

H3K27me3 を除去する JMJ による植物の発生と環境応答の制御機構

岡本 彩伽, 石山 凜, 山口 暢俊

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域
〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916-5

Regulation of Plant Development and Environmental Response through the Removal of H3K27me3 Mediated by JMJ Proteins

Sayaka Okamoto, Rin Ishiyama, Nobutoshi Yamaguchi

Nara Institute of Science and Technology, Graduate School of Science and Technology,
Division of Biosciences
8916-5 Takayama, Ikoma, Nara, 630-0192, Japan

Keywords: Arabidopsis, Epigenetics, Histone demethylases, H3K27me3, JUMONJI

DOI: 10.24487/bsj-review.16c7.00290

1. はじめに

植物の発生や環境応答における遺伝子発現に極めて重要な役割を果たすのがクロマチンである (Eccleston et al. 2013; Bruneau et al. 2019)。クロマチンはゲノム DNA, ヒストン, 補助タンパク質から構成され, 約 150 塩基対の DNA が 8 量体のヒストンタンパク質複合体に巻き付いたヌクレオソームが連なった構造をしている (Vergara et al. 2017; van Steensel et al. 2019)。ヒストンは C 末端のコア構造と N 末端の尾部で構成され, N 末端の尾部は様々な翻訳後修飾を受けやすい部分である。アセチル化, メチル化, ユビキチン化, リン酸化などの修飾は, クロマチン構造を変化させ, 遺伝子発現に影響を与える。

ヒストン修飾の一つであるヒストン H3 リジン 27 のトリメチル化 (H3K27me3) は, 発現が抑制されている遺伝子に多く見られる (Xiao and Wagner 2015; Xiao et al. 2016)。H3K27me3 の導入 (メチル化) は, 動植物間で高度に保存されている構成因子が機能するポリコム複合体 2 (PRC2) が行う。一方, H3K27me3 の除去 (脱メチル化) は, Jumonji C (JmjC) ドメインを持つ脱メチル化酵素が行っている (Crevillén 2020)。しかしながら, H3K27me3 を除去する脱メチル化酵素についての研究はまだ限られている。ここ 10 年ほどで, シロイヌナズナにおける H3K27me3 の除去に関する研究が進展している。これまでに, 5 つの JMJ タンパク質 EARLY FLOWERING 6 (ELF6) /JUMONJI DOMAIN-CONTAINING PROTEIN11 (JMJ11), RELATIVE OF ELF6 (REF6) /JMJ12, JMJ13, JMJ30, JMJ32 が H3K27me3 脱メチル化酵素として同定されている (Lu et al. 2011a; Crevillén et al. 2014; Gan et al. 2014; Cui et al. 2016; Yan et al. 2018)。本稿では, これらの 5 つの JMJ タンパク質が, どのような構造の特徴を持ち, どのように遺伝子に働きかけ, どのような生命現象を制御するかを概説する。

2. H3K27me3 を脱メチル化する JMJ タンパク質の構造

JmjC ドメインを持つ脱メチル化酵素は 14 のサブファミリーに分類されている。クラミドモナスやボルボックスなどの緑藻類には、このファミリーのメンバーが 2 つしか含まれていない。しかし、陸上植物では 10 以上のメンバーが確認されている。このことから、JMJ タンパク質が植物の陸上への適応や進化に重要な役割を果たしたと考えられる (Qian et al. 2015)。シロイヌナズナには、21 種類の JMJ タンパク質が存在する (Lu et al. 2008)。これら全てのメンバーの機能が完全に解明されているわけではないが、H3K9me3, H3K36me3, H3K4me3, H3K27me3 などの特定のヒストン修飾を脱メチル化する酵素として働くことがわかっている。現在までに H3K27me3 の除去に関わることがわかっているのは、ELF6, REF6, JMJ13, JMJ30, JMJ32 である。ELF6, REF6, JMJ13 は同じクレードに、JMJ30, JMJ32 は他の 3 つとは違うクレードに分類されている (Lu et al. 2008; Qian et al. 2015)。

ELF6, REF6, JMJ13 タンパク質は、陸上植物には存在するが緑藻類には存在しない植物特異的 KMD4 サブファミリーに属している (Lu et al. 2008; Qian et al. 2015)。REF6 は JmjN, JmjC, C2H2 型ジンクフィンガー (ZnF) ドメインを持つ (図 1)。また、REF6 タンパク質は、ZnF ドメインを 4 つタンデムに持つという特徴がある。REF6 はこの ZnF ドメインを介して、特異的な DNA 配列を認識し、H3K27me3 脱メチル化酵素として機能する (Cui et al. 2016; Li et al. 2016; Tian et al. 2020)。REF6 の ZnF ドメインが標的遺伝子の 1 つである *NAC004* 遺伝子に結合すると、水素結合、静電相互作用、疎水性相互作用などの相互作用が形成されて、結合が強くなる。

ELF6 は REF6 に最も近いホモログである。この 2 つのタンパク質は高い配列類似性を有している (図 1)。しかし、ELF6 が REF6 と同様の機構で DNA を認識しているのかは不明である。最近の研究では、REF6 と ELF6 は H3K27me3 と H3K27me1 の恒常性維持において異なる役割を果たすことが報告されている (Antunez-Sanchez et al. 2020)。その研究の中で、ELF6 は REF6 に比べて制御する遺伝子数が多いことが明らかにされている。そのため、標的遺伝子を制御する分子基盤も一部は異なると考えられる。

JMJ13 も REF6 や ELF6 と同様に KMD4 サブファミリーに属し、*in vitro* および *in vivo* で H3K27me3 を除去する機能を持つことがわかっている。しかし、JMJ13 は C 末端に ZnF ドメインを持たない。JMJ13 は、触媒ドメイン (JMJ13CD) を持っており (図 1)、この JMJ13CD により H3K27me3 ペプチドを認識する (Zheng et al. 2019)。JMJ13 と H3K27me3 ペプチドの相互作用は、ヒストン H3 アルギニン 26 とヒストン H3 プロリン 30 の間という極めて限定された領域で起こる。同様のヒストン修飾の認識は、他の JMJ タンパク質でも起こる可能性がある。

JMJ30, JMJ32, およびその近縁ホモログである JMJ31 は、JmjC ドメインのみのグループに属する。JMJ30 と JMJ32 が、どのように DNA と相互作用をするかや、ヒストン修飾をどのように認識するかについてはほとんどわかっていない。さらに、JMJ30 の活性は H3K27me3 に加えて、H3K9me3, H3K36me3 にも影響を与える。JMJ30 の生化学的機能を正確に理解するために、さらなる研究の進展が待たれる。

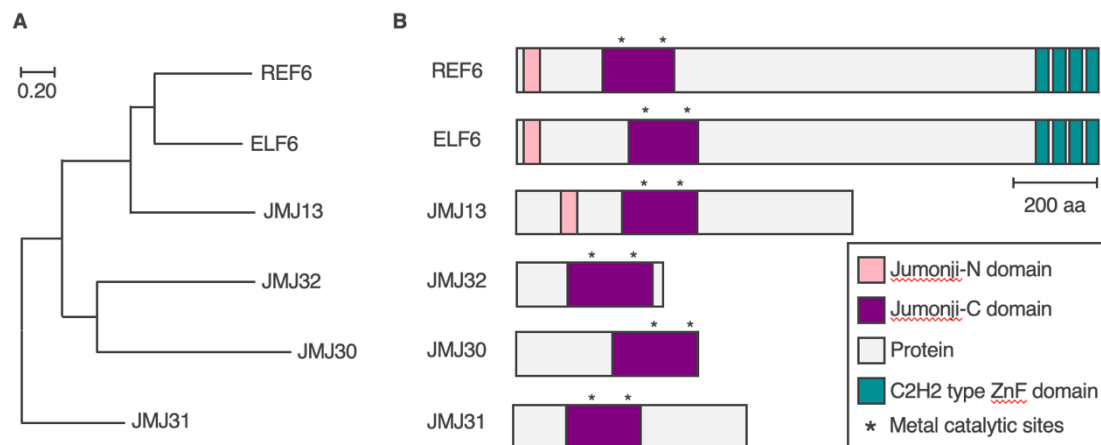


図 1. シロイヌナズナの H3K27me3 ヒストン脱メチル化酵素の系統樹とドメイン構造

(A) シロイヌナズナにおける H3K27me3 ヒストン脱メチル化酵素の系統樹。REF6, ELF6, JMJ13 は同じクレードに, JMJ30 と JMJ32 も同じクレードに属する。

(B) シロイヌナズナにおける JMJ タンパク質のドメイン構造。Jumonji-N ドメイン, Jumonji-C ドメイン, タンパク質, および C2H2 型亜鉛フィンガー (ZnF) ドメインの位置をそれぞれピンク, 紫, 灰色, 緑で示す。金属触媒部位はアスタリスクで示す。スケールバー = 200 アミノ酸。

3. H3K27me3 のヒストン脱メチル化酵素である JMJ の標的に対する結合様式

JMJ タンパク質が H3K27me3 を除去する分子基盤を理解するためには, クロマチンとの相互作用の様式を明らかにすることが必要不可欠である。現時点では, REF6 とクロマチンの相互作用様式の研究がよく進んでいる。上述した REF6 が持つ ZnF を介した標的の認識, JMJ13 による H3K27me3 ペプチドの認識以外に, 他の因子とのタンパク質間相互作用によるリクルートの様式が報告されている。ここでは, 主に研究が進行している REF6 の標的の認識の多様性について述べる。

REF6 は組織特異的な転写因子と相互作用して, 標的を認識することがわかっている。例えば, REF6 は MADS-box 転写因子である SUPPRESSOR OF OVEREXPRESSION OF CONSTANS 1 (SOC1) や, 植物特有の転写因子である SQUAMOSA PROMOTER BINDING PROTEIN LIKE 15 (SPL15) などとタンパク質相互作用して, 複合体によって標的を認識する (Hyun et al. 2016)。JMJ が転写因子と相互作用する例は, 他の JMJ にも広くみられる標的制御様式であると言える。例えば, ELF6 はブラシノステロイドのシグナル伝達を制御する転写因子 BRI1-EMS-SUPPRESSOR 1 (BES1) と相互作用する (Yu et al. 2008)。また, JMJ30 は EARLY FLOWERING MYB PROTEIN (EFM) や AUXIN RESPONSE FACTOR (ARF) と物理的に相互作用する (Yan et al. 2014; Lee et al. 2018)。このように, 相互作用する因子は異なるものの, ヒストン脱メチル化酵素である JMJ が標的を認識する際には, 転写因子との相互作用が非常に重要であることがわかる。

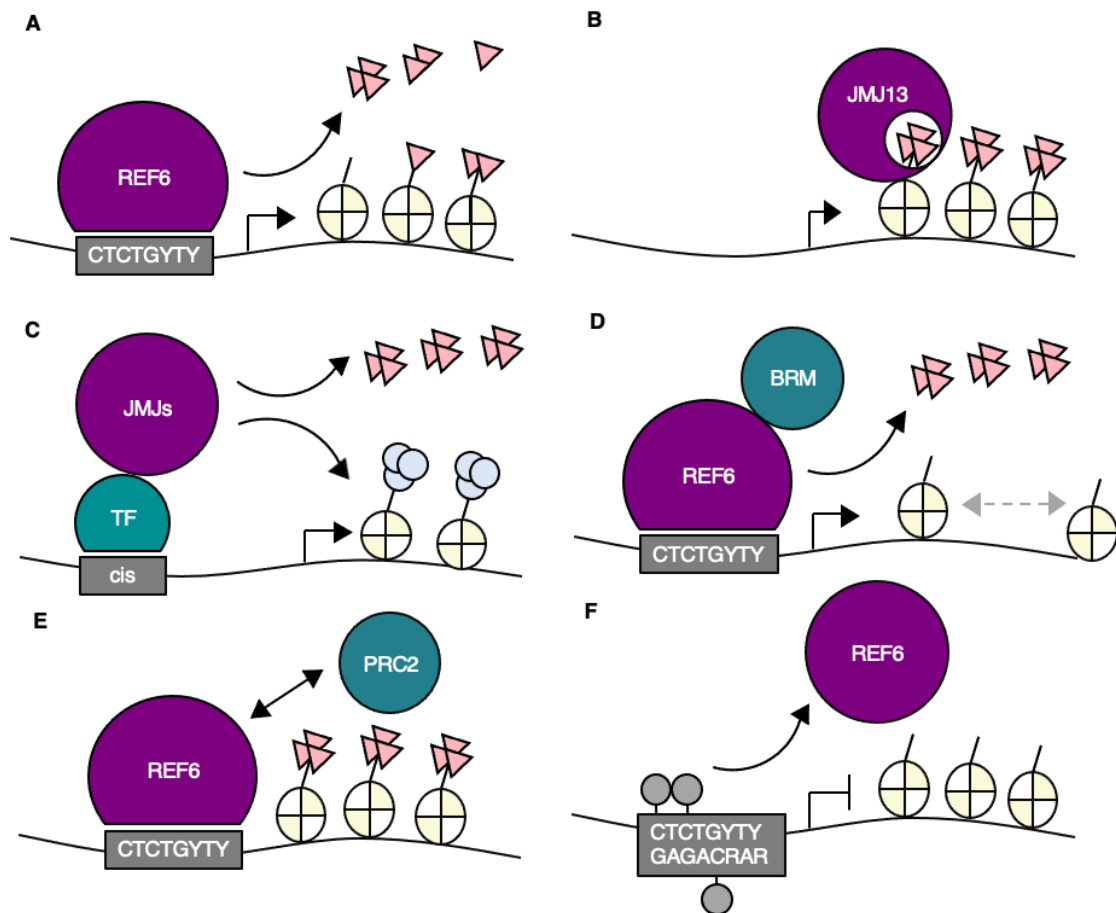


図2. シロイヌナズナの H3K27me3 ヒストン脱メチル化酵素による遺伝子発現制御

(A) REF6 は、CTCTGYTY (Y は C または T) DNA モチーフを認識することで、H3K27me1/2/3 を脱メチル化する。(B) JMJ13 は H3K27me3 ペプチドを認識する。(C) JMJ タンパク質は転写因子と相互作用し、標的にリクルートされる。(D) REF6 は BRAHMA (BRM) と相互作用し、ヌクレオソームの位置を決める。(E) REF6 と PRC2 はクロマチン上で拮抗的に働く。(F) CTCTGYTY モチーフの DNA がメチル化された場合、REF6 の認識能力は低下する。H3K27me3 はピンクの三角形で、H3K9ac は薄い青の丸で、DNA メチル化は灰色の丸で示した。

免疫沈降および質量分析法の組み合わせにより、REF6 の相互作用因子として、SWI/SNF 型クロマチンリモデリング ATPase である BRAHMA (BRM) がみついている (Li et al. 2016)。REF6 と BRM は、CTCTGYTY モチーフの周辺に結合のピークがある。REF6 の機能に依存して BRM の標的遺伝子座へリクルートされる。一方で、REF6 は自身のターゲティングに BRM の活性を必要とはしない。そのため、REF6 は CTCTGYTY モチーフを含むクロマチンに直接結合し、その後 BRM をリクルートすると考えられる (図2)。

REF6/BRM と PRC2 は、標的遺伝子の発現を拮抗的に制御する (Bezhani et al. 2007; Lu et al. 2011a; Wu et al. 2012; Li et al. 2015)。多くの場合、拮抗作用はクロマチン上でモチーフを

競合することで制御される場合が多い (Zhu et al. 2020)。しかし、PRC2 は TELO ボックスや GAGA モチーフなどに結合する (Hecker et al. 2015; Xiao et al. 2017; Zhou et al. 2018)。このように、それぞれの因子が異なるモチーフに結合することが示唆されているため、REF6/BRM と PRC2 の間でモチーフを取り合うという競合的な結合で拮抗的な遺伝子発現制御が説明できる可能性は低い。また、ゲノムワイドに見ると、PRC2 と REF6 の結合パターンは重ならない。REF6 は PRC2 が導入した H3K27me3 の境界によく見られる (Yan et al. 2018)。現時点では、分子基盤は不明だが、REF6 は H3K27me3 の拡散を防いでいる可能性が考えられる。

REF6 による二本鎖 DNA の認識は、モチーフの配列に依存するだけでなく、DNA メチル化にも影響される (Qiu et al. 2019)。REF6 は、DNA メチル化のレベルが低い CTCTGYTY モチーフに結合しやすいことがわかっている。モチーフの中に CHG のメチル化がある場合には、REF6 の結合の親和性が低下する (図 2F)。シロイヌナズナゲノム中には、CTCTGYTY モチーフが多数あるものの、実際に REF6 の結合が見られるのはそのうちの 15%ほどである。そのため、CHG のメチル化などの *in vivo* での環境が REF6 の標的への認識へ関与すると考えられる。

4. H3K27me3 のヒストン脱メチル化酵素である JMJ の変異体の表現型と主要な標的

JMJ タンパク質は、特定の発生段階や環境変化を読み取り、抑制的な H3K27me3 マークを除去する。これにより、発生や環境応答を制御すると考えられている。実際に、シロイヌナズナの *jmj* 機能喪失変異体では、発生や環境応答において異常が多く報告されている。植物の発生においては、REF6, ELF6, JMJ13 が広く機能する。一方、JMJ30 と JMJ32 は、特定の環境に適応するために働く例が多い。

REF6 は、発芽の時期を決めるのに必要であることがわかっている。*ref6* 変異体の種子では、野生型よりも発芽のタイミングが遅れる (Li et al. 2016; Chen et al. 2020)。REF6 は H3K27me3 を除去することで、ABA の生合成に関する 2 つの重要な遺伝子、*CYP707A1* と *CYP707A3* の発現を誘導する (Chen et al. 2020)。*CYP707A1* と *CYP707A2* は ABA 8'-ヒドキシラーゼをコードし、ABA レベルの低下に重要な役割を果たす (Okamoto et al. 2006)。*ref6* 変異体背景で *CYP707A1* 遺伝子を過剰発現させると、*ref6* 変異体の発芽が遅れる表現型は回復する (Chen et al. 2020)。

REF6 と ELF6 はどちらも葉の発生において重要な役割を果たす。通常の生育条件下では、*ref6* 変異体と *elf6* 変異体では葉の表現型が似ており、ブラシノステロイド (BR) 欠損変異体によく見られるような葉柄の長さの減少を示す (Yu et al. 2008)。しかしながら、葉身に注目すると、*ref6* では短くなるものの、*elf6* では見られない。このことは、REF6 と ELF6 タンパク質が組織特異的に異なる役割を持つことを示唆している。葉の発達の後期では、*ref6* においてクロロフィルの分解が遅れる (Wang et al. 2019)。REF6 は、*ETHYLENE INSENSITIVE 2* (*EIN2*)、*OLEOSIN 1* (*ORE1*)、*NONYELLOWING* 遺伝子 (*NYEs*) などの老化関連遺伝子を直接活性化することで葉の老化を促進させる役割を果たしている (Wang et al. 2019)。

JMJ13 は、発生において REF6 や ELF6 と冗長的に機能する場合と、異なる役割を持つ場合があると考えられている。*jmj13* 単一変異体では葉の形態異常は報告されていない (Zheng et al. 2019)。しかし、*ref6 elf6 jmj13* 三重変異体は *ref6 elf6* よりも葉柄が短いことから、JMJ13 は REF6 や ELF6 と冗長的に機能する部分があると考えられている (Yan et al. 2018)。花の発生過程では、JMJ13 と REF6, ELF6 との間に、機能の違いが見られている (Keyzor et al. 2021)。通常、野生型でも、最初の 1~2 つの花は自家受粉せず、種子のない非常に短い果実を形成することが多い。*ref6* 変異体の場合には、野生型とほとんど変わらない。一方で、*jmj13* 変異体では 8 番目に形成される花くらいまでは、ほとんど種子ができない。*jmj13* の花では、*JASMONATE-ZIM-DOMAIN PROTEIN 7* (*JAZ7*) , *SMALL AUXIN UP RNA 26* (*SAUR26*) , *ARABINOGALACTAN PROTEINs* (*AGPs*) など、雄しべの発達に参与する遺伝子の発現が低下するため、受粉しにくいと考えられている (Keyzor et al. 2021)。しかし、*elf6* では、最初に形成される花から受粉し、種子ができる場合が多い。このように、REF6, ELF6 , および JMJ13 は共通した機能と、独自の機能の両方を果たしていると考えられる。

JMJ30 および JMJ32 の機能は、REF6, ELF6 および JMJ13 とは異なる報告例が多い。実際に我々が観察した場合でも、*jmj30* や *jmj32* 単一変異体では、*ref6*, *elf6*, および *jmj13* で見られたような、発芽時期の異常、葉の形態異常、花の受粉の以上などは見られていない

(Yamaguchi et al. 2021)。また、*jmj30 jmj32* 二重変異体でもこれらの変異体では観察されていないことから、JMJ30 と JMJ32 は、REF6, ELF6, JMJ13 などとは別の役割を持つと考えられる。*JMJ30* 遺伝子は時計遺伝子である *TIMING OF CAB1 EXPRESSION 1* (*TOC1*) と発現が同調している遺伝子として同定された (Lu et al. 2011b)。*JMJ30* と *TOC1* は遺伝的に相互作用し、*CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1* (*CCA1*) と *LATE ELONGATED HYPOCOTYL* (*LHY*) の発現を促進する。その一方で、*JMJ32* の発現には概日振動が見られない (Lu et al. 2011b)。そのため、*JMJ30* と *JMJ32* は異なるメカニズムで制御されていることが示唆される。

jmj30 変異体および *jmj30* 変異体を含む多重変異体では、環境条件に依存した表現型を示すこともわかっている。*jmj30* 変異体では、カルスの形成能が低下する。この条件下では、JMJ30 は *LATERAL ORGAN BOUNDARIES DOMAIN 16* (*LBD16*) と *LBD29* の発現を促進する (Lee et al., 2018)。さらに、ABA によって誘導される種子の成長停止は、*jmj30 jmj32* 二重変異体では見られない (Wu et al. 2019a; Wu et al. 2019b; Wu et al. 2020)。JMJ30 は *SNF1-RELATED PROTEIN KINASE 2.8* (*SnRK2.8*) と *BRASSINAZOLE RESISTANT1* (*BZR1*) を直接活性化し、ストレス応答と成長のバランスを維持している。高温の経験を記憶する能力も *jmj30 jmj32 ref6 elf6* 四重変異体では低下している (Yamaguchi et al. 2021; Yamaguchi and Ito 2021a; Yamaguchi and Ito 2021b)。JMJ30 は熱に応答して *HEAT SHOCK PROTEIN 17.6C* (*HSP17.6C*) と *HSP22* に結合する。これら遺伝子の H3K27me3 を除去し、しばらくそのヒストン修飾状態を維持することで、高温情報を記憶して適応することがわかっている。

興味深いことに、5 つのヒストン脱メチル化酵素はすべて開花時期を制御する。しかしながら、変異体の表現型やそれが見られる条件は異なっている。長日条件下では、*ref6* 変異体

は遅咲きであり、*elf6* と *jmj13* 変異体は早咲きである (Noh et al. 2004; Zheng et al. 2019) 。REF6 は、*SOC1* 遺伝子を直接誘導する (Hou et al. 2014; Hyun et al. 2016) 。ELF6 は花成抑制遺伝子である *FLOWERING LOCUS C* (*FLC*) に結合して、H3K27me3 の除去を介して転写を活性化する (Yang et al. 2016) 。*jmj13* 変異体では、花成抑制遺伝子 *SHORT VEGETATIVE PHASE* (*SVP*) の発現が低下する。一方で、*jmj30 jmj32* は高温環境下でのみ早咲きになる (Gan et al. 2014; Yan et al. 2014) 。高温により JMJ30 の蓄積量が増加し、*FLC* 遺伝子座から H3K27me3 が除去されることがその背景にある。変異体の表現型は一致している場合もあるが、ヒストン脱メチル化酵素ごとに、異なる標的を制御している可能性が高い。

5. おわりに

植物の発生過程や環境応答における遺伝子発現は、主にエピジェネティックな調節によって頑健かつ柔軟に制御されている。トランスクリプトーム、エピゲノム、結晶構造解析を用いた植物エピジェネティクスの研究の進展により、H3K27me3 の重要性が明らかになってきた。シロイヌナズナでは、H3K27 の脱メチル化が 5 つの JMJ タンパク質によって調節されている。5 つの JMJ を包括的に比較した解析はなく、単純化した結論を提供しにくい状況である。ただ、配列の相同性以外は、標的の認識様式・変異体の表現型などはむしろ異なっているように見える。時間や空間などの解像度を高め、できるだけ *in vivo* のコンテキストを反映させた状況での解析結果を得ることで、研究は加速する可能性がある。また、得られた結果を、二次的な影響が蓄積する変異体の解析結果に囚われすぎることなく、初期の応答、あるいは直接の影響を検証することで、新しい知見が得られることを期待する。

引用文献

- Antunez-Sanchez J, Naish M, Ramirez-Prado JS, Ohno S, Huang Y, Dawson A, Opassathavrian K, Manza-Mianza D, Ariel F, Raynaud C, et al. (2020) A new role for histone demethylases in the maintenance of plant genome integrity. *e-Life* 27: e58533. <https://doi.org/10.7554/eLife.58533>
- Bezhani S, Winter C, Hershtman S, Wagner JD, Kennedy JF, Kwon CS, Pfluger J, Su Y, Wagner D. (2007) Unique, shared, and redundant roles for the Arabidopsis SWI/SNF chromatin remodeling ATPases BRHAMA and SPLAYED. *Plant Cell* 19: 403-416. <https://doi.org/10.1105/tpc.106.048272>
- Bruneau BG, Koseki H, Strome S, Torres-Padilla M-E (2019) Chromatin and epigenetics in development: a Special Issue. *Development* 146. <https://doi.org/10.1242/dev.185025>
- Chen H, Tong J, Fu W, Liang Z, Ruan J, Yu Y, Xia K, Li C, Liu H, Deng X (2020) The H3K27me3 Demethylase RELATIVE OF EARLY FLOWERING6 Suppresses Seed Dormancy by Inducing Abscissic Acid Catabolism. *Plant Physiol.* 184: 1969-1978. <https://doi.org/10.1104/pp.20.01255>
- Crevillén P (2020) Histone demethylases as counterbalance to H3K27me3 silencing in plants. *iScience* 23: 101715. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101715>
- Crevillén P, Yang H, Cui X, Greeff C, Trick M, Qiu Q et al. (2014) Epigenetic reprogramming that prevents transgenerational inheritance of the vernalized state. *Nature* 515: 587-590. <https://doi.org/10.1038/nature13722>

- Cui X, Lu F, Qiu Q, Zhou B, Gu L, Zhang S, Kang Y, Cui X, Ma X, Yao Q (2016) REF6 recognizes a specific DNA sequence to demethylate H3K27me3 and regulate organ boundary formation in *Arabidopsis*. *Nat. Genet.* 48: 694-699. <https://doi.org/10.1038/ng.3556>.
- Eccleston A, Cesari F, Skipper M (2013) Transcription and epigenetics. *Nature* 502:461. <https://doi.org/10.1038/502461a>
- Gan ES, Xu Y, Wong JY, Goh JG, Sun B, Wee WY, Huang J, Ito T (2014) Jumonji demethylases moderate precocious flowering at elevated temperature via regulation of FLC in *Arabidopsis*. *Nat. Commun.* 5: 5098. <https://doi.org/10.1038/ncomms6098>.
- Hecker A, Brand LH, Peter S, Simoncello N, Kilian J, Harter K, Gaudin V, Wanke D (2015) The *Arabidopsis* GAGA-Binding Factor BASIC PENTACYSTEINE6 Recruits the POLYCOMB-REPRESSIVE COMPLEX1 Component LIKE HETEROCHROMATIN PROTEIN1 to GAGA DNA Motifs. *Plant Physiol.* 168: 1013-1024. <https://doi.org/10.1104/pp.15.00409>.
- Hou X, Zhou J, Liu C, Liu L, Shen L, Yu H (2014) Nuclear factor Y-mediated H3K27me3 demethylation of the SOC1 locus orchestrates flowering responses of *Arabidopsis*. *Nat. Commun.* 5: 4601. <https://doi.org/10.1038/ncomms5601>
- Hyun Y, Richter R, Vincent C, Martinez-Gallegos R, Porri A, and Coupland G (2016) Multi-layered regulation of SPL15 and cooperation with SOC1 integrate endogenous flowering pathways at the *Arabidopsis* shoot meristem. *Dev. Cell* 37: 1-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2016.04.001>
- Keyzor C, Mermaz B, Trigazis E, Jo S, Song J (2021) Histone demethylases ELF6 and JMJ13 antagonistically regulate self-fertility in *Arabidopsis*. *Front. Plant Sci* 12: 640135. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.640135>
- Lee K, Park O, Seo PJ (2018) JMJ30-mediated H3K9me3 demethylation drives tissue identity changes to promote callus formation in *Arabidopsis*. *Plant J.* 95: 961-975. <https://doi.org/10.1111/tpj.14002>
- Li C, Gu L, Gao L, Chen C, Wei C-Q, Qiu Q, Chien C-W, Wang S, Liu Y, Wu K, et al. (2016) Concerted genomic targeting of H3K27 demethylase REF6 and chromatin remodeling ATPase BRM in *Arabidopsis*. *Nat. Genet.* 48: 687-693. <https://doi.org/10.1038/ng.3555>.
- Li C, Chen C, Gao L, Yang S, Nguyen V, Shi X, Lai Y, Wu K (2015) The *Arabidopsis* SWI2/SNF2 chromatin remodeler BRAHMA regulates Polycomb function during vegetative development and directly activates the flowering repressor gene SVP. *PLoS Genet* 11: e1004944. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004944>.
- Lu F, Li G, Cui X, Liu C, Wang XJ, Cao X (2008) Comparative analysis of JmjC domain-containing proteins reveals the potential histone demethylases in *Arabidopsis* and rice. *J Integr Plant Biol.* 50: 886-896. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7909.2008.00692.x>
- Lu F, Cui X, Zhang S, Jenuwein T, Cao X (2011a) *Arabidopsis* REF6 is a histone H3 lysine 27 demethylase. *Nat. Genet.* 43: 715-719. <https://doi.org/10.1038/ng.854>
- Lu SX, Knowles SM, Webb CJ, Celaya RB, Cha C, Siu JP, Tobin EM (2011b) The Jumonji C domain-containing protein JMJ30 regulates period length in the *Arabidopsis* circadian clock. *Plant Physiol.* 155: 906-915. <https://doi.org/10.1104/pp.110.167015>.

- Noh B, Lee S, Kim H, Yi G, Shin E, Lee M, Jung K, Lee I (2004) Divergent roles of a pair of homologous jumonji/zinc-finger-class transcription factor proteins in the regulation of Arabidopsis flowering time. *Plant Cell* 16: 2601-2613. <https://doi.org/10.1105/tpc.104.025353>.
- Qian S, Wang Y, Ma H, Zhang L (2015) Expansion and Functional Divergence of Jumonji C-Containing Histone Demethylases: Significance of Duplications in Ancestral Angiosperms and Vertebrates. *Plant Physiol.* 168: 1321-1337. <https://doi.org/10.1104/pp.15.00520>
- Qiu Q, Mei H, Deng X, He K, Wu B, Yao Q, Zhang S, Zhou B, Cui X, Cao X, et al. (2019) DNA methylation repels targeting of Arabidopsis REF6. *Nat. Commun.* 10: 2063. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10026-1>.
- Tian Z, Li X, Li M, Wu W, Zhang M, Tang C, Xue Y, Liu B, Zhu B (2020) Crystal structures of REF6 and its complex with DNA reveal diverse recognition mechanisms. *Cell Discov.* 6: 17. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0150-6>.
- van Steensel B, Furlong EEM (2019) The role of transcription in shaping the spatial organization of the genome. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20: 327-337. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0114-6>.
- Vergara Z, Gutierrez C (2017) Emerging roles of chromatin in the maintenance of genome organization and function in plants. *Genome Biol.* 18: 96. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1236-9>
- Wang X, Gao J, Gao S, Song Y, Yang Z, Kuai B (2019) The H3K27me3 demethylase REF6 promotes leaf senescence through directly activating major senescence regulatory and functional genes in Arabidopsis. *PLoS Genet.* 15: 1-24. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008068>.
- Wu J, Ichihashi Y, Suzuki T, Shibata A, Shirasu K, Yamaguchi N, Ito T (2019) Absciscic acid-dependent histone demethylation during post-germination growth arrest in Arabidopsis. *Plant Cell Environ.* 42: 2198-2214. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008068>
- Wu J, Yamaguchi N, Ito T (2019b) Histone demethylases control root elongation in response to stress-signaling hormone absciscic acid. *Plant Signal. Behav.* 14: 1604019. <https://doi.org/10.1080/15592324.2019.1604019>
- Wu J, Yan M, Zhang D, Zhou D, Yamaguchi N, Ito T (2020) Histone demethylases coordinate the antagonistic interaction between absciscic acid and brassinosteroid signaling in Arabidopsis. *Front. Plant Sci.* 11: 596835. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.596835>
- Wu MF, Sang Y, Bezhani S, Yamaguchi N, Han SK, Li Z, Su Y, Slewinski TL, Wagner JD, Jack T, et al. (2012) SWI2/SNF2 chromatin remodeling ATPases overcome polycomb repression and control floral organ identity with the LEAFY and SEPALLATA3 transcription factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 3576-3581. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113409109>.
- Xiao J, Jin R, Yu X, Shen M, Wagner JD, Pai A, Song C, Zhuang M, Klasfeld S, He C, et al. (2017) Cis and trans determinants of epigenetic silencing by Polycomb repressive complex 2 in Arabidopsis. *Nat. Genet.* 49: 1546-1552. <https://doi.org/10.1038/ng.3937>.
- Xiao J, Lee US, Wagner D (2016) Tug of war: adding and removing histone lysine methylation in Arabidopsis. *Curr. Opin. Plant Biol.* 34: 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2016.08.002>

- Xiao J, Wagner D (2015) Polycomb repression in the regulation of growth and development in *Arabidopsis*. *Curr. Opin. Plant Biol.* 23: 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2014.10.003>
- Yamaguchi N, Ito T (2021a) Expression profiling of H3K27me3 demethylase genes during plant development and in response to environmental stress in *Arabidopsis*. *Plant Signal Behav.* 16: 1950445. doi: 10.1080/15592324.2021.1950445
- Yamaguchi N, Ito T (2021b) JMJ Histone Demethylases Balance H3K27me3 and H3K4me3 Levels at the *HSP21* Locus during Heat Acclimation in *Arabidopsis*. *Biomolecules.* 11: 852. doi: 10.3390/biom11060852
- Yamaguchi N, Matsubara S, Yoshimizu K, Seki M, Hamada K, Kamitani M, Kurita Y, Nomura Y, Nagashima K, Inagaki S, et al. (2021) H3K27me3 demethylases alter HSP22 and HSP17.6C expression in response to recurring heat in *Arabidopsis*. *Nat. Commun.* 12: 3480. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23766-w>.
- Yan W, Chen D, Smaczniak C, Engelhorn J, Liu H, Yang W, Steiner U, Alves-Ferreira M, Kohler C, Kaufmann K (2018) Dynamic and spatial restriction of Polycomb activity by plant histone demethylases. *Nat. Plants* 4: 681-689. <https://doi.org/10.1038/s41477-018-0219-5>.
- Yan Y, Shen L, Chen Y, Bao S, Thong Z, Yu H (2014) A MYB-domain protein EFM mediates flowering responses to environmental cues in *Arabidopsis*. *Dev. Cell* 30: 437-448. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.07.004>
- 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. U. S. A.* 113: 9369-9374. <https://doi.org/10.1073/pnas.1605733113>
- Yu X, Li L, Li L, Guo M, Chory J, Yin Y (2008) Modulation of brassinosteroid-regulated gene expression by Jumonji domain-containing proteins ELF6 and REF6 in *Arabidopsis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105: 7618-7623. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802254105>
- Zheng S, Hu H, Ren H, Yang Z, Qiu Q, Qi W, Liu L, Wang S, Xie Q, Cui X, et al. (2019) The *Arabidopsis* H3K27me3 demethylase JUMONJI 13 is a temperature and photoperiod dependent flowering repressor. *Nat. Commun.* 10: 1303. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09310-x>.
- Zhu Y, Klasfeld S, Jeong CW, Jin R, Goto K, Yamaguchi N, Wagner D (2020) TERMINAL FLOWER1-FD complex target genes and competition with FLOWERING LOCUS T. *Nat. Commun.* 11: 5118. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18782-1>
- Zhou Y, Wang Y, Krause K, Yang T, Dongus JA, Zhang Y, Lee JY, Liu B, Zhang Y, Dong J, et al. (2018). Telobox motifs recruit CLF/SWN-PRC2 for H3K27me3 deposition via TRB factors in *Arabidopsis*. *Nat. Genet.* 50: 638. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0109-9>.