

物种多倍化与表观遗传学

李智慧^①, 逯翔^①, 高云^②, 刘少军^③, 陶敏^③, 肖薇^①, 乔云倩^①, 张亚平^{②④}, 罗静^{①④*}

① 云南大学生命科学学院, 昆明 650091;

② 遗传资源与进化国家重点实验室, 中国科学院昆明动物研究所, 昆明 650223;

③ 湖南师范大学生命科学学院, 长沙 410081;

④ 云南大学/云南省生物资源保护和利用重点实验室, 昆明 650091

* 联系人, E-mail: jl.jingluo@gmail.com

2010-09-03 收稿, 2010-10-25 接受

国家重点基础研究发展计划(2007CB411600)、国家自然科学基金(30870291, 30930071)、国家大学生创新实验项目、国家基础科学人才培养科学基金(J0730652)、云南大学生命科学实验教学示范中心创新实验项目、教育部高等理工教育教学改革与实践项目(239)和教育部回国留学人员科研启动基金资助

摘要 由不同基因组叠加导致的物种形成是自然界瞬时物种形成(instantaneous speciation)的方式之一. 这种剧变的物种形成方式不同于异域物种形成, 主要由基因组加倍成多倍体导致与二倍体亲本形成自然的生殖隔离、同域分布的新物种. 这种有创造力的物种形成方式在植物与部分动物中普遍存在. 最新研究表明, 基因组多倍化早期发生的迅速改变可能起关键作用. 例如, 基因组水平的遗传变异(染色体重排、DNA 水平改变)可部分解释多倍体形成后发生的改变; 然而, 基因组水平的变化不能完全解释物种演化初期基因组中的大量基因改变. 表观遗传水平包括转录水平和后转录水平. 表观遗传水平的改变不引起 DNA 核苷酸序列的变化, 对基因表达水平的变化和有机体表型有很大影响, 可能在物种演化阶段也发挥了重要作用. 目前研究比较多的、与多倍化相关的表观遗传现象及机制包括 DNA 甲基化、基因状态、核仁显性等. 表观遗传水平的改变是多倍体形成与物种演化的第一步, 是非常重要且相对可逆的阶段, 为物种演化提供了更多弹性的选择. 目前, 这方面工作在多倍化研究领域备受瞩目, 本文对其最新进展作一介绍与综述.

关键词

多倍化
表观遗传学
DNA 甲基化
基因状态
核仁显性

1 多倍化的发生及其对物种演化的意义

多倍化(polyploidization)是大多数植物和动物的主要演化特征之一^[1,2], 多倍化在绝大多数被子植物和一些动物中频繁地发生^[3]. 脊椎动物辐射早期, 其祖先至少发生了 2 次多倍化使大多数脊椎动物成为古老的多倍体^[4-8]. 脊椎动物中最繁盛的类群硬骨鱼类的物种数量超过其他脊椎动物的总和, 可能在这个大类群辐射早期发生过第 3 次多倍化事件^[4-8]. 研究多倍化的发生、多倍体的存活以及随后发生的时间对于理解生物进化过程中发生的剧烈事件很有意义, 同时表观遗传学的研究对于理解这些剧烈变化也有不

可忽视的作用.

2 多倍化及表型表现

根据亲本基因组差异, 将多倍体分为 2 类: 一类是异源多倍体, 主要通过 2 个步骤形成. 首先是 2 个物种杂交, 然后通过不减数分裂的配子联合产生加倍的基因组(加倍也可能通过别的机制产生)^[9]. 另一类是同源多倍体, 通过种内染色体组加倍形成^[9].

大量多倍化研究主要集中在基因组加倍后基因组的演化方面. 例如, 加倍的基因组发生多体遗传(polysomic inheritance), 基因组结构、基因结构、基因表达的改变以及随后发生的表型变化. 最新研究

表明^[10], 多倍化一旦发生, 其基因组即迅速演化。

表观遗传学的改变有助于新生多倍体的存活及繁衍, 并为其随后的基因组改变提供了有利条件。伴随着多倍化, 基因组休克综合征(genome shock syndrome)及剧烈的变化对多倍体的生存及繁殖造成极大压力。Chen^[10]认为“作为潜在的可逆途径, 表观遗传改变为多倍化细胞应答多倍化或基因组休克提供了1条有效、弹性的途径。更进一步地, 通过表观遗传控制可逆基因沉默或激活可能是固定不可逆状态的一个前期步骤”。目前观察到的一些现象为依赖于多倍化的表观遗传改变造成的影响提供了线索。例如, 同源多倍体与亲本单个染色体组的组成相同, 基因组数量不同; 为何同源多倍体与亲本表现型出现差异? 异源多倍体整合了亲本的2个基因组; 与染色体组加倍相比, 种间杂交可能对基因表达水平影响更大^[9]。基因表达水平直接影响生物表型变化。例如, 种间杂交形成的异源多倍体呈现出更多表现型, 这些表现型有亲本遗传的, 也有新产生的。还有一些亲本表现型在后代多倍体中未表达。例如, Soltis 等人^[11]对婆罗门参(*Tragopogon*)异源多倍体cDNA的研究显示, 5%基因沉默, 4%基因有新表达。多倍化发生后, 基因间可能发生细微变化并相互影响, 从而影响基因表达水平和生物表现型。基因间的细微变化及相互影响没有改变基因序列, 但引起了可遗传变异, 很可能都属于在表观遗传学水平调控的变化。

3 表观遗传学与传统遗传学

表观遗传学是相对传统遗传学而言的。经过几十年的发展, 表观遗传学的概念已基本确定。表观遗传学研究“没有DNA序列变化的、可遗传的基因表达改变”^[12], 它通过对DNA和组蛋白的修饰来调控基因表达。表观遗传学在多倍化演化研究中的主要内容包括: DNA甲基化、基因沉默、基因激活、基因组印记、母体效应、核仁显性、染色质构象变化等。

4 多倍体的表型变化及杂交优势

很多研究^[13-16]均显示, 由杂交及基因组复制引发的遗传和表观遗传改变在表型上起主要作用, 而表型的变化又影响新生多倍体的适合度^[17]。多倍化(整个基因组的复制)在许多植物和一些动物中普遍存在。在植物中, 一些重要作物如小麦、棉花、油菜都是多倍体^[10,18]; 一些动物, 特别是淡水养殖鱼类,

如异育银鲫^[19]、湘云鲫^[20]、鲫鲤^[21]等都是多倍体。这些作物和养殖类群比其亲本物种或祖先存在更多表型优势或杂种优势^[18-21]。例如, 分离的杂种和稳定的异源多倍体表现出形态学优势。拟南芥异源多倍体的形态学优势比其亲本 *Arabidopsis thaliana* 和 *Arabidopsis arenosa* 明显^[18]。在有记载的脊椎动物类群中, 三倍体的异育银鲫、湘云鲫和鲫鲤比其亲本生长速度分别提高 13.7%~34.4%^[19], 约 100%^[20] 和 21.8%^[21]。最近有研究^[18]表明, 异源多倍体新基因组间相互作用诱导了表型变异和生长优势。超显性模型表明^[22], 杂合度最大时杂种优势最强, 接近纯合时杂种优势消失。

发生多倍化的物种在克服早期基因组休克等不利事件后, 其复杂性和适应性会增加, 表型优势和杂种优势更明显, 这些特征有助于多倍体在更严峻的环境中表现出更高的生存适合度。

5 多倍化与表观遗传事件及相关机制

5.1 多倍化与DNA甲基化

(i) 多倍体中的甲基化现象。异源多倍体中普遍发生表观遗传变异。例如, 与亲本基因组相比, 甲基化程度在异源多倍体后代中可能增强或减弱。有研究^[16,23]发现, DNA甲基化的改变会频繁发生在人工合成的异源多倍体中, 而在其亲本中改变的机会较少。胞嘧啶甲基化是常见的表观遗传现象^[24,25], 对多倍体植物而言最重要^[26-28]。例如, 烟草是具有高度重复序列的异源四倍体, 其基因组中约 28%胞嘧啶发生甲基化^[29]。关于整体甲基化, 在新形成的拟南芥和小麦异源多倍体中均发现了DNA甲基化的改变^[16,30]。在人工合成异源四倍体拟南芥中, 许多基因(包括转座子和着丝粒重复片段)高度甲基化; 在天然异源多倍体中, 部分同源基因组区发生特异性的、RNA介导的DNA甲基化^[22]。关于甲基化减弱, 在沙融山羊草(*Ae. sharonensis*)与小伞山羊草(*Ae. umbellulata*)人工杂交形成异源多倍体中的某些遗传改变与沙融山羊草来源的45s rDNA启动区甲基化相对不足有关^[31]。此外, 还有一些未观察到甲基化水平改变、但甲基化模式改变的例子。例如, 在番茄果实成熟过程的细胞中, 核内再复制时, 未观察到整体甲基化水平发生变化^[32], 这表明在染色体显著加倍后甲基化模式迅速地建立^[23]。

(ii) 引起 DNA 甲基化现象的可能机制. 是何机理导致多倍体中甲基化的改变? 目前有以下几方面进展: 第一, 甲基转移酶 I (MET1) 主要负责甲基化, 甲基转移酶的表达混乱影响异源多倍体的基因调控和发育^[22]. Chen 等人^[16,22]用 DNA 甲基转移酶的化学抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶处理拟南芥的异源四倍体, 会导致异源四倍体表型发生巨大变化, 且会激活编码蛋白质的基因^[22,33]. 这表明, 在异源四倍体中, DNA 甲基化对一些基因的激活很重要^[22], 甲基转移酶的表达水平对基因表达、调控及生物体生长发育都有重要作用. 甲基转移酶 I 主要诱导异源多倍体中的 CG 甲基化, DNA 甲基化水平上升可能是由甲基转移酶 I 缺陷的间接影响而导致的^[22]. 在去甲基化的遗传背景下, 启动区 DNA 甲基化的增加可能与甲基转移酶 I 基因(*met1*)下调有关. 在拟南芥中, 高度 DNA 甲基化发生在转录起始位点周围和过量表达甲基转移酶 I 的 *SUPERMAN* 基因(*SUP*)编码区内^[22,34]. 异源多倍体中, 甲基转移酶 I 下调导致 CG 甲基化减弱和 *SCP* 重复基因家族、En/Spm 转座子和着丝粒重复片段三者转录水平提高, 这说明与甲基转移酶 I 相关的 CG 甲基化和转录抑制之间存在一定因果关系^[10]. 第二, Chen^[10]的研究表明, 异源多倍化和 DNA 甲基化对异源多倍体基因组的基因调控既有各自的也有明显的叠加效应. Chen 等人^[22]也观察到, DNA 甲基化密度和甲基化特异性位点都影响基因调控. 例如, 在 *ddm1* 突变体自交后代中观察到^[35,36], 减弱的 DNA 甲基化引起生长发育严重不正常, 且严重程度在自交后代中还会增强, 可能甲基化不足诱发了基因组中的其他改变^[22]. 第三, DNA 甲基化的改变频繁发生在人工合成异源多倍体中, 较少发生在亲本中^[16,23]. 这可能与加倍基因组中冗余基因沉默有关, 还可能与异源多倍体 DNA 甲基化系统受种间杂交和多倍化干扰有关^[23]. Fulnecek 等人^[23]推测, 自然选择倾向于亲本 DNA 甲基转移酶基因的加性表达, 这些基因在烟草中用于保持高水平的 DNA 甲基化, 烟草中含有丰富的异染色质基因组重复序列. 重复序列的甲基化对其在细胞核中的稳定似乎很重要^[37], 细胞核降低了它们的重组频率^[38], 阻止基因组间同质化作用^[39]. 最近的研究^[23]表明, 在异源多倍体中, DNA 甲基化可能在基因组合并后协调基因组结构和表达. 在一定程度上, 维持较高水平 DNA 甲基化对形成稳定物种和生物的生长发育可

能很有必要. 综上, 多倍化诱导 DNA 甲基化发生; DNA 甲基化对基因组调控与基因表达水平有重要作用, 直接影响生物的生长发育、生物性状. 生物经历多倍化后出现一些新性状, 最终导致它们与亲本的表现型不同.

(iii) DNA 甲基化程度可能与基因状态有关. DNA 甲基化与基因的活跃状态之间可能存在密切关系^[40,41]. Chen 等人^[22]的研究表明, 异源多倍化诱导一些基因 DNA 甲基化的改变, 多倍化发生与 DNA 甲基化的改变会影响基因状态(尤其是基因抑制或沉默). 例如, 种间杂交(或异源多倍化)与 DNA 甲基化同时影响拟南芥的基因状态, 这些基因在异源四倍体中一般受抑制^[10]、并对 DNA 甲基化的变化特别敏感^[22]. 这些被抑制或激活的基因可能产生不同表达水平, 从而影响生物的生长发育, 使生物表现出不同性状. 关于 DNA 甲基化和基因表达之间关系的研究发现^[22], 异源多倍化会诱发部分同源基因组发生特异性改变. Chen 等人^[22]针对不同基因研究了基因状态(沉默或激活)与可能机制之间的关联, 结果表明: 第一, 关于部分同源特异性着丝粒 DNA 的甲基化, 一些部分同源位点(如位点 At2g23810)甲基化与拟南芥人工再合成和天然的异源四倍体中基因抑制有关^[22]; 第二, 用 DNA 印迹分析法分析活化基因和转座子中 DNA 甲基化的变化, 结果发现 At5g36180 (*SCP*), At4g08010 和 At1g44070 这 3 个基因的激活都与 CG 甲基化减弱有关^[22]; 第三, At2g23810 很可能是编码序列结合蛋白(*SPA1*)的活化基因, *SPA1* 在天然异源四倍体拟南芥中是沉默的, *SPA1* 沉默与 CG 和非 CG 位点的过度甲基化有关, 当 CG 和非 CG 位点的甲基化突然减弱时, *SPA1* 基因被激活^[22,42]; 第四, 天然异源四倍体拟南芥中 DNA 甲基化水平减弱时, 大约 200 个基因的表达发生改变^[22]. 以上实验结果说明, DNA 甲基化或过度甲基化导致基因抑制、基因沉默, 解除 DNA 甲基化或降低 DNA 甲基化水平引发基因激活^[22,33,43-46].

5.2 多倍化与基因沉默

(i) 多倍体中的基因沉默. 关于多倍体中基因沉默的现象有诸多报道. 例如, 二倍体拟南芥的 C 株系与四倍体植株杂交会降低潮霉素磷酸转移酶转基因(*HPT*)的活动^[47]. 在人工合成和天然形成的异源四倍体中, 分别有 0.4%和 2.5%的基因被沉默^[43], 同

一亲本的直向同源基因(orthologous genes)分别以不同频率发生沉默. 平行表达和沉默方式在天然形成和人工合成多倍体中都可观察到^[44,48,49]. 异源六倍体小麦表现出部分同源基因的器官特异性沉默^[9]. Adams 等人^[48]针对异源多倍体棉花(*Gossypium hirsutum*)不同器官中部分同源基因的表达和沉默方式阐述了大量变异. 事实上, 在其他新形成多倍体如异源多倍体棉花、小麦和拟南芥^[13,45,49-51]中, 均能观察到部分同源基因不等表达和单个拷贝沉默. 上述研究表明, 多倍体中普遍存在基因沉默现象, 且多倍化可能通过直接或间接方式引起基因沉默.

多倍体中经常出现的不同基因间交互沉默现象可能是亚功能化的前奏. 例如, 陆地棉的各种花器官中乙醇脱氢酶基因(*AdhA*)会出现器官特异性交互沉默, 同一个座位的某个基因拷贝在一些器官中沉默, 别的基因拷贝则在其他一些器官中沉默^[48,52], 这时亚功能化会逐渐发生^[9]. 目前的研究^[2,53]表明, 基因亚功能化的产生可能导致其表达水平和表达方式发生改变, 最终引起表型分化. Mittelsten 等人^[45]强调, 在异源四倍体中, 上等位基因(epialleles)会在其形成后发生相互间的沉默作用. 综上所述, 基因间交互沉默的早期可能是一种新的表观遗传现象, 可影响基因表达水平, 进而影响表型.

(ii) 由剂量平衡导致的冗余基因沉默. 多倍体需要的剂量平衡导致冗余基因沉默. 目前, 多倍体中基因沉默现象内在分子机制方面的研究进展有: 首先, Pikaard^[43]指出, 新形成异源多倍体的染色体在配对时会制造“麻烦”, “有证据表明, 新生多倍体通过关闭部分冗余‘麻烦’或通过减少染色体‘失真’的发生来应对这些问题”, 倍性改变似乎导致表观遗传基因沉默^[47]. 其次, 转座子在新杂交后代中不受控制, 在新环境中到处游走, 从而对细胞内环境造成破坏, 同时引起一些基因沉默^[43]. 细胞为减少自身所受破坏, 也可能使转座子等可到处游走的基因区域沉默, 从而减少细胞内基因表达的改变, 使细胞自身最终适应生存环境并在生存竞争中取得优势^[43].

5.3 多倍化与核仁显性

(i) 多倍体中的核仁显性现象. 核仁显性现象在杂种及动植物异源多倍体中主要描述 rRNA 基因沉默^[54]. 在核仁显性现象中, 植物体 rRNA 基因高度甲基化^[55-57], 且植物、动物杂种和异源多倍体 rDNA

在一个或几个位点发生沉默^[58,59]. 核仁显性是一种常见的表观遗传现象^[58,59], 在二倍体和异源多倍体生物中普遍存在^[31,59,60]. 核仁显性在动植物中均可以观察到. 例如, 种间杂交的果蝇, 异源多倍体的爪蟾、拟南芥、油菜和小麦^[61,62]. 然而, 核仁显性现象并不属于广义上的基因组沉默现象^[62]. Dadejova 等人^[39]报道了烟草(*Nicotiana*)杂株中 rRNA 基因表达的表观遗传方式的建立. Pikaard^[43]发现油菜和拟南芥异源四倍体表现出相同的核仁显性方式, 核仁显性最早在 F1 代开始形成, 在 F2 代已建立.

(ii) 引起核仁显性现象的可能机制. 核仁显性现象是可逆的, 在发育过程中被调节并受染色质修饰控制, 其中染色体修饰包括 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化^[10,58,63]. 阻止组蛋白乙酰化和 DNA 甲基化可解除对沉默 rRNA 基因的阻遏作用^[10]. 在油菜和拟南芥中发现, 核仁显性现象与异源多倍体形成、连续 DNA 甲基化和组蛋白修饰有关^[46,58,63,64]. 在异源多倍体中, 染色质修饰在编码蛋白质基因的沉默和激活方面有重要作用^[16,33,44,45,65,66]. 某些沉默 rRNA 基因具有核仁显性效应. 用胞嘧啶甲基化的化学抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶或组蛋白去乙酰化的化学抑制剂处理后, 沉默 rRNA 基因实现了去抑制^[58,64].

Martini 等人^[67]早在 1982 年就阐明, 普通小麦中小伞山羊草来源 U 基因组 NOR 的显性效应由基因间间隔(intergenic spacer, IGS)中大量重复片段决定. Reeder^[62]提出“增强子不平衡机制”假说来解释核仁显性: 在核仁显性中, IGS 重复片段之间存在竞争, 带有重复片段的 rDNA 单元能结合大量限制因子. 由此, Shcherban 等人^[31]猜想, 插入序列中的重复片段可能作为转录增强子来加强不同杂交组合中的核仁活动. 还有一种假说将核仁显性现象解释为显性 rRNA 基因拥有大量转录增强子^[62,63,68], 在植物体中支持这种假说的证据都是间接的^[63].

Chen 和 Pikaard^[63]指出, 从花序到花分生组织这一重要发育过程与油菜(*B. napus*)中受抑制 rRNA 基因的激活密切相关. Wilson 等人^[69]经研究发现, 杂种非洲爪蟾(*Xenopus hybrids*)早期胚胎呈现完全核仁显性, 但随着胚胎发育能检测到显性不足的基因, 在成蛙各器官中也能检测到显性不足的基因. 这说明, 在植物体和动物体中, 核仁显性在发育过程中受调节并独立于配子形成过程中的调控.

在多倍体物种中经常出现核仁显性现象,但有研究表明核仁显性现象与生物体倍性无关^[63]. Chen 和 Pikaard^[63]对异源四倍体埃塞俄比亚芥(*B. carinata*, *B. oleracea* × *B. nigra*)测序分析表明,6个克隆启动区与甘蓝(*B. oleracea*)完全一致,4个克隆启动区与黑芥(*B. nigra*)完全一致,在启动区没有发现序列多态性.自几千年前这种异源四倍体形成,rRNA基因启动序列没有发生改变^[63],这与 Prakash 和 Hinata^[70]的观点一致.此外,Chen 和 Pikaard^[63]指出,核仁显性现象与母体效应、rRNA基因剂量、重复区域大小、重复因子数量之间没有必然联系.

核仁显性现象的建立和维护机制虽然逐步被了解^[31,71],但目前尚未有统一的假说能够解释^[31,72]. Chen 和 Pikaard^[63]指出,从 rRNA 基因表达水平无法解释植物体中的核仁显性现象.显性不足的 rRNA 基因受抑制,这说明增强子剂量和转录因子不能全面解释核仁显性. Chen 和 Pikaard^[63]指出: DNA 甲基化的改变是核仁显性现象产生的原因之一,还是核仁显性现象引起的一种效应,有待实验证明;在核仁中如何分辨显性基因和显性不足基因,需要进一步解释.核仁显性现象是一种杂交特异性的剂量补偿机制,还是一种生物体正常生长过程中控制活跃 rRNA 基因数量的机制^[63],这些问题有待研究.

6 其他表观遗传现象及机制

除以上各表观遗传现象, RNA 干扰(RNAi)和 microRNA(miRNA)作为转录后调控方式也影响多倍化后代表型,引起很多关注. Ha 等人^[73]认为,在种间杂交及异源多倍体新物种中,合并 2 个 microRNA 序列和表达均有分化的基因组会影响 miRNA 的积累及其靶作用位点. RNAi 活动会影响基因状态(包括基因沉默及基因抑制等),这一特性已被用于表观遗传研究中的基因控制^[18,22].

异源多倍体中 miRNA 与靶基因非加性表达有关.异源多倍体基因组合并会诱导遗传和表观遗传变异^[10],导致 miRNA 靶作用位点和 miRNA 初始转录产物的非加性表达^[73]. Bartel^[74]推测,miRNA 的非加性积累可能由 miRNA 基因的非加性表达引起.在后转录水平 miRNA 基因的非加性表达会导致 miRNA 的非加性积累^[75].异源四倍体中 miRNA 的积累水平为非加性会引起靶位点的非加性表达,与 miRNA 靶作用位点转录调控有关^[10,73,75].异源多倍

体中许多 miRNA 靶作用位点非加性表达^[42,73],miRNA 在缓冲种间的基因冲突方面起重要作用^[73,75].

Ha 等人^[73]将拟南芥异源四倍体与其祖先进行比较时发现,异源多倍体 miRNA 序列高度保守,其表达方式一直不断变化,其表达水平会发生快速且剧烈变化.miRNA 表达变异会引起生物基因表达、生长优势和适应性改变^[73],因为:(1) miRNA 在稳定异源四倍体生长发育和维持花的多态性过程中起重要作用;(2) miRNA 能调节同源四倍体基因表达多样性^[73];(3)许多 miRNA 靶位点具有编码转录因子和蛋白质功能,对动植物生长发育非常重要^[73,74];(4) miRNA 及其靶位点的非加性调控会使异源多倍体产生新表型^[73]. Ha 等人^[73]在二倍体拟南芥及其异源四倍体中发现 miRNA 的积累水平不同,说明 miRNA 在异源多倍体进化过程中起重要作用.

为验证 RNAi 活动对基因状态的影响,Chen 等人^[22]对异源四倍体拟南芥甲基转移酶 I 基因进行 RNA 干扰.该研究^[22]发现,某些基因(如编码转座子、预测蛋白、着丝粒 RNA 和异染色质 RNA 基因)位点甲基化水平降低,转座子等基因被激活,At2g23810 基因实现了去甲基化并被完全活化.编码转座子基因和 At2g23810 等基因变为活跃状态会引起基因表达水平改变,因此拟南芥的基因调控、生长发育和表型发生相应变化.异源四倍体拟南芥经历了多倍化和 RNA 干扰,在长期进化过程中不断适应环境改变,其基因表达水平、表达方式、生长发育路径、表型等重大事件必然与亲本 *A. thaliana* 及 *A. arenosa* 大不相同.

Kovarik 等人^[76]对烟草异源多倍体 rDNA 的演化研究提示,rDNA 均一化与表观遗传现象存在联系.研究^[31,77,78]发现,在异源多倍化后,rDNA 会发生均化,导致 rDNA 变异体复杂性减小、数量下降. Skalicka 等人^[79]报道,在合成烟草异源多倍体中,一些新 rDNA 家族快速进化和扩增,并发现 rDNA 位点间的均化作用.目前, DNA 序列的均化作用是否属于表观遗传学研究范畴还不确定,其精确的分子机制也不清楚,但 DNA 均化作用以一种独特的方式影响生物的生长发育.

7 结论及展望

如上所述,异源多倍化发生后,各种表观遗传现象和机制间不是彼此独立的,它们相互影响、彼

此制约；几个机制共同作用，最终影响生物表型(如图 1 所示)。DNA 甲基化普遍存在于多倍体中，它可导致基因沉默。核仁显性是一种表现遗传现象，它描述 rRNA 基因沉默，受染色质修饰(包括 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化)控制。此外，染色质修饰对于异源多倍体中编码蛋白质基因的沉默或激活有重要作用。为更好了解多倍化与表现遗传学之间的关系，除了解释各种表现遗传现象的作用机制，还应考虑各机制之间的关系，这有助于用表现遗传学解释多

倍化以及物种演化过程中出现的新现象。

表现遗传现象及其导致的现象包含于多倍体形成与物种演化最早期事件中，为物种演化提供更多可塑性的选择，是多倍体形成过程中非常重要、短暂可逆的步骤。目前，从多倍化角度对表现遗传现象和机制的研究呈热点上升趋势，这将非常有助于了解自然界多倍化过程早期关键事件、关键步骤，进而了解表现遗传及相关机制如何促进多倍化演化、如何“增加生物复杂性及产生演化革新^[2]”。

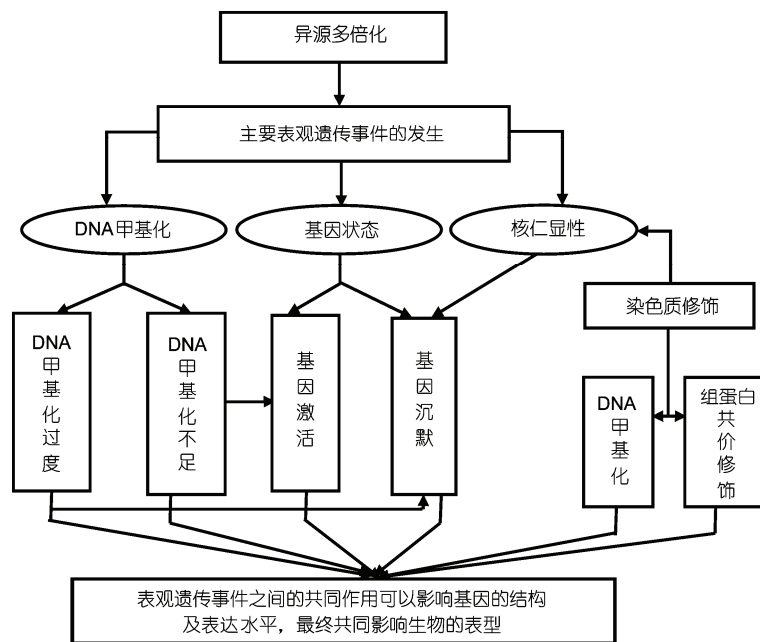


图 1 异源多倍化发生后主要表现遗传事件、机制及相互关系

参考文献

- 1 Otto S P, Whitton J. Polyploid incidence and evolution. *Annu Rev Genet*, 2000, 34: 401—437
- 2 van de Peer Y, Maere S, Meyer A. The evolutionary significance of ancient genome duplications. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 725—732
- 3 Soltis D E, Soltis P S. Polyploidy: Recurrent formation and genome evolution. *Trends Ecol Evol*, 1999, 14: 348—352
- 4 Taylor J S, van de Peer Y, Braasch I, et al. Comparative genomics provides evidence for an ancient genome duplication event in fish. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356: 1661—1679
- 5 Taylor J S, Braasch I, Frickey T, et al. Genome duplication, a trait shared by 22,000 species of ray-finned fish. *Genome Res*, 2003, 13: 382—390
- 6 Christoffels A, Koh E G L, Chia J, et al. Fugu genome analysis provides evidence for a whole-genome duplication early during the evolution of ray-finned fishes. *Mol Biol Evol*, 2004, 21: 1146—1151
- 7 Jaillon O, Aury J M, Brunet F, et al. Genome duplication in the teleost fish *Tetraodon nigroviridis* reveals the early vertebrate proto-karyotype. *Nature*, 2004, 431: 946—957
- 8 Vandepoele K, Vos W D, Taylor S J, et al. Major events in the genome evolution of vertebrates: Paraneome age and size differs considerably between ray-finned fishes and land vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 1638—1643

- 9 Adams K L. Evolution of duplicate gene expression in polyploid and hybrid plants. *J Hered*, 2007, 98: 136—141
- 10 Chen Z J. Genetic and epigenetic mechanisms for gene expression and phenotypic variation in plant polyploids. *Annu Rev Plant Biol*, 2007, 58: 377—406
- 11 Soltis D E, Soltis P S, Pires J C, et al. Recent and recurrent polyploidy in *Tragopogon* (Asteraceae): Cytogenetic, genomic and genetic comparisons. *Biol J Linn Soc*, 2004, 82: 485—501
- 12 Rapp R A, Wendel J F. Epigenetics and plant evolution. *New Phytol*, 2005, 168: 81—89
- 13 Comai L, Tyagi A P, Winter K, et al. Phenotypic instability and rapid gene silencing in newly formed *Arabidopsis* allotetraploids. *Plant Cell*, 2000, 12: 1551—1568
- 14 Schranz M E, Osborn T C. Novel flowering time variation in the resynthesized polyploid *Brassica napus*. *J Hered*, 2000, 91: 242—246
- 15 Schranz M E, Osborn T C. *De novo* variation in life-history traits and responses to growth conditions of resynthesized polyploidy *Brassica napus* (Brassicaceae). *Am J Bot*, 2004, 91: 174—183
- 16 Madlung A, Masuelli R W, Watson B, et al. Remodeling of DNA methylation and phenotypic and transcriptional changes in synthetic *Arabidopsis* allotetraploids. *Plant Physiol*, 2002, 129: 733—746
- 17 Wendel J F, Doyle J J. Polyploidy and evolution in plants. In: Henry R J, ed. *Diversity and Evolution in Plants*. Oxon, UK: CAB Publishing, 2004
- 18 Ni Z, Kim E D, Ha M, et al. Altered circadian rhythms regulate growth vigour in hybrids and allopolyploids. *Nature*, 2009, 457: 327—331
- 19 桂建芳. 异育银鲫养殖新品种——“中科3号”简介. *科学养鱼*, 2009: 21
- 20 周工健, 张兵. 淡水养殖优良品种——湘云鲫. *科学种养*, 2007: 50—51
- 21 Liu S J, Lu Y, Zhou G J, et al. The formation of tetraploid stocks of red crucian carp × common carp hybrids as an effect of interspecific hybridization. *Aquaculture*, 2001, 192: 171—186
- 22 Chen M, Ha M, Lackey E, et al. RNAi of *met1* reduces DNA methylation and induces genome-specific changes in gene expression and centromeric small RNA accumulation in *Arabidopsis* allopolyploids. *Genetics*, 2008, 178: 1845—1858
- 23 Fulnecek J, Matyasek R, Kovalík A. Faithful inheritance of cytosine methylation patterns in repeated sequences of the allotetraploid tobacco correlates with the expression of DNA methyltransferase gene families from both parental genomes. *Mol Genet Genomics*, 2009, 281: 407—420
- 24 Bird A. The essentials of DNA methylation. *Cell*, 1992, 70: 5—8
- 25 Richards E J, Elgin S C. Epigenetic codes for heterochromatin formation and silencing: Rounding up the usual suspects. *Cell*, 2002, 108: 489—500
- 26 Ingelbrecht I, van Houdt H, van Montagu M, et al. Posttranscriptional silencing of reporter transgenes in tobacco correlates with DNA methylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 10502—10506
- 27 Meyer P, Niedenhof I, Ten Lohuis M. Evidence for cytosine methylation of non-symmetrical sequences in transgenic *Petunia* hybrid. *Embo J*, 1994, 13: 2084—2088
- 28 Vanyushin B F. DNA methylation in plants. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006, 301: 67—122
- 29 Messeguer R, Ganai M W, SteVens J C, et al. Characterization of the level, target sites and inheritance of cytosine methylation in tomato nuclear DNA. *Plant Mol Biol*, 1991, 16: 753—770
- 30 Shaked H, Kashkush K, Ozkan H, et al. Sequence elimination and cytosine methylation are rapid and reproducible responses of the genome to wide hybridization and allopolyploidy in wheat. *Plant Cell*, 2001, 13: 1749—1759
- 31 Shcherban A B, Badaeva E D, Amosova A V, et al. Genetic and epigenetic changes of rDNA in a synthetic allotetraploid, *Aegilops sharonensis* × *Ae. umbellulata*. *Genome*, 2008, 51: 261—271
- 32 Teyssier E, Bernacchia G, Maury S, et al. Tissue dependent variations of DNA methylation and endoreduplication levels during tomato fruit development and ripening. *Planta*, 2008, 228: 391—399
- 33 Lee H S, Chen Z J. Protein-coding genes are epigenetically regulated in *Arabidopsis* polyploids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 6753—6758
- 34 Kishimoto N, Sakai H, Jackson J, et al. Site specificity of the *Arabidopsis* MET1 DNA methyltransferase demonstrated through hypermethylation of the superman locus. *Plant Mol Biol*, 2001, 46: 171—183
- 35 Stokes T L, Richards E J. Induced instability of two *Arabidopsis* constitutive pathogen-response alleles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 7792—7796
- 36 Stokes T L, Kunkel B N, Richards E J. Epigenetic variation in *Arabidopsis* disease resistance. *Genes Dev*, 2002, 16: 171—182
- 37 Peng J C, Karpen G H. Epigenetic regulation of heterochromatic DNA stability. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18: 204—211
- 38 Maloisel L, Rossignol J L. Suppression of crossing-over by DNA methylation in *Ascomolus*. *Genes Dev*, 1998, 12: 1381—1389

- 39 Dadejova M, Lim K Y, Souckova-Skalicka K, et al. Transcription activity of rRNA genes correlates with a tendency towards intergenomic homogenization in *Nicotiana* allotetraploids. *New Phytol*, 2007, 174: 658—668
- 40 Martienssen R, Colot V. DNA methylation and epigenetic inheritance in plants and filamentous fungi. *Science*, 2001, 293: 1070—1074
- 41 Jackson J P, Lindroth A M, Cao X, et al. Control of CpNpG DNA methylation by the KRYPTONITE histone H3 methyltransferase. *Nature*, 2002, 416: 556—560
- 42 Wang J, Tian L, Lee H S, et al. Genomewide nonadditive gene regulation in *Arabidopsis* allotetraploids. *Genetics*, 2006, 172: 507—517
- 43 Pikaard C S. Genomic change and gene silencing in polyploids. *Trends Genet*, 2001, 17: 675—677
- 44 Wang J, Tian L, Madlung A, et al. Stochastic and epigenetic changes of gene expression in *Arabidopsis* polyploids. *Genetics*, 2004, 167: 1961—1973
- 45 Mittelsten S O, Afsar K, Paszkowski J. Formation of stable epialleles and their paramutation-like interaction in tetraploid *Arabidopsis thaliana*. *Nat Genet*, 2003, 34: 450—454
- 46 Lawrence R J, Earley K, Pontes O, et al. A concerted DNA methylation/histone methylation switch regulates rRNA gene dosage control and nucleolar dominance. *Mol Cell*, 2004, 13: 599—609
- 47 Mittelsten S O, Jakovleva L, Afsar K, et al. A change of ploidy can modify epigenetic silencing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 7114—7119
- 48 Adams K L, Cronn R, Percifield R, et al. Genes duplicated by polyploidy show unequal contributions to the transcriptome and organspecific reciprocal silencing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 4649—4654
- 49 He P, Friebe B, Gill B, et al. Allopolyploidy alters gene expression in the highly stable hexaploid wheat. *Plant Mol Biol*, 2003, 52: 401—414
- 50 Kashkush K, Feldman M, Levy A A. Gene loss, silencing, and activation in a newly synthesized wheat allotetraploid. *Genetics*, 2002, 160: 1651—1659
- 51 Adams K L, Percifield R, Wendel J F. Organ-specific silencing of duplicated genes in a newly synthesized cotton allotetraploid. *Genetics*, 2004, 168: 2217—2226
- 52 Adams K L, Wendel J F. Allele-specific, bi-directional silencing of an alcohol dehydrogenase gene in different organs of interspecific diploid cotton hybrids. *Genetics*, 2005, 171: 2139—2142
- 53 Lynch M, Force A. The probability of duplicate gene preservation by subfunctionalization. *Genetics*, 2000, 154: 459—473
- 54 Pikaard C S. The epigenetics of nucleolar dominance. *Trends Genet*, 2000, 16: 495—500
- 55 Delseny M, Laroche M, Penon P. Methylation pattern of radish (*Raphanus sativus*) nuclear ribosomal RNA genes. *Plant Physiol*, 1984, 76: 627—632
- 56 Flavell R B, O'Dell M, Thompson W F. Cytosine methylation of ribosomal RNA genes and nucleolus organizer activity in wheat. *J Mol Biol*, 1988, 204: 523—534
- 57 Torres-Ruiz R A, Hemleben V. Pattern and degree of methylation in ribosomal RNA genes in *Cucurbita pepo* L. *Plant Mol Biol*, 1994, 26: 1167—1179
- 58 Chen Z J, Pikaard C S. Epigenetic silencing of RNA polymerase I transcription: A role for DNA methylation and histone modification in nucleolar dominance. *Genes Dev*, 1997, 11: 2124—2136
- 59 Pikaard C S. Nucleolar dominance: Uniparental gene silencing on a multi-megabase scale in genetic hybrids. *Plant Mol Biol*, 2000, 43: 163—177
- 60 Pontes O, Lawrence R J, Neves N, et al. Natural variation in nucleolar dominance reveals the relationship between nucleolus organizer chromatin topology and rRNA gene transcription in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 11418—11423
- 61 Pikaard C S. Nucleolar dominance and silencing of transcription. *Trends Plant Sci*, 1999, 4: 478—483
- 62 Reeder R H. Mechanisms of nucleolar dominance in animals and plants. *J Cell Biol*, 1985, 101: 2013—2016
- 63 Chen Z J, Pikaard C S. Transcriptional analysis of nucleolar dominance in polyploid plants: Biased expression/silencing of progenitor rRNA genes is developmentally regulated in *Brassica*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 3442—3447
- 64 Chen Z J, Comai L, Pikaard C S. Gene dosage and stochastic effects determine the severity and direction of uniparental rRNA gene silencing (nucleolar dominance) in *Arabidopsis* allopolyploids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 14891—14896
- 65 Kashkush K, Feldman M, Levy A A. Transcriptional activation of retrotransposons alters the expression of adjacent genes in wheat. *Nat Genet*, 2003, 33: 102—106
- 66 Wang J, Tian L, Lee H S, et al. Nonadditive regulation of FRI and FLC loci mediates flowering-time variation in *Arabidopsis* allopolyploids. *Genetics*, 2006, 173: 965—974
- 67 Martini G, O'Dell M, Flavell R B. Partial inactivation of wheat nucleolus organizers by the nucleolus organizer chromosomes from *Ae-*

- gilops umbellulata*. *Chromosoma*, 1982, 84: 687—700
- 68 Flavell R B. The structure and control of expression of ribosomal RNA genes. *Oxford Surv Plant Mol Cell Biol*, 1986, 3: 252—274
- 69 Wilson H D, Barber S C, Walter T. Loss of duplicate gene expression in tetraploid *Chenopodium*. *Biochem Syst Ecol*, 1983, 11: 7—13
- 70 Prakash S, Hinata K. Taxonomy, cytogenetics and origin of crop *Brassicacae*: A review. *Opera Bot*, 1980, 55: 1—57
- 71 Pikaard C S, Lawrence R J. Uniting the paths to gene silencing. *Nat Genet*, 2002, 32: 340—341
- 72 Pikaard C S, Chen Z J. Nucleolar dominance. In: Paule M R, ed. *Transcription of Ribosomal RNA Genes by Eukaryotic RNA Polymerase I*. Berlin: Springer-Verlag, 1998. 277—294
- 73 Ha M, Lu J, Tian L, et al. Small RNAs serve as a genetic buffer against genomic shock in *Arabidopsis* interspecific hybrids and allopolyploids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 17835—17840
- 74 Bartel D P. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281—297
- 75 Ha M, Pang M, Agarwal V, et al. Interspecies regulation of microRNAs and their targets. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1779: 735—742
- 76 Kovarik A, Dadejova M, Lim Y K, et al. Evolution of rDNA in *Nicotiana* allopolyploids: A potential link between rDNA homogenization and epigenetics. *Ann Bot*, 2008, 101: 815—823
- 77 Wendel J F. Genome evolution in polyploids. *Plant Mol Biol*, 2000, 42: 225—249
- 78 Volkov R A, Borisjuk N V, Panchuk I I, et al. Elimination and rearrangements of parental rDNA in the allotetraploid *Nicotiana tabacum*. *Mol Biol Evol*, 1999, 16: 311—320
- 79 Skalicka K, Lim K Y, Matyasek R, et al. Rapid evolution of parental rDNA in a synthetic tobacco allotetraploid line. *Am J Bot*, 2003, 90: 988—996

· 动态 ·

饮食辣椒素激活 TRPV1 受体可促进内皮依赖性血管舒张及预防高血压

一些植物性饮食可降低心血管代谢疾病风险, 预防高血压. 新的证据显示, 瞬时受体电位辣椒素-1(TRPV1) 阳离子通道在心血管代谢疾病病理发生过程中起到关键作用. 但慢性 TRPV1 激活对血管功能和血压的调节作用还很少被了解. 第三军医大学大坪医院祝之明研究组与合作者发现, 通过食用辣椒素慢性激活 TRPV1 可促进蛋白激酶 A(PKA)和 eNOS 的磷酸化, 进而提高内皮细胞中 NO 的产量, 这是一条钙离子依赖性通路. 通过辣椒素激

活 TRPV1 可强化野生型小鼠血管的内皮依赖性舒张, 而在 TRPV1 缺陷小鼠中将没有这种功能. 对于高血压小鼠, 长时间 TRPV1 激励能够激活 PKA, 进而增加 eNOS 的磷酸化, 促进血管舒张, 降低血压. 上述结果显示, 通过食用辣椒素激活 TRPV1 可提高内皮细胞功能, TRPV1 介导的 NO 产量增加可能是高血压干预治疗的一条途径. 相关研究论文发表在 2010 年 8 月 4 日 *Cell Metabolism*, 12(2): 130—141 上.

E-钙黏蛋白介导的细胞间接触对于诱导性多能干细胞形成至关重要

重编程效率低以及整合转录因子需要病毒载体限制了诱导性多能干(iPS)细胞的应用, 寻找化学分子和合作因子提高 iPS 细胞的生成效率具有非常高的价值. 同时, 限制重编程效率的细胞机制也有待进一步调查. 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所裴钢研究组与合作者, 通过化学分子库筛选发现, 两个化学分子可上调 E-钙黏蛋白表达, 显著增加重编程效率. 进一步研究显示, 在重编程期间 E-钙黏蛋白表达上调, 而且建立的

iPS 细胞也存在 E-钙黏蛋白介导的细胞间接触, 使得 iPS 细胞与 ES 细胞在形貌上难于区别. 他们的研究同时表明, E-钙黏蛋白的过表达可显著提高重编程效率, 而通过 shRNA 敲低内源 E-钙黏蛋白表达可降低重编程效率. 采用抑制性肽和 E-钙黏蛋白细胞外结构域的中和抗体取消细胞间接触也将抑制 iPS 细胞的生成. 相关研究论文发表在 2010 年 8 月 *Stem Cells*, 28(8): 1315—1325 上.

(信息来源: 科学技术部《基础科学研究快报》)