

## 特约综述 Invited Review

## 植物化学遗传学: 一种崭新的植物遗传学研究方法

赵扬\*

中国科学院上海生命科学研究院植物生理生态研究所, 上海 200032

**摘要:** 化学遗传学(chemical genetics, 也称为化学基因组学, chemical genomics)研究方法是利用生物活性小分子扰动蛋白分子互作过程来研究有关的生命现象, 是常规遗传学研究方法的补充和延伸。化学遗传学在植物科学中的应用——植物化学遗传学的研究在短短几年内, 凭借其作为一种新的遗传学研究方法所具备的独特优势(如能够克服常规遗传学研究中的遗传冗余、突变致死难题及可提供特异强度、作用时间点上的条件性遗传扰动等), 已开始解决一些植物分子生物学中长期存在的研究难题。本文就植物化学遗传学的一般原理及其方法, 以及它作为一种新的遗传学研究方法的优势及特点作一个综述。

**关键词:** 植物化学遗传学; 小分子; 遗传冗余; 突变致死; 条件性遗传扰动

## Plant Chemical Genetics: A Novel Approach to Plant Genetics Researches

ZHAO Yang\*

*Institute of Plant Physiology and Ecology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China*

**Abstract:** Chemical genetics approaches, also known as chemical genomics, using biologically active small molecules perturb interacting proteins involved in a certain biological process of a biological subject in question. It is complement and extension of conventional genetics approaches in term of methodology. The application of chemical genetics methods in plant sciences, termed as plant chemical genetics, in recent years, has started to answer some long time questions in this research field, because it, as a method itself, has such characters and advantages in dealing with genetic problems like, genetic redundancy and genetic mutation lethality, as well as providing specific genetic perturbations in term of strength and time. This article describes the principles of plant chemical genetics including some advantages and characteristic perspectives as research approaches.

**Key words:** plant chemical genetics; small molecule; genetic redundancy; mutation lethality; conditionally genetic perturbation

为了研究某个生物学系统的功能, 一种有效的手段是设法扰动这个系统并观察和分析该系统被扰动后的功能变化。常规遗传学研究方法主要是利用各种变异原来扰动所研究生物体的遗传基因, 以期获得基因产物功能变异的、可稳定遗传的突变体, 并在此基础上研究所感兴趣的生命过程(1-B)。以生物基因水平的扰动为基础的遗传学研究方法极大地推动了我们对生物学各个领域的认识, 但由于生物进化历史中经常发生的基因组局部和整体的复制事件, 高等生物的基因广泛地以家族形式存在, 基因家族成员的生物学功能相似而导致它们功能上的遗传冗余, 这一现象在植物界尤为常见(Bowers等 2003; Yu等 2005)。此外, 因为产物功能在植物生长发育中的重要性, 基因突变导致的遗传突变致死

现象也成为遗传学研究中经常遇到并在方法学上难以克服的难题。有机小分子能够与生物功能蛋白互作, 并可条件性地改变蛋白的功能与活性, 因而产生一种可能克服遗传冗余及遗传突变致死等难题的新的遗传学研究手段, 被称为化学遗传学方法(图 1-A)。化学遗传学概念的形成可追溯到上世纪初第一次提纯天然活性化合物吗啡及提出动物细胞内药物受体概念(Stockwell 2000)。20世纪80年代末及90年代初, 固相化学合成(solid phase synthesis)(Gallop等 1994)及组合化学合成(combinatorial synthesis)(Gordon等 1994)方法的革命性突破, 使

收稿 2010-12-02 修定 2010-12-23

\* 通讯作者(E-mail: yzhao@sippe.ac.cn; Tel: 021-54924224)。

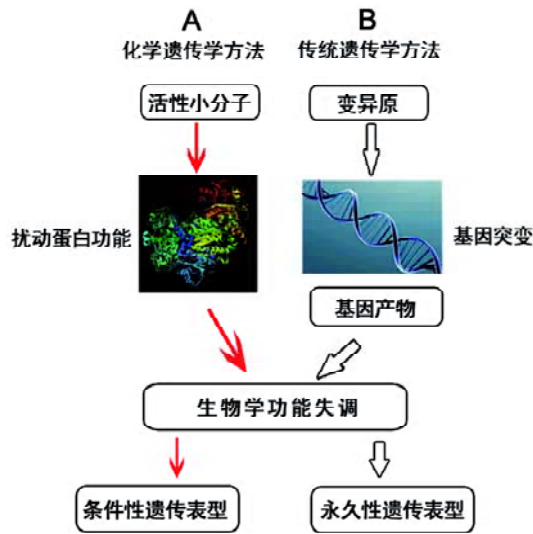


图1 化学遗传学方法与常规遗传学方法的比较

Fig.1 The methodological comparison of chemical genetics and conventional genetics

A: 化学遗传学利用生物活性小分子来扰动生物功能蛋白, 使被扰动的生物体产生条件性的、可逆性的遗传表型; B: 传统遗传学方法通常利用各类手段使所研究的生物基因产生永久性的变异, 从而导致所研究的生物对象呈现永久性的遗传变异表型。

快速合成结构多样性的小分子有机化合物成为现实。而后商业用小分子化合物库的大量出现, 使化学遗传学方法成为一种可行的研究方法。例如, 在较早的抗肿瘤药物的分子机理研究中, 通过靶标锁定的化学遗传学筛选分别找到了与肿瘤形成靶蛋白 P53 及 MEK1 功能调节有关的生物活性小分子 (Komarov 等 1999; Sebolt-Leopold 等 1999)。有关化学遗传学在动物、医药等领域的研究综述请参阅 Smukst 和 Stockwell (2005)、Cheuk 等(2010)等的文献。

植物化学遗传学研究的历史虽然只有 10 年, 通过各种植物化学遗传学筛选开发出来的新型生物功能活性小分子已开始应用于植物分子生物学的各个领域, 一些多年来由于遗传冗余或其他因素而进展缓慢的研究项目已开始取得了突破性的成果, 包括植物激素受体 (Park 等 2009)、植物激素信号传导 (De Rybel 等 2009)、植物激素功能 (Tsuchiya 等 2010)、植物与其病原互作的分子机理 (Schreiber 等 2008)、植物种群的自然遗传变异 (Zhao 等 2007) 等。有关植物化学遗传学近年来较为系统的综述可参阅 Hicks 和 Raikhel (2009)、Tóth

和 van der Hoorn (2010)、McCourt 和 Desveaux (2010) 等的文献。目前, 植物化学遗传学的研究在我国刚开始起步, 基于此, 本文拟就植物化学遗传学研究的基本方法, 植物化学遗传学研究手段相对于传统遗传学方法的特点及优势做一个扼要综述。

## 1 植物化学遗传学研究方法概要

植物化学遗传学研究就其方法而言通常有以下几个阶段和步骤。一、选择需要进行植物化学遗传学研究的对象。通常的选择包括: 植物野生型个体、植物突变个体、植物离体器官、植物培养细胞系、植物功能蛋白离体以及异体互作系统等。二、设计高通量的植物化学遗传学筛选方法, 其中包括选择高通量生物培养筛选模板, 如: 384 孔、96 孔及 24 孔等植物筛选培养模板; 建立稳定可靠的相关生物系统的化学遗传学表型及表型差异性识别手段 (phenotypic readout), 例如, 生物整体水平上的生长遗传表型、离体器官水平上的生长遗传表型及亚细胞水平上的细胞遗传表型等 (图 2)。三、筛选化合物库的选择, 包括化学结构无偏向性 (unbiased) 且结构多样性 (diverse) 的小分子化合物库、生物活性功能分子集成的化合物库以及以靶蛋白配体 (ligand) 类似物设计的合成化合物库等。四、完成植物化学遗传学初步筛选, 目的是通过已建立高通量化学遗传学筛选的方法, 在较短的时间内, 从选定的化合物库中筛选出一组导致特定生长发育遗传表型的候选生物活性小分子。化学遗传学初步筛选通常需要重复一次以上的实验。五、植物化学遗传学功能活性小分子的作用剂量测试及其在后继分子遗传学研究中最佳作用剂量的选定, 功能活性小分子的功能结构分析研究及围绕该功能小分子的化学结构的优化。六、植物化学遗传学功能活性小分子的作用分子机理的研究 (mode of action), 这一研究可能涉及在植物体内该功能活性小分子参与的生物学活性有关的下游基因及其蛋白产物: 功能活性小分子在植物细胞内运转蛋白及其基因, 功能活性小分子在植物细胞内的化学修饰蛋白及其基因, 功能活性小分子在植物细胞内的作用靶蛋白及其基因。

## 2 植物化学遗传学方法的特点与优势

相对于以利用各种遗传诱变手段使研究的生物对象产生特定的基因突变为基础的常规遗传学研

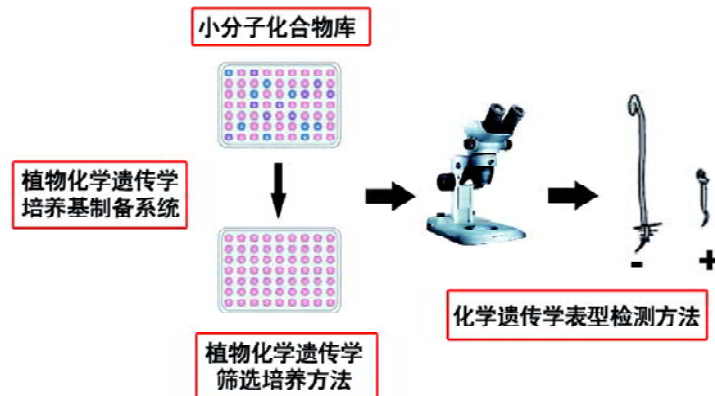


图2 常规的高通量植物化学遗传学筛选的内容及流程

Fig.2 The general procedures of a high throughput plant chemical genetics screen

包括小分子化合物库的选择、高通量植物化学遗传培养基制备系统、植物化学遗传筛选方法的建立、高通量植物化学遗传表型检测方法的建立及植物化学遗传学表型的鉴定记录。

究方法,植物化学遗传学方法是利用生物活性小分子与功能蛋白的互作,来扰动所要研究的特定蛋白的生物学功能,并通过产生特定的表型来研究特定蛋白及其基因的生物学功能。化学遗传学研究方法这一独特的工作原理使其相较于常规遗传学研究方法具有以下几方面的优势。

### 2.1 植物化学遗传学方法可以克服遗传学研究中的遗传冗余难题

遗传冗余来源于基因家族成员蛋白产物的功能冗余。常规遗传学研究中利用基因诱变来对付遗传冗余的方法在遗传学研究的实践中往往是不可行的。例如,通过基因诱变的方法,我们几乎不可能直接获得体内与研究有关的某个基因家族的成员基因同时被诱导突变的遗传突变个体植株;而利用单个突变个体逐一杂交的方法来创造同一基因家族中4个以上成员基因突变同时存在的纯合个体植株,通常也是一个难以完成的任务。相反,植物化学遗传学方法则可筛选寻找一类生物活性小分子,它们可以作用于某个基因家族中所有成员的冗余功能区,因而可视为该基因家族中所有成员冗余功能的普遍拮抗物(*general antagonist*),这类生物活性小分子可以使得该家族所有成员的生物学冗余功能同时被条件性的、可逆性的遗传扰动(图3-A)。通过植物化学遗传学筛选得到了能使拟南芥产生油菜素内酯(*brassinosteroid*, BR)组成型表达遗传表型的生物活性小分子 *bikinin* (De Rybel 等 2009)。它作

为 ATP 的功能抑制拮抗物(*antagonist*),结合到 BR 信号传导负调节子糖原合成激酶-3 (*glycogen synthase kinase 3*, GSK3) BIN2 的 ATP 结合功能区,阻止 ATP 在该区域的结合,从而抑制 BIN2 的功能。由于这一作用机理, *bikinin* 同时也能使与 BIN2 有同源功能的蛋白家族糖原合成酶激酶-3 所有成员的去磷酸化功能受到普遍性抑制,从而使 BR 信号传导途径中 BIN2 下游的转录因子 BES1 和 BZR1 能保持磷酸化的活性状态,持续地启动下游 BR 信号响应基因的活化与转录。从另一方面来说,我们有可能通过植物化学遗传学筛选寻找另一类生物活性小分子,它们可以作为某个基因家族中某特定成员特殊功能的活性类似拮抗物(*agonist*)从而特异地遗传扰动该成员的特殊功能(图3-B)。其中最为突出的例子是,利用植物化学遗传学筛选,获得了植物激素 ABA 在种子萌发功能上的功能类似拮抗物 *pyrabactin* (Zhao 等 2007), *pyrabactin* 能与 ABA 受体家族中具有种子萌发调节特殊功能的特异受体成员 PYR1 互作并模仿 ABA 的功能抑制种子萌发,通过对 *pyrabactin* 靶蛋白基因 *PYR1* 的克隆及功能鉴定,以及 PYR1 与 ABA 和 *pyrabactin* 分子互作的遗传学作用机理的研究,发现了植物古老蛋白家族 PYR1-PYL 的一个崭新的重要功能——植物激素 ABA 受体 (Park 等 2009)。这一研究成果使植物学家长期寻找 ABA 受体家族的努力有了一个圆满的结果,也为 ABA 功能的研究开辟了广阔的前景 (Pennisi 2009; Weiner 等

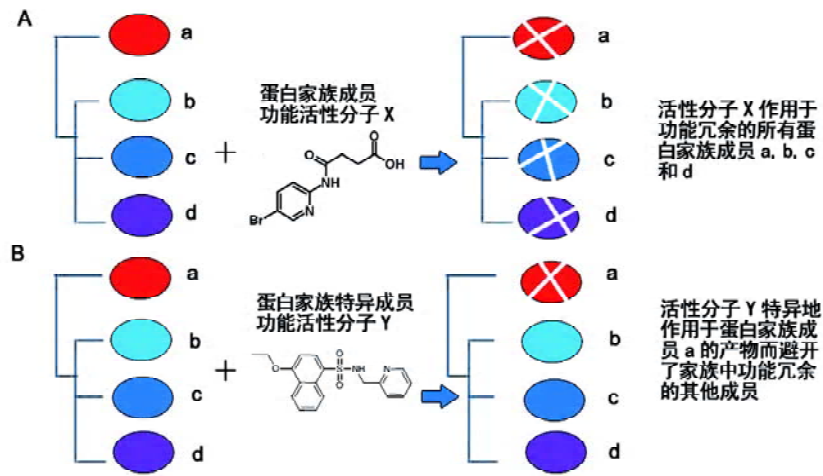


图3 化学遗传学方法克服遗传冗余的两种可能的分子机制

Fig.3 Two possible mechanisms using chemical genetics approaches overcome the problem of genetic redundancy

A: 利用化学遗传学筛选的蛋白家族成员冗余功能的普遍性活性拮抗分子来扰动蛋白家族所有成员的冗余功能, 从而可对蛋白家族冗余功能进行研究; B: 利用化学遗传学筛选的蛋白家族特异成员特殊功能的活性竞争分子来扰动蛋白家族个别成员的特殊功能, 从而可对蛋白家族特异成员的特殊功能进行研究, 而绕过其家族成员的冗余功能。

2010)。

## 2.2 植物化学遗传学方法可以克服遗传学中的突变致死难题

许多重要的功能基因对植物的生长和发育是不可或缺的, 这些基因功能的永久性缺损将导致植物的幼胚死亡或生殖不育, 在这样的情况下, 就使得利用基因诱变对其产物功能及植物性状进行研究的常规遗传学方法无法进行。使用化学遗传学研究方法, 能够筛选获得一些生物活性小分子, 它们可对突变致死的重要植物功能蛋白的功能进行遗传扰动, 有可能利用这类活性小分子对该蛋白功能进行扰动强度可控制的条件性遗传扰动, 使得能对有关的蛋白的功能进行相关研究而不会造成生物体死亡。其中一种可行的方法是, 首先利用蛋白体外互作系统进行相关蛋白功能的化学遗传学筛选, 寻找对该蛋白的功能有扰动作用的化学活性小分子, 例如, 那些增强或抑制该蛋白与其互作蛋白或底物结合功能的活性化学小分子(chemical enhancer or suppressor), 而后再利用筛选到的这类活性化学小分子在植物体内对重要功能蛋白进行有条件的、可逆性的遗传扰动, 以此来探索该蛋白的功能, 同时又可以避免因该蛋白功能永久性缺失而导致的生物体死亡(图4)。

## 2.3 植物化学遗传学方法可以提供植物生长阶段特异的遗传扰动

植物化学遗传学筛选到的功能活性小分子可以根据研究兴趣, 用于扰动植物特殊的生长阶段, 从而可以获得对特殊植物生长阶段特异蛋白在植物生长发育特定阶段的表型观测及该蛋白功能的分析研究。例如, 在拟南芥的种子萌发过程的不同时间点(阶段)上用同样剂量的拟南芥上胚轴生长抑制活性小分子hypostatin (Zhao等2007)对其萌发种子进行处理, 将会导致拟南芥3天龄的暗生长幼苗呈现不同的上胚轴生长表型(图5, 赵扬, 未发表结果)。化学遗传学这一研究方法上的优势, 为我们研究植物发育阶段特异性的基因表达及功能提供了很大的方便。

## 2.4 植物化学遗传学方法可以提供作用强度特异的遗传扰动

植物化学遗传学筛选获得的功能活性小分子可以根据研究兴趣, 用不同的剂量来处理我们研究的生物对象, 从而为我们提供了一种对研究的生物对象进行不同强度的遗传扰动的手段。例如, 在不同浓度的hypostatin处理条件下的拟南芥Ler野生型暗生长幼苗, 呈现出不同的上胚轴及根生长表型(图6, 赵扬, 未发表结果)。化学遗传学研究方法



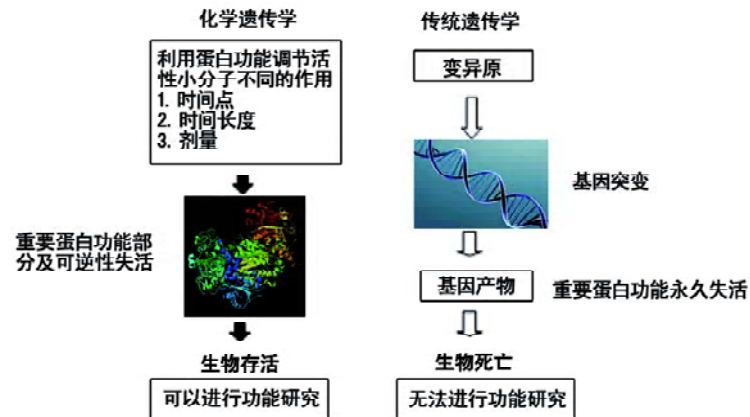


图4 化学遗传学方法克服突变致死的分子机制

Fig.4 Molecular mechanism of chemical genetics approaches overcomes genetic mutation lethality

利用化学遗传学筛选到的重要功能蛋白调节小分子对该蛋白功能进行条件性的、可逆性的遗传扰动来研究该蛋白的功能,从而避免了常规遗传学研究方法中因基因诱变而导致的该蛋白功能永久性失活并造成生物死亡。

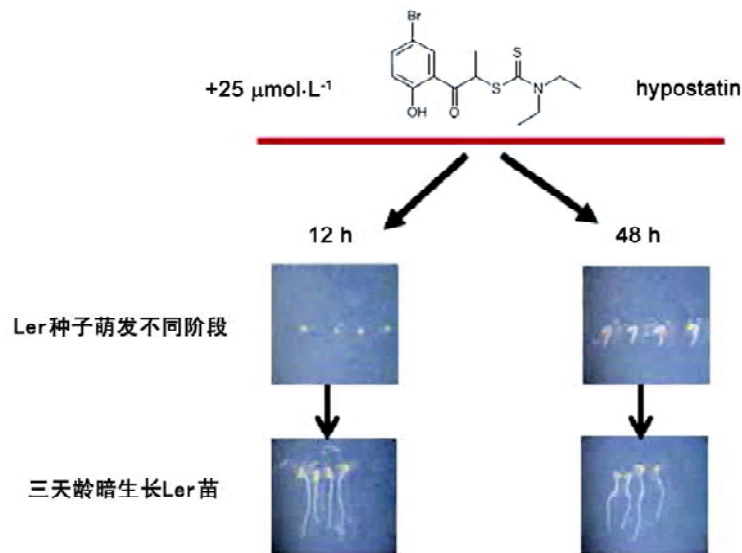


图5 植物化学遗传学方法可以提供植物生长阶段特异的遗传扰动

Fig.5 Plant chemical genetics approaches provide plant growth stage specific genetic perturbation

用  $25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  hypostatin 分别处理 Ler 种子萌发过程中, 12 h 及 48 h 的种子导致暗生长 3 天龄的 Ler 幼苗呈现不同的上胚轴表型。

上的这一特点为模拟基因剂量(gene dosage)对植物生长发育的影响提供了一种可能的途径。

## 2.5 植物化学遗传学开发的生物功能小分子易于推广应用

通常来说,在一个生物学研究系统中开发出来的化学遗传学功能小分子,很容易应用于其他生物学研究对象,从而可对不同生物学系统以该活性小分子的扰动功能进行观察比较研究。例如,在模式

植物拟南芥上开发出来的化学遗传学功能小分子 hypostatin 可以很容易地应用在其他模式生物如线虫、酵母等,观察 hypostatin 对其他生物系统的扰动效果(图7)。化学遗传学方法的这一特点,一方面可以使我们用同一化学功能小分子扰动不同物种的同源基因的功能,很方便的进行功能比较研究;或者可以比较研究同一化学功能小分子在不同生物学系统的靶标差异。另一方面,如果在模式植物拟南

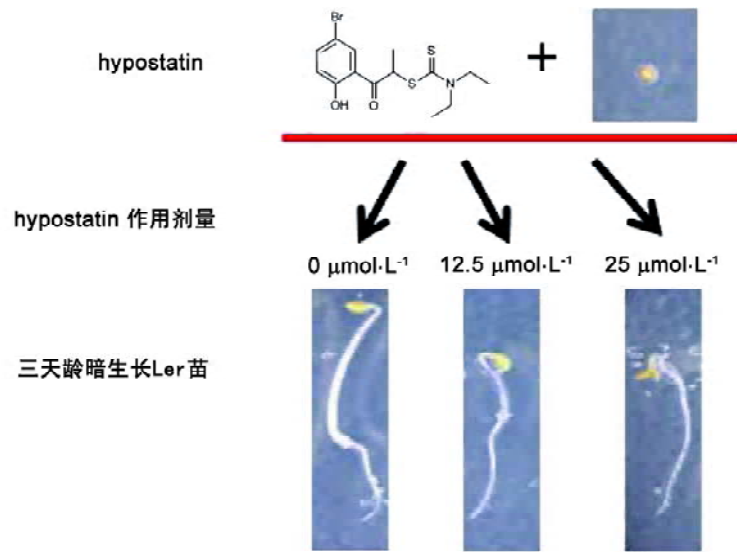


图6 植物化学遗传学方法可以提供作用强度特异的遗传扰动

Fig.6 Plant chemical genetics approaches provide plants strength specific genetic perturbation

在不同的 hypostatin 浓度( $0, 12.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  及  $25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )下暗生长 3 天龄的 Ler 苗呈现不同的上胚轴及根生长表型。

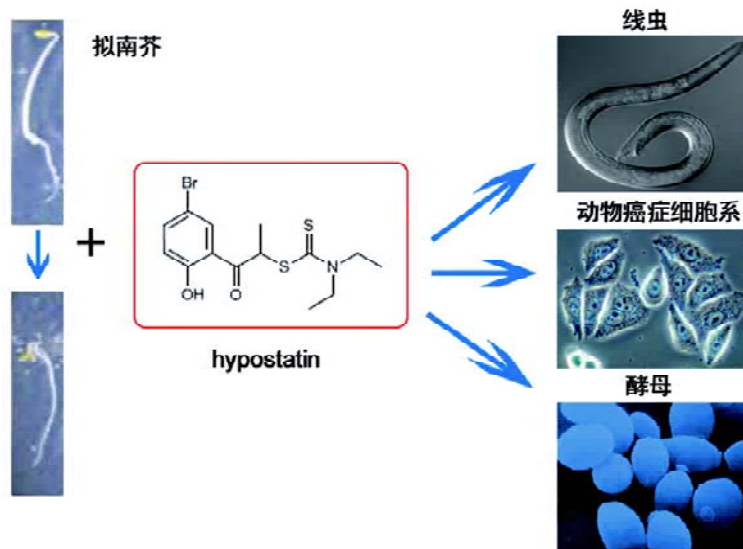


图7 化学遗传学功能小分子易于推广应用

Fig.7 Chemical genetics functional small molecule could be used on different biological subjects conveniently

模式植物拟南芥中发现的化学遗传学功能小分子 hypostatin 很容易推广应用于其他模式生物系统, 如线虫、动物癌症细胞系、酵母。

芥中开发出来了一种能帮助植物抗逆的化学活性小分子, 我们也很容易将其推广到农业生产中的农作物上。

### 3 正向与反向化学遗传学研究方法

在传统遗传学研究中, 所谓正向遗传学研究方法是指利用基因组随机诱导突变的方法创造所要研

究的生物对象的遗传突变种群(genetic mutant population), 并通过发现该遗传突变种群中突变体的突变表型, 进而来研究该变异基因或其产物蛋白功能的研究方法(图 8-A)。与之相对的, 反向遗传学研究方法则是指通过变异特定基因及其产物蛋白来研究某一特定基因及其产物蛋白的功能的研究方

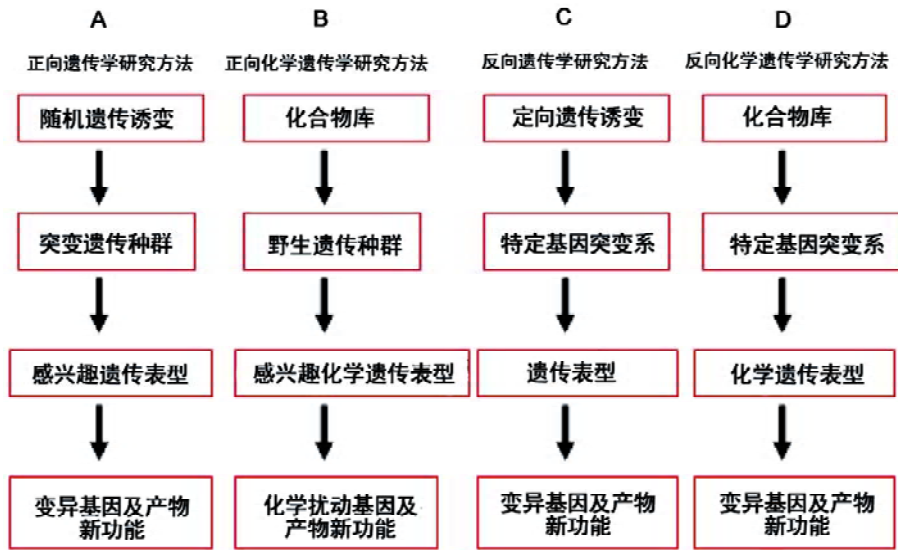


图8 正向与反向遗传学、化学遗传学研究方法

Fig.8 Forward and reverse genetics approaches, forward and reverse chemical genetics approaches

A: 正向遗传学研究方法流程示意; B: 正向化学遗传学研究方法流程示意; C: 反向遗传学研究方法流程示意; D: 反向化学遗传学研究方法流程示意。

法(图8-C)。与正向和反向的遗传学研究方法相对应的正向与反向化学遗传学研究方法则可作如下的描述——正向化学遗传学研究方法是指利用化学物库筛选植物野生种群,发现感兴趣的植物化学遗传学表型后,再通过有关的化学功能分子的引导来发现其扰动的基因及其蛋白产物的功能的研究方法(图8-B);反向化学遗传学研究方法则是利用化合物库来筛选感兴趣的特定植物突变体材料,进而通过相应的化学遗传学表型及有关的化学遗传学功能分子来发现该变异基因及其产物新功能的研究方法(图8-D)。基于前面提到的有关化学遗传学研究方法的特点及优势,正向及反向化学遗传学研究方法也在方法学上极大地扩展了常规正向与反向遗传学研究方法的能力及范围。疟疾由于存在不同的抗药株系的流行,每年在发展中国家引起数以十万计的人员死亡,发展新型抗疟疾药物十分迫切。在最近的一项有关发现新的抗疟疾药物的化学遗传学研究中,利用不同的疟疾抗药株系并结合已知的抗疟药物及以抗性表型为基础的正向化学遗传学筛选方法,筛选了309 474个小分子化合物,获得并证实了561 新型分子具有很高的抗疟活性,这为抗疟新药的开发提供了重要的基础。同时也通过反向化学遗传学筛选方法,对66个疟疾病原的潜在标靶酶,

进行了离体酶活抑制化合物库的筛选,发现了19个化合物对4个疟疾标靶酶有抑制作用,15个化合物可以与61个疟疾标靶蛋白结合,他们可以发展成潜在的抗疟新药(Guiguemde 等 2010)。

#### 4 结束语

化学遗传学研究方法作为一种新的遗传学研究途径,随着有机化学合成技术的突破(Spiegel 等 2006),越来越多的具有各种结构特点的化合物库成为一类便于获取的工具和资源,已在生物学和医学研究的各个领域发挥越来越重要的作用。虽然植物化学遗传学研究方法的应用相较于化学遗传学研究方法在医、药学中的应用历史更短,但其初步成果却为植物科学的研究带来新的光明。

化学遗传学研究中使用的各类合成的生物活性小分子作为蛋白遗传功能扰动方法中除各种基因变异原外的补充手段,具有特有的研究方法上的优势。可以期待,随着化学遗传学研究方法更为广泛的应用,其方法学上所具备的优势将会更多地应用到生物学研究的各个领域并发挥越来越重要的作用。例如,在植物遗传学研究中有可能利用化学遗传学开发出来的各种植物功能蛋白的调节活性小分子来扰动植物基因功能,从而实现在同一植物体内某一途径的有关功能基因作用受到协同的调控,进

而可以在一定程度实现对植物某一途径的各有关功能基因功能的遗传互作(synthetic genetic assay)的人为操控(赵扬与Dr. Joseph R. Ecker的个人交流)。

目前,越来越多的各具结构特点的化合物库可以从市场上购得,包括新型的分子数目更为庞大的无结构偏向且结构多样(unbiased and diverse)的小分子化合物库、特定功能蛋白配体类似物合成化合物库、生物功能小分子富集的化合物库等。但另一方面,化学合成小分子结构中的化学活性中心单一的缺陷及天然生物活性功能分子类似物化学合成的困难等,仍然是未来合成化合物库发展中的亟待解决的问题。此外,化学遗传学研究中,生物活性小分子的生物学作用通常存在的多效性,生物活性小分子靶标寻求上的困难也是化学遗传学研究中经常遇到的难题。前者,也许可以通过生物活性小分子结构与功能分析研究,进一步优化和突出该生物活性小分子特定的感兴趣的功能来克服;而对于后者来说,则要结合生物活性小分子候选靶蛋白的结构研究才能得到完全的解决。现在看来,虽然现在化学遗传学研究还羽翼未丰,但笔者相信,随着有机化学合成关键技术的突破,蛋白结构研究信息的逐步积累,化学遗传学研究方法将在生物学、医学研究的各个领域发挥越来越重要和多方面的作用。

### 参考文献

- Bowers JE, Chapman BA, Rong J, Paterson AH (2003). Unravelling angiosperm genome evolution by phylogenetic analysis of chromosomal duplication events. *Nature*, 422 (6930): 433~438
- De Rybel B, Audenaert D, Vert G, Rozhon W, Mayerhofer J, Peelman F, Coutuer S, Denayer T, Jansen L, Nguyen L et al (2009). Chemical inhibition of a subset of *Arabidopsis thaliana* GSK3-like kinases activates brassinosteroid signaling. *Chem Biol*, 16: 594~604
- Gallop MA, Barrett RW, Dower WJ, Fodor SP, Gordon EM (1994). Applications of combinatorial technologies to drug discovery. 1. Background and peptide combinatorial libraries. *J Med Chem*, 37 (9): 1233~1251
- Gordon EM, Barrett RW, Dower WJ, Fodor SP, Gallop MA (1994). Applications of combinatorial technologies to drug discovery. 2. Combinatorial organic synthesis, library screening strategies, and future directions. *J Med Chem*, 37 (10): 1385~1401
- Guiguemde WA, Shelat AA, Bouck D, Duffy S, Crowther GJ, Davis PH, Smithson DC, Connelly M, Clark J, Zhu FY et al (2010). Chemical genetics of *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 465: 311~315
- Hicks GR, Raikhel NV (2009). Opportunities and challenges in plant chemical biology. *Nat Chem Biol*, 5: 268~272
- Ho CH, Piotrowski J, Dixon SJ, Baryshnikova A, Costanzo M, Boone C (2010). Combining functional genomics and chemical biology to identify targets of bioactive compounds. *Curr Opin Chem Biol*, doi: 10.1016/j.cbpa.2010.10.023
- Komarov PG, Komarova EA, Kondratov RV, Christov-Tselkov K, Coon JS, Chernov MV, Gudkov AV (1999). A chemical inhibitor of P53 that protects mice from the side effects of cancer therapy. *Science*, 285: 1733~1737
- McCourt P, Desveaux D (2010). Plant chemical genetics. *New Phytol*, 185 (1): 15~26
- Park SY, Fung P, Nishimura N, Jensen DR, Fujii H, Zhao Y, Lumba S, Santiago J, Rodrigues A, Chow TF et al (2009). Abscisic acid inhibits PP2Cs via the PYR/PYL family of ABA-binding START proteins. *Science*, 324 (5930): 1068~1071
- Pennisi E (2009). Plant biology. Stressed out over a stress hormone. *Science*, 324 (5930): 1012~1013
- Schreiber K, Ckurshumova W, Peek J, Desveaux D (2008). A high-throughput chemical screen for resistance to *Pseudomonas syringae* in *Arabidopsis*. *Plant J*, 54 (3): 522~531
- Sebolt-Leopold JS, Dudley DT, Herrera R, Van Becelaere K, Wiland A, Gowan RC, Teclé H, Barrett SD, Bridges A, Przybranowski S et al (1999). Blockade of the MAP kinase pathway suppresses growth of colon tumors *in vivo*. *Nature Med*, 5: 810~816
- Smukste I, Stockwell BR (2005). Advances in chemical genetics. *Annu Rev Genom Hum G*, 6: 261~286
- Spiegel DA, Schroeder FC, Duvall JR, Schreiber SL (2006). An oligomer-based approach to skeletal diversity in small-molecule synthesis. *J Am Chem Soc*, 128 (46): 14766~14767
- Stockwell BR (2000). Chemical genetics: ligand-based discovery of gene function. *Nat Rev Genet*, 1 (2): 116~125
- Tóth R, van der Hoorn RA (2010). Emerging principles in plant chemical genetics. *Trends Plant Sci*, 15 (2): 81~88
- Tsuchiya Y, Vidaurre D, Toh S, Hanada A, Nambara E, Kamiya Y, Yamaguchi S, McCourt P (2010). A small-molecule screen identifies new functions for the plant hormone strigolactone. *Nat Chem Biol*, 6 (10): 741~749
- Weiner JJ, Peterson FC, Volkman BF, Cutler SR (2010). Structural and functional insights into core ABA signaling. *Curr Opin Plant Biol*, 13 (5): 495~502
- Yu J, Wang J, Lin W, Li S, Li H, Zhou J, Ni P, Dong W, Hu S, Zeng C et al (2005). The genomes of *Oryza sativa*: a history of duplications. *PLoS Biol*, 3 (2): 266~281
- Zhao Y, Chow TF, Puckrin RS, Alfred SE, Korir AK, Larive CK, Cutler SR (2007). Chemical genetic interrogation of natural variation uncovers a molecule that is glycoactivated. *Nat Chem Biol*, 3 (11): 716~721