

蛋白质甲基化修饰对视黄酸诱导基因 I 样受体家族信号通路分子调控作用

雷佳^{1#}, 李乐^{2#}, 董芙若¹, 惠丽霞^{1*}, 李艾欣^{1*}

1 山东第二医科大学 医学检验学院, 山东 潍坊

2 山东第二医科大学 临床医学院, 山东 潍坊

雷佳, 李乐, 董芙若, 惠丽霞, 李艾欣. 蛋白质甲基化修饰对视黄酸诱导基因 I 样受体家族信号通路分子调控作用[J]. 微生物学报, 2025, 65(9): 3834-3847.

LEI Jia, LI Le, DONG Furuo, HUI Lixia, LI Aixin. Molecular regulation of the retinoic acid-inducible gene-I-like receptor signaling pathway by protein methylation[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(9): 3834-3847.

摘要: RNA 病毒的暴发流行严重威胁人类健康。视黄酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene-I, RIG-I)样受体家族(RIG-I-like receptors, RLRs)信号通路在宿主抵抗病毒感染过程中发挥着重要作用。RLRs 能够识别病毒入侵后产生的 RNA, 启动 RLR 信号通路的激活, 从而对抗病毒感染。然而, RLR 信号通路的异常激活会导致慢性炎症、免疫器官损伤以及自身免疫性疾病。为了防止 RLR 信号通路激活的紊乱, 机体建立了完善的调节系统来稳定 RLR 信号通路。蛋白质甲基化修饰是一种重要的蛋白质翻译后修饰方式, 在众多生物过程中发挥着重要作用。RLR 信号通路分子的蛋白质甲基化修饰已被证明对机体调控 RLR 信号通路至关重要。因此, 本文综述蛋白质甲基化修饰对 RLR 信号通路分子调控作用的研究进展, 为宿主调控抗病毒 RLR 信号通路提供新的见解。

关键词: RLR 信号通路; 蛋白质甲基化修饰; 甲基转移酶

资助项目: 山东省自然科学基金(ZR2023QH354, ZR2022QH126); 山东省高等学校青年创新团队(2023KJ248)

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2023QH354, ZR2022QH126) and the Youth Innovation Team of Colleges and Universities in Shandong Province (2023KJ248).

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding authors. E-mail: HUI Lixia, lixiahui@sdsu.edu.cn; LI Aixin, liaixin@sdsu.edu.cn

Received: 2025-02-21; Accepted: 2025-04-27; Published online: 2025-05-30

Molecular regulation of the retinoic acid-inducible gene-I -like receptor signaling pathway by protein methylation

LEI Jia^{1#}, LI Le^{2#}, DONG Furuo¹, HUI Lixia^{1*}, LI Aixin^{1*}

1 School of Laboratory Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong, China

2 School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong, China

Abstract: Outbreaks and epidemics of RNA viruses represent a serious threat to human health. The retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I)-like receptors (RLRs) signaling pathway plays a pivotal role in host resistance to viral infections. RLRs recognize the RNA produced after viral invasion, initiating the activation of the RLR signaling pathway to combat viral infection. Abnormal activation of this pathway is linked to the development of chronic inflammation, damage to immune organs, and autoimmune diseases. To prevent the disruption of RLR signaling pathway activation, the body has established a comprehensive regulatory system with the objective of stabilizing the RLR signaling pathway. Protein methylation represents a significant post-translational modification of proteins, playing a pivotal role in numerous biological processes. The methylation of molecules in the RLR signaling pathway has been demonstrated to be indispensable for the body to regulate the RLR signaling pathway. This paper presents a comprehensive review of the latest research findings on the role of protein methylation in regulation of the RLR signaling pathway, offering novel insights into the host regulation of the RLR signaling pathway in combatting viral infection.

Keywords: RLR signaling pathway; protein methylation; methyltransferases

近年来, 严重急性呼吸综合征冠状病毒、中东呼吸综合征冠状病毒、寨卡病毒以及严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 等 RNA 病毒的暴发流行给人类带来了严重的健康危机。天然免疫系统作为宿主抵抗病毒入侵的第一道防线, 通过模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 激活下游信号通路, 触发干扰素(interferon, IFN)等免疫因子的产生以抑制病毒复制^[1]。天然免疫反应信号通路的异常激活将导致慢性炎症、免疫器官损伤以及自身免疫性疾病^[2]。为了防止抗病毒信号通路激活紊乱, 机体建立了完善的调节系统来稳定抗病毒免疫信号通路。视黄酸诱导基因 I

(retinoic acid-inducible gene-I, RIG-I)样受体家族(RIG-I-like receptors, RLRs)是一种可以识别病毒 RNA 的 PRRs, 在宿主抵抗 RNA 病毒感染过程中发挥关键作用^[3]。蛋白质甲基化是一种关键的蛋白质翻译后修饰, 最近的研究表明非组蛋白甲基化修饰在调节蛋白质(包括转录因子、酶和复合物)活性以及重要的细胞过程(包括天然免疫信号通路)等方面发挥重要作用^[4]。本文将以蛋白质甲基化修饰对 RLR 信号通路分子调控作用为论点, 从 RLR 信号通路分子的结构特征及信号传导、蛋白质甲基化修饰的种类及其生物学功能、蛋白质甲基化修饰对 RLR 信号通路关键因子的调控作用 3 个方面展开综述。

1 RLR 信号通路分子的结构特征及信号传导

1.1 RLRs 分子结构特征

目前已知的 RLRs 家族共有 3 个成员, 分别为 RIG-I、黑色素瘤分化相关蛋白 5 (melanoma differentiation-associated 5, MDA5) 和遗传学与生理学实验室蛋白 2 (laboratory of genetics and physiology 2, LGP2)^[5]。RIG-I、MDA5 和 LGP2 在结构上有相似之处: (1) 3 者均含有 DExD/H box 解旋酶结构域(主要由 Hel1 和 Hel2 以及位于两者中间 Hel2i 组成), 其具有水解 ATP 的功能^[6-8]; (2) 3 者的 C 端皆含有羧基末端结构域(carboxy-terminal domain, CTD), 其负责识别结合 RNA, 研究表明 RIG-I 和 LGP2 的 CTD 结构域具有抑制向下游传递信号的功能, 而 MDA5 的 CTD 结构域无此功能^[9-10]; (3) MDA5 和 RIG-I 蛋白的 N 端均有 2 个 caspase 激活和募集结构域(caspase activation and recruitment domains, CARDs), CARDs 负责下游信号的转导^[11]。LGP2 的 N 端缺少 CARDs, 被认为是 RIG-I 和 MDA5 的调节器^[12-13] (图 1A)。

1.2 RLR 信号通路激活与信号传导

宿主受到病毒感染后, RLR 识别并结合病毒产生的 RNA, 激活 RLR 信号通路, 引发一系列抗病毒免疫反应, 但 RIG-I 和 MDA5 识别的病毒 RNA 类型有所不同^[14]。RIG-I 倾向于识别长度较短的病毒双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 以及带有 5'ppp 特征的病毒 dsRNA 或病毒单链 RNA, 如仙台病毒、水疱性口炎病毒和新城疫病毒等产生的 RNA; 而 MDA5 更易识别较长的病毒 dsRNA, 如脑心肌炎病毒、丁肝病毒产生的 dsRNA^[15-16]。此外, 相关研究表明, 一些病毒 RNA 既可被 RIG-I 识别, 也可被 MDA5 识别, 例如登革热病毒、西尼罗病毒以及仙台病毒等^[17-19]。

RIG-I 和 MDA5 识别病毒 RNA 的机制也存

在不同。在正常生理状态下, RIG-I 以单体形式存在于胞质中, 其 CARDs 与 DExD/H box 解旋酶结构域中的 Hel2i 亚结构域相互作用, 被 Hel2i 亚结构域掩盖而自我抑制, 处于一种非活化的状态^[20]。当宿主细胞受到病毒感染后, RIG-I 的 CTD 结构域和 DExD/H box 解旋酶结构域会识别并结合病毒 dsRNA 的 5'端。随后, RIG-I 在 ATP 水解提供能量的作用下沿着病毒 dsRNA 易位, 这导致 RIG-I 蛋白分子内构象发生改变, 解除 Hel2i 亚结构域对 CARDs 的掩盖, 使 RIG-I 被激活^[21]。与 RIG-I 不同, MDA5 的 CARDs 并不与其 Hel2i 亚结构域相互作用, 这也是 MDA5 具有较高基础活性的原因。目前, 关于 MDA5 在未被病毒感染的细胞中维持静息状态、避免被组成性激活的分子机制尚不清楚。研究表明, 这可能是由于其他宿主因子与 MDA5 相互作用, 调节其蛋白质翻译后修饰, 从而使其维持静息状态^[22-23]。

当宿主细胞中的 RLRs 结合病毒 RNA 并被激活后, 激活状态的 RLRs 会被线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS/VISA/CARDIF/IPS-1) 招募并传递信号。MAVS 是 RLR 信号通路的适配器分子, 一方面其可以将 RLRs 定位到线粒体; 另一方面 MAVS 可以作为一种信号传递平台以招募更多的下游信号蛋白, 例如肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)、TRAF3、TRAF6、WD 重复蛋白 5 (WD repeat-containing protein 5, WDR5)、TANK 结合激酶 1 (tank binding kinase 1, TBK1) 和 κ B 抑制因子激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK), 并激活 TBK1 和 IKK^[24]。这些激酶会进一步磷酸化干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的抑制因子 NF- κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor alpha, I κ B α), 导致 IRF3 和 NF- κ B 易位至细胞核, 诱导 I 型干扰素 (IFN α 和 IFN β) 和炎症因子 [肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor,

TNF)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 β] 的产生, 发挥抗病毒天然免疫作用^[25-26]。在这个过程中, RIG-I 和 MDA5 被 MAVS 招募, 依赖于 RIG-I、MDA5 的 CARDs 与 MAVS 的 CARDs

之间的相互作用, 而 LGP2 缺乏 CARDs, 因此其主要功能是调节 RIG-I 和 MDA5; 例如, LGP2 可以加速 MDA5 与病毒 dsRNA 的结合^[27] (图 1B)。此外, 病毒也通过多种机制抑制 RLR

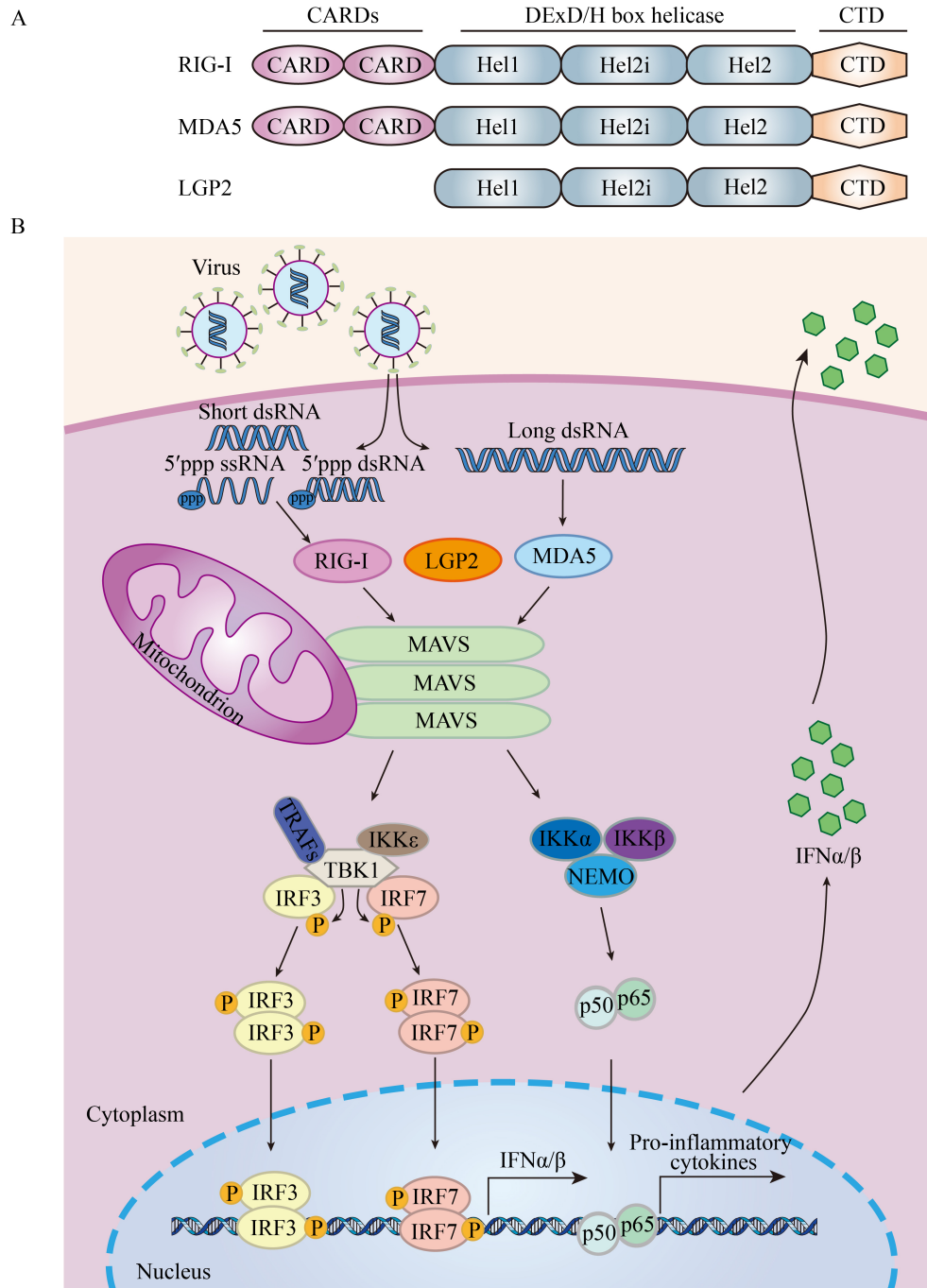


图1 RLRs信号分子结构(A)及RLR信号通路(B)

Figure 1 Molecular structure of RLRs (A) and RLR signaling pathway (B).

信号通路的激活, 逃逸宿主天然免疫反应, 完成自身的复制^[28-29]。例如, 本课题组 Li 等^[30]发现寨卡病毒可以通过其 NS5 蛋白与 RIG-I 相互作用, 抑制 RIG-I 的泛素化激活, 从而逃逸宿主的抗病毒天然免疫反应。

2 蛋白质甲基化修饰的种类及其生物学功能

2.1 蛋白质甲基化修饰的种类

人体内 50%–90% 的蛋白质在合成后会经历翻译后修饰, 这一过程极大地丰富了蛋白质的功能和性质。常见的蛋白质翻译后修饰包括甲基化、泛素化、磷酸化、乙酰化以及脂基化等多种形式。蛋白质甲基化修饰是其中一种重要的 PTM。在人类蛋白质组中已发现数千个甲基化位点。蛋白质甲基化修饰是指在相关酶的作用下将甲基转移到蛋白质的特定氨基酸残基上的过程, 这一反应是动态且可逆的。最常见的靶标是精氨酸和赖氨酸, 也可发生在组氨酸、谷氨酰胺等氨基酸上^[31-32]。甲基化修饰可以改变这些氨基酸残基的体积和氢键特性, 但并不改变其所带电荷; 赖氨酸的 ϵ -氨基可接受多达 3 个甲基, 产生单甲基化、二甲基化或三甲基化 3 种不同的甲基化状态^[33]。精氨酸的末端胍基上的氮原子可发生单甲基化或二甲基化。根据甲基添加的部位不同, 精氨酸和赖氨酸的二甲基化可分为对称(2 个末端 N 原子上各有 1 个甲基)和不对称(同一末端 N 原子上连接 2 个甲基)二甲基化。

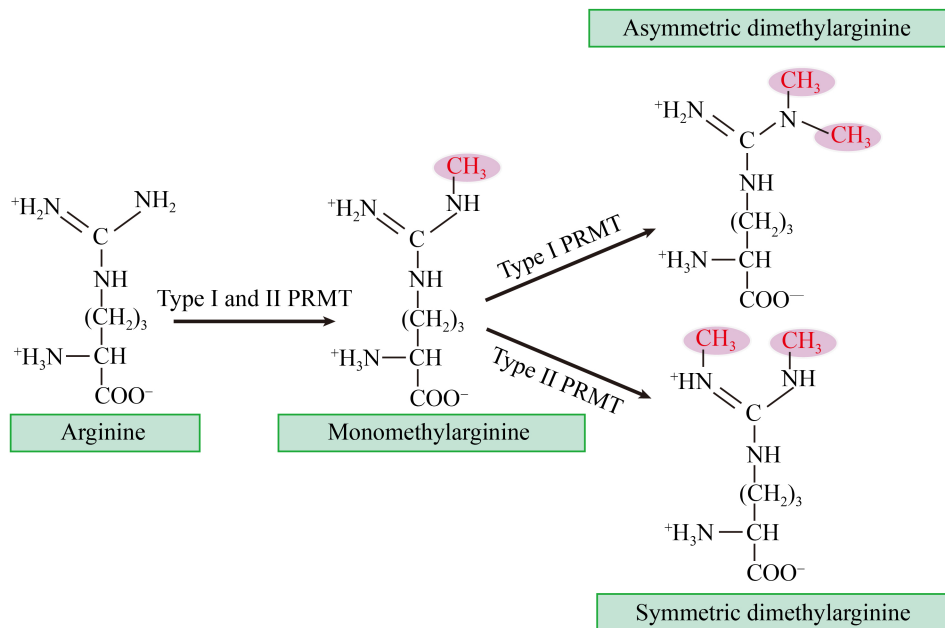
介导蛋白质甲基化修饰的是甲基转移酶。根据蛋白质序列和结构同源性, 甲基转移酶主要被分为 seven β -strand (7BS) 甲基转移酶和 su(var)3-9, enhancer of zeste, and trithorax (SET) 蛋白; 7BS 甲基转移酶含有一个特征性的 Rossmann 样折叠(由 1 个七链 β 片组成), 可以甲基化包括代谢物、脂质、核酸和蛋白质等多种底物; 人体细胞内的蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein

arginine methyltransferase, PRMT)属于 7BS 甲基转移酶, 可对蛋白质精氨酸残基进行甲基化修饰; 与 7BS 甲基转移酶的多功能性不同, SET 蛋白只对蛋白质赖氨酸残基进行甲基化修饰, 其包含人体细胞内几乎所有的蛋白质赖氨酸甲基转移酶 (protein lysine methyltransferase, PKMT)^[33]。

蛋白质精氨酸甲基化由 PRMT 介导, 其包含 9 个成员。在哺乳动物细胞中, 根据精氨酸甲基化修饰类型的不同, PRMT 可分为 3 种类型, 其中 I 型 PRMT [包括 PRMT1、PRMT2、PRMT3、PRMT4 (CARM1)、PRMT6 和 PRMT8] 催化单甲基化和不对称二甲基化, II 型 PRMT (包括 PRMT5 和 PRMT9) 催化单甲基化和对称二甲基化, III 型 PRMT (仅有 PRMT7) 催化单甲基精氨酸的形成^[34-37] (图 2A)。这 9 个成员具有高度同源的 SAM-dependent MTase 催化结构域, 该结构域由 4 个保守基序和 1 个苏氨酸-组氨酸-色氨酸(threonine-histidine-tryptophan, THW)环组成。在 MTase 结构域外具有不同的基序结构。PRMT1 和 PRMT6 仅包含 1 个 MTase 域; PRMT2、PRMT3、PRMT4、PRMT5、PRMT8 和 PRMT9 在催化结构域之前都有 N 末端基序; PRMT7 和 PRMT9 均含有重复的 MTase 结构域^[38] (图 2B)。

蛋白质赖氨酸甲基化修饰则是由 PKMT 介导的。目前研究表明, PKMT 家族有 60 多个成员, 其中绝大多数包含负责酶活性的保守 SET 结构域。基于组蛋白赖氨酸靶标的特异性, SET 蛋白家族分为六大类: 组蛋白 H3 赖氨酸 4 甲基转移酶(histone 3 lysine 4 methyltransferase, H3K4 KMT)、组蛋白 H3 赖氨酸 9 甲基转移酶(histone 3 lysine 9 methyltransferase, H3K9 KMT)、组蛋白 H3 赖氨酸 27 甲基转移酶(histone 3 lysine 27 methyltransferase, H3K27 KMT)、组蛋白 H3 赖氨酸 36 甲基转移酶(histone 3 lysine 36 methyltransferase, H3K36 KMT)、组蛋白 H4 赖氨酸 20 甲基转移酶(histone 4 lysine 20

A



B

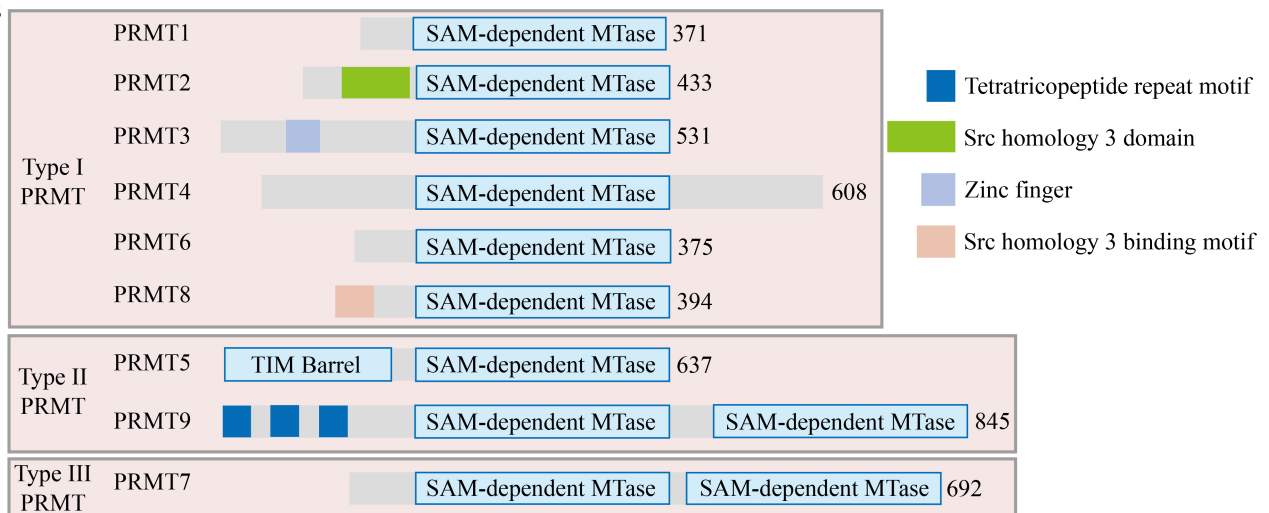


图2 蛋白质精氨酸甲基化修饰和相关酶种类。A: 蛋白质精氨酸甲基化修饰过程; B: 蛋白质精氨酸甲基转移酶种类。

Figure 2 Protein arginine methylation and related enzymes. A: Protein arginine methylation process; B: Protein arginine methyltransferase.

methyltransferase, H4K20 KMT)以及靶向非组蛋白底物的甲基转移酶^[39]。

蛋白质甲基化修饰在一系列生理和病理相关生命活动过程中起着至关重要的作用,包括细胞生长、细胞周期调控、细胞凋亡和DNA修复等^[40]。根据甲基化修饰的底物蛋白的不同,

蛋白质甲基化修饰大致可分为组蛋白甲基化修饰和非组蛋白甲基化修饰2种类型。

2.2 组蛋白的甲基化修饰的生物学功能

核小体作为染色质的基本结构单位,是一个八聚体结构,包括由(H3-H4)₂组成的1个异四聚体结构、2个H2A-H2B组成的异二聚体结构,

以及 1 个接头组蛋白 H1^[41]。核心组蛋白主要是球状的,其 N 端“尾巴”是非结构化的,但都会受到翻译后修饰的影响,包括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等^[42]。目前在组蛋白上发现了至少 8 种不同类型的翻译后修饰,不同的修饰类型通过破坏染色质接触或影响非组蛋白向染色质的募集来发挥作用,组蛋白甲基化修饰在该过程中发挥关键作用^[43-44]。

组蛋白甲基化修饰常发生在 H3 和 H4 的精氨酸和/或赖氨酸残基上。赖氨酸甲基化的主要作用是基因抑制^[45]。Hu 等^[46]和 Wang 等^[47]研究均表明, H3K4me2/3 在细胞内是通过维持暂停 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, Pol II)在近端启动子区的稳定,即通过调控转录暂停来调节基因表达,而非对转录起始进行调控。Wang 等^[48]研究发现赖氨酸甲基转移酶 complex of proteins associated with Set1 (COMPASS)家族中的髓性/淋巴或混合谱系白血病蛋白 3 (myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 3, MLL3)和髓性/淋巴或混合谱系白血病蛋白 4 (myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 4, MLL4)形成相同的多蛋白复合物,用于修饰 H3K4 在增强子处的单甲基化,其与 H3K27 处的乙酰化修饰共同产生用于远程靶基因激活的活性增强子景观。Hyun 等^[49]研究发现甲基转移酶 G9a 和 GLP 的异二聚体可在常染色质区域对 H3K9 进行单甲基化和二甲基化,以抑制基因表达。Tachibana 等^[50]研究发现受 G9a 调控的常染色质 H3K9 甲基化对早期胚胎发生至关重要,并参与发育调节基因的转录沉默。Laugesen 等^[51]研究发现多梳抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2)是一种染色质相关的甲基转移酶,可催化 H3K27 的单甲基化、二甲基化和三甲基化。Sankar 等^[52]通过生成小鼠胚胎干细胞 pan-H3K27R 突变体证明 H3K27 是 PRC2 的重要底物。甘炎民等^[53]发现 H3K27me3 主要作为调节骨骼肌发育的转录抑制因子,精细调节骨骼肌增殖。精氨酸甲基化可以激活或抑制转录^[45]。Bouchard

等^[54]研究发现 PRMT6 催化 H3R2 不对称二甲基化有助于启动子的基因抑制和增强子的基因激活,还可影响相邻组蛋白标记物(H3K4me3、H3K4me1)的出现。甲基转移酶 CARM1 可介导 H3R26 发生甲基化修饰^[55],这一修饰又是 H3K27 三甲基化所必需的,有助于多梳家族蛋白(polycomb group, PcG)介导的基因抑制^[56]。

2.3 非组蛋白的甲基化修饰的生物功能

非组蛋白甲基化修饰也常见于精氨酸和赖氨酸,由相应的甲基转移酶介导完成甲基化修饰^[57-58]。它们在基因转录的激活/抑制、蛋白质的活性调控以及某些特定信号通路的传导过程中发挥相应作用。

p53 是赖氨酸甲基化修饰研究最多的一种非组蛋白底物,也是所有癌症类型中突变最频繁的基因^[59-60]。Wang 等^[61]研究发现 p53 是甲基转移酶 SET and MYND domain-containing protein 2 (SMYD2)的靶标, SMYD2 在 K370 位点甲基化 p53 可抑制 p53 的转录活性。Hamamoto 等^[62]发现 SMYD2 可以甲基化热休克蛋白 90 α 家族 B 类成员 1 (heat shock protein 90 alpha family class B member 1, HSP90AB1),加速癌细胞的增殖,这有助于开发癌症治疗的新策略。Cho 等^[63]发现 SMYD2 催化视网膜母细胞瘤蛋白 1 (retinoblastoma protein 1, RB1) K810 单甲基化,增加转录因子 E2F 的转录活性,影响蛋白质的相互作用,促进细胞周期的进程。Yang 等^[64]发现在基因表达调控中, PRMT5 通过与结直肠癌细胞中 PRC2 的核心组分果蝇 zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog, EZH2)结合,从而抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2B (cyclin dependent kinase inhibitor 2B, CDKN2B)基因的转录。Chen 等^[65]研究发现 PRMT6 催化信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)在 R729 位点发生不对称二甲基化,这一甲基化修饰有成为预测乳腺癌患者总体生存时间的预后标志物的潜力。

3 蛋白质甲基化修饰对 RLR 信号通路分子的调控作用

3.1 蛋白质甲基化修饰对 RIG-I 和 MDA5 的调控作用

RIG-I 和 MDA5 作为 RLR 信号通路的 PRRs, 可以识别病毒产生的 RNA, 激活 IRF 和 NF- κ B, 诱导免疫因子的表达。组蛋白甲基化修饰可以通过影响 RIG-I 和 MDA5 的表达来调控抗病毒天然免疫反应。Spalluto 等^[66]发现 IFN γ 处理可以减少赖氨酸甲基转移酶 G9a 对组蛋白 H3 赖氨酸的三甲化修饰, 增强 RIG-I 启动子的激活, 从而促进 RIG-I 的表达。Zhu 等^[67]发现斑马鱼中的 PRMT7 可通过 RIG-I 信号通路负向调控抗病毒天然免疫反应。Srouf 等^[68]发现 PRMT7 可通过对组蛋白 H4 精氨酸进行二甲化修饰, 抑制 RIG-I 和 MDA5 的启动子激活, 进而抑制 RIG-I 和 MDA5 的表达。

非组蛋白甲基化修饰可以通过影响 RIG-I 或 MDA5 对病毒 RNA 的识别与结合来调控天然免疫反应。Zhu 等^[22]研究发现 PRMT3 可以抑制 RNA 病毒诱导的抗病毒天然免疫反应, 进一步发现 PRMT3 可与 RIG-I 和 MDA5 相互作用, 并增强 RIG-I 和 MDA5 的不对称二甲化修饰, 这种修饰会减弱 RIG-I 和 MDA5 与病毒 RNA 的结合(图 3)。

3.2 蛋白质甲基化修饰对 MAVS 的调控作用

作为 RLR 信号通路的重要枢纽, MAVS 通过其 CTD 锚定在线粒体外膜上, 利用其 CARDs 与 RLRs 相互作用。在病毒感染时, MAVS 蛋白可以引发包括 TBK1 在内的多种免疫信号蛋白在线粒体膜上的聚集, 激活机体的抗病毒免疫反应^[69]。近年来的研究表明, MAVS 蛋白上的甲基化修饰在 RLR 信号通路激活过程中发挥重要作用。

Zhu 等^[70]研究表明, 在无病毒感染的情况下, 宿主蛋白 PRMT7 可以催化 MAVS 蛋白第 52 位精氨酸发生单甲基化修饰, 从而抑制 MAVS 与 RIG-I 和 E3 泛素连接酶含有三基序的蛋白质 31 (tripartite motif containing 31, TRIM31) 的结合, 阻止 MAVS 多聚体的形成和 RLR 信号通路的激活; 当宿主受到病毒感染后, PRMT7 第 32 位精氨酸残基会发生自身甲基化, Sma 和 Mad 相关蛋白(SMAD)特异 E3 泛素蛋白连接酶 1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1, SMURF1)被 MAVS 招募并与 PRMT7 结合, 诱导 PRMT7 经蛋白酶体降解, 从而缓解 PRMT7 对 MAVS 激活的抑制。Bai 等^[71]研究表明, 在无病毒感染的情况下, PRMT9 可定位于线粒体, 并催化 MAVS 的第 41 位和第 43 位精氨酸发生甲基化修饰, 从而避免 MAVS 蛋白的自聚集; 当病毒感染宿主细胞后 PRMT9 与线粒体解离, 解除对 MAVS 的抑制, 激活天然免疫反应。Yang 等^[72]研究表明, 正常生理条件下 PRMT7 也可以与 MAVS 相互作用, 并使 MAVS 精氨酸第 232 位发生单甲基化修饰, 从而抑制 MAVS 与 RIG-I 的相互作用以及 MAVS 的聚集; 当 RNA 病毒感染后 PRMT7 下调并与 MAVS 解离, R232 单甲基化减少, 激活抗病毒免疫反应(图 3)。

3.3 蛋白质甲基化修饰对 TBK1 的调控作用

TBK1 作为 RLR 信号通路中的关键激酶, 可与 IKK ϵ 形成复合物。该复合物一方面可以激活 IRF3 和 IRF7, 另一方面可以激活 IKK $\alpha/\beta/\gamma$ 复合物, 进一步激活 NF- κ B。IRF 和 NF- κ B 可以协同诱导 IFN-I 的产生^[73]。Liu 等^[74]研究表明, 锌指蛋白 268a (zinc finger protein 268a, ZNF268a)对于病毒诱导的 IFN 信号传导至关重要, ZNF268a 可以将赖氨酸甲基转移酶 SETD4 招募到 TBK1 上, 诱导 TBK1 在第 607 位赖氨酸

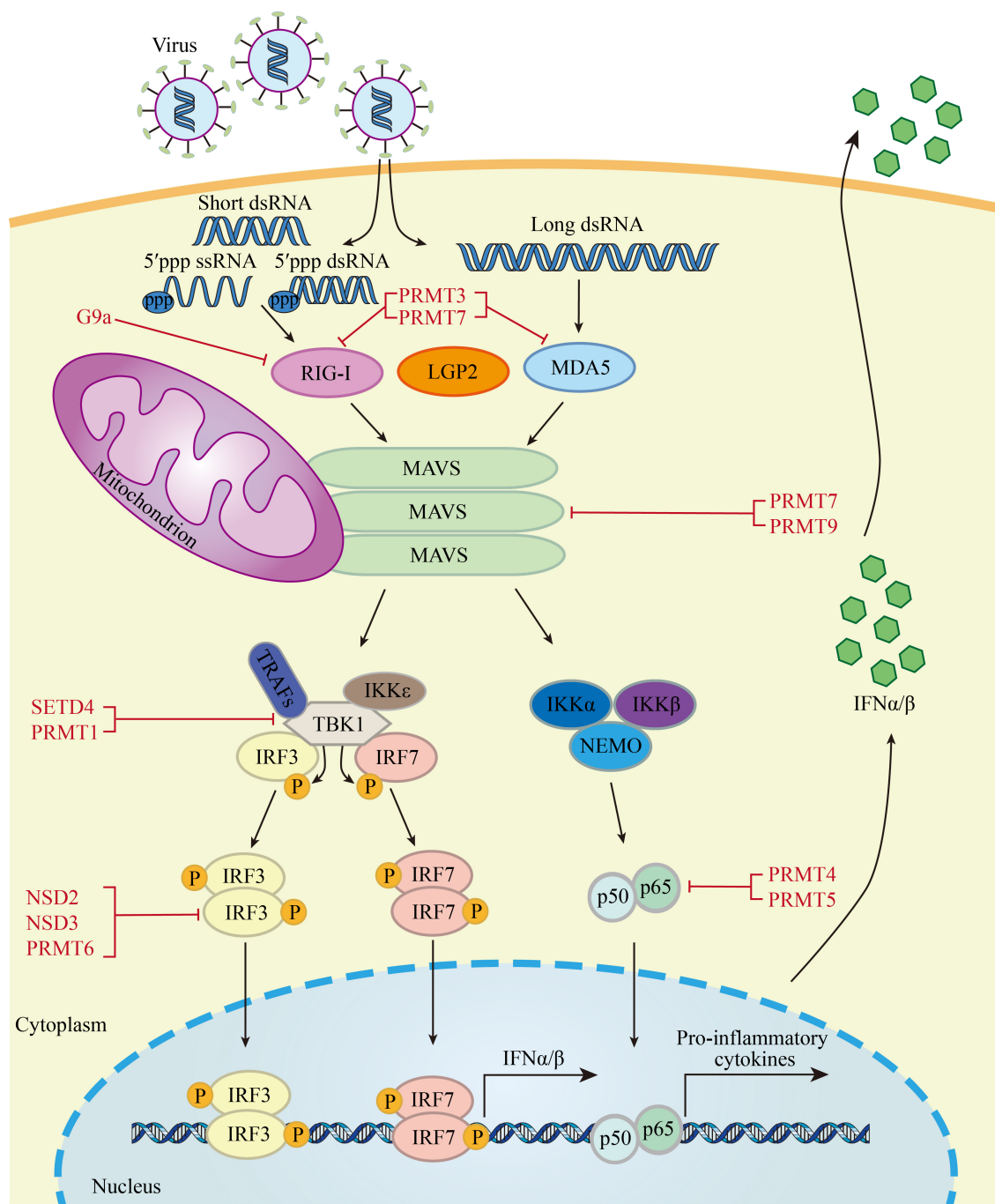


图3 蛋白质甲基化修饰对RLR信号通路分子的调控作用

Figure 3 Molecular regulation of the RLR signaling pathway by protein methylation modifications.

酸上发生单甲基化修饰, 这对于 TBK1/IKK ϵ 复合物的组装至关重要。Yan 等^[75]发现 PRMT1 可以直接结合 TBK1, 并催化 TBK1 上第 54 位、第 134 位和第 228 位精氨酸残基发生不对称二

甲基化修饰, 该修饰增强了病毒感染后 TBK1 的寡聚化, 进而促进 IFN-I 的产生。在病毒感染时, TRAF6 可将 TBK1/IKK ϵ 招募到 MAVS 上, 促进 IFN-I 的产生; Zhu 等^[76]研究表明, 斑马鱼

中的 PRMT2 可以与 TRAF6 的 C 末端结合并催化 TRAF6 第 100 位精氨酸残基发生不对称二甲基化修饰, 该甲基化修饰可以阻止其第 63 位赖氨酸的泛素化修饰, 抑制 TRAF6 的激活, 导致 IFN-I 的产生减少(图 3)。

3.4 蛋白质甲基化修饰对 IRF3 的调控作用

在 TBK1/IKK ϵ 复合物的激活作用下 IRF3 的 C 末端可以发生磷酸化, 使其构象发生改变并形成同源二聚体。磷酸化的 IRF3 同源二聚体从细胞质易位至细胞核, 促进 IFN-I 的产生^[77]。近年来的研究发现, 蛋白质甲基化修饰可以影响 IRF3 的激活。Wang 等^[78]发现赖氨酸甲基转移酶核受体结合 SET 结构域蛋白 3 (nuclear receptor binding SET domain protein 3, NSD3) 可通过其 PWWP1 结构域直接结合 IRF3 的 C 末端结构域, 并通过其 SET 结构域对 IRF3 第 366 位赖氨酸残基进行甲基化修饰, 该修饰增强了 IRF3 的转录活性, 促进了 IFN-I 的产生。Zhang 等^[79]发现 PRMT6 可以与 IRF3 结合并抑制 IRF3 和 TBK1 之间的相互作用, 进而抑制 IFN-I 的产生。Jiang 等^[80]发现黑鲤鱼(black carp, bc)中的 PRMT6 (bcPRMT6)能与 bcIRF3/7 相互作用并抑制 bcIFN-I 的产生。AT-rich 交互域 1A (AT-rich interaction domain 1A, ARID1A)是染色体重塑复合物转开关/蔗糖不可发酵 (switch defective/sucrose non-fermentable, SWI/SNF) 家族 BAF 亚基的一个成员。Hu 等^[81]发现 ARID1A 可以结合 IRF3, 并被 IRF3 招募至 IFN-I 启动子区域, 促进 IFN-I 的产生; 在机制上, ARID1A 可以通过与组蛋白甲基转移酶 NSD2 相互作用, 促使 NSD2 对 IFN-I 启动子区域 H3 第 4 位和第 36 位赖氨酸残基进行甲基化修饰, 从而增加 IRF3 在 IFN-I 启动子处的染色质可及性, 促进 IFN-I 的转录(图 3)。

3.5 蛋白质甲基化修饰对 NF- κ B 的调控作用

NF- κ B 同样是 RLR 信号通路中介导免疫因子产生的关键转录因子, 由 p65、RelB、c-Rel、p50 (NF- κ B1) 和 p52 (NF- κ B2) 这 5 种蛋白组成^[82]。其中, p65 的翻译后修饰是 NF- κ B 活性调控的一个极为重要的方面^[83]。在 NF- κ B 上发生的翻译后修饰, 除了常见的磷酸化和乙酰化修饰外, 还包括发生在精氨酸或赖氨酸残基上的可逆甲基化修饰。Niu 等^[84]发现 PRMT4 可以与 p65 相互作用并对其甲基化修饰, 该修饰可导致神经分化过程中 NF- κ B 信号通路的激活。Harris 等^[85]发现 PRMT5 可以对 p65 的第 174 位精氨酸进行甲基化修饰, 该修饰可以促进 NF- κ B 的转录活性。Wei 等^[83]发现 PRMT5 可以对 p65 的第 30 位精氨酸进行二甲基化修饰, 该修饰可以促进 NF- κ B 的转录活性。Reintjes 等^[86]研究表明 p65 第 30 位精氨酸还能发生不对称二甲基化修饰, 进而抑制 p65 与 DNA 的结合以及 NF- κ B 靶基因对 TNF α 的反应(图 3)。

4 总结与展望

非组蛋白甲基化修饰已被证明是一种普遍存在的蛋白质翻译后修饰, 在细胞生命活动中发挥着多种多样的作用。近年来, 越来越多的研究表明非组蛋白甲基化修饰对机体调控 RLR 信号通路至关重要。蛋白质赖氨酸甲基转移酶和蛋白质精氨酸甲基转移酶可以对 RLR 信号通路分子进行单甲基化、对称二甲基化、不对称二甲基化以及三甲基化修饰, 这些修饰可以通过调控 RIG-I/MDA5 的表达, 调控 RIG-I/MDA5 结合外源 RNA 的能力, 影响 RLR 信号通路分子之间的相互作用以及 RLR 信号通路分子的其他翻译后修饰, 从而调控 RLR 信号通路的传导(图 3)。值得注意的是, 在这些研究中, 大部分聚焦于定位在细胞质或细胞核中的蛋白甲基转移酶(包括 6 种 PRMT 酶)对 RLR 信号通路的调

控。相比之下, PRMT8 定位于质膜上, 其是否可以对 RLR 信号通路下游细胞膜上的干扰素受体进行甲基化修饰, 这可能是未来的一个研究方向。综上所述, 研究蛋白质甲基化修饰对 RLR 信号通路分子的调控作用可为宿主调控抗病毒 RLR 信号通路提供新的见解, 也可为抗病毒药物的研发提供新的靶点。

作者贡献声明

雷佳: 负责关于蛋白质甲基化修饰对 RLR 信号通路分子的调控作用的数据收集与监管、撰写、编辑和全文审阅; 李乐: 负责 RLR 信号通路分子的结构特征及信号传导的数据收集与监管、撰写、编辑和全文审阅; 董芙若: 负责关于蛋白质甲基化修饰的种类及其生物学功能研究进展的数据收集与监管、撰写和全文审阅; 惠丽霞: 负责获取基金, 项目管理, 提供资源以及全文编辑和审阅; 李艾欣: 获取基金, 项目管理, 提出概念, 提供资源以及全文编辑、审阅、监督管理和完成呈现。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] TAN XJ, SUN LJ, CHEN JQ, CHEN ZJ. Detection of microbial infections through innate immune sensing of nucleic acids[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2018, 72: 447-478.
- [2] REHWINKEL J, GACK MU. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(9): 537-551.
- [3] LOO YM, GALE M. Immune signaling by RIG-I-like receptors[J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 680-692.
- [4] LI ZY, ZHU T, WU YS, YU YB, ZANG YJ, YU LB, ZHANG ZL. Functions and mechanisms of non-histone post-translational modifications in cancer progression[J]. *Cell Death Discovery*, 2025, 11: 125.
- [5] ZHENG J, SHI WJ, YANG ZQ, CHEN J, QI A, YANG YL, DENG Y, YANG DY, SONG N, SONG B, LUO DH. Chapter One RIG-I-like receptors: molecular mechanism of activation and signaling[J]. *Advances in Immunology*, 2023, 158: 1-74.
- [6] BRUNS AM, HORVATH CM. Antiviral RNA recognition and assembly by RLR family innate immune sensors[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2014, 25(5): 507-512.
- [7] KOMURO A, HORVATH CM. RNA- and virus-independent inhibition of antiviral signaling by RNA helicase LGP2[J]. *Journal of Virology*, 2006, 80(24): 12332-12342.
- [8] YONEYAMA M, KIKUCHI M, MATSUMOTO K, IMAIZUMI T, MIYAGISHI M, TAIRA K, FOY E, LOO YM, GALE M, AKIRA S, YONEHARA S, KATO A, FUJITA T. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity[J]. *The Journal of Immunology*, 2005, 175(5): 2851-2858.
- [9] CUI S, EISENÄCHER K, KIRCHHOFFER A, BRZÓZKA K, LAMMENS A, LAMMENS K, FUJITA T, CONZELMANN KK, KRUG A, HOPFNER KP. The C-terminal regulatory domain is the RNA 5'-triphosphate sensor of RIG-I[J]. *Molecular Cell*, 2008, 29(2): 169-179.
- [10] TAKAHASHI K, YONEYAMA M, NISHIHORI T, HIRAI R, KUMETA H, NARITA R, GALE M, INAGAKI F, FUJITA T. Nonspecific RNA-sensing mechanism of RIG-I helicase and activation of antiviral immune responses[J]. *Molecular Cell*, 2008, 29(4): 428-440.
- [11] KANG DC, GOPALKRISHNAN RV, WU QP, JANKOWSKY E, PYLE AM, FISHER PB. Mda-5: an interferon-inducible putative RNA helicase with double-stranded RNA-dependent ATPase activity and melanoma growth-suppressive properties[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(2): 637-642.
- [12] SATOH T, KATO H, KUMAGAI Y, YONEYAMA M, SATO S, MATSUSHITA K, TSUJIMURA T, FUJITA T, AKIRA S, TAKEUCHI O. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(4): 1512-1517.
- [13] ROTHENFUSSE S, GOUTAGNY N, DiPERNA G, GONG M, MONKS BG, SCHOENEMEYER A, YAMAMOTO M, AKIRA S, FITZGERALD KA. The RNA helicase Lgp2 inhibits TLR-independent sensing of viral replication by retinoic acid-inducible gene-I[J]. *Journal of Immunology*, 2005, 175(8): 5260-5268.
- [14] KATO H, TAKEUCHI O, SATO S, YONEYAMA M, YAMAMOTO M, MATSUI K, UEMATSU S, JUNG A, KAWAI T, ISHII KJ, YAMAGUCHI O, OTSU K, TSUJIMURA T, KOH CS, REIS E SOUSA C, MATSUURA Y, FUJITA T, AKIRA S. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses[J]. *Nature*, 2006, 441(7089): 101-105.
- [15] KATO H, TAKEUCHI O, MIKAMO-SATOH E, HIRAI R, KAWAI T, MATSUSHITA K, HIRAGI A, DERMODY TS, FUJITA T, AKIRA S. Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2008, 205(7): 1601-1610.
- [16] LU C, XU HY, RANJITH-KUMAR CT, BROOKS MT, HOU TY, HU FQ, HERR AB, STRONG RK, KAO CC,

- LI PW. The structural basis of 5' triphosphate double-stranded RNA recognition by RIG-I C-terminal domain[J]. *Structure*, 2010, 18(8): 1032-1043.
- [17] YE SC, LIANG YS, CHANG Y, LAI BL, ZHONG J. Dengue virus replicative-form dsRNA is recognized by both RIG-I and MDA5 to activate innate immunity[J]. *Journal of Medical Virology*, 2025, 97(2): e70194.
- [18] ZHANG HL, YE HQ, LIU SQ, DENG CL, LI XD, SHI PY, ZHANG B. West Nile virus NS1 antagonizes interferon beta production by targeting RIG-I and MDA5[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(18): e02396-16.
- [19] WANG S, YANG YK, CHEN T, ZHANG H, YANG WW, SONG SS, ZHAI ZH, CHEN DY. RNF123 has an E3 ligase-independent function in RIG-I-like receptor-mediated antiviral signaling[J]. *EMBO Reports*, 2016, 17(8): 1155-1168.
- [20] KOWALINSKI E, LUNARDI T, MCCARTHY AA, LOUBER J, BRUNEL J, GRIGOROV B, GERLIER D, CUSACK S. Structural basis for the activation of innate immune pattern-recognition receptor RIG-I by viral RNA[J]. *Cell*, 2011, 147(2): 423-435.
- [21] TAKAHASHI K, ONOMOTO K, HORIUCHI M, KATO H, FUJITA T, YONEYAMA M. Identification of a new autoinhibitory domain of interferon-beta promoter stimulator-1 (IPS-1) for the tight regulation of oligomerization-driven signal activation[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 517(4): 662-669.
- [22] ZHU JJ, LI X, CAI XL, ZHOU ZW, LIAO Q, LIU X, WANG J, XIAO WH. Asymmetric arginine dimethylation of cytosolic RNA and DNA sensors by PRMT3 attenuates antiviral innate immunity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2023, 120(36): e2214956120.
- [23] OSHIUMI H. Recent advances and contradictions in the study of the individual roles of ubiquitin ligases that regulate RIG-I-like receptor-mediated antiviral innate immune responses[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1296.
- [24] FANG R, JIANG QF, ZHOU X, WANG CG, GUAN YK, TAO JL, XI JZ, FENG JM, JIANG ZF. MAVS activates TBK1 and IKK ϵ through TRAFs in *NEMO* dependent and independent manner[J]. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(11): e1006720.
- [25] KELL AM, GALE M. RIG-I in RNA virus recognition[J]. *Virology*, 2015, 479: 110-121.
- [26] LIU SQ, CAI X, WU JX, CONG Q, CHEN X, LI T, DU FH, REN JY, WU YT, GRISHIN NV, CHEN ZJ. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation[J]. *Science*, 2015, 347(6227): aaa2630.
- [27] BRUNS AM, HORVATH CM. LGP2 synergy with MDA5 in RLR-mediated RNA recognition and antiviral signaling[J]. *Cytokine*, 2015, 74(2): 198-206.
- [28] ONOMOTO K, ONOGUCHI K, YONEYAMA M. Regulation of RIG-I-like receptor-mediated signaling: interaction between host and viral factors[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2021, 18(3): 539-555.
- [29] XUE Q, LIU HS, ZHU ZX, YANG F, SONG YY, LI ZQ, XUE ZN, CAO WJ, LIU XT, ZHENG HX. African swine fever virus regulates host energy and amino acid metabolism to promote viral replication[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(4): e0191921.
- [30] LI AX, WANG WB, WANG YC, CHEN KL, XIAO F, HU DW, HUI LX, LIU WY, FENG YQ, LI G, TAN QP, LIU YL, WU KL, WU JG. NS5 conservative site is required for zika virus to restrict the RIG-I signaling[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 51.
- [31] HAYASHI T, DAITOKU H, UETAKE T, KAKO K, FUKAMIZU A. Histidine N τ -methylation identified as a new posttranslational modification in histone H2A at His-82 and H3 at His-39[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2023, 299(9): 105131.
- [32] KWIATKOWSKI S, DROZAK J. Protein histidine methylation[J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2020, 21(7): 675-689.
- [33] MAŁECKI JM, DAVYDOVA E, FALNES PØ. Protein methylation in mitochondria[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(4): 101791.
- [34] YIN SS, LIU L, BALL LE, WANG YL, BEDFORD MT, DUNCAN SA, WANG HZ, GAN WJ. CDK5-PRMT1-WDR24 signaling cascade promotes mTORC1 signaling and tumor growth[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(4): 112316.
- [35] LI WJ, HE YH, YANG JJ, HU GS, LIN YA, RAN T, PENG BL, XIE BL, HUANG MF, GAO X, HUANG HH, ZHU HH, YE F, LIU W. Profiling PRMT methylome reveals roles of hnRNPA1 arginine methylation in RNA splicing and cell growth[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 1946.
- [36] YANG YZ, HADJIKYRIACOU A, XIA Z, GAYATRI S, KIM D, ZURITA-LOPEZ C, KELLY R, GUO AL, LI W, CLARKE SG, BEDFORD MT. PRMT9 is a type II methyltransferase that methylates the splicing factor SAPI45[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6428.
- [37] ZHENG K, CHEN SY, REN Z, WANG YF. Protein arginine methylation in viral infection and antiviral immunity[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(16): 5292-5318.
- [38] HADJIKYRIACOU A, YANG YZ, ESPEJO A, BEDFORD MT, CLARKE SG. Unique features of human protein arginine methyltransferase 9 (PRMT9) and its substrate RNA splicing factor SF3B2[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(27): 16723-16743.
- [39] 李孟柯, 初雅婧, 袁卫平. SET蛋白家族分类、功能及其在血液系统中研究进展[J]. *中国细胞生物学报*, 2022, 44(1): 69-77.
- LI MK, CHU YJ, YUAN WP. The SET-domain protein family: classification and biological functions in hematopoiesis[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2022, 44(1): 69-77 (in Chinese).
- [40] SALVI M. Non-histone protein methylation: molecular mechanisms and physiopathological relevance[J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2020, 21(7): 640-641.
- [41] CUTTER AR, HAYES JJ. A brief review of nucleosome structure[J]. *FEBS Letters*, 2015, 589(20): 2914-2922.
- [42] MILLÁN-ZAMBRANO G, BURTON A, BANNISTER AJ, SCHNEIDER R. Histone post-translational modifications: cause and consequence of genome

- function[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2022, 23(9): 563-580.
- [43] BANNISTER AJ, KOUZARIDES T. Regulation of chromatin by histone modifications[J]. *Cell Research*, 2011, 21(3): 381-395.
- [44] TESSARZ P, KOUZARIDES T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, 15(11): 703-708.
- [45] ZACCARELLI-MAGALHÃES J, CITADIN CT, LANGMAN J, SMITH DJ, MATUGUMA LH, LIN HW, UDO MSB. Protein arginine methyltransferases as regulators of cellular stress[J]. *Experimental Neurology*, 2025, 384: 115060.
- [46] HU SB, SONG AX, PENG LN, TANG N, QIAO ZB, WANG ZN, LAN F, CHEN FX. H3K4me2/3 modulate the stability of RNA polymerase II pausing[J]. *Cell Research*, 2023, 33(5): 403-406.
- [47] WANG H, FAN Z, SHLIAHA PV, MIELE M, HENDRICKSON RC, JIANG XJ, HELIN K. H3K4me3 regulates RNA polymerase II promoter-proximal pause-release[J]. *Nature*, 2023, 615(7951): 339-348.
- [48] WANG LH, ABERIN MAE, WU SA, WANG SP. The MLL3/4 H3K4 methyltransferase complex in establishing an active enhancer landscape[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2021, 49(3): 1041-1054.
- [49] HYUN K, JEON J, PARK K, KIM J. Writing, erasing and reading histone lysine methylations[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2017, 49(4): e324.
- [50] TACHIBANA M, SUGIMOTO K, NOZAKI M, UEDA J, OHTA T, OHKI M, FUKUDA M, TAKEDA N, NIIDA H, KATO H, SHINKAI Y. G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis[J]. *Genes & Development*, 2002, 16(14): 1779-1791.
- [51] LAUGESSEN A, HØJFELDT JW, HELIN K. Molecular mechanisms directing PRC2 recruitment and H3K27 methylation[J]. *Molecular Cell*, 2019, 74(1): 8-18.
- [52] SANKAR A, MOHAMMAD F, SUNDARAMURTHY AK, WANG H, LERDRUP M, TATAR T, HELIN K. Histone editing elucidates the functional roles of H3K27 methylation and acetylation in mammals[J]. *Nature Genetics*, 2022, 54(6): 754-760.
- [53] 甘炎民, 周健, 全绒, 洪林君, 李紫聪, 郑恩琴, 刘德武, 吴珍芳, 蔡更元, 顾婷. 组蛋白 H3K27me3 对骨骼肌发育调控研究进展[J]. *遗传*, 2019, 41(4): 285-292.
- GAN YM, ZHOU J, QUAN R, HONG LJ, LI ZC, ZHENG EQ, LIU DW, WU ZF, CAI GY, GU T. Histone H3K27me3 in the regulation of skeletal muscle development[J]. *Hereditas*, 2019, 41(4): 285-292 (in Chinese).
- [54] BOUCHARD C, SAHU P, MEIXNER M, NÖTZOLD RR, RUST MB, KREMMER E, FEEDERLE R, HARTSMITH G, FINKERNAGEL F, BARTKUHN M, SAVAI PULLAMSETTI S, NIST A, STIEWE T, PHILIPSEN S, BAUER UM. Genomic location of *PRMT6*-dependent H3R2 methylation is linked to the transcriptional outcome of associated genes[J]. *Cell Reports*, 2018, 24(12): 3339-3352.
- [55] HUPALOWSKA A, JEDRUSIK A, ZHU M, BEDFORD MT, GLOVER DM, ZERNICKA-GOETZ M. CARM1 and paraspeckles regulate pre-implantation mouse embryo development[J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1902-1916.e13.
- [56] ZHANG WM, ZHANG XD, XUE ZY, LI YJ, MA Q, REN XL, ZHANG JY, YANG SH, YANG LJ, WU MH, REN MD, XI RW, WU Z, LIU JL, MATUNIS E, DAI JB, GAO GJ. Probing the function of metazoan histones with a systematic library of H3 and H4 mutants[J]. *Developmental Cell*, 2019, 48(3): 406-419.e5.
- [57] ZHANG X, HUANG YL, SHI XB. Emerging roles of lysine methylation on non-histone proteins[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2015, 72(22): 4257-4272.
- [58] AL-HAMASHI AA, DIAZ K, HUANG R. Non-histone arginine methylation by protein arginine methyltransferases[J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2020, 21(7): 699-712.
- [59] MENDIRATTA G, KE E, AZIZ M, LIARAKOS D, TONG M, STITES EC. Cancer gene mutation frequencies for the U.S. population[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 5961.
- [60] WANG HL, GUO M, WEI HD, CHEN YH. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures and advances in therapy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8: 92.
- [61] WANG Y, JIN G, GUO YF, CAO Y, NIU SH, FAN XM, ZHANG J. SMYD2 suppresses p53 activity to promote glucose metabolism in cervical cancer[J]. *Experimental Cell Research*, 2021, 404(2): 112649.
- [62] HAMAMOTO R, TOYOKAWA G, NAKAKIDO M, UEDA K, NAKAMURA Y. SMYD2-dependent HSP90 methylation promotes cancer cell proliferation by regulating the chaperone complex formation[J]. *Cancer Letters*, 2014, 351(1): 126-133.
- [63] CHO HS, HAYAMI S, TOYOKAWA G, MAEJIMA K, YAMANE Y, SUZUKI T, DOHMAE N, KOGURE M, KANG D, NEAL DE, PONDER BAJ, YAMAUE H, NAKAMURA Y, HAMAMOTO R. RB1 methylation by SMYD2 enhances cell cycle progression through an increase of RB1 phosphorylation[J]. *Neoplasia*, 2012, 14(6): 476-486.
- [64] YANG L, MA DW, CAO YP, LI DZ, ZHOU X, FENG JF, BAO J. PRMT5 functionally associates with EZH2 to promote colorectal cancer progression through epigenetically repressing CDKN2B expression[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3742-3759.
- [65] CHEN QZ, HU QY, CHEN Y, SHEN N, ZHANG N, LI AS, LI L, LI JJ. PRMT6 methylation of STAT3 regulates tumor metastasis in breast cancer[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14: 655.
- [66] SPALLUTO CM, SINGHANIA A, CELLURA D, WOELK CH, SANCHEZ-ELSNER T, STAPLES KJ, WILKINSON TMA. IFN- γ influences epithelial antiviral responses *via* histone methylation of the RIG-I promoter[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2017, 57(4): 428-438.
- [67] ZHU JJ, LIU X, CAI XL, OUYANG G, FAN SJ, WANG J, XIAO WH. Zebrafish prmt7 negatively regulates antiviral responses by suppressing the retinoic acid-

- inducible gene-I-like receptor signaling[J]. *FASEB Journal*, 2020, 34(1): 988-1000.
- [68] SROUR N, VILLARREAL OD, HARDIKAR S, YU ZB, PRESTON S, MILLER WH, SZEWCZYK MM, BARSYTE-LOVEJOY D, XU H, CHEN TP, del RINCÓN SV, RICHARD S. PRMT7 ablation stimulates anti-tumor immunity and sensitizes melanoma to immune checkpoint blockade[J]. *Cell Reports*, 2022, 38(13): 110582.
- [69] HOU FJ, SUN LJ, ZHENG H, SKAUG B, JIANG QX, CHEN ZJ. MAVS forms functional prion-like aggregates to activate and propagate antiviral innate immune response[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 448-461.
- [70] ZHU JJ, LI X, CAI XL, ZHAO HY, ZHOU ZW, SUN XY, RONG FJ, TANG JH, ZHU CC, LIU X, FAN SJ, WANG J, LIAO Q, OUYANG G, XIAO WH. Arginine monomethylation by PRMT7 controls MAVS-mediated antiviral innate immunity[J]. *Molecular Cell*, 2021, 81(15): 3171-3186.e8.
- [71] BAI XM, SUI C, LIU F, CHEN T, ZHANG L, ZHENG Y, LIU BY, GAO CJ. The protein arginine methyltransferase PRMT9 attenuates MAVS activation through arginine methylation[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 5016.
- [72] YANG JJ, LI WJ, ZHANG ZP, GONG XH, CHEN YC, PENG XY, HU GS, DAI XL, HE YH, HUANG Y, CAO SQ, YANG Y, LIU W. Targeting PRMT7-mediated monomethylation of MAVS enhances antiviral innate immune responses and inhibits RNA virus replication[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2024, 121(47): e2408117121.
- [73] SHU C, SANKARAN B, CHATON CT, HERR AB, MISHRA A, PENG JM, LI PW. Structural insights into the functions of TBK1 in innate antimicrobial immunity[J]. *Structure*, 2013, 21(7): 1137-1148.
- [74] LIU Y, YIN W, ZENG XH, FAN JH, LIU CZ, GAO MY, HUANG Z, SUN GH, GUO MX. TBK1-stabilized ZNF268a recruits SETD4 to methylate TBK1 for efficient interferon signaling[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2023, 299(12): 105428.
- [75] YAN ZZ, WU HF, LIU HS, ZHAO GM, ZHANG HH, ZHUANG WX, LIU F, ZHENG Y, LIU BY, ZHANG L, GAO CJ. The protein arginine methyltransferase PRMT1 promotes TBK1 activation through asymmetric arginine methylation[J]. *Cell Reports*, 2021, 36(12): 109731.
- [76] ZHU JJ, LI X, SUN XY, ZHOU ZW, CAI XL, LIU X, WANG J, XIAO WH. Zebrafish *prmt2* attenuates antiviral innate immunity by targeting traf6[J]. *Journal of Immunology*, 2021, 207(10): 2570-2580.
- [77] HUANG L, XIONG T, YU HB, ZHANG Q, ZHANG KL, LI CY, HU L, ZHANG YF, ZHANG LJ, LIU QF, WANG SN, HE XJ, BU ZG, CAI XH, CUI SJ, LI JN, WENG CJ. Encephalomyocarditis virus 3C protease attenuates type I interferon production through disrupting the TANK-TBK1-IKK ϵ -IRF3 complex[J]. *Biochemical Journal*, 2017, 474(12): 2051-2065.
- [78] WANG CM, WANG QL, XU XQ, XIE B, ZHAO Y, LI N, CAO XT. The methyltransferase NSD3 promotes antiviral innate immunity *via* direct lysine methylation of IRF3[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, 214(12): 3597-3610.
- [79] ZHANG H, HAN CF, LI TL, LI N, CAO XT. The methyltransferase PRMT6 attenuates antiviral innate immunity by blocking TBK1-IRF3 signaling[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2018, 16(10): 800-809.
- [80] JIANG YY, LIU LQ, YANG SS, CAO YY, SONG XJ, XIAO J, FENG H. Black carp PRMT6 inhibits TBK1-IRF3/7 signaling during the antiviral innate immune activation[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 93: 108-115.
- [81] HU Y, WANG X, SONG JY, WU JC, XU J, CHAI YY, DING YY, WANG BJ, WANG CM, ZHAO Y, SHEN ZY, XU XQ, CAO XT. Chromatin remodeler ARID1A binds IRF3 to selectively induce antiviral interferon production in macrophages[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12: 743.
- [82] OECKINGHAUS A, GHOSH S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2009, 1(4): a000034.
- [83] WEI H, WANG BL, MIYAGI M, SHE Y, GOPALAN B, HUANG DB, GHOSH G, STARK GR, LU T. PRMT5 dimethylates R30 of the p65 subunit to activate NF- κ B[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(33): 13516-13521.
- [84] NIU HL, XIAO JY, MA ZX, CHEN L. Prmt4-mediated methylation of NF- κ B is critical for neural differentiation of embryonic stem cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 525(1): 27-32.
- [85] HARRIS DP, CHANDRASEKHARAN UM, BANDYOPADHYAY S, WILLARD B, DiCORLETO PE. PRMT5-mediated methylation of NF- κ B p65 at Arg174 is required for endothelial CXCL11 gene induction in response to TNF- α and IFN- γ costimulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148905.
- [86] REINTJES A, FUCHS JE, KREMSER L, LINDNER HH, LIEDL KR, HUBER LA, VALOVKA T. Asymmetric arginine dimethylation of RelA provides a repressive mark to modulate TNF α /NF- κ B response[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(16): 4326-4331.