

Note

*Saccharomyces cerevisiae*의 Swd2와 Set1의 결합이 Swd2의 이중적인 기능에 미치는 영향

박신애^{1,2} · 이정신^{1,2*}

¹강원대학교 분자생명과학과, ²강원대학교 크리티컬존선도연구실

The effect of Swd2's binding to Set1 on the dual functions of Swd2 in *Saccharomyces cerevisiae*

Shinae Park^{1,2} and Jung-Shin Lee^{1,2*}

¹Department of Molecular Bioscience, College of Biomedical Science, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Republic of Korea

²Critical zone Frontier Research Laboratory, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Republic of Korea

(Received September 26, 2017; Revised October 26, 2017; Accepted November 8, 2017)

In eukaryotic cells, histone modification is an important mechanism to regulate the chromatin structure. The methylation of the fourth lysine on histone H3 (H3K4) by Set1 complex is one of the various well-known histone modifications. Set1 complex has seven subunits including Swd2, which is known to be important for H2B ubiquitination dependent on H3K4 methylation. Swd2 was reported to regulate Set1's methyltransferase activity by binding to near RNA recognition motif (RRM) domain of Set1 and to act as a component of CPF (Cleavage and Polyadenylation Factors) complex involved in RNA 3' end processing. According to the recent reports, two functions of Swd2 work independently of each other and the lethality of Swd2 knockout strain was known to be caused by its function as a component of CPF complex. In this study, we found that Swd2 could influence the Set1's stability as well as histone methyltransferase activity through the association with RRM domain of Set1. Also, we found that $\Delta swd2$ mutant bearing truncated-Set1, which cannot interact with Swd2, lost its lethality and grew normally. These results suggest that the dual functions of Swd2 in H3K4 methylation and RNA 3' end processing are not independent in *Saccharomyces cerevisiae*.

Keywords: *Saccharomyces cerevisiae*, CPF complex, histone H3K4 methylation, Set1, Swd2

진핵 세포는 크로마틴(Chromatin)이라는 규칙적인 구조를 이루면서 비교적 길이가 긴 DNA를 크기가 작은 핵 안에 보관하고 있다. 유전자가 발현하기 위해서는 전사조절인자와 RNA 중합효소들이 DNA에 접근할 수 있어야 하므로, 이 높은 밀도를 이루고 있는 크로마틴 구조가 풀려서 접근성을 증가시킬 수 있도록 조절되어야 한다. 크로마틴 구조를 조절하는 것으로 알려진 메커니즘으로는 히스톤 변형(또는 histone 번역 후 변형, histone post-translational modification)과 RNA 간섭(RNA interference), DNA 메틸화(DNA methylation) 등이 있는데, 본 연구에서 중점적으로 다루는 메커니즘은 히스톤 변형이다(Kornberg and Lorch, 1999; Shilatifard, 2006). 히스톤은 H2A-H2B 이량체 2개와 H3-H4 사량체가 결합한 히스톤 팔량체를 이루고 있으며, DNA가 이 팔량체를 1.7바퀴 감싼 형태의 뉴클레오솜(nucleosome)은 크로마틴의 기본단위를 형성한다(Arents *et al.*, 1991). 뉴클레오솜의 구조를 보면, 히스톤의 꼬리들이 뉴클레오솜 밖으로 나와 있기 때문에, 다양한 효소들에 의한 변형이 일어나기 쉽다(Smith and Shilatifard, 2010).

*For correspondence. E-mail: jungshinlee@kangwon.ac.kr;
Tel.: +82-33-250-8540; Fax: +82-33-259-5641

잘 알려져 있는 히스톤 변형으로는 아세틸화(acetylation), 인산화(phosphorylation), 메틸화(methylation), 유비퀴틴화(ubiquitination), ADP-ribosylation 등이 있으며, 본 연구에서는 히스톤 H3의 네 번째 라이신 잔기(H3K4)를 특이적으로 메틸화시키는 효소인 Set1과 Set1과 함께 복합체를 형성하고 있는 소단위 단백질 중 하나인 Swd2가 어떻게 Set1의 활성을 조절할 수 있는 지에 대하여 실험을 수행하였다(Miller *et al.*, 2001; Shilatifard, 2006; Lee *et al.*, 2007).

Set1은 7개의 Bre2, Spp1, Swd1, Swd2, Swd3, Sdc1, Shg1으로 이루어진 소단위 단백질들과 함께 복합체를 형성하고 있다. 이 소단위 단백질들은 1,080개의 아미노산으로 이루어진 Set1의 특정 도메인에 결합하여 Set1의 활성을 조절할 수 있다(Fig. 1A) (Miller *et al.*, 2001; Shilatifard, 2006; Lee *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2013). 먼저, Swd1, Swd3, Bre2, 그리고 Sdc1이렇게 네 개의 소단위 단백질은 Set1의 C-말단부위에 위치한 SET 도메인과 post-SET 도메인에 결합하여 직접적으로 Set1의 히스톤 메틸전달효소(Histone methyltransferase) 활성에 영향을 미치기 때문에 핵심복합체라고 알려져 있다(Dehe and Geli, 2006). 그리고 Spp1은 n-SET 도메인에 결합하여 SET 도메인 활성에 영향을 줄 수 있다고 잘 알려져 있다(Kim *et al.*, 2013). Swd2는 이들 소단위 단백질들과는 다르게, Set1의 N-말단부위에 위치한 RRM (RNA Recognition Motif) 도메인 근처에 결합하고, H2B 유비퀴틴화(H2Bub)에 의존적으로 일어나는 H3K4 메틸화에 있어서 중요한 소단위 단백질로 잘 알려

져 있다(Fig. 1A) (Dehe and Geli, 2006; Tresaugues *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2013). 효모(*Saccharomyces cerevisiae*)에서는 H3K4 메틸화는 monomethylation, dimethylation, trimethylation이 하나의 효소에 의하여 순차적으로 일어나는데, H3K4의 dimethylation과 trimethylation은 반드시 H2B의 123번째 라이신 잔기(H2BK123)가 유비퀴틴화가 선행되어야만 한다(Shilatifard, 2006). 특별히, trimethylation은 전사가 활발하게 진행되고 있는 유전자의 프로모터(promoter)와 그 근처에 높게 분포하고 있으며, 전사활성의 마커로 잘 알려져 있다(Li *et al.*, 2007). 이러한 유비퀴틴화된 H2B (H2Bub)에 의존적으로 일어나는 H3K4의 메틸화의 특성과 이를 일으키는 Set1 복합체는 효모부터 사람까지 잘 보존되어 있다(Schneider *et al.*, 2005; Shilatifard, 2006; Li *et al.*, 2007). 구체적으로, Swd2는 H2B의 유비퀴틴화가 일어날 수 없는 상황에서는 크로마틴과 Set1 복합체와 결합할 수 없기 때문에, H2Bub에 의존적인 H3K4 메틸화를 위한 중요한 소단위 단백질로 여겨지고 있다(Lee *et al.*, 2007). 하지만, 구체적으로 Swd2가 어떻게 Set1의 활성을 조절하는 지에 대해서는 아직 잘 밝혀져 있지 않다. 최근 보고된 바에 따르면, Set1의 N-말단부위를 제거한, 아미노산 서열 762번부터 1080번으로만 이루어진 truncated-Set1 (762-1080)은 western blot 상에서는 정상적인 H3K4 trimethylation 레벨을 보였고, 230-1080, 356-1080, 560-1080으로 이루어진 truncated-Set1은 각각 모두 H3K4 메틸화에 큰 결함이 발생했다(Kim *et al.*, 2013). 따라서 이전 보고들과 함께, 아미노산 230부터 762까지의 지

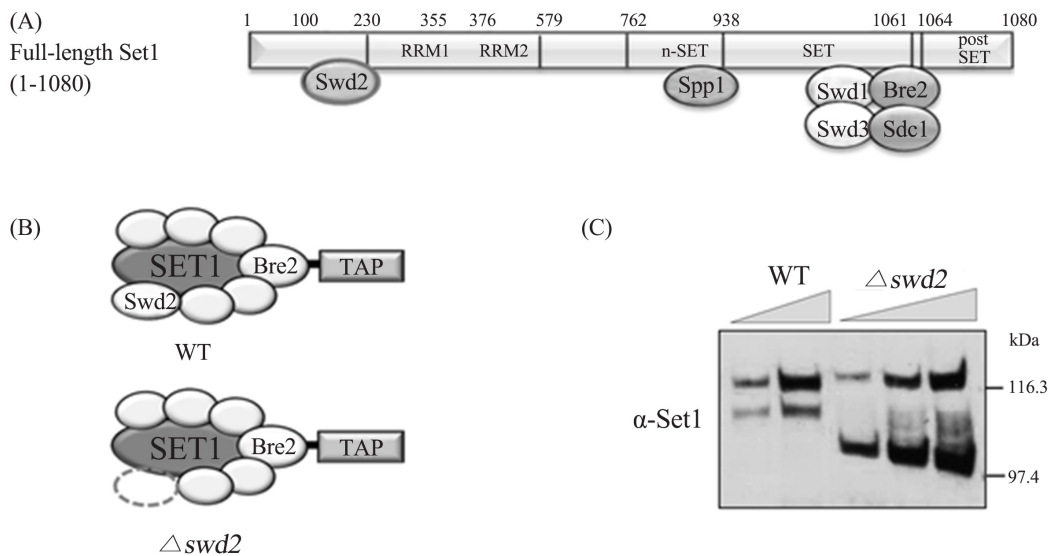


Fig. 1. (A) A schematic diagram of full-length Set1 and truncated Set1 modified from Thomton *et al.* (2014) to understand structure of Set1 complex. (B) We performed Tandem Affinity Purification (TAP) against Bre2-TAP in WT and $\Delta swd2$ (C) SDS-PAGE gel shows double band patterns of Set1 in WT and $\Delta swd2$. And both strains are bearing Sen1 overexpression plasmid.

역을 H3K4 메틸화에 대한 inhibitory 지역으로 생각할 수 있으며, full-length의 Set1은 1번부터 230번 지역을 모두 가지고 있고 정상적인 H3K4 메틸화를 보이는 것을 토대로, 아미노산 1-230 지역을 anti-inhibitory 지역으로 생각할 수 있었다(Kim *et al.*, 2013; Thornton *et al.*, 2014). 하지만, 762-1080 Set1에 의하여 발생하는 H3K4 trimethylation은 promoter-proximal region에 정상적으로 높은 peak을 형성하지 못하고, gene body에 전반에 퍼져있다(Thornton *et al.*, 2014). 이는 Swd2의 결합 부위인 N-말단 지역이 없는 truncated-Set1 (762-1080)이 정상적인 H3K4에 대한 메틸전달효소 활성을 가지고 있지 않다는 것을 보여준다.

본 연구에서는, Swd2가 Set1의 안정성 조절에 미치는 영향을 확인하기 위하여 Set1 복합체의 소단위 단백질 중 하나인 Bre2에 TAP tag을 붙여 주고, 이를 이용하여 TAP purification을 한 뒤, Set1의 C-말단에 대한 항체를 이용하여 western blot을 수행하였다(Fig. 1B). 그 결과, 원래 Set1은 SDS-PAGE 상에서 double band를 형성하고 있는데, 이 double band의 pattern이 Swd2가 없는 mutant에서는 wild type에서의 작은 사이즈의 밴드가 더 밑으로 내려가는 것이 관찰되었다(Fig. 1C). 우리는 이 결과를 통해서, 이러한 Set1의 double band가 Set1의 N-말단 부분에서의 절단현상에 의한 것이고, Swd2가 없을 경우에는 Swd2의 결합하고 있는 Set1의 N-말단의 RRM 도메인 근처가 더 잘라지기 때문에 더 작은 사이즈의 밴드가 관찰된 것임을 알 수 있었다(Fig. 1C).

Swd2는 Set1의 N-말단 부분에 있는 RRM 도메인 근처에 결합하고 있는데, 이 RRM 도메인은 전사과정 중에 RNA 중합효소로부터 생성되어 나오는 nascent RNA가 결합하는 도메인으로, Set1의 RRM 도메인이 없을 때는 H3K4 trimethylation에 큰 결함이 생긴다(Fig. 2A). 또한, Set1에서 RNA 결합에 중

요한 295-297번의 소수성의 아미노산 잔기를 알라닌(Alanine)이나 아르지닌(Arginine)으로 치환시켰을 때에도 H3K4 trimethylation에 큰 결함이 생긴다(Schlichter and Cairns, 2005). 이렇게 Set1의 활성에 중요한 도메인인 RRM 도메인에 Swd2가 어떤 영향을 주는 지 확인하기 위하여, $\Delta swd2 \Delta RRM1$, $\Delta swd2 \Delta RRM2$, $\Delta swd2 \Delta RRM1/2$ 이중결실돌연변이의 H3K4 메틸화 패턴을 확인하였다. 그 결과 이중결실돌연변이들은 H3K4 trimethylation 뿐만 아니라 H3K4 dimethylation에서도 큰 감소를 보였다(Fig. 2B). 이러한 결과들을 정리하면, Swd2가 RRM 도메인 근처에 결합하여 Set1의 안정성을 조절하는 동시에, RRM 도메인과 함께 Set1의 메틸전달효소 활성에 영향을 미칠 수 있다고 제안할 수 있다.

Swd2는 Set1의 활성을 조절할 수 있을 뿐만 아니라, CPF (Cleavage and Polyadenylation Factors) 복합체의 한 소단위 단백질로 작용하는 이중적인 기능을 가지고 있으며, 현재까지 이 기능은 Set1의 활성을 조절하는 것과는 독립적으로 작용한다고 보고 되었다(Dichtl *et al.*, 2004). CPF 복합체는 mRNA와 snoRNA의 3' 말단을 형성에 관여하며, 전사종결에 매우 중요하다. CPF 복합체는 Swd2를 포함한 7개의 소단위 단백질들이 구성하고 있는 APT (associated with Pta1)와 core-CPF 복합체가 holo-CPF 복합체를 형성하여 작용한다(Nedea *et al.*, 2003). 이러한 이전 보고들과 Swd2가 Set1의 nascent RNA의 결합지역인 RRM 도메인과 함께 작용한다는 사실을 근거로 하여, 우리는 Swd2의 RNA 3' 말단 형성 기능이 완전히 Set1에 독립하여 발생하는 것이 아닐 수 있다는 가정을 하였다.

CPF 복합체는 전사의 종결에 중요한 역할을 하기 때문에, 이 복합체를 형성하는 단백질의 유전자들은 매우 필수적이고, 이 유전자들이 없는 경우 세포의 성장에 큰 결함을 보인다(Steinmetz *et al.*, 2001). 그 중에서도 Glc7이라는 소단위 단백

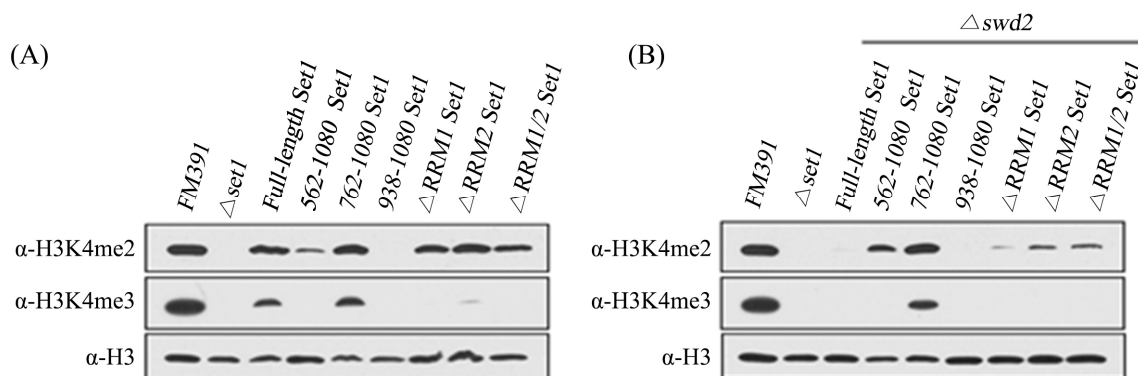


Fig. 2. The bulk level of H3K4 di- and trimethylation in the mutants bearing truncated Set1 (562-1080, 762-1080, 938-1080, $\Delta RRM1$, $\Delta RRM2$, $\Delta RRM1/2$) in WT (A) and in $\Delta swd2$ (B).

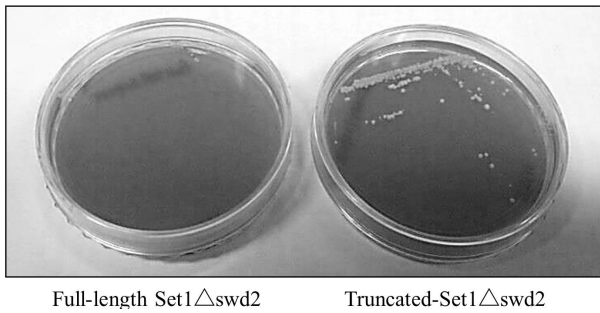


Fig. 3. The growth of $\Delta swd2$ mutant without Sen1-overexpression vector in 5'-FOA media. There is an only one colony in full-length Set1 $\Delta swd2$. Truncated-Set1 $\Delta swd2$ mutant shows normal growth.

질이 없는 경우에는, CPF 복합체를 이루고 있는 APT 복합체 형성에 문제가 생길 수 있는데, 이때 Swd2가 Glc7이 APT 복합체에서 분리되지 않도록 하는 역할을 한다. 따라서 이런 전사의 종결과정에 문제가 생기기 때문에, Swd2 결실돌연변이는 성장할 수 없다. Glc7은 serine/threonine 탈인산화 효소로 snoRNA 종결에 관여하고 있는 Nrd1-Nab3-Sen1 복합체 중 Sen1의 인산기를 제거한다. 이전 연구를 통해 Swd2가 없는 돌연변이가 정상적으로 성장하게 하기 위해서는 Sen1의 과발현이 필요하다고 알려져 있다(Nedea *et al.*, 2008). 따라서, 현재까지 Swd2가 없는 돌연변이의 성장 결함은, Set1 활성화 관련이 없고 CPF 활성화의 문제라고 생각되어 왔다. 하지만, 최근에 Swd2 결실돌연변이의 성장 결함이 Set1을 결실시킴에 따라 복구되었고, Swd2를 통한 Set1 복합체와 APT와의 cross-talk이 초기 전사 종결과정이 정확하게 일어나기 위해 필요하다는 사실이 보고되면서 Swd2의 두 가지 기능의 연관성에 대한 가능성이 제시되었다(Soares and Buratowski, 2012). 이러한 기존의 연구들을 통해서, 우리는 Swd2가 CPF 복합체로서 기능을 하는 것이 정말 Set1의 기능과 독립적인 것이라면, Swd2가 결합할 수 없는 상태의 truncated-Set1 (762-1080)을 가지고 있는 $\Delta swd2$ 돌연변이의 성장에 결함이 있을 것이라고 생각할 수 있었다. 따라서 우리는 Sen1이 과발현 되어있는 균주에 truncated-Set1 (762-1080)을 endogenous하게 만들고, 5'-FOA selection을 통해 URA3 마커를 가지고 있는 Sen1의 과발현 벡터를 제거하는 실험을 진행하였다. 그 결과, full-length Set1을 가지고 있는 $\Delta swd2$ 돌연변이는 성장에 큰 결함을 보였지만, truncated-Set1 (762-1080)을 가지고 있는 $\Delta swd2$ 돌연변이는 정상적으로 성장하는 것을 관찰하였다(Fig. 3). 우리는 이 결과를 통해 Swd2가 가지고 있는 Set1 복합체의 구성성분으로써의 역할과 CPF 복합체로서의 역할이 서로 완전하게 독립된 것이 아님을 제안할 수 있다. 이는 아마도 Set1이 전사 과정 중에 RRM

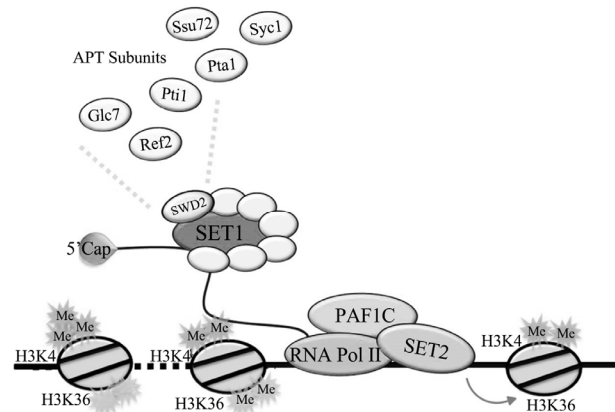


Fig. 4. Set1 binds to nascent RNA through the RRM domain. Remaining with nascent RNA, Set1 complex can involve in 3' end formation of mRNA, because Swd2 is one of the component of APT complex and binds to domain close to RRM of Set1. We suggest that Swd2 could have a role as a "recruiter" for gathering components of APT complex and then form APT complex after Swd2's disassociation from Set1 complex. Taken together, we suggest that the dual functions of Swd2 are not independent in Set1 complex or APT complex.

도메인을 통하여 nascent RNA와 결합하고, RRM 도메인 근처에 결합하고 있는 Swd2가 RNA 3' 말단 형성과정에 관련된 단백질들을 불러들이는 모집자(recruiter)로써 작용하고, 이러한 과정 후에 Swd2는 Set1으로부터 떨어져 나와 CPF 복합체를 형성하는 가설과 모델을 세울 수 있었다(Fig. 4). 그리고 우리는 이런 Swd2의 기능을 통해 Set1 복합체가 전사의 활성뿐만 아니라 종결과정에서도 중요한 역할을 할 수 있음을 제안해 볼 수 있다. 또 우리는 Swd2가 결합하지 않는 truncated-Set1을 가지고 있는 균주가 정상적으로 성장할 수 있는데, 이때 전사 종결과정에서 polyadenylation factor들은 Swd2 없이 H3K4 메틸화 자체 또는 RNA 중합효소에 영향을 받고 있을 것이라고 생각할 수 있었다. 왜냐하면, H3K4 메틸화는 전사 연장 과정과 전사 종결을 조절하는 메커니즘에 필요한 요소로 알려져 있는 Isw1이라는 chromatin remodeling ATPase를 몇몇 유전자로 데려오는 것에 있어서 필요하다고 알려져 있기 때문이다(Santos-Rosa *et al.*, 2003). 그리고 CPF 복합체는 Cft1과 Pcf1이라는 소단위 단백질을 통해 RNA 중합효소의 C-말단 도메인에 결합이 가능하며, RNA 중합효소는 C-말단 도메인을 통해 전사 과정과 RNA processing을 연결시킬 수 있음이 잘 알려져 있기 때문이다(Licatalosi *et al.*, 2002; Nordick *et al.*, 2008; Hsin and Manley, 2012).

적 요

진핵 세포에서 히스톤의 변형은 크로마틴 구조를 조절하는 데에 있어서 중요한 메커니즘이다. Set1 복합체에 의한 히스톤 H3의 네 번째 라이신 잔기(H3K4)에 발생하는 메틸화는 다양하게 잘 알려져 있는 히스톤 변형 중 하나이다. Set1 complex는 H2B의 유비퀴틴화에 의존적으로 발생하는 H3K4 메틸화에 중요하다고 알려진 Swd2를 포함하여 7개의 소단위 단백질을 가지고 있다. Swd2는 Set1의 RNA recognition motif (RRM) 도메인 근처에 결합하여 Set1의 활성을 조절하고, 또 RNA의 3' 말단 형성에 관여하는 CPF (Cleavage and Polyadenylation Factors) 복합체의 구성성분이라고 보고되었다. 최근 보고들에 따르면, 이런 Swd2의 이중적인 기능이 서로 독립적으로 작용하며, Swd2 결실돌연변이 균주가 살지 못하는 이유가 CPF 복합체의 구성성분으로써의 기능 때문이라고 알려져 있다. 본 연구에서 우리는 Swd2가 Set1의 RRM 도메인에 결합하여 Set1의 활성을 조절할 수 있을 뿐만 아니라, Set1의 안정성에도 영향을 줄 수 있음을 발견하였다. 또 우리는 Swd2가 결합할 수 없는 truncated-Set1을 가지고 있는 $\Delta swd2$ 돌연변이가 사멸하지 않고 정상적으로 자라는 것을 관찰하였다. 이런 결과들은 *Saccharomyces cerevisiae*에서 H3K4 메틸화와 RNA 3' 말단 형성과정에서의 Swd2의 이중적인 기능이 서로 독립적인 것이 아님을 제안한다.

감사의 말

이 논문은 2015년도 강원대학교 학술연구조성비(D1000307-01-01)와 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원(NRF-2013R1A1A3008065, NRF2015R1A4A1041105)을 받아 수행되었다.

References

- Arents, G., Burlingame, R.W., Wang, B.C., Love, W.E., and Moudrianakis, E.N.** 1991. The nucleosomal core histone octamer at 3.1 Å resolution: a tripartite protein assembly and a left-handed superhelix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 10148–10152.
- Dehe, P.M. and Geli, V.** 2006. The multiple faces of Set1. *Biochem. Cell Biol.* **84**, 536–548.
- Dichtl, B., Aasland, R., and Keller, W.** 2004. Functions for *S. cerevisiae* Swd2p in 3' end formation of specific mRNAs and snoRNAs and global histone 3 lysine 4 methylation. *RNA* **10**, 965–977.
- Hsin, J.P. and Manley, J.L.** 2012. The RNA polymerase II CTD coordinates transcription and RNA processing. *Genes Dev.* **26**, 2119–2137.
- Kim, J., Kim, J., McGinty, R., Nguyen, U.T., Muir, T., Allis, C.D., and Roeder, R.** 2013. The n-SET domain of set1 regulates H2B ubiquitylation-dependent H3K4 methylation. *Mol. Cell* **49**, 1121–1133.
- Kornberg, R.D. and Lorch, Y.** 1999. Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell* **98**, 285–294.
- Lee, J.S., Shukla, A., Schneider, J., Swanson, S.K., Washburn, M.P., Florens, L., Bhaumik, S.R., and Shilatifard, A.** 2007. Histone crosstalk between H2B monoubiquitination and H3 methylation mediated by COMPASS. *Cell* **131**, 1084–1096.
- Li, B., Carey, M., and Workman, J.L.** 2007. The role of chromatin during transcription. *Cell* **128**, 707–719.
- Licalatosi, D.D., Geiger, G., Minet, M., Schroeder, S., Cilli, K., McNeil, J.B., and Bentley, D.L.** 2002. Functional interaction of yeast pre-mRNA 3' end processing factors with RNA polymerase II. *Mol. Cell* **9**, 1101–1111.
- Miller, T., Krogan, N.J., Dover, J., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Johnston, M., Greenblatt, J.F., and Shilatifard, A.** 2001. COMPASS: a complex of proteins associated with a trithorax-related SET domain protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 12902–12907.
- Nedea, E., He, X., Kim, M., Pootoolal, J., Zhong, G., Canadien, V., Hughes, T., Buratowski, S., Moore, C.L., and Greenblatt, J.** 2003. Organization and function of APT, a subcomplex of the yeast cleavage and polyadenylation factor involved in the formation of mRNA and small nucleolar RNA 3'-ends. *J. Biol. Chem.* **278**, 33000–33010.
- Nedea, E., Nalbant, D., Xia, D., Theoharis, N.T., Suter, B., Richardson, C.J., Tatchell, K., Kislinger, T., Greenblatt, J.F., and Nagy, P.L.** 2008. The Glc7 phosphatase subunit of the cleavage and polyadenylation factor is essential for transcription termination on snoRNA genes. *Mol. Cell* **29**, 577–587.
- Nordick, K., Hoffman, M.G., Betz, J.L., and Jaehning, J.A.** 2008. Direct interactions between the Paf1 complex and a cleavage and polyadenylation factor are revealed by dissociation of Paf1 from RNA polymerase II. *Eukaryot. Cell* **7**, 1158–1167.
- Santos-Rosa, H., Schneider, R., Bernstein, B.E., Karabetsov, N., Morillon, A., Weise, C., Schreiber, S.L., Mellor, J., and Kouzarides, T.** 2003. Methylation of histone H3 K4 mediates association of the Isw1p ATPase with chromatin. *Mol. Cell* **12**, 1325–1332.
- Schlichter, A. and Cairns, B.R.** 2005. Histone trimethylation by Set1 is coordinated by the RRM, autoinhibitory, and catalytic domains. *EMBO J.* **24**, 1222–1231.
- Schneider, J., Wood, A., Lee, J.S., Schuster, R., Dueker, J., Maguire, C., Swanson, S.K., Florens, L., Washburn, M.P., and Shilatifard, A.** 2005. Molecular regulation of histone H3 trimethylation by COMPASS and the regulation of gene expression. *Mol. Cell* **19**,

849–856.

- Shilatifard, A.** 2006. Chromatin modifications by methylation and ubiquitination: implications in the regulation of gene expression. *Annu. Rev. Biochem.* **75**, 243–269.
- Smith, E. and Shilatifard, A.** 2010. The chromatin signaling pathway: diverse mechanisms of recruitment of histone-modifying enzymes and varied biological outcomes. *Mol. Cell* **40**, 689–701.
- Soares, M.L. and Buratowski, S.** 2012. Yeast Swd2 is essential because of antagonism between Set1 histone methyltransferase complex and APT (Associated with Pta1) termination factor. *J. Biol. Chem.* **287**, 15219–15231.
- Steinmetz, E.J., Conrad, N.K., Brow, D.A., and Corden, J.L.** 2001. RNA-binding protein Nrd1 directs poly(A)-independent 3'-end formation of RNA polymerase II transcripts. *Nature* **413**, 327–331.
- Thornton, J.L., Westfield, G.H., Takahashi, Y.H., Cook, M., Gao, X., Woodfin, A.R., Lee, J.S., Morgan, M.A., Jackson, J., Smith, E.R., et al.** 2014. Context dependency of Set1/COMPASS-mediated histone H3 Lys4 trimethylation. *Genes Dev.* **28**, 115–120.
- Tresaugues, L., Dehe, P.M., Guerois, R., Rodríguez-Gil, A., Varlet, I., Salah, P., Pamblanco, M., Luciano, P., Quevillon-Cheruel, S., Sollier, J., et al.** 2006. Structural characterization of Set1 RNA recognition motifs and their role in histone H3 lysine 4 methylation. *J. Mol. Biol.* **359**, 1170–1181.