
研究揭示调控PRMT5-MEP50异八聚体组装的重要机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/37247.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示调控PRMT5-MEP50异八聚体组装的重要机制。

蛋白精氨酸甲基转移酶PRMT5作为结直肠癌关键表观调控因子，需与甲基体蛋白MEP50形成异八聚体，进而具有转移酶活性，但学界对其组装调控机制尚不明晰。

近期，中国科学院生物物理研究所等研究团队揭示了未被表征的蛋白C6orf223。该蛋白可通过促进具有对称性二甲基转移酶活性的PRMT5-MEP50异八聚体的组装，促进结直肠癌生长与转移。这一研究为结直肠癌精准治疗提供了新靶点与策略。

研究发现，C6orf223的N端正电荷精氨酸区域，与PRMT5的C端表面暴露的负电荷凹槽通过静电作用结合，且C6orf223通过C178介导的二硫键形成二聚体，进而促进PRMT5-MEP50异八聚体的组装。研究进一步通过体外细胞实验、体内CRC原位小鼠模型及转移模型验证，C6orf223可促进结直肠癌的生长与转移，且这一功能依赖其对PRMT5活性的影响。为探索其驱动结直肠癌进程的下游分子通路，团队综合分析了ChIP-seq及RNA-seq数据，锁定了抑癌基因GATA5，并进一步明确了WWTR1、FGFR

1、CLU三个GATA5下游的靶基因，最终形成了“

C6orf223 PRMT5激活 H4R3me2s富集 GATA5下调 WWTR1/FGFR1/CLU上调”的信号通路。

由于C6orf223在CRC组织中特异性高表达和PRMT5表达的广谱，直接抑制PRMT5或导致正常组织毒性，研究团队开发了基于铁蛋白纳米笼的siRNA递送系统（siC6orf223@tHFn(+)）。该递送系统选择人源铁蛋白（tHFn）作为载体，其优势在于具有天然的空腔结构，可通过调节pH值高效包裹siRNA。同时，作为人体天然蛋白，铁蛋白具有低毒性、低免疫原性的特点，且铁蛋白可特异性结合肿瘤细胞高表达的转铁蛋白受体1（TfR1），实现对CRC细胞的靶向递送。一系列功能实验表明，siC6orf223@tHFn(+)具有较好的生物安全性和肿瘤靶向特异性，能够明显抑制CRC细胞的生长和转移。

该研究鉴定了C6orf223的蛋白属性，阐明了其促进PRMT5-MEP50异八聚体组装的分子机制，揭示了“C6orf223-PRMT5-H4R3me2s-GATA5”这一新的CRC调控轴，解析了GATA5通过抑制WW

TR1、FGFR1、CLU发挥抑癌作用的新功能。同时，研究开发的siC6orf223@tHFn (+) 递送系统兼具靶向性与安全性，为CRC肝转移的精准治疗提供了新策略。

相关研究成果发表在《临床研究杂志》（Journal of Clinical Investigation）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院、北京市的支持。

[论文链接](#)

C6orf223促进PRMT5-MEP50异八聚体组装示意图

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发