



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492,CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: SMYD5 的生物学功能及其在疾病中的作用
作者: 张方方, 刘皓丹, 杨睿睿, 李萱, 王长丽, 叶广彬, 宾晓芸
网络首发日期: 2026-03-10
引用格式: 张方方, 刘皓丹, 杨睿睿, 李萱, 王长丽, 叶广彬, 宾晓芸. SMYD5 的生物学功能及其在疾病中的作用[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260309.1708.008>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

SMYD5 的生物学功能及其在疾病中的作用

张方方¹, 刘皓丹¹, 杨睿睿², 李萱¹, 王长丽¹ 综述 叶广彬², 宾晓芸¹ 审校

(右江民族医学院¹基础医学院、²生命科学研究院, 百色 533000)

摘要 SMYD5 是一种具有 SET 和 MYND 结构域的核糖体蛋白甲基转移酶, 属于 SMYD 家族成员, 在卵巢和睾丸等多种组织中均有表达。该酶通过核糖体蛋白甲基化修饰参与基因表达调控、细胞发育分化、维持基因组稳定性等生物学过程。近年来, 在肝细胞癌、胃腺癌和肺癌等癌症中关于 SMYD5 的研究逐渐增多。研究表明, SMYD5 在肝细胞癌、胃腺癌、肺癌以及炎症性肠病等多种疾病中呈现高水平表达, 影响疾病的发生发展进程。本文对 SMYD5 在肝细胞癌、炎症性肠病等疾病中的作用及其他生物学功能进行综述, 旨在为相关疾病研究提供参考。

关键词 SMYD5; 核糖体甲基转移酶; 肝细胞癌; 胃腺癌; 肺癌; 炎症性肠病

中图分类号 R730.2

文献标志码 A

Biological functions of SMYD5 and its role in disease

Zhang Fangfang¹, Liu Haodan¹, Yang Ruirui², Li Xuan¹, Wang Changli¹, Ye Guangbin²,
Bin Xiaoyun¹

(¹School of Basic Medical Sciences, ²Institute of Life Sciences, Youjiang Medical University for
Nationalities, Baise 533000)

Abstract SMYD5 is a ribosomal methyltransferase with SET and MYND structural domains, which is a member of the SMYD family and is expressed in a variety of tissues, including ovary and testis. This enzyme participates in biological processes such as gene expression regulation, cell development and differentiation, and maintenance of genomic stability through ribosomal protein methylation modification. In recent years, research on SMYD5 has increased in cancers including hepatocellular carcinoma, gastric adenocarcinoma, and lung cancer. Studies have revealed that SMYD5 exhibits high

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82560288); 广西自然科学基金项目(编号: 2024GXNSFAA010120); 广西研究生教育创新计划项目(编号: JGY2024318); 2024年百色市科学研究与技术开发计划自筹经费项目(编号: 20250320)

作者简介: 张方方, 女, 硕士研究生;

叶广彬, 男, 博士, 实验师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: ygb9064@126.com;

宾晓芸, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: bxy889@163.com

expression levels in various diseases including hepatocellular carcinoma, gastric adenocarcinoma, lung cancer, and inflammatory bowel disease, influencing the progression of these conditions. This review summarizes the role of SMYD5 in hepatocellular carcinoma, inflammatory bowel disease, and other biological functions, aiming to provide a reference for related disease research.

Key words SMYD5; ribosomal methyltransferase; hepatocellular carcinoma; gastric adenocarcinoma; lung cancer; inflammatory bowel disease

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82560288); Guangxi Natural Science Foundation (No. 2024GXNSFAA010120); Innovation Project of Guangxi Graduate Education (No. JGY2024318); 2024 Baise City Self-funded Scientific Research and Technology Development Program (No. 20250320)

Corresponding authors Ye Guangbin, E-mail: ygb9064@126.com; Bin Xiaoyun, E-mail: bxy889@163.com

蛋白甲基化修饰能够调控基因表达、信号转导、DNA 修复等生物学过程，此修饰可以发生在核糖体蛋白的氨基酸残基上。根据甲基化修饰残基的不同，核糖体蛋白甲基化修饰可分为赖氨酸甲基化修饰、精氨酸甲基化修饰、组氨酸甲基化修饰和蛋白 N 端甲基化修饰^[1]。其中核糖体蛋白 RPL40 与 RPL29 的赖氨酸甲基化修饰研究最为广泛。这些位点的甲基化修饰已被证实参与调控核糖体合成、组装及翻译起始与延伸等关键生物学过程^[2]。与此同时，核糖体蛋白甲基化修饰在病理机制中的作用也逐渐成为研究的热点，当其发生异常调控时可能会导致肿瘤相关基因表达的激活或沉默，从而驱动肿瘤的发生发展^[3]。

SET 和 MYND 结构域蛋白(the SET and MYND domain-containing proteins, SMYD) 家族是一类特殊的赖氨酸甲基转移酶。SMYD 通过催化蛋白的赖氨酸残基甲基化修饰，在染色质重塑、基因转录调控、细胞增殖与分化等生物学过程中发挥关键作用^[4]。至今已发现的 SMYD 家族有 5 个成员，即 SMYD1~5^[4]。其中 SMYD5 是一种核糖体甲基转移酶，在调控表观遗传和翻译等过程中具有关键作用。此外，研究表明 SMYD5 的表达水平变化与肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[5]、胃腺癌 (gastric adenocarcinoma, GAC)^[6]、肺癌 (lung cancer, LC)^[7]等多种疾病进展有关。了解 SMYD5 生物学功能及其在疾病中的作用，为相关疾病的治疗研究提供理论支撑和潜在的干预靶点。

1 SMYD 家族

在 SMYD 家族中，SMYD1~4 具有组蛋白甲基转移酶活性，而 SMYD5 则被鉴定为一种核

糖体甲基转移酶^[4, 8]。SMYD 蛋白家族的核心结构特征由高度保守的 SET 结构域和一个插入其中的 MYND 锌指结构共同构成^[9]。SET 结构域通过调控染色质结构和基因表达来影响细胞周期和肿瘤发生,并能通过蛋白质相互作用增强其功能。MYND 锌指结构参与多种蛋白质-蛋白质相互作用^[10-11]。虽然 SMYD 家族成员都具有上述保守结构,但成员之间的结构组成仍存在差异。除了 SMYD5 外,SMYD1~4 均含有一个 C 末端结构域(CTD)^[12]。SMYD1~3 虽序列相似却拥有不同的底物结合位点。综上,SET-MYND 模块的保守性确保了甲基转移酶活性的基础,而 C 末端结构域有无及底物结合口袋的微观差异,则决定了 SMYD1~4 与 SMYD5 在底物选择及功能上的分化。

SMYD 家族成员在生理功能和疾病调控中展现出显著的特异性。尽管成员均能甲基化组蛋白和非组蛋白,但由于不同成员对底物的偏好性不同进而介导独特的生物学效应。SMYD1 通过甲基化组蛋白和非组蛋白,在转录水平调控靶基因表达^[9]。该蛋白特异表达于骨骼肌和心肌细胞,对于胚胎发育具有重要意义。此外,SMYD1 在不同肿瘤组织中的表达存在差异,在 GAC 组织中表达下调而在 HCC 组织中表达上调,提示其可能具有组织特异性的肿瘤调控功能^[13]。SMYD2 具有甲基转移酶活性,可同时对组蛋白和非组蛋白进行甲基化修饰,形成复杂的基因表达调控网络,这种广泛的修饰能力使其在肿瘤发生发展、炎症反应和免疫调节等多个病理过程中发挥重要作用^[14]。临床研究^[15]表明 SMYD2 在胃癌、食管癌、头颈癌等多种恶性肿瘤中异常表达,并与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力密切相关。SMYD3 通过甲基化修饰,激活多条促癌信号通路,显著增强肿瘤细胞的恶性表型。其在直肠癌、胃癌、肝癌等多种恶性肿瘤组织中的高表达特征,进一步证实了 SMYD3 在肿瘤发生发展中的关键作用^[16-18]。SMYD4 参与心脏发育、肌肉形成和免疫调节等多个生理过程,其重新表达可显著抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭能力,在多种肿瘤中发挥保护性作用^[19-20]。以上研究表明 SMYD1~4 均与心脏和骨骼肌发育有关。

与 SMYD1~4 在心脏/肌肉发育及肿瘤中的双重角色不同,SMYD5 的功能研究尚处起步阶段,其在肿瘤与免疫调控中的潜在作用正逐步显现。SMYD5 在 HCC^[5]、GAC^[6]、LC^[7]组织中呈现高表达,且与患者不良预后显著相关,提示其可能作为促癌因子参与肿瘤进展。此外,研究发现 SMYD5 通过结合 NCoR 复合物,修饰 Toll 样受体 4 (TLR4) 响应基因的启动子区域,进而调控巨噬细胞的炎症反应^[21]。这些发现揭示 SMYD5 在多种病理生理过程中可能发挥关键调控作用,可为肿瘤及炎症性疾病的诊疗提供新思路。

2 SMYD5 的分子结构及其生物学作用

SMYD5 位于人类第 2 号染色体 2p13.2 区域,属于核糖体蛋白甲基转移酶。SMYD5 作为 SMYD 家族中结构最为独特的成员,其分子构象呈现出显著的“螃蟹样”特征。该蛋白由 4 个保守结构域 (SET、MYND、post-SET 和 SET-I) 共同构成“蟹身”主体,并延伸出两条特征性的“蟹腿”结构,包含由 C 末端多聚谷氨酸序列形成的细长单螺旋结构和由 MYND 结构域的 M-插入以

及 SET 结构域的 S-插入共同形成的粗壮结构。特别值得注意的是,这 2 个插入区域相互聚集形成了一个全新的亚结构域 SMI,这一特征性结构为 SMYD5 所独有^[22]。此外,N 末端还含有一段预测为线粒体靶向序列的特殊区域。SMYD5 核心结构域 (SET、MYND、post-SET 和 SET-I) 在脊椎动物中高度保守,保障对核心底物的识别与催化功能稳定传递。而上述这些独特的结构特征使 SMYD5 在调控基因表达和翻译过程、细胞发育分化与维持基因组稳定性等生物学功能中发挥重要作用。

SMYD5 作为重要的表观遗传调控因子,通过多种分子机制参与基因表达的精确调控。SMYD5 与 NCoR 辅阻遏蛋白复合物结合,催化基因启动子处组蛋白 H4 的赖氨酸 20 位点三甲基化 (H4K20me₃) 修饰。该甲基化作为一种抑制标记,限制 Toll 样受体 4 靶向炎症基因的表达^[23]。在胚胎干细胞 (ESC) 中,SMYD5 通过介导 H4K20 甲基化修饰,调控异染色质区域的基因表达,对维持 ES 细胞的自我更新,包括对维持八聚体结合转录因子 4 的正常表达和分化都至关重要^[24]。SMYD5 还被鉴定为组蛋白 H3 的特异性甲基转移酶,能够催化组蛋白 H3 的赖氨酸 36 位 (histone H3 lysine 36, H3K36) 与 37 位单甲基化修饰^[25]。SMYD5 可充当低温反应调节剂。它在轻度低温反应中的降解减轻了基因启动子处 H3K36 三甲基化的形成,允许神经保护基因特异性蛋白 1 的表达^[26]。SMYD5 能够被 RNA 聚合酶 II 特异性招募至基因启动子区域,通过催化 H3K36 三甲基化修饰直接参与转录起始和延伸过程的调控^[21]。此外,SMYD5 也参与调控翻译过程。研究^[7]表明 SMYD5 特异性催化 60S 核糖体 RPL40 亚基的赖氨酸 22 位三甲基化 (trimethylated ribosome RPL40 lysine 22, RPL40K22me₃),从而促进翻译延伸和蛋白质合成。

SMYD5 在多种细胞发育和分化过程中发挥关键调控作用。在斑马鱼模型中,SMYD5 功能缺失导致髓系标记物表达异常升高,表明 SMYD5 通过表观遗传沉默 H4K20me₃ 负调控髓系细胞分化^[27]。在 ES 细胞中,SMYD5 水平缺失会显著影响细胞的自我更新能力并导致分化紊乱^[24]。并且 SMYD5 能够直接与鱼精蛋白相互作用,而后者在精子发生过程中参与染色质浓缩和组蛋白替换,表明 SMYD5 可能在精子染色质重塑过程中发挥调控功能^[28]。此外,研究^[28]揭示 SMYD5 通过 H4K20me₃ 依赖的染色质沉默机制维护基因组稳定性。在小鼠胚胎干细胞分化过程中,SMYD5 消耗会导致染色体结构异常和细胞转化,显著降低 H4K20me₃ 和 H3K9me₃ 表达。进一步研究^[29]表明 SMYD5 缺失引起的基因表达失调与长末端重复序列及内源性逆转录病毒元件的异常激活密切相关,这些结果证实 SMYD5 通过调节异染色质形成和通过促进 H4K20me₃ 标记抑制内源性重复 DNA 元件,在分化过程中维持 ES 细胞的基因组稳定性。SMYD5 缺失导致斑马鱼胚胎中自发 DNA 损伤增加,也同样表明其通过 H4K20me₃ 维持基因组完整性^[27]。

3 SMYD5 在疾病中的研究进展

SMYD5 通过调控多种表观遗传修饰、蛋白翻译过程及信号通路,参与疾病发生发展^[8, 30]。近年来的研究揭示了 SMYD5 在 HCC^[8, 21]、GAC^[6]、LC^[7]、炎症性肠病 (inflammatory bowel disease,

IBD)^[31]、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)^[32]以及人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)^[30]感染中的关键作用,这为开发靶向 SMYD5 的治疗策略提供了新方向见表 1。

表 1 SMYD5 与疾病的相关性

Tab.1 Correlation between SMYD5 and diseases

Disease type	Related factors	Significance	References
HCC	SMYD5、RPL40K22	SMYD5 is a potential biomarker for HCC.	[8, 21]
GAC	SMYD5、RPL40K22	High expression of SMYD5 promotes malignant progression in GAC and suggests that targeting SMYD5 could serve as a component of combination therapy.	[6]
LC	key epithelial-mesenchymal transition 、 Matrix metalloproteinase 9、 SH2B adaptor protein 3	SMYD5 expression influences cell migration and invasion, making it a key factor in liver cancer metastasis.	[7]
IBD	SMYD5 、 peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α (PGC-1 α)	SMYD5 may regulate mitochondrial function and intestinal homeostasis.	[31]
RA	SMYD5 、 Forkhead Box Protein O1 (FOXO1) 、 hexokinase 2	SMYD5 is a novel regulatory factor in RA synovial membrane injury. Targeting SMYD5 may provide a new local treatment approach for RA.	[32]
HIV	SMYD5 、 Trans-Activator of Transcription (Tat) 、 ubiquitin-specific peptidase 11 (USP11)	High expression of SMYD5 promotes HIV transcription, and together with USP11, it may serve as a potentially valuable intervention target for latent-state therapy.	[30]

3.1 SMYD5 与 HCC

原发性肝癌的致死率在全球癌症中位居第 3，是导致癌症相关死亡的主要病因之一^[33]。原发性肝癌主要分为 HCC、肝内胆管癌以及混合型肝癌，其中 HCC 占到所有类型肝癌的 75%~85%左右^[34]。肝癌的主要根治性治疗方法为手术治疗，包括肝切除和肝移植，但即使在单个肿瘤 ≤ 2 cm 的患者中，肝切除术后 5 年复发率也高达 70%^[35-36]。并且近年来，HCC 对化学治疗药物的抵抗现象更为普遍，因此，寻找特异的 HCC 诊断标志物及新的药物治疗靶点对 HCC 患者至关重要^[37]。

多项研究^[5,12]揭示了 SMYD5 在 HCC 发生发展中的关键作用。与正常肝组织相比，HCC 组织中 SMYD5 启动子区域呈现显著的低甲基化状态，这种特性的表观遗传学改变导致 SMYD5 表达水平显著升高。高表达的 SMYD5 能够促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力，并且临床数据分析^[5]显示 SMYD5 的高表达与患者不良预后密切相关。此外，当 SMYD5 表达被抑制时，肝癌细胞对紫杉醇等化疗药物的敏感性明显增强^[5]。在此基础上，Miao et al^[8]发现 SMYD5 是一种核糖体甲基转移酶催化 RPL40K22me3 促进翻译与蛋白的合成。在 HCC 中，SMYD5 和 RPL40K22me3 均显著上调且与不良预后相关。SMYD5/RPL40K22me3 缺失导致核糖体碰撞增加、翻译延伸受阻。其次，靶向抑制 SMYD5 可协同增强 mTOR 抑制剂疗效。综上所述，SMYD5 在 HCC 中的调控过程涉及转录水平和翻译后水平双重机制，促进肿瘤细胞增殖和侵袭，并与患者的预后密切相关。然而，SMYD5 作为甲基转移酶的底物谱目前仍存在争议。已有研究证实其主要生理功能是对核糖体蛋白（如 RPL40）。但亦有报道表明 SMYD5 在特定条件下可催化组蛋白 H3、H4 甲基化^[24-25]。上述矛盾性结果提示，SMYD5 确切的催化底物谱尚未完全明确，其是否具备组蛋白甲基化修饰能力仍有待进一步探究。目前，SMYD5 在 HCC 中的作用机制尚存争议，主要涉及非组蛋白通路（如 RPL40 甲基化）与组蛋白修饰通路。进一步明确这两条通路在肝癌进展中的具体作用，将有助于全面理解 SMYD5 的分子机制，并为靶向治疗提供理论依据。

3.2 SMYD5 与 LC

LC 是全球癌症首要死因，发病机制复杂使临床治疗难破现有瓶颈，面临严峻挑战。流行病学数据显示，在中国，约 90% 的 LC 患者死亡归因于肿瘤远处转移。尽管现有治疗手段包括化疗和靶向治疗能够取得一定进展，但肿瘤微转移和远处转移的防控仍是临床治疗的主要瓶颈^[38]。Tae et al^[7]发现 SMYD5 可能是 LC 抗转移治疗的潜在靶点。SMYD5 在 LC 中异常高表达，通过调控上皮间质转化关键标志物和基质金属蛋白酶 9 的表达促进肿瘤转移。敲低 SMYD5 可逆转上皮-间质转化进程，显著抑制肿瘤转移，且与常规化疗联用具有协同增效作用。此外，SMYD5 通过维持 H4K20me3 修饰水平抑制肿瘤抑制因子含 SH2 结构域的衔接蛋白 B3 的表达，从而增强 LC 细胞的迁移侵袭能力。

3.3 SMYD5 与 IBD

IBD 属于慢性非特异性肠道炎症性疾病，目前其病因尚未明确，感染、自身免疫异常、药物反应等多种因素均可能诱发该疾病。其中溃疡性结肠炎和克罗恩病是最常见的类型^[39]。IBD 的发病率呈逐年攀升趋势，已成为困扰全球的公共卫生难题^[40]。Hou et al^[31]研究发现 IBD 患者肠上皮细胞中 SMYD5 表达显著上调，且与过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α , PGC-1 α) 表达呈负相关。SMYD5 通过转录后催化赖氨酸 223 残基处的 PGC-1 α 甲基化，促进 PGC-1 α 泛素化和蛋白酶体降解，进而影响线粒体功能和肠道屏障完整性。肠上皮特异性敲除 SMYD5 可减轻结肠炎症状，提示 SMYD5/PGC-1 α 轴可能是 IBD 治疗的潜在靶点。

3.4 SMYD5 与 GAC

GAC 是全球第五大常见癌症类型，该疾病在亚洲人群中的发病率显著高于其他地区人群，其死亡率位居癌症相关死亡原因的第三位^[41]。GAC 的治疗难度较大，尤其是晚期或转移性病例。目前，手术切除仍是唯一具有治愈潜力的治疗手段，但并非所有患者都适合手术。对于无法进行手术治疗的患者，临床多采用化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等综合干预方案，然而这些疗法不仅疗效存在局限性，且患者易出现治疗耐药现象^[42]。

Park et al^[6]研究发现 SMYD5 及其催化产物 RPL40K22me3 在 GAC 组织中显著过表达，且表达水平与患者不良预后呈明显负相关。研究表明 SMYD5 通过催化 RPL40K22me3 修饰增强蛋白翻译，促进肿瘤恶性进展。PI3K/mTOR 通路在多种肿瘤中常被异常激活，导致细胞无限增殖、抗凋亡、代谢异常，是肿瘤发生发展的重要驱动因素。靶向抑制 SMYD5-RPL40K22me3 轴不仅能抑制肿瘤生长，还可显著增强肿瘤对 PI3K/mTOR 抑制剂的敏感性。综上所述 SMYD5 在 GAC 的发病过程中发挥着重要作用，并且与肿瘤的治疗敏感性密切相关，为开发针对 GAC 的新型靶向治疗策略提供了重要的理论依据和潜在干预靶点。

3.5 SMYD5 与 RA

RA 是一种慢性进展性系统性自身免疫病，以对称性多关节炎为主要临床表现，典型症状包括晨僵、关节肿胀疼痛及功能障碍^[43]。作为高致残性疾病，RA 不仅严重影响患者生活质量，其发病还存在显著性别差异。流行病学数据显示，女性患病率为男性的 2~3 倍，其潜在机制可能与雌激素水平调控及免疫调节基因多态性等因素密切相关^[44]。Chenxi Xiao 等研究发现在 RA 患者滑膜组织及白细胞介素-1 β 诱导的成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocyte, FLS) 中，SMYD5 表达显著升高。SMYD5 通过介导 Forkhead 盒蛋白 O1 (Forkhead Box Protein O1, FOXO1) 甲基化并增强其泛素化降解，从而加速 FLS 增殖。同时，SMYD5 通过上调己糖激酶 2 促进糖酵解，激活 NF- κ B 信号通路，加剧 FLS 炎症反应。在动物实验中，关节内注射 AAV-shSMYD5 可显著减轻关节肿胀、骨侵蚀及关节炎严重程度。研究表明 SMYD5 是调控滑膜成纤维细胞稳态和 RA 发病机制的双重靶点，靶向 SMYD5 的局部治疗策略可能为 RA 提供新的治疗方法。

见图 1^[32]。

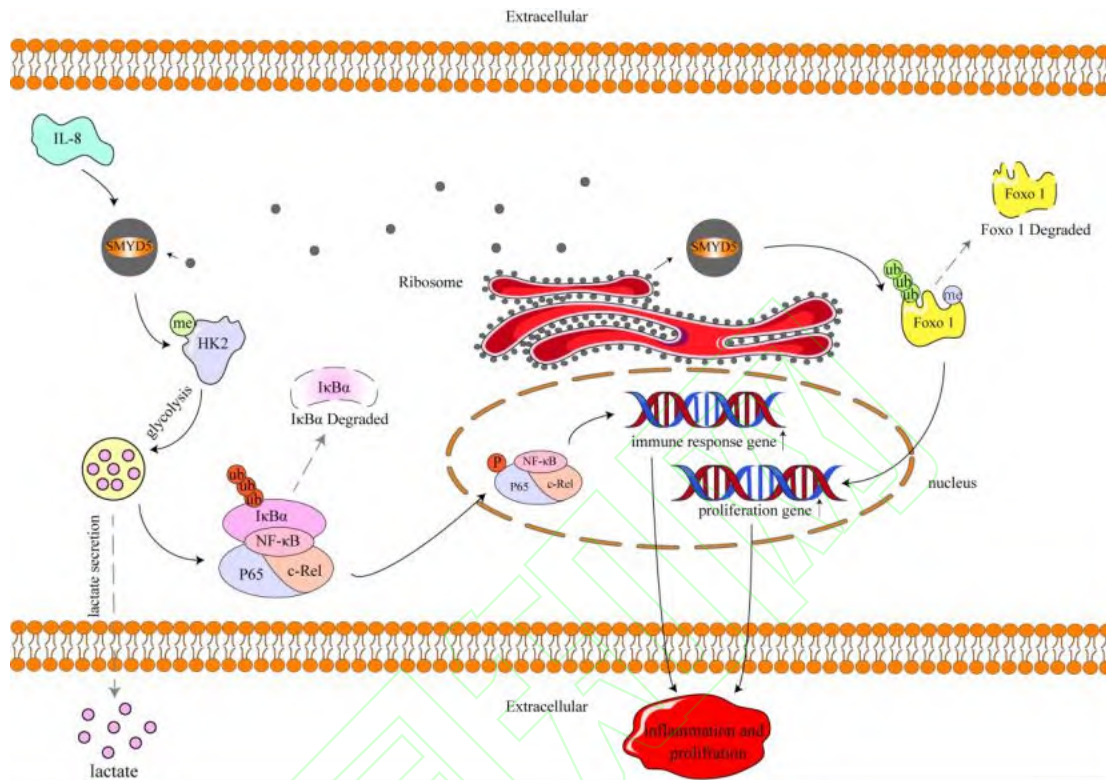


图 1 SMYD5 在 RA 的信号通路示意图

Fig.1 Schematic diagram of SMYD5 signaling pathway in RA

3.6 SMYD5 与 HIV

艾滋病是 HIV 感染所致的一种慢性传染病，最常见的类型为 HIV-1 型和 HIV-2 型，目前国内 HIV-1 型位于主导地位，具有较高的致死率^[45-46]。相较于 HIV-2，HIV-1 的毒力和传播能力更高，消耗免疫系统的速度更快^[47]。HIV 可引发多种机会性感染、肿瘤等疾病，对人体危害大^[48]。SMYD5 在 HIV-1 感染进程中发挥着多方面的关键作用。Boehm et al^[30]研究揭示 SMYD5 作为关键宿主因子可通过多种途径促进 HIV-1 转录。无论是否具有转录反式激活因子（Trans-Activator of Transcription, Tat），SMYD5 都可结合 HIV-1 启动子激活转录。另一途径，Tat 通过辅因子泛素特异性蛋白酶 11（ubiquitin-specific peptidase 11, USP11）去泛素化来稳定 SMYD5 蛋白水平。SMYD5 反过来又使 Tat 甲基化，从而可能有助于 HIV 的转录。此外，SMYD5 缺失显著抑制 HIV-1 转录，提示 SMYD5 可能通过表观遗传调控参与 HIV 潜伏感染的维持。

4 结语

本文系统总结了 SMYD5 的结构特征、生物学功能及其在多种疾病中的作用。作为一类甲基转移酶，SMYD5 在肿瘤及炎症性疾病中普遍高表达，通过调控关键信号通路或与其他分子形成特定调控轴，推动疾病恶性进展。基于其在疾病发生发展中的关键作用，SMYD5 不仅可作为诊

断与预后标志物，更展现出作为潜在治疗靶点及联合治疗策略优化靶点的应用价值。然而，目前针对 SMYD5 的特异性干预手段仍十分有限，已报道的抑制剂仅涉及紫杉醇及 mTOR 抑制剂，尚缺乏高效的靶向策略。此外，SMYD5 在疾病进程中的上下游调控网络及其底物谱争议尚待深入阐明。未来研究需在解析上述机制的基础上，结合其结构功能特点，开发基于基因编辑或靶向蛋白降解的新型干预手段，为 SMYD5 相关疾病的精准诊疗提供理论依据与新策略。

参考文献

- [1] Pang C N I, Gasteiger E, Wilkins M R. Identification of arginine- and lysine-methylation in the proteome of *Saccharomyces cerevisiae* and its functional implications[J]. BMC Genom, 2010, 11: 92. doi:10.1186/1471-2164-11-92.
- [2] Hamey J J, Shah M, Wade J D, et al. SMYD5 is a ribosomal methyltransferase that trimethylates RPL40 lysine 22 through recognition of a KXY motif[J]. Cell Rep, 2025, 44(4): 115518. doi:10.1016/j.celrep.2025.115518.
- [3] Silvera D, Formenti S C, Schneider R J. Translational control in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(4): 254-66. doi:10.1038/nrc2824.
- [4] 杨 慧, 张昌军, 刁红录. 组蛋白甲基酶的研究新进展[J]. 广东医学, 2017, 38(7): 1119-21, 1125. doi:10.13820/j.cnki.gdyx.2017.07.029.
- [4] Yang H, Zhang C J, Diao H L. New progress in the study of histone methylase[J]. Guangdong Med J, 2017, 38(7): 1119-21, 1125. doi:10.13820/j.cnki.gdyx.2017.07.029.
- [5] Chi G, Pei J, Li X, et al. SMYD5 acts as a potential biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Exp Cell Res, 2022, 414(2): 113076. doi:10.1016/j.yexcr.2022.113076.
- [6] Park J, Wu J, Szkop K J, et al. SMYD5 methylation of rpL40 links ribosomal output to gastric cancer[J]. Nature, 2024, 632(8025): 656-63. doi:10.1038/s41586-024-07718-0.
- [7] Tae I H, Ryu T Y, Kang Y, et al. Negative regulation of SH2B3 by SMYD5 controls epithelial-mesenchymal transition in lung cancer[J]. Mol Cells, 2024, 47(5): 100067. doi:10.1016/j.mocell.2024.100067.
- [8] Miao B, Ge L, He C, et al. SMYD5 is a ribosomal methyltransferase that catalyzes RPL40 lysine methylation to enhance translation output and promote hepatocellular carcinoma[J]. Cell Res, 2024, 34(9): 648-60. doi:10.1038/s41422-024-01013-3.
- [9] Sirinupong N, Brunzelle J, Ye J, et al. Crystal structure of cardiac-specific histone methyltransferase Sm₃D1 reveals unusual active site architecture[J]. J Biol Chem, 2010, 285(52): 40635-44. doi:10.1074/jbc.M110.168187.
- [10] Liu Y, Chen W, Gaudet J, et al. Structural basis for recognition of SMRT/N-CoR by the MYND domain and its contribution to AML1/ETO' s activity[J]. Cancer Cell, 2007, 11(6): 483-97. doi:10.1016/j.ccr.2007.04.010.
- [11] Kateb F, Perrin H, Tripsianes K, et al. Structural and functional analysis of the DEAF-1 and BS69 MYND domains[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54715. doi:10.1371/journal.pone.0054715.
- [12] 李岩岩, 邹灵毓, 刘繁荣. SMYD 家族在肝细胞癌发生发展中的作用研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(13): 2456-9. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2024.13.026.
- [12] Li Y Y, Zou L Y, Liu F R. Research progress on the role of SMYD family in the occurrence and development of hep-atocellular carcinoma[J]. J Mod Oncol, 2024, 32(13): 2456-9.

doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2024.13.026.

- [13] Liu D, Wang X, Shi E, et al. Comprehensive analysis of the value of SMYD family members in the prognosis and immune infiltration of malignant digestive system tumors[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 699910. doi:10.3389/fgene.2021.699910.
- [14] Yadav A K, Singh T R. Computational approach for assessing the involvement of SMYD2 protein in human cancers using TCGA data[J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2023, 21(1): 122. doi:10.1186/s43141-023-00594-7.
- [15] 史红娟, 刘杰, 李群锋, 等. 组蛋白甲基转移酶的生物学功能及肿瘤相关性研究[J]. *医学理论与实践*, 2024, 37(19): 3280-3. doi:10.19381/j.issn.1001-7585.2024.19.010.
- [15] Shi H J, Liu J, Li Q F, et al. Study on biological function of histone methyltransferase and its correlation with tumor[J]. *J Med Theory Pract*, 2024, 37(19): 3280-3. doi:10.19381/j.issn.1001-7585.2024.19.010.
- [16] Bernard B J, Nigam N, Burkitt K, et al. SMYD3: a regulator of epigenetic and signaling pathways in cancer[J]. *Clin Epigenet*, 2021, 13: 45. doi:10.1186/s13148-021-01021-9.
- [17] Bottino C, Peserico A, Simone C, et al. SMYD3: an oncogenic driver targeting epigenetic regulation and signaling pathways[J]. *Cancers*, 2020, 12(1)
- [18] Yang Y, Qiu R, Zhao S, et al. SMYD3 associates with the NuRD (MTA1/2) complex to regulate transcription and promote proliferation and invasiveness in hepatocellular carcinoma cells[J]. *BMC Biol*, 2022, 20: 294. doi:10.1186/s12915-022-01499-6.
- [19] Olivera Santana B L, de Loyola M B, Gualberto A C M, et al. Genetic alterations of SMYD4 in solid tumors using integrative multi-platform analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6097. doi:10.3390/ijms25116097.
- [20] Zhou Z, Chen Z, Zhou Q, et al. SMYD4 monomethylates PRMT5 and forms a positive feedback loop to promote hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(5): 1587-601. doi:10.1111/cas.16139.
- [21] Teresa R T. The SMYD family proteins in immunology: an update of their obvious and non-obvious relations with the immune system[J]. *Heliyon*, 2021, 7(6)
- [22] Zhang Y, Alshammari E, Sobota J, et al. Unique SMYD5 structure revealed by AlphaFold correlates with its functional divergence[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 783. doi:10.3390/biom12060783.
- [23] Stender J D, Pascual G, Liu W, et al. Control of proinflammatory gene programs by regulated trimethylation and demethylation of histone H4K20[J]. *Mol Cell*, 2012, 48(1): 28-38. doi:10.1016/j.molcel.2012.07.020.
- [24] Kidder B L, Hu G, Cui K, et al. SMYD5 regulates H4K20me3-marked heterochromatin to safeguard ES cell self-renewal and prevent spurious differentiation[J]. *Epigenet Chromatin*, 2017, 10: 8. doi:10.1186/s13072-017-0115-7.
- [25] Aljazi M B, Gao Y, Wu Y, et al. SMYD5 is a histone H3-specific methyltransferase mediating mono-methylation of histone H3 lysine 36 and 37[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 599: 142-7. doi:10.1016/j.bbrc.2022.02.043.
- [26] Rafnsdottir S, Jang K, Halldorsdottir S T, et al. SMYD5 is a regulator of the mild hypothermia response[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(8): 114554. doi:10.1016/j.celrep.2024.114554.

- [27] Fujii T, Tsunesumi S I, Sagara H, et al. Smyd5 plays pivotal roles in both primitive and definitive hematopoiesis during zebrafish embryogenesis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29157. doi:10.1038/srep29157.
- [28] Zhang Y, Hayden S, Spellmon N, et al. Sperm chromatin-condensing protamine enhances SMYD5 thermal stability[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 550: 1-7. doi:10.1016/j.bbrc.2021.02.073.
- [29] Kidder B L, He R, Wangsa D, et al. SMYD5 controls heterochromatin and chromosome integrity during embryonic stem cell differentiation[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(23): 6729-45. doi:10.1158/0008-5472.can-17-0828.
- [30] Boehm D, Lam V, Schnolzer M, et al. The lysine methyltransferase SMYD5 amplifies HIV-1 transcription and is post-transcriptionally upregulated by Tat and USP11[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(3): 112234. doi:10.1016/j.celrep.2023.112234.
- [31] Hou Y, Sun X, Gheinani P T, et al. Epithelial SMYD5 exaggerates IBD by down-regulating mitochondrial functions *via* post-translational control of PGC-1 α stability[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14(2): 375-403. doi:10.1016/j.jcmgh.2022.05.006.
- [32] Xiao C, Su Z, Zhao J, et al. Novel regulation mechanism of histone methyltransferase SMYD5 in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30: 38. doi:10.1186/s11658-025-00707-9.
- [33] 王馨, 于振鹏, 汪会, 等. 18F-FDG PET/CT 动态成像诊断原发性肝癌与肝转移瘤的价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(5): 869-73. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.019.
- [33] Wang X, Yu Z P, Wang H, et al. The value of 18F-FDG PET/CT dynamic imaging in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma with liver metastases[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(5): 869-73. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.019.
- [34] Feng M, Pan Y, Kong R, et al. Therapy of primary liver cancer[J]. *Innovation*, 2020, 1(2): 100032. doi:10.1016/j.xinn.2020.100032.
- [35] Llovet J M, Kelley R K, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 6. doi:10.1038/s41572-020-00240-3.
- [36] Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 Cm: results from two Western centers[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1426-35. doi:10.1002/hep.25832.
- [37] Wang C I, Chu P M, Chen Y L, et al. Chemotherapeutic drug-regulated cytokines might influence therapeutic efficacy in HCC[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13627. doi:10.3390/ijms222413627.
- [38] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-49. doi:10.3322/caac.21660.
- [39] Liggett M R, Alam H B. Management of severe colitis and toxic megacolon[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2024, 37(6): 404-10. doi:10.1055/s-0043-1777665.
- [40] Mak W Y, Zhao M, Ng S C, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: east meets west[J]. *J Gastro And Hepatol*, 2020, 35(3): 380-9. doi:10.1111/jgh.14872.
- [41] Xu Z, Lin X, Zeng H, et al. Immune regulation in gastric adenocarcinoma is linked with therapeutic efficacy and improved recovery[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1238248. doi:10.3389/fgene.2023.1238248.

- [42] Yamamoto H. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and *vice versa*[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(14): 3927. doi:10.3748/wjg.v20.i14.3927.
- [43] Gravallese E M, Firestein G S. Rheumatoid arthritis—common origins, divergent mechanisms[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 529-42. doi:10.1056/nejmra2103726.
- [44] Di Matteo A, Bathon J M, Emery P. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2019-33. doi:10.1016/S0140-6736(23)01525-8.
- [45] Mendonça D A, Bakker M, Cruz-Oliveira C, et al. Penetrating the blood-brain barrier with new peptide – porphyrin conjugates having anti-HIV activity[J]. *Bioconjugate Chem*, 2021, 32(6): 1067-77. doi:10.1021/acs.bioconjchem.1c00123.
- [46] Landman R, Damond F, Gerbe J, et al. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2-dually seropositive patients[J]. *Aids*, 2009, 23(3): 426-8. doi:10.1097/qad.0b013e328321305a.
- [47] Yılmaz G. Diagnosis of HIV infection and laboratory monitoring of its therapy[J]. *J Clin Virol*, 2001, 21(3): 187-96. doi:10.1016/S1386-6532(01)00165-2.
- [48] Lu D Y, Wu H Y, Yarla N S, et al. HAART in HIV/AIDS treatments: future trends[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2018, 18(1): 15-22. doi:10.2174/1871526517666170505122800.