

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 021

综 述

# SUV39H1 的生物学功能研究进展

简俊综述 刘修恒,王磊审校

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82000639)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院泌尿外科

通信作者: 王磊, E-mail: drwanglei@whu.edu.cn

**【摘要】** SUV39H1 是第一个被发现的人类组蛋白赖氨酸甲基转移酶(HMT),能够特异性甲基化 H3K9,参与异染色质的形成和基因的沉默,进而发挥表观遗传调控作用。近年研究发现,SUV39H1 同时具有抑癌效应和致癌效应,在肿瘤发生发展的调控中发挥重要作用。此外,在诸多疾病过程中均发现 SUV39H1 的异常表达,表明其广泛参与各种病理生理过程。文章回顾了近年有关 SUV39H1 与各类疾病过程联系的研究,总结了 SUV39H1 在生长发育及疾病发生发展过程中的调控机制,为相关疾病的诊断及治疗提供新的思路。

**【关键词】** SUV39H1; H3K9 甲基化; 人类组蛋白赖氨酸甲基转移酶; 表观遗传修饰

**【中图分类号】** R34 **【文献标识码】** A

**Research progress on biological functions of SUV39H1** Jian Jun, Liu Xiuheng, Wang Lei. Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Wang Lei, E-mail: drwanglei@whu.edu.cn

Foundation program: Youth Project of National Natural Science Foundation of China(82000639)

**【Abstract】** SUV39H1 is the first human histone lysine methyltransferase (HMT) discovered, which can specifically methylate H3K9, participate in the formation of heterochromatin and gene silencing, and then play an epigenetic role in regulation. Recent studies have found that SUV39H1 has both anti-tumor and carcinogenic effects, and plays an important role in the regulation of tumor occurrence and development. In addition, abnormal expression of SUV39H1 was found in many disease processes, indicating that it is widely involved in various pathophysiological processes. This article reviews the research on the relationship between SUV39H1 and various disease processes in recent years, summarizes the regulation mechanism of SUV39H1 in the process of growth, development and disease occurrence and development, and provides new ideas for the diagnosis and treatment of related diseases.

**【Key words】** SUV39H1; H3K9 methylation; Human histone lysine methyltransferase; Epigenetic modification

SUV39H1 是第一个人类组蛋白赖氨酸甲基转移酶(human histone lysine methyltransferase, HMT),是果蝇位置效应变异因子 Su(var)3-9 和裂殖酵母沉默因子 Clr4 的人类同源物,于 2000 年首次被发现<sup>[1]</sup>。它由 1 个催化活性的 SET 结构域和 1 个染色质结构域组成,在进化上较为保守,可以特异性催化 H3K9 甲基化,产生 H3K9me3,招募异染色质蛋白 1 (HP1),通过 N 端与 HP1 相互作用,在异染色质形成和基因转录抑制中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。而且 SUV39H1 可以甲基化不同的非组蛋白底物蛋白,调节蛋白活性、稳定性及蛋白-蛋白相互作用。此外,以往的研究发现,SUV39H1 在小鼠生殖细胞的发育和细胞周期的调控中有着重要作用<sup>[3]</sup>。通常认为,SUV39H1 可能是一种肿瘤抑制因子,通过促进细胞衰老和抑制细胞增殖所需基因,参与各种类型肿瘤的发生发展<sup>[4]</sup>。越来越多的研究表明,在部分类型的肿瘤中,SUV39H1 可能也发挥致癌作用。与癌旁正常组织比较,其在肝癌、结肠癌、膀胱癌等肿瘤组织中被发现表达上

调<sup>[5-7]</sup>。随着研究的不断深入,SUV39H1 在生长发育、糖尿病、白血病、免疫防御、血管内皮功能障碍等诸多领域的调控作用被发现,有望为相关疾病的诊断及治疗提供一个新的靶点。

## 1 SUV39H1 的基本结构

SUV39H1 由 1 个 C 端的 SET 结构域和 1 个 N 端的染色质结构域组成,其氨基酸序列高度保守。SET 结构域具有催化活性,大约由 130 个氨基酸组成,能够与甲基提供体 S-腺苷-L-甲硫氨酸结合并将其甲基转移到赖氨酸残基上使其甲基化<sup>[8]</sup>。SUV39H1 的染色质结构域是 1 个包含大约 50 个氨基酸的保守模块,与其他染色质结构域具有约 30% 的同源性序列和约 40% 的相似性序列,N 端由 3 个反向平行链组成 1 个  $\beta$  折叠,C 端为 1 个长  $\alpha$  螺旋。作为甲基化赖氨酸相互作用结构域,它能够特异性识别 H3K9me2/3 并与之结合,但结合亲和力比其他染色质结构域弱<sup>[9-10]</sup>。此外,在 SET 结构域完整存在的情况下,SUV39H1 的染色质结构域的突变或者缺失同样会导致酶活性

降低,这提示染色质结构域对 SUV39H1 的催化活性至关重要<sup>[11]</sup>。有研究利用设计的染色质模板发现了 SUV39H1 的两步作用激活开关。首先,染色质结构域识别 H3K9me3 导致酶锚定在染色质上。其次,与 H3K9me3 相互作用使 SET 结构域的甲基化活性激活。这一过程为 H3K9me2/3 扩散到扩展的异染色质区域建立了一个正反馈回路<sup>[12]</sup>。

## 2 SUV39H1 功能

### 2.1 SUV39H1 在肿瘤发生发展中的调控作用

目前,各种肿瘤的治疗面临巨大挑战,急需新的治疗靶点的开发应用。SUV39H1 与肿瘤的联系日益受到关注,过去的研究倾向于认为 SUV39H1 发挥肿瘤抑制因子的作用,近年的研究发现 SUV39H1 可能也发挥致癌作用。

#### 2.1.1 SUV39H1 抑制肿瘤的发生发展:转移性进展是宫颈癌导致死亡的主要原因

在迁移的宫颈癌细胞中,SUV39H1 的水平较低,而 SUV39H1 的敲除则会增强宫颈癌细胞的迁移能力<sup>[13]</sup>,这提示 SUV39H1 可以作为宫颈癌预后的预测因子。SMAD3 是参与多种免疫信号通路激活的关键胞内介质,SUV39H1 通过催化生成 H3K9me3 与 DNMT1 的启动子区域直接作用降低其表达,上调 SMAD3 的表达,抑制宫颈癌的发展<sup>[14]</sup>。另一研究发现,SUV39H1 通过 SUV39H1-DNMT3A-Tim-3/galectin-9 轴,降低 Tim-3 和 galectin-9 的表达,稳定肿瘤微环境,抑制宫颈癌的发展<sup>[15]</sup>。表观遗传调控在白血病的发生发展中起重要作用,SUV39H1 在多种白血病中均下调,敲低 SUV39H1 导致白血病干细胞(LSCs)数量增加,加速疾病进展。过表达 SUV39H1 则导致 Hoxb13 和 Six1 失活,以及 Hoxa9/Meis1 下游靶基因逆转,延长白血病的潜伏期并降低 LSCs 的数量,减缓白血病的进展<sup>[16]</sup>。miR-125a-5p 在胃癌中表达较低,SUV39H1 可以诱导 miR-125a-5p 去甲基化,导致其重新激活,在体外抑制细胞增殖、侵袭和迁移,在体内抑制肿瘤的进展<sup>[17]</sup>。

#### 2.1.2 SUV39H1 促进肿瘤的发生发展:在上皮性卵巢癌(EOC)组织中,miR-520a-3p 过表达能抑制肿瘤细胞的生长和转移

过表达 SUV39H1 则可以逆转 miR-520a-3p 的作用,促进 EOC 的发展。SUV39H1 亦被证实与卵巢癌的预后相关,高表达的 SUV39H1 能够促进癌细胞的增殖,并导致卵巢癌患者预后不良<sup>[18]</sup>。在肾透明细胞癌(ccRCC)中,敲低或者药物抑制 SUV39H1 可以诱导铁聚集和脂质过氧化,引发铁死亡,进而导致 ccRCC 细胞破坏。SUV39H1 缺失亦可上调二肽基肽酶-4(DPP4)的表达,诱导铁死亡,发挥上述作用<sup>[2]</sup>。乙肝病毒感染后,相当一部分患者会进展为肝癌,而 SUV39H1 也被认为参与肝癌的发生<sup>[5]</sup>。为了研究两者在肝癌发展过程中是否存在相互作用,有研究使用 HBV 复制模型,通过构建乙肝病毒 X 蛋白(HBx)和 SUV39H1 表达质粒,发现 HBx 的共激活域与 SUV39H1 的 PostSET 和 SET 结构域相互作用,表现出协同效应,促进肝癌的发生<sup>[19]</sup>。Fas 及其配体 FasL 诱导的凋亡途径,是细胞毒性 T 淋巴细胞诱导肿瘤细胞凋亡进而抑制肿瘤发展的主要机制之一,而 H3K9me3 在 Fas 的启动子处沉积则能抑制其表达。在人类结肠癌(CRC)中,抑制 SUV39H1 可以显著增加颗粒酶 B、穿孔素、FasL 和 IFN 的表达,通过增强免疫监测和

CTL 的杀伤作用,诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[7]</sup>。SUV39H1 的选择性抑制剂 F5446 通过降低 Fas 启动子处的 H3K9me3 沉积,增加 Fas 的表达,促进 CTL 诱导的肿瘤细胞的凋亡<sup>[20]</sup>。前列腺癌在男性癌症相关死因中位居第二,其高致死率很大程度上与转移相关。有研究发现,二甲双胍能够通过抑制 SUV39H1 表达,降低整合素  $\alpha V$  和  $\beta_1$  蛋白,及其下游磷酸化的黏附激酶(FAK)水平,进而抑制前列腺癌细胞的迁移<sup>[21]</sup>。在鼻咽癌组织中 SUV39H1 表达显著升高,枸杞皂苷能降低其表达,通过 SUV39H1/JAK2/STAT3 通路抑制鼻咽癌细胞的增殖和侵袭,增加凋亡<sup>[22]</sup>。黑色素瘤是最具侵袭性和最难治疗的肿瘤之一,SUV39H1 通过与 DNA 甲基转移酶 3A 相互作用促进视网膜母细胞瘤基因(RB)1 启动子 CpG 岛甲基化,降低 RB mRNA 和蛋白的含量。RB 数量的减少反过来减轻 E2F1 的转录抑制,使 PIN1 水平增加,使人角质形成细胞向肿瘤细胞转化,并通过 RAF1-MEK-ERK 信号通路激活黑色素瘤的发生<sup>[23]</sup>。

### 2.2 SUV39H1 对糖尿病并发症的影响

全球有数亿糖尿病患者,糖尿病的各种并发症严重损害人体各组织器官,其中心血管并发症发病率及病死率均位居前列。有研究表明,SUV39H1 可以保护糖尿病患者血糖控制后的血管平滑肌细胞免受代谢记忆和促炎表型的影响,而 SUV39H1 通过补体 C3 和 PIN3 调控 ERK1/2 磷酸化促进糖尿病大鼠动脉损伤后的血管平滑肌细胞的迁徙和增殖及新生内膜的形成<sup>[24]</sup>。这为糖尿病血管损伤提供了新的治疗靶点。大约有 40% 的糖尿病患者会进展为糖尿病肾病(DN),甚至发展为终末期肾病(ESRD)。DN 机制复杂,多种治疗方案的疗效不佳。而 SUV39H1 在 DN 患者的肾小管细胞中表达增高,高糖环境下过表达 SUV39H1 使 H3K9me 水平升高,炎性因子表达减少,细胞凋亡减少。提示 SUV39H1 可以通过表观遗传调控减少肾脏的炎症反应及肾脏细胞的凋亡,从而在 DN 中发挥保护作用<sup>[25]</sup>。

### 2.3 SUV39H1 参与生长发育过程

在牙的发育过程中,Lhx8 通过作用于 SUV39H1,识别成牙本质分化相关基因,并通过甲基化其启动子上的 H3K9 抑制基因表达,维持细胞的未分化状态并促进细胞增殖<sup>[26]</sup>。有研究发现,SUV39H1 在猪体细胞核移植(SCNT)胚胎中的水平高于体外受精胚胎<sup>[27]</sup>。抑制 SUV39H1 的表达可以促进德保猪胚胎成纤维细胞(PFFs)增殖,使 PFFs 中 CyclinA2、CyclinB 和 PCNA 的表达显著增加,同时显著提高德保猪 SCNT 胚胎的卵裂率、囊胚率和囊胚总细胞数<sup>[28]</sup>。使用毛壳素特异性抑制 SUV39H1 可降低核移植胚胎中 H3K9me3 的表达,激发其发育潜能<sup>[29]</sup>。H3K9me3 是 SCNT 有效重编程的主要障碍<sup>[30]</sup>,CRL4 E3 泛素连接酶在卵母细胞中的表达对生育能力至关重要,DCAF13 是 CRL4 的衔接子,能够靶向 SUV39H1 的多泛素化和蛋白酶体降解,降低 H3K9me3 的生成并促进合子基因的表达,促进 SCNT 胚胎的重编程<sup>[31]</sup>。

### 2.4 SUV39H1 促进血管内膜增生

血管损伤后,血管内膜的增生是血管修复的重要过程,而病理性的内膜增生是许多增生性血管疾病的病理基础。有研究通过构建下调 SUV39H1 的慢病毒载体和过表达 SUV39H1 的腺病毒载体,并在体外转染培养的血管平滑肌细胞(VSMCs)和颈动脉球囊损伤的大鼠,发现

在血管紧张素 II (Ang II) 刺激后 ,SUV39H1 和 DNA 抑制剂 3 (Id3) 的表达明显增加。SUV39H1 下调抑制 Ang II 刺激的 VSMCs 的迁移和增殖 ,拮抗 Id3 的产生 ,促进 p21 和 p27Kip1 的表达 ,进而抑制内膜增生 ,而过表达 SUV39H1 则促进血管内膜的增生<sup>[32]</sup>。

2.5 SUV39H1 促进特发性脊柱侧凸患者小关节软骨细胞增殖  
特发性脊柱侧凸 (IS) 是一种病因不明的复杂疾病。有研究发现 ,IS 患者的 SUV39H1 水平显著升高 ,它通过增加 H3K9me3 增加 II 型胶原 (COL2A1) 和 B 细胞淋巴瘤 (Bcl2) 基因 ,降低 miR-15a 的表达 ,促进软骨细胞增殖。这种软骨细胞增殖失调可以导致脊柱生长异常 ,参与 IS 的发生发展<sup>[33]</sup>。

2.6 SUV39H1 对心肌肥厚的抑制作用 肥厚型心肌病表现为左心室肥厚并伴有舒张功能障碍 ,导致进行性心力衰竭。Kindlin-2 可以与 SUV39H1 相互作用 ,将其招募到 GATA4 启动子上 ,通过 H3K9me3 抑制其表达 ,保护心肌免受病理性肥大同时也能避免异丙肾上腺素 (ISO) 处理引起的心肌肥大。而敲除 Kindlin-2 与 SUV39H1 的小鼠心肌则较早出现病理性肥厚 ,且 ISO 处理加速肥厚过程<sup>[34]</sup>。

2.7 SUV39H1 对病原体侵袭的抵抗作用 宿主对病原体入侵的防御机制复杂多样 ,随着研究的不断深入 ,越来越多的新的防御机制被发现 ,有望为未来的抗感染治疗提供更多的策略。有研究发现 SUV39H1 能够与分枝杆菌结合 ,使分枝杆菌组蛋白样蛋白 HupB 三甲甲基化 ,降低分枝杆菌的黏附能力。同时使分枝杆菌形成生物膜的能力显著降低 ,并降低分枝杆菌在宿主细胞内的存活能力<sup>[35]</sup>。SUV39H1 在亚洲鲈鱼的鳃、脾脏和肾脏中高表达 ,用虹彩病毒感染亚洲鲈鱼后 ,SUV39H1 基因的表达发生改变 ,在其基因的 3' UTR 检测到 3 个 SNPs 和 1 个 indel ,而该 indel 被证明与对虹彩病毒的抗性显著相关 ,该 DNA 标记可用于选择对虹彩病毒有抗性的鱼苗<sup>[3]</sup>。

2.8 SUV39H1 促进 HPV 感染 固有免疫对病原体侵袭的防御至关重要 ,肿瘤相关病毒对固有免疫的破坏有利于癌变发生 ,高危人乳头瘤病毒 (HPV) 能同时触发固有免疫的多个效应体的表观遗传沉默促进病毒感染及癌症的发生。HPV E7 癌蛋白能上调 SUV39H1 的表达 ,使宿主细胞 RIG-I、cGAS 和 STING 基因的表观遗传沉默 ,阻止干扰素分泌 ,破坏固有免疫 ,促进病毒感染及癌变的发生。而药物抑制或者敲除 SUV39H1 则可以恢复固有免疫 ,抵御病毒侵袭<sup>[36]</sup>。

2.9 SUV39H1 对结肠炎的促进作用 肠道上皮屏障的损伤是胃肠道炎症性反应的关键病理生理过程。山姜素 (Alpinetin) 能够改善结肠炎时的肠道屏障稳态。其机制为山姜素激活芳香烃受体 (AhR) ,降低 SUV39H1 的表达 ,促进 TSC2 的表达 ,抑制 mTORC1 信号通路的激活 ,抑制肠上皮细胞 (IECs) 的凋亡 ,保护肠上皮屏障 ,改善结肠炎<sup>[37]</sup>。

2.10 SUV39H1 对内皮细胞功能的影响 一氧化氮 (NO) 在内皮细胞内通过内皮一氧化氮合成酶 (eNOS) 催化合成 ,具有松弛平滑肌、抑制炎症反应等作用。过表达的 II 类反式激活因子 (C/EBP $\beta$ ) 可以与 SUV39H1 相互作用并将其招募到 eNOS 启动子 ,通过产生大量 H3K9me3 抑制 eNOS 转录 ,使 NO 生成减少。

而 SUV39H1 沉默则可以消除 eNOS 的抑制 ,增加 NO 的生成<sup>[38]</sup>。

### 3 总结与展望

组蛋白作为染色质的重要组成部分 ,其 N 端从核小体核心突出 ,易发生各种翻译后修饰。而赖氨酸甲基化则是组蛋白共价修饰的重要环节 ,在基因表达的调控过程中发挥重要作用。组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SUV39H1 通过调控 H3K9 的三甲甲基化 ,抑制基因转录 ,调控基因的表达在生长发育、免疫防御、疾病调控等方面发挥重要作用。本文综述的一系列研究揭示了 SUV39H1 与各类疾病发生发展的联系 ,阐述了 SUV39H1 作为疾病诊断及治疗新靶点的潜在价值。但由于现阶段对疾病机制及 SUV39H1 认识的不足 ,以及实验方法和技术的局限性 ,仍有许多问题亟待解决。如 SUV39H1 能够通过多个途径限制宫颈癌细胞的迁移 ,抑制其发展 ,但 SUV39H1 同时能促进 HPV 的感染及癌变的发生; SUV39H1 在不同疾病的调控过程中可能发挥相反的作用; 由于 SUV39H1 分布的广泛性 ,调控其表达可能带来众多无法预料的目标靶点以外的影响。这为未来的研究提示了新的方向 ,相信随着研究的不断深入 ,SUV39H1 的功能作用将被更深入地理解。

### 参考文献

- [1] Weirich S ,Khella MS ,Jeltsch A. Structure ,activity and function of the Suv39h1 and Suv39h2 protein lysine methyltransferases [J]. *Life* , 2021 ,11 (7) :703. DOI: 10.3390/life11070703.
- [2] Wang J ,Yin X ,He W ,et al. SUV39H1 deficiency suppresses clear cell renal cell carcinoma growth by inducing ferroptosis [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B* ,2021 ,11 (2) :406-419. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.09.015.
- [3] Sun F ,Wen Y ,Wang L ,et al. An indel in the Suv39h1 gene is associated with resistance to iridovirus in the Asian seabass [J]. *Aquaculture* , 2020 ,529: 735611. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.042.
- [4] Rao VK ,Pal A ,Taneja R. A drive in SUVs: From development to disease [J]. *Epigenetics* , 2017 ,12 (3) :177-186. DOI: 10.1080/15592294.2017.1281502.
- [5] Chiba T ,Saito T ,Yuki K ,et al. Histone lysine methyltransferase SUV39H1 is a potent target for epigenetic therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *International Journal of Cancer* , 2015 ,136 (2) :289-298. DOI: 10.1002/ijc.28985.
- [6] Yang Z ,He L ,Lin K ,et al. The KMT1A-GATA3-STAT3 circuit is a novel self-renewal signaling of human bladder cancer stem cells [J]. *Clin Cancer Res* ,2017 ,23 (21) :6673-6685. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0882.
- [7] Lu C ,Yang D ,Klement JD ,et al. SUV39H1 represses the expression of cytotoxic T-lymphocyte effector genes to promote colon tumor immune evasion [J]. *Cancer Immunology Research* ,2019 ,7 (3) :414-427. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0882.
- [8] Wang T ,Xu C ,Liu Y ,et al. Crystal structure of the human SUV39H1 chromodomain and its recognition of histone H3K9me2/3 [J]. *PLoS One* , 2012 ,7 (12) :e52977. DOI: 10.1371/journal.pone.0052977.
- [9] Kudithipudi S ,Schuhmacher MK ,Kebede AF ,et al. The SUV39H1 protein lysine methyltransferase methylates chromatin proteins in-

- involved in heterochromatin formation and VDJ recombination [J]. *ACS Chemical Biology* ,2017 ,12( 4) : 958-968. DOI: 10. 1021/acscchembio. 6b01076.
- [10] Saha N ,Muntean AG. Insight into the multi-faceted role of the SUV family of H3K9 methyltransferases in carcinogenesis and cancer progression [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* ,2021 ,1875( 1) : 188498. DOI: 10. 1016/j. bbcan. 2020. 188498.
- [11] Muller MM ,Fierz B ,Bittova L ,et al. A two-state activation mechanism controls the histone methyltransferase Suv39h1 [J]. *Nat Chem Biol* ,2016 ,12( 3) : 188-193. DOI: 10. 1038/nchembio. 2008.
- [12] Rodrigues C ,Pattabiraman C ,Vijaykumar A ,et al. A SUV39H1-low chromatin state characterises and promotes migratory properties of cervical cancer cells [J]. *Experimental Cell Research* ,2019 ,378( 2) : 206-216. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2019. 02. 010.
- [13] Zhang L ,Tian S ,Zhao M ,et al. SUV39H1-mediated DNMT1 is involved in the epigenetic regulation of SMAD3 in cervical cancer [J]. *Anti-cancer Agents In Medicinal Chemistry* ,2021 ,21( 6) : 756-765. DOI: 10. 2174/1871520620666200721110016.
- [14] Zhang L ,Tian S ,Zhao M ,et al. SUV39H1-DNMT3A-mediated epigenetic regulation of Tim-3 and galectin-9 in the cervical cancer [J]. *Cancer Cell International* ,2020 ,20: 325. DOI: 10. 1186/s12935-020-01380-y.
- [15] Chu Y ,Chen Y ,Guo H ,et al. SUV39H1 regulates the progression of MLL-AF9-induced acute myeloid leukemia [J]. *Oncogene* ,2020 ,39( 50) : 7239-7252. DOI: 10. 1038/s41388-020-01495-6.
- [16] Cai M ,Chen Q ,Shen J ,et al. Epigenetic silenced miR-125a-5p could be self-activated through targeting Suv39H1 in gastric cancer [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* ,2018 ,22( 10) : 4721-4731. DOI: 10. 1111/jcmm. 15847.
- [17] Li J ,Shao W ,Zhao J. MiR-520a-3p inhibits malignant progression of epithelial ovarian cancer by targeting SUV39H1 expression [J]. *Human Cell* ,2021 ,34( 2) : 570-578. DOI: 10. 1007/s13577-020-00455-2.
- [18] 王佩琦 ,张一帆 ,吕育纯. SUV39H1 在卵巢癌中的表达及其对卵巢癌细胞增殖能力的影响 [J]. *中国妇产科临床杂志* ,2019 ,20( 5) : 431-432. DOI: 10. 13390/j. issn. 1672-1861. 2019. 05. 016. Wang PQ ,Zhang YF ,Lyu YC. Expression of SUV39H1 in ovarian cancer and its effect on the proliferation of ovarian cancer cells [J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology* ,2019 ,20( 5) : 431-432. DOI: 10. 13390/j. issn. 1672-1861. 2019. 05. 016.
- [19] Takeuchi Y ,Tsuge M ,Tsushima K ,et al. Signal activation of hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis by up-regulation of SUV39h1 [J]. *Journal of Infectious Diseases* ,2020 ,222( 12) : 2061-2070. DOI: 10. 1093/infdis/jiaa317.
- [20] Lu C ,Klement JD ,Yang D ,et al. SUV39H1 regulates human colon carcinoma apoptosis and cell cycle to promote tumor growth [J]. *Cancer Letters* ,2020 ,476: 87-96. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2020. 02. 004.
- [21] Yu T ,Wang C ,Yang J ,et al. Metformin inhibits SUV39H1-mediated migration of prostate cancer cells [J]. *Oncogenesis* ,2017 ,6( 5) : e324. DOI: 10. 1038/oncsis. 2017. 28.
- [22] 胡鹏刚 ,张昌明. 枸杞皂苷通过调控 Suv39H1/JAK2/STAT3 通路对鼻咽癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响 [J]. *现代检验医学杂志* ,2021 ,36( 6) : 27-33. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2021. 06. 006.
- Hu PG ,Zhang CM. Lycium Barbarum Baily Saponins affect proliferation , invasion and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the Suv39H1/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine* ,2021 ,36( 6) : 27-33. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2021. 06. 006.
- [23] Kim G ,Kim J ,Lim S ,et al. SUV39H1/DNMT3A-dependent methylation of the RB1 promoter stimulates PIN1 expression and melanoma development [J]. *FASEB Journal* ,2018 ,32( 10) : 5647-5660. DOI: 10. 1096/fj. 201700645RRRRR.
- [24] Zhang J ,Yang J ,Xu C ,et al. Down-regulation of Suv39h1 attenuates neointima formation after carotid artery injury in diabetic rats [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* ,2020 ,24( 1) : 973-983. DOI: 10. 1111/jcmm. 14809.
- [25] Wang J ,Yan W ,Peng X ,et al. Functional role of SUV39H1 in human renal tubular epithelial cells under high-glucose ambience [J]. *Inflammation* ,2018 ,41( 1) : 1-10. DOI: 10. 1007/s10753-017-0657-7.
- [26] Zhou C ,Chen D ,Ren J ,et al. FGF8 and BMP2 mediated dynamic regulation of dental mesenchyme proliferation and differentiation via Lhx8/Suv39h1 complex [J]. *Journal of Cellular And Molecular Medicine* ,2021 ,25( 6) : 3051-3062. DOI: 10. 1111/jcmm. 16351.
- [27] Jeong P ,Sim B ,Park S ,et al. Chaetocin improves pig cloning efficiency by enhancing epigenetic reprogramming and autophagic activity [J]. *International Journal of Molecular Sciences* ,2020 ,21( 14) : 4836. DOI: 10. 3390/ijms21144836.
- [28] Cao L ,Dai X ,Huang S ,et al. Inhibition of Suv39h1/2 expression improves the early development of Debao porcine somatic cell nuclear transfer embryos [J]. *Reproduction In Domestic Animals* ,2021 ,56( 7) : 992-1003. DOI: 10. 1111/rda. 13942.
- [29] 王婷 ,李海艳 ,刘晨 ,等. 毛壳素对猪核移植胚胎体外发育潜能的影响研究 [J]. *中国兽医科学* ,2021 ,51( 6) : 792-797. DOI: 10. 16656/j. issn. 1673-4696. 2021. 0103. Wang T ,Li HY ,Liu C ,et al. Effects of chaetocin treatment on in vitro developmental potential of nuclear transfer embryos of pig [J]. *Chinese Veterinary Science* ,2021 ,51( 6) : 792-797. DOI: 10. 16656/j. issn. 1673-4696. 2021. 0103.
- [30] Matoba S ,Liu Y ,Lu F ,et al. Embryonic development following somatic cell nuclear transfer impeded by persisting histone methylation [J]. *Cell* ,2014 ,159( 4) : 884-895. DOI: 10. 1016/j. cell. 2014. 09. 055.
- [31] Zhang Y ,Zhao L ,Zhang J ,et al. DCAF13 promotes pluripotency by negatively regulating SUV39H1 stability during early embryonic development [J]. *Embo Journal* ,2018 ,37( 18) : e9898118. DOI: 10. 15252/embj. 201898981.
- [32] Zhang J ,Chen J ,Yang J ,et al. Suv39h1 downregulation inhibits neointimal hyperplasia after vascular injury [J]. *Atherosclerosis* ,2019 ,288: 76-84. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2019. 06. 909.
- [33] Li J ,Yang G ,Liu S ,et al. Suv39h1 promotes facet joint chondrocyte proliferation by targeting miR-15a/Bcl2 in idiopathic scoliosis patients [J]. *Clinical Epigenetics* ,2019 ,11( 1) : 107. DOI: 10. 1186/s13148-019-0706-1. (下转 1224 页)

- [26] Tossidou I ,Teng B ,Worthmann K ,et al. Tyrosine phosphorylation of CD2AP affects stability of the slit diaphragm complex [J]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2019 ,30( 7 ) : 1220-1237. DOI: 10. 1681/ASN. 2018080860.
- [27] Van Itallie CM ,Anderson JM. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition [J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2014 ,36: 157-165. DOI: 10. 1016/j. semcdb. 2014. 08. 011.
- [28] Excoffon KJ ,Avila CL ,Alghamri MS ,et al. The magic of MAGI-1: A scaffolding protein with multi signalosomes and functional plasticity [J]. *Biology of the Cell* ,2022 ,114 ( 7 ) : 185-198. DOI: 10. 1111/ boc. 202200014.
- [29] Empitu MA ,Kadariswantiningsih IN ,Aizawa M ,et al. MAGI-2 and scaffold proteins in glomerulopathy [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2018 ,315( 5 ) : F1336-F1344. DOI: 10. 1152/ ajprenal. 00292. 2018.
- [30] Shirata N ,Ihara K ,Yamamoto-Nonaka K ,et al. Glomerulosclerosis induced by deficiency of membrane-associated guanylate kinase inverted 2 in kidney podocytes [J]. *Journal of the American Society of Nephrology* , 2017 , 28 ( 9 ) : 2654-2669. DOI: 10. 1681/ ASN. 2016121356.
- [31] Yamada H ,Shirata N ,Makino S ,et al. MAGI-2 orchestrates the localization of backbone proteins in the slit diaphragm of podocytes [J]. *Kidney International* 2021 ,99( 2 ) : 382-395. DOI: 10. 1016/j. kint. 2020. 09. 027.
- [32] Sarker R ,Valkhoff VE ,Zachos NC ,et al. NHERF1 and NHERF2 are necessary for multiple but usually separate aspects of basal and acute regulation of NHE3 activity [J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* , 2011 , 300 ( 4 ) : C771-C782. DOI: 10. 1152/ ajpcell. 00119. 2010.
- [33] Kostovska I ,Trajkovska KT ,Cekovska S ,et al. Nephlin and podocalyxin-new podocyte proteins for early detection of secondary nephropathies [J]. *BANTAO Journal* 2016 ,14( 1 ) : 11-16. DOI: 10. 1515/ bj-2016-0003.
- [34] Amata I ,Maffei M ,Pons M. Phosphorylation of unique domains of Src family kinases [J]. *Frontiers in genetics* , 2014 ,5: 181. DOI: 10. 3389/fgene. 2014. 00181.
- [35] Huang G ,Lv J ,Li T ,et al. Notoginsenoside R1 ameliorates podocyte injury in rats with diabetic nephropathy by activating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *International Journal of Molecular Medicine* , 2016 ,38( 4 ) : 1179-1189. DOI: 10. 3892/ijmm. 2016. 2713.
- [36] Kanda S ,Harita Y ,Shibagaki Y ,et al. Tyrosine phosphorylation-dependent activation of TRPC6 regulated by PLC- $\gamma$ 1 and nephrin: effect of mutations associated with focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Molecular Biology of the Cell* ,2011 ,22( 11 ) : 1824-1835. DOI: 10. 1091/mbc. e10-12-0929.
- [37] New LA ,Martin CE ,Scott RP ,et al. Nephrin tyrosine phosphorylation is required to stabilize and restore podocyte foot process architecture [J]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016 ,27( 8 ) : 2422-2435. DOI: 10. 1681/ASN. 2015091048.
- [38] Aoudjit L ,Jiang R ,Lee TH ,et al. Podocyte protein , nephrin , is a substrate of protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Journal of Signal Transduction* 2011 2011: 376543. DOI: 10. 1155/2011/376543.
- [39] Denhez B ,Lizotte F ,Guimond M ,et al. Increased SHP-1 protein expression by high glucose levels reduces nephrin phosphorylation in podocytes [J]. *Journal of Biological Chemistry* ,2015 ,290( 1 ) : 350-358. DOI: 10. 1074/jbc. M114. 612721.
- [40] Lee J ,Koh A ,Jeong H ,et al. C1-Fen is a PTPase of nephrin , regulating podocyte hypertrophy through mTORC1 activation [J]. *Scientific Reports* 2017 ,7( 1 ) : 1-13. DOI: 10. 1038/s41598-017-42382-8.
- [41] Dlugos CP ,Picciotto C ,Lepa C ,et al. Nephrin signaling results in integrin  $\beta$ 1 activation [J]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2019 ,30( 6 ) : 1006-1019. DOI: 10. 1681/ASN. 2018040362.
- [42] Martin CE ,New LA ,Phippen NJ ,et al. Multivalent nephrin-Nck interactions define a threshold for clustering and tyrosine-dependent nephrin endocytosis [J]. *Journal of Cell Science* ,2020 ,133( 4 ) : s236877. DOI: 10. 1242/jcs. 236877.

( 收稿日期: 2022 - 06 - 11)

( 上接 1219 页)

- [34] Qi L ,Chi X ,Zhang X ,et al. Kindlin-2 suppresses transcription factor GATA4 through interaction with SUV39H1 to attenuate hypertrophy [J]. *Cell Death & Disease* 2019 ,10( 12 ) : 890. DOI: 10. 1038/s41419-019-2121-0.
- [35] Yaseen I ,Choudhury M ,Sritharan M ,et al. Histone methyltransferase SUV39H1 participates in host defense by methylating mycobacterial histone-like protein HupB [J]. *Embo Journal* , 2018 ,37( 2 ) : 183-200. DOI: 10. 15252/embj. 201796918.
- [36] Lo Cigno I ,Calati F ,Borgogna C ,et al. Human papillomavirus E7 oncoprotein subverts host innate immunity via SUV39H1-mediated epigenetic silencing of immune sensor genes [J]. *Journal Of Virology* , 2020 ,94( 4 ) : e01812-194. DOI: 10. 1128/JVI. 01812-19.
- [37] Miao Y ,Lv Q ,Qiao S ,et al. Alpinetin improves intestinal barrier homeostasis via regulating AhR/suv39h1/TSC2/mTORC1/autophagy pathway [J]. *Toxicology And Applied Pharmacology* , 2019 ,384: 114772. DOI: 10. 1016/j. taap. 2019. 114772.
- [38] Weng X ,Zhang Y ,Li Z ,et al. Class II transactivator ( CIIA ) mediates IFN- $\gamma$  induced eNOS repression by enlisting SUV39H1 [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta-gene Regulatory Mechanisms* 2019 , 1862( 2 ) : 163-172. DOI: 10. 1016/j. bbagrm. 2019. 01. 005.

( 收稿日期: 2022 - 01 - 07)