

# 表观遗传标记在猪分子育种中的研究与应用前景

张轲<sup>1</sup>, 冯光德<sup>2</sup>, 张宝云<sup>1</sup>, 向伟<sup>1</sup>, 陈龙<sup>1</sup>, 杨芳<sup>1</sup>, 储明星<sup>3</sup>, 王凭青<sup>1</sup>

1. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400030;

2. 四川铁骑力士牧业科技有限公司, 绵阳 621000;

3. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 农业部畜禽遗传资源与种质创新重点实验室, 北京 100193

**摘要:** 家畜动物的表型是由基因组、表观基因组和环境等多种因素相互影响共同作用决定的。近年来, 随着遗传育种领域的迅速发展, 表观遗传标记在猪分子育种中的研究受到越来越多科研人员的关注。表观遗传学是研究基因表达发生可遗传的改变而 DNA 序列不发生改变的一门生物学分支学科, 其遗传标记主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA、印记基因等。越来越多的研究表明, 表观遗传标记在猪的遗传性状中发挥着重要作用, 主要通过调控与性状相关基因的表达进而达到改变生物表型的目的。然而, 在当前猪分子育种领域, 表观遗传标记的作用还没有得到足够的重视, 影响猪重要性状的机制还没有得到深度解析, 因此在实际应用中还缺乏足够的科学依据和可操作性。本文从营养、疾病、重要经济性状以及隔代遗传几个方面综述了表观遗传标记在猪分子育种中的研究现状、应用前景以及遇到的挑战, 以为表观遗传标记在猪分子育种中的应用提供较全面的理论依据。

**关键词:** 猪分子育种; 表观遗传标记; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; miRNA

## Application of epigenetic markers in molecular breeding of the swine

Ke Zhang<sup>1</sup>, Guangde Feng<sup>2</sup>, Baoyun Zhang<sup>1</sup>, Wei Xiang<sup>1</sup>, Long Chen<sup>1</sup>, Fang Yang<sup>1</sup>, Mingxing Chu<sup>3</sup>, Pingqing Wang<sup>1</sup>

1. Bioengineering Institute of Chongqing University, Chongqing 400030, China;

2. Sichuan TQLS Animal Husbandry Science and Technology Co., LTD, Mianyang 621000, China;

3. Key Laboratory of Farm Animal Genetic Resources and Germplasm Innovation of Ministry of Agriculture, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China

**Abstract:** Livestock phenotypes are determined by the interaction of a variety of factors, including the genome, the epigenome and the environment. Epigenetics refers to gene expression changes without DNA sequence alterations. Epigenetic

收稿日期: 2015-12-02; 修回日期: 2016-03-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 31372287), 国家发改委重大专项(编号: 2014-2573), 国家科技重大专项(编号: 2014ZX0800952B)和中国农业科学院科技创新工程项目(编号: ASTIP-IAS13)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 31372287), the Major Projects of Development and Reform Commission(No. 2014-2573), the National Science and Technology Major Projects of China(No. 2014ZX0800952B), and Chinese Academy of Agricultural Science and Technology Innovation Project(No. ASTIP-IAS13)]

作者简介: 张轲, 硕士, 专业方向: 分子遗传学。E-mail: 914140617@qq.com

通讯作者: 王凭青, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 分子生物学与基因工程。Tel: 023-65112753; E-mail: wang\_pq@21cn.com

DOI: 10.16288/j.ycz.15-502

网络出版时间: 2016/3/24 14:14:33

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20160324.1414.004.html>

markers mainly include DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs, and imprinting genes. More and more researches show that epigenetic markers play an important role in the traits of pigs by modulating phenotype changes via gene expression. However, the role of epigenetic markers has caught little attention in swine breeding. The mechanism that influences important traits of swine has not been analyzed in detail, and it still lacks adequate scientific basis for practical applications. From the aspects of nutrition, diseases, important economic traits and trans-generational inheritance, we summarize the research, application prospects and challenges in the field of utilizing epigenetic markers in molecular breeding of pigs, thus providing a more comprehensive theoretical basis to promote more rapid research development in this field.

**Keywords:** molecular breeding of swine; epigenetic markers; DNA methylation; histone modifications; miRNA

随着测序技术的飞速发展, 家畜的遗传育种领域正经历着新的变革, 传统的育种方法已经越来越不能满足人们的需求。近年来, 家畜遗传育种研究迎来了全基因组测序的黄金时期, 大量的高通量测序数据为家畜的遗传育种提供了丰富的遗传信息, 极大地推动了现代分子育种工作, 有效缩短了育种年限<sup>[1]</sup>。猪作为我国重要的经济动物, 其全基因组的研究一直受到科研人员的广泛关注。2005 年, 在几个科研小组的共同努力下, 首次完成了猪的全基因组测序, 其基因组大小约为 2.60 Gb, GC 含量约占 40%, 有 18 对常染色体及 X、Y 性染色体, 包含 95 个重复序列(5 个长散布元件、6 个短散布元件、8 个卫星序列、76 个长末端重复序列), 197 675 个基因外显子, 21 640 个蛋白质编码基因(含 23 118 个转录本), 380 个假基因, 139 个顺式作用元件以及 3276 个非编码 RNA(374 个 miRNAs、185 个 rRNAs、1030 个 snRNAs、638 个 snoRNAs、819 个 tRNAs、219 个属于其他家族的非编码 RNA 基因)等<sup>[2]</sup>, 其基因组的大小、复杂程度以及染色体的结构与人相似<sup>[3]</sup>。然而, 随着人们对猪基因组研究的深入, 在分子育种中发现即使拥有相同基因组的个体, 表型也有很大不同。因此, 遗传育种学家们将目光逐渐聚焦到表观基因组的研究上, 推动了表观遗传学在猪分子育种领域的迅速发展。表观遗传学是指一种不仅仅依赖于 DNA 序列的遗传学分子机制, 属于非孟德尔遗传的范畴<sup>[4~6]</sup>。表观遗传标记主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA、印记基因等。当前, 国内外研究人员对与生长发育和疾病预防相关的表观遗传学进行了大量而深入的研究, 小鼠和人类某些复杂疾病的全表观基因组关联研究已经完成<sup>[7]</sup>, 人类的表观基因组图谱也逐渐趋于完善<sup>[8]</sup>。同时,

家畜的表观基因组的研究也吸引了众多科研人员的眼光。2012 年, Li 等<sup>[9]</sup>利用 3 个品种猪绘制了猪脂肪组织和肌肉组织的 DNA 甲基化图谱, 发现了 DNA 甲基化的分布情况与猪的脂肪形成有着某种相关性, 从而极大地推动了表观遗传标记在猪分子育种领域的研究进展。然而当前表观遗传标记与猪某些重要性状之间的关系仍未阐明, 在一定程度上限制了表观遗传标记在猪分子育种领域的应用。只有深刻理解两者之间的联系, 才有望打破猪育种过程中的技术瓶颈, 迎来猪分子育种领域的新浪潮。本文重点介绍了表观遗传学在猪分子育种中的研究与应用前景, 以期对猪的分子育种提供一种新的方向, 建立新的分子育种策略, 提高猪的育种效率。

## 1 表观遗传标记与营养

在家畜动物的饮食中, 营养素、生物活性物质、脂肪和蛋白质含量的不同可使后代细胞内的表观遗传标记发生变化, 进而产生不同的性状<sup>[10~12]</sup>。近年来, 随着表观遗传学的蓬勃发展, 动物饮食中的营养状况与表观遗传标记之间的关联受到越来越多研究者的关注。若能利用饮食达到对动物表型的调节将会大大降低育种成本, 促进家畜育种领域的跨越式发展。

维生素 B、叶酸、胆碱、甜菜碱、蛋氨酸是含有甲基的营养素, 能够改变细胞内 DNA 和组氨酸的甲基化状态<sup>[13]</sup>, 从而对生物的表型产生影响。DNA 甲基化是表观遗传标记的主要修饰形式之一, 是指在 DNA 甲基化转移酶 DNMT 的催化作用下, 将甲基基团连接到 DNA 分子的碱基上。DNA 甲基化的存在状态对细胞内基因的表达情况有着重要的调节作用<sup>[14]</sup>。Juchem 等<sup>[15]</sup>在牛的饮食中加入叶酸等

含甲基单位的特定营养素后发现牛的受孕率明显提高,这表明 DNA 甲基化与受孕率有着某种联系。研究人员通过改变怀孕期间母猪的蛋白质和碳水化合物的摄入量,探究 DNA 甲基化对猪相关性状的影响,结果发现降低孕期母猪饮食中蛋氨酸的含量后,其幼崽肝脏中 DNA 甲基化的程度也随之降低<sup>[16]</sup>,这使得利用饮食对猪细胞中 DNA 的甲基化状态进行调节成为一种可能,进而达到改善猪的某些性状的目的。此外,营养状况与组蛋白修饰之间的联系也是近年来的研究热点。真核生物的遗传信息主要存在于核小体上,核小体是构成染色体的基本结构单位,其上除了 DNA 序列外,还包括 4 种组蛋白,虽然它们在进化上高度保守,但其结构在基因的表达过程中经常发生动态变化,包括磷酸化、泛素化、乙酰化、甲基化等,不同的修饰会对基因的表达产生不同的影响,进而影响生物表型的产生。萝卜硫素(Sulforaphane)作为组蛋白脱乙酰酶的抑制剂,受到国内外研究人员的广泛关注<sup>[17]</sup>。Fan 等<sup>[18,19]</sup>将猪的卫星细胞用萝卜硫素处理后,降低了肌生产抑制蛋白的表达量,从而促进了肌肉生长。基于这个结论,Liu 等<sup>[20]</sup>通过在孕期母猪的饮食中添加萝卜硫素后,结果表明萝卜硫素对组蛋白的修饰作用对肌生产抑制蛋白信号通路有着重要影响。同样在反刍动物的饮食中加入短链脂肪酸后,也抑制了组蛋白的去乙酰化<sup>[21]</sup>,从而导致细胞周期的阻滞、DNA 的复制、核酸的代谢过程以及基因的表达等均发生了一系列的变化。因此,组蛋白的乙酰化对于动物的生长发育过程是极其重要的<sup>[22]</sup>。目前,在人、小鼠等模式动物上组蛋白修饰的检测相对成熟,而在大量农业动物上却无法开展检测工作,究其原因主要是组蛋白修饰相关抗体在不同物种上的通用性不强。因此,针对不同的物种开发出特异性的组蛋白修饰相关抗体,同时综合各种物种的特性开发出适用于绝大多数物种的通用性抗体对表观遗传学的发展意义重大。此外,饮食中所含的植物性 miRNA 对猪的表型也有着重要的调控作用。miRNA 是生物体内一种最主要的短链非编码 RNA,广泛参与生物体内基因表达的调控,其调节的主要机制是通过与靶基因 mRNA 的 3'末端非翻译区相互作用,从而导致基因的表达沉默。有研究表明,动物饮食中的植物性

miRNA 可以通过摄食进入体内调控某些基因的表达,从而对动物的性状产生影响,即 miRNA 的跨界传递作用。这一理论最早由张辰宇教授提出,他发现在人体的血清中存在一定数量的外源 miRNA,并通过临床实验在人体的不同器官内均检测出了稳定存在的植物 miRNA;随后在小鼠体内对这一现象进行了实验验证:在实验中给小鼠饲喂大米后,采用 qRT-PCR 技术发现大米中的 miR-168a 可抑制小鼠肝脏中低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDLRAP1)的表达,进而影响其肝脏行使正常功能,由此提出 miRNA 的跨界传递作用<sup>[23]</sup>。这一理论一经提出便引起广泛关注。Zhang 等<sup>[24]</sup>对不同动物中的植物 miRNA 进行了检测(表 1),表明植物性 miR-168 普遍存在于各个动物体中,并对张教授实验中 miRNA 的选取提供了验证。基于这个理论,通过对饲喂玉米后的猪血清和组织中的 miRNA 进行检验,发现 miR-164、miR-390、miR-319、miR-167 和 miR-408 的表达量均上升,并且证明这些均属于外源植物性的 miRNA<sup>[25]</sup>。因此,若能深入研究饮食中 miRNA 的跨界传递作用对猪表型形成的影响及在动物体内的作用机制将会为猪的分子育种开辟一条新的道路。然而,目前这一理论仍然存在争议。Witwer 等<sup>[26]</sup>对猕猴仅饲喂大豆后,通过 qRT-PCR 技术对猕猴的血清进行检测,结果表明 miR-168 及 miR-172 的含量较低,与张教授的实验结果相矛盾。此外,一些倡导食用转基因作物的公司及机构也对张教授的观点提出质疑:(1)植物性 miRNA 是如何避免肠道中剪切酶的剪切作用进入体内发挥作用的,这一点仍存在极大争议;(2)目前,仅植物性及奶制品中的 miRNA 在人体内发现,而肉制品中的 miRNA 尚未发现<sup>[27]</sup>;(3)动物中体液的存在会稀释外源性 miRNA 的浓度;(4)张教授的实验研究重复性低,推测可能存在污染现象<sup>[26]</sup>。尽管存在这些质疑,但在后续的相关研究中,已有大量实验证实在食用部分作物后,可以在鸡、小鼠、猪以及人体内检测出植物 miRNA 的存在。因此,通过摄入植物性的 miRNA 达到对猪相关性状的调控将会是未来几年的研究热点,这一领域具有广阔的发展前景。

饮食中的营养组成对动物体内的表观遗传标记有着重要影响,并通过这些标记调控动物的某些性

表 1 不同动物体内植物性 miRNA 的检测

Table 1 Plant miRNAs were detected in different animals

物种	检测部位	总 miRNA 的数量	植物性 miRNA 的数量	主要的植物性 miRNA
人( <i>Homo sapiens</i> )	血液	1 175 650	5342	miR-168、miR-156、miR-3522
蚜虫( <i>Acyrtosiphon pisum</i> )	个体	692 109	1841	miR-168、miR-158、miR-157
猪( <i>Sus scrofa</i> )	腹部脂肪	2 572 468	6709	miR-535、miR-156、miR-168
小鼠( <i>Mus musculus</i> )	骨髓	3 620 895	8412	miR-168、miR-894
蚕( <i>Bombyx mori</i> )	个体	1 111 992	705	miR-168、miR-157、miR-156
蜜蜂( <i>Apis mellifera</i> )	个体	699 529	328	miR-172、miR-160、miR-845
鸡( <i>Gallus gallus</i> )	肝脏	2 070 579	266	miR-3522、miR-156、miR-1507
蝗虫( <i>Chortoicetes terminifera</i> )	个体	230 380	24	miR-156、miR-168、miR-167
猴子( <i>Platyrrhini</i> )	子宫	3 728 560	75	miR-168、miR-157、miR-172

状。因此,探究饮食中的营养组成与猪体内的表观遗传标记及性状形成三者之间的相关性,对猪的分子育种有着深远意义,将会成为未来提高猪分子育种效率的有效途径。

## 2 表观遗传标记与疾病

不管是在规模化饲养还是在猪分子育种过程中,猪疾病的防治都是一项重要的工作。但与人类疾病预防的研究相比,表观遗传标记在动物疾病中的研究显得相对薄弱。迄今为止,仅有少量的研究表明细胞中的表观遗传标记与家畜疾病的产生有一定的关系<sup>[28]</sup>。然而,随着表观遗传研究的不断深入,近年来,表观遗传标记在猪疾病预防方面的研究已成为猪分子育种领域的研究热点,其中 miRNA 由于可以抑制或降低某些基因的表达而备受关注。随着科学技术的发展,越来越多的 miRNA 被发现(图 1)。

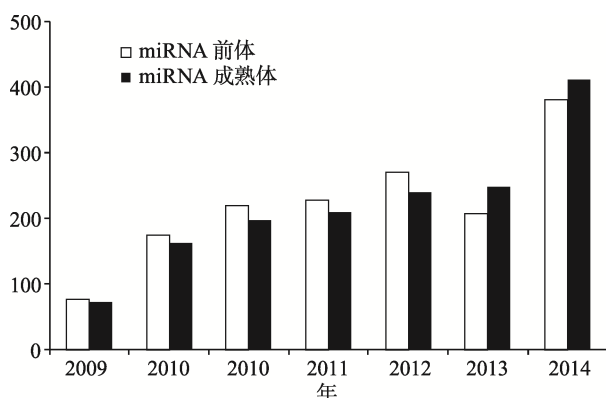


图 1 2009~2014 年在猪体内发现的 miRNA 的数量

Fig. 1 The number of miRNAs found in pigs from 2009~2014

在猪的众多疾病中,由猪繁殖与呼吸综合征病毒(Porcine reproductive and respiratory syndrome viruses, PRRSV)引起的猪繁殖与呼吸综合征(Porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRS)是商业化生产中危害最高的传染病之一,近年来给我国乃至全世界的养猪业都造成了巨大的经济损失<sup>[29]</sup>,这些疾病的产生不仅阻碍了畜牧业的发展,同时也给人类的健康带来了巨大的威胁。有研究表明在猪 MARC-145 细胞中,miR-506 可以与 PRRSV 的受体分子 Cd151mRNA 的 3'非编码区相互作用,进而抑制 PRRSV 的增殖<sup>[30]</sup>。miR-181 作为机体免疫响应的正调控因子,在猪的疾病预防中被广泛研究,在 MARC-145 细胞中,miR-181 通过特异性与病毒基因组 RNA 开放读码框 4(Open reading frame 4, ORF4)下游区域的保守序列相互作用进而抑制病毒的复制,细胞中 miR-181 的表达与病毒的感染能力或复制能力呈负相关<sup>[31]</sup>。在猪 MARC-145 细胞和肺泡巨噬细胞(Porcine alveolar macrophage, PAMs)中,Wang 等<sup>[32]</sup>研究发现 miR-125b 可以通过抑制核转录因子- $\kappa$ B(Nuclear transcription factors- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的活性进而抑制 PRRSV 基因组的复制,并且抑制作用呈现出一定的剂量依赖性。此外,miR-26a 在猪的 PRRS 预防中也发挥了重要作用,miR-26a 并不直接作用于病毒的基因组,而是通过与 I 型干扰素和干扰素刺激基因 *MXI* 和 *ISG15* 相互作用间接抑制病毒基因组的复制过程<sup>[33]</sup>。利用 PRRSV 感染猪的 PAMs 后,观察细胞内 miRNA 的表达情况,发现在感染后的一段时间内,miR-30a-3p、miR-132、miR-27b 等部分

miRNA 的表达发生较大变化,同时还发现 miRNA-147 的表达量大大降低,因此推测这些 miRNA 可能参与猪的免疫调节<sup>[34]</sup>。此外,还有研究表明 miR-23、miR-378、miR-505 在 PRRSV 的感染过程中也发挥了重要作用,过表达这 3 种 miRNA 后,极大的抑制了病毒对细胞的侵袭<sup>[35]</sup>。除了抑制病毒的感染外,miRNA 还可以促进 PRRSV 的增殖。研究发现<sup>[36]</sup> miR-24-3p 可以通过降低血红素加氧酶基因的表达进而促进 PRRSV 的复制,这为 PRRS 的防治提供了一种新的治疗策略。令人可喜的是最近有研究表明<sup>[37]</sup>,可以通过 CRISPR/Cas9 技术对 PRRSV 的受体分子 CD163 的基因进行改造,从而有效防治 PRRSV 的感染。miRNA 在 PRRS 的防治中所扮演的重要角色受到越来越多研究者的关注,与 PRRSV 侵袭有关的 miRNA 不断被发现(表 2)。其中,miR-23 由于可以通过激活干扰素调节因子(IFN regulatory factors, IRFs)来上调 I 型干扰素(Type I IFNs, IFN-I)介导的抗病毒反应,从而在 PRRS 防治中展现出巨大的研究潜力,根据 miR-23 的保守序列探寻到更多与疾病防治相关的 miRNA,将会极大推动未来生物体的疾病预防工作。

虽然越来越多的科研人员已经致力于对猪疾病预防方面的研究,然而在当今世界,对猪疾病的预防仍然是猪分子育种过程中的一大挑战。通过研究猪 miRNA 与疾病预防的内在联系,或许可以为未来家畜育种过程中的疾病预防提供一种新的思路,同时只有通过深入研究表观遗传标记与猪疾病预防的内在机制,才能对猪疾病的有效预防起到指导性的作用。

表 2 已报道的影响 PRRSV 复制的 miRNA

Table 2 The miRNAs involved in PRRSV replication in previous studies

名称	作用的靶基因
miR-181	<i>Cd163</i>
miR-125b	NF- $\kappa$ B
miR-147	<i>Snai1</i> 、 <i>CSF2</i> 、 <i>IL17RB</i>
miR-506	<i>Cd151</i>
miR-23	PRRSV 的 ORF3
miR-505	PRRSV 的 ORF3、ORF5
miR-378	PRRSV 的 ORF7
miR-26a	<i>MX1</i> 、 <i>ISG15</i>

### 3 表观遗传标记与重要经济性状

猪的重要经济性状大多为数量性状,包括背膘厚、产仔数、日增质量等。近年来,对猪重要经济性状的研究主要集中在基因组水平上,通过 QTL(Quantitative trait loci)定位寻找与猪经济性状相关的基因簇,通过对这些基因簇的研究,从而提高猪的育种效率<sup>[3]</sup>。与基因组研究相比,表观基因组在猪的重要经济性状表达过程中的研究才刚刚开始。

近年来,随着表观遗传标记的广泛研究,发现其在猪重要经济性状的表达过程中也发挥着重要作用。Li 等<sup>[9]</sup>通过绘制 3 个不同品种猪的脂肪组织和肌肉组织的 DNA 甲基化图谱,发现基因启动子上 DNA 的甲基化与猪的脂肪形成有很大关系,进一步研究发现其主要是通过抑制与肥胖相关基因的表达从而调节脂肪的形成。此外,猪的繁殖力也受到 DNA 甲基化的调控。Tarletan 等<sup>[38]</sup>研究表明,幼年期间雌性小猪体内产生的雌激素的含量会对成年后猪的受孕率产生一定影响。基于这个结论,Pistek 等<sup>[39]</sup>探究了环境中雌激素的含量对猪体内 *HOXA10* 基因表达的调控,结果表明雌激素主要通过影响基因启动子上 DNA 的甲基化状态进而调节基因的表达,但外界环境中雌激素含量的多少与 *HOXA10* 基因的表达以及基因启动子上 DNA 的甲基化状况并无相关性。因此,雌激素含量与猪体内 *HOXA10* 基因启动子上 DNA 甲基化之间的关联仍需进一步阐明。DNA 甲基化除了影响基因的表达,同时也对生物体的正常发育产生重要影响。在体外胚胎培养和体细胞核移植等辅助生殖技术中,由于重编程作用而导致的基因组 DNA 甲基化的异常分布严重影响子代个体的成活率与健康状况。有研究表明,表观遗传修饰剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine, 5-aza-dC)及曲古抑菌素 A(Trichostatin A, TSA)可以有效改善重编程过程中 DNA 甲基化的错误分布,提高核移植胚胎的成活率<sup>[40]</sup>。进一步研究发现,表观遗传修饰剂主要通过改变 *Nanog* 基因甲基化的重编程状态同时促进多能转录因子的表达,从而达到提高胚胎成活率的目的<sup>[41]</sup>。同时,功能分析表明,miRNA 也参与了猪重要经济性状的调节。Liet 等<sup>[42]</sup>分别研究了 miRNA 在猪脂肪组织和肌肉组织的表达情况,结果

表明两种组织中 miRNA 的种类和表达有很大差异, 并且推断关于猪皮下脂肪的形成可能存在一个复杂的调控网络。Chen 等<sup>[43]</sup>利用 RNAseq 技术发现, 与梅山猪相比, 大白猪体内的脂肪组织中 miR-215、miR-135、miR-224 和 miR-146b 的表达量较高, 而 miR-1a、miR-133a、miR-122、miR-204 和 miR-183 的表达量则相对较低。众所周知, 梅山猪比大白猪含有更多的脂肪, 这些 miRNA 表达量的不同, 在一定程度上说明了其可能在猪的脂肪形成过程中发挥着重要的调节作用。此外, miRNA 在猪的生殖调控中也扮演了重要角色。Carletti 等<sup>[44]</sup>对哺乳动物雌性生殖系统的研究发现, 在生长发育的不同时期, 动物卵巢内 miRNA 的表达量不同, 从而推测 miRNA 可能参与调节哺乳动物雌性生殖系统的发育。基于这个结论, Xu 等<sup>[45]</sup>在猪的卵巢颗粒细胞中发现 miR-378 可以通过与靶基因芳香化酶 mRNA 的 3'端相互作用, 从而降低芳香化酶和雌激素的表达, 同时又进一步证明了 miR-378 与卵泡的形成有关, 其在卵泡的生长发育过程中发挥着重要作用。印记基因作为表观遗传变异的重要因素之一, 也与猪经济性状的表达有着密切关联。印记基因是指来自父方和母方的一对等位基因在传递给子代的过程中, 一方的基因被另一方的等位基因所沉默的现象。Berkowicz 等<sup>[46]</sup>经较大规模的 QTL 检测, 在猪的第 2 号染色体上发现了影响猪重要经济性状基因的 QTL 定位。随后, 众多研究人员对这个区域进行了多方面的研究。值得注意的是, 在 2 号染色体上存在一个具父系遗传的印记基因, 即 *IGF2* 基因。有研究发现, 若将 *IGF2* 基因第 3 外显子 CpG 岛处的一个碱基由 G→A 突变后, 则会对猪的肌肉生长等经济性状产生诸多影响<sup>[47]</sup>。

猪作为重要的家畜之一, 其经济性状的表达与人们的生产、生活密切相关。然而, 无论是猪基因组的研究还是表观基因组的研究, 对猪经济性状的关联都未能满足社会飞速发展的要求。因此, 在猪分子育种过程中, 对猪重要经济性状的提高任重道远, 只有深入研究表观遗传标记在猪经济性状的表达过程中所发挥的重要作用, 阐明两者之间的内在机制, 才可能会为猪养殖过程中经济效益的提高带来新的增长点。

## 4 表观遗传标记与隔代遗传

根据孟德尔的经典遗传学, 生物的遗传信息是由基因决定的, 基因的变化会引起生物体表型的变化, 并将这种变化稳定的遗传给后代。相反, 基因外的变化是不能遗传给后代的, 这种基因外的变化会在哺乳动物的精卵形成及早期胚胎发育过程中因基因组的重编程而被消除。表观遗传学属于非孟德尔遗传的范畴, 其遗传并不涉及基因的变化, 因此, 过去人们错误地认为表观遗传标记是不会遗传给后代的<sup>[5]</sup>。然而, 情况远没有所想的那么简单。2005 年由 Skinner 领导的研究团队在 *Science* 上公布了一项重大发现, 环境中的某些有害因素可以在哺乳动物中持续多代表现出来, 即表观遗传学的隔代遗传效应<sup>[48]</sup>。时至今日, 表观遗传标记的隔代遗传现象仍饱受争议<sup>[49,50]</sup>。然而, 随着生物学科的不断发

展, 表观遗传标记的隔代遗传现象正不断被人们所接受, 越来越多的科学家证实, 在哺乳动物的生殖繁衍过程中, 确实存在表观遗传标记的隔代遗传现象<sup>[51]</sup>。

在哺乳动物表观遗传标记的隔代遗传中, 最典型的例子是小鼠体内  $A^{VY}$  等位基因的产生, *agouti* 基因可以使小鼠的毛发由黑色变为黄色, 在正常情况下, 这种基因是不表达的, 当插入逆转录转座子 IAP 后启动基因的表达, 当 IAP 的启动子区域被甲基化后, 又会抑制该基因的表达, 甲基化程度的不同导致了小鼠的毛色出现以黄色为主到杂以大小不等的黄褐色斑块。将这种小鼠杂交后, 与  $F_1$  代相同, 其  $F_3$  代小鼠的毛发同样出现了大小不等的黄褐色斑块, 而  $F_2$  代却没有这种斑块, 这个现象说明 DNA 甲基化在某种程度上可以实现物种间的隔代遗传<sup>[52]</sup>。此外, 还有研究表明在哺乳动物中除母本外, 父本所处的环境对后代性状表达的影响也存在隔代遗传现象。Benjamin 等<sup>[53]</sup>通过对交配前的雄鼠饲喂低蛋白含量的饲料后, 将其与正常饮食的雌鼠杂交后探究其后代的性状变化, 结果表明与对照组相比, 后代肝脏中与脂质及胆固醇合成相关基因的表达上调而胆固醇酯的水平下降, 并且在后代中可持续表达, 同时还推断出这种变化可能与脂质合成过程中编码重要转录因子 *Ppara* 的基因中胞嘧啶的甲基化状态有关。Allan 等<sup>[54]</sup>利用微阵列测序技术, 以来自 117

个家庭的 614 个人为样本探究 DNA 甲基化在同代或不同代亲本之间的外周血红细胞中的遗传机制, 结果表明双胞胎亲本间 DNA 甲基化的分布情况与非双胞胎亲本相比具有更高的相似性, 并且同一地区的不同家庭与不同地区的不同家庭相比, 其 DNA 甲基化的分布情况也具有较高的相似性, 说明生物体内 DNA 甲基化的分布情况在某种程度上与个体所处的环境有关, 同时还发现 DNA 甲基化的遗传呈现出一定的隔代效应。Luz 等<sup>[55]</sup>将不同品系的小鼠进行正反交后, 利用全基因组重亚硫酸盐测序技术, 探究基因组 DNA 甲基化的遗传模式, 结果表明个体间甲基化分布的差异主要与 DNA 序列有关, 同时也受性别、印记基因等的影响, 并且亲代与子代间 DNA 甲基化的分布是高度保守的。在猪中, 通过在大白猪饮食中添加促甲基化微量营养物的方法研究不同代之间大白猪体内基因的甲基化情况, 结果表明  $F_1$  代和  $F_3$  代中碘化铬胺酸脱碘酶(Iodotyrosine deiodinase, IYD)基因启动子上 DNA 的甲基化程度呈现出某种相关性, 而  $F_2$  代与两者相比则完全不同<sup>[51]</sup>。迄今为止, 在其他家畜中并没有发现表观遗传标记的隔代遗传现象。

表观遗传标记的隔代遗传现象对动物育种有着深远意义, 尽管表观遗传标记的遗传模式尚未完全阐明, 但相信随着科学技术的不断进步, 必将在猪分子的遗传育种领域呈现出旺盛的生命力, 极大地推动未来猪分子育种领域的发展。

## 5 结 语

表观遗传标记包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA、印记基因等, 这些标记通过直接或间接的影响动物体内基因的表达, 从而调控动物的生理过程, 进而对其生长、发育以及健康状况产生影响, 同时也会影响某些重要经济性状的表达。动物表型的产生是基因组、表观基因组、环境 3 种因素相互影响、相互协调作用的结果。目前, 伴随基因组学技术的发展, 家畜基因组序列信息将会在现代分子遗传育种领域发挥重要参考作用。然而, 动物表型的形成不仅仅由基因组决定, 不断有证据表明, 在家畜表型的形成过程中表观遗传标记也发挥了重要作用。而且, 某些无法解释的表型的形成可能与

动物的表观遗传标记有关。因此, 研究表观遗传标记对动物表型形成的影响是动物育种技术的迫切要求, 是摆在遗传育种学家们面前的一道亟待解决的难题。只有在深刻理解其作用机制的前提下, 动物的育种技术才会取得突破性进展。然而, 目前在猪分子育种领域中关于表观遗传标记的报道相对较少, 即使存在, 观点也仅仅停留在表观遗传标记对猪表型形成的现象的描述上面, 无法深入到理论层面探究表观遗传标记影响表型形成的内在机制。因此, 对表观遗传标记内在机制的研究, 将成为未来猪分子育种领域的主流方向。

当前, 在猪分子育种领域, 表观遗传标记虽然得到了应有的关注, 但同时也带来了巨大的挑战:

(1)表观遗传标记在猪的生长发育过程中是不断变化的, 并且表观遗传信息在猪的世代传递过程中的遗传规律难以探寻, 这就为表观遗传标记在猪分子育种中的应用与研究带来了许多困难;(2)在猪的表观遗传标记的研究中, 具体有多大比例是与猪的表型形成相关, 在这些标记中又有多大比例是与猪的重要性状相关;(3)表观遗传标记对猪表型的影响具有种属特异性和组织特异性, 探寻在何种品种何种组织中, 何种的表观遗传标记最有利于猪的何种优良性状的稳定遗传和最大化的稳定表达, 将成为表观遗传标记在猪分子育种中的研究热点, 同时也将带来巨大的挑战;(4)猪的表型既与传统意义上的 DNA 序列所提供的遗传信息有关, 也受表观遗传修饰信息的影响, 且 DNA 序列本身的特异性对于 DNA 甲基化修饰也起着不可忽视的作用, 因此揭示基因组 DNA 序列和表观基因组信息之间的关联, 并有效的综合两方面因素, 阐述其对猪优良性状的影响将成为表观遗传标记应用于猪分子育种中的又一大挑战。这些问题的有效解决将为表观遗传标记在猪分子育种中的研究奠定良好的理论基础, 促使表观遗传标记从单纯的理论研究迈向具体的实践应用, 为表观遗传学在动植物育种中的蓬勃发展提供新的契机。

## 参考文献(References):

- [1] Zhao HY, Lan XY, Lei CZ, Chen H. Epigenetics: new challenge of breeding and genetics in livestock. *Journal of Domestic Animal Ecology*, 2014, 35(8): 1-5.  
赵海谕, 蓝贤勇, 雷初朝, 陈宏. 表观遗传学: 家畜遗



- 传育种的新挑战. 家畜生态学报, 2014, 35(8): 1–5.
- [2] Groenen MAM, Archibald AL, Uenishi H, Tuggle CK, Takeuchi Y, Rothschild MF, Rogel-Gaillard C, Park C, Milan D, Megens HJ, Li ST, Larkin DM, Kim H, Frantz LAF, Caccamo M, Ahn H, Aken BL, Anselmo A, Anthon C, Auvin L, Badaoui B, Beattie CW, Bendixen C, Berman D, Blecha F, Blomberg J, Bolund L, Bosse M, Botti S, Bujie Z, Bystrom M, Capitanu B, Carvalho-Silva D, Chardon P, Chen C, Cheng R, Choi SH, Chow W, Clark RC, Clee C, Crooijmans RPMA, Dawson HD, Dehais P, De Sapio F, Dibbits B, Drou N, Du ZQ, Eversole K, Fadista J, Fairley S, Faraut T, Faulkner GJ, Fowler KE, Fredholm M, Fritz E, Gilbert JGR, Giuffra E, Gorodkin J, Griffin DK, Harrow JL, Hayward A, Howe K, Hu ZL, Humphray SJ, Hunt T, Hornshøj H, Jeon JT, Jern P, Jones M, Jurka J, Kanamori H, Kapetanovic R, Kim J, Kim JH, Kim KW, Kim TH, Larson G, Lee K, Lee KT, Leggett R, Lewin HA, Li Y, Liu WS, Loveland JE, Lu YR, Lunney JK, Ma J, Madsen O, Mann K, Matthews L, McLaren S, Morozumi T, Murtaugh MP, Narayan J, Nguyen DT, Ni PX, Oh SJ, Onteru S, Panitz F, Park EW, Park HS, Pascal G, Paudel Y, Perez-Enciso M, Ramirez-Gonzalez R, Reecy JM, Rodriguez-Zas S, Rohrer GA, Rund L, Sang Y, Schachtschneider K, Schraiber JG, Schwartz J, Scobie L, Scott C, Searle S, Servin B, Southey BR, Sperber G, Stadler P, Sweedler JV, Tafer H, Thomsen B, Wali R, Wang J, Wang J, White S, Xu X, Yerle M, Zhang GJ, Zhang JG, Zhang J, Zhao SH, Rogers J, Churcher C, Schook LB. Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature*, 2012, 491(7424): 393–398.
- [3] Li N. Application of genomic technologies in animal genetics and breeding. *Journal of South China Agricultural University*, 2005, 26(S1): 12–19.  
李宁. 基因组学技术在动物遗传育种中的应用. 华南农业大学学报, 2005, 26(S1): 12–19.
- [4] Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(4): 214–222.
- [5] Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(4): 253–262.
- [6] Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 354(1–2): 3–8.
- [7] Rakyan VK, Down TA, Balding DJ, Beck S. Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nat Rev Gene*, 2011, 12(8): 529–541.
- [8] Rivera CM, Ren B. Mapping human epigenomes. *Cell*, 2013, 155(1): 39–55.
- [9] Li MZ, Wu HL, Luo ZG, Xia YD, Guan JQ, Wang T, Gu YR, Chen L, Zhang K, Ma JD, Liu YK, Zhong ZJ, Nie J, Zhou SL, Mu ZP, Wang XY, Qu JJ, Jing L, Wang HY, Huang SJ, Yi N, Wang Z, Xi DX, Wang J, Yin GL, Wang L, Li N, Jiang Z, Lang QL, Xiao HS, Jiang AA, Zhu L, Jiang YZ, Tang GQ, Mai MM, Shuai SR, Li N, Li K, Wang JY, Zhang XQ, Li YR, Chen HS, Gao XL, Plastow GS, Beck S, Yang HM, Wang J, Wang J, Li XW, Li RQ. An atlas of DNA methylomes in porcine adipose and muscle tissues. *Nat Commun*, 2012, 3: 850.
- [10] Jammes H, Junien C, Chavatte-Palmer P. Epigenetic control of development and expression of quantitative traits. *Reprod Fertil Dev*, 2011, 23(1): 64–74.
- [11] Guéant JL, Elakoum R, Ziegler O, Coelho D, Feigerlova E, Daval JL, Guéant-Rodriguez RM. Nutritional models of foetal programming and nutrigenomic and epigenomic dysregulations of fatty acid metabolism in the liver and heart. *Pflügers Arch*, 2014, 466(5): 833–850.
- [12] García-Segura L, Pérez-Andrade M, Miranda-Ríos J. The emerging role of MicroRNAs in the regulation of gene expression by nutrients. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2013, 6(1): 16–31.
- [13] Huang T, Zheng Y, Qi QB, Xu M, Ley SH, Li YP, Kang JH, Wiggs J, Pasquale LR, Chan AT, Rimm EB, Hunter DJ, Manson JE, Willett WC, Hu FB, Qi L. DNA methylation variants at *HIF3A* locus, B-vitamin intake, and long-term weight change: gene-diet interactions in two U.S. cohorts. *Diabetes*, 2015, 64(9): 3146–3154.
- [14] Chen XL, Wang FM, Li JJ, He XY, Liu XY, Ma LB. The effect of two nucleoside antitumor drugs on the proliferation and DNA methylation of human gastric cancer cells. *Oncol Lett*, 2015, 10(3): 1919–1923.
- [15] Juchem SO, Robinson PH, Evans E. A fat based rumen protection technology post-rationally delivers a B vitamin complex to impact performance of multiparous holstein cows. *Anim Feed Sci Tech*, 2012, 174(1–2): 68–78.
- [16] Altmann S, Murani E, Schwerin M, Metges CC, Wimmers K, Ponsuksili S. Maternal dietary protein restriction and excess affects offspring gene expression and methylation of non-SMC subunits of condensin I in liver and skeletal muscle. *Epigenetics*, 2012, 7(3): 239–252.
- [17] Ho E, Clarke JD, Dashwood RH. Dietary sulforaphane, a histone deacetylase inhibitor for cancer prevention. *J Nutr*, 2009, 139(12): 2393–2396.
- [18] Fan HT, Zhang R, Tesfaye D, Tholen E, Looft C, Hölker



- M, Schellander K, Cinar MU. Sulforaphane causes a major epigenetic repression of myostatin in porcine satellite cells. *Epigenetics*, 2012, 7(12): 1379–1390.
- [19] Benny Klimek ME, Aydogdu T, Link MJ, Pons M, Koniaris LG, Zimmers TA. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(3): 1548–1554.
- [20] Liu XJ, Wang JQ, Li RS, Yang XJ, Sun QW, Albrecht E, Zhao RQ. Maternal dietary protein affects transcriptional regulation of myostatin gene distinctively at weaning and finishing stages in skeletal muscle of Meishan pigs. *Epigenetics*, 2011, 6(7): 899–907.
- [21] Li RW, Li CJ. Butyrate induces profound changes in gene expression related to multiple signal pathways in bovine kidney epithelial cells. *BMC Genomics*, 2006, 7: 234.
- [22] Wu ST, Li RW, Li WZ, Li CJ. Transcriptome characterization by RNA-seq unravels the mechanisms of butyrate-induced epigenomic regulation in bovine cells. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36940.
- [23] Zhang L, Hou DX, Chen X, Li DH, Zhu LY, Zhang YJ, Li J, Bian Z, Liang XY, Cai X, Yin Y, Wang C, Zhang TF, Zhu DH, Zhang DM, Xu J, Chen Q, Ba Y, Liu J, Wang Q, Chen JQ, Wang J, Wang M, Zhang QP, Zhang JF, Zen K, Zhang CY. Exogenous plant mir168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res*, 2012, 22(1): 107–26.
- [24] Zhang YJ, Wiggins BE, Lawrence C, Petrick J, Ivashuta S, Heck G. Analysis of plant-derived miRNAs in animal small RNA datasets. *BMC Genomics*, 2012, 13: 381.
- [25] Mu ZP. Identification of food-derived exogenous plant miRNA in swine[Dissertation]. Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2013.  
母治平. 猪体内食物源性植物 miRNAs 的鉴定 [学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2013.
- [26] Witwer KW, McAlexander MA, Queen SE, Adams RJ. Real-time quantitative PCR and droplet digital PCR for plant miRNAs in mammalian blood provide little evidence for general uptake of dietary miRNAs: limited evidence for general uptake of dietary plant xenomiRs. *RNA Biol*, 2013, 10(7): 1080–1086.
- [27] Gigli I, Maizon DO. MicroRNAs and the mammary gland: A new understanding of gene expression. *Genet Mol Biol*, 2013, 36(4): 465–474.
- [28] Chatterjee A, Stockwell PA, Rodger EJ, Duncan EJ, Parry MF, Weeks RJ, Morison IM. Genome-wide DNA methylation map of human neutrophils reveals widespread inter-individual epigenetic variation. *Sci Rep*, 2015, 5: 17328.
- [29] Do DT, Park C, Choi K, Jeong J, Nguyen TT, Le DT, Vo KM, Chae C. Nucleotide sequence analysis of Vietnamese highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus from 2013 to 2014 based on the NSP2 and ORF5 coding regions. *Arch Virol*, 2016, 161(3): 669–675.
- [30] Wu JJ, Peng XW, Zhou A, Qiao M, Wu HY, Xiao HW, Liu GS, Zheng XM, Zhang SJ, Mei SQ. MiR-506 inhibits PRRSV replication in MARC-145 cells via CD151. *Mol Cell Biochem*, 2014, 394(1–2): 275–281.
- [31] Guo XK, Zhang Q, Gao L, Li N, Chen XX, Feng WH. Increasing expression of microRNA 181 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication and has implications for controlling virus infection. *J Virol*, 2013, 87(2): 1159–1171.
- [32] Wang D, Cao L, Xu Z, Fang LR, Zhong Y, Chen QG, Luo R, Chen HC, Li K, Xiao SB. MiR-125b reduces porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by negatively regulating the NF- $\kappa$ B pathway. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55838.
- [33] Li LW, Wei ZZ, Zhou YJ, Gao F, Jiang YF, Yu LX, Zheng H, Tong W, Yang S, Zheng HH, Shan TL, Liu F, Xia TQ, Tong GZ. Host miR-26a suppresses replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by upregulating type I interferons. *Virus Res*, 2015, 195: 86–94.
- [34] J AH, Yoo D, Liu HC. Characterization of the microRNAome in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected macrophages. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82054.
- [35] Zhang Q, Guo XK, Gao L, Huang C, Li N, Jia X, Liu W, Feng WH. MicroRNA-23 inhibits PRRSV replication by directly targeting PRRSV RNA and possibly by upregulating type I interferons. *Virology*, 2014, 450–451: 182–195.
- [36] Xiao SQ, Wang X, Ni HB, Li N, Zhang AK, Liu HL, Pu FX, Xu LL, Gao JM, Zhao Q, Mu Y, Wang CB, Sun YN, Du TF, Xu XG, Zhang GP, Hiscox JA, Goodfellow IG, Zhou EM. MicroRNA miR-24-3p promotes porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication through suppression of heme oxygenase-1 expression. *J Virol*, 2015, 89(8): 4494–503.
- [37] Whitworth KM, Rowland RRR, Ewen CL, Tribble BR, Kerrigan MA, Cino-Ozuna AG, Samuel MS, Lightner JE, McLaren DG, Mileham AJ, Wells KD, Prather RS. Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(1): 20–22.
- [38] Tarleton BJ, Wiley AA, Bartol FF. Neonatal estradiol ex-

- posure alters uterine morphology and endometrial transcriptional activity in prepubertal gilts. *Domest Anim Endocrinol*, 2001, 21(2): 111–125.
- [39] Pistek VL, Fürst RW, Kliem H, Bauersachs S, Meyer HHD, Ulbrich SE. *HOXA10* mRNA expression and promoter DNA methylation in female pig offspring after *in utero* estradiol-17 $\beta$  exposure. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 138: 435–444.
- [40] Huan YJ, Wu ZF, Zhang JG, Zhu J, Liu ZH, Song XX. Epigenetic modification agents improve gene-specific methylation reprogramming in porcine cloned embryos. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129803.
- [41] Huan YJ, Wang HM, Wu ZF, Zhang JG, Zhu J, Liu ZH, He HB. Epigenetic modification of cloned embryos improves *Nanog* reprogramming in pigs. *Cell Reprogram*, 2015, 17(3): 191–198.
- [42] Li ZJ, Lan XY, Guo WJ, Sun JJ, Huang YZ, Wang J, Huang TH, Lei CZ, Fang XT, Chen H. Comparative transcriptome profiling of dairy goat microRNAs from dry period and peak lactation mammary gland tissues. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52388.
- [43] Chen C, Deng B, Qiao M, Zheng R, Chai J, Ding Y, Peng J, Jiang SW. Solexa sequencing identification of conserved and novel microRNAs in backfat of Large White and Chinese Meishan pigs. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31426.
- [44] Carletti MZ, Christenson LK. MicroRNA in the ovary and female reproductive tract. *J Anim Sci*, 2009, 87(14 Suppl. 1): E29–E38.
- [45] Xu SY, Linher-Melville K, Yang BB, Wu D, Li JL. Micro-RNA378 (miR-378) regulates ovarian estradiol production by targeting aromatase. *Endocrinology*, 2011, 152(10): 3941–3951.
- [46] Berkowicz EW, Magee DA, Sikora KM, Berry DP, Howard DJ, Mullen MP, Evans RD, Spillane C, MacHugh DE. Single nucleotide polymorphisms at the imprinted bovine insulin-like growth factor 2(*IGF2*) locus are associated with dairy performance in Irish Holstein-Friesian cattle. *J Dairy Res*, 2011, 78(1): 1–8.
- [47] Van Laere AS, Nguyen M, Braunschweig M, Nezer C, Collette C, Moreau L, Archibald AL, Haley CS, Buys N, Tally M, Andersson G, Georges M, Andersson L. A regulatory mutation in *IGF2* causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature*, 2003, 425(6960): 832–836.
- [48] Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, 2005, 308(5727): 1466–1469.
- [49] Jablonka E, Raz G. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol*, 2009, 84(2): 131–176.
- [50] Daxinger L, Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(3): 153–162.
- [51] Braunschweig M, Jagannathan V, Gutzwiller A, Bee G. Investigations on transgenerational epigenetic response down the male line in F<sub>2</sub> pigs. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30583.
- [52] Morgan, H. D., Sutherland, H. G. E., Martin, D. I. K., Whitelaw, E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet*, 1999, 23: 314–318.
- [53] Carone BR, Fauquier L, Habib N, Shea JM, Hart CE, Li RW, Bock C, Li CJ, Gu HC, Zamore PD, Meissner A, Weng ZP, Hofmann HA, Friedman N, Rando OJ. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*, 2010, 143(7): 1084–1096.
- [54] McRae AF, Powell JE, Henders AK, Bowdler L, Hemani G, Shah S, Painter JN, Martin NG, Visscher PM, Montgomery GW. Contribution of genetic variation to transgenerational inheritance of DNA methylation. *Genome Biol*, 2014, 15(5): R73.
- [55] Orozco LD, Rubbi L, Martin LJ, Fang F, Hormozdiari F, Che N, Smith AD, Lusi AJ, Pellegrini M. Intergenerational genomic DNA methylation patterns in mouse hybrid strains. *Genome Biol*, 2014, 15(5): R68.

(责任编辑: 李明洲)