

早期胚胎发育母源向合子转换的调控机制研究进展

张武文* 李凯 尹萍 钟秀芳 李赞 严骅*

(上海中医药大学附属曙光医院不孕不育与生殖医学科, 上海 201203)

摘要 早期胚胎发育是一个高度精细且有序的过程, 涉及多个关键的细胞和分子事件。这些事件包括起始母源物质的降解、合子基因组的激活、母源向合子转换(MZT)以及细胞命运的分化等。当前研究表明, 母源物质的降解与合子基因组的激活是一个动态且复杂的过程, 这一过程对MZT的顺利转换至关重要, 涉及多种调控机制, 包括DNA甲基化、非编码RNA和组蛋白修饰等。同时, MZT是早期胚胎发育过程中的关键转折点, 且与胚胎的正常发育及其后续生物功能密切相关。近年来, 研究者在MZT机制方面取得了显著进展, 但与此同时, 仍存在一些未解之谜, 例如不同物种之间MZT过程的差异以及各调控因子的具体作用机制。该文旨在总结和分析母源物质的降解、合子基因组的激活及其相关调控因子在MZT中的作用, 探讨不同模式生物的共性与差异, 并为深入理解MZT的分子机制提供新的视角。

关键词 早期胚胎发育; 母源物质降解; 合子基因组激活; 母源向合子转换; DNA甲基化; 非编码RNA; 组蛋白修饰

Advances on the Regulatory Mechanisms of Maternal-to-Zygotic Transition in Early Embryonic Development

ZHANG Wuwen*, LI Kai, YIN Ping, ZHONG Xiufang, LI Yun, YAN Hua*

(Department of Infertility and Reproductive Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract Early embryonic development is a highly intricate and orderly process that involves multiple key cellular and molecular events. These events include the degradation of maternal substances, the activation of the zygotic genome, the transition from maternal control to zygotic control, and the differentiation of cell fates. Current research indicates that the degradation of maternal substances and the activation of the zygotic genome is a dynamic and complex process, which is crucial for the successful transition of MZT (maternal-to-zygotic transition) and involves various regulatory mechanisms, including DNA methylation, RNA interference, and histone modifications. At the same time, MZT is a key turning point in the early embryonic development process and is closely related to the normal development of the embryo and its subsequent biological functions. In recent years, researchers have made significant progress in understanding the mechanisms of MZT; however, some mysteries remain unresolved, such as the differences in the MZT process across species and the specific mechanisms of action of various regulatory factors. This article aims to summarize and analyze the roles of maternal substance degradation, zygotic genome activation, and their regulatory factors in MZT, exploring the commonalities and differences across biological models and providing new perspectives for a deeper understanding of the molecular mechanisms of MZT.

收稿日期: 2025-03-28 接受日期: 2025-06-17

国家自然科学基金面上基金(批准号: 81571442)资助的课题

*通信作者。Tel: 021-20256688, E-mail: fbzhangww@163.com; 13524658288@163.com

Received: March 28, 2025

Accepted: June 17, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81571442)

*Corresponding authors. Tel: +86-21-20256688, E-mail: fbzhangww@163.com; 13524658288@163.com

Keywords early embryonic development; maternal substance degradation; zygotic genome activation; maternal-to-zygotic transition; DNA methylation; non-coding RNA; histone modification

在早期胚胎发育中,母源物质对初始阶段的调控现象称为母源效应。随着胚胎的进一步发育,母源物质降解,合子基因组开始转录,发育调控由母源控制转换为合子基因控制,这一过程称为母源向合子转换(maternal-to-zygotic transition, MZT)^[1]。MZT是早期胚胎发育中的第一个关键节点,涉及多个复杂的分子机制和调控步骤。如果不能顺利过渡,将会导致胚胎发育异常或阻滞。研究者们尝试从多个方面解释MZT的分子调控机制,包括母源物质的降解异常、合子基因组激活的失败以及非整倍体等因素^[2-4]。然而,目前仍不清楚导致早期胚胎发育中MZT失败的潜在遗传因素和分子机制。

MZT是发育生物学的重要研究领域,涉及细胞命运决定、基因表达调控和发育机制等多个方面。它主要包括母源物质的降解和合子基因组的激活两个关键分子事件^[5]。首先,在MZT期间,母源物质的降解起到了至关重要的作用,它不仅是母源控制向合子控制转换的标志,也是驱动早期胚胎发展进入下一个阶段的重要机制^[6]。研究MZT有助于理解母源物质在特定时间和空间的降解及其在早期胚胎发育中的功能。另一个核心事件是合子基因组的激活(zygotic genome activation, ZGA)。在这一阶段,合子的基因组开始转录,逐渐取代母源物质的功能,从而使早期的胚胎发育转向由合子基因调控^[7]。由于不同物种的ZGA时机和机制存在差异,通过研究这些差异还可以揭示基因表达调控的普遍规律和特异机制。本综述旨在总结当前关于MZT调控机制的研究现状,探讨其在早期胚胎发育中的重要性,以及在不同模式生物中的共性与差异,同时,还分析了未来研究的方向和面临的挑战。希望通过本综述能够为深入理解早期胚胎发育中MZT的分子机制提供新的视角和思路。

1 母源物质降解与MZT

1.1 母源mRNA的降解机制

母源mRNA的降解在早期胚胎发育MZT期间是一个至关重要的生物学过程。该过程通过一系列精细的调控机制得以实现,以确保在适当的时间和地点表达正确的基因^[8]。有研究表明,在人类胚胎的

MZT过程中,大量母源mRNA经历了两个阶段的降解。首次降解被称为母源性降解(maternal decay, M-decay),主要发生在卵母细胞的减数分裂和排卵期间,此时一些不稳定的母源mRNA开始被降解。这一过程主要受到母源性因子的调控,其中包括去腺苷酸化酶复合体CCR4-NOT(carbon catabolite repression 4-negative on TATA-less)的关键催化亚基类似CCR4-NOT转录复合体亚基6(CCR4-NOT transcription complex subunit 6 like, CNOT6L)、CCR4-NOT转录复合体亚基7(CCR4-NOT transcription complex subunit 7, CNOT7)以及CNOT7的辅助因子B细胞转座基因4(B-cell translocation gene-4, BTG4)。第二次合子性降解(zygotic decay, Z-decay)主要发生在早期胚胎的8细胞阶段,此时胚胎合子基因开始大规模表达。该过程主要受到早期胚胎转录因子TEA域转录因子4(TEA domain transcription factor 4, TEAD4)及其辅因子Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP),以及受YAP-TEAD4诱导表达的mRNA末端尿苷酸转移酶4(terminal uridylyl-transferase 4, TUT4)和尿苷酸转移酶7(terminal uridylyl-transferase 7, TUT7)的调控^[9]。总之,在MZT过程中,母源mRNA经历了两个降解阶段:M-decay和Z-decay。在M-decay阶段,母源mRNA的降解由BTG4和CCR4-NOT复合体介导,形成M-decay途径。而在Z-decay阶段,母源mRNA的降解则由早期胚胎因子(如YAP-TEAD4和TUT4/7)与母源性因子共同介导,形成Z-decay途径。

此外,MZT过程中通常还涉及mRNA的去腺苷酸化修饰。在山羊胚胎中研究发现,mRNA的去腺苷酸化是由特定酶(如CNOT1和CNOT11)催化的。在去腺苷酸化之后,mRNA更易受到核外酶的降解,从而促进母源mRNA的清除^[10]。此外, N^6 -甲基腺苷(m^6A)修饰在母源mRNA的降解中发挥着重要作用,它通过调控RNA结合蛋白的结合能力来影响RNA的稳定性和降解速率^[11]。在一些模式生物如果蝇和线虫中,已确定关键的RNA降解途径,这些途径对母源mRNA降解至关重要。研究发现,促进RNA降解的超级杀手复合体2(RNA-degradation-promoting super killer complex 2, Ski2)对果蝇的卵泡生长和雌性生育能力必不可少,并在卵母细胞转变过程中发

挥重要作用^[12]。秀丽隐杆线虫早期胚胎中的反义小RNA被加载到具有催化活性的母源 Argonaute CSR-1(chromosome segregation and RNAi deficient, CSR-1; Argonaute是在RNA沉默过程中起核心作用的蛋白家族)中,并在体细胞胚泡中切割不再参与翻译的互补mRNA。在秀丽隐杆线虫胚胎发育过程中,特异性诱导Argonaute CSR-1耗竭将会影响CSR-1胚胎靶标mRNA的降解,从而导致胚胎死亡^[13]。这说明Argonaute CSR-1在清除靶标母源mRNA中起重要作用,促进早期胚胎发育,深入理解这些机制为揭示母源mRNA在胚胎发育中的动态变化提供了基础。

1.2 降解过程中的关键酶与调控因子

母源mRNA的降解对早期胚胎发育至关重要,并受到母源mRNA结合蛋白的严格调控。有研究表明, RNA结合蛋白通常具有明确的RNA结合结构域(RNA-binding domain, RBD),如RNA识别基序(RNA recognition motif, RRM)和K同源性(K homology, KH)等。此外,它们还可能包含固有无序的低复杂性(low complexity, LC)序列^[14]。果蝇的脆性X智力低下蛋白(fragile X mental-retardation protein, FMR1)优先与带m⁶A标记的mRNA结合,形成核糖核蛋白复合物(ribonucleoprotein complexes, RNP),促进特定母源mRNA的降解。FMR1与目标mRNA的高亲和性结合依赖于KH2结构域中的疏水网络,诱导FMR1颗粒凝聚并招募未修饰的mRNA。随着母源mRNA的降解,FMR1颗粒发生解凝聚,确保早期胚胎的正常发育。除了其他RBD,FMR1的C-端还包含一个较大的LC结构域。该LC结构域与KH结构域协同作用,通过FMR1与m⁶A修饰的结合,动态调控FMR1颗粒在果蝇早期胚胎中的凝聚与解凝聚过程^[15]。因此,FMR-RNP颗粒的动态相位转换可能赋予其特定功能,促进母源mRNA的降解,确保胚胎正常发育。

在早期胚胎发育的MZT过程中,多种机制精确地调控母源mRNA的及时降解,以确保胚胎发育的顺利进行。研究认为,m⁶A修饰的RNA结合蛋白[如含YTH结构域家族(YTH-domain containing family, YTHDF)]在RNA降解中发挥重要作用。最近的斑马鱼研究发现,Ythdf2突变体的胚胎发育延迟,可能是由于母源mRNA降解失败和ZGA延迟,这表明Ythdf2与MZT调控密切相关^[16]。此外,一些小RNA(如miR-430)与m⁶A甲基化协同作用,调控小鼠胚胎母源mRNA的稳定性。它们通过与共同转录靶

标的mRNA结合,抑制其翻译或促进其降解,从而影响胚胎发育的精细调控^[17]。这也表明,m⁶A促进母源mRNA的去腺苷酸化,并且多种途径的协同作用介导了甲基化对RNA稳定性的影响。总之,这些关键酶和因子的相互作用构成了一个复杂的网络,确保母源mRNA的降解在时间和空间上的精确调控。

1.3 降解异常对胚胎发育的影响

早期胚胎通过降解母源mRNA和蛋白质,清除旧的发育程序,从而为启动新的合子型基因表达创造了条件。这一过程对于胚胎MZT的转换至关重要。如果母源物质未能及时降解,将会导致胚胎发育的阻滞。我们团队的最近研究发现,泛素-蛋白酶途径介导了小鼠胚胎母源mRNA和蛋白质的降解影响卵细胞的成熟,受精后的胚胎常易发生发育阻滞^[18]。这些研究结果说明,母源mRNA的降解异常可能对早期胚胎发育产生深远的影响。研究显示,母源mRNA的过度稳定或降解不足会导致基因表达失调,从而影响胚胎的正常发育。例如,减数分裂重组蛋白114(meiotic recombination protein 114, REC114)基因的突变可导致女性不孕,并伴随多核体形成和早期胚胎发育阻滞,这些现象与不良的生殖结果密切相关^[19]。此外,母源mRNA的积累可能会导致细胞周期的异常,从而影响胚胎的正常发育过程。目前已确定的母源基因为BTG4和检查点激酶1(checkpoint kinase 1, CHEK1)。它们通过影响人类卵子中的mRNA降解和细胞周期G₂/M期的转换,导致合子第一次分裂失败^[20-21]。然而,这两个基因只能解释10%~15%的人类合子卵裂患者的遗传原因。有研究认为,早期人类胚胎发育中发育阻滞现象常见。单细胞RNA测序比较显示,囊胚形成失败组的母源基因表达水平显著高于成功组,表明母源mRNA未及时被降解,导致ZGA激活失败而影响MZT的转换,最终引发胚胎发育阻滞的产生^[22]。因此,异常的MZT可能是囊胚形成失败的原因之一。

另外,在早期胚胎发生过程中,转录机制处于静默状态,因此母源mRNA的翻译对胚胎的正常代谢和ZGA至关重要。母源mRNA的稳定性直接影响胚胎的代谢活力。在这一阶段,胚胎通过复杂的调控机制,确保关键mRNA的翻译与降解之间的平衡,从而维持正常发育。BETTEGOWDA等^[23]研究表明,在哺乳动物卵母细胞中,母源mRNA的稳定性对胚胎早期发育起关键作用,特别是在ZGA之前。这些

mRNA的稳定性受到多种后转录调控机制的影响,例如转录本的去腺苷酸化和与特定RNA结合蛋白的相互作用,这些机制能够有效调节mRNA的翻译和降解。总之,在早期胚胎发育阶段,胚胎通过精细的调控机制维持母源mRNA的稳定性,并通过适时的降解确保合子基因组的正常激活和MZT的顺利转换。如果调控机制出现问题,可能会导致发育阻滞。因此,深入研究母源mRNA的稳定性、降解机制及其调控因子,不仅有助于揭示基本的生物学过程,还为不孕不育等临床问题提供了潜在的治疗靶点。

2 合子基因组的激活与MZT

2.1 合子基因组激活的时间窗口

ZGA是早期胚胎发育MZT过程中的一个关键转折点,其发生时间和机制在不同物种之间存在显著差异。ZGA的出现标志着基因表达从母源控制转向合子基因组的表达,这一过程通常与细胞周期密切相关^[7,24]。例如,在小鼠和人类胚胎中,ZGA发生在特定的细胞分裂次数之后。小鼠胚胎在第二个细胞周期末期(即2细胞阶段)激活其合子的基因组,而人类则是在第四周期期间(即8至16细胞阶段)进行ZGA。这种差异可能与各物种的生殖策略和胚胎发育模式密切相关^[25-26]。ZGA与细胞周期之间的联系可能反映了一种程序化的调控机制,确保在适当的时间点激活合子的基因组,以支持后续胚胎的发育过程。因此,ZGA的时机对胚胎的正常发育至关重要,过早或过晚的激活都可能导致发育异常或胚胎死亡^[27]。

2.2 DNA甲基化在合子基因激活中的角色

DNA甲基化是表观遗传学的重要机制之一,在ZGA过程中起着关键作用^[28]。在山羊的研究中表明,DNA甲基化的动态变化与早期胚胎ZGA密切相关。在ZGA的前期,合子基因组中存在较高水平的甲基化,这通常与基因沉默相关。然而,在ZGA过程中,DNA甲基化水平的降低会促进特定基因的激活,从而启动胚胎合子基因组的自我表达^[29]。

在ZGA过程中,DNA甲基化的动态变化发挥着至关重要的作用。研究显示,受精后不久,小鼠精子和卵子的基因组会经历广泛的表观遗传重编程。在小鼠早期胚胎发育阶段,尤其是在ZGA的初期,DNA甲基化水平的降低与特定基因的激活密切相关。这一过程通常伴随着5-甲基胞嘧啶

(5-methylcytosine, 5mC)的去甲基化以及5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)的生成。例如,INOUE等^[30]指出,Tet甲基胞嘧啶双加氧酶3(Tet methylcytosine dioxygenase 3, Tet3)在小鼠合子中通过氧化5mC来调控转座子元素的激活,这种转座子的活化与ZGA的发生相一致。此外,HATANAKA团队^[31]发现,母源因子性腺特异性表达基因(gonad-specific expression gene, Gse)在小鼠合子中的作用是促进DNA去甲基化,这一过程对基因表达和胚胎早期发育具有重要影响。这些研究结果表明,甲基化状态的变化不仅会影响基因的表达,还可能通过调节转录因子的活性,进一步影响胚胎的发育过程。另外,有研究表明,山羊胚胎DNA的去甲基化与转录激活密切相关。在山羊胚胎的ZGA过程中,整体DNA甲基化水平下降,同时DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的表达水平也显著减少。而这一过程受到特定酶的调控,尤其是十一易位酶家族(ten-eleven translocation, TET)中的TET1的表达水平明显增加。此外,还发现甲基化水平与印记基因[如胰岛素样生长因子2受体(insulin-like growth factor 2 receptor, IGF2R)、父源表达基因3 paternally expressed gene 3, PEG3)和锌指蛋白64(zinc finger protein 64, ZFP64)]、母源基因[包括三元基序蛋白28(tripartite motif protein 28, TRIM28)、含SET结构域蛋白1A(SET domain containing 1A, SETD1A)、抑制因子相互作用蛋白3a(suppressor interacting 3a, SIN3A)和核质蛋白2(nucleoplasmin 2, NPM2)]以及合子基因[如双同源框基因拮抗剂(double homeobox gene antagonists, DUXA)、胰岛素样生长因子2信使RNA结合蛋白1(IGF2 messenger RNA-binding protein 1, IGF2BP1)、肾母细胞瘤蛋白1(Wilms' tumor 1, WTI)和印记域锌指基因3(zinc-finger gene 3 from imprinted domain, ZIM3)]的表达之间存在关联。这表明,DNA甲基化通过调节这些关键基因的表达,能够精确控制山羊胚胎的ZGA来调控早期胚胎发育^[29]。总之,DNA甲基化的修饰在ZGA中发挥着双重作用:一方面,它通过甲基化抑制特定基因的表达;另一方面,去甲基化则为基因的激活创造了必要的条件。这种动态平衡不仅影响细胞的命运决定,还在胚胎发育的早期阶段中起着关键作用。

2.3 非编码RNA对合子基因激活的影响

非编码RNA在ZGA中的作用日益受到关注,特

别是在早期胚胎发育阶段。研究表明, 非编码RNA通过调控基因表达, 影响人类早期胚胎合子基因的激活过程。具体来说, 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)以及PIWI相互作用的RNA(PIWI-interacting RNA, piRNA)等作为主要的非编码RNA, 能够通过靶向特定的母源mRNA, 调节其稳定性和翻译效率, 从而在ZGA过程中发挥重要作用^[32-33]。另外, 在ZGA阶段, 母源mRNA的降解与新合成mRNA的表达之间的平衡显得尤为重要。非编码RNA不仅参与母源mRNA的降解, 还可能对新合成mRNA的稳定性产生影响^[34]。总之, 在早期胚胎发育过程中, 非编码RNA主要通过识别特定的母源mRNA序列并介导其降解, 从而激活胚胎ZGA, 并确保顺利完成MZT的过渡。

在ZGA阶段, 非编码RNA在ZGA过程中发挥着关键作用。研究表明, 非编码RNA通过调控特定母源mRNA的降解, 确保胚胎在减数分裂后能够顺利过渡到合子阶段。在这一过程中, 母源mRNA的调控对于合子基因的激活至关重要。研究表明, *Ago2*(Argonaute 2)在小鼠的卵母细胞和早期胚胎中呈现高水平的表达。lncRNA与母源mRNA结合形成dsRNA, 而由此产生的endo-siRNA则引导*Ago2*降解母源mRNA。此外, *Ago2*可以激活YAP1和TEAD4, 促进依赖于ZGA的胚胎母源mRNA的降解, 从而推动胚胎MZT的进程^[35]。研究人员分析小鼠胚胎在MZT期间的miRNA, 发现母源miRNA(如let-7家族)会被降解, 而新合成的miRNA(如miR-290簇)则在2细胞阶段开始出现。尽管如此, 母源miRNA仍然对早期发育至关重要。缺失*Dicer*的卵母细胞胚胎几乎不含miRNA, 导致功能性减数分裂纺锤体的缺失, 从而无法在第一次细胞分裂后继续发育^[36-37]。piRNA主要与生殖细胞的基因沉默相关, 但在某些胚胎发育阶段也可能发挥作用。在牛的研究中发现, 牛的卵母细胞和囊胚期胚胎中存在不同类型的piRNA, 而在8细胞期胚胎中几乎没有piRNA。这些数据揭示牛卵母细胞和胚胎中与MZT相关的piRNA丰度动态变化, 表明这些分子可能在ZGA过程中发挥重要作用^[38]。总之, 非编码RNA的修饰不仅是调节基因表达的重要机制, 也是确保ZGA和早期胚胎发育正常进行的必要条件。这些发现为我们理解非编码RNA的修饰在胚胎发育中的多重功能提供了新的视

角, 并可能对未来的生殖医学研究产生深远的影响。

3 组蛋白修饰在MZT中的作用

3.1 组蛋白修饰的类型与功能

组蛋白修饰是表观遗传调控的重要机制, 包括甲基化、乙酰化和泛素化等。这些修饰通过影响组蛋白与DNA的相互作用, 进而调控基因的表达, 影响细胞功能。比如: 乙酰化通常与活跃转录状态相关, 而甲基化则可能标志转录激活或抑制, 具体取决于修饰的位置和类型^[39]。

在MZT期间, 组蛋白的修饰发挥着至关重要的作用。MZT是胚胎由依赖母源提供的RNA和蛋白质转变为自主转录合子基因的过程, 这一过程中伴随着显著的表现遗传变化。组蛋白的多种修饰, 例如甲基化、乙酰化和泛素化等, 都是调控基因表达和染色质重塑的关键因素。首先, 组蛋白甲基化的状态在MZT中扮演着重要角色。具体来说, H3K4的三甲基化(H3K4me3)通常标志着活跃的转录区域, 而H3K27的三甲基化(H3K27me3)则常常与转录抑制相关。在小鼠胚胎中, H3K4me3的广泛存在以及H3K-27me3的去除为基因的激活提供了必要的条件, 这一过程对于成功的MZT至关重要^[39]。有研究表明, 约22%的小鼠卵母细胞基因组与宽泛的H3K4me3域相关, 这些域与DNA甲基化呈负相关。在小鼠的2细胞胚胎中, H3K4me3信号集中在转录起始位点区域, 伴随ZGA的激活^[40]。另外, 有研究发现, 在小鼠胚胎的ZGA过程中, 组蛋白赖氨酸去甲基化酶5a/b(histone lysine demethylase 5a/b, *Kdm5a/b*)在2细胞胚胎中表达量达到峰值, 并降低H3K4me3水平。*Kdm5a/b*^{-/-}小鼠胚胎在2细胞后期仍保持高水平的H3K4me3, 由于ZGA基因表达下调, 胚胎无法发育到囊胚阶段。因此, H3K4me3的去甲基化对ZGA和MZT至关重要^[41]。其次, 组蛋白乙酰化是MZT过程中一个重要的表现遗传标记, 通常与基因的活跃转录状态相关。研究表明, 在小鼠的MZT过程中, H3K27乙酰化(H3K27ac)水平显著升高, 这有助于激活早期胚胎基因的表达^[42]。在小鼠的研究中发现, GV期卵母细胞和受精卵的染色质整体处于高乙酰化状态, 具有非典型的、广泛的H3K27ac结构域, 这些结构域与广泛的H3K4me3以及开放染色质相关。CBP/p300乙酰转移酶在受精卵中广泛沉积H3K27ac, 以诱导假定增强子处的浓缩染色质打开, 并确保ZGA

正常进行。最后,组蛋白的泛素化被认为在母源转录的调节中发挥重要作用,特别是在去除母体组蛋白标记方面。泛素特异性肽酶 16(ubiquitin-specific peptidase 16, USP16)是小鼠卵母细胞中组蛋白 H2A 的赖氨酸-119(mono-ubiquitinated histone H2A at lysine 119, H2AK119ub1)的主要去泛素化酶,负责去除母体组蛋白 H2A 上的泛素修饰,从而促进胚胎合子基因组的激活。研究表明,小鼠卵母细胞中的 H2AK119ub1 在母源基因转录起始位点富集,但其水平在减数分裂恢复后迅速下降。条件性敲除 USP16 不影响小鼠卵母细胞存活和减数分裂成熟,但缺乏 USP16 的小鼠卵母细胞在受精后出现 ZGA 缺陷,这可能是由于 H2AK119ub1 的过度沉积所致。因此, H2AK119ub1 水平依赖于 USP16, 以确保小鼠早期胚胎 ZGA 的顺利进行^[43]。此外,研究认为乳酸通过调节 H3K18 的乳酸化而非 H3K27 的乙酰化,参与了小鼠早期胚胎 ZGA 的调控,这提示了代谢物在组蛋白修饰中的重要角色^[44]。因此,理解不同类型的组蛋白修饰及其功能,对于揭示 MZT 的分子机制具有重要意义。

3.2 组蛋白修饰与基因表达的关系

组蛋白修饰在基因表达调控中发挥着关键作用,尤其是在早期胚胎发育的 MZT 期间。研究表明,组蛋白的不同修饰类型,如乙酰化、乳酸化和甲基化,能够通过改变染色质的结构和功能,影响转录因子的结合和基因的转录活性^[45]。这些修饰不仅是调控基因表达的重要机制,也是调控细胞命运和发育过程的关键因素。

例如,最近的研究认为,组蛋白乳酸化(H3K-18la)在小鼠胚胎发育中起着重要作用。在小鼠研究中发现,培养基缺乏乳酸钠会导致 2 细胞胚胎发育阻滞。这表明乳酸钠的缺失显著影响了 MZT 的转换,尤其是合子基因组的激活(ZGA),并导致与 ZGA 相关的基因[如发育多能性因子 2(developmental pluripotency factor 2, *Dppa2*)、发育多能性因子 4(developmental pluripotency factor 4, *Dppa4*)、沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, *Sirt1*)]表达显著下调。同时,研究人员还分析了组蛋白的乙酰化(H3K27ac)和乳酸化位点(H3K18la)。结果显示,乳酸钠的缺失导致 H3K18la 修饰减少,而 H3K18la 的变化与基因表达之间存在明显的正相关关系。特别是几个关键的 ZGA 基因[如细胞周期蛋白 T1(*Ccnt1*)

和 *Dppa2*]表达显著下调,且其启动子中的 H3K18la 富集显著减少。相比之下, H3K27ac 与基因表达的相关性较小,说明 H3K18la 的变化可能是导致小鼠早期胚胎 ZGA 失败的原因之一^[44]。这些实验数据表明,乳酸盐可能主要通过 H3K18la 而不是 H3K27ac 的修饰来调节 ZGA,从而影响小鼠早期胚胎的发育。这一发现揭示了代谢状态如何与表观遗传修饰相互作用,进而影响基因表达。我们前期的研究显示当抑制斑马鱼 1 细胞受精卵中蛋白质精氨酸甲基化转移酶 7(protein-arginine methyltransferase 7, Prmt7)的表达,这些早期胚胎则发生发育阻滞或死亡,这就说明 ZGA 激活受到抑制而导致 MZT 转换失败。而当我们重新激活 Prmt7 或其下游分子 2-O-磺基转移酶(2-O-sulfotransferase, 2-OST)时,部分发育阻滞的胚胎得到了挽救^[46]。总之,组蛋白修饰在早期胚胎发育 MZT 阶段的动态变化对基因表达的调控至关重要,这一过程的深入研究将有助于揭示胚胎发育的复杂机制,并为相关疾病的治疗提供新的思路。

3.3 组蛋白修饰的调控因子

组蛋白修饰的调控因子包括组蛋白修饰酶和去修饰酶。这些酶通过添加或去除特定的化学基团来调节组蛋白的修饰状态,从而影响基因的表达。在 MZT 过程中,许多关键的调控因子被发现参与了组蛋白修饰的调控。

在小鼠中研究表明, USP16 在卵母细胞成熟期间介导 H2AK119 的去泛素化(H2AK119ub1),这一过程是小鼠早期胚胎 ZGA 的先决条件^[43]。此外,组蛋白去甲基化酶和乙酰转移酶也在 MZT 中发挥着重要作用。它们通过动态调节组蛋白的修饰状态,实现对 MZT 过程中基因表达的精确调控^[41,47]。在斑马鱼的研究中发现,三溴双酚会抑制环状-AMP 反应元件结合蛋白及其同系物 p300(cyclic-AMP response element binding protein and its paralog p300, CBP-P300)蛋白复合物的活性,导致 H3K27Ac 乙酰化水平降低。这一变化使得斑马鱼早期胚胎的 MZT 和 ZGA 延迟,从而阻碍了胚胎的正常发育^[1,48]。此外,代谢酶和代谢物与组蛋白修饰的调控之间存在密切关系。例如,线粒体三羧酸循环的代谢产物丙酮酸、乙酰辅酶 A 以及 α -酮戊二酸可以作为组蛋白修饰的底物或调节因子,从而影响人类早期胚胎 MZT 期间的基因表达。研究认为,人类胚胎中的这些代谢产物短暂定位于细胞核,但在发育后期仅进入线粒体。

丙酮酸脱氢酶在4至8细胞胚胎阶段瞬时进入细胞核,表明早期发育的代谢控制机制一致。乙酰辅酶A以及 α -酮戊二酸对着床前1至2细胞阶段的表观遗传控制和ZGA至关重要,缺失会导致人类早期胚胎MZT转换失败^[49]。总之,组蛋白修饰的调控因子通过多种机制参与基因表达的精细调控。研究这些因子不仅为理解基因调控提供了新视角,还对揭示组蛋白修饰在MZT中的功能具有重要意义。

4 模式生物的研究进展

4.1 斑马鱼中的MZT研究

斑马鱼是一种重要的模式生物,其透明性和快速发育的特点使研究者能够实时观察在MZT过程中细胞分裂和基因表达的变化。

有研究表明,超过30%的斑马鱼胚胎母源mRNA中含有m⁶A修饰,这种修饰促使母源mRNA发生去腺苷酸化并降解,而这一过程对MZT至关重要^[16]。m⁶A读取蛋白Ythdf2能够识别这种修饰,从而改变mRNA的命运。Ythdf2的突变体表现出斑马鱼胚胎发育的延迟,主要是由于母源mRNA的清除和ZGA的延迟所致。在MZT阶段,miR-430能够降解母源mRNA,从而促进ZGA的激活。此外,研究发现m⁶A与miR-430途径是独立的,但它们在靶向母源mRNA进行清除时具有累加效应。这种组合调节机制确保了特定转录本能够迅速且稳健地被降解。另外,有研究认为,斑马鱼早期胚胎中5-甲基胞嘧啶(m⁵C)修饰的母源mRNA在MZT期间比未修饰的mRNA更稳定。Y-盒结合蛋白1(Y-box binding protein 1, Ybx1)通过与关键残基Trp45的相互作用,优先识别m⁵C修饰的mRNA,并与mRNA稳定剂Pabpc1a共同促进靶mRNA的稳定。这些结果揭示了m⁵C在斑马鱼MZT过程中调控母源mRNA稳定的关键作用^[50]。在斑马鱼的研究中显示,prmt7基因在早期胚胎发育中具有特定的时空表达模式。在ZGA激活前,prmt7转录本呈现高水平表达,而ZGA依赖于MZT的顺利转换^[2]。总之,斑马鱼的卵子在受精后会经历一系列复杂的转录调控,而MZT是早期胚胎发育的首先关键节点,这一过程对后续的胚胎发育至关重要。

4.2 果蝇中MZT的研究

果蝇因生命周期短、遗传背景清晰而成为遗传学研究的首选模型,其MZT研究主要集中在早期胚胎发育的基因调控机制,发现多个关键基因在此过

程中发挥重要作用。

果蝇的锌指蛋白Zelda(zinc-finger early *Drosophila* activator, Zld)是首次被确认的果蝇胚胎ZGA主要调节因子。作为一种母源沉积的mRNA, Zld在受精后会经历翻译上调,这种翻译调控可能是ZGA启动的关键因素^[51]。Zld还能激活RNA降解途径,破坏母源mRNA的稳定性,使ZGA与mRNA降解相互协调,实现MZT的控制。早期胚胎中Zld的缺失、过表达或突变超活性都会导致胚胎死亡,因此需精确控制Zld的水平和活性,以确保胚胎MZT的顺利转换^[52]。在果蝇中,两种RNA降解途径共同确保母源mRNA在MZT期间的降解。第一种途径由母源编码,启动母源mRNA的降解;第二种途径依赖于合子基因组中表达的因子,帮助母源mRNA的降解。两种降解途径协同清除必要的母源mRNA来完成MZT的转换。在MZT期间,超过一半的母源mRNA被清除。这一过程主要通过RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)结合调控,典型的RBPs包括SMG(smaug)、BRAT(brain tumour)和PUM(pumilio)。这些因子通过招募CCR4/POP2/NOT复合物实现RNA降解。由于SMG、BRAT和PUM的靶标不重叠,它们共同引导大量母源mRNA的清除。另外, RNA降解需在卵子激活后触发,受激酶信号级联控制,例如,编码SMG的母源mRNA在成熟卵母细胞中受到PUM的翻译抑制。卵子激活后, PAN GU激酶[PAN GU (PNG) kinase]解除PUM抑制,促进smg mRNA翻译, SMG与母源piRNA共同促进母源mRNA的去腺苷酸化和降解。随着合子基因转录的开始, mRNA降解机制也启动,主要通过miR-309基因簇降解母源mRNA。然而,这些降解和ZGA的激活受到严格调控,多个机制共同影响ZGA的时间调控,确保在MZT期间从母源驱动的程序顺利过渡到合子控制^[53]。

4.3 小鼠中MZT的研究

小鼠是经典的发育生物学模式生物,广泛用于胚胎发育机制研究,因其模型更接近哺乳动物生理状态,适合研究MZT与复杂生物过程的关系。

m⁶A是mRNA中最常见的表观遗传修饰,主要由甲基转移酶复合物催化,其中甲基转移酶样3(methyltransferase-like 3, METTL3)是其关键成分。研究显示,敲除小鼠生殖细胞中的Mettl3会降低mRNA翻译效率,抑制小鼠卵母细胞成熟,并导致MZT缺陷,这表明Mettl3介导的m⁶A对小鼠卵母细胞成熟和MZT至关

重要^[54]。在哺乳动物中, m⁶A通过修饰关键mRNA来调控胚胎的发育。m⁶A书写者或阅读者(包括Ythdc1和Ythdf2或Mettl3)敲除小鼠的早期胚胎致死率证明了这一点。许多mRNA在受精后经历从头m⁶A修饰, 主要发生在ZGA上。这表明m⁶A既可由母源遗传, 也可在受精后获得。母源mRNA上的m⁶A修饰与mRNA降解相关, 同时维持部分mRNA的稳定性。Ythdc1和Ythdf2是小鼠胚胎植入前发育的关键m⁶A阅读器, 表明m⁶A介导的RNA代谢在哺乳动物MZT过程中的非常关键^[55]。METTL3在小鼠胚胎ZGA过程中将m⁶A沉积在转录的mRNA上, 并确保它们在2细胞胚胎阶段后降解^[56]。除了m⁶A外, 动态的5-甲基胞嘧啶(m⁵C)甲基化影响母源mRNA的稳定性, 进而调控小鼠卵母细胞成熟和MZT。研究发现, m⁵C甲基化转移酶NOP2/Sun RNA 5(NOP2/Sun RNA methyltransferase 5, Nsun5)的缺失会阻碍小鼠卵泡发育, 从而直接导致胚胎发育阻滞, 表明Nsun5/m⁵C调控的母源mRNA稳定对小鼠胚胎MZT转换至关重要^[57]。

组蛋白修饰对小鼠胚胎发育至关重要。H3K27ac在小鼠卵细胞期和2细胞胚胎期之间经历了三次快速转换。GV期、卵母细胞和合子染色质呈现超乙酰化, H3K27ac和H3K4me3与开放染色质相关。CBP/p300乙酰转移酶在合子中沉积H3K27ac, 促进增强子染色质开放, 确保ZGA正常进行。相反, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)则将H3K27ac结构域还原, 防止发育基因过早表达。CBP/p300和HDAC的协调活动对小鼠胚胎ZGA和植入前胚胎发育至关重要^[47]。研究表明, H3K4me3和H3K27me3分别与基因激活和抑制相关, 受精后在小鼠2细胞胚胎后期的ZGA期间, H3K4me3和H4乙酰化会在启动子区域重新建立^[58]。类泛素, 含PHD和RING手指结构域1(ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 1, UHRF1)是一种DNA甲基化和组蛋白修饰之间的关键调节因子。在小鼠原始卵母细胞中缺乏UHRF1会导致2细胞胚胎阻滞, 同时伴随着DNA和H3K4me3甲基化模式的显著变化; 而在生长期小鼠卵母细胞中消减UHRF1则降低了从2细胞胚胎到囊胚的发育能力。这表明, 母源UHRF1缺失导致小鼠2细胞阶段MZT期间ZGA转录调控失常^[59]。通过对这些模式生物的比较, 研究者能够更全面地理解MZT的普遍性和特异性, 从而为进一步的生物医学研究奠定基础。

4.4 模式生物研究对MZT理解的贡献

模式生物的研究为理解MZT提供了重要的实验基础和理论支持。通过对斑马鱼、果蝇和小鼠等模式生物的研究, 科学家们逐渐揭示了MZT过程中基因表达的动态变化及其调控机制。例如, 斑马鱼的研究表明, 在MZT的早期阶段, 母源mRNA的降解与ZGA是一个精细调控的过程, 这一过程涉及多种信号通路和转录因子之间的相互作用^[60]。此外, 果蝇的研究强调了遗传背景对MZT的影响, 显示了不同基因在调控胚胎发育中的关键作用^[61]。小鼠模型为研究MZT与人类疾病之间的关系提供了重要的生物学依据, 特别是在发育异常的研究领域。

总体来看, 模式生物的研究不仅丰富了我们对于MZT的基本认识, 还为开发新的治疗策略和药物提供了潜在的靶点和思路, 从而推动了生物医学领域的进步。此外, 这些研究还揭示了MZT在不同物种中的多样性和适应性, 为我们提供了对发育生物学和进化生物学的深刻见解。模式生物的研究不仅为基础科学的知识积累做出了重要贡献, 也为临床医学, 尤其是在不孕不育和胚胎发育异常等领域的应用研究奠定了坚实的基础。

5 结语与展望

本综述探讨了母源性物质降解与ZGA的相互作用, 揭示了早期胚胎发育中MZT调控机制的多样性与复杂性(图1)。MZT是一个复杂而有序的转换过程, 涉及多种生物分子和信号通路的协同作用, 反映出不同物种间的调控差异与生物学特性。因此, 研究者需意识到不同研究观点和发现的显著差异, 分析和解读结果时应采取全面和灵活的视角。

从当前的研究来看, 尽管已识别出一些关键因子和机制, MZT的生物学意义仍需深入探讨。未来研究应关注不同物种在MZT过程中的共性与特性, 尤其是母源因子对基因组激活时间和模式的影响。这将有助于理解胚胎发育的基础生物学, 并为生殖医学和干细胞研究提供新思路。此外, MZT的研究潜力在于其在生殖健康、早期发育异常及相关疾病中的应用。未来研究可整合多组学数据, 探索MZT与疾病的关联, 以提供更精准的临床诊断与治疗策略。尽管近年来对MZT的研究有所进展, 但仍面临调控机制不明确、物种差异显著和技术手段局限等挑战^[62-63]。综合来看, MZT作为一个复杂的生物学

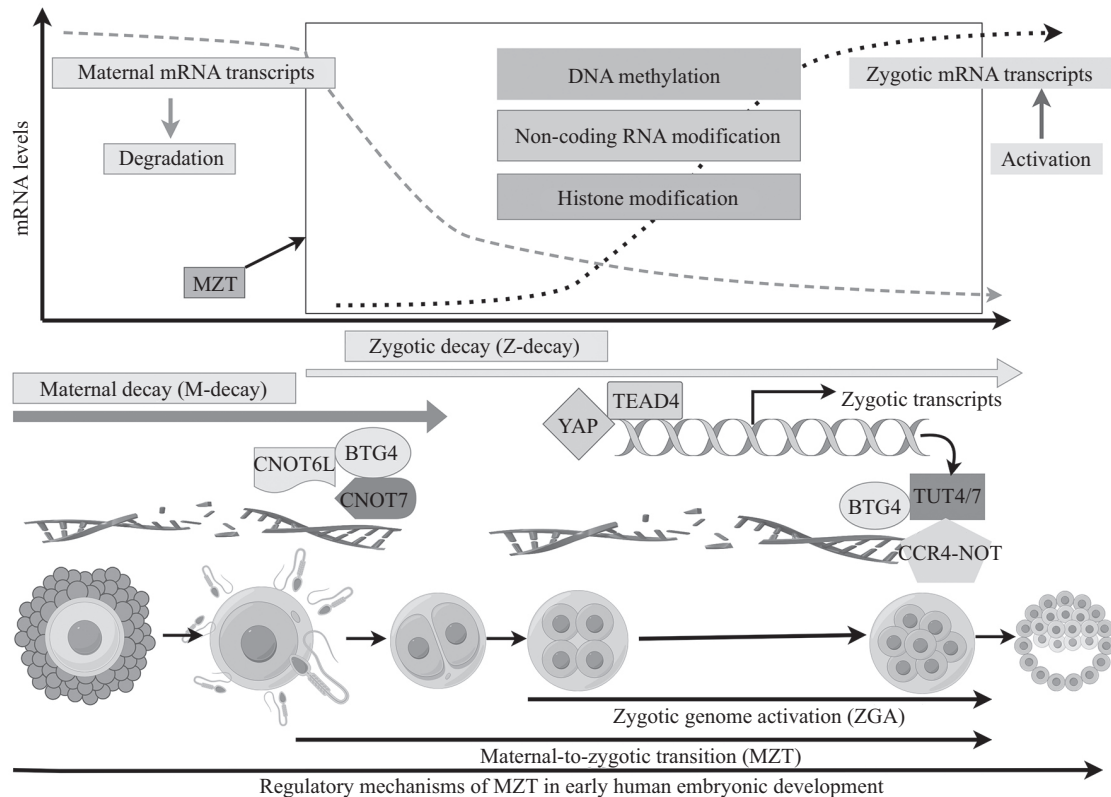


图1 人类早期胚胎发育中MZT的调控机制(本图由Figdraw绘制)

Fig.1 Regulation of MZT in early development of human embryos (this image is drawn by Figdraw)

过程, 对其深入研究将揭示生命最初阶段的奥秘, 并推动相关领域的发展。

参考文献 (References)

- [1] NEVORAL J, DRUTOVIC D, VASKOVICOVA M, et al. Dynamics and necessity of SIRT1 for maternal-zygotic transition [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 21598.
- [2] BHAT P, CABRERA-QUIO L E, HERZOG V A, et al. SLAMseq resolves the kinetics of maternal and zygotic gene expression during early zebrafish embryogenesis [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(2): 112070.
- [3] YANG G, XIN Q, DEAN J. Degradation and translation of maternal mRNA for embryogenesis [J]. *Trends Genet*, 2024, 40(3): 238-49.
- [4] WU S, XIE H, SU Y, et al. The landscape of implantation and placentation: deciphering the function of dynamic RNA methylation at the maternal-fetal interface [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1205408.
- [5] SCHIER A F. The maternal-zygotic transition: death and birth of RNAs [J]. *Science*, 2007, 316(5823): 406-7.
- [6] LIU Y, ZHU Z, HO I H T, et al. Genetic deletion of miR-430 disrupts maternal-zygotic transition and embryonic body plan [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 853.
- [7] GASSLER J, KOBAYASHI W, GASPARI I, et al. Zygotic genome activation by the totipotency pioneer factor Nr5a2 [J]. *Science*, 2022, 378(6626): 1305-15.
- [8] DAI X X, PI S B, ZHAO L W, et al. PABPN1 functions as a hub in the assembly of nuclear poly(A) domains that are essential for mouse oocyte development [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(43): eabn9016.
- [9] SHA Q Q, ZHENG W, WU Y W, et al. Dynamics and clinical relevance of maternal mRNA clearance during the oocyte-to-embryo transition in humans [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4917.
- [10] DENG M, CHEN B, LIU Z, et al. YTHDF2 regulates maternal transcriptome degradation and embryo development in goat [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 580367.
- [11] WANG Y, YANG C, SUN H, et al. The role of N6-methyladenosine modification in gametogenesis and embryogenesis: impact on fertility [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2024, 22(4): qzae050.
- [12] BLATT P, WONG-DEYRUP S W, MCCARTHY A, et al. RNA degradation is required for the germ-cell to maternal transition in *Drosophila* [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(14): 2984-94, e7.
- [13] QUARATO P, SINGH M, CORNES E, et al. Germline inherited small RNAs facilitate the clearance of untranslated maternal mRNAs in *C. elegans* embryos [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1441.
- [14] HE S, VALKOV E, CHELOUFI S, et al. The nexus between RNA-binding proteins and their effectors [J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(5): 276-94.
- [15] ZHANG G, XU Y, WANG X, et al. Dynamic FMR1 granule phase switch instructed by m6A modification contributes to maternal RNA decay [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 859.
- [16] KONTUR C, JEONG M, CIFUENTES D, et al. Ythdf m(6)A readers function redundantly during zebrafish development [J].

- Cell Rep, 2020, 33(13): 108598.
- [17] JIANG Z Y, FAN H Y. Five questions toward mRNA degradation in oocytes and preimplantation embryos: when, who, to whom, how, and why [J]? Biol Reprod, 2022, 107(1): 62-75.
 - [18] LI L, XIA Y, YANG Y, et al. CDC26 is a key factor in human oocyte aging [J]. Hum Reprod, 2021, 36(12): 3095-107.
 - [19] WANG W, DONG J, CHEN B, et al. Homozygous mutations in REC114 cause female infertility characterised by multiple pronuclei formation and early embryonic arrest [J]. J Med Genet, 2020, 57(3): 187-94.
 - [20] ZHENG W, ZHOU Z, SHA Q, et al. Homozygous mutations in BTG4 cause zygotic cleavage failure and female infertility [J]. Am J Hum Genet, 2020, 107(1): 24-33.
 - [21] CHEN B, GUO J, WANG T, et al. Maternal heterozygous mutation in CHEK1 leads to mitotic arrest in human zygotes [J]. Protein Cell, 2022, 13(2): 148-54.
 - [22] HE Q L, YUAN P, YANG L, et al. Single-cell RNA sequencing reveals abnormal fluctuations in human eight-cell embryos associated with blastocyst formation failure [J]. Mol Hum Reprod, 2022, 28(1): gaab069.
 - [23] BETTEGOWDA A, SMITH G W. Mechanisms of maternal mRNA regulation: implications for mammalian early embryonic development [J]. Front Biosci, 2007, 12: 3713-26.
 - [24] SVOBODA P. Mammalian zygotic genome activation [J]. Semin Cell Dev Biol, 2018, 84: 118-26.
 - [25] TAUBENSCHMID-STOWERS J, ROSTOVSKAYA M, SANTOS F, et al. 8C-like cells capture the human zygotic genome activation program in vitro [J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(3): 449-59.e6.
 - [26] YUAN S, ZHAN J, ZHANG J, et al. Human zygotic genome activation is initiated from paternal genome [J]. Cell Discov, 2023, 9(1): 13.
 - [27] FAIAL T. NR5A2 activates the zygotic genome [J]. Nat Genet, 2023, 55(1): 1.
 - [28] WANG Y, YUAN P, YAN Z, et al. Single-cell multiomics sequencing reveals the functional regulatory landscape of early embryos [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1247.
 - [29] DENG M, ZHANG G, CAI Y, et al. DNA methylation dynamics during zygotic genome activation in goat [J]. Theriogenology, 2020, 156: 144-54.
 - [30] INOUE A, MATOBA S, ZHANG Y. Transcriptional activation of transposable elements in mouse zygotes is independent of Tet3-mediated 5-methylcytosine oxidation [J]. Cell Res, 2012, 22(12): 1640-9.
 - [31] HATANAKA Y, SHIMIZU N, NISHIKAWA S, et al. GSE is a maternal factor involved in active DNA demethylation in zygotes [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60205.
 - [32] SIOUD M. RNA interference: story and mechanisms [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2282: 1-15.
 - [33] PALOVIITA P, VUORISTO S. The non-coding genome in early human development-recent advancements [J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 131: 4-13.
 - [34] GIRALDEZ A J. microRNAs, the cell's Nepenthe: clearing the past during the maternal-to-zygotic transition and cellular reprogramming [J]. Curr Opin Genet Dev, 2010, 20(4): 369-75.
 - [35] ZHANG J M, HOU W B, DU J W, et al. Argonaute 2 is a key regulator of maternal mRNA degradation in mouse early embryos [J]. Cell Death Discov, 2020, 6(1): 133.
 - [36] LI L, LU X, DEAN J. The maternal to zygotic transition in mammals [J]. Mol Aspects Med, 2013, 34(5): 919-38.
 - [37] TANG F, KANEDA M, O'CARROLL D, et al. Maternal microRNAs are essential for mouse zygotic development [J]. Genes Dev, 2007, 21(6): 644-8.
 - [38] CUTHBERT J M, RUSSELL S J, WHITE K L, et al. The maternal-to-zygotic transition in bovine *in vitro*-fertilized embryos is associated with marked changes in small non-coding RNAs dagger [J]. Biol Reprod, 2019, 100(2): 331-50.
 - [39] SOTOMAYOR-LUGO F, IGLESIAS-BARRAMEDA N, CASTILLO-ALEMAN Y M, et al. The dynamics of histone modifications during mammalian zygotic genome activation [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3): 1459.
 - [40] 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): 548-52.
 - [41] SHA Q Q, ZHANG J, FAN H Y. Function and regulation of histone H3 lysine-4 methylation during oocyte meiosis and maternal-to-zygotic transition [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 597498.
 - [42] OKADA Y, YAMAGUCHI K. Epigenetic modifications and reprogramming in paternal pronucleus: sperm, preimplantation embryo, and beyond [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(11): 1957-67.
 - [43] RONG Y, ZHU Y Z, YU J L, et al. USP16-mediated histone H2A lysine-119 deubiquitination during oocyte maturation is a prerequisite for zygotic genome activation [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(10): 5599-616.
 - [44] ZHAO Y, ZHANG M, HUANG X, et al. Lactate modulates zygotic genome activation through H3K18 lactylation rather than H3K27 acetylation [J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 298.
 - [45] ECKERSLEY-MASLIN M A, ALDA-CATALINAS C, REIK W. Dynamics of the epigenetic landscape during the maternal-to-zygotic transition [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(7): 436-50.
 - [46] ZHANG W W, ZHANG Y B, ZHAO X X, et al. Prmt7 regulates epiboly by facilitating 2-OST and modulating actin cytoskeleton [J]. J Mol Cell Biol, 2015, 7(5): 489-91.
 - [47] WANG M, CHEN Z, ZHANG Y. CBP/p300 and HDAC activities regulate H3K27 acetylation dynamics and zygotic genome activation in mouse preimplantation embryos [J]. EMBO J, 2022, 41(22): e112012.
 - [48] SERRADIMIGNI R, ROJAS A, PAL U, et al. Flame retardant tetrabromobisphenol A (TBBPA) disrupts histone acetylation during zebrafish maternal-to-zygotic transition [J]. J Hazard Mater, 2024, 480: 135845.
 - [49] NAGARAJ R, SHARPLEY M S, CHI F, et al. Nuclear localization of mitochondrial TCA cycle enzymes as a critical step in mammalian zygotic genome activation [J]. Cell, 2017, 168(1/2): 210-23.e11.
 - [50] YANG Y, WANG L, HAN X, et al. RNA 5-methylcytosine facilitates the maternal-to-zygotic transition by preventing maternal mRNA decay [J]. Mol Cell, 2019, 75(6): 1188-202.e11.
 - [51] LIANG H L, NIEN C Y, LIU H Y, et al. The zinc-finger protein Zelda is a key activator of the early zygotic genome in Drosophila [J]. Nature, 2008, 456(7220): 400-3.

- [52] HAMM D C, LARSON E D, NEVIL M, et al. A conserved maternal-specific repressive domain in Zelda revealed by Cas9-mediated mutagenesis in *Drosophila melanogaster* [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(12): e1007120.
- [53] HAMM D C, HARRISON M M. Regulatory principles governing the maternal-to-zygotic transition: insights from *Drosophila melanogaster* [J]. *Open Biol*, 2018, 8(12): 180183.
- [54] SUI X, HU Y, REN C, et al. METTL3-mediated m(6)A is required for murine oocyte maturation and maternal-to-zygotic transition [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(4): 391-404.
- [55] ZHU W, DING Y, MENG J, et al. Reading and writing of mRNA m(6)A modification orchestrate maternal-to-zygotic transition in mice [J]. *Genome Biol*, 2023, 24(1): 67.
- [56] WU Y, XU X, QI M, et al. N(6)-methyladenosine regulates maternal RNA maintenance in oocytes and timely RNA decay during mouse maternal-to-zygotic transition [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(6): 917-27.
- [57] DING C, LU J, LI J, et al. RNA-methyltransferase Nsun5 controls the maternal-to-zygotic transition by regulating maternal mRNA stability [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(12): e1137.
- [58] LIU X, WANG C, LIU W, et al. Distinct features of H3K4me3 and H3K27me3 chromatin domains in pre-implantation embryos [J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 558-62.
- [59] WU Y, DONG J, FENG S, et al. Maternal UHRF1 is essential for transcription landscapes and repression of repetitive elements during the maternal-to-zygotic transition [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 610773.
- [60] YAMAKAWA T, YUSLIMATIN MUJIZAH E, MATSUNO K. Notch signalling under maternal-to-zygotic transition [J]. *Fly*, 2022, 16(1): 347-59.
- [61] CAMILLERI-ROBLES C, AMADOR R, KLEIN C C, et al. Genomic and functional conservation of lncRNAs: lessons from flies [J]. *Mamm Genome*, 2022, 33(2): 328-42.
- [62] ZHAO P, ZHOU X, SHEN K, et al. Two-step maternal-to-zygotic transition with two-phase parental genome contributions [J]. *Dev Cell*, 2019, 49(6): 882-93, e5.
- [63] RIEMONDY K, HENRIKSEN J C, RISSLAND O S. Intron dynamics reveal principles of gene regulation during the maternal-to-zygotic transition [J]. *RNA*, 2023, 29(5): 596-608.