

组蛋白精氨酸甲基化修饰对基因转录的调控*

程智远 过倩萍 伍会健**

(大连理工大学环境与生命学院, 大连 116024)

摘要 总结了组蛋白精氨酸甲基化修饰体系的最新研究进展。组蛋白精氨酸甲基化修饰在基因转录调控中发挥着十分重要的作用, 这类修饰由蛋白精氨酸甲基转移酶(PRMTs)介导, 其中 PRMT1 和 PRMT4 的甲基化修饰与基因的转录激活作用相关, PRMT5 和 PRMT6 的甲基化修饰则与基因的转录抑制作用相关。组蛋白精氨酸的甲基化是一个动态的可逆过程, 催化组蛋白精氨酸的去甲基化是由“精氨酸去甲基化酶”介导的。

关键词 组蛋白精氨酸, 甲基化, 去甲基化, 转录调控

学科分类号 Q75

作为染色质基本组成单位的核小体, 是由 4 种核心组蛋白(H3, H4, H2A, H2B)叠加构成的一种八聚体复合物, 它同时也是 DNA 的载体, 其外盘绕着核酸链。4 种组蛋白结合紧密, 但其 N 端“尾部”却伸向核小体外侧, 是各种组蛋白修饰酶的作用靶点, 这些修饰在基因的转录调控中发挥着重要作用, 一方面它们能够改变染色质的结构状态而影响转录, 另一方面, 它们也可作为某些转录因子的识别位点和结合平台, 从而募集基因转录的调控因子^[1]。组蛋白上精氨酸甲基化修饰是其中的一种重要方式, 对这种修饰体系还知之甚少, 本文将介绍组蛋白精氨酸甲基化修饰及去甲基化修饰的最新研究进展, 弄清这些将对了解基因转录调控的机制具有非常重要的意义。

1 PRMTs 对组蛋白精氨酸的甲基化

蛋白精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyltransferases, PRMTs) 能够将 S-腺苷甲硫氨酸 (AdoMet) 上的甲基转移到靶蛋白精氨酸残基末端的胍基上, 反应最初产生单甲基化精氨酸, 也可连续两次催化得到非对称双甲基化精氨酸 (SDMA) (称为 I 型), 或对称的双甲基化精氨酸 (ADMA) (称为 II 型)。在人体内已鉴别出 11 种 PRMTs, 除 PRMT2、10 和 11, 其他的 PRMTs 都具有催化精氨酸甲基化的能力, 而 PRMT1、4、5、6、7 和 9 还具有特异的组蛋白精氨酸甲基转移酶活性, 其中

PRMT1、4、6 属于 I 型的 PRMTs, 而 PRMT5、7、9 属于 II 型 PRMTs^[2,3]。

组蛋白精氨酸位点的甲基化在基因转录调控中发挥着重要作用, 并能影响细胞的多种生理过程, 包括 DNA 修复, 信号传导, 细胞发育及癌症发生等等^[2]。以上提到的 6 种组蛋白精氨酸甲基转移酶对组蛋白的修饰而引起基因转录的调控并不相同, 其中 PRMT1 和 PRMT4 的修饰能引起基因转录的激活, 而 PRMT5 和 PRMT6 的修饰则引起基因转录的抑制, 由于 PRMT 7 和 PRMT9 发现较晚, 对其功能有待进一步研究。以下将着重介绍 PRMT1、4、5、6 这 4 种组蛋白精氨酸甲基转移酶。

1.1 PRMT1 与 PRMT4 协同激活基因的转录

PRMT1 的修饰位点主要位于组蛋白 H4 的第 3 位精氨酸残基 (H4R3) 上, 通常对基因转录起激活作用^[4]。而 PRMT4, 也称 CARM1 (coactivator associated arginine methyltransferase 1), 其催化的位点较多, 包括组蛋白 H3 N 端的 2、17、26 位以及 C 端的 128、129、131、134 位精氨酸 (H3R2, 17, 26, 128, 129, 131, 134), 对转录有直接调节作用的 3 个位点分别是 H3R2, 17 和 26, 但 CARM1 对 H3R17 和

* 国家自然科学基金(30670409, 30771221)和国家高技术研究发展计划(863)(2006AA02Z120)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

收稿日期: 2008-03-28, 接受日期: 2008-05-06

H3R26 的催化效率要比对 H3R2 高得多, 并且这 2 个位点具有 KAXRK 的序列保守性^[9].

PRMT1 和 CARM1 在外界刺激(如雌激素)下激活转录, 它们能与 CBP/p300 (CREB binding protein, CREB 连接蛋白)、SRC/p160 (steroid receptor coactivator, 类固醇受体辅激活因子)蛋白家族等形成大的转录激活复合物, 这个复合物被其他转录因子如核受体、NF- κ B、p53 等募集到靶基因的启动子上发挥作用, 其中具有酶活性的辅激活因子对染色质上的组蛋白进行修饰, 首先是 PRMT1 对 H4R3 位点的甲基化, 这一修饰被认为是启动信号, 接下来才是 CBP/p300 对 H3K14 的乙酰化以及 CARM1 对 H3R17 的甲基化, 这些因子还能与染色质重塑复合物(chromatin remodeling complexes)和基本转录机(basal transcriptional machinery)相互作用, 催化染色质构象改变并最终

激活基因转录^[6~8].

最新的研究发现, 这些酶除了完成对组蛋白的修饰外, 也能够相互间进行特定的修饰, 从而使整个转录激活复合物体系瓦解^[9]. 整个过程如图 1 所示, 其中 CBP/p300 能够对 SRC-3 进行乙酰化修饰, 它的修饰直接导致 SRC-3 与核受体的分离^[10]. 此外, CARM1 也能对 CBP/p300 和 SRC-3 进行甲基化修饰, CBP/p300 的甲基化位点位于该蛋白质的 KIX 结构域内, 它会破坏该区域的稳定性, 并影响 CBP/p300 与核受体的结合^[11], SRC-3 的甲基化则发生在它与 CARM1 相互作用区域内, 此修饰将使 SRC-3 与 CARM1、CBP/p300 发生分离^[9]. 这些随后发生的、对非组蛋白的化学修饰, 促使基因转录激活复合物的解体, 因而与前期发生的组蛋白修饰激活转录形成鲜明对比, 同样的一种化学修饰酶在基因转录的前后期发挥了截然相反的作用.

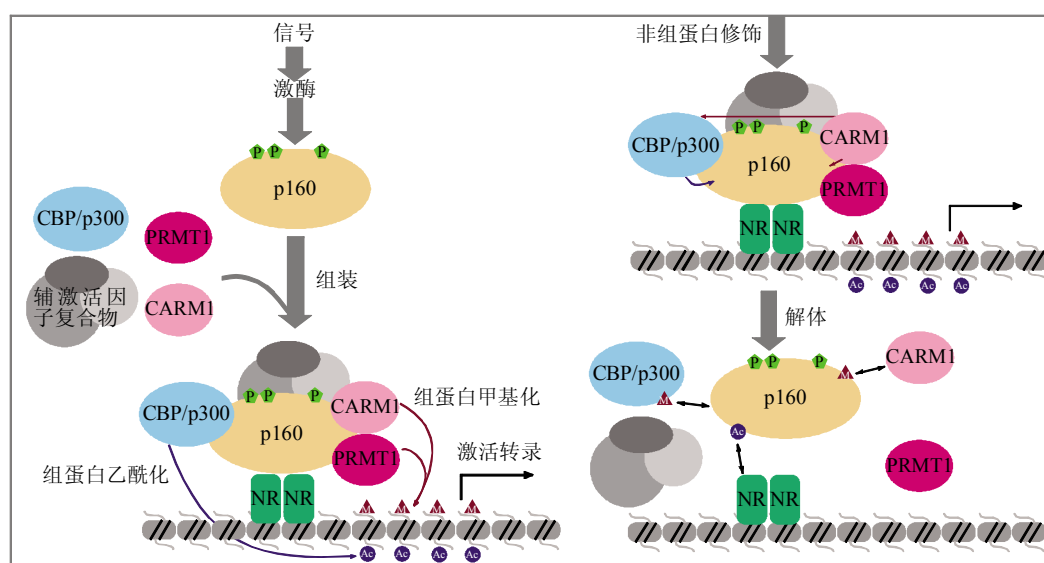


Fig. 1 The modifiers of PRMT1, PRMT4 and CBP/p300 on transcription regulation

图 1 PRMT1, PRMT4 和 CBP/p300 在转录调节中的修饰作用

外界的信号刺激通过多个激酶对 p160 家族成员进行磷酸化修饰, 这些磷酸化激活的 p160 蛋白会募集多种辅激活因子, 包括 PRMT1、PRMT4 和 CBP/p300 等, 组装形成一个大的复合物, 同时相关的核受体(NR)将此 p160 辅激活因子复合物募集到靶基因启动子上, 各种组蛋白修饰酶催化核心组蛋白的乙酰化和甲基化, 从而激活转录起始. 在经过一到几轮的转录后外界信号终止, 此时 CBP/p300 和 CARM1 继而修饰辅激活因子复合物内部的非组蛋白成分并因此而引起整个激活体系的解体.

1.2 PRMT5 抑制基因转录

PRMT5 属于 II 型的精氨酸甲基转移酶, 它在组蛋白上的作用位点分别是组蛋白 H3 第 8 位精氨酸(H3R8)和 H4 第 3 位精氨酸(H4R3), 通过对这 2 个位点的对称双甲基化修饰, PRMT5 能够对特定靶基因的表达进行抑制^[2].

对于 PRMT5 抑制转录的机制并不像 PRMT1

和 CARM1 那么清楚, 但也发现它们三者存在一些相似的调控方式. 例如 PRMT5 也会与一些与转录相关的因子形成复合物来参与基因转录调控, 但这些因子主要是一些辅抑制因子, 如组蛋白去乙酰化酶 HDAC^[12], 它的组蛋白去乙酰化会与 PRMT5 的甲基化相协同, 共同抑制靶基因的转录. 同时 PRMT5 也像 PRMT1 和 CARM1 一样能与染色质

重塑复合物相互作用, 调节染色质构象改变, 从而达到抑制转录的目的^[12, 13]. 除此之外, PRMT5 催化的组蛋白甲基化还与 DNA 甲基化存在相互联系, 现已发现, PRMT5 是甲基化 CpG 连接蛋白 2 (methyl-CpG binding domain protein 2, MBD2) 复合物的一个亚基, MBD2 能特异地结合到甲基化 DNA 上, 随后募集 PRMT5 并催化组蛋白上 H4R3 的甲基化, 这两种甲基化修饰都是与转录抑制相关的, 但它们却位于染色质的不同层面上, 一个在 DNA 水平, 而另一个在组蛋白水平, 此过程将它们很好地联系了起来, 丰富了人们对转录调控网络的整体认识^[14].

虽然调控方式有相似之处, 但就调控的功能而言, PRMT5 与 PRMT1、CARM1 可能是相互拮抗的^[5]. 一方面 PRMT1 与 PRMT5 有相同的作用位点 H4R3, 但引起的转录调控作用却完全相反, 即一种激活基因转录, 而另一种则抑制基因转录, 存在着竞争. 另一方面, 它们分别与功能相反的修饰酶相互作用, PRMT1 和 CARM1 结合组蛋白乙酰化酶 CBP/p300, 并与染色质重塑复合物作用, 促进染色质结构的解体而激活转录, 而 PRMT5 则募集组蛋白去乙酰化酶 HDAC, 与染色质重塑复合物的作用更会降低染色质模板的转录效率. 以上两点为它们的相互拮抗提供了依据, 但这两类酶在一个基因内, 共同参与调控转录激活和抑制的直接证据还有待发现.

1.3 PRMT6 甲基化 H3R2 抑制转录

PRMT6 是一种具有自我甲基化活性的 I 型精氨酸甲基转移酶^[15], 其对组蛋白的修饰作用在 2007 年才被发现. 它可对 H3R2、H4R3 和 H2AR3 位点进行甲基化修饰, 其中 H3R2 是主要的修饰位点^[16~18]. Kirmizis 和 Guccione 的研究小组^[16, 17]分别在酵母和人体内发现了 PRMT6 对 H3R2 的非对称双甲基化(H3R2me2a), 这一修饰存在于整个异染色质位点和非活性基因区域内, 并与 H3K4 位点上的三甲基化(H3K4me3)修饰相拮抗, 而后者已被证实主要位于基因的启动子区域, 调控基因转录的激活. 在酵母和人体内, H3K4 的三甲基化分别由 Set1 甲基转移酶复合物和混合性白血病(mixed lineage leukemia, MLL)甲基转移酶复合物介导, 这两类酶进化上高度保守因而十分相似, 其中负责识别 H3K4 位点的亚基分别是这两个复合物内的分泌磷蛋白 1(secreted phosphoprotein1, Spp1)和 WD 重复蛋白 5(WD-repeat protein 5, WDR5), 而 PRMT6

对 H3R2 的甲基化修饰会阻止这两个重要识别亚基与 H3K4 位点的结合, 使得复合物无法被募集, 从而抑制 H3K4 的三甲基化, 抑制基因转录^[16, 18].

H3R2 位点的甲基化, 早先被认为是由 CARM1 介导的, 但 PRMT6 对其催化能力的发现, 使我们对它的修饰有了新的认识. 在早期 Schurter 等^[19]进行的肽图分析(Peptide Mapping)试验中, 发现 CARM1 在体外条件下主要的高效催化位点是 H3R17 和 H3R26, 而对 H3R2 位点的催化效率很低. 随后在研究 PRMT6 对 H3R2 甲基化能力时, Hyllus 等^[18]利用重组的 H3、H4 进行组蛋白甲基转移酶分析(histone methyltransferase assays, HMT assays)实验, 发现 H3R2 只能被 PRMT6, 而不是 CARM1, 特异性修饰, 此外基因过表达和基因敲除实验也显示, PRMT6 表达量的增减会引起细胞核内 H3R2 二甲基化水平也随之改变, 从而证实了在细胞核内催化 H3R2 位点甲基化的酶应该是 PRMT6.

2 PADI4 和 JMJD6 能去除精氨酸上的甲基

精氨酸甲基化的去除是其调控的一个重要环节, 现在已知催化这一过程的酶有两个. 一个是肽基精氨酸去亚胺基酶 4(peptidyl arginine deiminase 4, PADI/PAD4), 它能够将蛋白质内单甲基化的精氨酸脱去甲基和亚胺基, 进而转化为瓜氨酸, 因此这一过程常被称为去亚胺基化(deimination)或瓜氨酸化(citrullination)^[19]. 另一个酶是 JmjC 区域包含蛋白 6 (JmjC domain-containing 6 protein, JMJD6), 它能够特异地将精氨酸上的甲基通过羟基化的过程转化为甲醛, 从而实现甲基的脱离^[20]. 由于发现得较晚, 并且数量少, 这两种酶介导精氨酸去甲基化过程的生理功能还有待进一步研究. 下面将对它们分别加以介绍.

2.1 PADI4 通过去亚胺基化将单甲基化精氨酸转化为瓜氨酸

在哺乳动物中, 肽基精氨酸去亚胺基酶家族一共有 5 个成员, 分别是 PADI1、2、3、4 和 6, 它们都具有去亚胺基酶活性, 能以依赖于 Ca^{2+} 离子的方式将精氨酸转化为瓜氨酸^[19], 其中 PADI1、2、3 和 6 主要分布在细胞质中, 而 PADI4 在 N 端含有核定位信号(nuclear localization signal), 主要分布于细胞核中, 这也是它参与组蛋白修饰的前提条件^[21]. PADI4 另一个不同之处在于它能够将单甲基化的精氨酸转化为瓜氨酸, 多余的亚胺基和甲基以

氨基甲烷(NH_2CH_3)的形式除去^[19].

PADI4 对 H2A, H3, H4 三种组蛋白具有催化活性, 对 H2A 和 H4 的修饰位点位于第三位的精氨酸上, 并且这两个位点具有 SGRGK 的序列保守性; 而对 H3 的修饰位点较多, 包括: H3R2、R8、R17 和 R26, 它们并不具有序列上的保守性^[20]. 其中 H3R8、H3R17 以及 H4R3 是 PADI4 在体内的主要作用位点^[3]. Cuthbert 等^[23]证实, PADI4 对组蛋白 H3 上精氨酸的修饰会抑制激素受体介导基因(hormone receptor-mediated gene)的转录, 他们发现, 当激素刺激引起基因转录下调时, PADI4 会被募集到 *pS2* 基因的启动子上, 并引起 H3 上相应位点的去亚胺基化, 这种修饰会阻止 CARM1 对 H3 精氨酸的催化, 后者被认为是激素介导基因转录所必需的, PADI4 就是通过去亚胺基化作用拮抗了 CARM1, 从而抑制了转录的进行.

人们一直认为 PADI4 不会是细胞核内唯一的组蛋白精氨酸去甲基化酶, 原因主要有两个: 一是它只能作用于精氨酸和单甲基化的精氨酸, 对真正发挥调节功能的二甲基化精氨酸无法进行催化, 因此 PADI4 只能“预防”或“制止”底物的二甲基化, 而不能去除组蛋白上已经存在的精氨酸二甲基化修饰; 另一个原因在于 PADI4 催化后生成的产物并不是精氨酸, 而是之前并不存在的瓜氨酸, 这就使得精氨酸的甲基化丧失了可逆性. 面对 PADI4 的这些不足, 人们一直希望找到一种真正意义的精氨酸去甲基化酶, 而直到 JMJD6 的发现, 才弄清了组蛋白精氨酸甲基化修饰体系.

2.2 JMJD6 是真正意义上的精氨酸去甲基化酶

JmjC 区域包含蛋白质家族是一个十分庞大的体系, 人体内已探明的成员超过了 100 个, 这类蛋白质通常是一种依赖于 Fe^{2+} 和 α -酮戊二酸的双加氧酶(dioxygenase), 它们能以 α -酮戊二酸和 O_2 作为反应物, 在 Fe^{2+} 存在条件下, 将底物上的甲基以(CH_2OH —)过渡物的形式转化为甲醛(CH_2O)释放出去, 同时生成琥珀酸和 CO_2 , 整个过程是一个羟基化过程, 其中 JmjC 区域对于蛋白质的催化活性是必需的^[24]. 对于这类酶的研究最早来自大肠杆菌内的烷基羟化酶 B(alkane hydroxylase B, AlkB)蛋白家族, 它们可以通过这种羟基化的过程将 DNA 损伤中形成的 1-甲基腺嘌呤和 3-甲基胞嘧啶上的甲基去除, 恢复染色质功能^[25]. 随后在寻找组蛋白赖氨酸去甲基化的过程中, 人们受到这一现象启发, 发现了多个包含有这一 JmjC 区域的组蛋白赖氨酸去

甲基化酶(lysine demethylase), 包括 H3K4、H3K9 和 H3K36 都被发现可以去甲基化, 正是由于这些酶特异地催化组蛋白去甲基化, 人们又将它们命名为 JmjC 区域包含组蛋白去甲基化酶(JmjC-domain-containing histone demethylase, JHDM)^[24]. 那么是否细胞内也含有一种类似的组蛋白精氨酸去甲基化酶呢? 这是人们研究的兴趣所在.

JMJD6 在发现之初被称作磷酸化丝氨酸受体(phosphatidylserine receptor, PSR), 因为它位于吞噬细胞表面, 能够特异地识别凋亡细胞细胞膜上含有磷酸化丝氨酸的蛋白质, 进而介导这些凋亡细胞的清除, 在胚胎发育和细胞程序性凋亡中发挥重要作用^[26]. 随着研究的深入, PSR 的多个核定位信号被识别, 表明其可能在细胞核内也能发挥功能^[27]. 通过序列分析表明, PSR 含有一个保守且具有酶活性的 JmjC 区域, 这为它成为一种精氨酸的去甲基化酶提供了前提条件^[28]. 直到 2007 年, Chang 等^[20]终于证实 PSR(也就是 JMJD6)是一种特异的组蛋白精氨酸去甲基化酶. 他们首先利用不同甲基化位点的专一性抗体, 发现 JMJD6 能催化组蛋白 H3R2 和 H4R3 的去甲基化, 这一作用对单甲基化、对称双甲基化和非对称双甲基化精氨酸都有效果, 但对相邻的赖氨酸以及 H3R17 和 H3R26 的甲基化没有任何影响, 随后利用特定的反应体系确定了 JMJD6 的这种催化活性依赖于 Fe^{2+} 和酮戊二酸的参与, 而最后的质谱分析和转染实验也显示细胞内的确存在 JMJD6 这一催化能力. 这一系列实验充分证明 JMJD6 是一种依赖于 Fe^{2+} 和酮戊二酸的特异性组蛋白精氨酸去甲基化酶^[29].

在细胞发育、增殖的过程中, 组蛋白精氨酸的甲基化都发挥着重要的作用^[3], 而其逆过程的去甲基化研究还很有限, JMJD6 催化能力的发现是一巨大进展, 为后续工作指明了方向. 是否还存在其他特异的酶参与组蛋白精氨酸的去甲基化过程是未来工作的重点, 由于组蛋白上其他精氨酸位点的甲基并不能被 JMJD6 去除, 并且考虑到这一蛋白质家族成员的多样性, 我们有理由相信会有其他酶参与其中. 另一个问题在于我们想知道 JMJD6 介导的这种去甲基化所产生的调节作用和生理功能, 通常一种组蛋白的修饰酶都会与多种转录因子相互作用来调节基因的转录活性, 而 JMJD6 修饰组蛋白对转录是激活还是抑制, 以及与哪些因子结合都有待进一步的研究. 在早期的敲除实验中, JMJD6 的缺失会使胚胎发生中的多个发育过程受阻^[29], 这

可能就和它所参与组蛋白甲基化的失调有关, 因此 JMJD6 在这些生理过程中的功能也需要继续探讨.

3 总结与展望

组蛋白上的精氨酸残基能够发生多种共价修饰, 包括单甲基化、对称双甲基化、非对称双甲基化、去亚胺基化和去甲基化, 如图 2 所示, 这些修饰存在于多个位点, 对基因的转录产生不同的影响, 并能进一步调节细胞内的其他生理功能, 诸如细胞发育、染色质动态调节、DNA 复制及修复等. 组蛋白上不同修饰产生不同的调节效果并存在

一定相互影响, 似乎证实了“组蛋白密码(histone code)”这一假说, 但由于修饰状态, 修饰位点及催化酶的多样性, 要完全揭示其中的奥秘尚需时日. JMJD6 的发现, 使得组蛋白精氨酸甲基化修饰成为了一种可逆的动态过程, 但对它的生理功能还知之甚少, 它是否像其他组蛋白修饰酶一样作为某个复合物的组分来发挥作用, 以及与其相互作用的蛋白质都有待我们去发现. 深入研究组蛋白精氨酸的化学修饰, 是表观遗传学的重要内容, 这将有助于我们认识和了解细胞内包括信号传导、发育以及癌症的发生、发展机理等多种生理过程.

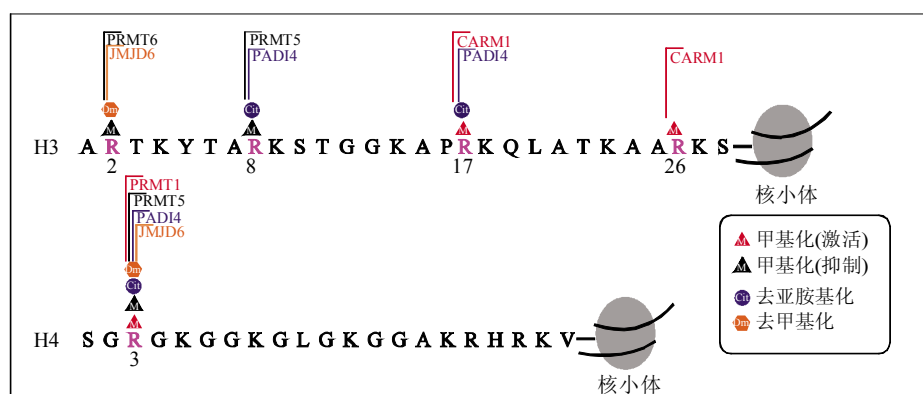


Fig. 2 Sites of arginine modifiers on histone H3 and H4

图 2 组蛋白 H3 和 H4 上的精氨酸修饰位点

CARM1/PRMT4 甲基化组蛋白 H3 上的第 17 位和第 26 位精氨酸, PRMT1 甲基化组蛋白 H4 上的第 3 位精氨酸, 这两者的甲基化激活转录 (红色). PRMT5 甲基化组蛋白 H3 上的第 8 位精氨酸和组蛋白 H4 上的第 3 位精氨酸, PRMT6 甲基化组蛋白 H3 上的第 2 位精氨酸, 它们的甲基化使转录抑制 (灰色). PADI4 在组蛋白 H3 的第 8、17 位精氨酸和组蛋白 H4 的第 3 位精氨酸上进行去亚胺基化. JMJD6 的去甲基化修饰发生在组蛋白 H3 的第 2 位精氨酸和组蛋白 H4 的第 3 位精氨酸上.

参 考 文 献

- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007, **128**(4): 693~705
- PAL S, SIF S. Interplay between chromatin remodelers and protein arginine methyltransferases. *J Cell Physiol*, 2007, **213**(2): 306~315
- Wysocka J, Allis C D, Coonrod S. Histone arginine methylation and its dynamic regulation. *Front Biosci*, 2006, **11**(1): 344~355
- Huang S, Litt M, Felsenfeld G. Methylation of histone H4 by arginine methyltransferase PRMT1 is essential *in vivo* for many subsequent histone modifications. *Genes & Dev*, 2005, **19**(16): 1885~1893
- Schurter B T, Koh S S, Chen D, *et al.* Methylation of histone H3 by coactivator-associated arginine methyltransferase 1. *Biochemistry*, 2001, **40**(19): 5747~5756
- Chen D, Huang S M, Stallcup M R. Synergistic, p160 coactivator-dependent enhancement of estrogen receptor function by CARM1 and p300. *J Biol Chem*, 2000, **275**(52): 40810~40816
- An W, Kim J, Roeder R G. Ordered cooperative functions of PRMT1, p300, and CARM1 in transcriptional activation by p53. *Cell*, 2004, **117**(6): 735~748
- Covic M, Hassa P O, Sacconi S, *et al.* Arginine methyltransferase CARM1 is a promoterspecific regulator of NF- κ B-dependent gene expression. *EMBO J*, 2005, **24**(1): 85~96
- Feng Q, Yi P, Wong J, *et al.* Signaling within a coactivator complex: methylation of SRC-3/AIB1 is a molecular switch for complex disassembly. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(21): 7846~7857
- Chen H, Lin R J, Xie W, *et al.* Regulation of hormone-induced histone hyperacetylation and gene activation *via* acetylation of an acetylase. *Cell*, 1999, **98**(5): 675~686
- Xu W, Chen H, Du K, *et al.* A transcriptional switch mediated by cofactor methylation. *Science*, 2001, **294**(5551): 2507~2511
- Pal S, Yun R, Datta A, *et al.* mSin3A/histone deacetylase 2- and PRMT5-containing Brg1 complex is involved in transcriptional repression of the Myc target gene cad. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(21): 7475~7487
- Dacwag C S, Ohkawa Y, Pal S, *et al.* The protein arginine methyltransferase Prmt5 is required for myogenesis because it

- facilitates ATP-dependent chromatin remodeling. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(1): 384~394
- 14 Le Guezennec X, Vermeulen M, Brinkman A B, *et al.* MBD2/NuRD and MBD3/NuRD, two distinct complexes with different biochemical and functional properties. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(3): 843~851
 - 15 Frankel A, Yadav N, Lee J, *et al.* The novel human protein arginine N-methyltransferase PRMT6 is a nuclear enzyme displaying unique substrate specificity. *J Biol Chem*, 2002, **277**(5): 3537~3543
 - 16 Kirmizis A, Santos-Rosa H, Penkett C J, *et al.* Arginine methylation at histone H3R2 controls deposition of H3K4 trimethylation. *Nature*, 2007, **449**(7164): 928~932
 - 17 Guccione E, Bassi C, Casadio F, *et al.* Methylation of histone H3R2 by PRMT6 and H3K4 by an MLL complex are mutually exclusive. *Nature*, 2007, **449**(7164): 933~937
 - 18 Hyllus D, Stein C, Schnabel K, *et al.* PRMT6-mediated methylation of R2 in histone H3 antagonizes H3 K4 trimethylation. *Genes Dev*, 2007, **21**(24): 3369~3380
 - 19 Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, *et al.* Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels *via* demethylation. *Science*, 2004, **306**(5694): 279~283
 - 20 Chang B, Chen Y, Zhao Y, *et al.* JMJD6 is a histone arginine demethylase. *Science*, 2007, **318**(5849): 444~447
 - 21 Nakashima K, Hagiwara T, Yamada M. Nuclear localization of peptidylarginine deiminase V and histone deimination in granulocytes. *J Biol Chem*, 2002, **277**(51): 49562~49568
 - 22 Hagiwara T, Hidaka Y, Yamada M. Deimination of histone H2A and H4 at arginine 3 in HL-60 granulocytes. *Biochemistry*, 2005, **44**(15): 5827~5834
 - 23 Cuthbert G L, Daujat S, Snowden A W, *et al.* Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell*, 2004, **118**(5): 545~553
 - 24 Cheng X, Zhang X. Structural dynamics of protein lysine methylation and demethylation. *Mutat Res*, 2007, **618**(1~2): 102~115
 - 25 Yu B, Edstrom W C, Benach J, *et al.* Crystal structures of catalytic complexes of the oxidative DNA/RNA repair enzyme AlkB. *Nature*, 2006, **439**(7078): 879~884
 - 26 Fadok V A, Bratton D L, Rose D M, *et al.* A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature*, 2000, **405**(6782): 85~90
 - 27 Cui P, Qin B, Liu N, *et al.* Nuclear localization of the phosphatidylserine receptor protein *via* multiple nuclear localization signals. *Exp Cell Res*, 2004, **293**(1): 154~163
 - 28 Cikala M, Alexandrova O, David C N, *et al.* The phosphatidylserine receptor from Hydra is a nuclear protein with potential Fe (II) dependent oxygenase activity. *BMC Cell Biol*, 2004, **5**: 26
 - 29 Li M O, Sarkisian M R, Mehal W Z, *et al.* Phosphatidylserine receptor is required for clearance of apoptotic cells. *Science*, 2003, **302**(5650): 1560~1563

Gene Regulation by Histone Arginine Modifications*

CHENG Zhi-Kui, GUO Qian-Ping, WU Hui-Jian**

(School of Environmental and Biological Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract Methylation of histone by protein arginine methyltransferases (PRMTs) plays an important role in gene regulation. PRMT1- and PRMT4-catalyzed methyl-arginine is involved in transcription activation, while PRMT5- and PRMT6-catalyzed methyl-arginine is associated with transcription repression. Histone arginine methylation can be dynamically regulated *in vivo*, and methyl-arginine is demethylated by “arginine demethylase”. Here, the most recent progresses in the methylation studies of histone arginine were summarized.

Key words histone arginine, methylation, demethylation, transcriptional regulation

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30670409, 30771221) and Hi-Tech Research and Development Program of China (2006AA02Z120).

**Corresponding author . Tel: 86-411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.com

Received: March 28, 2008 Accepted: May 6, 2008