

히스톤 메틸화와 유전자 전사

김 애 리*

부산대학교 자연과학대학 생명과학부

Received March 5, 2007 / Accepted March 19, 2007

Histone methylation and transcription. AeRi Kim*. *School of Life Sciences, College of Natural Sciences, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea* – Amino acids of histone tail are covalently modified in eukaryotic cells. Lysine residues in histone H3 and H4 are methylated at three levels; mono-, di- or trimethylation. Methylation in histones is related with transcription of the genes in distinct pattern depending on lysine residues and methylated levels. Relation between transcription and methylation has been relatively well understood at three lysines H3K4, H3K9 and H3K36. H3K4 is methylated in active or potentially active chromatin and its methylation associates with active transcription. H3K9 is generally methylated in heterochromatin or repressed gene, but trimethylation of this lysine occur in actively transcribed genes also. Methylation at H3K36 generally correlates with active chromatin/transcription, but the correlation of its dimethylation with transcription is controversial. All together methylation patterns of individual lysine residues in histone relate with activation or repression of transcription and may provide distinctive roles in transcriptional regulation of the eukaryotic genes.

Key words – chromatin, histone, methylation, transcription

서 론

진핵생물의 DNA는 히스톤(histone) 단백질과 결합하여 크로마틴(chromatin) 형태로 핵 안에 존재한다. 크로마틴은 DNA 응축을 위한 체계적인 구조를 가지고 있으며, 그 구조의 기본 단위는 뉴클레오솜(nucleosome)이다. 뉴클레오솜은 5종류 이상의 히스톤 단백질과 200 bp 내외의 DNA로 구성되며, 핵심부위(core region)와 연결부위(linker region)로 나눌 수 있다[10]. 뉴클레오솜의 핵심부위는 네 종류의 히스톤(H2A, H2B, H3, H4)이 각각 두 분자씩 모여 결합된 히스톤 팔량체(octamer)와 146 bp의 DNA로 구성되며, 이 때 DNA는 히스톤 팔량체를 약 1.7 바퀴 감싸며 핵심입자(core particle)를 형성한다[17]. 핵심입자들은 연결부위에 의해 서로 연결되며, 연결부위에 존재하는 또 다른 종류의 히스톤은 뉴클레오솜들의 배열과 다음 단계의 응축과정에 기여한다. 따라서 히스톤 단백질은 좁은 핵 내에 긴 DNA를 체계적으로 정리하여 응축하기 위한 기초 구조물 역할을 한다.

뉴클레오솜 핵심입자에서 히스톤 단백질의 N 말단부는 밖을 향하여 뻗어 있다. 이 부위는 정형화된 구조를 가지고 있지 않으며, 세포 내에서 이 부위의 아미노산들은 공유결합에 의해 변형된다. 히스톤의 아미노산 잔기에 따라 아세틸화(acetylation), 메틸화(methylation), 인산화(phosphorylation) 등이 일어나며, 각 변형은 크로마틴의 구조와 기능에 영향을 미친다. 즉 히스톤 변형은 유전자 전사에서부터 이질크로마

틴(heterochromatin) 형성, X 염색체 불활성화, DNA 손상 회복과 같은 핵 내부의 다양한 일들과 관련된다[3,18,34]. 이렇듯 다양한 종류의 히스톤 변형과 그 변형에 따른 생물학적 역할은 '히스톤 코드(histone code)'라는 개념으로 발전하였으며, 이것은 DNA 염기서열에 의한 유전정보 외에 유전적 특성과 정보를 제공하는 요소들, 즉 후생학(epigenetics)의 중요한 부분으로 자리잡고 있다[6].

히스톤의 메틸화는 아세틸화처럼 라이신 잔기에서 일어나는 변형이다. 초기의 메틸화 연구는 주로 히스톤 H3의 K9에서 이루어 졌으며 전사 활성화 과정에 동반되는 아세틸화와 달리 전사 억제 과정에 동반되는 변형으로 인식되었다[22]. 이후 H3K9 이외에 더 많은 라이신 잔기에서 메틸화 현상이 확인되었으며, 전사와의 관계는 라이신 잔기에 따라 각각 다르게 나타났다[16,33]. 지금까지 밝혀진 메틸화 잔기는 히스톤 H3의 K4, K9, K27, K36, K79와 히스톤 H4의 K20, 모두 6개이며, 이에 더하여 각각의 라이신 잔기에는 하나에서 세 개까지의 메틸기가 결합될 수 있다[18,26]. 따라서 메틸화는 라이신의 위치와 메틸화 수준에 따라 다양한 경우의 수가 가능하며, 그 상태를 조합할 경우 더 많은 경우의 수를 만들 수 있다. 이것은 메틸화가 제공하는 epigenetic 정보의 양이 다양할 수 있음을 의미하며, 실제로 지금까지 알려진 모든 잔기의 아세틸화가 유전자의 전사 활성화와 관련된 것에 반해, 메틸화는 라이신의 위치에 따라 그리고 동일한 라이신 잔기라도 결합된 메틸기의 수에 따라 상반된 전사 활성화와의 관계를 보여주고 있다[9,33].

앞서 언급한 것과 같이 히스톤 메틸화는 이질크로마틴의 형성이나 X 염색체 불활성화와 같이 넓은 영역에 걸친 크로

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-3683, Fax : +82-51-513-9258

E-mail : kimaeri@pusan.ac.kr

마틴 구조 형성에서부터 유전자 하나 하나의 전사 조절까지 다양한 후생학적 과정에 관여한다. 본 총설은 히스톤 H3에 존재하는 세 개의 라이신, K4, K9, K36에서 유전자의 전사/억제에 따른 메틸화 패턴을 중심으로 메틸화를 담당하는 효소(methyltransferase), RNA polymerase II 신장과의 관계, 메틸화의 역할 등을 정리해보고자 한다.

H3K4 메틸화

히스톤 H3의 N 말단부에 위치하는 K4는 일반적으로 전사가 일어나는 유전자에서 메틸화된다. 이러한 특징 때문에 H3K4의 메틸화는 히스톤 H3, H4의 아세틸화와 더불어 활성화된 크로마틴의 대표적 표지로 인식되어 왔다. 전사가 활발한 핵에서 H3K4의 메틸화가 관찰된 후, 다양한 종의 세포 및 유전자에서 K4 메틸화 연구가 진행되어 왔다[29]. 특히 2메틸화된(dimethylated) H3K4 특이적 항체와 크로마틴 면역침전법(chromatin immunoprecipitation, ChIP)의 개발은 세포 내의 유전자 수준에서 K4 메틸화 연구를 가능하게 만들었다[16]. 이와 더불어 지난 수년 동안 효모에서 사람에 이르기까지 다양한 종에서 H3K4 메틸화 효소가 분류, 확인되었으며 메틸화된 히스톤의 역할도 조금씩 밝혀지고 있다[18,27].

유전자 전사와 관련하여 메틸화 현상을 살펴보면 H3K4의 메틸화는 활성화된 크로마틴, 즉 전사가 진행 중이거나 또는 아직 시작되지는 않았지만 잠재적으로 활성화되어 있는 부분에서 일어난다[4,16,24,25]. 좀 더 정확히 메틸화 수준에 따라 살펴보면, 두 개의 메틸기가 결합되어 있는 2메틸화는 활성 상태의 인핸서(enhancer)와 프로모터(promoter), 그리고 전사되는 유전자의 암호화 부위(coding region)에서 일어난다[8,16](Fig. 1A, B, C). 이처럼 H3K4 2메틸화는 넓은 영역에 걸쳐 일어나는 히스톤 변형이다. 이와 달리 K4의 3메틸화(trimethylation)는 전사가 활발히 일어나고 있는 유전자의 암호화 부위에서 제한적으로 일어나며, 길이가 긴 유전자의 경우 암호화 부위의 5' 부분에서 집중적으로 나타난다[9,25,33]. 아주 낮은 수준으로 일어난다. 이것은 H3K4의 3메틸화가 활발한 polymerase 신장과 관계됨을 의미한다. 또 다른 수준의 변형 1메틸화(monomethylation)는 최근 들어 연구가 시작되고 있다. 2 또는 3메틸화가 높게 나타나는 크로마틴 부분은 낮은 수준의 1메틸화가 관찰되며, 이는 크로마틴의 활성화 과정에서 2 또는 3 수준의 메틸화 상태로 전환되었기 때문으로 보인다[9,20](Fig. 1C). 그러나 1메틸화는 전사가 완전히 억제된 유전자에서는 나타나지 않고, 활성 상태인 인간 β -글로빈 좌위(globin locus) 전체에서 관찰된다. 따라서 H3K4의 1 메틸화는 잠재적으로 활성 상태인 크로마틴의 특징으로 보여진다.

라이신 잔기의 메틸화는 히스톤 메틸화효소(methyltransferase)에 의해 일어난다. 대부분의 H3K4 메틸화효소들은 메

틸기 첨가를 촉매하는 SET 도메인을 가지고 있으며, 복합체 형태로 존재한다. 처음 발견된 H3K4의 메틸화효소는 효모의 Set1이다[5]. 이것은 효모에서 지금까지 밝혀진 유일한 K4 메틸화효소로 1,2,3 메틸화를 모두 담당한다. 효모에서 메틸화효소가 확인된 후, 포유류를 포함한 다양한 종에서 여러 종류의 메틸화효소가 보고되었다[18]. 특히 포유류에서는 여러 종류의 메틸화효소들이 발견되었다[23]. 그렇다면 이들 효소는 어떻게 표적 유전자로 모여들게 될까? 이 기작의 중요한 부분은 메틸화효소가 인산화된 RNA polymerase II와 결합한다는 것이다. 효모의 Set1은 polymerase와 결합하는데, 특히 신장초기의 형태, 즉 CTD 도메인의 Ser5가 인산화된 polymerase와 결합한다[21]. 또한 포유류에서 밝혀진 메틸화효소 MLL도 Ser5에서 인산화된 RNA polymerase II와 결합한다[19]. 이것은 유전자 암호화 부위의 5' 부분에서 높게 나타나는 2/3메틸화 패턴과 일치하며, RNA polymerase II에 의한 메틸화효소 유도 기작을 뒷받침한다.

H3K36 메틸화

H3K36은 유전자 전사와 관련된 또 하나의 히스톤 메틸화 잔기이다. K36의 메틸화에 대한 연구는 효모에서 시작되었으며, H3K4메틸화효소와 비슷하면서도 구별되는 H3K36 메틸화효소의 특징은 초기 연구에 흥미와 관심을 더하였다. 효모의 H3K36 메틸화효소 Set2는 RNA polymerase II와 결합한다[11,15,35]. 그러나 Set1과 달리 CTD domain의 Ser2가 인산화된 형태, 즉 신장중인 polymerase와 결합한다. 이러한 특징은 유전자의 메틸화 분포와도 일치하는데, 프로모터 부분이나 5' 암호화 부위 보다 3' 암호화 부위에서 높은 수준의 메틸화가 나타난다. 이것은 Set2가 신장중인 polymerase와 결합하여 기능을 발휘한 결과임을 의미한다. 메틸화효소와 RNA polymerase II의 결합은 포유류에서도 보고되었다. 인간 세포의 H3K36 메틸화효소로 밝혀진 HYPB는 인산화된 polymerase와 선택적으로 결합한다[30]. 그러나 이 효소는 *in vitro*에서 Ser2 또는 Ser5에서 인산화된 polymerase 모두와 결합하며, *in vivo* 상태에서 polymerase 인산화와의 관계는 아직 밝혀지지 않았다.

유전자 전사와 관련한 H3K36 메틸화 연구는 2메틸화에서 시작되었다. 주로 효모에서 수행된 연구는 전사가 활발한 유전자의 암호화 부위에서 높은 수준의 H3K36 2메틸화를 보여주었고, RNA polymerase II와 연관된 메틸화효소의 특징은 K36 2메틸화를 유전자 전사와 연관된 변형으로 생각하게 하였다[11,35]. 그러나 H3K36 2메틸화가 유전자 전사 억제와 연관이 있다는 몇몇 보고는 이 히스톤 변형과 유전자 전사와의 관계에 대해 논란의 여지를 제공한다[13,28]. 이에 더하여 최근 인간 β -글로빈 좌위를 이용한 메틸화 분포 연구도 전사 억제와 연관된 K36 2메틸화 패턴을 보여준다[9](Fig. 1D). 즉

태의 크로마틴에서 관찰되며, 전사 상태에 따라 2 또는 3메틸화로 전환되는 것으로 보인다[9].

H3K9 메틸화

히스톤 H3의 K9은 H3K4와 더불어 오랫동안 연구되어 온 메틸화 잔기다. K9의 메틸화는 고도로 응축된 이질염색질에서 나타나며, 발현이 억제된 유전자에서도 관찰되어 왔다. 이러한 특징은 K4메틸화와 상반된 것으로, 이는 라이신에 따라 유전자 전사와의 관계가 다양함을 의미한다. 이질염색질 부분에서 메틸화된 H3K9은 Heterochromatin Protein 1(HP1)의 결합을 유도하는데, 이때 HP1에 존재하는 크로모 도메인이 메틸화된 K9을 인식하고 결합한다[2,12]. HP1의 결합은 이질염색질 형성을 위한 과정으로 이 과정에서 H3K9 메틸화의 역할을 설명한다.

H3K9의 메틸화는 진정염색질(euchromatin) 부분에 존재하는 유전자에서 전사 억제와 연관된 것으로 알려져 왔다. 이때의 메틸화 상태는 2메틸화로 전사가 억제된 유전자의 프로모터와 암호화 부위에서 일어난다[7,9,16]. 특히 전사 수준이 낮을수록 K9의 2메틸화 정도는 유전자 전체에서 높게 나타난다. 그러나 최근 기존의 연구 결과와 상반되는 H3K9의 2/3메틸화 결과가 발표되었다[32]. 생쥐 세포주에서 유전자가 활성화되거나 억제됨에 따라 2/3메틸화는 각각 증가하거나 감소하였다. 특히 3메틸화는 전사가 활발한 유전자의 암호화 부위에서 높게 나타났다. 이와 비슷한 H3K9 3메틸화 형태는 인간 세포주의 글로빈 유전자에서도 관찰된다[9](Fig. 1E). 즉 전사 수준이 높은 글로빈 유전자의 암호화 부위에서만 제한적으로 3메틸화가 일어난다. 그러나 2메틸화는 기존의 연구 결과와 같이 전사 수준에 반비례하게 나타난다. H3K9의 2/3 메틸화와 더불어 진행된 1 메틸화 연구는 활성화된 인간 β -글로빈 좌위 전체에서 이 변형이 일어남을 보여준다[9](Fig. 1E). 그리고 전사가 억제되거나 활발한 유전자에서는 1메틸화 수준이 감소하고 2메틸화나 3메틸화가 높게 나타난다. 이는 H3K4/K36의 1메틸화와 같이 H3K9의 1메틸화를 활성화된 크로마틴의 일반적인 표지로 해석할 수 있으며, 유전자의 전사 상태에 따라 2 또는 3메틸화로 전환되고 그 결과 1메틸화는 감소하는 것으로 보인다.

H3K9의 3메틸화가 이질염색질에서도 일어난다는 사실을 생각하면 최근의 연구 결과는 이해하기 어려운 점이 있지만, 이것은 동일한 히스톤 변형이 이질염색질과 진정염색질에서 각기 다른 역할을 하는 것으로 해석할 수 있다. 이것을 뒷받침하는 증거로 K9 메틸화가 중요한 역할을 하는 HP1 결합에서 이질염색질과 진정염색질에 결합하는 HP1의 형태가 다르다는 것을 들 수 있다[32]. 이질염색질 부분에서 K9의 2/3메틸화를 인식하여 결합하는 HP1은 α 와 β 형태인데 비해, 진정염색질의 활성화 유전자 부분에서는 HP1의 γ 형태가 결합하는 것

으로 밝혀졌다. 그리고 포유류의 경우 이질염색질과 진정염색질에서 H3K9의 메틸화를 담당하는 효소가 서로 다른 것으로 알려져 있다[18]. G9a는 진정염색질의 K9 메틸화를, SUV39h는 이질염색질의 메틸화를 담당하는 효소로서 서로 다른 기작에 의해 크로마틴으로 유도되어 히스톤 메틸화를 수행할 것이다[12,31]. 또한 G9a가 다른 단백질들과 함께 작용하여 전사를 위한 coactivator로 작용할 수 있다는 보고는 H3K9의 메틸화가 다양한 환경에서 일어날 수 있음을 의미한다[14].

히스톤 메틸화 연구 방향

본 총설은 비교적 연구가 많이 진행된 라이신 잔기를 대상으로 세포 내에서 메틸화와 유전자 전사와의 관계를 정리해 보았다. 이것은 히스톤 메틸화에 대한 기초 정보로 병산의 일각이라 할 수 있다. 따라서 앞으로 더 많은 연구가 진행되어야 하며, 다음과 같은 연구가 포함되어야 할 것이다. 첫째 메틸화효소의 규명이다. 현재 라이신에 따라 몇몇 종에서 효소가 규명되었지만, 각 효소의 정확한 기능, 즉 메틸화시킬 수 있는 라이신의 종류, 변형 가능한 메틸화 수준, 세포 내에서 실제로 작용하는 유전자 등은 더 연구되어야 할 부분이다. 둘째, 이 효소들이 어떠한 기작으로 크로마틴 또는 특정 유전자에 유도되며 어떠한 기작을 통해 작용하는지 밝혀야 한다. 전사인자와 RNA polymerase II는 가장 가능성이 높은 요소로서 많은 연구가 수행되고 있다. 셋째, 히스톤 메틸화에 의한 결과 즉 역할을 밝혀야 한다. 현재 아세틸화나 메틸화된 히스톤을 인식하고 결합하는 도메인들이 밝혀지고 있다. 이것은 전사인자가 DNA의 특정 염기서열을 인식하고 결합하듯이 전사인자 이외의 단백질이 특정 크로마틴 부분을 인식하고 결합할 수 있는 기작이다. 그러나 세포 내에서 특정 염기서열이 존재한다고 불특정 위치의 DNA에 그리고 불특정 시기에 전사인자가 결합하는 것은 아니듯 히스톤 잔기의 특정 변형 하나가 단백질의 결합을 유도하는 충분한 조건이 될 수는 없을 것이다. 따라서 주변 아미노산에서 일어나는 히스톤 변형도 충분 조건을 만들기 위해 함께 작용할 것으로 생각된다. 또한 히스톤 변형은 특정 유전자에서만 일어나는 것이 아닌 일반적인 현상이다. 이것은 좀 더 보편적인 결과를 초래할 것으로 생각되며, 전사의 종결이나 splicing과 같은 전사 이후 과정과도 관계가 있을 것으로 추측된다.

세포 안에서 일어나는 일은 기본적으로 필요에 의해서 일어난다. 따라서 히스톤 메틸화의 전체적인 기작을 이해하고 의미를 파악한다면 진핵세포의 유전자 발현에 대한 많은 이해를 얻을 수 있을 것이다. 특히 히스톤 변형이 특정 유전자에 한정되지 않고 일반적인 현상이라는 것은 생물학적으로 그 의미가 크다고 할 수 있다. 나아가 DNA 염기서열의 정보 위에 히스톤 변형에 의한 정보를 더하고 전사인자와 뉴클레오솜 리모델링 복합체의 작용 기작을 결합시킨다면 보다 완

백한 전사 조절의 기작을 밝혀낼 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

참 고 문 헌

- Bannister, A. J., R. Schneider, F. A. Myers, A. W. Thorne, C. Crane-Robinson and T. Kouzarides. 2005. Spatial distribution of di- and tri-methyl lysine 36 of histone H3 at active genes. *J. Biol. Chem.* **280**, 17732-17736.
- Bannister, A. J., P. Zegerman, J. F. Partridge, E. A. Miska, J. O. Thomas, R. C. Allshire and T. Kouzarides. 2001. Selective recognition of methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain. *Nature* **410**, 120-124.
- Berger, S. L. 2002. Histone modifications in transcriptional regulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **12**, 142-148.
- Bernstein, B. E., E. L. Humphrey, R. L. Erlich, R. Schneider, P. Bouman, J. S. Liu, T. Kouzarides and S. L. Schreiber. 2002. Methylation of histone H3 Lys 4 in coding regions of active genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 8695-8700.
- Briggs, S. D., M. Bryk, B. D. Strahl, W. L. Cheung, J. K. Davie, S. Y. Dent, F. Winston and C. D. Allis. 2001. Histone H3 lysine 4 methylation is mediated by Set1 and required for cell growth and rDNA silencing in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes Dev.* **15**, 3286-3295.
- Jenuwein, T. and C. D. Allis. 2001. Translating the histone code. *Science* **293**, 1074-1080.
- Kim, A. and A. Dean. 2004. Developmental stage differences in chromatin sub-domains of the β -globin locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 7028-7033.
- Kim, A. and A. Dean. 2003. A human globin enhancer causes both discrete and widespread alterations in chromatin structure. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 8099-8109.
- Kim, A., C. M. Kiefer and A. Dean. 2007. Distinctive Signatures of Histone Methylation in Transcribed Coding and Noncoding Human {beta}-Globin Sequences. *Mol. Cell. Biol.* **27**, 1271-1279.
- Kornberg, R. D. and Y. Lorch. 1999. Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell* **98**, 285-294.
- Krogan, N. J., M. Kim, A. Tong, A. Golshani, G. Cagney, V. Canadien, D. P. Richards, B. K. Beattie, A. Emili, C. Boone, A. Shilatifard, S. Buratowski and J. Greenblatt. 2003. Methylation of histone H3 by Set2 in *Saccharomyces cerevisiae* is linked to transcriptional elongation by RNA polymerase II. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 4207-4218.
- Lachner, M., D. O'Carroll, S. Rea, K. Mechtler and T. Jenuwein. 2001. Methylation of histone H3 lysine 9 creates a binding site for HP1 proteins. *Nature* **410**, 116-120.
- Landry, J., A. Sutton, T. Hesman, J. Min, R. M. Xu, M. Johnston and R. Sternglanz. 2003. Set2-catalyzed methylation of histone H3 represses basal expression of GAL4 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 5972-5978.
- Lee, D. Y., J. P. Northrop, M. H. Kuo and M. R. Stallcup. 2006. Histone H3 lysine 9 methyltransferase G9a is a transcriptional coactivator for nuclear receptors. *J. Biol. Chem.* **281**, 8476-8485.
- Li, B., L. Howe, S. Anderson, J. R. Yates and J. L. Workman. 2003. The Set2 histone methyltransferase functions through the phosphorylated carboxyl-terminal domain of RNA polymerase II. *J. Biol. Chem.* **278**, 8897-8903.
- Litt, M. D., M. Simpson, M. Gaszner, C. D. Allis and G. Felsenfeld. 2001. Correlation between histone lysine methylation and developmental changes at the chicken β -globin locus. *Science* **293**, 2453-2455.
- Luger, K., A. W. Mader, R. K. Richmond, D. F. Sargent and T. J. Richmond. 1997. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* **389**, 251-260.
- Martin, C. and Y. Zhang. 2005. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **6**, 838-849.
- Milne, T. A., Y. Dou, M. E. Martin, H. W. Brock, R. G. Roeder and J. L. Hess. 2005. MLL associates specifically with a subset of transcriptionally active target genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 14765-14770.
- Morillon, A., N. Karabetsov, A. Nair and J. Mellor. 2005. Dynamic lysine methylation on histone H3 defines the regulatory phase of gene transcription. *Mol. Cell* **18**, 723-734.
- Ng, H. H., F. Robert, R. A. Young and K. Struhl. 2003. Targeted recruitment of Set1 histone methylase by elongating Pol II provides a localized mark and memory of recent transcriptional activity. *Mol. Cell* **11**, 709-719.
- Rea, S., F. Eisenhaber, D. O'Carroll, B. D. Strahl, Z. W. Sun, M. Schmid, S. Opravil, K. Mechtler, C. P. Ponting, C. D. Allis and T. Jenuwein. 2000. Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature* **406**, 593-539.
- Ruthenburg, A. J., C. D. Allis and J. Wysocka. 2007. Methylation of lysine 4 on histone H3: intricacy of writing and reading a single epigenetic mark. *Mol. Cell* **25**, 15-30.
- Santos-Rosa, H., R. Schneider, A. J. Bannister, J. Sherriff, B. E. Bernstein, N. C. Emre, S. L. Schreiber, J. Mellor and T. Kouzarides. 2002. Active genes are tri-methylated at K4 of histone H3. *Nature* **419**, 407-411.
- Schneider, R., A. J. Bannister, F. A. Myers, A. W. Thorne, C. Crane-Robinson and T. Kouzarides. 2004. Histone H3 lysine 4 methylation patterns in higher eukaryotic genes. *Nat. Cell. Biol.* **6**, 73-77.
- Sims, R. J., 3rd., K. Nishioka and D. Reinberg. 2003. Histone lysine methylation: a signature for chromatin function. *Trends Genet.* **19**, 629-639.
- Sims, R. J. r. and D. Reinberg. 2006. Histone H3 Lys 4 methylation: caught in a bind? *Genes Dev.* **20**, 2779-2786.
- Strahl, B. D., P. A. Grant, S. D. Briggs, Z. W. Sun, J. R. Bone, J. A. Caldwell, S. Mollah, R. G. Cook, J.

- Shabanowitz, D. F. Hunt and C. D. Allis. 2002. Set2 is a nucleosomal histone H3-selective methyltransferase that mediates transcriptional repression. *Mol. Cell. Biol.* **22**, 1298-1306.
29. Strahl, B. D., R. Ohba, R. G. Cook and C. D. Allis. 1999. Methylation of histone H3 at lysine 4 is highly conserved and correlates with transcriptionally active nuclei in *Tetrahymena*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 14967-14972.
30. Sun, X. J., J. Wei, X. Y. Wu, M. Hu, L. Wang, H. H. Wang, Q. H. Zhang, S. J. Chen, Q. H. Huang and Z. Chen. 2005. Identification and characterization of a novel human histone H3 lysine 36-specific methyltransferase. *J. Biol. Chem.* **280**, 35261-35271.
31. Tachibana, M., K. Sugimoto, M. Nozaki, J. Ueda, T. Ohta, M. Ohki, M. Fukuda, N. Takeda, H. Niida, H. Kato and Y. Shinkai. 2002. G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis. *Genes Dev.* **16**, 1779-1791.
32. Vakoc, C. R., S. A. Mandat, B. A. Olenchok and G. A. Blobel. 2005. Histone H3 lysine 9 methylation and HP1gamma are associated with transcription elongation through mammalian chromatin. *Mol. Cell* **19**, 381-391.
33. Vakoc, C. R., M. M. Sachdeva, H. Wang and G. A. Blobel. 2006. Profile of histone lysine methylation across transcribed mammalian chromatin. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 9185-9195.
34. van Attikum, H. and S. M. Gasser. 2005. The histone code at DNA breaks: a guide to repair? *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **6**, 757-765.
35. Xiao, T., H. Hall, K. O. Kizer, Y. Shibata, M. C. Hall, C. H. Borchers and B. D. Strahl. 2003. Phosphorylation of RNA polymerase II CTD regulates H3 methylation in yeast. *Genes Dev.* **17**, 654-663.