

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00992

EGLN1 基因 6 个单核苷酸多态性与高海拔低氧适应的相关性

李骞, 刘舒媛, 林克勤, 孙浩, 于亮, 黄小琴, 褚嘉祐, 杨昭庆

中国医学科学院北京协和医学院医学生物学研究所, 昆明 650118

摘要: 为了研究脯氨酰羟化酶 2 (*EGLN1* 或 *PHD2*) 基因 5'UTR 区和内含子区的单核苷酸多态性(SNP)与高海拔低氧适应的相关性, 文章使用 Sequenom MassArray 基因分型系统对 152 例西藏藏族(海拔 3 650 m)和 192 例湖北汉族(海拔 500 m) *EGLN1* 基因的 6 个单核苷酸多态性位点(rs2066140、rs2808584、rs2491405、rs2486741、rs2486734 和 rs21533646)进行基因分型, 并进行单倍型构建和分析。结果发现: 6 个 SNP 位点的纯合子基因型在高海拔和低海拔群体间均具有统计学差异($P<0.05$)。单倍型分析显示, 单倍型 G-G(rs2066140 和 rs2808584)和 G-C(rs2486741 和 rs2486734)的频率在高海拔群体中高于低海拔群体($P<0.05$), 单倍型 C-A(rs2066140 和 rs2808584)和 C-T(rs2486741 和 rs2486734)的频率在高海拔群体中低于低海拔群体($P<0.05$)。研究结果提示, *EGLN1* 基因 6 个 SNP 位点的纯合子基因型和所构建的单倍型与高海拔低氧适应相关。

关键词: 高海拔低氧适应; 脯氨酰羟化酶 2; 单核苷酸多态性; 单倍型

Association between six single nucleotide polymorphisms of *EGLN1* gene and adaptation to high-altitude hypoxia

LI Qian, LIU Shu-Yuan, LIN Ke-Qin, SUN Hao, YU Liang, HUANG Xiao-Qin, CHU Jia-You, YANG Zhao-Qing

Department of Medical Genetics, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Kunming 650118, China

Abstract: To investigate the association between SNPs located in 5'UTR and intron of prolyl hydroxylase 2 (*EGLN1* or *PHD2*) and adaptation to high-altitude hypoxia, the SNPs (rs2066140, rs2808584, rs2491405, rs2486741, rs2486734 and rs21533646) of *EGLN1* gene were genotyped using Sequenom MassArray genotyping system in 152 unrelated healthy Tibetan individuals (3 650 m altitude) and 192 Han (500 m altitude), and the haplotypes of these SNPs were constructed and analyzed. Our results showed all the homozygous genotypes of six SNPs loci were significantly different between the two groups ($P<0.05$). The frequencies of haplotypes G-G (rs2066140 and rs2808584) and G-C (rs2486741 and rs2486734) of high-altitude group were significantly different from low-altitude group ($P<0.05$). In addition, the frequencies of haplotypes

收稿日期: 2013-02-18; 修回日期: 2013-05-15

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)项目和国家自然科学基金面上项目(编号: 2012AA021802)(编号: 30971578)资助

作者简介: 李骞, 在读博士研究生, 研究方向: 医学遗传学。E-mail: liqian_km@sina.com

通讯作者: 杨昭庆, 博士, 研究员, 研究方向: 医学遗传学。E-mail: zyang@imbcams.com.cn

网络出版时间: 2013-6-3 11:41:23

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130603.1141.001.html>

C-A (rs2066140 and rs2808584) and C-T (rs2486741 and rs2486734) of high-altitude group were significantly lower than those in low-altitude group ($P < 0.05$). Our results indicate that the polymorphism of homozygous genotype in six SNPs and their haplotypes were associated with adaptation to high-altitude hypoxia.

Keywords: adaptation to high-altitude hypoxia; *EGLN1* gene; single nucleotide polymorphism; haplotype

高原低氧适应指世居高原的人群,为能在高原上生存和适应低氧环境,所产生的一种非可逆、可遗传的形态结构和生理生化方面的改变过程。藏族世居于青藏高原,低海拔群体和高原移居者相比,藏族具有较高的肺通气量和较低的血红蛋白含量等生理特征^[1~5]。同时地理环境的封闭和婚俗的隔离使藏族遗传背景单一,因此藏族在高海拔低氧适应的研究上具有独特优势。

EGLN1 基因编码的脯氨酸羟化酶 2, 是重要的低氧反应元件和高海拔低氧环境功能适应的主要氧感受器^[6, 7]。研究发现 *EGLN1* 基因在藏族和安第斯人的低氧适应中具有重要作用^[8~12], 并且在藏族群体中, *EGLN1* 基因的多态性与 Hb 含量的降低相关联^[8]。为了进一步确定 *EGLN1* 基因多态性与高海拔适应的关系, 本研究选择了居住于海拔 3 650 m 的西藏藏族群体和海拔 500 m 的湖北汉族群体为研究对象, 根据 HapMap 数据筛选了 *EGLN1* 基因 5'UTR 区和内含子区的 6 个 SNP 位点进行分型, 探讨 *EGLN1* 基因与藏族高海拔适应的相关性。6 个 SNP 位点(rs2066140、rs2808584、rs2491405、rs2486741、rs2486734 和 rs21533646)中仅 rs2066140 报道过与安第斯人和藏族的高海拔低氧适应相关^[10]。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据知情同意原则, 随机采集 152 例西藏拉萨市藏族(海拔 3 650 m)和 192 例湖北十堰市汉族(海拔 500 m)的外周静脉血样本。所有采集的样本群体 3 代内无异族通婚。所有外周血样本用 AxyPre™ 血液基因组提取试剂盒(美国 Axygen 公司)提取基因组 DNA。

1.2 方法

1.2.1 SNP 位点选取和引物设计

根据 HapMap 数据选取 *EGLN1* 基因的 5'UTR

区和内含子区的 6 个 SNP 位点。根据多态位点的特异性, 利用 MassARRAY Design 3.0 软件设计多重 PCR 引物和延伸引物(表 1)。

1.2.2 基因分型

使用 Sequenom MassArray (Sequenom iPLEX assay, San Diego, CA)基因分型系统对 6 个 SNP 位点进行基因分型。实验步骤按照仪器操作指南进行。使用 15 ng 基因组 DNA 进行多重 PCR, 之后用延伸引物对多重 PCR 产物进行位点特异性单碱基延伸反应。延伸反应产物经自动点样仪转移到 384 孔 SpectroCHIP array 芯片(Sequenom)。使用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry)进行等位基因检测。并用 MassARRAY TYPER 软件(Sequenom)对分型结果进行分析。

1.2.3 统计分析

不同群体 SNP 位点基因型频率、等位基因频率和 Hardy-Weinberg 平衡检验(Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE)采用 SHEsis 软件^[13]进行计算。连锁不平衡分析和单倍型频率估算使用 HaploView 软件。群体间基因型和等位基因频率的比较采用 SPSS17.0 软件的卡方检验模块计算。 P 值进行 Bonferroni 校正, 校正后 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 各个群体中 SNP 位点等位基因和基因型分布

对西藏藏族和湖北汉族群体 *EGLN1* 基因的 6 个 SNP 进行分型, 发现 6 个 SNP 在两个群体中均有多态性分布。使用 SHEsis 软件对 6 个 SNP 等位基因和基因型进行计数, 同时对两个群体的 SNP 进行 Hardy-Weinberg 平衡检验, 在西藏藏族群体和湖北汉族群体中 6 个 SNP 均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$), 样本具有群体代表性。

分析 6 个 SNP 的等位基因在高海拔藏族群体和低海拔汉族群体中的频率分布, 结果显示 6 个 SNP 的所有等位基因在两个群体中的分布均存在差异, 差异具有统计学意义($P<0.05$) (表 2)。

对 6 个 SNP 的基因型在西藏藏族和湖北汉族群体中的分布进行分析后, 发现 6 个 SNP 的所有纯合子基因型在两个群体中的分布均存在差异, 差异具有统计学意义($P>0.05$), 而 6 个 SNP 的杂合子基因型在两个群体中的分布差异没有统计学意义(表 3)。

2.2 连锁不平衡分析和单倍型构建分析

运用 HaploView 软件按照 SNP 的物理位置计算 rs2066140、rs2808584、rs2491405、rs2486741、rs2486734 和 rs2153364 这 6 个 SNP 的连锁不平衡 (Linkage disequilibrium, LD), $r^2 > 0.7$ 认为是强连锁。结果显示在两个群体中, rs2066140 和 rs2808584 位点强连锁, rs2486741 和 rs2486734 位点强连锁(图 1)。通过 LD 值分别对 rs2066140、rs2808584 和 rs2486741、rs2486734 构建单倍型, 频率为 1%以下

表 1 EGLN1 基因选取的 SNP 位点及其引物

SNP 编号	等位基因	位置	引物(5'→3')
rs2066140	G C	Intronic	F: ACGTTGGATGAGCGTTTATACATTTTCCCC
			R: ACGTTGGATGAGTGAGGCATCTCTAGTTTA
			E: TTATACATTTTCCCCATTATTTGTAT
rs2808584	A G	Intronic	F: ACGTTGGATGACTGTTTGCCATGTCCTATC
			R: ACGTTGGATGACCTCACATGGTTGTGTCAG
			E: AAATGTCCTATCTAAGTAATTTGTGC
rs2491405	C A	Intronic	F: ACGTTGGATGCTGAGGGCACCAGGATTATC
			R: ACGTTGGATGTCCAGGGCTCTAAGGAAAAGA
			E: CAGGATTATCCCCAAC
rs2486741	G C	Intronic	F: ACGTTGGATGAACTTACTATGCTGGGTTGG
			R: ACGTTGGATGGAGCTTATATTCCTACTGGC
			E: CAAATGGTTAAAAAGATGTGTG
rs2486734	A G	Intronic	F: ACGTTGGATGGCAGTGATCTAATACAGCAA
			R: ACGTTGGATGTGCAAGGGTGCCATGGAATA
			E: AGCAATCTAATGACGCC
rs2153364	A G	5'UTR	F: ACGTTGGATGCAAATAGAACACTTGCAACAC
			R: ACGTTGGATGGGATCTTTGGAACATTTTG
			E: CACTTGCAACACTTTAATGAATAC

注: F 和 R 为特异性扩增引物, E 为延伸引物。

表 2 EGLN1 基因 SNP 等位基因在两个群体中的分布与比较

SNP 位点	等位基因	湖北汉族(%)	西藏藏族(%)	校正后 P 值	OR 值	95% CI
rs2066140	C	158(41.1)	190(62.5)	1.58×10^{-7}	0.658	0.568~0.763
	G	226(58.9)	114(37.5)		1.569	1.327~1.856
rs2808584	A	161(42.0)	190(62.5)	4.97×10^{-7}	0.671	0.579~0.777
	G	223(58.0)	114(37.5)		1.549	1.309~1.832
rs2491405	C	156(40.6)	180(59.2)	7.68×10^{-6}	0.686	0.589~0.799
	A	228(59.4)	124(40.8)		1.456	1.242~1.706
rs2486741	C	161(42.0)	190(62.5)	7.20×10^{-7}	0.675	0.583~0.781
	G	223(58.0)	114(37.5)		1.542	1.303~1.824
rs2486734	T	162(42.2)	190(62.5)	7.20×10^{-7}	0.675	0.583~0.781
	C	222(57.8)	114(37.5)		1.542	1.303~1.824
rs2153364	G	173(45.1)	205(67.4)	2.78×10^{-8}	0.668	0.584~0.765
	A	211(54.9)	99(32.6)		1.687	1.402~2.031

表 3 *EGLN1* 基因 SNP 基因型在两个群体中的分布与比较

SNP 位点	基因型	湖北汉族(%)	西藏藏族(%)	校正后 <i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
rs2066140	CC	31(16.1)	65(42.7)	2.77×10^{-7}	0.378	0.261~0.547
	GG	65(33.9)	27(17.8)	0.006	1.906	1.284~2.829
	CG	96(50.0)	60(39.5)	0.36		
rs2808584	AA	31(16.1)	65(42.7)	2.77×10^{-7}	0.378	0.261~0.547
	GG	62(32.3)	27(17.8)	0.012	1.818	1.220~2.708
	AG	99(51.6)	60(39.5)	0.156		
rs2491405	CC	28(14.6)	53(34.9)	6.36×10^{-5}	0.418	0.279~0.627
	AA	64(33.3)	25(16.4)	0.002	2.027	1.345~3.055
	CA	100(52.1)	74(48.7)	1		
rs2486741	CC	31(16.1)	65(42.7)	2.77×10^{-7}	0.378	0.261~0.547
	GG	62(32.3)	27(17.8)	0.012	1.818	1.220~2.708
	CG	99(51.6)	60(39.5)	0.156		
rs2486734	TT	32(16.7)	65(42.7)	5.52×10^{-7}	0.39	0.270~0.562
	CC	62(32.3)	27(17.8)	0.012	1.818	1.220~2.708
	TC	98(51.0)	60(39.5)	0.198		
rs2153364	GG	38(19.8)	72(47.4)	3.09×10^{-7}	0.418	0.300~0.581
	AA	57(29.7)	19(12.5)	0.008	2.375	1.479~3.814
	AG	97(50.5)	61(40.1)	0.33		

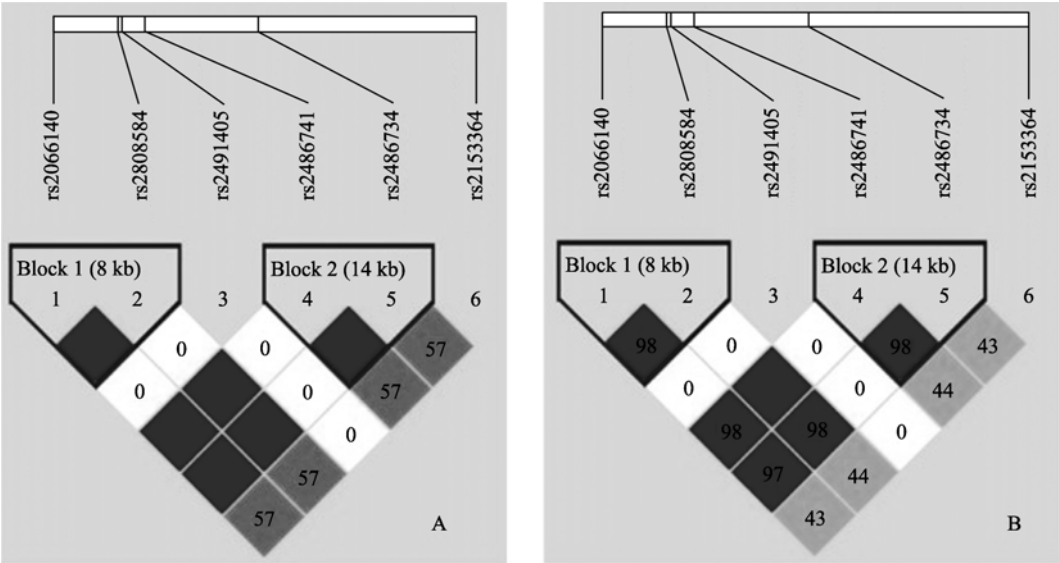


图 1 两个群体 6 个 SNP 位点连锁不平衡情况
A：西藏藏族; B：湖北汉族。

的单倍型此处不进行分析比较。单倍型 1(rs2066140 和 rs2808584) 和单倍型 3(rs2486741、rs2486734)的频率在低海拔汉族群体中显著高于高海拔藏族群体, 差异具有统计学意义($P<0.05$), *OR* 值均小于 1; 单倍型 2(rs2066140 和 rs2808584)和单倍型 4(rs2486741 和 rs2486734)的频率在低海拔汉族群体中显著低于

高海拔藏族群体, 差异具有统计学意义($P<0.05$), *OR* 值均大于 1(表 4)。

3 讨论

EGLN1(*HIF*-脯氨酰羟化酶 2, *PHD2*)是在人体内普遍存在的 Fe^{2+} 和 2-同戊二酸依赖的加氧酶超家

表 4 *EGLN1* 基因 6 个 SNP 位点单倍型构建及其在群体中的分布与比较

单倍型	SNP 位点		湖北汉族(%)	西藏藏族(%)	校正后 <i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
	rs2066140	rs2808584					
1	<i>G</i>	<i>G</i>	58.1	37.5	2.48×10^{-4}	0.643	0.507~0.815
2	<i>C</i>	<i>A</i>	41.7	62.5	2.48×10^{-4}	1.5	1.219~1.846
	rs2486741	rs2486734					
3	<i>G</i>	<i>C</i>	57.8	37.5	3.64×10^{-4}	0.649	0.511~0.823
4	<i>C</i>	<i>T</i>	41.9	62.5	2.48×10^{-4}	1.5	1.219~1.846

族成员,对 HIF-1 α 的调节起关键作用,是 HIF-1 α 降解反应的限速酶^[14~16]。常氧条件下, *EGLN1* 通过 VHL(von Hippel Lindau)泛素化复合物途径调节 HIF-1 α 。 *EGLN1* 催化 HIF-1 α ODD 结构域中的 Pro402 和 Pro564 两个脯氨酸残基发生羟甲基化反应, VHL 识别并结合这种特定脯氨酸残基被羟甲基化的 HIF-1 α , 使其经泛素-蛋白酶途径被迅速降解^[17]。低氧条件下, PHD2 羟甲基化 HIF-1 α 反应受阻, 蛋白质的降解途径中断, HIF-1 α 亚基大量积累, 从而启动多种低氧反应基因的转录, 诱导靶基因表达, 形成低氧反应调节通路。同时缺氧会影响基因的表达量, 低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)和诱导型一氧化氮合酶(*iNOS*)基因表达量的上升是藏鸡适应低氧环境的重要基础^[18~20]。

近年来的研究表明, *EGLN1* 基因在高海拔低氧环境适应的人群中存在很强的正选择, 它是欧亚人群(包括藏族)和安第斯人群共同的与高海拔低氧环境适应相关的基因^[21~23], 相较于另外一个被高海拔低氧环境选择的基因 *EPAS1*, *EGLN1* 受选择的范围更加宽广。 *EGLN1* 的基因多态性与低含量血红蛋白(Hb)相关, 而较低的血红蛋白含量正是藏族适应低氧环境的生理反应之一^[24]。

本研究通过对各位点基因型在两个群体中的频率分布进行比较, 发现 6 个 SNP 位点的纯合子基因型在两个群体间具有差异, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$); 而 6 个 SNP 位点的杂合子基因型在两个群体中的分布频率均不存在差异($P > 0.05$)。结合等位基因的分布, 我们推测在高海拔低氧适应过程中, 上述 6 个 SNP 位点的纯合子基因型可能受到了选择, 随着长期的高海拔低氧环境的选择, 利于低氧适应的基因型在高海拔人群中受到选择并富集, 不利于低氧适应的基因型在高海拔人群中频率下降。在两个群体中, 单倍型 G-G(rs2066140 和 rs2808584)和

G-C(rs2486741 和 rs2486734)可能是两个有利于高海拔低氧适应的单倍型, 其携带者可能更加适应高海拔低氧环境。单倍型 C-A(rs2066140 和 rs2808584)和 C-T(rs2486741 和 rs2486734)可能是不利于高海拔低氧适应的因素, 其携带者对高海拔低氧环境可能较难适应。

研究发现 *EGLN1* 基因及其附近区域近 30 个 SNP 位点与藏族和安第斯人的高海拔适应相关^[8~10]。 rs2066140 位点在安第斯人和藏族中均被发现受到高海拔低氧环境的选择, 本研究的结果与之符合。此外本研究还发现 5 个位点与高海拔低氧适应相关。6 个 SNP 位点除 rs2153364 位于 *EGLN1* 基因的 5'UTR 区外, 其余位点均处于内含子区。结合前期研究, 我们发现所有与高海拔低氧适应相关的 *EGLN1* 基因的 SNP 位点均处于非编码区, 这与另外一个与高海拔低氧适应相关的基因 *EPAS1* 类似, 其与低氧适应相关的 SNP 也都处于非编码区^[24]。

EGLN1 基因对高海拔低氧环境适应的机制可能是由于这些位于非编码区的突变可能会影响转录中 mRNA 的剪切与稳定和翻译的起始和起始速率等过程; 同时这些非编码区位点也可能和一些启动子区和外显子区位点存在连锁关系。本研究发现的 SNP 位点可能通过上述途径改变 *EGLN1* 基因的表达量或表达产物, 从而影响其下游 HIF-1 α 的降解速率和低氧应答反应的激活, 最终调节一系列低氧应答基因的表达, 使得机体对高海拔低氧环境适应。同时, 非编码区单个 SNP 对于基因表达调控的作用很微弱, 多个 SNP 构成的单倍型对基因表达调控的作用会更加明显。本研究发现的单倍型可能通过与更多的调控元件结合或者多个位点的改变影响其 mRNA 结构等方式来调节机体, 使机体对高海拔低氧环境适应。

EGLN1 基因是受到高海拔低氧环境正选择的基因之一。 *EGLN1* 基因适应高海拔低氧环境的机制尚

未弄清,其基因多态性与高海拔低氧适应的相关性还有待进一步的深入研究。藏族群体在研究高海拔低氧适应方面具有独特优势。除了藏族之外,其他一些长期居住于高海拔低氧环境的少数民族群体(土族、傈僳族等)也是研究高海拔低氧适应的优良研究对象。下一步还需要对多个世居高海拔地区的民族群体进行 *EGLN1* 基因更多 SNP 位点筛查,对已发现的与高海拔低氧适应相关的位点进行功能方面的研究。同时对其他受到高海拔低氧环境选择的基因进行关联研究,为阐明高海拔低氧适应的机制提供更多的理论基础。

参考文献(References):

- [1] Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(Suppl. 1): 8655–8660. [DOI](#)
- [2] Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol*, 2006, 46(1): 18–24. [DOI](#)
- [3] Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein MC, Decker MJ, Vargas E, Villena M, Soria R, Alarcon AM, Gonzales C. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol*, 1998, 106(3): 385–400. [DOI](#)
- [4] Wu T, Wang X, Wei C, Cheng H, Wang X, Li Y, Ge-Dong, Zhao H, Young P, Li G, Wang Z. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han. *J Appl Physiol*, 2005, 98(2): 598–604. [DOI](#)
- [5] Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, Xu W, Bauer S, Bryan NS, Tejero J, Hemann C, Hille R, Stuehr DJ, Feelisch M, Beall CM. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(45): 17593–17598. [DOI](#)
- [6] Ivan M, Haberberger T, Gervasi DC, Michelson KS, Günzler V, Kondo K, Yang HF, Sorokina I, Conaway RC, Conaway JW, Kaelin WG Jr. Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(21): 13459–13464. [DOI](#)
- [7] Del Peso L, Castellanos MC, Temes E, Martín-Puig S, Cuevas Y, Olmos G, Landázuri MO. The von Hippel Lindau/hypoxia-inducible factor (HIF) pathway regulates the transcription of the HIF-proline hydroxylase genes in response to low oxygen. *J Bio Chem*, 2003, 278(49): 48690–48695. [DOI](#)
- [8] Simonson TS, Yang YZ, Huff CD, Yun HX, Qin G, Witherspoon DJ, Bai ZZ, Lorenzo FR, Xing JH, Jorde LB, Prchal JT, Ge RL. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*, 2010, 329(5987): 72–75. [DOI](#)
- [9] Peng Y, Yang ZH, Zhang H, Cui CY, Qi XB, Luo XJ, Tao X, Wu TY, Ouzhuluobu, Basang, Ciwangsangbu, Danzengduojie, Chen H, Shi H, Su B. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(2): 1075–1081. [DOI](#)
- [10] Bigham A, Bauchet M, Pinto D, Mao XY, Akey JM, Mei R, Scherer SW, Julian CG, Wilson MJ, López HD, Brutsaert T, Parra EJ, Moore LG, Shriver MD. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. *PLoS Genet*, 2010, 6(9): e1001116, doi: 10.1371/journal.pgen.1001116. [DOI](#)
- [11] Xu SH, Li SL, Yang YJ, Tan JZ, Lou HY, Jin WF, Yang L, Pan XD, Wang JC, Shen YP, Wu BL, Wang HY, Jin L. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(2): 1003–1011. [DOI](#)
- [12] Wang BB, Zhang YB, Zhang F, Lin HB, Wang XM, Wan N, Ye ZY, Weng HY, Zhang LL, Li X, Yan JW, Wang PP, Wu TT, Cheng LF, Wang J, Wang DM, Ma X, Yu J. On the origin of Tibetans and their genetic basis in adapting high-altitude environments. *PLoS ONE*, 2011, 6(2): e17002. [DOI](#)
- [13] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci. *Cell Res*, 2005, 15(2): 97–98. [DOI](#)
- [14] Bruick RK, McKnight SL. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*, 2001, 294(5545): 1337–1340. [DOI](#)
- [15] van Patot MCT, Gassmann M. Hypoxia: adapting to high altitude by mutating *EPAS-1*, the gene encoding HIF-2 α . *High Alt Med Biol*, 2011, 12(2): 157–167. [DOI](#)
- [16] Tian YM, Mole DR, Ratcliffe PJ, Gleadle JM. Characterization of different isoforms of the HIF prolyl hydroxylase PHD1 generated by alternative initiation. *Biochem J*, 2006, 397(1): 179–186. [DOI](#)
- [17] Mishra A, Mohammad G, Thinlas T, Pasha MA. EGLN1 variants influence expression and SaO₂ levels to associate with high-altitude pulmonary oedema and adaptation. *Clin Sci*, 2013, 124(7): 479–489. [DOI](#)
- [18] 王存芳, 吴常信, 李宁. 鸡缺氧诱导因子-1 α 基因的差异表达与低氧适应性. *遗传*, 2007, 29(1): 75–80. [DOI](#)
- [19] 滑君, 付浩, 张瑞秀, 陈丹琦, 闫扬, 陈芳杰, 孙开来, 孙秀菊. 低氧模拟剂氯化钴对胃癌细胞 BGC823 中 *S100A4* 基因表达的影响. *遗传*, 2008, 30(12): 1563–1566. [DOI](#)
- [20] 张浩, 强巴央宗, 赵春江, 鲍海港, 凌遥, 吴常信. 藏鸡

- 诱导型一氧化氮合酶基因低氧适应功能分析. 遗传, 2009, 31(4): 400–406. [DOI](#)
- [21] Ji L D, Qiu YQ, Xu J, Irwin DM, Tam SC, Tang NL, Zhang YP. Genetic adaptation of the hypoxia-inducible factor pathway to oxygen pressure among eurasian human populations. *Mol Biol Evo*, 2012, 29(11): 3359–3370. [DOI](#)
- [22] Pagani L, Ayub Q, Macarthur DG, Xue Y, Baillie JK, Chen Y, Kozarewa I, Turner DJ, Tofanelli S, Bulayeva K, Kidd K, Paoli G, Tyler-Smith C. High altitude adaptation in Daghestani populations from the Caucasus. *Hum Gene*, 2012, 131(3): 423–433. [DOI](#)
- [23] Aggarwal S, Negi S, Jha P, Singh PK, Stobdan T, Pasha MAQ, Ghosh S, Agrawal A, Prasher B, Mukerji M. *EGLN1* involvement in high-altitude adaptation revealed through genetic analysis of extreme constitution types defined in Ayurveda. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(44): 18961–18966. [DOI](#)
- [24] Beall CM, Cavalleri GL, Deng LB, Elston RC, Gao Y, Knight J, Li CH, Li JC, Liang Y, McCormack M, Montgomery HE, Pan H, Robbins PA, Shianna KV, Tam SC, Tsering N, Veeramah KR, Wang W, Wangdui P, Weale ME, Xu YM, Xu Z, Yang L, Zaman MJ, Zeng CQ, Zhang L, Zhang XL, Zhaxi P, Zheng YT. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2 α*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(25): 11459–11464. [DOI](#)

•综合信息•

2013 年 35 卷第 8 期《遗传》封面说明

在裂殖酵母和哺乳动物细胞中, 隔膜的形成和成熟、以及隔膜的降解是胞质分裂正常进行的两个环节, 胞质分裂是细胞周期中的最后一个事件, 是将母细胞的细胞质一分为二的过程。在这个过程中, 位于细胞中央的收缩环能引起细胞膜内陷, 指导隔膜的形成与成熟。胞裂蛋白环是胞质分裂中的另一个重要结构, 它参与了隔膜的降解。Cnb1 是钙调磷酸酶的调节亚基, 在真核生物中保守, 主要参与了信号转导和转录调控。本研究发现, 裂殖酵母 Cnb1 蛋白的缺失会导致细胞的胞质分裂受阻, 形成多隔膜的表型。Cnb1 可能通过两种方式调控胞质分裂: 第一, Cnb1 与收缩环一起调节了隔膜的成熟; 第二, Cnb1 参与维持胞裂蛋白环的稳定性, 保障了隔膜的正常降解。Cnb1 的这种双重调节机制, 丰富了人们对于胞质分裂过程的认识。封面图片展示了野生型细胞的隔膜(蓝色)是完整的, 微管蛋白(绿色)不能纵穿隔膜; 而 *cnb1* 缺失细胞中的隔膜不完整, 存在空隙, 微管蛋白可以纵穿隔膜。详见本期第 1030~1039 页范洁琼、邓小龙、冯碧薇、王继峰、余焱、吕红的文章“裂殖酵母 Cnb1 参与胞质分裂过程”一文。

(范洁琼, 吕红)