

# 蛋白质精氨酸甲基转移酶5在心血管疾病中的研究进展

王贺 袁扬 宁小平 张冠鑫 徐志云

**【摘要】** 蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5) 是 II 型精氨酸甲基转移酶, 其通过多种途径参与机体的病理生理过程, 涉及心血管、消化、免疫、血液等多个系统。PRMT5 可以改变细胞形态, 调节细胞的生长过程。在心血管疾病方面, PRMT5 可以抑制心肌肥厚, 促进炎性因子聚集及粥样斑块形成, 参与内皮细胞的血管生成及心肌  $\text{Na}^+$  通道表达。PRMT5 特异性抑制剂的出现, 使 PRMT5 可作为潜在治疗靶点, 用于治疗心血管疾病。

**【关键词】** 蛋白质精氨酸甲基转移酶; 蛋白质甲基化; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.06.008

蛋白质甲基化是重要的表观遗传修饰, 蛋白质精氨酸甲基转移酶 (PRMTs) 作为这一过程中重要的调节剂, 在 DNA 复制、损伤后修复、转录、mRNA 剪接、翻译和细胞信号转导中发挥关键作用。PRMTs 催化甲基从 *s*-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 转移到精氨酸的胍基氮原子上, 形成甲基精氨酸和 *s*-腺苷同型半胱氨酸。目前已经报道了 11 种 PRMTs, 并根据其催化活性分为 4 种类型, I 型包括 PRMT1~4、PRMT6 和 PRMT8, 催化形成单甲基精氨酸 (MMA) 和不对称二甲基精氨酸 (aDMA); II 型包括 PRMT5 和 PRMT9, 催化形成 MMA 和对称二甲基精氨酸 (sDMA); III 型为 PRMT7, 仅催化形成 MMA, IV 型目前仅在酵母中发现, 催化形成  $\delta$ -单甲基精氨酸 ( $\delta$ -NMA) [1]。关于 PRMT5 的研究最为广泛和深入。PRMT5 涉及多种信号通路并控制细胞生长, 可以作为小分子抑制剂作用的靶点 [2-3], 本文介绍了 PRMT5 在心血管领域的研究进展。

## 1 PRMT5的基本结构与生物特性

PRMT5 最早于 1999 年在研究 Janus 激酶 2 (JAK2) 时被发现 [4]。不同物种之间的 PRMT5 基因相对稳定, 保守性较高。人类 PRMT5 基因位于染色体 14q11.2, 大小为 1 911 bp, 潜在核心启动子在 1 014~1 064 bp 处 [5]。PRMT5 蛋白由 637 个氨基酸组成, 相对分子质量为 10 157,

等电点为 5.88, 不稳定系数为 44.33, 是酸性蛋白分子。PRMT5 属于亲水蛋白, 无明显的信号肽及跨膜结构, 表明其可能不参与物质跨膜运输。PRMT5 大部分位于细胞质中, 也有部分位于细胞核, 主要的二级结构是  $\alpha$ -螺旋和无规则卷曲 [6]。单体结构的 N 末端是 TIM 桶状结构域, 中间是 Rossman 折叠结构域, C 末端是  $\beta$ -barrel 结构域 [7-8]。

绝大多数 PRMT5 在体内发挥作用需要与甲基伴侣蛋白 50 (MEP50) 形成复合物。MEP50 属于 WD40 蛋白, 是蛋白精氨酸甲基转移酶复合物的的重要组成部分, 它与 PRMT5 形成八聚体复合物 [9]。这一过程首先通过 C 末端的  $\beta$ -barrel 结构域将 4 个 PRMT5 聚合形成内部结构, 而后, 4 个 MEP50 分子结合在 PRMT5 的 N 末端。这种八聚体结构可以稳定 PRMT5 复合物并增强其甲基转移酶活性, 而中间部分的 Rossman 折叠区域具有甲基转移活性, 能够结合 SAM 并催化甲基转移 [8,10]。作为主要的 II 型精氨酸甲基转移酶, PRMT5 可以甲基化多个靶点, 包括组蛋白 (H2A、H3、H4 和 Sm 蛋白)、核仁蛋白、p53、核因子  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ )、转录因子 E2F1、甲基 CpG 结合域蛋白 2 (MBD2)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等, 参与肺癌、胰腺癌、肝癌、淋巴瘤、神经系统及免疫系统等多种疾病的发病 [11-20]。

## 2 PRMT5与心血管疾病

心血管疾病的发生发展是由遗传和环境因素

基金项目: 国家自然科学基金 (81770269)

作者单位: 200433 上海, 海军军医大学长海医院心血管外科

通信作者: 徐志云, E-mail: xuzhiyun\_ch@163.com

共同作用的结果<sup>[21]</sup>,是我国城乡居民的主要死亡原因。目前已经发现 PRMT5 参与心肌细胞肥大、动脉粥样硬化、血管形态发育等重要过程,有望成为心血管疾病新的治疗靶点。

### 2.1 PRMT5与心肌细胞肥大

心肌肥厚是心脏的代偿性机制,心脏负荷增加时,为了维持有效的射血量,心肌细胞在神经-体液机制的作用下发生肥大,最终导致心力衰竭和心律失常<sup>[22]</sup>。在心肌肥厚的患者中,*HoxA9* 基因表达升高<sup>[23]</sup>,PRMT5 可使 *HoxA9* 发生对称二甲基化并抑制其表达,破坏 *HoxA9* 与脑钠肽 (BNP) 启动子的结合,进而保护心肌细胞,抑制心肌肥大<sup>[24]</sup>。GATA4 是人心脏源性转录因子,其编码基因的突变可以导致心脏间隔缺损和心肌病,是维持心脏正常发育和心功能所必需的<sup>[25]</sup>,PRMT5 可以使 GATA4 甲基化,抑制其转录活性,减弱 GATA4 在心肌细胞中的致肥厚作用<sup>[26]</sup>。上述研究提示 PRMT5 可抑制心肌细胞肥大,或可成为预防心肌肥厚和心力衰竭的靶点。

### 2.2 PRMT5与冠状动脉粥样硬化性心脏病

临床上常用来预测冠状动脉粥样硬化性心脏病的血液学指标有心肌酶谱和血脂等<sup>[27]</sup>。研究发现,外周血中 PRMT5 较低的患者易发生急性心肌梗死 (AMI),PRMT5 低表达是 AMI 发生的独立危险因素<sup>[28]</sup>。粥样斑块的形成是血管内皮损伤与多种炎症因子共同驱动的结果,CXC 趋化因子配体 (CXCL) 10 和 CXCL11 具有促进白细胞募集、黏附和渗出作用,PRMT5 可促进二者表达,从而间接促使内皮损伤和斑块形成<sup>[29-30]</sup>。上述研究提示 PRMT5 在促进动脉粥样硬化过程中发挥着双向作用。

### 2.3 PRMT5与血管形成

人体的血管网络一般处于静止状态,但在某些因素刺激下具有强大的再生能力,如肉芽肿和肿瘤形成过程中会有新的血管形成<sup>[31]</sup>。血管生成是靠内皮细胞增殖到周围基质中,并形成连接相邻血管的固体芽来实现的<sup>[32]</sup>,黏附因子在其中发挥重要作用。*ETS* 基因是体内编码黏附因子、控制胚胎发育和血管生成的重要基因,PRMT5 通过控制 *ETS* 基因的转录因子 ETV-2 的表达来调节血管生成,PRMT5 不是通过转移甲基发挥作用,而是作为支架蛋白促进染色质环化来调控目的基因表达<sup>[33]</sup>。PRMT5 的这种作用虽然属于基因的表现遗传控制,

但是独立于其催化活性,这在心血管领域较为独特<sup>[34]</sup>。此外,在血管内皮细胞中,PRMT5 还可以调节组蛋白 H4R3 和 H3R2 的对称二甲基化水平,参与血管的发育和血管屏障的形成<sup>[35]</sup>。这些研究结果提示 PRMT5 具有影响血管生成的重要作用。

### 2.4 PRMT5与心肌电生理活动

心肌细胞外的  $\text{Na}^+$  通过选择性电压门控离子通道进入心肌细胞,引起细胞去极化,触发心脏收缩活动。Nav1.5 通道蛋白是复杂的大分子跨膜蛋白,参与心脏细胞动作电位的形成及电冲动的传导<sup>[36]</sup>。Nav1.5 翻译后需进行精氨酸甲基化修饰<sup>[37]</sup>,PRMT5 和 PRMT3 催化这一过程。正常生理条件下,PRMT5 可以促进 Nav1.5 的表达,增加心肌电流密度,从而使心肌收缩增强<sup>[18,38]</sup>。PRMT5 参与电生理活动的特性有望为研发抗心律失常药物提供新的方向。

## 3 PRMT5抑制剂的研究进展

PRMT5 参与多种疾病发病过程,但目前尚无 PRMT5 抑制剂被批准用于心血管疾病的治疗,仍停留于基础研究阶段,主要原因是 PRMT5 抑制剂特异性较差,多是泛蛋白甲基转移酶抑制剂<sup>[39]</sup>。

PRMT5 抑制剂主要分为 3 类,为 SAM 类似物、N-烷基-9H-吡啶类似物、四氢异喹啉依赖的抑制剂<sup>[40-41]</sup>。SAM 类似物以 DS-437 和 MTA 为代表,它们能够与 SAM 竞争性结合到 PRMT5 的催化结构域上,从而起到抑制 PRMT5 的作用。DA-437 是双特异性 PRMT5 和 PRMT7 抑制剂<sup>[42]</sup>;甲基硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 是蛋氨酸回收途径的关键酶,MTA 是类似 MTAP 的底物,它能够在 MTAP 缺失的细胞中增强 PRMT5 的抑制作用<sup>[43-44]</sup>。N-烷基-9H-吡啶类似物有 CMP5、HLCL-61 和 HLCL-65<sup>[45]</sup>。CMP5 通过抑制 PRMT5 甲基转移酶活性,选择性阻止组蛋白 H4R3 的对称二甲基化,从而阻断 B 细胞活化,可以用于治疗多发性硬化<sup>[46]</sup>;HLCL-61 通过抑制 PRMT5,使微小 RNA (miRNA) -29b 的表达显著增加,抑制急性髓系白血病 (AML) 进展;HLCL-65 是 HLCL-61 类似物,HLCL-65 可通过抑制 PRMT5,抑制慢性淋巴细胞白血病且对自身免疫性脑脊髓炎也有一定治疗效果<sup>[47]</sup>。四氢异喹啉依赖的抑制剂包括 EPZ015666、EPZ015866、EPZ015938 (GSK3326595) 等,是通过高通量筛选方法合成的化合物,能够阻

断 PRMT5, 优点是特异性高, 缺点是体内清除率低。EPZ015666 与 SAM 为非竞争性抑制, 也是研究 PRMT5 在疾病状态中生物学特性的参考抑制剂<sup>[48-49]</sup>。除了上述常用的 PRMT5 抑制剂, 还有 C220、GSK591、JNJ-64619178 等, 涉及肺癌、造血系统恶性肿瘤、类风湿关节炎、神经纤维瘤、骨肿瘤等多种疾病, 均处于基础研究阶段<sup>[50]</sup>。

#### 4 小结

蛋白质的甲基化修饰是体内重要的生物学过程, PRMT5 是这一过程关键的调节酶。在心血管疾病方面, PRMT5 可以抑制心肌肥厚, 促进炎症因子聚集及粥样斑块形成, 参与内皮细胞的血管生成及心肌 Na<sup>+</sup>通道表达等。随着研究的深入, PRMT5 有望成为治疗心血管疾病的新靶点。

#### 参 考 文 献

- [1] Blanc RS, Richard S. Arginine methylation: the coming of Age[J]. Mol Cell, 2017, 65(1):8-24.
- [2] Wang YB, Li QL, Liu CY, et al. Protein arginine methyltransferase 5 (Prmt5) is required for germ cell survival during mouse embryonic development [J]. Biol Reprod, 2015, 92(4):104.
- [3] Prabhu L, Wei H, Chen L, et al. Adapting AlphaLISA high throughput screen to discover a novel small-molecule inhibitor targeting protein arginine methyltransferase 5 in pancreatic and colorectal cancers[J]. Oncotarget, 2017, 8(25):39963-39977.
- [4] Pollack BP, Kotenko SV, He W, et al. The human homologue of the yeast proteins Skb1 and Hsl7p interacts with Jak kinases and contains protein methyltransferase activity[J]. J Biol Chem, 1999, 274(44):31531-31542.
- [5] Zhu F, Rui LX. PRMT5 in gene regulation and hematologic malignancies[J]. Genes Dis, 2019, 6(3):247-257.
- [6] 郭萍, 任晨霞, 麻丽霞, 等. 人PRMT5基因的生物信息学分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(5):2259-2264.
- [7] Ho MC, Wilczek C, Bonanno JB, et al. Structure of the arginine methyltransferase PRMT5-MEP50 reveals a mechanism for substrate specificity[J]. PLoS One, 2013, 8(2):e57008.
- [8] Antonysamy S, Bonday Z, Campbell RM, et al. Crystal structure of the human PRMT5-MEP50 complex[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(44):17960-17965.
- [9] Antonysamy S. The structure and function of the PRMT5-MEP50 complex[J]. Subcell Biochem, 2017, 83:185-194.
- [10] Sun LT, Wang MZ, Lv ZY, et al. Structural insights into protein arginine symmetric dimethylation by PRMT5[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(51):20538-20543.
- [11] Karkhanis V, Hu YJ, Baiocchi RA, et al. Versatility of PRMT5-induced methylation in growth control and development[J]. Trends Biochem Sci, 2011, 36(12):633-641.
- [12] Xiao WD, Chen XQ, Liu LS, et al. Role of protein arginine methyltransferase 5 in human cancers[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114:108790.
- [13] Andreu-Pérez P, Esteve-Puig R, de Torre-Minguella C, et al. Protein arginine methyltransferase 5 regulates ERK1/2 signal transduction amplitude and cell fate through CRAF[J]. Sci Signal, 2011, 4(190):ra58.
- [14] Huang JH, Zheng YH, Zheng X, et al. PRMT5 promotes EMT through regulating Akt activity in human lung cancer[J]. Cell Transplant, 2021, 30:9636897211001772.
- [15] Li Y, Chitnis N, Nakagawa H, et al. PRMT5 is required for lymphomagenesis triggered by multiple oncogenic drivers[J]. Cancer Discov, 2015, 5(3):288-303.
- [16] Pastore F, Bhagwat N, Pastore A, et al. PRMT5 inhibition modulates E2F1 methylation and gene-regulatory networks leading to therapeutic efficacy in JAK2V617F-mutant MPN[J]. Cancer Discov, 2020, 10(11):1742-1757.
- [17] Kim H, Ronai ZA. PRMT5 function and targeting in cancer[J]. Cell Stress, 2020, 4(8):199-215.
- [18] Stopa N, Krebs JE, Shechter D. The PRMT5 arginine methyltransferase: many roles in development, cancer and beyond[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(11):2041-2059.
- [19] Huddleston JE. Development: a new move for PRMT5[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(2):76.
- [20] Hsu JM, Chen CT, Chou CK, et al. Crosstalk between Arg 1175 methylation and Tyr 1173 phosphorylation negatively modulates EGFR-mediated ERK activation[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2):174-181.
- [21] Riggs DW, Yeager RA, Bhatnagar A. Defining the human envirome: an omics approach for assessing the environmental risk of cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2018, 122(9):1259-1275.
- [22] Maillat M, van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(1):38-48.
- [23] Zhou GL, Li C, Feng J, et al. lncRNA UCA1 is a novel regulator in cardiomyocyte hypertrophy through targeting the miR-184/HOXA9 axis[J]. Cardiorenal Med, 2018, 8(2):130-139.
- [24] Cai SD, Liu R, Wang PX, et al. PRMT5 prevents cardiomyocyte hypertrophy via symmetric dimethylating HoxA9 and repressing HoxA9 expression[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:600627.
- [25] Ang YS, Rivas RN, Ribeiro AJS, et al. Disease model of GATA4 mutation reveals transcription factor cooperativity in human cardiogenesis[J]. Cell, 2016, 167(7):1734-1749.
- [26] Chen M, Yi B, Sun JX. Inhibition of cardiomyocyte hypertrophy by protein arginine methyltransferase 5[J]. J Biol Chem, 2014, 289(35):24325-24335.
- [27] Wong MCS, Zhang DX, Wang HHX. Rapid emergence of atherosclerosis in Asia: a systematic review of coronary

- atherosclerotic heart disease epidemiology and implications for prevention and control strategies[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(4):257-269.
- [28] Tan BC, Liu Q, Yang LP, et al. Low expression of PRMT5 in peripheral blood may serve as a potential independent risk factor in assessments of the risk of stable CAD and AMI[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):31.
- [29] Harris DP, Bandyopadhyay S, Maxwell TJ, et al. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  induction of CXCL10 in endothelial cells requires protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5)-mediated nuclear factor (NF)- $\kappa$ B p65 methylation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(22):15328-15339.
- [30] Harris DP, Chandrasekharan UM, Bandyopadhyay S, et al. PRMT5-mediated methylation of NF- $\kappa$ B p65 at Arg174 is required for endothelial CXCL11 gene induction in response to TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  costimulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148905.
- [31] Betz C, Lenard A, Belting HG, et al. Cell behaviors and dynamics during angiogenesis[J]. *Development*, 2016, 143(13):2249-2260.
- [32] Sauter L, Affolter M, Belting HG. Distinct and redundant functions of Esam and VE-cadherin during vascular morphogenesis[J]. *Development*, 2017, 144(8):1554-1565.
- [33] Quillien A, Gilbert G, Boulet M, et al. Prmt5 promotes vascular morphogenesis independently of its methyltransferase activity[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(6):e1009641.
- [34] Rosa-Garrido M, Chapski DJ, Vondrisk TM. Epigenomes in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2018, 122(11):1586-1607.
- [35] Zhang X, Huang WJ, Chen WW. TGF- $\beta$ 1 factor in the cerebrovascular diseases of Alzheimer's disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(24):5178-5185.
- [36] Rook MB, Evers MM, Vos MA, et al. Biology of cardiac sodium channel Nav1.5 expression[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(1):12-23.
- [37] Beltran-Alvarez P, Pagans S, Brugada R. The cardiac sodium channel is post-translationally modified by arginine methylation[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(8):3712-3719.
- [38] Beltran-Alvarez P, Espejo A, Schmauder R, et al. Protein arginine methyl transferases-3 and -5 increase cell surface expression of cardiac sodium channel[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(19):3159-3165.
- [39] Luo MK. Current chemical biology approaches to interrogate protein methyltransferases[J]. *ACS Chem Biol*, 2012, 7(3):443-463.
- [40] 黄美玲, 肖晶晶, 延常姣, 等. 蛋白质精氨酸甲基转移酶5抑制剂的进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(8):1432-1435.
- [41] Richters A. Targeting protein arginine methyltransferase 5 in disease[J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(17):2081-2098.
- [42] Smil D, Eram MS, Li FL, et al. Discovery of a dual PRMT5-PRMT7 inhibitor[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(4):408-412.
- [43] Marjon K, Cameron MJ, Quang P, et al. MTAP deletions in cancer create vulnerability to targeting of the MAT2A/PRMT5/RIOK1 axis[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(3):574-587.
- [44] Kryukov GV, Wilson FH, Ruth JR, et al. MTAP deletion confers enhanced dependency on the PRMT5 arginine methyltransferase in cancer cells[J]. *Science*, 2016, 351(6278):1214-1218.
- [45] Alinari LP, Mahasenan KV, Yan FT, et al. Selective inhibition of protein arginine methyltransferase 5 blocks initiation and maintenance of B-cell transformation[J]. *Blood*, 2015, 125(16):2530-2543.
- [46] Webb LM, Amici SA, Jablonski KA, et al. PRMT5-selective inhibitors suppress inflammatory T cell responses and experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(4):1439-1451.
- [47] Schnormeier AK, Pommerenke C, Kaufmann M, et al. Genomic deregulation of PRMT5 supports growth and stress tolerance in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9775.
- [48] Duncan KW, Rioux N, Boriack-Sjodin PA, et al. Structure and property guided design in the identification of PRMT5 tool compound EPZ015666[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(2):162-166.
- [49] Rioux N, Duncan KW, Lantz RJ, et al. Species differences in metabolism of EPZ015666, an oxetane-containing protein arginine methyltransferase-5 (PRMT5) inhibitor[J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(3):268-277.
- [50] Fu XD. Exploiting the hidden treasure of detained introns[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(4):393-395.

( 收稿:2022-05-04 修回:2022-09-08 )

( 本文编辑:胡晓静 )