



王超,秦韶刚,鲍奕冰,朱天华,朱子健,张华,张焱,周波,夏国良.表观遗传修饰参与调控卵子发生的研究进展[J].中国农业大学学报,2025,30(10):203-213.  
WANG Chao, QIN Shaogang, BAO Yibing, ZHU Tianhua, ZHU Zijian, ZHANG Hua, ZHANG Yan, ZHOU Bo, XIA Guoliang. Research progress on the role of epigenetic modifications in oogenesis regulation[J]. *Journal of China Agricultural University*, 2025, 30(10): 203-213.  
DOI: 10.11841/j.issn.1007-4333.2025.10.15

## 表观遗传修饰参与调控卵子发生的研究进展

王超 秦韶刚 鲍奕冰 朱天华 朱子健 张华 张焱  
周波 夏国良\*

(中国农业大学 生物学院, 北京 100193)

**摘要** 为阐明表观遗传修饰在雌性哺乳动物卵子发生中的调控作用、分子机理,通过检索2015—2025年的相关文献,从组蛋白修饰(甲基化、泛素化、乙酰化)、DNA甲基化、非编码RNA等方面,梳理表观遗传修饰在哺乳动物卵子发生关键节点(原始卵泡形成与维持、生长卵泡发育、卵母细胞成熟)中的调控作用,探讨表观遗传修饰在解析生殖疾病发病机制及开发新型诊疗策略中的潜在价值,并对未来的研究和应用方向进行展望。结果表明:1)组蛋白甲基化、泛素化、乙酰化通过调控基因表达和减数分裂进程等,在原始卵泡形成与维持、卵泡发育、卵母细胞成熟中发挥关键作用,相关因子,如赖氨酸特异性去甲基化酶1(lysine-specific demethylase 1, LSD1)、多梳抑制复合物1(polycomb repressive complex 1, PRC1)、组蛋白去乙酰化酶6(histone deacetylase 6, HDAC6)功能异常与原发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)等生殖疾病相关;2)DNA甲基化在卵母细胞基因组中建立了独特的表观遗传图谱,与组蛋白修饰存在交叉调控,且在小鼠与人类卵母细胞成熟中的作用既有保守性又有特异性;3)非编码RNA也参与卵母细胞成熟及减数分裂进程,其表达失调同样可能导致生殖异常。综上,表观遗传修饰在卵子发生中通过复杂调控网络影响雌性生殖,在卵子发生的各关键节点中发挥重要的调控作用。未来,应结合多学科技术探索生殖疾病诊疗和生育力保护的新策略。

**关键词** 表观遗传修饰; 卵子发生; 卵泡; 卵母细胞

中图分类号 Q492

文章编号 1007-4333(2025)10-0203-11

文献标志码 A

## Research progress on the role of epigenetic modifications in oogenesis regulation

WANG Chao, QIN Shaogang, BAO Yibing, ZHU Tianhua, ZHU Zijian, ZHANG Hua,  
ZHANG Yan, ZHOU Bo, XIA Guoliang\*

(College of Biological Sciences, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

**Abstract** To clarify the regulatory role and molecular mechanism of epigenetic modifications in female mammalian oogenesis, the relevant literature published between 2015 and 2025 are retrieved. This review summarizes the regulatory roles of epigenetic modifications including histone modifications (methylation, ubiquitination, acetylation), DNA methylation, and non-coding RNAs during key stages of oogenesis such as primordial follicle formation and maintenance, growing follicle development, and oocyte maturation. The potential value of epigenetic modifications in elucidating the pathogenesis of reproductive diseases and in developing novel diagnostic and therapeutic strategies, along with prospects for future research were discussed. The results show

收稿日期: 2025-06-23

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFD1300501; 2024YFD1301001)

第一作者: 王超(ORCID: 0000-0001-9923-3362), 教授, 主要从事雌性哺乳动物生殖内分泌与不孕不育研究, E-mail: wangcam@cau.edu.cn

通讯作者: 夏国良(ORCID: 0000-0003-3674-0142), 教授, 主要从事哺乳动物卵母细胞减数分裂成熟的分子机制和调控原始卵泡形成及激活的关键信号转导研究, E-mail: glxia@cau.edu.cn

that: 1) Histone methylation, ubiquitination, and acetylation play critical roles in primordial follicle formation and maintenance, growing follicle development, and oocyte maturation by regulating gene expression and meiotic progression. Abnormal functions of related factors such as lysine-specific demethylase 1 (LSD1), polycomb repressive complex 1 (PRC1), and histone deacetylase 6 (HDAC6) are associated with reproductive disorders including premature ovarian insufficiency (POI). 2) DNA methylation establishes a unique epigenetic landscape in oocytes, exhibits cross-talk with histone modifications, and shows both conservation and specific features during oocyte maturation in mice and humans. 3) Non-coding RNAs participate in oocyte maturation and meiosis, and their dysregulation can lead to reproductive abnormalities. In conclusion, the epigenetic modifications influence female reproduction through complex regulatory networks during oogenesis and play essential roles in its key stages. In the future interdisciplinary research should be integrated to explore new strategies for the diagnosis and treatment of reproductive diseases and fertility preservation

**Keywords** epigenetic modifications; oogenesis; follicle; oocyte

雌性哺乳动物的生殖能力依赖于卵巢储备的建立、维持及卵母细胞的发育质量,卵子发生(oogenesis)作为其核心过程,受到下丘脑-垂体-性腺轴及其下游复杂分子网络的精密调控<sup>[1]</sup>。卵子发生具有时空特异性,主要涉及原始生殖细胞(primordial germ cell, PGC)特化与迁移、表观遗传重编程、原始卵泡库建立与休眠维持、生长卵泡发育与优势卵母细胞选择以及卵母细胞减数分裂成熟等关键阶段<sup>[2]</sup>。在这一系列复杂生理学事件中,表观遗传修饰(epigenetics)如同精密的“分子开关”和“记忆标签”,精确地调控特定基因表达和沉默的时空特异性,在生殖细胞命运决定、卵泡发育、卵母细胞成熟以及获得胚胎发育潜能等关键环节中扮演不可或缺的角色<sup>[3-4]</sup>。调控卵子发生网络的紊乱与原发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)、卵母细胞成熟障碍、胚胎发育停滞等多种女性不孕不育生殖疾病的发生密切相关。表观遗传修饰在不改变DNA序列的前提下,动态调控染色质结构以及基因表达,包括DNA甲基化<sup>[5]</sup>、组蛋白修饰<sup>[3]</sup>、非编码RNA<sup>[6-7]</sup>及染色质重塑<sup>[8]</sup>等。表观修饰机制的深入研究和手段的快速发展为理解卵子发生的调控机制提供了全新视角。因此,深入开展表观遗传修饰在卵子发生过程中的作用机制方面的研究对于揭示女性生殖生理与病理本质、开发生殖疾病新型诊疗策略以及提高生育力保护效率具有重要的意义。

目前,多项研究揭示了多种表观遗传修饰因子在卵子发生不同阶段的具体功能<sup>[9]</sup>,但对表观遗传修饰如何建立并维持卵泡发育各阶段特异的“表观遗传记忆”,不同修饰类型之间如何交叉协调形成复杂的调控网络,以及环境因素如何通过表观遗传

途径影响生殖储备等核心问题仍缺乏系统梳理和分析。本研究通过检索近10年的相关文献,总结了表观遗传修饰在卵子发生机制中的重要作用,系统分析了其在解析生殖疾病发病机制及开发新型诊疗策略(如生育力保存、辅助生殖技术优化)中的潜在价值,旨在系统梳理该领域的研究成果,聚焦组蛋白修饰、DNA甲基化以及非编码RNA等核心表观遗传机制在卵子发生关键节点(原始卵泡形成与维持、生长卵泡发育、卵母细胞成熟)中的调控机理,以期为推动解决生殖健康难题提供参考。

## 1 组蛋白表观修饰与卵子发生密切关联

### 1.1 组蛋白甲基化修饰参与原始卵泡形成及维持

雌性生殖细胞发育至具备受精能力的成熟卵母细胞需经历一系列特定的生理过程。在小鼠模型中,PGC的前体最早出现在胚胎期第6.25天(E6.25)<sup>[10]</sup>。PGCs特化并迁移至生殖嵴后,约在E10.75开始通过有丝分裂(伴随不完全胞质分裂)快速增殖,形成合胞体(germline cysts)结构<sup>[11]</sup>。雌性生殖细胞随即经历表观遗传重编程和性别决定过程,于E13.5分化为卵母细胞并立即进入减数分裂进程<sup>[12]</sup>。这些卵母细胞在完成减数分裂前期I(meiotic prophase I, MP I)的染色体配对和重组后,于小鼠出生前后长期停滞在双线期(diplotene)<sup>[13]</sup>。随后合胞体破裂,单个卵母细胞被前颗粒细胞包裹形成原始卵泡结构<sup>[14]</sup>。合胞体破裂过程伴随大量程序性细胞死亡而导致约2/3的卵母细胞丢失,这是决定雌性生育力长短的早期关键生理事件之一<sup>[15]</sup>。原始卵泡休眠的维持依赖于已知的关键信号通路和转录因子的调控,同时与卵母细胞及前体颗粒细胞中基因组的稳定性以及表观遗传修饰密

切相关<sup>[16]</sup>。

作为表观遗传的重要调控方式之一,组蛋白甲基化通过位点特异性修饰(如激活型 H3K4me、抑制型 H3K9me 和 H3K27me)发挥作用<sup>[17]</sup>(表 1)。组蛋白甲基化可直接调控卵母细胞减数分裂进程和基因表达,且其甲基化梯度及动态平衡是减数分裂恢复及合子基因组激活的基础<sup>[18-19]</sup>。其中,组蛋白赖氨酸特异性去甲基酶 1 (lysine-specific demethylase 1, LSD1) 在原始卵泡库的建立过程中发挥了关键作用。Lee 等<sup>[20]</sup>研究报道,敲除果蝇卵巢中的 *Lsd1* 会使生殖细胞的有丝分裂提前终止,导致卵泡库减小。在小鼠中, LSD1 通过调节 H3K4me2 和 H3K4me3 的修饰水平来调控自噬基因

的表达,从而控制围产期小鼠卵母细胞发育命运<sup>[21]</sup>。基于卵巢体外培养模型发现,特异性抑制 LSD1 通过上调 H3K4me2 促进自噬水平,加剧了原始卵泡形成阶段卵母细胞的丢失。同时,卵母细胞中 LSD1 也通过直接调节 H3K4me3 修饰调节原始卵泡维持的关键分子叉头框蛋白 O3 (forkhead box protein O3, FOXO3) 和线粒体自噬相关基因的表达水平发挥功能。同理,在胚胎期敲除 *Lsd1* 后,卵巢储备建立阶段原始卵泡因未能建立休眠状态,并在线粒体稳态失调的作用下发生铁死亡而大量丢失,导致 2 月龄小鼠发生 POI<sup>[22]</sup>。可见卵母细胞中组蛋白甲基化与原始卵泡形成及其数量决定密切相关。

表 1 组蛋白主要修饰类型及其功能与作用机制

Table 1 Histone modification types, functions, and mechanisms

| 修饰类型<br>Modification type | 主要功能<br>Function | 作用机制<br>Mechanism                                              |
|---------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|
| H3K4me2/3                 | 转录激活             | 富集在基因启动子和增强子区域,促进染色质开放,招募转录因子和共激活复合物 <sup>[17]</sup> 。         |
| H3K9me2/3                 | 转录抑制             | 与异染色质形成相关,富集在沉默基因区域,招募抑制性蛋白,导致染色质凝集和基因沉默 <sup>[17]</sup> 。     |
| H4K16ac                   | 转录激活             | 乙酰化修饰,中和组蛋白正电荷,降低 DNA-组蛋白亲和力,增加染色质可及性,促进转录激活 <sup>[23]</sup> 。 |
| H3K14ac                   | 转录激活             | 乙酰化修饰,功能类似其他乙酰化标记,促进染色质开放和转录因子结合,增强基因转录激活 <sup>[24]</sup> 。    |
| H2AK119ub                 | 转录抑制             | 泛素化修饰,由多梳抑制复合物催化,压缩染色质结构,降低染色质可及性 <sup>[25]</sup> 。            |

## 1.2 组蛋白泛素化参与调控原始卵泡储备建立

原始卵泡形成阶段伴随着卵母细胞从减数分裂进行状态向阻滞状态的转变<sup>[25]</sup>。这一关键转变涉及特定基因的程序性沉默与激活,而组蛋白修饰和 DNA 甲基化等表观遗传变化通过稳定染色质状态呈现出卵母细胞独特的基因表达程序,进而在其中发挥关键作用<sup>[26-27]</sup>。PGCs 经历了大规模 DNA 去甲基化(表观重编程),分化为卵母细胞,后者进一步被前颗粒细胞包裹形成原始卵泡后,这些卵泡长期维持系统性低水平的 DNA 甲基化状态。直到原始卵泡被激活并启动生长后,各种组蛋白修饰和全局 DNA 甲基化才在卵母细胞中逐步建立<sup>[26]</sup>。可见,在原始卵泡建立和维持长期休眠阶段,关键基因的表达调控可能主要依靠 DNA 甲基化非依赖性的染色质的调控。

Hu 等<sup>[25]</sup>研究发现,细胞内多梳抑制复合物 1 (polycomb repressive complex 1, PRC1) 介导的组蛋白 H2A 第 119 位赖氨酸泛素化 (H2AK119ub) 修饰在这一机制中发挥关键调控作用。PRC1 通过催化 H2AK119ub 修饰抑制减数分裂相关基因的表达,从而促进卵母细胞减数分裂阻滞和卵巢储备的建立。同时,PRC1-H2AK119ub 单泛素化通路决定了异染色质状态的形成,从而推进卵巢储备建立过程中必需的转录组变化。原始卵泡形成阶段卵母细胞缺失 PRC1 导致 H2AK119ub 水平降低,进而引发卵巢储备丢失、POI 和雌性不孕。同时,PRC1 活性缺失也导致基因组 H3K4me3 修饰水平发生显著变化,H2AK119ub 与 H3K4me3 的动态平衡可能共同精密调控着该阶段染色质重塑和基因表达程序,确保卵巢储备的成功建立<sup>[25]</sup>。

### 1.3 组蛋白乙酰化参与调控原始卵泡维持及激活动态平衡

组蛋白去乙酰化酶6(histone deacetylase 6, HDAC6)通过动态调控蛋白质乙酰化修饰在维持原始卵泡休眠状态中发挥着核心作用<sup>[28-29]</sup>。HDAC6在休眠的原始卵泡中高表达,其作用机制包括2条主要路径:一方面,HDAC6直接结合神经生长因子(nerve growth factor, NGF)并催化其去乙酰化,促进NGF的泛素化降解,从而阻断原始卵泡激活信号<sup>[28]</sup>;另一方面,HDAC6通过抑制mTOR信号通路活性,降低颗粒细胞中PI3K/AKT的磷酸化水平及干细胞因子KITL的分泌,维持卵泡休眠稳态<sup>[29]</sup>。伴随卵巢衰老,卵巢内*Hdac6*的表达显著下调,导致NGF累积和mTOR信号过度激活,加速原始卵泡库耗竭<sup>[28]</sup>。在小鼠中,过表达*Hdac6*可延迟原始卵泡的激活,并延长雌性生殖寿命;而使用药物短期抑制HDAC6,则能促进卵泡发育<sup>[28-29]</sup>。这些结果揭示了蛋白质乙酰化修饰通过精确平衡休眠与激活信号网络,进而调控原始卵泡储备的核心机制,为雌性哺乳动物保存生育力提供了新的分子靶点。

此外,一些化合物也可以通过表观遗传机制影响原始卵泡的储备。已有研究显示,邻苯二甲酸二酯通过影响H3K4me3修饰损害原始卵泡形成<sup>[30]</sup>,而小鼠孕后期暴露于雌激素类污染物玉米赤霉烯酮会导致其新生子代卵巢中HDAC2表达显著升高,进而降低H3K9ac和H4K12ac水平,使新生小鼠卵巢中原始卵泡数量减少<sup>[31]</sup>。

尽管已有部分研究揭示了原始卵泡形成和维持过程中的组蛋白修饰调节机制(图1),但原始卵泡生理性发育过程和卵巢衰老过程中的组蛋白修饰动态变化规律,以及这些表观遗传标记的写入与擦除如何在转录及转录后水平被调控,从而实现对原始卵泡的表观遗传修饰进行精密控制尚待系统解析和深入探究。开展原始卵泡卵母细胞的全面染色质表观修饰状态分析将是揭示原始卵泡形成和维持机制的关键。同时,利用基因修饰小鼠模型对各类表观遗传调控因子(如组蛋白甲基转移酶/去甲基酶、染色质重塑因子)进行功能研究,有望阐明原始卵泡形成和维持过程的表观遗传规律,对于理解生育力保持的机制和诊疗POI等相关疾病具有重要的意义。

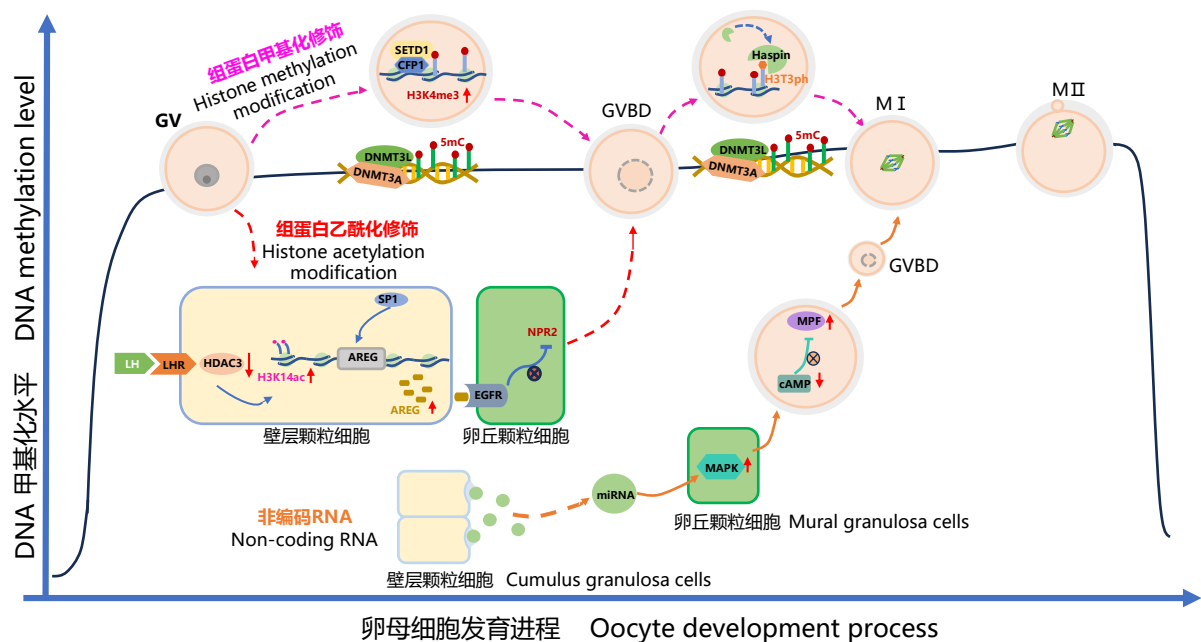
### 1.4 组蛋白修饰参与生长卵泡发育进程调节

卵泡启动生长后,其发育呈现明显的阶段性。其中,早期生长卵泡发育阶段不依赖促性腺激素的周期性作用,而主要受到卵母细胞-颗粒细胞-膜层细胞三者之间相互的协同调控<sup>[35]</sup>。与原始卵泡可被快速激活相比,早期生长卵泡的发育相对缓慢。随着原始卵泡激活,卵母细胞体积增大,颗粒细胞由扁平状转化为立方状,但仍保持单层,此时卵泡处于初级卵泡阶段。原始卵泡向初级卵泡的转变(primordial to primary follicle transition, PPT)会受到物质代谢相关通路的调控。已有研究发现,颗粒细胞中的转录因子SP1通过调控编码铁氧蛋白的*Fdx1*的转录参与胆固醇代谢过程,进而促进了PPT<sup>[36]</sup>。

在初级向次级卵泡发育阶段,颗粒细胞增殖至2层以上,并开始表达卵泡刺激素受体(follicle-stimulating hormone receptor, FSHR)<sup>[37]</sup>,但其生长和分化仍不依赖FSH。在此阶段,颗粒细胞与卵母细胞建立起更高效的双向交流网络,从而保障激素响应和卵母细胞成熟。该过程的调控机制复杂,涉及旁分泌调控<sup>[38]</sup>、间隙连接建立<sup>[39]</sup>等。Gao等<sup>[32]</sup>研究表明,当此阶段下调颗粒细胞中H2AK119ub时,小鼠卵泡发育阻滞于初级卵泡向次级卵泡过渡阶段,卵母细胞可以正常生长但颗粒细胞停滞在单层立方状阶段;在颗粒细胞中,H2AK119ub1与细胞周期抑制分子(cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs),包括*Cdkn1a*(编码p21)、*Cdkn1c*(编码p57)及*Cdkn2a*(编码p16)等的启动子区域直接结合并调控其转录水平。

在颗粒细胞增殖的同时,卵母细胞也同步进入生长状态,表现为体积增大且其转录活性显著增强。一些转录本会迅速被翻译为蛋白质以支持卵母细胞的生长,而另一些对卵母细胞后期成熟和受精至关重要的转录本则被储存起来用于后续翻译<sup>[40]</sup>。处于非生长状态的卵母细胞(non-growing oocyte, NGO)向生长状态(growing oocyte, GO)转变阶段是染色质可及性变化最剧烈的时期<sup>[41]</sup>,这一过程伴随转录组的重塑,表明染色质空间结构的开放可能为基因转录激活提供基础。H3K9me3已被证实是体细胞核移植中小鼠、猴及人类胚胎发育的关键表观遗传障碍<sup>[42-44]</sup>,并且在单个卵母细胞中,H3K9me3修饰的染色质区域的DNA甲基化水平呈现高度异质性<sup>[41]</sup>,其在卵母细胞生长中的动态调控机制亟待深入研究。除H3K9me3修饰外,





图中数据结果来源于文献[19],[48-49],[50-57]。  
The data shown in this figure are from the study by[19],[48-49],[50-57].  
图2 组蛋白修饰、DNA 甲基化及非编码 RNA 调控卵母细胞成熟模式

Fig. 2 Schematic diagram of histone modifications, DNA methylation, and non-coding RNAs regulating oocyte maturation

状态。H4K8ac在染色体浓缩阶段发生脱乙酰化修饰,且该修饰状态会延续至M II阶段<sup>[59-61]</sup>。不同类型的组蛋白去乙酰化酶HDACs及组蛋白乙酰转移酶HATs可通过精细调控乙酰化水平<sup>[48]</sup>,参与卵母细胞发育、纺锤体组装等过程。在颗粒细胞中,HDAC3随LH峰到来发生下调,导致H3K14ac水平升高,促进了EGF样生长因子AREG的表达,随后C型钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)及其受体(natriuretic peptide receptor 2, NPR2)下调,卵母细胞恢复减数分裂<sup>[48]</sup>。排卵的卵泡中,颗粒细胞异常表达HDAC3会诱导卵母细胞成熟障碍<sup>[62]</sup>。同时,颗粒细胞中HDAC4的表达水平受LH峰调节发生下调;在猪体外颗粒细胞-卵母细胞共培养模型中,抑制HDAC4的活性可促进H3K18ac水平升高;在不依赖于LH的作用下,卵母细胞恢复减数分裂<sup>[63]</sup>。此外,HATs中的KAT8和p300/CBP复合物也在卵泡发育过程中发挥重要作用。KAT8特异性催化H4K16发生乙酰化,通过调控ROS水平影响小鼠卵母细胞发育<sup>[64]</sup>。p300/CBP亚家族在生长中及排卵期卵泡颗粒细胞中为组成型表达,乙酰转移酶活性对排卵相关的生物学过程不可或缺<sup>[65]</sup>。

组蛋白甲基化修饰在调控卵母细胞的成熟发

育过程中同样发挥着重要作用。在NSN往SN转变阶段,H3K4me3水平显著升高并与卵母细胞发育质量呈正相关<sup>[19]</sup>,H3K9及H3K27的甲基化则在此过程中主要介导基因沉默效应<sup>[66]</sup>。组蛋白甲基化水平主要由组蛋白甲基转移酶(KMTs)与去甲基化酶(LSDs)协同调控<sup>[59]</sup>。KMTs中的SETD1通过识别并结合CXXC1来调控H3K4me3的水平进而影响卵母细胞的成熟过程<sup>[19]</sup>。稳定表达的CXXC1导致完全成熟的GV期卵母细胞生发泡破裂(germinal vesicle breakdown, GVBD)率与第一极体(polar body 1, PB1)排出率均降低,并引发纺锤体组装缺陷<sup>[67]</sup>。KMT2B同样通过调控H3K4me3水平调控基因表达,缺失KMT2B会导致小鼠卵母细胞减数分裂成熟异常且无排卵<sup>[68]</sup>。而KDM1A/1B<sup>[69-70]</sup>和KDM4A/5B<sup>[71-72]</sup>则通过去甲基化酶活性维持甲基化平衡,调控卵母细胞成熟及胚胎发育,其功能异常会导致异常的GVBD和破坏印记基因甲基化等问题。

卵母细胞减数分裂恢复过程中,由组蛋白乙酰化与甲基化修饰共同构成的“组蛋白密码”,作为核心调控机制参与卵母细胞成熟的全过程。该调控通过动态平衡的分子网络一方面精准调控颗粒细

胞和卵母细胞的染色质开放状态,另一方面通过修饰模式的时空特异性对基因表达产生直接或间接的调控效应。这种多层次的协同调控确保了组蛋白修饰在减数分裂重启、染色体行为调控及排卵等关键阶段的时空特异性,最终保障卵母细胞完成减数分裂,并获得正常的受精能力和发育潜能。

## 2 卵子发生中的其他表观遗传修饰调节特点

### 2.1 与 DNA 甲基化相关联的表观遗传修饰调节

卵母细胞中的 DNA 甲基化通过调控染色质结构、基因表达及转座子活性,不仅建立了独特的表观遗传图谱,也为早期胚胎发育的表观遗传编程提供了重要基础。

多梳介导结构域 (polycomb-mediated domains, PMDs) 在卵母细胞中与非经典 H3K4me3 峰的出现相关<sup>[73]</sup>。Gu 等<sup>[41]</sup>研究发现,其在卵母细胞成熟阶段核小体缺失区域 (nucleosome-depleted regions, NDRs) 的密度显著降低。这一现象的原因是异常的 H3K4me 会破坏母源印记中的从头 DNA 甲基化<sup>[69]</sup>,而 *Kdm1a/1b* 介导的 H3K4me 去除是印记 CG 岛 (imprint cg island, CGIs) 建立的必要条件<sup>[74]</sup>。此外,调控 H3K4me 的关键基因 (如 *Cfp1* 及 *Sall4*) 缺失会导致卵母细胞成熟受阻<sup>[19,75]</sup>,表明该修饰通过维持染色质可塑性调控发育进程。生长中的卵母细胞的非经典 H3K4me3 积累与转录抑制性调控相关<sup>[73,76]</sup>,而拮抗 DNA 甲基转移酶 DNMT3A/3B 的 MLL2 可介导不依赖转录的 H3K4me3 修饰<sup>[68]</sup>。未来,探究 *Mll2*、*Kdm1a/1b* 或 *Dnmt3a/3b* 缺陷型卵母细胞 PMDs 区域的染色质可及性变化,将为揭示表观遗传的交叉调控新机制提供思路。

DNA 甲基化调控机制在小鼠和人类卵母细胞成熟过程中是高度保守的。以小鼠为例,卵母细胞在生长阶段的平均甲基化水平从非生长期的 2.3%<sup>[52]</sup>逐步递增至 GV 期的 40%<sup>[51]</sup>,并在 M II 期以双峰模式存在<sup>[51,77]</sup>。同时,该过程还依赖 H3K36me2/3 为 DNMT3A 介导的从头甲基化提供染色质平台<sup>[55]</sup>。在母系印记建立中,M II 卵母细胞中多数的印记调控区域 (imprinting control region, ICR) 发生完全甲基化<sup>[51-53]</sup>。多项研究表明,小鼠卵母细胞中的 CpG 和非 CpG 甲基化取决于 DNMT3A 和 DNMT3L<sup>[51,54]</sup>,而 DNMT3A/DNMT3L 缺失会导致全局甲基化缺失并导致胚胎发育障碍<sup>[49-50]</sup>。与小鼠不同,人类卵母细胞

在 GV、M I 与 M II 期的平均 CpG 甲基化水平基本稳定在 50%<sup>[78]</sup>,其中高甲基化区域集中于转座子,从而抑制其转录活性,低甲基化区域则集中于高密度 CpG 启动子和 CpG 岛<sup>[79]</sup>。

尽管发育中的卵母细胞中存在甲基化异质性,但成熟的卵母细胞的甲基化模式更趋均一,且从头甲基化与染色质可及性、基因转录都密切相关<sup>[80]</sup>。人类卵母细胞非 CpG 甲基化在成熟过程中显著升高,并于 M II 期达到峰值<sup>[78,81]</sup>,其在基因组转录起始位点处于动态过程<sup>[80]</sup>,且非 CpG 差异甲基化区域富集于转座子,对基因表达兼具抑制和促进的双向调控作用<sup>[82]</sup>。在甲基转移酶表达方面,人类 DNMT1、DNMT3A 在各阶段均有表达,而 DNMT3B 仅在 FGO、M I 和 M II 期的卵母细胞中显著表达,并可能主导细胞生长阶段的从头甲基化;三者成熟卵母细胞中多定位于细胞质<sup>[80,83]</sup>。

### 2.2 非编码 RNA

在卵泡发育后期,卵母细胞中 mRNA 的翻译抑制-激活的转换是细胞成熟的关键事件之一。这一过程受到非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 与 RNA 结合蛋白的精细调控。在生长阶段,大量母源 mRNA 依靠 RNA 高级结构及 RNA 监管复合物来维持翻译抑制状态。减数分裂恢复后,则通过结构解折叠激活翻译<sup>[84]</sup>。已有研究表明,卵母细胞在 GV 期、减数分裂恢复期及成熟期等不同发育阶段均存在特异性 ncRNA 表达谱<sup>[85-86]</sup>,该表达谱失调会直接引发减数分裂的阻滞或胞质成熟障碍<sup>[87]</sup>。同时,颗粒细胞来源的细胞外囊泡可能通过递送 ncRNA 协调卵母细胞成熟<sup>[56-57]</sup>。总之,非编码 RNA 可能会通过多种方式形成多层次调控网络,精确协调母源 mRNA 翻译、减数分裂进程和氧化应激防御等生理过程<sup>[84-86]</sup>。非编码 RNA 的调控决定着卵母细胞发育潜能,为生殖疾病诊断与干预提供了新方向,因此值得深入探索更多细节。

## 3 结论与展望

目前已有的研究结果显示,包括 LSD1、PRC1、USP5、HDAC3、HDAC4 和 HDAC6 在内的关键表观因子通过动态修饰染色质和直接/间接调控基因表达,精密协调卵泡发育进程和卵母细胞命运。这些发现深化了对卵子发生生理调节规律的理解,并阐明了表观遗传紊乱与 POI 等生殖疾病的关联

机制。

尽管目前关于表观修饰调控卵泡发育和卵子发生的研究已经取得了一定的进展,但表观遗传修饰如何建立并维持卵泡发育各阶段特异的“表观遗传记忆”的机理,不同修饰类型之间如何交叉互作形成复杂的调控网络,以及环境因素如何通过表观遗传途径干扰生殖储备等核心问题,亟待深入探索。未来研究需着力于以下几个方向:1)结合表观基因组、单细胞转录组和超高分辨率成像技术,在时空维度上解析卵子发生过程的表观遗传动态图谱;2)利用基因编辑模型,结合分子生物学手段深入探究不同类型表观修饰因子间的协同与拮抗关系,及其构成的精密调控网络;3)系统研究卵巢微环境变化、营养状态等如何特异性地干扰卵子发生关键阶段的表观遗传编程;4)将表观遗传机制的基础研究成果转化为临床应用,开发POI、卵母细胞成熟障碍等生殖疾病诊断新方法,并探索靶向表观修饰通路的小分子干预策略,为改善雌性生育力保存和辅助生殖技术提供新思路。

## 参考文献 References

- [1] Moran M J, Ayala M E, Gallegos E, Romero J, Chavira R, Damián-Matsumura P, Domínguez R. Effects of systemic administration or intrabursal injection of serotonin on puberty, first ovulation and follicular development in rats[J]. *Reproduction, Fertility, and Development*, 2013, 25(8): 1105-1114
- [2] Racki W J, Richter J D. CPEB controls oocyte growth and follicle development in the mouse[J]. *Development*, 2006, 133(22): 4527-4537
- [3] Sindik N, Perez N, Dević Pavlić S. Epigenetics of oogenesis[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2025, 311(2): 183-190
- [4] Liu L S, Ge D X, Lin Y M, Han Z Y, Zhao H, Cao L Q, Wu X, Ma G Z. Epigenetic regulation in oogenesis and fetal development: Insights into m6A modifications[J/OL]. *Frontiers in Immunology*, (2025-04-28). DOI: doi.org/10.3389/fimmu.2025.1516473
- [5] Caniçais C, Vasconcelos S, Santos F, Dória S, Marques C J. DNA methylation mechanisms in the maturing and ageing oocyte [J/OL]. *Epigenetics & Chromatin*, (2025-06-11). DOI:doi.org/10.1186/s13072-025-00600-x
- [6] Wang P M, Paquet É R, Robert C. Comprehensive transcriptomic analysis of long non-coding RNAs in bovine ovarian follicles and early embryos[J/OL]. *PLoS One*, (2023-09-19). DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0291761
- [7] Luciano A M, Franciosi F, Dieci C, Lodde V. Changes in large-scale chromatin structure and function during oogenesis: A journey in company with follicular cells[J]. *Animal Reproduction Science*, 2014, 149(1-2): 3-10
- [8] Zhang S Q, Tao W Y, Han J J. 3D chromatin structure changes during spermatogenesis and oogenesis [J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2022, 20: 2434-2441
- [9] Chen W, Dong L, Wei C F, Wu H C. Role of epigenetic regulation in diminished ovarian reserve [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2025, 42(2): 389-403
- [10] Hancock G V, Wamaitha S E, Peretz L, Clark A T. Mammalian primordial germ cell specification[J]. *Development*, (2021-03-15). DOI: doi.org/10.1242/dev.189217
- [11] Spradling A C, Niu W B, Yin Q, Pathak M, Maurya B. Conservation of oocyte development in germline cysts from Drosophila to mouse[J]. *eLife*, (2022-11-29). DOI: doi.org/10.7554/eLife.83230
- [12] Ramakrishna N B, Murison K, Miska E A, Leitch H G. Epigenetic regulation during primordial germ cell development and differentiation [J]. *Sexual Development: Genetics, Molecular Biology, Evolution, Endocrinology, Embryology, and Pathology of Sex Determination and Differentiation*, 2022, 15(5-6): 411-431
- [13] Shin Y H, Ren Y, Suzuki H, Golnoski K J, Ahn H W, Mico V, Rajkovic A. Transcription factors SOHLH1 and SOHLH2 coordinate oocyte differentiation without affecting meiosis I [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(6): 2106-2117
- [14] Grive K J. Pathways coordinating oocyte attrition and abundance during mammalian ovarian reserve establishment[J]. *Molecular Reproduction and Development*, 2020, 87(8): 843-856
- [15] Grive K J, Freiman R N. The developmental origins of the mammalian ovarian reserve[J]. *Development*, 2015, 142(15): 2554-2563
- [16] Yu C, Zhang Y L, Pan W W, Li X M, Wang Z W, Ge Z J, Zhou J J, Cang Y, Tong C, Sun Q Y, Fan H Y. CRL4 complex regulates mammalian oocyte survival and reprogramming by activation of TET proteins[J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1518-1521
- [17] Wang H, Fan Z, Shliaha P V, Miele M, Hendrickson R C, Jiang X J, Helin K. H3K4me3 regulates RNA polymerase II promoter-proximal pause-release [J]. *Nature*, 2023, 615(7951): 339-348
- [18] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2005, 6(11): 838-849
- [19] Yu C, Fan X Y, Sha Q Q, Wang H H, Li B T, Dai X X, Shen L, Liu J P, Wang L, Liu K, Tang F C, Fan H Y. CFP1 regulates histone H3K4 trimethylation and developmental potential in mouse oocytes [J]. *Cell Reports*, 2017, 20(5): 1161-1172
- [20] Lee M C, Spradling A C. The progenitor state is maintained by lysine-specific demethylase 1-mediated epigenetic plasticity during Drosophila follicle cell development[J]. *Genes & Development*, 2014, 28(24): 2739-2749
- [21] He M, N, Zhang T, Zhu Z J, Qin S G, Wang H R, Zhao L H, Zhang X R, Hu J Y, Wen J, Cai H, Xin Q L, Guo Q R, Lin L, Zhou B, Zhang H, Xia G L, Wang C. LSD1 contributes to programmed oocyte death by regulating the transcription of autophagy adaptor SQSTM1/p62[J/OL]. *Aging Cell*, (2020-12-19). DOI: doi.org/10.1111/ace1.13102
- [22] Qin S G, Zhu Z J, Zhu T H, Lin Y, He M N, Zhao T, Gao M, Bao Y B, Lin L, Zhang J W, Liu L P, Wang J B, Xia G L, Wang F C, Zhou B, Wang C. LSD1 modulates ovarian reserve establishment by modifying FOXO3 and mitophagy-related genes[J/OL]. *Science Bulletin*, (2025-06-19). DOI: doi.org/10.1016/j.scib.2025.06.013
- [23] Samata M, Alexiadis A, Richard G, Georgiev P, Nuebler J, Kulkarni T, Renschler G, Basilicata M F, Zenk F L, Shvedunova M, Semplicio G, Mirny L, Iovino N, Akhtar A. Intergenerationally maintained histone H4 lysine 16 acetylation is instructive for future gene activation[J]. *Cell*, 2020, 182(1): 127-144
- [24] MacPherson L, Anokye J, Yeung M M, Lam E Y N, Chan Y C, Weng C F, Yeh P, Knezevic K, Butler M S, Hoegl A, Chan K L, Burr M L, Gearing L J, Willson T, Liu J, Choi J, Yang Y Q, Bilardi R A, Falk H, Nguyen N, Stupp P A, Peat T S, Zhang M, de Silva M, Carrasco-Pozo C, Avery V

- M, Khoo P S, Dolezal O, Dennis M L, Nuttall S, Surjadi R, Newman J, Ren B, Leaver D J, Sun Y X, Baell J B, Dovey O, Vassiliou G S, Grebien F, Dawson S J, Street I P, Monahan B J, Burns C J, Choudhary C, Blewitt M E, Voss A K, Thomas T, Dawson M A. HBO1 is required for the maintenance of leukaemia stem cells[J]. *Nature*, 2020, 577(7789): 266-270
- [25] Hu M W, Yeh Y H, Munakata Y, Abe H, Sakashita A, Maezawa S, Vidal M, Koseki H, Hunter N, Schultz R M, and Namekawa S H. PRC1-mediated epigenetic programming is required to generate the ovarian reserve[J/OL]. *Nature Communications*, (2022-08-10). DOI: doi.org/10.1038/s41467-022-31759-6
- [26] Xu Q H, Xiang Y L, Wang Q J, Wang L Y, Brind'Amour J, Bogutz A B, Zhang Y, Zhang B J, Yu G, Xia W K, Du Z H, Huang C Y, Ma J, Zheng H, Li Y, Liu C, Walker C L, Jonasch E, Lefebvre L, Wu M, Lorincz M C, Li W, Li L, Xie W. SETD2 regulates the maternal epigenome, genomic imprinting and embryonic development[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(5): 844-856
- [27] Hu M W, Schultz R M, Namekawa S H. Epigenetic programming in the ovarian reserve[J/OL]. *BioEssays*, (2023-07-07). DOI: doi.org/10.1002/bies.202300069
- [28] Zhang T, Tong Y T, Zhu R G, Liang Y Y, Zhang J X, Hu C J, He M N, Hu Z, Shen Z Y, Niu J, Zhang J J, Yu Y Y, Jin B M, Lei S, Zeng Z R, Wu Y M, Cheng Z M, Xiao Z W, Guo B, Zhao S Y, Xu G Q, Pan W, Chen T X. HDAC6-dependent deacetylation of NGF dictates its ubiquitination and maintains primordial follicle dormancy[J]. *Theranostics*, 2024, 14(6): 2345-2366
- [29] Zhang T, He M N, Zhao L H, Qin S G, Zhu Z J, Du X H, Zhou B, Yang Y, Liu X F, Xia G L, Chen T X, Wang Y X, Zhang H, Wang C. HDAC6 regulates primordial follicle activation through mTOR signaling pathway[J/OL]. *Cell Death & Disease*, (2021-05-29). DOI: doi.org/10.1038/s41419-021-03842-1
- [30] Li M H, Wang J J, Feng Y Q, Liu X, Yan Z H, Zhang X J, Wen Y X, Luo H W, Li L, De Felici M, Zhao A H, Shen W. H3K4me3 as a target of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) impairing primordial follicle assembly[J/OL]. *Chemosphere*, (2022-10-08). DOI: doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136811
- [31] Feng Y Q, Wang J J, Li M H, Tian Y, Zhao A H, Li L, De Felici M, Shen W. Impaired primordial follicle assembly in offspring ovaries from Zearalenone-exposed mothers involves reduced mitochondrial activity and altered epigenetics in oocytes[J/OL]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, (2022-04-26). DOI: doi.org/10.1007/s00018-022-04288-0
- [32] Gao M, Zhang T, Chen T X, Chen Z Q, Zhu Z J, Wen Y, Qin S G, Bao Y B, Zhao T, Li H X, Liu L P, Hao M, Wang J B, Wang F C, Wang H B, Zhou B, Zhang H, Xia G L, Wang C. Polycomb repressive complex 1 modulates granulosa cell proliferation in early folliculogenesis to support female reproduction[J]. *Theranostics*, 2024, 14(4): 1371-1389
- [33] Zhu Z J, He M N, Zhang T, Zhao T, Qin S G, Gao M, Wang W J, Zheng W Y, Chen Z Q, Liu L P, Hao M, Zhou B, Zhang H, Wang J B, Wang F C, Xia G L, Wang C. LSD1 promotes the FSH responsive follicle formation by regulating autophagy and repressing Wt1 in the granulosa cells[J]. *Science Bulletin*, 2024, 69(8): 1122-1136
- [34] Zhao T, He M N, Zhu Z J, Zhang T, Zheng W Y, Qin S G, Gao M, Wang W J, Chen Z Q, Han J, Liu L P, Zhou B, Wang H B, Zhang H, Xia G L, Wang J B, Wang F C, Wang C. P62 promotes FSH-induced antral follicle formation by directing degradation of ubiquitinated WT1[J/OL]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, (2024-05-20). DOI: doi.org/10.1007/s00018-024-05251-x
- [35] 张焱, 张华. 哺乳动物卵巢卵泡发育调控机制研究进展[J]. *生理学报*, 2020, 72(1): 63-74
- Zhang Y, Zhang H. Research advances in regulating mechanisms of mammalian ovarian folliculogenesis[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2020, 72(1): 63-74(in Chinese)
- [36] Zhou J Q, Lin L, Cai H, Liu L P, Wang H R, Zhang J W, Xia G L, Wang J B, Wang F C, Wang C. SP1 impacts the primordial to primary follicle transition by regulating cholesterol metabolism in granulosa cells[J/OL]. *The FASEB Journal*, (2023-01-09). DOI: doi.org/10.1096/fj.202201274RR
- [37] Oktay K, Briggs D, Gosden R G. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82(11): 3748-3751
- [38] Richards J S, Ascoli M. Endocrine, paracrine, and autocrine signaling pathways that regulate ovulation[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2018, 29(5): 313-325
- [39] Kidder G M, Mhawi A A. Gap junctions and ovarian folliculogenesis[J]. *Reproduction*, 2002, 123(5): 613-620
- [40] Susor A, Jansova D, Anger M, Kubelka M. Translation in the mammalian oocyte in space and time[J]. *Cell and Tissue Research*, 2016, 363(1): 69-84
- [41] Gu C, Liu S L, Wu Q H, Zhang L, Guo F. Integrative single-cell analysis of transcriptome, DNA methylome and chromatin accessibility in mouse oocytes[J]. *Cell Research*, 2019, 29(2): 110-123
- [42] Chung Y G, Matoba S, Liu Y T, Eum J H, Lu F L, Jiang W, Lee J E, Sepilian V, Cha K Y, Lee D R, Zhang Y. Histone demethylase expression enhances human somatic cell nuclear transfer efficiency and promotes derivation of pluripotent stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(6): 758-766
- [43] Matoba S, Liu Y T, Lu F L, Iwabuchi K A, Shen L, Inoue A, Zhang Y. Embryonic development following somatic cell nuclear transfer impeded by persisting histone methylation[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 884-895
- [44] Liu Z, Cai Y, J, Wang Y, Nie Y H, Zhang C C, Xu Y T, Zhang X T, Lu Y, Wang Z Y, Poo M, Sun Q. Cloning of macaque monkeys by somatic cell nuclear transfer[J/OL]. *Cell*, 2018, 172: 881-887
- [45] Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: Facts and hypotheses[J]. *Endocrine Reviews*, 1996, 17(2): 121-155
- [46] Gilchrist R B, Lane M, Thompson J G. Oocyte-secreted factors: Regulators of cumulus cell function and oocyte quality[J]. *Human Reproduction Update*, 2008, 14(2): 159-177
- [47] Telfer E E, Grosbois J, Odey Y L, Rosario R, Anderson R A. Making a good egg: Human oocyte health, aging, and in vitro development[J]. *Physiological Reviews*, 2023, 103(4): 2623-2677
- [48] Wang H R, Cai H, Wang X, Zhang M L, Liu B Y, Chen Z Q, Yang T T, Fang J S, Zhang Y H, Liu W, Han J, Guo Q R, Zhang H, Wang H B, Xia G L, Wang C. HDAC3 maintains oocyte meiosis arrest by repressing amphiregulin expression before the LH surge[J/OL]. *Nature Communications*, (2019-12-16). DOI: doi.org/10.1038/s41467-019-13671-8
- [49] Bourchis D, Xu G L, Lin C S, Bollman B, Bestor T H. Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints[J]. *Science*, 2001, 294(5551): 2536-2539
- [50] Kaneda M, Okano M, Hata K, Sado T, Tsujimoto N, Li E, Sasaki H. Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting[J]. *Nature*, 2004, 429(6994): 900-903
- [51] Kobayashi H, Sakurai T, Imai M, Takahashi N, Fukuda A, Yayoi O, Sato S, Nakabayashi K, Hata K, Sotomaru Y, Suzuki Y, Kono T. Contribution of intragenic DNA methylation in mouse gametic DNA methylomes to establish oocyte-specific heritable marks[J/OL]. *PLoS Genetics*, (2012-01-05). DOI: doi.org/10.1371/journal.pgen.1002440
- [52] Shirane K, Toh H, Kobayashi H, Miura F, Chiba H, Ito T, Kono T, Sasaki H. Mouse oocyte methylomes at base resolution reveal genome-wide

- accumulation of non-CpG methylation and role of DNA methyltransferases [J/OL]. *PLoS Genetics*, (2013-04-18). DOI: doi.org/10.1371/journal.pgen.1003439
- [53] Li Q N, Li A, Sun S M, Liu W B, Meng T G, Guo X P, Schatten H, Sun Q Y, Ou X H. The methylation status in GNAS clusters may be an epigenetic marker for oocyte quality [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 533(3): 586-591
- [54] Smallwood S A, Tomizawa S I, Krueger F, Ruf N, Carli N, Segonds-Pichon A, Sato S, Hata K, Andrews S R, Kelsey G. Dynamic CpG island methylation landscape in oocytes and preimplantation embryos[J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(8): 811-814
- [55] Yano S, Ishiuchi T, Abe S, Namekawa S H, Huang G, Ogawa Y, Sasaki H. Histone H3K36me2 and H3K36me3 form a chromatin platform essential for DNMT3A-dependent DNA methylation in mouse oocytes[J/OL]. *Nature Communications*, (2022-08-03). DOI: doi.org/10.1038/s41467-022-32141-2
- [56] Jiang J, Wang D J. Advances in the regulation of follicular development by extracellular vesicles and non-coding RNAs[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2023, 45(5): 821-826
- [57] Zhang M J, Ouyang H, Xia G L. The signal pathway of gonadotrophins-induced mammalian oocyte meiotic resumption [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2009, 15(7): 399-409
- [58] Demond H, Khan S, Castillo-Fernandez J, Hanna C W, Kelsey G. Transcriptome and DNA methylation profiling during the NSN to SN transition in mouse oocytes [J/OL]. *BMC Molecular and Cell Biology*, (2025-01-03). DOI: doi.org/10.1186/s12860-024-00527-3
- [59] He M N, Zhang T, Yang Y, Wang C. Mechanisms of oocyte maturation and related epigenetic regulation[J/OL]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, (2021-03-19). DOI: doi.org/10.3389/fcell.2021.654028
- [60] Kageyama S I, Liu H L, Kaneko N, Ooga M, Nagata M, Aoki F. Alterations in epigenetic modifications during oocyte growth in mice[J]. *Reproduction*, 2007, 133(1): 85-94
- [61] Kim J H. Deubiquitinating enzymes as cellular regulators[J]. *Journal of Biochemistry*, 2003, 134(1): 9-18
- [62] Wang H R, Cai H, Zhang M L, Guo C H, Wang P K, Deng N, Bao H L, Meng F J, Li Q, Ma S Y, Kong S B, Deng W B, Zhang H, Xia G L, Wang F C, Wang C, Wang H B. Pathogenic mechanism of abnormal expression of HDAC3 in ovulatory granulosa cells inducing oocyte maturation disorder and its application in IVM[J/OL]. *Journal of Biological Chemistry*, (2025-02-10). DOI: doi.org/10.1016/j.jbc.2025.108287
- [63] Zuo Z Z, Bao Y B, Lin L, Li H X, Wang T T, Xia G L, Wang C. Inhibition of HDAC4 in granulosa cells improves co-cultured porcine oocyte maturation in vitro independently of LH[J/OL]. *Development*, (2025-04-08). DOI: doi.org/10.1242/dev.204618
- [64] Yin S, Jiang X H, Jiang H W, Gao Q, Wang F, Fan S X, Khan T, Jabeen N, Khan M, Ali A, Xu P, Pandita T K, Fan H Y, Zhang Y W, Shi Q H. Histone acetyltransferase KAT8 is essential for mouse oocyte development by regulating reactive oxygen species levels[J]. *Development*, 2017, 144(12): 2165-2174
- [65] Zhang Y L, Xia Y, Yu C, Richards J S, Liu J P, Fan H Y. CBP-CITED4 is required for luteinizing hormone-triggered target gene expression during ovulation[J]. *Molecular Human Reproduction*, 2014, 20(9):850-860
- [66] Werner M, Ruthenburg A J. The United States of histone ubiquitylation and methylation[J]. *Molecular Cell*, 2011, 43(1): 5-7
- [67] Sha Q Q, Dai X X, Jiang J C, Yu C, Jiang Y, Liu J P, Ou X H, Zhang S Y, Fan H Y. CFP1 coordinates histone H3 lysine-4 trimethylation and meiotic cell cycle progression in mouse oocytes[J/OL]. *Nature Communications*, (2018-08-28). DOI: doi.org/10.1038/s41467-018-05930-x
- [68] Hanna C W, Taudt A, Huang J H, Gahurova L, Kranz A, Andrews S, Dean W, Stewart A F, Colomé-Tatché M, Kelsey G. MLL2 conveys transcription-independent H3K4 trimethylation in oocytes[J]. *Nature Structural and Molecular Biology*, 2018, 25(1): 73-82
- [69] Ciccone D N, Su H, Hevi S, Gay F, Lei H, Bajko J, Xu G L, Li E, Chen T P. KDM1B is a histone H3K4 demethylase required to establish maternal genomic imprints[J]. *Nature*, 2009, 461(7262): 415-418
- [70] Kim J, Singh A K, Takata Y, Lin K, Shen J J, Lu Y, Kerenyi M A, Orkin S H, Chen T P. LSD1 is essential for oocyte meiotic progression by regulating CDC25B expression in mice [J]. *Nature Communications*, (2015-12-02). DOI:10.1038/ncomms10116
- [71] Catchpole S, Spencer-Dene B, Hall D, Santangelo S, Rosewell I, Guenatri M, Beatson R, Scibetta A G, Burchell J M, Taylor-Papadimitriou J. PLU-1/JARID1B/KDM5B is required for embryonic survival and contributes to cell proliferation in the mammary gland and in ER+ breast cancer cells[J]. *International Journal of Oncology*, 2011, 38(5): 1267-1277
- [72] Klose R J, Yan Q, Tothova Z, Yamane K, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Gilliland D G, Zhang Y, Kaelin W G Jr. The retinoblastoma binding protein RBP2 is an H3K4 demethylase[J]. *Cell*, 2007, 128(5): 889-900
- [73] Zhang B J, Zheng H, Huang B, Li W Z, Xiang Y L, Peng X, Ming J, Wu X T, Zhang Y, Xu Q H, Liu W Q, Kou X C, Zhao Y H, He W T, Li C, Chen B, Li Y Y, Wang Q J, Ma J, Yin Q Z, Kee K, Meng A M, Gao S R, Xu F, Na J, and Xie W. Allelic reprogramming of the histone modification H3K4me3 in early mammalian development[J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 553-557
- [74] Stewart K R, Veselovska L, Kim J, Huang J H, Saadeh H, Tomizawa S I, Smallwood S A, Chen T P, Kelsey G. Dynamic changes in histone modifications precede de novo DNA methylation in oocytes[J]. *Genes & Development*, 2015, 29(23): 2449-2462
- [75] Xu K, Chen X, Yang H, Xu Y W, He Y L, Wang C F, Huang H, Liu B D, Liu W Q, Li J Y, Kou X C, Zhao Y H, Zhao K, Zhang L F, Hou Z Z, Wang H, Wang H L, Li J, Fan H Y, Wang F C, Gao Y W, Zhang Y, Chen J Y, Gao S R. Maternal Sall4 is indispensable for epigenetic maturation of mouse oocytes[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(5): 1798-1807
- [76] Dahl J A, Jung I, Aanes H, Greggains G D, Manaf A, Lerdrup M, Li G Q, Kuan S, Li B, Lee A Y, Preissl S, Jermstad I, Haugen M H, Suganthan R, Björås M, Hansen K, Dalen K T, Fedorcsak P, Ren B, Klungland A. Broad histone H3K4me3 domains in mouse oocytes modulate maternal-to-zygotic transition[J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 548-552
- [77] Veselovska L, Smallwood S A, Saadeh H, Stewart K R, Krueger F, Maupetit-Méhouas S, Arnaud P, Tomizawa S, Andrews S, Kelsey G. Deep sequencing and de novo assembly of the mouse oocyte transcriptome define the contribution of transcription to the DNA methylation landscape[J/OL]. *Genome Biology*, (2015-09-25). DOI: doi.org/10.1186/s13059-015-0769-z
- [78] Yu B, Dong X, Gravina S, Kartal Ö, Schimmel T, Cohen J, Tortoriello D, Zody R, Hawkins R D, Vijg J. Genome-wide, Single-cell DNA methylomics reveals increased non-CpG methylation during human oocyte maturation[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(1): 397-407
- [79] Guo H S, Zhu P, Yan L Y, Li R, Hu B Q, Lian Y, Yan J, Ren X L, Lin S L, Li J S, Jin X H, Shi X D, Liu P, Wang X Y, Wang W, Wei Y, Li X L, Guo F, Wu X L, Fan X Y, Yong J, Wen L, Xie S X, Tang F C, Qiao J. The DNA methylation landscape of human early embryos[J]. *Nature*, 2014, 511(7511): 606-610
- [80] Yan R, Gu C, You D, Huang Z Y, Qian J J, Yang Q Y, Cheng X, Zhang L, Wang H M, Wang P, Guo F. Decoding dynamic epigenetic landscapes in human oocytes using single-cell multi-omics sequencing[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(9): 1641-1656

- [81] Yu B, Doni Jayavelu N, Battle S L, Mar J C, Schimmel T, Cohen J, Hawkins R D. Single-cell analysis of transcriptome and DNA methylome in human oocyte maturation[J/OL]. *PLoS One*, (2020-11-05). DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0241698
- [82] Tomizawa S I, Kobayashi H, Watanabe T, Andrews S, Hata K, Kelsey G, Sasaki H. Dynamic stage-specific changes in imprinted differentially methylated regions during early mammalian development and prevalence of non-CpG methylation in oocytes[J]. *Development*, 2011, 138(5): 811-820
- [83] Okae H, Chiba H, Hiura H, Hamada H, Sato A, Utsunomiya T, Kikuchi H, Yoshida H, Tanaka A, Suyama M, Arima T. Genome-wide analysis of DNA methylation dynamics during early human development[J/OL]. *PLoS Genetics*, (2014-12-11). DOI: doi.org/10.1371/journal.pgen.1004868
- [84] Lu Q W, Liu S Y, Liao X Q, Chen J, Jiang Z Y, Wu Y K, Fan H Y, Lu Y J, Sha Q Q. RNA G-quadruplex removal promotes a translational switch after meiosis resumption[J/OL]. *Nucleic Acids Research*, (2025-04-30). DOI: doi.org/10.1093/nar/gkaf067
- [85] Salilew-Wondim D, Gebremedhn S, Hoelker M, Tholen E, Hailay T, Tesfaye D. The role of microRNAs in mammalian fertility: From gametogenesis to embryo implantation[J/OL]. *International Journal of Molecular Sciences*, (2020-01-16). DOI: doi.org/10.3390/ijms21020585
- [86] Iyyappan R, Aleshkina D, Zhu L K, Jiang Z L, Kinterova V, Susor A. Oocyte specific lncRNA variant rose influences oocyte and embryo development[J]. *Non-Coding RNA Research*, 2021, 6(2): 107-113
- [87] Wei L N, Xia H Y, Liang Z K, Yu H, Liang Z J, Yang X, Li Y. Disrupted expression of long non-coding RNAs in the human oocyte: The possible epigenetic culprits leading to recurrent oocyte maturation arrest[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2022, 39(10): 2215-2225

责任编辑: 吕晓梅



**第一作者简介:** 王超, 博士, 中国农业大学生物学院教授, 硕士/博士生导师。北京市优秀人才, 生物学院教学委员会委员, 动物学与动物生理学教学团队组长。长期从事人类和雌性哺乳动物(滩羊、猪、牛、小鼠)生殖内分泌与不孕不育研究, 特别是在内分泌及表观遗传修饰与卵子发生、卵泡发育和卵母细胞成熟的关系及分子机制等方面进行了长期、系统研究。现任中国老年医学学会基础与转化医学分会常务委员、中国生理学会生殖科学专业委员会理事、中国畜牧兽医学学会产科学会常务理事、中国畜牧兽医学学会动物生理生化学会理事。担任 *Journal of Ovarian Research* 杂志副主编、*Animal Reproduction Science*、《中国比较医学杂志》和《中国实验动物学报》杂志编委。先后主持国家自然科学基金 4 项; 北京市自然科学基金 2 项; 参与科技部重大基础研究发展计划“973”项目 2 项, 国家重点研发计划项目 3 项。发表 SCI 论文 70 余篇, 其中以第一作者或通讯作者身份在 *Nature Communications*、*Science Bulletin*、*Theranostics*、*Journal of Clinical Investigation*、*PNAS* 等期刊发表论文 30 余篇; 获发明专利 7 项(含国际专利 2 项)。主编教材 4 部, 参编教材 2 部。获 2022 年度教育部高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)自然科学奖二等奖 1 项(排名第 2); 第 4 届(2021 年)妇幼健康科学技术奖自然科学奖一等奖 1 项(排名第 6)。



**通讯作者简介:** 夏国良, 博士, 中国农业大学生物学院教授, 硕士/博士生导师。研究方向集中在胚胎期卵泡的发生和卵母细胞体外成熟机理的调控。教育部长江学者奖励计划特聘教授, 国家杰出青年基金获得者, “宝钢优秀教师”获得者, 北京市优秀教师, 北京市优秀教育工作者。曾任《中国农业大学学报》主编, 《中华中西医》杂志常务编委, 中国农业大学国家“211 工程”项目“畜禽细胞与分子生物学实验室”负责人, 中国生殖生物学会副理事长、中国生理学会理事、中国动物学会教学工作委员会委员, 中国畜牧兽医学学会动物生理生化学会副理事长, 中国科学院动物所“生殖生物学国家实验室”学术委员会委员, 内蒙古大学“哺乳动物胚胎工程及生物技术”教育部重点实验室学术委员会委员等职。以第一作者或通讯作者身份在 *Science*、*Science Bulletin*、*Theranostics*、*Aging Cell* 及 *Development* 等国际学术杂志发表研究论文 100 余篇, 获批国内外发明专利 7 项, 论文被引用 2 000 余次。发现钠肽和一氧化氮通过 cGMP 对卵母细胞体外成熟具有重要的调节作用。主持完成国家重点研发计划项目、科技部重大基础研究发展计划“973”项目、国家自然科学基金、国家杰出青年基金、北京市自然科学基金等项目。主编《生殖生物学》及《动物生理学》等精品教材。获 2022 年度教育部高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)自然科学奖二等奖(排名第 1)。