

· 综 述 ·

哺乳动物胚胎发生发育与表观遗传修饰

刘春梅^a, 蒋星军^b, 刘卫东^a, 祝 斌^a, 黄 伟^a, 任彩萍^{a*}

(中南大学 a. 肿瘤研究所; b. 湘雅医院 神经外科, 中国湖南 长沙 410008)

摘 要: 哺乳动物受精过程中染色体构象发生剧烈的变化. 来自精子高度凝缩的染色质在卵母细胞胞质环境中解凝缩, 与雌性染色质融合, 发生基因组重编程共同构建合子基因组, 激活胚胎基因组转录, 获得发育的全能性, 并进一步发育成完整的胚胎. 表观遗传调节机制在这一过程中起重要作用, 其中主要包括 DNA 甲基化、组蛋白甲基化、组蛋白乙酰化及组蛋白替代, 这些修饰形式改变了染色体的空间构象以及与转录调节因子的结合模式, 调控染色体的活性, 进而调节胚胎的发生发育.

关键词: 表观遗传修饰; 胚胎发生发育; DNA 甲基化; 组蛋白修饰

中图分类号: Q756

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2010)06-0550-05

Mammal Embryogenesis and Epigenetic Modification

LIU Chun-mei^a, JIANG Xing-jun^b, LIU Wei-dong^a, ZHU Bin^a,
HUANG Wei^a, REN Cai-ping^{a*}

(a. Cancer Research Institute; b. Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China)

Abstract: During mammalian fertilization, chromosome configuration undergoes drastic changes. Highly condensed sperm chromatin decondenses in the oocyte cytoplasm, then the two sets of genomes from male and female gametes join together, undergo large-scale reprogramming, activate embryonic gene transcription to restore the totipotency and subsequently the zygote develop into a complete embryo. Epigenetic modifications play important roles in this process, which mainly include DNA methylation, histone methylation, histone acetylation and histone replacement that change the conformation of chromosome and the binding patterns of transcription factors to activate or repress gene expression and to regulate embryogenesis and development.

Key words: epigenetic modification; embryogenesis; DNA methylation; histone modification

(*Life Science Research*, 2010, 14(6): 550-554)

表观遗传学(epigenetics)是 20 世纪 80 年代逐渐兴起的一门学科, 是在研究与经典孟德尔遗传学法则不相符的许多生命现象过程中逐步发展起来的. 与经典遗传学以研究基因序列对生物

学功能影响为核心相比, 表观遗传学研究在没有细胞核 DNA 序列改变时, 基因发生功能可逆的、可遗传的表达改变. 胚胎发生发育是一个很重要的时期, 也是细胞分裂与分化最为活跃的时期,

收稿日期: 2010-07-23; 修回日期: 2010-08-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30871246; 81070993; 30200140); 国家 973 项目(2010CB833605); 教育部新世纪优秀人才支持计划项目(NCET-10-0790); 湖南省自然科学基金资助项目(07JJ3038); 中南大学前沿研究计划重点项目(2010QYZD006); 中南大学研究生创新课题项目(2340-74335000006; 2009ssxt224); 中南大学贵重仪器开放共享基金项目(ZKJ2010009; ZKJ2010010; ZKJ2010037)

作者简介: 刘春梅(1983-), 女, 河南周口市人, 硕士研究生, 主要从事干细胞和肿瘤研究, Tel: 0731-84805451, E-mail: 784036296@qq.com; 蒋星军(1972-), 男, 湖南衡阳人, 湘雅医院主治医师, 博士, 与刘春梅并列为本文第一作者, 主要从事干细胞和神经外科方面的研究, Tel: 0731-84327019, E-mail: jiangxingjun@sina.com; * 通讯作者: 任彩萍(1972-), 女, 湖南浏阳人, 中南大学研究员, 博士, 博士生导师, 主要从事干细胞及鼻咽癌变分子机制方面的研究, Tel: 0731-82355066, E-mail: rencaiping@xyism.net.

相应的基因表达调控也十分复杂. 表观遗传修饰和遗传学修饰共同调控早期胚胎发生发育.

1 DNA 甲基化与胚胎发生发育

1.1 DNA 甲基化转移酶与胚胎发生发育

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶(Dnmts)的作用下,将 S 腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, 简称 SAM)的甲基添加在 DNA 分子中的碱基上,最常见的是加在胞嘧啶第 5 位碳原子上,由此形成 5 甲基胞嘧啶(5-mC). 富含 CpG 的序列称为 CpG 岛,其不均衡地分布于哺乳动物基因组. 哺乳动物的 Dnmt 有 3 种: Dnmt1、Dnmt2、Dnmt3. Dnmt1 主要作用是在 DNA 复制和修复中维持其甲基化. Dnmt2 主要为 tRNA 的甲基转移酶,具有微弱的 DNA 甲基转移酶活性. Dnmt3 包括了两个从头甲基转移酶 Dnmt3a、Dnmt3b 和一个调节蛋白 Dnmt3L^[1],主要作用是催化 CpG 从头甲基化. 在胚胎发育中, Dnmt1 的甲基化作用发生在植入期,并维持其甲基化的作用;但 Dnmt1 在小鼠受精卵雄性前核和雌性前核中定位是不相同的,这说明 Dnmt1 与亲本基因组 DNA 甲基化不对称性有密切关系. Dnmt3a、Dnmt3b 在 ES 细胞中表达丰度较成体组织高,在胚胎细胞分化过程中参与了 CpG 岛的甲基化;而动态的 DNA 甲基化修饰通常发生在决定种系分化基因的非 CpG 岛区域,这对大鼠神经系统发育中记忆的形成有重要作用^[2]. Dnmt3a、Dnmt3b 失活会干扰 ES 细胞中 DNA 从头甲基化,其基因突变的小鼠胚胎畸形和死亡率极高. 另外,有研究显示 Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b 可以联合作用,调节 E 钙粘素(E-cadherin)的表达,从而调节子宫内膜对胚胎的接受能力,异常的胚胎植入和流产都有可能与 Dnmts 的异常有关^[3]. 敲除 Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b 双突变的小鼠胚胎干细胞在未分化状态仍然能够增殖,在体外却不能分化. 上述研究结果说明无论是 DNA 从头甲基化还是 DNA 甲基化的维持都是胚胎发育的重要环节. 最新的研究表明,在敲出 Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b 3 种酶的核移植的小鼠胚胎(TKO-NT)和野生型小鼠胚胎(WT)比较中发现,TKO-ES 细胞在分化外胚层细胞中逐渐死亡,但却能分化为胚外胚层细胞. 从 TKO-NT 囊胚中建立滋养层干细胞(ntTS cells)能够自我更新,并具备干细胞基本的基因表达形式^[4].

1.2 基因组范围内 DNA 甲基化重编程与胚胎发生发育

DNA 甲基化在生殖细胞和早期胚胎发育阶段经历了基因组范围内重编程. Southern blot 实验显示,小鼠精子细胞染色质重复序列的甲基化程度高于卵细胞中重复序列,两者的基因启动子同样低甲基化^[5],而且精子和卵子染色质甲基化水平都高于早期胚胎. 哺乳动物受精卵在受精几个小时后父源性基因经历了非复制依赖性、基因组范围内的去甲基化过程,而母源性基因甲基化水平一直维持到受精卵开始有丝分裂. 之后,随着每一次有丝分裂,父源性基因和母源性基因就经历一次复制依赖性、被动去甲基化(由于核因子 NF 粘附甲基化的 DNA,使粘附点附近的 DNA 不能被完全甲基化,从而阻断 Dnmt1 的作用而被动甲基化)的过程. 这样,配子的基因组 DNA 甲基化很大程度上被擦除,但这并没有导致印记位点的丢失. 小鼠 PN2(原核期胚胎 2 期)期雄性前核 DNA 就开始去甲基化,到 PN4 期甲基化信号已经检测不到了. 这种去甲基化的过程同样发生在大鼠、猪和人的早期胚胎中,但牛的雄性前核去甲基化的程度要低于以上几种哺乳动物;而兔的早期胚胎父源性染色质去甲基化发生在前核前期^[6]. 这种甲基化修饰模式的改变可能对于早期胚胎转录调节有重要作用,或者有助于减少表观遗传修饰的跨代积累^[7].

主动去甲基化是由去甲基酶将甲基基团移去的过程. 主动去甲基化的机制现在还不确定. 有关研究表明,小鼠受精卵发生主动去甲基化的父源性基因中 MBD4(甲基化的 CpG 岛结合域蛋白 4)是缺失的;在没有 S-腺苷甲硫氨酸的条件下,从头甲基化酶 Dnmt3a、Dnmt3b 能将胞嘧啶上 5 甲基转移到胸腺嘧啶上^[8],这些都可能促进主动去甲基化作用.

在经历了基因组的去甲基化之后,哺乳动物的早期胚胎又经历了一次从头甲基化的过程,其中牛从头甲基化发生在早期胚胎 8-16 细胞时期,小鼠发生在囊胚内细胞团时期. 有研究表明,在人胚胎干细胞向神经干、祖细胞分化时大约 1.4% 的 CpG 岛发生了显著的重新甲基化的过程.

2 组蛋白修饰与胚胎的发生发育

真核生物染色体中主要包括 5 种组蛋白,即核心组蛋白 H2A、H2B、H3、H4 和连接组蛋白

H. 生殖细胞特异性连接组蛋白 H1FOO, 通过与染色质的结合, 改变染色质的结构, 进而参与卵母细胞的成熟, 也可重塑受精卵中精子染色质. 干扰 H1FOO mRNA 能阻碍小鼠 GV 期卵母细胞体外成熟; 而把体外合成 H1FOO mRNA 注射停滞在 MI 期卵母细胞, 可恢复 H1FOO 表达并提高体外成熟率, 这说明 H1FOO 在卵母细胞成熟过程中是必需的^[9]. 染色体组蛋白尾部氨基酸残基可受多种共价修饰, 包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化及 ADP 核糖基化, 其与染色体模板上的组蛋白替换共同决定核小体的状态, 进而决定细胞的状态^[10]. 对 ES 细胞和多种不同的分化细胞进行分析, 显示几乎所有活性基因启动子都和多组蛋白修饰 (如: H3K4me 和 H3K4Ac) 相关联; 而失活的基因和其启动子与 H3K36me3 或者 H3K9me3 相关联^[11].

2.1 组蛋白乙酰化与胚胎发生发育

组蛋白乙酰化酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 是一对重要的调控酶, 均修饰组蛋白氨基端的残基, 分别引起染色体组蛋白乙酰化和去乙酰化, 并且该过程是可逆的. 目前, HATs 分为 6 类, 主要功能是对核心组蛋白氨基端的赖氨酸残基进行乙酰化修饰, 从而使染色质疏松, 提高基因转录活性^[12]. 敲除 HATs 不同家族成员的小鼠胚胎发育严重受阻, 主要表现为胚胎缺少特异性脊索中胚层和轴旁中胚层分化来的结构, 死胎, 严重的颅神经管闭合缺陷和露脑畸形^[13], 影响神经胚形成、细胞增殖, 导致心脏发育缺陷. 目前已经报道哺乳动物体内的 HDACs 有 18 种, 一般认为组蛋白去乙酰化作用与基因转录的抑制有关, 在小鼠胚胎发育后期 HDAC1, HDAC2 和 HDAC3 均有较强表达, 在植入前早期胚胎 HDAC1 表达更强, 而且 HDACs 时序性规律表达对小鼠肠发育至关重要, 并参与胚胎心脏和骨骼肌的发生. 免疫细胞化学分析显示, 小鼠卵母细胞中 H3K9、H3K18、H4K5 和 H4K12 的乙酰化连同 H3K4 和 H3K9 的甲基化信号强度随着卵母生长而增加, 生长完全的生殖泡期卵母细胞修饰程度最高^[14]. 而且在卵母细胞减数分裂过程中, 所有赖氨酸乙酰化水平降至检测不到或可忽略的水平. H4K12 在卵母细胞进入第 1 次减数分裂期后去乙酰化, 在完成时又瞬时乙酰化, 第 2 次减数分裂时再次去乙酰化. 这种修饰模式变化

在猪的卵细胞中也已经证实, 且有实验表明 H4K12Ac 水平显著提高会导致卵母细胞发育潜能受限^[15]. 在体外培养的小鼠卵母细胞有丝分裂 II 期 (MII) 和 2-细胞时期的胚胎中, 组蛋白 H3 上组蛋白乙酰化酶 GCN5 (general control nucleotide synthesis, GCN5) 和 HDAC1 表达是下调的, 但是在体外培养成熟的卵细胞和胚胎中 H3 的乙酰化程度没有变化^[16]. 乙酰化与去乙酰化这种动态变化有细胞周期依赖性, 受到细胞代谢状态和细胞外信号的调节.

小鼠受精卵中 H4K8、H4K12 乙酰化修饰在精子细胞核去凝缩前已被检测到, 而且在前核形成前乙酰化和磷酸化的其他组蛋白在父源性染色质上也都是富集的, 前核形成之后这些组蛋白修饰在异染色质上就缺失了, 这种组蛋白修饰模式的改变可能与染色质和异染色质的重塑相关联^[17]. 在 ES 细胞中, 常染色质乙酰化水平高, 而与之相反, 谱系不同的分化细胞, 乙酰化水平具有差异, 但都表现出形成无转录活性的异染色质、乙酰化水平降低、甲基化水平升高等特点. 这些表明高水平的乙酰化修饰与染色质转录激活相关, 低水平的乙酰化修饰与染色质转录抑制相关.

2.2 组蛋白甲基化与胚胎发生发育

组蛋白甲基化在转录调控、基因组完整性及表观遗传继承方面起着重要作用. 组蛋白甲基化通常发生在组蛋白尾部未乙酰化的赖氨酸或精氨酸残基上, 包括单甲基化、双甲基化和三甲基化. H3、H4 甲基化依赖所修饰的赖氨酸残基的不同而激活或抑制转录, 如 H3K4、H3K36 及 H3K79 甲基化主要与染色质活化区域有关, 而 H3K9、H3K27 及 H4K29 甲基化主要位于染色质沉默区域^[18]. 甲基化转移酶 EHMT2 (常染色质组蛋白赖氨酸 N 甲基转移酶 2) 在小鼠未分化 ES 细胞中使 126 个基因的常染色质转变成异染色质而沉默, 而这些基因的启动子区域染色质都存在 H3K9me3 修饰^[19]. 在小鼠胚胎 8.5 d (E8.5), H3K9me2、H3K27me3 是 PGCs (原始生殖细胞) 获得多潜能性所必需的^[20,21]; 除此之外, H3K4me2、H3K4me3、H3K9Ac (转录激活的特征性修饰) 和 H4/H2AR3me2 转录抑制标志) 在 PGCs 也是高水平表达的, 这些变化都是生殖细胞所特有的, 与多潜能性特征性转录因子共同促进来源于 PGCs 的胚胎生殖细胞形成^[22]; 在胚胎 E11.5 至 E13.5,

DNA 甲基化印记被擦除, H3K9me3、H3K27me3、H4/H2AR3me2s 等修饰形式缺失或表达下调^[23]。与小鼠受精卵不同, 猪的雄性前核有明显的 H3K9me3 修饰, 这可能与保护父源性胞嘧啶甲基化修饰模式有关^[24]。在哺乳动物中, 组蛋白精氨酸甲基化主要位于 H3R2、H3R8、H3R17、H3R26 和 H4R3 上。组蛋白 H3Rs 甲基化促进早期受精卵卵裂, 内细胞团多潜能细胞的形成, 而在滋养外胚层 H3 精氨酸是低甲基化的^[25]。

2.3 组蛋白替代与胚胎发生发育

早期胚胎发育过程中的表观遗传非对称性不仅与组蛋白修饰模式改变有关, 而且与组蛋白之间的替换有关。在小鼠 8 细胞和 16 细胞胚胎中 H1FOO 蛋白开始在细胞质中消失, 在桑葚胚及囊胚期完全消失, 被体细胞 H1 替换^[26]。组蛋白 macro H2A 是组蛋白 H2A 的变体, 在哺乳动物中是保守的, 是减数分裂中异染色质着丝粒的组成成分, 在表观遗传修饰 (包括 X 染色体失活) 中起作用。对小鼠研究发现, macro H2A 在生长晚期及完全生长期卵母细胞生殖泡中出现, 不仅与成熟卵母细胞染色体相关, 还出现在极体中, 而在双原核合子中消失。把人的精子注射到小鼠的卵细胞, 用高度特异 H3 变异体 H3.1/H3.2 抗体标记, 发现在受精卵 S 前期去凝缩的人精子染色质中有明显的 H3.1/H3.2, 这些核染色质可能在之后的胚胎发育中作为表观遗传修饰的复制模板^[27]。H3.3 是卵母细胞中存在的因子, 并在合子基因组转录激活前特异性分布在雄性原核中。由此推测, H3.3 与雄性原核基因转录激活有关, 并且 H3.3 分布变化与胚胎基因转录的 3 个转录点 (2-细胞期, 4-细胞期, 囊胚期) 同步, H3.3 可能通过改变染色质的结构来调节基因表达^[28]。而最新实验表明, 用定量逆转录 PCR (qRT-PCR) 技术在小鼠的 ES 细胞和植入前胚胎中检测到 12 种组蛋白变异体和两种组蛋白重组酶, 而且未分化 ES 细胞中 H2AZ 表达量最高。随着胚胎的发育 H2AZ 和 H3 变异体也表达上调^[29]。

3 DNA 甲基化与组蛋白修饰在胚胎发生发育中的关系

基因的正常转录首先需要合适的染色质结构, 组蛋白修饰参与调控这一环节, 组蛋白与 DNA 结合的改变, 使染色质获得合适的转录状态。这一环节在不同基因的激活过程中由于基因

所在染色质区域本身的转录状态的不同而表现不同, 这表明基因的甲基化修饰和组蛋白修饰在基因的调节中, 既可单独发挥作用, 也可能协同作用。羊和小鼠受精卵 DNA 甲基化虽然不同, 但 H3K9 修饰是相似的, 相对于雌性前核, 雄性前核都是低甲基化或者是高乙酰化的。进一步实验表明, 父源性 DNA 甲基化水平与 H3K9 的乙酰化没有太大的关联^[30]。H3K9 甲基化抑制雌性前核的基因组 DNA 主动去甲基化, H3K9 甲基化缺失促进了雄性前核 DNA 主动去甲基化^[31]。体外单精子显微注射受精的小鼠受精卵雄性前核甲基化位点富集 H3K9m3^[32]。这种组蛋白修饰模式在牛和猪的雄性前核中也存在^[33]。在牛的雄性前核中, DNA 主动去甲基化和从头甲基化的过程伴随着 H3K9 三甲基化的修饰的发生。

4 展望

动物早期胚胎发育过程中的表观遗传调节机制是当前表观遗传学研究领域的重要内容之一。研究早期胚胎的表观遗传修饰对了解胚胎发育机制、揭示胚胎发育失败的原因有重要意义。胚胎早期发育中的变化过程为研究表观遗传修饰对基因表达的影响, 以及与早期胚胎发育全能性之间相互关系提供了很好的时间窗口。近年来 DNA 甲基化和组蛋白修饰在早期胚胎发育中的作用已经得到广泛而细致的研究, 主要包括: 发育阶段特异性的决定、改变基因与转录因子的结合活性, 以及 DNA 甲基化和组蛋白修饰联合对基因表达的调节。但是仍有许多悬而未决的问题, 如 DNA 甲基转移酶究竟如何选择性地作用于靶基因, DNA 去甲基酶的克隆和鉴定, 组蛋白究竟有多少种不同的修饰, 组蛋白密码是怎样被识别, 由谁来识别等等, 而这些问题的解决也将为研究哺乳动物胚胎发育过程中遗传调节和表观遗传调节平衡问题提供新的证据与思路, 进而为通过纠正表观遗传学异常来降低患先天性缺陷疾病和胎儿起源成人疾病的风险奠定坚实的理论基础, 这对于避免遗传病的发生和提高人口素质都具有深远和现实的意义。

参考文献 (References):

- [1] CHENG X, BLUMENTHAL R M. Mammalian DNA methyltransferases: a structural perspective[J]. Structure, 2008, 16 (3): 341-350.
- [2] MILLER C A, SWEATT J D. Covalent modification of DNA

- regulates memory formation[J]. *Neuron*, 2007, 53(6): 857-869.
- [3] RAHNAMA F, THOMPSON B, STEINER M, *et al.* Epigenetic regulation of E-cadherin controls endometrial receptivity[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(3): 1466-1472.
- [4] SAKAUE M, OHTA H, KUMAKI Y, *et al.* DNA Methylation is dispensable for the growth and survival of the extra-embryonic lineages[J]. *Current Biology*, 2010, 20(16): 1452-1457.
- [5] FARTHING C R, FICZ G, NG R K, *et al.* Global mapping of DNA methylation in mouse promoters reveals epigenetic reprogramming of pluripotency genes [J]. *PLoS Genetics*, 2008, 4(6): e1000116[Y1].
- [6] LEPIKHOV K, ZAKHARTCHENKO V, HAO R, *et al.* Evidence for conserved DNA and histone H3 methylation reprogramming in mouse, bovine and rabbit zygotes[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2008, 1(1): 8.
- [7] ARANYI T, PALDI A. The constant variation: DNA methylation changes during preimplantation development[J]. *FEBS Letters*, 2006, 580(28-29): 6521-6526.
- [8] METIVIER R, GALLAIS R, TIFFOCHE C, *et al.* Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter [J]. *Nature*, 2008, 452(7183): 45-50.
- [9] FURUYA M, TANAKA M, TERANISHI T, *et al.* H1foo is indispensable for meiotic maturation of the mouse oocyte[J]. *Journal of Reproduction and Development*, 2007, 53(4): 895-902.
- [10] SARMA K, REINBERG D. Histone variants meet their match [J]. *Nature Reviews Molecular Cell biology*, 2005, 6(2): 139-149.
- [11] LUNYAK V V, ROSENFELD M G. Epigenetic regulation of stem cell fate[J]. *Human Molecular Genetics*, 2008, 17(R1): R28-36.
- [12] SADOUL K, BOYAULT C, PABION M, *et al.* Regulation of protein turnover by acetyltransferases and deacetylases [J]. *Biochimie*, 2008, 90(2): 306-312.
- [13] BU P, EVRARD Y A, LOZANO G, *et al.* Loss of Gcn5 acetyltransferase activity leads to neural tube closure defects and exencephaly in mouse embryos[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2007, 27(9): 3405-3416.
- [14] KAGEYAMA S, LIU H, KANEKO N, *et al.* Alterations in epigenetic modifications during oocyte growth in mice[J]. *Reproduction*, 2007, 133(1): 85-94.
- [15] PARK J S, JEONG Y S, SHIN S T, *et al.* Dynamic DNA methylation reprogramming: active demethylation and immediate remethylation in the male pronucleus of bovine zygotes [J]. *Developmental Dynamics*, 2007, 236(9): 2523-2533.
- [16] WANG N, LE F, ZHAN Q T, *et al.* Effects of *in vitro* maturation on histone acetylation in metaphase II Oocytes and early cleavage embryos[J]. *Obstetrics and Gynecology International*, 2010, 2010: 989278.
- [17] Van der HEIJDEN G W, DERIJCK A A, RAMOS L, *et al.* Transmission of modified nucleosomes from the mouse male germline to the zygote and subsequent remodeling of paternal chromatin[J]. *Developmental Biology*, 2006, 298(2): 458-469.
- [18] KLOSE R J, ZHANG Y. Regulation of histone methylation by demethylination and demethylation[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(4): 307-318.
- [19] EPSZTEJN-LITMAN S, FELDMAN N, ABU-REMAILEH M, *et al.* De novo DNA methylation promoted by G9a prevents reprogramming of embryonically silenced genes[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2008, 15(11): 1176-1183.
- [20] HAJKOVA P, ANCELIN K, WALDMANN T, *et al.* Chromatin dynamics during epigenetic reprogramming in the mouse germ line[J]. *Nature*, 2008, 452(7189): 877-881.
- [21] SEKI Y, YAMAJI M, YABUTA Y, *et al.* Cellular dynamics associated with the genome-wide epigenetic reprogramming in migrating primordial germ cells in mice[J]. *Development*, 2007, 134(14): 2627-2638.
- [22] ANCELIN K, LANGE U C, HAJKOVA P, *et al.* Blimp1 associates with Prmt5 and directs histone arginine methylation in mouse germ cells[J]. *Nature Cell Biology*, 2006, 8(6): 623-630.
- [23] SUO L, MENG Q G, PEI Y, *et al.* Changes in acetylation on lysine 12 of histone H4 (acH4K12) of murine oocytes during maternal aging may affect fertilization and subsequent embryo development[J]. *Fertility and Sterility*, 2010, 93(3): 945-951.
- [24] JEONG Y S, YEO S, PARK J S, *et al.* Gradual development of a genome-wide H3-K9 trimethylation pattern in paternally derived pig pronucleus[J]. *Developmental Dynamics*, 2007, 236(6): 1509-1516.
- [25] TORRES-PADILLA M E, PARFITT D E, KOUZARIDES T, *et al.* Histone arginine methylation regulates pluripotency in the early mouse embryo[J]. *Nature*, 2007, 445(7124): 214-218.
- [26] MCGRAW S, VIGNEAULT C, TREMBLAY K, *et al.* Characterization of linker histone H1FOO during bovine *in vitro* embryo development[J]. *Molecular Reproduction and Development*, 2006, 73(6): 692-699.
- [27] Van der HEIJDEN G W, RAMOS L, BAART E B, *et al.* Sperm-derived histones contribute to zygotic chromatin in humans[J]. *BMC Developmental Biology*, 2008, 8(1): 34.
- [28] TORRES-PADILLA M E, BANNISTER A J, HURD P J, *et al.* Dynamic distribution of the replacement histone variant H3. 3 in the mouse oocyte and preimplantation embryos[J]. *The International Journal of Developmental Biology*, 2006, 50(5): 455-461.
- [29] KAUFER G R, LEHNERT S A, PANTALEON M, *et al.* Expression of genes coding for histone variants and histone-associated proteins in pluripotent stem cells and mouse preimplantation embryos[J]. *Gene Expression Patterns*, 2010, 10(6): 299-305.
- [30] HOU J, LIU L, ZHANG J, *et al.* Epigenetic modification of histone 3 at lysine 9 in sheep zygotes and its relationship with DNA methylation[J]. *BMC Developmental Biology*, 2008, 8(1): 60.
- [31] SANTOS F, PETERS A H, OTTE A P, *et al.* Dynamic chromatin modifications characterise the first cell cycle in mouse embryos[J]. *Developmental Biology*, 2005, 280(1): 225-236.
- [32] KISHIGAMI S, van THUAN N, HIKICHI T, *et al.* Epigenetic abnormalities of the mouse paternal zygotic genome associated with microinsemination of round spermatids[J]. *Developmental Biology*, 2006, 289(1): 195-205.
- [33] SEGA M F, LEE K, MACHATY Z, *et al.* Pronuclear stage porcine embryos do not possess a strict asymmetric distribution of lysine 9 dimethylation of histone H3 based solely on parental origin[J]. *Molecular reproduction and development*, 2007, 74(1): 2-7.