

调控进化与形态多样性

国春策* 张睿 山红艳 孔宏智

(中国科学院植物研究所系统与进化植物学国家重点实验室, 北京 100093)

摘要: 揭示导致生物体形态和结构多样性产生的原因和机制, 是进化生物学研究的重要内容。进化发育生物学的研究表明, 许多复杂的形态结构及其多样性, 都是通过对古老调控网络的修饰或改造来完成的。也就是说, 生物体形态和结构的多样化并不是像以前认为的是由基因编码区的变化造成的, 而更多的是取决于基因的调控进化。作为控制基因表达的关键组分, 基因调控区的顺式调控元件通过与特定反式作用因子结合, 精细调控基因表达的时、空和量。因此, 调控元件的获得、丢失、修饰或者改变都能引起基因表达模式的变化, 是形态和结构多样性产生的主要原因。本文结合近年来国际上在基因的调控进化方面所取得的进展, 总结了真核生物中基因调控的方式和特点, 阐述了调控进化的基本式样, 揭示了调控进化在生物进化(特别是形态和结构多样化)中的作用。

关键词: 调控元件, 多效基因, 遗传开关, 平行演化, 进化发育生物学

Effects of regulatory evolution on morphological diversity

Chunce Guo*, Rui Zhang, Hongyan Shan, Hongzhi Kong

State Key Laboratory of Systematic and Evolutionary Botany, Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100093

Abstract: An important task in evolutionary biology is to understand the reason for and mechanisms of morphological diversification. Studies in evolutionary developmental biology have revealed that, rather than being invented repeatedly from scratch, many complex morphological structures have evolved by modification of ancient regulatory networks. In other words, morphological diversity is not always produced by changes in the protein-coding region of regulatory genes; rather, it largely depends on the evolution of gene regulation. As the main components of the regulatory regions of a gene, *cis* regulatory elements bind to specific *trans* factors and determine the precise expression of the gene in time, place and amount. As a result, gain, loss, change or modification of *cis* regulatory elements may lead to shifts in gene expression, which, in turn, generate morphological diversity. Here, by reviewing recent progress in this and related fields, we summarize the basic features of gene regulation in eukaryotes, elucidating its fundamental evolutionary pattern and revealing its importance in generating morphological diversity.

Key words: regulatory element, pleiotropic gene, genetic switches, parallel evolution, evo-devo

形态和结构多样性是生物多样性的重要表现形式。生物体在形态和结构上呈现的万千差异, 是人们认识自然和探究生命的原始动力。几个世纪以来, 许多伟大的博物学家, 如亚历山大·冯·洪堡(Alexander von Humboldt)、亨利·沃尔特·贝茨(Henry Walter Bates)和阿尔弗雷德·拉塞尔·华莱士(Alfred Russel Wallace)等, 都在他们的著作中向人们描绘

了生物千奇百怪的形态和结构。查尔斯·罗伯特·达尔文(Charles Robert Darwin)基于大量野外考察的研究成果, 不仅奠定了进化论的基石, 而且引发了生物学的一场革命。毋庸置疑, 这些研究不但展示了生物在大小、形状、结构和色彩等方面的丰富变异, 而且激发了人们对形态和结构多样性起源和进化问题的思考。

收稿日期: 2013-11-29; 接受日期: 2014-01-15

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(31300196)和国家自然科学基金重点项目(30530090)

* 通讯作者 Author for correspondence. E-mail: chunceguo@ibcas.ac.cn

生物的演化是通过对生物体发育过程的改变实现的。如果把发育理解为由单个细胞转变成胚或胚胎、进而生长为成熟个体的过程, 那么演化就是通过在发育的不同阶段以及不同组织器官中的很多细微变化, 产生出适应不同环境、形态各异的新物种的过程(Carroll, 2007)。如何从浩瀚的基因组中找到导致形态演化的确凿证据, 是理解形态和结构多样性产生机制的关键(Carroll, 2005a)。

近年来, 越来越多的研究发现, 生物体形态和结构多样性的产生往往并不像以前认为的是由基因的编码区变化造成的, 而更多的是取决于发育过程中相关基因在特定表达上的改变, 即基因的调控(Levine & Tjian, 2003; Carroll, 2005a, b; Prud'homme *et al.*, 2007; Wray, 2007; Carroll *et al.*, 2008)。本文结合近年来国际上调控进化研究的重要进展, 总结了真核生物中基因调控进化的基本形式和特点, 阐述了调控进化的基本式样, 揭示了调控进化在生物进化(特别是形态和结构多样化)中的作用, 以期为人们认识生物体形态和结构多样性的起源和演化机制提供新的视角。

1 遗传信息相似性悖论

长久以来, 生物学家们一直认为, 不同类型的生物类群是以完全不同的遗传程序构建的, 物种的分化时间越长, 在遗传物质的组成上就会相差越大。同一类群的成员之间(例如脊椎动物、节肢动物或者被子植物), 尚可能有很多的联系和相似性; 但不同的生物类群(例如哺乳动物和昆虫, 甚至动物和植物)根本就不会有任何关联(Mayr, 2001)。然而, King和Wilson(1975)通过比较人(*Homo sapiens*)和黑猩猩(*Pan troglodytes*)中大量的直系同源基因发现, 它们所编码的蛋白在序列上的相似性高达99%。后来, 人们进一步发现, 在二者基因组的可比区域中, 有98.8%的序列在DNA水平上是完全相同的(Mikkelsen *et al.*, 2005); 即使将人的基因和小鼠(*Mus musculus*)的比较, 直系同源基因一致性也高达78.5%(Gharib & Robinson-Rechavi, 2011)。在亲缘关系更远的线虫(*Caenorhabditis elegans*)和啤酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)之间, 这种一致性也达到57%(Chervitz *et al.*, 1998)。这些结果让人们困惑: 既然不同生物之间在基因序列上如此相似, 那么它

们在形态上的巨大差异是如何产生的?

近年来的研究表明, 并不是所有的基因都参与生物的形态建成。例如, 在黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)全部的13,676个核基因中, 仅有几百个参与了形态建成, 而且这些基因中绝大部分是多效基因(pleiotropic gene)(Carroll, 2005a; Clark *et al.*, 2007)。参与生物体形态建成过程的基因在进化过程中往往也非常保守。例如, 研究发现各类动物(包括脊椎动物和无脊椎动物)体节的形成, 都是由Hox基因参与控制的(Pearson *et al.*, 2005)。由该基因编码的Hox蛋白都具有一个由69个氨基酸构成的Hox结构域, 该结构域的序列在小鼠、非洲爪蟾(*Xenopus tropicalis*)和果蝇中也高度一致(McGinnis *et al.*, 1984; Lawrence, 1992; Gehring, 1998)。更令人震惊的是, Hox基因在绝大多数已研究过的动物中都是以基因簇(gene cluster)的形式存在的, 而每个基因簇中基因排列的顺序与它们所表达的体节顺序相对应(Graham *et al.*, 1989; Carroll, 2009)。这些研究表明, 不同动物类群形态建成基因的保守性不仅体现为序列相似性, 还包括基因在染色体上的排列形式, 甚至是它们在个体发育过程中的作用。

除了Hox基因之外, 还有很多参与生物形态建成过程的保守基因被发现。例如Pax6 (paired box 6)基因与动物各种类型眼睛的形成都有关系(Gehring & Ikeo, 1999; Kozmik *et al.*, 2003); *dll*(distal-less)基因在各类动物延伸到体外的各种结构的形成过程中均发挥作用(Panganiban *et al.*, 1994; Shubin *et al.*, 2009); MADS-box基因参与了不同被子植物中各类花器官的身份决定过程(Soltis *et al.*, 2007); *CYC*(*CYCLOIDEA*)基因则在花对称性的决定中发挥作用(Preston & Hileman, 2009; Yang *et al.*, 2012)。

综上所述, 不同生物的直系同源基因间, 甚至是基因组水平上都具有很高的相似性。然而, 不同生物类群间的形态却差别迥异, 这就形成了遗传信息相似性的悖论(Carroll, 2005a; Carroll *et al.*, 2008)。因此, 要揭示生物形态和结构多样性起源和演化的机制, 并不能只是简单地比较基因组或者相关基因的序列相似性(Carroll, 2005b, 2009; Prud'homme *et al.*, 2007)。要解释遗传信息相似性的悖论, 首先需要了解基因组的指令是如何控制生物体形态建成的, 找出基因组中控制形态建成的关键元素。

2 基因调控的进化

分子生物学和基因组学的研究发现, 大多数真核生物中负责编码蛋白质的DNA只占整个基因组的很小一部分。在基因组大量的非编码序列中, 有一类很重要的组分, 即基因的调控元件(regulatory element)。调控元件作为遗传开关(genetic switches)的组成部分, 与特定的反式作用因子(通常是转录因子, transcription factor)相结合, 控制基因转录的开启和关闭, 进而调控基因表达在时、空和量等方面的式样(Carroll, 2005a; Carroll *et al.*, 2008)。越来越多的研究表明, 基因调控的进化是形成生物体形态和结构多样性的重要原因。生物体各种复杂形态结构的出现, 以及它们在不同生物类群中所表现出的多样性, 都是通过对同一个(或者几个)主效基因控制之下的某些古老调控网络的修改而演化出来的(Carroll, 2005a, 2009)。在这一过程中, 调控元件的改变起到了决定性作用(表1)。下面将介绍一些基因调控进化研究的经典案例:

(1)蝴蝶翅膀眼点的起源和演化。蝴蝶翅膀的眼点是由许多不同色彩的鳞片所组成的同心环结构,

在蝴蝶逃避捕食者的过程中发挥着重要作用。对于很多蝴蝶种类而言, 眼点的存在会将捕食者(例如鸟类和蜥蜴等)的注意力转移到翅膀的外缘, 使之远离易受伤害的身体主要部分(Nijhout, 1991)。Sean B. Carroll实验室的一系列研究证明, *dll*、*spalt*和*engrailed*等基因参与了眼点的形成过程(Carroll *et al.*, 1994; Brunetti *et al.*, 2001)。*dll*是一类比较古老的基因, 至少在两侧动物的最近共同祖先中就已经存在。如上文所述, 该基因在果蝇以及其他节肢动物中控制肢体的发生。而在蝴蝶的演化过程中, *dll*基因获得了一个新的调控元件, 使其能够在翅膀外缘和两个翅脉之间表达, 进而决定眼点中心的发生。与*dll*基因类似, *spalt*和*engrailed*基因也都是比较古老的多效基因, 它们都是通过新调控元件的产生而分别获得了控制眼点中黑色和金色环带发生的新功能(Carroll *et al.*, 1994; Brunetti *et al.*, 2001)。研究还发现, 不同蝴蝶类群翅膀眼点形态的多样性, 也与这些基因表达式样的改变密切相关(Blakefield *et al.*, 1996; Carroll, 2011; Dasmahapatra *et al.*, 2012)。

(2)三棘鱼腹鳍的演化。北美洲北部地区不同湖

表1 由基因调控元件突变造成生物体形态改变的案例
Table 1 Examples of morphological changes caused by *cis*-regulatory mutations

基因 Gene	基因产物的功能 Function of product	表型 Phenotype	类群 Taxon	参考文献 References
<i>dll</i> (<i>distal-less</i>)	转录因子 Transcription factor	翅膀上眼点的有无 Eyespot determination	七叶树蝴蝶 Buckeye butterfly	Carroll <i>et al.</i> , 1994
<i>e</i> (<i>ebony</i>)	色素合成 Pigment synthesis	腹部的颜色式样 Color pattern of abdomen	果蝇 Fruitfly	Wittkopp <i>et al.</i> , 2002a
<i>EDA</i> (<i>ectodysplasin</i>)	分泌型信号蛋白 Secreted signaling protein	侧骨板的数目 Number of lateral plates	棘鱼 Stickleback	Colosimo <i>et al.</i> , 2005; Jones <i>et al.</i> , 2012
<i>Duffy</i>	细胞表面受体 Cell surface receptor	红细胞的形状 Shape of red blood cell	人 Human	Tournamille <i>et al.</i> , 1995
<i>Optix</i>	转录因子 Transcription factor	翅膀着色式样 Pattern of wing coloration	袖蛱蝶属 <i>Heliconius</i>	Dasmahapatra <i>et al.</i> , 2012
<i>pitx1</i> (<i>paired-like homeodomain transcription factor 1</i>)	转录因子 Transcription factor	腹鳍的式样 Skeletal patterning	棘鱼 Stickleback	Peichel <i>et al.</i> , 2001; Cresko <i>et al.</i> , 2004; Shapiro <i>et al.</i> , 2004
<i>sc</i> (<i>scute</i>)	转录因子 Transcription factor	成体背部刚毛的式样 Bristle pattern on adult notum	果蝇 Fruitfly	Marcellini & Simpson, 2006
<i>MPF2</i>	转录因子 Transcription factor	花器官的形状 Shape of floral organ	毛酸浆 <i>Physalis pubescens</i>	He & Saedler, 2005
<i>svb</i> (<i>shavenbaby</i>)	转录因子 Transcription factor	幼虫体表刚毛的式样 Bristle pattern on larvae	果蝇 Fruitfly	Sucena <i>et al.</i> , 2003; Frankel <i>et al.</i> , 2012
<i>tb1</i> (<i>teosinte branched 1</i>)	转录因子 Transcription factor	分枝结构 Branching structure	玉米 Maize	Clark <i>et al.</i> , 2006
<i>ubx</i> (<i>ultrabithorax</i>)	转录因子 Transcription factor	成体腿部刚毛的式样 Bristle pattern on adult legs	果蝇 Fruitfly	Stern, 1998
<i>wnt1</i> (<i>wingless</i>)	分泌型信号蛋白 Secreted signaling protein	体节分化式样 Segmentation	果蝇 Fruitfly	Pfeiffer <i>et al.</i> , 2000
<i>y</i> (<i>yellow</i>)	色素合成 Pigment synthesis	表皮的颜色式样 Color pattern of cuticle	果蝇 Fruitfly	Gompel <i>et al.</i> , 2005; Jeong <i>et al.</i> , 2006; Prud'homme <i>et al.</i> , 2006

泊中的三棘鱼(*Gasterosteus aculeatus*)都起源于海洋中的共同祖先(McKinnon & Rundle, 2002)。在距今大约1.5万年以前, 三棘鱼的不同种群由于该地区湖泊水位的下降而相互隔离(McKinnon *et al.*, 2004; Hendry *et al.*, 2013)。在这短暂的地质时期内, 三棘鱼已经演化出占据不同生态位的两种类型。生活在开阔深水水域的三棘鱼具有较长的腹鳍, 这是因为它们的捕食者通常为体型更大的肉食性鱼类, 而较长的腹鳍形态增大了三棘鱼的横截面直径, 进而降低被天敌吞食的几率。生活在浅水区域的三棘鱼一般为底栖, 腹鳍消失或者退化。在这种水域里, 三棘鱼的天敌为蜻蜓的幼虫, 腹鳍的退化提高了三棘鱼游动的灵活性, 有助于躲避蜻蜓幼虫的捕食(Carroll, 2005a, 2007)。

研究发现, 三棘鱼腹鳍的变化是由于*Pitx1* (*paired-like homeodomain transcription factor 1*)基因表达式样的改变所导致的。该基因在脊椎动物的各大类群中都存在, 是一个多效基因, 其中的一个功能是参与控制鱼类腹鳍以及四足动物后肢的发育。在三棘鱼腹鳍缺失的演化过程中, *Pitx1*基因丢失了一个调控元件, 进而造成了该基因在腹鳍芽处不表达, 但是, 这种改变并没有影响*Pitx1*基因的其他功能(Shapiro *et al.*, 2004)。更有意思的是, 该地区不同湖泊, 甚至其他地区湖泊中三棘鱼腹鳍的退化, 可能都是由于*Pitx1*基因表达式样独立地发生相同变化导致的(Shapiro *et al.*, 2006)。上述研究结果表明, 腹鳍的退化在三棘鱼演化过程中经常独立发生, 并且可能反复地涉及到*Pitx1*基因调控元件的改变(Shapiro *et al.*, 2006; Kitano *et al.*, 2008)。进而可以推断, 在相同的选择压力之下, 不同种群或物种可能会发生同样的变化。

(3)果蝇翅膀纹饰的演化。在果蝇的一些种类中, 雄性个体翅膀的边缘往往具有黑色的斑点, 这些斑点在求偶过程中有重要作用; 而另外一些种类果蝇的翅膀上则不具有斑点(Carroll, 2005a; Carroll *et al.*, 2008)。系统发育分析和祖先状态推断的结果显示, 已研究的所有果蝇的最近共同祖先翅膀上没有斑点; 而不同支系中有斑点类群的出现, 是独立演化的结果(Prud'homme *et al.*, 2006)。

进一步的研究表明, *yellow*基因在果蝇翅膀斑点的形成过程中有重要作用。在有斑点的果蝇中, *yellow*基因由于获得了一个新的调控元件而在翅膀

特定区域高水平表达, 进而使得这些区域积累了更多色素。而且不同支系果蝇斑点的演化, 都是由于*yellow*基因独立地获得了不同调控元件, 并使该基因在翅膀特定区域高水平表达所造成的。研究还发现, *yellow*基因上控制其在斑点形成部位表达的调控元件还会多次丢失, 进而重新演化出没有斑点的果蝇类群。*yellow*同样也是个多效基因, 除了在果蝇翅膀纹饰形成过程中发挥作用外, 还参与身体许多其他部位的形态建成过程。而上述调控元件的获得和丢失, 并没有对*yellow*基因所参与的其他功能产生影响(Wittkopp *et al.*, 2002b; Prud'homme *et al.*, 2006)。由此可见, *yellow*基因可以通过对特定调控元件的改变, 特异地实现对果蝇翅膀纹饰多样性的控制(Prud'homme *et al.*, 2007)。

(4)栽培玉米株型的演化。基因调控的改变不仅在自然选择过程中存在, 在人工选择作用下也可以发生。世界上广泛种植的栽培玉米(*Zea mays* ssp. *mays*)是在距今5千至1万年前, 由分布在美洲地区的墨西哥类蜀黍(*Z. mays* ssp. *mexicana*)驯化而来的。与野生种相比较, 栽培玉米表现为无分蘖或少分蘖(Doebley & Stec, 1991)。遗传学研究证明, *tb1* (*teosinte branched 1*)基因是控制玉米分蘖的主效基因, 能够抑制丛生(腋)芽的生长(Doebley *et al.*, 1995)。然而, *tb1*基因的编码区序列在栽培玉米和墨西哥类蜀黍之间并不存在明显差异。进一步的多态性分析和mRNA表达水平的检测表明, 在玉米的驯化过程中, *tb1*基因的调控元件经历过正选择的作用, 可能是栽培玉米植株分蘖式样改变的主要原因(Clark *et al.*, 2006)。

上述案例研究表明, 基因调控的改变普遍存在于生物的演化过程中, 是很多形态和结构多样性产生的重要原因(Carroll, 2005a, 2009; Carroll *et al.*, 2008)。总的看来, 基因调控元件的演化具有以下几个特点:

(1)演化的式样多种多样, 包括新调控元件的获得以及已有调控元件的修饰或丢失等等。从突变概率的角度来看, 相比于调控元件的获得而言, 元件的丢失在进化过程中往往更容易发生。这也是很多趋同或平行演化事件是通过丢失相同调控元件, 而非独立获得相同元件发生的原因(Wray, 2007)。

(2)调控元件演化的过程是复杂的。某一特定形态和结构的出现, 往往是一个基因的多个调控元

件,甚至是多个基因的调控元件共同改变的结果(Carroll, 2005a)。

(3)对于处于不同进化支系的生物而言,其形态性状在进化过程中可能会发生相似的改变,即所谓的趋同或平行演化现象。从基因调控进化的角度来看,这些独立发生的变化既可能涉及相同基因相同调控元件,又可能涉及相同基因不同调控元件。在有些情况下,反式作用因子的改变也是形态性状趋同或平行演化的重要原因(Wray, 2007)。

(4)基因调控的改变对生物形态结构的影响可以表现在不同的进化尺度上。从较小尺度来看,基因调控元件的改变可以导致近缘种间,甚至相同物种的不同群体之间形态上的差异,例如,三棘鱼不同群体间腹鳍的演化(Shapiro *et al.*, 2004),以及果蝇近缘物种间翅膀纹饰的演化(Prud'homme *et al.*, 2006)等等。从较大尺度来看,基因的调控变化也参与了更高分类阶元的生物类群形态和结构多样性的演化过程。例如,*Hox*基因在体节中表达式样的多样性是形成所有两侧对称动物形态多样化的重要遗传基础(Pearson *et al.*, 2005)。

3 真核生物基因调控元件的特点

在生物演化过程中,调控元件的改变推动了生物体形态和结构多样性的产生。总结已有的研究结果,可以发现真核生物基因的调控元件具有以下几个特点:

(1)独立性。每个真核生物的基因都存在至少一个调控元件,而大多数基因,特别是控制生物体形态结构的基因,往往会含有多个。但是,每个调控元件之间是相互独立的,能够支配基因产生某一特定的表达式样(Carroll, 2005a)。例如,*BMP5*(bone morphogenetic proteins 5)基因编码骨骼形态发生蛋白,在骨骼的发育过程中发挥重要作用。该基因编码区的上游存在多个调控元件,分别调控了其在肋骨、肢体、指尖、外耳、内耳、椎骨、甲状腺软骨和胸骨等不同组织中的表达(DiLeone *et al.*, 2000)。对于多效基因而言,编码区的变化可能会对该基因控制的多个功能都产生影响,这种较为严重的改变对生物体而言往往是有害的,在强大的净化选择作用下很难存留下来;而某个调控元件的改变并不会影响其他元件或者该基因编码的蛋白质的功能,因此,调控区的变化也就更容易在群体中保留和固定

(Levine & Tjian, 2003; Carroll, 2005a; Prud'homme *et al.*, 2007; Carroll *et al.*, 2008)。

(2)复杂性。当一个基因受多个调控元件的控制时,基因在特定发育时间的特定组织或器官中的表达式样是由这些调控元件共同决定的。以*dll*基因为例,该基因在果蝇的发育过程中决定了肢体发生的位置,正常状况下只在胚胎发育过程中特定体节部位的一小簇细胞中表达。研究发现,*dll*基因的这种表达式样是由至少3个调控元件(包括1个激活子和2个抑制子)共同控制的。如果只保留激活子元件,则会导致该基因在果蝇每个体节中都表达(Panganiban *et al.*, 1994; Monteiro & Podlaha, 2009)。由此可见,调控元件在基因的精细调控过程中起着至关重要的作用(Prud'homme *et al.*, 2007; Carroll *et al.*, 2008)。

(3)多样性。生物在演化过程中,除了继承祖先的遗传信息,还不断地对这些信息进行修改。基因的一个调控元件的长度通常只有3–11个碱基,因此它们的改变往往更为容易和灵活(Carroll *et al.*, 2008)。此外,调控元件独立性和复杂性的特点,决定了调控元件之间可以形成数量庞大的不同组合,增加了基因调控的多样性,这也是生物体形态和结构多样化形成的关键。以蝴蝶翅膀的纹饰为例,目前已记录的式样达17,000多种,这些丰富式样的出现,很大程度上是通过基因调控元件的修饰和改变来实现的(Brunetti *et al.*, 2001; Carroll, 2005a)。

20世纪50年代遗传密码被成功解读,人们从此可以准确地知道蛋白质序列是由DNA中的哪一部分编码的,也渐渐形成了“蛋白质是DNA所蕴含的遗传信息的主要载体”的观点,进而认为不同生物之间的差异主要取决于基因数量的变化和基因编码序列的变异(Mayr, 2001)。然而,蛋白质序列无法携带基因的全部信息,它无法传递基因表达的时空指令。要想解读生物形态和结构多样性的成因,就需要充分认识基因的调控元件,阐明它们在进化过程中的作用。当然,生物形态和结构多样性并不完全都是由基因调控元件的变化所导致的,还包括基因编码区的变化、新基因的产生以及新遗传网络的形成等多种途径(Hoekstra & Coyne, 2007)。

4 展望

越来越多的研究证明,生物体形态和结构的多

样化往往不是由基因编码区的变化造成的, 而更多的是取决于发育过程中基因在特定表达上的改变(表1; Carroll, 2005a)。基因调控演化的研究是了解生物体形态和结构多样化形成机制的关键(Carroll *et al.*, 2008)。近些年来, 国际上对这一问题的研究, 已经取得了长足的进展。然而, 要想彻底揭示调控序列的演化规律, 阐明调控进化与生物体形态演化之间的关系, 还有很长的路要走。在未来的基因调控进化研究中, 我们认为需要关注以下几个方面:

(1) 需要通过对更多案例的研究, 来证明调控进化在生物体形态和结构多样化产生过程中的作用, 进而揭示调控进化的普遍意义(Carroll, 2005b)。

(2) 需要对调控元件作用机制展开深入的研究, 揭示基因调控进化的遗传和分子机理。

(3) 生物的演化是以群体为基础的, 更离不开自然选择的作用, 要想对基因调控进化有更清楚的认识, 就应该与群体遗传学和生态学等研究结合, 从更全面的角度来理解调控进化与形态和结构多样性的关系(Wray, 2007)。

(4) 新方法的运用, 将会促进基因调控演化研究的发展。例如, 利用比较基因组学的方法, 人们可以更方便地对基因组序列进行比较, 快速鉴定出潜在的调控元件; TALENs(transcription activator-like effector nucleases)和CRISPR/Cas(clustered regularly interspaced palindromic repeats/CRISPR-associated proteins)等一些新的遗传操作技术则可以实现对基因组中特定位置进行精确的定点突变, 从而使人们对调控元件功能的研究变得更加便利(Gaj *et al.*, 2013); 而利用染色质免疫共沉淀技术(chromatin immunoprecipitation, ChIP)结合高通量测序的方法, 可以比较容易地识别出整个染色体组上的组蛋白修饰信号, 进而精确地定位基因在生物体特定发育阶段或器官中的表达活性(Cotney *et al.*, 2013)。

了解和认识形态和结构多样性是无数生物学家们的夙求, 基因调控进化的研究开启了人们研究多样性机制的新道路。相信随着研究的不断深入, 人们将对生物体形态和结构多样性的演化有更全面和更深入的理解, 进而打开遗传物质与形态演化变异之间的“黑匣子”。

致谢: 感谢中国科学院植物研究所徐桂霞和余显显对本文提出的宝贵意见和建议。

参考文献

- Brakefield PM, Gates J, Keys D, Kesbeke F, Wijngaarden PJ, Monteiro A, French V, Carroll SB (1996) Development, plasticity and evolution of butterfly eyespot patterns. *Nature*, **384**, 236–242.
- Brunetti CR, Selegue JE, Monteiro A, French V, Brakefield PM, Carroll SB (2001) The generation and diversification of butterfly eyespot color patterns. *Current Biology*, **11**, 1578–1585.
- Carroll SB (2005a) *Endless Forms Most Beautiful: The New Science of Evo Devo and the Making of the Animal Kingdom*. WW Norton & Company, New York.
- Carroll SB (2005b) Evolution at two levels: on genes and form. *PLoS Biology*, **3**, e245.
- Carroll SB (2007) *The Making of the Fittest: DNA and the Ultimate Forensic Record of Evolution*. WW Norton & Company, New York.
- Carroll SB (2009) Endless forms: the evolution of gene regulation and morphological diversity. In: *Philosophy of Biology: An Anthology* (eds Rosenberg A, Arp R), pp. 193–197. Wiley-Blackwell, Malden.
- Carroll SB (2011) How great wings can look alike. *Science*, **333**, 1100–1101.
- Carroll SB, Gates J, Keys DN, Paddock SW, Panganiban G, Selegue JE, Williams JA (1994) Pattern formation and eyespot determination in butterfly wings. *Science*, **265**, 109–114.
- Carroll SB, Prud'Homme B, Gompel N (2008) Regulating evolution. *Scientific American*, **298**, 60–67.
- Chervitz SA, Aravind L, Sherlock G, Ball CA, Koonin EV, Dwight SS, Harris MA, Dolinski K, Mohr S, Smith T (1998) Comparison of the complete protein sets of worm and yeast: orthology and divergence. *Science*, **282**, 2022–2028.
- Clark AG, Eisen MB, Smith DR, Bergman CM, Oliver B, Markow TA, Kaufman TC, Kellis M, Gelbart W, Iyer VN (2007) Evolution of genes and genomes on the *Drosophila* phylogeny. *Nature*, **450**, 203–218.
- Clark RM, Wagler TN, Quijada P, Doebley J (2006) A distant upstream enhancer at the maize domestication gene *tb1* has pleiotropic effects on plant and inflorescent architecture. *Nature Genetics*, **38**, 594–597.
- Colosimo PF, Hosemann KE, Balabhadra S, Villarreal G, Dickson M, Grimwood J, Schmutz J, Myers RM, Schluter D, Kingsley DM (2005) Widespread parallel evolution in sticklebacks by repeated fixation of ectodysplasin alleles. *Science*, **307**, 1928–1933.
- Cotney J, Leng J, Yin J, Reilly SK, DeMare LE, Emera D, Ayoub AE, Rakic P, Noonan JP (2013) The evolution of lineage-specific regulatory activities in the human embryonic limb. *Cell*, **154**, 185–196.
- Cresko WA, Amores A, Wilson C, Murphy J, Currey M, Phillips P, Bell MA, Kimmel CB, Postlethwait JH (2004) Parallel genetic basis for repeated evolution of armor loss in Alaskan threespine stickleback populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **101**, 6050–6055.
- Dasmahapatra KK, Walters JR, Briscoe AD, Davey JW,

- Whibley A, Nadeau NJ, Zimin AV, Hughes DST, Ferguson LC, Martin SH, Salazar C, Lewis JJ, Adler S, Ahn SJ, Baker DA, Baxter SW, Chamberlain NL, Chauhan R, Counterman BA, Dalmay T, Gilbert LE, Gordon K, Heckel DG, Hines HM, Hoff KJ, Holland PWH, Jacquin-Joly E, Jiggins FM, Jones RT, Kapan DD, Kersey P, Lamas G, Lawson D, Mapleson D, Maroja LS, Martin A, Moxon S, Palmer WJ, Papa R, Papanicolaou A, Pauchet Y, Ray DA, Rosser N, Salzberg SL, Supple MA, Surridge A, Tenger-Trolander A, Vogel H, Wilkinson PA, Wilson D, Yorke JA, Yuan FR, Balmuth AL, Eland C, Gharbi K, Thomson M, Gibbs RA, Han Y, Jayaseelan JC, Kovar C, Mathew T, Muzny DM, Onger F, Pu LL, Qu JX, Thornton RL, Worley KC, Wu YQ, Linares M, Blaxter ML, French-Constant RH, Joron M, Kronforst MR, Mullen SP, Reed RD, Scherer SE, Richards S, Mallet J, McMillan WO, Jiggins CD, Consortium HG (2012) Butterfly genome reveals promiscuous exchange of mimicry adaptations among species. *Nature*, **487**, 94–98.
- DiLeone RJ, Marcus GA, Johnson MD, Kingsley DM (2000) Efficient studies of long-distance *Bmp5* gene regulation using bacterial artificial chromosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **97**, 1612–1617.
- Doebley J, Stec A (1991) Genetic analysis of the morphological differences between maize and teosinte. *Genetics*, **129**, 285–295.
- Doebley J, Stec A, Gustus C (1995) *teosinte branched1* and the origin of maize: evidence for epistasis and the evolution of dominance. *Genetics*, **141**, 333–346.
- Frankel N, Wang S, Stern DL (2012) Conserved regulatory architecture underlies parallel genetic changes and convergent phenotypic evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **109**, 20975–20979.
- Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF (2013) ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends in Biotechnology*, **31**, 397–405.
- Gehring W (1998) *Master Control Genes in Development and Evolution: The Homeobox Story*. Yale University Press, New Haven.
- Gehring W, Ikey K (1999) *Pax 6*: mastering eye morphogenesis and eye evolution. *Trends in Genetics*, **15**, 371–377.
- Gharib WH, Robinson-Rechavi M (2011) When orthologs diverge between human and mouse. *Briefings in Bioinformatics*, **12**, 436–441.
- Gompel N, Prud'homme B, Wittkopp PJ, Kassner VA, Carroll SB (2005) Chance caught on the wing: *cis*-regulatory evolution and the origin of pigment patterns in *Drosophila*. *Nature*, **433**, 481–487.
- Graham A, Papalopulu N, Krumlauf R (1989) The murine and *Drosophila* homeobox gene complexes have common features of organization and expression. *Cell*, **57**, 367–378.
- He C, Saedler H (2005) Heterotopic expression of *MPF2* is the key to the evolution of the Chinese lantern of *Physalis*, a morphological novelty in Solanaceae. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **102**, 5779–5784.
- Hendry AP, Peichel CL, Matthews B, Boughman JW, Nosil P (2013) Stickleback research: the now and the next. *Evolutionary Ecology Research*, **15**, 1–31.
- Hoekstra HE, Coyne JA (2007) The locus of evolution: *evo devo* and the genetics of adaptation. *Evolution*, **61**, 995–1016.
- Jeong S, Rokas A, Carroll SB (2006) Regulation of body pigmentation by the abdominal-B Hox protein and its gain and loss in *Drosophila* evolution. *Cell*, **125**, 1387–1399.
- Jones FC, Grabherr MG, Chan YF, Russell P, Mauceli E, Johnson J, Swofford R, Pirun M, Zody MC, White S, Birney E, Searle S, Schmutz J, Grimwood J, Dickson MC, Myers RM, Miller CT, Summers BR, Knecht AK, Brady SD, Zhang HL, Pollen AA, Howes T, Amemiya C, Lander ES, Di Palma F, Lindblad-Toh K, Kingsley DM, Platf BIGS, Team WGA (2012) The genomic basis of adaptive evolution in threespine sticklebacks. *Nature*, **484**, 55–61.
- King M-C, Wilson AC (1975) Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science*, **188**, 107–116.
- Kitano J, Bolnick DI, Beauchamp DA, Mazur MM, Mori S, Nakano T, Peichel CL (2008) Reverse evolution of armor plates in the threespine stickleback. *Current Biology*, **18**, 769–774.
- Kozmik Z, Daube M, Frei E, Norman B, Kos L, Dishaw LJ, Noll M, Piatigorsky J (2003) Role of *Pax* genes in eye evolution: a cnidarian *PaxB* gene uniting *Pax2* and *Pax6* functions. *Developmental Cell*, **5**, 773–785.
- Lawrence PA (1992) *The Making of A Fly: The Genetics of Animal Design*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Levine M, Tjian R (2003) Transcription regulation and animal diversity. *Nature*, **424**, 147–151.
- Marcellini S, Simpson P (2006) Two or four bristles: functional evolution of an enhancer of *scute* in *Drosophilidae*. *PLoS Biology*, **4**, e386.
- Mayr E (2001) *What Evolution Is?* Basic Books, New York.
- McGinnis W, Garber RL, Wirz J, Kuroiwa A, Gehring WJ (1984) A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell*, **37**, 403–408.
- McKinnon JS, Mori S, Blackman BK, David L, Kingsley DM, Jamieson L, Chou J, Schluter D (2004) Evidence for ecology's role in speciation. *Nature*, **429**, 294–298.
- McKinnon JS, Rundle HD (2002) Speciation in nature: the threespine stickleback model systems. *Trends in Ecology and Evolution*, **17**, 480–488.
- Mikkelsen TS, Hillier LW, Eichler EE, Zody MC, Jaffe DB, Yang S-P, Enard W, Hellmann I, Lindblad-Toh K, Altheide TK (2005) Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, **437**, 69–87.
- Monteiro A, Podlaha O (2009) Wings, horns, and butterfly eyespots: How do complex traits evolve? *PLoS Biology*, **7**, e1000037.
- Nijhout HF (1991) *The Development and Evolution of Butterfly Wing Patterns*. Smithsonian Institution Press, Washington, DC.
- Panganiban G, Nagy L, Carroll SB (1994) The role of the *Distal-less* gene in the development and evolution of insect limbs. *Current Biology*, **4**, 671–675.
- Pearson JC, Lemons D, McGinnis W (2005) Modulating *Hox*

- gene functions during animal body patterning. *Nature Reviews Genetics*, **6**, 893–904.
- Peichel CL, Nereng KS, Ohgi KA, Cole BLE, Colosimo PF, Buerkle CA, Schluter D, Kingsley DM (2001) The genetic architecture of divergence between threespine stickleback species. *Nature*, **414**, 901–905.
- Pfeiffer S, Alexandre C, Calleja M, Vincent J-P (2000) The progeny of *wingless*-expressing cells deliver the signal at a distance in *Drosophila* embryos. *Current Biology*, **10**, 321–324.
- Preston JC, Hileman LC (2009) Developmental genetics of floral symmetry evolution. *Trends in Plant Science*, **14**, 147–154.
- Prud'homme B, Gompel N, Carroll SB (2007) Emerging principles of regulatory evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **104**, 8605–8612.
- Prud'homme B, Gompel N, Rokas A, Kassner VA, Williams TM, Yeh SD, True JR, Carroll SB (2006) Repeated morphological evolution through *cis*-regulatory changes in a pleiotropic gene. *Nature*, **440**, 1050–1053.
- Shapiro MD, Bell MA, Kingsley DM (2006) Parallel genetic origins of pelvic reduction in vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **103**, 13753–13758.
- Shapiro MD, Marks ME, Peichel CL, Blackman BK, Nereng KS, Jonsson B, Schluter D, Kingsley DM (2004) Genetic and developmental basis of evolutionary pelvic reduction in threespine sticklebacks. *Nature*, **428**, 717–723.
- Shubin N, Tabin C, Carroll S (2009) Deep homology and the origins of evolutionary novelty. *Nature*, **457**, 818–823.
- Soltis DE, Ma H, Frohlich MW, Soltis PS, Albert VA, Oppenheimer DG, Altman NS, dePamphilis C, Leebens-Mack J (2007) The floral genome: an evolutionary history of gene duplication and shifting patterns of gene expression. *Trends in Plant Science*, **12**, 358–367.
- Stern DL (1998) A role of *Ultrabithorax* in morphological differences between *Drosophila* species. *Nature*, **396**, 463–466.
- Sucena E, Delon I, Jones I, Payre F, Stern DL (2003) Regulatory evolution of *shavenbaby/ovo* underlies multiple cases of morphological parallelism. *Nature*, **424**, 935–938.
- Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, Le Van Kim C (1995) Disruption of a GATA motif in the *Duffy* gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nature Genetics*, **10**, 224–228.
- Wittkopp PJ, True JR, Carroll SB (2002a) Reciprocal functions of the *Drosophila* Yellow and Ebony proteins in the development and evolution of pigment patterns. *Development*, **129**, 1849–1858.
- Wittkopp PJ, Vaccaro K, Carroll SB (2002b) Evolution of *yellow* gene regulation and pigmentation in *Drosophila*. *Current Biology*, **12**, 1547–1556.
- Wray GA (2007) The evolutionary significance of *cis*-regulatory mutations. *Nature Reviews Genetics*, **8**, 206–216.
- Yang X, Pang H, Liu B, Qiu Z, Gao Q, Wei L, Dong Y, Wang Y (2012) Evolution of double positive autoregulatory feedback loops in *CYCLOIDEA2* clade genes is associated with the origin of floral zygomorphy. *Plant Cell*, **24**, 1834–1847.

(责任编辑: 王文 责任编辑: 闫文杰)