

DOI: 10.1360/yc-007-0387

组蛋白赖氨酸甲基化在表观遗传调控中的作用

杜婷婷, 黄秋花

上海交通大学附属瑞金医院, 上海血液学研究所, 医学基因组学国家重点实验室, 上海 200025

摘要: 组蛋白赖氨酸的甲基化在表观遗传调控中起着关键作用。组蛋白 H3 的 K4、K9、K27、K36、K79 和 H4 的 K20 均可被甲基化。组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸的甲基化与基因的失活相关连; 组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸和第 36 位赖氨酸的甲基化与基因的激活相关连; 组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的甲基化与同源盒基因沉默、X 染色体失活、基因印记等基因沉默现象有关; 组蛋白 H3 第 79 位赖氨酸的甲基化与防止基因失活和 DNA 修复有关。与此同时, 组蛋白的去甲基化也受到更为广泛的关注。

关键词: 组蛋白赖氨酸甲基转移酶; 组蛋白赖氨酸甲基化; 组蛋白去甲基化

The roles of histone lysine methylation in epigenetic regulation

DU Ting-Ting, HUANG Qiu-Hua

State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, Rui-Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Abstract: Histone lysine methylation plays a key role in epigenetic regulation. There are five lysines within histone H3(K4, K9, K27, K36, K79). Besides, one lysine within histone H4(K20) has been shown to be methylated by specific histone lysine methyltransferase. Methylation at H3-K9 is associated with transcriptional repression, while methylation at H3-K4 and H3-K36 is associated with transcriptional activation. The methylation of histone H3-K27 was proved to be linked to several silencing phenomena including homeotic-gene silencing, X inactivation and genomic imprinting. H3-K79 methylation plays a role in DNA repair and transcriptional activation, and the extent and biological significance of histone demethylation will surely attract great attention.

Keywords: histone lysine methyltransferases; histone lysine methylation; histone demethylation

通过组蛋白氨基末端残基的翻译后修饰对染色体结构和基因转录进行调控, 是目前表观遗传学 (Epigenetics) 研究领域的重要部分。这些修饰主要包括磷酸化、甲基化、乙酰化、泛素化及 ADP 核糖基化。这些修饰通过影响组蛋白-DNA 和组蛋白-组蛋白的相互作用而改变染色质的结构。单一组蛋白的修饰往往不能独立地发挥作用, 一种修饰的存在可以指导或抑制同一组蛋白上另一修饰的存在, 形成一个修饰的级联。这些修饰可作为一种标志或语言,

也被称为“组蛋白密码”^[1], 组蛋白密码大大丰富了传统遗传密码的信息含量。在 5 种组蛋白修饰中, 最早被了解的是组蛋白乙酰化修饰, 也是研究得最清楚的一种。稍后对组蛋白甲基化修饰进行研究, 发展迅速, 最新进展表明, 组蛋白甲基化修饰在基因活性的调节中扮演着重要的角色。如组蛋白赖氨酸的甲基化在许多生物学过程包括异染色质的形成、X 染色体的失活、转录调控等过程中起到了重要的作用, 组蛋白甲基化的紊乱可能导致癌变的发生。

收稿日期: 2006-07-17; 修回日期: 2006-10-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30370334)资助[Supported by National Nature Sciences Foundation of China (No.30370334)]

作者简介: 杜婷婷(1982—), 女, 上海人, 医学学士, 专业方向: 生物化学与分子生物学

通讯作者: 黄秋花(1969—), 女, 上海人, 医学硕士, 专业方向: 遗传学。E-mail: qiuhua_huang@126.com

1 组蛋白赖氨酸甲基转移酶的结构与功能

组蛋白甲基化一般发生在赖氨酸(lysine(K))残基和精氨酸残基上。组蛋白H3的K4、K9、K27、K36、K79和H4的K20均可被甲基化。组蛋白的甲基化都是由组蛋白甲基转移酶完成的。目前从酵母到人多个物种中已经分离到十几个组蛋白H3赖氨酸甲基转移酶。它们的共同特点是除了组蛋白H3-K79甲基转移酶Dot1,其他都含有SET结构域,可以特异性地修饰组蛋白的不同位点。Suv39蛋白是最早被发现的组蛋白赖氨酸甲基转移酶^[2]。Suv39可以直接作用于组蛋白H3的Lys9使之甲基化,其催化结构域位于一个高度保守的SET结构域,该结构域名称来源于果蝇参与表型遗传的3个基因*Su(var)3-9*、*E(z)*和*Trithorax*。

组蛋白赖氨酸的甲基化是由不同的特异的组蛋白赖氨酸甲基转移酶 [histone lysine(K) methyltransferases, HKMTs]催化的。根据组蛋白赖氨酸甲基转移酶作用靶位点的特异性以及物种来源的不同,总结见表1。

表1 组蛋白赖氨酸甲基转移酶
Table 1 Histone lysine methyltransferases

催化位点 Catalytic site	名称 Name	物种来源 Species
H3K4	Set1	酵母 Yeast
	Trithorax	果蝇 <i>Drosophila</i>
	ASH1	
	SET1	
	MLL	哺乳动物 Mammalian
H3K9	SET7/SET9	哺乳动物 Mammalian
	SMYD3	
	Clr4	酵母 Yeast
	Su(var)3-9	果蝇 <i>Drosophila</i>
	ASH1	
H3K27	SUV39h1,SUV39h2	哺乳动物 Mammalian
	ESET	
	G9a	哺乳动物 Mammalian
	GLP	
	RIZ	
H3K36	MES-2	线虫 Nematodes
	E(Z)	果蝇 <i>Drosophila</i>
	EZH2	哺乳动物 Mammalian
H3K79	Set2	酵母 Yeast
	NSD1	
	HYPB	哺乳动物 Mammalian
	Metnase	
H4K20	Dot1	酵母 Yeast
	Dot1L	哺乳动物 Mammalian
	Set9	酵母 Yeast
	Su(var)4-20	果蝇 <i>Drosophila</i>
	ASH1	
	SUV4-20h1,SUV4-20h2	哺乳动物 Mammalian
	SET8/PR-SET7	哺乳动物 Mammalian
	NSD1	

2 组蛋白赖氨酸甲基化

组蛋白赖氨酸甲基化发生于组蛋白H3和H4上,在这两种组蛋白上共有6个赖氨酸残基位点可以发生甲基化。这些赖氨酸的氨基侧链可以发生单甲基化、二甲基化和三甲基化。因甲基化位点的不同,组蛋白赖氨酸甲基化可以对转录起激活或抑制作用,而对于某些生物学过程,如X染色体的失活,即使甲基化作用于相同位点,也会因甲基化数目的不同而导致不同的结果。

2.1 H3-K9的甲基化修饰

组蛋白H3第9位赖氨酸的甲基化与基因的失活相关连。近些年,人们通过对引起染色质沉默现象的各种基因的综合分析,开始在分子水平上对异染色质进行定义。研究表明,Su(var)3-9以及人类的同源物SUV39h1可以特异的甲基化H3-K9,当H3-K9被SUV39h1甲基化后,HP1(一种异染色质蛋白,参与染色体高级结构的形成)可与H3结合^[3]。在进化过程中,甲基转移酶基因呈保守趋势,比如在裂殖酵母中H3-K9的甲基化由SUV39h1的同源物Clr4催化^[4],并募集HP1的同源物Swi6到异染色质上。虽然Swi6和Clr4两种蛋白都与异染色质相关,但它们的具体作用并未像SUV39与HP1间的关系那样了解清楚,有一种可能是Swi6通过调节另外的可作用于特异的异染色区的其他蛋白来参与异染色质区的转录沉默。小鼠中*Suv39h1*和*Suv39h2*两种基因编码的甲基转移酶对于异染色质的形成很重要,若将*Suv39h1*^{-/-}小鼠和*Suv39h2*^{-/-}小鼠杂交,以获得*Suv39h*双突变的小鼠(*Suv39h* double null mice),而*Suv39h*双突变小鼠的出生率明显偏低,在197只小鼠中,预计可以获得46只dn(double null mice)小鼠,而实际只出生了15只dn小鼠。通过对小鼠胚胎的分析显示,*Suv39h*双突变小鼠胚胎的正常发育终止于E12.5。单纯缺失*Suv39h1*或*Suv39h2*的小鼠仍具有正常的发育和生殖能力^[3]。人体内一种具有SET结构域的蛋白*SETDB1*可以特异甲基化H3-K9,体外试验证实,由*SETDB1*催化的H3的N末端甲基化可以增强HP1与H3的结合^[5]。最近研究发现,人类的两种参与B淋巴细胞分化与发育的蛋白RIZ1(PRDM2)和PRDI-BF1(PRDM1)中,RIZ1具有组蛋白甲基转移酶活性,可以特异的甲基化H3-K9^[6];PRDI-BF1募集H3-K9的甲基转移酶G9a,参与体内的转录抑制^[7]。

H3-K9 单甲基化, 二甲基化多局限于哺乳动物的常染色质区域。在小鼠中, 缺乏G9a或G9a相关蛋白(GLP)会导致H3K9 在常染色质区低甲基化, 说明G9a是H3-K9 在该区域的最主要的甲基化转移酶^[8]。G9a引起的H3-K9 甲基化可能起着基因沉默的作用, 在G9a缺乏的细胞中, 出现相关基因的上调^[9]。此外G9a或GLP以及SUV39h1 和SUV39h2 也与常染色质的特定基因沉默相关。例如, 眼癌蛋白通过聚集SUV39h1 和SUV39h2 来沉默一些S期细胞周期调控基因。比如SUV39h1 甲基化H3-K9 为HP1 提供结合位点, 让HP1 富集于S期细胞周期控制基因*cyclinE* 启动子上, 以便控制细胞周期中一些基因的转录^[10]。已有体外实验证实, HP1 和甲基化的染色质相互作用, 可抑制基因转录, 但目前为止还没有体内实验解释HP1 引起基因沉默的机制^[11]。

最近的研究试图揭示基因沉默与H3-K9 甲基化之间的普遍性规律。在一些细胞系中, H3-K9 的三甲甲基化和HP1 γ 异构体富集于大量活性基因的编码区。有研究者假设H3-K9 甲基化会因发生区域的不同如在编码区还是启动子而起到不同的功能, 这可以用来解释H3-K9 在*cyclinE*和*cyclinA2* 基因启动子上的甲基化会引起基因沉默, 而它在某些基因编码区的甲基化却可以促进转录^[10]。

2.2 H3-K27 的甲基化修饰

H3-K27 的甲基化与许多基因沉默现象有关, 如同源盒基因的沉默, X 染色体的失活, 基因印迹等。这种沉默现象的核心是 POLYCOMB GROUP (PCG)蛋白, PCG蛋白复合物可以催化H3-K27 的甲基化。提起这类复合物, 现在主要是指果蝇H3-K27 甲基转移酶E(Z)或哺乳动物H3-K27 甲基转移酶EZH2。E(Z)最早发现于它对同源盒基因沉默的调节, 同源盒基因的沉默会影响胚胎的发育^[12]。研究表明, 募集PCG蛋白于*Ubx*基因(*D. melanogaster*的同源盒基因)可建立一个基因沉默的模型^[13], 第一步, DNA结合蛋白Pho和PhoL与特异的DNA序列结合, 该序列位于*Ubx*基因上游, 接着Pho和PhoL募集E(Z)复合物和相关甲基转移酶, 通过蛋白质之间的相互作用使H3-K27 甲基化。与甲基化的H3-K9 相似, 甲基化的H3-K27 也是chromodomain的结合位点。最近的研究推测其中的相互作用, H3-K27 的甲基化和Polycomb(Pc)的结合可能募集了某种具有E3 连接酶活性的蛋白于*H O X*基因上, 随后引起H2A 的泛素化^[14]。H3-K27 的甲基化在X染色体的失活中扮演重

要的角色, 研究证实, H3-K27 的甲基化是X染色体失活初期的重要标志^[15-17]。

2.3 H4-K20 的甲基化修饰

H4-K20 的甲基化也是哺乳动物异染色质的标志之一。已被证实 SUV4-20h1 和 SUV4-20h2 在着丝粒的聚集与 H4-K20 的甲基化有关。此外, 在 *D. melanogaster* 的同源物 Su(var)4-20 受 PEV(POSITION EFFECT VARIATION)抑制时, 同时抑制了异染色质的形成。有趣的是, SUV4-20h1 和 SUV4-20h2 和 HP1 的某些异构体可以直接相互作用, H4-K20 在着丝粒区域的甲基化可因SUV3-9h1 和SUV3-9h2 的存在而去除。这些现象表明, H3K9 的甲基化和HP1 的结合也许可以募集SUV4-20h1 和SUV4-20h2 到异染色质的着丝粒区域, 但在裂殖酵母中这一途径不存在^[18]。体内和体外的研究都证实H4-K20 的甲基化抑制H4-K16 的乙酰化, H4-K16 乙酰化是雄性果蝇高度活化的x染色体和人细胞中转录激活的染色质标志^[19]。由此可见, H4-K20 甲基化是一个抑制性的表观遗传标志。

哺乳动物体内的组蛋白甲基转移酶SET8/PR-SET7 可催化H4-K20 的单甲基化。在细胞周期中SET8/PR-SET7 和甲基化的H4-K20 水平均会发生波动。最新研究表明, 细胞周期调控因子*HCF-1* (herpes simplex virus host-cell factor-1)的C末端亚单位可以在有丝分裂期抑制SET8/PR-SET7 的表达, 而siRNA 介导的*HCF-1C*末端亚单位的敲除可导致SET8/PR-SET7 表达量的增加并伴随染色体分离障碍, 以上充分显示了SET8/PR-SET7 和H4-K20 甲基化之间的紧密调节在细胞周期调控中的重要地位^[20]。

组蛋白的不同的甲基化状态, 即是单甲基化, 二甲基化还是三甲甲基化都会影响哺乳动物异染色质的形成。在小鼠中, 试验证实其异染色质的着丝粒区域聚集了大量的三甲甲基化的H3-K9 和H4-K20, 与之对应, 在非异染色质区主要存在单甲基化和二甲基化的H3-K9 和H4-K20^[13]。但这种现象的普遍性和特异性还没有得到证实。

2.4 H3-K4 的甲基化修饰

H3 第 4 位赖氨酸的甲基化与基因的激活相关连。通过分析H3-K4 不同的甲基化情况和它们在不同生物体内的分布情况显示, H3-K4 的二甲基和三甲甲基化多富集于活性转录基因。这两种甲基化的情况并不完全一致的出现在相同的地方, 比如, 二甲

基化分布于活性转录基因的主要部分,而三甲基化局限分布在这些基因的 5'端^[21]。

在*S. cerevisiae*中, H3-K4的3种甲基化都由Set1调节,事实上, H3-K4三甲基化的方式与Set1以及特异的磷酸化形式的RNA多聚酶 有关,可能是SET1和它的相关蛋白之间的相互作用使SET1的接触位点发生构象变化^[22]。人类的*MLL*基因编码具有SET结构域的3,968个氨基酸的蛋白,具有特异的H3-K4甲基转移酶活性,组蛋白H3的乙酰化可促进其活性的增加;此外*MLL*基因与许多不同种类的白血病的发病机理密切相关,包括AML(acute myeloid leukemia)^[23]。最近的研究表明,两种蛋白Chd1和WDR5可直接并特异的与甲基化的H3-K4相互作用,作为鉴别甲基化的H3-K4的标记物,Chd1和WDR5说明K4的甲基化为基因的转录提供了相关的蛋白结合位点^[24]。

2.5 H3-K36 的甲基化修饰

K36 甲基化的功能目前正处在逐步研究阶段。在*S. cerevisiae*中Set2催化K36的甲基化,Set2和Set1相似,都与延伸阶段的RNA多聚酶 相关联,但与Set1区别在于前者与RNA多聚酶 相互作用贯穿于转录基因的主要部分^[25]。在哺乳动物中,最早被报道的是一种具有SET结构域的蛋白NSD1(The nuclear receptor-binding SET domain-containing protein),它具有特异的H3-K36和H4-K20的甲基转移酶活性^[26]。作者所在的上海瑞金医院血液学研究所医学基因组学国家重点实验室目前报道了一个新的含有SET结构域的基因*SETD2*^[27],证实它的SET结构域具有组蛋白H3-K36特异性的甲基转移酶活性,并具有一个新的转录激活结构域,可以特异性识别磷酸化的RNA聚合酶 ,说明它是联系组蛋白H3-K36甲基化和转录调控的桥梁^[28]。虽然NSD1与RNA聚合酶 间的相互作用并未阐明,但在SET结构域的外侧,NSD1和SETD2不具有明显的相似结构,这或许说明两者是通过不同的分子机制发挥甲基转移酶功能^[29]。国外的最新研究发现一种含有SET结构域的蛋白Metnase可以特异的对H3-K36二甲基化,并有非同源DNA末端连接修复的作用,可以介导外来DNA整合入基因组中^[30]。最新研究显示,在酵母中,作为NuA4组蛋白乙酰转移酶和Rpd3组蛋白去乙酰转移酶复合物组分之一的Eaf3,可以在基因的5'端识别甲基化的H3-K4和H3-K36^[31]。

H3-K36不同的甲基化形式在生物体内具有不同的空间分布。已有研究证实,与H3-K4的二甲基化和三甲基化的分布不同,H3-K36的二甲基化和三甲基化主要分布于活性转录基因的3'端。作为活性基因的重要标志,H3-K36的二甲基化和三甲基化在转录终止阶段扮演了重要角色^[32]。

2.6 H3-K79 的甲基化修饰

组蛋白H3第79位赖氨酸的甲基化与防止基因失活和DNA修复有关。Dot1(disruptor of telomeric silencing 1)催化H3-K79的甲基化。Dot1是目前为止赖氨酸甲基转移酶中唯一没有SET结构域的甲基转移酶^[30]。与其他具有SET结构域的甲基转移酶对赖氨酸的修饰发生在组蛋白的尾部所不同的是,Dot1对赖氨酸残基的甲基化修饰发生在组蛋白的核心部位。最近的研究表明H3-K79的甲基化为一种哺乳动物蛋白53BP1提供了结合位点,两者相互作用,共同参与DNA的修复^[33]。至今没有研究证实53BP1与基因转录的关系,所以可能存在其他的某种蛋白可以与甲基化的K39结合。H3-K39在某些基因的甲基化会引起肿瘤。最近试验表明,哺乳动物甲基转移酶DOT1L在*MLL-AF10*融合蛋白导致的白血病中起了促进作用。已知*MLL*基因编码的蛋白具有H3-K4甲基转移酶活性,可以激活*Hoxa9*基因的表达。染色体异位后表达的*MLL*-融合蛋白丢失了C-末端的SET结构域,从而失去了甲基转移酶活性。组蛋白H3-K79甲基转移酶hDOT1L可以被*MLL-AF10*融合基因募集到其靶基因*Hoxa9*处并甲基化该处组蛋白,导致*Hoxa9*表达上调而引起白血病^[34]。

3 组蛋白去甲基化研究进展

许多组蛋白的共价修饰过程都是可逆的,对于组蛋白赖氨酸去甲基化酶的研究要滞后于甲基化转移酶。在这方面的最早的突破是发现了一种可以将甲基化的精氨酸转变为瓜氨酸同时释放甲胺的蛋白PAD4(peptidylarginine deiminase 4),用这一生物学过程来对抗精氨酸的甲基化,此外PAD4可以作用于H3、H4的多个精氨酸位点^[35,36]。随后又发现一种具有去甲基化和转录阻遏功能的蛋白LSD1,可以特异的将单甲基化和二甲基化的H3-K4去甲基化。实验证实,通过RNAi对LSD1的抑制可引起H3-K4甲基化的增多,使靶基因得以表达,从而说明LSD1通过去甲基化实现转录抑制^[37]。最新的研究发现,

JHDM1 (JmjC domain-containing去甲基酶 1)在二价铁离子和 α -酮戊二酸盐的存在下,产生甲醛和琥珀酸盐,并特异地使甲基化的H3-K36去甲基化。在生物体内,JHDM1的过表达可以降低二甲基化的H3-K36的水平。在*S. cerevisiae*中,JHDM1的同源物同样具有去甲基化酶的活性。从某种角度上来讲,PAD4将甲基化的精氨酸转变为瓜氨酸,改变了一个氨基酸残基,所以并不能归为严格意义上的去甲基化反应,而JmjC domain蛋白更可以认为是一种去甲基化酶。通过与LSD1的比较发现,首先,两者的反应机制不同;其次,LSD1蛋白家族中只有一小部分蛋白与去甲基化相关,而JmjC domain蛋白拥有一个巨大的家族,具有潜在的能力来调节和抑制不同的组蛋白甲基化;最后,由于LSD1的去甲基化反应需要质子化的氮,因而限制了它对三甲基化的组蛋白去甲基化的能力^[38]。

4 展望

对组蛋白甲基化的研究已经进行了几年并获得了不错的进展,特别是在对赖氨酸甲基化的研究上,大量的研究已经表明赖氨酸甲基化在基因的表达、信号转导以及生物生长发育中的重要作用;一些经典的蛋白,如HP1现已清楚了解其作用于甲基化的H3-K9尾部,但对更多与甲基化组蛋白H3-K27,H3-K36,H3-K79等作用的物质还缺乏深入的认识,还有许多问题有待解决。今后的研究将更多地致力于组蛋白甲基化的分子机制,弄清其上游和下游事件。

参考文献(References):

- [1] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modification. *Nature*, 2000, 403(6765): 41–45.
- [2] Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, Strahl BD, Sun ZW, Schmid M, Opravil S, Mechtler K, Ponting CP, Allis CD, Jenuwein T. Regulation of chromatin structure by site specific histone H3 methyltransferases. *Nature*, 2000, 406(6796): 593–599.
- [3] Gol IMG, Bestor TH. Histone modification and replacement in chromatin activation. *Genes Dfez*, 2002, 16(14): 1739–1742.
- [4] Nakayama J, Rice JC, Strahl BD, Allis CD, Grewal SI. Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science*, 2001, 292(5514): 110–113.
- [5] Schultz DC, Ayyanathan K, Negorev D. SETDB1: a novel KAP-1-associated histone H3, lysine 9-specific methyltransferase that contributes to HP1-mediated silencing of euchromatic genes by KRAB zinc-finger proteins. *Genes Dev*, 2002, 16(8): 919–932.
- [6] Derunes C, Briknarovak K, Geng L, Gessner CR, Hewitt K, Wu S, Huang S, Woods VI Jr, Ely KR. Characterization of the PR domain of RIZ1 histone methyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(3): 925–934.
- [7] Guory I, Wu J, Fejer G, Seto E, Wright KL. PRDI-BF1 recruits the histone H3 methyltransferase G9a in transcriptional silencing. *Nat Immunol*, 2004, 5(3): 299–308.
- [8] Tachibana M, Ueda J, Fukuda M, Takeda N, Ohta T, Iwanari H, Sakihama T, Kodama T, Hamakubo T, Shinkai Y. Histone methyltransferases G9a and GLP form heteromeric complexes and are both crucial for methylation of euchromatin at H3-K9. *Genes Dev*, 2005, 19(7): 815–826.
- [9] Tachibana M, Sugimoto K, Nozaki M, Ueda J, Ohta T, Ohli M, Fukuda M, Takeda N, Niida H, Kato H, Shinkai Y. G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis. *Genes Dev*, 2002, 16(14): 1779–1791.
- [10] Vakoc CR, Mandat SA, Olenchok BA, Blobel GA. Histone H3 Lysine 9 methylation and HP1 are associated with transcription elongation through mammalian chromatin. *Mol Cell*, 2005, 19(3): 381–391.
- [11] Loyola A, LeRoy G, Wang YH, Reinberg D. Reconstitution of recombinant chromatin establishes a requirement for histone-tail modifications during chromatin assembly and transcription. *Genes Dev*, 2001, 15(21): 2837–2851.
- [12] Ringrose L, Paro R. Epigenetic regulation of cellular memory by the Polycomb and Trithorax group proteins. *Annu Rev Genet*, 2004, 38: 413–443.
- [13] Wang L, Brown JL, Cao R, Zhang Y, Kassis JA, Jones RS. Hierarchical recruitment of polycomb group silencing complexes. *Mol Cell*, 2004, 14(5): 637–646.
- [14] Wang H, Wang L, Erdjument-Bromage H, Vidal M, Tempst P, Jones RS, Zhang Y. Role of histone H2A ubiquitination in Polycomb silencing. *Nature*, 2004, 431(7010): 873–878.
- [15] Plath K, Fang J, Mlynarczyk-Evans SK, Cao R, Worringer KA, Wang H, de la Cruz CC, Otte AP, Panning B, Zhang Y. Role of histone H3 lysine 27 methylation in X inactivation. *Science*, 2003, 300(5616): 131–135.
- [16] Silva J, Mak W, Zvetkova I, Appanah R, Nesterova TB, Webster Z, Peters AH, Jenuwein T, Otte AP, Brockdorff N. Establishment of histone H3 methylation on the inactive X chromosome requires transient recruitment of Eed-Enx1 polycomb group complexes. *Dev Cell*, 2003, 4(4): 481–495.
- [17] Plath K, Talbot D, Hamer KM, Otte AP, Yang TP, Jaenisch R, Panning B. Developmentally regulated alterations in polycomb repressive complex 1 proteins on the inactive X chromosome. *J Cell Biol*, 2004, 167(6): 1025–1035.

- [18] Schotta G, Lachner M, Sarma K, Ebert A, Sengupta R, Reuter G, Reinberg D, Jenuwein T. A silencing pathway to induce H3-K9 and H4-K20 trimethylation at constitutive heterochromatin. *Genes Dev*, 2004, 18(11): 1251–1262.
- [19] Nishioka K, Rice JC, Sarma K, Erdjument-Bromage H, Werner J, Wang Y, Chuikov S, Valenzuela P, Tempst P, Steward R, Lis JT, Allis CD, Reinberg D. PR-Set7 is a nucleosome-specific methyltransferase that modifies lysine 20 of histone H4 and is associated with silent chromatin. *Mol Cell*, 2002, 9(6): 1201–1213.
- [20] Julien E, Herr W. A switch in mitotic histone H4 lysine20 methylation status is linked to M phase defects upon loss of HCF-1. *Mol Cell*, 2004, 14(6): 713–725.
- [21] Santos-Rosa H, Schneider R, Bannister AJ, Sherriff J, Bernstein BE, Emre NC, Schreiber SL, Mellor J, Konzarides T. Active genes are tri-methylated at K4 of histone H3. *Nature*, 2002, 419(6905): 407–411.
- [22] Laribee RN, Krogan NJ, Xiao T, Shibata Y, Hughes TR, Greenblatt JF, Strahl BD. BUR kinase selectively regulates H3-K4 trimethylation and H2B ubiquitylation through recruitment of the PAF elongation complex. *Curr Biol*, 2005, 15(16): 1487–1493.
- [23] Tenney K, Shilatifard A. A COMPASS in the voyage of defining the role of trithorax/MLL-containing complexes: linking leukemogenesis to covalent modifications of chromatin. *J Cell Biochem*, 2005, 95(3): 429–436.
- [24] Wysocka J, Swigut T, Milne TA, Dou Y, Zhang X, Burlingame AL, Roeder RG, Brivanlon AH, Allis CD. WDR5 associates with histone H3 methylated at K4 and is essential for H3-K4 methylation and vertebrate development. *Cell*, 2005, 121(6): 859–872.
- [25] Krogan NJ, Kim M, Tong A, Golshani A, Cagney G, Canadiem V, Richards DP, Beattie BK, Emili A, Boone C, Shilatifard A, Buratowski S, Greenblatt J. Methylation of histone H3 by Set2 in *Saccharomyces cerevisiae* is linked to transcriptional elongation by RNA polymerase II. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(12): 4207–4218.
- [26] Rayasam GV, Wendling O, Angrand PO, Mark M, Niederreither K, Song L, Leronge T, Hager GL, Chambon P, Losson R. NSD1 is essential for early post-implantation development and has a catalytically active SET domain. *EMBO J*, 2003, 22(12): 3153–3163.
- [27] Zhang QH, Ye M, Wu XY, Ren SX, Zhao M, Zhao CJ, Fu G, Shen Y, Fan HY, Lu G, Zhong M, Xu XR, Han ZG, Zhang JW, Tao J, Huang QH, Zhou J, Hu GX, Gu J, Chen SJ, Chen Z. Cloning and functional analysis of cDNAs with open reading frames for 300 previously undefined genes expressed in CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells. *Genome Res*, 2000, 10(10): 1546–1560.
- [28] Sun XJ, Wei J, Wu XY, Hu M, Wang L, Wang HH, Zhang QH, Chen SJ, Huang QH, Chen Z. Identification and Characterization of a Novel Human Histone H3 Lysine 36-specific Methyltransferase. *J Biol Chem*, 2005, 280(42): 35261–35271.
- [29] Lee SH, Oshige M, Durant ST, Rasila KK, Williamson EA, Ramsey H, Kwan L, Nickoloff JA, Hromas R. The SET domain protein Metnase mediates foreign DNA integration and links integration to nonhomologous end-joining repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(50): 18075–18080.
- [30] Lacoste N, Utley RT, Hunter JM, Poirier GG, Cote J. Disruptor of telomeric silencing-1 is a chromatin specific histone H3 methyltransferase. *J Biol Chem*, 2002, 277(34): 30421–30424.
- [31] Morillon A, Karabetsou N, Nair A, Mellor J. Dynamic lysine methylation on histone H3 defines the regulatory phase of gene transcription. *Mol Cell*, 2005, 18(6): 723–734.
- [32] Bannister AJ, Schneider R, Myers FA, Thorne AW, Crane-Robinson C, Kouzarides T. Spatial distribution of di- and tri-methyl lysine 36 of histone H3 at active genes. *J Biol Chem*, 2005, 280(18): 17732–17736.
- [33] Huyen Y, Zgheib O, Ditullio RA Jr, Gorgonlis VG, Zacharatos P, Petty TJ, Sheston EA, Mellert HS, Stavridi ES, Halazonetis TD. Methylated lysine 79 of histone H3 targets 53BP1 to DNA double-strand breaks. *Nature*, 2004, 432(7015): 406–411.
- [34] Okada Y, Feng Q, Lin Y, Jiang Q, Li Y, Coffield VM, Su L, Xu G, Zhang Y. hDOT1L links histone methylation to leukemogenesis. *Cell*, 2005, 121(2): 167–178.
- [35] Cuthbert GL, Daujat S, Snowden AW, Erdjument-Bromage H, Hagiwara T, Yamada M, Schneider R, Gregory PD, Tempst P, Bannister AJ, Konzarides T. Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell*, 2004, 118(5): 545–553.
- [36] Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, Lee YH, Perlin JR, Leonelli L, Sonbuchner LS, McDonald CH, Cook RG, Don Y, Roeder RG, Clarke S, Stallcup MR, Allis CD, Coonrod SA. Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylimination. *Science*, 2004, 306(5694): 279–283.
- [37] Lee MG, Wynder C, Cooch N, Shiekhattar R. An essential role for CoREST in nucleosomal histone 3 lysine 4 demethylation. *Nature*, 2005, 437(7057): 432–435.
- [38] Tsukada Y, Fang J, Erdjument-Bromage H, Warren ME, Borchers CH, Tempst P, Zhang Y. Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins. *Nature*, 2006, 439(7078): 811–816.