple lysine methylation of PCAF by Set9 methyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381 (1): 22-6
- [14] Ea CK, Baltimore D. Regulation of NF- κ B activity through lysine monomethylation of p65. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (45): 18972-7
- [15] Chuikov S, Kurash JK, Wilson JR, et al. Regulation of p53 activity through lysine methylation. *Nature*, 2004, 432 (7015): 353-60
- [16] Kurash JK, Lei H, Shen Q, et al. Methylation of p53 by Set7/9 mediates p53 acetylation and activity *in vivo*. *Mol Cell*, 2008, 29 (3): 392-400
- [17] Liu X, Wang DL, Zhao Y, et al. Methyltransferase Set7/9 regulates p53 activity by interacting with Sirtuin 1 (SIRT1). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(5): 1925-30
- [18] Shi X, Kachirskaja I, Yamaguchi H, et al. Modulation of p53 function by SET8-mediated methylation at lysine 382. *Mol Cell*, 2007, 27(4): 636-46
- [19] Kouskouti A, Scheer E, Staub A, et al. Gene-specific modulation of TAF10 function by SET9-mediated methylation. *Mol Cell*, 2004, 14 (2): 175-82
- [20] Li Y, Reddy MA, Miao F, et al. Role of the histone H3 lysine 4 methyltransferase, SET7/9, in the regulation of NF- κ B-dependent inflammatory genes. *J Biol Chem*, 2008, 283 (39): 26771-81
- [21] Yang XD, Huang B, Li M, et al. Negative regulation of NF κ B action by Set9-mediated lysine methylation of the RelA subunit. *EMBO J*, 2009, 28 (8): 1055-66
- [22] Subramanian K, Jia D, Kapoor-Vazirani P, et al. Regulation of estrogen receptor α by the SET7 lysine methyltransferase. *Mol Cell*, 2008, 30 (3): 336-47
- [23] Estève PO, Chin HG, Benner J, et al. Regulation of DNMT1 stability through SET7-mediated lysine methylation in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (13): 5076-81
- [24] Munro S, Khaire N, Inche A, et al. Lysine methylation regulates the pRb tumour suppressor protein. *Oncogene*, 2010, 29 (16): 2357-67
- [25] Nielsen SJ, Schneider R, Bauer UM, et al. Rb targets histone H3 methylation and HP1 to promoters. *Nature*, 2001, 412 (6846): 561-5
- [26] Scoumanne A, Chen X. Protein methylation: a new mechanism of p53 tumor suppressor regulation. *Histol Histopathol*, 2008, 23 (9): 1143-9
- [27] Fischle W, Wang Y, Allis CD. Binary switches and modification cassettes in histone biology and beyond. *Nature*, 2003, 425 (6957): 475-9
- [28] Hediger F, Gasser SM. Heterochromatin protein 1: don't judge the book by its cover! *Curr Opin Genet Dev*, 2006, 16 (2): 143-50
- [29] Markham D, Munro S, Soloway J, et al. DNA-damage-responsive acetylation of pRb regulates binding to E2F1. *EMBO Rep*, 2006, 7 (2): 192-8
- [30] Kontaki H, Talianidis I. Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death. *Mol Cell*, 2010, 39 (1): 152-60
- [31] Gaughan L, Stockley J, Wang N, et al. Regulation of the androgen receptor by SET9-mediated methylation. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39 (4): 1266-79
- [32] Dhayalan A, Kudithipudi S, Rathert P, et al. Specificity analysis-based identification of new methylation targets of the SET7/9 protein lysine methyltransferase. *Chem Biol*, 2011, 18 (1): 111-20
- [33] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004, 119 (7): 941-53
- [34] Foster CT, Dovey OM, Lezina L, et al. Lysine-specific demethylase 1 regulates the embryonic transcriptome and CoREST stability. *Mol Cell Biol*, 2010, 30 (20): 4851-63