

组蛋白甲基化修饰在小鼠早期胚胎发育中的建立与调控

刘晓雨, 高绍荣

同济大学附属第一妇婴保健院转化医学中心; 上海市信号转导与疾病研究重点实验室, 同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092

摘要 组蛋白修饰作为重要的表观遗传修饰, 在调控胚胎基因表达、胚胎细胞的命运决定及胚胎基因组的稳定性等方面均起了很重要的作用。微量测序技术的发展使从全基因组水平上检测植入前胚胎的组蛋白修饰成为可能。综述了近年来利用该技术对小鼠早期胚胎发育过程中的组蛋白甲基化修饰研究的最新进展, 总结了在胚胎基因激活及第一次细胞分化过程中组蛋白 H3K4me3 和 H3K27me3 修饰不同的建立和动态变化趋势, 这些研究为探索胚胎发育和细胞分化的表观调控机制奠定了基础。

关键词 植入前胚胎; 组蛋白修饰; 二价基因; 微量测序

哺乳动物的发育始于两种高度特化的配子受精后形成的受精卵。受精卵中携带了个体发育所需的全部遗传信息, 这些遗传信息通过基因的表达调控胚胎发育的过程。发育生物学的核心问题是深入了解胚胎发育的机理和关键的控制因子, 这也将为各种疾病的治疗提供强大理论支持。

近年来, 随着理论的发展和技术手段的进步, 研究人员对胚胎发育过程的了解越来越深入, 但也更清晰地认识到胚胎发育过程是一个极其精密而复杂的调控过程, 而这些调控在很大程度上依赖于细胞特异性的表观遗传修饰。组蛋白的甲基化修饰作为一种重要的表观遗传修饰在早期胚胎发育过程中起到非常关键的作用。大量研究表明, 重要的组蛋白修饰酶的表达异常会导致胚胎发育的延迟甚至死亡^[1-4]。因此, 在早期胚胎中, 对组蛋白甲基化修饰的研究对研究胚胎发育

的机制至关重要。

1 植入前胚胎发育

有性生殖的生命体来源于精子和卵细胞结合形成的受精卵, 经过不断的增殖、分化、死亡、迁移和排列等, 形成一个复杂的生命体。以小鼠的胚胎发育为例, 受精卵形成后, 胚胎发育过程被激活, 胚胎进入连续分裂的卵裂期, 卵裂期的胚胎细胞周期很短, 几乎没有间期。经过多次卵裂的胚胎形成类似桑葚的实心细胞团, 称为桑椹胚, 这个过程中整个胚胎的体积并不增加。从桑椹胚之后, 胚胎开始迁移到子宫内发育, 在受精后 3.5 天左右, 胚胎内部开始形成充满液体的腔, 称为囊胚腔, 而胚胎也分化出滋养层细胞和内细胞团 2 个细胞群体。滋养层细胞最终会发育为胎盘, 而内细胞

收稿日期: 2017-11-27; 修回日期: 2018-03-20

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFA0100400); 国家自然科学基金项目(31325019, 31701262); 中国博士后科学基金项目(2017M610275, 2017T100308)

作者简介: 刘晓雨, 博士后, 研究方向为早期胚胎发育的表观遗传调控机制, 电子信箱: liuxiaoyu@tongji.edu.cn; 高绍荣(通信作者), 教授, 研究方向为干细胞与胚胎发育, 电子信箱: gaoshaorong@tongji.edu.cn

引用格式: 刘晓雨, 高绍荣. 组蛋白甲基化修饰在小鼠早期胚胎发育中的建立与调控[J]. 科技导报, 2018, 36(7): 26-32; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.07.004

团发育为整个胎儿。此过程中胚胎都是游离在输卵管和子宫腔内的,这个发育的过程被称为植入前胚胎发育(图1)。随着胚胎继续发育,胚胎从透明带中孵化出来,并植入子宫内,开始植入后胚胎的发育过程。对

于小鼠来说,胚胎植入这一事件发生在受精后4.5天左右,从此,胚胎开始依赖胎盘从母体中摄取营养维持进一步的发育,最终分化形成各种器官和组织。

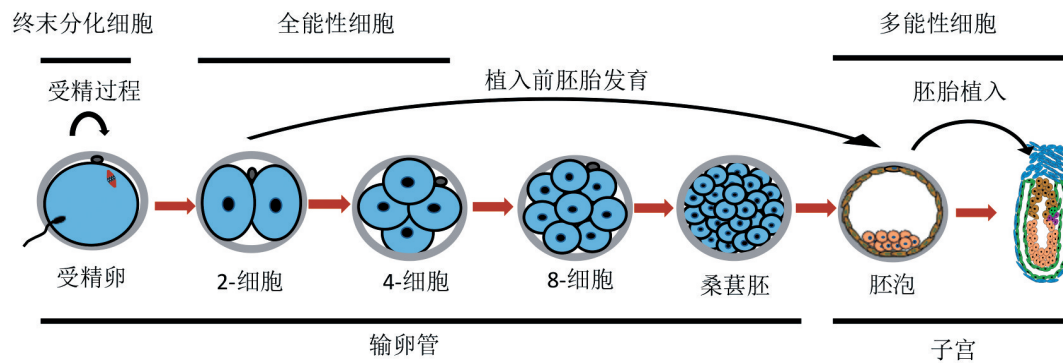


图1 小鼠植入前胚胎的发育过程示意

Fig. 1 Development of preimplantation embryos in mice

植入前胚胎经历了基因组的重编程、胚胎基因激活、胚胎的致密化及第一次细胞分化等一系列复杂的变化过程,这些过程需要十分精密的调控,但对这个过程中一些重要的分子事件的了解不多。终末分化的生殖细胞结合后如何重编程获得全能性,并分化发育成不同的组织和器官是胚胎发育研究的重点。但是植入前的胚胎细胞量很少又很难获取,使得这个过程的研究更加困难。近年来,单细胞及微量细胞测序技术的发展为研究这一过程提供了有力的工具,国内外多个研究组分别在转录组水平、DNA甲基化水平、组蛋白修饰水平及染色体高级结构等方面对这个过程的调控机制进行了探索^[5-13],对植入前胚胎发育过程有了更深入的了解。以下对近年来在早期胚胎组蛋白修饰水平上的研究进展进行综述。

2 组蛋白修饰

小鼠的基因组大约有2.5 Gb,如此庞大的基因组在细胞核中并不是随机分布的,而是被有序地缠绕在组蛋白核心八聚体上,形成一个个的核小体颗粒。通常情况下,核小体的存在会阻碍DNA的转录和复制^[14]。但是组蛋白上携带多种修饰,这些修饰会通过多种方式对染色体的松散程度和易接近性产生影响,从而影响DNA的转录。在哺乳动物的基因组中,组蛋白的修饰形式有很多种,包括乙酰化、甲基化、磷酸化及泛素化等,随着研究的深入,越来越多的组蛋白修饰被发现

并被证实其功能^[15]。

组蛋白修饰可以通过多种途径对基因组的状态和基因表达水平产生影响。例如组蛋白H3上第122位赖氨酸的乙酰化(H3K122ac)会促进核小体被移除,从而增加转录复合体结合的机会,因而H3K122ac修饰通常富集在核小体排布稀疏的转录起始位点附近^[16]。而有些组蛋白修饰并不直接对核小体的排布产生影响,而是通过间接作用调节基因组的状态和转录水平。例如,组蛋白H2A上第105位谷氨酰胺的甲基化(H2AQ105me)会阻止FACT复合体的结合,从而抑制核小体的重新组装,以达到维持基因活跃表达的目的^[17]。除此之外,组蛋白修饰还可以通过影响转录因子的结合,募集或去除染色质重塑复合体以及募集有功能的信号分子等对细胞的生命活动发挥调控作用。

3 植入前胚胎的组蛋白修饰

从受精开始,精子进入卵母细胞中,精子的基因组比较特殊,它的大部分DNA并不是缠绕在组蛋白八聚体上,而是被鱼精蛋白取代而处于一个高度凝集的状态。精子进入卵母细胞中,首先会将基因组上的鱼精蛋白替换成卵母细胞中高度乙酰化的组蛋白,而母源的基因组则维持原有的组蛋白修饰状态,所以在胚胎发育早期,父源和母源基因组组蛋白修饰是存在很大差异的。随着胚胎发育的进行,父源和母源基因组均经历了大规模的重编程,获得全能性并开始胚胎发育

的过程,在这个过程中组蛋白修饰的重编程十分关键。

3.1 微量ChIP-seq技术的发展

在早期研究中,主要是利用依赖于抗体的免疫荧光染色的方法对这个过程中的组蛋白修饰变化进行分析研究,这种方法无法对基因组上的修饰进行精确定位。在全基因组水平上研究组蛋白修饰最直接的方法就是基于高通量测序的染色体免疫共沉淀技术(ChIP-seq)。但是传统的ChIP-seq技术通常需要百万级的细胞才能完成一次全基因组水平的检测,这在胚胎发育的过程中很难实现。近年来,微量测序技术不断发展,2010年,Bernstein研究组首先开发了基于微量细胞的ChIP-seq技术,并利用该技术对10000个造血祖细胞的组蛋白H3K4me3、H3K27me3和H3K36me3修饰进行了检测,获得了高质量的数据^[18]。2013年,在此基础上3个研究组分别独立地对小鼠原始生殖细胞(PGC)的组蛋白修饰进行了检测,报道了小鼠PGC发育过程中组蛋白修饰和二价基因的变化情况,为生殖细胞发育的组蛋白修饰研究奠定了基础^[19-21]。2015年,英国Kelsey研究组结合流式分选技术,利用至少5000个细胞对小鼠卵母细胞的组蛋白修饰进行了检测,揭示了卵发育过程中组蛋白修饰与DNA甲基化建立之间的关系^[22]。但是,这些技术均需要对获得的DNA进行预扩增,这就增加了测序的不准确性,另外,获得几千个细胞对于植入前阶段的小鼠胚胎来说还是十分困难。2015年,北京大学黄岩谊和汤富酬研究组结合微流控和微量ChIP-seq技术,利用最少1000个细胞对小鼠E6.5上胚层(epilast)细胞的组蛋白H3K4me3修饰进行了检测,证明了小鼠的上胚层细胞在组蛋白修饰上更类似于体外培养的外胚层干细胞(epiblast stem cell)^[23],但是微流控技术的使用也使得该技术很难被广泛采用。

2015年,加拿大的研究团队发表了适用于低起始量细胞的ULI-NChIP(ultra-low-input micrococcal nuclease-based native ChIP)技术^[24],该技术可以用约1000个细胞做组蛋白修饰的检测。我们在此基础上做了进一步优化,利用至少200个细胞可以得到与大量细胞检测类似的结果,这项技术虽然还无法做到单细胞水平,但是在植入前胚胎发育阶段,获取几百个细胞是可行的,我们利用该技术检测了小鼠胚胎发育早期的H3K4me3和H3K27me3修饰的变化情况。《Nature》同期刊发了高绍荣及其他2个研究组关于小鼠植入前胚胎组蛋白修饰的研究,3篇文章略有不同也相互验

证^[15,8,12]。这是目前已知的最早对小鼠植入前胚胎的组蛋白修饰进行全基因组水平上的检测。

3.2 H3K4me3修饰

在哺乳动物中,H3K4me3修饰是基因活跃表达的标志。H3K4位点的DNA甲基化主要是由6种组蛋白甲基转移酶催化的,包括Set1A、Set1B、Mll1、Mll2、Mll3和Mll4^[25]。在胚胎发育中,维持H3K4正常的甲基化状态十分重要,敲降H3K4me3的结合蛋白Ing2会导致胚胎发育停滞在桑椹胚时期^[1],而在猪的胚胎中敲降组蛋白H3K4去甲基化酶Kdm5b会导致H3K4me3修饰的增加及Tet蛋白表达异常^[26]。

利用低起始量的ChIP-seq方法对植入前胚胎的H3K4me3修饰进行检测的结果显示,在卵细胞中,传统的H3K4me3修饰的含量很少,在受精之后,该修饰在2-细胞时期会大量增加并一直维持到囊胚时期,H3K4me3修饰的总量从2-细胞时期开始变化就很小了,但这并不意味着这些H3K4me3修饰从2-细胞开始就恒定不变,在每一个时期都能看到一些区域的H3K4me3修饰被去除,还有一些新区域的H3K4me3修饰被建立起来。通过分析这些有H3K4me3修饰变化的区域,发现这些区域的H3K4me3修饰都比较弱,并且信号覆盖的长度较短,这些位点一般距离转录起始位点较远^[8]。这说明从2-细胞时期开始,胚胎的H3K4me3修饰的动态变化是比较弱的。

在卵细胞及早期2-细胞中还发现一些非传统的H3K4me3修饰,这些修饰信号较弱,但是分布很宽^[8,12],不同于传统的分布于转录起始位点附近的较窄的H3K4me3修饰。而这些非传统的H3K4me3修饰可能与转录抑制有关,去除这些修饰会导致基因表达被激活。正常胚胎发育过程中,这些非传统的H3K4me3在2-细胞晚期会被迅速去除,而Kdm5b可能与这些修饰的去除有关^[12]。

研究发现,H3K4me3修饰从2-细胞开始就被迅速建立起来,随后便维持较高水平。这些修饰虽然总量变化不大,但是在修饰的长度上却有着十分明显的变化,随着发育的进行,H3K4me3修饰的长度会明显变宽,并且在早期胚胎中,宽的H3K4me3修饰的含量要远远高于胚胎干细胞及成熟的体细胞^[8]。而被宽的H3K4me3修饰覆盖的基因表达水平明显较高,这证明H3K4me3修饰的长度与基因的表达水平密切相关(图2^[8]),这种组蛋白修饰的调控模式在早期胚胎发育中独

特存在,可能与早期胚胎生活的微环境以及细胞迅速增值分化的需要有关。

大量结果表明,H3K4me3修饰有效的建立和去除对维持胚胎正常的发育很重要。而且在小鼠植入前胚胎中,组蛋白修饰对胚胎发育的调控模式可能与体细胞及体外培养的细胞系有很大不同。其中H3K4me3的长度变化对基因表达的调控十分关键。可能是由于胚

胎发育早期,组蛋白修饰建立不完全,H3K4me3作为最早建立起来的组蛋白修饰,需要通过多种形式发挥调控基因表达的作用。另外,早期胚胎是游离在输卵管和子宫腔内的,微环境不稳定,宽的H3K4me3修饰的存在有利于维持基因表达的稳定。也有研究表明,强的组蛋白修饰可以维持基因表达的相对稳定,而没有修饰的基因组区域更容易被迅速激活或抑制^[27]。

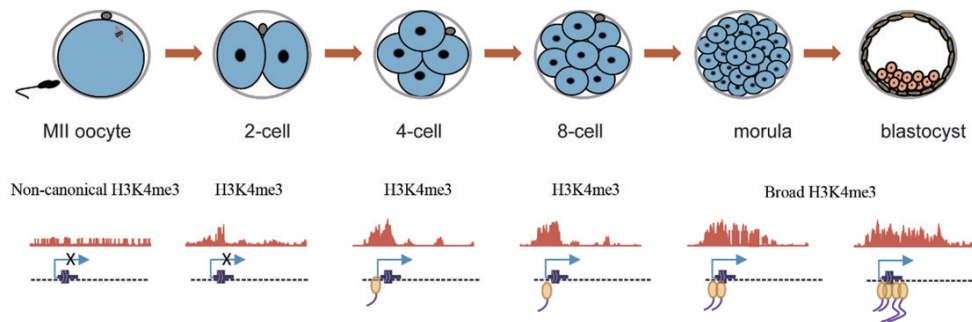


图2 H3K4me3修饰的变化对植入前胚胎基因表达的调控

Fig. 2 Regulation of H3K4me3 modification on gene expression in preimplantation embryos

3.3 H3K27me3修饰

H3K27me3修饰是发育过程中不活跃基因的标志性组蛋白修饰,位于基因启动子和转录起始位点附近的H3K27me3修饰会明显抑制基因的表达,而这些基因很多与胚胎的发育和细胞分化密切相关^[28-29]。在哺乳动物中,H3K27me3主要是由PRC2复合体催化形成,PRC2复合体主要包括其催化蛋白Ezh1/Ezh2及结合蛋白Eed和Suz12^[28]。在小鼠中,Ezh2、Eed和Suz12的突变都会导致胚胎死亡^[30]。H3K27me3修饰对囊胚期的细胞分化也起了很重要的作用,染色结果表明H3K27me3修饰在内细胞团(ICM)中含量较高^[31],同时在滋养层(TE)细胞中,去除TE特异表达的基因启动子上的H3K27me3修饰对于TE的分化和胚胎的正常植入也是必需的^[32]。

受精后,父源和母源基因组上的组蛋白修饰差异很大,早期的研究显示,H3K27me2和H3K27me3修饰在雌原核中含量要远高于雄原核^[33]。利用微量的ChIP-seq对早期胚胎H3K27me3修饰的检测结果也证实,受精后精子原有的H3K27me3修饰会被大量去除,而卵子的H3K27me3修饰会有部分被保留下来,而继承下来的这一部分H3K27me3修饰主要存在于基因的远端区域。而这些基因远端区域的H3K27me3修饰则被证明是从卵子成熟的过程中建立的,并且与DNA的低

甲基化及转录抑制有关。随着胚胎发育的进行,胚胎会逐渐重新在启动子区域建立起H3K27me3修饰,但是这种父源和母源的H3K27me3修饰不平衡会一直持续到囊胚时期^[12]。值得注意的是,H3K27me3修饰在囊胚期的内细胞团和滋养层细胞中分布有明显的不同,而H3K4me3修饰的差异是在胚胎植入子宫后才出现的^[8],这表明H3K27me3修饰可能在胚胎的第一次细胞分化过程中起了关键的作用。

存在于基因远端区域的H3K27me3修饰在植入前胚胎中的功能还不十分清楚,在早期对生殖干细胞的研究中,有研究证实H3K27me3修饰可能与DNA去甲基化之后基因组重复序列的抑制有关^[19,34]。而我们的研究也表明,随着早期胚胎DNA大规模的去甲基化,H3K27me3和H3K9me3修饰分别在不同的逆转座子区域起到抑制表达的作用。2017年初,哈佛大学张毅研究组报道了H3K27me3修饰与早期胚胎中印迹基因的维持有关,证实母源特异性的H3K27me3修饰可以不依赖于DNA甲基化修饰,独立调控父源特异的印迹基因的表达^[35]。

3.4 二价基因

当一个基因的启动子区域同时有激活性的H3K4me3和抑制性的H3K27me3两种组蛋白修饰的时候,称这个基因为二价基因,二价基因在胚胎干细胞中

广泛存在,并且通常是一些组织特异性的基因,两种组蛋白修饰的同时存在使得这些基因处于抑制表达的状态,而细胞分化的过程中这些基因会被迅速激活。二价基因被认为对于维持胚胎干细胞的多能性是必要的^[36-37]。

在斑马鱼的植入前胚胎及小鼠的外胚层干细胞中都证明存在大量的二价修饰基因^[38-39]。但是在对果蝇和爪蟾植入前胚胎的研究中却没有发现明显的二价修饰存在^[40-42]。这可能是因为在果蝇和爪蟾中并不存在二价修饰,也可能是因为检测的植入前胚胎时期还未

建立起二价修饰。

在对小鼠植入前胚胎的研究中,我们发现早期胚胎中的二价基因含量明显少于体外培养的细胞系^[8,12],且这些二价基因的存在很不稳定,大约1/2的二价基因不能维持到下一个发育时期,而这些二价基因的动态变化大部分是由H3K27me3修饰的建立和去除引起的^[8]。随着胚胎发育的进行,到了囊胚及植入后胚胎中,二价基因才开始明显增加。这说明在小鼠的植入前胚胎中,二价基因的作用并不明显,其建立主要发生在胚胎发育稍晚时期(图3^[8])。

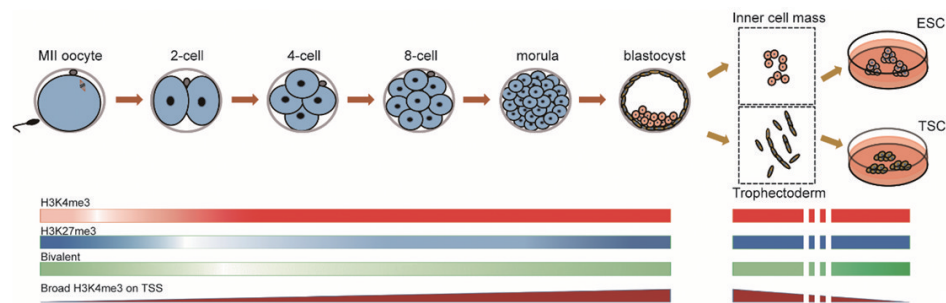


图3 小鼠植入前胚胎的组蛋白H3K4me3和H3K27me3修饰动态变化图谱

Fig. 3 Dynamic change Atlas of histone H3K4me3 and H3K27me3 modification of preimplantation embryos in mice

4 结论

组蛋白修饰在植入前胚胎中对胚胎基因激活及细胞命运决定都起到了很重要的作用。我们在全基因组水平上构建了小鼠植入前胚胎的组蛋白修饰图谱,发现了在胚胎基因激活以及第一次细胞分化过程中组蛋白H3K4me3和H3K27me3修饰不同的建立和动态变化趋势。第一次发现宽的H3K4me3修饰在早期胚胎的基因表达调控中起了很重要的作用,这些研究对了解胚胎发育及分化的表观遗传机制有很大帮助。

研究中使用的基于少量细胞的ChIP-seq技术,可以使用至少200个细胞进行全基因组水平组蛋白修饰的检测,极大地降低了这项技术使用的难度,减少了细胞培养的工作,也使得对很多难以获得和培养的细胞的检测成为可能。

参考文献 (References)

[1] Zhou L, Wang P, Zhang J, et al. ING2 (inhibitor of growth protein-2) plays a crucial role in preimplantation development[J]. *Zygote*, 2016, 24(1): 89-97.

[2] Oda H, Okamoto I, Murphy N, et al. Monomethylation of histone H4-lysine 20 is involved in chromosome structure and stability and is essential for mouse development[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2009, 29(8): 2278-2295.

[3] Zhang K, Haversat J M, Mager J. CTR9/PAF1c regulates molecular lineage identity, histone H3K36 trimethylation and genomic imprinting during preimplantation development[J]. *Developmental Biology*, 2013, 383(1): 15-27.

[4] Fukuda A, Tomikawa J, Miura T, et al. The role of maternal-specific H3K9me3 modification in establishing imprinted X-chromosome inactivation and embryogenesis in mice[J]. *Nature Communications*, 2014(5): 5464.

[5] Dahl J A, Jung I, Aanes H, et al. Broad histone H3K4me3 domains in mouse oocytes modulate maternal-to-zygotic transition [J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 548-552.

[6] Flyamer I M, Gassler J, Imakaev M, et al. Single-nucleus Hi-C reveals unique chromatin reorganization at oocyte-to-zygote transition[J]. *Nature*, 2017, 544(7648): 110-114.

[7] Guo H, Zhu P, Wu X, et al. Single-cell methylome landscapes of mouse embryonic stem cells and early embryos analyzed using reduced representation bisulfite sequencing[J]. *Genome Research*, 2013, 23(12): 2126-2135.

[8] Liu X, Wang C, Liu W, et al. Distinct features of H3K4me3 and H3K27me3 chromatin domains in pre-implantation embry-

- os[J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 558–562.
- [9] Lu F, Liu Y, Inoue A, et al. Establishing chromatin regulatory landscape during mouse preimplantation development[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1375–1388.
- [10] Wu J, Huang B, Chen H, et al. The landscape of accessible chromatin in mammalian preimplantation embryos[J]. *Nature*, 2016, 534(7609): 652–657.
- [11] Xue Z, Huang K, Cai C, et al. Genetic programs in human and mouse early embryos revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 593–597.
- [12] Zhang B, Zheng H, Huang B, et al. Allelic reprogramming of the histone modification H3K4me3 in early mammalian development[J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 553–557.
- [13] Zheng H, Huang B, Zhang B, et al. Resetting epigenetic memory by reprogramming of histone modifications in mammals[J]. *Molecular Cell*, 2016, 63(6): 1066–1079.
- [14] Wasylyk B, Chambon P. Transcription by eukaryotic RNA polymerases A and B of chromatin assembled *in vitro*[J]. *European Journal of Biochemistry*, 1979, 98(2): 317–327.
- [15] Kebede A F, Schneider R, Daujat S. Novel types and sites of histone modifications emerge as players in the transcriptional regulation contest[J]. *FEBS Journal*, 2015, 282(9): 1658–1674.
- [16] Tropberger P, Pott S, Keller C, et al. Regulation of transcription through acetylation of H3K122 on the lateral surface of the histone octamer[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 859–872.
- [17] Belotserkovskaya R, Oh S, Bondarenko V A, et al. FACT facilitates transcription-dependent nucleosome alteration[J]. *Science*, 2003, 301(5636): 1090–1093.
- [18] Brind'Amour J, Sheng L, Hudson M, et al. An ultra-low-input native ChIP-seq protocol for genome-wide profiling of rare cell populations[J]. *Nature Communications*, 2015(6): 6033.
- [19] Ng J H, Kumar V, Muratani M, et al. *In vivo* epigenomic profiling of germ cells reveals germ cell molecular signatures[J]. *Developmental Cell*, 2013, 24(3): 324–333.
- [20] Lesch B J, Dokshin G A, Young R A, et al. A set of genes critical to development is epigenetically poised in mouse germ cells from fetal stages through completion of meiosis[J]. *PNAS*, 2013, 110(40): 16061–16066.
- [21] Sachs M, Onodera C, Blaschke K, et al. Bivalent chromatin marks developmental regulatory genes in the mouse embryonic germline *in vivo*[J]. *Cell Reports*, 2013, 3(6): 1777–1784.
- [22] Stewart K R, Veselovska L, Kim J, et al. Dynamic changes in histone modifications precede de novo DNA methylation in oocytes[J]. *Genes & Development*, 2015, 29(23): 2449–2462.
- [23] Shen J, Jiang D, Fu Y, et al. H3K4me3 epigenomic landscape derived from ChIP-Seq of 1000 mouse early embryonic cells [J]. *Cell Research*, 2015, 25(1): 143–147.
- [24] Brind'Amour J, Sheng L, Hudson M, et al. An ultra-low-input native ChIP-seq protocol for genome-wide profiling of rare cell populations[J]. *Nature Communications*, 2015(6): 6033.
- [25] Voigt P, Tee W W, Reinberg D. A double take on bivalent promoters[J]. *Genes & Development*, 2013, 27(12): 1318–1338.
- [26] Huang J, Zhang H, Wang X, et al. Impairment of preimplantation porcine embryo development by histone demethylase KDM5B knockdown through disturbance of bivalent H3K4me3–H3K27me3 modifications[J]. *Biology of Reproduction*, 2015, 92(3): 72.
- [27] Pérez Lluch S, Blanco E, Tilgner H, et al. Absence of canonical marks of active chromatin in developmentally regulated genes[J]. *Nature Genetics*, 2015, 47(10): 1158–1167.
- [28] Simon J A, Kingston R E. Mechanisms of polycomb gene silencing: Knowns and unknowns[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2009, 10(10): 697–708.
- [29] Schuettengruber B, Chourrout D, Vervoort M, et al. Genome regulation by polycomb and trithorax proteins[J]. *Cell*, 2007, 128(4): 735–745.
- [30] Vastenhouw N L, Schier A F. Schier Bivalent histone modifications in early embryogenesis[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2012, 24(3): 374–386.
- [31] Dahl J A, Reiner A H, Klungland A, et al. Histone H3 lysine 27 methylation asymmetry on developmentally-regulated promoters distinguish the first two lineages in mouse preimplantation embryos[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9150.
- [32] Wang J, Zhang M Y, Kou Z, et al. The histone demethylase JMJD2C is stage-specifically expressed in preimplantation mouse embryos and is required for embryonic development[J]. *Biology of Reproduction*, 2010, 82(1): 105–111.
- [33] Takahashi T, Nishigai M, Ikai A, et al. Electron microscopic and biochemical evidence that proline- β -naphthylamidase is composed of three identical subunits[J]. *FEBS Letters*, 1991, 280(2): 297–300.
- [34] Liu S, Brind'Amour J, Karimi M M, et al. Setdb1 is required for germline development and silencing of H3K9me3-marked endogenous retroviruses in primordial germ cells[J]. *Genes & Development*, 2014, 28(18): 2041–2055.
- [35] Inoue A, Lan J, Lu F, et al. Maternal H3K27me3 controls DNA methylation-independent imprinting[J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 419–424.
- [36] Lee T I, Jenner R G, Boyer L A, et al. Control of developmental regulators by Polycomb in human embryonic stem cells[J]. *Cell*, 2006, 125(2): 301–313.
- [37] Boyer L A, Plath K, Zeitlinger J, et al. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem

- cells[J]. *Nature*, 2006, 441(7091): 349–353.
- [38] Vastenhouw N L, Zhang Y, Woods I G, et al. Chromatin signature of embryonic pluripotency is established during genome activation[J]. *Nature*, 2010, 464(7290): 922–926.
- [39] Rugg Gunn P J, Cox B J, Ralston A, et al. Distinct histone modifications in stem cell lines and tissue lineages from the early mouse embryo[J]. *PNAS*, 2010, 107(24): 10783–10790.
- [40] Akkers R C, Heeringen S J V, Jacobi U G, et al. A hierarchy of H3K4me3 and H3K27me3 acquisition in spatial gene regulation in *Xenopus* embryos[J]. *Developmental Cell*, 2009, 17(3): 425–434.
- [41] Schneider T D, Arteagasalas J M, Mentele E, et al. Stage-specific histone modification profiles reveal global transitions in the *Xenopus* embryonic epigenome[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22548.
- [42] Schuettengruber B, Ganapathi M, Leblanc B, et al. Functional anatomy of polycomb and trithorax chromatin landscapes in *Drosophila* embryos[J]. *PLoS Biology*, 2009, 7(1): e13.

Histone modification dynamics during mouse pre-implantation development

LIU Xiaoyu, GAO Shaorong

Clinical and Translational Research Center of Shanghai First Maternity and Infant Hospital; Shanghai Key Laboratory of Signaling and Disease Research, School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China

Abstract Histone methylation, as an important epigenetic modification, plays a critical role in gene expression regulation as well as in the first cell fate determination during pre-implantation development. Low input new-generation sequencing provides us a reliable method to assess genome-wide histone modification reprogramming with high resolution using a very small number of cells. In this article we review the current advances of histone modification dynamics during pre-implantation development obtained through low-input sequencing technologies. Particularly, we highlight the establishment and dynamic of histone H3K4me3 and H3K27me3 modifications during zygotic genome activation and the first lineage differentiation. These advances have shed light on the mechanisms of epigenetic regulation network controlling early development and differentiation.

Keywords pre-implantation embryos; histone modification; bivalent genes; low input sequencing ●



(责任编辑 傅雪)