

## DNA甲基化介导的植物逆境应答和胁迫记忆

李青芝, 李成伟, 杨同文\*

周口师范学院, 植物遗传与分子育种重点实验室, 河南周口 466001

**摘要:** DNA甲基化是表观遗传修饰的重要形式, 它不仅对植物生长发育具有重要的调控作用, 而且参与了植物对各种逆境胁迫的应答过程。逆境通过改变植物DNA甲基化水平和模式对胁迫应答基因网络进行调控, 从而增强当代或后代对逆境的适应性。本文主要对DNA甲基化介导的生物和非生物逆境应答及植物胁迫记忆的最新研究进展进行综述, 同时对该领域研究中存在的问题和未来研究的方向进行讨论与展望。

**关键词:** 植物; DNA甲基化; 逆境应答; 胁迫记忆; 表观遗传调控

## Stress Response and Memory Mediated by DNA Methylation in Plants

LI Qing-Zhi, LI Cheng-Wei, YANG Tong-Wen\*

Key Laboratory of Plant Genetics and Molecular Breeding, Zhoukou Normal University, Zhoukou, Henan 466001, China

**Abstract:** DNA methylation is an important mode of epigenetic modification in plants. It plays vital roles in the regulating growth and development in plants, and involves in plant response to a variety of stresses. Environmental stimuli adjust the gene networks associated with stress response by changing the level and pattern of DNA methylation, thereby enhancing the adaptivity to various stresses in present or future generations. According to the latest reports, the recent advances in plant response and memory to biotic and abiotic stress mediated by DNA methylation were reviewed, and present existing problems and future directions in the field were also discussed.

**Key words:** plant; DNA methylation; stress response; stress memory; epigenetic regulation

DNA胞嘧啶甲基化是表观遗传修饰的重要形式, 它具有物种、组织、器官、发育阶段特异性(Vanyushin和Ashapkin 2011)。DNA甲基化不仅参与植物个体发育和系统发育的调控, 它还是基因组防御、亲本印迹、副突变、转基因沉默等表观遗传现象的主要机制(Chinnusamy和Zhu 2009; Mirouze和Paszkowski 2011)。另外DNA甲基化还与核小体定位(Chodavarapu等2010), 组蛋白修饰(Bernatavichute等2008), 非编码RNA途径(Angers等2010)相互影响。最近的研究指出生物与非生物胁迫也影响着植物DNA甲基化的动态变化, 甲基化水平和模式的改变调控着逆境应答基因的表达, 进而提高当代植物对胁迫的抗性(Chinnusamy和Zhu 2009)。研究还发现逆境胁迫诱导甲基化状态的改变可以通过有丝分裂和减数分裂而遗传给后代, 使植物能够“记住”祖先曾经经历的胁迫环境从而提高其适应环境的能力, 即胁迫记忆(Mirouze和Paszkowski 2011)。由于在植物生命活动调控中的关键作用及表观遗传研究中的核心地位, DNA甲基化成为分子遗传学研究的热点。对DNA甲基

化在植物逆境应答和胁迫记忆机制的深入理解, 为在表观遗传修饰层面上进行作物抗逆遗传改良提供新思路。本文主要对生物及非生物胁迫下DNA甲基化的动态变化, DNA甲基化介导的胁迫记忆等领域的最新研究进行系统综述, 同时对该领域研究中存在的问题和未来研究的方向进行讨论与展望。

### 1 DNA甲基化及其调控

DNA甲基化是在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化下, 将S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAM)的甲基转移给DNA胞嘧啶, 形成5-甲基胞嘧啶(5-mC)的过程。与哺乳动物相比, 植物基因组中5-mC比例相对较高, 根据不同物种其范围在6%~25%之间(Steward等2000)。植物基因组的甲基化常发生在CpG、CpNpG和CpNpN (N表示A、C或T)三类位点上。

收稿 2014-03-13 修定 2014-04-21

资助 国家自然科学基金(31071807)。

\* 通讯作者(E-mail: yangtongwen126@126.com; Tel: 0394-2419728)。

CpG和CpNpG对称性位点上的甲基化是通过甲基化维持机制实现的,而非对称CpNpN位点必须在DNA复制后进行从头(*de novo*)甲基化(Karlsson等2011)。基因的甲基化可发生在启动子区也可发生在编码区。一般来说,高水平的甲基化使基因保持抑制状态,低甲基化水平可以增强基因的表达(Finnegan等1998)。

参与DNA甲基化的酶有甲基转移酶(methyltransferase1, MET1),染色质甲基化酶(chromomethylase3, CMT3)及重新甲基化酶(domains rearranged methylase, DRM) 3类。MET1主要参与对称CpG胞嘧啶甲基化的维持(Lindroth等2001)。CMT3是植物特有的DNA甲基化酶,主要对着丝粒附近重复区和转座子序列的CpNpG进行甲基化(Lindroth等2001; Tompa 2002)。DRM甲基化酶包括DRM1和DRM2,催化非对称位点CpNpN的从头甲基化(Ramsahoye等2000; Gowher和Jeltsch 2002; Cao和Jacobsen 2002)。研究表明CMT3和MET1在CpNpG位点甲基化中功能是冗余的(Cao等2003),MET1和CMT3可能也催化DNA的从头甲基化,而DRM1和DRM2对对称位点的甲基化维持也很重要(Zhu 2008; Lister等2008)。

植物体内DNA甲基化动态受植物生理状态、发育阶段及环境刺激等多种因素的影响。基因组DNA甲基化的总体水平由DNA甲基化酶和去甲基化酶共同调控,其中ROS1 (repressor of silencing 1)、DME1 (demethylase1)、DML2和DML3等去甲基酶负调控DNA甲基化过程。去甲基化分主动和被动两种形式,被动去甲基化抑制了DNA复制后从头甲基化和对称位点的甲基化维持(Kanekel等2003),而主动去甲基化是通过糖基化酶将甲基化胞嘧啶从DNA上切除来实现的(Zhu等2000, 2007; Agius等2006; Morales-Ruiz等2006)。去甲基化可能在防止植物基因组中形成稳定超甲基化的表观等位基因(epiallele)中发挥重要作用(Penterman等2007)。除了DNA甲基化与去甲基化酶类,染色质重塑因子和RNAi组分也参与调控DNA甲基化动态变化。siRNAs参与植物基因组中至少1/3DNA甲基化位点的甲基化过程(Lister等2008),通过RNA介导的DNA甲基化(RNA-directed DNA methylation, RdDM)途径, siRNAs参与启动子区CpNpN

非对称位点的DNA甲基化并最终影响了靶基因的表达(Zheng等2013)。DNA甲基化与组蛋白修饰及染色质重塑间也存在某种依赖关系。如拟南芥*met1*突变体DNA序列CpG甲基化缺失引起组蛋白H3K9甲基化的缺失(Soppe等2002; Tariq等2003),而CpNpG位点的甲基化似乎部分地依赖组蛋白甲基化转移酶KYP (Kryptonite)的激活(Jackson等2002);拟南芥染色质重塑相关酶KYP、SUVH5及SUVH6的失活,造成DNA胞嘧啶和组蛋白H3K9甲基化水平的降低(Zhang等2007)。据估计拟南芥基因组中约2/3的甲基化位点是被特定组蛋白修饰依赖的途径甲基化的(Zhu 2008),由此组蛋白修饰标记转化为更稳定的DNA甲基化形式。

## 2 非生物胁迫条件下的DNA甲基化动态

植物在长期的进化过程中形成了复杂的基因调控机制以适应各种环境条件,研究表明,DNA甲基化、染色质重塑及小RNA途径也参与了胁迫应答基因表达的调控,其中DNA甲基化在该过程中处于核心地位(Sabbah等1995; Grativol等2012)。温度、水分、高盐、重金属等非生物胁迫能够通过诱导DNA甲基化的动态变化调控逆境应答基因的表达,从而提高植物对环境的适应能力(表1)。例如,铝、百草枯、盐、冷等胁迫诱导了烟草中*NtGPD* (glycerophosphodiesterase like protein)基因编码序列的去甲基化,从而促进该基因的表达(Choi和Sano 2007)。

### 2.1 温度胁迫

温度是影响植物分布和生长发育的重要因素之一,植物对极端温度胁迫的应答机制受到多个水平上的调控。高桂珍等(2011)用甲基化敏感扩增多态性(methylation-sensitive amplification polymorphism, MSAP)分析了油菜种子热胁迫过程中基因组DNA甲基化动态,发现存在甲基化和去甲基化过程,并以去甲基化为主。耐热与不耐热材料在热胁迫中表现完全相反的甲基化变异模式,说明DNA甲基化与种子耐热性有重要关系。树木对不同的生长环境和剧烈的气候变化具有较强的适应能力,Correia等(2013)发现栓皮栎(*Quercus suber*)对热胁迫抗性中的表观遗传变化,在高温适应中表现出叶片DNA的甲基化和组蛋白H3乙酰化之间的相互作用(Correia等2013)。

表1 DNA甲基化调控的基因组编码序列、启动子及转座子区域

Table 1 Examples of genes, transposons, and promoter fragments in genome regulated by DNA methylation

基因组区域	名称	植物种类	甲基化状态	胁迫因子	作用模式	参考文献
转座子	TAM3	金鱼草	低甲基化	低温胁迫	CHH 基序甲基化	Hashida等2006
	<i>MuDR</i>	玉米	低甲基化	N <sup>+</sup> 植入胁迫	<i>mudrA</i> 与 <i>mudrB</i> 表达量增加	Hashida等2006
	Ac/Ds转座子	玉米	去甲基化	冷胁迫	冷诱导的根部特异性去甲基化	Steward等2000
编码区片段	<i>ZmM11</i>	玉米	去甲基化	冷胁迫	冷诱导的根部特异性去甲基化	Steward等2000
	核基因组	冰叶日中花	超甲基化	高盐胁迫	CpNpG 甲基化	Dyachenko等2006
	钠离子转运蛋白基因( <i>AtHKT1</i> )	拟南芥	低甲基化	盐胁迫	在推定的小RNA靶区胞嘧啶去甲基化	Back等2011
	非转座子 <i>Asr1</i> 基因	番茄	不对称CNN甲基化	水分胁迫	干旱条件下第1外显子CG甲基化水平增高	González等2011
启动子	<i>NtAlix1</i> 基因	烟草	低甲基化	烟草花叶病毒	DNA 甲基化发生改变	Wada等2004
	<i>Glyma11g02400</i>	大豆	低甲基化	盐分胁迫	盐胁迫1~24 h后, -518到-274区大部分胞嘧啶发生去甲基化	Song等2012
	<i>Glyma16g27950</i>	大豆	低甲基化	盐分胁迫	在转录起始密码(+24到+233区)出现低甲基化	Song等2012
	<i>Glyma20g30840</i>	大豆	低甲基化	盐分胁迫	在启动子(-87到+163区)发生胞嘧啶低甲基化	Song等2012
	<i>RMG1</i> 启动子	拟南芥	去甲基化	丁香假单胞菌	<i>RMG1</i> 上发生RNA介导的和ROS1依赖的甲基化	Yu等2013b

玉米*ZmM11*片段含有一个蛋白编码序列和类似反转录转座子的部分序列,后者在冷胁迫条件下维持去甲基化状态(Steward等2000)。进一步研究发现冷胁迫诱导的*ZmM11*基因表达与核小体核心区DNA甲基化水平降低有关(Steward等2002)。王芳等(2013)运用MSAP技术分析4种马铃薯超低温保存前后DNA甲基化的变异情况。结果表明经玻璃化法超低温保存后,材料发生了DNA甲基化模式的变化。说明渗透和低温胁迫共同作用下诱导了马铃薯表观遗传状态的改变。

转座子是植物基因组的主要成分,通常它们处于甲基化的抑制状态,环境因子能通过去甲基化而激活这些转座元件。例如冷诱导的玉米根特异性Ac/Ds转座子区域的低甲基化是由MET1表达的下调引起的(Steward等2000)。低温处理下,金鱼草(*Antirrhinum majus*)的一个转座子Tam3在CpNpN基序上的甲基化状态发生了改变,从而诱导了Tam3的转座(Hashida等2006)。

## 2.2 盐与渗透胁迫

大量的报道指出植物对盐及渗透胁迫的应答

需要DNA甲基化的改变。在烟草悬浮细胞系培养中,渗透胁迫和盐胁迫在异染色质的2个位点诱导了超甲基化,当将细胞重新放在非胁迫培养基上培养时,这种超甲基化过程可以发生逆转(Kovarik等1997)。干旱和盐胁迫诱导了冰叶日中花(*Mesembryanthemum crystallinum*)光合作用模式从C3到CAM的转换,该代谢的改变与胁迫诱导的卫星DNA CpHpG超甲基化有关(Dyachenko等2006)。Song等(2012)发现大豆在盐胁迫下约有49个转录因子出现表达差异,同时检测了这些基因的表达水平和DNA甲基化之间的关系。发现MYB、b-ZIP和AP2/DREB转录因子家族的表达谱与其基因序列的甲基化显著相关。Back等(2011)报道*met1-3*对盐的超敏性是由一个推定的小RNA靶位点的大量胞嘧啶甲基化缺失造成的,这导致钠离子转运载体(sodium transporter, AtHKT1)基因较低的表达。对不同基因型水稻全基因组MSAP分析显示,不同盐敏感性的水稻品种具有不同的甲基化水平,同时发现与盐胁迫、反转录转座子及染色质重塑相关基因的表达水平也存在明显差

异(Karan等2012)。同样,利用MSAP比较了生活在两种生境下的一种红树(*Laguncularia racemosa*) DNA甲基化的多态性,发现盐沼红树比河畔红树具有更高的DNA甲基化水平,说明自然表观遗传变异在植物群体的环境适应中起着重要的作用(Lira-Medeiros等2010)。

### 2.3 水分胁迫

研究发现,水分胁迫造成豌豆(*Pisum sativum*)基因组特定胞嘧啶(CCGG)的超甲基化(Labra等2002)。抗旱性不同的水稻品种在水分胁迫下DNA甲基化模式发生了不同的改变(Suji和John 2010; Wang等2011),分析该表观遗传标记的动态差异与水稻干旱适应相关。Santos等(2011)通过对番茄蛋白ASR1 (abscisic acid stress, ripening 1)等位基因的表观遗传修饰的研究证明它在水分胁迫诱导的DNA甲基化过程中发挥重要作用。González等(2011)也报道了在水分胁迫应答调控中,植物表观遗传和转录因子共同发挥作用的机制。Shaik和Ramakrishna (2012)利用分子信息学方法对水稻5 468个干旱应答基因(drought-responsive genes, DRGs)进行了甲基化分析,统计发现这些基因的甲基化水平明显比随机选取基因的高。樊洪泓(2011)利用MSAP技术,研究不同浓度聚乙二醇(PEG-6000)处理下霍山石斛(*Dendrobium huoshanense*)基因组DNA的甲基化动态变化。发现经PEG-6000处理的植株DNA甲基化水平降低且与PEG-6000浓度呈负相关,还发现DNA甲基化多态性随着干旱胁迫的增强而逐步提高。在栽培气候不同的橡胶树(*H. brasiliensis*)无性系之间,甲羟戊酸途径基因和防御相关基因关键调控元件(核心DNA结合基序)的甲基化模式显著不同,这种顺式作用调控元件甲基化模式的多样性,说明环境胁迫对橡胶树的基因组直接造成影响(Uthup等2011)。

### 2.4 重金属及化学胁迫

重金属及化学胁迫也能使植物DNA甲基化动态发生改变,并随不同植物和不同处理剂量而不同。如 $Al^{3+}$ 、 $Cd^{2+}$ 和 $Cr^{6+}$ 等胁迫引起油菜(*Brassica campestris*)、萝卜(*Raphanus sativus*) DNA甲基化水平升高(Labra等2004; 杨金兰等2007),而三叶草(*Trifolium repens*)和大麻(*Cannabis sativa*)受 $Ni^{2+}$ 、

$Cd^{2+}$ 和 $Cr^{6+}$ 等重金属胁迫后,基因组DNA甲基化水平反而降低(Aina等2004),推测不同植物中可能存在不同的甲基化机制。葛才林等(2002)用不同浓度的 $Cu^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$ 和 $Hg^{2+}$ 重金属离子处理水稻和小麦,发现基因组DNA甲基化水平的改变存在剂量效应。李利红等(2012)用亚硫酸氢盐修饰测序和甲基化敏感性限制内切酶-PCR (methylation-sensitive restriction endonuclease-PCR, MSRE-PCR)法研究了 $SO_2$ 胁迫对拟南芥腈水解酶(nitrilase 2, NIT2)基因甲基化状态的影响。发现 $SO_2$ 胁迫导致拟南芥NIT2基因启动子区甲基化水平降低, NIT2基因转录上调,说明 $SO_2$ 胁迫能诱发拟南芥基因胞嘧啶甲基化水平改变,启动子区甲基化水平的降低可能与防御基因的诱导表达有关。

### 2.5 其他非生物胁迫

除了温度、水分、高盐等胁迫能够诱导DNA甲基化动态的变化,表观遗传修饰也参与了植物对其他胁迫应答的调控。例如,MSAP证实缺氮叶组织中存在位点特异DNA甲基化的改变(Kou等2011)。羊草(*Leymus chinensis*)的DNA甲基化研究显示,氮素缺乏相关胁迫也改变了DNA甲基化模式并为自然群体的胁迫适应提供了分子基础(Yu等2013a)。玉米中一个低能氮离子( $N^+$ )植入引起转座子Mutator元件MuDR的甲基化水平降低,从而增加mudrA和mudrB的表达量(Qian等2010),说明植物环境胁迫应答与转座子的移动有直接的关系。脱落酸(abscisic acid, ABA)是重要的植物逆境激素,研究已经证明它在DNA甲基化与去甲基化依赖的基因表达调控中发挥重要作用。苔藓植物Physcomitrella patens中,ABA能诱导miR1026的积累及其靶基因PpbHLH在CG位点的超甲基化,并导致该基因表达水平的降低(Khraiwesh等2010)。此外,研究也证明ABA能调控染色质修饰,进而调节DNA的甲基化过程(Chinnusamy等2008; Yaish等2011)。

### 3 DNA甲基化介导的生物胁迫应答

DNA甲基化不仅介导植物对各种非生物胁迫应答,以提高其对环境的适应性,而且能通过DNA甲基化模式和水平的改变介导对细菌、病毒等生物胁迫的应答过程(表1)。

### 3.1 植物病菌胁迫

生物胁迫能够激活植物的免疫系统,包括病原体相关分子模式的识别及基础防卫体系的启动等,从而引发特定的防御机制(Muthamilarasan和Prasad 2013)。最近的研究指出DNA甲基化在植物抗菌防御中有重要功能(Dowen等2012; Yu等2013b)。假单胞菌番茄株系DC3000感染拟南芥胞嘧啶甲基化缺陷突变体*met1*和*ddc*后,并不产生典型的感病症状,相反则表现出一定的抗性表型,检测发现这些突变体中几个病原体应答基因被诱导表达,说明DNA甲基化在拟南芥病菌应答和防御中起重要作用(Dowen等2012)。拟南芥*ELP2* (*elongator complex subunit 2*)基因能够调控基因组DNA甲基化模式,并激活病原体诱导的DNA甲基化变异(Wang等2013)。如感病拟南芥DNA的低甲基化促进了防御相关基因的表达。水稻R基因*Xa21G*的去甲基化引起水稻当代和后代对白叶枯菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae*)的抗性(Akimoto等2007)。拟南芥冠瘿瘤发育的研究表明, DNA甲基化通过ABA依赖的干旱胁迫抗性机制调控冠瘿瘤的形成过程(Gohlke等2013)。曹喜兵等(2012)用甲基磺酸甲酯(methyl methanesulfonate, MMS)处理毛泡桐丛枝病幼苗后发现, MMS可使丛枝病幼苗转变为形态上健康幼苗,并且在转变的幼苗内检测不到植原体存在。推测MMS在提高幼苗DNA甲基化水平的同时也使植原体DNA发生了甲基化,从而抑制了植原体的复制,重新活化的泡桐防御系统相关酶水解了植原体DNA。说明植原体的致病机制和植物的防御系统都与DNA甲基化动态的调控有关。

### 3.2 植物病毒胁迫

为阐明病原体应答基因*NtAlix1*的表达与DNA甲基化状态之间的关系,在感染烟草花叶病毒(*Tobacco mosaic virus*, TMV)的烟草中研究了基因组甲基化和转录动态,发现感染24 h时*NtAlix1* DNA甲基化的改变及基因转录水平增高,说明病毒侵害过程中植物通过DNA的甲基化作用调控了防御相关基因的表达(Wada等2004)。许静静等(2011)利用SMAP技术对侵染百合花叶病毒(*Lily mosaic virus*)和丛簇病毒(*Lily rosette virus*)的西伯利亚百合植株和无毒植株进行了DNA甲基化水平和模式

分析。结果表明,病毒侵染导致百合植株DNA甲基化水平降低和甲基化模式的变化,说明病毒侵染百合后植株出现的症状与DNA甲基化存在一定关系。

通过对各类病毒基因组基因间区(IR)或转录区序列的甲基化,植物能系统性地利用siRNA介导的DNA甲基化作为应对病毒的防卫机制(Bian等2006; Tougou等2007; Yadav和Chattopadhyay 2011; Emran等2012; Sharma等2012)。Rodríguez-Negrete等(2009)指出感病植物症状的恢复与病毒基因组较高的DNA甲基化水平相关。对大豆抗绿豆黄花叶病毒(*Mungbean yellow mosaic India virus*, MYMIV)的研究发现,病毒基因间区存在较高水平的特异DNA甲基化(Yadav和Chattopadhyay 2011)。另外在转基因烟草中也发现番茄曲叶病毒(*Tomato leaf curl virus*)基因间区的胞嘧啶甲基化变化(Bian等2006)。根据植物病毒防御机制的原理,病毒诱导的基因沉默已被开发为一种有效的工具介导植物任一内源基因DNA的甲基化,如基于黄瓜花叶病毒(*Cucumber mosaic virus*, CMV)的基因沉默系统能够有效改变DNA的甲基化状态,被证明是一种植物基因表观遗传调控的新技术(Kanazawa等2011)。

## 4 DNA甲基化介导的植物胁迫记忆

植物对环境胁迫诱导的应答或抗性可以是短暂时,也可以是长期的,最近的研究指出这种获得抗性也可以是跨代遗传的(Mirouze和Paszkowski 2011; Hauser等2011; Feng等2012),后者称为植物胁迫记忆或印记。三者的区别在于逆境诱导的DNA甲基化变异是否能够遗传,以及是否能够通过有丝分裂或减数分裂遗传。图1简要概括了DNA甲基化参与的植物逆境应答和胁迫记忆过程。

### 4.1 非生物胁迫记忆

最近植物逆境胁迫的跨代遗传成为表观遗传学研究的热点,发现高盐、极端温度及UV-C处理的拟南芥后代不仅提高了DNA甲基化水平,而且增大了同源重组频率(Boyko等2010)。如25和75 mmol·L<sup>-1</sup> NaCl溶液处理,植物后代的发芽率都得到了显著提高(Boyko等2010)。经历非生物胁迫的植物其后代对胁迫的抗性得到增强,如以根长度为指标,重金属离子处理的植物后代对相同的离子

胁迫也有较强的耐性(Rahavi等2011)。经历胁迫的植物后代也增强了对其他胁迫的交叉抗性。如盐胁迫增强了植物后代对其他胁迫的交叉抗性(Boyko等2010); 重金属胁迫也增强了后代对NaCl、MMS等的抗性(Rahavi等2011)。

蒲公英(*Taraxacum officinale*)无性系DNA甲基化的研究揭示胁迫处理组中甲基化位点改变的比例比对照组的高, 而且发现DNA甲基化的改变能够延续到它们的后代(Verhoeven等2010)。对盐胁迫处理不同基因型水稻的研究发现, 改变了的DNA甲基化水平在自交后代中是可以持续保持的(Feng等2012), 经历胁迫的植物后代即使在没有胁迫条件下, 也显示出基因组整体的超甲基化状态。离子辐射处理植物的后代也显示全基因组的超甲基化, 这种超甲基化可能是植物采取的一种胁迫环境下维持基因组稳定性的防御机制(Kovalchuk等2003)。去甲基化试剂5-氮杂胞苷(5-aza-deoxycytidine, 5-azaC)处理植物的实验揭示了胁迫记忆跨代遗传中DNA甲基化的功能, 5-azaC能够阻止甲基化模式的建立, 而且能部分反转后代增强的MMS抗性(Boyko等2010)。

#### 4.2 生物胁迫记忆

近年来很多研究发现遭受病虫害等生物胁迫植物的后代其抗性得到显著增强(Luna等2012;

Rasmann等2012; Slaughter等2012)。对病毒感染烟草及和鞭毛素处理拟南芥的研究揭示, 植物通过增加同源重组频率和全基因组的甲基化, 促进生物胁迫记忆的建立(Boyko等2010)。

感染TMV的烟草后代在TMV的应答反应中延迟了病毒侵害进程, 同时还表现出对其他病毒及真菌的抗性(Kathiria等2010)。后代烟草显示TMV抗性基因位点的低甲基化和全基因组的超甲基化(Boyko等2007)。Luna等(2012)的研究发现, 与对照相比假单胞菌番茄变种(*Pseudomonas syringae* pv. *Tomato*, DC3000)处理的植物后代显示减弱的病原体感染。在病菌胁迫处理植物的子代植株仍然具有较高的抗菌性, 说明胁迫记忆的跨代遗传能够保持一代以上(Luna等2012)。Slaughter等(2012)研究了单次接种非毒株DC3000对胁迫后代的影响, 发现胁迫处理植物子代显示较强和较快的病菌应答反应。与Luna等(2012)的报道不同, 该研究指出在没有新的胁迫刺激下, 胁迫跨代抗性只能保持一代。另外, 霜霉病感染的拟南芥后代的抗病性显著增强, 说明这种跨代的系统获得抗性模式是植物应答真菌胁迫的一种机制(Luna和Ton 2012)。

Agrawal等(1999)研究发现野生萝卜(*Raphanus raphanistrum*)亲代遭受害虫胁迫后, 其子代幼苗显示出比对照后代更强的抗虫性。对猴面花(*Mimulus guttatus*)的研究发现, 在经历虫害植物的子代中发现毛状根密度的增加(Holeski 2007)。最近, Rasmann等(2012)证明了毛虫啃食胁迫能够影响拟南芥(*Arabidopsis*)和番茄(*Solanum lycopersicum*)后代的抗虫性。在进行毛虫胁迫的实验中, 2/3的后代植株表现出生长减弱、抗性增强表型, 1/3后代植株与对照差别不显著。增加的抗性能够在第二代植株中维持, 但在第3代及以后的植株中这种胁迫记忆与对照间不存在显著差异(Rasmann等2012)。

#### 5 展望

通过对模式植物拟南芥的研究, 人们对DNA甲基化产生和维持机制以及在植物生长发育中的功能有了一定的认识。近年来, DNA甲基化对植物逆境应答和胁迫记忆的调控研究受到广泛重视, 但目前仍处于起步阶段, 存在大量亟待回答的问题。比如植物如何感知和传递胁迫信号, 代谢次



图1 DNA甲基化介导的逆境应答和胁迫记忆过程示意图

Fig.1 Schematic diagram of stress response and memory mediated by DNA methylation

级信号如何激活DNA甲基化修饰系统,不同的甲基化模式与所调控基因网络间的对应关系以及DNA甲基化在植物适应性进化中的作用与机制等。笔者认为该领域今后要从以下几方面深入研究:(1)高通量解析DNA甲基化模式与逆境基因调控关系。绘制植物基因组甲基化位点图谱,利用高通量技术分析不同逆境下的基因表达谱及其甲基化位点变化图谱,发现控制性状表现的甲基化位点及其基因并探讨这些位点的遗传模式及其对基因结构和功能的影响。(2) RdDM在植物胁迫跨代遗传中的作用机制研究。此前已经证明小RNAs介导的RdDM参与了植物胁迫记忆过程,但其中确切的机制还不清楚,比如小RNAs是如何将表观遗传信息从体细胞传递到生殖细胞的,以及DNA甲基化的改变是如何避开配子体形成期和受精后的重编程过程的等。对胁迫记忆以及植物适应性进化表观遗传机制的研究可为人工植物驯化育种提供理论支持。(3)作物表观遗传抗逆育种的研究。环境或人工诱导可能导致植物表观遗传状态的改变从而促进植物的逆境适应进化。因此可以通过DNA甲基化或去甲基化抑制剂处理作物种子创制表观突变材料,进而筛选出抗性新种质;很多研究发现表观等位基因可以被开发并用于作物育种,因此可以利用已有的植物甲基化数据选择特定的表观遗传区域作为遗传操作的靶点(Sahu等2013)。另外开发新型的DNA甲基化分子标记用于植物分子育种,可能实现对遗传基础狭窄的作物的遗传改良。

主要农作物基因组测序的完成为作物抗逆表观遗传学研究搭建了平台。随着新一代DNA测序、表达芯片以及高通量DNA甲基化分析技术的进步,植物逆境基因组、逆境转录组及逆境表观遗传组的研究将被引向深入。对DNA甲基化调控的逆境应答和胁迫记忆的研究,不仅有助于理解植物抗逆驯化和抗性获得性遗传的机理,还为作物的表观遗传抗逆性改良提供新的途径。

### 参考文献

曹喜兵, 范国强, 翟晓巧(2012). 甲基磺酸甲酯处理毛泡桐丛枝病幼苗的形态变化及SSR分析. 植物病理学报, 42: 214~218  
 樊洪泓, 李廷春, 李正鹏, 林毅, 蔡永萍, 金青(2011). PEG模拟干旱胁迫对石斛DNA表观遗传变化的MSAP分析. 核农学报, 25: 363~368

高桂珍, 应菲, 陈碧云, 李浩, 吕晓丹, 闫贵欣, 许鲲, 伍晓明(2011). 热胁迫过程中白菜型油菜种子DNA的甲基化. 作物学报, 37: 1597~1604  
 葛才林, 杨小勇, 刘向农, 孙锦荷, 罗时石, 王泽港(2002). 重金属对水稻和小麦DNA甲基化水平的影响. 植物生理与分子生物学报, 28: 363~368  
 李利红, 仪慧兰, 王艺雯, 杨波(2012). 二氧化硫胁迫诱导拟南芥NIT2基因DNA甲基化修饰. 农业环境科学学报, 31: 685~690  
 王芳, 石茹, 王舰(2013). 马铃薯茎尖玻璃化法超低温保存后DNA甲基化的遗传变异. 分子植物育种, 11: 351~357  
 许静静, 杨凯, 王文和, 赵祥云, 王树栋, 张克(2011). 病毒侵染对西伯利亚百合DNA甲基化的影响. 西北植物学报, 31: 935~941  
 杨金兰, 柳李旺, 龚义勤, 黄丹琼, 王峰, 何玲莉(2007). 镉胁迫下萝卜基因组DNA甲基化敏感扩增多态性分析. 植物生理与分子生物学报, 33: 219~226  
 Agius F, Kapoor A, Zhu JK (2006). Role of the *Arabidopsis* DNA glycosylase/lyase ROS1 in active DNA demethylation. Proc Natl Acad Sci USA, 103: 11796~11801  
 Agrawal AA, Laforsch C, Tollrian R (1999). Transgenerational induction of defences in animals and plants. Nature, 401: 60~63  
 Aina R, Sgorbati S, San tagostino A, Labra M, Ghiani A, Citterio S (2004). Specific hypomethylation of DNA is induced by heavy metals in white clover and industrial hemp. Physiol Plant, 121: 472~480  
 Akimoto K, Katakami H, Kim HJ, Ogawa E, Sano CM, Wada Y, Sano H (2007). Epigenetic inheritance in rice plants. Ann Bot, 100: 205~217  
 Angers B, Castonguay E, Massicotte R (2010). Environmentally induced phenotypes and DNA methylation: how to deal with unpredictable conditions until the next generation and after. Mol Ecol, 19: 1283~1295  
 Baek D, Jiang J, Chung JS, Wang B, Chen J, Xin Z, Shi H (2011). Regulated *AtHKT1* gene expression by a distal enhancer element and DNA methylation in the promoter plays an important role in salt tolerance. Plant Cell Physiol, 52: 149~161  
 Bernatavichute YV, Zhang X, Cokus S, Pellegrini M, Jacobsen SE (2008). Genome-wide association of histone H3 lysine nine methylation with CHG DNA methylation in *Arabidopsis thaliana*. PLoS ONE, 3: e3156  
 Bian XY, Rasheed MS, Seemanpillai MJ, Ali Rezaian M (2006). Analysis of silencing escape of *Tomato leaf curl virus*: an evaluation of the role of DNA methylation. Mol Plant Microbe Interact, 19: 614~624  
 Boyko A, Blevins T, Yao Y, Golubov A, Bilichak A, Ilnytsky Y, HOLLUNDER J, Meins F Jr, Kovalchuk I (2010). Transgenerational adaptation of *Arabidopsis* to stress requires DNA methylation and the function of Dicer-like proteins. PLoS ONE, 5: e9514  
 Boyko A, Kathiria P, Zemp FJ, Yao Y, Pogribny I, Kovalchuk I (2007). Transgenerational changes in the genome stability and methylation in pathogen-infected plants: (virus-induced genome instability). Nucleic Acids Res, 35: 1714~1725  
 Cao X, Aufsatz W, Zilberman D, Mette MF, Huang MS, Matzke M, Jacobsen SE (2003). Role of the *DRM* and *CMT3* methyltransferases in RNA-directed DNA methylation. Curr Biol, 13:

- 2212~2217
- Cao X, Jacobsen SE (2002). Role of the *Arabidopsis* DRM methyltransferases in *de novo* DNA methylation and gene silencing. *Curr Biol*, 12: 1138~1144
- Chinnusamy V, Gong Z, Zhu JK (2008). Abscisic acid-mediated epigenetic processes in plant development and stress responses. *J Integr Plant Biol*, 50: 1187~1195
- Chinnusamy V, Zhu JK (2009). Epigenetic regulation of stress responses in plants. *Curr Opin Plant Biol*, 12: 133~139
- Chodavarapu RK, Feng S, Bernatavichute YV, Chen PY, Stroud H, Yu Y (2010). Relationship between nucleosome positioning and DNA methylation. *Nature*, 466: 388~392
- Choi CS, Sano H (2007). Abiotic-stress induces demethylation and transcriptional activation of a gene encoding a glycerophosphodiesterase-like protein in tobacco plants. *Mol Genet Genomics*, 277: 589~600
- Correia B, Valledor L, Meijon M, Rodriguez JL, Dias MC, Santos C, Canal MJ, Rodriguez R, Pinto G (2013). Is the interplay between epigenetic markers related to the acclimation of cork oak plants to high temperatures? *PLoS ONE*, 8: e53543
- Downen RH, Pelizzola M, Schmitz RJ, Lister R, Downen JM, Nery JR, Dixon JE, Ecker JR (2012). Widespread dynamic DNA methylation in response to biotic stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109: E2183~E2191
- Dyachenko OV, Zakharchenko NS, Shevchuk TV, Bohnert HJ, Cushman JC, Buryanov YI (2006). Effect of hypermethylation of CCWGG sequences in DNA of *Mesembryanthemum crystallinum* plants on their adaptation to salt stress. *Biochemistry*, 71: 461~465
- Emran AM, Tabei Y, Kobayashi K, Yamaoka N, Nishiguchi M (2012). Molecular analysis of transgenic melon plants showing virus resistance conferred by direct repeat of movement gene of *Cucumber green mottle mosaic virus*. *Plant Cell Rep*, 31: 1371~1377
- Feng Q, Yang C, Lin X, Wang J, Ou X, Zhang C, Chenand Y, Liu B (2012). Salt and alkaline stress induced transgenerational alteration in DNA methylation of rice (*Oryza sativa*). *Aus J Crop Sci*, 6: 877~883
- Finnegan EJ, Genger RK, Kovac K, Peacock WJ, Dennis ES (1998). DNA methylation and the promotion of flowering by vernalization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 5824~5829
- Gohlke J, Scholz CJ, Kneitz S, Weber D, Fuchs J, Hedrich R, Deeken R (2013). DNA methylation mediated control of gene expression is critical for development of crown gall tumors. *PLoS Genet*, 9: e1003267
- González RM, Ricardi MM, Iusem ND (2011). Atypical epigenetic mark in an atypical location: cytosine methylation at asymmetric (CNN) sites within the body of a non-repetitive tomato gene. *BMC Plant Biol*, 11: 94
- Gowher H, Jeltsch A (2002). Molecular enzymology of the catalytic domains of the Dnmt3a and Dnmt3b DNA methyltransferases. *J Biol Chem*, 277: 20409~20414
- Grativol C, Hemery AS, Ferreira PC (2012). Genetic and epigenetic regulation of stress responses in natural plant populations. *Biochim Biophys Acta*, 1819: 176~185
- Hashida SN, Uchiyama T, Martin C, Kishima Y, Sano Y, Mikami T (2006). The temperature-dependent change in methylation of the *Antirrhinum* transposon Tam3 is controlled by the activity of its transposase. *Plant Cell*, 18: 104~118
- Hauser MT, Aufsatz W, Jonak C, Luschnig C (2011). Transgenerational epigenetic inheritance in plants. *Biochim Biophys Acta*, 1809: 459~468
- Holeski LM (2007). Within and between generation phenotypic plasticity in trichome density of *Mimulus guttatus*. *J Evol Biol*, 20: 2092~2100
- Jackson JP, Lindroth AM, Cao X, Jacobsen SE (2002). Control of CpNpG DNA methylation by the KRYPTONITE histone H3 methyltransferase. *Nature*, 416: 556~560
- Kanazawa A, Inaba J, Shimura H, Otagaki S, Tsukahara S, Matsuzawa A, Kim BM, Goto K, Masuta C (2011). Virus-mediated efficient induction of epigenetic modifications of 5 endogenous genes with phenotypic changes in plants. *Plant J*, 65: 156~168
- Kankel MW, Ramsey DE, Stokes TL, Flowers SK, Haag JR, Jeddeloh JA, Riddle NC, Verbsky ML, Richards EJ (2003). *Arabidopsis* *MET1* cytosine methyltransferase mutants. *Genetics*, 163: 1109~1122
- Karan R, DeLeon T, Biradar H, Subudhi PK (2012). Salt stress induced variation in DNA methylation pattern and its influence on gene expression in contrasting rice genotypes. *PLoS ONE*, 7: e40203
- Karlsson M, Weber W, Fussenegger M (2011). *De novo* design and construction of an inducible gene expression system in mammalian cells. *Methods Enzymol*, 497: 239~253
- Kathiria P, Sidler C, Golubov A, Kalischuk M, Kawchuk LM, Kovalchuk I (2010). Tobacco mosaic virus infection results in an increase in recombination frequency and resistance to viral, bacterial, and fungal pathogens in the progeny of infected tobacco plants. *Plant Physiol*, 153: 1859~1870
- Khraiwesh B, Arif MA, Seumel GI, Ossowski S, Weigel D, Reski R, Frank W (2010). Transcriptional control of gene expression by MicroRNAs. *Cell*, 140: 111~122
- Kou HP, Li Y, Song XX, Ou XF, Xing SC, Ma J, Von Wettstein D, Liu B (2011). Heritable alteration in DNA methylation induced by nitrogen-deficiency stress accompanies enhanced tolerance by progenies to the stress in rice (*Oryza sativa* L.). *J Plant Physiol*, 168: 1685~1693
- Kovalchuk O, Burke P, Arkhipov A, Kuchma N, James SJ, Kovalchuk I (2003). Genome hypermethylation in *Pinus silvestris* of Chernobyl—a mechanism for radiation adaptation? *Mutat Res*, 529: 13~20
- Kovarik A, Koukalova B, Bezdek M, Opatrny Z (1997). Hypermethylation of tobacco heterochromatic loci in response to osmotic stress. *Theor Appl Genet*, 95: 301~306
- Labra M, Ghiani A, Citterio S, Sgorbati S, Sala F, Vannini C, Ruffini-Castiglione M, Bracale M (2002). Analysis of cytosine methylation pattern in response to water deficit in pea root tips. *Plant Biol*, 4: 694~699
- Labra M, Grassi E, Imazio S, Di Fabio T, Citterio S, Sgorbati S, Agradi E (2004). Genetic and DNA-methylation changes induced by potassium dichromate in *Brassica napus* L. *Chemosphere*, 54:



- 1049~1058
- Lindroth AM, Cao X, Jackson JP, Zilberman D, McCallum CM, Henikoff S, Jacobsen SE (2001). Requirement of *CHROMOMETHYLASE3* for maintenance of CpXpG methylation. *Science*, 292: 2077~2080
- Lira-Medeiros CF, Parisod C, Fernandes RA, Mata CS, Cardoso MA, Ferreira PCG (2010). Epigenetic variation in mangrove plants occurring in contrasting natural environment. *PLoS ONE*, 5: e10326
- Lister R, O'Malley RC, Tonti-Filippini J, Gregory BD, Berry CC, Millar AH, Ecker JR (2008). Highly integrated single-base resolution maps of the epigenome in *Arabidopsis*. *Cell*, 133: 523~536
- Luna E, Ton J (2012). The epigenetic machinery controlling transgenerational systemic acquired resistance. *Plant Signal Behav*, 7: 615~618
- Luna E, Bruce T, Roberts M, Flors V, Ton J (2012). Next-generation systemic acquire resistance. *Plant Physiol*, 158: 844~853
- Mirouze M, Paszkowski J (2011). Epigenetic contribution to stress adaptation in plants. *Curr Opin Plant Biol*, 14: 267~274
- Morales-Ruiz T, Ortega-Galisteo AP, Ponferrada-Marin MI, Martinez-Macias MI, Ariza RR, Roldan-Arjona T (2006). *DEMETER* and *REPRESSOR OF SILENCING 1* encode 5-methylcytosine DNA glycosylases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 6853~6858
- Muthamilarasan M, Prasad M (2013). Plant innate immunity: an updated insight in defense mechanism. *J Biosci*, 38: 433~449
- Penterman J, Zilberman D, Huh JH, Ballinger T, Henikoff S, Fischer RL (2007). DNA demethylation in the *Arabidopsis* genome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 6752~6757
- Qian Y, Cheng X, Liu Y, Jiang H, Zhu S, Cheng B (2010). Reactivation of a silenced minimal *Mutator* transposable element system following low-energy nitrogen ion implantation in maize. *Plant Cell Rep*, 29: 1365~1376
- Rahavi MR, Migicovsky Z, Titov V, Kovalchuk I (2011). Transgenerational adaptation to heavy metal salts in *Arabidopsis*. *Front Plant Sci*, 2: 91
- Ramsahoye BH, Biniszkiewicz D, Lyko F, Clrk V, Bird AP, Jaenisch R (2000). Non-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 5237~5242
- Rasmann S, De Vos M, Casteel C, Tian D, Halitschke R, Sun J (2012). Herbivory in the previous generation primes plants for enhanced insect resistance. *Plant Physiol*, 158: 854~863
- Rodríguez-Negrete EA, Carrillo-Tripp J, Rivera-Bustamante RF (2009). RNA silencing against geminivirus: complementary action of posttranscriptional gene silencing and transcriptional gene silencing in host recovery. *J Virol*, 83: 1332~1340
- Sabbah M, Raise M, Tal M (1995). Methylation of DNA in NaCl adapted cells of potato. *Plant Cell Rep*, 14: 467~470
- Sahu PP, Pandey G, Sharma N, Puranik S, Muthamilarasan M, Prasad M (2013). Epigenetic mechanisms of plant stress responses and adaptation. *Plant Cell Rep*, 32: 1151~1159
- Santos AP, Serra T, Figueiredo DD, Barros P, Lourenco T, Chander S, Oliveira MM, Saibo NJ (2011). Transcription regulation of abiotic stress responses in rice: a combined action of transcription factors and epigenetic mechanisms. *OMICS*, 15: 839~857
- Shaik R, Ramakrishna W (2012). Bioinformatic analysis of epigenetic and micro-RNA mediated regulation of drought responsive genes in rice. *PLoS ONE*, 7: e49331
- Sharma N, Sahu PP, Puranik S, Prasad M (2013). Recent advances in plant-virus interaction with emphasis on small interfering RNAs (siRNAs). *Mol Biotechnol*, 55: 63~77
- Slaughter A, Daniel X, Flors V, Luna E, Hohn B, Mauch-Mani B (2012). Descendants of primed *Arabidopsis* plants exhibit resistance to biotic stress. *Plant Physiol*, 158: 835~843
- Song Y, Ji D, Li S, Wang P, Li Q, Xiang F (2012). The dynamic changes of DNA methylation and histone modifications of salt responsive transcription factor genes in soybean. *PLoS ONE*, 7: e41274
- Soppe WJ, Jasencakova Z, Houben A, Kakutani T, Meister A, Huang MS, Jacobsen SE, Schubert I, Fransz PF (2002). DNA methylation controls histone H3 lysine 9 methylation and heterochromatin assembly in *Arabidopsis*. *EMBO J*, 21: 6549~6559
- Steward N, Ito M, Yamaguchi Y, Koizumi N, Sano H (2002). Periodic DNA methylation in maize nucleosomes and demethylation by environmental stress. *J Biol Chem*, 277: 37741~37746
- Steward N, Kusano T, Sano H (2000). Expression of *ZmMET1*, a gene encoding a DNA methyltransferase from maize, is associated not only with DNA replication in actively proliferating cells, but also with altered DNA methylation status in cold-stressed quiescent cells. *Nuc Acids Res*, 28: 3250~3259
- Suji KK, John A (2010). An epigenetic change in rice cultivars under water stress conditions. *Elect J Plant Breed*, 1: 1142~1143
- Tariq M, Saze H, Probst AV, Lichota J, Habu Y, Paszkowski J (2003). Erasure of CpG methylation in *Arabidopsis* alters patterns of histone H3 methylation in heterochromatin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 8823~8827
- Tompa R, McCallum CM, Delrow J, Henikoff JG, van Steensel B, Henikoff S (2002). Genome-wide profiling of DNA methylation reveals transposon targets of CHROMOMETHYLASE3. *Curr Biol*, 12: 65~68
- Tougou M, Yamagishi N, Furutani N, Shizukawa Y, Takahata Y, Hidakaka S (2007). *Soybean dwarf virus*-resistant transgenic soybeans with the sense coat protein gene. *Plant Cell Rep*, 26: 1967~1975
- Uthup TK, Ravindran M, Bini K, Thakurdas S (2011). Divergent DNA methylation patterns associated with abiotic stress in *Hevea brasiliensis*. *Mol Plant*, 4: 996~1013
- Vanyushin BF, Ashapkin VV (2011). DNA methylation in higher plants: past, present and future. *Biochim Biophys Acta*, 1809: 360~368
- Verhoeven KJF, Jansen JJ, Dijk PJV, Biere A (2010). Stress-induced DNA methylation changes and their heritability in asexual dandelions. *New Phytol*, 185: 1108~1118
- Wada Y, Miyamoto K, Kusano T, Sano H (2004). Association between up-regulation of stress-responsive genes and hypomethylation of genomic DNA in tobacco plants. *Mol Genet Genomics*, 271: 658~666
- Wang WS, Pan YJ, Zhao XQ, Dwivedi D, Zhu LH, Ali J, Fu BY, Li

- ZK (2011). Drought-induced site-specific DNA methylation and its association with drought tolerance in rice (*Oryza sativa* L.). *J Exp Bot*, 62: 1951~1960
- Wang Y, An C, Zhang X, Yao J, Zhang Y, Sun Y, Yu F, Amador DM, Mou Z (2013). The *Arabidopsis* elongator complex subunit2 epigenetically regulates plant immune responses. *Plant Cell*, 25: 762~776
- Yadav RK, Chattopadhyay D (2011). Enhanced viral intergenic region-specific short interfering RNA accumulation and DNA methylation correlates with resistance against a geminivirus. *Mol Plant Microbe Interact*, 24: 1189~1197
- Yaish MW, Colasanti J, Rothstein SJ (2011). The role of epigenetic processes in controlling flowering time in plants exposed to stress. *J Exp Bot*, 62: 3727~3735
- Yu A, Lepère G, Jay F, Wang J, Bapaume L, Wang Y, Abraham AL, Penterman J, Fischer RL, Voinnet O, Navarro L (2013b). Dynamics and biological relevance of DNA demethylation in *Arabidopsis* antibacterial defense. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110: 2389~2394
- Yu Y, Yang X, Wang H, Shi F, Liu Y, Liu J, Li L, Wang D, Liu B (2013a). Cytosine methylation alteration in natural populations of *Leymus chinensis* induced by multiple abiotic stresses. *PLoS ONE*, 8: e55772
- Zhang K, Sridhar VV, Zhu J, Kapoor A, Zhu JK (2007). Distinctive core histone post-translational modification patterns in *Arabidopsis thaliana*. *PLoS ONE*, 11: e1210
- Zheng Q, Rowley MJ, Böhmendorfer G, Sandhu D, Gregory BD, Wierzbicki AT (2013). RNA polymerase V targets transcriptional silencing components to promoters of protein-coding genes. *Plant J*, 73: 179~189
- Zhu B, Zheng Y, Angliker H, Schwarz S, Thiry S, Siegmund M, Jost JP (2000). 5-Methylcytosine DNA glycosylase activity is also present in the human MBD4 (G/T mismatch glycosylase) and in a related avian sequence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 28: 4157~4165
- Zhu J, Kapoor A, Sridhar VV, Agius F, Zhu JK (2007). The DNA glycosylase/lyase ROS1 functions in pruning DNA methylation patterns in *Arabidopsis*. *Curr Biol*, 17: 54~59
- Zhu JK (2008). Epigenome sequencing comes of age. *Cell*, 133: 395~397