

# Histone H3 Lysine Methylation in Adipogenesis

Younghoon Jang\*

Department of Biology and Chemistry, Changwon National University, Changwon 51140, Korea

Received May 4, 2020 / Revised July 17, 2020 / Accepted July 21, 2020

Adipogenesis as a model system is needed to understand the molecular mechanisms of human adipocyte biology and the pathogenesis of obesity, diabetes, and other metabolic syndromes. Many relevant studies have been conducted with a focus on gene expression regulation and intracellular signaling relating to Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) and CCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBP $\alpha$ ), which are master adipogenic transcription factors. However, epigenome regulation of adipogenesis by epigenomic modifiers or histone mutations is not fully understood. Histone methylation is one of the major epigenetic modifications on gene expression in mammals, and histone H3 lysine methylation (H3Kme) in particular implicates cell differentiation during various tissue and organ development. During adipogenesis, cell type-specific enhancers are marked by histone H3K4me1 with the active enhancer mark H3K27ac. Mixed-lineage leukemia 4 (MLL4) is a major H3K4 mono-methyltransferase on the adipogenic enhancers of PPAR $\gamma$  and C/EBP $\alpha$  loci. Thus, MLL4 is an important epigenomic modifier for adipogenesis. The repressive mark H3K27me3 is mediated by the enzymatic subunit Enhancer zeste homolog 2 (EZH2) of the polycomb repressive complex 2. EZH2-mediated H3K27 tri-methylation on the *Wnt* gene increases adipogenesis because WNT signaling is a negative regulator of adipogenesis. This review summarizes current knowledge about the epigenomic regulation of adipogenesis by histone H3 lysine methylation which fundamentally regulates gene expression.

**Key words** : Adipocytes, adipogenesis, epigenomic modifiers, histone H3 lysine methylation, histone mutations

## 서론

Adipogenesis (지방세포분화)와 adipose tissue (지방조직)는 세포분화나 동물의 장기 및 조직의 발생을 연구하는데 있어 매우 유용한 모델 시스템이다. 또한 adipose tissue는 비만과 2형 당뇨 및 대사성 질환의 핵심 조직으로 많은 연구가 이루어지는데, adipogenesis의 대한 깊이 있는 연구는 새로운 비만/당뇨치료제 개발에 큰 도움이 될 수 있다. 포유동물에서 adipocytes (지방세포)는 기본적으로 중간엽줄기세포(MSCs; mesenchymal stem cells)로부터 분화되며 크게 두 가지 형태의 조직으로 존재한다[13]. 지질(lipid)을 에너지로 저장하는 역할을 하는 white adipose tissue (WAT)와, 상대적으로 작은 지질을 가지고 있지만 많은 수의 미토콘드리아를 가지고 있는 brown adipose tissue (BAT)로 나눈다(Fig. 1.) [12]. WAT와 BAT는 adipose tissue라는 공통된 특성에 맞게 핵심적으로

작용하는 분화 관련 전사인자(transcription factors)나 지질대사(lipid metabolism)에 관여한 효소를 공통적으로 많이 발현하지만, brown adipocytes의 경우 미토콘드리아를 많이 가지고 있고, 에너지를 소비하여 열을 발생시키는 일(thermogenesis)을 한다[7]. BAT에서 풍부하게 발현되는 미토콘드리아 막 단백질인 uncoupling protein 1 (UCP1)은 ATP합성 대신 thermogenesis에 핵심역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다[48]. BAT은 포유동물중에서 대부분의 설치류의 interscapular (등쪽) 부위에 존재를 하고, 인간의 경우는 유아기에서 많이 가지고 있지만 성인되어서는 제한적으로 존재하며, 일부는 beige/browning adipose tissue (베이지색 지방조직)으로 존재한다[11]. WAT은 트리글리세리드(triglyceride) 형태로 에너지를 저장하는 주요 기능 외에도, 여러 가지 다양한 면역세포를 포함하기 때문에 cytokine분비와 염증반응을 매개하는 면역기관으로도 역할을 하고 있다[14]. 따라서 기존에 활발하게 수행된 세포배양 수준의 adipogenesis연구에서 탈피하여 다양한 마우스 모델 시스템을 활용한 *in vivo* adipogenesis를 통해 adipose tissue의 생리학적인 기능 연구가 진행되고 있다 [7].

핵 내 DNA는 염색질(chromatin) 형태로 존재하기 위해 히스톤(histone) 단백질에 감겨서 존재한다. 핵심 히스톤은 각각 2개의 H2A, H2B, H3, H4 4가지 단백질로 구성되어 총 8개의 형태로 DNA가 147 bp 감겨 있는데, 이를 뉴클레오솜(nucleo-

### \*Corresponding author

Tel : +82-55-213-3458, Fax : +82-55-213-3459

E-mail : yhj@changwon.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

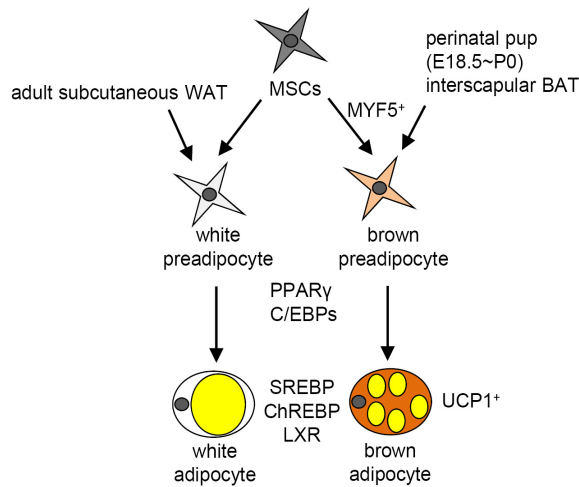


Fig. 1. Development sources and transcriptional programs of white and brown adipocytes.

some)이라는 단위체로 부른다[26]. 각각의 히스톤 단백질은 구 형태의 구조적인 부분과 비구조적인 부위인 N-terminal로 나눌 수 있다. 특히 N-terminal 부위는 다양한 공유결합형태의 변형이 존재하는데, 대표적으로 acetylation (아세틸화), methylation (메틸화), phosphorylation (인산화) 등이 있다[55]. 특히 히스톤 H3 lysine (H3K) 잔기의 acetylation과 methylation 이 세포분화에 있어 많은 연구가 이루어져 있는데, 히스톤 H3 acetylation의 경우 CBP, p300, GCN5, PCAF 등의 histone acetyltransferase (HAT; 히스톤 아세틸화효소)가 주로 H3 N-terminal 중 9번(H3K9ac), 18번(H3K18ac), 27번(H3K27ac) K잔기에서 이루어진다[15]. 히스톤 아세틸화의 경우 염색질의 탈응축을 유발하여 유전자 발현을 촉진시키는 것으로 알려져 있으며, 특히 H3K27ac는 현재 대표적인 활성 인핸서 표지자(active enhancer mark)로 작용한다[6]. Mouse embryonic fibroblast (MEF)에서 CBP/p300 HAT 효소가 H3K27ac 변형을 일으키며, GCN5/PCAF HAT 효소는 H3K9ac 변형을 매개하는 것으로 알려져 있다[21]. 히스톤 H3의 methylation의 경우는 아세틸화와 마찬가지로 H3 N-terminal K 잔기에 변형이 일어나지만 또한 arginine잔기 역시 methylation되는 것으로 알려져 있다[35]. 또한 히스톤 methylation는 3가지 단계로 이루어지는데, H3의 4번째 K잔기에 메틸기가 1개(H3K4me1), 2개(H3K4me2), 3개(H3K4me3)까지 형성되어 보다 복잡한 양상을 띠며, 유전자 발현에 대한 영향도 각각의 잔기에 따라 긍정적으로도 부정적으로도 작용할 수 있다[35]. 히스톤 methylation는 기본적으로 각각의 K잔기 특이적인 histone methyltransferase (HMT; 히스톤 메틸화효소)에 의해 이루어지며, 최근 다양한 동물모델을 통해 그 역할이 밝혀지고 있다[15, 28]. 본 리뷰논문에서는 adipogenesis에서 알려진 H3K methylation에 대한 에피지놈 변형효소(epigenomic modifiers) 기전과 역할에 대해 HMT효소를 중심으로 알아보려고 한다(전반

적인 주요내용이 Table 1에 요약되어 있음).

## 본 론

### Adipogenesis 연구방법

Adipogenesis는 일차배양세포(primary cells)를 이용하여 마우스의 WAT 및 BAT에서 유래되는 preadipocytes (지방전구세포)를 분리하여 연구를 수행할 수 있다. 한편 일차배양세포의 heterogeneity 특성과 분화능이 좋지 않은 점때문에, 많은 연구자들은 3T3L1이나 3T3-F442A와 같은 마우스 세포주(cell lines)를 사용하고 있다[48]. 또한 유전자 변형 마우스 동물모델과 병행하여 연구를 수행하기 위해 배아줄기세포(ESC; embryonic stem cell), MEF, MSC와 같은 일차배양세포를 분리한 다음, SV40 바이러스 large T antigen을 이용하여 불멸화(immortalization)된 세포주를 구축할 수 있다[23]. Preadipocytes의 경우, 일반적으로 WAT 유래 adipocytes의 경우 성체 마우스의 subcutaneous WAT에서 preadipocytes를 분리하고, BAT 유래 adipocytes의 경우 태어나기 직전이나 태어난 직후의(perinatal) E18.5~P0 pup의 interscapular에서 preadipocytes를 분리한다(Fig. 1). 세포주를 이용한 기본적인 adipogenesis 실험방법은 2~4일 정도 지방전구세포를 100% confluent로 자라게 하고, adipogenesis를 위한 용액(adipogenic cocktail)을 만들어서 48시간 동안 처리하게 되는데 여기에는 dexamethasone (DEX), isobutylmethylxanthine (IBMX), fetal bovine serum (FBS), 인슐린(insulin)을 포함한다[10]. IBMX는 세포내 cAMP양을 증가시켜 PKA-CREB (protein kinase A-cAMP response element-binding protein) 신호전달을 활성화시키며, DEX는 glucocorticoid receptor (GR)의 ligand로서 GR을 활성화하고 인산화된 CREB와 함께 adipogenesis의 핵심 전사인자인 peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )의 발현을 위해 우선적으로 CCAAT-enhancer-binding protein  $\beta$  (C/EBP $\beta$ )와 C/EBP $\delta$ 의 발현을 유발한다[3]. 48시간 후 DEX와 IBMX를 제거하고 FBS와 인슐린으로 분화를 보통 7~10일 정도 진행하면 성숙한 adipocytes가 형성되어 adipogenesis가 완성이 된다. Adipogenesis 초기분화가 진행되고 최종 분화가 되기 위해 다양한 지질 대사관련 효소발현과 분비성 호르몬의 발현이 증가하는데 대표적으로 *Fabp4*, *Glut4*, *Leptin*, *Adiponectin* 유전자들이 주요 최종 분화 마커로 알려져 있다[7].

Conditional knockout mice (조직 특이적 유전자 결핍 마우스) 모델을 이용한 adipocytes의 연구는 adipose tissue의 발생과 기능에 따라 몇 가지 *Cre-recombinase (Cre)* 유전자 변형 마우스 모델이 사용된다. BAT과 interscapular 근육의 발생 초기에 중요한 전사인자인 *Myogenic factor 5 (Myf5)*-*Cre* 마우스를 이용하면 초기 adipogenesis에서 특정 유전자의 역할에 대해 연구를 할 수 있다. 반면에 adipogenesis가 충분히 이루어지고

난 후 adipocytes의 기능에 대해 연구를 위해서는 주로 *Fabp4-Cre* 마우스를 이용하게 되는데 WAT와 BAT 모두에서 knock-out을 성체마우스에서 유도할 수 있다[17]. 그러나 *Fabp4-Cre* 마우스 모델의 경우 adipose tissue뿐만 아니라 뇌, 대식세포에서도 발현이 될 수 있기에 보다 adipose tissue 특이적인 모델로 *Adiponectin-Cre* 마우스가 최근에는 많이 이용된다[7]. Brown adipocytes의 기능을 연구를 위해서는 BAT 특이적인 *Ucp1-Cre* 마우스를 이용하여 개체수준에서 thermogenesis와 energy expenditure에 대해 연구를 수행할 수 있다[25]. 한편 *Paired-related homeobox 1 (Prx1)-Cre* 마우스 모델의 경우 이용하면, 사지에서 뼈발생(osteogenesis)과 adipogenesis를 연구해 볼 수 있다[5].

**Adipogenesis의 전사조절**

Adipogenesis는 몇 가지 adipose tissue 특이적인 주요 전사인자에 의해 핵심적으로 조절되는 것으로 알려져 있다. PPAR $\gamma$ 와 C/EBPs는 대표적인 핵심 adipose tissue 조절 전사인자이다[47]. 특히 PPAR $\gamma$ 는 WAT과 BAT 모두에서 조직 특이적으로 발현양이 매우 높으며, adipose tissue 발생의 전사 연쇄작용에 있어 중추적인 역할을 한다[33]. PPAR $\gamma$ 는 핵수용체 전사인자에 속하며 retinoic X receptor (RXR)과 함께 heterodimer로 작용을 하는데, ligand 결합부위를 통해 prostaglandin, fatty acid 및 인공 합성약물 glitazone 계열 등을 통해 활성화되는 것으로 알려져 있다[10]. PPAR $\gamma$ 1과 PPAR $\gamma$ 2가 alternative splicing 기전을 통해 isoform으로 존재하며 각각 발현되는 조직이 다른데, adipose tissue에서는 PPAR $\gamma$ 1과 PPAR $\gamma$ 2가 모

Table 1. Summary of epigenomic regulation of adipogenesis by H3K methylation

Histone H3 methylation or K-to-M mutation	Enzyme	Locus	Target gene	Cell types	Mouse models	Results	Reference
H3K4me1	MLL3/MLL4	Enhancer	<i>Pparg</i> <i>Cebpa</i>	Brown adipocyte 3T3L1	Conditional KO by <i>Myf5-Cre</i>	MLL4 is required for H3K4me1 levels on adipogenic enhancers.	[37, 38]
H3.3K4M	NA	Enhancer	<i>Pparg</i> <i>Cebpa</i>	Brown adipocyte	Inducible by <i>Myf5-Cre</i> and <i>Adipoq-Cre</i>	Ectopic H3.3K4M impairs adipogenesis.	[63]
H3K9me2	G9a	Promoter, Gene body	<i>Pparg</i> <i>Wnt</i>	Brown adipocyte 3T3L1	Conditional KO by <i>Fabp4-Cre</i>	G9a-mediated H3K9me2 represses adipogenesis.	[40]
H3K9me2/3	EHMT1	Promoter	<i>Myogenin</i>	Brown adipocyte	Conditional KO by <i>Myf5-Cre</i>	EHMT1 determines BAT versus muscle cell lineage by H3K9 methylation status of the muscle-selective gene promoters.	[42]
H3K9me3	SETDB1	Promoter	<i>Pparg</i> <i>Cebpa</i>	3T3L1	NA	H3K4/H3K9me3 bivalent domains inhibit <i>Cebpa</i> and <i>Pparg</i> expression and adipogenesis	[43]
H3K9me1/2	LSD1	Promoter	<i>Cebpa</i> <i>Ucp1</i>	3T3L1	Conditional KO by <i>Myf5-Cre</i> and <i>Ucp1-Cre</i>	LSD1 is required for the BAT development.	[56, 57]
H3K27me3	EZH2	Promoter	<i>Wnt</i>	Brown adipocyte	NA	EZH2 represses <i>Wnt</i> genes to facilitate adipogenesis.	[46]
H3K36me2	NSD2	NA	NA	Brown adipocyte White adipocyte	NA	NSD2 enzymatic activity is required for adipogenesis.	[51]
H3.3K36M	N/A	Promoter, Gene body	<i>Pparg</i> <i>Cebpa</i>	Brown adipocyte	Inducible by <i>Myf5-Cre</i>	Ectopic H3.3K36M impairs adipogenesis.	[51]
H3K36me3	SETD2	Gene body	<i>Lbp</i>	MSC	Conditional KO by <i>Prx1-Cre</i>	SETD2 represses bone marrow adipogenesis.	[50]
H3K79me	DOT1L	NA	NA	NA	NA	NA	NA

두 발현을 하지만 각각의 정확한 기능적인 차이는 명확하게 알려져 있지 않다[48]. C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ 를 포함한 C/EBPs 역시 adipogenesis에 핵심적인 역할을 하는데, 대부분의 주요 adipocytes 특이적인 유전자와 지방대사에 관련된 효소 유전자의 발현을 PPAR $\gamma$ 와 C/EBP $\alpha$ 는 함께 상호조절을 통해 adipogenesis를 유도한다[31]. C/EBP $\alpha$ 가 PPAR $\gamma$ 와 adipogenesis의 핵심단계를 이끄는 master regulator라고 한다면, preadipocytes의 분화 초반에는 C/EBP $\beta$ 와 C/EBP $\delta$ 가 pioneer 전사인자로, 염색질 열림(chromatin opening) 현상을 유발할 것으로 보고되었는데, 실제 정확한 역할과 기능조절에 대한 추가적인 연구가 필요하다[52](Fig. 1). 그 외 adipogenesis의 중요 전사인자로 Krox20, KLF4, GR가 3T3L1 세포주를 이용하여 연구결과가 알려졌지만, *Myf5-Cre* 마우스 동물모델을 이용한 결과 실제 *in vivo* adipogenesis에는 중요하지 않은 것으로 밝혀졌다[43, 44].

Adipocytes는 전구세포로부터 최종분화가 끝나고 나면, 성숙한 adipocytes로서 다양한 기능을 수행한다. adipogenesis의 초반의 전사 연쇄반응을 PPAR $\gamma$ 와 C/EBPs가 주요 기능을 하는 것이 잘 알려져 있고, 또한 adipocytes의 분화유지를 위해 PPAR $\gamma$  또한 필요한 것은 알려져 있지만[18], 분화 후 다양한 기능수행을 위한 전사조절에 대한 연구는 상대적으로 부족하다. adipocytes 유지의 기본적인 대사기능인 지질합성(lipogenesis)과 지질분해(lipolysis)를 비롯하여, white adipocytes의 염증/면역작용과 brown adipocytes의 thermogenesis를 위한 특이적인 전사조절과정에 대한 보다 깊이 있는 연구가 필요하다. adipose tissue을 포함한 주요 대사장기를 통해 현재까지 알려진 지질합성에 중요한 주요 전사인자는 sterol regulatory element-binding protein (SREBP), carbohydrate-re-

sponsive element-binding protein (ChREBP), liver X receptor (LXR)가 알려져 있다[53](Fig. 2). 인슐린에 의해 활성화되고, 소포체에서 절단되어 전사인자로 작용하는 SREBP는 콜레스테롤대사에 중요한 것으로 알려져 있다[42]. SREBP1a, SREBP1c, SREBP2 세가지 형태로 존재하며 그중 SREBP1c의 경우 세포 배양수준에서 PPAR $\gamma$ 활성에 중요할 수 있는 연구결과가 보고되기도 했지만[22], *in vivo* adipogenesis 및 adipose tissue에서 구체적인 기능은 아직 밝혀지지 않았다. 콜레스테롤 유래물질인 Oxysterol에 의해 활성화되는 핵수용체인 LXR는 주로 간(liver) 조직에서 지질합성과 관련된 연구로 잘 알려져 있고 LXR $\alpha$ 와 LXR $\beta$  두 가지로 존재하는 것으로 알려져 있다[58]. SREBP1 whole body knockout 및 LXR $\alpha/\beta$  whole body knockout 마우스 모델에서 adipose tissue의 양적인 감소가 일어나지 않아 SREBP1과 LXR의 정확한 역할 및 기능은 모호하며[1, 51], conditional knockout 마우스 모델을 이용한 후속 연구가 필요하다. 포도당에 의해 활성화되는 지질합성 전사인자인 ChREBP는 alternative splicing 기전을 통해 ChREBP $\alpha$ 와 ChREBP $\beta$  두 가지로 존재하고 ChREBP $\beta$ 의 발현양은 작아도 전사활성이 adipose tissue에 높다는 것이 알려져 있다[16]. 흥미롭게도 최근 *Adiponectin-Cre* 모델을 통해 ChREBP의 adipose tissue에서 인슐린 저항성 및 당대사와 관련하여 그 중요성이 보고되기도 했다[56].

**Adipogenesis 전사조절에서 히스톤 H3K methylation**

히스톤 methylation은 세포분화 및 동물의 발생에 매우 중요하며 다양한 기능을 수행한다. 초기발생부터 성체줄기세포의 분화나 조직 및 장기의 발생과정에서 다양한 형태로 히스톤 methylation 패턴이 나타나고 여러 가지 HMT 효소 및 demethylase가 역할을 하는 것으로 알려져 있다[19]. 비록 신경 및 뇌조직, 심장과 근육에서 많은 연구가 이루어졌지만, 본 리뷰에서는 adipogenesis의 전사조절에서 H3K methylation에 초점을 맞추어 소개한다(Table).

**H3K4 methylation**

H3K4 methylation은 기본적으로 전사가 활발하게 되는 게놈 부위에 많이 증가되어 있는 것으로 알려져 있다[35]. H3K4me1은 enhancer가 활성화가 시작되는 부위에, H3K4me2는 활성화되는 gene body, 그리고 H3K4me3는 5' UTR promoter부위에 많이 증가되어 있는 것으로 여겨진다[35]. 대부분의 HMT가 가지고 있는 SET domain은 효소활성 부위인데 효모, 초파리부터 포유동물까지 보존이 되어 있고, SET-like H3K4 HMT는 MLL1 (Mixed-lineage leukemia 1), MLL2, MLL3, MLL4, SET1A, SET1B 총 6개의 family로 알려져 있다[46]. MLL1, MLL2, SET1A 및 SET1B의 adipogenesis에서 역할은 아직 명확하지 않다. MLL3/MLL4의 경우 H3K4 mono-methyltransferase로서, H3K4me1을 통해 adipogenesis 전사조절에 있어 enhancer를 활성화하는데 중요한 것으로 알려졌다[29]. 특히

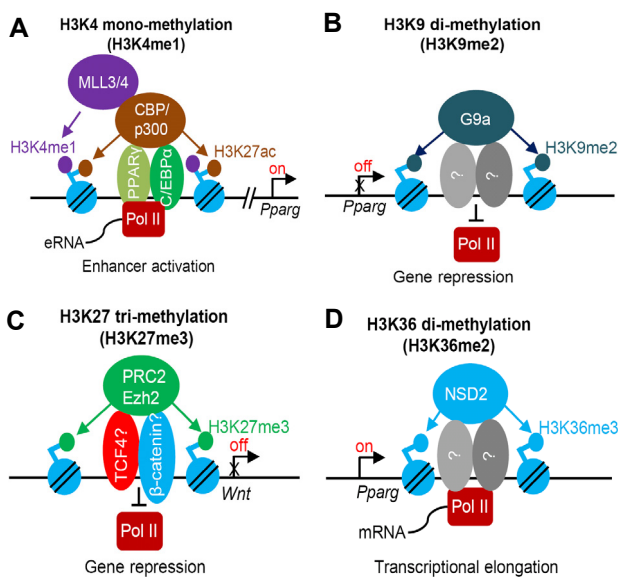


Fig. 2. Epigenomic regulation of adipogenesis by H3K methylation.

*Myf5-Cre* 마우스를 이용한 conditional knockout 시스템을 통해 MLL4는 MLL3와 기능적으로 상호보완적이고 adipose tissue 발생에 매우 중요하며, *Pparg* 유전자 enhancer의 H3K27ac의 증가를 통해 adipogenesis를 이끄는 것으로 보고 되었다 [27, 29]. 흥미롭게도 MLL4는 adipogenesis의 enhancer cluster인 super-enhancer 형성에 중요하며, H3K27 HAT CBP와 p300의 enhancer에 결합하는데 중요한 것으로 알려졌다 [27] (Fig. 1A). 그러나 세포분화와 개체발생에 있어 MLL3와 MLL4에 의한 enhancer의 H3K4me1이 반드시 필요한 과정인지, 결과적으로 축적되는 과정인지는 여전히 후속연구가 필요한 실정이다 [45].

### H3K9 methylation

H3K9 methylation은 주로 H3K9me1과 H3K9me2가 일어나며, 진정염색질(euchromatin)의 유전자침묵에 관여하는 것으로 알려져 있다 [35]. 특히 H3K9me2는 repressive 히스톤 표지자로 알려져 있고, 주로 G9a HMT가 역할을 하는데, *Fabp4-Cre* 마우스를 이용한 G9a conditional knockout 시스템에서 adipose tissue 양이 줄었으며 G9a가 PPAR $\gamma$  발현과 adipogenesis를 억제하는 것으로 보고되었다 [61]. 분자기전으로 G9a가 adipogenesis의 억제 인자인 *Wnt10a*의 발현을 촉진하고 반대로 *Pparg* 발현의 억제를 통해 adipogenesis를 억제한다 [61] (Fig. 1B). MSCs의 분화과정에서 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달의 경우 대표적인 osteogenesis (골세포분화) 촉진인자로, 반대급부로 adipogenesis가 억제되기 때문이다 [49]. 반면에 또 다른 효소인 Ehmt1 (euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1)의 경우는 *Myf5-Cre* 마우스를 이용한 Ehmt1 conditional knockout에서 BAT 양이 줄었고, BAT 특이적인 유전자 발현이 감소됨을 확인하였다 [40]. H3K9me3를 매개하는 H3K9 tri-methyltransferase인 SETDB1의 경우 preadipocytes에서 *Pparg*와 *Cebpa* 유전자의 promoter 부위에 bivalent H3K4me3/H3K9me3를 유지를 통해 adipogenesis를 촉진하는 것으로 보고되었으나, 마우스동물모델에서 검증이 되지 않았다 [36]. 또한 G9a-related protein (GLP)와 SUV39h1/2 H3K9 methyltransferases의 경우 adipogenesis에서 역할 및 기능이 알려진 바가 없다.

### H3K27 methylation

H3K27 methylation에서 H3K27me3은 유전자 발현 억제의 핵심 표지자로 X 염색체 불활성화를 포함한 다양한 유전자 침묵현상에서 잘 알려져 있다 [62]. Enhancer of zeste homolog 2 (*Ezh2*)는 polycomb repressive complex 2 (PRC2)의 활성을 담당하는 효소이며, 초파리부터 포유동물에 이르기까지 다양한 발생과정 및 질병현상에서 보고되고 있다 [8]. Preadipocytes에서 H3K27 HMT *Ezh2*의 knockout은 *Wnt* gene loci에서 H3K27me3가 억제를 통해 Wnt/ $\beta$ -catenin 활성화를 유발하여 adipogenesis가 억제가 된다 [59] (Fig. 1C). 흥미롭게도, *Ezh2*

knockout 세포에서 H3K27me3이 감소한 만큼 간접적으로 H3K27ac 수준이 올라가 있는 것이 관찰되었다. 한편 영양분 감지 인산화 효소인 S6K1에 의한 H2B 인산화는 *Wnt* gene에 EZH2가 H3K27me3 수준을 증가시켜 adipogenesis를 촉진하는 보고도 있다 [64]. 향후 EZH2 마우스동물모델에서 adipogenesis의 영향 및 어떠한 전사인자와 작용하는지 등의 후속연구가 필요한 실정이다.

### H3K36 methylation and H3K79 methylation

H3K36 methylation과 H3K79 methylation은 다른 잔기와 달리 그 역할과 분자기전이 많이 알려져 있지 않다. H3K36me3를 중심으로 transcription elongation과정에서 전사 촉진에 중요한 것으로 보고되었으나, 유전자 발현 억제에도 관여하기도 하는 등 복잡한 분자기전으로 추가적인 후속연구가 필요하다 [24]. H3K36 HMT는 H3K36me3를 변형하는 SET domain containing 2 (SETD2) 효소와 H3K36me1과 H3K36me2 변형하는 SETD3, Nuclear receptor binding SET Domain protein 1 (NSD1), NSD2, 등이 알려져 있다 [57]. 최근 SETD2를 통한 H3K36me3 변형은 골수 유래 MSCs의 adipogenesis 분화를 억제하고 osteogenesis를 촉진하는데 중요하다는 것이 보고되었다 [60]. 연구진은 *Prx1-Cre* 마우스를 이용한 *Setd2* knockout 모델에서 골수 adipogenesis의 촉진을 확인하였고, SETD2의 타겟 유전자로 Lipopolysaccharide-binding protein (*Lbp*)의 전사 조절이 gene body에서 H3K36me3에 의해 조절되어 adipogenesis가 증가되는 분자기전을 제시하였다. 한편 세포배양 수준에서 preadipocytes에서 NSD2의 knockdown 혹은 knockout이 adipogenesis를 억제하는 것이 최근 보고 되었다 [65] (Fig. 1D). 그러나 NSD2가 어떠한 전사인자와 작용하는지 *in vivo* adipogenesis에서 정확한 역할은 무엇인지 아직 밝혀지지 않았다. Adipose tissue에서 conditional knockout mice 모델을 통해 후속연구를 통한 검증이 필요하다. 한편, 포유동물에서 H3K79 HMT는 SET domain이 부족한 Dot1 like 1 (*Dot1L*) 효소가 H3K79 methylation 변형을 매개하는데, 유전자 발현을 억제하는 histone deacetylase (HDAC; 히스톤 탈아세틸화 효소)가 확산되는 것을 억제하는 것으로 알려졌다 [39]. 흥미롭게도, 인간의 백혈병에서 *Dot1L* 매개 H3K79 methylation 변형이 *HOXA9* 유전자 발현을 촉진하는 것으로 보고되기도 했으나 [41], 현재 adipogenesis 혹은 adipose tissue에서 역할을 아직 밝혀진 바가 없다.

### H3K demethylation

H3K 잔기의 demethylation은 H3K4와 H3K9에서 유전자 발현 억제 CoREST 복합체와 결합하는 lysine demethylase 1 효소(LSD1)에 의해 주로 매개되는 것으로 알려져 있다 [30, 37]. LSD1의 knockdown은 세포배양 수준에서 adipogenesis를 억제하며 [38], *Myf5-Cre*와 *Ucp1-Cre*를 이용한 knockout 마우스 실험에서 BAT의 기능이 thermogenesis의 감소로 나타나는 것

을 cold tolerance 실험으로 확인하였다[50]. 세부적인 분자기전으로 LSD1의 결핍에 따라 *Cebpa*와 *Ucp1*의 promoter부위의 H3K9me2가 증가되어 유전자 발현이 억제되는 것으로 보고되었다. 그러나 그 외 H3K demethylases의 경우 adipogenesis에서 역할 및 기능은 거의 알려진 바가 없다.

#### Histone H3 Lysine-to-Methionine mutants (H3K-to-M)

유전자 돌연변이는 다양한 암의 주요원인이다. 히스톤 돌연변이 역시 최근 H3K27과 H3G34 및 H3.3K36을 중심으로 암형성에 있어 그 중요성이 부각되고 있다. 먼저 소아의 뇌간에서 발생하는 산재적 내재성 뇌교종(DIPG, Diffuse Intrinsic Pontine Glioma)에 있어 히스톤 H3K 잔기 27번이 methionine (M)으로 H3K27M 돌연변이가 78% 가량 일어나 있음이 보고되었다[63]. 흥미롭게도 H3K27M 돌연변이는 실제 H3K27 HMT 효소인 EZH2에 경쟁적 억제제로 작용하여 게놈의 H3K27me3를 전반적으로 증가시킨다[32]. 히스톤 H3의 variant인 H3.3의 경우 연골모세포종(chondroblastoma)에서 95% 가량 H3.3K36M 돌연변이가 관찰되는 것으로 보고되었다[2]. 흥미로운 분자기전으로 H3K36M으로 인한 H3K36 methylation 감소는 유전자가 발현되는 부위와 떨어진 intergenic지역의 H3K27me3이 반대로 증가하는 현상이 관찰되었다[9, 34]. 비록 adipose tissue에서 히스톤 돌연변이가 보고되지는 않았지만, H3K-to-M 돌연변이는 암과 같은 질병의 관점이 아니더라도 히스톤 methylation 연구에 매우 유용한 모델 시스템으로 적용해 볼 수 있다. H3.3K4M과 H3.3K36M의 pre-adipocytes에서의 과발현은 adipogenesis를 억제하는 것으로 보았을 때, adipogenesis에서 중요한 H3K methylation 잔기는 9번과 27번이 아닌, 4번과 36번이라고 할 수 있다[20]. 또한 adipose tissue에서 H3.3K4M과 H3.3K36M을 각각 과 발현 경우 실제 BAT형성이 감소하였고[20, 65], 성체 마우스에서 H3.3K36M을 과발현한 경우 흥미롭게도 BAT의 특성이 WAT로 변하는 것이 관찰되었다[65]. H3K-to-M 돌연변이를 이용한 연구는 adipogenesis외에도 다양한 모델 시스템에서 도입이 가능하다고 여겨진다.

#### 향후 연구 방향

Adipogenesis는 세포배양수준에서 그 분화의 homogenous 특징과 다양한 마우스 동물모델 도입이 가능한 점으로 인해, 세포분화의 분자기전을 밝히기 위한 최상의 모델 시스템 중 하나라고 할 수 있다. 또한 현대인의 비만, 2형 당뇨 및 대사성 질환 증가로 지방생물학의 중요성은 더 커지고 있다고 할 수 있다. 최근 CRISPR-Cas9 기술의 대중화로 인해 그 동안 siRNA 및 shRNA를 이용한 유전자 knockdown 기법에서 벗어나, 손쉽게 유전자 knockout을 도입할 수 있게 되었다. Adipogenesis에서 CRISPR-Cas9을 이용하여 새로운 전사인자나 HMT의 역할 규명을 해야 할 필요성이 크다. 또한 최근 다양한 차세대염기서열분석법(NGS; Next Generation Sequencing)의 발전으로

로 기존의 ChIP-seq (chromatin immunoprecipitation sequencing)과 RNA-seq 뿐만 아니라, 염색질의 열림구조 및 접근성을 확인할 수 있는 ATAC-seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing)을 통해 adipogenesis의 전체 게놈수준에서 구조적인 특징과 분화기전에 대해 세부적인 연구를 수행할 수 있다[4]. 마지막으로 세포배양수준의 adipogenesis를 넘어서 *in vivo* adipogenesis adipose tissue에서 다양한 adipocytes의 기능과 특성을 연구하기 위해 scRNA-seq (single cell RNA-seq) 기법이 활발하게 이루어 질 것으로 여겨진다[54].

#### 감사의 글

이 논문은 2019~2020년도 창원대학교 자율연구과제 연구비 지원으로 수행된 연구결과임.

#### The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

#### References

1. Beaven, S. W., Matveyenko, A., Wroblewski, K., Chao, L., Wilpitz, D., Hsu, T. W., Lentz, J., Drew, B., Hevener, A. L. and Tontonoz, P. 2013. Reciprocal regulation of hepatic and adipose lipogenesis by liver X receptors in obesity and insulin resistance. *Cell Metab.* **18**, 106-117.
2. Behjati, S., Tarpey, P. S., Presneau, N., Scheipl, S., Pillay, N., Van Loo, P., Wedge, D. C., Cooke, S. L., Gundem, G., Davies, H., Nik-Zainal, S., Martin, S., McLaren, S., Goodie, V., Robinson, B., Butler, A., Teague, J. W., Halai, D., Khatri, B., Myklebost, O., Baumhoer, D., Jundt, G., Hamoudi, R., Tirabosco, R., Amary, M. F., Futreal, P. A., Stratton, M. R., Campbell, P. J. and Flanagan, A. M. 2013. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat. Genet.* **45**, 1479-1482.
3. Birsoy, K., Chen, Z. and Friedman, J. 2008. Transcriptional regulation of adipogenesis by KLF4. *Cell Metab.* **7**, 339-347.
4. Buenrostro, J. D., Giresi, P. G., Zaba, L. C., Chang, H. Y. and Greenleaf, W. J. 2013. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position. *Nat. Methods* **10**, 1213-1218.
5. Calo, E., Quintero-Estades, J. A., Danielian, P. S., Nedelcu, S., Berman, S. D. and Lees, J. A. 2010. Rb regulates fate choice and lineage commitment *in vivo*. *Nature* **466**, 1110-1114.
6. Calo, E. and Wysocka, J. 2013. Modification of enhancer chromatin: what, how, and why? *Mol. Cell* **49**, 825-837.
7. Cristancho, A. G. and Lazar, M. A. 2011. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **12**, 722-734.

8. Deevy, O. and Bracken, A. P. 2019. PRC2 functions in development and congenital disorders. *Development* **146**, dev181354.
9. Fang, D., Gan, H., Lee, J. H., Han, J., Wang, Z., Riester, S. M., Jin, L., Chen, J., Zhou, H., Wang, J., Zhang, H., Yang, N., Bradley, E. W., Ho, T. H., Rubin, B. P., Bridge, J. A., Thibodeau, S. N., Ordog, T., Chen, Y., van Wijnen, A. J., Oliveira, A. M., Xu, R. M., Westendorf, J. J. and Zhang, Z. 2016. The histone H3.3K36M mutation reprograms the epigenome of chondroblastomas. *Science* **352**, 1344-1348.
10. Farmer, S. R. 2006. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* **4**, 263-273.
11. Frontini, A. and Cinti, S. 2010. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell Metab.* **11**, 253-256.
12. Galic, S., Oakhill, J. S. and Steinberg, G. R. 2010. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell Endocrinol.* **316**, 129-139.
13. Gesta, S., Tseng, Y. H. and Kahn, C. R. 2007. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* **131**, 242-256.
14. Grant, R. W. and Dixit, V. D. 2015. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* **23**, 512-518.
15. Greenberg, M. V. C. and Bourc'his, D. 2019. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **20**, 590-607.
16. Herman, M. A., Peroni, O. D., Villoria, J., Schon, M. R., Abumrad, N. A., Bluher, M., Klein, S. and Kahn, B. B. 2012. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* **484**, 333-338.
17. Hunt, C. R., Ro, J. H., Dobson, D. E., Min, H. Y. and Spiegelman, B. M. 1986. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **83**, 3786-3790.
18. Imai, T., Takakuwa, R., Marchand, S., Dentz, E., Bornert, J. M., Messaddeq, N., Wendling, O., Mark, M., Desvergne, B., Wahli, W., Chambon, P. and Metzger, D. 2004. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**, 4543-4547.
19. Jambhekar, A., Dhall, A. and Shi, Y. 2019. Roles and regulation of histone methylation in animal development. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **20**, 625-641.
20. Jang, Y., Broun, A., Wang, C., Park, Y. K., Zhuang, L., Lee, J. E., Froimchuk, E., Liu, C. and Ge, K. 2019. H3K4M destabilizes enhancer H3K4 methyltransferases MLL3/MLL4 and impairs adipose tissue development. *Nucleic Acids Res.* **47**, 607-620.
21. Jin, Q., Yu, L. R., Wang, L., Zhang, Z., Kasper, L. H., Lee, J. E., Wang, C., Brindle, P. K., Dent, S. Y. and Ge, K. 2011. Distinct roles of GCN5/PCAF-mediated H3K9ac and CBP/p300-mediated H3K18/27ac in nuclear receptor transactivation. *EMBO J.* **30**, 249-262.
22. Kim, J. B., Wright, H. M., Wright, M. and Spiegelman, B. M. 1998. ADD1/SREBP1 activates PPARgamma through the production of endogenous ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **95**, 4333-4337.
23. Klein, J., Fasshauer, M., Ito, M., Lowell, B. B., Benito, M. and Kahn, C. R. 1999. beta(3)-adrenergic stimulation differentially inhibits insulin signaling and decreases insulin-induced glucose uptake in brown adipocytes. *J. Biol. Chem.* **274**, 34795-34802.
24. Kolasinska-Zwierz, P., Down, T., Latorre, I., Liu, T., Liu, X. S. and Ahringer, J. 2009. Differential chromatin marking of introns and expressed exons by H3K36me3. *Nat. Genet.* **41**, 376-381.
25. Kong, X., Banks, A., Liu, T., Kazak, L., Rao, R. R., Cohen, P., Wang, X., Yu, S., Lo, J. C., Tseng, Y. H., Cypess, A. M., Xue, R., Kleiner, S., Kang, S., Spiegelman, B. M. and Rosen, E. D. 2014. IRF4 is a key thermogenic transcriptional partner of PGC-1alpha. *Cell* **158**, 69-83.
26. Kornberg, R. D. and Lorch, Y. 1999. Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell* **98**, 285-294.
27. Lai, B., Lee, J. E., Jang, Y., Wang, L., Peng, W. and Ge, K. 2017. MLL3/MLL4 are required for CBP/p300 binding on enhancers and super-enhancer formation in brown adipogenesis. *Nucleic Acids Res.* **45**, 6388-6403.
28. Lee, J. E., Schmidt, H., Lai, B. and Ge, K. 2019. Transcriptional and epigenomic regulation of adipogenesis. *Mol. Cell Biol.* **39**.
29. Lee, J. E., Wang, C., Xu, S., Cho, Y. W., Wang, L., Feng, X., Baldrige, A., Sartorelli, V., Zhuang, L., Peng, W. and Ge, K. 2013. H3K4 mono- and di-methyltransferase MLL4 is required for enhancer activation during cell differentiation. *Elife* **2**, e01503.
30. Lee, M. G., Wynder, C., Cooch, N. and Shiekhhattar, R. 2005. An essential role for CoREST in nucleosomal histone 3 lysine 4 demethylation. *Nature* **437**, 432-435.
31. Lefterova, M. I., Zhang, Y., Steger, D. J., Schupp, M., Schug, J., Cristancho, A., Feng, D., Zhuo, D., Stoeckert, C. J. Jr., Liu, X. S. and Lazar, M. A. 2008. PPARgamma and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale. *Genes Dev.* **22**, 2941-2952.
32. Lewis, P. W., Muller, M. M., Koletsky, M. S., Cordero, F., Lin, S., Banaszynski, L. A., Garcia, B. A., Muir, T. W., Becher, O. J. and Allis, C. D. 2013. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma. *Science* **340**, 857-861.
33. Lowell, B. B. 1999. PPARgamma: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell* **99**, 239-242.
34. Lu, C., Jain, S. U., Hoelper, D., Bechet, D., Molden, R. C., Ran, L., Murphy, D., Venneti, S., Hameed, M., Pawel, B. R., Wunder, J. S., Dickson, B. C., Lundgren, S. M., Jani, K. S., De Jay, N., Papillon-Cavanagh, S., Andrulis, I. L., Sawyer, S. L., Grynspan, D., Turcotte, R. E., Nadaf, J., Fahiminiyah, S., Muir, T. W., Majewski, J., Thompson, C. B., Chi, P., Garcia, B. A., Allis, C. D., Jabado, N. and Lewis, P. W. 2016. Histone H3K36 mutations promote sarcomagenesis through altered histone methylation landscape. *Science* **352**, 844-849.
35. Martin, C. and Zhang, Y. 2005. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **6**, 838-849.

36. Matsumura, Y., Nakaki, R., Inagaki, T., Yoshida, A., Kano, Y., Kimura, H., Tanaka, T., Tsutsumi, S., Nakao, M., Doi, T., Fukami, K., Osborne, T. F., Kodama, T., Aburatani, H. and Sakai, J. 2015. H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation. *Mol. Cell* **60**, 584-596.
37. Metzger, E., Wissmann, M., Yin, N., Muller, J. M., Schneider, R., Peters, A. H., Gunther, T., Buettner, R. and Schule, R. 2005. LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription. *Nature* **437**, 436-439.
38. Musri, M. M., Carmona, M. C., Hanzu, F. A., Kaliman, P., Gomis, R. and Parrizas, M. 2010. Histone demethylase LSD1 regulates adipogenesis. *J. Biol. Chem.* **285**, 30034-30041.
39. Ng, H. H., Ciccone, D. N., Morshead, K. B., Oettinger, M. A. and Struhl, K. 2003. Lysine-79 of histone H3 is hypomethylated at silenced loci in yeast and mammalian cells: a potential mechanism for position-effect variegation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 1820-1825.
40. Ohno, H., Shinoda, K., Ohyama, K., Sharp, L. Z. and Kajimura, S. 2013. EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex. *Nature* **504**, 163-167.
41. Okada, Y., Feng, Q., Lin, Y., Jiang, Q., Li, Y., Coffield, V. M., Su, L., Xu, G. and Zhang, Y. 2005. hDOT1L links histone methylation to leukemogenesis. *Cell* **121**, 167-178.
42. Osborne, T. F. 2000. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J. Biol. Chem.* **275**, 32379-32382.
43. Park, Y. K. and Ge, K. 2017. Glucocorticoid receptor accelerates, but is dispensable for, adipogenesis. *Mol. Cell Biol.* **37**, e00260-16.
44. Park, Y. K., Wang, L., Giampietro, A., Lai, B., Lee, J. E. and Ge, K. 2017. Distinct roles of transcription factors KLF4, Krox20, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma in adipogenesis. *Mol. Cell Biol.* **37**, e00554-16.
45. Rada-Iglesias, A. 2018. Is H3K4me1 at enhancers correlative or causative? *Nat. Genet.* **50**, 4-5.
46. Rao, R. C. and Dou, Y. 2015. Hijacked in cancer: the KMT2 (MLL) family of methyltransferases. *Nat. Rev. Cancer* **15**, 334-346.
47. Rosen, E. D., Hsu, C. H., Wang, X., Sakai, S., Freeman, M. W., Gonzalez, F. J. and Spiegelman, B. M. 2002. C/EBPalpha induces adipogenesis through PPARgamma: a unified pathway. *Genes Dev.* **16**, 22-26.
48. Rosen, E. D. and MacDougald, O. A. 2006. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **7**, 885-896.
49. Ross, S. E., Hemati, N., Longo, K. A., Bennett, C. N., Lucas, P. C., Erickson, R. L. and MacDougald, O. A. 2000. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* **289**, 950-953.
50. Sambeat, A., Gulyaeva, O., Dempersmier, J., Tharp, K. M., Stahl, A., Paul, S. M. and Sul, H. S. 2016. LSD1 interacts with Zfp516 to promote UCP1 transcription and brown fat program. *Cell Rep.* **15**, 2536-2549.
51. Shimano, H., Shimomura, I., Hammer, R. E., Herz, J., Goldstein, J. L., Brown, M. S. and Horton, J. D. 1997. Elevated levels of SREBP-2 and cholesterol synthesis in livers of mice homozygous for a targeted disruption of the SREBP-1 gene. *J. Clin. Invest.* **100**, 2115-2124.
52. Siersbaek, R., Nielsen, R., John, S., Sung, M. H., Baek, S., Loft, A., Hager, G. L. and Mandrup, S. 2011. Extensive chromatin remodelling and establishment of transcription factor 'hotspots' during early adipogenesis. *EMBO J.* **30**, 1459-1472.
53. Song, Z., Xiaoli, A. M. and Yang, F. 2018. Regulation and metabolic significance of de novo lipogenesis in adipose tissues. *Nutrients* **10**, 1383.
54. Stark, R., Grzelak, M. and Hadfield, J. 2019. RNA sequencing: the teenage years. *Nat. Rev. Genet.* **20**, 631-656.
55. Strahl, B. D. and Allis, C. D. 2000. The language of covalent histone modifications. *Nature* **403**, 41-45.
56. Vijayakumar, A., Aryal, P., Wen, J., Syed, I., Vazirani, R. P., Moraes-Vieira, P. M., Camporez, J. P., Gallop, M. R., Perry, R. J., Peroni, O. D., Shulman, G. I., Saghatelian, A., McGraw, T. E. and Kahn, B. B. 2017. Absence of carbohydrate response element binding protein in adipocytes causes systemic insulin resistance and impairs glucose transport. *Cell Rep.* **21**, 1021-1035.
57. Wagner, E. J. and Carpenter, P. B. 2012. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 115-126.
58. Wang, B. and Tontonoz, P. 2018. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **14**, 452-463.
59. Wang, L., Jin, Q., Lee, J. E., Su, I. H. and Ge, K. 2010. Histone H3K27 methyltransferase Ezh2 represses Wnt genes to facilitate adipogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 7317-7322.
60. Wang, L., Niu, N., Li, L., Shao, R., Ouyang, H. and Zou, W. 2018. H3K36 trimethylation mediated by SETD2 regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells. *PLoS Biol.* **16**, e2006522.
61. Wang, L., Xu, S., Lee, J. E., Baldrige, A., Grullon, S., Peng, W. and Ge, K. 2013. Histone H3K9 methyltransferase G9a represses PPARgamma expression and adipogenesis. *EMBO J.* **32**, 45-59.
62. Wiles, E. T. and Selker, E. U. 2017. H3K27 methylation: a promiscuous repressive chromatin mark. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **43**, 31-37.
63. Wu, G., Broniscer, A., McEachron, T. A., Lu, C., Paugh, B. S., Becksfort, J., Qu, C., Ding, L., Huether, R., Parker, M., Zhang, J., Gajjar, A., Dyer, M. A., Mullighan, C. G., Gilbertson, R. J., Mardis, E. R., Wilson, R. K., Downing, J. R., Ellison, D. W. and Baker, S. J. 2012. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat. Genet.* **44**, 251-253.
64. Yi, S. A., Um, S. H., Lee, J., Yoo, J. H., Bang, S. Y., Park, E. K., Lee, M. G., Nam, K. H., Jeon, Y. J., Park, J. W., You, J. S., Lee, S. J., Bae, G. U., Rhie, J. W., Kozma, S. C., Thomas, G. and Han, J. W. 2016. S6K1 phosphorylation of H2B mediates EZH2 trimethylation of H3: a determinant of early adipogenesis. *Mol. Cell* **62**, 443-452.
65. Zhuang, L., Jang, Y., Park, Y. K., Lee, J. E., Jain, S., Froimchuk,



E., Broun, A., Liu, C., Gavrilova, O. and Ge, K. 2018. Depletion of Nsd2-mediated histone H3K36 methylation im-

pairs adipose tissue development and function. *Nat. Commun.* **9**, 1796.

## 초록 : Adipogenesis에서 히스톤 H3 lysine methylation

장영훈\*

(창원대학교 자연과학대학 생물화학융합학부)

Adipogenesis의 연구는 인간의 지방생물학의 기초적인 분자기전을 이해하고, 비만, 당뇨 및 대사성 증후군의 발병기전을 밝히는데 필요하다. Adipogenesis의 많은 연구가 adipocytes 특이적인 핵심 전사인자인 PPAR $\gamma$ 와 C/EBP $\alpha$ 를 중심으로 하는 유전자 발현조절 및 세포 내 신호전달에 초점이 맞추어 활발하게 연구가 진행되었다. 그러나, 에피지놈 변형효소나 히스톤 돌연변이에 의한 에피지놈 관점에서 adipogenesis 연구는 미흡한 실정이다. 포유동물에서 히스톤 methylation은 유전자 발현에 대한 주요 후성유전적(epigenome) 변형 중 하나이며, 특히 히스톤 H3 lysine methylation은 다양한 조직 및 기관 발생과정과 세포 분화에 매우 중요한 히스톤 변형이다. 세포 특이적 enhancer는 adipogenesis에서 active enhancer 표지자인 H3K27ac와 함께 H3K4me1로 변형된다. MLL4는 *Pparg* 및 *Cebpa* 유전자 enhancers에서 중요한 adipogenic H3K4 mono-methyltransferase이다. 따라서 MLL4는 adipogenesis에 중요한 에피지놈 변형효소라고 할 수 있다. 유전자 발현 억제를 유발하는 대표적인 히스톤 변형인 H3K27me3은 Polycomb repressive complex 2의 효소활성 subunit인 Ezh2에 의해 매개된다. *Wnt* 유전자에서 Ezh2에 의한 H3K27me3 히스톤 methylation 변형은 adipogenesis를 증가시키는데, 이는 WNT 신호 전달이 adipogenesis의 억제 조절자로 알려져 있기 때문이다. 본 논문은 유전자 발현을 근본적으로 조절하는 히스톤 H3 methylation에 의한 후성 유전학적인 조절이 어떻게 adipogenesis를 조절하는지에 대해 요약한다.