

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003214

SMYD2 在宫颈癌中的表达变化及意义

郭云峰¹, 王 娜², 金 鸽¹, 曹 媛¹, 牛惠娴¹, 樊晓妹¹, 牛书怀¹

(河北医科大学第四医院 1. 妇瘤科; 2. 妇科, 石家庄 050000)

【摘要】目的:探讨组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET 和 MYND 结构域蛋白 2 (SET and MYND domain-containing protein 2, SMYD2) 在宫颈癌细胞糖代谢中的作用, 进一步研究其是否与宫颈癌增殖有关。**方法:**通过基因表达谱交互分析 (gene expression profiling interactive analysis, GEPIA) 数据库分析 SMYD 家族成员在宫颈癌中的表达和预后价值, 通过 log-rank 检验进行生存差异比较。通过 SMYD2 的 shRNA 敲低或过表达技术来研究 SMYD2 在宫颈癌中的糖代谢作用。**结果:**宫颈癌组织中 SMYD2 的表达与患者年龄、性别、肿瘤组织分化程度无关, SMYD2 的过表达预示总体生存期较差与临床分期相关 ($F=4.520$, $P=0.004$)。生物信息分析揭示了 SMYD2 在调控宫颈癌中 Warburg 效应中发挥调节作用。通过功能缺失实验, 证明 SMYD2 的敲低抑制了宫颈癌细胞的有氧糖酵解, 表现为葡萄糖摄取减少, 乳酸生成降低和细胞外酸化减弱, 而 SMYD2 过表达则促进子宫颈癌细胞的糖酵解代谢。此外, SMYD2 是宫颈癌细胞生长所必需的, 并且这种致癌作用主要依赖糖酵解。**结论:**SMYD2 在宫颈癌细胞中过表达并在肿瘤代谢中发挥重要作用, 能够通过调节有氧糖酵解促进宫颈癌细胞增殖。

【关键词】SET 和 MYND 结构域蛋白 2; Warburg 效应; 宫颈癌**【中图分类号】**R737.33**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-06-01

Expression changes and its significance of SMYD2 in cervical cancer

Guo Yunfeng¹, Wang Na², Jin Ge¹, Cao Yuan¹, Niu Huixian¹, Fan Xiaomei¹, Niu Shuhuai¹

(1. Department of Gynecologic Oncology; 2. Department of Gynecology, The 4th Hospital of Hebei Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the role of SET and MYND domain-containing protein 2 (SMYD2) in the glucose metabolism of cervical cancer cell, and further study whether it is related to cervical cancer proliferation. **Methods:** Gene expression profiling interactive analysis (GEPIA) was used to analyze the expression profile and prognosis of SMYD family members in cervical cancer, and survival differences were compared by log-rank test. The role of SMYD2 in glucose metabolism in cervical cancer was studied by shRNA knock-down or overexpression of SMYD2. **Results:** The expression of SMYD2 in cervical cancer tissues was not related to age, gender and the degree of tissue differentiation, but was related to clinical stage ($F=4.520$, $P=0.004$). The high expression of SMYD2 predicted poor overall survival. Bioinformatics analysis revealed that SMYD2 played a regulatory role in regulating the Warburg effect in cervical cancer. The deletion of SMYD2 inhibited aerobic glycolysis of cervical cancer cells by functional loss experiments, which showed decreased glucose uptake, lactic acid production and extracellular acidification. SMYD2 overexpression promotes glycolysis metabolism of cervical cancer cells. In addition, SMYD2 was essential for the growth of cervical cancer cells, and this carcinogenic activity was mainly dependent on glycolysis. **Conclusion:** SMYD2 is overexpressed in cervical cancer cells and plays an important role in tumor metabolism, which can promote the proliferation of cervical cancer cells by regulating aerobic glycolysis.

【Key words】SET and MYND domain-containing protein 2; Warburg effect; cervical cancer

宫颈癌是世界范围内常见的妇科恶性肿瘤之

作者介绍: 郭云峰, Email: docgyf@163.com,

研究方向: 妇科恶性肿瘤治疗。

通信作者: 樊晓妹, Email: fanxiaomei2006@163.com。

基金项目: 河北省 2022 年度医学科学研究重点课题资助项目 (编号: 20221271)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230428.1009.006.html>

(2023-04-28)

一, 亦是女性癌症致死的主要原因^[1-2]。目前, 手术、放疗和化疗是宫颈癌治疗的主要手段^[3]。由于疾病发现不及时, 肿瘤对化疗药物的耐药性或其对患者的副作用等原因, 导致治疗效果不理想, 如果早期发现并得到充分治疗, 能够较好地改善患者预后。因此, 明确宫颈癌发生、侵袭的分子机制, 寻找潜在的生物标志物和分子治疗靶点对改善宫颈癌治疗

及患者预后具有重要意义。

已有报道显示,关于组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET 和 MYND 结构域蛋白 2 (SET and MYND domain-containing protein 2, SMYD2) 的研究相对成熟^[4], SMYD2 的异常表达及致癌活性已在多种恶性肿瘤中被证实,如乳腺癌、肝癌、胃癌和白血病等^[5-10]。近期研究表明 SMYD2 在宫颈癌中过表达,能够促进宫颈癌的恶性生物学行为^[11]。与此同时,SMYD2 已经作为一种新的抗癌药物靶点出现,并且针对 SMYD2 的小分子抑制剂已经被开发^[12]。作为甲基转移酶,SMYD2 可以使组蛋白 H3 亚基第 4 位及第 36 位赖氨酸甲基化^[13],非组蛋白的相关蛋白如 p53、Rb、雌激素受体 α 、PTEN 和 HSP90 也可以被 SMYD2 甲基化^[14-18]。相关研究显示,SMYD2 介导的 p53 甲基化可调节非小细胞肺癌顺铂化疗敏感性,并阻止其与靶基因启动子结合^[19]。

Warburg 效应指即使在有氧条件下,癌细胞也可以依赖糖酵解而不是线粒体氧化磷酸化来产生能量的一种现象,是肿瘤细胞代谢的重要特征。因此,抑制肿瘤细胞的 Warburg 效应被认为是癌症治疗的新策略,并且越来越多的研究结果支持表观遗传因素与 Warburg 效应之间存在相互调节关系^[20]。然而 SMYD2 在影响肿瘤细胞糖代谢方面的作用仍有待进一步研究。

本研究发现 SMYD2 在宫颈癌中异常高表达并提示预后不良。此外,SMYD2 在宫颈癌细胞的糖酵解和增殖中发挥重要作用,抑制糖酵解可以显著抑制 SMYD2 介导的肿瘤增殖,说明 SMYD2 可能通过增强 Warburg 效应参与宫颈癌的发生发展进程。

1 材料与方法

1.1 生物信息学分析

SMYD 家族成员在宫颈癌中的表达谱和预后分析通过基因表达谱交互分析 (gene expression profiling interactive analysis, GEPIA) 数据库 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/index.html>) 进行,生存差异比较采用 log-rank 检验。

1.2 细胞培养和试剂

本研究使用的人宫颈癌细胞株 (ME-180、MS751、Siha、HeLa) 均来自实验室留存。细胞在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基或 RPMI 1640 培养基中 (37 °C、5%CO₂) 培养。

1.3 细胞转染实验

为了在 Siha 和 HeLa 细胞中敲低 SMYD2,本研究在慢病

毒包装的 pLKO-puro 质粒中分别插入 shSMYD2 和 shGFP587 (Control);shRNA 序列分别为:shSMYD2-1,GGATTGTCCAAA TGTGGAAGA; shSMYD2-2, GAACTTTCTCATTGTTGGATCA。然后用病毒上清液和聚胺脂 (2 μ g/mL) 转染细胞 2 d,随后连续加入嘌呤霉素 2 周。使用 pcDNA3.1+ 构建 SMYD2 的过表达载体,通过 Western blot 实验检测 SMYD2 的过表达效率;使用 Lipofectamine 2000 (Invitrogen, USA) 在 MS751 和 ME-180 细胞中转染 pcDNA-SMYD2 质粒。

1.4 Western blot 分析

常规操作 Western blot 实验,大致步骤如下:使用 RIPA 裂解缓冲液 (50 mmol/L Tris, 0.15 mol/L NaCl, 1 mmol/L EGTA, 1% NP40, 0.25% SDS, pH 7.4) 裂解细胞,通过聚丙烯酰胺凝胶电泳分离总蛋白,并转移到 PVDF 膜上。在 TBST 中用 5% 的脱脂奶粉封闭后,将膜与一抗在 4 °C 孵育过夜。实验中使用的抗体如下:抗 SMYD2 抗体 (Proteintech; 1:1 000),抗 β -actin 抗体 (Cell Signaling Technology; 1:1 000),随后将 PVDF 膜用 TBST 液洗涤 3 次,与 HRP 二抗温育 30 min。TBST 液洗涤 3 次后使用 ECL 试剂盒 (Pierce, USA) 检测信号。

1.5 葡萄糖的摄取和乳酸生成的检测

使用 Amplex Red Glucose/Glucose Oxidase Assay Kit (A22189, Invitrogen, Shanghai, China) 检测培养基中的葡萄糖浓度;使用乳酸比色法/荧光测定试剂盒 (BioVision, Cat No:K607-100) 分析乳酸水平,操作步骤按照说明书进行。

1.6 胞外酸化率分析实验

通过使用 XF96 细胞外流量分析仪测定胞外酸化率 (extracellular acidification rates, ECAR)。操作步骤如下:将 10 000 个细胞接种到 Seahorse 实验板中孵育过夜。探针在 37 °C 的无 CO₂ 培养箱中水化过夜。然后,用 ECAR 测定试剂盒 (Agilent Technologies) 测定 ECAR,所有测量均进行 3 次。

1.7 平板克隆形成实验

SMYD2 过表达和对照的 MS751 和 ME-180 细胞以每孔 500 个的浓度接种于 6 孔板中。同时给予 5 mmol/L 的 2-脱氧-D-葡萄糖 (2-DG) 处理或者不处理。常规培养 2 周后,使用 1% 甲醛固定细胞,并用 0.5% 结晶紫染色。

1.8 统计学处理

所有的统计分析均使用 Graph-Pad Prism 9.2.0 软件进行。所有数据均来自 3 组独立实验,实验数据采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 Student-*t* 检验或单因素方差分析检验统计学显著性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SMYD 家族成员在宫颈癌中的表达谱及预后分析

为了研究 SMYD 家族成员是否在宫颈癌中发挥作用,本研究首先分析了它们在肿瘤和正常组织中的表达水平。本

研究应用 Western blot 实验对 10 例肿瘤标本和相应的邻近宫旁组织进行分析。结果显示,SMYD2 在肿瘤组织中的表达量明显高于宫旁组织(图 1A)。因此,SMYD2 可能在宫颈癌中发挥致癌作用。

分析发现,与正常组织相比,SMYD2 在宫颈癌肿瘤组织中高表达($P < 0.05$),而 SMYD1 在宫颈癌组织中表达不明显,SMYD4 在宫颈癌组织中显著下调(图 1B, $P < 0.05$),SMYD3、

SMYD5 在宫颈癌组织与癌旁组织中表达无明显差异($P > 0.05$)。并且 SMYD2 的表达与肿瘤分期相关(图 1C, $F = 4.520$, $P = 0.004$)。以中位表达值作为截断点,对 SMYD 家族成员进行 Kaplan-Meier 曲线分析,结果显示 SMYD2 在宫颈癌肿瘤组织中高表达,预示宫颈癌患者的总体生存期较差(图 1D, $P < 0.001$)。因此,本研究将重点研究 SMYD2,进一步确定 SMYD2 在宫颈癌中的作用。

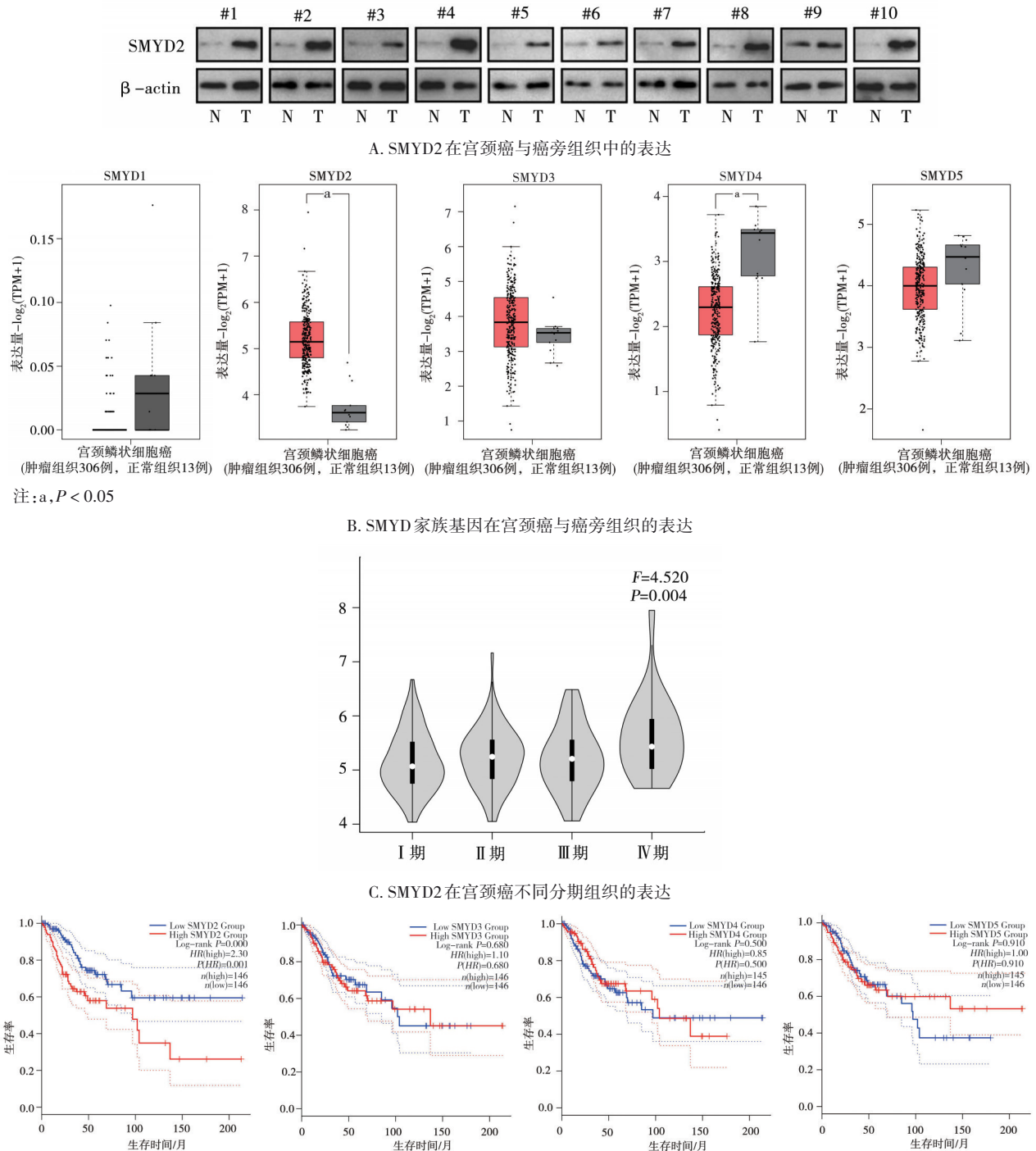


图 1 SMYD 家族基因的表达和预后分析

2.2 SMYD2 与宫颈癌的糖代谢有关

在肿瘤中 Warburg 效应发挥了重要作用,为了证明 SMYD2 是否影响 Warburg 效应,本研究进行了功能缺失实验。对 SMYD2 蛋白表达较高的 Siha 和 HeLa 细胞系进行敲低实验,与 sh-Ctrl 宫颈癌细胞相比,sh-SMYD2 细胞的葡萄糖摄取量 ($P=0.015$) 和乳酸生成量 (图 2A, $P<0.001$) 显著降低。此外,Seahorse XF 分析显示,SMYD2 的敲低显著抑制了 Siha 和 HeLa 细胞的胞外酸化率 (图 2B, 均 $P<0.05$)。这些结果均提示 SMYD2 对 Warburg 效应的促进作用。

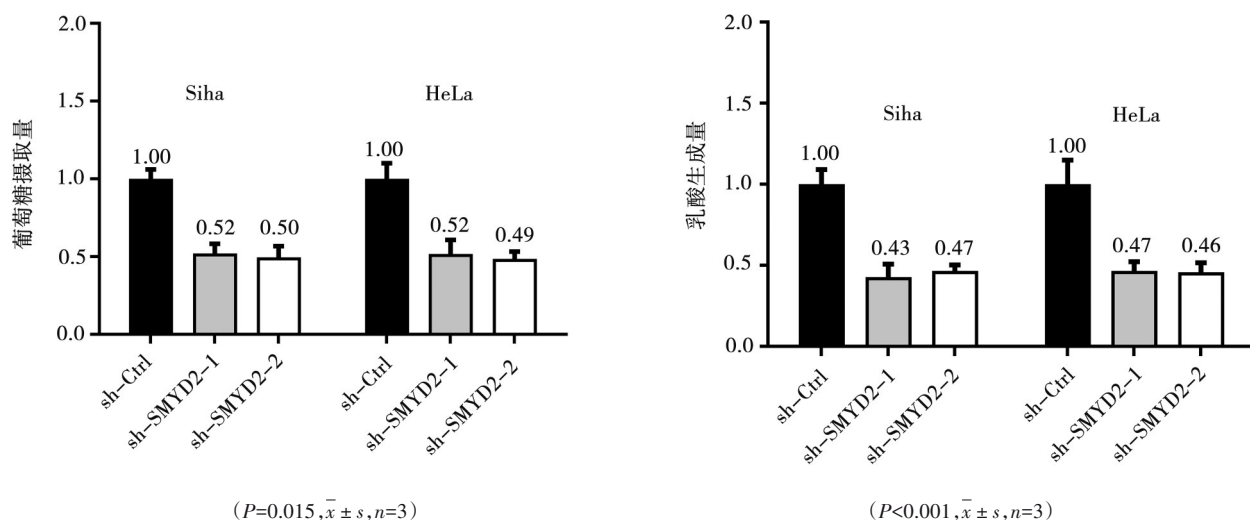
2.3 SMYD2 过表达可以促进宫颈癌细胞糖酵解作用

为了进一步证实 SMYD2 在宫颈癌细胞糖酵解中的调节作用,本研究进行了功能获得研究。对 SMYD2 蛋白低表达的 2 株细胞 (MS751 和 ME-180) 进行过表达实验,正如预期的那样,SMYD2 的过表达导致葡萄糖摄取和乳酸生成 (图

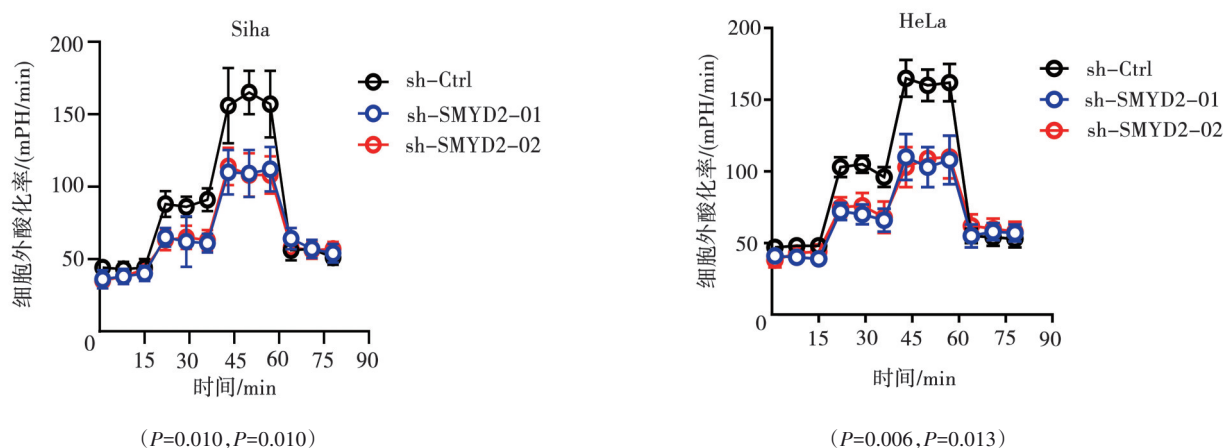
3A, $P=0.002$, $P=0.022$) 显著增加。此外,Seahorse XF 分析也显示,SMYD2 的异位表达促进了细胞外酸化率 (图 3B, $P=0.001$, $P=0.002$)。综上所述,上述数据支持 SMYD2 是宫颈癌中 Warburg 效应的一个关键调节因子。

2.4 SMYD2 以糖酵解依赖的方式促进宫颈癌肿瘤生长

为了研究 SMYD2 是否在宫颈癌细胞增殖中起作用,本研究进行了体外平板克隆形成实验。结果显示,SMYD2 的过表达可以显著促进 MS751 和 ME-180 细胞的生长 (图 4A)。为了进一步揭示 SMYD2 介导的糖酵解对肿瘤生长是否必不可少,通过在培养基中添加 2-DG 抑制肿瘤细胞的糖酵解进程。结果显示,2-DG 在很大程度上抑制了 SMYD2 介导的对 MS751 和 ME-180 细胞的生长促进作用 (图 4B, $P<0.001$)。综上所述,SMYD2 在一定程度上通过促进糖酵解参与宫颈癌的肿瘤生长。



A. SMYD2 过表达对 Ms751 和 ME-180 细胞葡萄糖摄取和乳酸产出的影响



B. SMYD2 过表达对 Ms751 和 ME-180 细胞胞外酸化率的影响

图2 干扰 SMYD2 对宫颈癌细胞糖代谢的影响

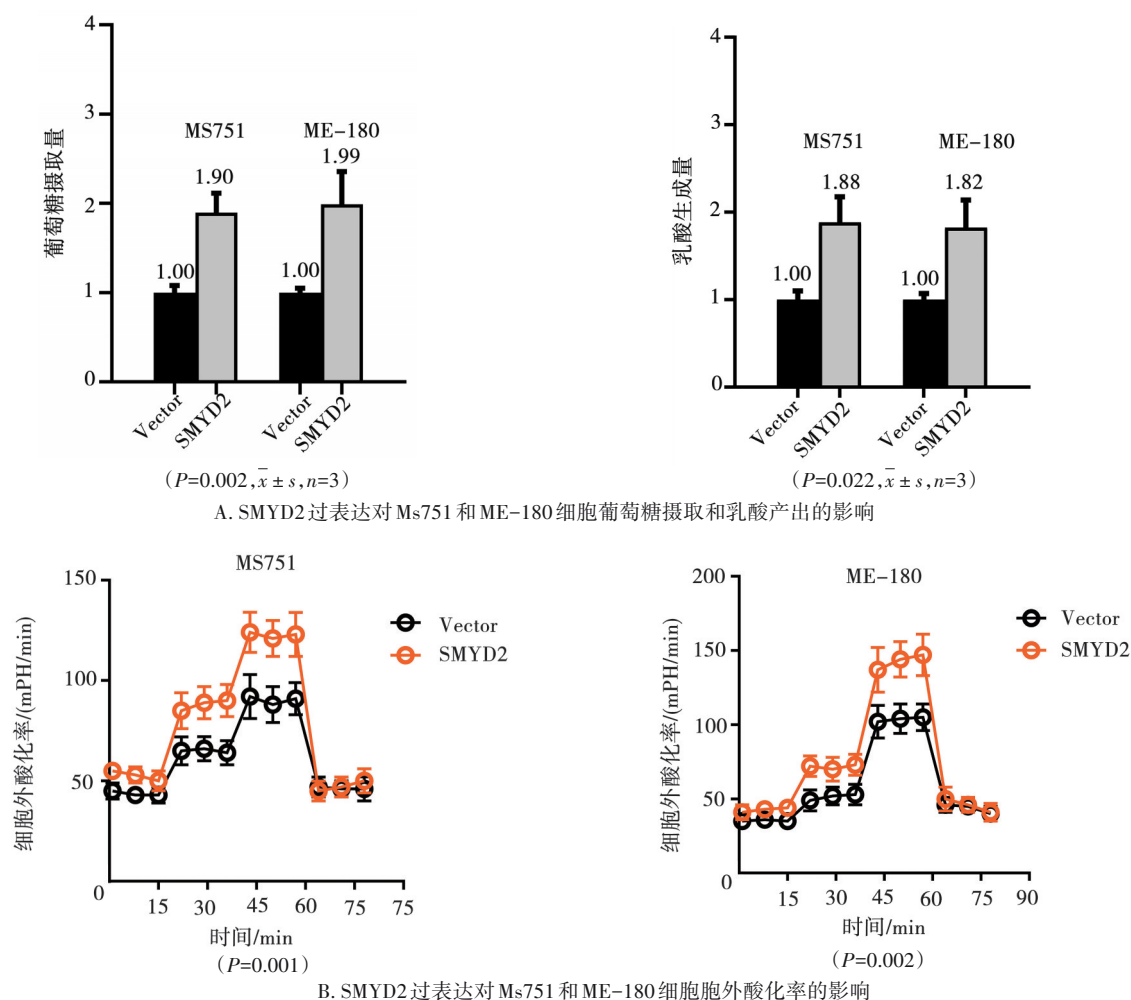


图 3 过表达 SMYD2 对宫颈癌细胞糖代谢的影响

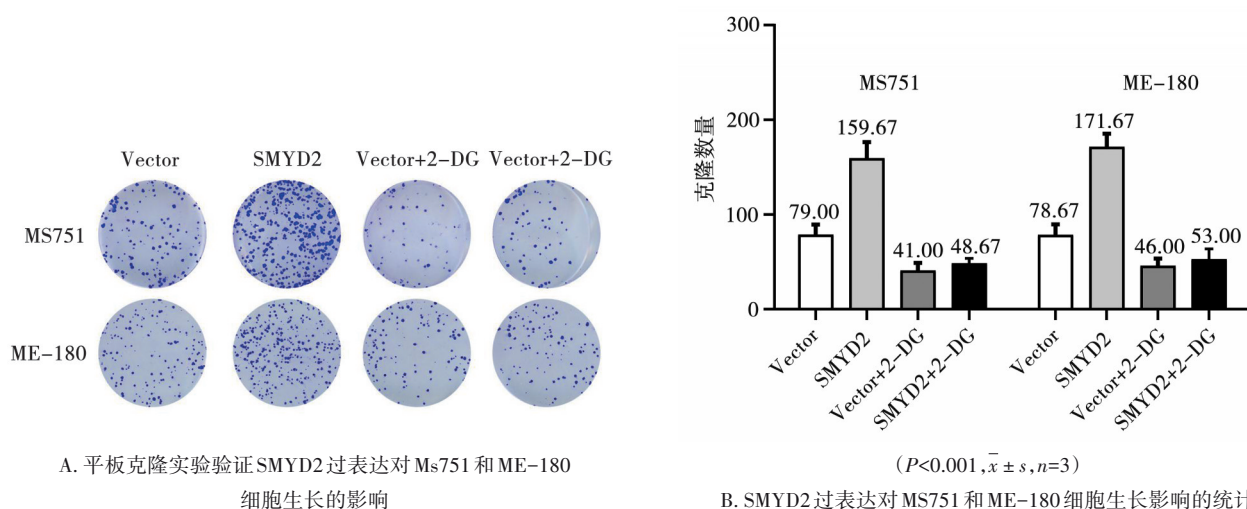


图 4 SMYD2 对宫颈癌细胞生长的影响

3 讨论

至今已发现 SMYD 家族有 5 个成员,即 SMYD1~5。已有的研究证明 SMYD1 在胚胎心肌和骨骼肌的

发育中发挥重要作用^[21];SMYD2 和 SMYD3 与肿瘤的发生和演进及预后关系密切,SMYD2 介导的 p53 甲基化可调节非小细胞肺癌顺铂化疗敏感性,并阻止其与靶基因启动子的结合^[19];SMYD3 异常表达与结肠癌的发生发展相关,可作为判定结肠癌恶性程

度及评估患者预后的可靠指标^[22];SMYD4则被认为是一种潜在的肿瘤抑制因子,可能与肿瘤的抑制有关,有文献报道SMYD4在乳腺癌中发挥抑癌基因作用^[23];SMYD5是新近报道的SMYD家族成员,在造血系统的发育过程中发挥重要作用^[24]。

越来越多的证据表明,表观遗传调控因子特别是组蛋白H3赖氨酸甲基转移酶和去甲基化酶在肿瘤的发生发展中起重要作用^[25-26],其在转录调控等方面已有多位学者进行过研究^[27-29]。本研究提供了组蛋白赖氨酸甲基转移酶SMYD2通过促进有氧糖酵解参与宫颈癌细胞代谢相关的数据。发现SMYD2以糖酵解依赖的方式促进宫颈癌肿瘤发生发展,靶向抑制SMYD2在宫颈癌中表现出明显的肿瘤抑制作用。

研究证实SMYD2在多种癌症中表达升高^[11],SMYD2已被发现多种致癌作用,如促进细胞增殖、细胞侵袭,抑制细胞凋亡,增加化疗药物耐药性^[19,30-32]。本研究结果显示,SMYD2的表达与宫颈癌临床分期相关,期别越晚,SMYD2表达越高,SMYD2在宫颈癌肿瘤细胞增殖、侵袭过程中可能发挥作用。

在氧含量充足的情况下,肿瘤细胞主要的能量来源于糖酵解,这种现象被称为Warburg效应^[33]。Warburg效应为肿瘤细胞的快速增殖提供了足够的能量,并且与肿瘤的侵袭、转移存在密切联系。

通过功能丧失实验和功能获得实验研究,发现SMYD2的缺失与过表达直接影响肿瘤细胞的葡萄糖摄取量和乳酸生成量,其结果认为SMYD2可作为宫颈癌中阳性糖酵解调节因子。以上结果进一步拓宽了表观遗传调节和肿瘤代谢之间的联系。

2-DG能竞争性地抑制葡萄糖转运蛋白和己糖激酶介导的磷酸化,其产物6-磷酸2DG(2DG-6-phosphate,2DG-6P)聚集在细胞内无法被糖代谢利用,且半衰期较长,2DG-6P通过竞争性抑制6-磷酸葡萄糖转化为6-磷酸果糖,从而阻断糖酵解。本研究发现,SMYD2诱导的糖酵解对宫颈癌肿瘤生长至关重要,因为2-DG抑制肿瘤糖酵解极大地降低了SMYD2依赖的肿瘤生长,导致肿瘤细胞增殖数量减低^[34]。考虑到SMYD2在宫颈癌不同分期中的表达谱,SMYD2是否通过Warburg效应参与宫颈癌的其他恶性行为值得进一步研究。

除了SMYD2在组蛋白H3K36和H3K4上介导甲基化的功能被证明外,亦有研究报道指出其通过催化多种非组蛋白底物参与细胞周期进程、细胞分化及DNA损伤反应^[35-36]。p53转录因子可通过多种信号通路抑制肿瘤进展,在p53蛋白中发现了多个

赖氨酸甲基化位点,这些位点取决于哪个赖氨酸被修饰而激活或钝化其功能。例如,SET9依赖的p53甲基化正向影响其稳定性^[37],SET8依赖的p53在赖氨酸382处甲基化显著抑制p53介导的应答靶基因的转录激活^[38]。在非小细胞肺癌中,SMYD2的敲低可显著增强p53的转录活性,并通过诱导p21、GADD45和Bax的表达激活细胞凋亡。因此,SMYD2是否依赖p53甲基化发挥其在宫颈癌中的致癌作用有待进一步验证。除了p53信号通路,许多其他的SMYD2分子机制亦被报道,如参与调控Wnt/ β -catenin通路^[39]、NF- κ B信号通路^[36]、MEK/ERK/AP-1信号通路^[40]。因此,SMYD2在宫颈癌中有可能通过调控这些途径促进有氧糖酵解和肿瘤生长。

综上,SMYD2在宫颈癌细胞中过表达并在肿瘤代谢中发挥重要作用。鉴于SMYD2在宫颈癌中高表达并在肿瘤代谢中发挥重要作用,开发新型抗SMYD2的抗癌药物可能会成为治疗宫颈癌的一种新策略。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394-424.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- [4] Jarrell DK, Hassell KN, Crans DC, et al. Characterizing the role of SMYD2 in mammalian embryogenesis—future directions[J]. Vet Sci, 2020, 7(2): 63.
- [5] Song JP, Liu YF, Chen Q, et al. Expression patterns and the prognostic value of the SMYD family members in human breast carcinoma using integrative bioinformatics analysis[J]. Oncol Lett, 2019, 17 (4) : 3851-3861.
- [6] 徐翠翠,常晓娟. 原发性肝细胞癌组织中SMYD2表达水平与临床病理特征和预后的关系[J]. 河北医药, 2019, 41(20): 3086-3089.
- [7] Xu CC, Chang XJ. Expression of SMYD2 in primary hepatocellular carcinoma and its correlation with clinicopathological features as well as the prognosis of patients[J]. Hebei Med J, 2019, 41(20): 3086-3089.
- [8] Meng XY, Zhao Y, Liu JW, et al. Comprehensive analysis of histone modification-associated genes on differential gene expression and prognosis in gastric cancer[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 2219-2230.
- [9] 刘秀敏,潘云,高波. 组蛋白甲基转移酶与乳腺癌关系的研究进展[J]. 广东医学, 2019, 40(1): 60-64.
- [10] Liu XM, Pan Y, Gao B. Research progress of histone methyltransferase in breast cancer[J]. Guangdong Med J, 2019, 40(1): 60-64.
- [11] 李玮玮,朱莹. 组蛋白甲基转移酶SMYD家族与肿瘤[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(2): 142-152.
- [12] Li WW, Zhu Y. Histone lysine methyltransferase SMYD family and cancer[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2018, 34(2): 142-152.

- [10] Oliveira-Santos W, Rabello DA, Lucena-Araujo AR, et al. Residual expression of SMYD2 and SMYD3 is associated with the acquisition of complex karyotype in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(7):9473-9481.
- [11] Sun JJ, Li HL, Ma H, et al. SMYD2 promotes cervical cancer growth by stimulating cell proliferation[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9:75.
- [12] 李旺, 涂杰, 刘娜, 等. 组蛋白甲基化转移酶及其抑制剂的进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(2):129-141.
- Li W, Tu J, Liu N, et al. Advances in histone methyltransferases and their inhibitors[J]. *Chin J Med Chem*, 2021, 31(2):129-141.
- [13] Li QX, Lawrence CR, Nowak RA, et al. Bisphenol A and phthalates modulate peritoneal macrophage function in female mice involving SYMD2-H3K36 dimethylation[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(5):2216-2228.
- [14] Chandramouli B, Melino G, Chillemi G. SMYD2 conformational changes in response to p53 binding: role of the C-terminal domain[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(6):1450-1461.
- [15] Cho HS, Hayami S, Toyokawa G, et al. RB1 methylation by SMYD2 enhances cell cycle progression through an increase of RB1 phosphorylation[J]. *Neoplasia*, 2012, 14(6):476-IN8.
- [16] Obermann WMJ. A motif in HSP90 and P23 that links molecular chaperones to efficient estrogen receptor α methylation by the lysine methyltransferase SMYD2[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(42):16479-16487.
- [17] Nakakido M, Deng ZZ, Suzuki T, et al. Dysregulation of AKT pathway by SMYD2-mediated lysine methylation on PTEN[J]. *Neoplasia*, 2015, 17(4):367-373.
- [18] Voelkel T, Andresen C, Unger A, et al. Lysine methyltransferase SMYD2 regulates Hsp90-mediated protection of the sarcomeric titin springs and cardiac function[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2013, 1833(4):812-822.
- [19] Shang L, Wei MJ. Inhibition of SMYD2 sensitized cisplatin to resistant cells in NSCLC through activating p53 pathway[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:306.
- [20] Yu H, Zhao K, Zeng HJ, et al. N⁶-methyladenosine(m⁶A) methyltransferase WTAP accelerates the Warburg effect of gastric cancer through regulating HK2 stability[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:111075.
- [21] 杨明, 周开宇, 华益民. SMYD1 与 Sirt1 在孕鼠肾上腺素应激模型新生鼠心脏中的表达变化[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(6):1361-1365.
- Yang M, Zhou KY, Hua YM. Changes of expressions of SMYD1 and Sirt1 in neonatal rat heart of epinephrine stress model of pregnant rats[J]. *Matern Child Health Care China*, 2019, 34(6):1361-1365.
- [22] 李卫奇, 贾喜花, 赵霞, 等. SMYD3、E-cad 在结肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(16):6-7.
- Li WQ, Jia XH, Zhao X, et al. Expression and clinical significance of SMYD3 and E-cad protein in colon carcinoma[J]. *World Latest Med Inf*, 2018, 18(16):6-7.
- [23] Han S, Zou H, Lee JW, et al. miR-1307-3p stimulates breast cancer development and progression by targeting SMYD4[J]. *J Cancer*, 2019, 10(2):441-448.
- [24] Kidder BL, He RS, Wangsa D, et al. SMYD5 controls heterochromatin and chromosome integrity during embryonic stem cell differentiation[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(23):6729-6745.
- [25] 翟媛媛, 李前忠, 陈颖丽. H3K79me3 在结直肠癌 EMT-MET 过程中的作用[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2022, 53(2):150-157.
- Zhai YY, Li QZ, Chen YL. Role of H3K79me3 in the EMT-MET for colorectal cancer[J]. *J Inn Mong Univ Nat Sci Ed*, 2022, 53(2):150-157.
- [26] 屈函, 董科显, 傅松滨. 组蛋白甲基转移酶和组蛋白去甲基化酶在卵巢癌中作用研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(8):854-856.
- Qu H, Dong KX, Fu SB. Roles of histone-methyl transferases and histone demethylases in ovarian cancer[J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2021, 35(8):854-856.
- [27] Metzger E, Wang S, Urban S, et al. KMT9 monomethylates histone H4 lysine 12 and controls proliferation of prostate cancer cells[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(5):361-371.
- [28] Tanaka H, Takebayashi SI, Sakamoto A, et al. The SETD8/PR-Set7 methyltransferase functions as a barrier to prevent senescence-associated metabolic remodeling[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(9):2148-2161.
- [29] Dronamraju R, Jha DK, Eser U, et al. Set2 methyltransferase facilitates cell cycle progression by maintaining transcriptional fidelity[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(3):1331-1344.
- [30] Hamamoto R, Toyokawa G, Nakakido M, et al. SMYD2-dependent HSP90 methylation promotes cancer cell proliferation by regulating the chaperone complex formation[J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(1):126-133.
- [31] Zipin-Roitman A, Aqaq N, Yassin M, et al. SMYD2 lysine methyltransferase regulates leukemia cell growth and regeneration after genotoxic stress[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):16712-16727.
- [32] Yan LB, Ding BC, Liu HR, et al. Inhibition of SMYD2 suppresses tumor progression by down-regulating microRNA-125b and attenuates multi-drug resistance in renal cell carcinoma[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26):8377-8391.
- [33] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930):1029-1033.
- [34] Gu L, Yi ZH, Zhang YL, et al. Low dose of 2-deoxy-D-glucose kills acute lymphoblastic leukemia cells and reverses glucocorticoid resistance via N-linked glycosylation inhibition under normoxia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19):30978-30991.
- [35] Yi X, Jiang XJ, Fang ZM. Histone methyltransferase SMYD2: ubiquitous regulator of disease[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1):112.
- [36] Li LX, Zhou JX, Calvet JP, et al. Lysine methyltransferase SMYD2 promotes triple negative breast cancer progression[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):326.
- [37] Chuikov S, Kurash JK, Wilson JR, et al. Regulation of p53 activity through lysine methylation[J]. *Nature*, 2004, 432(7015):353-360.
- [38] Shi XB, Kachirskaja I, Yamaguchi H, et al. Modulation of p53 function by SET8-mediated methylation at lysine 382[J]. *Mol Cell*, 2007, 27(4):636-646.
- [39] Deng XL, Hamamoto R, Vougiouklakis T, et al. Critical roles of SMYD2-mediated β -catenin methylation for nuclear translocation and activation of Wnt signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34):55837-55847.
- [40] Ren HL, Wang Z, Chen Y, et al. SMYD2-OE promotes oxaliplatin resistance in colon cancer through MDR1/P-glycoprotein via MEK/ERK/AP1 pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:2585-2594.

(责任编辑:冉明会)