

综述

组蛋白翻译后修饰在卵巢功能调控中的作用

乐美玲^{1,2}, 曾连杰^{1,2}, 罗韬^{2,3}, 郑莉萍^{1,2,*}

¹南昌大学基础医学院; ²江西省生殖生理与病理重点实验室; ³南昌大学生命科学研究院, 南昌 330013

摘要: 卵巢是雌性哺乳动物的生殖器官, 担负着产生成熟卵子和分泌性激素的功能。卵巢的功能调控涉及细胞生长和分化相关基因的有序激活和抑制。近年研究发现组蛋白翻译后修饰因可影响DNA复制、损伤修复及基因转录活性, 且一些调节组蛋白修饰的酶为转录因子相关的共激活因子或共抑制因子, 在卵巢功能调控和相关疾病发生和发展中起重要作用。本文以卵泡发育和性激素分泌与作用的机制为主线, 概括常见组蛋白修饰(主要是乙酰化和甲基化)在生殖周期中的动态变化规律及其对重要分子事件的基因表达调控, 如组蛋白乙酰化的特殊动态变化对卵母细胞减数分裂的阻滞与恢复意义重大, 而组蛋白(尤其是H3K4)甲基化通过调控卵母细胞的染色质转录活性与减数分裂进程影响其成熟, 排卵前组蛋白乙酰化或甲基化亦可促进类固醇激素的合成与分泌等。最后简述了异常组蛋白翻译后修饰在两种常见卵泡发育障碍性疾病(早发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征)发生和发展中的作用。本综述将为理解卵巢功能的复杂调控机制和探索相关疾病的潜在治疗靶点提供有益参考。

关键词: 组蛋白翻译后修饰; 卵巢; 功能调控

Role of histone posttranslational modifications in the regulation of ovarian function

LE Mei-Ling^{1,2}, ZENG Lian-Jie^{1,2}, LUO Tao^{2,3}, ZHENG Li-Ping^{1,2,*}

¹Basic Medical College, Nanchang University; ²Key Laboratory of Reproductive Physiology and Pathology of Jiangxi Province; ³Life Science Research Institute of Nanchang University, Nanchang 330013, China

Abstract: The ovary is the reproductive organ of female mammals, which is responsible for producing mature eggs and secreting sex hormones. The regulation of ovarian function involves the ordered activation and repression of genes related to cell growth and differentiation. In recent years, it has been found that histone posttranslational modification can affect DNA replication, damage repair and gene transcriptional activity. Some regulatory enzymes mediating histone modification are co-activators or co-inhibitors associated with transcription factors, which play important roles in the regulation of ovarian function and the development of ovary-related diseases. Therefore, this review outlines the dynamic patterns of common histone modifications (mainly acetylation and methylation) during the reproductive cycle and their regulation of gene expression for important molecular events, focusing on the mechanisms of follicle development and sex hormone secretion and function. For example, the specific dynamics of histone acetylation are important for the arrest and resumption of meiosis in oocytes, while histone (especially H3K4) methylation affects the maturation of oocytes by regulating their chromatin transcriptional activity and meiotic progression. Besides, histone acetylation or methylation can also promote the synthesis and secretion of steroid hormones before ovulation. Finally, the abnormal histone posttranslational modifications in the development of two common ovarian diseases (premature ovarian insufficiency and polycystic ovary syndrome) are briefly described. It will provide a reference basis for understanding the complex regulation mechanism of ovarian function and further exploring the potential therapeutic targets of related diseases.

Keywords: histone posttranslational modification; ovary; functional regulation

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82160284, 81771583, 82160288), Main Academic Disciplines and Technology Leaders Training Program (No. 20194BCJ22005) and Key Projects of Science and Technology Program of Traditional Chinese Medicine of Jiangxi Province, China (No. 2021Z019).

*Corresponding author. E-mail: zhengliping@ncu.edu.cn

卵巢担负着机体产生成熟卵子和分泌性激素的功能。卵泡作为卵巢结构与功能的基本单位,其发育既是细胞外微环境和细胞内基因共同作用的结果,又受多细胞(如颗粒细胞、卵母细胞和内膜细胞)间的信号相互传导的影响^[1]。由此可见卵巢功能是由内而外多因素相互作用调控的结果,而异常的表现遗传修饰会导致卵巢功能异常,并介导卵巢相关疾病的发生。但表现遗传修饰具体分子机制,比如由环境所致基因转录组多样化的表现遗传变化,以及其与基因组 DNA 损伤、细胞信号通路失调之间的相互作用等内源性机制尚不清楚。近年来,组蛋白翻译后修饰作为染色质“中心调节器”、富含多样化的“遗传密码”信息受到广泛关注,我们与其他人的研究发现组蛋白翻译后修饰在哺乳动物中扮演重要角色^[2-5],其在卵巢功能调控方面可能具有广阔的研究前景。

组蛋白是染色质的结构蛋白,其与 DNA 共同组成染色质的基本单位——核小体^[6],目前有 5 种组蛋白类型,即 Histone 1 (H1)、Histone 2A (H2A)、Histone 2B (H2B)、Histone 3 (H3)、Histone 4 (H4)^[7]。其中核心组蛋白 (H2、H3、H4) N 端易与含量较多的赖氨酸和精氨酸残基形成甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化以及 ADP 核糖基化等常见共价修饰^[8],近年还发现了 β 羟基丁酰化^[9] 和戊二酰化^[10] 等新型修饰。组蛋白翻译后修饰主要通过两种途径影响基因表达:其一是酰基基团改变了组蛋白电荷状态,直接改变染色质高阶结构,从而影响 DNA 复制、损伤和修复;其二是通过募集组蛋白修饰特异性结合蛋白到染色质蛋白复合物中来影响基因转录活性^[8]。组蛋白翻译后修饰调控系统主要由酰基辅酶 A、酰基转移酶 (writer)、去酰基酶 (eraser) 和识别酰化的效应蛋白 (reader) 组成,调控系统成分异常可能导致组蛋白翻译后修饰失调与识别紊乱,导致疾病发生^[11]。本综述着重于卵子发生过程中的关键分子事件,梳理其生理机制及卵巢常见卵泡发育障碍疾病的病理机制,概述组蛋白翻译后修饰在其中的动态变化及对基因组的调控作用。

1 组蛋白翻译后修饰调控卵泡发育

1.1 组蛋白翻译后修饰在卵泡形成、发育成熟中的作用

大量研究表明,组蛋白翻译后修饰(主要是甲基化和乙酰化)参与卵子发生、发育成熟、排卵等

多个生物学过程。哺乳动物卵泡生长发育过程中,卵母细胞减数分裂是其成熟过程中的重要事件,对形成高质量的成熟卵母细胞至关重要。减数分裂进程中有许多特定发生的事件,包括减数分裂的阻滞与恢复、染色体联会、交叉互换、纺锤体组装与去组装等,其发生都需严密的基因调控,这就增加了特定组蛋白翻译后修饰模式参与调控的可能性^[12]。在排卵发生前,初级卵母细胞一直被阻滞在第一次减数分裂(减数分裂 I)前期^[1]。该过程的机制之一是初级卵母细胞内 cAMP 在活化蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 作用下,抑制中期促进因子 (M phase-promoting factor, MPF),防止初级卵母细胞进入减数分裂 I 中期 (metaphase I, MI)^[13]。有研究报道,促卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 可使该过程中的 PKA 介导 H3S10 磷酸化和 H3K14 乙酰化,进而激活颗粒细胞 (granulosa cells, GCs) 中 FSH 受体基因^[14],促进卵母细胞成熟。但减数分裂恢复后,H3S10 和 H3S28 磷酸化却作用于染色质凝集^[15],而染色质凝集不利于相关转录因子与基因启动子结合,阻碍基因转录,这代表着卵母细胞获得进一步成熟^[2]。此外,在卵母细胞成熟过程中有其独特的组蛋白乙酰化动态变化模式:正在生长的卵母细胞的整体乙酰化水平比完全成熟期的修饰水平高^[16],其中,减数分裂 I 前期卵母细胞中,大部分赖氨酸都被乙酰化,包括 H4K5、H4K8、H4K12、H4K16、H3K9 和 H3K14 乙酰化^[17]。且 Endo 等人证实猪卵母细胞 MI 的 H3K9 和 H4K5 完全去乙酰化,且 H3K14、H4K8、H4K12 的乙酰化水平也明显降低。但在减数分裂 I 后期,整体乙酰化又都开始增加,直至第二次减数分裂(减数分裂 II)中期 (metaphase II, MII) 再次降低至与 MI 相似水平^[18]。一般而言,组蛋白乙酰化是促进基因转录,组蛋白去乙酰化则使基因沉默^[19](简易机制图见图 1)。虽现阶段无法阐明上述组蛋白乙酰化修饰动态变化的具体生理意义,但其可能对卵母细胞减数分裂的阻滞与恢复有重大意义。

组蛋白乙酰化主要发生在 H3 和 H4 的尾部比较保守的赖氨酸残基上,由组蛋白乙酰基转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和组蛋白去乙酰基酶 (histone deacetylases, HDACs) 催化^[19]。其中,赖氨酸乙酰转移酶 8 (lysine acetyltransferases 8, KAT8) 可升高 H4K16 乙酰化水平来促进抗氧化基因表达,进而影响小鼠卵母细胞发育^[20]。与 HATs 相比,

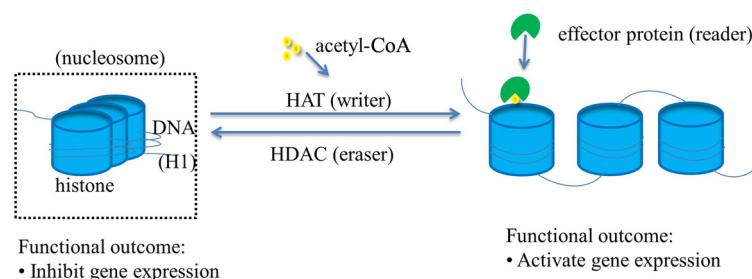


图 1. 组蛋白乙酰化和去乙酰化影响基因转录的简易机制图

Fig. 1. Simple diagram of mechanism by which histone acetylation and histone deacetylation affect gene transcription. HAT: histone acetyltransferases; HDAC: histone deacetylases.

HDACs 在卵巢中的调控作用研究较多。例如，小鼠母体 HDAC2 缺失会导致 H4K16 的高乙酰化，导致卵母细胞染色体异常分离和着丝粒功能紊乱，产生非整倍体配子^[21]。其次，在促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 激增后，卵母细胞内 HDAC3 表达下降，使双调蛋白编码基因 (amphiregulin, *Areg*) 启动区的 H3K14 乙酰化水平升高，有利于转录因子与该基因启动子结合，从而上调可介导促性腺素诱导的减数分裂恢复的表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)^[22]。这提示我们：HDAC3 可能成为提高体外成熟生育率的潜在靶点。就现有发现的 HDACs 来看，组蛋白乙酰化受 HDACs 但不限于其调控，因为 HDACs 是调控多种修饰方式的泛调控酶，比如甲基化和乙酰化在赖氨酸氨基上是相互排斥的，只有去乙酰化的赖氨酸上才能发生甲基化^[23]。这也说明组蛋白修饰方式、位点及调控系统之间相互联系，可探索内容极其丰富。

就目前研究看来，组蛋白甲基化主要与染色质转录活性有关。与乙酰化不同的是，组蛋白甲基化与基因激活 (H3K4, H3K36) 和转录抑制 (H3K9, H4K20) 都有关。其次，同一位点上修饰甲基数不同其意义也有所区别，比如 H3K9 和 H3K27 单甲基化参与基因激活，但同一位点 (H3K9, H3K27) 三甲基化却与转录抑制有关^[24]。其中，H3K4 甲基化几乎参与了卵泡发育的全过程，从原始卵泡形成、卵泡闭锁至卵子排出。值得注意的是，H3K4 单、二、三甲基化在非环绕核仁 (non-surround nucleolus, NSN) 卵母细胞中含量较低，但在转变为环绕核仁 (surround nucleolus, SN) 后其修饰水平升高，推测此变化可能影响卵母细胞成熟。且抑制 H3K4 三甲基化会影响纺锤体装配缺陷和染色体错位，导致减数分裂恢复异常，更加证实了此推测^[25, 26]。另外，Hanna 等人

发现，H3K4 三甲基化通常与启动子活性相关，但在卵子生长发育过程中的积累却与基因转录无关，猜测其可能是 DNA 甲基化的保护作用^[27]。早有相关研究证实 DNA 甲基化和 CpG 岛未甲基化区域会影响组蛋白甲基化修饰发生位点及其转移酶的招募^[28]。组蛋白甲基化由甲基转移酶 (lysine methyltransferase, KMTs) 和去甲基酶 (lysine demethyltransferase, KDMs) 调控，通过增加或去除甲基来修饰氨基酸残基^[29]。敲除甲基转移酶 KMT2B 可降低 H3K4 三甲基化，停滞在 MII 的卵母细胞表现为透明带和减数分裂纺锤体异常，导致不育^[30]。这些研究亦说明组蛋白 (尤其是 H3K4) 甲基化对卵母细胞中的染色质有着重要调控作用。

相较于组蛋白乙酰化和甲基化，其他组蛋白修饰方式在卵母细胞成熟过程中的参与作用研究较少。组蛋白泛素化主要参与细胞周期进程和转录调控，同时也参与某些组蛋白修饰转移酶的降解及磷酸化，进而影响组蛋白修饰水平^[31]。除此之外，H2B 泛素化可促进染色质重组和转录，确保遗传多样性和精确的染色体分离^[32]。虽然蛋白糖基化在雌性生殖系统里属较常见的蛋白修饰方式，但组蛋白糖基化在卵母细胞成熟过程中的具体作用及机制尚未明确。多萜醇磷酸-N-乙酰氨基葡萄糖磷酸转移酶 1 是一种参与蛋白糖基化的酶，敲除该基因会导致维持减数分裂进展的相关基因转录水平下降，从而发生卵泡发育缺陷和排卵减少^[33]。

1.2 组蛋白翻译后修饰在排卵后黄体化中的作用

排卵后涉及的主要事件包括未受精卵子衰老及排卵后颗粒细胞和内膜细胞黄体化^[1]。而参与其中的组蛋白修饰类型主要仍是乙酰化和甲基化。哺乳动物排卵后，激增的 LH 作用于黄体化颗粒细胞，使类固醇激素合成急性调节蛋白 (steroidogenic acute

regulatory protein, STAR) 调控区的 H4 乙酰化、H3K4 三甲基化升高, H3K9 和 H3K27 三甲基化降低, 抑制染色质凝集状态从而导致转录激活^[34]。其次, 排卵后卵母细胞中 H3K4 单、二、三甲基化再次上升^[35], 且后续研究证实 H3K4 甲基化可促进排卵后卵母细胞衰老^[36]。另有研究证明: 过表达卵母细胞中沉默信息调节因子 2 同源体 1 (silent mating type information regulator 2 homolog 1, SIRT1) 可以降低其 H3K9 乙酰化和 H3K4 甲基化水平, 延缓排卵后卵母细胞老化^[37]。这就为我们以 H3K4 甲基化调控酶为靶点延缓卵子衰老从而提高受孕率提供了可能。

2 组蛋白翻译后修饰调控卵巢内分泌功能

卵巢内分泌调节系统包括卵巢内生长分化因子 9 (growth differentiation factor 9, GDF9) 和骨形态发生蛋白 15 (bone morphogenetic factor 15, BMP15) 等非促性腺激素因子, FSH、LH 等促性腺激素和卵巢自身分泌的雌、孕激素等。常见且重要的卵泡发育相关激素包括抗缪勒氏管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH)、FSH、LH、雌激素和孕激素。其中 AMH 是转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 超家族成员, 对卵泡发育至关重要, 是衡量卵巢储备力的标志物^[1, 38]。Roy 等人揭示了 *Amh* 表达机制: BMP15 和 GDF9 协同 PI3K/AKT 和 SMAD2/3 通路, 招募 *Amh* 启动区的共激活因子 p300, 促进 H3K27 乙酰化, 进而激活 *Amh* 基因。同时他们还发现 FSH 会抑制 *Amh* 表达, 其通过招募 HDAC2 来降低 H3K27 乙酰化, 诱导转录抑制因子与 *Amh* 启动子结合^[39]。FSH 和 LH 精确控制雌、孕激素水平来确保卵泡成熟进程, 组蛋白修饰在此过程中发挥重要作用: 排卵前, FSH 受体中的 H3K9、H3K14 和 H4K8 乙酰化促其表达, 激活芳香化酶, 促进雌激素合成与分泌。并且 GCs 中的雌激素受体此时在 H3K27 乙酰化和 H3K36 三甲基化介导下也得以表达^[14, 40, 41]。

由此可见, 卵子产生不仅依赖于卵母细胞本身, 还依赖于与其交流密切且富含激素受体的 GCs, 因此掌握卵巢功能机制必须更加关注卵母细胞内的表观遗传变化、卵巢 GCs 对激素的“响应”与分泌及其他细胞外小分子的作用。发现更多介导卵母细胞发育成熟的相关因子可能也有助于揭示该过程的具体机制。此外, 应结合新兴的单细胞测序技术及整合测序数据分析, 比较不同物种的数据, 并基于多

个动物模型同时验证每个分子在细胞与组织层面上的功能, 进一步阐明卵巢中组蛋白翻译后修饰的调控系统及下游分子效应, 必将为理解卵巢功能的复杂调控机制和探索相关疾病的潜在治疗靶点提供有价值的启示。

3 组蛋白翻译后修饰在卵泡发育障碍性疾病中的调控作用

3.1 早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 中的异常组蛋白翻译后修饰

POI 是以卵母细胞数量和 / 或质量减少为特征的疾病。目前已知其致病因素包括遗传、社会环境、自身免疫、生活方式和医源性因素等^[42]。我们从该病表型 (原始卵泡耗竭) 和病因 (遗传因素) 两个方面来阐述组蛋白修饰在其中的作用。原始卵泡的维持与激活是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、TGF- β 等因子共同协调的结果, 其中 HDAC6 负调控 mTOR, 防止原始卵泡过早激活至耗竭^[43, 44]。虽目前没有研究明确 HDAC6 是否通过调控组蛋白修饰来影响疾病发生, 但也提示了组蛋白修饰效应在这一过程中的重要性, 同时推测 POI 可能在各种病因尤其是环境因素作用下影响 HDAC6 活性而使原始卵泡提前耗竭, 但这还有待进一步探索, 为防治 POI 提供依据。除此之外, AMH 作为 TGF- β 家族成员, 其水平随着年龄增长而下降, 若过早下降也会导致 POI^[40], 关于此激素的组蛋白修饰调控作用的研究可丰富对 POI 病理机制的认识 (见本文第 2 部分内容)。另外, 导致 POI 的遗传因素目前研究较多的有染色体异常和脆性 X 综合症相关基因 1 (fragile X mental retardation gene 1, *Fmr1*) 突变, *Fmr1* 基因突变是指 5' 端非翻译区中 CCG 重复序列增多, 而 CGG 序列重复过多会导致 H3K9 高甲基化, H3K4 低甲基化, 并且其中的整体组蛋白乙酰化水平低下, 使得 *Fmr1* 基因以诱导基因沉默前突变基因形式存在。而该基因在正常情况下组蛋白 H3、H4 应为高乙酰化, H3K4 为高甲基化, H3K9 为低甲基化。总之, 组蛋白翻译后修饰在 *Fmr1* 基因突变介导的 POI 中发挥了一定作用^[45, 46]。

POI 作为一种异常衰老疾病, 从细胞凋亡机制上看, 激素水平或其受体异常、代谢紊乱等因素相互影响会导致细胞凋亡。组蛋白翻译后修饰可能是影响细胞周期、物质代谢、激素质量与浓度等因素

的关键,而我们在生理性衰老及病理性早衰动物模型中筛选出了多种差异性表达的组蛋白翻译后修饰位点,并通过蛋白质翻译后修饰泛抗体筛选发现 H4K20 三甲基化修饰随小鼠月龄增加发生进行性、显著性上调^[3],相信进一步的探索将为研究 POI 发病机制开辟出新的道路。

3.2 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)中的组蛋白翻译后修饰缺陷

PCOS 是女性常见的内分泌紊乱性疾病,主要特点是高雄激素血症、无或少排卵和多囊卵巢,故该病发生与卵巢激素水平和质量密切相关^[47]。其中芳香化酶编码基因 *Cyp19a1* 可促进雄激素向雌激素转化,而 H3K9 二甲基化可促进 *Cyp19a1* 转录,当该修饰水平下降, *Cyp19a1* 介导的雌激素水平降低而雄激素增加^[48]。其他有关雌性激素产生与作用机制中的组蛋白修饰影响参见本文第 2 部分内容。此外, Eini 等人实验结果显示: H4K12 乙酰化的增加在减数分裂恢复期间会破坏染色质结构,导致染色体错位或导致染色体浓缩、分离异常而延迟成熟进程,进而导致窦前卵泡数目增加,形成多囊卵巢^[49]。目前关于 PCOS 疾病机制及相关组蛋白修饰异常变化的研究都只能证明两者具有相关性,其具体机制尤其是疾病中异常修饰的来源等相关研究内容目前较少,但也有研究指出环境毒理因素可改变组蛋白修饰,导致疾病发生^[50]。

4 总结与展望

卵泡作为卵巢功能及结构的基本单位,其发育是由多因素共同调控的结果。组蛋白翻译后修饰(主要是甲基化和乙酰化)可影响其发育过程中的基因正常有序的表达,从而调控卵巢功能(图 2)。因此,卵巢功能相关基因、细胞因子和相关通路是研究组蛋白翻译后修饰参与调控卵巢功能的重要着手点,揭示组蛋白翻译后修饰在卵巢生理及病理过程中的变化规律及尝试建立其调控系统与卵巢功能相关基因/蛋白/通路的联系将为理解卵巢生理机制和防治卵巢疾病提供新思路。此外,有研究发现不同组蛋白翻译后修饰方式可共同作用、相互影响,构成表观修饰调控网络^[51]。这说明了组蛋白翻译后修饰在卵巢功能调控中的丰富内涵,也提示我们组蛋白翻译后修饰构成的分子网络复杂且精细,需要利用精准、先进的分子手段与严密的实验设计展开相关研究,而识别组蛋白翻译后修饰的调控系统成分可为疾病治疗提供分子靶标。总之,揭示组蛋白翻译后修饰与卵巢生理/病理机制的分子网络在卵巢功能及卵巢相关疾病中的作用机制,尚有以下主要问题亟待解决:(1)组蛋白翻译后修饰在卵巢功能调控过程中的修饰水平变化规律;(2)组蛋白翻译后修饰位点及其调控系统组分;(3)组蛋白翻译后修饰调控系统与卵巢功能相关分子事件的关键基因/蛋白/通路的联系。通过探索卵巢功能调控的组蛋

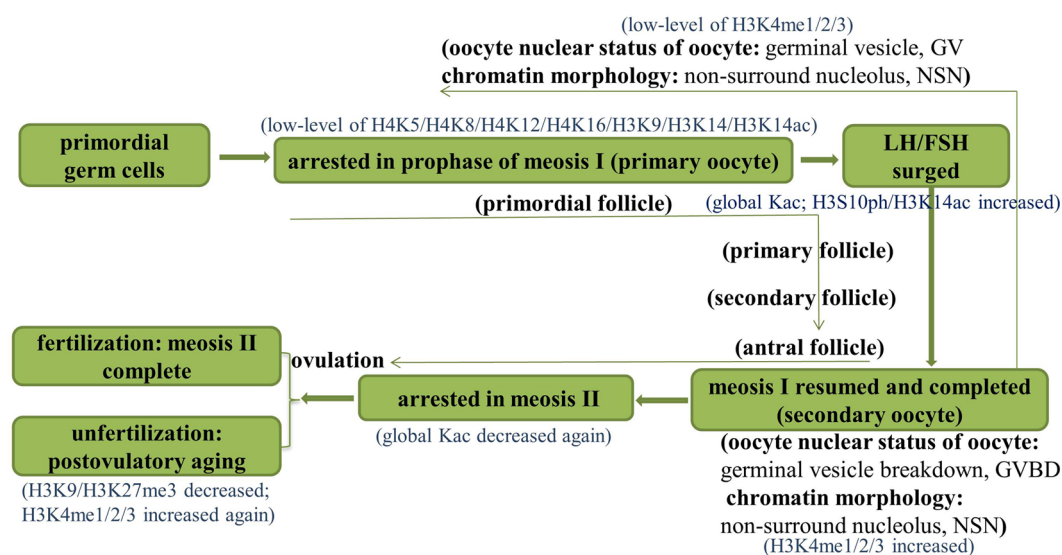


图 2. 卵泡发育过程中的部分组蛋白翻译后修饰类型及其水平变化

Fig. 2. Types and level changes of some histone posttranslational modifications during follicular development. LH: luteinizing hormone; FSH: follicle stimulating hormone.

白修饰密码, 可为保护和重塑卵巢功能提供新曙光。

参考文献

- Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17(2): 121–155.
- Ma F, Jiang S, Zhang CY. Recent advances in histone modification and histone modifying enzyme assays. *Expert Rev Mol Diagn* 2019; 19(1): 27–36.
- Wei M, Li J, Yan H, Luo T, Huang J, Yuan Y, Hu L, Zheng L. Physiological ovarian aging is associated with altered expression of post-translational modifications in mice. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2.
- Grosswendt S, Kretzmer H, Smith ZD, Kumar AS, Hetzel S, Wittler L, Klages S, Timmermann B, Mukherji S, Meissner A. Epigenetic regulator function through mouse gastrulation. *Nature* 2020; 584(7819): 102–108.
- Sangalli JR, Nociti RP, Del Collado M, Sampaio RV, da Silveira JC, Perecin F, Smith LC, Ross PJ, Meirelles FV. Characterization of histone lysine β -hydroxybutyrylation in bovine tissues, cells, and cumulus-oocyte complexes. *Mol Reprod Dev* 2022; 89(9): 375–398.
- Faserl K, Sarg B, Lindner HH. Application of CE-MS for the analysis of histones and histone modifications. *Methods* 2020; 184: 125–134.
- Sabari BR, Zhang D, Allis CD, Zhao Y. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18(2): 90–101.
- Fischle W, Wang Y, Allis CD. Histone and chromatin cross-talk. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15(2): 172–183.
- Xie Z, Zhang D, Chung D, Tang Z, Huang H, Dai L, Qi S, Li J, Colak G, Chen Y, Xia C, Peng C, Ruan H, Kirkey M, Wang D, Jensen LM, Kwon OK, Lee S, Pletcher SD, Tan M, Lombard DB, White KP, Zhao H, Li J, Roeder RG, Yang X, Zhao Y. Metabolic regulation of gene expression by histone lysine β -hydroxybutyrylation. *Mol Cell* 2016; 62(2): 194–206.
- Tan M, Peng C, Anderson KA, Chhoy P, Xie Z, Dai L, Park J, Chen Y, Huang H, Zhang Y, Ro J, Wagner GR, Green MF, Madsen AS, Schmiesing J, Peterson BS, Xu G, Ilkayeva OR, Muehlbauer MJ, Bräulke T, Mühlhausen C, Backos DS, Olsen CA, McGuire PJ, Pletcher SD, Lombard DB, Hirschey MD, Zhao Y. Lysine glutarylation is a protein posttranslational modification regulated by SIRT5. *Cell Metab* 2014; 19(4): 605–617.
- Tran TQ, Lowman XH, Kong M. Molecular pathways: metabolic control of histone methylation and gene expression in cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(15): 4004–4009.
- Vazquez BN, Blengini CS, Hernandez Y, Serrano L, Schindler K. SIRT7 promotes chromosome synapsis during prophase I of female meiosis. *Chromosoma* 2019; 128(3): 369–383.
- Arroyo A, Kim B, Yeh J. Luteinizing hormone action in human oocyte maturation and quality: signaling pathways, regulation, and clinical impact. *Reprod Sci* 2020; 27(6): 1223–1252.
- Salvador LM, Park Y, Cottom J, Maizels ET, Jones JC, Schillace RV, Carr DW, Cheung P, Allis CD, Jameson JL, Hunzicker-Dunn M. Follicle-stimulating hormone stimulates protein kinase A-mediated histone H3 phosphorylation and acetylation leading to select gene activation in ovarian granulosa cells. *J Biol Chem* 2001; 276(43): 40146–40155.
- Swain JE, Ding J, Brautigan DL, Villa-Moruzzi E, Smith GD. Proper chromatin condensation and maintenance of histone H3 phosphorylation during mouse oocyte meiosis requires protein phosphatase activity. *Biol Reprod* 2007; 76(4): 628–638.
- Tang LS, Wang Q, Xiong B, Hou Y, Zhang YZ, Sun QY, Wang SY. Dynamic changes in histone acetylation during sheep oocyte maturation. *J Reprod Dev* 2007; 53(3): 555–561.
- He M, Zhang T, Yang Y, Wang C. Mechanisms of oocyte maturation and related epigenetic regulation. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 654028.
- Endo T, Naito K, Aoki F, Kume S, Tojo H. Changes in histone modifications during *in vitro* maturation of porcine oocytes. *Mol Reprod Dev* 2005; 71(1): 123–128.
- Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature* 2007; 447(7143): 407–412.
- Yin S, Jiang X, Jiang H, Gao Q, Wang F, Fan S, Khan T, Jabeen N, Khan M, Ali A, Xu P, Pandita TK, Fan HY, Zhang Y, Shi Q. Histone acetyltransferase KAT8 is essential for mouse oocyte development by regulating reactive oxygen species levels. *Development* 2017; 144(12): 2165–2174.
- Ma P, Schultz RM. Histone deacetylase 2 (HDAC2) regulates chromosome segregation and kinetochore function via H4K16 deacetylation during oocyte maturation in mouse. *PLoS Genet* 2013; 9(3): e1003377.
- Wang H, Cai H, Wang X, Zhang M, Liu B, Chen Z, Yang T, Fang J, Zhang Y, Liu W, Han J, Guo Q, Zhang H, Wang H, Xia G, Wang C. HDAC3 maintains oocyte meiosis arrest by repressing amphiregulin expression before the LH surge. *Nat Commun* 2019; 10(1): 5719.
- Huang H, Lin S, Garcia BA, Zhao Y. Quantitative proteomic analysis of histone modifications. *Chem Rev* 2015; 115(6): 2376–2418.
- Barski A, Cuddapah S, Cui K, Roh TY, Schones DE, Wang Z, Wei G, Chepelev I, Zhao K. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell* 2007;

- 129(4): 823–837.
- 25 Yu C, Fan X, Sha QQ, Wang HH, Li BT, Dai XX, Shen L, Liu J, Wang L, Liu K, Tang F, Fan HY. CFP1 regulates histone H3K4 trimethylation and developmental potential in mouse oocytes. *Cell Rep* 2017; 20(5): 1161–1172.
- 26 Zhang M, Zhang S, Zhai Y, Han Y, Huang R, An X, Dai X, Li Z. Cycloleucine negatively regulates porcine oocyte maturation and embryo development by modulating N6-methyladenosine and histone modifications. *Theriogenology* 2022; 179: 128–140.
- 27 Hanna CW, Taudt A, Huang J, Gahurova L, Kranz A, Andrews S, Dean W, Stewart AF, Colomé-Tatché M, Kelsey G. MLL2 conveys transcription-independent H3K4 trimethylation in oocytes. *Nat Struct Mol Biol* 2018; 25(1): 73–82.
- 28 Rose NR, Klose RJ. Understanding the relationship between DNA methylation and histone lysine methylation. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839(12): 1362–1372.
- 29 Sha QQ, Zhang J, Fan HY. Function and regulation of histone H3 lysine-4 methylation during oocyte meiosis and maternal-to-zygotic transition. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 597498.
- 30 Andreu-Vieyra CV, Chen R, Agno JE, Glaser S, Anastassiadis K, Stewart AF, Matzuk MM. MLL2 is required in oocytes for bulk histone 3 lysine 4 trimethylation and transcriptional silencing. *PLoS Biol* 2010; 8(8): e1000453.
- 31 Mtango NR, Latham KE, Sutovsky P. Deubiquitinating enzymes in oocyte maturation, fertilization and preimplantation embryo development. *Adv Exp Med Biol* 2014; 759: 89–110.
- 32 Serrano-Quílez J, Roig-Soucase S, Rodríguez-Navarro S. Sharing marks: H3K4 methylation and H2B ubiquitination as features of meiotic recombination and transcription. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): 4510.
- 33 Li H, You L, Tian Y, Guo J, Fang X, Zhou C, Shi L, Su YQ. DPAGT1-mediated protein N-glycosylation is indispensable for oocyte and follicle development in mice. *Adv Sci (Weinh)* 2020; 7(14): 2000531.
- 34 Lee L, Asada H, Kizuka F, Tamura I, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Yamagata Y, Tamura H, Sugino N. Changes in histone modification and DNA methylation of the StAR and Cyp19a1 promoter regions in granulosa cells undergoing luteinization during ovulation in rats. *Endocrinology* 2013; 154(1): 458–470.
- 35 Seneda MM, Godmann M, Murphy BD, Kimmins S, Bordignon V. Developmental regulation of histone H3 methylation at lysine 4 in the porcine ovary. *Reproduction* 2008; 135(6): 829–838.
- 36 Wu YW, Li S, Zheng W, Li YC, Chen L, Zhou Y, Deng ZQ, Lin G, Fan HY, Sha QQ. Dynamic mRNA degradome analyses indicate a role of histone H3K4 trimethylation in association with meiosis-coupled mRNA decay in oocyte aging. *Nat Commun* 2022; 13(1): 3191.
- 37 Xing X, Zhang J, Wu T, Zhang J, Wang Y, Su J, Zhang Y. SIRT1 reduces epigenetic and non-epigenetic changes to maintain the quality of postovulatory aged oocytes in mice. *Exp Cell Res* 2021; 399(2): 112421.
- 38 Roly ZY, Backhouse B, Cutting A, Tan TY, Sinclair AH, Ayers KL, Major AT, Smith CA. The cell biology and molecular genetics of Müllerian duct development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2018; 7(3): e310.
- 39 Roy S, Gandra D, Seger C, Biswas A, Kushnir VA, Gleicher N, Kumar TR, Sen A. Oocyte-derived factors (GDF9 and BMP15) and FSH regulate AMH expression via modulation of H3K27AC in granulosa cells. *Endocrinology* 2018; 159(9): 3433–3445.
- 40 Shimizu K, Nakamura T, Bayasula, Nakanishi N, Kasahara Y, Nagai T, Murase T, Osuka S, Goto M, Iwase A, Kikkawa F. Molecular mechanism of FSHR expression induced by BMP15 in human granulosa cells. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(6): 1185–1194.
- 41 Matvere A, Teino I, Varik I, Kuuse S, Tiido T, Kristjuhan A, Maimets T. FSH/LH-dependent upregulation of Ahr in murine granulosa cells is controlled by PKA signaling and involves epigenetic regulation. *Int J Mol Sci* 2019; 20(12): 3068.
- 42 Wang SX (王世宣). Influencing factors, clinical evaluation and management strategy of ovarian aging. *J Pract Obstet Gynecol (实用妇产科杂志)* 2019; 35(11): 823–827 (in Chinese).
- 43 Giri R, Vincent AJ. Prevalence and risk factors of premature ovarian insufficiency/early menopause. *Semin Reprod Med* 2020; 38(4–05): 237–246.
- 44 Zhang T, He M, Zhao L, Qin S, Zhu Z, Du X, Zhou B, Yang Y, Liu X, Xia G, Chen T, Wang Y, Zhang H, Wang C. HDAC6 regulates primordial follicle activation through mTOR signaling pathway. *Cell Death Dis* 2021; 12(6): 559.
- 45 Eslami H, Eslami A, Favaedi R, Asadpour U, Zari Moradi S, Eftekhari-Yazdi P, Madani T, Shahhoseini M, Mohseni Meybodi A. Epigenetic aberration of FMR1 gene in infertile women with diminished ovarian reserve. *Cell J* 2018; 20(1): 78–83.
- 46 Rehnitz J, Alcoba DD, Brum IS, Dietrich JE, Youness B, Hinderhofer K, Messmer B, Freis A, Strowitzki T, Germeyer A. FMR1 expression in human granulosa cells increases with exon 1 CGG repeat length depending on ovarian reserve. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1): 65.
- 47 Lee I, Alur-Gupta S, Gallop R, Dokras A. Postpartum weight retention in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224(1): 76.e1–76.e10.

- 48 Huang X, Wu B, Chen M, Hong L, Kong P, Wei Z, Teng X. Depletion of exosomal circLDLR in follicle fluid derepresses miR-1294 function and inhibits estradiol production via CYP19A1 in polycystic ovary syndrome. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(15): 15414–15435.
- 49 Eini F, Novin MG, Joharchi K, Hosseini A, Nazarian H, Piryaei A, Bidadkosh A. Intracytoplasmic oxidative stress reverses epigenetic modifications in polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev* 2017; 29(12): 2313–2323.
- 50 Nilsson E, Klukovich R, Sadler-Riggleman I, Beck D, Xie Y, Yan W, Skinner MK. Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian pathology and granulosa cell epigenome and transcriptome alterations: ancestral origins of polycystic ovarian syndrome and primary ovarian insufficiency. *Epigenetics* 2018; 13(8): 875–895.
- 51 Sha QQ, Zhu YZ, Xiang Y, Yu JL, Fan XY, Li YC, Wu YW, Shen L, Fan HY. Role of CxxC-finger protein 1 in establishing mouse oocyte epigenetic landscapes. *Nucleic Acids Res* 2021; 49(5): 2569–2582.