



核糖体蛋白甲基化修饰调控研究的回顾与展望

葛凌, 何晨曦, 蓝斐*

复旦大学生物医学研究院, 上海市医学表观遗传学重点实验室, 科学技术部医学表观遗传和分子代谢国际科技合作基地, 上海 200032

* 联系人, E-mail: fei_lan@fudan.edu.cn

2025-03-26 收稿, 2025-04-25 修回, 2025-04-27 接受, 2025-04-27 网络版发表

国家自然科学基金重点项目(32430022)、国家杰出青年科学基金(31925010)和国家自然科学基金青年科学基金(32300461)资助

摘要 蛋白质甲基化修饰作为一类重要的翻译后修饰, 通过为特定氨基酸残基添加甲基基团, 改变蛋白质局部结构或招募特定调控因子, 从而影响其功能. 当甲基化发生在核糖体蛋白上时, 可能调控核糖体的组装过程、翻译效率及翻译保真度, 并形成动态的功能调控网络. 近年来, 核糖体蛋白甲基化修饰逐渐成为翻译调控领域的研究热点. 本文通过综述其发现历史及研究进展, 一方面结合赖氨酸、精氨酸、组氨酸及N端甲基化四类蛋白甲基化修饰类型及对应功能学研究结果, 阐释核糖体蛋白甲基化修饰在核糖体生成、翻译延伸及应激响应中的多维作用; 另一方面分析该领域仍面临的多种核心挑战, 包括分子机制模糊及临床应用缺乏等问题, 并基于当前技术趋势, 提出探索核糖体蛋白甲基化修饰精确调控机制完整功能表型的展望. 最终希望结合化学生物学和多组学分析, 开发特定临床治疗手段, 帮助核糖体蛋白甲基化修饰研究从基础科学迈向临床转化的全新阶段.

关键词 核糖体蛋白甲基化, 翻译调控, 癌症治疗, 表观翻译组学

蛋白质翻译后修饰在调控蛋白质性质与功能中发挥着关键作用. 在众多翻译后修饰类型中, 组蛋白甲基化修饰因其独特的化学特性与广泛的功能调控潜力, 一直是表观遗传学研究领域的前沿热点^[1]. 与磷酸化或乙酰化不同, 甲基化修饰通常不改变氨基酸残基的电荷性质, 而是通过引入甲基基团改变残基的空间位阻, 调节其与邻近分子的相互作用(如氢键、疏水作用), 或作为一种“分子标签”被具有特异性识别功能的蛋白捕获, 从而影响生物大分子的构象、稳定性及功能^[2]. 此外, 甲基化修饰具有不同的价态, 例如赖氨酸具有一甲基化、二甲基化和三甲基化修饰状态^[2], 精氨酸具有一甲基化、对称二甲基化和非对称二甲基化修饰状态等^[3]. 甲基化酶和去甲基化酶对底物的调控也往往比磷酸化和乙酰化更具有特异性^[4]. 这种精细和特异的调控模式使得甲基化在细胞动态调控过程中扮演了独特的角色.

核糖体作为细胞内蛋白质合成的核心分子机器, 长期以来一直是生物学研究的重要对象. 自20世纪70年代同位素示踪技术首次揭示核糖体蛋白存在甲基化修饰以来, 研究者们逐渐认识到, 作为一种重要的翻译后修饰, 核糖体蛋白甲基化修饰在动态调控翻译过程中发挥着不可忽视的功能. 随着技术进步和认识的不断深入, 这一领域逐步从修饰位点的鉴定迈向功能与机制的解析. 目前研究者能够以单氨基酸分辨率绘制核糖体蛋白甲基化图谱^[5](表1), 并揭示其在核糖体生成、组装、翻译起始与延伸等生物学过程中的调控功能. 与此同时, 核糖体蛋白甲基化修饰的病理意义也逐步成为研究焦点. 例如, 肿瘤细胞的异常增殖依赖核糖体活性的超负荷运转^[6], 而已有研究表明核糖体蛋白甲基化修饰在其中扮演了重要的角色, 对应甲基转移酶的缺失可通过抑制翻译延伸或增强化疗敏感性来显著遏制肿瘤进展^[7,8], 凸显其临床转化潜力.

引用格式: 葛凌, 何晨曦, 蓝斐. 核糖体蛋白甲基化修饰调控研究的回顾与展望. 科学通报, 2025, 70: 2375–2384

Ge L, He C, Lan F. Ribosomal protein methylation: recent progress and future directions (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 2375–2384, doi: [10.1360/CSB-2025-0351](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-0351)

表 1 已知核糖体蛋白甲基化修饰位点相关信息

Table 1 Information of the identified methylation sites on ribosomal proteins

甲基化修饰残基	甲基化修饰位点	甲基化修饰程度	催化酶
赖氨酸	RPL40 K22	三甲基化	SMYD5
	RPL29 K5	一甲基化	SETD7
	RPL12 K4	三甲基化	
	RPL4 K333	一甲基化	
	RPL36A K53	一甲基化	
精氨酸	RPS2 R22	二甲基化	PRMT3
	RPS10 R119	一甲基化	
	RPS10 R158	二甲基化	PRMT5
	RPS10 R160	二甲基化	PRMT5
	RPS19 R67	一甲基化	
组氨酸	RPL3 H245	一甲基化	METTL18
蛋白N端	RPS14	一甲基化	NTMT1? ^{a)}
	RPS25	二甲基化	NTMT1?
	RPL12	二甲基化	NTMT1?
	RPL23A	三甲基化	NTMT1?

a) 领域内研究人员猜测, 缺乏实际证据

然而, 该领域仍面临诸多挑战: 部分甲基化位点缺乏明确的催化酶与去甲基化调控机制; 修饰的动态性及时空特异性尚未系统解析; 环境刺激(如代谢波动、氧化应激)与甲基化网络的交互作用仍属空白等。这些瓶颈限制了核糖体蛋白甲基化修饰从分子机制到临床应用的跨越。本文系统梳理了核糖体蛋白甲基化修饰的研究进展, 聚焦其分子机制与病理功能, 旨在为这一新兴领域的机制探索与临床转化提供前瞻性视角。

1 核糖体蛋白甲基化修饰的发现与历史背景

核糖体蛋白甲基化修饰的初步研究可追溯至20世纪70年代初期。早期研究聚焦于通过同位素示踪技术验证其存在性及潜在修饰位点。当时科学家主要采用L-[³⁵S]甲硫氨酸与L-[甲基-³H]甲硫氨酸双重标记策略, 通过比较两者放射性比值变化, 陆续在细菌和哺乳动物细胞当中发现了核糖体蛋白甲基化修饰的存在^[9-12]。而在1979年, George研究团队在该方法学基础上, 整合胰蛋白酶消化与纸电泳法分离技术, 首次在HeLa细胞中系统鉴定了11种核糖体蛋白的甲基化位点, 并发现单个蛋白可含多达5个修饰位点^[13]。然而, 受限于当时技术瓶颈, 早期研究停留于核糖体蛋白甲基化修饰存在与否的初步鉴定, 对其分子机制与生物学功能缺乏系统性的探索与挖掘。近年来, 随着高通量蛋白质谱技术与冷冻电子显微镜高分辨率颗粒分析的突破性进展, 研究者能够以单氨基酸分辨率精确绘制甲基化修饰位

点图谱, 核糖体蛋白甲基化修饰研究进入了全新阶段。

2 核糖体蛋白甲基化修饰类型与功能机制

随着修饰位点的逐步确定, 研究者开始系统解析其功能多样性。现有研究表明, 真核细胞核糖体蛋白存在多种类型的甲基化修饰, 这些修饰广泛分布于核糖体亚基的不同蛋白分子上。而根据甲基化修饰的氨基酸残基种类, 核糖体蛋白的甲基化修饰可主要分为赖氨酸甲基化、精氨酸甲基化、组氨酸甲基化以及N端甲基化四大类型。尽管部分修饰位点已明确其对应的甲基转移酶, 并且一些修饰位点相关的生物学功能也得到了初步阐释, 但整体而言, 核糖体蛋白甲基化的调控机制及其生理意义仍有待深入探索。此外, 核糖体翻译延伸因子eEF1A和eEF2上也存在重要的甲基化修饰, 并且分子机制及功能表型研究相对透彻, 能够为核糖体蛋白甲基化修饰的研究提供参考。

2.1 赖氨酸甲基化修饰

赖氨酸甲基化是核糖体蛋白中较为常见的一种甲基化修饰类型。早期研究中, Williamson等人^[14]利用反相高效液相色谱纯化和蛋白质谱分析技术, 首次在大鼠肝脏组织中鉴定出核糖体蛋白RPL40的K22位点和RPL29的K5位点存在甲基化修饰。后续领域内其他研究进一步揭示, 这两个位点的赖氨酸甲基化分别由包含SET结构域的甲基转移酶SMYD5^[7,8]与SETD7^[15]催

化,表明核糖体蛋白赖氨酸甲基化修饰的调控具有高度的酶特异性。其中RPL40 K22位点的赖氨酸甲基化修饰位于核糖体GTP酶激活中心,具有重要的结构学特征,可能调节核糖体起始复合物的组装,并与延伸因子相互作用,进而在翻译的起始和延伸过程中扮演着关键性的角色(图1)。值得关注的是,2024年,斯坦福大学Gozani课题组、德克萨斯大学MD安德森癌症中心Mazur课题组和复旦大学生物医学研究院(Institutes of Biomedical Sciences, IBS)蓝斐课题组相继在*Nature*和*Cell Research*上发表研究论文,共同阐明了SMYD5催化RPL40 K22位点的赖氨酸甲基化修饰调控翻译过程,影响癌症发生发展的重要机制。其中功能学实验表明,敲除SMYD5使该位点丢失甲基化会导致肿瘤细胞核糖体的延伸能力下降,并伴随核糖体碰撞事件增加,进一步导致整体翻译输出下降和新生蛋白的减少,最终

抑制肿瘤细胞的生长^[7,8]。这一发现不仅揭示了核糖体蛋白赖氨酸甲基化在翻译过程中发挥重要的调控作用,还为其作为癌症治疗靶点提供了理论依据。相比之下,尽管RPL29 K5的甲基化修饰位于核糖体大亚基的P位点,靠近肽基转移酶中心(Peptidyl Transferase Center, PTC),其空间结构特征亦具有调控翻译的潜力(图1),但已有研究表明,敲除甲基转移酶SETD7导致RPL29 K5位点甲基化缺失后,对细胞整体蛋白合成过程没有显著影响,仅观察到RPL29入核现象增加^[15]。值得注意的是,高分辨率人类核糖体结构解析中还发现RPL4的K333位点和RPL36A的K53位点存在甲基化修饰,其中RPL4的K333位点的甲基化修饰可能会影响28S rRNA (ribosomal RNA)与RNA解旋酶II的互作,由此间接影响其成熟过程及核糖体整体组装;而RPL36A的K53甲基化修饰位于核糖体的E位点,可能参与tRNA(transfer

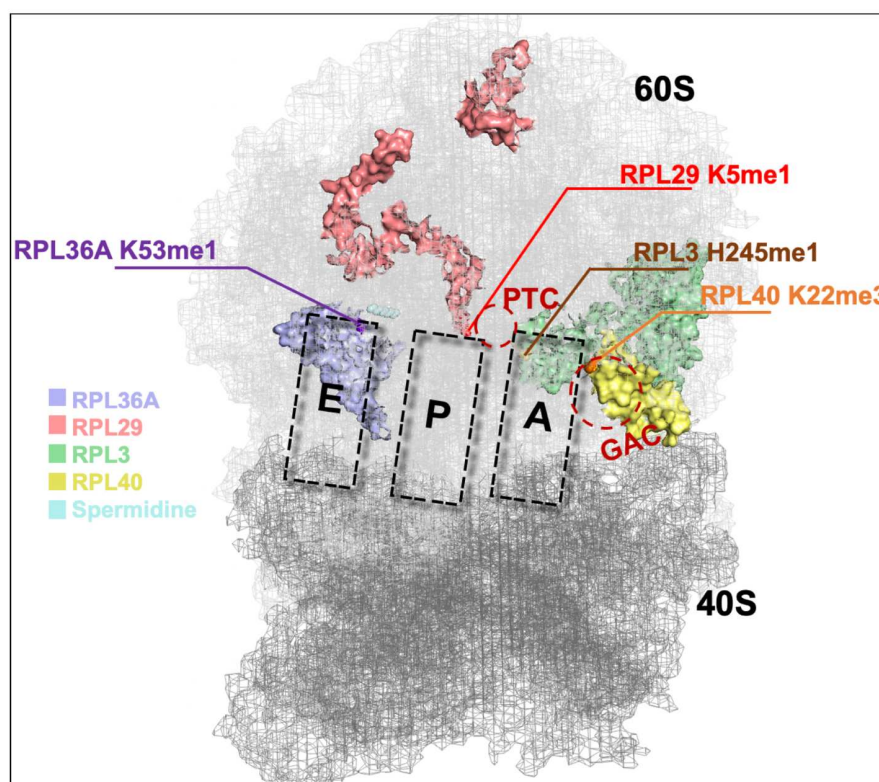


图 1 具有重要结构特征的核糖体蛋白甲基化修饰位点分布情况。其中RPL40 K22me3分布在核糖体GTP酶激活中心,是翻译延伸因子结合的位置;RPL3 H245me1分布在核糖体A位点,可能参与tRNA对密码子的识别过程;RPL29 K5me1位于核糖体P位点上方,靠近核糖体的肽基转移酶中心,可能影响多肽键的合成过程;RPL36A K53me1则分布在核糖体E位点附近,与核糖体组成亚精胺的空间距离很近,可能共同调控E位点tRNA的移位及翻译的保真度(PDB: 8GLP), Reproduced from Ref. [16]

Figure 1 The distribution of ribosomal protein methylation sites with important structure features. RPL40 K22me3 resides within the ribosome's GTPase-activating center, the elongation factor binding site. RPL3 H245me1 is near the A-site, potentially influencing tRNA codon recognition. RPL29 K5me1, above the P-site and near the peptidyl transferase center (PTC), likely impacts peptide bond synthesis. Finally, RPL36A K53me1 is near the E-site and in close proximity to spermidine, suggesting coordinated regulation of E-site tRNA translocation and translational fidelity (PDB: 8GLP), Reproduced from Ref. [16]

RNA)的移位调控^[16,17]。同时根据结构信息推测, RPL36A的K53甲基化修饰位点邻近分布有调控核糖体翻译延伸和保真度的亚精胺^[18,19], 并且是核糖体延伸抑制剂放线菌酮(cycloheximide, CHX)的结合位点, 提示其或通过代谢物交互发挥翻译延伸精度调控功能, 成为感应代谢网络与翻译调控的纽带(图1)。此外, 最新研究也发现RPL12的K4位点存在甲基化修饰, 但其具体功能尚不明确^[5]。结构信息显示, 该甲基化修饰位点靠近核糖体的P-stalk, 可能参与延伸因子的相互作用(图2), 考虑到最新研究发现P-stalk具有特异性翻译调控功能, 能够响应外界刺激, 调节细胞免疫激活^[20], 进一步研究RPL12 K4位点的甲基化修饰具有重要的生物学意义。上述研究表明, 核糖体蛋白赖氨酸甲基化修饰在核糖体功能调控中展现出多样化的作用模式, 从核糖体生成到翻译延伸调控过程, 均发挥关键作用, 未来

进一步解析这些修饰在核糖体功能网络中的精准功能将具有重要的意义。

2.2 精氨酸甲基化修饰

相较于赖氨酸甲基化, 核糖体蛋白中精氨酸甲基化修饰的研究相对较少。其中, 核糖体蛋白RPS2和RPS10上存在的精氨酸甲基化修饰受到了较多关注。具体而言, RPS2 R22位点甲基化修饰是核糖体上最早被鉴定的精氨酸甲基化修饰, 该位点由精氨酸甲基转移酶PRMT3催化, 并且研究证实其在酵母细胞中参与调控核糖体大小亚基的比例平衡^[22]。值得注意的是, 近年来植物翻译领域的研究发现, 拟南芥的精氨酸甲基转移酶PRMT3能够与核糖体蛋白RPS2B互作, 影响pre-rRNA加工过程, 从而干扰核糖体的正常组装^[23,24]。后续研究表明, 这一机制与拟南芥的抗冻胁迫响应相

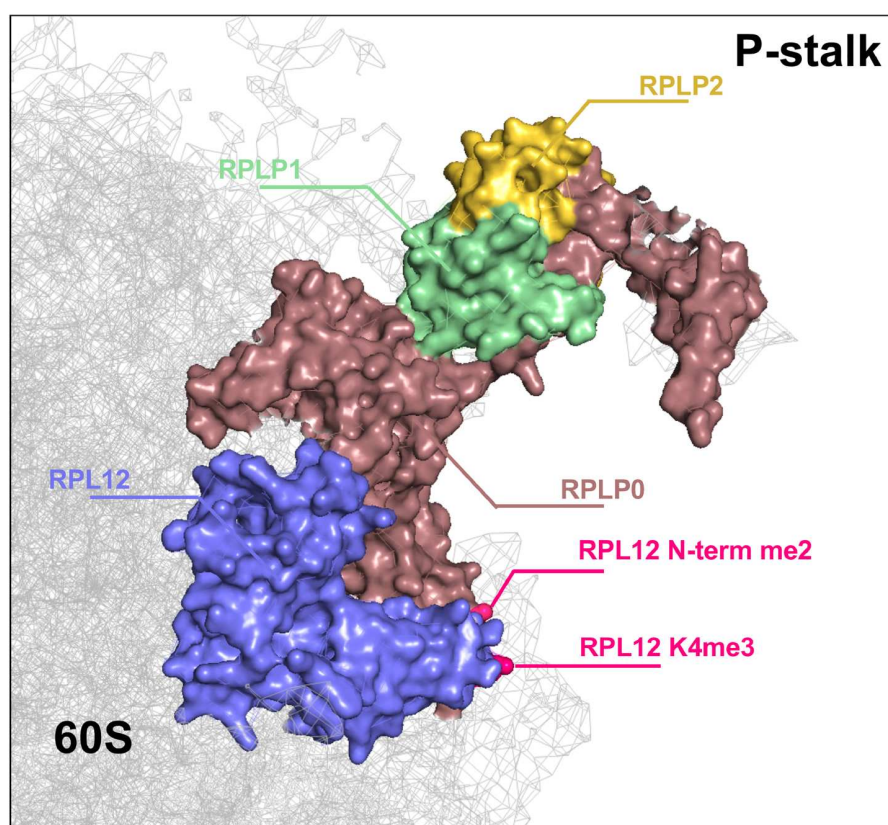


图 2 RPL12 K4甲基化修饰在核糖体P-stalk中的分布位置。P-stalk是核糖体结构中高度保守而动态多变的区域, 能够与翻译延伸因子相互作用, 促进tRNA的转位和mRNA的正确移动。此处显示的是在无翻译延伸因子结合状态下P-stalk的结构状态及RPL12 K4甲基化修饰在其中的分布情况, 推测甲基化的存在可能参与特定翻译延伸因子的结合及P-stalk相关特异性翻译的调控(PDB: 4V6X), Reproduced from Ref. [21]

Figure 2 The spatial positioning of RPL12 K4 methylation within the ribosomal P-stalk is illustrated. The P-stalk, a highly conserved and dynamic region that interacts with translation elongation factors to facilitate tRNA translocation and mRNA movement, is shown here in the absence of elongation factor binding. We hypothesize that RPL12 K4 methylation may contribute to the binding of specific translation elongation factors and P-stalk-mediated specific translation (PDB: 4V6X), Reproduced from Ref. [21]

关,但尚未明确其是否依赖PRMT3的精氨酸甲基化活性^[25]。若未来研究能证实该调控作用由RPS2B的精氨酸甲基化介导,将为核糖体蛋白甲基化响应环境信号,调控翻译过程提供直接证据。此外,RPS10的R158和R160位点被鉴定为精氨酸甲基转移酶PRMT5的底物之一,在核糖体组装及后续蛋白翻译过程中发挥重要的作用^[26]。机制研究显示,RPS10不仅直接参与核糖体的组成,还与核仁磷蛋白B23相互作用,进一步促进整体核糖体的组装。而点突变实验表明,RPS10-R158K/R160K双突变蛋白与B23相互作用显著减弱,导致细胞无法有效组装核糖体。需要补充的是,Nicholas A. Williamson团队的最新研究利用高精度液相色谱-串联质谱联用技术发现RPS10的R119位点可能存在低丰度的甲基化修饰,但生物学功能有待进一步探明^[5]。同样需要深入阐明生物学功能的还有核糖体蛋白RPS19的R67位点甲基化。尽管该位点的甲基化修饰在人类核糖体结构解析及蛋白质谱分析中均有发现,但目前尚缺乏相关分子机制及表型探究^[17,27-29]。进一步研究有望揭示这些精氨酸甲基化修饰在核糖体功能调控中的潜在作用。

2.3 组氨酸甲基化修饰

近年来对于核糖体蛋白组氨酸甲基化修饰的研究取得了一些重要进展。目前已知的哺乳动物细胞核糖体组氨酸甲基化修饰仅被鉴定存在于核糖体蛋白RPL3的H245位点上,由甲基转移酶METTL18催化。功能研究证实,METTL18敲除导致的RPL3 H245位点甲基化修饰水平下降,会引发细胞核糖体RNA前体加工异常,进而影响多聚核糖体的形成以及mRNA(messenger RNA)密码子的翻译特异性^[30]。特别的是,有研究发现其中酪氨酸密码子的延伸会受到RPL3 H245位组氨酸甲基化修饰丢失的显著抑制,这可能有助于保护细胞免受富含酪氨酸蛋白的聚集影响^[31]。与之类似,酵母细胞中RPL3 H243位点的甲基化修饰同样在保证翻译延伸的保真度以及促进核糖体RNA前体加工和核糖体组装过程中发挥着不可或缺的作用^[32,33]。上述研究结果共同提示,RPL3 H245甲基化修饰对于维持核糖体的正常功能和细胞生长至关重要,并具有功能保守性。

2.4 N端甲基化修饰

核糖体上的N端甲基化修饰相关研究较为有限,是领域内相对空白的区域。虽然目前尚缺乏详细的分子

机制和功能研究,但一些蛋白质谱研究的分析结果表明,特定的核糖体蛋白,如RPS14、RPS25、RPL12和RPL23A等,可能存在N端甲基化修饰^[5,34,35]。这些蛋白的N端均含有保守的X-脯氨酸-赖氨酸/精氨酸序列基序(X代表丙氨酸或者脯氨酸),提示N端甲基转移酶NTMT1可能是催化这些N端甲基化修饰的关键酶。展望未来,希望能够利用不断进步的翻译功能学研究技术与组学分析方法,对这些核糖体蛋白N-端甲基化修饰的生物学功能进行深入探究,从而填补该领域的知识空白。

3 核糖体蛋白甲基化与疾病

近年来,随着功能基因组学与翻译组学技术的突破性发展,核糖体蛋白甲基化修饰的动态作用网络逐渐被解析,其在核糖体组装、翻译精准调控及疾病发生中的重要地位日益凸显。尤其在癌症领域,因为肿瘤细胞的异常增殖高度依赖核糖体翻译活性的超负荷运转,以满足其失控的蛋白质合成需求,所以核糖体蛋白甲基化修饰的异常调控成为驱动肿瘤发生,维持肿瘤发展的关键机制之一。由此,影响癌症发生发展的机制探索,成为核糖体蛋白甲基化修饰功能学表型研究的焦点。

目前研究最为深入的案例是对于核糖体蛋白RPL40 K22位点甲基化修饰的研究。Gozani课题组、Mazur课题组和蓝斐课题组对该位点的机制研究已表明,该位点赖氨酸甲基化的缺失(如通过敲除甲基转移酶SMYD5)会导致核糖体翻译延伸能力显著下降。而进一步研究者运用多聚核糖体测序技术发现在SMYD5缺失的胃癌细胞中,大量促癌基因的翻译效率发生显著下调,如ATF6、CCND1等。并在体外细胞培养、细胞移植皮下瘤(cell-derived xenograft, CDX)和病人组织移植皮下瘤(patient-derived xenograft, PDX)等模型中验证了RPL40 K22位点甲基化下降显著抑制肿瘤生长的表型。值得注意的是,在转基因小鼠胃癌模型中,SMYD5敲除不仅显著抑制肿瘤进展,延长小鼠生存期;若联合PI3K抑制剂(Omipalisib)与CAR-T(chimeric antigen receptor T-cell)免疫疗法,甚至可实现肿瘤细胞的完全清除^[8],这凸显SMYD5-RPL40 K22甲基化修饰调控轴作为胃癌治疗靶点的临床转化潜力。而复旦大学蓝斐团队基于肝癌的表型研究则发现SMYD5缺失虽不会直接影响体外培养肝癌细胞的生长,但会显著提高其对mTOR通路抑制剂的敏感度。通过构建细胞移植皮下

瘤模型(CDX)和病人组织移植皮下瘤模型(PDX),研究者进一步证明SMYD5敲除与mTOR通路抑制剂联用可有效阻断肝癌进展。此外,肝脏特异性SMYD5敲除小鼠也在原位肝癌模型中表现出显著的抗肿瘤表型^[7],进一步体现RPL40 K22甲基化修饰对肝癌发生发展的重要性。值得注意的是,核糖体蛋白甲基化修饰还被发现与其他翻译后修饰存在联动性,共同调控肿瘤的发生发展。具体而言,甲基转移酶METTL18通过催化核糖体蛋白RPL3 H245甲基化,间接调控原癌基因Src的磷酸化修饰及其下游分子的活性,从而促进HER2阴性乳腺癌的转移^[36]。这一发现不仅为靶向METTL18-RPL3-Src调控轴,精准治疗HER2阴性乳腺癌提供有力的科学依据,也体现核糖体蛋白甲基化修饰在癌症动态调控网络中的功能复杂性。除癌症外,还有相关研究发现核糖体蛋白甲基化修饰可能影响胚胎发育。研究者发现Prmt3基因功能缺失的小鼠胚胎表现出小尺寸的表型,可能是由于缺乏了RPS2 R22的甲基化修饰造成的。这一研究发现揭示了核糖体蛋白甲基化修饰在发育过程中发挥的关键功能,但具体分子机制还需进一步研究阐述^[37]。

尽管针对核糖体蛋白甲基化修饰的系统性表型研究起步较晚,且直接验证其在细胞稳态维持及疾病发生发展中的功能证据仍显不足,但近年来对翻译延伸因子eEF1A和eEF2上存在的赖氨酸甲基化修饰的突破性表型研究,已经有力地揭示了其与癌症发生发展的密切关联,并为核糖体蛋白甲基化的表型研究提供了宝贵的机制性启示与方法学参考。例如,eEF1A K55位点的甲基化修饰在2018年被鉴定由甲基转移酶METTL13催化^[38]。后续研究证实,这种修饰的存在能够增强eEF1A的GTP酶活,从而增强其翻译延伸活性,最终提升细胞整体翻译输出。而这种翻译延伸活性的异常增强能够特异性驱动RAS信号通路激活的胰腺癌与肺癌的恶性进展。通过选择性敲除METTL13或引入K55R突变导致甲基化缺失后,肿瘤细胞的增殖与转移能力出现显著抑制,相关研究成果发表在*Cell*上^[39]。在此基础上,研究者对另一延伸因子eEF2 K525位点的探索扩展了该领域的认知边界。2024年的最新成果表明,由非经典甲基转移酶FAM86A催化的eEF2 K525三甲基化能够通过调控延伸因子与核糖体蛋白RPS23的静电互作界面,优化GTP水解与tRNA易位的偶联效率,从而维持快速增殖细胞的翻译延伸动力学优势。进一步的表型学研究表明,靶向FAM86A-eEF2轴可显著延长

KRAS G12C突变肺癌模型的生存期^[40,41]。值得关注的是,这两个甲基化修饰位点的丢失都不会显著影响正常细胞的功能,凸显了甲基化修饰精准调控癌症发生发展的功能特征。

上述研究共同为深入探索核糖体蛋白甲基化修饰提供了多维度的参考价值:(1) 蛋白甲基化可以通过修饰核糖体互作因子,间接重塑翻译过程,提示直接存在于核糖体蛋白上的甲基化修饰很可能具有类似调控翻译过程的功能;(2) 深入解析催化甲基化修饰位点的酶特异性,有利于结合基因背景找到对应甲基化修饰调控的下游表型;(3) 核糖体相关甲基化修饰具有精准调控翻译的功能,能够最大程度地减少对正常细胞的影响,是该领域潜在治疗策略的核心优势。因此,结合已有核糖体相关蛋白的甲基化研究范例,进一步证明核糖体蛋白甲基化修饰调控肿瘤等疾病发生发展的重要性,将深入推动翻译后表观调控领域从基础机制研究向精准医学治疗跨越,有望为癌症等重大疾病的治疗开辟全新策略。

4 总结与展望

核糖体蛋白甲基化修饰作为一类重要的翻译后修饰,近年来逐渐成为翻译调控领域的研究热点。最新综述指出,现有核糖体靶向疗法临床进展缓慢的主要原因包括靶点有限及选择性差导致药物毒性大等问题^[42]。相比之下,靶向核糖体蛋白甲基化修饰不仅能够提供全新的治疗靶点,还因其精准调控疾病发生发展的特性而可能具有更好的安全性,例如,上文提及的SMYD5特异性敲除小鼠造模实验表明,敲除SMYD5,RPL40 K22位点甲基化水平下降后小鼠仅表现出抗肿瘤发生发展的表型,而对正常生理功能无明显影响。尽管如此,当前该领域的研究仍然面临诸多核心挑战,亟待进一步深入探索:

(1) 分子机制解析缺乏全面性。大量核糖体蛋白甲基化修饰位点的催化酶尚未明确,严重影响我们对于其精准调控的机制理解。更为重要的是,缺乏对修饰动态性(如去甲基化酶的发掘)和时空特异性调控的系统性研究;

(2) 已有表型探究不够深入,且分子功能关联薄弱。目前,许多核糖体蛋白甲基化修饰位点的功能学实验缺乏对上下游通路的深入探索,导致表型实验欠缺验证完整性与结果可信度。这导致我们对这些修饰在细胞生理过程中的具体作用知之甚少的同时,难以将其

与特定生物学表型联系起来;

(3) 环境响应机制尚属空白. 作为翻译后表观调控领域的研究重点, 核糖体蛋白甲基化修饰对外界环境刺激响应的调控机制仍有待探索. 环境因素如氧化应激、营养缺乏和药物刺激等, 都可能影响核糖体的组装与翻译活性. 然而, 目前还不清楚核糖体蛋白甲基化修饰是否参与介导这些环境因素对翻译的影响, 以及其具体的调控机制;

(4) 临床转化面临挑战. 目前针对核糖体蛋白甲基化修饰的临床转化研究仍处于起步阶段. 虽然有研究表明某些核糖体蛋白甲基化修饰与疾病的发生发展密切相关, 但我们尚未开发出能够有效调控这些修饰的临床应用工具. 因此, 需要针对特定核糖体蛋白甲基化修饰开发特异性的小分子抑制剂, 如SETD7抑制剂PFI-2有效降低细胞内RPL29 K5甲基化修饰水平^[15], 或其他干预手段, 为相关疾病的治疗提供新的思路和策略.

基于以上问题, 核糖体蛋白甲基化修饰的研究虽然在近年来取得了显著的进展, 但是仍面临许多挑战. 未来研究首先需利用蛋白互作组学、CRISPR-Cas9文库筛选等高通量技术, 完成高精度核糖体蛋白甲基化修饰调控图谱, 进一步整合单细胞测序技术及活细胞动态成像技术等, 补充时空动态调控机制. 在此基础上, 分析不同环境因素刺激下翻译过程的动态改变, 如SAM(S-腺苷甲硫氨酸)水平波动、营养缺乏等对甲基化修饰的影响, 阐明核糖体蛋白甲基化修饰在细胞响

应环境过程中发挥的关键作用, 分析其潜在上下游信号通路, 进一步构建起与其他翻译后修饰的调控网络, 为后续表型的探究建立完善的组学基础. 此外, 推进靶向已有相关表型的核糖体蛋白甲基化修饰小分子抑制剂开发, 并探究与现有疗法的协同效应, 如免疫治疗增效等, 同样至关重要.

鉴于上述技术方法与研究范式的革新需求, 并结合近期核糖体蛋白甲基化修饰的研究进展, 我们在此提出“表观翻译组学(Epitranslatomics)”这一全新概念框架, 核心聚焦于系统解析核糖体、翻译因子及mRNA上的动态化学修饰, 在翻译水平构建时空特异性的基因表达调控网络. 其主要研究范畴包括RNA修饰、核糖体蛋白修饰、翻译相关因子修饰等, 重点阐明这些修饰对应的酶-底物体系如何响应细胞内外信号, 动态调控翻译过程, 并为靶向翻译的精准治疗提供全新视角.

综上所述, 尽管核糖体蛋白甲基化修饰领域内仍存在催化酶未知、动态调控网络模糊和表型探究缺乏等研究问题, 但“表观翻译组学”理论的提出为系统整合上述挑战提供了框架基础. 通过高通量技术的发展(如单细胞测序、空间转录组分析)与跨学科思维的融合(如人工智能预测、小分子抑制剂开发), 在未来找到特定的核糖体蛋白甲基化修饰“开关”, 并开发对应调控手段, 一定能成为抑制特定疾病发生发展的精准治疗手段.

参考文献

- 1 Murn J, Shi Y. The winding path of protein methylation research: milestones and new frontiers. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 517–527
- 2 Luo M. Chemical and biochemical perspectives of protein lysine methylation. *Chem Rev*, 2018, 118: 6656–6705
- 3 Fuhrmann J, Clancy K W, Thompson P R. Chemical biology of protein arginine modifications in epigenetic regulation. *Chem Rev*, 2015, 115: 5413–5461
- 4 Fischle W, Wang Y, Allis C D. Histone and chromatin cross-talk. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15: 172–183
- 5 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. *Cell Rep*, 2025, 44: 115518
- 6 Silvera D, Formenti S C, Schneider R J. Translational control in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 254–266
- 7 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. *Cell Res*, 2024, 34: 648–660
- 8 Park J, Wu J, Szkop K J, et al. SMYD5 methylation of rpL40 links ribosomal output to gastric cancer. *Nature*, 2024, 632: 656–663
- 9 Chang F N, Navickas I J, Au C, et al. Identification of the methylated ribosomal proteins in HeLa cells and the fluctuation of methylation during the cell cycle. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Nucleic Acids Protein Synthesis*, 1978, 518: 89–94
- 10 Terhorst C, Wittmann-Liebold B, Moller W. 50-S ribosomal proteins. peptide studies on two acidic proteins, A1 and A2, isolated from 50-S ribosomes of *Escherichia coli*. *Eur J Biochem*, 1972, 25: 13–19
- 11 Alix J H, Hayes D. Properties of ribosomes and RNA synthesized by *Escherichia coli* grown in the presence of ethionine. *J Mol Biol*, 1974, 86: 139–159

- 12 Vandrey J P, Goldenberg C J, Eliceiri G L. *In vivo* isotope incorporation patterns into HeLa ribosomal proteins. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Nucleic Acids Protein Synthesis*, 1976, 432: 104–112
- 13 Scolnik P A, Eliceiri G L. Methylation sites in HeLa cell ribosomal proteins. *Eur J Biochem*, 1979, 101: 93–101
- 14 Williamson N A, Ralieggh J, Morrice N A, et al. Post-translational processing of rat ribosomal proteins. *Eur J Biochem*, 1997, 246: 786–793
- 15 Hamidi T, Singh A K, Veland N, et al. Identification of Rpl29 as a major substrate of the lysine methyltransferase Set7/9. *J Biol Chem*, 2018, 293: 12770–12780
- 16 Holm M, Natchiar S K, Rundlet E J, et al. mRNA decoding in human is kinetically and structurally distinct from bacteria. *Nature*, 2023, 617: 200–207
- 17 Natchiar S K, Myasnikov A G, Kratzat H, et al. Visualization of chemical modifications in the human 80S ribosome structure. *Nature*, 2017, 551: 472–477
- 18 Mandal S, Mandal A, Johansson H E, et al. Depletion of cellular polyamines, spermidine and spermine, causes a total arrest in translation and growth in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 2169–2174
- 19 Zhou J, Pang J, Tripathi M, et al. Spermidine-mediated hypusination of translation factor EIF5A improves mitochondrial fatty acid oxidation and prevents non-alcoholic steatohepatitis progression. *Nat Commun*, 2022, 13: 5202
- 20 Dopler A, Alkan F, Malka Y, et al. P-stalk ribosomes act as master regulators of cytokine-mediated processes. *Cell*, 2024, 187: 6981–6993.e23
- 21 Inglis A J, Masson G R, Shao S, et al. Activation of GCN2 by the ribosomal P-stalk. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 4946–4954
- 22 Swiercz R, Person M D, Bedford M T. Ribosomal protein S2 is a substrate for mammalian PRMT3 (protein arginine methyltransferase 3). *Biochem J*, 2005, 386: 85–91
- 23 Hang R, Wang Z, Yang C, et al. Protein arginine methyltransferase 3 fine-tunes the assembly/disassembly of pre-ribosomes to repress nucleolar stress by interacting with RPS2B in *Arabidopsis*. *Mol Plant*, 2021, 14: 223–236
- 24 Hang R, Liu C, Ahmad A, et al. *Arabidopsis* protein arginine methyltransferase 3 is required for ribosome biogenesis by affecting precursor ribosomal RNA processing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 16190–16195
- 25 Wang Z, Zhang X, Liu C, et al. AtPRMT3-RPS2B promotes ribosome biogenesis and coordinates growth and cold adaptation trade-off. *Nat Commun*, 2024, 15: 8693
- 26 Ren J, Wang Y, Liang Y, et al. Methylation of ribosomal protein S10 by protein-arginine methyltransferase 5 regulates ribosome biogenesis. *J Biol Chem*, 2010, 285: 12695–12705
- 27 Larsen S C, Sylvestersen K B, Mund A, et al. Proteome-wide analysis of arginine monomethylation reveals widespread occurrence in human cells. *Sci Signal*, 2016, 9: rs9
- 28 Holvec S, Barchet C, Lechner A, et al. The structure of the human 80S ribosome at 1.9 Å resolution reveals the molecular role of chemical modifications and ions in RNA. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31: 1251–1264
- 29 Geoghegan V, Guo A, Trudgian D, et al. Comprehensive identification of arginine methylation in primary T cells reveals regulatory roles in cell signalling. *Nat Commun*, 2015, 6: 6758
- 30 Malecki J M, Odonohue M F, Kim Y, et al. Human METTL18 is a histidine-specific methyltransferase that targets RPL3 and affects ribosome biogenesis and function. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 3185–3203
- 31 Matsuura-Suzuki E, Shimazu T, Takahashi M, et al. METTL18-mediated histidine methylation of RPL3 modulates translation elongation for proteostasis maintenance. *eLife*, 2022, 11: e72780
- 32 Al-Hadid Q, Roy K, Munroe W, et al. Histidine methylation of yeast ribosomal protein Rpl3p is required for proper 60S subunit assembly. *Mol Cell Biol*, 2014, 34: 2903–2916
- 33 Al-Hadid Q, Roy K, Chanfreau G, et al. Methylation of yeast ribosomal protein Rpl3 promotes translational elongation fidelity. *RNA*, 2016, 22: 489–498
- 34 Petkowski J J, Schaner Tooley C E, Anderson L C, et al. Substrate specificity of mammalian n-terminal α -amino methyltransferase NRMT. *Biochemistry*, 2012, 51: 5942–5950
- 35 Webb K J, Lipson R S, Al-Hadid Q, et al. Identification of protein N-terminal methyltransferases in yeast and humans. *Biochemistry*, 2010, 49: 5225–5235
- 36 Kim H G, Kim J H, Kim K H, et al. METTL18 functions as a phenotypic regulator in src-dependent oncogenic responses of HER2-negative breast cancer. *Int J Biol Sci*, 2024, 20: 4731–4749
- 37 Swiercz R, Cheng D, Kim D, et al. Ribosomal protein rpS2 is hypomethylated in PRMT3-deficient mice. *J Biol Chem*, 2007, 282: 16917–16923
- 38 Jakobsson M E, Malecki J M, Halabelian L, et al. The dual methyltransferase METTL13 targets N terminus and Lys55 of eEF1A and modulates codon-specific translation rates. *Nat Commun*, 2018, 9: 3411

-
- 39 Liu S, Hausmann S, Carlson S M, et al. METTL13 methylation of eEF1A increases translational output to promote tumorigenesis. [Cell](#), 2019, 176: 491–504.e21
- 40 Francis J W, Shao Z, Narkhede P, et al. The FAM86 domain of FAM86A confers substrate specificity to promote EEF2-Lys525 methylation. [J Biol Chem](#), 2023, 299: 104842
- 41 Francis J W, Hausmann S, Ikram S, et al. FAM86A methylation of eEF2 links mRNA translation elongation to tumorigenesis. [Mol Cell](#), 2024, 84: 1753–1763.e7
- 42 Howard G C, Tansey W P. Ribosome-directed cancer therapies: the tip of the iceberg? [Trends Pharmacol Sci](#), 2025, 46: 303–310

Summary for “核糖体蛋白甲基化修饰调控研究的回顾与展望”

Ribosomal protein methylation: recent progress and future directions

Ling Ge, Chenxi He & Fei Lan*

Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University; Shanghai Key Laboratory of Medical Epigenetics, International Laboratory of Medical Epigenetics and Metabolism, Ministry of Science and Technology, Shanghai 200032, China

* Corresponding author, E-mail: fei_lan@fudan.edu.cn

Ribosomal protein methylation, an important post-translational modification (PTM), has emerged as a critical regulatory mechanism in ribosome biogenesis, translational control, and stress adaptation. Over the past five decades, advances in isotope tracing technology, high-throughput protein mass spectrometry, and high-resolution cryo-electron microscopy have transitioned this field from only identifying potential ribosomal proteins with methylation to mapping methylation sites with single-amino-acid resolution and elucidating their functional roles. This review systematically synthesizes the historical breakthroughs and current advances in ribosomal protein methylation research, with a focus on its biological implications and therapeutic potential.

Since the 1970s, isotopic labeling studies unveiled the existence of methylated ribosomal proteins across species. Research in recent decades has enabled site-specific mapping of methylated lysine (K), arginine (R), histidine (H), and N-terminal residues. For example, lysine trimethylation at RPL40 K22, catalyzed by SMYD5, enhances ribosome elongation efficiency and increases translational output, the loss of which has been linked to impaired tumor growth in gastric and hepatocellular carcinomas. Similarly, RPL3 H245 methylation, which is catalyzed by METTL18, maintains translational fidelity by ensuring proper rRNA processing and Tyr codon decoding. Arginine methylation, though less explored, is necessary for correct ribosome assembly, as demonstrated by PRMT5-mediated methylation of RPS10 R158/R160, which facilitates nucleophosmin interactions. Other methylation sites like RPL12 K4, located near the dynamic P-stalk, and RPL36A K53, which potentially coordinates spermidine-mediated tRNA translocation, reflect the diverse roles of methylated ribosomal proteins. Although the characteristics of N-terminal methylation are not clear, it is presumed to be catalyzed by NTMT1, and further functional validation is needed.

Notably, ribosomal protein methylation plays an important role in pathological pathways, particularly in cancer. Hyperproliferative tumors exploit these modifications to sustain high translation efficiency, highlighting their potential as therapeutic targets. For instance, SMYD5 deletion suppresses RPL40K22 methylation, impairing oncogene translation (e.g., ATF6, CCND1) and sensitizing tumors to PI3K/mTOR inhibitors or CAR-T therapy in gastric carcinomas. In HER2-negative breast cancer, METTL18-driven RPL3 methylation indirectly activates Src phosphorylation, promoting metastasis. Beyond oncology, developmental defects in PRMT3-deficient mice also underscore the crucial role of RPS2 R22 methylation in embryogenesis. Recent findings on translation elongation factors, like METTL13-eEF1A K55me2 and FAM86A-eEF2 K525me3, further validate methylation as a druggable target, selectively inhibiting tumors without harming normal cells.

Targeting ribosome-specific methylation “switches” helps advance precision therapies while minimizing off-target effects. However, beyond the progress, many challenges remain in this area. Many methylation sites lack validated methyltransferases or demethylases, leaving the entire regulatory network unclear. Besides, the crosstalk with environmental stimuli and other PTMs remains underexplored. Clinical applications based on ribosomal protein methylation are also challenging, including the lack of available targets and the need for selective and safe small molecule inhibitors. Future efforts should integrate multi-omics analysis and AI-driven prediction to decode spatiotemporal dynamics and context-specific functions of ribosomal protein methylation.

In conclusion, ribosomal protein methylation represents a multidimensional regulatory layer in translational control. Completing mechanistic deficiency and utilizing emerging technologies will unlock its full potential in disease diagnosis and treatment.

ribosomal protein methylation, translational regulation, cancer therapeutics, epitranslatomics

doi: [10.1360/CSB-2025-0351](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-0351)