

谷少轩, 杨春彦, 周婷婷, 等. 畜禽肌肉发育过程中表观遗传修饰研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (3): 135-142.

GU S X, YANG C Y, ZHOU T T, et al. Progress in research on epigenetic modification during muscle development in livestock and poultry [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (3): 135-142.

## 畜禽肌肉发育过程中表观遗传修饰研究进展

谷少轩, 杨春彦, 周婷婷, 陈安琪, 姚佳琪, 陈国宏, 常国斌, 王志秀\*

(扬州大学动物科学与技术学院, 江苏 扬州 225009)

**摘要:** 肌肉生长发育是畜禽生产性能的重要指标之一, 受多种成肌调节因子的影响。表观遗传修饰是指在没有改变 DNA 序列的情况下, 通过改变染色质结构和 DNA 甲基化等方式来调控基因表达。在动物体肌肉生长发育过程中, 表观遗传修饰起着重要的调控作用。本文首先梳理了畜禽肌肉生长发育的影响因子, 随后重点论述了 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 这 3 类表观遗传修饰对畜禽肌肉生长发育的影响, 旨在理解畜禽肌肉生长发育的表观遗传调控机制, 为进一步指导畜禽肌肉发育调控的生产实践提供理论基础。

**关键词:** 表观遗传; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 非编码 RNA; 肌肉发育

**中图分类号:** S813 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-5130(2025)03-0135-08

## Progress in research on epigenetic modification during muscle development in livestock and poultry

GU Shaoxuan, YANG Chunyan, ZHOU Tingting, CHEN Anqi, YAO Jiaqi, CHEN Guohong, CHANG Guobin, WANG Zhixiu\*

(College of Animal Science and Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

**Abstract:** Muscle growth and development is one of the important indexes of livestock and poultry performance, which is affected by various myogenic regulatory factors. Epigenetic modification refers to the regulation of gene expression by altering chromatin structure and DNA methylation without altering the DNA sequence. Epigenetic modification plays an important role in the regulation of muscle growth and development in animals. This review briefly describes the factors affecting muscle growth and development of livestock and poultry, and then discusses in detail the effects of three epigenetic modifications, DNA methylation, histone modification and non-coding RNA on muscle growth and development of livestock and poultry, aiming to understand the epigenetic regulatory mechanism of muscle growth and development of livestock and poultry, and to provide a theoretical basis for further guidance of production practice.

**Keywords:** epigenetic inheritance; DNA methylation; histone modification; non-coding RNA; muscle development

肌肉发育是家畜重要的经济性状之一, 畜禽肌肉的生长发育过程是由多个生物学和遗传因素调控的复杂过程。骨骼肌的生长发育是一个非常复杂的生物过程, 主要包括体节的增殖和分化、成肌细胞的增殖和分化、肌管融合和肌纤维的形成<sup>[1-2]</sup>, 肌肉是从称为成肌细胞的肌原性前体细胞发展而来的, 成肌细胞首先增殖, 然后分化成肌管, 最后肌管分化成肌纤维<sup>[3]</sup>。过去的研究主要关注肌肉生长发育过程中相

关基因的表达调控, 然而, 近年来发现表观遗传修饰在畜禽肌肉发育中也扮演重要角色。表观遗传修饰可以通过调控遗传物质分子本身以外的机制, 影响基因的表达水平。这为了解畜禽肌肉生长调控的分子机制提供了新的视角。

在生物体中, 除 DNA 序列本身携带的遗传信息以外, 也存在可以通过有丝分裂和减数分裂传递的基因调控机制。这些机制在 DNA 本身没有发生改变的情况下, 通过改变基因座上的 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等方式来调控基因表达, 对基因的表达产生了可遗传的影响, 因此被称为表观遗传<sup>[4]</sup>。基因表达的表观遗传调控参与许多不同生物发育包括肌肉发育, 肌肉质量维持等过程的相关机制的调节, 是胚胎肌肉发育和出生后肌发生的关键调节因子<sup>[5]</sup>。本文主要综述了 DNA 甲基化、组蛋白修饰

收稿日期: 2024-06-21; 修回日期: 2025-02-10

基金项目: 国家现代农业(水禽)产业技术体系项目(CARS-42-3); 江苏省重点研发计划(现代农业)项目(BE2021332); 国家重点研发计划项目(2023YFD1300301)

第一作者: 谷少轩, 男, 硕士研究生

\*通信作者: 王志秀, 副教授, 主要从事动物遗传育种的教学与科研工作, E-mail: wangzx@yzu.edu.cn。

及非编码 RNA 这 3 类表观遗传修饰对畜禽肌肉生长发育的影响, 进一步理解畜禽肌肉生长发育的表观遗传调控机制, 为畜禽肌肉发育调控的生产实践提供指导。

## 1 畜禽肌肉生长发育的调节因子

肌肉发育的起始为早期胚胎发育阶段。在这个阶段, 胚胎内的成肌细胞开始形成, 成肌细胞经过多次细胞分裂, 最终形成肌原纤维束。在早期幼年生长期, 干细胞增殖并为生长中的肌纤维添加细胞核<sup>[6]</sup>; 随着肌纤维直径的增加, 干细胞增殖逐渐下降<sup>[7]</sup>。在成年动物中, 成肌细胞的有丝分裂保持静止, 只有在骨骼肌受伤或受损时才活跃。

在成肌细胞的形成过程中, 调控蛋白质和信号分子的表达起到关键作用。这些蛋白质和信号分子包括转录因子、细胞外基质分子以及细胞间通信分子等。脊椎动物骨骼肌的发育受肌肉调节因子 MRFs 家族分子调控, 这些分子包括 MyoG (肌细胞生成素)<sup>[8]</sup>、MRF4 (生肌调节因子 4)<sup>[9]</sup>、MyoD (成肌分化抗原)<sup>[10]</sup> 和 Myf5 (生肌因子 5)<sup>[11]</sup> 等。

### 1.1 MyoD 对肌肉生长发育的影响

MyoD 是第一个被发现的成肌调节基因, 也是最早参与骨骼肌确定与最终分化的 MRFs 成员之一, 是肌肉调控因子家族中的关键成员之一, 对肌肉生长的调控具有重要作用。MyoD 是成肌细胞的启动基因, 在成肌细胞形成早期开始表达出现。MyoD 含有一个由 70 个氨基酸残基组成的碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) 结构, 通过这个结构与 E 蛋白结合形成二聚体, 进而结合到肌源性基因启动子的 E-box 区, 发挥转录激活作用, 主要参与肌源性干细胞的增殖和分化过程, 可以促进肌肉细胞的形成和肌纤维的发育。有试验表明, MyoD 不仅能够促使静止期的肌卫星细胞向成肌细胞转化, 还能将多种类型细胞, 如成纤维细胞、脂肪细胞等, 转化为成肌细胞, 并促进成肌细胞进一步融合分化为成熟的肌纤维<sup>[12]</sup>。在肌肉细胞分化的过程中, MyoD 的表达还能够直接激活许多肌肉特异基因的转录, 如肌动蛋白基因和肌球蛋白基因等。

在以 Pax7 表达为特征的静止干细胞中, MyoD 蛋白通常不可检测。在其激活后, MyoD 转录和蛋白质水平急剧增加<sup>[13]</sup>。MyoD 蛋白在增殖的成肌细胞发生明显分化之前被激活, 一直持续表达达到肌肉分化完成, 使未分化的细胞向成肌细胞转化<sup>[14]</sup>, 还可以使已分化的细胞转化为成肌细胞, 促使肌细胞融合为肌管。作为一种转录因子, MyoD 与增强子和启动子结合以调节肌生成, 并且已显示其在来自几个物种例如

鸡、人和大鼠等的各种分化细胞系中激活肌肉生成基因。Etzion 等<sup>[15]</sup>将 MyoD 通过腺病毒转染进入 7 日龄心肌梗死和正常心包的原代大鼠的成纤维细胞内, 通过体外培养后发现 MyoD 的表达引起了成纤维细胞向成肌细胞的方向进行分化。MyoD 还参与调控肌肉干细胞的增殖。MyoD 能够诱导肌肉干细胞进入细胞周期, 并促进细胞的增殖。MyoD 通过与其他转录因子和细胞周期调控蛋白相互作用, 调控干细胞的增殖过程, 从而为后续肌纤维的形成提供足够的细胞量。

### 1.2 Myf5 对肌肉生长发育的影响

Myf5 是一种转录因子, 是肌肉分化过程中的关键调控因子之一。它主要在胚胎期和后期的肌肉发育中发挥作用。在肌肉发育过程中, Myf5 通过调控多个肌肉特异性基因的表达, 促进成肌细胞的增殖和分化, 进而形成功能性的肌纤维。在胚胎发育中, Myf5 的表达能够促使胚胎中的肌肉细胞开始分化。

Myf5 的表达受到多种因素的调控, 包括外部环境信号和内部调控因子。在外部环境信号方面, 运动、生长因子、细胞外基质和生长环境等都能直接或间接地影响 Myf5 的表达。在内部调控因子方面, 一些转录因子和调控因子能够结合到 Myf5 启动子区域上, 激活或抑制其转录。同时, 一些表观遗传学调控机制, 如 DNA 甲基化和组蛋白修饰等也可能对 Myf5 的表达起到重要调控作用。

### 1.3 MRF4 对肌肉生长发育的影响

MRF4 也被称为 Myf-6, 是属于肌肉特异性基因转录调节因子 (肌肉调节因子家族) 中的一个成员。MRF4 在这一家族中有着特殊的作用, 如促进肌原细胞转化为成熟的肌细胞。MRF4 主要在随后的骨骼肌发育阶段表达, 常与 myogenin (肌细胞生成素) 协同作用, 在肌原细胞分化的晚期阶段调节其转录活性, 进而促进骨骼肌纤维的成熟。准确地说, MRF4 能够激活肌肉特异性基因的表达, 如肌球蛋白重链和肌红蛋白等, 这些基因对于肌肉的正常功能和代谢活动非常重要。

### 1.4 MyoG 对肌肉生长发育的影响

MyoG 是 MyoD 家族的成员之一。MyoG 通过控制成肌细胞的融合和肌纤维的形成来影响肌肉的分化, 它在脊椎动物肌细胞的分化和骨骼肌系统的发育和成熟中起重要作用。同时, MyoG 通过激活肌肉特异性基因的转录, 包括肌动蛋白、肌球蛋白等, 从而推动肌肉细胞朝着成熟的方向发展。例如, MyoG 可以直接调节一种名为 Myomaker 的跨膜蛋白的表达, Myomaker 在鸡原代成肌细胞中的强制表达会促进成肌细胞融合, 而 MyoG 则通过直接结合到 Myomaker 启动子的 E-box 1 区域来促进基因转录。

此外, MyoG 与其他转录因子如 Myoz2 等相互作用, 共同调节肌肉生长和发育过程, 形成一个复杂的调控网络。MyoD 和 MyoG 结合在牛 Myoz2 基因的核心区域, 并对牛 Myoz2 基因的转录活性起重要调控作用, 而 Myoz2 可以激活与肌生成相关的多种基因的表达, 同时 Myoz2 在肌纤维的分化和发育中起重要作用。

## 2 DNA 甲基化对畜禽肌肉生长发育的影响

表观遗传调节肌肉干细胞及其分化后细胞的状态, 其中, DNA 甲基化是肌肉干细胞分化的主要抑制机制<sup>[16]</sup>。

广义上的 DNA 甲基化, 是指 DNA 序列上特定的碱基在 DNA 甲基转移酶的催化作用下, 以 S-腺苷甲硫氨酸作为供体, 使胞嘧啶的第 5 位碳原子被甲基化<sup>[17]</sup>, 在胞嘧啶-酸-嘌呤 (CpG) 和非 CpG 二核苷酸位点的胞嘧啶残基上增加一个甲基, 一般情况下会使得启动子区域和转录起始位点的甲基化受到抑制, 在基因表达的调控等方面起着重要作用。启动子区域和编码区中的 DNA 甲基化可以稳定地改变基因表达<sup>[18]</sup>, 并且该过程对发育和组织特异性基因表达具有重要影响<sup>[19]</sup>。启动子区域若发生甲基化, 则会导致 RNA 聚合酶无法与启动子相结合, 使得目的基因的转录受到抑制; 同样, 增强子作为增加启动子活性的重要因子, 其活性与 DNA 甲基化状态也表现出反比关系<sup>[20]</sup>。Liu 等<sup>[21]</sup>在小鼠体内, 通过 dCas 9-Tet 1 靶向对 MyoD 远端增强子去甲基化, 发现 MyoD 在 DNA 甲基化水平最低的发育阶段, 转录因子与其识别序列的结合率增加, 导致基因表达上调, 促进了成纤维细胞重编程为成肌细胞。相较之下, 基因组内的 CpG 岛, 即其中富含非甲基化 CpG 的区域, 它们似乎更有助于转录<sup>[22]</sup>。

DNA 甲基化在肌肉发育的早期阶段起着关键作用, 它可以影响肌肉细胞的增殖、分化和功能。DNA 甲基化模式在肌肉细胞的分化中是动态变化的, DNA 去甲基化在早期胚胎发育过程、原始生殖细胞发育、多能性和分化中发挥作用<sup>[23]</sup>。通过调节特定基因的甲基化状态, 可以促进或抑制肌肉细胞的分化。例如, 在肌肉细胞的分化过程中, 某些关键基因的甲基化状态会发生变化, 从而促使这些基因的转录活性发生变化, 进而影响肌肉细胞的分化。Takagi 等<sup>[24]</sup>在 C2C12 成肌细胞中过表达小鼠 DNA 甲基转移酶, 与对照组细胞对比发现, 在一些表现出加速分化表型的转化体中, MyoD1 在生长条件下已经充分表达, 而在对照细胞中, MyoD1 则以低水平表达。MyoD1 转录水平的升高可以解释在转化体中观察到的加速的肌

管形成。MyoD1 基因外显子 1 至外显子 2 中 HpaII 位点的甲基化状态与 MyoD1 转录本的表达呈正相关, 因而促进了肌肉发育的过程。Zhang 等<sup>[25]</sup>通过比较两个不同品种的鹅 (狮头鹅和乌鬃鹅) 的胚胎腿肌组织, 发现狮头鹅的肌肉发育更为强烈, 可能是由于其肌肉基因在转录起始位点周围的去甲基化过程更早。此外, 研究还发现乌鬃鹅的 MyoD1 基因启动子区域的去甲基化可能有助于其更早的表达。Ma 等<sup>[26]</sup>测定了不同发育阶段牦牛最长背肌组织全基因组甲基化谱和转录谱, 结果显示肌肉发育相关基因 CACNA1S、IGF2、MUSTN1 和 TMEM8C 等启动子区的甲基化水平与基因表达呈负相关, 影响肌肉发育和肉质。

此外, DNA 甲基化也可以影响肌肉细胞的增殖。研究发现, DNA 甲基化在调控细胞周期和增殖相关基因中起到重要作用。一些 DNA 甲基化酶的缺失或过表达会导致肌肉细胞的增殖异常<sup>[27]</sup>。Li 等<sup>[28]</sup>通过对杜洛克猪高生长速度组和低生长速度组的比较, 发现在两组中有 316 个基因同时存在甲基化差异和表达差异, 其中, LPAR1 (溶血磷脂酸受体 1) 基因在高生长速度组中上游和基因体区域的甲基化水平较低, 而 MEF2C (肌细胞增强因子 2C) 基因在高生长速度组中基因体区域的甲基化水平较高。此外, SLIT3 (狭缝引导配体 3) 基因在高生长速度组中下游区域呈低甲基化状态, 并且表达上调。Yang 等<sup>[29]</sup>发现, DNA 甲基化通过调节肌生成转录因子的可及性来影响肌肉相关基因的表达, 表明 DNA 甲基化/SP1/IGF 2BP 3 轴参与了猪骨骼肌发育。因此, 良好的 DNA 甲基化状态对于肌肉细胞的正常增殖是至关重要的。DNA 甲基化还可以影响肌肉细胞的功能, DNA 甲基化模式在骨骼肌纤维类型转变和肌肉代谢调节中起到重要作用。通过调节特定基因的甲基化状态, 可以影响肌纤维类型的转变以及肌肉的代谢适应性。Sun 等<sup>[30]</sup>研究发现发现了一个位于 CFL1 基因启动子区域的 CpG 岛, 该区域的 DNA 甲基化会降低 CFL1 基因的表达水平, 从而促进秦川牛原代成肌细胞的分化。Shi 等<sup>[31]</sup>研究表明启动子区域的甲基化调控 FOXO1 的转录, 进而降低 FOXO1 的表达, 促进牛成肌细胞的增殖和分化。

总的来说, DNA 甲基化在肌肉干细胞及其分化后细胞状态的调节中扮演着重要的角色。通过对 DNA 序列上特定碱基的甲基化, DNA 甲基化可以在肌肉发育的早期阶段影响肌肉细胞的增殖、分化和功能, 良好的 DNA 甲基化状态对于肌肉细胞的正常增殖和功能发挥至关重要。此外, DNA 甲基化模式在肌肉细胞分化过程中是动态变化的, 这种动态变化可

能是肌肉发育和再生过程中的一个关键调控因素。并且,特定基因的甲基化状态变化可能是肌肉细胞分化的关键驱动因素,这些基因的识别和功能研究可能为肌肉发育提供新的关注点。因此,深入研究 DNA 甲基化在肌肉生长发育中的调节机制,对于优化畜禽肌肉生产性能和改良肌肉品质具有重要意义。

### 3 组蛋白修饰对畜禽肌肉生长发育的影响

在真核细胞中,遗传物质以染色质的形式被储存在细胞核中,核小体是构成染色质结构和功能的基本单位,其由 146~147 个碱基对组成的 DNA 分子和一个组蛋白八聚体组成。组蛋白八聚体由一个组蛋白 H2A-H2B 四聚体和两个 H3-H4 二聚体组成<sup>[32]</sup>。在这 4 种组蛋白上,每个游离的 N 端可能发生甲基化<sup>[33]</sup>、乙酰化<sup>[34]</sup>、泛素化<sup>[35]</sup>、磷酸化<sup>[36]</sup>等修饰<sup>[37]</sup>。这些转录后修饰可以影响与 DNA 结合的组蛋白结构,从而改变染色质状态和基因的表达。

#### 3.1 乙酰化修饰

乙酰化修饰是最广泛研究的组蛋白修饰之一,其在肌肉发育中具有显著影响<sup>[38]</sup>。乙酰化修饰在肌肉细胞分化和肌纤维类型转换中发挥关键作用。蛋白质乙酰化修饰通过添加或去除乙酰基来调控蛋白质的功能,参与细胞的生理和病理过程。乙酰化修饰涉及到 3 类蛋白质:乙酰转移酶(KATs)负责给蛋白质添加乙酰基团;赖氨酸去乙酰酶(KDACs)负责去除蛋白质上的乙酰基团;乙酰赖氨酸结合蛋白与乙酰化的蛋白质选择性相互作用<sup>[39]</sup>。乙酰化引发染色质的松弛,并促进基因的转录活性。在肌肉生长过程中,乙酰化修饰在肌肉细胞的分化和肌纤维的成熟中起着重要的作用。具体来说,乙酰化修饰可以提高肌肉细胞分化过程中的转录因子,如 MyoD 和 Myogenin 的活性,从而促进肌原细胞向肌纤维的转变,并加速肌纤维的形成和成熟,例如赖氨酸乙酰转移酶 p300 通过靶向 MyoD 基因调节元件在肌管分化中发挥作用,这导致 MyoD 表达水平增加<sup>[40]</sup>。Lu 等<sup>[41]</sup>发现,与这些转录因子调控的肌肉基因相关的染色质在肌发生过程中会受到乙酰化影响,并且有一些能与 MEF2 相互作用的 II 类组蛋白脱乙酰酶(HDAC)会特异性抑制成肌细胞分化。HDAC 不直接与 MyoD 相互作用,但通过与 MEF2 结合抑制其生肌活性。Tang 等<sup>[42]</sup>还揭示了组蛋白去乙酰化酶 HDAC-Dach2-myogenin 信号传导级联在骨骼肌活动相关基因调控中的重要作用。在神经肌肉连接的情况下,高钙水平通过钙/钙调蛋白依赖性激酶(CaMK)介导的特定 HDAC 的磷酸化导致它们从细胞核中转运,从而减少了 HDAC 的抑制作用。这导致 Dach2 和 myogenin 基因的表达上调,

从而促进肌肉的发育和功能。当肌肉失去神经连接时,HDAC 重新进入细胞核并抑制 Dach2 基因的表达,从而减少了 Mgn 基因的抑制作用,促进了肌肉失活相关基因的表达。

在未分化的肌肉细胞中,存在多种机制来确保转录不会过早激活。通过招募能够主动抑制蛋白复合物,与组蛋白去乙酰化酶相互作用,组蛋白去乙酰化酶能够与染色质一起被招募到特定的肌肉基因增强子或启动子上,从而抑制肌肉基因的表达<sup>[43]</sup>。

#### 3.2 泛素化修饰

组蛋白泛素化是一种蛋白质翻译后的修饰过程,这一过程涉及泛素这种小蛋白质与特定底物蛋白质(本例中为组蛋白)的共价连接。泛素化可以影响蛋白质的几个方面,比如其稳定性、局部化、活性以及参与的相互作用。在细胞中,组蛋白泛素化主要参与调节基因表达,对于肌肉的生长和发育有着重要的作用。泛素化通过泛素连接酶的催化作用进行,涉及 E1 激酶、E2 结合酶以及 E3 泛素连接酶。组蛋白泛素化通常在组蛋白的 H2A 和 H2B 上最为常见,并且涉及核心组蛋白尾部的赖氨酸残基<sup>[44]</sup>。这种修饰能够改变染色质的结构,促进或抑制基因表达。

在动物的肌肉生长和发育过程中,泛素-蛋白酶体系统(UPS)扮演了关键角色。UPS 负责细胞内部大多数蛋白质的降解,泛素化作为 UPS 的标志性步骤,可以指导不需要的或者损坏的蛋白质去降解<sup>[45]</sup>。

#### 3.3 磷酸化修饰

组蛋白磷酸化是另一种重要的蛋白质翻译后修饰(PTM)方式,它涉及将磷酸基团添加至蛋白质的特定氨基酸(通常是丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸)上。在染色质中,组蛋白的磷酸化可以影响基因表达,因为它改变了染色质的构象,并且调节了与 DNA 相互作用的蛋白质的结合。这个过程在许多细胞信号传导途径中均有涉及,并对肌肉生长和发育有重要影响。

在肌肉生长和发育过程中,组蛋白磷酸化调控肌肉细胞(骨骼肌纤维的基础单位)中的基因表达,特别是影响肌原细胞的分化过程。当肌原细胞被激活后,组蛋白磷酸化的模式会发生改变,这可以促进肌原细胞开始分裂并最终分化为成熟肌细胞。例如,磷酸化的组蛋白 H3<sup>[46]</sup>和 H4<sup>[47]</sup>与基因激活有关,调节了一系列肌肉特异性基因,如肌红蛋白和肌球蛋白等的表达,这些蛋白对于肌肉功能非常重要。

乙酰化、泛素化和磷酸化是肌肉发育中关键的组蛋白修饰方式,它们通过调节基因表达影响肌肉细胞的分化和功能,对肌肉生长和发育有重要作用。这些修饰方式之间也可能存在相互作用,共同调控肌肉发育过程中的基因表达。例如,一种修饰可能影响另一

种修饰的模式或效应,从而协同调节肌肉细胞的分化和功能。此外,环境因素如营养、应激等也可能通过影响修饰酶的活性或特定基因的修饰状态,来影响肌肉发育。深入研究这些调控机制,有助于揭示肌肉发育过程中基因表达的表现遗传调控网络,并为改善畜禽生产性能和肉质提供新的策略。

### 3.4 甲基化修饰

组蛋白甲基化是肌肉发育过程中一种特别重要的修饰。在组蛋白中,赖氨酸(Lys或K)和精氨酸(Arg或R)残基作为甲基化标记最常见的受体位点,它们对基因活性具有不同的影响,具体取决于被修饰的特定残基、甲基化的程度和模式。组蛋白H3是组蛋白甲基化的主要位点<sup>[48]</sup>,尽管其他核心组蛋白也显示甲基化。

其中,组蛋白H3赖氨酸27的三甲基化(H3K27me3)是参与各种生物学过程的常见阻抑标记物<sup>[49]</sup>。H3K27me3通过沉默肌肉特异性基因参与肌源性分化的调节。Afonso等<sup>[50]</sup>研究发现在内罗尔牛的肌肉中,H3K27me3等抑制性表观遗传机制可能影响基因表达及其矿物质含量。Wang等<sup>[51]</sup>研究发现在下调H3K27m3会增加上调肌源性基因的转录水平,从而促进猪卫星细胞的分化。

## 4 非编码RNA对畜禽肌肉生长发育的影响

在基因组层面以外,表观遗传修饰还包括一类不能被翻译成蛋白的功能性RNA分子,被称为非编码RNA,其中研究较多的是miRNAs(微小RNA)、lncRNAs(长链非编码RNA)和circRNAs(环状RNA)。

### 4.1 miRNAs对畜禽肌肉生长发育的影响

miRNAs是一类长度约为21~25个核苷酸的非编码RNA分子,在多种生物体中广泛存在。它通过与AGO蛋白(argonaute)相互作用,并与GW182蛋白一起形成核糖核蛋白复合物-RISC<sup>[52-53]</sup>,可以与mRNA 3'非翻译区互补配对,抑制其翻译或导致mRNA的稳定性下降进而降解<sup>[54-55]</sup>。某些miRNAs在不同细胞周期阶段的表达会发生变化,通过调节细胞周期相关蛋白的表达,影响细胞周期。miRNAs还可以通过调节关键的增殖和凋亡相关基因来维持细胞的平衡状态。

例如,miR-1和miR-133定位于同一染色体位点并共转录,是两个独立的成熟miRNAs,在骨骼肌增殖和分化的调节中具有不同的生物学功能。Chen等将miR-1和miR-133转染到小鼠胚胎细胞中,发现这两种microRNAs的过表达会导致肌肉细胞增殖和分化的缺陷。通过计算和生物信息学方法及后续实验

证实,miR-1、miR-133与HDAC4、SRF基因的结合,过表达miR-1会抑制HDAC4基因的表达,而过表达miR-133会抑制SRF基因的表达,从而在肌肉细胞增殖和分化中起着重要的调控作用<sup>[56]</sup>。与miR-1的作用类似,miR-206通过靶向DNA聚合酶 $\alpha$ 促进肌管形成,导致DNA合成抑制和细胞周期中断,以终止细胞分化<sup>[57]</sup>。Sun等<sup>[30]</sup>在bta-miR-182和CFL1基因之间进行了测定,证明miR-182可以通过负调节CFL1的表达来促进牛原代成肌细胞分化。

### 4.2 lncRNAs对畜禽肌肉生长发育的影响

lncRNAs是一类长度大于200个核苷酸的非编码RNA分子,具有更复杂的空间结构。lncRNAs可以通过多种方式形成二级和三级结构,这种结构多样性赋予lncRNAs各种功能<sup>[58]</sup>,根据它们的定位及其与DNA、RNA和蛋白质的特定相互作用,lncRNA可以调节染色质功能,调节无膜核小体的组装和功能,改变细胞质mRNA的稳定性和翻译,并干扰信号通路<sup>[59]</sup>。

有些lncRNAs可以与染色质修饰酶复合物相互作用,介导染色质的乙酰化、甲基化和去乙酰化等修饰;部分lncRNAs可以通过与DNA序列或其他蛋白质相互作用,参与调控三维基因组结构的形成和维护<sup>[60]</sup>。部分lncRNAs则通过转录辅激活因子和辅抑制因子复合物,例如creb结合蛋白(CBP)和p300组蛋白乙酰转移酶,来调节基因的转录,从而影响基因表达<sup>[61]</sup>。lncRNAs还可以与mRNA的启动子或转录因子结合,调节基因的启动子活性,或与剪接调控因子相互作用,调节基因的剪接形式,影响成熟mRNA的产生,从而影响基因的表达水平<sup>[62]</sup>。

Wang等<sup>[63]</sup>鉴定并表征了成肌细胞分化中的lncRNA Dum。Dum是一种1817 nt的lncRNA,在分化开始时,Dum由MyoD诱导,并通过染色质成环将顺式DNMT募集到Dppa2启动子,导致Dppa2通过超甲基化沉默,从而促进肌生成。Wang等<sup>[64]</sup>发现,YY1作为转录抑制因子,抑制了肌纤维基因的表达,包括肌钙蛋白、肌球蛋白等。YY1启动子上的功能性NF- $\kappa$ B结合位点会与NF- $\kappa$ B直接结合,抑制YY1的表达,进而抑制Tnni2的转录活性,从而抑制了骨骼肌发育。Zhu等<sup>[65]</sup>确定了一个专门富集在骨骼肌的lncRNA(肌生成相关lncRNA,简称lnc-mg),研究表明,lnc-mg通过作为miR-125b的竞争性内源RNA,调控胰岛素样生长因子2(Igf2)蛋白的丰度,从而促进肌肉细胞的分化和肌肉发育。Yue等<sup>[66]</sup>发现lncYYW在牛骨骼肌中,通过上调生长激素1(GH1)来促进肌细胞的增殖。此外,lncYYW的过表达还进一步上调了GH1下游的AKT1和PIK3CD基

因, 这些基因在 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中起着关键作用, 对细胞增殖有重要影响。

### 4.3 circRNAs 对畜禽肌肉生长发育的影响

circRNAs 是一类具有特殊化学性质和多样生物学功能的闭合非编码 RNA 分子<sup>[67]</sup>。研究表明, 迄今为止发现的 circRNA 大部分不具有线性 RNA 的编码功能, 但在各种生命活动中起着调节作用, 包括动物肌肉发育的过程<sup>[68]</sup>。

circRNAs 可作为 miRNAs 的“海绵”或竞争性内源性 RNA (ceRNA) 与 miRNAs 结合, 从而调节 miRNAs 的生物学活性和下游靶基因的表达<sup>[69]</sup>。通过与 miRNAs 形成互相竞争的结合, circRNAs 可以作为 miRNAs 的存储库, 并抑制 miRNAs 与其他靶基因的结合。这种调控机制使得 circRNAs 能够调节 miRNAs 参与的信号通路, 影响细胞增殖、分化和肌肉生长。例如, Zheng 等<sup>[70]</sup>从 6 个正常组织和七个癌症组织中生成核糖体缺失 RNA 的测序数据, 检测 circRNAs, 通过荧光素酶筛选试验, 观察到 circHIPK3 能与多个 miRNAs 结合并抑制其活性, 从而调控与肌肉分化相关的基因表达。

circRNAs 可能通过与 DNA、RNA 和蛋白质的相互作用, 直接或间接地调节转录因子的活性。它们可以与 DNA 序列特异性结合, 影响基因的转录起始位点和速率; 与 RNA 相互作用, 影响 RNA 的剪接、稳定性和转运; 与蛋白质结合, 调控蛋白质的功能、定位和稳定性。一些 circRNAs 能够调节肌肉细胞肌纤维生成和重塑, 影响肌肉蛋白的合成和降解等过程。例如 circ-ZNF609 可以特异性控制成肌细胞增殖, 增强肌纤维生成, 促进肌肉细胞的生长<sup>[71]</sup>。

这些相互作用的调节机制使得 circRNAs 成为复杂的转录调控网络中的重要调节因子。此外, circRNAs 还可参与细胞周期的调控, 包括细胞增殖、分化和凋亡等生理过程。它们可以通过调节细胞周期相关基因的表达和信号通路的激活来影响肌肉生长、组织发育和疾病进程。

ncRNAs 通过调节 mRNA 的翻译和稳定性、影响细胞周期相关蛋白和增殖/凋亡相关基因, 以及参与基因表达的调控, 共同影响肌肉细胞的增殖和分化, 其对畜禽肌肉的调控仍需更进一步的研究, 例如它们之间可能存在相互作用和协同调控, 形成一个复杂的调控网络, 共同影响肌肉生长发育和肉质性状的形成, 或是特定的 miRNAs、lncRNAs 和 circRNAs 在畜禽肌肉生长发育中可能具有阶段特异性的表达模式和功能, 其表达量和活性可能受到营养状态、生理应激和环境因素的影响。对这些 ncRNAs 的研究可能为改善肉质性状提供新的途径, 并揭示肌肉生长发育的遗

传机制。

## 5 结论与展望

表观遗传调控是一个复杂的过程, 在畜禽肌肉生长发育中扮演着非常重要的角色, 可以通过多种方式影响肌肉生长性能<sup>[72-73]</sup>。表观遗传调控可以通过调节基因表达影响肌肉的生长性能, 还可以通过转录后调控影响肌肉的分化、增殖、肌原纤维类型和肌肉质量等关键过程, 从而对肌肉生长性能产生影响。此外, 在肌肉生长发育过程中, 各种表观遗传修饰之间也存在复杂的相互作用和调控网络。miRNA 可以靶向 lncRNA 并抑制其表达, 而 lncRNA 也可以通过与 miRNA 的竞争性结合影响 miRNA 的活性。同时, DNA 甲基化可能影响组蛋白乙酰化水平, 组蛋白乙酰化修饰又可能影响 miRNA 的表达。

未来需要进一步探索表观遗传调控肌肉发育的具体机制, 深入研究不同表观遗传修饰的相互作用机制, 比较不同物种, 如猪、鸡、牛中表观遗传修饰在肌肉发育中的差异, 更深入地理解这些修饰的进化保守性和物种特异性, 以及它们在不同物种肌肉发育中的共同和独特作用, 并探究环境因素如何影响表观遗传修饰的表达和功能, 为改善畜禽生产性能和肉质提供新的策略。

## 参考文献:

- [1] CHEN M M, ZHAO Y P, ZHAO Y, et al. Regulation of myostatin on the growth and development of skeletal muscle [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 1-10.
- [2] YUE B, WANG J, SONG C, et al. Biogenesis and ceRNA role of circular RNAs in skeletal muscle myogenesis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 117: 105621.
- [3] PICARD B, LEFAUCHEUR L, BERRI C, et al. Muscle fibre ontogenesis in farm animal species [J]. *Reprod Nutr Dev*, 2002, 42 (5): 415-431.
- [4] SKVORTSOVA K, IOVINO N, BOGDANOVIĆ O. Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2018, 19 (12): 774-790.
- [5] BARREIRO E, TAJBAKHS S. Epigenetic regulation of muscle development [J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2017, 38 (1): 31-35.
- [6] MOSS F P, LEBLOND C P. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats [J]. *Anat Rec*, 1971, 170 (4): 421-435.
- [7] WHITE R B, BIÉRINX A S, GNOCCHI V F, et al. Dynamics of muscle fibre growth during postnatal mouse development [J]. *Bmc Dev Biol*, 2010, 10 (1): 1-11.
- [8] WEI L J, XIAO W, CHEN B L, et al. Single nucleotide polymorphisms in the MRFs gene family associated with growth in Nile tilapia [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51 (1): 128.
- [9] WU Q, YAO H D, ZHANG Z W, et al. Possible correlation between selenoprotein W and myogenic regulatory factors in chicken

- embryonic myoblasts [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 150 (1/2/3): 166–172.
- [10] WU F, ZHANG J Y, JIANG Q Y, et al. MyoD1 promotes the transcription of BIK and plays an apoptosis-promoting role in the development of gastric cancer [J]. *Cell Cycle*, 2024, 23 (5): 573–587.
- [11] KNOLL J, AMEND B, ABRUZZESE T, et al. Production of proliferation- and differentiation-competent porcine myoblasts for preclinical studies in a porcine large animal model of muscular insufficiency [J]. *Life*, 2024, 14 (2): 1–17.
- [12] DAVIS R L, WEINTRAUB H, LASSAR A B. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts [J]. *Cell*, 1987, 51 (6): 987–1000.
- [13] COMAI G, TAJBAKHS S. Molecular and cellular regulation of skeletal myogenesis [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2014, 110: 1–73.
- [14] 邵锐. Brd4 通过核心增强子协同 MyoD 表达自激活 [D]. 厦门: 厦门大学, 2016.
- [15] ETZION S, BARBASH I M, FEINBERG M S, et al. Cellular cardiomyoplasty of cardiac fibroblasts by adenoviral delivery of *MyoD* ex vivo: an unlimited source of cells for myocardial repair [J]. *Circulation*, 2002, 106 (12 Suppl 1): 125–130.
- [16] BIGOT A, DUDDY W J, OUANDAOGO Z G, et al. Age-associated methylation suppresses *SPRY1*, leading to a failure of re-quiescence and loss of the reserve stem cell pool in elderly muscle [J]. *Cell Rep*, 2015, 13 (6): 1172–1182.
- [17] 马雪山. 小鼠合子中 DNA 甲基化和 H3K9me2 修饰的变化及调控机制研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2011.
- [18] JONES P A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13 (7): 484–492.
- [19] YANG X, HAN H, DECARVALHO D, et al. Gene body methylation can alter gene expression and is a therapeutic target in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26 (4): 577–590.
- [20] ARAN D, SABATO S, HELLMAN A. DNA methylation of distal regulatory sites characterizes dysregulation of cancer genes [J]. *Genome Biol*, 2013, 14 (3): R21.
- [21] LIU X S, WU H, JI X, et al. Editing DNA methylation in the mammalian genome [J]. *Cell*, 2016, 167 (1): 233.
- [22] 张森, 杨露露, 贾岩龙, 等. DNA 甲基化和组蛋白甲基化修饰的表观遗传调控作用研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2022, 38 (7): 23–30.
- [23] WANG D, WU W, CALLEN E, et al. Active DNA demethylation promotes cell fate specification and the DNA damage response [J]. *Science*, 2022, 378: 983–989.
- [24] TAKAGI H, TAJIMA S, ASANO A. Overexpression of DNA methyltransferase in myoblast cells accelerates myotube formation [J]. *Eur J Biochem*, 1995, 231 (1): 282–291.
- [25] ZHANG X, NIE Y, CAI S, et al. Earlier demethylation of myogenic genes contributes to embryonic precocious terminal differentiation of myoblasts in miniature pigs [J]. *Faseb J*, 2019, 33 (8): 9638–9655.
- [26] MA X, JIA C, CHU M, et al. Transcriptome and DNA methylation analyses of the molecular mechanisms underlying with longissimus dorsi muscles at different stages of development in the polled Yak [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10 (12): 970.
- [27] HUANG C Z, YU T, CHEN Q K. DNA methylation dynamics during differentiation, proliferation, and tumorigenesis in the intestinal tract [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24 (23): 2733–2739.
- [28] LI S Y, WANG Y Z, CHEN W, et al. Integrated analysis of the DNA methylome and RNA transcriptome during the development of skeletal muscle in Duroc pigs [J]. *BMC Genomics*, 2024, 25 (1): 1–13.
- [29] YANG Y, FAN X, YAN J, et al. A comprehensive epigenome atlas reveals DNA methylation regulating skeletal muscle development [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49, 1313–1329.
- [30] SUN Y J, MA Y Y, ZHAO T Q, et al. Epigenetic regulation mechanisms of the cofilin-1 gene in the development and differentiation of bovine primary myoblasts [J]. *Genes*, 2022, 13 (5): 1–15.
- [31] SHI P F, RUAN Y, LIU W J, et al. Analysis of promoter methylation of the bovine *FOXO1* gene and its effect on proliferation and differentiation of myoblasts [J]. *Animals*, 2023, 13 (2): 1–13.
- [32] BHATTACHARYYA S, MATTIOLI F, LUGER K. Archaeal DNA on the histone merry-go-round [J]. *FEBS J*, 2018, 285 (17): 3168–3374.
- [33] 敬敬, 姚东, 凌英会. 表观遗传修饰在骨骼肌细胞增殖分化过程中的研究进展 [J]. *中国畜牧兽医*, 2020, 47 (10): 3314–3322.
- [34] YUCEL N, WANG Y X, MAI T, et al. Glucose metabolism drives histone acetylation landscape transitions that dictate muscle stem cell function [J]. *Cell Rep*, 2019, 27 (13): 3939–3955.
- [35] VAUGHAN R M, KUPAI A, ROTHBART S B. Chromatin regulation through ubiquitin and ubiquitin-like histone modification [J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46 (4): 258–269.
- [36] CHENK, ZHANG S, KE S, et al. Biphasic reduction of histone H3 phosphorylation in response to N-nitroso compounds induced DNA damage [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860 (9): 1836–1844.
- [37] FUW, GAO L, HUANG C, et al. Mechanisms and importance of histone modification enzymes in targeted therapy for hepatobiliary cancers [J]. *Discov Med*, 2019, 28 (151): 17–28.
- [38] LI Y, KHILJI S, MACH Y Z, et al. Chromatin state distribution of residue-specific histone acetylation in early myoblast differentiation [J]. *J Big Data*, 2022, 9 (1): 116.
- [39] CHOUDHARY C, WEINERT B T, NISHIDA Y, et al. The growing landscape of lysine acetylation links metabolism and cell signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2013, 15 (8): 536–550.
- [40] HE R, DANTAS A, RIABOWOL K. Histone acetyltransferases and stem cell identity [J]. *Cancers*, 2021, 13 (10): 2407.
- [41] LU J, MCKINSEY T A, ZHANG C L. Regulation of skeletal myogenesis by association of the MEF2 transcription factor with class II histone deacetylases [J]. *Mol Cell*, 2000, 6 (2): 233–244.
- [42] TANG H, GOLDMAN D. Activity-dependent gene regulation in skeletal muscle is mediated by a histone deacetylase (HDAC) – Dach2-myogenin signal transduction cascade [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (45): 16977–16982.
- [43] SARTORELLI V, CARETTI G. Mechanisms underlying the transcriptional regulation of skeletal myogenesis [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15 (5): 528–535.
- [44] BONALDO P, SANDRI M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy [J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6 (1): 25–39.
- [45] SANDRI M, SANDRI C, GILBERT A, et al. Foxo transcription fac-

- tors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy [J]. *Cell*, 2004, 117 (3): 399-412.
- [46] HANS F, DIMITROV S. Histone H3 phosphorylation and cell division [J]. *J Lab Clin Med*, 1971, 78 (6): 992-993.
- [47] MAHAJAN K, MALLA P, LAWRENCE H R, et al. ACK1/TNK2 regulates histone H4 Tyr88-phosphorylation and AR gene expression in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31 (6): 790-803.
- [48] DUAN R, DU W, GUO W. EZH2: a novel target for cancer treatment [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 1-12.
- [49] XIAO L Y, QIAO J X, HUANG Y Y, et al. RASGRP1 targeted by H3K27me3 regulates myoblast proliferation and differentiation in mice and pigs [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2024, 56 (3): 452-461.
- [50] AFONSO J, SHIM W J, BODEN M, et al. Repressive epigenetic mechanisms, such as the H3K27me3 histone modification, were predicted to affect muscle gene expression and its mineral content in Nelore cattle [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 33: 1-9.
- [51] WANG S, SUN Y, REN R, et al. H3K27me3 depletion during differentiation promotes myogenic transcription in porcine satellite cells [J]. *Genes*, 2019, 10 (3): 1-13.
- [52] SIOUD M. RNA interference: story and mechanisms [J]. *Method Mol Biol*, 2021, 2282: 1-15.
- [53] WU J, YANG J, CHO W C, et al. Argonaute proteins: structural features, functions and emerging roles [J]. *J Adv Res*, 2020, 24: 317-324.
- [54] FRIEDMAN R C, FARCH K K, BURGE C B, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19 (1): 92-105.
- [55] MEDLEY J C, PANZADE G, ZINOVYEVA A Y. MicroRNA strand selection: unwinding the rules [J]. *Wires Rna*, 2021, 12 (3): 1-22.
- [56] CHEN J F, MANDEL E M, THOMSON J M, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation [J]. *Nat Genet*, 2006, 38 (2): 228-233.
- [57] NAKAJIMA N, TAKAHASHI T, KITAMURA R, et al. MicroRNA-1 facilitates skeletal myogenic differentiation without affecting osteoblastic and adipogenic differentiation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350 (4): 1006-1012.
- [58] DERRIEN T, JOHNSON R, BUSSOTTI G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression [J]. *Genome Res*, 2012, 22 (9): 1775-1789.
- [59] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2021, 22 (2): 96-118.
- [60] WANG K C, CHANG H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43 (6): 904-914.
- [61] MERCER T R, MATTICK J S. Structure and function of long non-coding RNAs in epigenetic regulation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20 (3): 300-307.
- [62] FERNANDES J C R, ACUÑA S M, AOKI J I, et al. Long non-coding RNAs in the regulation of gene expression: physiology and disease [J]. *Noncoding RNA*, 2019, 5 (1): 17.
- [63] WANG L, ZHAO Y, BAO X, et al. LncRNA Dum interacts with Dnmts to regulate Dppa2 expression during myogenic differentiation and muscle regeneration [J]. *Cell Res*, 2015, 25 (3): 355-350.
- [64] WANG H H, HERTLEIN E E, BAKKAR N N, et al. NF-κB Regulation of YY1 inhibits skeletal myogenesis through transcriptional silencing of myofibrillar Genes [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27 (12): 4374-4387.
- [65] ZHU M, LIU J, XIAO J, et al. Lnc-mg is a long non-coding RNA that promotes myogenesis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14718.
- [66] YUE Y, JIN C, CHEN M, et al. A lncRNA promotes myoblast proliferation by up-regulating GH1 [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2017, 53 (301): 1-7.
- [67] KRISTENSEN L S, ANDERSEN M S, STAGSTED L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20 (11): 675-691.
- [68] DAS A, DAS A, DAS D, et al. Circular RNAs in myogenesis [J]. Elsevier, 2020, 1863 (4): 194372.
- [69] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495 (7441): 384-388.
- [70] ZHENG Q, BAO C, GUO W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11215.
- [71] LEGNINI I, TIMOTEO G D, ROSSI F, et al. Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis [J]. *Mol Cell*, 2017, 66 (1): 22.
- [72] GREALLY J M. A user's guide to the ambiguous word 'epigenetics' [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2018, 19 (4): 207-208.
- [73] FUGGLE N R, LASKOU F, HARVEY N C, et al. A review of epigenetics and its association with ageing of muscle and bone [J]. *Maturitas*, 2022, 165: 12-17.