亮点

胚胎发育的精细表观遗传调控

朱卫国^{①②}^① 北京大学医学部基础医学院生物化学与分子生物学系, 北京 100191;^② 深圳大学医学部, 深圳 518060

E-mail: zhuweiguo@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2016-10-12; 接受日期: 2016-10-30; 网络版发表日期: 2016-12-05

表观遗传学的概念起源于对进化和发育的研究, 早期的表观遗传学涵盖了个体从受精卵到发育成熟过程中的所有事件. 而随着对遗传物质的鉴定和 DNA 双螺旋结构的解析, 分子生物学日益成熟起来, 科学家们逐渐清楚地意识到, 成熟个体的细胞中含有的基因是相同的, 但却产生了各种不同的细胞表型. 这种基因表达的空间和时间差异性使得科学家们更加明确地进行基因表达调控的研究, 从而形成了现代表观遗传学的概念, 即不改变 DNA 序列的可遗传性改变.

我们现在知道, DNA 片段包绕在核心组蛋白组成的八聚体上, 形成串珠状的核小体, 表观遗传学的研究也已形成了 DNA 甲基化、组蛋白及其修饰、染色质重塑和非编码 RNA 等几个主流领域. 科学家发现了 DNA 的甲基化及去甲基化调控, 鉴定出了组蛋白的多种变体及动态修饰, 分子生物学的发展和手段的进步使我们能够更微观地研究基因的表达调控. 然而, 我们对于亲子代之间的遗传物质及信号传递机制仍不是十分清楚, 有关发育的问题仍是当代表观遗传学领域的关键科学问题之一. 例如, 亲代细胞的表观遗传信息是如何通过细胞分裂传给下一代的; 在哺乳动物胚胎早期发育过程中, 细胞是如何决定其分化方向的; 尽管有着相同的遗传物质, 细胞又是如何实现不同的细胞功能, 走向不同的命运. 这

些过程的阐释有助于我们深入理解相关调控紊乱引发的疾病, 如癌症等. 了解了这些背景, 我们就能更好地理解清华大学颜伟和那洁研究组近期发表的两篇文章的意义.

组蛋白修饰是表观遗传学的重要研究方向, 也是表观遗传信息的主要载体之一. 在亲子代之间的传递过程中, 遗传信息, 即 DNA 序列通过互补配对的半保留复制机制精确地传递给下一代. 而组蛋白的修饰, 能不能传递到下一代, 以及如何传递到下一代都是表观遗传领域悬而未决的科学问题. 颜伟和那洁课题组的 *Nature* 文章揭示了核心组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸上三甲基化(H3K4me3)的代间遗传机制^[1], 而颜伟课题组同时还发现了 H3 第 27 位赖氨酸上的三甲基化(H3K27me3)在受精卵的形成及后续发育过程中的动态调控机制, 相关成果发表在 *Molecular Cell*^[2].

在哺乳动物卵母细胞的产生和受精过程中, 基因表达会随着发育的不同阶段发生巨大的变化, 其中必然涉及到表观遗传学的动态调控. 然而由于早期胚胎发育过程中的细胞太少, 以往的技术无法进行大规模的基因组分析. 颜伟课题组创新性地开发了精度高、样本需要量少的新一代 ChIP-Seq 技术, 并将其命名为 STAR ChIP-Seq, 仅需要几百个细胞就可以完成一个样本的检测. 通过这一技术, 他们发现父

引用格式: 朱卫国. 胚胎发育的精细表观遗传调控. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 1449–1450

Zhu W G. Precision epigenetic regulation on embryonic development. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 1449–1450, doi: 10.1360/N052016-00323

本基因组上的 H3K4me3 在受精时被擦除, 而后又逐渐恢复, 尤其在两细胞胚胎阶段以后, 但仍比母本基因组上 H3K4me3 的丰度低, 二者直到胚胎着床后才恢复到相当的水平。出乎意料的是, 他们还发现在成熟的卵母细胞中存在着不同于经典 H3K4me3 分布的非常规分布模式。经典的 H3K4me3 在 CpG 富含的启动子区域呈高水平的峰状分布, 而在卵母细胞中, H3K4me3 则呈现低水平的广泛分布, 这种分布模式被称之为“非经典 H3K4me3”。在受精卵和早期的两细胞胚胎阶段的母本基因组上也发现了非经典 H3K4me3 分布, 而到了两细胞胚胎后期阶段, 非经典 H3K4me3 开始减少, 直到四细胞胚胎阶段基本消失。与此同时, 母本基因组从两细胞胚胎后期开始逐渐呈现经典的 H3K4me3 分布。

此后, 研究人员继续探讨非经典 H3K4me3 在卵母细胞形成过程中是如何建立的。他们发现, 还未成熟的卵母细胞中的 H3K4me3 分布主要仍呈现经典模式, 并随着卵母细胞的成熟逐步建立起非经典 H3K4me3 分布。启动子远端开始出现低水平的非经典 H3K4me3, 这种分布与部分甲基化结构域 (partially methylated domain, PMD) 高度重叠。而在启动子区域, 非经典 H3K4me3 也主要分布于低 CpG 区域。这一非经典 H3K4me3 建立及擦除的动态变化是与受精卵发育过程中的基因表达相关的。从成熟的卵母细胞到两细胞胚胎阶段, 基因组存在广泛的表达抑制, 而在过表达去甲基化酶 KDM5B 以去除 H3K4me3 时, 转录又被重新激活。在两细胞胚胎后期阶段, 存在着大规模的基因组激活, 此时非经典 H3K4me3 被逐步擦除, 而在抑制了这一阶段的基因激活后, 非经典 H3K4me3 也不能向经典模式进行重分布。

与 H3K4me3 不同, H3K27me3 是一种转录抑制性修饰。尽管对于 PRC2 复合物和 H3K27 的甲基化研

究繁多, 但仍有很多关键问题没有得到解答。例如, 人们还不知道 H3K27me3 作为表观遗传信息载体的遗传机制, 甚至能否在亲子代间进行传递都不确定, 对其在受精卵形成及早期发育过程中的动态调节则更是知之甚少。在另一项研究中, 颀伟课题组运用 STAR ChIP-Seq 这一新开发的技术, 成功地解开了这一谜题。在受精时, H3K27me3 被大量从 *Hox* 等发育相关基因的启动子区域擦除。而在基因组层面, 父本的 H3K27me3 被擦除, 母本的启动子区域 H3K27me3 也被擦除, 但启动子远端的 H3K27me3 却得到保留。受精卵中这一差异性一直延续到胚泡期, 直到着床后才恢复到经典的 H3K27me3 分布, 启动子区域的 H3K27me3 也得以恢复。发育中的卵母细胞中存在着普遍的远端甲基化和启动子低甲基化, 这与其基因表达的特点也是相关的。

在发育相关基因的启动子区域, H3K27me3 和 H3K4me3 常形成“二价修饰”共同存在。于是, 在前一项研究结果的基础上, 研究人员同时检测了这种“二价修饰”在胚胎发育过程中的动态变化。但一系列结果表明, 在胚胎发育的早期阶段, 直至着床以前, 这种“二价修饰”的存在都极少。尽管在卵母细胞的发育过程中, 二者均存在于 PMD, 但大部分仍处于不重叠的区域。直到胚胎着床以后, 这种“二价修饰”才开始逐渐形成。

总体而言, 这两项成果开创了组蛋白修饰在胚胎发育中功能研究的新篇章, 表观遗传学许多悬而未决的关键科学问题有了答案, 尤其是新方法新技术的运用, 让后续的大规模研究成为可能。然而这也仅仅是开始, 更多的问题等待我们去解答。各种修饰的密码相互交叉影响形成一个网络, 而其上下游的调控分子是如何发挥作用的, 相关异常引起的疾病及其机制都值得我们进一步深入探索。

参考文献

- 1 Zhang B, Zheng H, Huang B, et al. Allelic reprogramming of the histone modification H3K4me3 in early mammalian development. *Nature*, 2016, 537: 553–557
- 2 Zheng H, Huang B, Zhang B, et al. Resetting epigenetic memory by reprogramming of histone modifications in mammals. *Mol Cell*, 2016, 63: 1066–1079