DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220401

·述　　评·

哺乳动物卵母细胞的DNA甲基化和组蛋白修饰

朱然，张瑞丰，程馨，燕蕊，郭帆*

（干细胞与生殖生物学国家重点实验室，中国科学院动物研究所，北京 100101；
中国科学院大学，北京 100049；
北京市干细胞与再生医学研究院，北京 100101）

【摘要】哺乳动物卵母细胞发育过程中呈现出独特的表观遗传修饰模式。包括DNA甲基化和组蛋白修饰等在内的表观遗传修饰的建立，是一个复杂但高度有序的过程，对哺乳动物卵母细胞成熟和早期胚胎发育至关重要。因此，探究并揭示卵母细胞表观遗传特征建立的机制，对深入理解哺乳动物生殖发育机理和相关疾病的发生发展具有重要意义。本文以小鼠和人类为典型代表，阐述了哺乳动物卵母细胞发育过程中DNA甲基化以及组蛋白甲基化、乙酰化、泛素化、磷酸化和乳酸化的分布模式和动态变化特征，总结并探讨了这些表观遗传修饰之间潜在的关联及影响其发挥生物学功能的多种调控因素。

【关键词】哺乳动物；卵母细胞；表观遗传；DNA甲基化；组蛋白修饰

中图分类号：Q34　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）04-0002-13

DNA methylation and histone modifications in mammalian oocytes

Zhu Ran, Zhang Ruifeng, Cheng Xin, Yan Rui, Guo Fan*

(State Key Laboratory of Stem Cell and Reproductive Biology, Institute of Zoology,
Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;
Beijing Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Beijing 100101, China)

【**Abstract**】The unique patterns of epigenetic modifications appear in mammalian oocyte development. Establishment of these modifications, including DNA methylation and histone modifications, is a complicated but highly ordered process, which is crucial in terms of oocyte maturation and early embryo development in mammals. Therefore, dissecting the mechanisms of epigenetic establishment in oocytes is of great significance to look insight into the principles of reproduction and pathogenesis of related diseases. In this review, we delineate the distribution patterns and dynamic landscapes of DNA methylation as well as histone methylation, acetylation, ubiquitination, phosphorylation and lactylation in mammalian oocyte development represented by mice and humans. Meanwhile, we present a summary and discussion in the matter of the potential relevance among these epigenetic modifications, which are regulated by multiple factors related to biological functions.

【**Keywords**】Mammals; Oocytes; Epigenetics; DNA methylation; Histone modifications

收稿日期：2022-11-13；**修回日期**：2022-12-06

基金项目：国家重点研发计划项目（2018YFA0107700）

通信作者：郭　帆（1986-），男，湖北宜昌人，研究员，主要从事表观遗传及其发育和疾病关系的研究。 E-mail: guofan@ioz.ac.cn

1 概述

1.1 表观遗传修饰

表观遗传修饰是指细胞核内基因组在不改变其自身序列的情况下，发生可遗传的、可逆的功能性变异。DNA甲基化和组蛋白修饰（甲基化、乙酰化、泛素化、磷酸化、乳酸化等）作为表观遗传修饰的重要部分被广泛研究[1]（见图1）。结果表明，基因表达不仅受顺式调控元件和转录因子的共同调节，同时也受DNA甲基化以及组蛋白修饰的协同调控[2-4]。

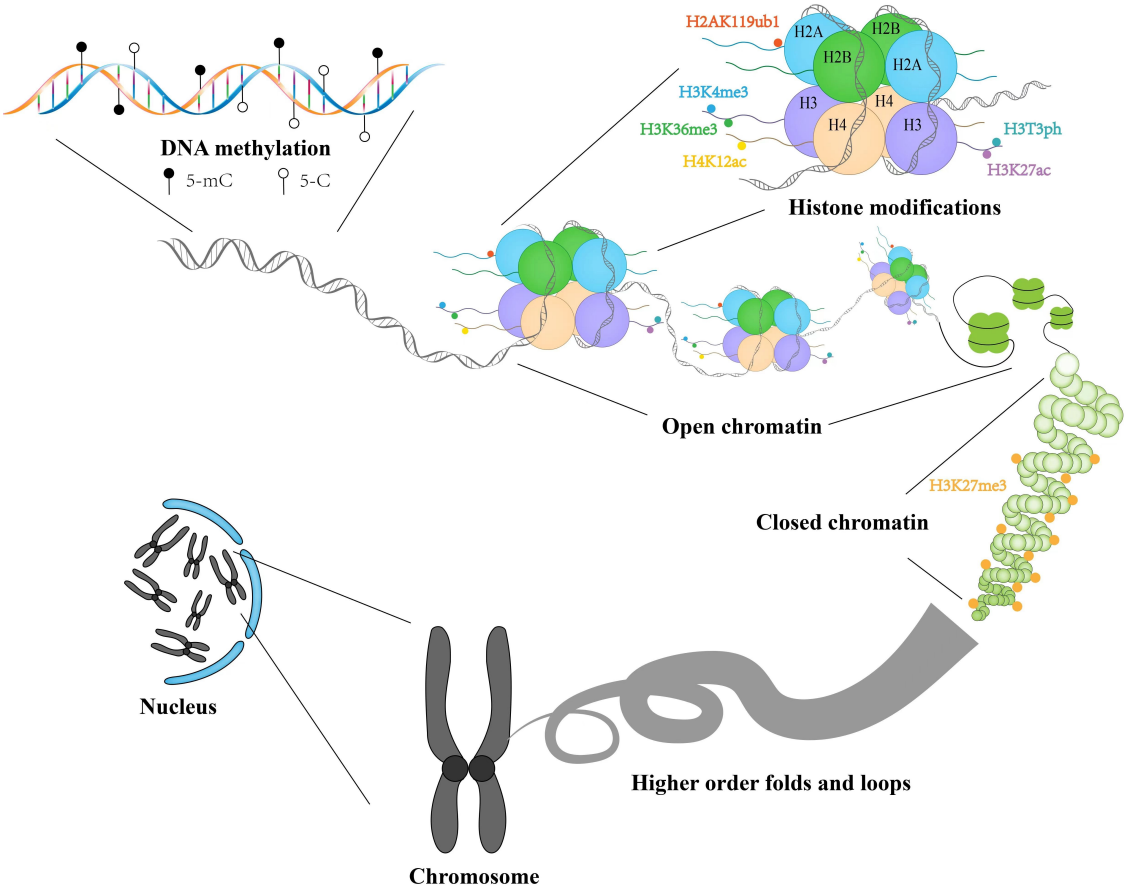


图1 DNA和组蛋白的共价修饰

1.1.1 DNA甲基化

DNA甲基化一般是指在DNA甲基转移酶（DNA Methyltransferases，DNMTs）的催化下将S-腺苷甲硫氨酸（S-Adenosyl Methionine，SAM）的一个甲基连接到胞嘧啶残基的5号碳原子上的共价修饰[5,6]。DNA的胞嘧啶残基被可逆地加上甲基基团后，可以招募DNA结合蛋白或者直接阻断转录因子与DNA的结合位点从而发挥转录调控作用[7]。在脊椎动物中，胞嘧啶的甲基化主要发生在CpG二核苷酸序列上，且有大约70%~80%的CpG位点在哺乳动物体细胞中被甲基化[8]。当DNA甲基化发生在异染色质、基因启动子、重复元件（Repetitive Elements，REs）和转座元件上时，其被认为是一种抑制性标记；相反，基因本体（Gene Body）上的甲基化与较高的转录水平有关[9]。

1.1.2 组蛋白修饰

组蛋白N-末端具有突出的尾巴，可以获得甲基化、泛素化等大量的翻译后修饰（Post-Translational Modifications，PTMs）[10]。组蛋白PTMs通常分布于特定的基因组区域且参与调控相关基因的活性状态。例如，在活性启动子和转录起始位点（Transcription Start Sites，TSSs）上的组蛋白H3亚基4号赖氨酸三甲基化（Histone H3K4 tri-methylation，H3K4me3）与基因激活有关，而H3K36me3通常与活跃转录的基因本体相关[11,12]。此外，在特定基因组中存在H3K4me3和H3K27me3的共定位，这种二价修饰使发育相关的调节基因处于“蓄势待发”的瞬时激活状态，以便快速响应外界的分化信号[13]。

1.2 哺乳动物卵母细胞的发育

小鼠6.25天胚胎（E6.25）中开始出现B淋巴细胞诱导的成熟蛋白1（B-lymphocyte-induced maturation protein-1，BLIMP-1）表达的生殖细胞前体；E7.25时，这些细胞发育为原始生殖细胞（Primordial Germ Cells，PGCs）且聚集在近端外胚层（Proximal Epiblast）中；E11.5时，PGCs沿着后肠内胚层（Hindgut Endoderm）迁移至性腺原基定植并形成胚胎性腺。随着有丝分裂的不断进行，直到E13.5时，PGCs数量达到25 000个左右[14-16]。在此期间，胞质不完全分裂的PGCs形成生殖细胞簇，并与其外包围的体细胞共同构成生殖细胞合胞体（Germ-Cell Syncytium）。与此同时，部分由PGCs特化形成的卵原细胞（Oogonia）进入第一次减数分裂的前期，随后在终变期停滞[17]。这些未发育卵母细胞（Non-Growing Oocyte，NGOs）与其外包裹的单层鳞状前颗粒细胞共同构成原始卵泡（Primordial Follicles）。雌性哺乳动物一生中所有可受精的卵子全部来源于这些原始卵泡，但在整个生殖寿命内，只有一部分原始卵泡可以被激活并提供发育成熟的卵母细胞[18]。当原始卵泡被选择性地激活后，卵泡进入生长阶段，此时卵母细胞被称为发育中卵母细胞（Growing Oocytes，GOs）。GOs的核糖体生物合成过程高度活跃，并可形成完整核仁，该结构被称为生发泡（Germinal Vesicle，GV）。此时，卵母细胞进入减数分裂成熟的准备阶段。当卵泡中形成充满液体的腔体结构时，卵母细胞生长至最大尺寸并具有恢复减数分裂的能力，其被称为完全生长的卵母细胞（Fully Grown Oocytes，FGOs）[19]。在促性腺激素的作用下，FGOs发生核膜去组装和生发泡破裂（Germinal Vesicle Breakdown，GVBD），从而恢复第一次减数分裂并排出第一极体，直到第二次减数分裂中期再次停滞[20]。

2 哺乳动物卵母细胞中的DNA甲基化

2.1 DNA甲基化模式

相比于体细胞和精子，哺乳动物卵母细胞具有独特的DNA甲基化谱。在小鼠中，受精后胚胎会发生两次大规模去甲基化，为出生后卵母细胞的DNA甲基化重编程提供必要前提。第一轮发生在受精卵至植入前囊胚中，内细胞团（Inner Cell Mass，ICM）仍保留约40%的甲基化水平。第二轮去甲基化发生在E6.25时期PGCs起始增殖和迁移的过程中，此次DNA甲基化几乎被完全擦除，至E13.5时期PGCs全基因组范围的DNA甲基化水平降至5%左右[21]。与之类似，在受精后10-11周的人类早期胚胎中，PGCs内的甲基化水平也下降至最低点，约为6%~7%[22]。直到出生后，DNA甲基化在GOs中的水平显著提升并在FGOs中基本建立完成。

利用全基因组亚硫酸氢盐测序（Whole Genome Bisulfite Sequencing，WGBS）技术对小鼠卵母细胞生长过程中DNA甲基化的分布特征进行分析，揭示了小鼠和人类卵母细胞中DNA甲基化的双峰模式，即大多数基因组聚集为大规模的高甲基化或低甲基化区域[23-25]。另外，相关研究发现，小鼠GV期卵母细胞（Germinal Vesicle Oocytes，GVOs）中还普遍存在非CpG（non-CpG，CpH）位点的胞嘧啶甲基化，其甲基化水平是NGOs的4倍，说明CpH甲基化也是在卵母细胞生长过程中积累起来的[9]。在卵母细胞生长阶段，CpH甲基化主要聚集在全基因组高度甲基化的CpG位点附近，且在基因本体中明显富集[9]。有研究发现，卵母细胞中DNMT3A或DNMT3L的缺失同样会导致CpH位点甲基化水平的降低，表明CpH甲基化的建立也依赖于DNMT3A-DNMT3L复合体。这在一定程度上可以解释CpH甲基化和CpG甲基化在卵母细胞成熟过程中表现出的强正相关性和相似的动态变化[9]。

DNA甲基化在PGCs时期处于极低水平，但其基因表达网络基本维持稳定，意味着早期生殖细胞中的染色质可及性对于基因转录调控可能起了更为关键的作用。近年来，单细胞多组学技术的发展为DNA甲基化联合转录活性和染色质可及性动态变化的研究提供了良好的技术平台[26, 27]。在小鼠中，发生从头甲基化（*De Novo* Methylation）的基因本体与活跃的转录高度相关，这些基因往往会在卵母细胞起始发育前打开启动子区域[26]。卵母细胞发育的拟时间序列分析证明，在NGOs向GOs转变的过程中染色质可及性显著升高，而且一些表观遗传修饰和相关转录因子在卵母细胞成熟过程中发生阶段特异性富集[26]。此外，卵母细胞中的DNA甲基化与组蛋白修饰的分布也具有一定的关联。有研究表明，部分甲基化结构域（Partially Methylated Domains，PMDs）与卵母细胞中宽域分布的非经典H3K4me3（noncanonical H3K4me3，ncH3K4me3）具有相关性。异常的H3K4甲基化会破坏母源印迹基因的从头甲基化，而赖氨酸去甲基化酶1A/1B

（Lysine Demethylase 1A/1B，KDM1A/1B）可消除这种不利影响，进而帮助印迹CpG位点重新建立正确的DNA甲基化[28]。

相比小鼠，人类卵母细胞样本稀缺难以获得，传统的基于大量细胞的DNA甲基化分析方法不适用于珍贵的人类卵母细胞样品。2021年，Yan等[27]开发了融合单细胞转录组、DNA甲基组以及染色质开放性的多组学测序技术（single-cell Chromatin Accessibility，RNA Barcoding，and DNA Methylation Sequencing，scChaRM-seq），从而在有限的样本中获得更丰富全面的单细胞表观遗传信息。研究发现，人类卵母细胞生长过程中的诸多表观遗传特征与小鼠类似：DNA甲基化在全基因组水平上的升高与染色质可及性相关，且早期GOs中发生从头甲基化的相关基因的启动子区域保持开放状态；而随着DNA甲基化组的建立，全基因组的染色质可及性都有所降低[27]。值得注意的是，在人类卵母细胞中，活跃转录的基因间区以及随机基因间区也具有较高的DNA甲基化水平[27]。而且在卵母细胞生长过程中，这两个区域的染色质可及性是大体相同的，暗示这些开放的染色质可能有助于DNMTs的招募[27]。对不同基因组元件的进一步分析表明，人类卵母细胞中的CpG岛（CpG Islands，CGIs）和生殖系差异甲基化区域（germline Differentially Methylated Regions，gDMRs）是最具可变性的元件[27]。与小鼠不同的是，Alu元件在早期发育的人类卵母细胞中保持较低的DNA甲基化水平和较高的染色质开放程度，这些Alu元件往往位于重要功能基因附近，其关联基因在小鼠和人类间并不保守[27]。这些工作为剖析哺乳动物卵母细胞生长过程中复杂的、高度协调的DNA甲基化建立机制铺平了道路。

2.2 DNA甲基化建立过程中的调控因子

DNMT3s家族成员在卵母细胞DNA从头甲基化过程中发挥至关重要的作用。在小鼠中，DNMT3A，DNMT3B和DNMT3L的水平随卵母细胞的发育产生波动：在重新建立DNA甲基化的GVOs中达到峰值，在MⅡ期卵母细胞中有所下降[29]。DNMT3A及其辅因子DNMT3L主要负责具有转录活性的基因本体甲基化，在PGCs中敲除*Dnmt3a*虽不影响雌性个体出生和卵母细胞发育，但该缺陷型个体由于母源印迹基因的丢失而无法产生存活后代，这与*Dnmt3l*缺失突变导致的表型是一致的[30, 31]。相较之下，DNMT3B对母源印迹基因的建立是非必要的[32]。尽管DNMT3L在小鼠卵母细胞从头甲基化过程中发挥招募DNMT3A的关键作用，但在人类卵母细胞中并未检测到DNMT3L的表达，且DNMT3B的表达量为DNMT3A的10倍，这表明DNMT3B可能是从头甲基化建立的驱动因素[24]。此外，长末端重复反转录转座子（Long Terminal Repeat-Retrotransposons，LTR-RTs）在基因组中的插入具有物种特异性，且由其引发的转录本单元（LTR-Initiated Transcription Units，LITs）在发育卵母细胞中具有很高的丰度。这些LITs被证明与物种特异性的DNA甲基化结构域相关[21, 33]。

在卵母细胞生长过程中还存在其他参与调控DNA甲基化重建的关键因子。具有植物同源结构域（Plant Homeodomain，PHD）和环指结构域的泛素样蛋白1（Ubiquitin Like with PHD and Ring Finger Domains 1，UHRF1）可发挥泛素连接酶作用并识别半甲基化的DNA，从而将活性DNMT1招募到这些位点[34]。在敲除*Uhrf1*的卵母细胞中，DNMT1核定位信号的丢失导致全基因组DNA甲基化水平下降约8%[35]。此外，相关研究表明发育多能相关因子3（Developmental Pluripotency-Associated 3，DPPA3）可调节UHRF1在卵母细胞中的定位。敲除*Dppa3*会导致细胞质中的UHRF1转移至细胞核内，从而促使DNA甲基化水平的异常增加[36]。常染色质组蛋白赖氨酸甲基转移酶2/1（Euchromatic Histone Lysine Methyltransferase 2/1，EHMT2/EHMT1）复合体主要负责催化H3K9me2的形成[37]。与体细胞类似，EHMT2在胚胎发生过程中通过建立H3K9me2启动基因组的异染色质化，并为DNA甲基化招募新生DNMT3s[38]。EHMT2在早期卵母细胞阶段开始表达，其表达水平和H3K9me2的丰度都随着卵母细胞的生长而增加[39]。Spalt样转录因子4（Spalt-like Transcription Factor 4，SALL4）也参与DNA甲基化的调控。SALL4从初级卵泡阶段开始表达并定位于卵母细胞核中，卵母细胞发育至MⅡ期后，SALL4的定位转移到细胞质中[40]。*Sall4*敲除的卵母细胞无法发育成熟且细胞核中的DNMT3A信号丢失，进而导致5-甲基胞嘧啶（5-methylcytosine，5-mC）水平大幅下降[40]。

综上，在哺乳动物中，存在多种调控因子协同参与卵母细胞DNA甲基化的建立（见表1），探究其作用机制和发生机理对深入理解影响卵母细胞发育成熟的表观遗传特征具有重要意义。

表1 哺乳动物卵母细胞中DNA甲基化的相关调控因子[41]

调控因子	全称	功能	在卵母细胞中特异性敲除后DNA甲基化水平的变化
DNMT3A	DNA Methyltransferase 3a	DNA甲基化	全基因组甲基化水平下降；印迹基因建立错误；胚胎在E9.5–E10.5致死
DNMT3B	DNA Methyltransferase 3b	DNA甲基化	不影响DNA甲基化水平；受精后胚胎可以正常发育
DNMT3L	DNA Methyltransferase 3l	定位DNA从头甲基化位点	全基因组甲基化水平下降；印迹基因建立错误；胚胎在E9.5–E10.5致死
DNMT1	DNA Methyltransferase 1	维持DNA甲基化	全基因组范围内半甲基化位点的DNA甲基化水平稍有下降；胚胎出生前致死
KDM1A	Lysine demethylase 1a	H3K4me1/2和H3K9me2去甲基化酶	基因组DNA甲基化水平稍有下降；胚胎在2细胞阶段停滞
KDM1B	Lysine demethylase 1b	H3K4me1/2去甲基化酶	基因组DNA甲基化水平下降；胚胎E10.5致死
MLL2	Mixed linage leukemia 2	H3K4me2/3甲基转移酶	基因本体上的DNA甲基化水平稍有下降；卵母细胞不能正常排卵，在受精前死亡
SETD2	SET domain–containing 2	H3K36me3甲基转移酶	所有印迹位点的DNA甲基化缺失；高甲基化区域失去甲基化，低甲基化区域获得甲基化；胚胎着床前致死
UHRF1	Ubiquitin like with PHD and ring finger domains 1	招募Dnmt1到半甲基化DNA位点	全基因组甲基化水平稍有下降；胚胎在囊胚阶段致死
DPPA3	Developmental pluripotency–associated 3	保护基因组免受甲基化	全基因组超甲基化；胚胎在囊胚阶段致死
EHMT2	Euchromatic histone lysine methyltransferase 2	H3K9me2转移酶，招募DNA甲基化酶	基因组DNA甲基化水平稍有下降；胚胎在囊胚阶段或着床期致死
SALL4	Spalt–like transcription factor 4	转录因子	所有印迹位点的DNA甲基化缺失；卵母细胞不能正常成熟
HDAC1/2	Histone deacetylase 1/2	组蛋白脱乙酰基酶	所有印迹位点的DNA甲基化缺失；全基因组甲基化水平下降；卵母细胞不能正常成熟
CFP1	CxxC–finger protein 1	HDAC抑制复合体成员	全基因组甲基化水平下降；胚胎在2细胞阶段致死
SIN3A	SIN3 transcription regulator family member A	Setd1 H3K4甲基转移酶的DNA结合亚基	特定印迹位点的DNA甲基化缺失；胚胎在2细胞阶段致死

3 哺乳动物卵母细胞中的组蛋白修饰

组蛋白是染色质的另一基本组成部分，其表观修饰也在调控哺乳动物卵母细胞发育过程中扮演极其重要的角色。值得注意的是，组蛋白修饰不仅存在多样的表现形式，还与DNA甲基化协同影响卵母细胞成熟甚至早期胚胎发育中时空特异性基因表达模式的建立和维持。

3.1 组蛋白甲基化

3.1.1 H3K4me3

H3K4me3是研究较为深入的一种组蛋白修饰，其作为活性染色质的标志在发育相关基因的启动子上大量富集且参与转录正向调控[42]。H3K4me3的形成需要组蛋白甲基化转移酶（Histone Methyltransferases，HMTs）的催化。在哺乳动物中，存在两类HMTs参与上述过程，分别是含有SET结构域的

1A/1B（SET Domain-containing 1A/1B，SETD1A/1B）和混合谱系白血病因子1-4（Mixed Linage Leukemia 1-4，MLL1-4）[43]。

从机制方面来看，CxxC指蛋白1（CxxC-Finger Protein 1，CFP1）可以识别CGIs上的非甲基化位点，从而招募SETD1复合物结合到指定的基因组区域上[44, 45]。研究者在小鼠原始卵泡阶段的卵母细胞中特异性敲除*Cfp1*基因，发现母源CFP1蛋白表达缺失会导致卵母细胞和受精卵中H3K4me3水平的降低，这造成卵母细胞成熟相关基因的转录活性严重不足及受精后胚胎在2细胞时期发育停滞等一系列负面影响[46]。有趣的是，同样作为催化因子的MLL2虽然也可以介导H3K4me3靶向富含CpG的序列，但这些区域定位于启动子之外。卵母细胞中敲除*Mll2*基因，几乎并不影响转录相关H3K4me3的维持及发育基因的表达[47]。

H3K4me3在卵母细胞发生发育过程中存在不同的分布模式。在卵母细胞走向成熟的过程中，H3K4me3仅在启动子区域高度富集；随着卵母细胞完成发育，基因转录活性被逐渐封闭，ncH3K4me3在启动子外的区域广泛分布（见图2）。受精后，不同于父源ncH3K4me3的耗竭，母源ncH3K4me3可经合子基因组继承并在晚期2细胞胚胎中才被KDM5A/5B擦除，进而引发大规模合子基因组激活（Zygote Genome Activation，ZGA）并重新建立经典模式的H3K4me3[48-50]。

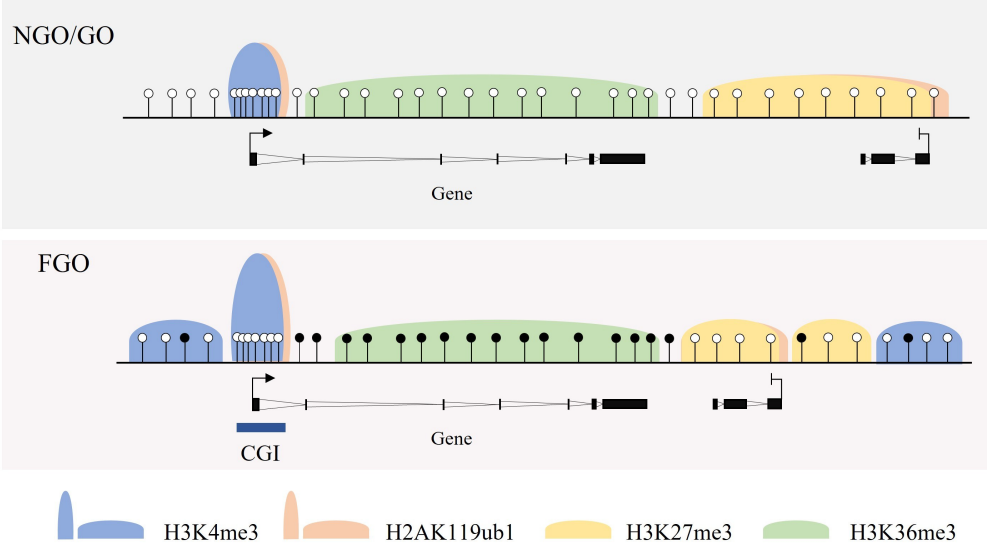


图2　小鼠卵母细胞生长过程中的表观遗传修饰动态变化

3.1.2　H3K27me3

尽管在功能上，H3K27me3作为转录抑制性的染色质标志物与H3K4me3发挥截然相反的作用，但二者在卵母细胞成熟和早期胚胎发育过程中的建立和重编程模式具有很高的相似度。在哺乳动物中，含有多梳基团（Polycomb Group Protein，PcG）的多梳抑制复合物2（Polycomb Repressive Complex 2，PRC2）可以在亚基组分Jumonji和AT-富集互作域蛋白2（Jumonji and AT-rich Interaction Domain Containing 2，JARID2）的作用下优先识别富含CG的序列，进而指导H3K27me3靶向发育基因的启动子区域[51]。此外，H3K27me3也在CGIs和启动子之外的序列上具有富集程度低却分布广泛的特点。虽然有研究指出染色质上的DNA甲基化与H3K27me3修饰之间可能存在反相关性，但二者在一些低CG区域上仍有重叠[52]（见图2）。与H3K4me3类似，经典H3K27me3模式跟随卵母细胞成熟和受精后早期胚胎发育进程经历了建立、擦除和重编程过程；而非经典H3K27me3（noncanonical H3K27me3，ncH3K27me3）可以等位基因特异性的方式由成熟卵母细胞向受精卵传递，并可维持到胚胎植入前[53]。

既然经典模式的H3K27me3和H3K4me3均在发育基因启动子上存在明显的积累峰，那么探讨二者如何形成“二价”结构并发挥相关作用，对于深入理解多种组蛋白修饰互作在表观遗传调控中的影响是具有积极意义的。H3K4me3和H3K27me3之间微妙的关系影响了染色质结构，导致下游基因产生平衡、激活和抑制三种状态：在谱系决定期间，依赖H3K4me3激活的谱系控制基因可被H3K27me3

抑制以维持细胞干性；一旦接收到发育信号，这种平衡状态被打破，基因转录进入开启或关闭的状态，进而启动不可逆且自发的分化程序[54]。这种启动子二价结构虽然已在小鼠PGCs、胚胎干细胞（Embryo Stem Cells，ESCs）和精子中被发现[55-57]，但在植入前早期胚胎中分布相对较少且不稳定[49]。此外，在卵母细胞中，不论是在启动子还是在PMDs上均未找到二价结构存在的有力证据[53]。

3.1.3 H3K36me2/3

在分布模式上，H3K36me3与成熟卵母细胞基因本体上的DNA甲基化密切偶联，而与PMDs中H3K4me3和H3K27me3的累积反相关；在功能上，H3K36me3可以正向调控卵母细胞发育相关基因的表达[58]（见图2）。此外，H3K36me2在卵母细胞基因间区和基因结构域等一些中度CG甲基化区域（Moderately Methylated Regions，MMRs）上特异性富集[59]。

在机制上，小鼠卵母细胞中的从头DNA甲基化依赖于甲基转移酶SETD2介导的H3K36me3建立，并且H3K36me2的累积也需要SETD2的指导。敲除*Setd2*后，卵母细胞内DNA甲基化建立失败并引发部分H3K27me3异位侵占其原有位点。母源*Setd2*的缺失还可导致1细胞胚胎发育阻滞和ZGA失败等一系列严重的后果[58]。此外，其他研究结果表明，卵母细胞内同时丢失H3K36me2和H3K36me3会造成与敲除*Dnmt3a*相当水平的DNA低甲基化[59]。总之，H3K36me2和H3K36me3共同组成了支持哺乳动物卵母细胞从头DNA甲基化景观建立的平台。

3.2 组蛋白乙酰化

在核心组蛋白中，含有碱性侧链的氨基酸占比较高，其在生理条件下携带正电荷，这使得组蛋白在静电相互作用力的影响下，被吸引到携带负电荷的DNA上并形成核小体。然而，赖氨酸乙酰化（Lysine acetylation，Kac）可以减少组蛋白表面的正电荷，从而削弱组蛋白与DNA之间的静电亲和力，进而导致开放染色质结构的形成和基因转录活性的增强[60-62]。因此，与H3K4me3类似，Kac可作为开放染色质的标志物。在哺乳动物卵母细胞中，组蛋白乙酰化通常发生在H3和H4亚基上的赖氨酸残基上，且乙酰化修饰谱随卵母细胞减数分裂成熟发生动态变化。

在小鼠早期发育的卵母细胞中，H3K9ac和H4K12ac等多种组蛋白乙酰化修饰不断积累并于GV期达到峰值；之后，这些修饰在GVBD期卵母细胞内的水平出现明显下降，直至MⅡ期除H4K8ac外几乎被完全擦除[39, 63, 64]。同样，在人GVOs中也可观测到H4K5ac、H4K8ac、H4K12ac和H4K16ac强烈的富集信号，但随着减数分裂进程的发展，在MⅠ和MⅡ期卵母细胞中仍存在不同程度的乙酰化残留[65]。此外，Wang等[66]通过比较人类卵母细胞和植入前早期胚胎中H3K56ac、H3K64ac和H3K122ac的表达情况发现，H3K64ac在各个阶段都具有较高水平，而H3K122ac富集程度很低。值得关注的是，H3K56ac在2细胞胚胎中的相对表达水平最高，且染色质免疫共沉淀测序（Chromatin Immunoprecipitation and Sequencing，ChIP-seq）数据显示，H3K56ac的分布与长散在核元件（Long Interspersed Elements，LINEs）和LTR-RTs高度相关，表明H3K56ac可能参与受精后早期胚胎基因表达调控，并对8细胞胚胎阶段的ZGA事件具有潜在影响[66]。

从总体上看，组蛋白乙酰化可帮助形成染色质松散结构并促进基因表达，为卵母细胞早期发育的物质积累提供了必要前提；相应地，组蛋白去乙酰化对染色质凝集和卵母细胞减数分裂的顺利进行至关重要。组蛋白乙酰化水平的动态变化需要受到组蛋白乙酰转移酶（Histone Acetylation Transferases，HATs）和组蛋白去乙酰化酶（Histone Deacetylases，HDACs）的共同调控[67]。

HATs共包括GNAT、MYST和p300/CBP 3个亚家族。作为MYST家族成员之一，赖氨酸乙酰转移酶（Lysine Acetylation Transferase 8，KAT8）高度保守，且为目前首个被证明在小鼠卵泡发育过程中发挥重要调控作用的HATs。研究人员发现，*Kat8*及其主要组蛋白靶标H4K16ac在小鼠GVOs中高表达；而*Kat8*的缺失会导致活性氧自由基（Reactive Oxygen Species，ROS）水平提升，进而引发卵母细胞早期凋亡和卵泡发育缺陷[68]。另外，有证据表明在小鼠胚胎干细胞（mouse ESCs，mESCs）中，组蛋白变体H3.3特异性磷酸化能够刺激p300发挥组蛋白乙酰转移酶活性，从而促进增强子处H3K27ac的累积[69]。

在哺乳动物中鉴定出的18种HDACs可分为4类，Ⅰ类包括具有核定位特性的HDAC1、2、3和8；Ⅱ类包括可自由出入细胞核的两个亚类，分别

为Ⅱa类的HDAC4、5、7和9，以及Ⅱb类的HDAC6和10；Ⅲ类由被称为“长寿蛋白”的Sirtuin1-7（SIRT1-7）组成，Ⅳ类仅含有HDAC11且与Ⅰ类和Ⅱ类具有同源性[70]。

HDAC1和HDAC2的氨基酸序列同源性高达83%，二者尽管在组蛋白乙酰化修饰等事件中存在一定的代偿作用，但在卵母细胞和植入前胚胎发育过程中展现出差异化表达谱。HDAC1主要参与植入前胚胎中的细胞周期调节和ZGA等；而HDAC2不仅可以介导H4K16的去乙酰化从而调控卵母细胞成熟过程中的染色体分离，还通过与DNMT3A2的互作负责DNA从头甲基化和印迹基因的建立[71, 72]。此外，*Hdac1*和*Hdac2*双缺失突变的卵母细胞在GVBD前即出现发育停滞的现象，尽管组蛋白乙酰化仍维持较高水平，但H3K4甲基化建立和转录活性受到严重影响[73]。最新研究结果发现，在卵母细胞减数分裂成熟和母源向合子转换（Maternal-to-Zygotic Transition，MZT）期间，H3K27ac经历了由p300/CBP和HDACs介导的重编程。具体而言，H3K27ac在GVOs中建立起非经典的宽域模式，而到MⅡ期仅在有限的区域中保留。在MZT过程中，p300/CBP帮助重建受精卵中H3K27ac的非经典模式，以诱导染色质在特定增强子处保持开放，从而为转录激活创造条件；相反，在早期2细胞胚胎中，HDACs将非经典H3K27ac结构域迅速恢复为经典模式，并通过防止发育基因的过早表达来保护ZGA事件。因此，p300/CBP和HDACs在小鼠MZT过程中的协调活性对于卵母细胞成熟时的ZGA和植入前早期胚胎发育至关重要[74]。

Sirtuins以依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（Nicotinamide Adenine Dinucleotide，NAD）氧化形式的途径发挥蛋白质去乙酰化作用[75]。已有研究表明，SIRT7是卵母细胞第一次减数分裂前期中同源染色体联会的重要调控因子，而敲除*Sirt7*将导致H3K18ac水平异常增高和染色体联会受损[76]。多项独立研究表明，HDACs也可靶向作用于非组蛋白乙酰化位点。其中，HDAC3、HDAC6和SIRT1是小鼠卵母细胞内重要的α-微管蛋白去乙酰化酶，对纺锤体正确组装和染色体有序运动至关重要[77-79]；HDAC8靶向染色质结构维持蛋白3（Structural Maintenance of Chromosomes 3，SMC3），SMC3的去乙酰化对黏连蛋白介导的染色质凝集和姐妹染色体分离具有积极意义[80]。总之，在HATs和HDACs协同影响下，组蛋白乙酰化成为哺乳动物卵母细胞表观遗传修饰网络中的重要环节。

3.3 组蛋白单泛素化

PcG蛋白家族的另一成员PRC1是组蛋白H2A亚基119号赖氨酸单泛素化（Histone H2AK119 Mono-ubiquitylation，H2AK119ub1）的催化酶[81]。PRC1的功能核心包括具有E3泛素连接酶活性的RING1A或RING1B以及1种多梳环指蛋白（Polycomb Group Ring Finger，PCGF）。根据组分种类不同，可将PRC1进一步区分为含有色素盒（Chromo Box，CBX）蛋白的经典PRC1（canonical PRC1，cPRC1），以及含有RING1-YY1结合蛋白（RING1 and YY1 Binding Protein，RYBP）或YY1相关因子2（YY1 Associated Factor 2，YAF2）的变体PRC1（variant PRC1，vPRC1）[82, 83]。先前研究认为，PRC2被募集到CGIs并建立H3K27me3后，cPRC1才在CBX亚基的帮助下识别H3K27me3并催化H2AK119ub1的形成与积累[84]；然而最近的研究表明，KDM2B中的CxxC结构域可以帮助PCGF1-vPRC1复合体首先在靶序列建立H2AK119ub1，进而被PRC2识别并建立H3K27me3，这种现象在mESCs中得到了很好的证明[51, 85]。总体来说，靶基因的转录沉默机制建立需要PRC1和PRC2协同配合完成。

在小鼠FGOs中，H2AK119ub1的分布与位于PMDs上广泛而低富集的H3K27me3重合度很高，而其专一性高富集的区域则与启动子上的H3K4me3呈现强相关性，这暗示H2AK119ub1与基因的转录激活和抑制均有偶联关系（见图2）。敲除FGOs中vPRC1的两个重要亚基PCGF1和PCGF6后，仅影响部分H3K27me3在印迹基因上的建立，且这种改变可遗传到植入前胚胎期并导致相关印迹基因表达异常[86]。相应地，在卵母细胞中消除PRC2的关键组分胚胎外胚层发育蛋白（Embryonic Ectoderm Development，EED）可导致H3K27me3缺失，虽然并不影响植入前胚胎中全基因组上H2AK119ub1的维持，但阻止了其在H3K27me3标记的非经典印迹基因上的重建。此外，由于H2AK119ub1在受精后胚胎基因启动子上的富集可持续至植入前，因此，相比H3K27me3，H2AK119ub1虽然不是非经典印迹基因维持的必要因素，但对于发育基因的转录沉默调控具有不可或缺的作用[87]。

3.4 组蛋白磷酸化

磷酸化（Phosphorylation）是蛋白质PTMs中最常见的形式之一。Vlastaridis等[88]对磷酸化蛋白组学数据集进行过滤筛选和模拟计算，预测小鼠和人中存在的磷酸化蛋白质分别有11 000种和13 000种。其中，H3组蛋白的丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基可在蛋白激酶（Protein Kinase，PK）的介导下发生磷酸化，进而影响基因表达、细胞周期调控、DNA损伤修复和细胞不对称分裂[60]。

机制上，磷酸化可通过改变底物蛋白结构或调节静电环境来操纵蛋白质的活性、定位和作用[89]。这些结果表明，磷酸化修饰在蛋白质广泛参与各类生物学事件中扮演重要角色。以组蛋白H3亚基3号苏氨酸磷酸化（Histone H3T3 phosphorylation，H3T3ph）为例，研究人员在小鼠卵母细胞中发现，在组蛋白H3相关蛋白激酶（Histone H3 Associated Protein Kinase，HASPIN）催化作用下，H3T3ph的表达水平在GVBD期向MⅠ期转换过程中逐渐升高并达到峰值，随后在MⅡ期急剧下降。免疫荧光结果进一步表明，H3T3ph信号在GVBD后的凝缩染色体上强烈富集；到MⅡ期，姐妹染色单体动粒间区域可观察到H3T3ph的特异性定位。使用Haspin抑制剂5-ITu处理GVOs可造成其减数分裂恢复阻滞且几乎无法发育至MⅡ时期；而MⅠ期H3T3ph的缺失会诱导卵母细胞向MⅡ期过早转换。因此，H3T3ph不仅可以调控卵母细胞减数分裂过程中同源染色体的分离，还参与纺锤体组装检验点行使功能[90, 91]。此外，近期研究报道发现，淋巴细胞特异性解旋酶（Lymphocyte-Specific Helicase，LSH）缺失可导致卵母细胞内H3T3ph水平显著增高和动粒结构异常[92]。

3.5 组蛋白乳酸化

乳酸是糖酵解途径中的标志性含碳代谢产物，其生物学功能由于癌细胞Warburg效应的发现而受到广泛关注。有趣的是，乳酸不仅是循环代谢中的能量底物，还可作为供体为组蛋白氨基酸残基添加乳酸基团，这一特征与乙酰辅酶A（acetyl Coenzyme A，acetyl-CoA）非常相似。2019年，Zhang等[93]首次发现组蛋白赖氨酸乳酸化（Lysine lactylation，Kla）修饰，并在小鼠和人细胞系的核心组蛋白中鉴定出28个乳酸化位点。此外，该研究团队发现组蛋白H3亚基18号赖氨酸乳酸化（Histone H3K8 lactylation，H3K18la）可直接促进基因转录并调控巨噬细胞MⅠ极化。随后，多项工作报道了Kla在体细胞重编程和细胞命运决定[94]、神经元活动诱导[95]以及肿瘤发生[96]等诸多方面发挥调控功能的证据。

在哺乳动物生殖活动中，Yang等[97]发现小鼠GVOs和植入前胚胎中均存在H3K18la、H3K23la以及泛组蛋白乳酸化的荧光信号富集，而MⅡ期卵母细胞中仅发生了H3K23la和泛组蛋白乳酸化。另外，该研究结果表明，组蛋白乳酸化与早期胚胎细胞中的乳酸水平呈正相关，且低氧环境会降低组蛋白乳酸化水平从而对植入前胚胎的发育潜力造成负面影响。这表明Kla可能参与卵母细胞成熟和氧浓度依赖的早期胚胎发育过程。Lin等[98]的研究进一步指出，随着GVOs发育成熟，细胞核内的染色质发生凝集，构型由非环绕核仁（Non-Surrounding Nucleolus，NSN）转变为环绕核仁（Surrounding Nucleolus，SN），此过程中H3K18la、H4K12la以及泛组蛋白乳酸化水平呈现逐渐增高的趋势。此外，由转录因子激活蛋白2a（Transcription Factor Activating Protein 2a，TFAP2A）表达水平异常增高引起的纺锤体和染色质缺陷是卵母细胞质量下降的风险来源之一，而过表达*Tfap2a*可导致H3K18la、H4K12la以及泛组蛋白乳酸化水平急剧升高，暗示TFAP2A调控下的组蛋白乳酸化与卵母细胞纺锤体组装和染色体凝集等关键的发育事件具有潜在关联。

4 总结与展望

卵母细胞作为哺乳动物中极其特殊的一种细胞类群，承载了孕育新个体的重大使命。近年来，随着表观遗传学研究的不断深入和相关技术手段的飞速发展，研究者逐渐揭开了卵母细胞发育过程中表观遗传修饰动态变化的神秘面纱。DNA甲基化是最早被发现，也是研究最为深入的表观遗传调控机制。PGCs向生殖嵴迁移的过程往往伴随全基因组去甲基化，这对于卵母细胞中的DNA甲基化重塑是必不可少的。此外，组蛋白为DNA缠绕形成染色质提供了可靠的物质支持，其表观遗传修饰通常与DNA甲基化协同发挥基因转录活性调节和印迹基因标记等生物功能。

基于在哺乳动物卵母细胞中观测到的大量表观遗传调控事件，涌现出诸多有趣的问题。例如，小鼠卵母细胞中ncH3K4me3的定位几乎完全与PMDs重叠，二者之间的强相关性表明组蛋白修饰的重编

程与DNA甲基化是直接相关的，那么在全基因组上不同区域的DNA甲基化和组蛋白修饰联合建立的调控机制是什么？不同组蛋白修饰尽管被证明与转录激活或抑制相关，但它们之间存在功能代偿或冗余的机制和作用是什么？此外，染色质重塑也是表观遗传修饰的重要组成部分。染色质重塑复合物（Chromatin Remodeling Complex，CRC）可以ATP依赖的方式打破核小体中DNA和组蛋白之间的相互作用，从而实现染色质结构特征的改变。虽然已有大量研究解析了这些超复合体的结构和亚基组成，但需要进一步探究其在组蛋白修饰与核小体重新定位中的功能机制，及其在表观遗传调控网络中的作用。不可忽略的是，Hi-C等测序技术的发展能够帮助科研人员量化基因组染色质间的交联，从而在高维度视角下描绘全基因组互作图谱。

综上所述，未来随着多角度多层次技术手段的开发和应用，我们将不断完善对哺乳动物卵母细胞独特表观遗传景观及其调控网络的认识，为生殖表观遗传的机理研究和相关重大疾病的诊疗提供新的见解和思路。

参 考 文 献

[1] DEANS C, MAGGERT K A. What do you mean, "epigenetic"?[J]. Genetics, 2015, 199(4): 887-896.

[2] CAVALLI G, HEARD E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease[J]. Nature, 2019, 571(7766): 489-499.

[3] BONASIO R, TU S, REINBERG D. Molecular signals of epigenetic states[J]. Science, 2010, 330(6004): 612-616.

[4] HANNA C W, DEMOND H, KELSEY G. Epigenetic regulation in development: is the mouse a good model for the human?[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(5): 556-576.

[5] EHRLICH M, WANG R Y. 5-Methylcytosine in eukaryotic DNA[J]. Science, 1981, 212(4501): 1350-1357.

[6] OKANO M, XIE S, LI E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases[J]. Nat Genet, 1998, 19(3): 219-220.

[7] XU G L, BOCHTLER M. Reversal of nucleobase methylation by dioxygenases[J]. Nat Chem Biol, 2020, 16(11): 1160-1169.

[8] LI E, ZHANG Y. DNA methylation in mammals[J]. Csh Perspect Biol, 2014, 6(5): a019133.

[9] SHIRANE K, TOH H, KOBAYASHI H, et al. Mouse oocyte methylomes at base resolution reveal genome-wide accumulation of non-CpG methylation and role of DNA methyltransferases[J]. Plos Genet, 2013, 9(4): e1003439.

[10] KOUZARIDES T. Chromatin modifications and their function[J]. Cell, 2007, 128(4): 693-705.

[11] BANNISTER A J, SCHNEIDER R, MYERS F A, et al. Spatial distribution of di- and tri-methyl lysine 36 of histone H3 at active genes[J]. J Biol Chem, 2005, 280 (18): 17732-17736.

[12] NERI F, RAPELLI S, KREPELOVA A, et al. Intragenic DNA methylation prevents spurious transcription initiation[J]. Nature, 2017, 543(7643): 72-77.

[13] BERNSTEIN B E, MIKKELSEN T S, XIE X, et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells[J]. Cell, 2006, 125(2): 315-326.

[14] MAGN SD TTIR E, SURANI M A. How to make a primordial germ cell[J]. Development, 2014, 141(2): 245-252.

[15] SAITOU M, YAMAJI M. Primordial germ cells in mice [J]. Csh Perspect Biol, 2012, 4(11): a008375.

[16] TANG W W, KOBAYASHI T, IRIE N, et al. Specification and epigenetic programming of the human germ line[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(10): 585-600.

[17] LIU C F, LIU C, YAO H H. Building pathways for ovary organogenesis in the mouse embryo[J]. Curr Top Dev Biol, 2010, 90: 263-290.

[18] RICHARDS J S, PANGAS S A. The ovary: basic biology and clinical implications[J]. J Clin Invest, 2010, 120(4): 963-972.

[19] GOSDEN R, LEE B. Portrait of an oocyte: our obscure origin[J]. J Clin Invest, 2010, 120(4): 973-983.

[20] EDSON M A, NAGARAJA A K, MATZUK M M. The mammalian ovary from genesis to revelation[J]. Endocr Rev, 2009, 30(6): 624-712.

[21] GREENBERG M V C, BOURC'HIS D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2019, 20(10): 590-607.

[22] GUO F, YAN L Y, GUO H S, et al. The transcriptome and DNA methylome landscapes of human primordial germ cells[J]. Cell, 2015, 161(6): 1437-1452.

[23] KOBAYASHI H, SAKURAI T, IMAI M, et al. Contribution of intragenic DNA methylation in mouse gametic DNA methylomes to establish oocyte-specific heritable marks[J]. Plos Genet, 2012, 8(1): e1002440.

[24] OKAE H, CHIBA H, HIURA H, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation dynamics during early human development[J]. Plos Genet, 2014, 10(12):

e1004868.

[25] VESELOVSKA L, SMALLWOOD S A, SAADEH H, et al. Deep sequencing and de novo assembly of the mouse oocyte transcriptome define the contribution of transcription to the DNA methylation landscape[J]. Genome Biol, 2015, 16: 209.

[26] GU C, LIU S, WU Q, et al. Integrative single-cell analysis of transcriptome, DNA methylome and chromatin accessibility in mouse oocytes[J]. Cell Res, 2019, 29(2): 110-123.

[27] YAN R, GU C, YOU D, et al. Decoding dynamic epigenetic landscapes in human oocytes using single-cell multi-omics sequencing[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(9): 1641-1656, e7.

[28] CICCONE D N, SU H, HEVI S, et al. KDM1B is a histone H3K4 demethylase required to establish maternal genomic imprints[J]. Nature, 2009, 461(7262): 415-418.

[29] LUCIFERO D, LA SALLE S, BOURC'HIS D, et al. Coordinate regulation of DNA methyltransferase expression during oogenesis[J]. Bmc Dev Biol, 2007, 7: 36.

[30] KANEDA M, OKANO M, HATA K, et al. Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting[J]. Nature, 2004, 429(6994): 900-903.

[31] BOURC'HIS D, XU G L, LIN C S, et al. Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints[J]. Science, 2001, 294(5551): 2536-2539.

[32] KANEDA M, HIRASAWA R, CHIBA H, et al. Genetic evidence for Dnmt3a-dependent imprinting during oocyte growth obtained by conditional knockout with Zp3-Cre and complete exclusion of Dnmt3b by chimera formation [J]. Genes to Cells, 2010, 15(3): 169-179.

[33] BRIND'AMOUR J, KOBAYASHI H, RICHARD ALBERT J, et al. LTR retrotransposons transcribed in oocytes drive species-specific and heritable changes in DNA methylation[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3331.

[34] SHARIF J, MUTO M, TAKEBAYASHI S, et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA[J]. Nature, 2007, 450(7171): 908-912.

[35] MAENOHARA S, UNOKI M. Role of UHRF1 in de novo DNA methylation in oocytes and maintenance methylation in preimplantation embryos[J]. 2017, 13 (10): e1007042.

[36] LI Y F, ZHANG Z Q, CHEN J Y, et al. Stella safeguards the oocyte methylome by preventing de novo methylation mediated by DNMT1[J]. Nature, 2018, 564(7734): 136-140.

[37] TACHIBANA M, MATSUMURA Y, FUKUDA M, et al. G9a/GLP complexes independently mediate H3K9 and DNA methylation to silence transcription[J]. EMBO J, 2008, 27(20): 2681-2690.

[38] EPSZTEJN-LITMAN S, FELDMAN N, ABU-REMAILEH M, et al. De novo DNA methylation promoted by G9a prevents reprogramming of embryonically silenced genes[J]. Nat Struct Mol Biol, 2008, 15(11): 1176-1183.

[39] KAGEYAMA S, LIU H, KANEKO N, et al. Alterations in epigenetic modifications during oocyte growth in mice [J]. Reproduction, 2007, 133(1): 85-94.

[40] XU K, CHEN X, YANG H, et al. Maternal sall4 is indispensable for epigenetic maturation of mouse oocytes [J]. J Biol Chem, 2017, 292(5): 1798-1807.

[41] SENDŽIKAITĖ G, KELSEY G. The role and mechanisms of DNA methylation in the oocyte[J]. Essays Biochem, 2019, 63(6): 691-705.

[42] RUTHENBURG A J, ALLIS C D, WYSOCKA J. Methylation of lysine 4 on histone H3: intricacy of writing and reading a single epigenetic mark[J]. Mol Cell, 2007, 25(1): 15-30.

[43] SHILATIFARD A. The COMPASS family of histone H3K4 methylases: mechanisms of regulation in development and disease pathogenesis[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 65-95.

[44] THOMSON J P, SKENE P J, SELFRIDGE J, et al. CpG islands influence chromatin structure via the CpG-binding protein Cfp1[J]. Nature, 2010, 464(7291): 1082-1086.

[45] BROWN D A, DI CERBO V, FELDMANN A, et al. The SET1 complex selects actively transcribed target genes via multivalent interaction with CpG island chromatin[J]. Cell Rep, 2017, 20(10): 2313-2327.

[46] YU C, FAN X, SHA Q Q, et al. CFP1 regulates histone H3K4 trimethylation and developmental potential in mouse oocytes[J]. Cell Rep, 2017, 20(5): 1161-1172.

[47] HANNA C W, TAUDT A, HUANG J, et al. MLL2 conveys transcription-independent H3K4 trimethylation in oocytes[J]. Nat Struct Mol Biol, 2018, 25(1): 73-82.

[48] ZHANG B J, ZHENG H, HUANG B, et al. Allelic reprogramming of the histone modification H3K4me3 in early mammalian development[J]. Nature, 2016, 537 (7621): 553-557.

[49] LIU X Y, WANG C F, LIU W Q, et al. Distinct features of H3K4me3 and H3K27me3 chromatin domains in pre-

implantation embryos[J]. Nature, 2016, 537(7621): 558-562.

[50] 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): 548-552.

[51] BLACKLEDGE N P, ROSE N R, KLOSE R J. Targeting Polycomb systems to regulate gene expression: modifications to a complex story[J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2015, 16(11): 643-649.

[52] BRINKMAN A B, GU H, BARTELS S J, et al. Sequential ChIP-bisulfite sequencing enables direct genome-scale investigation of chromatin and DNA methylation cross-talk[J]. Genome Res, 2012, 22(6): 1128-1138.

[53] ZHENG H, HUANG B, ZHANG B J, et al. Resetting epigenetic memory by reprogramming of histone modifications in mammals[J]. Mol Cell, 2016, 63(6): 1066-1079.

[54] LI F F, WAN M, ZHANG B P, et al. Bivalent histone modifications and development[J]. Curr Stem Cell Res T, 2018, 13(2): 83-90.

[55] SACHS M, ONODERA C, BLASCHKE K, et al. Bivalent chromatin marks developmental regulatory genes in the mouse embryonic germline in vivo[J]. Cell Rep, 2013, 3(6): 1777-1784.

[56] VASTENHOUW N L, SCHIER A F. Bivalent histone modifications in early embryogenesis[J]. Curr Opin Cell Biol, 2012, 24(3): 374-386.

[57] HAMMOUD SAHER S, LOW DIANA H P, YI C, et al. Chromatin and transcription transitions of mammalian adult germline stem cells and spermatogenesis[J]. Cell Stem Cell, 2014, 15(2): 239-253.

[58] XU Q, XIANG Y, WANG Q, et al. SETD2 regulates the maternal epigenome, genomic imprinting and embryonic development[J]. Nat Genet, 2019, 51(5): 844-856.

[59] YANO S, ISHIUCHI T, ABE S, et al. Histone H3K36me2 and H3K36me3 form a chromatin platform essential for DNMT3A-dependent DNA methylation in mouse oocytes[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4440.

[60] ZHANG Y, SUN Z, JIA J, et al. Overview of histone modification[J]. Adv exp med biol, 2021, 1283: 1-16.

[61] FENLEY A T, ANANDAKRISHNAN R, KIDANE Y H, et al. Modulation of nucleosomal DNA accessibility via charge-altering post-translational modifications in histone core[J]. Epigenetics Chromatin, 2018, 11(1): 11.

[62] ZHANG R, ERLER J, LANGOWSKI J. Histone acetylation regulates chromatin accessibility: role of H4K16 in inter-nucleosome interaction[J]. Biophys J, 2017, 112(3): 450-459.

[63] HUANG J, DING C H, LI Z Y, et al. Epigenetic changes of histone deacetylation in murine oocytes matured in vitro versus in vivo[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(9): 2039-2044.

[64] ZHANG Z, CHEN B B, CUI H L, et al. Dynamic alterations in H4K12 acetylation during meiotic maturation and after parthenogenetic activation of mouse oocytes[J]. Zygote, 2020, 28(5): 367-370.

[65] VAN DEN BERG I M, ELEVELD C, VAN DER HOEVEN M, et al. Defective deacetylation of histone 4 K12 in human oocytes is associated with advanced maternal age and chromosome misalignment[J]. Hum reprod, 2011, 26(5): 1181-1190.

[66] WANG X F, XIE S M, GUO S M, et al. Dynamic pattern of histone H3 core acetylation in human early embryos [J]. Cell Cycle, 2020, 19(17): 2226-2234.

[67] GU L, WANG Q, SUN Q Y. Histone modifications during mammalian oocyte maturation: dynamics, regulation and functions[J]. Cell Cycle, 2010, 9(10): 1942-1950.

[68] YIN S, JIANG X H, JIANG HA W, et al. Histone acetyltransferase KAT8 is essential for mouse oocyte development by regulating reactive oxygen species levels [J]. Development, 2017, 144(12): 2165-2174.

[69] MARTIRE S, GOGATE A A, WHITMILL A, et al. Phosphorylation of histone H3. 3 at serine 31 promotes p300 activity and enhancer acetylation[J]. Nat Genet, 2019, 51(6): 941-946.

[70] HE M N, ZHANG T, YANG Y, et al. Mechanisms of oocyte maturation and related epigenetic regulation[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 654028.

[71] MA P, DE WAAL E, WEAVER J R, et al. A DNMT3A2-HDAC2 Complex is essential for genomic imprinting and genome integrity in mouse oocytes[J]. Cell Rep, 2015, 13 (8): 1552-1560.

[72] MA P, SCHULTZ R M. HDAC1 and HDAC2 in mouse oocytes and preimplantation embryos: Specificity versus compensation[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(7): 1119-1127.

[73] MA P, PAN H, MONTGOMERY R L, et al. Compensatory functions of histone deacetylase 1 (HDAC1) and HDAC2 regulate transcription and apoptosis during mouse oocyte development[J]. P natl Acad Sci U S A, 2012, 109(8): E481-E489.

[74] WANG M, CHEN Z Y, 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.

[75] TATONE C, DI EMIDIO G, BARBONETTI A, et al. Sirtuins in gamete biology and reproductive physiology: emerging roles and therapeutic potential in female and male infertility[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(3): 267-289.

[76] VAZQUEZ B N, BLENGINI C S, HERNANDEZ Y, et al. SIRT7 promotes chromosome synapsis during prophase I of female meiosis[J]. Chromosoma, 2019, 128 (3): 369-383.

[77] LI X Y, LIU X H, GAO M, et al. HDAC3 promotes meiotic apparatus assembly in mouse oocytes by modulating tubulin acetylation[J]. Development, 2017, 144(20): 3789-3797.

[78] ZHOU D, CHOI Y J, KIM J H. Histone deacetylase 6 (HDAC6) is an essential factor for oocyte maturation and asymmetric division in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8131.

[79] NEVORAL J, LANDSMANN L, STIAVNICKA M, et al. Epigenetic and non-epigenetic mode of SIRT1 action during oocyte meiosis progression[J]. J Anim Sci Biotechno, 2019, 10: 67.

[80] SINGH V P, YUEH W T, GERTON J L, et al. Oocyte-specific deletion of Hdac8 in mice reveals stage-specific effects on fertility[J]. Reproduction, 2019, 157(3): 305-316.

[81] BLACKLEDGE N P, FARCAS A M, KONDO T, et al. Variant PRC1 complex-dependent H2A ubiquitylation drives PRC2 recruitment and polycomb domain formation [J]. Cell, 2014, 157(6): 1445-1459.

[82] GAO Z, ZHANG J, BONASIO R, et al. PCGF homologs, CBX proteins, and RYBP define functionally distinct PRC1 family complexes[J]. Mol Cell, 2012, 45 (3): 344-356.

[83] BLACKLEDGE N P, KLOSE R J. The molecular principles of gene regulation by Polycomb repressive complexes[J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2021, 22(12): 815-833.

[84] CAO R, WANG L J, WANG H B, et al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing [J]. Science, 2002, 298(5595): 1039-1043.

[85] FURSOVA N A, BLACKLEDGE N P, NAKAYAMA M, et al. Synergy between variant PRC1 complexes defines polycomb-mediated gene repression[J]. Mol Cell, 2019, 74(5): 1020-1036, e8.

[86] MEI H, KOZUKA C, HAYASHI R, et al. H2AK119ub1 guides maternal inheritance and zygotic deposition of H3K27me3 in mouse embryos[J]. Nat Genet, 2021, 53 (4):539-550.

[87] CHEN Z, DJEKIDEL M N, ZHANG Y. Distinct dynamics and functions of H2AK119ub1 and H3K27me3 in mouse preimplantation embryos[J]. Nat Genet, 2021, 53(4): 551-563.

[88] VLASTARIDIS P, KYRIAKIDOU P, CHALIOTIS A, et al. Estimating the total number of phosphoproteins and phosphorylation sites in eukaryotic proteomes[J]. GigaScience, 2017, 6(2): 1-11.

[89] WU Y, LI M, YANG M. Post-translational modifications in oocyte maturation and embryo development[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 645318.

[90] KANG H, PARK Y S, CHO D H, et al. Dynamics of histone H3 phosphorylation at threonine 3 during meiotic maturation in mouse oocytes[J]. Biochem Bioph Res Co, 2015, 458(2): 280-286.

[91] WANG Q, WEI H J, DU J, et al. H3 Thr3 phosphorylation is crucial for meiotic resumption and anaphase onset in oocyte meiosis[J]. Cell Cycle, 2016, 15 (2): 213-224.

[92] BAUMANN C, MA W, WANG X T, et al. Helicase LSH/Hells regulates kinetochore function, histone H3/Thr3 phosphorylation and centromere transcription during oocyte meiosis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4486.

[93] ZHANG D, TANG Z Y, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-580.

[94] LI L P, CHEN K S, WANG T Y, et al. Glis1 facilitates induction of pluripotency via an epigenome-metabolome-epigenome signalling cascade[J]. Nat Metab, 2020, 2(9): 882-892.

[95] HAGIHARA H, SHOJI H, OTABI H, et al. Protein lactylation induced by neural excitation[J]. Cell Rep, 2021, 37(2): 109820.

[96] YU J, CHAI P W, XIE M Y, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m(6)A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma[J]. Genome Biol, 2021, 22(1): 85.

[97] YANG W T, WANG P J, CAO P B, et al. Hypoxic in vitro culture reduces histone lactylation and impairs pre-implantation embryonic development in mice[J]. Epigenetics Chromatin, 2021, 14(1): 57.

[98] LIN J, JI Z Q, DI Z Y, et al. Overexpression of tfap2a in mouse oocytes impaired spindle and chromosome organization[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14376.