

Réciprocité entre transcription active et méthylation des histones

Alexandre Berr, Xue Zhang et Wen-Hui Shen

Université de Strasbourg, CNRS, IBMP UPR 2357, 67000 Strasbourg, France

Auteur correspondant : Alexandre Berr, alexandre.berr@ibmp-cnrs.unistra.fr

Reçu le 20 décembre 2016

Résumé – Dans le noyau des cellules eucaryotes, les états chromatinien dictés par les différentes combinaisons de modifications post-traductionnelles des histones, telle que la méthylation de résidus de lysine, font partie intégrante de la multitude d'épigénomes impliqués dans la régulation fine de toutes les fonctions du génome et en particulier de la transcription. Au cours de la dernière décennie, un nombre croissant de facteurs régulateurs de la mise en place, de la lecture ou encore de l'effacement de la méthylation de diverses lysines des histones ont été identifiés. Leur caractérisation dans des organismes modèles tels que *Arabidopsis* a ainsi permis de démontrer leurs rôles fondamentaux dans le contrôle et la régulation de processus développementaux essentiels comme la transition florale, la différenciation cellulaire, la gamétogenèse ou encore la réponse et/ou l'adaptation des plantes aux stress environnementaux. Nous concentrerons cette revue sur la méthylation des histones en tant que marque activateur de transcription et nous chercherons à mettre en évidence à partir de résultats récents les liens plus ou moins directs entre cette marque et l'expression génique. Ainsi, nous discuterons des différents mécanismes permettant la dynamique et l'intégration des états chromatinien résultant des différentes méthylations d'histone en connexion avec la machinerie transcriptionnelle de l'ARN polymérase II.

Mots clés : Histone méthylation / chromatine / transcription / *Arabidopsis* / riz / épigénétique

Abstract – Reciprocity between active transcription and histone methylation.

In the nucleus of eukaryotic cells, the chromatin states dictated by the different combinations of histone post-translational modifications, such as the methylation of lysine residues, are an integral part of the multitude of epigenomes involved in the fine tuning of all genome functions, and in particular transcription. Over the last decade, an increasing number of factors have been identified as regulators involved in the establishment, reading or erasure of histone methylations. Their characterization in model organisms such as *Arabidopsis* has thus unraveled their fundamental roles in the control and regulation of essential developmental processes such as the floral transition, cell differentiation, gametogenesis, and/or the response/adaptation of plants to environmental stresses. In this review, we will focus on the methylation of histones functioning as a mark of activate transcription and we will try to highlight, based on recent findings, the more or less direct links between this mark and gene expression. Thus, we will discuss the different mechanisms allowing the dynamics and the integration of the chromatin states resulting from the different histone methylations in connection with the transcriptional machinery of the RNA polymerase II.

Key words: Histone methylation / transcription / *Arabidopsis* / rice / epigenetic

Abréviations

ARN Pol II	ARN polymérase II
CHD	<i>Chromodomain</i>
ChIP	immunoprécipitation de la chromatine
CTD	domaine carboxy-terminal
CW	<i>Cysteine-Tryptophan</i>
E(z)	<i>Enhancer of Zeste</i>
FLC	gène répresseur central de la transition florale
FLD	<i>FLOWERING LOCUS D</i>
HKMT	lysine méthyltransférase
JMJ2C	Jumonji C
LSD1	<i>Lysin Specific Demethylase 1</i>
PHD	<i>Plant HomeoDomain</i>
PIC	complexe de pré-initiation
PTGS	<i>post-transcriptional gene silencing</i>
RdDM	<i>RNA directed DNA methylation</i>
SDG	<i>SET Domain Group</i>
SET	<i>Suppressor of variegation 3-9, Enhancer of Zeste, Trithorax</i>
Su(var)3-9	<i>Suppressor of variegation 3-9</i>
TBP	protéine de liaison à la boîte TATA
TRX	Trithorax
TSS	site d'initiation de la transcription
TTS	site de terminaison de la transcription
WD40	<i>Tryptophan-aspartic acid 40</i>

Introduction

Dans le noyau des cellules eucaryotes, l'ADN génomique, support de l'information génétique, est organisé en un complexe nucléoprotéique hautement structuré connu sous le nom de chromatine. L'unité fondamentale de la chromatine est le nucléosome, qui se compose d'environ 147 bp (paires de bases) d'ADN enroulées autour d'une particule cœur composée de huit molécules d'histones (deux copies de chacune des histones H2A, H2B, H3 et H4). Les nucléosomes sont ensuite reliés les uns aux autres par l'intermédiaire d'une région de liaison, composée de 20 à 80 bp d'ADN auxquelles se fixe l'histone H1. Les nucléosomes sont des unités structurales hautement dynamiques, pouvant être déplacées, stabilisées/déstabilisées, assemblées/désassemblées à des endroits particuliers au niveau d'un ou de plusieurs chromosomes en réponse à des signaux environnementaux ou développementaux spécifiques (Andrews *et al.*, 2011). Cette dynamique se traduit notamment par deux extrêmes. Lors de la métaphase, les chromosomes adoptent le niveau de condensation le plus élevé. À l'inverse, lors de l'interphase, la chromatine s'organise en différents territoires fonctionnels, avec l'hétérochromatine comme structure compacte dont l'état condensé ne change pas ou peu au cours du cycle cellulaire et l'euchromatine qui apparaît

décondensée. Au travers de ses différents degrés de compaction, la chromatine module et contrôle donc directement l'accès à l'ADN pour tous les processus utilisant cette molécule comme matrice. La chromatine influence donc potentiellement toutes les fonctions géniques, ce qui inclut la transcription, la réplication, la réparation, la recombinaison, la transposition ou encore la ségrégation chromosomique.

Chez les végétaux, la structure chromatinienne et sa dynamique ont été impliquées dans la régulation de divers processus allant de la croissance racinaire à l'organogenèse, en passant par la gamétogenèse, l'embryogenèse ou encore la réponse de la plante aux pathogènes ou aux changements environnementaux (Nelissen *et al.*, 2007; Shen & Xu, 2009; Alvarez & Nota, 2010; Berr & Shen, 2010). Les cellules eucaryotes disposent de plusieurs mécanismes leur permettant de modifier/moduler la structure de leur chromatine et les propriétés d'un ou de plusieurs nucléosomes le long du génome afin de contrôler spécifiquement l'expression d'un ou de plusieurs gènes. Classiquement, ces mécanismes comprennent les modifications post-traductionnelles et covalentes des histones, le remodelage de la chromatine ATP-dépendant et le remplacement des histones canoniques par des variants spécialisés. Ici, nous concentrerons notre propos sur un type de modification post-traductionnelle des histones précis, impliqué dans l'activation de l'activité transcriptionnelle : la méthylation de l'histone H3 sur les lysines 4 et 36. En se focalisant sur deux grands groupes de plantes à fleurs, les dicotylédones avec l'exemple de l'arabette (*Arabidopsis thaliana*) et les monocotylédones avec l'exemple du riz (*Oryza sativa*), nous ferons un bilan des connaissances actuelles relatives aux fonctions moléculaires et physiologiques des différentes histones méthyltransférases et déméthylases connues comme étant impliquées dans la dynamique de méthylation. En lien avec ces enzymes, nous ferons le point sur les différents « lecteurs » de méthylation dont le rôle sera d'interpréter en aval cette modification. Enfin, nous discuterons l'intégration de ces différents acteurs dans le processus de transcription ARN polymérase II dépendant.

La méthylation, une des multiples modifications post-traductionnelles des histones

Les histones sont parmi les protéines les plus conservées au cours de l'évolution chez les eucaryotes. Ces protéines d'un poids moléculaire d'environ 15 kDa, présentent deux domaines bien distincts, avec une queue N-terminale peu structurée et riche en lysines, et un domaine central et C-terminal qui adopte une structure particulière qualifiée d'« *histone fold* ». En raison de leur charge

positive, les extrémités N-terminales des histones qui émergent du nucléosome ont des interactions fortes avec l'ADN et sont la cible de nombreuses modifications covalentes post-traductionnelles telles que l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation ou encore la mono-ubiquitination et quelques autres. Ces modifications ont été corrélées au statut transcriptionnel des gènes et leurs combinaisons multiples sont à la base de l'hypothèse du code des histones (Strahl & Allis, 2000; Jenuwein & Allis, 2001).

La méthylation des histones se produit notamment sur les chaînes latérales des lysines à la suite de l'addition covalente d'un, deux ou trois groupements méthyles (me1, me2 ou me3) sur les lysines 4, 9, 27 et/ou 36 de l'extrémité N-terminale de l'histone H3 (H3K4, H3K9, H3K27 et H3K36) et/ou sur la lysine 20 de l'extrémité N-terminale de l'histone H4 (H4K20). Cette addition est le résultat de l'activité d'un groupe d'enzymes qualifiées de *scripteurs* (*writers*) appartenant à la famille des histone-méthyltransférases, que l'on classe généralement en deux familles : les lysine-méthyltransférases (HKMT) à domaine SET et les HKMT dépourvues de domaine SET. Jusqu'à maintenant, toutes les HKMT identifiées et/ou caractérisées chez les végétaux portent un domaine catalytique SET. Ce domaine d'environ 130 acides aminés est très conservé au cours de l'évolution et il tient son nom SET de trois gènes initialement identifiés chez la Drosophile : *Suppressor of variegation 3-9* (Su(var)3-9), *Enhancer of Zeste* (E(z)) et *Trithorax* (TRX). De nos jours, de nombreux gènes codant pour des protéines à domaine SET ont été répertoriés et nommés SDG pour *SET Domain Group* chez les plantes. Ainsi on compte au moins 47 SDG chez *Arabidopsis*, 37 chez le riz, 31 chez le maïs, 33 chez la vigne ou encore 45 chez le fraisier (Ng *et al.* 2007; Pontvianne *et al.* 2010; Aquea *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2011; Gu *et al.*, 2016). À titre de comparaison, le génome humain code pour une cinquantaine de protéines à domaine SET et la levure pour seulement 4 (Allis *et al.*, 2007). Ces gènes sont généralement classés en différents groupes phylogénétiques en cohérence avec la spécificité relative de substrat des HKMT codées. Ainsi, les protéines SDG orthologues de Su(var)3-9 ont potentiellement une activité méthyltransférase sur H3K9 et sont associées à l'hétérochromatine constitutive et à des gènes inactifs situés dans des régions euchromatiniennes. Les protéines SDG orthologues de E(z) catalysent quant à elles la méthylation en H3K27 et sont associées à la répression transcriptionnelle, tandis que les SDG constituant le groupe Trithorax (TrxG) sont responsables de la méthylation en H3K4 ou/et H3K36, liées à l'activation transcriptionnelle au sein de l'euchromatine. Il est important de noter que ces différentes modifications ne sont pas nécessairement exclusives

et qu'elles peuvent parfaitement coexister au niveau d'un même locus. Ainsi, certaines régions du génome peuvent être étiquetées à la fois par la marque activateur H3K4me3 et la marque répressive H3K27me3. Ces régions qualifiées de domaines bivalents correspondraient à un état chromatinien pluripotent permettant de maintenir un état d'attente pour une future activation ou répression rapide de certains gènes clés du développement (Bernstein *et al.*, 2006). Dans cette revue, nous insisterons tout particulièrement sur les méthylation en H3K4 et H3K36 afin de montrer le caractère ambigu de leur relation à la transcription chez les plantes.

Transcription et méthylation des histones, un lien fonctionnel intime

L'euchromatine, contrairement à l'hétérochromatine, est un environnement structurellement relâché contenant des gènes actifs. Cependant, comme pour l'hétérochromatine, toutes les régions euchromatiques ne sont pas identiques. En effet, des régions vont apparaître enrichies en certaines modifications d'histones, tandis que d'autres seront relativement dépourvues de ces modifications. En règle générale, il existe donc des « îlots » riches en modifications, qui tendent à être des régions participant activement à la régulation de la transcription ou des régions activement transcrites. Chez les eucaryotes, la transcription des gènes dits codants en ARNm est spécifiquement réalisée par l'ARN polymérase II (ARN Pol II). Parmi les différentes sous-unités de l'ARN Pol II, Rpb1 possède un long domaine carboxy-terminal (CTD) formé de la répétition en tandem d'un heptapeptide (Tyr1-Ser2-Pro3-Thr4-Ser5-Pro6-Ser7) très conservé chez les levures, les animaux et les plantes, dont le nombre de répétitions représente la principale variable (de 26 chez la levure à 52 chez les vertébrés; Eick & Geyer, 2013). En outre, le domaine CTD participe au recrutement de différents facteurs de maturation des ARNm naissants, tel que le complexe de *cap-ping*. Grâce à l'approche de l'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) et le développement d'anticorps capables de distinguer les différentes formes de CTD phosphorylé, il est devenu possible d'explorer le statut de phosphorylation de l'ARN Pol II à différentes positions le long d'une même unité de transcription. Il est alors apparu que ce profil variait au cours de la transcription et que ces variations permettaient à l'ARN Pol II d'interagir spécifiquement et dynamiquement avec les différents facteurs requis pour compléter les étapes clés du processus de transcription.

La première étape dans le processus de transcription appelée étape de pré-initiation consiste en la reconnaissance du promoteur et correspond

aurecrutement de la protéine de liaison à la boîte TATA (TBP) au niveau de la région promotrice. Par la suite et suivant une série d'événements interdépendants, les facteurs de transcription généraux (TFII) vont s'assembler et permettre le recrutement de l'ARN Pol II afin de constituer le complexe de pré-initiation (PIC) au niveau de la région promotrice. La constitution du PIC est alors suivie par sa dissociation après le départ de l'ARN Pol II du promoteur. Ce départ est favorisé par la phosphorylation du CTD au niveau de son résidu sérine 5 (Ser5) par TFIIH. L'ARN Pol II est alors prête à entrer dans la phase d'initiation, permettant à la polymérisation de la chaîne d'ARN de débuter. Après s'être libérée du promoteur, l'ARN Pol II va voir le niveau de phosphorylation sur la CTD Ser5 progressivement diminuer, alors qu'inversement le taux de CTD Ser2 phosphorylé va, lui, progressivement augmenter. Ce changement dans le profil de phosphorylation constitue un signal de reconnaissance pour le recrutement de nouveaux facteurs permettant à l'élongation de la transcription. De ces changements de phosphorylation résulte un profil dans lequel la phosphorylation sur la CTD Ser5 coïncide avec l'extrémité 5' des gènes et le site d'initiation de la transcription (TSS), alors que celle sur la CTD Ser2 coïncide avec l'extrémité 3' et le site de terminaison de la transcription (TTS; Figure 1; Chapman *et al.* 2008; Egloff & Murphy, 2008).

Parallèlement au profil de phosphorylation du CTD, différents travaux chez la levure ont permis d'établir qu'un profil variable de méthylation des histones existait également le long de l'unité de transcription d'un gène activement transcrit. De plus, l'identification des mécanismes de recrutement de différentes H3K4 et H3K36 méthyltransférases lors de la transcription a permis d'expliquer les modèles de distribution distincts de ces deux modifications (Figure 1, Hajheidari *et al.*, 2013; Xiao *et al.*, 2016). Ainsi et toujours en utilisant la levure comme modèle, la phosphorylation de la CTD Ser5 permet la fixation de l'histone méthyltransférase Set1, responsable de la tri-méthylation en H3K4 (H3K4me3) de la chromatine du gène pour lequel la transcription a débuté. La transcription avançant, au cours de l'élongation, la deuxième phosphorylation sur la CTD Ser2 permet le recrutement de Set2 à la place de Set1, qui va alors tri-métyler H3K36. On observe donc chez la levure, et par extension aussi chez les animaux, un pic d'H3K4me3 du côté du TSS et un pic d'H3K36me3 du côté du TTS (Figure 1). Avec la publication de la carte épigénétique d'*Arabidopsis thaliana* (Roudier *et al.*, 2011), et plus récemment avec celle de *Zea mays* (Zhao *et al.*, 2015) ou encore grâce à différents travaux chez *Oryza sativa* (Du *et al.*, 2013; Shi *et al.*, 2015), il a été possible de démontrer que, chez les plantes, la distribution de la marque H3K4me3 le long des gènes

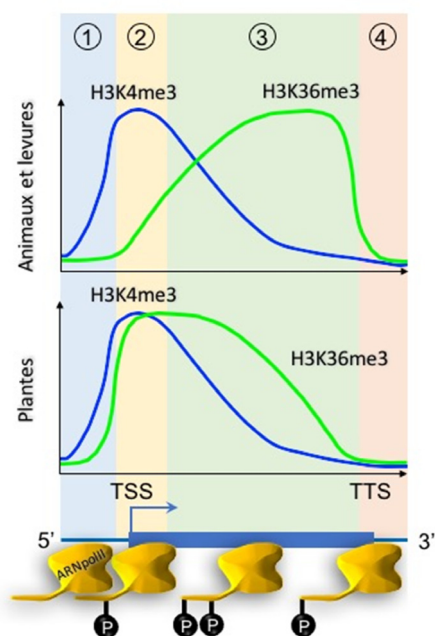


Fig. 1. Profils de distribution des marques de méthylation en H3K4 et H3K36 lors de la transcription. 1, 2, 3 et 4 correspondent respectivement à la pré-initiation, l'initiation, l'élongation et la terminaison de la transcription dépendante de l'ARN polymérase II (ARN pol II). TSS correspond au site d'initiation de la transcription et TTS au site de terminaison de la transcription. Chez les animaux et la levure, un parallélisme existe entre le pic d'H3K4me3, l'initiation de la transcription et la phosphorylation du domaine C-terminal (CTD) de l'ARN pol II sur la sérine 5. Il existe un deuxième parallélisme entre le pic d'H3K36me3, l'élongation et la phosphorylation du CTD de l'ARN pol II sur la sérine 2. Chez les plantes, les profils sont relativement similaires, à l'exception du pic d'H3K36e3 qui se superpose nettement à celui d'H3K4me3.

activement transcrits présentait un profil similaire à celui observé chez la levure ou les animaux. À l'inverse, la distribution de la marque H3K36me3 présente un profil bien particulier, spécifique des plantes, largement chevauchant avec le profil de distribution de la marque H3K4me3 en 5', alors que le pic de H3K36me3 est davantage observé en 3' chez la levure ou les animaux (Figure 1).

La famille Trithorax d'histone-méthyltransférases

Chez *Arabidopsis*, la famille TrxG se compose d'au moins 12 membres, dont certains ont d'ores et déjà été affectés à une ou plusieurs fonctions biologiques et/ou à une ou plusieurs lysine(s) cible(s) (Tableau 1). SDG2/ATXR3 est la principale triméthyltransférase

Tableau 1. Les « scripteurs » et les « effaceurs » de H3K4 et/ou H3K36 méthylée(s).

	Gène	Locus	Spécificité(s) enzymatique(s)	Références
Méthylation				
<i>Arabidopsis</i>	<i>SDG2/ATXR3</i>	AT4G15180	H3K4me3	Berr <i>et al.</i> , 2010b; Guo <i>et al.</i> , 2010; Kim <i>et al.</i> , 2013; She <i>et al.</i> , 2013; Yao <i>et al.</i> , 2013
	<i>SDG27/ATX1</i>	AT2G31650	H3K4me2/3	Alvarez-Venegas <i>et al.</i> , 2003, 2007; Alvarez-Venegas & Avramova, 2005; Saleh <i>et al.</i> , 2008; Ding <i>et al.</i> , 2011a, 2011b, 2012
	<i>SDG30/ATX2</i>	AT1G05830	H3K4me2	Pien <i>et al.</i> , 2008; Saleh <i>et al.</i> , 2008
	<i>SDG14/ATX3</i>	AT3G61740	Non déterminé	Aucune
	<i>SDG16/ATX4</i>	AT4G27910	Non déterminé	Aucune
	<i>SDG29/ATX5</i>	AT5G53430	Non déterminé	Aucune
	<i>SDG25/ATXR7</i>	AT5G42400	H3K4me3,	Aucune
	<i>SDG4/ASHR3</i>	AT4G30860	H3K36me2 H3K4me2 et H3K36me1/3	Berr <i>et al.</i> , 2009; Tamada <i>et al.</i> , 2009; Xia <i>et al.</i> , 2013 Cartagena <i>et al.</i> , 2008; Thorstensen <i>et al.</i> , 2008
	<i>SDG7</i>	AT2G44150	Non déterminé	Lee <i>et al.</i> , 2015
	<i>SDG8/ASHH2</i>	AT1G77300	H3K36me2/3	Kim <i>et al.</i> , 2005; Zhao <i>et al.</i> , 2005; Xu <i>et al.</i> , 2008; Cazzonelli <i>et al.</i> , 2009, 2014; Grini <i>et al.</i> , 2009; Berr <i>et al.</i> , 2010a; Palma <i>et al.</i> , 2010; Wang <i>et al.</i> , 2014; Li <i>et al.</i> , 2015; Lee <i>et al.</i> , 2016
	<i>SDG26/ASHH1</i>	AT1G76710	H3K4me3, H3K36me3	Xu <i>et al.</i> , 2008; De-La-Peña <i>et al.</i> , 2012; Valencia-Morales <i>et al.</i> , 2012; Berr <i>et al.</i> , 2015; Roitinger <i>et al.</i> , 2015; Liu <i>et al.</i> , 2016a
Riz	<i>SDG723/OsTrx1</i>	LOC_Os09g04890	H3me	Choi <i>et al.</i> , 2014
	<i>SDG724</i>	LOC_Os09g13740	H3K36me2/3	Sun <i>et al.</i> , 2012
	<i>SDG725</i>	LOC_Os09g34850	H3K36me2/3	Sui <i>et al.</i> , 2012, 2013
Déméthylation				
<i>Arabidopsis</i> LSD1-type	<i>FLD</i>	AT3G10390	H3K4me1/2	He <i>et al.</i> , 2003; Yu <i>et al.</i> , 2011; Jiang <i>et al.</i> , 2007
	<i>LDL1</i>	AT1G62830	H3K4me1/2	Jiang <i>et al.</i> , 2007
	<i>LDL2</i>	AT3G13682	H3K4me1/2	Jiang <i>et al.</i> , 2007
JMJC	<i>JMJ11/ELF6</i>	AT5G04240	H3K4me3 /	Crevillén <i>et al.</i> , 2014; Jeong <i>et al.</i> , 2014; Yang <i>et al.</i> , 2016
	<i>JMJ4/JMJ14</i>	AT4G20400	H3K27me2	
	<i>JMJ15/MEE27</i>	AT2G34880	H3K4me1/2/3	Deleris <i>et al.</i> , 2010; Lu <i>et al.</i> , 2010; Searle <i>et al.</i> , 2010; Yang <i>et al.</i> , 2010; Le Masson <i>et al.</i> , 2012; Jeong <i>et al.</i> , 2014
	<i>JMJ18</i>	AT1G30810	H3K4me1/2/3 H3K4me2/3	Yang <i>et al.</i> , 2012a Yang <i>et al.</i> , 2012b
Riz				
JMJC	<i>JMJ701/Se14</i>	LOC_Os03g05680	H3K4me3	Yokoo <i>et al.</i> , 2014
	<i>JMJ703</i>	LOC_Os05g10770	H3K4me	Chen <i>et al.</i> , 2013, 2015; Cui <i>et al.</i> , 2013

ciblant H3K4. La diminution globale et locale du niveau d'H3K4me3 chez les mutants *sdg2* lui confère un phénotype pléiotrope résultant de la perturbation d'expression d'un grand nombre de gènes. Parmi les différents phénotypes observés, on notera notamment le nanisme de la plante, les altérations des programmes gamétophytiques mâle et femelle ou encore la dérégulation de l'activité mitotique du méristème racinaire (Berr *et al.*, 2010b; Guo *et al.*, 2010; She *et al.*, 2013; Yao *et al.*, 2013). De plus, SDG2 joue un rôle essentiel dans l'induction transcriptionnelle efficace de nombreux gènes répondant aux hormones (Kim *et al.*, 2013). ATX1/SDG27 est également impliquée, à un moindre niveau que SDG2, dans la triméthylation de H3K4 et les mutants *atx1* présentent différents phénotypes dont une floraison précoce, des transformations homéotiques, divers défauts dans la morphogénèse des racines et des feuilles ainsi qu'une résistance perturbée à différents stress biotiques et abiotiques (Alvarez-Venegas *et al.*, 2003, 2007; Alvarez-Venegas & Avramova, 2005; Ding *et al.*, 2011a). Le paralogue de ATX1, ATX2/SDG30, méthyle en H3K4, mais contrairement à ATX1, sa mutation ne provoque pas de phénotype particulier. Néanmoins, le double mutant *atx1 atx2* présente un phénotype de floraison précoce accentué par rapport au simple mutant *atx1*, indiquant que leurs activités respectives peuvent se chevaucher, particulièrement dans le contrôle de la transition florale (Pien *et al.*, 2008; Saleh *et al.*, 2008). À ce jour, aucune fonction n'a encore été associée à ATX3, ATX4 ou ATX5. Cependant, le degré important de conservation entre ces trois protéines et avec ATX1 et ATX2 pourrait suggérer qu'elles ont des fonctions plus ou moins redondantes. SDG25/ATXR7, en parallèle avec ATX1 et ATX2, empêche également une floraison précoce en activant l'expression du répresseur central de la transition florale, le gène *FLC* (Berr *et al.*, 2009; Tamada *et al.*, 2009). De plus, SDG25/ATXR7 joue également un rôle important dans l'ajustement des niveaux de transcription de différents facteurs impliqués dans la défense des plantes face aux pathogènes bactériens (Xia *et al.*, 2013). Chez le mutant, les niveaux de méthylation en H3K4 uniquement ou en H3K4 et H3K36 apparaissent diminués sur certains *loci*. D'une manière ambiguë, SDG4/ASHR3 participe d'un côté au développement du pollen et des étamines *via* la diméthylation en H3K4 et la triméthylation en H3K36 (Cartagena *et al.*, 2008; Thorstensen *et al.*, 2008), et de l'autre, au maintien des divisions au niveau des cellules méristématiques de la racine *via* la monométhylation en H3K36 (Kumpf *et al.*, 2014). Le mode d'action de SDG7, une méthyltransférase extranucléaire, est, quant à lui, encore énigmatique. En l'absence de froid, la perte de fonction de *SDG7* conduit à des niveaux élevés de longs ARN non co-

dants complémentaires à *FLC* et participant à sa répression épigénétique (COLDAIR and COOLAIR; Lee *et al.*, 2015). En parallèle, une augmentation du niveau de H3K27me3 a également été observée chez le mutant *sdg7* au niveau de la chromatine de *FLC* avec ou sans exposition au froid. SDG7 semblerait donc agir comme un régulateur négatif dans le contrôle de la vernalisation.

Le gène *SDG8/ASHH2/EFS/CCR1* code pour la principale H3K36-méthyltransférase, spécifiquement requise pour la di-/tri-méthylation en H3K36. Le mutant *sdg8* présente lui aussi un phénotype pléiotrope, dont une floraison précoce résultant principalement de la perte de transcription de *FLC*, une réduction générale de la taille des organes, une augmentation des ramifications, une stérilité partielle, une composition en caroténoïdes perturbée, ainsi qu'une capacité de défense et de réponse à différents stress diminuée (Zhao *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2005; Xu *et al.*, 2008; Cazzonelli *et al.*, 2009, 2014; Grini *et al.*, 2009; Berr *et al.*, 2010a; Palma *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2016). Plus récemment, des analyses de ChIP à l'échelle du génome ont permis de confirmer que SDG8 était précisément une di-/tri-méthyltransférase et que SDG8 comptait parmi ses cibles directes des gènes sensibles au carbone et/ou à la lumière et impliqués dans des processus biologiques spécifiques tels que la réponse de défense, le métabolisme primaire, la photosynthèse ou encore le métabolisme énergétique (Li *et al.*, 2015). La protéine SDG26/ASHH1 est beaucoup plus petite que SDG8 (55 et 199 kDa, respectivement). En dépit de cette différence de taille, ces deux protéines présentent une forte homologie au niveau de leur domaine SET et des régions avoisinantes. Malgré cette homologie, SDG26, contrairement à SDG8, stimule la floraison par une voie génétique particulière. En effet, les mutants *sdg26* présentent un phénotype de floraison tardif lié à une augmentation de la transcription de *FLC* et à la diminution de la transcription des intégrateurs floraux *FLOWERING LOCUS T (FT)* et *SUPPRESSOR OF OVEREXPRESSION OF CO 1 (SOC1)* (Xu *et al.*, 2008). De plus, la perte de fonction de *SDG26* provoque une diminution en H3K4me3 et H3K36me3 au niveau de son gène cible *SOC1*, connue pour son effet positif sur la floraison (Berr *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2016a). En plus de son rôle dans la floraison, SDG26 est impliquée dans la cascade de signalisation des dommages à l'ADN (Roitinger *et al.*, 2015) et également dans les processus de signalisation et de défense mis en place lors d'une infection par un pathogène (de-La-Peña *et al.*, 2012). Une étude d'interaction a montré que SDG26 est capable de se lier à SDG8 ainsi qu'à ATX1 (Valencia-Morales *et al.*, 2012). Cette dernière étude suggère donc que les complexes TrxG chez *Arabidopsis* pourraient impliquer plusieurs

histone-méthyltransférases différentes, et que ces complexes pourraient être engagés dans de multiples processus développementaux.

Plus récemment, des membres du groupe TrxG ont été aussi caractérisés chez le riz. L'orthologue d'ATX1, SDG723/OsTrx1 joue un rôle important dans la régulation de la floraison en condition de photopériodisme jour long. En effet, le mutant présente un phénotype de floraison tardive résultant de la dérégulation de l'expression de différents gènes de floraison. Malgré sa capacité à méthyler spécifiquement l'histone H3 *in vitro*, aucune lysine cible n'a encore été clairement identifiée (Choi *et al.*, 2014). De leur côté, SDG724 et SDG725 semblent agir sur la di- et la triméthylation en H3K36. La mutation de *SDG724/Long Vegetative Phase1 (LVP1)* présente un phénotype de floraison tardive, dû à la réduction des niveaux de H3K36me2/H3K36me3 sur le locus *OsMADS50* et sur l'un des homologues de l'intégrateur floral *FT* chez le riz, le gène *Rice Flowering Locus T1 (RFT1)* ; Sun *et al.*, 2012). SDG725 de son côté di- et tri-méthyle la chromatine du gène *DWARF 11* codant pour une enzyme du type cytochrome P450 impliquée dans la biosynthèse des brassinostéroïdes (Sui *et al.*, 2012). De plus, la mutation de *SDG725* provoque une floraison tardive résultant d'une diminution des dépôts de H3K36me2/me3 sur la chromatine de plusieurs gènes de floraison incluant *RFT1* et son homologue *Heading date 3a (Hd3a)* ; Sui *et al.*, 2012, 2013). Plus récemment, l'étude de l'orthologue du SDG26 chez le riz montre que SDG708 est capable de mono-, di- et tri-méthyle H3K36 (Liu *et al.*, 2016b). D'une manière intéressante, l'analyse du profil génomique a montré que H3K36me1 s'enrichit en deux pics, l'un juste avant le TSS et l'autre après le TTS, tandis que H3K36me2 et H3K36me3 sont plus nombreux en 3' et 5' du corps des gènes, respectivement. La perte de fonction de *SDG708* réduit tous les pics d'enrichissement de H3K36me1/me2/me3, et les plantes mutantes manifestent une floraison tardive liée à la réduction d'expression des gènes *RFT1* et *Hd3a* (Liu *et al.*, 2016).

Une étude combinant plusieurs mutants différents de *SDG* a suggéré que le dépôt des marques H3K36me3 et H3K4me2/me3 est largement indépendant au niveau des gènes de floraison *FLC* et *FT* (Shafiq *et al.*, 2014). Il est donc plus probable que les histone-méthyltransférases chez *Arabidopsis*, voire même chez les plantes en général, aient des cibles de méthylation multiples leur permettant par exemple de méthyler à la fois H3K4 et H3K36, autorisant l'activation de la transcription. Il y aurait donc une certaine redondance fonctionnelle entre ces différentes histone-méthyltransférases. Ainsi, un tel fonctionnement pourrait contribuer à la flexibilité/plasticité remarquable du développement des plantes et expliquerait également pourquoi, chez

les plantes, les mutations dans des protéines SDG spécifiques donnent généralement des phénotypes détectables mais non létaux. En comparaison, chez les animaux, le profilage global du niveau de méthylation des histones de lignées *knock-out/knockdown* de SDG a été largement limité aux lignées cellulaires, en raison de la létalité embryonnaire de ces mutants chez des animaux transgéniques (Frietze *et al.*, 2010; McCabe *et al.*, 2012). Les plantes servent donc de modèle idéal pour l'étude des protéines SDG dans le contexte d'un organisme multicellulaire.

Les histones H3K4 et/ou H3K36 déméthylases

Bien que, comparée à d'autres modifications post-traductionnelles des histones, la méthylation soit relativement stable, cette marque peut être effacée par l'action de différentes déméthylases qualifiées d'effaceurs (*erasers*). Chez les plantes, ces enzymes sont généralement séparées en deux familles : les homologues de la *Lysine Specific Demethylase 1* (LSD1) et les protéines contenant un domaine catalytique Jumonji C (JMJC ; Tableau 1).

Le génome d'*Arabidopsis* contient quatre gènes codant pour des homologues de *LSD1* : *LSD1-LIKE 1 (LDL1)*, *LDL2*, *LDL3* et *FLOWERING LOCUS D (FLD)*. FLD, LDL1 et LDL2 sont impliquées, avec des redondances partielles, dans le contrôle de la floraison et sont nécessaires à la répression de *FLC* via la déméthylation de H3K4me1/2 (He *et al.*, 2003 ; Jiang *et al.*, 2007). De plus, il est intéressant de noter qu'une augmentation du niveau d'acétylation sur les histones H3 et H4, une modification connue comme une marque activatrice, a également été observée sur *FLC* chez le mutant *fld* (Jiang *et al.*, 2007) et que FLD est capable d'interagir avec l'histone déacétylase HDA6 (Yu *et al.*, 2011). Cet exemple d'action concertée entre la déméthylation et la désacétylation des histones illustre parfaitement l'existence d'un véritable « dialogue » entre certaines enzymes de modification des histones afin de concourir ensemble à une seule et même fonction physiologique. Des homologues de LSD1 existent également chez d'autres plantes telles que le riz chez qui on en compte trois, cependant leurs fonctions restent encore à caractériser (Shi *et al.*, 2015).

Le génome d'*Arabidopsis* contient environ 21 protéines à domaine JMJC (Huang *et al.*, 2016), 7 d'entre elles ont été caractérisées jusqu'à présent et 4 ont un effet sur le niveau de méthylation en H3K4 (Tableau 1). JMJ14 et JMJ15/MEE27 sont capables de déméthyle H3K4me1/me2/me3, alors que JMJ18 peut déméthyle spécifiquement H3K4me2/3. JMJ14 est impliquée dans la répression des intégrateurs floraux *FT* et *SOC1* (Lu *et al.*, 2010 ; Searle *et al.*, 2010 ; Yang *et al.*, 2010), ainsi que dans la voie de

Tableau 2. Les « lecteurs » de H3K4 et/ou H3K36 méthylée(s) chez *Arabidopsis*.

Domaine protéique	Gène	Locus	Cible(s)	Références
<i>Arabidopsis</i> PHD	<i>ORC1a</i> et <i>ORC1b</i>	AT4G14700 et AT4G12620	H3K4me3	de la Paz Sanchez & Gutierrez, 2009
	<i>AtING1</i> et <i>AtING2</i>	AT3G24010 et AT1G54390	H3K4me2/3	Lee <i>et al.</i> , 2009
	<i>AL1</i> , <i>AL2</i> , <i>AL4</i> , <i>AL6</i> et <i>AL7</i> <i>SHL1</i> et <i>EBS</i>	AT5G05610, AT3G11200, AT5G26210, AT2G02470 et AT1G14510 AT4G39100 AT4G22140	H3K4me2/3 H3K4me2/3	Lee <i>et al.</i> , 2009; Molitor <i>et al.</i> , 2014 Lopez-Gonzalez <i>et al.</i> , 2014
Chromodomain	<i>MRG1</i> et <i>MRG2</i>	AT4G37280 et AT1G02740	H3K4me3 et/ou H3K36me3	Bu <i>et al.</i> , 2014; Xu <i>et al.</i> , 2014
CW	<i>SDG8</i> et <i>VAL1</i>	AT1G77300 et AT2G30470	H3K4me1/2	Hoppmann <i>et al.</i> , 2011
WD40	<i>WDR5a</i>	AT3G49660	H3K4me1/2/3	Jiang <i>et al.</i> , 2009

répression dite « *RNA directed DNA methylation* » (RdDM; Searle *et al.*, 2010; Deleris *et al.*, 2010) et dans la régulation transcriptionnelle des ARN aberrants déclenchant la voie dite « *post-transcriptional gene silencing* » (PTGS; Le Masson *et al.*, 2012). Contrairement à la mutation de *JMJ14* qui induit un phénotype de floraison précoce, la mutation de *JMJ15* ne provoque aucun phénotype particulier. Cependant, sa surexpression aboutit à un phénotype de floraison précoce résultant de la répression de *FLC* due à une diminution du niveau de H3K4me3 (Yang *et al.*, 2012a). La mutation de *JMJ18* aboutit à un phénotype de floraison tardive faible, tandis que sa surexpression provoque un phénotype évident de floraison précoce. Il a été démontré que *JMJ18* est capable de s'associer directement à la chromatine de *FLC* et de déméthyliser H3K4me2/me3, provoquant une diminution de l'expression de *FLC*, et par conséquent une augmentation de l'expression de *FT* (Yang *et al.*, 2012b). La situation est moins évidente pour EARLY FLOWERING6 (ELF6/*JMJ11*). L'étude d'un couplage physique entre activation et dérépression a montré que ELF6/*JMJ11* est impliquée dans la déméthylation de H3K27me3 au niveau de *FLC* (Crevillén *et al.*, 2014). De plus, ELF6/*JMJ11* semblerait agir de manière couplée à l'activation transcriptionnelle résultant de l'activité di-/tri-méthyltransférase de SDG8 en H3K36, expliquant le phénotype de floraison précoce du mutant *elf6* (Yang *et al.*, 2016). Cependant, une autre étude semble indiquer que *JMJ4* (*JMJ14*) et ELF6/*JMJ11* agiraient de manière concertée telles des déméthylases de H3K4me3 en se liant directement à *FT*, réprimant ainsi son expression (Jeong *et al.*, 2014). Chez le riz,

on compte également une vingtaine de protéines à domaine JMJC. Parmi elles, *JMJ701/Se14* déméthyle H3K4me3 au niveau de la région promotrice de *RFT1* (Yokoo *et al.*, 2014). Enfin, *JMJ703* a été identifiée comme une H3K4 déméthylase et sa mutation donne un phénotype pléiotrope, avec des plantes naines, moins de panicules secondaires et une taille de grain plus petite. *JMJ703* participerait au maintien de la stabilité du génome du riz en réprimant l'activité de certains rétrotransposons *via* la déméthylation de H3K4 au niveau de leur chromatine (Chen *et al.*, 2013, 2015; Cui *et al.*, 2013). Pour conclure, force est de constater qu'aucune H3K36 déméthylase n'a encore été caractérisée jusqu'à maintenant. Sachant que les activités enzymatiques des déméthylases présentées ci-dessus ont été, pour la plupart, déduites à partir d'analyses de ChIP, il est fort probable que ce vide ne soit en fait que le reflet de limitations techniques dans l'utilisation d'un nombre restreint d'anticorps lors des analyses de ChIP.

Les lecteurs de lysines méthylées

Contrairement à l'acétylation qui modifie la charge des histones et module donc directement la structure de la chromatine, la méthylation nécessite d'être déchiffrée par des facteurs spécifiques qualifiés de lecteurs (*readers*), qui interprètent le signal de méthylation pour un résultat fonctionnel et structural au niveau de la chromatine. Chez *Arabidopsis*, diverses protéines possèdent des domaines connus pour interagir spécifiquement avec certaines marques de méthylation des histones (Tableau 2). Parmi ces domaines, on citera notamment ceux capables de

se lier spécifiquement aux marques de méthylation dites activatrices que sont la méthylation en H3K4 et en H3K36, tels que PHD (*Plant HomeoDomain*), CHD (*Chromodomain*), CW (*Cysteine-Tryptophan*) ou encore WD40 (*Tryptophan-aspartic acid 40*) (Yun *et al.*, 2011; Liu & Min, 2016).

PHD est un domaine d'environ 50-80 acides aminés retrouvé dans de nombreuses protéines nucléaires impliquées dans la régulation de l'expression des gènes par remodelage de la chromatine. Ce domaine est capable d'interagir spécifiquement avec des lysines méthylées ou non afin de recruter des facteurs de transcription et des complexes associés à la chromatine. Chez *Arabidopsis*, ORC1a et ORC1b, deux sous-unités du complexe de reconnaissance des origines de réplication, interagissent avec H3K4me3 grâce à leur domaine PHD (de la Paz Sanchez & Gutierrez, 2009). Contrairement à l'ORC1 animal qui est impliqué dans la répression transcriptionnelle et qui ne possède pas de domaine PHD, les ORC1 d'*Arabidopsis* sont impliqués dans l'activation transcriptionnelle (de la Paz Sanchez & Gutierrez, 2009). En criblant le protéome d'*Arabidopsis*, 83 protéines possédant un domaine PHD ont été identifiées (Lee *et al.*, 2009). Parmi elles, les protéines homologues d'ING (*inhibitor of growth*; AtING1 et 2) et *Alfin1-like* (AL1, 4 et 7) se sont révélées capable de se lier *in vitro* à H3K4me3 et, à un niveau moindre, à H3K4me2. Elles apparaissent comme des protéines nucléaires impliquées dans la régulation de la chromatine. Par la suite, il a été démontré que les protéines AL interagissaient avec le complexe répressif PRC1 afin de favoriser un changement dans la méthylation des histones de H3K4me3 vers H3K27me3, dans le but d'éteindre de manière stable certains gènes impliqués dans la maturation des graines lors de la germination (Molitor *et al.*, 2014). Toujours chez *Arabidopsis*, SHORT LIFE (SHL1) and EARLY BOLTING IN SHORT DAYS (EBS) reconnaissent également H3K4me2/me3 au niveau des régions régulatrices des intégrateurs floraux *SOC1* et *FT*. Par cette interaction, ces deux protéines à domaine PHD joueraient un rôle central dans la régulation de la floraison, en maintenant la chromatine de *SOC1* et *FT* dans une conformation inactive, empêchant ainsi l'acétylation de l'histone H3 (López-González *et al.*, 2014). Enfin, les protéines ATX1 à ATX5 possèdent toutes un domaine PHD, ce qui suggère que ces histone-méthyltransférases pourraient également jouer un rôle de lecteur en se liant à diverses formes d'histones modifiées. Cependant, allant à l'encontre de cette hypothèse, ATX1 s'est révélée capable de se lier à un messenger lipidique, le phosphatidylinositol 5-phosphate (PI5P), à l'aide de son domaine PHD (Alvarez-Venegas *et al.*, 2006).

CHD est un domaine structural d'environ 40 acides aminés couramment rencontré dans les protéines as-

sociées au remodelage et à la modification de la chromatine. Au sein de cette famille, les protéines MRG15 jouent, chez les animaux, le rôle de lecteur en se liant à H3K36me3 pour contrôler l'épissage alternatif ou empêcher les transcriptions intragéniques (Kolasinska-Zwierz *et al.*, 2009; Luco *et al.*, 2010). Chez *Arabidopsis*, les orthologues de MRG15, MRG1 et MRG2 jouent un rôle bien différent. En effet, en se liant à H3K4me3 et/ou H3K36me3 au niveau de la région promotrice de *FT* et en interagissant avec les histone-acétyltransférases HAM1 et HAM2, les protéines MRG participeraient à l'activation de la transcription du gène *FT* (Bu *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2014).

CW est un motif d'environ 60 acides aminés fréquemment rencontré dans des protéines impliquées dans la régulation épigénétique et nommé ainsi en raison de la forte conservation de plusieurs résidus cystéine (C) et tryptophane (W). Lié à la notion de protéine SDG jouant à la fois le rôle de scripteur et de lecteur, un domaine CW a été identifié dans l'histone-méthyltransférase SDG8 comme étant capable de reconnaître différents états méthylés de H3K4 (Hoppmann *et al.*, 2011). Ainsi, la liaison de SDG8 à la méthylation en H3K4 pourrait contribuer à expliquer la différence de distribution observée dans les plantes chez lesquelles les pics d'H3K4me3 et d'H3K36me3 se superposent, proches au niveau de l'extrémité 5' des gènes activement transcrits (Figure 1). Cependant, nos travaux plus récents semblent indiquer que le niveau de la méthylation en H3K36me3 reste globalement stable lorsque le niveau de méthylation en H3K4 est réduit et inversement (Sarfraz *et al.*, 2014; Berr *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016). L'utilisation d'outils tels que la technologie du CRISPR/Cas9 (Noman *et al.*, 2016) dans la délétion spécifique de ce domaine devrait permettre de déterminer dans quelle mesure le domaine CW participe à la ou aux fonction(s) de SDG8.

La présence de répétitions de type WD40 dans un certain nombre de complexes modifiant la chromatine présente également un intérêt (Yun *et al.*, 2011; Liu & Min, 2016). Chez *Arabidopsis*, WDR5a a été identifié comme l'homologue de WDR5, un composant essentiel et très conservé chez la levure et l'humain du complexe associé à l'histone méthyltransférase Set1 appelé COMPASS. WDR5a est capable de se lier *in vitro* avec H3K4me1/me2/me3 et également d'interagir directement avec ATX1 (Jiang *et al.*, 2009), suggérant un rôle important dans l'initiation de la transcription.

Conclusions et perspectives

Les changements dans l'accumulation, le recrutement ou les activités respectives des « scripteurs », « lecteurs » ou « effaceurs » de méthylation des

histones permettent une modulation globale et/ou précise de la structure des nucléosomes afin d'ajuster précisément le développement et les réponses au stress. Des études récentes ont permis d'améliorer notre compréhension des diverses fonctions jouées par les histone-méthyltransférases, les déméthylases et à un degré moindre les lecteurs de méthylation des histones. Chez les plantes, en particulier chez *Arabidopsis*, les travaux ont permis de révéler que les changements de méthylation des histones et les activités de différentes histone-méthyltransférases ne s'inscrivaient pas strictement dans le modèle transcriptionnel développé chez l'animal. Par exemple, il a été démontré que ATX1, en lien avec la machinerie transcriptionnelle, était capable de se lier au promoteur et d'y exercer une fonction autre que celle associée à son activité H3K4 méthyltransférase (Ding *et al.*, 2011a, 2011b, 2012). Ainsi, un modèle a été développé dans lequel ATX1 serait nécessaire dans un premier temps au recrutement de la protéine de liaison à la boîte TATA TBP au niveau de la région promotrice. Puis dans un second temps, ATX1 serait recruté par une forme phosphorylée de l'ARN Pol II au niveau de la région 5' de l'unité de transcription, où il triméthylerait les nucléosomes, de la même manière que Set1 chez la levure. Parallèlement à ce modèle, il est important de noter que plusieurs articles concernant notamment l'étude de l'impact des histone-méthyltransférases dans la réponse aux stress ont permis d'observer que des marques de méthylation (*e.g.* H3K36me3) étaient présentes au niveau de la chromatine de certains gènes avant même que ceux-ci ne subissent une induction transcriptionnelle comme suite à la perception d'un signal externe (Berr *et al.*, 2010a; Palma *et al.*, 2010). Cet état chromatinié qualifié de « permissif » serait ainsi corrélé à l'activité génique et permettrait une induction transcriptionnelle rapide et efficace en cas de besoin (Bobadilla & Berr, 2015). Aussi, bien que les marques activatrices soient déposées de manière largement indépendante, il est globalement accepté que des dialogues entre les marques de méthylation des histones actives et répressives existent au niveau de certains *loci*. Très fréquemment, la diminution du niveau de H3K4 et/ou H3K36 méthylée dans un mutant d'histone-méthyltransférase sera accompagnée d'une augmentation du niveau de la marque répressive H3K27me3 (Voir : Tamada *et al.*, 2009; Yun *et al.*, 2012; Shafiq *et al.*, 2014; Berr *et al.*, 2015). Les marques H3K4me3 et H3K36me2/me3 empêcheraient et/ou limiteraient ainsi, telles des « barrières », la diffusion des marques répressives mises en place par le complexe PRC2 (Schmitges *et al.*, 2011, Yuan *et al.*, 2011). En plus de ce rôle de barrière, un couplage entre activation et dérèpression a récemment été rapporté au travers de l'étude de l'interaction entre la H3K36 di-

/tri-méthyltransférase SDG8 et la H3K27 déméthylase EARLY FLOWERING 6 (ELF6; Yang *et al.*, 2016). Sachant que SDG8 interagit, tout comme ATX1, avec l'ARN Pol II, ces données semblent indiquer que SDG8 jouerait un rôle fondamental en favorisant de manière coordonnée l'initiation et l'élongation de la transcription et en générant potentiellement une boucle de rétroaction positive. Ce mécanisme pourrait ainsi être à l'origine du profil particulier de distribution de H3K36me3 le long des unités de transcription chez les plantes. Ces différents résultats illustrent des aspects nouveaux des rôles variés que seraient amenées à jouer certaines marques, et implicitement les « scripteurs », « lecteurs » ou « effaceurs » qui y sont associés, lors de la transcription, mais également plus précocement lors de la formation et/ou de la stabilisation du complexe de pré-initiation pendant la phase d'initiation de la transcription, voire même encore plus précocement en préparation d'une éventuelle transcription (Fromm & Avramova, 2014). Cependant de nombreuses questions demeurent, par exemple, nous savons finalement peu de choses sur les mécanismes par lesquels les histone-méthyltransférases sont régulées et recrutées au niveau d'une ou de plusieurs cibles spécifiques afin d'en affecter la transcription.

Références

- Allis C.D., Berger S.L., Cote J., Dent S., Jenuwien T., Kouzarides T., Pillus L., Reinberg D., Shi Y., Shiekhhattar R., Shilatifard A., Workman J., Zhang Y. (2007). New nomenclature for chromatin-modifying enzymes. *Cell*, 131, 633–636.
- Alvarez M.E., Nota F., Cambiagno D.A. (2010). Epigenetic control of plant immunity. *Mol Plant Pathol*, 11, 563–576.
- Alvarez-Venegas R., Pien S., Sadler M., Witmer X., Grossniklaus U., Avramova Z. (2003). ATX-1, an *Arabidopsis* homolog of trithorax, activates flower homeotic genes. *Curr Biol*, 13, 627–637.
- Alvarez-Venegas R., Avramova Z. (2005). Methylation patterns of histone H3 Lys 4, Lys 9 and Lys 27 in transcriptionally active and inactive *Arabidopsis* genes and in *atx1* mutants. *Nucleic Acids Res*, 33, 5199–5207.
- Alvarez-Venegas R., Sadler M., Hlavacka A., Baluska, F., Xia, Y., Lu, G., Firsov, A., Sarath, G., Moriyama, H., Dubrovsky, J.G., Avramova, Z. (2006). The *Arabidopsis* homolog of trithorax, ATX1, binds phosphatidylinositol 5-phosphate, and the two regulate a common set of target genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 6049–6054.
- Alvarez-Venegas R., Abdallat A.A., Guo M., Alfano J.R., Avramova Z. (2007). Epigenetic control of a transcription factor at the cross section of two antagonistic pathways. *Epigenetics*, 2, 106–113.
- Andrews A.J., Luger K. (2011). Nucleosome structure(s) and stability : variations on a theme. *Annu Rev Biophys*, 40, 99–117.

- Aquea F., Vega A., Timmermann T., Poupin M.J., Arce-Johnson P. (2011). Genome-wide analysis of the SET DOMAIN GROUP family in grapevine. *Plant Cell Reports*, 30, 1087–1097.
- Bernstein B.E., Mikkelsen T.S., Xie X., Kamal M., Huebert D.J., Cuff J., Fry B., Meissner A., Wernig M., Plath K., Jaenisch R., Wagschal A., Feil R., Schreiber S.L., Lander E.S. (2006). A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell*, 125, 315–326.
- Berr A., Xu L., Gao J., Cognat V., Steinmetz A., Dong A., Shen W.H. (2009). SET DOMAIN GROUP25 encodes a histone methyltransferase and is involved in FLOWERING LOCUS C activation and repression of flowering. *Plant Physiol*, 151, 1476–1485.
- Berr A., Shen W.H., (2010). Molecular mechanisms in epigenetic regulation of plant growth and development. *Plant Dev Biol—Biotechnol Perspect*, Vol 2, 325–344.
- Berr A., McCallum E.J., Alioua A., Heintz D., Heitz T., Shen W.H. (2010a). *Arabidopsis* histone methyltransferase SET DOMAIN GROUP8 mediates induction of the jasmonate/ethylene pathway genes in plant defense response to necrotrophic fungi. *Plant Physiol*, 154, 1403–1414.
- Berr A., McCallum E.J., Ménard R., Meyer D., Fuchs J., Dong A., Shen W.H., (2010b). *Arabidopsis* SET DOMAIN GROUP2 is required for H3K4 trimethylation and is crucial for both sporophyte and gametophyte development. *Plant Cell*, 22, 3232–3248.
- Berr A., Shafiq S., Pinon V., Dong A., Shen W.H. (2015). The *trxG* family histone methyltransferase SET DOMAIN GROUP 26 promotes flowering via a distinctive genetic pathway. *Plant J*, 81, 316–328.
- Bobadilla R., Berr A. (2016). Histone Methylation - A Cornerstone for Plant Responses to Environmental Stresses? In : *Abiotic and Biotic Stress in Plants - Recent Advances and Future Perspectives*, A. Shanker (Ed.), InTech, Chapter 2, 31–61
- Bu Z., Yu Y., Li Z., Liu Y., Jiang W., Huang Y., Dong A.W. (2014). Regulation of *Arabidopsis* flowering by the histone mark readers MRG1/2 via interaction with CONSTANS to modulate FT expression. *PLoS Genet*, 10, e1004617.
- Cartagena J.A., Matsunaga S., Seki M., Kurihara D., Yokoyama M., Shinozaki K., Fujimoto S., Azumi Y., Uchiyama S., Fukui K. (2008). The *Arabidopsis* SDG4 contributes to the regulation of pollen tube growth by methylation of histone H3 lysines 4 and 36 in mature pollen. *Dev Biol*, 315, 355–368.
- Cazzonelli C.I., Cuttriss A.J., Cossetto S.B., Pye W., Crisp P., Whelan J., Finnegan E.J., Turnbull C., Pogson B.J. (2009). Regulation of carotenoid composition and shoot branching in *Arabidopsis* by a chromatin modifying histone methyltransferase, SDG8. *Plant Cell*, 21, 39–53.
- Cazzonelli C.I., Nisar N., Roberts A.C., Murray K.D., Borevitz J.O., Pogson B.J. (2014). A chromatin modifying enzyme, SDG8, is involved in morphological, gene expression, and epigenetic responses to mechanical stimulation. *Front Plant Sci*, 21, 5 :533.
- Chapman R.D., Heidemann M., Hintermair C., Eick D. (2008). Molecular evolution of the RNA polymerase II CTD. *Trends Genet*, 24, 289–296.
- Chen Q., Chen X., Wang Q., Zhang F., Lou Z., Zhang Q., Zhou D.X. (2013). Structural basis of a histone H3 lysine 4 demethylase required for stem elongation in rice. *PLoS Genet*, 9, e1003239.
- Chen X., Liu X., Zhao Y., Zhou D.X. (2015). Histone H3K4me3 and H3K27me3 regulatory genes control stable transmission of an epimutation in rice. *Sci Rep*, 19, 5 :13251.
- Choi S.C., Lee S., Kim S.R., Lee Y.S., Liu C., Cao X., An G. (2014). Trithorax group protein *Oryza sativa* Trithorax1 controls flowering time in rice via interaction with early heading date3. *Plant Physiol*, 164, 1326–1337.
- Crevillén P., Yang H., Cui X., Greeff C., Trick M., Qiu Q., Cao X., Dean C. (2014). Epigenetic reprogramming that prevents transgenerational inheritance of the vernalized state. *Nature*, 515, 587–590.
- Cui X., Jin P., Gu L., Lu Z., Xue Y., Wei L., Qi J., Song X., Luo M., An G., Cao X. (2013). Control of transposon activity by a histone H3K4 demethylase in rice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, 1953–1958.
- de La Paz Sanchez M., Gutierrez C. (2009). *Arabidopsis* ORC1 is a PHD-containing H3K4me3 effector that regulates transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106, 2065–2070.
- de-La-Peña C., Rangel-Cano A., Alvarez-Venegas R. (2012). Regulation of disease-responsive genes mediated by epigenetic factors : interaction of *Arabidopsis-Pseudomonas*. *Mol Plant Pathol*, 13, 388–398.
- Deleris A., Greenberg M.V., Ausin I., Law R.W., Moissiard G., Schubert D., Jacobsen S.E. (2010). Involvement of a Jumonji-C domain-containing histone demethylase in DRM2-mediated maintenance of DNA methylation. *EMBO Rep*, 11, 950–955.
- Ding Y., Avramova Z., Fromm M. (2011a). The *Arabidopsis* trithorax-like factor ATX1 functions in dehydration stress responses via ABA-dependent and ABA-independent pathways. *Plant J*, 66, 735–744.
- Ding Y., Avramova Z., Fromm M. (2011b). Two distinct roles of ARABIDOPSIS HOMOLOG OF TRITHORAX1 (ATX1) at promoters and within transcribed regions of ATX1-regulated genes. *Plant Cell*, 23, 350–363.
- Ding Y., Ndamukong I., Xu Z., Lapko H., Fromm M., Avramova Z. (2012). ATX1-generated H3K4me3 is required for efficient elongation of transcription, not initiation, at ATX1-regulated genes. *PLoS Genet*, 8, e1003111.
- Du Z., Li H., Wei Q., Zhao X., Wang C., Zhu Q., Yi X., Xu W., Liu X.S., Jin W., Su Z. (2013). Genome-wide analysis of histone modifications : H3K4me2 H3K4me3 H3K9ac, and H3K27ac in *Oryza sativa L. Japonica*. *Mol Plant*, 6, 1463–1472.
- Egloff S., Murphy S. (2008). Cracking the RNA polymerase II CTD code. *Trends Genet*, 24, 280–288.

- Eick D., Geyer M. (2013). The RNA polymerase II carboxy-terminal domain (CTD) code. *Chem Rev*, 113, 8456–8490.
- Frietze S., O'Geen H., Blahnik K.R., Jin V.X., Farnham P.J. (2010). ZNF274 recruits the histone methyltransferase SETDB1 to the 3' ends of ZNF genes. *PLoS One*, 5, e15082.
- Fromm M., Avramova Z. (2014). ATX1/AtCOMPASS and the H3K4me3 marks : how do they activate *Arabidopsis* genes? *Curr Opin Plant Biol*, 21, 75–82.
- Grini P.E., Thorstensen T., Alm V., Vizcay-Barrena G., Windju S.S., Jørstad T.S., Wilson Z.A., Aalen R.B. (2009). The ASH1 HOMOLOG 2 (ASHH2) histone H3 methyltransferase is required for ovule and anther development in *Arabidopsis*. *PLoS One*, 4, e7817.
- Gu T., Han Y., Huang R., McAvoy R.J., Li Y. (2016). Identification and characterization of histone lysine methylation modifiers in *Fragaria vesca*. *Sci Rep*, 6, :23581.
- Guo L., Yu Y., Law J.A., Zhang X. (2010). SET DOMAIN GROUP2 is the major histone H3 lysine 4 trimethyltransferase in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 18557–18562.
- Hajheidari M., Koncz C., Eick D. (2013). Emerging roles for RNA polymerase II CTD in *Arabidopsis*. *Trends Plant Sci*, 18, 633–643.
- He Y., Michaels S.D., Amasino R.M. (2003). Regulation of flowering time by histone acetylation in *Arabidopsis*. *Science*, 302, 1751–1754.
- Hoppmann V., Thorstensen T., Kristiansen P.E., Veiseth S.V., Rahman M.A., Finne K., Aalen R.B., Aasland R. (2011). The CW domain, a new histone recognition module in chromatin proteins. *EMBO J*, 18, 1939–1952.
- Hu Y., Liu D., Zhong X., Zhang C., Zhang Q., Zhou D.X. (2012). CHD3 protein recognizes and regulates methylated histone H3 lysines 4 and 27 over a subset of targets in the rice genome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 10, 5773–5778.
- Huang Y., Liu C., Shen W.H., Ruan Y. (2011). Phylogenetic analysis and classification of the *Brassica rapa* SET-domain protein family. *BMC Plant Biol*, 11, 175.
- Huang Y., Chen D., Liu C., Shen W.H., Ruan Y. (2016). Evolution and conservation of JmjC domain proteins in the green lineage. *Mol Genet Genomics*, 291, 33–49.
- Jenuwein T., Allis C.D. (2001). Translating the histone code. *Science*, 293, 1074–1080.
- Jeong J.H., Song H.R., Ko J.H., Jeong Y.M., Kwon Y.E., Seol J.H., Amasino R.M., Noh B., Noh Y.S. (2009). Repression of FLOWERING LOCUS T chromatin by functionally redundant histone H3 lysine 4 demethylases in *Arabidopsis*. *PLoS One*, 4, e8033.
- Jiang D., Yang W., He Y., Amasino R.M. (2007). *Arabidopsis* relatives of the human Lysine-Specific Demethylase1 repress the expression of FWA and FLOWERING LOCUS C and thus promote the floral transition. *Plant Cell*, 19, 2975–2987.
- Jiang D., Gu X., He Y. (2009). Establishment of the winter-annual growth habit via FRIGIDA-mediated histone methylation at FLOWERING LOCUS C in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 21, 1733–1746.
- Kim S.Y., He Y., Jacob Y., Noh Y.S., Michaels S., Amasino R. (2005). Establishment of the vernalization-responsive, winter-annual habit in *Arabidopsis* requires a putative histone H3 methyltransferase. *Plant Cell*, 17, 3301–3310.
- Kim S., Lee J., Yang J.Y., Jung C., Chua N.H. (2013). *Arabidopsis* histone methyltransferase SET DOMAIN GROUP2 is required for regulation of various hormone responsive genes. *J Plant Biol*, 56, 39–48.
- Kolasinska-Zwierz P., Down T., Latorre I., Liu T., Liu X.S., Ahringer J. (2009). Differential chromatin marking of introns and expressed exons by H3K36me3. *Nat Genet*, 41, 376–381.
- Kumpf R., Thorstensen T., Rahman M.A., Heyman J., Nenseth H.Z., Lammens T., Herrmann U., Swarup R., Veiseth S.V., Emberland G., Bennett M.J., De Veylder L., Aalen R.B. (2014). The ASH1-RELATED3 SET-domain protein controls cell division competence of the meristem and the quiescent center of the *Arabidopsis* primary root. *Plant Physiol*, 16, 632–643.
- Le Masson I., Jauvion V., Bouteiller N., Rivard M., Elmayan T., Vaucheret H. (2012). Mutations in the *Arabidopsis* H3K4me2/3 demethylase JMJ14 suppress posttranscriptional gene silencing by decreasing transgene transcription. *Plant Cell*, 24, 3603–3612.
- Lee W.Y., Lee D., Chung W.I., Kwon C.S. (2009). *Arabidopsis* ING and Alfin1-like protein families localize to the nucleus and bind to H3K4me3/2 via plant homeodomain fingers. *Plant J*, 58, 511–524.
- Lee J., Yun J.Y., Zhao W., Shen W.H., Amasino R.M. (2015). A methyltransferase required for proper timing of the vernalization response in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112, 2269–2274.
- Lee S., Fu F., Xu S., Lee S.Y., Yun D.J., Mengiste T. (2016). Global Regulation of Plant Immunity by Histone Lysine Methyl Transferases. *Plant Cell*, 28, 1640–1661.
- Li Y., Mukherjee I., Thum K.E., Tanurdzic M., Katari M.S., Obertello M., Edwards M.B., McCombie W.R., Martienssen R.A., Coruzzi G.M. (2015). The histone methyltransferase SDG8 mediates the epigenetic modification of light and carbon responsive genes in plants. *Genome Biol*, 19, 16 :79.
- Liu B., Berr A., Chang C., Liu C., Shen W.H., Ruan Y. (2016a). Interplay of the histone methyltransferases SDG8 and SDG26 in the regulation of transcription and plant flowering and development. *Biochim Biophys Acta*, 1859, 581–590.
- Liu B., Wei G., Shi J., Jin J., Shen T., Ni T., Shen W.H., Yu Y., Dong A. (2016b). SET DOMAIN GROUP 708, a histone H3 lysine 36-specific methyltransferase, controls flowering time in rice (*Oryza sativa*). *New Phytol*, 210, 577–588.
- Liu Y., Min J. (2016). Structure and function of histone methylation-binding proteins in plants. *Biochem J*, 473, 1663–1680.

- López-González L., Mouriz A., Narro-Diego L., Bustos R., Martínez-Zapater J.M., Jarillo J.A., Piñeiro M. (2014). Chromatin-dependent repression of the *Arabidopsis* floral integrator genes involves plant specific PHD-containing proteins. *Plant Cell*, 26, 3922–3938.
- Lu F., Cui X., Zhang S., Liu C., Cao X. (2010). JMJ14 is an H3K4 demethylase regulating flowering time in *Arabidopsis*. *Cell Res*, 20, 387–390.
- Luco R.F., Pan Q., Tominaga K., Blencowe B.J., Pereira-Smith O.M., Misteli T. (2010). Regulation of alternative splicing by histone modifications. *Science*, 327, 996–1000.
- McCabe M.T., Ott H.M., Ganji G., Korenchuk S., Thompson C., Van Aller G.S., Liu Y., Graves A.P., Della Pietra A., Diaz E., LaFrance L.V., Mellinger M., Duquette C., Tian X., Kruger R.G., McHugh C.F., Brandt M., Miller W.H., Dhanak D., Verma S.K., Tummino P.J., Creasy C.L. (2012). EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature*, 492, 108–112.
- Molitor A.M., Bu Z., Yu Y., Shen W.H. (2014). *Arabidopsis* AL PHD-PRC1 complexes promote seed germination through H3K4me3-to-H3K27me3 chromatin state switch in repression of seed developmental genes. *PLoS Genet*, 10, e1004091.
- Nelissen H., Boccardi T.M., Himanen K., Van Lijsebettens M. (2007). Impact of core histone modifications on transcriptional regulation and plant growth. *Crit Rev Plant Sci*, 26, 243–263.
- Ng D.W., Wang T., Chandrasekharan M.B., Aramayo R., Kertbundit S., Hall T.C. (2007). Plant SET domain-containing proteins : structure, function and regulation. *Biochim Biophys Acta*, 1769, 316–329.
- Noman A., Aqeel M., He S. (2016). CRISPR-Cas9 : Tool for Qualitative and Quantitative Plant Genome Editing. *Front Plant Sci*, 21, 7, 1740.
- Palma K., Thorgrimsen S., Malinovsky F.G., Fiil B.K., Nielsen H.B., Brodersen P., Hofius D., Petersen M., Mundy J. (2010). Autoimmunity in *Arabidopsis* *acd11* is mediated by epigenetic regulation of an immune receptor. *PLoS Pathog*, 6, e1001137.
- Pien S., Fleury D., Mylne J.S., Crevillen P., Inzé D., Avramova Z., Dean C., Grossniklaus U., (2008). ARABIDOPSIS TRITHORAX1 dynamically regulates FLOWERING LOCUS C activation via histone 3 lysine 4 trimethylation. *Plant Cell*, 20, 580–588.
- Pontvianne F., Blevins T., Pikaard C.S. (2010). *Arabidopsis* histone lysine methyltransferases. *Adv Bot Res*, 53, 1–22.
- Roitinger E., Hofer M., Köcher T., Pichler P., Novatchkova M., Yang J., Schlögelhofer P., Mechtler K. (2015). Quantitative phosphoproteomics of the ataxia telangiectasia-mutated (ATM) and ataxia telangiectasia-mutated and rad3-related (ATR) dependent DNA damage response in *Arabidopsis thaliana*. *Mol Cell Proteomics*, 14, 556–571.
- Roudier F., Ahmed I., Bérard C., Sarazin A., Mary-Huard T., Cortijo S., Bouyer D., Caillieux E., Duvernois-Berthet E., Al-Shikhley L., Giraut L., Després B., Drevensek S., Barneche F., Dèrozier S., Brunaud V., Aubourg S., Schnittger A., Bowler C., Martin-Magniette M.L., Robin S., Caboche M., Colot V. (2011). Integrative epigenomic mapping defines four main chromatin states in *Arabidopsis*. *EMBO J*, 30, 1928–1938.
- Saleh A., Alvarez-Venegas R., Yilmaz M., Le O., Hou G., Sadder M., Al-Abdallat A., Xia Y., Lu G., Ladunga I., Avramova Z. (2008). The highly similar *Arabidopsis* homologs of trithorax ATX1 and ATX2 encode proteins with divergent biochemical functions. *Plant Cell*, 20, 568–579.
- Schmitges F.W., Prusty A.B., Faty M., Stützer A., Lingaraju G.M., Aiwazian J., Sack R., Hess D., Li L., Zhou S., Bunker R.D., Wirth U., Bouwmeester T., Bauer A., Ly-Hartig N., Zhao K., Chan H., Gu J., Gut H., Fischle W., Müller J., Thomä N.H. (2011). Histone methylation by PRC2 is inhibited by active chromatin marks. *Mol Cell*, 42, 330–341.
- Searle I.R., Pontes O., Melnyk C.W., Smith L.M., Baulcombe D.C. (2010). JMJ14, a JmjC domain protein, is required for RNA silencing and cell-to-cell movement of an RNA silencing signal in *Arabidopsis*. *Genes Dev*, 24, 986–991.
- Shafiq S., Berr A., Shen W.H. (2014). Combinatorial functions of diverse histone methylations in *Arabidopsis thaliana* flowering time regulation. *New Phytol*, 201, 312–322.
- She W., Grimanelli D., Rutowicz K., Whitehead M.W., Puzio M., Kotlinski M., Jerzmanowski A., Baroux C. (2013). Chromatin reprogramming during the somatic-to-reproductive cell fate transition in plants. *Development*, 140, 4008–4019.
- Shen W.-H., Xu L. (2009). Chromatin remodeling in stem cell maintenance in *Arabidopsis thaliana*. *Mol Plant*, 2, 600–609.
- Shi J., Dong A., Shen W.H. (2015). Epigenetic regulation of rice flowering and reproduction. *Front Plant Sci*, 28, 803.
- Strahl B.D., Allis C.D. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*, 403, 41–45.
- Sui P., Jin J., Ye S., Mu C., Gao J., Feng H., Shen W.H., Yu Y., Dong A. (2012). H3K36 methylation is critical for brassinosteroid-regulated plant growth and development in rice. *Plant J*, 70, 340–347.
- Sui P., Shi J., Gao X., Shen W.H., Dong A. (2013). H3K36 methylation is involved in promoting rice flowering. *Mol Plant*, 6, 975–977.
- Sun C., Fang J., Zhao T., Xu B., Zhang F., Liu L., Tang J., Zhang G., Deng X., Chen F., Qian Q., Cao X., Chu C. (2012). The histone methyltransferase SDG724 mediates H3K36me2/3 deposition at MADS50 and RFT1 and promotes flowering in rice. *Plant Cell*, 24, 3235–3247.
- Tamada Y., Yun J.Y., Woo S.C., Amasino R.M. (2009). ARABIDOPSIS TRITHORAX-RELATED7 is required for methylation of lysine 4 of histone H3 and for transcriptional activation of FLOWERING LOCUS C. *Plant Cell*, 21, 3257–3269.

- Thorstensen T., Grini P., Mercy I., Alm V., Erdal S., Aasland R., Aalen R. (2008). The *Arabidopsis* SET-domain protein ASHR3 is involved in stamen development and interacts with the bHLH transcription factor ABORTED MICROSPORES (AMS). *Plant Mol Biol*, 66, 47–59.
- Valencia-Morales Mdel P., Camas-Reyes J.A., Cabrera-Ponce J.L., Alvarez-Venegas R. (2012). The *Arabidopsis thaliana* SET-domain-containing protein ASHH1/SDG26 interacts with itself and with distinct histone lysine methyltransferases. *J Plant Res*, 125, 679–692.
- Wang X., Chen J., Xie Z., Liu S., Nolan T., Ye H., Zhang M., Guo H., Schnable P.S., Li Z., Yin Y. (2014). Histone lysine methyltransferase SDG8 is involved in brassinosteroid-regulated gene expression in *Arabidopsis thaliana*. *Mol Plant*, 7, 1303–1315.
- Xia S., Cheng Y.T., Huang S., Win J., Soards A., Jinn T.L., Jones J.D., Kamoun S., Chen S., Zhang Y., Li X. (2013). Regulation of transcription of nucleotide-binding leucine-rich repeat-encoding genes SNC1 and RPP4 via H3K4 trimethylation. *Plant Physiol*, 162, 1694–705.
- Xiao J., Lee U.S., Wagner D. (2016). Tug of war : adding and removing histone lysine methylation in *Arabidopsis*. *Curr Opin Plant Biol*, 7, 41–53.
- Xu L., Zhao Z., Dong A., Soubigou-Taconnat L., Renou J.P., Steinmetz A., Shen W.H. (2008). Di- and tri- but not monomethylation on histone H3 lysine 36 marks active transcription of genes involved in flowering time regulation and other processes in *Arabidopsis thaliana*. *Mol Cell Biol*, 28, 1348–1360.
- Xu Y., Gan E.S., Zhou J., Wee W.Y., Zhang X., Ito T. (2014). *Arabidopsis* MRG domain proteins bridge two histone modifications to elevate expression of flowering genes. *Nucleic Acids Res*, 42, 10960–10974.
- Yang H., Han Z., Cao Y., Fan D., Li H., Mo H., Feng Y., Liu L., Wang Z., Yue Y., Cui S., Chen S., Chai J., Ma L. (2012a). A companion cell-dominant and developmentally regulated H3K4 demethylase controls flowering time in *Arabidopsis* via the repression of FLC expression. *PLoS Genet*, 8, e1002664.
- Yang H., Mo H., Fan D., Cao Y., Cui S., Ma L. (2012b). Overexpression of a histone H3K4 demethylase, JM15, accelerates flowering time in *Arabidopsis*. *Plant Cell Rep*, 31, 1297–1308.
- Yang H., Howard M., Dean C. (2016). Physical coupling of activation and derepression activities to maintain an active transcriptional state at FLC. *Proc Natl Acad Sci USA*, 113, 9369–9374.
- Yang W., Jiang D., Jiang J., He Y. (2010). A plant-specific histone H3 lysine 4 demethylase represses the floral transition in *Arabidopsis*. *Plant J*, 62, 663–673.
- Yao X., Feng H., Yu Y., Dong A., Shen W.H. (2013). SDG2-mediated H3K4 methylation is required for proper *Arabidopsis* root growth and development. *PLoS One*, 8, e56537.
- Yokoo T., Saito H., Yoshitake Y., Xu Q., Asami T., Tsukiyama T., Teraishi M., Okumoto Y., Tanisaka T. (2014). Set14, encoding a JmjC domain-containing protein, plays key roles in long-day suppression of rice flowering through the demethylation of H3K4me3 of RFT1. *PLoS One*, 9, e96064.
- Yu C.W., Liu X., Luo M., Chen C., Lin X., Tian G., Lu Q., Cui Y., Wu K. (2011). HISTONE DEACETYLASE6 interacts with FLOWERING LOCUS D and regulates flowering in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 156, 173–184.
- Yuan W., Xu M., Huang C., Liu N., Chen S., Zhu B. (2011). H3K36 methylation antagonizes PRC2-mediated H3K27 methylation. *J Biol Chem*, 286, 7983–7989.
- Yun M., Wu J., Workman J.L., Li B. (2011). Readers of histone modifications. *Cell Res*, 21, 564–578.
- Zhao Z., Yu Y., Meyer D., Wu C., Shen W.H. (2005). Prevention of early flowering by expression of FLOWERING LOCUS C requires methylation of histone H3 K36. *Nat Cell Biol*, 7, 1256–1260.
- Zhao H., Zhu X., Wang K., Gent J.I., Zhang W., Dawe R.K., Jiang J. (2015). Gene Expression and Chromatin Modifications Associated with Maize Centromeres. *G3*, 6, 183–192.