【药物开发】　　·综 述·

蛋白质精氨酸甲基转移酶与恶性肿瘤发生发展的关系

胡　睿，韩　丽，肖海波*

（上海交通大学医学院附属新华医院心胸外科，上海 200092）

摘要：哺乳动物基因组中存在编码 9 种蛋白质精氨酸甲基转移酶（PRMT）的基因，其蛋白质产物催化 3 种精氨酸甲基化。蛋白质精氨酸甲基化为多元化修饰，涉及信号转导、基因转录、DNA 修复和 mRNA 剪接等。这些生物学改变与恶性肿瘤的发生与转移相关性研究提示，PRMT 的过度表达往往与各种恶性肿瘤有关，因此 PRMT 可能成为某些恶性肿瘤靶向治疗的可行性目标。本文综述 PRMT 的分型与生物学功能，PRMT 与恶性肿瘤发生发展的关系以及 PRMT 抑制剂的研究进展。

关键词：蛋白质精氨酸甲基转移酶(PRMT)；甲基化；恶性肿瘤；靶向治疗

中图分类号：R730；R979.1^{+}9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)08-0559-04

DOI：10.13683/j.wph.2018.08.011

Correlation of protein arginine methyltransferase with the occurrence and development of malignancy

HU Rui, HAN Li, XIAO Hai-bo*

(*Department of Cardiothoracic Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Abstract: The mammalian genomes contain nine genes of encoding protein arginine methyltransferase (PRMT), which can produce the protein catalyzing three types of arginine methylation modification. Protein arginine methylation serves as a diversified post-translational protein modification, as well as involves in signal transduction, gene transcription, DNA damage repair and mRNA splicing pathway. Recent studies have associated such biological changes to the malignancy development and metastasis. Overexpression of PRMT is often associated with various malignancies, which highlights them as potential ideal therapeutic targets for malignancy treatment. This review summarizes the classification and biological functions of PRMT, and its correlation with the occurrence and development of various malignancies including the research progress of PRMT inhibitors.

Key words: protein arginine methyltransferase (PRMT); methylation; malignancy; therapeutic target

精氨酸是一种特殊的氨基酸，其胍基含有 5 个氢键的结合位点且位于易与氢生物性结合受体的部位[1]。精氨酸甲基化是一种常见的转录后修饰反应（PTM），小鼠肝脏的细胞核中大约有 2% 的精氨酸残基被甲基化[2]。目前研究表明，共有 3 种类型的甲基化精氨酸：单甲基化精氨酸（MMA）、对称性双甲基化精氨酸（SDMA）和非对称性双甲基化精氨酸（ADMA）。催化以上 3 种精氨酸甲基化的是蛋白质精氨酸甲基化转移酶（PRMT）家族，此家族包含 9 种 PRMT。根据催化反应类型不同，可将 PRMT 分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型。

大多数 PRMT 的核心结构极其相似，即一种类似环状的同质二聚体，由从头到尾的致密单元组成，每一个单体都有一个活跃的位点，其结合 s- 腺苷 - 甲硫氨酸（AdoMet）和靶向肽或蛋白质底物精氨酰组。PRMT 通常在动物体内和细胞中广泛表达并控制重要细胞过程，影响细胞的生长、增殖和分

收稿日期：2018-04-19；**修回日期：**2018-06-21

作者简介：胡　睿，博士研究生，研究方向：肺部肿瘤学。

通信作者：肖海波，主任医师，博士，研究方向：肺部肿瘤学。

化。这些酶的调节作用可能与某些疾病的发病机制有关，包括恶性肿瘤[3]。本文阐述 PRMT 的分型与生物学功能，PRMT 与恶性肿瘤发生发展的关系以及 PRMT 抑制剂的研究进展。

1 PRMT 分型和生物学功能

根据底物不同，精氨酸甲基化分为组蛋白和非组蛋白甲基化。组蛋白甲基化在基因转录中起到至关重要的作用，PRMT 与转录因子结合催化组蛋白精氨酸甲基化发挥共激活因子的作用从而参与基因转录的调控。非组蛋白甲基化是一种普遍存在的修饰方式，通过甲基化非组蛋白（包括转录因子、细胞信号分子和肿瘤相关蛋白等）修饰影响各种重要的细胞过程，如 RNA 剪接、DNA 修复、信号转导和细胞代谢等[4]。多数 PRMT 都是由纯化的重组蛋白构成的，表明这些酶在未处理或 PTM 的情况下显示基本活性。PRMT 活性的调控可以通过 PTM、与调控蛋白结合、亚细胞分离和影响酶 - 基质相互作用而实现。此外，控制 PRMT 的 mRNA 还受某些微小 RNA（miRNA）的调控[5-6]。

1.1 Ⅰ型 PRMT

Ⅰ型 PRMT 主要催化 ADMA 的生成，主要成员包括 PRMT 1、PRMT 2、PRMT 3、PRMT 4［也称为共激活因子相关的精氨酸甲基转移酶 1（CARM 1）］、PRMT 6 和 PRMT 8。

PRMT 1 是生物体内最普遍的Ⅰ型 PRMT，因与酵母中的精氨酸甲基转移酶 Hmt1/Rmt1 序列高度同源被鉴定出来[7]。PRMT 1 可甲基化某些核不均一性核糖核蛋白（hnRNP）分子且这种甲基化对这些蛋白在细胞浆及细胞核间的穿梭发挥作用[8-9]。研究发现，PRMT 1 完全敲除小鼠在胚胎期就发生死亡[10]。已有研究报道，PRMT 1 与反应产物及 GAR 基序形成复合物的晶体结构[11-13]。

PRMT 2 的结构特征是在蛋白结构的 N 末端有一个 SH 3 结构域。与 PRMT 1 不同的是，PRMT 2 与 Rmt 1 不同源，也不能甲基化任何已知的 PRMT 1 底物。尽管还没有证明 PRMT 2 有甲基转移酶活性，但其在体内可能参与转录调控。

PRMT 3 特有的结构特点是在其 N 端有一个锌指结构，是其底物识别模块[14]。40S 的核糖体蛋白 S2（rpS2）是哺乳动物 PRMT 3 的锌指结构依赖性底物。目前研究认为，在裂殖酵母中也存在相同的酶底物（PRMT 3.rpS2）结合[15]，破坏机体内的 *PRMT 3* 基因将导致游离的 40S、60S 亚单位比值失衡，说明 PRMT 3 可能参与了核糖体组装。

PRMT 4 可促进性激素敏感的启动子的转录。研究显示，PRMT 4 可甲基化组蛋白 H3 的 N 端（R2、17、26）和 C 端（R128、129、131、134）的精氨酸残基，增强谷氨酸受体相互作用蛋白（GRIP）1 介导的雌激素受体驱动的转录活化。

PRMT 6 是 PRMT 家族中惟一能发生自身甲基化的酶。与 PRMT 1 一样，PRMT 6 可以甲基化 GAR 基序。在体外，PRMT 6 甲基化组蛋白 H3 和 H4。除此之外 PRMT 6 参与人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白的甲基化。

PRMT 8 的 N 末端有一个含 14 个酰基基序的独特结构，后者有利于 PRMT 8 与质膜结合，其具体的生理功能不详[16]。

1.2 Ⅱ型 PRMT

与Ⅰ型 PRMT 不同的是，Ⅱ型 PRMT（PRMT 5、PRMT 7 和 PRMT 9）主要催化 SDMA 的生成。近年来，Ⅱ型 PRMT 尤其是 PRMT 5 的生物学作用受到了广泛关注。PRMT 5 可甲基化组蛋白 H2A、H3 和 H4。在细胞浆中，PRMT 5 可甲基化 Sm 蛋白，提示其可参与 snRNP 的形成。细胞核内的 PRMT 5 依赖于其甲基化组蛋白 H3R8 的功能与转录延伸因子 SPT 4 和 SPT 5 相互作用，这些转录因子可与染色质重塑蛋白 BRGl 和 BRM 形成复合物[17]。

PRMT 7 是一种共价二聚体，含有两个潜在的 AdoMet 结合基序，删除其中任何一个都会使其丧失甲基转移酶活性。PRMT 7 可甲基化髓磷脂碱性蛋白、组蛋白 H2A 和 H4。一项研究药物诱导性肾病易感位点的研究表明，PRMT 7 可能是治疗肾病的候选位

点[18]。在某些底物上，PRMT 7 是一种Ⅲ型酶，只催化产生 MMA 产物[19]。

与 PRMT 7 一样，PRMT 9 也有两个 AdoMet 结合序列。体外 PRMT 9 可甲基化组蛋白 H2A 和 H4，但其具体的生物学功能还有待进一步研究。

2　PRMT 与恶性肿瘤发生发展的关系

在恶性肿瘤患者中，PRMT 往往会上调，PRMT 异常表达可能与恶性肿瘤发生发展有关。已有研究发现，在永生型成纤维细胞中过表达 PRMT 5 可促进细胞增殖，诱导其发生无限增殖，提示 PRMT 5 可能是潜在的原癌基因且可能在肿瘤细胞中表达有所改变[17]。

2.1　PRMT 与白血病和淋巴瘤

PRMT 5 在淋巴瘤、白血病患者中表达均上调。在对套细胞淋巴瘤（MCL）的细胞系及患有此病的患者临床样本的研究中发现，PRMT 5 的表达均有不同程度的上调[20]。研究中还发现，PRMT 5 水平升高可导致 MCL 细胞系及临床样本中 H3R8、H4R3 对称性甲基化（me2s）水平增加；而当 PRMT 5 被抑制时，淋巴瘤细胞的增殖和转移活性被抑制。*myc* 基因移位可促进 Burkitt 淋巴瘤，最近研究发现，*myc* 可上调 PRMT 5 的表达，促进肿瘤细胞周期的进展。研究发现，PRMT 5 可通过调节 Krüppel 样因子（KLF4）的蛋白水平来促进癌变，这是因为 PRMT5 的 KLF4 甲基化阻止了 VHL 的泛素化修饰，导致 KLF4 的积累，使 KLF4 的靶点增多。PRMT 5 是 EB 病毒（EBV）驱动 B 细胞转化和维持恶性表型的关键。Alinari 等[21]发现，抑制 PRMT 5 也能抑制 EBV 驱动的 B 细胞转化，从而阻止 B 细胞淋巴瘤恶性表型的进展。

2.2　PRMT 与肺癌

Elakoum 等[22]报道，在 60 例非小细胞肺癌（NSCLC）患者的样本中，检测到 *PRMT 1* 和 *CARM 1* 基因过度表达。研究发现，PRMT 1 是通过转录因子 Twist 1 的甲基化参与了 NSCLC 肿瘤细胞的增殖和转移，Twist 1 可抑制 E-cadherin 从而促进上皮间充质转化（EMT），通过 EMT，NSCLC 肿瘤细胞可更有效地迁移和入侵。

与正常组织相比，PRMT 5 和 MEP 50 在肺腺癌和肺鳞癌中的表达显著增加。PRMT 5 和 MEP 50 通过组蛋白 H3R2me2s 发挥基因激活作用，而通过 H4R3me2s 发挥基因抑制的作用。因此，PRMT 5 介导了染色质上的活化性和抑制性信号，从而发挥调控细胞黏附和迁移、形态学改变的基因转录作用，这些都是恶性肿瘤细胞转移的关键[23]。

2.3　PRMT 与乳腺癌

雌激素和 ERα 信号途径活性的改变在乳腺癌的发生发展过程中起着重要的作用，而 ERα 共调节因子的变化，是导致 ERα 信号途径活性改变的重要原因。正常情况下，绝经后的妇女雌激素水平下降，而 ERα 转录活性却在绝经后的乳腺癌患者中表现增强。钟警等[24]采用实时逆转录 - 聚合酶链反应（RT-PCR）法检测 *PRMT 2* 基因在不同乳腺癌细胞株中的表达，检测在 ER 拮抗剂 4- 羟基他莫昔芬作用下过表达 *PRMT 2* 基因对 *SKBR-3* 细胞增殖的影响。结果发现，*PRMT 2* 基因在 ERα 阳性乳腺癌细胞株中表达水平明显高于 ERα 阴性乳腺癌细胞株；在转染 *PRMT 2* 基因的 SKBR-3 细胞株中，雌激素反应元件 - 荧光素酶报告基因的转录活性明显升高，但其对 4- 羟基他莫昔芬处理的敏感性降低无明显差异。研究结果提示，*PRMT 2* 基因表达的多少及部位与乳腺癌细胞中 ERα 的表达密切相关，而外源性 *PRMT 2* 基因在乳腺癌 *SKBR-3* 细胞中稳定表达使细胞对雌激素的敏感性降低，但不增加细胞对 ER 拮抗剂 4- 羟基他莫昔芬的耐药性。

3　PRMT 抑制剂

PRMT 有可能成为治疗恶性肿瘤的靶点，目前多项研究正致力于开发 PRMT 抑制剂作为恶性肿瘤的治疗药物[25-26]。已有的 PRMT 抑制剂分为泛精氨酸甲基化转移酶抑制剂和特异性精氨酸甲基化酶抑制剂。前者包括 AMI-1，一种细胞渗透性的蛋白精氨酸 N- 甲基转移酶抑制剂，可抑制人 PRMT 1；后者包括选择性 PRMT 5 抑制剂 EPZ015666，临床前

研究显示，EPZ015666 对非霍奇金淋巴瘤和一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤具有剂量依赖的抗肿瘤活性[27]。然而，PRMT 抑制剂的开发仍处于起步阶段，针对 PRMT 特异性、有效性的小分子抑制剂研究将成为今后几年此领域的研究热点和重点。

4 小结和展望

最初有关 PRMT 与恶性肿瘤关系的研究均为间接的，近年来研究发现，蛋白甲基化修饰，尤其是非组蛋白甲基化，在细胞分化、增殖、维持细胞特性等方面具有重要作用，因而 PRMT 逐渐成为研究热点。尽管这个新生的领域缺少一些关键的模型系统、试剂和基本的肿瘤生物学理论基础，随着对 PRMT 甲基化机制的深入探索，我们将更好地理解精氨酸甲基化修饰在肿瘤生物学中的作用和分子机制，有望研究出精准靶向治疗恶性肿瘤的 PRMT 特异性抑制剂。

参考文献：

[1] Bedford MT, Clarke SG. Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why[J]. Mol Cell, 2009, 33(1): 1-13.

[2] Yu Z, Chen T, Hebert J, *et al*. A mouse PRMT1 null allele defines an essential role for arginine methylation in genome maintenance and cell proliferation[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(11): 2982-2996.

[3] Hu H, Qian K, Ho MC, *et al*. Small molecule inhibitors of protein arginine methyltransferases[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(3): 335-358.

[4] 文君，闵雪洁，赵小平. 蛋白质精氨酸甲基转移酶在肿瘤中的作用及机制研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(6): 843-846.

[5] Li B, Liu L, Li X, *et al*. miR-503 suppresses metastasis of hepatocellular carcinoma cell by targeting PRMT1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(4): 982-987.

[6] Koh CM, Bezzi M, Low DH, *et al*. MYC regulates the core pre-mRNA splicing machinery as an essential step in lymphomagenesis[J]. Nature, 2015, 523(7558): 96-100.

[7] Choi JA, Jung YS, Kim JY, *et al*. Inhibition of breast cancer invasion by TIS21/BTG2/Pc3-Akt1-Sp1-Nox4 pathway targeting actin nucleators, mDia genes[J]. Oncogene, 2016, 35(1): 83-93.

[8] Herrmann F, Bossert M, Schwander A, *et al*. Arginine methylation of scaffold attachment factor A by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein particle-associated PRMT1[J]. J Biol Chem, 2004, 279(47): 48774-48779.

[9] 侯广杰. PRMT1结合并增强HMGCR活性对食管鳞癌细胞增殖能力的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(38): 19-22.

[10] Pawlak MR, Scherer CA, Chen J, *et al*. Arginine N-methyltransferase 1 is required for early postimplantation mouse development, but cells deficient in the enzyme are viable[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(13): 4859-4869.

[11] Cura V, Troffer-Charlier N, Wurtz JM, *et al*. Structural insight into arginine methylation by the mouse protein arginine methyltransferase 7: a zinc finger freezes the mimic of the dimeric state into a single active site[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2014, 70(Pt 9): 2401-2412.

[12] Zhang X, Cheng X. Structure of the predominant protein arginine methyltransferase PRMT1 and analysis of its binding to substrate peptides[J]. Structure, 2003, 11(5): 509-520.

[13] 贾荟，杜超豪，郑胡镛. PRMT1通过精氨酸甲基化作用修饰剪接因子SF2/fASF[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(3): 216-220.

[14] Tang J, Gary JD, Clarke S, *et al*. PRMT 3, a type Ⅰ protein arginine N-methyltransferase that differs from PRMT1 in its oligomerization, subcellular localization, substrate specificity, and regulation[J]. J Biol Chem, 1998, 273(27): 16935-16945.

[15] Bachand F, Silver PA. PRMT3 is a ribosomal protein methyltransferase that affects the cellular levels of ribosomal subunits[J]. EMBO J, 2004, 23(13): 2641-2650.

[16] Lee J, Sayegh J, Daniel J, *et al*. PRMT 8, a new membrane-bound tissue-specific member of the protein arginine methyltransferase family[J]. J Biol Chem, 2005, 280(38): 32890-32896.

[17] Pal S, Baiocchi RA, Byrd JC, *et al*. Low levels of miR-92b/96 induce PRMT5 translation and H3R8/H4R3 methylation in mantle cell lymphoma[J]. EMBO J, 2007, 26(15): 3558-3569.

[18] Zheng Z, Schmidt-Ott KM, Chua S, *et al*. A mendelian locus on chromosome 16 determines susceptibility to doxorubicin nephropathy in the mouse[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(7): 2502-2507.

（下转第 573 页）

glypican-3 expression in hepatocellular carcinoma:A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(4): e9702-e9702.

[30] Li B, Liu H, Shang HW, *et al*. Diagnostic value of glypican-3 in alpha fetoprotein negative hepatocellular carcinoma patients[J]. Afr Health Sci, 2013, 13(3): 703-709.

[31] Xu WJ, Guo BL, Han YG, *et al*. Diagnostic value of alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 in hepatocellular carcinomas with low AFP levels[J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 12069-12074.

[32] 付超, 齐军, 李学祥, 等. 高尔基体蛋白73(GP73)检测在肝细胞癌中的应用价值[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(8): 553-556.

[33] Graveel CR, Calderone HM, Westerhuis JJ, *et al*. Critical analysis of the potential for microRNA biomarkers in breast cancer management[J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2015, 7: 59-79.

[34] Wang RJ, Zheng YH, Wang P, *et al*. Serum miR-125a-5p, miR-145 and miR-146a as diagnostic biomarkers in non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 765-771.

[35] Ribeiro J, Sousa H. MicroRNAs as biomarkers of cervical cancer development: A literature review on miR-125b and miR-34a[J]. Mol Bio Rep, 2014, 41(3): 1525-1531.

[36] Yang N, Ekanem NR, Sakyi CA, *et al*. Hepatocellular carcinoma and microRNA: New perspectives on therapeutics and diagnostics[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 81: 62-74.

[37] Musilova K, Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex[J]. Leukemia, 2015, 29(5): 1004-1017.

[38] Xu J, Wu C, Che X, *et al*. Circulating microRNAs, miR-2l, miR-122, and miR-223, in patients with atocellular carcinoma or chronic hepatitis[J]. Mol Carcinog, 2011, 50(2): 136-142.

[39] Shen Q, Fan J, Yang XR, *et al*. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(8): 817-826.

[40] Bellam N, Pasche B. Tgf-beta signaling alterations and colon cancer[J]. Cancer Treat Res, 2010, 155: 85-103.

[41] Liu ZM, Tseng HY, Tsai HW, *et al*. Transforming growth factor beta-interacting factor-induced malignant progression of hepatocellular carcinoma cells depends on superoxide production from Nox4[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 84: 54-64.

（责任编辑：王　佳）

（上接第 562 页）

[19] Ferreira de Freitas R, Eram MS, Smil D, *et al*. Discovery of a potent and selective coactivator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1) inhibitor by virtual screening[J]. J Med Chem, 2016, 59(14): 6838-6847.

[20] Tee WW, Pardo M, Theunissen TW, *et al*. Prmt 5 is essential for early mouse development and acts in the cytoplasm to maintain ES cell pluripotency[J]. Genes Dev, 2010, 24(24): 2772-2777.

[21] Alinari L, Mahasenan KV, Yan F, *et al*. Selective inhibition of protein arginine methyltransferase 5 blocks initiation and maintenance of B-cell transformation[J]. Blood, 2015, 125(16): 2530-2543.

[22] Elakoum R, Gauchotte G, Oussalah A, *et al*. CARM 1 and PRMT 1 are dysregulated in lung cancer without hierarchical features[J]. Biochimie, 2014, 97: 210-218.

[23] Avasarala S, Van Scoyk M, Karuppusamy Rathinam MK, *et al*. PRMT1 Is a novel regulator of epithelial-mesenchymal-transition in non-small cell lung cancer[J]. J Biol Chem, 2015, 290(21): 13479-13489.

[24] 钟警, 陈亚军. 蛋白质精氨酸甲基转移酶2在乳腺癌细胞中的表达及其对SKBR-3细胞生长特性的影响[J]. 肿瘤, 2010, 30(12): 991-993.

[25] Yost JM, Korboukh I, Liu F, *et al*. Targets in epigenetics: inhibiting the methyl writers of the histone code[J]. Curr Chem Genomics, 2011, 5(Suppl 1): 72-84.

[26] Luo M. Current chemical biology approaches to interrogate protein methyltransferases[J]. ACS Chem Biol, 2012, 7(3): 443-463.

[27] Chan-Penebre E, Kuplast KG, Majer CR, *et al*. A selective inhibitor of PRMT5 with *in vivo* and *in vitro* potency in MCL models[J]. Nat Chem Biol, 2015, 11(6): 432-437.

（责任编辑：赵绪韬）