

小鼠毛色遗传的控制机制及其在遗传学教学中的应用

邢万金, 莫日根

内蒙古大学生命科学学院, 呼和浩特 010021

摘要: 小鼠是最常用的哺乳动物模式生物, 其毛色有白色、灰色、黄色、黑色等, 是典型的孟德尔遗传性状。但在本科遗传学教学中, 一般只在介绍隐性致死基因的时候才提到小鼠毛色遗传的例子。作者深入挖掘和整理了小鼠毛色遗传的分子机制, 并把这个例子贯穿于讲解孟德尔遗传以及介绍分子遗传学的基因结构、基因功能、基因调控、基因互作、基因的表现遗传学修饰和数量性状遗传等, 尝试用同一个案例贯穿本科遗传学教学, 培养学生建立由表及里的系统分析能力, 既凸显遗传学研究的前沿性和完整性, 又吸引了学生的注意力, 激发了学生的学习兴趣, 收到了很好的教学效果。

关键词: 遗传学; 案例教学; 小鼠; 毛色

The genetic control of mouse coat color and its applications in genetics teaching

Wanjin Xing, Morigen

Department of Biology, School of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China

Abstract: Mice are the most commonly used mammalian model. The coat colors of mice are typical Mendelian traits, which have various colors such as white, black, yellow and agouti. The inheritance of mouse coat color is usually stated as an example only in teaching the knowledge of recessive lethal alleles. After searched the related literatures and summarized the molecular mechanisms of mouse coat color inheritance, we further expanded the application of this example into the introduction of the basic concepts of alleles and Mendelian laws, demonstration of the gene structure and function, regulation of gene expression, gene interaction, epigenetic modification, quantitative genetics, as well as evolutionary genetics. By running this example through the whole genetics-teaching lectures, we help the student to form a systemic and developmental view of genetic analysis. At the same time, this teaching approach not only highlights the advancement and integrity of genetics, but also results in a good teaching effect on inspiring the students' interest and attracting students' attention.

Keywords: genetics; case-based teaching; mouse; coat color

收稿日期: 2014-07-10; 修回日期: 2014-08-13

基金项目: 内蒙古自治区生物化学系列课程教学团队建设项目和内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZZ14001)资助

作者简介: 邢万金, 博士, 教授, 研究方向: 分子遗传学和基因工程。Tel: 0471-4992944; E-mail: xwanjin@imu.edu.cn

莫日根, 博士, 教授, 研究方向: DNA 复制调控与细胞周期。E-mail: morigenm@life.imu.edu.cn

邢万金和莫日根同为第一作者。

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2014.1062

网络出版时间: 2014-9-18 11:38:34

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20140918.1138.001.html>

遗传学是生命科学的核心科学,其研究的中心问题是基因和环境与表型之间的关系,揭示从病毒、原核生物到高等真核生物所有生命形式的普遍规律。主宰基因型与表型的普遍规律是“中心法则”。遗传学的各种分支如“微生物遗传学”、“植物遗传学”、“动物遗传学”、“群体遗传学”、“发育遗传学”、“肿瘤遗传学”、“细胞遗传学”和“分子遗传学”等等,从不同角度或不同层次揭示这一法则在不同形式生命体中的运行方式。遗传学教科书中,经典遗传学、分子遗传学、细胞遗传学和群体遗传学等各章节都是用各自的原创性经典实验为例子,这些实验案例虽然精妙,但在内容上缺少联系,容易给学生造成一种错觉,以为它们是独立地揭示了不同的遗传规律。教师和学生都难以找到一条贯穿遗传学教学的主线并建立起由浅入深由表及里的科学思维模式,只好各个击破、死记硬背各章知识点,结果事倍功半。作者不断尝试梳理遗传学教学的知识体系^[1-5],许多同行也在挖掘新的案例或开发新的教学手段,以便更系统、更形象地讲解抽象的遗传机制^[6-9]。在遗传学教学实践中,如果能找到一个各章都能用到的教学案例,能够在个体、细胞、分子各层次上讲解遗传规律及其分子机制,就能既展示遗传学知识的完整性、连贯性和学术研究的前沿性,又能激发学生对遗传学的兴趣,抓住学生的注意力,获得更好的教学效果。文章论述了如何使用小鼠毛色的遗传学教学案例来实现这个愿望,以期与同行分享教改体会。

1 小鼠毛色在遗传学入门教学中的应用

尽管豌豆杂交实验在中学课堂就讲解过,但大学本科遗传学入门教学最经典的例子仍然是孟德尔的豌豆杂交实验,以此引出基因、等位基因、显隐性等最基本的遗传学概念以及遗传规律。这一中学生背的滚瓜烂熟的例子在大学课堂上显然缺少吸引力,大学课堂应该用更有趣的例子。

小鼠的毛色有 agouti 色(胡椒面色)、黑色、白色、黄色等几种,杂交实验结果提示这是孟德尔式单基因遗传。agouti 毛色基因 A 对黑色基因 a 是显性,即基因型 AA 和 Aa 控制 agouti 色, aa 是黑色。因此完全可以用这个例子代替豌豆杂交实验,讲解等位基因、显性和隐性、纯合体和杂合体等遗传学的基

本概念,演示一对等位基因的遗传分离。如果要演示自由组合定律,可以引入安哥拉鼠(Angora mouse)的长毛性状。相对于正常的短毛性状,安哥拉鼠长毛是个隐性性状,控制该性状的等位基因 $Fgf5^{go}$ 是 5 号染色体上的成纤维细胞生长因子 5(fibroblast growth factor 5)基因缺失了约 2 kb 而成^[10],纯合体 $Fgf5^{go}/Fgf5^{go}$ 的躯干毛很长,极易与野生型和杂合体区分。

为了全面认识基因控制性状的复杂性,必须进一步讲解孟德尔定律的“例外”(扩展),用一些杂交实例阐述不完全显性、复等位基因、非等位基因之间的相互作用等现象仍然可用小鼠毛色这个例子,只要引入其他的毛色等位基因即可,如黄色毛基因 A^{vy} 和 A^Y 。 A^{vy} 、 A^Y 、 A 和 a 这 4 个等位基因共同构成复等位基因,其中 A^{vy} 对 A 显性, A 对 a 显性。由于对 A^{vy} 基因的表观遗传修饰在不同程度上抑制 A^{vy} 的表达活性,导致某些 $A^{vy}A$ 基因型的杂合体小鼠的毛色介于黄色与 agouti 色之间^[11,12],形成了不完全显性。 A^Y 也是显性黄色毛等位基因,但 $A^Y A^Y$ 纯合体在胚胎期即死亡,因此 A^Y 基因本身又是隐性致死基因。agouti 座位还有一个“高度可变黄色”(hypervariable yellow)等位基因 A^{hvy} ,纯合体或杂合体 A^{hvy} 黄色小鼠往往伴随有肥胖、糖尿病以及易患肿瘤等性状,表现为 agouti 基因的一因多效(Pleiotropy)^[13]。影响毛色的还有另外一对等位基因 B 和 b ,其中 B 控制黑色素(Eumelanin)形成,其等位基因 b 不形成黑色素,成为白化(白鼠),因此只有在有 B 基因的前提下,上述 agouti 和黑色表型才能正确显示,即基因型 $B_A_$ 表型为 agouti 色, B_aa 表型为黑色;而隐性 b 基因纯合状态下, A 和 a 基因均不能显示性状,即基因型 $bbA_$ 和 $bbaa$ 均为白色,这种现象称为 b 基因对 A 基因隐性上位(Recessive epistasis)。通过小鼠毛色的遗传,学生们进一步认识到基因控制性状的复杂性,同时也激发了探究这些现象背后分子生物学机制的兴趣。

2 小鼠毛色在分子遗传学教学中的应用

分子遗传学教学,一般以原核生物大肠杆菌的乳糖操纵子为例介绍基因结构与功能调控,剖析基因型控制表型的分子机制,而真核生物中缺少像乳

糖操纵子这样简明而又了解清楚的例子,因而对真核生物基因结构与功能调控介绍极少。但仅仅学习操纵子的结构与功能并不能释疑学生们对于等位基因及其功能以及与表型关系的谜团。教师在用原核操纵子给学生初步建立了基因调控模型以后,最好能够回到提出等位基因概念的真核生物案例,解释真核生物等位基因的结构与功能调控,解答学生最初接触基因型和表型概念时留下的谜团。

2.1 小鼠毛色等位基因的分子结构与功能调控

遗传学对小鼠毛色基因的结构与功能研究的比较深入,可以用小鼠毛色的例子在分子水平上继续讲解真核生物基因的结构与功能调控。小鼠毛色的表型主要由毛囊黑素细胞合成的色素所决定,小鼠 α 毛囊黑素细胞刺激激素(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH)与 *extension* 基因编码的黑皮质素受体 1(Melanocortin 1 receptor, Mcl1r)结合,促使毛囊黑素细胞合成黑色素,因此,决定纯黑色的 *B* 基因可以被看作是参与催化合成黑色素的某个基因。*agouti* 基因 *A* (Gene ID: 50518)位于小鼠的 2 号染色体上,结构比较特殊,由 4 个外显子组成(图 1),但主要的编码序列是第 2、3、4 三个外显子^[14],被称为非翻译外显子的第 1 外显子的 1A 和 1B 只在浅色腹小鼠的腹部皮肤转录,1C 和 1D 在腹部和背部都转录。野生型 *A* 基因的产物是一个旁分泌信号分子(Paracrine signaling molecule),称为 *agouti* 信号肽(Agouti signalling peptide, ASP)^[15]。ASP 在毛发生长周期的第 4~6 天集中产生,竞争性地与 Mcl1r 结合,促

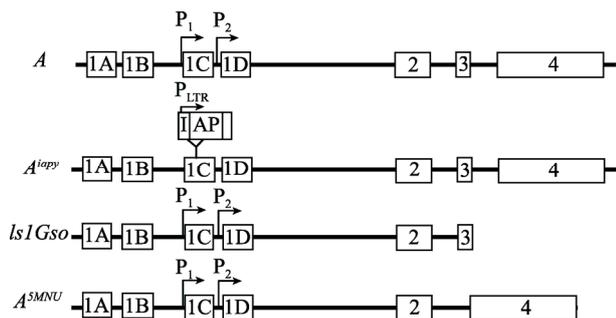


图 1 图示野生型小鼠 *agouti* 基因及其几种突变形式的结构^[14]

(非实际比例)。A: 野生型 *agouti* 基因; A^{iapv} : 由于逆转座子 IAP 插入形成的显性突变; *ls1Gso*: 缺失第 4 外显子的隐性突变; A^{5MNU} : 缺失第 3 外显子的隐性突变。*agouti* 基因在背部和腹部毛囊中以 P1 和 P2 启动子驱动转录,在腹部毛囊中还有腹部特异性启动子驱动从 1A 转录全长。隐性致死基因 A^{iapv} 则受逆转座子 IAP 的长末端重复(LTR)驱动,在各种组织中均持续转录。

使毛囊黑素细胞转而合成黄色的棕黑素(Pheomelanin),第 6 天以后 *A* 基因停止表达,毛囊黑素细胞恢复产生黑色素,导致每根毛的末梢附近有一段棕黄色的环带,整体皮毛效果呈现 *agouti* 表型^[16],这就是小鼠毛色显性性状胡椒面色的由来。

agouti 基因(*A*)有多种突变形式,形成了复等位基因。目前发现至少有 5 种显性突变,均导致在身体其他组织也异位合成 ASP,引起多种效应,如黄色毛、肥胖、II 型糖尿病以及高肿瘤易感性等。其中致死等位基因 A^Y 源于 *A* 基因上游的整个 *Raly* 基因(Ribonucleo-protein associated with lethal yellow)和翻译起始因子 eIF2 的 β 亚基基因 *Eif2s2* 以及 *A* 基因本身的 5'端非编码区共约 120~170 kb 的大片段缺失,结果造成能在各种组织里广泛表达的 *Raly* 基因启动子控制了 *A* 基因表达^[17],毛色全黄。此外还有 5 种显性突变,分别是脑池内 A 粒子黄色(intracisternal A-particle yellow, A^{iapv})、中等黄色(intermediate yellow, A^{iv})、赭黄色(siena yellow, A^{sv})、可变黄色(variable yellow, A^{vy})以及高度可变黄色(hypervariable yellow, A^{hvy})。这些突变都是在 *A* 基因的第 1 外显子处插入长度不等的 DNA 片段,属于调控元件变异^[13,18],如基因 A^{iapv} 是在 *A* 基因的 1C 外显子内部插入了一段病毒性逆转录转座子,称为 IAP(Intracisternal A particle)(图 1),此转座子的两端有长末端重复(LTR),具有启动子功能,能驱动下游的 *A* 基因编码区在整个毛囊周期组成性持续表达,导致 $A^{iapv}A$ 杂合体小鼠毛通体黄色。

A 也有多种隐性突变形式的等位基因(*a*),它们都不能表达有功能的 ASP 信号分子,因而不能促使毛囊黑素细胞合成棕黑素,所以毛的全长都是由 *B* 基因控制的黑色素占据,如 a^{mJ} 、 a^u 、 a^{da} 、 a^{16H} 、 a^{18H} 、 a^e 6 个隐性突变, a^{mJ} 是在第 2 外显子前插入了一段来自外显子 1B 上游的 45 bp DNA, a^{16H} 是一个点突变导致第 16 个氨基酸残基由半胱氨酸便成了精氨酸, a^e 是由于一个起始密码 ATG 的 A 缺失突变导致从第 2 外显子起始翻译的时候起始密码不正确, a^u 、 a^{da} 和 a^{18H} 都是在启动子或调控区发生了变异导致 *A* 基因的产物减少^[19]。此外,还有编码区外显子缺失的 *A* 基因突变形式,导致不能产生完整的基因产物,如 *ls1Gso* 是缺失了第 3 外显子, a^{5MNU} 是缺失了第 4

外显子(图 1)^[14]。通过这个例子在分子水平上给学生介绍了真核基因的组成与结构、显性和隐性等位基因的来源与功能区别、基因型与表型的关系、真核基因的表达调控(尤其是启动子的作用)等分子遗传学的基础知识,并解答了引出基因型、表型概念的 agouti 毛色的分子遗传机制。

2.2 小鼠毛色等位基因与相对性状的关系

在回答了学生关于基因型如何控制表型的疑问的同时,这个例子还进一步让学生明白一对“相对性状”并非总是等位基因控制的。在杂交实验中 agouti 毛色对黑色是显性,即 A 基因是显性等位基因,它所控制的 agouti 毛色是显性性状,这很容易使学生认为黑色基因就是 agouti 基因的等位基因。但当了解了小鼠毛色性状的分子遗传学机制就会明白,所谓等位基因与相对性状并非总有对应关系。实际上 A 基因的隐性等位基因是 a 基因, A 基因决定产生少量黄色素从而形成毛尖部的黄色环,众多这样的毛聚在一起看起来就是 agouti 毛色,而如前所述,agouti 基因的隐性等位基因 a 只是不能产生有功能的 ASP,因而不能刺激毛囊黑素细胞产生黄色素,但并非决定产生黑色素。决定产生黑色素的是 B 基因,而 B 基因的隐性等位基因是不能产生黑色素的 b 基因, bb 的表型应该是白色毛。由上可知 A 基因与 B 基因不是等位基因,但 agouti 纯合体(AA)与黑色纯合体(BB)小鼠杂交确实表现典型的孟德尔分离,即 F_2 agouti : 黑色 = 3 : 1,这其实是 AA 与 aa 杂交的结果, BB 基因型及其所控制的黑色毛表型只是默认的背景色,即:无论是 AA 还是 aa ,都有黑色素(都是 BB)。

2.3 小鼠毛色等位基因与基因功能描述

本例在分子遗传教学中能够让学生明白基因的真正功能并不能从与之关联的表型直接定义,这一点对学习遗传学非常重要。学习了孟德尔遗传学,建立了基因型与表型的概念,如果不从分子水平上阐明基因的真正功能,很容易落入把基因的功能简单地归于“控制性状”或者“其产物形成了某种性状”之类的不准确的思维模式。实际上基因的功能只能用其 DNA 序列或者其产物(RNA 或蛋白质)在分子水平上的作用来定义,而“性状”是宏观上表

现出来的最终状态,实际上是多种基因(甚至整个基因组)在细胞(或组织)水平相互协作的结果。本例中 A 基因并不生产“agouti 色素”或形成色素分布类型,而只是一种信号蛋白,其具体功能还有待于进一步研究。类似的例子还有 ABO 血型,血型性状是红细胞表面的 A、B、O 抗原,但控制它们的等位基因 I^A 、 I^B 其实是编码两种糖基转移酶,其功能是在底物 H 物质上催化加糖的反应,并非直接编码这几种抗原本身。这些例子将启发学生思考基因型与表型之间的复杂关系,明白某基因要实现表型需要在一定的细胞结构平台上依靠其他基因的配合,这种认识对于未来从事科研工作极为重要。

2.4 小鼠毛色等位基因的显性和隐性关系

本例的另一个用处是为学生阐明显隐性的相对性及其分子机制。显性和隐性遗传学最重要的概念之一,是孟德尔遗传规律的基础,但在遗传学教学中几乎没有专门的章节讨论显性与隐性的分子生物学实质,基本上是停留在概念本身。学生对于显性等位基因和隐性等位基因的理解往往就是显性等位基因有活性,隐性等位基因失活。实际上所谓显性等位基因与隐性等位基因只是描述一对等位基因在一起时所表现出的功能上的差异,可能存在有活性(显)与无活性(隐)的区别,但在很多情况下并无“活”与“失活”之分,甚至有的失活基因反而表现显性遗传(如抑癌基因 Rb 与视网膜母细胞瘤)。此外,基因功能的“显性”与“隐性”在基因的分子结构上涉及基因的突变、修复、调控、表观遗传、蛋白结构与功能等多方位知识,因此“显性”和“隐性”成为遗传学教学的难点之一。小鼠毛色遗传能够较好地帮助学生理解显性和隐性的分子机制。agouti 基因 A 是个显性等位基因,在分子水平上表现在 A 基因能够表达并产生有活性的 ASP 信号蛋白,如果 A 基因突变,丢失部分外显子,表达出的 ASP 蛋白没有活性,就不能形成 agouti 表型。但显性性状 agouti 毛色还要求 A 基因的表达是短暂的,不能持续表达。如果由于突变事件使 A 基因持续表达的话(如 A^Y),毛色全长将成为黄色,而黄色毛对 agouti 毛色是显性,此时 agouti 变成了隐性,但它的 agouti 基因 A 本身并没有失活。这个例子告诉学生,显性

等位基因与隐性等位基因的差异既体现在基因能否表达出活性产物,也有基因表达受到正常或异常调控的区别。

2.5 小鼠毛色等位基因之间的相互作用

小鼠毛色遗传在遗传学教学中更为显著的用途是在杂交结果中表现出的基因之间相互作用,使学生进一步了解基因型与表型不是简单的对应关系,而是要受到其他基因的影响。人们所看到的表型是个宏观的结果,是很多基因相互作用的结果,而具体的基因型却是单一的,初学者学习了豌豆杂交实验,往往把表型直接与基因型对应。小鼠毛色杂交实验则告诉学生, *agouti* 基因 *A* 的显性作用是建立在小鼠毛囊细胞能够产生黑色素的基础上,即 *B* 基因必须同时发挥作用。因为 *agouti* 表型是黑色毛的近毛尖处有一圈黄色,即黑色是背景,黄色为点缀,二者缺一不可,可以说是 *A* 基因与 *B* 基因共同形成的表型。尽管杂交结果显示 *agouti* 毛色对纯黑色是显性,但实际上受制于黑色,即 *B* 基因的作用反而决定了 *A* 基因的效应。此例中如果 *B* 基因不能发挥作用,即隐性纯合体 *bb* 基因型,则即使 *A* 基因正常,小鼠毛色也将是白色的,这种现象被称为隐性上位。

3 小鼠毛色遗传在数量性状遗传学教学中的应用

遗传学中除了孟德尔式遗传的单基因性状外,还有一类更为常见的性状,如身高、体重、肥胖、农作物产量等,均属于数量性状,是多基因控制的,且会受到环境因素的影响,其中很多性状都与疾病和农牧业生产有关,是遗传学研究和教学的重要内容。但普通遗传学教材中没有讲解基因在分子水平上如何控制数量性状的例子,导致讲解数量性状遗传的时候非常抽象,基本上只停留在解释数量性状杂交的特点上。作者整理文献后发现在这一章可以继续使用小鼠毛色遗传的例子。

Agouti 相关蛋白(*Agouti-related protein*, *AgRP*)是下丘脑的弓状核中表达神经肽 *Y*(*Neuropeptide Y*, *NPY*)的神经元(*AgRP/NPY* 神经元)生产的一种神经肽^[20]。*AgRP* 与 *NPY* 都是刺激食欲的神经肽,且在同一种细胞中共表达以刺激食欲并降低能量消耗代

谢,是最强且持续时间最长的食欲刺激因子之一。*AgRP/NPY* 神经元上既有“饥饿激素”*ghrelin* 的受体 *GHSR1a*,也有“饱腹激素”*leptin* 的受体 *Ob-Rb*。当胃空腹时,胃肠道的 *ghrelin* 细胞分泌 *ghrelin* 激素去刺激 *AgRP/NPY* 神经元分泌 *AgRP* 和 *NPY* 来刺激食欲^[21],而脂肪细胞分泌 *Leptin* 激素抑制 *AgRP/NPY* 神经元释放刺激食欲的神经肽,引起饱腹感,抑制进食^[22]。黑皮质素受体家族的 *MC3R* 和 *MC4R* 直接与分解代谢和体重控制有关,它们受 α 毛囊黑素细胞刺激激素 α -*MSH* 激活。*AgRP* 能与 *MC3R* 和 *MC4R* 竞争性结合,抑制该受体的作用,刺激食欲。在转基因小鼠中超表达 *AgRP* 或者脑室内注射 *AgRP* 能引起小鼠过度摄食(*Hyperphagia*)和肥胖^[23],同时在肥胖男性血液中也观察到 *AgRP* 水平升高^[24]。

小鼠 *agouti* 基因 *A* 除了影响毛色外,其黄色显性等位基因控制的黄色毛性状往往伴随着肥胖,而且毛色越黄鼠体越胖,显示这种肥胖与 *A* 基因的异位表达有关。*A* 基因的某些显性突变形式是因为受控于其他基因的启动子(如 *Raly* 或者 *LTR* 启动子),导致 *A* 基因在除了毛囊细胞外的其他组织中也表达。*agouti* 信号蛋白 *ASP* 与 *AgRP* 蛋白具有约 25% 的氨基酸同源性,是哺乳动物中已知的唯一具有由三对二硫键形成的抑制性半胱氨酸结(*inhibitor cystine knot*, *ICK*)的两个蛋白^[25,26]。*ASP* 也能与 α -*MSH* 受体家族成员结合。异位表达的 *ASP* 在脑中与 *MC3R* 和 *MC4R* 结合则起到了 *AgRP* 的作用,刺激食欲,引起肥胖。此例通过 *agouti* 毛色基因与若干 *MCR* 受体基因之间的关系并结合激素基因、激素的受体基因、脂肪代谢相关基因等在细胞与分子层面让学生进一步理解体重这个数量性状的多基因控制机制。

4 小鼠毛色遗传在表观遗传学教学中的应用

近年来遗传学研究发现一类新的变异,称为表观遗传变异。与传统的基因序列突变引起的变异不同,表观遗传变异是基因序列本身并未发生突变,而是发生了化学修饰导致基因表达受到了增强或者抑制,结果导致新的表型。

表观遗传的机制比较复杂,用于遗传学教学的表观遗传变异的例子不多。在小鼠 *agouti* 基因座位中就有 一个表观遗传变异例子^[27]。*A* 基因的某些等

位基因形式就是基因的转录产物的编码区并没变,但受到了其他启动子的驱动,导致 *A* 基因的异位表达,造成小鼠通体黄色,如前所述的 *Raly* 基因启动子控制了 *A* 基因表达的 A^Y 等位基因。与 A^{iapy} 等位基因相似,“可变黄色”等位基因 A^{vy} ,也是 *A* 基因的第一外显子内插入了反转座子 IAP,但其真正的编码区(第 2、3、4 外显子)并未变,而且 IAP 的 LTR 上的 CpG 会因甲基化修饰而影响 LTR 的启动子活性,从而影响下游编码区的表达。更有趣的是人们发现给怀孕的 *aa* 基因型母鼠食物中添加叶酸(folic acid)、维生素 B12(Vitamin B12)、胆碱(Choline)、甜菜碱(Betaine)、金雀黄素(Genistein)等富含甲基的添加剂,出生的 $A^{vy}a$ 杂合体小鼠的毛色会出现不同程度的 agouti 毛色,有的 $A^{vy}a$ 杂合体小鼠甚至完全呈现 agouti 毛色(假 agouti)。经过研究发现这种转变是由于 $A^{vy}a$ 杂合体小鼠在胚胎发育的早期 A^{vy} 基因上 CpG 甲基化明显增加^[28],该处的组蛋白 H3 和 H4 去乙酰化^[29],抑制了 IAP 启动子的活性,使 $A^{vy}a$ 基因型表现出像 *AA*(或 *Aa*)基因型的 agouti 毛色表型。这个例子既说明了表观遗传修饰如何影响基因功能,又在分子水平上很好地解释了环境如何影响基因的功能从而影响表型,成为一个难得的环境影响遗传性状的好例子。这种由于甲基化的差异导致的黄色毛表型不表现转而不同程度地表现为 agouti 毛色表型的现象也为理解遗传学上的另外两个概念——不完全外显(Incomplete penetrance)和表现度不一(Variable expressivity)的分子机制提供了很好的例子。

这个表观遗传例子的有趣之处还在于人类也有 *agouti* 同源基因。人的 A^{iapy} 基因是个亚稳定的表观等位基因(Epiallele),其 IAP 下游有 7 个 CpG 甲基化位点,在胚胎早期也会被甲基化而造成 A^{iapy} 表达程度的差异,并终身维持,称为表观基因型(Epigentotype)^[30]。人类母亲怀孕过程中的饮食对胎儿表观等位基因的甲基化甚至某些遗传性状的影响正在引起关注^[31]。

5 小鼠毛色遗传在进化遗传学教学中的应用

进化的本质是基因的进化,所以进化是遗传学的重要研究领域和教学内容。达尔文认为生物对环境的适应是通过微小的连续变异逐步实现的,但一

直没有找到这样的例子。直到最近,在生活在 Nebraska Sand Hills 浅色砂质地表的鹿鼠的 *agouti* 基因中找到了这样的分子遗传例子。毛皮色是使老鼠个体融入生存环境中的主要适应性表型,而作为控制毛色性状的主要基因之一,*A* 基因的突变必然会导致毛色变化,为老鼠提供适应不断变化的环境的潜力。最近发现,这些常年活动于 Nebraska Sand Hills 浅色砂质地表的鹿鼠毛皮色泽越来越浅,能有效地躲避捕食者,其 *A* 基因在过去的 8000~15000 年里累积了 10 个 SNP 位点突变,每个突变均引起独立的浅色毛表型,经自然选择,逐渐淘汰非突变的深色鼠,留下突变的浅色鼠,积累成为现在的浅色^[32]。这个例子形象地说明了基因突变产生遗传多样性,遗传多样性控制表型多样性,经自然选择发生适应性进化的分子机制。

6 结语

总之,作者经过深入挖掘和整理最新科研成果,发现鼠毛色性状的遗传控制是一个饶有趣味的教学案例,能够把孟德尔遗传、分子遗传、表观遗传、数量性状遗传、进化遗传等遗传学教学的主要内容都串联起来,适用于在群体、个体、组织、细胞和分子水平上由浅入深逐步讲解基因的概念、显性与隐性的实质、真核基因的结构、功能调控以及环境对表型的影响等遗传学核心问题,既能凸显遗传学研究的系统性,又能使遗传学教学具有连贯性和趣味性,在教学实践中取得了很好的效果。

参考文献

- [1] 莫日根, 邢万金, 哈斯阿古拉. 基因是什么? 分子遗传学教学中的体会和理解. 生物学杂志, 2012, 29(4): 92-95.
- [2] 邢万金, 莫日根, 苏慧敏. 遗传学教学内容中与其他课程重叠部分的处理. 高校生物学教学研究(电子版), 2011, 1(2): 10-13.
- [3] 邢万金, 莫日根, 苏慧敏. 浅议遗传学教学改革. 生物学杂志, 2012, 29(3): 105-107.
- [4] 邢万金, 莫日根, 苏慧敏, 扈廷茂. 遗传学双语教学改革的实践与体会. 生物学杂志, 2011, 28(4): 96-98.
- [5] 邢万金, 莫日根, 阿拉坦高勒, 苏慧敏. 以遗传信息为主线的遗传学教学架构及与其他课程的衔接. 遗传, 2011, 33(6): 661-664.

- [6] 陈凡国, 侯丙凯. 巴氏小体案例在遗传学教学中的应用. 遗传, 2012, 34(4): 503–508.
- [7] 贺竹梅. 在遗传学教学中如何突出以基因为中心. 中山大学学报论丛, 2001, 21(5): 80–85.
- [8] 皮妍, 李晓莹, 怀聪, 王诗铭, 乔守怡, 卢大儒. 以人类血型为遗传学案例教学的思考与实践. 遗传, 2013, 35(8): 1040–1044.
- [9] 李雅轩, 张飞雄, 胡英考, 蔡民华, 赵昕. 概念图在遗传学教学中的探索与应用. 遗传, 2010, 32(8): 864–868.
- [10] Hébert JM, Rosenquist T, Götz J, Martin GR. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell*, 1994, 78(6): 1017–1025.
- [11] Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG. Diet-induced hypermethylation at *agouti viable yellow* is not inherited transgenerationally through the female. *FASEB J*, 2007, 21(12): 3380–3385.
- [12] Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL. Maternal genistein alters coat color and protects A^{vy} mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(4): 567–572.
- [13] Argeson AC, Nelson KK, Siracusa LD. Molecular basis of the pleiotropic phenotype of mice carrying the *hypervariable yellow* (A^{hy}) mutation at the *agouti* locus. *Genetics*, 1996, 142(2): 557–567.
- [14] Bultman SJ, Michaud EJ, Woychik RP. Molecular characterization of the mouse *agouti* locus. *Cell*, 1992, 71(7): 1195–1204.
- [15] Lu D, Willard D, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T, Luther M, Chen W, Woychik RP, Wilkison WO, Cone RD. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature*, 1994, 371(6500): 709–802.
- [16] Vrieling H, Duhl DM, Millar SE, Miller KA, Barsh GS. Differences in dorsal and ventral pigmentation result from regional expression of the mouse *agouti* gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(12): 5667–5671.
- [17] Duhl DM, Stevens ME, Vrieling H, Saxon PJ, Miller MW, Epstein CJ, Barsh GS. Pleiotropic effects of the mouse *lethal yellow* (A^l) mutation explained by deletion of a maternally expressed gene and the simultaneous production of *agouti* fusion RNAs. *Development*, 1994, 120(6): 1695–1708.
- [18] Duhl DMJ, Vrieling H, Miller KA, Wolff GL, Barsh GS. Neomorphic *agouti* mutations in obese yellow mice. *Nat Genet*, 1994, 8(1): 59–65.
- [19] Hustad CM, Perry WL, Siracusa LD, Rasberry C, Cobb L, Cattanch BM, Kovatch R, Copeland NG, Jenkins NA. Molecular genetic characterization of six recessive viable alleles of the mouse *agouti* locus. *Genetics*, 1995, 140(1): 255–265.
- [20] Bäckberg M, Madjid N, Ogren SO, Meister B. Down-regulated expression of agouti-related protein (AGRP) mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus of hyperphagic and obese tub/tub mice. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004, 125(1–2): 129–139.
- [21] Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000, 404(6778): 661–671.
- [22] Perello M, Scott MM, Sakata I, Lee CE, Chuang JC, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Elmquist JK, Zigman JM. Functional implications of limited leptin receptor and ghrelin receptor coexpression in the brain. *J Comp Neurol*, 2012, 520(2): 281–294.
- [23] Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I, Stark KL. Overexpression of *Agrt* leads to obesity in transgenic mice. *Nat Genet*, 1997, 17(3): 273–274.
- [24] Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5): 1921–1924.
- [25] McNulty JC, Jackson PJ, Thompson DA, Chai B, Gantz I, Barsh GS, Dawson PE, Millhauser GL. Structures of the agouti signaling protein. *J Mol Biol*, 2005, 346(4): 1059–1070.
- [26] Jackson PJ, McNulty JC, Yang YK, Thompson DA, Chai BX, Gantz I, Barsh GS, Millhauser GL. Design, pharmacology, and NMR structure of a minimized cysteine knot with agouti-related protein activity. *Biochemistry*, 2002, 41(24): 7565–7572.
- [27] Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the *agouti* locus in the mouse. *Nat Genet*, 1999, 23(3): 314–318.
- [28] Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(15): 5293–5300.
- [29] Dolinoy DC, Weinhouse C, Jones TR, Rozek LS, Jirtle RL. Variable histone modifications at the A^{vy} metastable epiallele. *Epigenetics*, 2010, 5(7): 637–644.
- [30] Rakyant VK, Blewitt ME, Druker R, Preis JI, Whitelaw E. Metastable epialleles in mammals. *Trends Genet*, 2002, 18(7): 348–351.
- [31] Waterland RA, Kellermayer R, Laritsky E, Rayco-Solon P, Harris RA, Travisano M, Zhang W, Torskaya MS, Zhang J, Shen L, Manary MJ, Prentice AM. Season of conception in rural gambia affects DNA methylation at putative human metastable epialleles. *PLoS Genet*, 2010, 6(12): e1001252.
- [32] Linnen CR, Poh YP, Peterson BK, Barrett RD, Larson JG, Jensen JD, Hoekstra HE. Adaptive evolution of multiple traits through multiple mutations at a single gene. *Science*, 2013, 339(6125): 1312–1316.

(责任编辑: 陈德富)