



· 综述 ·

组蛋白单甲基转移酶SET8在肿瘤中的调节作用

申雪芳, 花 晴 综述, 许平波 审校

复旦大学附属肿瘤医院麻醉科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

【摘要】 SET8 (PR-set7、SETD8或KMT5A) 是目前发现的唯一的组蛋白H4赖氨酸20单甲基转移酶, 调节细胞周期的正常运转。SET8的异常表达能够促进肿瘤的增殖、侵袭和转移, 可预测肿瘤的不良预后。同时, SET8还能影响肿瘤的能量代谢, 促进肿瘤的发生、发展。现就SET8在肿瘤中的作用予以综述, 探讨其调控机制及靶向治疗的前景。

【关键词】 SET8; 肿瘤; 增殖; 转移

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.006

中图分类号: R73-34 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)08-0595-04

The epigenetic regulation of histone methyltransferase SET8 in cancer SHEN Xuefang, HUA Qing, XU Pingbo (Department of Anesthesiology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: XU Pingbo E-mail: xupingboshanghai@163.com

【Abstract】 SET8 (PR-set7, SETD8 or KMT5A) is the only histone monomethylation transferase targeting H4K20, which is an important regulator of cell cycle. The abnormal transcription of SET8 leads to tumorigenesis, invasion and metastasis, and is associated with the poor prognosis. Meanwhile, the abnormal transcription of SET8 also regulates energetic metabolism in cancer to promote tumor progression. This review described the function of SET8 in tumor. And only when we know the mechanism deeply, can we use it to guide tumor diagnosis. New medicine targeting SET8 for tumor therapy is anticipated.

【Key words】 SET8; Tumor; Proliferation; Metastasis

细胞的生长增殖依赖于细胞周期的正常运行, 从间期的DNA合成前期 (G_1 期)、DNA合成期 (S期) 与DNA合成后期 (G_2 期), 到细胞分裂期 (M期); 每个环节对于细胞正常生长和功能的维持都很重要, 任何环节出现错误, 都会导致细胞生长和功能的异常, 进而导致肿瘤的发生^[1]。SET8亦称PR-set7、SETD8或KMT5A, 是哺乳动物中唯一的组蛋白单甲基转移酶。SET8定位于细胞核的染色体上, 调节细胞周期的运行, SET8和组蛋白单甲基化在 G_2 期最为丰富, 而 G_1 期和S期会降到最低^[2-4]; 它作用于组蛋白以及非组蛋白的甲基化, 维持细胞周期运行、调节细胞增殖和侵袭以及细胞代谢等, 对于维持细胞的功能至关重要。研究发现很多肿瘤中SET8都高表达, 如乳腺癌^[5-6]、小细胞肺

癌^[7]、前列腺癌^[8]、甲状腺癌^[9]、肝癌^[10]、肾癌^[11]和卵巢癌^[12]等。肿瘤作为一种由基因和环境共同作用而导致的慢性代谢性疾病, 与转录后修饰调节的失调密切相关, 本文选取表观遗传学中的一个位点-SET8, 阐述其在肿瘤发生、发展中的作用及其机制。

1 SET8的分子生物学特征

在GeneCards数据库中检索发现, SET8 (KMT5A) 是包含SET区 [Su (var), Enhancer of zeste, Trithorax] 的甲基转移酶之一, 其编码基因定位于12q24.31, 包含25 586个碱基对。研究发现SET8可分为保守的SET区、Cdk1/Cyclin B区、D Box区、PIP Box区以及非保守区域, 相互调节、相互作用的因子分别结合在SET8的功能区域, 与之相互作用, 调节细胞

周期^[1]。PIP Box位于SET8上游, 通常与复制因子PCNA相结合, 作为共刺激因子, 促进SET8与CRL4Cdt2的结合, 进而促进SET8泛素化以及蛋白酶依赖的降解, 这也就是我们观察到的在S期, SET8水平降低的原因^[1, 13]。Cdk1/Cyclin B区、D Box区位于PIP Box区的上游, 由APC/C (促进分裂后期复合物-细胞周期体) 泛素化E3复合物识别并降解蛋白, 而其上游的S29位点可被Cdk1/Cyclin B复合物识别, 在G₁~G₂早期磷酸化S29位点, 磷酸化的修饰并不改变SET8的活性, 而是将其从分裂的染色体上移除; 并且能够抑制SET8的泛素化和降解^[14]。

2 在肿瘤中的作用

2.1 SET8作用于组蛋白, 增加肿瘤的增殖和侵袭能力

研究发现SET8可作用于组蛋白, 调节细胞周期与增殖凋亡, 进而促进肿瘤的发生、发展。如在乳腺癌中, TWIST招募SET8于其靶基因E-cadherin和N-cadherin的启动子, 正向调节TWIST和N-cadherin, 抑制E-cadherin的表达, 进而促进上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 促进肿瘤的侵袭和转移^[5-6]。在前列腺癌中, 二氢睾酮刺激后, SET8聚集于性激素受体的靶基因前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 基因的启动子区域, 使该区域的H4K20me1增加, 增加PSA的基因转录, 促进癌细胞的增殖^[15]。在此之前研究也发现, LEF1/TCF4招募SET8于Wnt信号的靶基因AXIN2、c-MYC、NKD1和LEF1的启动子, 促进基因的表达, 同样在结肠癌中SET8也调节Wnt信号的激活^[8]。miR-382直接作用于SET8的3'-UTR, 负向调节SET8, 在神经胶质瘤中, miR-382下调, 使得SET8表达增加, 增加了神经胶质瘤的转移侵袭能力^[16]。与之相似的是miR-7也能够作用于SET8的3'-UTR, 负性调节SET8, 能够抑制EMT并降低乳腺癌的转移和侵袭能力^[17], miR-502通过对SET8 mRNA的3'-UTR不同的结合力, 负向调节SET8转录水平, 进而影响肿瘤的增殖和转移能力^[7, 10-12]。

SET8不仅可以促进基因的表达, 增加肿瘤的增殖与转移, 同时还可以参与基因的抑制作

用。如在SET8发现之时, 研究者就注意到, 在男性和女性的X染色体上H4K16Ac和H4K20me呈相反的关系, H4K20me抑制邻近的赖氨酸乙酰化, 进而发挥基因沉默的作用^[18]; 我们知道H4K20me1在G₂/M期会达到高峰, Vaquero等^[19]发现在这一时刻SirT2也会定位在染色体中, 并使H4K16Ac去乙酰化, Serrano等^[20]后续补充了该通路: SET8招募SirT2与染色体, SirT2使SET8的K90位点去磷酸化, 增加SET8的稳定性和活性, 促进SET8的定位, 同时SirT2也可以使临近核小体的H4K16Ac去磷酸化, 进一步增加了SET8的甲基化。也有研究发现SET8可以招募L3MBTL1到其作用的基因的启动子区, 增强L3MBTL1对下游基因的抑制作用, 但其生物学作用仍有待进一步研究^[21]。

2.2 SET8作用于非组蛋白, 促进肿瘤的增殖

随着研究的不断深入, 我们发现SET8还可作用于非组蛋白, 如SET8不仅可以修饰细胞核内组蛋白的甲基化, 也可以与抑癌基因P53相互作用, SET8单甲基化P53蛋白第382位点的赖氨酸 (p53K382me1), 抑制P53的生物学作用, 降低其促进凋亡和抑制细胞周期的作用等^[22]。后续的研究发现, SET8与P53的相互作用由Numb介导, SET8甲基化Numb的磷酸酪氨酸结合位点, 阻断Numb与P53的结合, 导致P53泛素化降解, 进而发挥抑制凋亡等生物学作用^[23]。有研究^[17]报道, 该调节作用可能是由miR-7介导, miR-7通过抑制SET8甲基化, 促进P53的转录活性。SET8也可以甲基化增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 第248位点的赖氨酸, 抑制PCNA的泛素化降解, 增加PCNA的稳定性, 促进肿瘤的增殖^[24]。

2.3 SET8对能量代谢的调节

自20世纪初发现有氧糖酵解之后, 肿瘤的代谢方式便被认为是肿瘤的一大特点; 虽然有氧糖酵解合成ATP的效率低于氧化磷酸化, 但是它能更快地合成ATP, 并且糖酵解的中间产物可以为细胞的生物合成提供底物, 有利于肿瘤的发生、发展^[25]。代谢和表观遗传修饰之间具有紧密的联系, 二者互相调节; 在肝癌中SET8除了能够促进肿瘤的增殖和侵袭, 还能够影响肿瘤细胞

的代谢变化, SET8通过KLF4/SIRT4信号转导通路, 促进糖酵解, 抑制线粒体呼吸, 影响肿瘤细胞的代谢功能^[26]。SET8能够增加ATP的合成, 降低氧消耗, 增加糖酵解, 其机制为SET8与HIF-1共定位于细胞核, 调节HIF-1及其下游基因(如HK2、PKM2、LDHA)的转录活性, SET8还可降低HIF-1的羟化和乙酰化, 进而增加其稳定性; 当通过降低氧供增加HIF-1的表达后, SET8可作为HIF-1的下游基因, 其表达也会随之上升^[5], 但具体机制仍有待进一步探究。

此外也有研究认为, 在甲状腺乳头状瘤中SET8除了增加肿瘤侵袭、促进转移、促进肿瘤进展外, 还调节脂质的代谢, 促进固醇调节元件结合转录因子1(sterol regulatory element binding transcription factor 1, SREBF1)的表达, 以及其下游与脂质代谢相关的基因, 如硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase, SCD)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)和乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC); 而Liao等^[9]研究认为, 肿瘤高表达SET8与其预后不良相关, 与之相似的是在胃癌患者中, SET8的高表达与患者的5年生存率降低相关, 这可能成为判断肿瘤预后的独立预测因子^[27]。

2.4 SET8在基因稳定性中的作用

研究发现SET8在维持基因稳定性、基因复制和细胞周期的正常循环中发挥重要作用, SET8缺失会导致细胞复制应激和染色体损伤, 导致单链DNA含量增加^[28]。外界因素导致的DNA损伤后, SET8的表达和p53K382me1都会降低; 但是有研究也发现DNA损伤后, SET8依赖的DNA修复基因GADD45的表达量反而会上升, 而其具体的机制和生物学作用仍需进一步的研究^[22]。缺乏SIRT2基因后, 断裂的双链DNA在S期增加, 这与H4K20me1、H4K20me2减少以及基因稳定性降低有关, 同时缺乏SIRT2基因也会导致肿瘤的发病率增加^[20]。Takawa等^[24]也发现SET8能够增强PCNA和核酸内切酶FEN1之间的作用, PCNA甲基化的降低可导致冈崎片段异常、DNA复制减慢以及DNA损伤等一系列问题。

3 在其他系统中的作用

SET8除了在肿瘤的发生、发展以及代谢中

发挥重要的作用, 在其他系统如免疫系统和血管内皮细胞等也有着重要的作用。SET8能够重新编码宿主的免疫反应, 从而增加结核分枝杆菌的存活, SET8与单核细胞的氧化应激和凋亡相关, 通过miR-30e-3p-FoxO3a作用于Nqo1和Txnrd1的启动子, 促进NAD(P)H醌氧化还原酶1(NQO1)和硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase 1, TRXR1)的表达, 而NQO1还能与PGC1相互作用, 促进M2型单核细胞的极化, 发挥抗炎的作用; SET8还可与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)相关凋亡诱导配基(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)相互作用, 发挥抗炎抗凋亡的作用^[29]。同时SET8还可以通过53BP1影响子宫内腺体中DNA的修复, 进而调节腺体的发生、发展, 影响小鼠的生育能力^[30]。

4 总结

SET8作为核小体H4K20的单甲基转移酶, 在维持DNA复制、基因稳定性、细胞周期循环和基因的表达等方面发挥重要的作用。SET8通过作用于相应基因的启动子区或者直接作用于转录后修饰(非组蛋白修饰), 调节染色体的折叠和基因的表达, 维持细胞的功能。SET8表达的异常对于肿瘤的发生、发展具有重要的意义, 研究发现在很多肿瘤中SET8都高表达, 而其高表达能够促进肿瘤的能量代谢, 促进肿瘤的进展、侵袭和转移。同时SET8的高表达与肿瘤的不良预后和生存率降低相关, 其相关的机制仍有待于进一步研究。SET8与肿瘤的相关性使得其可能为判断肿瘤预后提供线索, 并为临床开发治疗肿瘤的靶向药提供相应的靶点。

[参考文献]

- [1] BRUSTEL J, TARDAT M, KIRSH O, et al. Coupling mitosis to DNA replication: the emerging role of the histone H4-lysine 20 methyltransferase PR-Set7 [J]. Trends Cell Biol, 2011, 21(8): 452-460.
- [2] RICE J C, NISHIOKA K, SARMA K, et al. Mitotic-specific methylation of histone H4 Lys 20 follows increased PR-Set7 expression and its localization to mitotic chromosomes [J]. Genes Dev, 2002, 16(17): 2225-2230.
- [3] ODA H, OKAMOTO I, MURPHY N, et al. Monomethylation of histone H4-lysine 20 is involved in chromosome structure and

- stability and is essential for mouse development [J] . *Mol Cell Biol*, 2009, 29(8): 2278–2295.
- [4] TARDAT M, MURR R, HERCEG Z, et al. PR–Set7–dependent lysine methylation ensures genome replication and stability through S phase [J] . *J Cell Biol*, 2007, 179(7): 1413–1426.
- [5] HUANG R, YU Y, ZONG X, et al. Monomethyltransferase SETD8 regulates breast cancer metabolism via stabilizing hypoxia–inducible factor 1alpha [J] . *Cancer Lett*, 2017, 390: 1–10.
- [6] YANG F, SUN L, LI Q, et al. SET8 promotes epithelial–mesenchymal transition and confers TWIST dual transcriptional activities [J] . *Embo J*, 2012, 31(1): 110–123.
- [7] DING C, LI R, PENG J, et al. A polymorphism at the miR–502 binding site in the 3' untranslated region of the SET8 gene is associated with the outcome of small–cell lung cancer [J] . *Exp Ther Med*, 2012, 3(4): 689–692.
- [8] LI Z, NIE F, WANG S, et al. Histone H4 Lys 20 monomethylation by histone methylase SET8 mediates Wnt target gene activation [J] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(8): 3116–3123.
- [9] LIAO T, WANG Y J, HU J Q, et al. Histone methyltransferase KMT5A gene modulates oncogenesis and lipid metabolism of papillary thyroid cancer *in vitro* [J] . *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2185–2192.
- [10] GUO Z, WU C, WANG X, et al. A polymorphism at the miR–502 binding site in the 3'–untranslated region of the histone methyltransferase SET8 is associated with hepatocellular carcinoma outcome [J] . *Int J Cancer*, 2012, 131(6): 1318–1322.
- [11] ZHANG S, GUO Z, XU J, et al. miR–502–mediated histone methyltransferase SET8 expression is associated with clear cell renal cell carcinoma risk [J] . *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7131–7138.
- [12] WANG C, GUO Z, WU C, et al. A polymorphism at the miR–502 binding site in the 3' untranslated region of the SET8 gene is associated with the risk of epithelial ovarian cancer [J] . *Cancer Genet*, 2012, 205(7–8): 373–376.
- [13] JORGENSEN S, ESKILDSEN M, FUGGER K, et al. SET8 is degraded via PCNA–coupled CRL4(CDT2) ubiquitylation in S phase and after UV irradiation [J] . *J Cell Biol*, 2011, 192(1): 43–54.
- [14] WU S, WANG W, KONG X, et al. Dynamic regulation of the PR–Set7 histone methyltransferase is required for normal cell cycle progression [J] . *Genes Dev*, 2010, 24(22): 2531–2542.
- [15] YAO L, LI Y, DU F, et al. Histone H4 Lys 20 methyltransferase SET8 promotes androgen receptor–mediated transcription activation in prostate cancer [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1): 692–696.
- [16] MA Z. Downregulation of SETD8 by miR–382 is involved in glioma progression [J] . *Pathol Res Pract*, 2018, 214(3): 356–360.
- [17] YU N, HUANGYANG P, YANG X, et al. microRNA–7 suppresses the invasive potential of breast cancer cells and sensitizes cells to DNA damages by targeting histone methyltransferase SET8 [J] . *J Biol Chem*, 2013, 288(27): 19633–19642.
- [18] NISHIOKA K, RICE J C, SARMA K, et al. PR–Set7 is a nucleosome–specific methyltransferase that modifies lysine 20 of histone H4 and is associated with silent chromatin [J] . *Mol Cell*, 2002, 9(6): 1201–1213.
- [19] VAQUERO A, SCHER M B, LEE D H, et al. SirT2 is a histone deacetylase with preference for histone H4 Lys 16 during mitosis [J] . *Genes Dev*, 2006, 20(10): 1256–1261.
- [20] SERRANO L, MARTINEZ–REDONDO P, MARAZUELA–DUQUE A, et al. The tumor suppressor SirT2 regulates cell cycle progression and genome stability by modulating the mitotic deposition of H4K20 methylation [J] . *Genes Dev*, 2013, 27(6): 639–653.
- [21] KALAKONDA N, FISCHLE W, BOCCUNI P, et al. Histone H4 lysine 20 monomethylation promotes transcriptional repression by L3MBTL1 [J] . *Oncogene*, 2008, 27(31): 4293–4304.
- [22] SHI X, KACHIRSKAIA I, YAMAGUCHI H, et al. Modulation of p53 function by SET8–mediated methylation at lysine 382 [J] . *Mol Cell*, 2007, 27(4): 636–646.
- [23] DHAMI G K, LIU H, GALKA M, et al. Dynamic methylation of Numb by Set8 regulates its binding to p53 and apoptosis [J] . *Mol Cell*, 2013, 50(4): 565–576.
- [24] TAKAWA M, CHO H S, HAYAMI S, et al. Histone lysine methyltransferase SETD8 promotes carcinogenesis by deregulating PCNA expression [J] . *Cancer Res*, 2012, 72(13): 3217–3227.
- [25] YU L, CHEN X, WANG L, et al. The sweet trap in tumors: aerobic glycolysis and potential targets for therapy [J] . *Oncotarget*, 2016, 7(25): 38908–38926.
- [26] CHEN X, DING X, WU Q, et al. Monomethyltransferase SET8 facilitates hepatocellular carcinoma growth by enhancing aerobic glycolysis [J] . *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 312.
- [27] SHI X L, GUO Z J, WANG X L, et al. SET8 expression is associated with overall survival in gastric cancer [J] . *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 15609–15615.
- [28] SHOAI B, WALTER D, GILLESPIE P J, et al. Histone H4K20 methylation mediated chromatin compaction threshold ensures genome integrity by limiting DNA replication licensing [J] . *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3704.
- [29] SINGH V, PRAKHAR P, RAJMANI R S, et al. Histone methyltransferase SET8 epigenetically reprograms host immune responses to assist mycobacterial survival [J] . *J Infect*, 2017, 216(4): 477–488.
- [30] CUI T, HE B, KONG S, et al. PR–Set7 deficiency limits uterine epithelial population growth hampering postnatal gland formation in mice [J] . *Cell Death Differ*, 2017, 24(12): 2013–2021.

(收稿日期: 2019–03–20 修回日期: 2019–06–30)