

# 蛋白质精氨酸甲基转移酶 1 调控 DNA 损伤修复和细胞凋亡

张一超<sup>1</sup>, 吴韦韦<sup>1</sup>, 李 奥<sup>1</sup>, 刘宝华<sup>1,2</sup>, 庞秋香<sup>1</sup>

(1. 山东理工大学 生命科学学院, 山东 淄博 255049; 2. 深圳大学 基础医学院, 广东 深圳 518060)

**摘要:** 蛋白质精氨酸甲基转移酶 1 (protein arginine methyltransferases 1, PRMT1) 是 PRMT 家族中的重要一员, 属于 I 型 PRMTs, 细胞内超过 85% 的蛋白质精氨酸的甲基化由其催化。PRMT1 通过调节底物的甲基化水平, 从而调控蛋白的功能及蛋白参与的细胞活动和生理过程, 包括细胞信号转导, DNA 损伤修复, 转录调控, RNA 代谢, 蛋白质相互作用等。本文着重讨论 PRMT1 的结构、底物及其在 DNA 损伤修复和细胞凋亡中的功能。

**关键词:** PRMT1 (protein arginine methyltransferases 1); 甲基化; DNA 损伤修复; 细胞凋亡

**中图分类号:** Q291 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-3096(2020)03-0146-07

**DOI:** 10.11759/hyxx20191223004

蛋白质是执行细胞功能的基本功能单元, 其表达和功能的发挥受到多种因素的影响, 例如基因组、表观遗传修饰和翻译后修饰等。至今已知, 在真核生物中存在 300 多种蛋白质翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs), PTMs 通过共价或者非共价的方式修饰特定的氨基酸<sup>[1]</sup>。

蛋白质的精氨酸甲基化是细胞质和细胞核中普遍存在的翻译后修饰。1967 年, Paik<sup>[2]</sup>等使用 14C-S-腺苷甲硫氨酸 (SAM or AdoMet) 标签实验, 从小牛胸腺的核心组蛋白中成功证实精氨酸甲基化。随着科学技术的进步, 目前已知总精氨酸残基中有 0.7%~1% 被甲基化<sup>[3]</sup>, 催化这种反应的酶称为蛋白质精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyltransferases, PRMTs)。

真核生物中有 3 种精氨酸甲基化类型: 单甲基化精氨酸 (monomethylated arginine, MMA), 不对称性二甲基化精氨酸 (asymmetric dimethylated arginine, aDMA) 和对称性二甲基化精氨酸 (symmetric dimethylated arginine, sDMA)。根据底物分子精氨酸甲基化类型, PRMTs 被分为 4 类 (I, II, III 和 IV)。I 型 PRMTs (PRMT1, 3, 4, 6, 8) 催化形成 aDMA; II 型 PRMTs (5, 7, 9) 催化形成 sDMA; 其中 PRMT7 还表现出 III 型 PRMT 的酶活, 催化形成 MMA; IV 型 PRMTs 在酵母中被发现<sup>[4]</sup>。PRMT2 的酶活至今还未被发现。精氨酸二甲基化是发挥功能的主要形式, 对称性二甲基化和不对称性二甲基化是两种不同的状态, 这意味着不同的生物学意义和识别机制。

PRMT1 是第一个被克隆出来的蛋白质精氨酸甲基转移酶, 属于 I 型 PRMTs, 是 PRMTs 家族主要成员, 主要定位在细胞核, 调节组蛋白等的甲基化, 在细胞质中也有表达并调节多种蛋白底物的甲基化<sup>[5, 6]</sup>, 参与多种细胞过程。同时, 有许多疾病由错误的精氨酸甲基化造成的。

## 1 PRMT1 结构特点与底物

PRMT1 位于人染色体 19q13.3, 跨越 11.2 kb 基因组长度。人类 PRMT1 包含 12 个外显子和 11 个内含子<sup>[7]</sup>, 导致许多可变的 PRMT1 亚型的形成。前体 mRNA 的选择性剪接可生成 7 种 N-末端不同的主要亚型, 分子大小约 40 kDa, 细胞内广泛分布表达, 有十分广谱的底物特异性<sup>[8]</sup>。近些年, 有研究发现一种新的 PRMT1 亚型, 称为 PRMT1 $\Delta$ arm, 缺失形成二聚化手臂的外显子 8 和 9, 从而导致其酶活性的缺失。PRMT1 $\Delta$ arm 能作为 PRMT1 竞争性抑制剂, 调

收稿日期: 2019-12-23; 修回日期: 2019-12-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31172074; 31572263, 31701015); 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2017MC066); 山东省高等学校科技计划重点项目 (J17KZ003)

[Foundation: the National Natural Science Foundation of China, No. 31172074, 31572263, 31701015; the Natural Science Foundation of Shandong Province, China, No. ZR2017MC066; the Key Science and Technology Project in Institutions of Higher Education of Shandong Province, China, No. J17KZ003]

作者简介: 张一超 (1993-), 男, 浙江绍兴人, 硕士研究生, 主要从事涡虫免疫与再生研究, 电话: 18042248123, E-mail: zhangyichao0614@163.com; 庞秋香, 通信作者, 电话: 15053395049, E-mail: pangqiuxiang@163.com

控肿瘤细胞的生物学活性<sup>[9]</sup>。PRMT1 是一类 SAM 依赖型甲基转移酶,其 SAM 结合口袋处有一组十分保守的基序(motif I, post-I, motif II, motif III)和一个典型的 Thr-His-Trp (THW) loop<sup>[10, 11]</sup>,在整个生物演化过程中都十分保守。

精氨酸是碱性最强的氨基酸,因此其带正电荷,能形成氢键。PRMT1 作用于底物分子先形成单甲基化的状态,随后该酶继续催化底物形成二甲甲基化。甲基化修饰不会改变精氨酸的带电性,但是可以通过减少氢键的形成,使其空间位阻和疏水性加强以及改变蛋白的三级结构,从而影响其与底物相互作用<sup>[12]</sup>。

PRMT1 拥有十分丰富的底物分子,包括组蛋白和非组蛋白(图 1)。PRMT1 主要参与修饰组蛋白 H4 第 3 位精氨酸(H4R3),H4R3 的不对称性二甲甲基化会抑制基因的表达,而当该位点修饰转变为对称性二甲甲基化时,则表现出完全相反的功能<sup>[13, 14]</sup>。

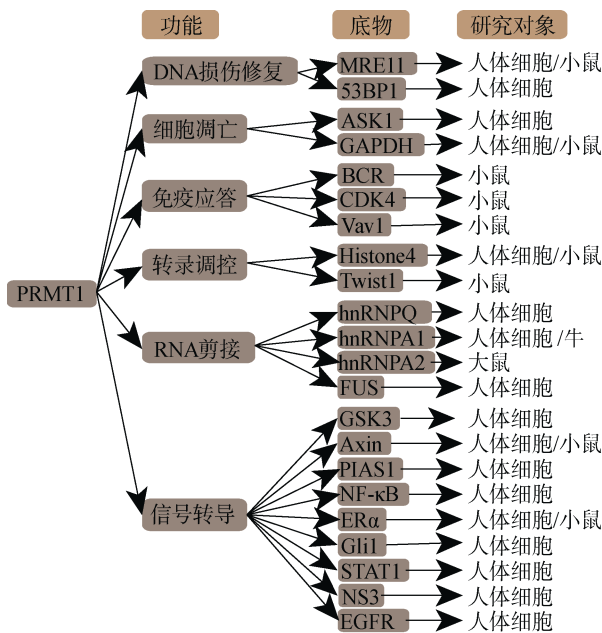


图 1 PRMT1 的底物

Fig. 1 The substrates of PRMT1

PRMT1 的底物还包括众多非组蛋白。B 细胞抗原受体(B cell antigen receptor, BCR)胞内段免疫球蛋白的  $\alpha$  链第 198 位保守的精氨酸对 B 细胞分化起决定性作用。PRMT1 识别并甲基化 BCR, 甲基化的 BCR 激活脂质激酶 PI(3)K, 调节细胞因子 IL-7, 促进 B 细胞的分化。当 Lys 代替同位点的 Arg 时,会抑制细胞因子 IL-7 表达,从而抑制 B 细胞的分化<sup>[15]</sup>。

PRMT1 能结合 I 型干扰素受体胞内部分,通过甲基化与去甲基化作用调节 NGF(nerve growth factor)受体信号<sup>[16]</sup>。PRMT1 又对 Wnt 信号通路起关键调控。普遍的甲基供体甲硫氨酸是细胞内吞作用和 Wnt 信号通路必须分子<sup>[17]</sup>。在 Wnt3 $\alpha$  触发的 Wnt 信号转导过程中,伴随细胞大胞饮会形成一系列多囊泡体,这个过程被称为微自噬<sup>[18]</sup>。微自噬转移甲基化的 GSK3 进入多囊体内,这过程又是受典型的 Wnt 信号通路调控<sup>[19]</sup>。Axin 是  $\beta$ -catenin 破坏复合物的关键性结构蛋白,其 378 位精氨酸的甲基化能加强其与 GSK3 $\beta$  的结合,封闭 GSK3 $\beta$  泛素化,从而起抑制降解的作用,最终导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号的调节受抑制<sup>[20]</sup>。

## 2 PRMT1 对 DNA 损伤修复

DNA 是遗传的物质基础,基因是具有特定生物功能的 DNA 序列,通过基因的表达,能够使上一代的性状准确地在下一代表现出来。由此可见,维持 DNA 的稳定尤为重要。但是,在整个生物体的生命周期中, DNA 一直遭受外源性损伤和内源性损伤的影响,比如 ionizing radiation(IR), ultraviolet radiation (UV), 化学试剂, DNA 的脱嘌呤作用,生物体内的氧化应激反应等,从而造成 DNA 的损伤<sup>[21]</sup>。DNA 双链的断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)会对真核生物引起严重的后果,包括细胞自噬,衰老,甚至引发癌症<sup>[22]</sup>。

基因组的稳定性依赖于 DNA 复制过程中对自然产生的 DNA 损伤进行精确修复,也依赖于对外源性 DNA 损伤的治疗。为了应对不同类型的 DNA 损伤,生物体在漫长的进化过程中形成多种对应的修复机制。错配修复(mismatch repair, MMR)将错误的碱基替换回正确的<sup>[23]</sup>, DNA 碱基的化学改变通过损伤碱基的切除修复(base excision repair, BER)<sup>[24]</sup>。例如嘧啶二聚体、链内交联等复杂的损伤就需要核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER),通过切除一段包含受损碱基约 30 bp 的寡核苷酸片段来修复<sup>[25]</sup>。还有 DNA 单链断裂修复(single-strand break repair, SSBR)<sup>[26]</sup>, 人类细胞中的 DSBs 可以通过末端的非同源连接(NHEJ)或者同源重组(HR)<sup>[26]</sup>。NHEJ 对 DSBs 的修复并不准确,HR 则是以姐妹染色体为模板,能精确修复 DSBs。PRMT1 介导的 DNA 损伤修复通过甲基化 DSBs 修复相关的蛋白 MRE11, 53BP1 等修复损伤 DNA(图 2)。

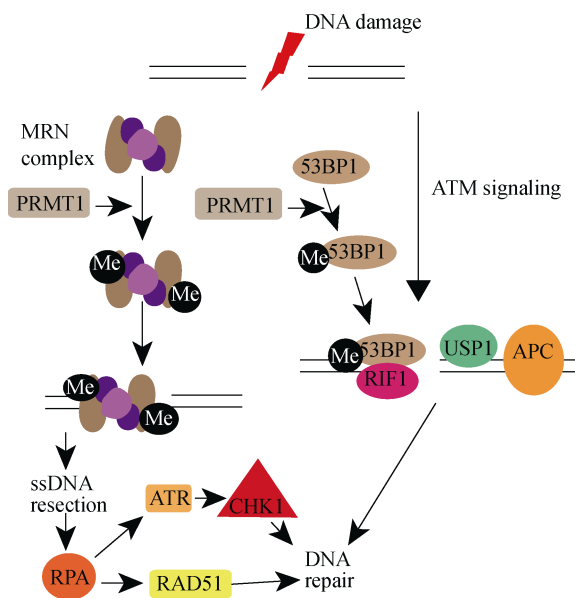


图2 PRMT1 调控 DNA 损伤修复  
Fig. 2 PRMT1 regulates DNA damage repair

## 2.1 PRMT1 调控 MRE11 介导的 DNA 损伤修复

MRE11 在 DSBs 修复过程中起关键作用<sup>[27]</sup>。它与 Rad50, Nbs1 形成的复合物 MRN 在真核生物中十分的保守。MRN 复合物作为一个传感器识别 DSBs<sup>[28]</sup>, 随后通过同源重组修复 DSBs。研究发现, MRE11 含有广泛的转录后修饰, 包括磷酸化、乙酰化、甲基化等, 这些修饰对蛋白功能起至关重要的作用<sup>[29]</sup>。有研究表明, 在 HeLa 细胞中 MRE11 的 C 末端的 Glycine-Arginine-Rich motif (GAR) 被 PRMT1 甲基化<sup>[30, 31]</sup>。在正常细胞中, PRMT1 通过调节 MRE11 甲基化, 首先调控 MRE11 对 DSBs 的定位和结合能力, 随后还影响 MRE11 对损伤 DNA 切除的核酸酶活性。而在增殖细胞中, PRMT1 对 MRE11 甲基化又是 G2/M 检验点激活所必需的。

电离辐射造成严重的 DSBs, 感应器 MRN 迅速形成并转移至细胞核 DNA 损伤区域, 进而引起一系列 DNA 损伤修复应答。MRE11 的 C 末端 GAR 结构域的甲基化在该过程中起到决定性的作用。细胞实验中发现, 使用甲基转移酶抑制剂会使 MRE11 定位到 DSBs 的量减少; 随后把 GAR 结构域中的精氨酸突变成甘氨酸, MRE11 定位到 DSBs 的量同样减少; 缺失 GAR 结构域直接导致 MRE11 不能定位到 DSBs 区域<sup>[29]</sup>。体外实验证明, GAR 结构域甲基化调控 MRE11 与 DNA 结合, 缺失 GAR 结构域 MRE11 完

全不能结合 DNA, 非甲基化的 GAR 结构域与甲基化的 GAR 结构域相比较对 DNA 结合能力远远减弱<sup>[29]</sup>。表示 MRE11 的 GAR 结构域甲基化首先通过影响 MRE11 的定位和与 DNA 的结合能力来影响其发挥 DNA 损伤修复功能。MRE11 具有核酸酶的功能, 切除损伤处的 DNA 片段, 进而形成 RAP-ssDNA, 招募 ATR-ATRIP, 激活 CHK1, 修复 DNA 损伤<sup>[29, 32]</sup>。突变 GAR 结构域中的精氨酸, 其核酸酶功能严重受损。已有报道显示, MRE11 能调控 ATM 通路参与 DNA 损伤修复。然而这个过程并不受 MRE11 的 GAR 结构域的甲基化调控, 将 GAR 结构域中的精氨酸突变成赖氨酸使之不能被甲基化, 检测 ATM 及其下游底物 CHK2 的表达量和磷酸化水平均没有明显变化<sup>[32]</sup>。

当细胞遭受 DNA 损伤刺激, 会激活细胞周期检验点, 阻止细胞进程, 给予细胞修复 DNA 损伤的时间<sup>[33]</sup>。实验取正常的小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs)和 MRE11 的 GAR 结构域中精氨酸突变成赖氨酸的突变型 MEFs, 同时使用 10Gy 强度的  $\gamma$ -irradiation (IR) 处理, 90min 后使用组蛋白 H3pS10 抗体测量大量进入有丝分裂的细胞。统计发现, 只有大约 10% 正常的 MEFs 经过 G2/M 检验点, 而突变的 MEFs 中大约有 30% 的细胞经过 G2/M 检验点。结果表明, MRE11 的 GAR 结构域的非甲基化会导致 G2/M 检验点的缺失<sup>[32]</sup>。有趣的是, 已经有报道 MRE11 敲除的果蝇中, 经过低剂量的电离辐射处理会诱导 G2/M 检验点的缺失。但是, 近期有科学家解剖低剂量的电离辐射处理 MRE11 敲除的果蝇中发现, 其 wing disc 和 eye disc 细胞中 G2/M 检验点并未受到影响。

## 2.2 PRMT1 调控 53BP1 介导的 DNA 损伤修复

53BP1 是一个大蛋白, N 端含有 28SQ/TQ 位点, 中间串联两个 Tudor 结构域和一个泛素依赖型招募结构域, C 端是 BRCA1 羧基端重复。如其名, 53BP1 首次发现是作为肿瘤抑制蛋白 P53 的结合蛋白<sup>[34]</sup>。经过数十年研究, 发现其在 DSBs 修复过程中起十分重要的作用。在应答 DNA 损伤时, 53BP1 被 ATM 磷酸化, 对依赖 ATM 通路的 NHEJ 进行 DNA 损伤位点的预处理<sup>[35]</sup>。PRMT1 通过调控 53BP1 对 DSBs 识别和结合, 从而影响 53BP1 修复 DSBs。

体内实验发现, 53BP1 能被 PRMT1 甲基化, 突变着丝粒结合结构域中 GAR 基序的精氨酸, 突变蛋白



检测甲基化明显减弱<sup>[36]</sup>。已有报道该区域与 dsDNA 或者 ssDNA 的结合有关<sup>[34]</sup>。检测突变蛋白的 DNA 结合能力发现其对 dsDNA 和 ssDNA 的吸引力都很弱,因此甲基化 GAR 基序还调控 53BP1 的 DNA 结合能力<sup>[36]</sup>。使用甲基转移酶抑制剂过夜处理细胞,随后进行 DNA 损伤诱导一小时,结果显示 53BP1 和  $\gamma$ -H2AX 在 DNA 损伤处聚集减少。表明 53BP1 甲基化影响其定位至 DNA 损伤处。但是,有研究表明组蛋白 H3 的 79 位赖氨酸甲基化对募集 53BP1 至 DNA 损伤处是必须的,而该区域与 Tudor 结构域直接相互作用<sup>[37]</sup>。实验通过分别缺失 GAR 结构域和 Tudor 结构域,发现 Tudor 结构域和 GAR 结构域在 DNA 损伤定位过程中都是必须的,缺失任何一个结构域都不能使其成功定位到 DNA 损伤区域<sup>[36]</sup>。

### 3 PRMT1 对细胞凋亡的调控

细胞凋亡又称细胞程序性死亡,是由生理刺激引起的细胞死亡,对于控制组织、器官内稳态至关重要。其通过不引起炎症反应,消除有缺陷的细胞,维持机体的稳定。细胞凋亡受机体一系列严密调控,从而维持机体各个组织器官之间的稳定。当细胞凋亡调控异常,会引发多种疾病,例如癌症,神经衰弱等。PRMT1 在氧化应激条件下对细胞凋亡进行调控(图 3)。

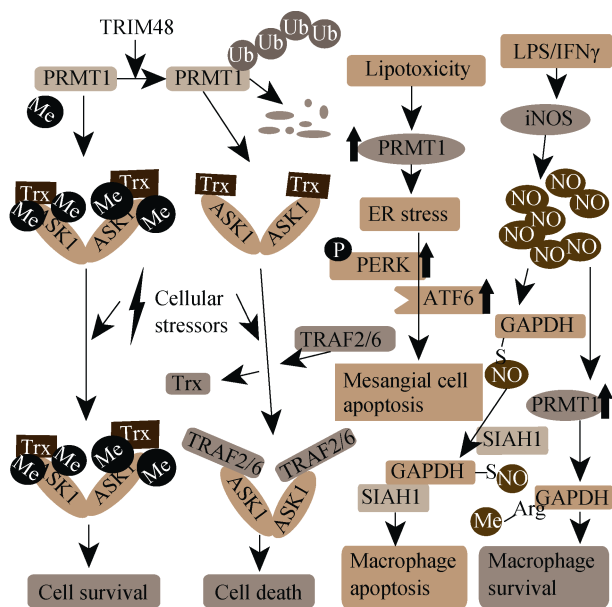


图 3 PRMT1 调节细胞凋亡  
Fig. 3 PRMT1 regulates apoptosis

凋亡信号调控激酶 1(ASK1), 是 MAP3K 家族中的一员, 能选择性激活 JNK 和 p38 MAP 激酶信号通

路, 调控各种类型的细胞应激<sup>[38]</sup>。在未激活的状态下, ASK1 通过其末端的氨基区域与硫氧还蛋白结合, 随后又通过羧基端结构域形成同源二聚体。当遇到各种细胞压力刺激, 硫氧还蛋白从 ASK1 上脱离, 募集 TRAF2 或者 TRAF6 到 ASK1, 形成 ASK1 持续激活的复合体, 诱导细胞凋亡。PRMT1 能介导 ASK1 的 78 和 80 位精氨酸甲基化。甲基化的 ASK1 在压力刺激下不能释放硫氧还蛋白, 因此无法结合 TRAF2 或者 TRAF6, 导致 ASK1 不能被激活, 从而致使细胞凋亡异常<sup>[39]</sup>。Tripartite motif 48 (TRIM48) 是一种 E3 泛素连接酶, 能调控 ASK1 激活。TRIM48 在氧化应激产生的时候, 使 PRMT1 被泛素化并被降解。促使 ASK1 甲基化减弱, ASK1 和硫氧还蛋白的相互作用减弱, 激活细胞凋亡, 抑制肿瘤发育<sup>[40]</sup>。

甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)除了参与糖酵解作用, 还参与多种细胞功能, 例如基因表达调控、维持端粒结构、DNA 损伤修复、膜泡运输、细胞凋亡等<sup>[41]</sup>。巨噬细胞在 LPS/IFN $\gamma$  刺激下, 会持续表达促炎症因子并通过一氧化氮合酶合成 NO, 而促炎症因子的持续分泌和过量的 NO 可能导致组织损伤和败血症休克。活化的巨噬细胞可以通过诱导细胞凋亡来消除这种影响<sup>[42]</sup>。LPS/IFN $\gamma$  刺激下, 一氧化氮合酶合成 NO, NO 能使 GAPDH S-亚硝酸化, S-亚硝酸化的 GAPDH 与 SIAH1 形成复合物并转移到细胞核, 促使部分核蛋白 S-亚硝酸化, 进而引起细胞凋亡。但是在 NO 产生的过程中, 会促进 PRMT1 的表达, PRMT1 介导 GAPDH 甲基化, 从而抑制 GAPDH 的 S-亚硝酸化, 导致 GAPDH 不能与 SIAH1 结合, 抑制巨噬细胞凋亡<sup>[43]</sup>。

糖尿病性肾病是慢性肾病的主要病因之一, 有 30%~40% 糖尿病患者患有肾病, 是糖尿病最常见的并发症<sup>[44]</sup>。脂毒性诱导的肾小球系膜细胞凋亡与糖尿病性肾病恶化有关。在糖尿病患者的肾小球上皮细胞中, PRMT1 的表达量增加。使用棕榈酸酯处理肾小球系膜细胞, 模拟细胞脂毒性刺激, 通过 PERK 和 ATF6 介导内质网应激, 诱导肾小球系膜细胞凋亡<sup>[45]</sup>。棕榈酸酯处理后, 肾小球系膜细胞中 PRMT1 表达量上升。敲除 PRMT1 导致棕榈酸酯介导的细胞凋亡减弱。小鼠实验中发现, PRMT1 杂合型的小鼠在高脂饮食诱导下, 肾小球细胞凋亡情况明显减弱<sup>[45]</sup>。这也为我们提供了一种策略, 可以通过调控 PRMT1 的表达来抑制糖尿病患者肾病恶化。

## 4 展望

在过去二十几年中,精氨酸甲基化的重要性越来越被关注。借助不同的高通量筛选尤其是基于质谱的蛋白组学技术,成功鉴定出成千上万的精氨酸甲基化蛋白,包括组蛋白和非组蛋白。蛋白质精氨酸甲基化异常调控会造成许多疾病,包括心脑血管疾病、肝炎、癌症的发生等。因此,我们可以通过以下两个方面来进行进一步研究。首先,随着 PRMT1 晶体结构解析的深入及计算机模拟药物分子与蛋白质对接方法的成熟,直接作用于 PRMT1 的抑制剂和激动剂的筛选,将成为治疗多种疾病良好的药物选择。其次,我们仍需探索 PRMT1 调控疾病发生的机制及其因不同剪切产生亚型而改变的结构功能。PRMT1 的 mRNA 能通过自身不同剪切形成 PRMT1 $\Delta$ arm,能与自身产生竞争性抑制,调控底物甲基化。去甲基化酶家族,如 Jumonji C domain-containing protein 6 (JMJD6),是机体平衡自身蛋白质甲基化的重要途径之一,通过调节蛋白质甲基化水平从而引导蛋白正确的功能发挥。研究 PRMT1 间接调控,这将有助于更好地展现精氨酸甲基化在细胞和疾病中的多重作用,并有助于合成新的、更有效的药物用于癌症和疾病的治疗。

### 参考文献:

- [1] Walsh C T, Garneau-Tsodikova S, Gatto G J. Protein posttranslational modifications: the chemistry of proteome diversifications[J]. *Angewandte Chemie International Ed in English*, 2005, 44(45): 7342-7372.
- [2] Paik W K, Kim S. Enzymatic methylation of protein fractions from calf thymus nuclei[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1967, 29(1): 14-20.
- [3] Uhlmann T, Geoghegan V L, Thomas B, et al. A method for large-scale identification of protein arginine methylation[J]. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2012, 11(11): 1489-1499.
- [4] Bedford M T. Arginine methylation at a glance[J]. *Journal of Cell Science*, 2007, 120(Pt 24): 4243-4246.
- [5] Pawlak M R, Scherer C A, Chen J, et al. Arginine N-methyltransferase 1 is required for early postimplantation mouse development, but cells deficient in the enzyme are viable[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2000, 20(13): 4859-4869.
- [6] Tang J, Frankel A, Cook R J, et al. PRMT1 is the predominant type I protein arginine methyltransferase in mammalian cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(11): 7723-7730.
- [7] Scorilas A, Black M H, Talieri M, et al. Genomic organization, physical mapping, and expression analysis of the human protein arginine methyltransferase 1 gene[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 278(2): 349-359.
- [8] Goulet I, Gauvin G, Boisvenue S, et al. Alternative splicing yields protein arginine methyltransferase 1 isoforms with distinct activity, substrate specificity, and subcellular localization[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(45): 33009-33021.
- [9] Patounas O, Papacharalampous I, Eckerich C, et al. A novel splicing isoform of protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) that lacks the dimerization arm and correlates with cellular malignancy[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(2): 2110-2123.
- [10] Lin W J, Gary J D, Yang M C, et al. The mammalian immediate-early TIS21 protein and the leukemia-associated BTG1 protein interact with a protein-arginine N-methyltransferase[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271(25): 15034-15044.
- [11] Peng C, Wong C C. The story of protein arginine methylation: characterization, regulation, and function[J]. *Expert Review of Proteomics*, 2017, 14(2): 157-170.
- [12] Sun L, Wang M, Lv Z, et al. Structural insights into protein arginine symmetric dimethylation by PRMT5[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(51): 20538-20543.
- [13] Huang S, Litt M, Felsenfeld G. Methylation of histone H4 by arginine methyltransferase PRMT1 is essential in vivo for many subsequent histone modifications[J]. *Genes & Development*, 2005, 19(16): 1885-1893.
- [14] Raman B, Guarnaccia C, Nadassy K, et al. N(omega)-arginine dimethylation modulates the interaction between a Gly/Arg-rich peptide from human nucleolin and nucleic acids[J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(16): 3377-3384.
- [15] Infantino S, Benz B, Waldmann T, et al. Arginine methylation of the B cell antigen receptor promotes differentiation[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2010, 207(4): 711-719.
- [16] Bedford M T, Richard S. Arginine methylation an emerging regulator of protein function[J]. *Molecular Cell*, 2005, 18(3): 263-272.
- [17] Albrecht L V, Bui M H, De Robertis E M. Canonical Wnt is inhibited by targeting one-carbon metabolism through methotrexate or methionine deprivation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8): 2987-2995.
- [18] Tejeda-Munoz N, Albrecht L V, Bui M H, et al. Wnt canonical pathway activates macropinocytosis and lysosomal degradation of extracellular proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(21): 10402-10411.
- [19] Albrecht L V, Ploper D, Tejeda-Munoz N, et al. Argin-

- ine methylation is required for canonical Wnt signaling and endolysosomal trafficking[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(23): 5317-5325.
- [20] Cha B, Kim W, Kim Y K, et al. Methylation by protein arginine methyltransferase 1 increases stability of Axin, a negative regulator of Wnt signaling[J]. *Oncogene*, 2011, 30(20): 2379-2389.
- [21] Ciccio A, Elledge S J. The DNA damage response: making it safe to play with knives[J]. *Molecular Cell*, 2010, 40(2): 179-204.
- [22] Wei S, Li C, Yin Z, et al. Histone methylation in DNA repair and clinical practice: new findings during the past 5-years[J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(12): 2072-2081.
- [23] Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2006, 7(5): 335-346.
- [24] Lindahl T, Barnes D E. Repair of endogenous DNA damage[J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2000, 65: 127-133.
- [25] Caldecott K W. Single-strand break repair and genetic disease[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2008, 9(8): 619-631.
- [26] West S C. Molecular views of recombination proteins and their control[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2003, 4(6): 435-445.
- [27] Haber J E. The many interfaces of Mre11[J]. *Cell*, 1998, 95(5): 583-586.
- [28] Petrini J H, Stracker T H. The cellular response to DNA double-strand breaks: defining the sensors and mediators[J]. *Trends in Cell Biology*, 2003, 13(9): 458-462.
- [29] Blanc R S, Richard S. Arginine methylation: the coming of age[J]. *Molecular Cell*, 2017, 65(1): 8-24.
- [30] Boisvert F M, Dery U, Masson J Y, et al. Arginine methylation of MRE11 by PRMT1 is required for DNA damage checkpoint control[J]. *Genes & Development*, 2005, 19(6): 671-676.
- [31] Dery U, Coulombe Y, Rodrigue A, et al. A glycine-arginine domain in control of the human MRE11 DNA repair protein[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2008, 28(9): 3058-3069.
- [32] Yu Z, Vogel G, Coulombe Y, et al. The MRE11 GAR motif regulates DNA double-strand break processing and ATR activation[J]. *Cell Research*, 2012, 22(2): 305-320.
- [33] Zhou B B, Elledge S J. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective[J]. *Nature*, 2000, 408(6811): 433-439.
- [34] Iwabuchi K, Bartel P L, Li B, et al. Two cellular proteins that bind to wild-type but not mutant p53[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(13): 6098-6102.
- [35] Ditullio R A, Mochan T A, Venere M, et al. 53BP1 functions in an ATM-dependent checkpoint pathway that is constitutively activated in human cancer[J]. *Nature Cell Biology*, 2002, 4(12): 998-1002.
- [36] Boisvert F M, Rhie A, Richard S, et al. The GAR motif of 53BP1 is arginine methylated by PRMT1 and is necessary for 53BP1 DNA binding activity[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(12): 1834-1841.
- [37] Huyen Y, Zgheib O, Ditullio R A, et al. Methylated lysine 79 of histone H3 targets 53BP1 to DNA double-strand breaks[J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 406-411.
- [38] Nishitoh H, Kadowaki H, Nagai A, et al. ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress- and ASK1-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1[J]. *Genes & Development*, 2008, 22(11): 1451-1464.
- [39] Cho J H, Lee M K, Yoon K W, et al. Arginine methylation-dependent regulation of ASK1 signaling by PRMT1[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2012, 19(5): 859-870.
- [40] Hirata Y, Katagiri K, Nagaoka K, et al. TRIM48 promotes ASK1 activation and cell death through ubiquitination-dependent degradation of the ASK1-negative regulator PRMT1[J]. *Cell Reports*, 2017, 21(9): 2447-2457.
- [41] Tristan C, Shahani N, Sedlak T W, et al. The diverse functions of GAPDH: views from different subcellular compartments[J]. *Cellular Signalling*, 2011, 23(2): 317-323.
- [42] Munn D H, Beall A C, Song D, et al. Activation-induced apoptosis in human macrophages: developmental regulation of a novel cell death pathway by macrophage colony-stimulating factor and interferon gamma[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1995, 181(1): 127-136.
- [43] Cho J H, Lee R, Kim E, et al. PRMT1 negatively regulates activation-induced cell death in macrophages by arginine methylation of GAPDH[J]. *Experimental Cell Research*, 2018, 368(1): 50-58.
- [44] Rossing K, Christensen P K, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Kidney International*, 2004, 66(4): 1596-1605.
- [45] Park M J, Han H J, Kim D I. Lipotoxicity-induced PRMT1 exacerbates mesangial cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(7): 1421.

# Arginine methyltransferase 1 regulates DNA damage repair and apoptosis

ZHANG Yi-chao<sup>1</sup>, WU Wei-wei<sup>1</sup>, LI Ao<sup>1</sup>, LIU Bao-hua<sup>1, 2</sup>, PANG Qiu-xiang<sup>1</sup>

(1. School of Life Sciences, Shandong University of Technology, Zibo 255049, China; 2. School of Basic Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

**Received:** Dec., 23, 2019

**Key words:** PRMT1 (protein arginine methyltransferases 1); methylation; DNA damage repair; apoptosis

**Abstract:** Protein arginine methyltransferases 1 (PRMT1), a pivotal member of the protein arginine methyltransferase family belongs to type I PRMTs and catalyzes over 85% of all protein arginine methylations. By modulating the methylation levels of substrates, PRMT1 regulates protein functions and many cellular and physiological processes including cell signal transduction, DNA damage repair, transcriptional regulation, RNA metabolism, and protein interactions. This review mainly summarizes the structure and substrates of PRMT1, emphasizing the function of PRMT1 in regulating DNA damage repair and apoptosis.

(本文编辑: 谭雪静)