

CARM1

En 1977, l'étude présentée porte dans [un premier temps sur des protéines tels la S-adénylméthionine-protéine-arginine méthyltransférase](#). Des informations sur sa purification et le mécanisme de l'enzyme. Le mécanisme cinétique de la réaction de la protéine méthylase I a été étudié avec l'enzyme purifiée. Des modèles de vitesse initiale convergeant vers un point sur l'axe étendu des abscisses ont été obtenus avec l'histone H4 ou la S-adényl-L-méthionine comme substrat varié. L'inhibition du produit par la S-adényl-L-homocystéine avec la S-adényl-L-méthionine comme substrat varié était compétitive, que l'enzyme soit saturée ou non par l'histone H4. D'autre part, lorsque l'histone H4 est le substrat variable, une inhibition non compétitive a été obtenue avec la S-adényl-L-homocystéine dans des conditions où l'enzyme n'est pas saturée avec l'autre substrat, la S-adényl-L-méthionine. Ces résultats suggèrent que le mécanisme de la réaction de la protéine méthylase I est un mécanisme Bi ordonné séquentiel avec **la S-adényl-L-méthionine comme premier substrat, l'histone H4 comme second substrat, l'histone H4 méthylée comme premier produit, et la S-adényl-L-homocystéine comme second produit libéré.**

En 1978, il est présenté ici [la purification et la caractérisation de la protéine méthylase I \(S-adénylméthionine : protéine-arginine méthyltransférase ; EC 2.1.1.23\)](#) du cerveau de veau. Ce chapitre traite d'une enzyme qui a été isolée à l'origine du thymus de veau et qui s'est avérée être localisée principalement dans le cytosol. L'analyse des protéines méthylées endogènes montre que ce sont principalement les histones qui sont méthylées. L'enzyme est présente dans divers organes du rat et est particulièrement élevée dans le cerveau, le thymus, le testicule et la rate. Les produits de la méthylation des histones par la protéine méthylase I peuvent être identifiés comme NG-mono, NG,NG-di-, et NG,NrG-diméthylarginine. L'incorporation de la S adényl-L [méthyl-14C] méthionine dans l'histone peut être mesurée dans des conditions (pH 7,2) III favorables à la méthylation du groupe guanidino des résidus d'arginine. La méthylation des résidus de lysine par la protéine méthylase III est négligeable à pH 7,2. Ce chapitre traite des procédures de purification dont les étapes initiales sont légèrement modifiées. La préparation finale de l'enzyme est exempte d'autres protéines méthylases (II et III).

Puis seulement en 1994, il apparaît possible de réaliser [une purification et unecaractérisation de la S-adénylméthionine-protéine-arginine N-méthyltransférase du foie de rat.](#) L'enzyme purifiée a une masse moléculaire de 450 kDa sur chromatographie Superose et de 110 kDa sur SDS/PAGE, ce qui indique qu'elle est composée de quatre sous-unités de taille identique. Les valeurs de Km pour la protéine A1 et la S-adényl-L-méthionine étaient de $0,54 \times 10^{-6}$ et $6,3 \times 10^{-6}$ M respectivement. La S-adényl-L-homocystéine et la sinefongine ont été des inhibiteurs efficaces de l'enzyme avec des valeurs Ki de $8,4 \times 10^{-6}$ M et $0,65 \times 10^{-6}$ M respectivement. Les ions métalliques bivalents tels que Zn^{2+} , Mn^{2+} et Ni^{2+} étaient particulièrement toxiques pour l'enzyme ; à 1 mM de Zn^{2+} , 99 % de l'activité était inhibée. En outre, 50 % de l'activité de l'enzyme a été perdue par traitement avec 0,12 mM de p-chloromercuribenzoate, ce qui indique que l'activité de l'enzyme nécessite un groupe thiol. Le glycérol, un composé souvent utilisé pour prévenir l'inactivation des enzymes, a inhibé plus

de 80 % de l'activité lorsqu'il était présent dans le mélange réactionnel à une concentration de 20 %.

Dès 1999, il est enfin connu le [processus de la régulation de la transcription par une protéine méthyltransférase](#). En fait c'est avec l'Histone-arginine-methyltransferase de type 1, dont le sigle est (CARM1), qui est une protéine précédemment non identifiée qui se lie à la région carboxyl-terminale des coactivateurs p160, que se trouve renforcé l'activation transcriptionnelle par les récepteurs nucléaires, mais seulement lorsque GRIP1 ou SRC-1a était coexprimé. Ainsi, CARM1 fonctionne comme un coactivateur secondaire par son association avec les coactivateurs p160. CARM1 peut méthyler l'histone H3 in vitro, et une mutation dans le **domaine putatif de liaison à la S-adénosylméthionine de CARM1 réduit considérablement les activités de méthyltransférase et de coactivateur**. Ainsi, la méthylation médiée par les coactivateurs des protéines de la machinerie de transcription peut contribuer à la régulation de la transcription.

Il est question dans [ce travail de la régulation de la transcription par une protéine méthyltransférase](#). Le coactivator-associated arginine methyltransferase 1 (CARM1), est une protéine précédemment non identifiée qui se lie à la région carboxyl-terminale des coactivateurs p160, qui a renforcé l'activation transcriptionnelle par les récepteurs nucléaires, mais seulement lorsque GRIP1 ou SRC-1a était coexprimé. Ainsi, CARM1 fonctionne comme un coactivateur secondaire par son association avec les coactivateurs p160. CARM1 peut méthyler l'histone H3 in vitro, et une mutation dans le domaine putatif de **liaison à la S-adénosylméthionine de CARM1 réduit considérablement les activités de méthyltransférase et de coactivateur**. Ainsi, la méthylation médiée par les coactivateurs des protéines de la machinerie de transcription peut contribuer à la régulation de la transcription.

Par ailleurs en 2000, dans cet article il est question [du PRMT3 qui est un membre distinct de la famille des protéines arginine N-méthyltransférases](#) (PRMTs). La spécificité du substrat est conférée par un domaine de doigt de zinc. Les protéines arginine N-méthyltransférases (PRMTs) dépendantes de la S-adénosyl-l-méthionine catalysent la méthylation des résidus d'arginine dans une variété de protéines. Au moins quatre membres distincts de la famille des mammifères ont maintenant été décrits, notamment PRMT1, PRMT3, CARM1/PRMT4 et JBP1/PRMT5. Afin de mieux définir le rôle physiologique de PRMT3, il a été caractérisé son domaine unique de doigt de zinc putatif et la façon dont il peut affecter son activité enzymatique. Cette étude montre ici que PRMT3 contient bien un domaine unique de doigts de zinc dans son extrémité amino. PRMT3 est un membre distinct de la famille des protéines arginine N-méthyltransférases. Conférer la spécificité du substrat par un domaine de doigt de zinc. Il est ainsi constaté que nous pouvons distinguer les membres de la famille PRMT par leur sensibilité à ces réactifs ; les méthyltransférases JBP1/PRMT5 et Hsl7 ont été inhibées de la même manière que PRMT3, tandis que Rmt1, PRMT1 et CARM1/PRMT4 n'ont pas été affectées. Cet article permet également de définir des différences dans ces enzymes par leur sensibilité à l'inhibition par le Tris et l'arginine libre. Enfin, il est constaté que le traitement d'extraits cellulaires de RAT1 avec du N-éthylmaléimide conduit à une perte de la principale

activité associée à la PRMT1 qui était immunisée contre l'inhibition dans les mêmes conditions qu'une protéine de fusion GST. Ces résultats suggèrent que **les formes natives des PRMTs peuvent avoir des propriétés différentes de celles de leurs homologues de la protéine de fusion GST-chaîne catalytique**, qui peuvent manquer de sous-unités non catalytiques associées.

En 2001, le sujet de cette étude porte sur [la méthylation de l'histone H4 à l'arginine 3 ce qui facilite l'activation transcriptionnelle par le récepteur d'hormone nucléaire](#). L'acétylation des queues d'histones centrales joue un rôle fondamental dans la régulation de la transcription. En plus de l'acétylation, d'autres modifications post-traductionnelles, telles que la phosphorylation et la méthylation, se produisent dans les queues d'histones centrales. Il est indiqué ici la purification, l'identification moléculaire et la caractérisation fonctionnelle d'une méthyltransférase PRMT1 spécifique de l'histone H4, **une protéine arginine méthyltransférase**. PRMT1 méthyle spécifiquement l'arginine 3 (Arg 3) de H4 in vitro et in vivo. La méthylation de l'Arg 3 par PRMT1 facilite l'acétylation ultérieure des queues de H4 par p300. Cependant, l'acétylation de H4 inhibe sa méthylation par PRMT1. Plus important encore, une mutation dans le site de liaison à la S-adénosyl-l-méthionine de PRMT1 paralyse considérablement son activité de coactivateur des récepteurs nucléaires. Cette découverte révèle que l'Arg 3 de H4 est un nouveau site de méthylation par PRMT1 et indique que la méthylation de l'Arg 3 joue un rôle important dans la régulation transcriptionnelle.

Par ailleurs ce travail rapporte que [la méthylation de l'histone H4 à l'arginine 3 se produit in vivo et est médiée par le coactivateur des récepteurs nucléaires PRMT1](#). Cette découverte récente des protéines arginine méthyltransférases, CARM1 et PRMT1, comme coactivateurs transcriptionnels des récepteurs nucléaires suggère que les histones pourraient être des cibles physiologiques de ces enzymes dans le cadre d'une voie d'activation transcriptionnelle mal définie. Il est indiqué ici que par spectrométrie de masse l'histone H4, isolée de cellules 293T humaines à croissance asynchrone, est méthylée à l'arginine 3 (Arg-3) in vivo. A l'appui, un nouvel anticorps dirigé contre l'histone H4 méthylée en Arg-3 démontre indépendamment l'occurrence in vivo de cette modification et révèle que la méthylation de l'H4 Arg-3 est hautement conservée chez les eucaryotes. Enfin, il est démontré que PRMT1 est la principale, sinon la seule, méthyltransférase de H4 Arg-3 dans les cellules 293T humaines. **Ces résultats suggèrent un rôle pour la méthylation de l'arginine des histones dans le processus de transcription.**

En 2002, il apparaît que [l'arginine méthyltransférase associée à un coactivateur est nécessaire à la différenciation musculaire : CARM1 coactive le facteur 2 d'amélioration des myocytes](#). Il est ainsi démontré que CARM1 et le cofacteur SRC GRIP-1 stimulent de façon coopérative l'activité du facteur d'amplification des myocytes-2C (MEF2C). De plus, il existe des interactions directes entre MEF2C, GRIP-1 et CARM1. L'immunoprécipitation de la chromatine a démontré le recrutement in vivo de MEF2 et CARM1 au promoteur de la créatine kinase musculaire endogène d'une manière qui dépend de la différenciation. En outre,

CARM1 est exprimé dans les somites pendant l'embryogenèse et dans les noyaux des cellules musculaires. Le traitement des cellules myogéniques avec l'inhibiteur de méthylation adénosine dialdéhyde ou l'expression " antisens " de CARM1 régulée par tet n'a pas affecté l'expression de MyoD. Cependant, l'inhibition de CARM1 a inhibé la différenciation et abrogé l'expression des facteurs de transcription clés (myogénine et MEF2) qui initient la cascade de différenciation. Ce travail démontre clairement que l'arginine méthyltransférase CARM1 potentialise la myogenèse et soutient le rôle positif de la méthylation de l'arginine dans la différenciation des mammifères.

En 2003, selon cette analyse il existe [un recrutement ciblé d'une méthyltransférase spécifique de l'histone H4 par le facteur de transcription YY1](#). La méthylation de résidus spécifiques dans les queues d'histones N-terminales joue un rôle critique dans la régulation de l'expression des gènes eucaryotes. Bien que de grands progrès aient été réalisés dans l'identification des histones méthyltransférases (HMT) et l'élucidation des conséquences de la méthylation des histones, on sait peu de choses sur le recrutement des HMT dans les régions régulatrices de la chromatine. Il est indiqué ici que le facteur de transcription Yin Yang 1 (YY1), **qui lie l'ADN à la séquence, se lie à la méthyltransférase spécifique de l'histone H4 (Arg 3), PRMT1, et la recrute vers un promoteur activé par YY1**. Ces données confirment que la méthylation des histones ne se produit pas de manière aléatoire mais qu'elle est plutôt un événement ciblé et fournit un mécanisme par lequel les HMTs peuvent être recrutées sur la chromatine pour activer l'expression des gènes.

En 2004, cette analyse porte [sur un complexe méthylation-méiateur dans la signalisation hormonale](#). Dans le processus de purification des protéines endogènes interagissant avec CARM1, il a été identifié un complexe associé, le complexe activateur de méthylation nucléosomale (NUMAC), qui comprend au moins huit composants de SWI/SNF, dont l'ATPase BRG1. Dans le complexe NUMAC, la méthylase, CARM1, acquiert la capacité de modifier de manière covalente les histones nucléosomales, et le changement de spécificité de la méthylation des nucléosomes dirigés par rapport à celle des histones libres est considérablement augmenté. Réciproquement, CARM1 stimule l'activité ATPase de BRG1, un composant clé du remodelage des nucléosomes. In vivo, **CARM1 et BRG1 s'assemblent sur un gène cible du récepteur d'œstrogène (RE) pour activer de manière coopérative la transcription dépendante du RE**. Cette association des facteurs de remodelage de l'ATP avec le HMT CARM1 définit un nouveau composant de régulation dans la voie de signalisation des hormones nucléaires.

En 2006, une nouvelle étude présente [un contrôle dépendant du signal des gènes d'enzymes clés gluconéogènes par l'arginine méthyltransférase 1 associée à un coactivateur](#). Il est démontré ici que **l'arginine méthyltransférase 1 (CARM1/PRMT4)** associée à un coactivateur est nécessaire pour l'activation médiée par l'AMPc des gènes de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK ; EC 4.1.1.32) et de la glucose-6-phosphatase qui limitent le taux de gluconéogenèse. Une analyse mutationnelle a montré que CARM1

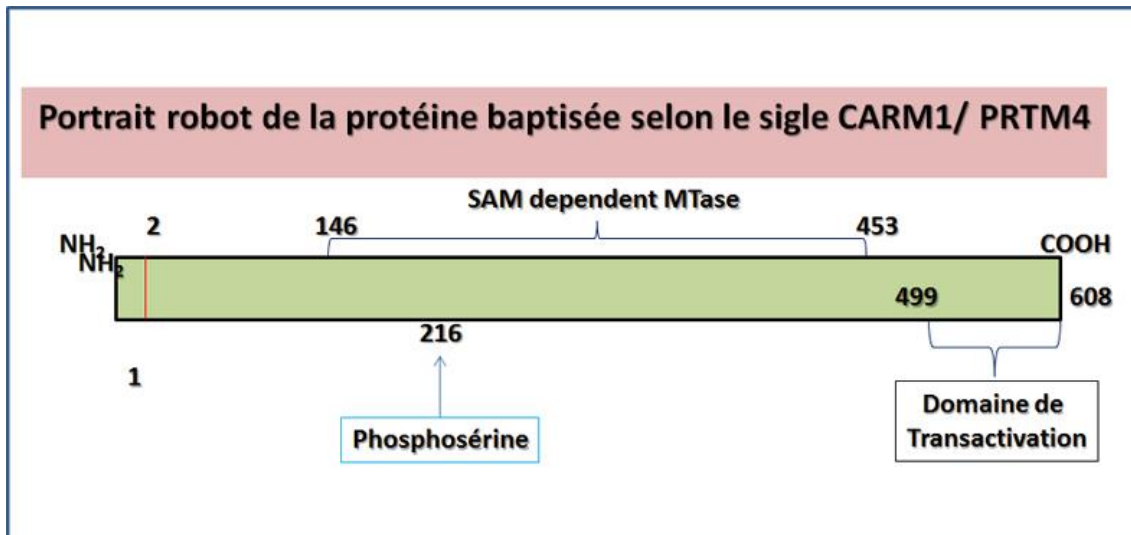
médiait son effet par l'intermédiaire de l'élément sensible à l'AMPc dans le promoteur de la PEPCK, qui est identifié ici comme une cible de CARM1 in vivo. Dans les hépatocytes, le CARM1 endogène interagit physiquement avec le facteur de liaison CREB de l'élément sensible à l'AMPc et est recruté aux promoteurs de la PEPCK et de la glucose-6-phosphatase d'une manière dépendante de l'AMPc associée à une méthylation accrue du promoteur. CARM1 pourrait donc représenter un composant critique du métabolisme du glucose dépendant de l'AMPc dans le foie.

Suite à l'ensemble des données impliquant cette protéine baptisée CARM1/PRMT4 il est alors connu l'ensemble des données de séquence sur cette nouvelle méthyltransférase et le tableau ci-contre en donne les principales informations.

Tableau récapitulatif des différentes séquences de l' Histone-arginine méthyltransférase			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
CARM1	65,85 kDa	19p13.2	Muscles et non Musculaire
PRMT4			

En 2008, un constat est établi pour une exigence redondante pour [une paire d'homologues de PROTEIN ARGININE METHYLTRANSFERASE4 pour la régulation correcte du temps de floraison d'Arabidopsis](#). L'entité baptisée CARM1/PRMT4 (pour COACTIVATOR-ASSOCIATED ARGININE METHYLTRANSFERASE1/PROTEIN ARGININE METHYLTRANSFERASE4) catalyse la diméthylation asymétrique sur l'arginine (Arg), et ses fonctions dans la régulation des gènes ne sont comprises que dans les systèmes animaux. Ici, nous décrivons AtPRMT4a et AtPRMT4b comme une paire d'homologues d'Arabidopsis (*Arabidopsis thaliana*) de CARM1/PRMT4 de mammifères. Les AtPRMT4a et AtPRMT4b recombinantes pouvaient dimétyler de façon asymétrique l'histone H3 en Arg-2, Arg-17, Arg-26 et la protéine basique de la myéline in vitro. Les protéines AtPRMT4a et AtPRMT4b présentent une distribution nucléaire et cytoplasmique et sont exprimées de manière ubiquitaire dans tous les tissus au cours du développement. L'analyse génétique a également indiqué que les mutants doubles *atprmt4a atprmt4b* phénotypent les mutants de la voie autonome. Enfin, il a été constaté que la méthylation asymétrique à Arg-17 de l'histone H3 était fortement réduite chez les mutants doubles *atprmt4a atprmt4b*. L'ensemble de ces résultats démontre que AtPRMT4a et AtPRMT4b sont nécessaires à la régulation correcte du temps de floraison, principalement par la voie FLOWERING LOCUS C-dépendante.

Avec l'ensemble des données acquise il fut alors possible de dresser un portrait-robot de cette protéine CARM1/PRMT4 comme cela est présenté ci-contre pour la version humaine de la protéine.



En 2009, cette étude présente [des protéines arginine méthyltransférases distinctes qui favorisent la fonction de remodelage de la chromatine dépendant de l'ATP à différents stades de la différenciation des muscles squelettiques](#). Il a été étudié la nécessité de Prmt5 et de l'arginine méthyltransférase de classe I Carm1/Prmt4 dans le contrôle temporel de la myogenèse. Les deux arginine méthyltransférases peuvent se lier aux histones et les modifier au niveau des séquences régulatrices génétiques tardives. Cependant, les deux enzymes ont montré des exigences séquentielles pour l'expression des gènes. Prmt5 était nécessaire pour l'expression des gènes précoces mais dispensable pour l'expression des gènes tardifs. **Carm1/Prmt4 était nécessaire pour l'expression du gène tardif mais pas pour l'expression du gène précoce.** La raison pour laquelle Carm1/Prmt4 est nécessaire pour les gènes tardifs est de faciliter l'interaction entre les enzymes de remodelage de la chromatine SWI/SNF et le remodelage au niveau des loci des gènes tardifs. **Ainsi, des arginine méthyltransférases distinctes sont employées à différents moments de la différenciation des muscles squelettiques** dans le but de faciliter l'interaction et la fonction des enzymes de remodelage de la chromatine dépendantes de l'ATP au niveau des gènes myogéniques. Cette étude indique que [l'arginine méthyltransférase CARM1/PRMT4 régule l'ossification endochondrale. Les souris dépourvues de CARM1 présentent un retard dans l'ossification endochondrale et une diminution de la prolifération des chondrocytes](#). À l'inverse, le développement du cartilage des souris transgéniques CARM1 est accéléré. CARM1 méthyle spécifiquement Sox9 au niveau de son domaine HMG in vivo et in vitro. L'Arg-méthylation de Sox9 par CARM1 perturbe l'interaction de Sox9 avec la bêta-caténine, régulant l'expression de la Cycline D1 et la progression du cycle cellulaire des chondrocytes. Conclusion : Ces résultats établissent un rôle pour CARM1 comme régulateur important de la prolifération des chondrocytes pendant l'embryogenèse.

Selon ce travail il est présenté [une analyse cinétique de la protéine arginine N-méthyltransférase 2 humaine : formation de résidus monométhyl- et asymétriques de diméthyl-arginine sur l'histone H4](#). Les protéines arginine N-méthyltransférases (PRMT) méthylent les résidus arginine au sein des protéines en utilisant la S-adénosyl-L-méthionine (AdoMet) pour former des résidus S-adénosyl-L-homocystéine et méthylarginine. **Toutes les PRMTs produisent des résidus oméga-NG-monométhylarginine (MMA) et des résidus oméga-N(G),N(G)-diméthylarginine (aDMA) asymétriques ou oméga-N(G),N'(G)-diméthylarginine (sDMA) symétriques, appelés respectivement activité de type I ou de type II.** L'étude rapporte ici l'activité de méthylation de PRMT2 et la comparons à l'activité

de PRMT1 en utilisant l'UPLC-MS/MS (ultra-performance liquid chromatography-tandem MS), l'électrophorèse sur gel et la chromatographie en couche mince. Il est démontré que la PRMT2 est une enzyme de type I et que le rapport entre l'AdMA et le MMA produit par les PRMT 1 et 2 dépend du substrat, indépendamment de la vitesse ou du K(m), ce qui suggère que les réactions des deux enzymes sont distributives plutôt que processives. En utilisant l'UPLC-MS/MS, il est trouvé que, pour la PRMT2, la constante de dissociation (K_A) et le K(m) de l'AdoMet et le K_m de l'histone H4 sont similaires aux valeurs pour la PRMT1, alors que le k_{cat} de la PRMT2 est 800 fois inférieur au k_{cat} de la PRMT1. Bien que l'activité de PRMT2 soit sensiblement inférieure à celle de PRMT1 in vitro, le fait que les deux enzymes méthylent sélectivement l'histone H4 suggère que PRMT2, comme PRMT1, peut agir comme un co-activateur de transcription par le biais de cette modification.

En 2010, ce nouveau travail indique que la [protéine baptisée CARM1 active le gène de la myogénine via PCAF dans la différenciation précoce des cellules dérivées du rhabdomyosarcome induites par le TPA.](#) La protéine CARM1/PRMT4 est un membre de la famille des protéines arginine méthyltransférases (PRMT). En tant que coactivateur transcriptionnel, CARM1 joue un rôle actif sur les gènes des mammifères. Il est ainsi démontré que CARM1 peut être recruté sur le promoteur du gène de la myogénine pour renforcer son activation transcriptionnelle via PCAF au stade précoce de la différenciation des cellules RD induite par le TPA. En ajoutant de l'adénosine dialdéhyde, AdOx, pour inhiber la PRMT dans les cellules RD, le recrutement induit par le TPA de p300, PCAF et Brg1 au niveau du promoteur de la myogénine est aboli et la différenciation myogénique est bloquée. Plus spécifiquement, l'expression de PCAF et sa nucléation sont interdites lorsque CARM1 est knockdown par son siRNA spécifique. La suggestion suivante est formulée à savoir que **l'interaction physique entre CARM1 et PCAF est probablement le pivot de l'activation de PCAF dans la voie en aval de CARM1 pour induire la myogénine lors de la différenciation induite par le TPA.** Ces résultats mettent en lumière de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des patients atteints de rhabdomyosarcome.

Par ailleurs cette étude porte sur la [protéine CARM1/PRMT4 qui est nécessaire au programme d'expression du gène du glycogène dans les cellules musculaires squelettiques.](#) Cette analyse a révélé une empreinte d'expression métabolique étonnamment spécifique, et a révélé que PRMT4 est nécessaire à l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme du glycogène dans les cellules musculaires squelettiques. L'expression du siRNA Prmt4 a supprimé de manière sélective les ARNm codant pour Gys1 (glycogène synthase 1), Pgam2 (phosphoglycérate mutase 2 musculaire) et Pygm (glycogène phosphorylase musculaire). De manière significative, la déficience en PGAM, PYGM et GYS1 chez l'homme provoque des maladies de stockage du glycogène de type X, de type V/McArdle's disease et de type 0 respectivement. L'atténuation de PRMT4 a également été associée à une diminution de l'expression des ARNm codant pour l'AMPK (protéine kinase activée par l'AMP) $\alpha 2/\gamma 3$ (Prkaa2 et Prkag3) et la p38 MAPK (protéine kinase activée par des agents mitogènes), précédemment impliqués dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White et la maladie de Pompe (maladie de stockage du glycogène de type II). **De plus, la transfection stable de deux mutants spécifiques du site PRMT4 (déficients en méthyltransférase) (CARM1/PRMT4 VLD et CARM1E267Q) a significativement réprimé l'expression de Gys1, Pgam2 et AMPK $\gamma 3$.** Enfin, en concordance, nous avons observé une augmentation et

une diminution des niveaux de glycogène dans les cellules musculaires squelettiques transfectées par PRMT4 (native) et VLD (mutant déficient en méthylation) respectivement. Ceci a démontré que l'expression de PRMT4 et l'activité méthyltransférase associée sont nécessaires au programme d'expression des gènes impliqués dans le métabolisme du glycogène et les maladies humaines de stockage du glycogène.

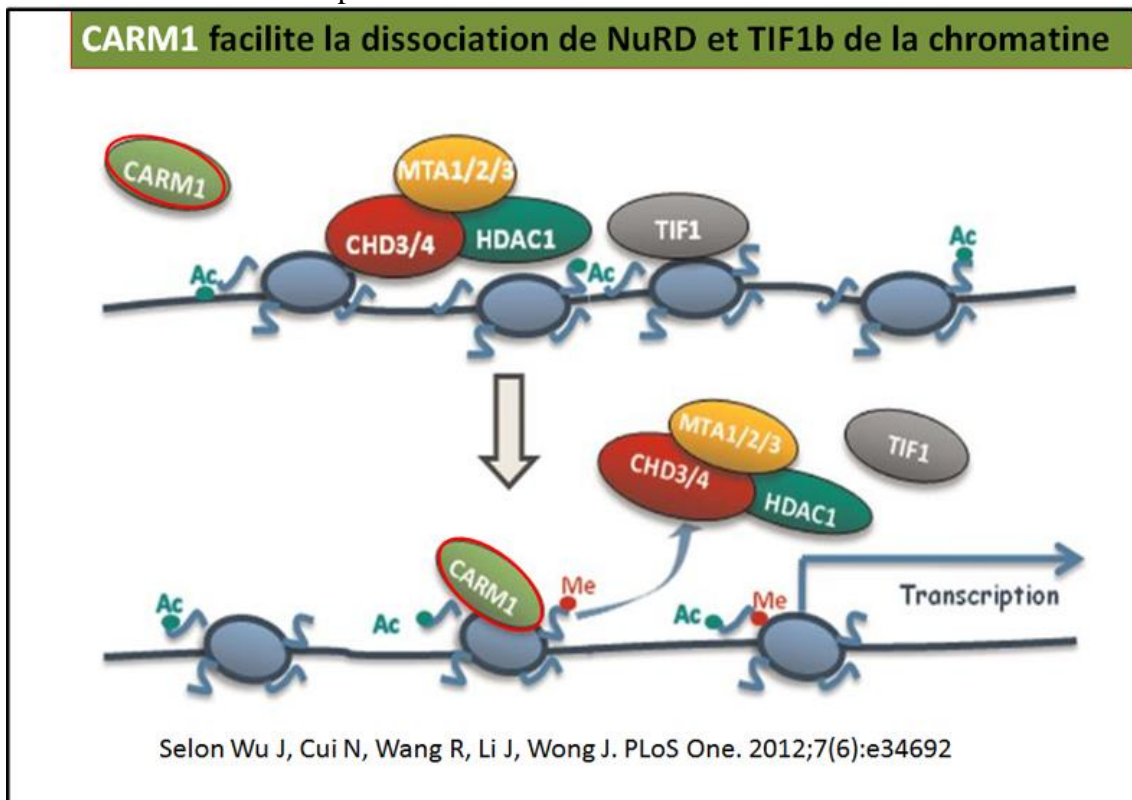
Puis cet article indique [l'existence d'une identification d'un nouvel inhibiteur de la méthylation de l'histone H3 Arg-17 médiée par le coactivateur associé à l'arginine méthyltransférase 1 \(CARM1\)](#). La méthylation des résidus arginine des histones par les méthyltransférases a des conséquences importantes sur la structure de la chromatine et la régulation des gènes. Cependant, le ou les mécanismes moléculaires de régulation des méthyltransférases ne sont toujours pas clairs, tout comme la signification biologique de la méthylation de certains résidus arginine. L'article rapporte la découverte d'un nouvel inhibiteur spécifique de l'arginine méthyltransférase 1 associée à un coactivateur (CARM1 ; également connu sous le nom de PRMT4) qui inhibe sélectivement la méthylation à l'arginine 17 de l'histone H3 (H3R17). Il est remarquable que cet inhibiteur d'origine végétale, appelé TBBD (acide ellagique), se lie au substrat (histone) de manière préférentielle au niveau du motif caractéristique "KAPRK", où le résidu proline (Pro-16) joue un rôle critique dans l'interaction et l'inhibition ultérieure de l'enzyme. Dans un contexte spécifique au promoteur, l'inhibition de la méthylation de H3R17 réprime l'expression de p21, un gène sensible à p53, impliquant ainsi un rôle possible de la méthylation de H3 Arg-17 dans la fonction de suppression de tumeur. Ces données établissent le TBBD comme un nouvel inhibiteur spécifique de la méthylation de l'arginine et démontrent l'inhibition de l'activité enzymatique dirigée par la séquence du substrat par une petite molécule et sa conséquence physiologique.

En 2011, une [revue porte sur la méthylation de l'arginine d'histone](#). La méthylation de l'arginine est **une modification post-traductionnelle (PTM)** courante. Ce type de PTM se produit sur les protéines nucléaires et cytoplasmiques, et est particulièrement abondant sur les protéines de navette. Dans cette revue, nous nous concentrerons sur un aspect de cette PTM : les divers rôles que la méthylation de l'arginine des queues d'histones centrales joue dans la régulation de la fonction chromatinienne. Une famille **de neuf protéines arginine méthyltransférases (PRMT) catalyse les réactions de méthylation**, et un sous-ensemble cible les histones. Il est important de noter que la méthylation de l'arginine des queues d'histones peut favoriser ou empêcher l'arrimage de molécules effectrices clés de la transcription, jouant ainsi un rôle central dans l'orchestration du code des histones.

Par ailleurs cette étude indique que [la reconnaissance du doigt PHD de l'histone H3R2 non modifiée lie UHRF1 à la régulation de l'expression des gènes euchromatiques](#). La méthylation des histones se produit à la fois sur les résidus lysine et arginine, et sa régulation dynamique joue un rôle critique dans la biologie de la chromatine. Nous identifions ici le doigt PHD de UHRF1 (PHD(UHRF1)), un régulateur important de la méthylation CpG de l'ADN, comme une modalité de reconnaissance de l'arginine 2 non modifiée de l'histone H3 (H3R2). Cette conclusion est basée sur des études de liaison et des structures cocrystallines de PHD(UHRF1) liées à des peptides d'histone H3, où le groupe guanidinium de l'arginine 2 non modifiée forme un vaste réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires, la méthylation de H3R2, mais

pas celle de H3K4 ou H3K9, perturbant la formation du complexe. Nous avons identifié des gènes cibles directs d'UHRF1 à partir d'études de microarray et de ChIP. Nous montrons que la capacité d'UHRF1 à réprimer l'expression de son gène cible direct dépend de la liaison de PHD(UHRF1) à H3R2 non modifié, démontrant ainsi l'importance fonctionnelle de cet événement de reconnaissance et soutenant le potentiel de diaphonie entre la méthylation de l'arginine des histones et la fonction d'UHRF1.

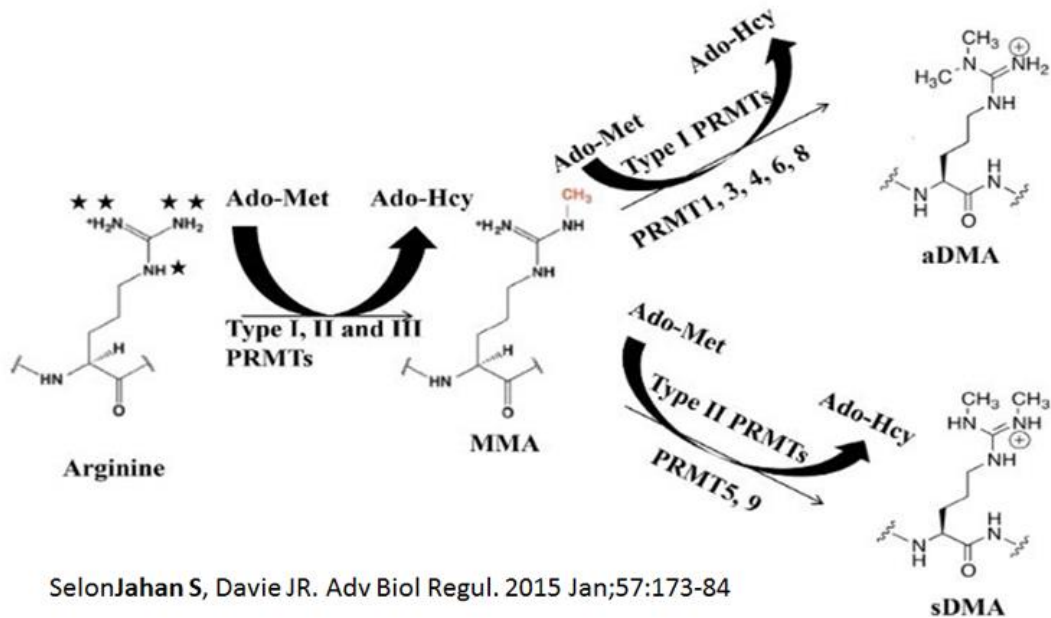
En 2012, ce travail révèle un rôle pour [la méthylation de l'arginine de l'histone H3 médiée par CARM1 dans la protection de l'acétylation des histones en libérant les corépresseurs de la chromatine](#). À l'appui de la conclusion présentée, il est démontré que la surexpression de CARM1 dans les cellules T 293 entraîne une association réduite de NuRD avec la chromatine, tandis que le knockdown de CARM1 dans les cellules HeLa entraîne une association accrue de NuRD avec la chromatine et une diminution du niveau d'acétylation des histones. De plus, dans les cellules MEF Carm1^{-/-}, on observe une association accrue de NuRD et de TIF1β avec la chromatine et une diminution globale de l'acétylation des histones. Par un test d'immunoprécipitation de la chromatine, nous montrons que la surexpression de CARM1 entraîne une association réduite du complexe NuRD et de TIF1β avec un rapporteur épisomal et que CARM1 est nécessaire dans les cellules MEF pour la dissociation induite par le LPS de NuRD d'un gène cible de NF-κB. Dans l'ensemble, cette étude fournit des preuves d'un rôle de la méthylation de l'arginine médiée par CARM1 dans la régulation de l'acétylation des histones et de la transcription : faciliter la transcription en déchargeant les corépresseurs de la chromatine. CARM1 régule l'association chromatinienne de NuRD avec un gène dépendant de NF-κB. Comme illustré ci-contre, un modèle de travail illustrant comment **CARM1 facilite la dissociation de NuRD et TIF1b de la chromatine**. CARM1 catalyse la méthylation sur H3R17 et H3R26. Ces modifications dans le contexte de l'acétylation déchargent NuRD et TIF1b de la chromatine, ce qui a pour effet de protéger l'acétylation des histones et de renforcer l'activation transcriptionnelle.



En 2014, dans cet article on trouve un [processus pour la méthylation de l'arginine ce qui facilite le recrutement de TOP3B à la chromatine pour empêcher l'accumulation de la boucle R.](#) La protéine 3 contenant le domaine Tudor (TDRD3) est une importante molécule effectrice de méthylarginine qui lit les marques de méthyl-histones et facilite la transcription des gènes. Cependant, le mécanisme sous-jacent par lequel TDRD3 fonctionne comme un coactivateur transcriptionnel est inconnu. Il a ainsi été identifié la topoisomérase IIIB (TOP3B) comme un composant du complexe TDRD3. Le TDRD3 sert de pont moléculaire entre TOP3B et les histones méthylées à l'arginine. Le complexe TDRD3-TOP3B est recruté au promoteur du gène c-MYC principalement par la marque H4R3me2a, et le complexe favorise l'expression du gène c-MYC. TOP3B relâche l'ADN super enroulé négatif et réduit les boucles R générées par la transcription in vitro. Le knockdown de TDRD3 dans les cellules augmente la formation de boucles R au locus c-MYC, et les souris Tdrd3 nulles présentent une formation élevée de boucles R à ce locus dans les lymphocytes B. Les souris Tdrd3 nulles présentent une augmentation significative de la translocation c-Myc/Igh, un processus piloté par les structures de boucle R. En réduisant le superenroulement négatif et en résolvant les boucles R, TOP3B favorise la transcription, protège contre les dommages à l'ADN et réduit la fréquence des translocations chromosomiques.

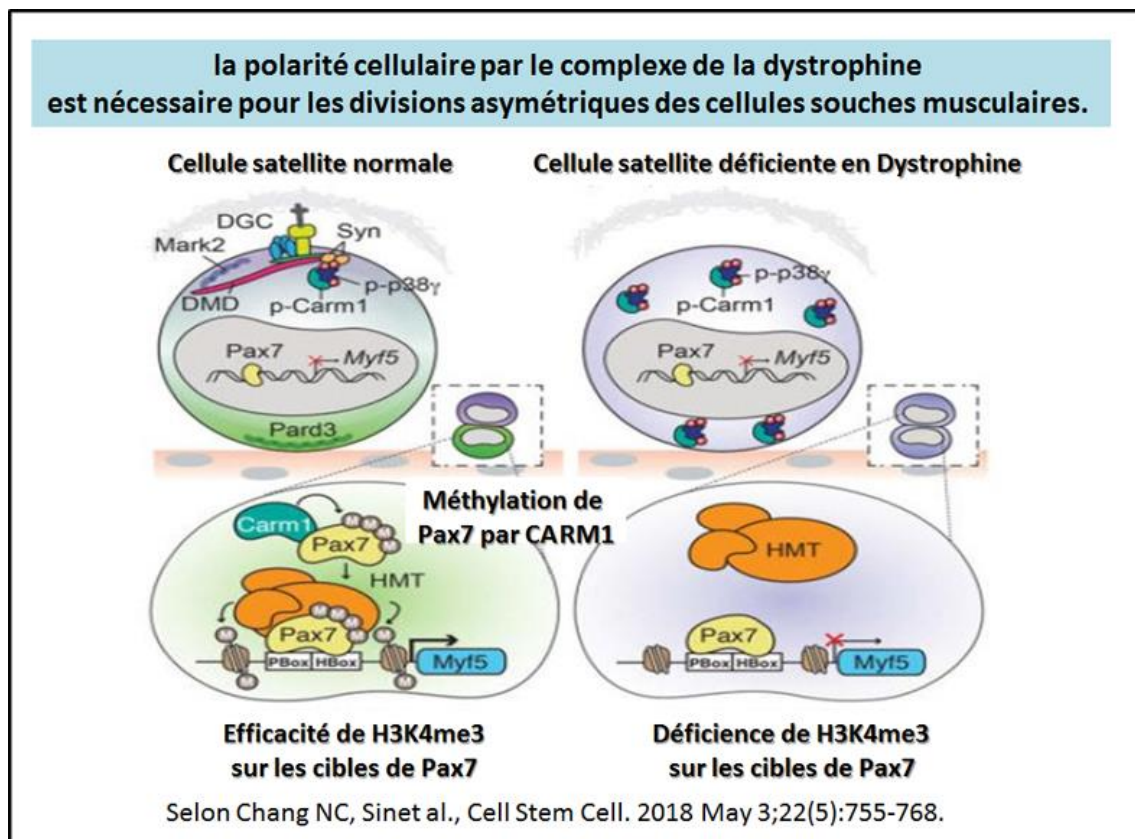
En 2015, de nouvelles informations figurent dans cette étude sur [les protéines arginine méthyltransférases \(PRMT\) et leurs rôles respectifs dans l'organisation de la chromatine.](#) Le génome des mammifères code pour onze protéines arginine méthyltransférases (PRMT) qui sont impliquées dans le transfert d'un groupe méthyle de la S-adénosylméthionine (AdoMet) vers le guanidino nitrogène de l'arginine. Les substrats de ces enzymes vont des histones à plusieurs protéines nucléaires et cytoplasmiques. La méthylation des histones par les PRMT peut bloquer le site d'accueil d'autres molécules lectrices/effectives et cette modification peut donc interférer avec l'orchestration du code des histones. Plusieurs membres des PRMT jouent un rôle dans l'organisation et la fonction de la chromatine. Bien que l'expression aberrante des PRMT soit corrélée à plusieurs maladies, dont le cancer, les mécanismes sous-jacents restent obscurs dans la plupart des cas. Un schéma présenté ci-contre indique le processus de méthylation du résidu arginine par les PRMT. L'acide aminé arginine contient cinq sites donneurs potentiels de liaisons hydrogène. **Les PRMTs transfèrent le groupe méthyle sur ces sites à partir de la S-adénosylméthionine (AdoMet), ce qui donne la S-adénosylhomocystéine (AdoHcy) et la méthylarginine.** Cette réaction donne naissance aux monométhylarginines (MMA), aux diméthylarginines asymétriques (aDMA) et aux diméthylarginines symétriques (sDMA).

Les PRMTs transfèrent le groupe méthyle sur ces sites à partir de la S-adénosylméthionine (AdoMet), ce qui donne la S-adénosylhomocystéine (AdoHcy) et la méthylarginine.



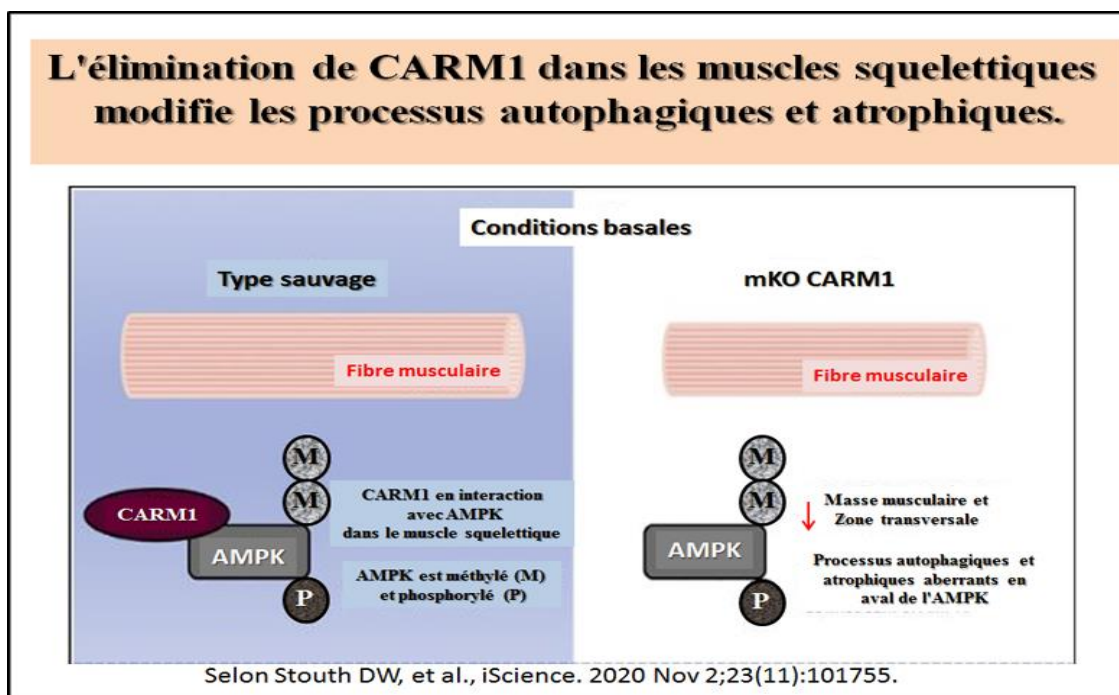
En 2018 il apparait que la β -syntrophine pourrait participer à l'établissement de la polarité des cellules satellites en recrutant les protéines MAPK12 et CARM1. C'est avec le travail indiqué ci-contre que [cette découverte est faite sur le complexe glycoprotéique de la dystrophine ce qui régule l'activation épigénétique de l'engagement des cellules souches musculaires](#). Les cellules souches musculaires à division asymétrique du muscle squelettique donnent naissance à des cellules engagées, où le facteur de détermination myogénique Myf5 est activé transcriptionnellement par Pax7. Cette activation dépend de Carm1, qui méthyle Pax7 sur plusieurs résidus d'arginine, pour recruter le complexe d'histone méthyltransférase ASH2L:MLL1/2:WDR5:RBBP5 au promoteur proximal de Myf5. Ici, l'article indique la découverte que Carm1 est bien un substrat spécifique de p38 γ /MAPK12 et que la phosphorylation de Carm1 empêche sa translocation nucléaire. La localisation basale du complexe p38 γ /p-Carm1 dans les cellules souches musculaires se fait par liaison au complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) par l'intermédiaire de la β 1-syntrophine. Dans les cellules souches musculaires déficientes en dystrophine qui subissent une division asymétrique, les interactions p38 γ / β 1-syntrophine sont abrogées, ce qui entraîne une phosphorylation accrue de Carm1. Les progéniteurs qui en résultent présentent une liaison réduite de Carm1 à Pax7, une réduction de la méthylation H3K4 de la chromatine et une transcription réduite de Myf5 et d'autres gènes cibles de Pax7. Par conséquent, ces expériences suggèrent que la dérégulation de p38 γ /Carm1 entraîne une altération de la régulation épigénétique des gènes dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Une illustration, présentée ci-contre, permet de l'établissement de **la polarité cellulaire par le complexe de la dystrophine est nécessaire pour les divisions asymétriques des cellules souches musculaires**. L'article permet

d'identifier le p38 γ MAPK comme un régulateur critique en aval de l'engagement des cellules souches satellites



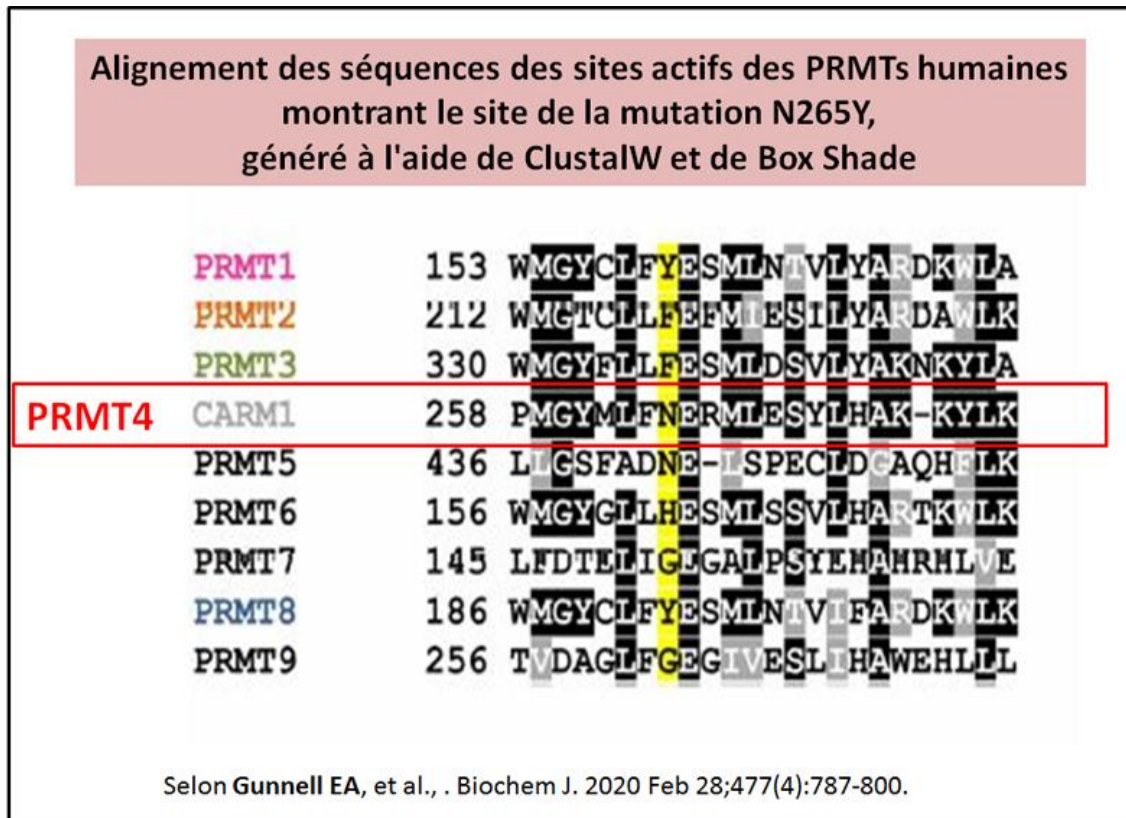
Ce nouveau travail porte sur [la régulation par p53 de l'expression de la coactivator associated arginine méthyltransférase 1 \(CARM1\) est essentielle à la suppression de l'adipogénèse.](#) La méthyltransférase 1 (CARM1) a été fonctionnellement impliquée dans le maintien de la pluripotence, la différenciation cellulaire et la tumorigénèse ; où son statut d'expression joue un rôle important. Bien qu'il ait été démontré que son expression est régulée par quelques miRNA dans différents contextes au niveau post-transcriptionnel, la régulation transcriptionnelle du gène CARM1 reste inexplorée. Dans ce rapport, nous démontrons que CARM1 est un gène sensible à p53, où p53 pourrait supprimer l'expression de la luciférase induite par le promoteur de CARM1. L'expression du gène CARM1 est réprimée par p53 dans les préadipocytes 3T3L1 lorsqu'ils sont activés par un traitement au Nutlin-3a. **La surexpression ectopique de CARM1 pourrait sauver l'effet inhibiteur de p53 sur l'adipogénèse,** suggérant un rôle de l'axe de régulation p53-CARM1 opérationnel dans le contexte de la différenciation des adipocytes. p53 et CARM1 ont montré une influence régulatrice antagoniste sur l'expression de PPAR-gamma, ce qui suggère que la suppression de l'adipogénèse médiée par p53 pourrait être en partie via la répression de l'expression de CARM1. L'ensemble de ces observations fournit une explication mécaniste convaincante de la fonction de p53 dans le contexte du processus de différenciation des adipocytes.

En 2020, dans cette analyse c'est [la CARM1 qui régule la signalisation de l'AMPK dans le muscle squelettique](#). Il est ainsi observé des interactions modifiées entre CARM1 et l'AMPK et son réseau, notamment la protéine à boîte à fourche O1, pendant la désuétude musculaire. CARM1 a méthylé l'AMPK pendant les premiers stades de l'inactivité musculaire, tandis que CARM1 mKO a atténué la progression de l'atrophie induite par la dénervation et s'est accompagné d'une phosphorylation atténuée des cibles de l'AMPK telles que unc-51 comme la kinase 1Ser555 activant l'autophagie. Une phosphorylation plus faible de l'acétyl-coenzyme A corboxylaseSer79, ainsi qu'une réduction du coactivateur-1 α du récepteur- γ des proliférateurs de peroxyosomes, ont également été observées chez les animaux mKO après administration aiguë de l'activateur direct de l'AMPK MK-8722. Cette étude suggère que le ciblage de l'interaction CARM1-AMPK pourrait avoir de larges répercussions sur la santé et les maladies neuromusculaires. Un schéma présenté ci-dessous montre que **l'élimination de CARM1 dans les muscles squelettiques modifie les processus autophagiques et atrophiques**.



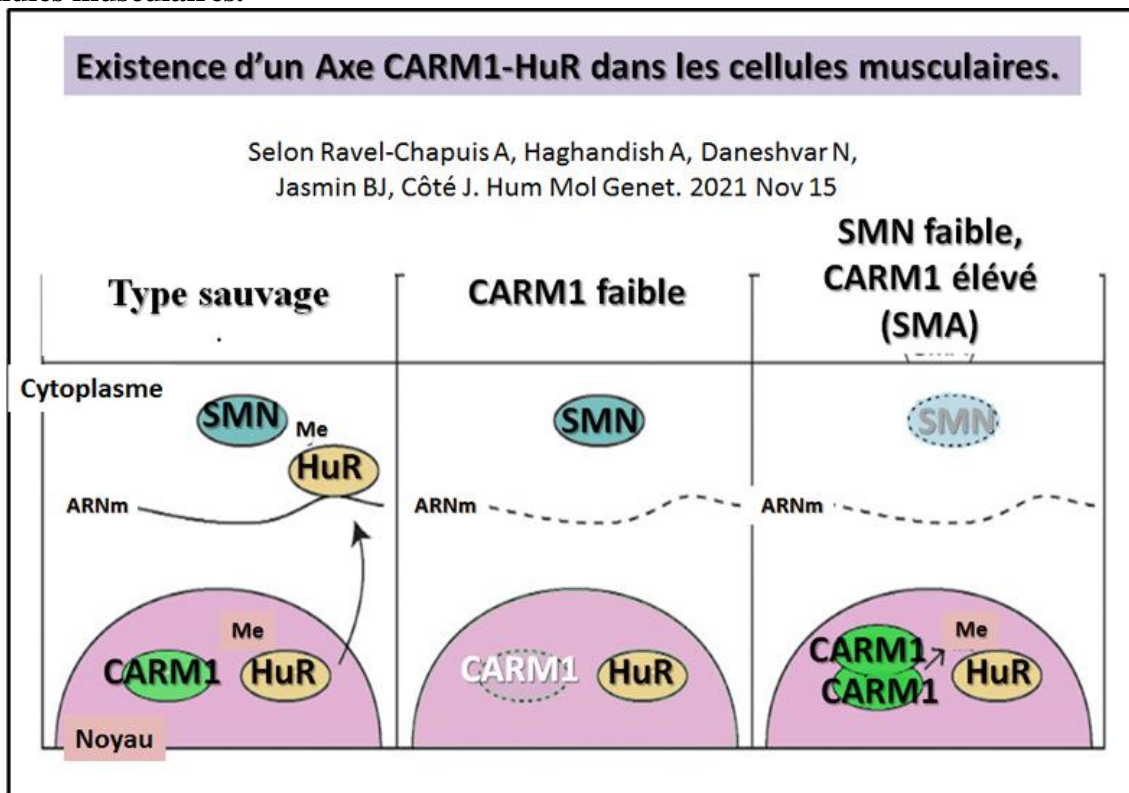
Ce nouvel article concerne une [évaluation structurelle et biochimique des inhibiteurs bisubstrats des protéines arginine N-méthyltransférases PRMT1 et CARM1 \(PRMT4\)](#). L'évaluation d'inhibiteurs de bisubstrats comportant un remplacement isostérique de la guanidine avec deux enzymes importantes PRMT1 et CARM1 (PRMT4) par calorimétrie par titrage isotherme (ITC), essais d'activité et cristallographie est rapportée. Les principales conclusions sont que la 2-aminopyridine est un remplacement viable de la guanidine, fournissant un inhibiteur qui se lie plus fortement à CARM1 qu'à PRMT1. De plus, un résidu autour du site actif qui diffère entre CARM1 (Asn-265) et PRMT1 (Tyr-160) est identifié et affecte la conformation de la chaîne latérale du glutamate voisin catalytiquement important dans les structures cristallines. Les données de mutagenèse soutiennent sa contribution à la différence de liaison observée pour cet inhibiteur. Les structures de CARM1 en complexe avec une gamme de sept inhibiteurs révèlent les modes de liaison et montrent que les inhibiteurs avec une terminaison d'acide aminé adoptent une seule conformation alors que la densité électronique pour les inhibiteurs équivalents portant une amine est cohérente avec une

liaison préférentielle dans deux conformations. Ces résultats éclairent la base moléculaire de la liaison du ligand CARM1 et identifient les différences entre CARM1 et PRMT1 qui peuvent éclairer les efforts de découverte de médicaments. Il existe une observation de la séquence de CARM1-N265 dans d'autres PRMT et position du résidu d'acide glutamique interagissant avec l'arginine du substrat dans les structures des PRMT. Dans cette illustration figure **un alignement des séquences des sites actifs des PRMT humaines montrant le site de la mutation N265Y, généré à l'aide de ClustalW et de Box Shade**. Le site ciblé pour la mutagenèse est surligné en jaune. Les sites qui présentent un consensus >50% sont ombragés (noir pour les résidus identiques et gris pour les résidus similaires).



En 2021, cette étude rapporte l'existence d'un [nouvel axe CARM1-HuR impliqué dans la différenciation et la plasticité musculaire mal régulé dans l'amyotrophie spinale](#). Dans cette étude, les mécanismes moléculaires impliqués dans les défauts musculaires dans la SMA sont analysés. Tout d'abord, il est démontré dans des myoblastes C2C12, que la méthylation de l'arginine par CARM1 contrôle la différenciation myogénique. Plus spécifiquement, la méthylation de HuR sur K217 régule les niveaux et la localisation subcellulaire de HuR pendant la différenciation myogénique, et la formation des myotubes. De plus, nous démontrons que SMN et HuR interagissent dans les myoblastes C2C12. De façon intéressante, la mutation ponctuelle E134K causant la SMA dans le domaine Tudor de SMN et la déplétion de CARM1 modulent l'interaction SMN-HuR. De plus, en utilisant le modèle de souris *Smn2B^{-/-}*, il est rapporté que les niveaux de CARM1 sont nettement augmentés dans les muscles SMA et que HuR ne répond pas correctement à la dénervation musculaire, affectant ainsi la régulation de ses cibles ARNm. Dans l'ensemble, ces résultats montrent un nouvel axe CARM1-HuR dans la régulation de la différenciation et de la plasticité musculaire ainsi que dans la régulation aberrante de cet axe causée par l'absence de SMN dans le muscle SMA. Avec les récents développements des thérapies ciblant les motoneurones, cette étude

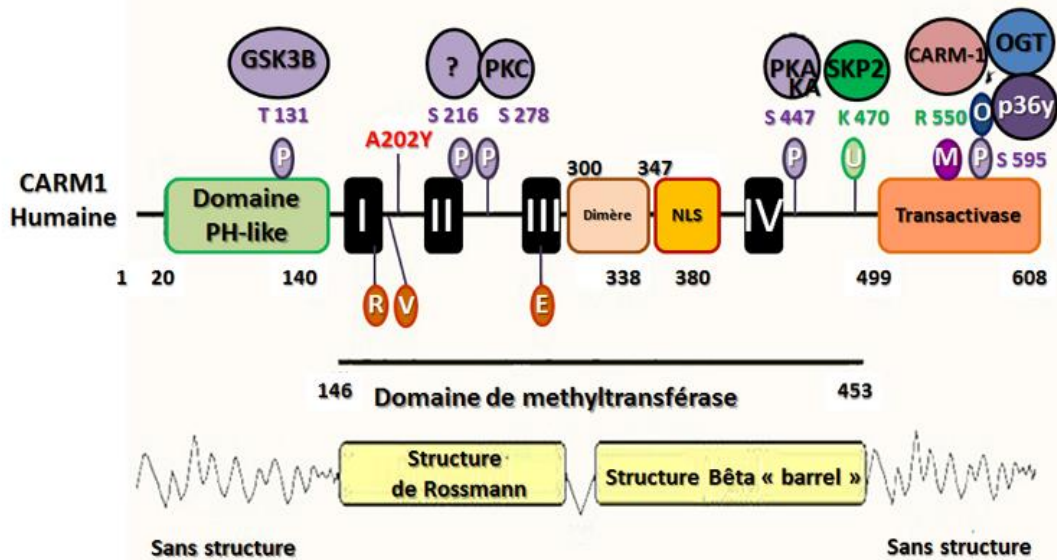
indique en outre la nécessité d'approches thérapeutiques plus globales pour la SMA. Une illustration présentée ci-dessous montre l'existence d'un axe CARM1-HuR dans les cellules musculaires.



Cette analyse porte sur la [protéine CARM1/PRMT4](#). [La recherche de son identité au-delà de sa fonction de coactivateur transcriptionnel.](#) La coactivator-associated arginine methyltransferase 1 (CARM1), identifiée il y a 20 ans comme un corégulateur de la transcription, est une enzyme qui catalyse la méthylation de l'arginine des protéines. Au-delà de son implication bien établie dans la régulation de la transcription, les fonctions physiologiques de CARM1 sont encore mal connues. Cependant, des études récentes ont révélé de nouveaux rôles de CARM1 dans l'autophagie, le métabolisme, « les paraspeckles » et le développement précoce. En outre, CARM1 apparaît comme une cible thérapeutique intéressante et un biomarqueur de réponse aux médicaments pour certains types de cancer. Nous fournissons ici un aperçu complet de la structure de CARM1 et de ses modifications post-traductionnelles, de ses différentes fonctions, en dehors de la coactivation transcriptionnelle, et de son implication dans le cancer. **Représentation schématique du CARM1 humain** (hCARM1) et de son isoforme principale (hCARM1- Δ E15) montrant les domaines et les modifications post-traductionnelles. CARM1 possède un domaine PH-like N-terminal, un domaine transactivase C-terminal, et un domaine méthyltransférase central contenant les quatre signatures de motifs PRMT, le motif I (YFxxY), le motif II (DVGxGxG), le motif III (SE 257 xMGxxLxxE 266 xM, double boucle E), et le motif IV (TH 414 WxQ), et un bras de dimérisation. L'activité enzymatique est perdue lors de la mutation de E266Q, VLD (188-190) AAA, et R168A. La numérotation des acides aminés du CARM1 humain et de la souris diffère d'une unité. Tous les résidus d'acides aminés sont numérotés selon le hCARM1 tout au long de la revue pour éviter toute confusion.

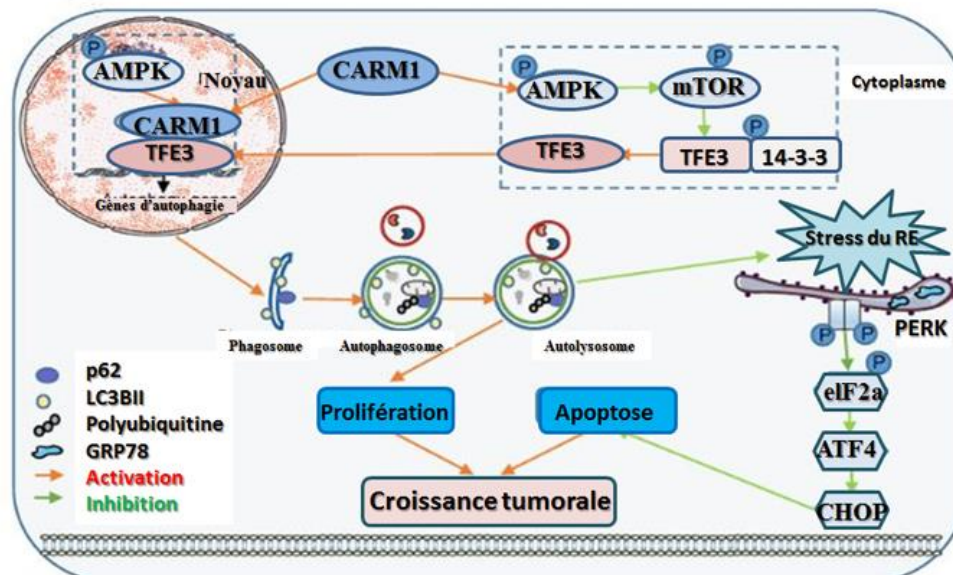
Représentation schématique du CARM1 humain

Selon Suresh et al., Trends Cell Biol . 2021 May;31(5):402-417.



En 2022, cette étude démontre que [la CARM1 favorise la progression du cancer gastrique en régulant l'amélioration de l'autophagie médiée par TFE3 via les voies de signalisation AMPK-mTOR cytoplasmique et AMPK nucléaire-CARM1-TFE3](#). La protéine CARM1 était régulée à la hausse dans les tissus et les lignées cellulaires de cancers du sein cliniques, et une expression plus élevée de CARM1 prédisait un pronostic plus défavorable. La CARM1 a augmenté la prolifération des cellules GC, a facilité la transition G1-S et a inhibé l'apoptose induite par le stress ER en régulant l'autophagie. Il est important de noter que le traitement avec un inhibiteur de CARM1 a annulé les effets de CARM1 sur la promotion des tumeurs, à la fois in vitro et in vivo. En outre, cet étude démontre que CARM1 favorisait la translocation nucléaire de TFE3 pour induire l'autophagie par le biais des voies de signalisation cytoplasmique AMPK-mTOR et nucléaire AMPK-CARM1-TFE3. La conclusion est la suivante : la CARM1 a favorisé la prolifération des cellules GC, accéléré la transition G1-S et réduit l'apoptose induite par le stress ER en régulant l'autophagie. Mécaniquement, la CARM1 a déclenché l'autophagie en facilitant la translocation nucléaire de TFE3 par les voies de signalisation AMPK-mTOR et AMPK-CARM1-TFE3. L'activité de TFE3 est activée par les voies de signalisation cytoplasmique AMPK-mTOR et nucléaire AMPK-CARM1-TFE3. Présenté ci-contre un **modèle schématique des mécanismes de la fonction de CARM1 dans le GC**. La CARM1 potentialise l'autophagie en facilitant la translocation nucléaire de TFE3 et en renforçant son activité en activant les voies de signalisation AMPK-mTOR cytosolique et AMPK-CARM1-TFE3 nucléaire. Ensuite, la CARM1 favorise la prolifération des cellules GC et réduit l'apoptose induite par le stress ER en régulant l'autophagie.

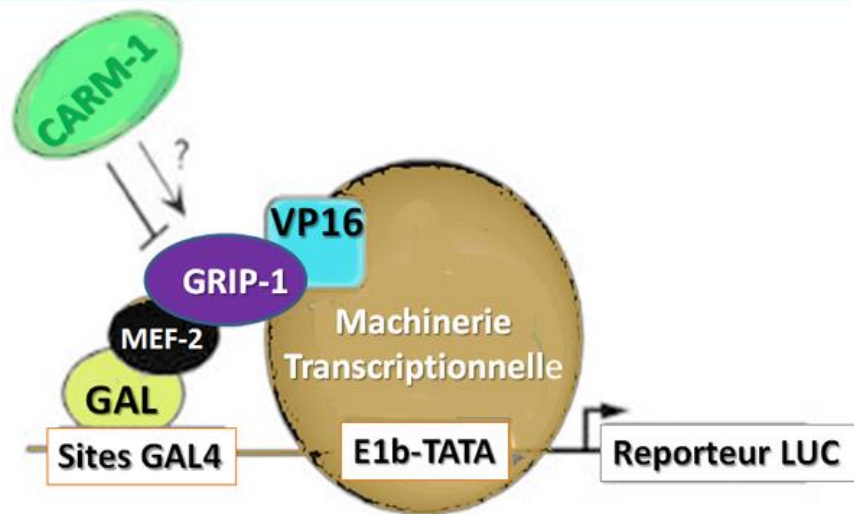
Modèle schématique des mécanismes de la fonction de CARM1 dans le cancer gastrique (CG).



Selon Yang S, Zhang J, Chen D, Cao J, Zheng Y, Han Y, Jin Y, Wang S, Wang T, Ma L, Luo T, Wang Y, Qin W, Dong L. *Cancer Cell Int.* 2022 Mar 4;22(1):102

Puis cet article porte sur [l'arginine méthyltransférase associée à un coactivateur est nécessaire à la différenciation musculaire](#) : la CARM1 coactive le facteur 2 d'amélioration des myocytes. L'article montre que CARM1 et le cofacteur SRC GRIP-1 stimulent de manière coopérative l'activité du facteur d'amplification des myocytes-2C (MEF2C). De plus, il existe des interactions directes entre MEF2C, GRIP-1 et CARM1. L'immunoprécipitation de la chromatine a démontré le recrutement in vivo de MEF2 et CARM1 au promoteur de la créatine kinase musculaire endogène d'une manière qui dépend de la différenciation. En outre, CARM1 est exprimé dans les somites pendant l'embryogenèse et dans les noyaux des cellules musculaires. Le traitement des cellules myogéniques avec l'inhibiteur de méthylation adénosine dialdéhyde ou l'expression " antisens " de CARM1 régulée par « tet » n'a pas affecté l'expression de MyoD. Cependant, l'inhibition de CARM1 a inhibé la différenciation et abrogé l'expression des facteurs de transcription clés (myogénine et MEF2) qui initient la cascade de différenciation. Ce travail démontre clairement que l'arginine méthyltransférase CARM1 potentialise la myogenèse et soutient le rôle positif de la méthylation de l'arginine dans la différenciation des mammifères. La région C-terminale de MEF2C est le médiateur de l'interaction avec CARM1. Voici ci-dessous la représentation schématique de l'**essai bi-hybride chez les mammifères utilisé pour déterminer l'interaction et la coopérativité de CARM1, GRIP-1 et MEF2C dans un contexte cellulaire**. CARM1 a interagi avec MEF2 d'une manière dépendante de GRIP-1. -Le facteur d'activation est exprimé par rapport à l'activité de la luciférase obtenue après cotransfection du domaine de liaison à l'ADN Gal4 seul, fixé arbitrairement à 1. TAD I, domaine d'activation N-terminal ; TAD II, domaine d'activation C-terminal ; LUC, luciférase.

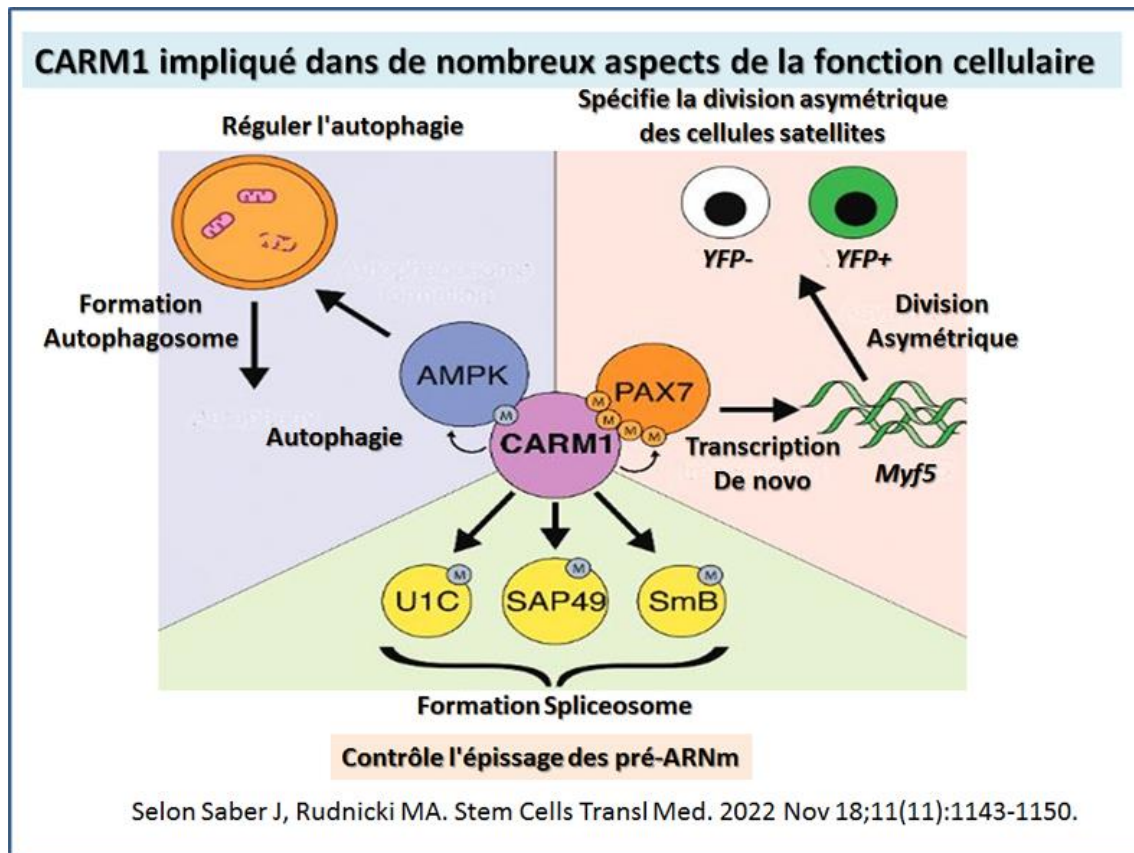
Essai bi-hybride chez les mammifères utilisé pour déterminer l'interaction et la coopérativité de CARM1, GRIP-1 et MEF2C dans un contexte cellulaire.



Selon Chen SL, et al., J Biol Chem. 2002 Feb 8;277(6):4324-33

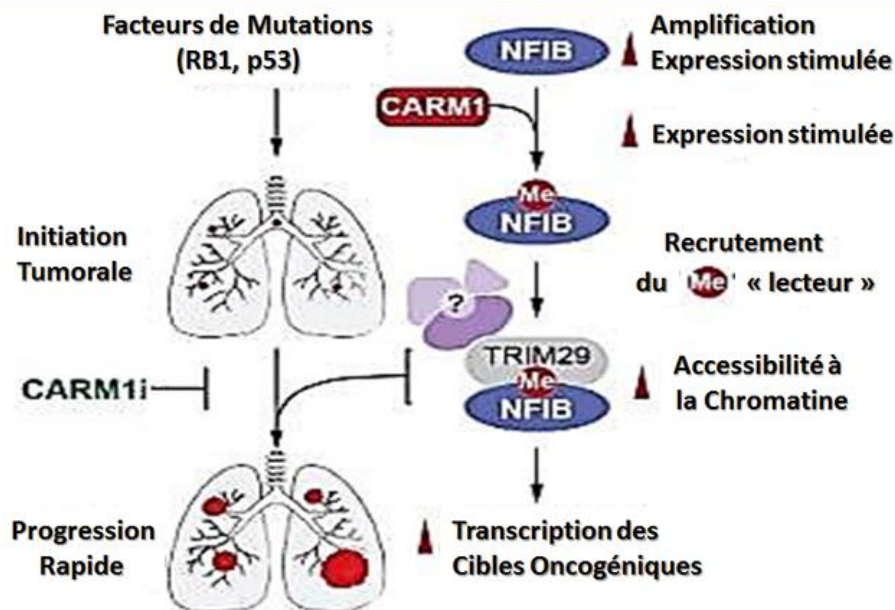
Cette autre analyse indique [une relation entre le CARM1 et le contrôle épigénétique de la fonction des cellules souches](#). L'arginine méthyltransférase 1 associée au coactivateur (CARM1) est une méthyltransférase dont la fonction a été très étudiée dans le contexte de la signalisation des récepteurs nucléaires. Cependant, CARM1 est connue pour réguler épigénétiquement l'expression de plusieurs gènes myogéniques impliqués dans la différenciation tels que Myog et MEF2C. CARM1 agit également sur la régulation de la myogenèse en influençant divers processus cellulaires, de la myogenèse embryonnaire à la myogenèse adulte. Tout d'abord, CARM1 joue un rôle crucial dans l'établissement de l'expression génique régulée par la polarité au cours d'une division asymétrique des cellules satellites en méthylant PAX7, ce qui entraîne l'expression de Myf5. Ensuite, les cellules satellites expriment les isoformes CARM1-FL et CARM1- Δ E15. Il a été démontré que la première favorise l'épissage des pré-ARNm grâce à son interaction avec CA150 et U1C, ce qui entraîne leur méthylation et une activité accrue, tandis que la seconde présente une réduction de ces deux paramètres, modulant ainsi les formes alternatives d'épissage des pré-ARNm dans les cellules musculaires. Troisièmement, CARM1 est un régulateur de l'autophagie par son renforcement positif de l'activité de l'AMPK et de l'expression des gènes. L'autophagie a déjà des implications connues dans le vieillissement et la maladie, et CARM1 pourrait suivre. Ainsi, CARM1 est un régulateur central de plusieurs processus importants ayant un impact sur la fonction des cellules souches musculaires et la myogenèse. Ce schéma présenté ci-dessous résume **comment le CARM1 est impliqué dans de nombreux aspects de la fonction cellulaire**. CARM1 peut spécifier les divisions asymétriques des cellules satellites en régulant l'expression de Myf5. CARM1 peut réguler l'épissage des pré-ARNm en

méthylant divers composants du spliceosome. Le CARM1 peut réguler l'autophagie en méthylant l'AMPK, ce qui favorise la formation d'autophagosomes.



En 2023, cet article indique en quoi [le partenariat NFIB/CARM1 est un moteur dans les modèles précliniques de cancer du poumon à petites cellules](#). L'arginine méthyltransférase associée au coactivateur (CARM1) favorise la transcription, comme son nom l'indique. Elle le fait en modifiant les histones et les protéines liées à la chromatine. Nous avons identifié le facteur nucléaire I B (NFIB) comme substrat de CARM1 et montré que ce facteur de transcription utilise CARM1 comme coactivateur. Des études biochimiques révèlent que le motif tripartite 29 (TRIM29) est une molécule effectrice pour le NFIB méthylé. Il est important de noter que NFIB a des activités oncogènes et métastatiques et qu'il est souvent surexprimé dans le cancer du poumon à petites cellules (SCLC). Il est exploré ici la possibilité que la méthylation de NFIB par CARM1 soit importante pour son activité transformatrice. En utilisant un modèle de souris SCLC, nous montrons que CARM1 et le site de méthylation de CARM1 sur NFIB sont essentiels à l'apparition rapide du SCLC. En outre, CARM1 et le NFIB méthylé sont responsables du maintien d'états chromatiniens ouverts similaires dans les tumeurs. L'ensemble de ces résultats suggère que CARM1 pourrait être une cible thérapeutique pour le SCLC. Un modèle présenté ci-dessous montre **la régulation du NFIB par CARM1 et d'intervention thérapeutique pour le SCLC**. NFIB est méthylé par CARM1, qui recrute ensuite TRIM29 et éventuellement d'autres protéines effectrices. TRIM29 lui-même fait probablement partie d'un complexe protéique qui favorise l'activité transcriptionnelle de NFIB. Les inhibiteurs de CARM1 (CARM1i) atténueront les propriétés oncogènes de la protéine NFIB. atténueront les propriétés oncogènes de l'amplification de NFIB.

Régulation du NFIB par CARM1 et d'intervention thérapeutique pour le cancer du poumon à petites cellules (SCLC).



Selon Gao G, et al., . Nat Commun. 2023 sous presse.

En 2024, cette analyse porte [sur la régulation épigénétique de la maturation des cardiomyocytes par l'arginine méthyltransférase CARM1](#). Il est rapporté que l'ablation mosaïque de Carm1 perturbe plusieurs aspects de la maturation des cardiomyocytes de manière autonome, entraînant une réduction de la taille des cardiomyocytes et de l'épaisseur des sarcomères, une perte sévère et une désorganisation des tubules T, ainsi qu'une maturation électrophysiologique compromise. L'étude génomique démontre que CARM1 active directement les gènes qui sous-tendent la maturation cytoarchitecturale et électrophysiologique des cardiomyocytes. **En outre, cette étude révèle un enrichissement significatif des polymorphismes mononucléotidiques associés aux maladies cardiaques humaines dans la région génomique humaine synténique aux pics d'immunoprécipitation de la chromatine H3R17me2a suivie de séquençage.** Conclusions : Cette étude établit un rôle critique et multiforme pour CARM1 dans la régulation de la maturation des cardiomyocytes et démontre que la dérégulation de l'expression des gènes de maturation des cardiomyocytes dépendant de CARM1 peut contribuer aux maladies cardiaques humaines.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **protéine CARM1 / PRMT4** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- **La Protéine :** COACTIVATOR-ASSOCIATED ARGININE METHYLTRANSFERASE 1; CARM1 ou alternativement PROTEIN ARGININE N-METHYLTRANSFERASE 4; [PRMT4](#)
- **La Pathologie :** En 2022 pas de pathologie spécifique n'est à l'heure actuelle associée à la CARM1 / PRMT4

