



# 非整倍体中的反式调控机制

张帅, 孙林\*

北京师范大学生命科学院抗性基因资源与分子发育北京市重点实验室, 北京 100875

\* 联系人, E-mail: [sunlin@bnu.edu.cn](mailto:sunlin@bnu.edu.cn)

收稿日期: 2022-05-01; 接受日期: 2022-05-22; 网络版发表日期: 2022-08-15

国家自然科学基金(批准号: 31871243, 32070566)资助

**摘要** 非整倍体内基因组不平衡会对整体基因表达产生反式调控, 往往严重危害生物体的生长和发育. 本文首先在总结了植物、果蝇和人类非整倍体的基因表达研究及反式调节机制的基础上, 证明了反式剂量效应在非整倍体中具有普遍性. 其次描述了组蛋白修饰、染色质重塑、DNA和RNA修饰以及lncRNA在非整倍体反式调节过程中可能发挥的作用. 最后重点讨论了剂量敏感调节因子和大分子复合物成员间的化学计量关系在此过程中的重要性. 上述内容对于进一步了解非整倍体基因表达的调控机制具有重要意义.

**关键词** 非整倍体, 基因组不平衡, 反式剂量效应, 剂量补偿, 化学计量关系

正常生物体的基因组是一个复杂的调节系统, 其中每个基因与其他基因的表达之间都存在调控或限制关系, 因此基因产物的剂量需要保持在相对稳定的状态<sup>[1,2]</sup>. 由于染色体片段或整条染色体的增加或缺失所产生的染色体变异状态, 非整倍体(aneuploidy)往往会打破正常二倍体基因组的平衡, 并造成生物体的适应度降低<sup>[2]</sup>. 早在一个世纪前, 科学家就在曼陀罗(*Datura stramonium*)和果蝇(*Drosophila melanogaster*)的研究中发现, 在基因组中增加一条染色体比增加一整套染色体组对生物体的危害更大<sup>[3,4]</sup>, 这种现象称为遗传不平衡(genetic imbalance). 虽然基因组不平衡严重危害生物生长发育的现象已经在不同生物类群中得到了证实, 但是关于其具体的调控机制还有待更深入的研究.

在分子遗传学发展的早期, 人们普遍认为导致非整倍体基因组不平衡的分子基础是由于变化的染色体上的基因表达产生了成比例的剂量效应(dosage ef-

fect)<sup>[5]</sup>. 然而40年前, 一系列对玉米非整倍体样本的研究证明, 反式调节是一个常常被人们忽视的方面. 随后科学家在越来越多物种的研究中, 发现非整倍体中数量不变的染色体上的基因表达水平也发生了变化, 而且大多数是与染色体剂量改变相反的调节方式, 称为反式剂量效应(inverse dosage effect)<sup>[6,7]</sup>. 而这种反式调节往往同时作用于数目变化染色体上的基因以及基因组内未发生剂量变化的基因. 剂量变化的染色体上的基因因其受到的反式剂量效应正好抵消了其结构基因变化的剂量效应, 进而实现了非整倍体中的剂量补偿(dosage compensation)现象<sup>[4,8]</sup>. 得益于全基因组分析技术的发展, 近年来科学家对非整倍体整体基因表达模式和调控机制的研究变得更为全面, 在果蝇、玉米(*Zea mays*)、拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)以及人类(*Homo sapiens*)等物种中, 非整倍体的全基因组效应或反式调控现象均已被详细描述<sup>[9-12]</sup>.

引用格式: 张帅, 孙林. 非整倍体中的反式调控机制. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1192–1202

Zhang S, Sun L. Inverse regulatory mechanisms in aneuploidy (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1192–1202, doi: [10.1360/SSV-2022-0161](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0161)

基因平衡假说(Gene Balance Hypothesis, GBH)提出, 非整倍体反式调控的机制与大分子复合物成员的化学计量关系改变有关<sup>[5,13]</sup>. 发挥作用的剂量敏感性调节基因通常是典型的多亚基复合物组分, 或者具有多重相互作用, 例如转录因子、信号转导分子和染色质蛋白<sup>[14]</sup>. 多项研究发现, 非整倍体中的基因表达调控涉及多种表观遗传机制, 包括组蛋白修饰、染色质重塑、DNA和RNA修饰以及长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等<sup>[4,5,11,15,16]</sup>(图1A). 此外, 除最为普遍的基因转录水平的调控外, 也有部分非整倍体研究关注到蛋白质的合成、组装和降解<sup>[17,18]</sup>. 本文将对植物、果蝇和人类非整倍体的基因表达研究和反式调控机制进行系统综述, 为不平衡基因组表达调控的深入研究提供参考.

## 1 植物非整倍体的基因表达调控

### 1.1 植物中的反式剂量效应

反式剂量效应早在1979年由Birchler对非整倍体玉米的研究中提出<sup>[6]</sup>. 当时的分子研究一般认为, 改变特定编码基因的剂量会相应地改变产物表达量, 因此, 为了确定结构基因的位置, 人们通常对可能包含该基因的染色体区域的非整倍体进行筛选, 寻找能增加该基因表达的小片段三体<sup>[5]</sup>. 研究者在对拥有1~4个拷贝1号染色体长臂(long arm of chromosome 1, 1L)的玉米的酶活性研究中发现, 定位在1L上的乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)的活性水平并没有表现出与基因剂量成比例的增高, 而不在1L上的酯酶-8的活性与1L剂量呈负相关, 这种新的基因表达现象称为反式效应<sup>[6]</sup>. 该研究同时指出, 在很多其他片段非整倍体中也存在这种容易被忽视的反式效应. 当检测的非整倍体范围扩大到大约1/3的玉米基因组时, 发现“特定蛋白与染色体区域的剂量成负相关的现象”普遍存在并占据主导地位, 而已知定位在1L上的结构基因的表达水平在1L剂量系列样本中呈现补偿现象<sup>[19]</sup>. 这些实验结果说明剂量补偿可能是由于负向的反式剂量效应抵消了正向的剂量效应而产生的. 为了验证这种假设, 研究者对1L染色体臂进行了进一步的划分, 在*Adh*位点周围找到了一个对ADH表现出剂量效应的较小的遗传学区域, 同时改变1L的另外一个区域实现了对ADH的反式调控<sup>[20]</sup>. 该实验结果表明, 在1L整条染色体臂

非整倍体中, *adh*基因剂量增加, 1L染色体的某个区域存在对ADH起反向调节作用的修饰因子, 这两种相反的力量同时作用造成了ADH的补偿现象<sup>[20]</sup>.

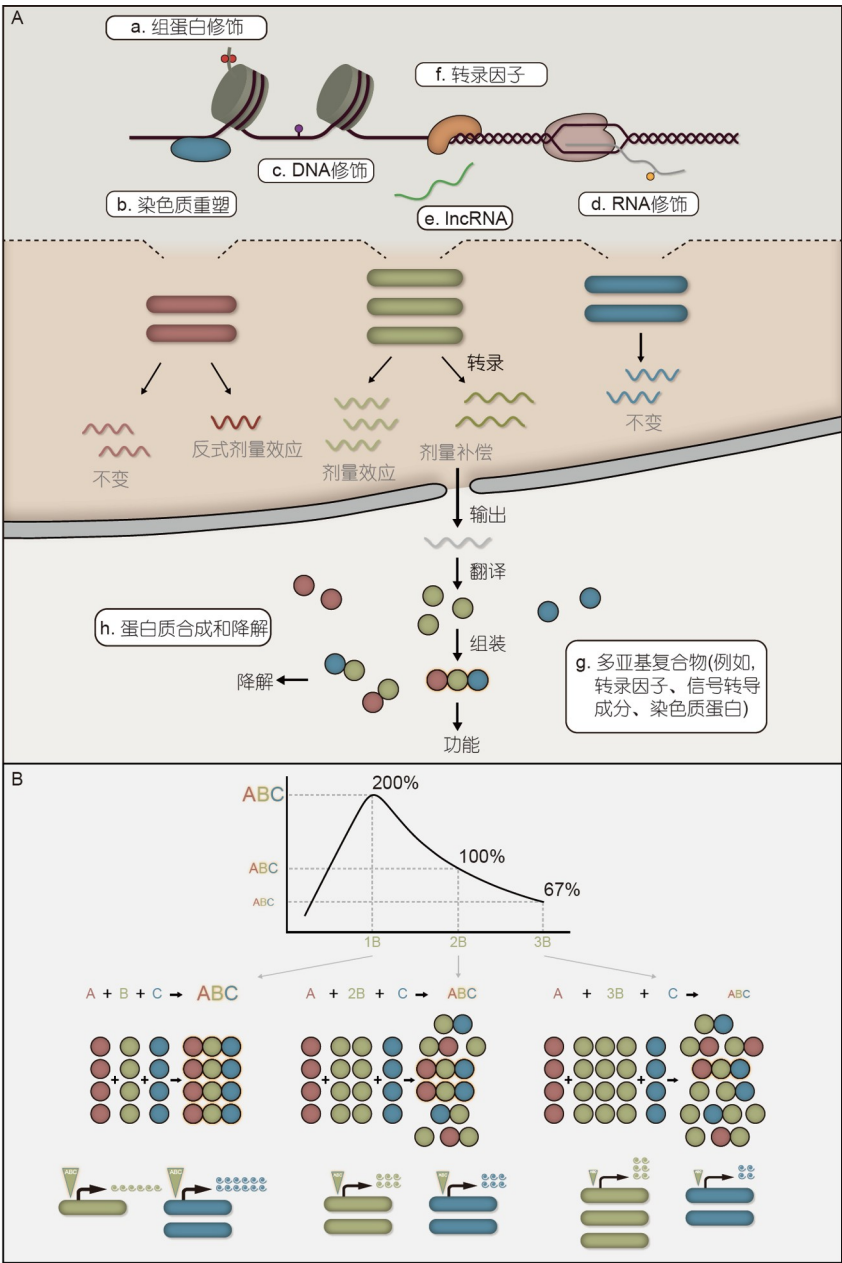
随后的研究发现, 玉米非整倍体在RNA水平上也会产生剂量补偿和反式剂量效应, 且二倍体胚的基因表达调节幅度往往比三倍体胚乳更大<sup>[6]</sup>. 此外, 科学家通过对玉米整倍体系列的研究发现, 整个染色体组的增减所产生的调节效应往往比非整倍体系列更小<sup>[13,21]</sup>. 因此, 基因表达调节的大小似乎与染色体改变偏离平衡状态的程度有关. 另外, 任何一个基因在基因组中都会存在多个剂量敏感性调节因子, 而某一个变化的染色体区域往往能够对其他位点的编码基因的表达产生多重效应, 这种现象的成因一般是由于参与某结构基因调节系统的单个成分的剂量被改变, 而这种调节系统往往是基因特异的、可重叠的<sup>[6]</sup>.

### 1.2 植物非整倍体的全基因组研究

目前, 通过高通量测序或基因表达谱芯片技术研究非整倍体基因表达的整体模式已经被广泛应用, 这些研究突破了以往只能对少数RNA或蛋白质的含量进行检测的限制, 揭示了基因表达调控的广泛趋势和细微影响<sup>[22]</sup>.

在拟南芥中, 通过对5种三体以及整倍体系列的转录本测序研究发现, 位于变化的染色体上的基因的表达范围一般介于补偿现象(~1.0)与剂量效应(~1.5)之间, 而基因组内其余位点基因的表达范围则主要是介于染色体剂量变化的反向水平(~2/3)与表达水平不变(~1.0)之间, 并且发现三体比整倍体系列表现出更广泛的表达调节<sup>[11]</sup>. 此外, 转录因子、信号转导成分和细胞器靶向蛋白基因更容易受到更多的非整倍体反式调控, 同时转录因子及其靶点在表达网络中表现出不完全一致的调节, 说明此过程中调控因子的化学计量数参与了遗传不平衡的调控机制<sup>[11]</sup>.

在玉米中, 1L多种非整倍体的转录组测序分析结果表明, 1L基因的表达水平在不同程度上出现补偿现象, 而非1L基因的表达水平往往因受到反式剂量效应的调节而介于成反比和不变之间<sup>[23]</sup>. 并且, 受影响的基因数量以及调控幅度的大小往往与基因组不平衡的程度有关: 在单倍体二体和二倍体四体中显著差异表达的基因的数量多于二倍体三体; 而二体/单倍体和四体/二倍体的非1L基因, 因受到了更大的反式调节, 其



**图 1** 非整倍体中的基因表达调控机制。A: 细胞增加一条染色体形成三体, 变化的染色体上的基因表现出成比例的剂量效应或剂量补偿, 其余染色体上的基因表现出反式剂量效应或表达不变。非整倍体的基因表达调控涉及多种分子机制: a: 组蛋白修饰; b: 染色质重塑; c: DNA修饰; d: RNA修饰; e: 长链非编码RNA; f: 转录因子; g: 多亚基复合物(例如, 转录因子、信号转导成分、染色质蛋白); h: 蛋白质合成与降解; B: 大分子复合物ABC的含量与桥亚基B合成的简化模型。ABC的含量与B的生成速度之间的关系可以拟合为一条钟形曲线, B的浓度过低或过高都会对最终大分子复合物的形成产生不利影响。复合物ABC可作为转录调节因子, 进一步影响其靶基因的表达

**Figure 1** Regulatory mechanisms of gene expression in aneuploidy. A: Trisomy forms by adding one chromosome to a cell, and the genes on the varied chromosome show a proportional dosage effect or dosage compensation, while the genes located on the remaining chromosomes show an inverse dosage effect or unchanged expression. The regulation of gene expression in aneuploidy involves many molecular mechanisms: a: histone modification; b: chromatin remodeling; c: DNA modification; d: RNA modification; e: lncRNA; f: transcription factors; g: multisubunit complex (e.g., transcription factors, signal transduction components, and chromatin proteins); h: protein synthesis and degradation. B: A simplified model for concentrating the ABC macromolecular complex and synthesizing bridge subunit B. The relationship between the concentration of ABC and the production rate of B was fit to a bell-shaped curve, and too low or too high a concentration of B negatively affected the formation of the final macromolecular complex. The ABC complex can act as a transcriptional regulator to further affect the expression of its target genes

表达相比于三体/二倍体进一步降低<sup>[23]</sup>。最近有关二倍体玉米和单倍体玉米的多种非整倍体的全基因组研究分析, 均证明了非整倍体基因表达调控的一般原则: 即顺式基因的表达范围通常从剂量补偿到剂量效应, 而反式基因的表达受到广泛的调节, 其中最常见的是与剂量变化呈负相关的反式剂量效应<sup>[10,24]</sup>; 非整倍体比整倍体系列的全基因组基因表达变化更大, 且非整倍体的区域越大或染色体剂量越大, 产生的影响越大。另外, 在每组比较中, 当反式基因的表达更接近反向调节时, 顺式基因更倾向于剂量补偿, 顺式分布与反式分布的中位数呈现正相关关系, 说明实现剂量补偿和受到反式剂量效应的基因可能会受到某些相关调节机制的影响<sup>[10,24]</sup>。

### 1.3 基因平衡假说

基因平衡假说是基于一系列非整倍体基因表达研究及剂量现象而提出的一个综合理论, 它被用以解释非整倍体综合征、剂量补偿、数量性状遗传学、进化基因组学以及基因拷贝数变异中的剂量现象<sup>[13,14,25,26]</sup>。该理论阐明了负责调控机制的大分子复合物亚单位的化学计量数改变会影响其组装动力学和组装方式, 并最终影响复合物的整体功能<sup>[5,13]</sup>(图1B)。科学家通过简化情景下的多亚基复合物组装建模发现, 各组分的剂量敏感性与复合物的拓扑结构、装配途径以及动力学有关。外周的亚基在低浓度时表现出限制性, 而桥亚基的低表达和高表达都可能是不利的<sup>[5,17]</sup>。过低的桥亚基不足以形成大量的复合物, 而超过最佳比例的桥亚基则会随机结合相对不足的外周亚基, 形成不具备功能的亚复合物, 使得完整复合物的形成急剧减少, 这种情况实际类似于在三体中观察到的反式剂量效应<sup>[8,17]</sup>。其原理如图1B所示, 当大分子复合物ABC的单体合成与复合物中的化学计量一致时, 三聚体的产量最大。假设一般情况下生成2单位剂量的B(并非最佳比例), 三聚体的产量为100%; 减少B的浓度为50%, 三聚体的产量增加为200%; 增加B的浓度为1.5倍, 三聚体的产量减少到67%。将分子模型对应到非整倍体中, B是由变化的染色体编码的剂量敏感性基因, 如果ABC是转录激活因子, 100%的ABC使变化的染色体和不变的染色体正常转录。染色体减少一条后形成单体, 产生200%的ABC, 定位在单体染色体上的靶基因拷贝数减少, 但每个拷贝的转录增加, 最终产生了与正常水

平相似的产物, 而位于不变的染色体上的基因的表达增加。染色体增加一条后形成三体, 定位在变化的染色体上的基因同样表现出剂量补偿, 位于不变的染色体上的基因则表达减少, 即反式剂量效应。

当生成完整复合物的反应快于生成亚复合物的反应时, 例如存在正协同, 上述滴定效应会降低或消失。此外, 外周亚基之间的弱相互作用也可能影响亚复合物组装的亲合常数。转录因子等调控基因的突变体表现出的单倍剂量不足(haploinsufficiency)或孟德尔显性是基因剂量与大分子复合物产物非线性关系的宏观表现, 这种具有临界浓度的过程也解释了转录调节和修饰基因的作用<sup>[8,27]</sup>。蛋白质的合成与降解速度同样影响了功能复合物的浓度, 研究认为未形成复合物的亚基更容易被降解, 蛋白质水平的缓冲可能也在剂量现象中发挥作用<sup>[28]</sup>。

在非整倍体中, 单个靶基因可能受到多个染色体区域或多种调控因子的影响, 这些剂量依赖的调控因子在一个层级结构中运行, 使剂量影响在整个调节系统中传递, 同时各调控因子之间可能存在多向性、加性或上位作用<sup>[14,25,29]</sup>。数量性状遗传与剂量现象也表现为多基因性和加性, 对于任何一个数量性状, 往往有多个剂量敏感的数量性状位点(quantitative trait loci, QTL)影响其表型, 某些性状的极端表型个体杂交通常在某种程度上表现出中间表型, 这种数量性状变异的基础可能与非整倍体效应的基础相似。例如, 番茄(*Solanum lycopersicum*)的果实大小受到多个基因座的控制, 小果等位基因fw2.2对大果等位基因具有半显性, 表现为剂量依赖的反向调控<sup>[30]</sup>。在向日葵中研究的18个数量性状有78个QTL, 大多数为微效基因, 并表现出不完全显性和剂量效应<sup>[31]</sup>。事实上, 很多数量性状基因被证明是转录因子或信号转导成分, 符合“多亚基复合物参与剂量相关表型”的假设<sup>[5,13]</sup>。

此外, 基因平衡假说在进化基因组学方面也得到了支持<sup>[32]</sup>。在真核生物特别是植物的演化过程中, 多倍体化事件是相当普遍的, 对拟南芥的基因组分析发现, 至少存在三次古老的全基因组复制(whole-genome duplication, WGD)<sup>[29,33]</sup>。基因组加倍后, 大部分重复基因随着时间的推移逐渐丢失并回归二倍体状态。研究发现, 基因丢失是非随机的, 从WGD中保留较长时间的基因通常是与大分子复合物相关的类型, 包括核糖体、蛋白酶体、转录因子和信号转导组分等, 长期保

持的重复基因有更多机会演化出新的功能并得到永久保留<sup>[13,34,35]</sup>。这种现象可以解释为: 参与组成复合物的一个成员的删除会模拟非整倍体产生不平衡效应, 导致生物的适应度降低, 从而在演化中被淘汰<sup>[13,29]</sup>。相比之下, 在小片段的复制中可以发现一种普遍互补的模式, 即大分子复合物成员相对不足, 因为复合物的单个组分剂量增加也会产生类似于非整倍体的危害<sup>[13,36]</sup>。这一原则可以扩展到单个基因的拷贝数变异(copy number variation, CNV)。研究发现, 在人类和果蝇中具有紧密相互作用关系的基因的拷贝数多态性更低<sup>[37,38]</sup>, 并且这些基因的拷贝数变异通常与人类疾病有关<sup>[39]</sup>。

因此, 基因平衡假说从多亚基复合物的组装和功能的角度解释了多种生物学现象的共同基础, 用一种综合的理论将不同的领域联系起来, 证明了其普遍性和适用性。

## 2 果蝇非整倍体的基因表达调控

### 2.1 果蝇非整倍体基因表达调控模型

与植物类似, 果蝇非整倍体中也存在反式剂量效应。通过对2号染色体左臂(left arm of chromosome 2, 2L)三体果蝇的研究发现, 定位在2L上的几种酶水平在转录水平上实现了剂量补偿, 并且发现常染色体三体可以对定位在X染色体和常染色体上的基因的表达产生抑制作用<sup>[40,41]</sup>。另一项研究发现, 具有三个X染色体的超雌果蝇中, 几种常染色体编码的酶和结构基因的表达降低, 而X连锁基因则得到了补偿<sup>[42]</sup>。该研究认为, X染色体剂量的增加会对常染色体和X染色体的基因表达产生反向调节, 加上X连锁基因本身剂量的增加最终产生了剂量补偿。这种反式剂量效应介导果蝇剂量补偿的假说, 其直接证据同样来自于细分染色体臂的研究<sup>[43]</sup>。果蝇*Adh*基因定位在2L上, 在2L大片段三体中ADH显示与二倍体相同的活性, 而对ADH的表达, 2L的一个更小的区域三体发挥了反式调节作用, 同时围绕*Adh*的小区域则表现出直接的剂量效应<sup>[43]</sup>。*Adh*基因的启动子序列似乎介导了其反式调节, 因此剂量补偿和反式剂量效应是在转录水平实现的<sup>[43]</sup>。果蝇剂量补偿的反式剂量效应假说也能够解释正常雄性、超雌、三倍体间性和超雄中不同调节水平的剂量补偿<sup>[44]</sup>。

对果蝇非整倍体的全基因组研究进一步证实了反式剂量效应的作用。研究发现, 在2L三体果蝇中, 定位在2L上的基因的主要反应是剂量补偿, 其他常染色体上的基因的表达大部分降低到2/3, 即表现为与染色体数目变化相反的反式剂量效应<sup>[9]</sup>。同时, 雌性和雄性对非整倍体的反应存在性别二态性, 雌性中部分基因的表达存在上调趋势, 雄性则更倾向于下调; 性别偏向基因以及X连锁基因对非整倍体也有特异的反应<sup>[9]</sup>。另一项研究在整体水平发现, 超雌果蝇存在大部分X连锁基因的剂量补偿以及常染色体基因广泛的反式剂量效应, 该研究同时认为基因组不平衡所产生的反式剂量效应与基因的剂量效应的组合导致了剂量补偿<sup>[45]</sup>。

演化过程中的分歧导致异配性别中一条性染色体退化, 形成自然型非整倍体, 例如雄性果蝇的单个X染色体状态(2N-1)。为了维持单个性染色体与二倍体常染色体的平衡, 以及雌雄之间不同数量性染色体表达的平衡, 生物演化出了各种剂量补偿机制<sup>[1,46]</sup>。研究发现, 雌雄果蝇之间X染色体的剂量补偿现象是通过雄性特异性致死(male specific lethal, MSL)复合体对反式剂量效应的调控而实现<sup>[44,47]</sup>。MSL复合体是一种核糖核蛋白复合体, 由六种蛋白质亚基和两种非编码RNA组成, 其成分组蛋白乙酰转移酶MOF通常是转录活化的标志<sup>[48,49]</sup>。研究表明, 雄性果蝇单个X染色体相对于基因组其余部分的不平衡导致了广泛的反向调节作用, 而MSL复合体与性染色体单体共同演化, 将负责活化基因表达的因素(例如组蛋白乙酰化)隔离在X染色体上; 同时, 生物演化出了一种与MSL复合体相关的抑制活性(可能涉及染色质重塑), 用于防止X染色体由于高度乙酰化而可能导致的过度表达<sup>[50,51]</sup>。

果蝇中的反式调控涉及多种表观遗传机制, 包括前文描述的与转录激活相关的组蛋白修饰H4K16乙酰化, MSL复合体结构组成的两种lncRNA, 以及可能与抑制活性有关的染色质重塑。研究发现, 雄性果蝇积累H4K16乙酰化标记的X染色体对染色质组织的突变非常敏感, 因此限制X连锁基因表达过度激活的因素可能是促进染色质压缩的成分, 例如染色质重塑因子ISWI, 其突变会导致雄性X染色体膨大并使连锁基因的表达增加<sup>[51,52]</sup>。除此之外, 研究还发现MSL复合体与基因组不平衡之间存在相互作用, 其中组蛋白修饰和染色质组织相关的表观遗传调节基因发生了多样化

的改变<sup>[15]</sup>。另一种可能与果蝇反式调控有关的表现遗传修饰是最常见的mRNA/lncRNA内部修饰N6-腺苷酸甲基化(m6A),一方面m6A修饰能够通过影响Sxl基因pre-mRNA的选择性剪接进而影响下游的msl-2以及剂量补偿<sup>[53,54]</sup>,另一方面在人类中已经证明了m6A修饰与剂量补偿的联系<sup>[55]</sup>。研究也发现了非整倍体果蝇中的RNA m6A修饰相关基因的广泛调控。

## 2.2 反式剂量因子

科学家利用果蝇白眼基因*white*的各种渗漏突变报告基因,对非整倍体果蝇基因表达反式调节的效应基因进行初步筛选后发现了47个剂量依赖的调节因子<sup>[5,14,25]</sup>。这些基因的杂合状态能够使白眼颜色基因的表达在2倍范围内增加或减少,并且其中大部分发挥了与剂量变化相反的调节作用<sup>[14]</sup>。研究发现这些反式剂量因子的分子性质主要为转录因子、信号转导通路成员以及染色质成分,且均在大分子复合物中发挥作用,或具有紧密的分子间相互作用关系,这也是基因平衡假说分子基础的证据之一<sup>[25]</sup>。非整倍体反式剂量效应可以由单个调节基因的剂量变化产生,而每一个结构基因可以受到多个剂量敏感性调节因子的控制,因此这些调节基因可能在一个层级结构中发挥作用,能够通过一系列浓度依赖的步骤传递调节作用<sup>[14,25,29]</sup>。这种调节的多基因性质也与数量性状具有相似性,并成为了基因平衡假说的组成部分<sup>[5,14,29]</sup>。

*Inverse regulator-a(Inr-a)*,也称为*pcf11*是最早被确定的反式剂量因子之一。该基因定位在果蝇2号染色体右臂,负责编码一种mRNA前体切割蛋白,参与转录的起始、延伸和终止<sup>[5,56,57]</sup>。科学家在果蝇眼睛颜色报告基因的研究中发现,*Inr-a*突变的杂合子使*white*等位基因的表达增加约2倍,而包含该基因的小片段三体将报告基因的表达降低到正常二倍体水平的2/3<sup>[56,57]</sup>。因此*Inr-a*的剂量改变类似于非整倍体,对果蝇的白眼基因表型产生了反向调节。另外,这种反向调节是通过启动子序列发挥作用的,将*Adh*基因与*white*启动子融合也能产生反式调控<sup>[56]</sup>。研究人员探索了*Inr-a*在全转录组的调控作用,证明其拷贝数增加能够对整个基因组的基因表达产生广泛的反式调节,这种效应与2L三体果蝇的基因表达调控呈现一定的一致性,但整体调节幅度稍小<sup>[58]</sup>。除此之外,通过转录组数据和公共数据库数据分析研究,研究人员鉴定了几个

潜在的在非整倍体反式调节中发挥作用的剂量敏感性调节因子,它们的表达增加或减少对整体基因表达水平产生反式调控<sup>[58]</sup>。总之,非整倍体果蝇的反式调控机制同样有着一系列剂量敏感性反式调控因子的参与,它们作为大分子复合物成员,共同构成了复杂的基因表达调控网络层次结构。

## 3 人类非整倍体的基因表达调控

非整倍体变异常常会造成先天性缺陷、畸形和智力残疾等异常,严重危害人类的生存和健康<sup>[59,60]</sup>。能存活至出生的人类整条常染色体非整倍体只有13, 18和21号染色体三体,其中13和18三体通常伴有严重的发育缺陷而无法存活超过一岁<sup>[2,59,60]</sup>。21号染色体三体,即唐氏综合征(Down Syndrome),是新生儿中最常见的常染色体非整倍体,大约占到活产的1:800,其临床特征包括认知障碍、患神经退行性疾病的风险增加、先天性心脏缺陷、肌肉张力减退、身材矮小、面部畸形等<sup>[60-62]</sup>。相比之下,性染色体非整倍体则常表现为低生育力、不孕、语言学习障碍等,但整体表现度多变且个体生存状况也有较大差异<sup>[63-65]</sup>。此外,非整倍体也是癌症的一种重要特征,有数据显示90%以上的实体肿瘤具有非整倍体特征<sup>[2]</sup>。因此,研究非整倍体的基因表达调控机制对人类健康同样具有重要的指导意义。

目前,关于非整倍体危害人类生长发育的生物学机制尚有不同的科学解释。一些研究认为,定位在变化的染色体上的基因,其成比例的剂量效应导致了非整倍体综合征的异常表型<sup>[59,66]</sup>。例如,位于21号染色体上的β淀粉样前体蛋白基因的高表达与唐氏综合征患者容易患早发性阿尔茨海默病有关<sup>[66]</sup>。而另一些研究则认为,非整倍体的异常表型不仅仅是由于拷贝数改变的基因的作用,也可能是通过反式调控对其他染色体位点产生了影响,甚至造成了整个基因表达调节系统的改变<sup>[1,64,67]</sup>。有研究发现,21号染色体的一个额外拷贝能够引起整个基因组的染色体结构域的表达失调<sup>[67]</sup>。另一项研究提出X染色体剂量变化通过表达网络的调控延伸到常染色体,这些调控可能存在共同的分子机制<sup>[64]</sup>。在其他人类非整倍体类型中,例如7, 8和13号染色体三体,也观察到单个染色体的变化造成了广泛的影响<sup>[68-70]</sup>。

在植物和果蝇非整倍体中发挥作用的反式剂量效应在人类中可能同样起效, 并且介导了人类非整倍染色体的剂量补偿. 已有一些研究在人类非整倍体中发现了补偿现象. 例如, 对唐氏综合征21号染色体芯片的分析发现, 大约一半的转录本得到了补偿<sup>[62]</sup>; 另外一项微阵列研究也发现了人类常染色体三体细胞的剂量补偿<sup>[71]</sup>. 这种剂量补偿可能与非整倍体的反式调控有关. 在性染色体非整倍体中, 研究发现, 由于补偿机制的存在, 一些X染色体基因簇的表达呈亚线性变化, 并且X染色体失活基因簇(X-chromosome inactivation cluster, XCI cluster)和常染色体存在密切相关的反式调节<sup>[12]</sup>. 进一步的研究证实了人类常染色体非整倍体跨基因组的反式剂量效应的存在, 并证明了基因平衡假说跨物种的普遍性. 同时, 由于人类X染色体自身剂量补偿机制的参与, 使性染色体非整倍体的全基因组调节相对弱化, 但依然随着不平衡程度的增加而表现出反式调控.

人类非整倍体的全基因组广泛调节的原因可能涉及转录因子以及多种表观遗传机制, 如DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等<sup>[60,65,72,73]</sup>. 研究发现, X染色体在XO个体中低甲基化, 在XXY个体中高甲基化<sup>[64]</sup>; 21三体患者细胞中也存在显著的DNA超甲基化改变<sup>[74]</sup>, 且21三体差异表达基因与H3K4me3存在相关性<sup>[67]</sup>. 此外, 人类与果蝇X染色体剂量补偿的机制有相似的调节策略, 包括非编码RNA和表观遗传修饰的参与<sup>[75,76]</sup>. 人类X染色体通过转录上调和随机失活实现剂量补偿, 其机制涉及长链非编码RNA *Xist*顺式包被X染色体, 以及在失活的X染色体上聚集的抑制性表观遗传标记, 例如DNA甲基化和组蛋白修饰改变<sup>[46,75,77]</sup>. 此外, *Xist*包含众多m6A修饰位点, 被高度甲基化, RNA甲基转移酶METTL3或相关蛋白RBM15/RBM15B的缺失都会导致剂量补偿受损<sup>[55]</sup>. 其他的一些研究也证明了剂量敏感性调节因子在人类中的作用, 例如转录因子等大分子复合物组分的CNV能够影响人类疾病的状态<sup>[38,39]</sup>, 也可能与非整倍体剂量相关的调控有关.

## 4 总结与展望

遗传不平衡的概念已经提出了一个世纪, 在不同

物种中均发现, 非整倍体变异比整倍体变异对生物的危害更大<sup>[5,13]</sup>. 非整倍体会产生细胞增殖缺陷、核形态异常、基因组不稳定性、代谢改变、蛋白毒性应激等共同特征, 导致生物体的生存能力降低、生长缓慢和发育异常<sup>[70,78,79]</sup>. 非整倍体变异也严重危害了人类的生存和健康<sup>[59,60]</sup>. 因此, 研究非整倍体中的基因表达调节机制有助于加深人们对不平衡基因组的理解, 为更好地理解人类非整倍体相关疾病提供理论依据. 本文对植物、果蝇和人类三种不同的生物类群中的非整倍体相关研究进展进行了综述, 总结了非整倍体反式调控可能的机制.

非整倍体的反式剂量效应最初在果蝇和玉米的几个结构基因中被发现, 目前科学家已经在全基因组范围内, 通过高通量测序技术验证了这种反式调控的普遍性<sup>[5,9,24]</sup>. 多项研究发现了非整倍体反式调控的特征, 包括剂量影响的渐进性、剂量补偿与反式剂量效应机制的相关性, 以及剂量敏感的大分子复合物的参与等<sup>[10,11,23,24]</sup>. 非整倍体剂量补偿的实现, 是通过变化的染色体上的基因剂量效应被同时产生的反式剂量效应所抵消来进行的<sup>[4,8]</sup>. 反式剂量效应也被纳入了异配性别的性染色体剂量补偿机制, 例如雄性果蝇单个X染色体表达水平的2倍升高, 可能涉及反式调控转录激活以及共同演化的MSL复合体的抑制<sup>[44]</sup>. 此外, 虽然单个染色体在人类基因组中所占比例相对较低, 但研究发现基因平衡假说的一般规律在人类非整倍体中同样适用.

非整倍体中的基因表达调控机制涉及多种表观遗传修饰, 例如在果蝇中发现的组蛋白乙酰化、染色质重塑, 在植物和人类非整倍体中发现的DNA甲基化改变等<sup>[11,15,64]</sup>. lncRNA参与果蝇和人类的剂量补偿, 表明非编码RNA可能是非整倍体调控的一种保守机制<sup>[75,76]</sup>. 与剂量补偿相关的RNA m6A甲基化也可能在非整倍体反式调控中发挥作用<sup>[53~55]</sup>. 此外, 反式调节作用可以由单个剂量敏感的反式剂量因子产生, 这些调节因子通常是转录因子、信号转导分子和染色质蛋白<sup>[5,14,25]</sup>. 非整倍体反式剂量效应根本上可能是由于参与调控的大分子复合物亚单位的化学计量数改变, 从而影响了其组装和整体功能<sup>[5,17]</sup>. 最后, 研究筛选得到的与非整倍体基因表达调控相关的效应基因, 其作用仍需进一步的研究和验证<sup>[15,58]</sup>.

## 参考文献

- 1 Prestel M, Feller C, Becker P B. Dosage compensation and the global re-balancing of aneuploid genomes. *Genome Biol*, 2010, 11: 216
- 2 Orr B, Godek K M, Compton D. Aneuploidy. *Curr Biol*, 2015, 25: R538–R542
- 3 Blakeslee A F, Belling J, Farnham M E. Chromosomal duplication and mendelian phenomena in *Datura* mutants. *Science*, 1920, 52: 388–390
- 4 Birchler J A. Aneuploidy in plants and flies: the origin of studies of genomic imbalance. *Semin Cell Dev Biol*, 2013, 24: 315–319
- 5 Birchler J A, Veitia R A. One hundred years of gene balance: how stoichiometric issues affect gene expression, genome evolution, and quantitative traits. *Cytogenet Genome Res*, 2021, 161: 529–550
- 6 Guo M, Birchler J A. Trans-acting dosage effects on the expression of model gene systems in maize aneuploids. *Science*, 1994, 266: 1999–2002
- 7 Birchler J A. A study of enzyme activities in a dosage series of the long arm of chromosome one in maize. *Genetics*, 1979, 92: 1211–1229
- 8 Veitia R A, Bottani S, Birchler J A. Gene dosage effects: nonlinearities, genetic interactions, and dosage compensation. *Trends Genet*, 2013, 29: 385–393
- 9 Sun L, Johnson A F, Li J, et al. Differential effect of aneuploidy on the X chromosome and genes with sex-biased expression in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 16514–16519
- 10 Shi X, Yang H, Chen C, et al. Genomic imbalance determines positive and negative modulation of gene expression in diploid maize. *Plant Cell*, 2021, 33: 917–939
- 11 Hou J, Shi X, Chen C, et al. Global impacts of chromosomal imbalance on gene expression in *Arabidopsis* and other taxa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E11321–E11330
- 12 Raznahan A, Parikshak N N, Chandran V, et al. Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 7398–7403
- 13 Birchler J A, Veitia R A. Gene balance hypothesis: connecting issues of dosage sensitivity across biological disciplines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 14746–14753
- 14 Birchler J A, Bhadra U, Bhadra M P, et al. Dosage-dependent gene regulation in multicellular eukaryotes: implications for dosage compensation, aneuploid syndromes, and quantitative traits. *Dev Biol*, 2001, 234: 275–288
- 15 Zhang S, Qi H, Huang C, et al. Interaction of male specific lethal complex and genomic imbalance on global gene expression in *Drosophila*. *Sci Rep*, 2021, 11: 19679
- 16 Lakhota S C. Divergent actions of long noncoding RNAs on X-chromosome remodelling in mammals and *Drosophila* achieve the same end result: dosage compensation. *J Genet*, 2015, 94: 575–584
- 17 Veitia R A, Bottani S, Birchler J A. Cellular reactions to gene dosage imbalance: genomic, transcriptomic and proteomic effects. *Trends Genet*, 2008, 24: 390–397
- 18 Zhang Z, Presgraves D C. Translational compensation of gene copy number alterations by aneuploidy in *Drosophila melanogaster*. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: 2986–2993
- 19 Birchler J A, Newton K J. Modulation of protein levels in chromosomal dosage series of maize: the biochemical basis of aneuploid syndromes. *Genetics*, 1981, 99: 247–266
- 20 Birchler J A. The genetic basis of dosage compensation of alcohol dehydrogenase-1 in maize. *Genetics*, 1981, 97: 625–637
- 21 Guo M, Davis D, Birchler J A. Dosage effects on gene expression in a maize ploidy series. *Genetics*, 1996, 142: 1349–1355
- 22 Birchler J A. Facts and artifacts in studies of gene expression in aneuploids and sex chromosomes. *Chromosoma*, 2014, 123: 459–469
- 23 Johnson A F, Hou J, Yang H, et al. Magnitude of modulation of gene expression in aneuploid maize depends on the extent of genomic imbalance. *J Genet Genomics*, 2020, 47: 93–103
- 24 Yang H, Shi X, Chen C, et al. Predominantly inverse modulation of gene expression in genomically unbalanced disomic haploid maize. *Plant Cell*, 2021, 33: 901–916
- 25 Birchler J A, Veitia R A. The gene balance hypothesis: from classical genetics to modern genomics. *Plant Cell*, 2007, 19: 395–402
- 26 Birchler J A, Yao H, Chudalayandi S. Biological consequences of dosage dependent gene regulatory systems. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Gene Structure Expression*, 2007, 1769: 422–428
- 27 Veitia R A, Birchler J A. Dominance and gene dosage balance in health and disease: why levels matter! *J Pathol*, 2010, 220: 174–185
- 28 Veitia R A, Birchler J A. Models of buffering of dosage imbalances in protein complexes. *Biol Direct*, 2015, 10: 42

- 29 Birchler J A, Veitia R A. The gene balance hypothesis: implications for gene regulation, quantitative traits and evolution. [New Phytol](#), 2010, 186: 54–62
- 30 Frary A, Nesbitt T C, Grandillo S, et al. *fw2.2*: a quantitative trait locus key to the evolution of tomato fruit size. [Science](#), 2000, 289: 85–88
- 31 Burke J M, Tang S, Knapp S J, et al. Genetic analysis of sunflower domestication. [Genetics](#), 2002, 161: 1257–1267
- 32 Birchler J A. Genomic balance plays out in evolution. [Plant Cell](#), 2019, 31: 1186–1187
- 33 Freeling M, Thomas B C. Gene-balanced duplications, like tetraploidy, provide predictable drive to increase morphological complexity. [Genome Res](#), 2006, 16: 805–814
- 34 Blanc G, Wolfe K H. Functional divergence of duplicated genes formed by polyploidy during *Arabidopsis* evolution. [Plant Cell](#), 2004, 16: 1679–1691
- 35 Thomas B C, Pedersen B, Freeling M. Following tetraploidy in an *Arabidopsis* ancestor, genes were removed preferentially from one homeolog leaving clusters enriched in dose-sensitive genes. [Genome Res](#), 2006, 16: 934–946
- 36 Hakes L, Pinney J W, Lovell S C, et al. All duplicates are not equal: the difference between small-scale and genome duplication. [Genome Biol](#), 2007, 8: R209
- 37 Dopman E B, Hartl D L. A portrait of copy-number polymorphism in *Drosophila melanogaster*. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2007, 104: 19920–19925
- 38 Ionita-Laza I, Rogers A J, Lange C, et al. Genetic association analysis of copy-number variation (CNV) in human disease pathogenesis. [Genomics](#), 2009, 93: 22–26
- 39 Makino T, McLysaght A. Ohnologs in the human genome are dosage balanced and frequently associated with disease. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2010, 107: 9270–9274
- 40 Devlin R H, Holm D G, Grigliatti T A. Autosomal dosage compensation *Drosophila melanogaster* strains trisomic for the left arm of chromosome 2. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 1982, 79: 1200–1204
- 41 Devlin R H, Holm D G, Grigliatti T A. The influence of whole-arm trisomy on gene expression in *Drosophila*. [Genetics](#), 1988, 118: 87–101
- 42 Birchler J A, Hiebert J C, Krietzman M. Gene expression in adult metafemales of *Drosophila melanogaster*. [Genetics](#), 1989, 122: 869–879
- 43 Birchler J A, Hiebert J C, Paigen K. Analysis of autosomal dosage compensation involving the alcohol dehydrogenase locus in *Drosophila melanogaster*. [Genetics](#), 1990, 124: 679–686
- 44 Birchler J A. Parallel universes for models of X chromosome dosage compensation in *Drosophila*: a review. [Cytogenet Genome Res](#), 2016, 148: 52–67
- 45 Sun L, Johnson A F, Donohue R C, et al. Dosage compensation and inverse effects in triple X metafemales of *Drosophila*. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2013, 110: 7383–7388
- 46 Jordan III W, Rieder L E, Larschan E. Diverse genome topologies characterize dosage compensation across species. [Trends Genet](#), 2019, 35: 308–315
- 47 Birchler J A, Kelley R L, Kuroda M I. X chromosome dosage compensation in *Drosophila*. [Science](#), 1996, 272: 1190a
- 48 Smith E R, Pannuti A, Gu W, et al. The *Drosophila* MSL complex acetylates histone H4 at lysine 16, a chromatin modification linked to dosage compensation. [Mol Cell Biol](#), 2000, 20: 312–318
- 49 Akhtar A, Becker P B. Activation of transcription through histone H4 acetylation by MOF, an acetyltransferase essential for dosage compensation in *Drosophila*. [Mol Cell](#), 2000, 5: 367–375
- 50 Sun L, Fernandez H R, Donohue R C, et al. Male-specific lethal complex in *Drosophila* counteracts histone acetylation and does not mediate dosage compensation. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2013, 110: E808–E817
- 51 Bhadra U, Pal-Bhadra M, Birchler J A. Role of the male specific lethal (*msl*) genes in modifying the effects of sex chromosomal dosage in *Drosophila*. [Genetics](#), 1999, 152: 249–268
- 52 Bhadra M P, Bhadra U, Kundu J, et al. Gene expression analysis of the function of the male-specific lethal complex in *Drosophila*. [Genetics](#), 2005, 169: 2061–2074
- 53 Lence T, Akhtar J, Bayer M, et al. m6A modulates neuronal functions and sex determination in *Drosophila*. [Nature](#), 2016, 540: 242–247
- 54 Haussmann I U, Bodi Z, Sanchez-Moran E, et al. m<sup>6</sup>A potentiates *Sxl* alternative pre-mRNA splicing for robust *Drosophila* sex determination. [Nature](#), 2016, 540: 301–304
- 55 Patil D P, Chen C K, Pickering B F, et al. m6A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. [Nature](#), 2016, 537: 369–

373

- 56 Rabinow L, Nguyen-Huynh A T, Birchler J A. A trans-acting regulatory gene that inversely affects the expression of the white, brown and scarlet loci in *Drosophila*. *Genetics*, 1991, 129: 463–480
- 57 Xie W, Birchler J A. Identification of *inverse regulator-a* (*Inr-a*) as synonymous with pre-mRNA cleavage complex II protein (*Pcf11*) in *Drosophila*. *G3*, 2012, 2: 701–706
- 58 Zhang S, Wang R, Huang C, et al. Modulation of global gene expression by aneuploidy and CNV of dosage sensitive regulatory genes. *Genes*, 2021, 12: 1606
- 59 Hwang S, Cavaliere P, Li R, et al. Consequences of aneuploidy in human fibroblasts with trisomy 21. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2014723118
- 60 Sánchez-Pavón E, Mendoza H, García-Ferreira J. Trisomy 21 and assisted reproductive technologies: a review. *JBRA Assisted Reprod*, 2022, 26: 129–141
- 61 Liu Y, Liu H, He Y, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal served as a first-tier screening test for trisomy 21, 18, 13 and sex chromosome aneuploidy in a pilot city in China. *Hum Genomics*, 2020, 14: 21
- 62 Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in down syndrome: impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet*, 2007, 81: 475–491
- 63 Huang A C, Olson S B, Maslen C L. A review of recent developments in turner syndrome research. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8: 138
- 64 Zhang X, Hong D, Ma S, et al. Integrated functional genomic analyses of klinefelter and turner syndromes reveal global network effects of altered X chromosome dosage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 4864–4873
- 65 Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen M M, et al. Epigenetics and genomics in turner syndrome. *Am J Med Genet*, 2019, 181: 125–132
- 66 Jiang Y, Mullaney K A, Peterhoff C M, et al. Alzheimer's-related endosome dysfunction in Down syndrome is A $\beta$ -independent but requires APP and is reversed by BACE-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 1630–1635
- 67 Letourneau A, Santoni F A, Bonilla X, et al. Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. *Nature*, 2014, 508: 345–350
- 68 Wangsa D, Braun R, Stuelten C H, et al. Induced chromosomal aneuploidy results in global and consistent deregulation of the transcriptome of cancer cells. *Neoplasia*, 2019, 21: 721–729
- 69 Braun R, Ronquist S, Wangsa D, et al. Single chromosome aneuploidy induces genome-wide perturbation of nuclear organization and gene expression. *Neoplasia*, 2019, 21: 401–412
- 70 Nawata H, Kashino G, Tano K, et al. Dysregulation of gene expression in the artificial human trisomy cells of chromosome 8 associated with transformed cell phenotypes. *PLoS ONE*, 2011, 6: e25319
- 71 Altug-Teber O, Bonin M, Walter M, et al. Specific transcriptional changes in human fetuses with autosomal trisomies. *Cytogenet Genome Res*, 2007, 119: 171–184
- 72 Do C, Xing Z, Yu Y E, et al. Trans-acting epigenetic effects of chromosomal aneuploidies: lessons from down syndrome and mouse models. *Epigenomics*, 2017, 9: 189–207
- 73 Trolle C, Nielsen M M, Skakkebaek A, et al. Widespread DNA hypomethylation and differential gene expression in turner syndrome. *Sci Rep*, 2016, 6: 34220
- 74 Gensous N, Franceschi C, Salvioli S, et al. Down syndrome, ageing and epigenetics. *Subcell Biochem*, 2019, 91: 161–193
- 75 Park Y, Kuroda M I. Epigenetic aspects of X-chromosome dosage compensation. *Science*, 2001, 293: 1083–1085
- 76 Kelley R L, Kuroda M I. Noncoding RNA genes in dosage compensation and imprinting. *Cell*, 2000, 103: 9–12
- 77 Shevchenko A I, Demytyeva E V, Zakharova I S, et al. Diverse developmental strategies of X chromosome dosage compensation in eutherian mammals. *Int J Dev Biol*, 2019, 63: 223–233
- 78 Williams B R, Prabhu V R, Hunter K E, et al. Aneuploidy affects proliferation and spontaneous immortalization in mammalian cells. *Science*, 2008, 322: 703–709
- 79 Sheltzer J M, Blank H M, Pfau S J, et al. Aneuploidy drives genomic instability in yeast. *Science*, 2011, 333: 1026–1030

# Inverse regulatory mechanisms in aneuploidy

ZHANG Shuai & SUN Lin

*Beijing Key Laboratory of Gene Resource and Molecular Development, College of Life Sciences, Beijing Normal University,  
Beijing 100875, China*

The genomic imbalance of aneuploidy generates inverse regulation throughout the genome and often causes serious harm to the growth and development of organisms. In this review, we summarize the gene expression studies and inverse regulatory mechanisms of plants, *Drosophila*, and human aneuploidy and demonstrate the prevalence of the inverse dosage effect. We also describe the possible roles of histone modifications, chromatin remodeling, DNA and RNA modifications, and lncRNA in the inverse regulation of aneuploidy. Finally, the importance of dosage-sensitive regulators and the stoichiometry of macromolecular complexes in this process are discussed. These results will aid in further elucidation of the regulatory mechanisms of gene expression in aneuploidy.

**aneuploidy, genomic imbalance, inverse dosage effect, dosage compensation, stoichiometric relationship**

**doi:** [10.1360/SSV-2022-0161](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0161)