



# 组蛋白甲基化修饰与早期胚胎发育及相关疾病的研究进展

柏丹丹<sup>1,2,3</sup>, 燕子回<sup>1,2</sup>, 刘善尧<sup>1,2</sup>, 刘文强<sup>1,2\*</sup>, 高绍荣<sup>1,2\*</sup>

1. 同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092;

2. 上海市第一妇婴保健院临床与转化研究中心, 上海 201204;

3. 嘉兴市妇幼保健院, 嘉兴 314050

\* 联系人, E-mail: liuwenqiang@tongji.edu.cn; gaoshaorong@tongji.edu.cn

收稿日期: 2023-06-30; 接受日期: 2023-07-26; 网络版发表日期: 2023-11-10

国家重点研发计划(批准号: 2021YFA1102900)、国家自然科学基金创新研究群体项目(批准号: 31721003)和中国博士后科学基金(批准号: 2023M732660)资助

**摘要** 早期胚胎发育受到表观遗传的多重级联调控。组蛋白修饰是表观遗传调控的重要组成部分, 组蛋白翻译后修饰通过影响组蛋白与DNA结合的紧密程度, 调控染色质状态与基因表达, 参与了胚胎发育及相关疾病发生的过程。在早期胚胎发育过程中, 组蛋白甲基化修饰H3K4me3, H3K27me3与H3K9me3通过协调染色质的开放与关闭参与调控发育相关基因的表达, 沉默逆转录转座子以及参与经典与非经典的印记调控。早期胚胎阶段作为表观遗传重编程的关键时间窗口, 在此阶段组蛋白修饰酶的表达与组蛋白修饰容易受到不良环境的影响, 导致胚胎期及子代多种疾病的发生。本文详细地对组蛋白H3K4me3, H3K27me3, H3K9me3修饰在早期胚胎发育与疾病发生中的作用与功能进行了综述, 为今后表观遗传学在早期胚胎发育相关疾病的干预治疗提供理论基础。

**关键词** 组蛋白修饰, 表观遗传, 早期胚胎发育, 胚胎发育异常

组蛋白是真核生物染色质基本单位核小体的主要组成成分。真核生物中核小体由长度147个碱基对的DNA序列缠绕组蛋白H2A, H2B, H3以及H4形成的八聚体构成<sup>[1]</sup>。组蛋白的翻译后修饰发生在组蛋白的氨基端与羧基端, 主要包括甲基化、乙酰化、泛素化、磷酸化、类泛素化等多种形式。近年来, 也有诸多新的修饰包括乳酸化、丁酰化、异烟酰化、核糖基化等修饰被发现。组蛋白修饰主要是通过调节染色质的结构来调控基因表达, 进而影响胚胎与个体发育甚至疾

病发生<sup>[2-4]</sup>。

组蛋白的甲基化修饰是一种重要的转录后修饰方式, 该修饰是指在甲基转移酶的作用下将甲基供体S-腺苷甲硫氨酸上的甲基转移到组蛋白上的修饰方式, 主要发生在组蛋白H3, H4末尾的赖氨酸、精氨酸上。根据转移甲基的数量, 赖氨酸末尾的甲基化修饰分为单甲基化、二甲基化与三甲基化三种形式。组蛋白赖氨酸的甲基化修饰对基因表达有促进、抑制双重作用。目前对基因表达有促进作用的包括H3K4, H3K36

引用格式: 柏丹丹, 燕子回, 刘善尧, 等. 组蛋白甲基化修饰与早期胚胎发育及相关疾病的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1564–1574  
Bai D D, Yan Z H, Liu S Y, et al. Research progress of histone methylation modification in early embryonic development and related diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1564–1574, doi: 10.1360/SSV-2023-0134

和H3K79位点上的甲基化修饰, 对基因表达有抑制作用的包括H3K9, H3K27和H4K20位点上的甲基化修饰. 组蛋白赖氨酸甲基化除了单一形式发挥作用外, 也会以二价形式或三价形式发挥作用, 如H3K4me3/H3K27me3, H3K4me3/H3K9me3等.

组蛋白甲基化修饰图谱是组蛋白甲基转移酶与组蛋白去甲基化酶共同作用的产物(表1). 此外, 组蛋白甲基化的读取酶通过识别、结合组蛋白修饰, 发挥组蛋白修饰与下游转录因子, RNA聚合酶的桥梁作用. 组蛋白甲基修饰相关酶的缺陷会影响组蛋白甲基化修饰分布从而影响胚胎发育, 导致疾病发生(表2)<sup>[5-26]</sup>.

胚胎发育始于精卵结合形成全能性的胚胎, 受精卵母源-合子基因组转变触发合子基因组激活; 随着卵裂的增加, 在桑葚胚阶段胚胎卵裂球出现内外分层并启动第一次谱系分化; 囊胚阶段胚胎形成的外部的滋养外胚层(发育成胚外组织)与内部的内细胞团(发育成胎儿). 之后胚胎从透明带孵出, 植入子宫, 上胚层发生原肠运动产生内、中、外三胚层的分化. 在这个阶段中存在多个重要的发育事件, 包括母源-合子基因组转变、胚胎第一次谱系分化形成内细胞团与滋养外胚层、胚胎着床与母胎互作、原肠发生与随后的器官形成. 在这些重要的生物学事件中, 组蛋白修饰发生了剧烈的变化, 并发挥着重要的作用, 包括母源继承的组蛋白修饰的去除, 合子组蛋白修饰的建立等(图1). 考虑到组蛋白H3K4me3修饰、H3K27me3修饰、H3K9me3修饰与胚胎发育和疾病发生存在密切的关系, 在此, 综述上述修饰在小鼠和人胚胎发育与疾病发生中的作用及功能.

## 1 组蛋白甲基化修饰与胚胎发育

### 1.1 H3K4me3修饰与胚胎发育

组蛋白H3K4甲基化修饰包括H3K4me1, H3K4me2与H3K4me3修饰三种形式, 由含有SET催化结构域的6

种同源蛋白SETD1A, SETD1B与KMT2A-KMT2D介导产生<sup>[27]</sup>. 尽管这三种形式都与基因的活跃转录相关, 但是在基因组上的分布与功能不尽相同. H3K4me1修饰主要存在于基因的增强子与启动子区域, 由KMT2C与KMT2D介导产生<sup>[28]</sup>. H3K4me1修饰与H3K27乙酰化修饰共定位的区域, 则是活跃的增强子区域. H3K4me3修饰主要分布在基因的启动子区域与转录起始位点开放染色质区域两侧的基因组区域, 与基因表达水平呈现显著相关性<sup>[29,30]</sup>. 高表达基因的H3K4me3修饰的增加主要由SETD1A/B介导, 而低表达基因的启动子区域的H3K4me3修饰则由KMT2B基因介导(图1)<sup>[31-33]</sup>. H3K4me3修饰存在经典与非经典两种状态. 经典的H3K4me3修饰定位于基因的启动子与转录起始位点, 长度为转录起始位点1~2 kb区域, 信号强度与基因的表达水平相关. 非经典的H3K4me3修饰分布在启动子、整个基因区域以及基因远端区域, 长度在3.9~12 kb范围, 最长可达到60 kb, 在组织分化、癌症发生等特殊生物学事件中发挥重要作用<sup>[34-36]</sup>. 在小鼠植入前的发育过程中, 母源继承的非经典H3K4me3修饰位于启动子区域、转录起始位点区域、基因区域与基因远端区域, 在合子基因组启动之前拮抗DNA甲基化, 保证合子基因组的正常启动(图1)<sup>[5-7]</sup>. 与经典的H3K4me3修饰主要定位在CpG富集的启动子区域不同, 这些母源继承的非经典H3K4me3修饰主要定位在CpG较少的区域<sup>[6]</sup>. 在2细胞晚期, 经典的H3K4me3修饰取代母源继承的非经典H3K4me3修饰, 调控管家基因、多能性基因的活跃表达(图1)<sup>[6,7]</sup>. 在植入前的第一次命运决定阶段, 新建立的非经典H3K4me3修饰则与滋养外胚层、内细胞团的组织特异性基因表达相关<sup>[7]</sup>. 与小鼠的卵母细胞存在大量(占基因组的22%)的非经典的H3K4me3修饰不同, 在人的成熟卵母细胞中, H3K4me3修饰主要是以经典的形式存在于CpG富集的启动子区域<sup>[5,6,8]</sup>. 研究表明, 调控人胚胎合子基因组启动的H3K4me3修饰主要来自于4细

表 1 H3K4me/H3K27me/H3K9me组蛋白修饰酶  
Table 1 Histone H3K4me/H3K27me/H3K9me modification enzymes

|         | 甲基转移酶(Writer)                      | 去甲基化酶(Eraser)           |
|---------|------------------------------------|-------------------------|
| H3K4me  | SETD1A, SETD1B, KMT2A-KMT2D        | KDM5A/KDM5B/KDM5C       |
| H3K27me | PRC1/PRC2蛋白复合物                     | KDM6A/KDM6B             |
| H3K9me  | SUV39H1, SUV39H2, G9A, GLP, SETDB1 | KDM4A/KDM4B/KDM4C/KDM4D |

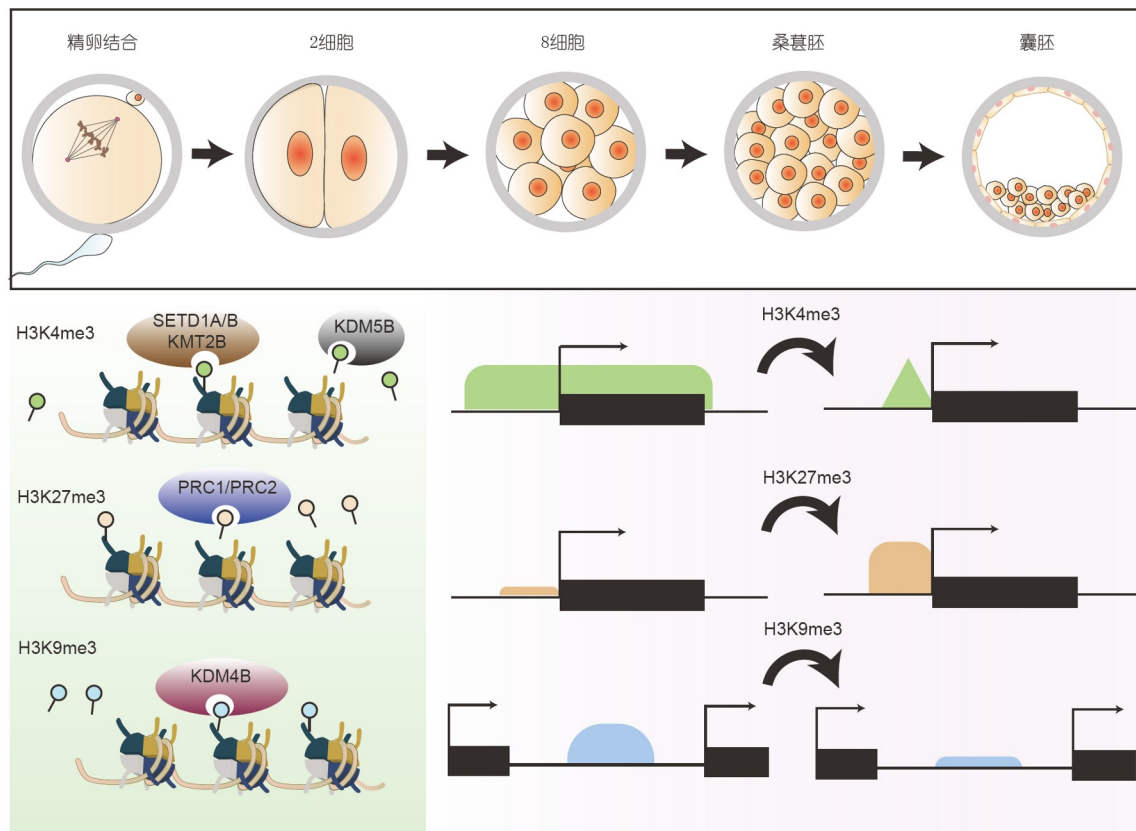
表 2 早期胚胎发育及相关疾病中组蛋白修饰的变化

Table 2 Changes in histone modifications during early embryonic development and related diseases

|                    |                       | 组蛋白修饰变化                                                                                                                         | 表达调控                                                                                          | 表型                             |
|--------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 正常胚胎<br>H3K4me3    | 小鼠                    | 1. 卵母细胞中启动子和远端区域具有非经典H3K4me3 <sup>[5,6]</sup><br>2. 二细胞晚期转变为经典H3K4me3 <sup>[6,7]</sup><br>3. ZGA后逐渐建立宽的H3K4me3修饰 <sup>[7]</sup> | 1. 母源的非经典H3K4me3修饰保障合子基因组启动 <sup>[5,6]</sup><br>2. 建立的宽的H3K4me3修饰调控高表达谱系发育相关基因 <sup>[7]</sup> | —                              |
|                    | 人                     | 1. 不存在母源继承非经典H3K4me3修饰 <sup>[8]</sup><br>2. 四细胞建立经典的H3K4me3修饰 <sup>[8]</sup>                                                    | 四细胞建立的经典的H3K4me3修饰保障合子基因组启动 <sup>[8]</sup>                                                    | —                              |
| 发育异常胚胎<br>H3K4me3  | 小鼠体外受精胚胎              | 胚外谱系启动子区H3K4me3异常积累 <sup>[9]</sup>                                                                                              | 胚胎基因在胚外谱系异常表达 <sup>[9]</sup>                                                                  | 植入率降低, 胎盘效率下降 <sup>[9]</sup>   |
|                    | 小鼠Kmt2b敲除             | 转录与非转录依赖的H3K4me3修饰缺失 <sup>[10,11]</sup>                                                                                         | 母源/合子/发育基因表达异常 <sup>[10]</sup>                                                                | 卵母细胞与胚胎发育异常 <sup>[10]</sup>    |
|                    | 小鼠KDM5B缺失             | 非经典H3K4me3去除失败 <sup>[6]</sup>                                                                                                   | 合子基因启动失败 <sup>[6]</sup>                                                                       | 早期胚胎发育阻滞 <sup>[6]</sup>        |
|                    | 小鼠SETD1A缺失            | H3K4me1/2/3减少 <sup>[12]</sup>                                                                                                   | 多能性基因的表达异常 <sup>[12]</sup>                                                                    | 外胚层发育异常发育 <sup>[12]</sup>      |
|                    | 小鼠SETD1B缺失            | 卵母细胞中H3K4me3修饰重新分布 <sup>[13]</sup>                                                                                              | 卵子特异转录因子表达降低 <sup>[14]</sup>                                                                  | 雌性小鼠不育 <sup>[14]</sup>         |
|                    | 人高龄卵母细胞               | H3K4me3不能正常维持 <sup>[15]</sup>                                                                                                   | 母源mRNA正常翻译和降解相关基因表达异常 <sup>[15]</sup>                                                         | 卵子质量下降 <sup>[15]</sup>         |
| 正常胚胎<br>H3K27me3   | 小鼠                    | 1. 母源继承的H3K27me3在合子基因组启动前擦除 <sup>[7]</sup><br>2. 囊胚后建立合子的H3K27me3 <sup>[17]</sup>                                               | 母源继承的H3K27me3发挥非经典印记控制的功能 <sup>[16]</sup>                                                     |                                |
|                    | 人                     | 同小鼠 <sup>[8]</sup>                                                                                                              | 1. 新建立的 H3K27me3修饰保障发育基因的顺次启动 <sup>[8]</sup><br>2. 未发现H3K27me3修饰控制的非经典印记现象 <sup>[8]</sup>     |                                |
| 发育异常胚胎<br>H3K27me3 | 小鼠EZH2缺失              | H3K27me3修饰的大幅度减少 <sup>[18]</sup>                                                                                                | 造成多能性基因 <i>Oct4</i> , <i>Nanog</i> 以及 <i>Sox2</i> 表达的下调 <sup>[18]</sup>                       | 影响囊胚发育 <sup>[18]</sup>         |
|                    | 小鼠EED敲除               | 降低卵子中H3K27me3修饰的水平 <sup>[19]</sup>                                                                                              | 影响非经典印记基因表达 <sup>[19]</sup>                                                                   | 造成胎盘发育异常甚至胚胎死亡 <sup>[19]</sup> |
| 正常胚胎<br>H3K9me3    | 小鼠                    | 母源继承的H3K9me3在植入前被大规模擦除后重新建立 <sup>[22]</sup>                                                                                     | 1. 协助 DNA甲基化维持转座子的沉默 <sup>[22]</sup><br>2. 协助DNA甲基化控制印记基因表达 <sup>[23]</sup>                   |                                |
|                    | 人                     | 同小鼠                                                                                                                             | 1. 维持长末端重复序列的沉默 <sup>[24]</sup><br>2. 帮助增强子建立, 促进合子基因激活 <sup>[24,25]</sup>                    |                                |
| 发育异常胚胎<br>H3K9me3  | 核移植胚胎                 | H3K9me3修饰异常积累 <sup>[20,21]</sup>                                                                                                | 合子基因启动异常 <sup>[20,21]</sup>                                                                   | 早期胚胎发育阻滞 <sup>[20,21]</sup>    |
|                    | 小鼠Suv39h1/h2/Setdb1干扰 | 影响H3K9me3修饰的定位 <sup>[23]</sup>                                                                                                  | 母源印记基因表达异常 <sup>[23]</sup>                                                                    | 植入前后胚胎发育异常 <sup>[23]</sup>     |
|                    | 小鼠Setdb1条件性敲除         | 影响H3K9me3修饰与DNA甲基化沉积 <sup>[26]</sup>                                                                                            | 内源性逆转录病毒IAP的异常表达 <sup>[26]</sup>                                                              | 影响脏壁内胚层的分化 <sup>[26]</sup>     |

胞阶段建立而非继承, 并且新增H3K4me3修饰以启动子区域增宽的形式参与调控合子基因表达<sup>[8]</sup>. 与小鼠胚胎类似, 人类胚胎在合子基因组启动前存在大量远端定位的H3K4me3修饰, 这些修饰在8细胞阶段的去

除可能由组蛋白去甲基化酶KDM5B调控<sup>[8,37]</sup>. 但是与小鼠胚胎中的远端H3K4me3修饰定位在CpG含量较低区域不同, 人早期胚胎中存在的远端H3K4me3修饰主要定位在CpG含量较高的区域<sup>[6,8]</sup>.



**图 1** 植入前胚胎发育过程中组蛋白H3K4me3, H3K27me3与H3K9me3修饰景观. H3K4me3修饰存在经典与非经典两种模式, 在合子基因组启动后母源继承的非经典H3K4me3修饰转变为经典模式; 母源继承的H3K27me3修饰会在合子基因组启动前去除, 合子新建立的H3K27me3修饰主要集中在发育相关基因的启动子区域; H3K9me3修饰主要定位的基因间区, 在胚胎植入前过程中会经历大规模的擦除与重建

**Figure 1** The dynamic landscapes of H3K4me3, H3K27me3 and H3K9me3 during preimplantation development. H3K4me3 modification exhibits both classical and non-classical modes. Following the initiation of the zygotic genome, the non-classical H3K4me3 modification inherited from the maternal lineage changes to the classical mode. Maternally inherited H3K27me3 modification is erased prior to zygotic genome activation, while new H3K27me3 modification in the zygote predominantly localizes to the promoter regions of genes associated with development. The H3K9me3 modification, primarily observed in intergenic regions, undergoes substantial erasure and re-establishment during the pre-implantation phase of embryogenesis

## 1.2 H3K27me3修饰与早期胚胎发育

H3K27me3修饰的分布与H3K4me3修饰类似, 主要分布在基因的启动子与转录起始区域, 是一种与基因沉默相关的修饰方式. H3K27me3修饰与H3K4me3修饰共同存在时被称为二价修饰状态, 该状态是一种基因表达转为活跃或者沉默的中间状态<sup>[38]</sup>. 组蛋白H3K27me3修饰的增加主要通过PRC1/PRC2蛋白复合物发挥作用(图1). 在小鼠植入前的发育过程中, 启动子区域的H3K27me3修饰在合子基因组启动前会经历大规模擦除, 而新建立的组蛋白H3K27me3修饰主要发生在囊胚阶段, 存在于植入后发育相关基因的启动子区域, 并持续保持到植入后的5.5天和6.5天阶段(图

1)<sup>[7,17]</sup>. 在桑椹胚到囊胚阶段的分化过程中, H3K4me3/H3K27me3二价修饰在基因启动子区域出现一定程度的增加, 并且这些二价修饰的出现依赖于H3K27me3修饰的增减<sup>[7]</sup>. 但是相比于植入后的胚胎, 植入前阶段的H3K4me3/H3K27me3二价修饰还是较少<sup>[17]</sup>. 近年来的研究也发现, 母源继承的H3K27me3修饰的不对称性分布会持续到囊胚期甚至植入之后的胚外组织中, 这些H3K27me3修饰的不对称性分布与非DNA甲基化的印记控制相关<sup>[16]</sup>. 与小鼠的发育类似, 人类胚胎的H3K27me3修饰在合子基因组启动之前也经历了广泛的去除, 而在合子基因组启动后重新建立的H3K27me3修饰主要定位在发育相关基因的启动子上(图1)<sup>[7,8,17]</sup>.



与小鼠上发现的母源H3K27me3修饰控制非经典印记基因表达不同, 在人类植入前胚胎发育中并未发现这一现象<sup>[8]</sup>. 与H3K4me3修饰类似, H3K27me3修饰也存在启动子区域与远端修饰两种形式. 研究表明, 母源继承的远端H3K27me3修饰在小鼠植入前抑制Xist表达并在X染色体失活过程中发挥重要作用<sup>[7,17]</sup>. 但是在人类植入前胚胎发育过程中, 由于远端H3K27me3修饰的大规模去除, 目前并未发现H3K27me3修饰介导的X染色体失活现象<sup>[8]</sup>.

### 1.3 H3K9me3修饰与早期胚胎发育

H3K9me3修饰主要定位在着丝粒、端粒等异染色质区域以及内源的逆转录转座子区域, 在保持基因组稳定性方面具有不可或缺的作用. H3K9me3修饰的产生主要由SUV39H1, SUV39H2, G9a, GLP以及SETDB1等甲基转移酶所介导. 在小鼠植入前发育过程中, 不同于组蛋白H3K4me3, H3K27me3修饰主要定位在启动子区域调控基因表达, 组蛋白H3K9me3修饰主要定位在长末端重复序列区域, 在DNA甲基化大规模擦除过程中保持基因组稳定与长末端重复序列的沉默(图1)<sup>[22]</sup>. 精卵结合形成受精卵之后, 父源、母源的H3K9me3修饰都经历了大规模的擦除重建. 但是, 父源H3K9me3修饰保留到合子阶段的仅有14.4%, 而母源的H3K9me3修饰约42.1%的修饰都保留到了受精后阶段<sup>[22]</sup>. 尽管在植入前的发育阶段, 胚胎的DNA甲基化经历了大规模的擦除过程, 但是仍旧有4.96%的区域保存有较高水平的DNA甲基化<sup>[23]</sup>. 相比于组蛋白H3K27me3修饰与H3K36me3修饰, H3K9me3修饰与小鼠植入前发育过程中保存下来的DNA甲基化区域存在更显著的共定位<sup>[23]</sup>. 在植入前阶段通过过表达H3K9me3修饰去甲基化酶Kdm4b以及干扰甲基转移酶Suv39h1/h2, Setdb1的方式影响H3K9me3修饰的定位, 则会导致母源继承DNA甲基化的去除(图1)<sup>[23]</sup>. 此外, 组蛋白H3K9me3修饰在DNA甲基化介导的经典印迹维持中也发挥了重要作用, H3K9me3修饰的降低会导致DNA甲基化不对称性的降低, 进而导致印记基因表达的异常<sup>[23]</sup>. 通过H3K9me3修饰在DNA甲基化不对称性维持中的关系, 可以发现潜在印迹控制区域, 而这些区域也存在通过控制印迹基因表达影响植入前后胚胎的发育<sup>[23]</sup>. 在人类植入前的胚胎发育过程中, 阶段特异性的H3K9me3修饰在长末端重复序列的沉默中

发挥着重要的作用<sup>[24]</sup>. 8细胞阶段特异性的H3K9me3修饰帮助增强子的建立, 促进合子基因组激活<sup>[24,25]</sup>. 在囊胚阶段, H3K9me3修饰在内细胞团与滋养层中存在分布差异, 这种差异与两种细胞的逆转录转座子的表达差异一致<sup>[25]</sup>. 此外, 与小鼠胚胎中只存在H3K4me3/H3K27me3二价修饰不同, 人类囊胚阶段存在两种二价修饰H3K4me3/H3K9me3和H3K4me3/H3K27me3, 这两种二价修饰在协调植入后谱系分化过程中具有重要作用<sup>[24]</sup>.

## 2 胚胎发育异常过程中组蛋白甲基化的作用与功能

组蛋白修饰通过调控染色质结构, 参与合子基因组启动、基因组稳定性维持、组织细胞分化等生物学过程. 组蛋白修饰的正确建立保障了胚胎的发育、胚胎着床、组织分化和胚外组织形成. 组蛋白修饰相关酶的异常表达与组蛋白修饰的异常定位会导致胚胎植入前后的发育异常.

### 2.1 H3K4me3修饰的异常建立与胚胎、胚外组织的发育

组蛋白H3K4me3修饰在调控基因表达与组织命运转变过程中发挥着重要的作用. 异常的H3K4me3修饰的定位会导致基因表达的异常与组织特异性的紊乱. 研究表明, 在小鼠体外受精胚胎发育中存在组蛋白H3K4me3修饰的异常定位, 异常定位的组蛋白修饰导致胚内组织特异性基因与启动子在胚外组织中上调表达, 并进一步造成胎盘与胚胎的发育异常<sup>[9]</sup>. 通过干扰异常表达的组蛋白H3K4me3修饰的读取酶KMT2E能够改善胚外组织与胚胎发育<sup>[9]</sup>. 此外, 其他的辅助生殖技术, 如单精子胞浆内注射技术、胚胎冻融技术等都会引起H3K4me3修饰的改变, 这可能进一步导致神经系统、心血管系统与代谢系统的异常<sup>[39]</sup>. 尽管精子的DNA主要由鱼精蛋白包裹与压缩, 但是携带的少量组蛋白以及组蛋白修饰仍旧会对胚胎发育造成影响. 研究表明, 在叶酸缺乏雄鼠精子中, 组蛋白H3K4me3修饰在发育相关基因与潜在启动子区域存在异常分布, 并且这些异常分布会遗传给子代并造成后代基因表达与发育的异常<sup>[40]</sup>. 尽管染色体异常是导致胚胎早期流产的重要因素, 但是近期有研究表明, 胎盘、蜕膜组

织与合胞体滋养层细胞中组蛋白H3K4me3修饰的降低可能是导致自发流产与反复流产的重要因素<sup>[41]</sup>。同时,在子痫前期患者的胎盘组织中也发现了H3K4甲基转移酶SETD1A和SMYD3的表达上调,而转移酶的升高可能进一步加剧了缺氧诱导的疾病病症<sup>[42]</sup>。

组蛋白甲基转移酶可以通过催化活性区域影响组蛋白修饰的分布,进而影响基因表达与胚胎发育。研究表明,在卵子发育与受精卵首次卵裂过程中,KMT2B是最主要的H3K4me3甲基转移酶,该酶的缺失不仅会导致启动子区域的H3K4me3修饰缺失,也会导致卵母细胞与胚胎发育受阻<sup>[10]</sup>。而胚胎植入之后组蛋白H3K4甲基转移酶SETD1A则发挥着关键作用,该酶的缺陷会造成组蛋白H3K4三种甲基化修饰的显著减少,严重影响多能性基因的表达并导致外胚层的异常发育<sup>[12]</sup>。组蛋白SETD1B则在胚胎器官形成中发挥着重要作用,该酶的缺失会造成胚胎发育迟滞,并在E11.5时期死亡<sup>[12]</sup>。

## 2.2 H3K27me3修饰的异常建立与胚胎发育

H3K27me3修饰主要定位在启动子区域,与基因表达、组织分化密切相关。H3K27me3修饰的缺失会造成基因表达的异常上调,进而影响胚胎的组织分化与发育。在植入前发育过程中,H3K27me3修饰酶EZH2的缺失造成H3K27me3修饰的大幅度减少,并影响囊胚发育,造成多能性基因*Oct4*、*Nanog*以及*Sox2*表达的下调<sup>[18]</sup>。在植入前分化过程中,H3K27me3修饰在滋养层与内细胞团的基因启动子区域的分布存在显著差异<sup>[43]</sup>。这种H3K27me3修饰的差异性定位由H3K27me3修饰酶EED与KDM6B协同调控,并进一步控制滋养层特异性转录因子CDX2与GATA3的表达,从而调控了植入前第一次谱系分化过程<sup>[44]</sup>。在植入后胚外组织发育过程中,H3K27me3修饰酶EZH2的表达以及H3K27me3修饰的分布与滋养层细胞的分化、功能密切相关。EZH2会通过H3K27me3修饰影响滋养层分化,该酶表达的降低造成滋养层细胞侵袭子宫与上皮-间质转化的不足,进而造成反复流产的发生<sup>[45-47]</sup>。子痫是一种与胎盘异常发育有关的妊娠期综合征,研究表明,子痫的进程与*c-myc*基因启动子区域H3K27me3修饰增加以及*hTERT*基因启动子区域H3K27me3修饰的减少存在显著的相关性<sup>[48]</sup>。此外,H3K27me3修饰定位在启动子区域,维持母源的印记遗传,母源敲除H3K27me3修饰相关酶Eed会显著降低

卵子中H3K27me3修饰的水平,导致植入后胎盘异常增大甚至造成胚胎植入后部分死亡<sup>[16,19]</sup>。母源Eed敲除引起非经典印记基因*Xist*、*C2MC*、*Slc38a4*以及*Gm32885*的表达异常是导致胎盘异常甚至胚胎死亡的重要原因<sup>[19]</sup>。

## 2.3 H3K9me3修饰的异常建立与胚胎发育

H3K9me3修饰主要定位于端粒、着丝粒等异染色质区域,负责沉默内源性逆转录病毒与逆转录转座子并保持基因组的稳定性。尽管H3K9me3修饰在维持成体细胞基因组稳定性中发挥着重要作用,但是在细胞重编程与命运转变过程中,这些异染色质区域的H3K9me3修饰则会阻碍多能性因子的靠近与染色质的开放,影响重编程的效率。在核移植胚胎中,维持体细胞基因组稳定性的H3K9me3修饰是导致合子基因组启动障碍与胚胎发育阻滞的重要因素<sup>[20,21]</sup>。通过过表达H3K9me3修饰去甲基化酶Kdm4b与Kdm4d能够大幅度提高胚胎合子基因组启动效率并获得高质量囊胚期胚胎<sup>[20,21]</sup>。而在诱导成纤维细胞成为多能干细胞过程中,异染色质区域存在的H3K9me3修饰影响多能性因子OSKM的结合,导致成体细胞重编程为多能干细胞的效率大幅降低<sup>[49,50]</sup>。通过干扰H3K9me3修饰的甲基化转移酶Suv39h1/h2的表达能够促进多能诱导因子*Oct4*和*Sox2*在异染色质区域的结合,从而提高多能性干细胞的诱导效率<sup>[49]</sup>。H3K9me3修饰的分布与细胞命运转化密切相关。在植入前原始内胚层分化过程中,H3K9me3修饰在转录因子*Nanog*上的分布下调会延迟谱系分化,并导致原始内胚层分化受阻<sup>[51]</sup>。在小鼠滋养层干细胞以及人鼠胎盘中都存在组织特异性的高度异染色质区域,这些区域能够促进滋养层干性基因*Cdx2*、*Elf5*的表达,并抑制多能干性基因*Oct3/4*的表达,从而保持滋养层的特性<sup>[52]</sup>。

## 3 组蛋白甲基化修饰参与的表现遗传景观改变与早期胚胎发育异常

由多种组蛋白修饰与DNA甲基化协同调控形成的表现遗传景观对于胚胎发育至关重要。组蛋白甲基化修饰的异常变化会打破已建立的稳定表现遗传景观,引起DNA甲基化、组蛋白甲基化、组蛋白乙酰化的改变,造成染色质开放与染色质高级结构的变化,引

起基因表达的改变, 最终导致胚胎发育的异常。

### 3.1 H3K4me3修饰的改变对表观遗传景观稳定性的影响

H3K4me3修饰存在经典的转录起始位点区域定位的窄峰模式以及分布在基因远端区域的非经典的宽峰模式。经典的H3K4me3修饰与基因表达呈现出强烈的相关性。在胚胎干细胞上的研究表明, H3K4me3修饰的转移酶Kmt2b的缺失会造成转录起始位点区域的H3K4me3修饰的减少, 而相邻区域的H3K27me3修饰与DNA甲基化修饰则会扩大到这些H3K4me3修饰减少的区域, 从而抑制相关基因的表达<sup>[53]</sup>。

尽管经典的H3K4me3修饰已被研究得较为清楚, 但是非经典的H3K4me3的功能与作用并未完全明确。目前认为, 非经典的H3K4me3在基因区域以宽峰的形式保障表观遗传景观的稳定性, 帮助胚胎正常发育。在卵母细胞成熟过程中, H3K4me3修饰会以非经典的形式建立, 抵抗DNA甲基化的侵袭, 保障受精后合子基因的正确启动<sup>[5,6]</sup>。此外, 非经典的H3K4me3修饰也会排斥H3K9me3修饰的建立, 帮助受精后合子基因的启动。在卵母细胞中, H3K9me3修饰的去甲基化酶Kdm4a会协助维持非经典的H3K4me3修饰, 抵抗H3K9me3修饰的侵袭<sup>[54]</sup>。Kdm4a的缺失会造成H3K4me3-H3K9me3修饰的转变, 影响合子基因的正常启动<sup>[54]</sup>。

H3K4me3修饰的表观遗传景观是H3K4甲基转移酶在基因组的足迹, 是转录因子、组蛋白修饰酶、DNA甲基化酶在基因组协同互作的结果。H3K4me3修饰甲基转移酶的缺失会打破多种酶的互作平衡, 引起表观修饰酶在基因组的异常定位, 造成胚胎发育的异常。H3K4me3修饰酶Kmt2b的敲除会引起PRC2与DNA甲基转移酶的异常定位, 造成发育相关基因的抑制, 而抑制PRC2复合物以及DNA甲基化酶Dnmt1则可以解除抑制, 帮助发育相关基因的激活<sup>[53]</sup>。此外, H3K4me3修饰酶在基因组位点的选择性结合主要是由转录因子引导完成的, 转录因子的缺失或表达的异常会引起H3K4me3修饰的变化。在扩展多能性干细胞上的研究发现, 转录因子YY1的缺失会造成特异性基因启动子区域的KDM5C与HDAC6的聚集, 从而导致这些区域H3K4me3修饰与H3K27ac修饰的减少, 引起基因表达的下调, 丧失细胞的独特性<sup>[55]</sup>。

### 3.2 H3K27me3修饰的改变对表观遗传景观稳定性的影响

H3K27me3修饰与基因表达的抑制相关, 与H3K4me3修饰组成的二价修饰状态存在于发育基因的启动子与转录起始区域, 暂时性抑制发育相关基因的表达。通过影响H3K27me3修饰的稳定性, 会增加H3K27ac与H3K4me3修饰的分布, 转变细胞与组织状态, 促进相关基因的开放与表达。

在胚胎干细胞中, 通过抑制H3K27me3修饰的转移酶Eed/Suz12/Ezh2能够降低发育基因启动子区域H3K27me3修饰分布, 增加H3K4me1与H3K27ac的分布, 促进胚胎干细胞向中内胚层的分化<sup>[56]</sup>。在果蝇上的研究发现, 母源继承的H3K27me3修饰能够抑制H3K27ac在增强子与谱系特异性基因区域的提前累积, 防止谱系特异性基因在合子基因组激活阶段的提前表达, 保障胚胎发育程序的正确激活<sup>[57]</sup>。由于H3K27me3修饰与H3K27ac修饰呈现出典型的互斥特性, H3K27ac转移酶CBP的过表达会显著降低基因组的H3K27me3修饰水平<sup>[58]</sup>。此外, 在棕色脂肪分化过程中, H3K27me3修饰的去甲基化酶UTX的上调会引起启动子区域的H3K27me3修饰的下调, 并通过与H3K27ac转移酶CBP的结合促进H3K27ac修饰的增加<sup>[59]</sup>。但是在胚胎干细胞、神经、肝脏、心脏中存在独特的H3K27ac与H3K27me3二联体结构<sup>[60]</sup>。二联体结构的启动子区域存在H3K27ac的富集, 基因主体则广泛分布H3K27me3修饰, 以响应外界信号的刺激调节基因转录的速度与幅度<sup>[60]</sup>。

H3K27me3修饰酶作为含有多个功能域的蛋白, 也存在非酶活依赖的作用方式, 通过与多种蛋白互作, 影响基因表达与组织稳定的功能。在非增殖的心肌组织中, PRC2复合物的组成蛋白EED通过增强组蛋白去乙酰化酶HDAC的活性, 抑制H3K27ac的增加, 维持心脏的正常功能<sup>[61]</sup>。尽管Eed的缺失并不会造成H3K27me3修饰的显著下降, 但是提高了异常表达基因的H3K27ac, 最终小鼠死于扩张型心脏病<sup>[61]</sup>。

### 3.3 H3K9me3修饰的改变对表观遗传景观稳定性的影响

H3K9me3修饰主要定位在重复序列、转座元



件、着丝粒、端粒等异染色质区域,在保持基因组的稳定性方面发挥积极作用.此外,H3K9me3修饰除了参与异染色质区域的沉默与稳定,定位在启动子、印记调控区域的H3K9me3修饰,还会通过与H3K4me3修饰以及DNA甲基化修饰协同互作调控发育基因、印记基因的表达.

尽管H3K4me3/H3K27me3修饰在早期胚胎以及部分组织中已被广泛研究,但是针对H3K4me3/H3K9me3的分布与功能研究并不充分.H3K4me3/H3K9me3修饰存在于人胚胎、滋养层干细胞、脂肪前体细胞等部分组织细胞中,与H3K4me3/H3K27me3修饰相比,存在更强的组织特异性<sup>[24,62,63]</sup>.在脂肪前体细胞中,H3K9me3修饰酶SETDB1会沉积在脂肪分化的关键基因转录起始位点的下游,促进H3K9me3修饰的沉积,与转录起始位点的H3K4me3修饰形成非经典的二价修饰,限制脂肪的分化过程<sup>[62]</sup>.

H3K9me3修饰分布在转座元件与内源性逆转录病毒区域,辅助DNA甲基化沉默逆转录病毒的表达与转座.H3K9me3修饰的甲基转移酶Setdb1的条件性敲除会影响DNA甲基化的沉积,造成脏壁内胚层特异的内源性逆转录病毒IAP的表达,进而影响脏壁内胚层的分化<sup>[26]</sup>.H3K9me3/H3K36me3双修饰结构域以一种非二价修饰的方式存在于胚胎干细胞中,依赖于Setdb1与NSD发挥非典型异染色质功能<sup>[64]</sup>.Setdb1表达的缺失将引起这些区域H3K9me3/H3K36me3双修饰的去除,并建立H3K4me1/H3K27ac这类活性增强子的标志,同时出现增强子RNA的转录,促进基因表达与细胞分化<sup>[64]</sup>.

## 4 总结与展望

除了目前研究较多的组蛋白修饰图谱在发育与疾

病发生中的景观变化与更替,也要关注到组蛋白修饰相关酶作为蛋白本身,不同结构域的功能,尤其是非酶活结构域的功能.组蛋白修饰相关酶除了通过酶活性功能结合DNA序列进行组蛋白修饰图谱的绘制外,还会与转录因子、其他表观修饰酶互作,以酶活甚至非酶活依赖的方式发挥作用.特别是在一些特殊生物学事件与疾病发生过程中,组蛋白修饰酶以非酶活依赖的方式可能发挥着重要的作用.近期,戈凯团队<sup>[65]</sup>报道Mll3/Mll4酶活敲除会导致其相关修饰H3K4me1的减少,但是值得注意的是Mll3/Mll4依然会结合DNA序列发挥非酶催化的功能.在在胚胎干细胞中的研究也发现,组蛋白乙酰转移酶Tip60分别以酶活性与非酶活性发挥不同的功能,其中非酶活性对于胚胎干细胞的自我更新非常重要<sup>[66]</sup>.

组蛋白修饰在胚胎发育与疾病发生过程中至关重要,探究组蛋白修饰的分布与作用主要依赖于染色质免疫共沉淀技术.但是,传统的染色质免疫共沉淀技术对于细胞数量有较高要求.随着Cut&Run与Cut&Tag等新技术的涌现,染色质免疫共沉淀技术所需细胞数目已经降低到100个以下,这有助于更深入地了解胚胎发育与疾病发生的过程.近年来,单细胞技术的发展与进步,也推动了染色质免疫共沉淀技术的延伸.但是受限于单细胞的技术与数据质量,目前还无法做到真正单细胞水平的高质量免疫共沉淀技术,这限制了该技术的疾病诊疗中的应用.因此,发展基于单细胞水平的免疫共沉淀技术,在单细胞水平获得高质量的数据,将有助于解析胚胎发育的异质性,进一步明确高龄、肥胖和反复失败患者胚胎发育潜能受损的机制.同时,通过收集更多的临床样本,解析不同人群植入前胚胎发育阶段的组蛋白修饰分布与作用,将为临床胚胎发育阻滞、着床失败与早期流产等疾病的诊疗提供基础.

## 参考文献

- 1 Margueron R, Reinberg D. Chromatin structure and the inheritance of epigenetic information. *Nat Rev Genet*, 2010, 11: 285–296
- 2 Jiang Y, Li Y, Liu C, et al. Isonicotinylation is a histone mark induced by the anti-tuberculosis first-line drug isoniazid. *Nat Commun*, 2021, 12: 5548
- 3 Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574: 575–580
- 4 Xie Z, Zhang D, Chung D, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lysine  $\beta$ -hydroxybutyrylation. *Mol Cell*, 2016, 62: 194–206
- 5 Dahl J A, Jung I, Aanes H, et al. Broad histone H3K4me3 domains in mouse oocytes modulate maternal-to-zygotic transition. *Nature*, 2016, 537:



- 548–552
- 6 Zhang B, Zheng H, Huang B, et al. Allelic reprogramming of the histone modification H3K4me3 in early mammalian development. *Nature*, 2016, 537: 553–557
- 7 Liu X, Wang C, Liu W, et al. Distinct features of H3K4me3 and H3K27me3 chromatin domains in pre-implantation embryos. *Nature*, 2016, 537: 558–562
- 8 Xia W, Xu J, Yu G, et al. Resetting histone modifications during human parental-to-zygotic transition. *Science*, 2019, 365: 353–360
- 9 Bai D, Sun J, Chen C, et al. Aberrant H3K4me3 modification of epiblast genes of extraembryonic tissue causes placental defects and implantation failure in mouse IVF embryos. *Cell Rep*, 2022, 39: 110784
- 10 Andreu-Vieyra C V, Chen R, Agno J E, et al. MLL2 is required in oocytes for bulk histone 3 lysine 4 trimethylation and transcriptional silencing. *PLoS Biol*, 2010, 8: e1000453
- 11 Hanna C W, Taudt A, Huang J, et al. MLL2 conveys transcription-independent H3K4 trimethylation in oocytes. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25: 73–82
- 12 Bledau A S, Schmidt K, Neumann K, et al. The H3K4 methyltransferase Setd1a is first required at the epiblast stage, whereas Setd1b becomes essential after gastrulation. *Development*, 2014, 141: 1022–1035
- 13 Hanna C W, Huang J, Belton C, et al. Loss of histone methyltransferase SETD1B in oogenesis results in the redistribution of genomic histone 3 lysine 4 trimethylation. *Nucl Acids Res*, 2022, 50: 1993–2004
- 14 Brici D, Zhang Q, Reinhardt S, et al. *Setd1b*, encoding a histone 3 lysine 4 methyltransferase, is a maternal effect gene required for the oogenic gene expression program. *Development*, 2017, 144: 2606–2617
- 15 Wu Y W, Li S, Zheng W, et al. Dynamic mRNA degradome analyses indicate a role of histone H3K4 trimethylation in association with meiosis-coupled mRNA decay in oocyte aging. *Nat Commun*, 2022, 13: 3191
- 16 Inoue A, Jiang L, Lu F, et al. Maternal H3K27me3 controls DNA methylation-independent imprinting. *Nature*, 2017, 547: 419–424
- 17 Zheng H, Huang B, Zhang B, et al. Resetting epigenetic memory by reprogramming of histone modifications in mammals. *Mol Cell*, 2016, 63: 1066–1079
- 18 Huang X J, Wang X, Ma X, et al. EZH2 is essential for development of mouse preimplantation embryos. *Reprod Fertil Dev*, 2014, 26: 1166
- 19 Matoba S, Kozuka C, Miura K, et al. Noncanonical imprinting sustains embryonic development and restrains placental overgrowth. *Genes Dev*, 2022, 36: 483–494
- 20 Matoba S, Liu Y, Lu F, et al. Embryonic development following somatic cell nuclear transfer impeded by persisting histone methylation. *Cell*, 2014, 159: 884–895
- 21 Liu W, Liu X, Wang C, et al. Identification of key factors conquering developmental arrest of somatic cell cloned embryos by combining embryo biopsy and single-cell sequencing. *Cell Discov*, 2016, 2: 16010
- 22 Wang C, Liu X, Gao Y, et al. Reprogramming of H3K9me3-dependent heterochromatin during mammalian embryo development. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 620–631
- 23 Yang H, Bai D, Li Y, et al. Allele-specific H3K9me3 and DNA methylation co-marked CpG-rich regions serve as potential imprinting control regions in pre-implantation embryo. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 783–792
- 24 Xu R, Li S, Wu Q, et al. Stage-specific H3K9me3 occupancy ensures retrotransposon silencing in human pre-implantation embryos. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 1051–1066.e8
- 25 Yu H, Chen M, Hu Y, et al. Dynamic reprogramming of H3K9me3 at hominoid-specific retrotransposons during human preimplantation development. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 1031–1050.e12
- 26 Wang Z, Fan R, Russo A, et al. Dominant role of DNA methylation over H3K9me3 for IAP silencing in endoderm. *Nat Commun*, 2022, 13: 5447
- 27 Sims 3rd R J, Nishioka K, Reinberg D. Histone lysine methylation: a signature for chromatin function. *Trends Genet*, 2003, 19: 629–639
- 28 Wang L H, Abern M A E, Wu S, et al. The MLL3/4 H3K4 methyltransferase complex in establishing an active enhancer landscape. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49: 1041–1054
- 29 Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell*, 2007, 129: 823–837
- 30 Guenther M G, Levine S S, Boyer L A, et al. A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell*, 2007, 130: 77–88
- 31 Hu D, Garruss A S, Gao X, et al. The Mll2 branch of the COMPASS family regulates bivalent promoters in mouse embryonic stem cells. *Nat*

- Struct Mol Biol*, 2013, 20: 1093–1097
- 32 Denissov S, Hofemeister H, Marks H, et al. Mll2 is required for H3K4 trimethylation on bivalent promoters in embryonic stem cells, whereas Mll1 is redundant. *Development*, 2014, 141: 526–537
  - 33 Clouaire T, Webb S, Skene P, et al. Cfp1 integrates both CpG content and gene activity for accurate H3K4me3 deposition in embryonic stem cells. *Genes Dev*, 2012, 26: 1714–1728
  - 34 Beacon T H, Delcuve G P, López C, et al. The dynamic broad epigenetic (H3K4me3, H3K27ac) domain as a mark of essential genes. *Clin Epigenet*, 2021, 13: 138
  - 35 Park S, Kim G W, Kwon S H, et al. Broad domains of histone H3 lysine 4 trimethylation in transcriptional regulation and disease. *FEBS J*, 2020, 287: 2891–2902
  - 36 Benayoun B A, Pollina E A, Ucar D, et al. H3K4me3 breadth is linked to cell identity and transcriptional consistency. *Cell*, 2014, 158: 673–688
  - 37 Wu J, Xu J, Liu B, et al. Chromatin analysis in human early development reveals epigenetic transition during ZGA. *Nature*, 2018, 557: 256–260
  - 38 Vastenhouw N L, Schier A F. Bivalent histone modifications in early embryogenesis. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24: 374–386
  - 39 Chen W, Peng Y, Ma X, et al. Integrated multi-omics reveal epigenomic disturbance of assisted reproductive technologies in human offspring. *Ebiomedicine*, 2020, 61: 103076
  - 40 Lismer A, Dumeaux V, Lafleur C, et al. Histone H3 lysine 4 trimethylation in sperm is transmitted to the embryo and associated with diet-induced phenotypes in the offspring. *Dev Cell*, 2021, 56: 671–686.e6
  - 41 Meister S, Kellner I, Beyer S, et al. Epigenetic changes occur in placentas of spontaneous and recurrent miscarriages. *J Reproductive Immunol*, 2022, 149: 103466
  - 42 Matsui H, Iriyama T, Sayama S, et al. Elevated placental histone H3K4 methylation via upregulated histone methyltransferases SETD1A and SMYD3 in preeclampsia and its possible involvement in hypoxia-induced pathophysiological process. *Placenta*, 2021, 115: 60–69
  - 43 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. *PLoS ONE*, 2010, 5: e9150
  - 44 Saha B, Home P, Ray S, et al. EED and KDM6B coordinate the first mammalian cell lineage commitment to ensure embryo implantation. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 2691–2705
  - 45 Lv S, Wang N, Lv H, et al. The attenuation of trophoblast invasion caused by the downregulation of EZH2 is involved in the pathogenesis of human recurrent miscarriage. *Mol Ther Nucl Acids*, 2019, 14: 377–387
  - 46 Qian X, Zhang Y. EZH2 enhances proliferation and migration of trophoblast cell lines by blocking GADD45A-mediated p38/MAPK signaling pathway. *Bioengineered*, 2022, 13: 12583–12597
  - 47 Chu Y, Chen W, Peng W, et al. Amnion-derived mesenchymal stem cell exosomes-mediated autophagy promotes the survival of trophoblasts under hypoxia through mTOR pathway by the downregulation of EZH2. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 545852
  - 48 Rahat B, Hamid A, Ahmad Najar R, et al. Epigenetic mechanisms regulate placental *c-myc* and *hTERT* in normal and pathological pregnancies; *c-myc* as a novel fetal DNA epigenetic marker for pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20: 1026–1040
  - 49 Soufi A, Donahue G, Zaret K S. Facilitators and impediments of the pluripotency reprogramming factors' initial engagement with the genome. *Cell*, 2012, 151: 994–1004
  - 50 Becker J S, Nicetto D, Zaret K S. H3K9me3-dependent heterochromatin: barrier to cell fate changes. *Trends Genet*, 2016, 32: 29–41
  - 51 Dubois A, Vincenti L, Chervova A, et al. H3K9 tri-methylation at *Nanog* times differentiation commitment and enables the acquisition of primitive endoderm fate. *Development*, 2022, 149: dev201074
  - 52 Hada M, Miura H, Tanigawa A, et al. Highly rigid H3.1/H3.2-H3K9me3 domains set a barrier for cell fate reprogramming in trophoblast stem cells. *Genes Dev*, 2022, 36: 84–102
  - 53 Douillet D, Sze C C, Ryan C, et al. Uncoupling histone H3K4 trimethylation from developmental gene expression via an equilibrium of COMPASS, Polycomb and DNA methylation. *Nat Genet*, 2020, 52: 615–625
  - 54 Sankar A, Lerdrup M, Manaf A, et al. KDM4A regulates the maternal-to-zygotic transition by protecting broad H3K4me3 domains from H3K9me3 invasion in oocytes. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 380–388
  - 55 Dong X, Guo R, Ji T, et al. YY1 safeguard multidimensional epigenetic landscape associated with extended pluripotency. *Nucl Acids Res*, 2022, 50: 12019–12038
  - 56 Yu Y, Li X, Jiao R, et al. H3K27me3-H3K4me1 transition at bivalent promoters instructs lineage specification in development. *Cell Biosci*, 2023,

13: 66

- 57 Zenk F, Loeser E, Schiavo R, et al. Germ line-inherited H3K27me3 restricts enhancer function during maternal-to-zygotic transition. *Science*, 2017, 357: 212–216
- 58 Tie F, Banerjee R, Stratton C A, et al. CBP-mediated acetylation of histone H3 lysine 27 antagonizes *Drosophila* Polycomb silencing. *Development*, 2009, 136: 3131–3141
- 59 Zha L, Li F, Wu R, et al. The histone demethylase UTX promotes brown adipocyte thermogenic program via coordinated regulation of H3K27 demethylation and acetylation. *J Biol Chem*, 2015, 290: 25151–25163
- 60 Kitazawa T, Machlab D, Joshi O, et al. A unique bipartite Polycomb signature regulates stimulus-response transcription during development. *Nat Genet*, 2021, 53: 379–391
- 61 Ai S, Peng Y, Li C, et al. EED orchestration of heart maturation through interaction with HDACs is H3K27me3-independent. *eLife*, 2017, 6: e24570
- 62 Matsumura Y, Nakaki R, Inagaki T, et al. H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation. *Mol Cell*, 2015, 60: 584–596
- 63 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. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 10783–10790
- 64 Barral A, Pozo G, Ducrot L, et al. SETDB1/NSD-dependent H3K9me3/H3K36me3 dual heterochromatin maintains gene expression profiles by bookmarking poised enhancers. *Mol Cell*, 2022, 82: 816–832.e12
- 65 Xie G, Lee J E, Senft A D, et al. MLL3/MLL4 methyltransferase activities control early embryonic development and embryonic stem cell differentiation in a lineage-selective manner. *Nat Genet*, 2023, 55: 693–705
- 66 Acharya D, Hainer S J, Yoon Y, et al. KAT-independent gene regulation by Tip60 promotes ESC self-renewal but not pluripotency. *Cell Rep*, 2017, 19: 671–679

## Research progress of histone methylation modification in early embryonic development and related diseases

BAI DanDan<sup>1,2,3</sup>, YAN ZiHui<sup>1,2</sup>, LIU ShanYao<sup>1,2</sup>, LIU WenQiang<sup>1,2</sup> & GAO ShaoRong<sup>1,2</sup>

*1 School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China;*

*2 Clinical and Translational Research Center of Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Shanghai 201204, China;*

*3 Jiaxing Maternity and Child Health Care Hospital, Jiaxing 314050, China*

Early embryonic development is regulated by multiple epigenetic cascades. Histone modification is an important part of epigenetic markers. Histone modification regulates chromatin state and gene expression by affecting the degree of histone binding to DNA that involves in the process of embryonic development and related diseases. Histone methylation H3K4me3, H3K27me3 and H3K9me3 modifications play important roles in early embryonic development via coordinating chromatin opening and closing to regulate the expression of development-related genes, silence retrotransposons, and participating in classical and non-classical imprinting regulation. Histone modification enzymes and histone modification are involved in the occurrence and progression of many diseases during embryonic period. In this review, we will summarize the roles and functions of H3K4me3, H3K27me3, and H3K9me3 modifications in regard to early embryonic development and disease occurrence, which will help to provide a theoretical basis for the epigenetic therapeutic interventions in early embryonic development related diseases in the future.

**histone modification, epigenetic, early embryonic development, abnormal embryonic development**

doi: [10.1360/SSV-2023-0134](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0134)