

组蛋白乙酰化与哺乳动物生殖

杨 慧^{1,2} 张昌军¹ 刁红录^{1*}

(¹湖北医药学院附属人民医院生殖医学中心, 十堰 442000; ²武汉大学中南医院, 武汉 430071)

摘要 组蛋白乙酰化是表观遗传修饰方式之一, 在哺乳动物生殖活动中的作用至关重要, 它参与哺乳动物精子发生、卵母细胞成熟和胚胎发育以及子宫内膜基质细胞蜕膜化等生殖过程。组蛋白乙酰化水平和功能的异常可导致生殖细胞生成障碍从而致使胚胎死亡, 还可影响子宫内膜容受性和蜕膜化的发生。此外, 组蛋白乙酰化与胎盘的功能也密切相关。组蛋白乙酰化修饰的进一步研究将为不孕不育病因的阐明和治疗提供理论基础, 对人类优生优育意义重大。

关键词 组蛋白乙酰化; 哺乳动物; 精子发生; 卵母细胞; 子宫内膜; 胎盘; 生殖

Histone Acetylation and Mammalian Reproduction

Yang Hui^{1,2}, Zhang Changjun¹, Diao Honglu^{1*}

(¹Reproductive Medicine Center, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China;

²Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract Histone acetylation is one of epigenetic modifications. It plays an important role in mammalian reproductive activity. It is involved in mammalian spermatogenesis, oocyte maturation, embryo development, endometrial stromal cell decidualization and other reproductive processes. Abnormal levels of histone acetylation and function can lead to germ cell formation disorders and cause embryonic death, also can affect the endometrial receptivity and decidualization. In addition, histone acetylation and placental function are also closely related. Further study of histone acetylation modification will provide the theoretical basis for the clinical infertility treatment, which is of great significance for better human prenatal and postnatal care.

Keywords histone acetylation; mammals; spermatogenesis; oocytes; endometrium; placenta; reproduction

1 组蛋白乙酰化

表观遗传修饰是指不改变DNA序列的情况下, 基因功能可遗传和可逆的修饰, 包括DNA甲基化和组蛋白修饰等。组蛋白修饰中, 赖氨酸残基的乙酰化可以引发染色质的重组、重塑, 也可以影响基因的表达^[1]。组蛋白尾端不同残基的乙酰化是基因动态调控细胞增殖、分化和凋亡的重要因素^[2]。

组蛋白乙酰化主要由组蛋白乙酰化酶(histone acetylases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone de-

acetylases, HDACs)催化完成, 去乙酰化酶活性受到抑制后乙酰化水平升高。目前已知的HATs有五类, 即GNAT(GCN5-related N-acetyltransferases)家族[GCN5(general control non-derepressible 5)、p300/CBP相关因子(p300/CBP associated factor, PCAF)、延伸复合物蛋白3(elongator complex protein 3, Elp3)等]、p300/CREB结合蛋白(p300/CREB-binding protein, p300/CBP)家族、TATA结合蛋白相关因子(TATA binding protein associated factor, TAFII250)家族、核

收稿日期: 2016-09-13 接受日期: 2017-01-04

湖北省自然科学基金(批准号: 2015CFB543)和湖北医药学院创新团队(批准号: 2014CXX03、FDFR201604)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0719-8637121, E-mail: hldiao1976@hotmail.com

Received: September 13, 2016 Accepted: January 4, 2017

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province of China (Grant No.2015CFB543) and the Foundation for Innovative Research Team of Hubei University of Medicine (Grant No.2014CXX03, FDFR201604)

*Corresponding author. Tel: +86-719-8637121, E-mail: hldiao1976@hotmail.com

网络出版时间: 2017-03-20 10:56:03

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170320.1056.006.html>

受体共激活因子家族[类固醇受体共活化剂(steroid receptor coactivator, SRC)、甲状腺和视黄酸受体激活剂(activator of the thyroid and retinoic acid receptor, ACTR)、转录中介因子2(transcriptional intermediary factor 2, TIF2)等]以及MYST家族[MOF(males absent on the first)、Tip60(tat-interactive protein 60 kDa)、单核细胞白血病锌指结构(mono-cytic leukemic zinc finger, MOZ)、MOZ相关因子(MOZ-related factor, MORF)、结合ORC1的组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase binding to ORC1, HBO1)等^[3]。HDACs分为I类(HDAC1、HDAC2、HDAC8)、II类(HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9、HDAC10)、III类(长寿蛋白sirtuins)、IV类(HDAC11)^[4]。组蛋白乙酰化修饰是基因表达调控的重要机制。一般而言,组蛋白乙酰化与基因转录相关,而组蛋白去乙酰化与基因沉默相关。组蛋白乙酰化大多发生在核心组蛋白N-端的赖氨酸残基上,其中存在于组蛋白H3(H3K9、H3K14)和H4(H4K5、H4K8、H4K12、H4K16)的6个赖氨酸位点是组蛋白乙酰化的关键位点^[5]。此外,还有H3K18、H3K27、H3K23、H3K56等位点。

精原细胞和卵原细胞经过两次减数分裂产生精细胞和卵细胞,精细胞再经过一系列变态发育形成精子。精子与卵细胞结合后形成的受精卵经过有丝分裂形成囊胚,囊胚植入处于接受态的子宫内膜,经过一系列细胞分裂、分化形成胚胎。子宫内膜基质细胞发生蜕膜化对胚胎着床和维持妊娠非常重要。胎盘形成后,胎儿通过胎盘与母体进行物质交换,此外,胎盘还有防御、分泌等功能。在哺乳动物生殖过程中的精子发生,卵母细胞成熟和胚胎发育以及子宫内膜基质细胞蜕膜化等过程都有组蛋白乙酰化模式及乙酰化水平的改变,说明组蛋白乙酰化在哺乳动物生殖活动中发挥重要作用。

2 组蛋白乙酰化与生殖

2.1 组蛋白乙酰化与精子发生

哺乳动物的精子发生是一个高度复杂的细胞分裂和分化过程,包括自我更新、减数分裂和染色质重塑,涉及到错综复杂的基因表达调控过程,其中任何一个环节出错都可能导致雄性不育。

精原细胞经过两次减数分裂形成精细胞,圆形精细胞经过变态发育成为精子。其中,第一次减数

分裂前期又分为细线期、偶线期、粗线期、双线期和终变期。组蛋白乙酰化贯穿于整个精子发生的过程,在精子发生过程中核心组蛋白,尤其是组蛋白H4的高度乙酰化在组蛋白和鱼精蛋白的转换中发挥重要作用。在小鼠精子发生过程中,乙酰化的H3K9、H3K18和H3K23在生殖细胞分化的特定阶段都发生了动态变化。利用免疫组织化学连续切片法检测小鼠睾丸组织发现,精原细胞中乙酰化的H3K9、H3K18和H3K23呈强阳性信号,在精母细胞粗线期这些乙酰化信号降低,进入精子细胞伸长阶段又重新乙酰化并达到峰值^[6]。

精子发生的过程需要组蛋白乙酰化的精确调控,组蛋白乙酰化水平的异常与雄性不育密切相关。在雄性小鼠腹腔内注射HDACs抑制剂NaPB后圆形精细胞形态异常且H3K9、H3K18乙酰化水平增加,此外,应用NaPB后活性氧的积累诱导圆形精细胞发生凋亡^[7]。用shRNA质粒转染技术降低乙酰化酶SRC1活性导致H3低乙酰化状态,从而诱发基因转录在圆形精细胞形成之前终止,最终导致圆形精细胞凋亡,说明组蛋白乙酰化和去乙酰化的平衡对精细胞的分化非常重要^[7]。给性成熟雄性小鼠皮下注射组蛋白去乙酰化酶HDACs抑制剂曲古抑菌素A(trichostatin-A, TSA)可以导致以下结果:组蛋白去乙酰化酶活性显著降低;表达在睾丸体细胞(包括支持细胞、间质细胞、管周细胞和巨噬细胞)和p53凋亡通路的基因转录增加;精母细胞在粗线期发生程序性细胞死亡。然而,TSA处理后基本未见减数分裂特异性的基因发生改变^[8]。这些结果表明,TSA是通过一种间接的机制损害减数分裂从而导致雄性不育,TSA破坏睾丸体细胞和生殖细胞之间的旁分泌平衡和血睾屏障的稳定,进而间接导致精母细胞通过p53通路发生程序性死亡。

2.2 组蛋白乙酰化与卵母细胞成熟

卵母细胞的成熟包括细胞核的成熟和细胞质的成熟,这两部分对于随后的受精和胚胎发育是必不可少的。在卵母细胞生长发育过程中,组蛋白乙酰化修饰参与了染色质结构的改变和基因表达的调控,并且在不同物种的卵母细胞中组蛋白乙酰化模式是不同的。

在卵母细胞成熟过程中,组蛋白乙酰化是一个减数分裂依赖、赖氨酸残基特异性的过程。随着减数分裂重新启动,在哺乳动物卵母细胞中可以检测

到组蛋白乙酰化的明显改变,提示组蛋白乙酰化在这一时期发挥着重要的功能。在猪卵母细胞成熟过程中,H3K9、H3K14和H3K18乙酰化均可在生发泡I期中检测到,随后,H3K9乙酰化在终变期消失,H3K14和H3K18乙酰化在第一次减数分裂中期消失^[9]。在这一过程中用TSA处理后检测H3K14乙酰化状态,发现TSA抑制卵母细胞生发泡破裂且H3K14仍处于乙酰化状态,而对照组已进入第二次减数分裂中期并伴随着H3K14的去乙酰化状态^[9]。这些现象说明,TSA可以延迟生发泡破裂期的启动,组蛋白乙酰化状态对卵母细胞成熟至关重要。

HDACs在卵母细胞成熟过程中发挥重要作用,HDACs的功能紊乱会导致组蛋白高度乙酰化,改变减数分裂的进程,形成异常纺锤体和非整倍体^[10]。在人卵母细胞成熟过程中,H3K9的不充分乙酰化影响染色体重塑,最后使卵母细胞失去发育成熟的能力^[11]。减数分裂期组蛋白去乙酰化障碍会引起小鼠受精的卵母细胞发生非整倍体异常,最终导致胚胎在早期发育过程中死亡^[12]。组蛋白去乙酰化酶HDAC1和HDAC2是卵母细胞成熟过程重要的调节因子,有研究表明,HDAC1和HDAC2基因同时突变可引起小鼠次级卵母细胞数量减少,还可以使卵母细胞的发育停滞在减数分裂中期而不能发生卵泡破裂,最后导致小鼠不能生育。此外,HDAC1和HDAC2的功能可以互相补偿,且HDAC2在卵母细胞发育中的作用更为重要^[13]。视网膜母细胞瘤结合蛋白P48(retinoblastoma binding protein P48, RBBP48)是一种小鼠卵母细胞成熟过程中组蛋白去乙酰化的调节因子,小鼠缺失RBBP48会在第一次减数分裂中期形成异常纺锤体,排出有缺陷的第一极体,并使染色体发生错位,并且在第二次减数分裂时形成非整倍体^[14]。

排卵后的成熟卵母细胞在延长的培养过程中发生的退化称为排卵后老化。体外培养小鼠卵母细胞,发现卵母细胞在排卵后老化的过程中H3K14、K4K8和H4K12乙酰化水平逐渐增高,在培养基中加入组蛋白去乙酰化酶抑制剂TSA诱导组蛋白高度乙酰化可以促进小鼠卵母细胞排卵后老化,进而导致受精率的下降并且影响随后的胚胎发育^[15-16]。

高龄能够影响卵母细胞减数分裂MII期H4K12的乙酰化。通过分析人卵母细胞中组蛋白H4不同赖氨酸(H4K5、H4K8、H4K12和H4K16)的乙酰化

状态,在高龄妇女的卵母细胞中频繁发现残余乙酰化的H4K12,而且含有残余乙酰化的H4K12的卵母细胞发生染色体错位的风险增加^[17]。控制性超促排卵是辅助生殖技术中主要的应用手段,但控制性促排卵可能改变卵母细胞的表观遗传修饰。研究发现,促排卵受精后受精卵中与基因转录相关的H3K9和H3K14的乙酰化水平比正常受精卵中高了50%,这种改变使得卵母细胞的表观基因组不能正确地调控随后胚胎发育过程中的基因表达^[18],其具体机制有待进一步研究。

2.3 组蛋白乙酰化与胚胎发育

胚胎发育是一个复杂的过程,组蛋白乙酰化、去乙酰化在这一过程中呈现出动态变化并发挥重要作用。

小鼠受精后6 h,组蛋白乙酰化可以引发DNA复制和基因转录。在正常情况下,小鼠受精6 h后雌雄原核中H4K12的乙酰化主要分布在中央区域。随着受精卵的发育,H4K12的乙酰化在中央区域减少而在外周增多。用TSA在卵母细胞减数分裂成熟期处理小鼠卵母细胞,发现其不能形成原核或形成形态异常的原核,而且H4K12乙酰化水平在受精6 h后降低,在8~10 h主要分布在外周,这种模式改变在雄原核中更明显。随着胚胎的发育,含有异常原核的受精卵比例下降,乙酰化水平也恢复到与对照组相当的水平。但是TSA处理过的卵母细胞其囊胚形成率较正常对照组显著降低,说明其胚胎发育潜能较对照组降低。这表明,雌雄原核的乙酰化状态对胚胎的形成和正常发育意义重大^[16]。

HDACs对胚胎发育及存活有着关键性的作用。其中,HDAC1对于植入前胚胎的发育至关重要,它参与二细胞期胚胎发育过程中转录抑制状态的启动,通过RNA干扰技术使HDAC1减少,从而诱导组蛋白H4高度乙酰化并使胚胎发育延迟^[19]。此外,小鼠缺失HDAC1会导致胚胎在E10.5死亡,缺失的HDAC3胚胎会由于原肠胚形成缺陷大约在E9.5死亡^[20-21]。

组蛋白乙酰化在胚胎干细胞分化中有重要作用。在体外培养人胚胎干细胞过程中,开始的4 d内乙酰化的H3K9水平降低,之后,伴随着神经分化又增高。另外,在0~4 d用HDACs抑制剂处理有助于保持胚胎干细胞的全能性并抑制神经分化。但是,在4~8 d HDACs抑制剂却能够促进神经分化^[22]。以

上说明, 组蛋白乙酰化在多能性胚胎干细胞和神经前体细胞中发挥重要作用。在胚胎干细胞分化为神经前体细胞的过程中, 发生了H3K27三甲基化和H3K27乙酰化的转变^[23], 这说明, H3K27的乙酰化水平的改变在胚胎干细胞正常的分化过程以及神经系统的正常发育中是必需的。

以上结果表明, 组蛋白乙酰化和去乙酰化的平衡以及动态变化对胚胎发育意义重大, 而HDACs是这些过程中至关重要的因素。HDACs的时空特异性分布确保胚胎的正常发育, HDACs功能受损后, 组蛋白乙酰化/去乙酰化水平失衡, 进而导致细胞内环境紊乱, 胚胎干细胞不能正常分化, 各重要器官不能形成, 最终导致胚胎死亡。

2.4 组蛋白乙酰化与子宫内膜

在整个月经周期中, *HDAC1*、*HDAC2*和*HDAC3* mRNA组成型表达在人子宫内膜, 而其相应蛋白质水平发生微妙的变化。在分泌期HDAC2增加, 在月经第6~10 d子宫内膜表面上皮中HDAC3减少。此外, 增殖期子宫内膜HDAC1、HDAC3 mRNA和蛋白质水平在不同的妇女中变化很大^[24]。在雌激素调节子宫内膜细胞增殖和分化的过程中, 组蛋白乙酰化也在其中发挥作用^[25]。给切除卵巢的小鼠同时注射TSA和雌激素, 通过与单独给予雌激素的小鼠比较, 发现小鼠子宫重量增加, 不正常的腺体和非典型的子宫内膜增生增多, 而且上皮细胞、基质细胞和肌层细胞中的雌激素 α 受体和孕激素受体减少, 腔上皮和腺上皮中 β -蛋白(β -catenin)的表达也减弱, 说明TSA有促进细胞增殖和形态发生的功能^[26]。

子宫内膜蜕膜化对于胚胎着床和妊娠维持至关重要。在雌、孕激素存在的条件下, 体外培养子宫内膜基质细胞(endometrial stromal cell, ESC)可以模拟ESC在体内的蜕膜化转变, 在ESC发生蜕膜化时组蛋白H3和H4被乙酰化, 乙酰化的H4与蜕膜化标志分子胰岛素样生长因子结合蛋白-1(insulin-like growth factor binding protein-1, IGFBP-1)有关, 用TSA处理蜕膜化细胞可以上调IGFBP-1的表达, 同时增强H4的乙酰化水平^[25]。这些结果表明, 组蛋白乙酰化修饰参与子宫内膜基质细胞的蜕膜化, 且TSA有增强蜕膜化的潜能。

在cAMP诱导子宫内膜基质细胞蜕膜化的过程中, *IGFBP-1*基因的表达与*IGFBP-1*启动子区域的组蛋白高度乙酰化有关, 这种高度乙酰化水平

可能使转录因子C/EBP- β (CCAAT/enhancer-binding protein- β)易于接近*IGFBP-1*启动子区域^[27]。此外, 有研究表明, C/EBP- β 是通过改变*IGFBP-1*和*PRL*(prolactin)启动子区域的乙酰化状态来调节其表达的, 在未蜕膜化细胞中乙酰化的H3K27水平很低, 而在cAMP诱导的*IGFBP-1*和*PRL*的启动子区域乙酰化的H3K27水平增高^[28]。这些结果表明, 组蛋白乙酰化的动态变化对子宫内膜形态和功能的周期性变化以及子宫内接受态和膜蜕膜化非常重要。

2.5 组蛋白乙酰化与胎盘

胎盘是维持胎儿在子宫内发育的重要器官, 具有物质交换、代谢、防御和合成功能。胎盘产生的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)参与调节妊娠期的长短, 随着妊娠的进展, 母体血液中CRH的浓度以指数方式上升, 在人足月胎盘中, H3K9乙酰化的动态改变参与*CRH*基因的表达^[29]。糖皮质激素诱导RelB/p52、CBP和HDAC1形成转录复合物, 这个复合物可以引发H3K9乙酰化与去乙酰化的动态改变, 从而诱导人足月胎盘中*CRH*基因的表达。

来源于胎儿面胎盘的间充质干细胞(fetal placental mesenchymal stem cells, fPMSCs)保持了间充质干细胞的特性, 体外培养fPMSCs时, 伴随着HDACs活性和HDACs亚型HDAC4、HDAC5和HDAC6表达的增加, 乙酰化修饰模式发生了改变, 同时组蛋白H3/H4乙酰化水平发生了下调。在乙酰化水平改变的同时, 致癌基因*Oct4*(octamer-binding transcription factor 4)、*Sox2*[(sex determining region Y)-box 2]和*TERT*(telomerase reverse transcriptase)的表达在细胞增殖期后减少, 值得注意的是, 致癌基因*Oct4*的下调与乙酰化的改变关系密切^[30]。这表明, HDACs可能有助于维持fPMSCs的生物学功能并降低自发癌变的机率。

3 结语

近年来, 表观遗传修饰越来越受到人们的广泛关注。随着研究的深入, 组蛋白修饰的许多相关的作用以及作用途径被鉴定揭示, 还有众多的修饰位点被发现, 但是仍然有许多组蛋白修饰的研究需要我们去发现和证明。目前, 对于组蛋白修饰的研究仅仅是一个开始, 组蛋白乙酰化作为一种重要的表观遗传修饰方式, 其在哺乳动物生殖活动中意义重

大。虽然对其作用机理的研究表明, 组蛋白乙酰化可以引发染色质的重组、重塑, 也可以影响基因的表达, 但是我们还不知道是否存在一种修饰的密码调控组蛋白的修饰过程。进一步研究组蛋白乙酰化/去乙酰化修饰在哺乳动物配子形成和胚胎发育过程中的调控作用, 将对阐明不孕不育的病因、胚胎发育异常的分子基础有重要意义, 也为出生后遗传表型异常的机制研究奠定基础, 同时, 对提高辅助生殖体外胚胎培养的胚胎生存率和降低出生缺陷儿都具有重要意义。

参考文献 (References)

- Natsume-Kitatani Y, Shiga M, Mamitsuka H. Genome-wide integration on transcription factors, histone acetylation and gene expression reveals genes co-regulated by histone modification patterns. *PLoS One* 2011; 6(7): e22281.
- Vempati RK, Jayani RS, Notani D, Sengupta A, Galande S, Halder D. p300-mediated acetylation of histone H3 lysine 56 functions in DNA damage response in mammals. *J Biol Chem* 2010; 285(37): 28553-64.
- Wynne Aherne G, Rowlands MG, Stimson L, Workman P. Assays for the identification and evaluation of histone acetyltransferase inhibitors. *Methods* 2002; 26(3): 245-53.
- Kofman AE, Huszar JM, Payne CJ. Transcriptional analysis of histone deacetylase family members reveal similarities between differentiating and aging spermatogonial stem cells. *Stem Cell Rev* 2013; 9(1): 59-64.
- Gu L, Wang Q, Sun QY. Histone modifications during mammalian oocyte maturation: Dynamics, regulation and functions. *Cell Cycle* 2010; 9(10): 1942-50.
- Song N, Liu J, An S, Nishino T, Hishikawa Y, Koji T. Immunohistochemical analysis of histone H3 modifications in germ cells during mouse spermatogenesis. *Acta Histochem Cytochem* 2011; 44(4): 183-90.
- Dai L, Endo D, Akiyama N, Yamamoto-Fukuda T, Koji T. Aberrant levels of histone H3 acetylation induce spermatid anomaly in mouse testis. *Histochem Cell Biol* 2015; 143(2): 209-24.
- Fenic I, Hossain HM, Sonnack V, Tchatalbachev S, Thierer F, Trapp J, *et al.* *In vivo* application of histone deacetylase inhibitor trichostatin-a impairs murine male meiosis. *J Androl* 2008; 29(2): 172-85.
- Bui HT, Van Thuan N, Kishigami S, Wakayama S, Hikichi T, Ohta H, *et al.* Regulation of chromatin and chromosome morphology by histone H3 modifications in pig oocytes. *Reproduction* 2007; 133(2): 371-82.
- 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.
- Huang J, Li T, Ding CH, Brosens J, Zhou CQ, Wang HH, *et al.* Insufficient histone-3 lysine-9 deacetylation in human oocytes matured *in vitro* is associated with aberrant meiosis. *Fertil Steril* 2012; 97(1): 178-84.
- Akiyama T, Nagata M, Aoki F. Inadequate histone deacetylation during oocyte meiosis causes aneuploidy and embryo death in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(19): 7339-44.
- Ma P, Pan H, Montgomery RL, Olson EN, Schultz RM. Compensatory functions of histone deacetylase 1 (HDAC1) and HDAC2 regulate transcription and apoptosis during mouse oocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(8): E481-9.
- Balboula AZ, Stein P, Schultz RM, Schindler K. RBBP4 regulates histone deacetylation and bipolar spindle assembly during oocyte maturation in the mouse. *Biol Reprod* 2015; 92(4): 105.
- Huang JC, Yan LY, Lei ZL, Miao YL, Shi LH, Yang JW, *et al.* Changes in histone acetylation during postovulatory aging of mouse oocyte. *Biol Reprod* 2007; 77: 666-70.
- Suo L, Meng QG, Pei Y, Yan CL, Fu XW, Bunch TD, *et al.* Changes in acetylation on lysine 12 of histone H4 (acH4K12) of murine oocytes during maternal aging may affect fertilization and subsequent embryo development. *Fertil Steril* 2010; 93(3): 945-51.
- van den Berg IM, Eleveld C, van der Hoeven M, Birnie E, Steegers EA, Galjaard RJ, *et al.* Defective deacetylation of histone4 K12 in human oocytes associated with advanced maternal age and chromosome misalignment. *Hum Reprod* 2011; 26(5): 1181-90.
- Huffman SR, Pak Y, Rivera RM. Superovulation induces alterations in the epigenome of zygotes, and results in differences in gene expression at the blastocyst stage in mice. *Mol Reprod Dev* 2015; 82(3): 207-17.
- Ma P, Schultz RM. Histone deacetylase 1 (HDAC1) regulates histone acetylation, development, and gene expression in preimplantation mouse embryos. *Dev Biol* 2008; 319(1): 110-20.
- Dovey OM, Foster CT, Cowley SM. Histone deacetylase 1 (HDAC1), but not HDAC2, controls embryonic stem cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(18): 8242-7.
- Montgomery RL, Potthoff MJ, Haberland M, Qi X, Matsuzaki S, Humphries KM, *et al.* Maintenance of cardiac energy metabolism by histone deacetylase 3 in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(11): 3588-97.
- Qiao Y, Wang R, Yang X, Tang K, Jing N. Dual roles of histone H3 lysine 9 acetylation in human embryonic stem cell pluripotency and neural differentiation. *J Biol Chem* 2015; 290(4): 2508-20.
- Pasini D, Malatesta M, Jung HR, Walfridsson J, Willer A, Olsson L, *et al.* Characterization of an antagonistic switch between histone H3 lysine 27 methylation and acetylation in the transcriptional regulation of Polycomb group target genes. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(15): 4958-69.
- Krusche CA, Vloet AJ, Classen-Linke I, von Rango U, Beier HM, Alfer J. Class I histone deacetylase expression in the human cyclic endometrium and endometrial adenocarcinomas. *Hum Reprod* 2007; 22(11): 2956-66.
- Sakai N, Maruyama T, Sakurai R, Masuda H, Yamamoto Y, Shimizu A, *et al.* Involvement of histone acetylation in ovarian steroid-induced decidualization of human endometrial stromal cells. *J Biol Chem* 2003; 278(19): 16675-82.
- Gunin AG, Kapitova IN, Suslonova NV. Effects of histone

- deacetylase inhibitors on estradiol-induced proliferation and hyperplasia formation in the mouse uterus. *J Endocrinol* 2005; 185(3): 539-49.
- 27 Tamura I, Asada H, Maekawa R, Tanabe M, Lee L, Taketani T, *et al.* Induction of IGFBP-1 expression by cAMP is associated with histone acetylation status of the promoter region in human endometrial stromal cells. *Endocrinology* 2012; 153(11): 5612-21.
- 28 Tamura I, Sato S, Okada M, Tanabe M, Lee L, Maekawa R, *et al.* Importance of C/EBP β binding and histone acetylation status in the promoter regions for induction of IGFBP-1, PRL, and Mn-SOD by cAMP in human endometrial stromal cells. *Endocrinology* 2014; 155(1): 275-86.
- 29 Di Stefano V, Wang B, Parobchak N, Roche N, Rosen T. RelB/p52-mediated NF- κ B signaling alters histone acetylation to increase the abundance of corticotropin-releasing hormone in human placenta. *Sci Signal* 2015; 8(391): ra85.
- 30 Zhu Y, Song X, Han F, Li Y, Wei J, Liu X. Alteration of histone acetylation pattern during long-term serum-free culture conditions of human fetal placental mesenchymal stem cells. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117068.