

DOI: 10.13376/j.cbls/2019132

文章编号: 1004-0374(2019)10-1069-08

生态表观遗传学的研究进展

王临孝, 邱石正, 王宇*

(东北林业大学生命科学学院, 哈尔滨 150040)

摘要: 生态表观遗传学是一门利用表观遗传学的理论知识研究个体表型可塑性、生态互作和不同生境下种群分化、环境适应、物种进化等生态学现象的科学。目前, 从分子层面阐明表观遗传机制的研究越来越多, 但随着研究体系的逐渐扩大, 研究者发现, 环境的改变对表观遗传修饰同样发挥重要的作用。高通量测序技术的进步和数学模型的广泛应用为研究表观遗传学在生态环境与物种进化方面所起的作用提供了新的研究思路和方法。本综述回顾了近年来生态表观遗传学最新的实验研究和理论观点, 并展望了生态表观遗传学未来的发展前景。

关键词: 生态表观遗传学; DNA 甲基化; 表型变异; 环境响应

中图分类号: Q14; Q34 **文献标志码:** A

Advances in ecological epigenetics

WANG Lin-Xiao, QIU Shi-Zheng, WANG Yu*

(College of Life Sciences, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: Ecological epigenetics is a science that uses epigenetic theoretical knowledge to study individual phenotypic plasticity, ecological interactions, and population phenomena such as population differentiation, environmental adaptation, and species evolution in different habitats. At present, more and more studies have been done to elucidate the mechanism of epigenetic modification at the molecular level, but with the gradual expansion of the research system, researchers have found that environmental changes also play an important role in epigenetic modification. With the advancement of high throughput sequencing technology and the wide application of mathematical models, novel ideas and methods have been provided to study the role of epigenetics in ecological environment and species evolution. This article reviews the latest experimental research and theoretical perspectives of ecological epigenetics in recent years and looks forward to the future development of ecological epigenetics.

Key words: ecological epigenetics; DNA methylation; phenotypic variation; environmental response

在以往的研究中, 自然选择导致的物种进化需要遗传变异提供原材料, 且这种来源是唯一的。因此, 人们普遍认为, 生物种群适应当地栖息地环境和应对环境改变的能力主要取决于自然选择和自身遗传变异的影响。如果缺少遗传变异, 物种适应环境进而发生进化的方式将无法实现。然而, 越来越多的证据显示, 即使在缺少遗传变异的情况下, 表型变化也可以通过基因组中表观遗传的修饰引起, 有些还可以稳定遗传。由于分子遗传学领域研究和高通量测序手段的不断进步, 表观遗传学研究已经进入了一个快速发展的新阶段。2017年9月, 在第

40届植物学研讨会上, 来自全球生态学、分子生物学、生物信息学的科学家共同探讨了近年来植物生态表观遗传学的最新研究进展, 涵盖了包括分子模型、非模式植物的研究及物种与环境的关系等多个领域^[1]。本文通过介绍生态表观遗传学的提出背景, 分析生态表观遗传学与传统遗传学、表观遗传学的

收稿日期: 2019-05-24; 修回日期: 2019-06-27

基金项目: 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(091); 国家自然科学基金项目(31871220)

*通信作者: E-mail: wangyu@nefu.edu.cn; Tel: 0451-82191783

关系,综合阐述生态表观遗传学的研究方法和研究进展,并对该领域的研究前景加以展望。

1 生态表观遗传学背景

1.1 表观遗传学

表观遗传是在不改变 DNA 序列的情况下发生的基因表达的可遗传变化^[2],目前已经发现了四种方式可以对其加以调控,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 调控。本文以研究得比较清晰的 DNA 甲基化为例介绍生态表观遗传学的研究进展。

DNA 甲基化是一种在胞嘧啶第五位碳原子上增加一个甲基的共价修饰过程,主要发现于 CpG 二核苷酸区,其中体细胞通过有丝分裂将甲基化模式传递给子代细胞,而生殖细胞中仅有少数甲基化区域可以传递给子代。在植物基因组内,通常有三种甲基化形式——CG、CHG、CHH(H=C、A 或 T),其中维持不同类型的 DNA 甲基化传递给子代细胞所需的甲基转移酶也是不同的。MET1 维持 CG 类型的甲基化,CMT3 维持 CHG 类型的甲基化,CHH 类型的甲基化由 DRM2 或 CMT2 所维持。在功能上,DNA 甲基化主要发生在与重要的顺式作用元件(如启动子)邻近的位置,起到转录阻遏的作用^[3]。同时,DNA 甲基化还可以通过抑制 DNA 串联重复序列和转座子的表达来维持基因组的稳定性^[4-5]。

1.2 生态表观遗传学

随着表观遗传的机制研究更加深入,研究者日益发现表观遗传与自然环境之间具有很大的关联性。1998 年,Richards Lab 开始将表观遗传学的有

关知识与生态环境相结合,利用分子生物学和基因组学的有关知识研究自然环境下个体或物种遗传变异的普遍规律^[6]。目前,基于生态遗传学和表观遗传学相关领域的研究,已经提出了生态表观遗传学的基本框架(图 1)。研究发现,表观遗传可以通过两个途径推动自然种群中的微观进化:一方面,与遗传变异相似,表观遗传变异可导致基因表达量发生改变,其生物个体的相应表现型也随之发生改变,进而影响个体与环境之间的相互作用。在自然选择的压力下,适应环境的个体逐渐被保留下来,物种逐渐产生适应性进化,其表观修饰也会被保留下来。另一方面,不同于遗传变异,表观遗传变异可以受个体与生态环境之间的相互作用直接产生^[8-12],因此这对于物种进化提供了一个附加的加速途径。

2 生态表观遗传学所关注的热点问题和研究进展

2.1 遗传变异和表观遗传变异

2.1.1 表观遗传变异对遗传变异的影响

表观遗传的变异可以影响遗传变异。在植物体内,大多数的小 RNA 与转座子序列互补,通过 RdDM (RNA-directed DNA methylation) 途径^[13]指导转座子序列甲基化。由于 DNA 甲基化与转座子的沉默有关,因而 DNA 甲基化水平的改变可以通过调控转座子的活性进而引发 DNA 序列的改变。DNA 甲基化水平的降低会导致转座子移动频率增加,转座子的跳跃则可能导致 DNA 序列的改变,产生遗传变异。此外,若移动的转座子插入到基因的启动子区,招募此位点 DNA 甲基化,还会影响

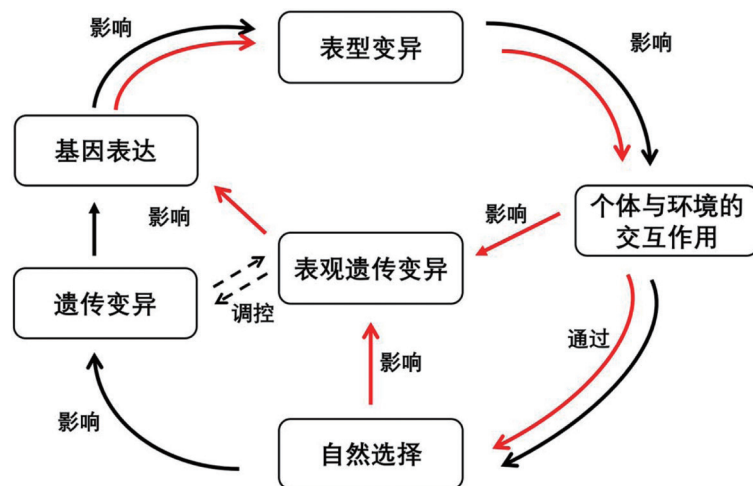


图1 生态表观遗传学(红箭头)与生态遗传学(黑箭头)示意图^[7]

基因的表达^[14-15]。

2.1.2 遗传变异对表观遗传变异的影响

与表观遗传相关的基因发生突变也会对表观遗传变异产生重要的影响。在某一个拟南芥突变积累系 (mutation accumulation lines, MA lines) 中, 编码 DNA 甲基转移酶 MEE57 的基因发生了单碱基的突变, 这种突变导致 CG 区的表观突变速率加快。30 代后, 该株系的甲基化差异比其他株系高了将近 40%^[16]。另一项研究表明, *ddm1* 突变体的后代中 CG 甲基化绝大多数被抹去, 而当 *ddm1* 突变体恢复至野生型时, CG 甲基化的恢复需要经历很长时间。因此, 获得的这种低甲基化的状态可以在存在原先表观遗传因子的情况下跨代遗传下去^[17], 这种现象也同时发生于 MET1 的无效突变导致的去甲基化过程中^[18]。

总的来说, 表观遗传变异通过调控转座子活性产生新的遗传变异, 同时也受到遗传变异的调控。然而, 随着对非模式物种的研究逐渐深入, 研究者发现环境的改变也可以诱发表观遗传变异, 产生与环境相适应的表观基因组, 这一观点在下文中会更加以更深入描述。

2.2 自然种群中表观遗传变异的多样性

目前, 全基因组甲基化测序 (whole-genome bisulfite sequencing, WGBS) 可以提供基因组上胞嘧啶的甲基化信息^[19], 但这种方法只适用于模式生物。从物种基因组的角度来看, DNA 甲基化在植物种内和种间差异很大^[20-22]。通过研究拟南芥^[23-24]和水稻^[25-27]发现, 不同株系间 DNA 甲基化是存在差异的, DNA 甲基化差异取决于 DNA 甲基化类型 (CG、CHG、CHH) 和基因序列类型 (启动子、转座子、外显子)。另外, Seymour 等^[28]发现, 在十字花科和禾本科中, 位于基因体 (gene body) 和转座子上的 DNA 甲基化模式存在差异: 位于转座子上的甲基化在物种间并不保守, 然而基因体序列上的甲基化却在物种间表现出很强的保守性。

其次, DNA 甲基化受遗传调控, 环境改变、随机的表观突变、遗传漂变以及自然选择都可能导致变异, 对于自然条件下表观遗传变异的理解应该从多角度、多方面去认识。目前已知表观遗传变异与物种栖息地环境和群体分化之间有很大程度的关联: (1) 从栖息地地缘距离较大的群体发现, 其 DNA 甲基化的变异程度通常高于 DNA 序列的变异程度^[29-34]; (2) 物种表观遗传的变异通常与生态因子有关联; (3) 部分由环境诱导的表观遗传修饰与

遗传模式无关^[32-35]。

2.3 表观遗传变异与个体表型

在生态表观遗传学研究领域, 将可遗传的表观遗传变异与那些与生态环境相关的表型变异建立起联系尤为重要。只有当自然环境下自发产生的表观遗传变异能影响个体的表型, 进而影响个体适应环境和物种进化方向, 那么才能说明在自然环境下表观遗传变异对个体表型的塑造发挥着重要作用。例如, 柳穿鱼草在自然环境下自发的表观突变可以显著影响花的形态特征, *Lcyc* 基因的甲基化水平升高对 *Lcyc* 基因的表达起到了抑制作用, 进而使花形态由两侧对称型变为辐射对称型^[36]。在研究番茄成熟过程时同样发现, *Cnr* 位点的 *SBP-box* 基因启动子的自发 DNA 甲基化与果实成熟有密切关联, 证明了自发的表观遗传变异可以通过影响部分基因的表达从而影响个体表型^[37]。

然而在影响表型变异的过程中, 遗传变异和表观遗传变异往往是同时发挥作用的, 只有将表观遗传变异独立出来才能印证表观遗传对表型的特殊贡献。表观遗传重组近交系 (epigenetic recombinant inbred lines, epiRILs) 通常用来研究表观遗传变异对表型造成的影响。低甲基化状态的 *ddm1* 突变型拟南芥与野生型拟南芥杂交得到 F1 代, F1 代与野生型拟南芥回交, 得到 DDM1/DDM1。F2 代的纯合体 DDM1/DDM1 通过单粒选法自交六代, 得到了成百上千个具有近似序列, 但 DNA 甲基化程度和表型存在差异且稳定遗传的群体^[38-39]。这样的群体就可以不考虑 DNA 序列的变异因素, 评估表观遗传变异给表型带来的影响。研究者根据 *ddm1*-epiRILs 的连锁遗传图谱确定了差异甲基化区域 (different methylation regions, DMRs), 并由此解释了根长和开花时间不同的原因^[39]。

2.4 表观遗传与环境适应

表型可塑性是指相同基因型的个体在不同环境下表现出不同表型的能力, 是个体对异质环境的适应机制^[40]。研究发现, 除遗传变异因素外, 环境的改变也可介导表观遗传变异来产生表型可塑性。

2.4.1 非生物因子与表观遗传变异

当环境中光照、温度、降水等非生物因子发生改变时, 可直接诱导体内产生表观遗传变异来应对这些变化。1001 表观基因组计划挑选了全球分布的 1 028 种具有遗传多样性和地理多样性的拟南芥个体, 通过测序对其甲基化整体水平进行分析发现, 不同地理生境下产生不同水平的 DNA 甲基化, 高

甲基化植株主要发现在德国, 而低甲基化植株却随机分布。与此同时, 不同类型的甲基化水平与气候同样存在相关性, 转座子上的甲基化水平与降水量呈正相关而与温度呈负相关。这显示植物体在响应不同的气候条件时, 产生了相应的表观遗传变异^[41]。

2.4.2 生物因子与表观遗传变异

生物与生物之间的相互作用也可使个体产生表观遗传变异。Herrera 和 Bazaga^[42]发现紫花地丁在受到动物长期取食的胁迫时, 表观基因组会发生改变, 产生相应的防御机制。某些植物产生的组蛋白去乙酰化酶的抑制剂甚至可以诱导邻近物种产生高乙酰化的区域, 对其表观遗传造成影响^[43]。此外, 植物在与生物因子或非生物因子第一次发生相互作用后, 可以使植物在未来第二次接触时获得更快更强烈的反应^[44]。

2.4.3 表观遗传变异的遗传稳定性

遗传变异可以通过 DNA 的准确复制遗传给子代, 研究发现, 由环境诱导的表观遗传变异也可能遗传给后代。在有丝分裂过程中, DNA 甲基化的变化可以稳定遗传。但在减数分裂的过程中, 在相对短期的环境诱导下产生的表观遗传变异存在表观遗传的重置^[45], DNA 甲基化的变异通常不能够在跨代遗传中稳定遗传下去。

研究显示, 由茉莉酸和水杨酸诱导的单性生殖蒲公英的 DNA 甲基化改变在第一代中稳定遗传, 但在后续几代中遗传能力减弱, 只在少数基因位点上保持强的遗传效应^[46]。Wibowo 等^[47]研究发现, 拟南芥在反复的高盐胁迫影响下, 基因组中某些特定的区域(如转座子)发生 DNA 甲基化的改变, 产生对高盐环境的抗性, 并且可以遗传给后代。此外, 研究显示, 这种甲基化的改变主要通过雌配子遗传给子代, 可能是由于雄配子中的强活性的 DNA 糖基化酶使得甲基化在配子发生过程中被重置^[48-49]。然而, 当外界的高盐胁迫消失后, DNA 甲基化的变化和表型变化在后面几代中却逐渐消失^[47]。以上实验都证明了与遗传变异不同, 因短期环境诱导下产生的表观遗传变异具有遗传不稳定性特点, 这对于未来甲基化或去甲基化机制的研究具有指导意义。

2.5 表观修饰的一个重要位点 NMR19-4

表观遗传变异已经被认为有助于物种适应不断变化的环境, 但是目前缺乏自然环境下自发产生的表观等位基因促进物种产生适应性进化的证据。He 等^[50]发现了逆转录因子 NMR19-4 (naturally occurring

DNA methylation variation region 19-4)。NMR19-4 位于 PPH 基因的上游, NMR19-4 的高甲基化可以抑制 PPH 基因的表达。而 PPH 基因负责编码叶绿素降解酶, 该酶在叶片衰老的调控中发挥重要作用, 所以 NMR19-4 的高甲基化最终将减缓叶片的衰老。He 等^[50]进一步收集了间冰期和目前全球各个位点的 19 种气象因子 bio1~bio19 (表 1), 与拟南芥甲基化做相关性分析后发现, NMR19-4 甲基化与 bio9 (最干旱季节的平均温度)相关性最显著, 呈负相关, 即随着当地温度的升高, NMR19-4 的甲基化随之减少或被删除。

那么, 导致 NMR19-4 随温度升高而发生的去甲基化这一现象的原因何在? 研究者从生态适应的视角解释了这一现象。首先, NMR19-4 的去甲基化加速了叶绿素的降解, 降低了叶片的光合作用, 从而降低了蒸腾作用对水分的消耗, 使得植物能够在干旱的环境下得以生长; 其次, NMR19-4 的去甲基化加速了叶片衰老, 缩短了叶片的生活周期, 使叶片避开炎热、干燥的环境。NMR19-4 的发现和生态相关性有力地证明了表观遗传在生态环境中的重要性, 为全球变暖的评估提供了研究可能。笔者认为, 生态表观遗传学作为一门新兴学科, 许多问题尚未厘清, 该项工作很好地运用了表观遗传学与生物信息学的实验方法, 为今后生态表观遗传研究提供了新的研究思路和方法, 是一项非常有意义的工作。

2.6 表观遗传与物种进化

表观遗传在影响个体对环境产生相应适应性变异的同时, 对于物种自身的进化也产生了巨大的影响^[51]。通常情况下, 物种进化依赖于可遗传的表型变异, 即由遗传变异和表观遗传变异同时提供。自发形成的表观遗传变异对于物种进化的影响取决于表观遗传变异的速率、稳定性以及所造成的表型变化的分布^[52]。若自发的表观遗传变异的速率快于基因的变异速率, 那么表观遗传变异对于进化的方向就起着主导作用, 造成的表型变化也是先由表观遗传变化驱动的, 随后再被遗传编码^[52-53]。同时, 近年来产生了越来越多的有关不同物种对环境响应产生的表观修饰的数据, 而对这些数据进行生物信息学分析可能会帮助我们更加深入地理解物种进化的方式。

3 现代生态表观遗传学研究方法

随着研究体系(如 epiRILs)的发展, 以及分子

表1 19种气象因子的中英文释义

气象因子	英文释义	中文释义
Bio1	Annual Mean Temperature	年平均温度
Bio2	Mean Diurnal Range (Mean of monthly (max temp - min temp))	平均昼夜温差
Bio3	BIO2/BIO7 ($\times 100$)	平均昼夜温差/年温度极值 $\times 100$
Bio4	Temperature Seasonality (standard deviation $\times 100$)	季节性温度
Bio5	Max Temperature of Warmest Month	最炎热月份的最高温
Bio6	Min Temperature of Coldest Month	最寒冷月份的最低温
Bio7	Temperature Annual Range (BIO5-BIO6)	年温度极值
Bio8	Mean Temperature of Wettest Quarter	最潮湿月份的平均温度
Bio9	Mean Temperature of Driest Quarter	最干旱月份的平均温度
Bio10	Mean Temperature of Warmest Quarter	最炎热季节的平均温度
Bio11	Mean Temperature of Coldest Quarter	最寒冷季节的平均温度
Bio12	Annual Precipitation	年平均降水量
Bio13	Precipitation of Wettest Month	最潮湿月份的降水量
Bio14	Precipitation of Driest Month	最干旱月份的降水量
Bio15	Precipitation Seasonality (Coefficient of Variation)	季节性降水量
Bio16	Precipitation of Wettest Quarter	最潮湿季节的降水量
Bio17	Precipitation of Driest Quarter	最干旱季节的降水量
Bio18	Precipitation of Warmest Quarter	最炎热月份的降水量
Bio19	Precipitation of Coldest Quarter	最寒冷月份的降水量

实验技术和生物信息技术的迅猛提高, 人们对表观遗传学有了更加深入的理解。在生态表观遗传学领域, 甲基化敏感标记是一个十分重要的工具, 例如 MS-AFLP (methylation sensitive AFLP)^[54] 是在标准的分子标记技术 AFLP 基础上进行改进的, 使用具有对甲基化特异性的限制性内切酶, 可以检测 DNA 序列中甲基化的不同。因其可以快速提供表观遗传的印记, 所以在某些情况下可以作为研究自然种群中表观遗传变异的出发点。这项技术现已成功应用于比较不同植物^[54-55] 或真菌^[56] 的甲基化模式差异。

随着测序手段的进步和测序价格的降低, 能够提供基因组甲基化信息的全基因组亚硫酸氢盐测序 (WGBS) 技术正逐渐取代 MS-AFLP 技术, 成为研究 DNA 甲基化变异的又一重要工具。然而, WGBS 只能被应用在模式物种中, 不能够很好地应用于非模式物种的研究, 所以研究者发明了简化基因组甲基化测序 (reduced representation bisulfite sequencing, RRBS), 不需要参考基因组, 可以应用于非模式物种的研究。RRBS 首先被应用在哺乳动物中富含 CpG 岛的启动子区域, 这些启动子通常会影响基因表达^[57]。使用偏好于 GC 含量高的限制性内切酶 (MspI) 可以发现基因组上 80%~90% 的 CpG 岛^[58], 再对其进行亚硫酸盐转化和 PCR 扩增进行测序,

虽然降低了测序量, 但对与功能相关的 CpG 岛、启动子区域的甲基化检测仍可达到单碱基的分辨率。

然而, RRBS 在用于非模式物种的研究过程中仍存在不少问题。与差异甲基化位点 (different methylation positions, DMPs) 相比, 在基因启动子区的 DMRs 更容易影响转录活性。但是在 RRBS 测序过程中, 基因组被酶切成小于 500 bp 的片段, 这些片段只含有少量的胞嘧啶位点, 发现的 DMRs 不具有统计学意义, 因此只能用于发现 DMPs。另外, RRBS 技术在发现甲基化区域上也存在局限性, 只能发现启动子或转录 5' 末端的区域^[59]。综上发现, 虽然 RRBS 在模式物种向非模式物种的过渡中起到了一定的贡献, 但是如果缺少完整注释的参考基因组, 很难确定 RRBS 测序得到的片段与启动子区域是否有重叠, 因此, 进一步丰富自然界物种的基因组资源将有助于我们更好地理解表观遗传机制。

随着高通量测序的不断进步, 由此得到的大量有关表观遗传学的数据亟需进行处理和分析。故而一些生物信息学工具和数学统计算法逐渐被开发出来, 使得数据的分析处理变得更加高效。Jühling 等^[60] 使用了一种打分简单、分割快速的算法, 开发了名叫 metilene 的数学模型发现了 DMRs (差异甲基化区域)。Hagmann 等^[61] 则第一次使用隐马尔可夫模型 (hidden Markov model, HMM) 确定了甲

基化区域。Christoph Bock 在第 40 届植物学研讨会上强调了开放的生物数据库信息的重要性, 开放的数据库信息能够使研究结论具有更好的再现性和可比性。

4 生态表观遗传研究的挑战

虽然对生态表观遗传学的认识上在近近年来已经取得了很大的进步, 但是在生态表观遗传学领域依然存在不少挑战和困难。

首先, 研究模式生物生态表观遗传得到的结论不能完全应用于非模式生物中, 例如, 拟南芥等模式生物的基因组和表观基因组对大多数植物来说并不是典型的。研究发现, 转座子对植物基因表达存在明显的表观遗传调控, 对于基因组较大的植物来说, 转座子数量更多且倾向于平均分布, 而拟南芥基因组上的转座子很少, 且集中在着丝点附近^[62]。

其次, 转座子在近缘物种中的进化也不是完全保守^[63], 不同种类的植物拥有不同的转座子, 就可能特异地插入到不同基因组中, 例如, 核质巨 DNA 病毒 (NCLDV) 只插入到非种子植物的基因组中^[64]; Helitrons (以滚环形式复制的转座子) 特异地插入到玉米基因组, 参与了玉米基因组中 25% 的基因的表达过程^[65]。

5 展望

达尔文的自然选择学说认为, 基因的遗传变异和自然选择作用是物种应对环境变化的主要动力, 这一发现被誉为 19 世纪自然科学三大发现之一。然而, 最新研究发现, 环境的改变可以介导表观遗传变异使个体表型发生适应性改变, 并且造成的这种表型变异是可以遗传给子代的。由此, 拉马克的“获得性遗传”学说开始重新被人们重视起来。

自然环境中的生物体长期暴露于多种环境信号中, 常常对环境的动态变化可以作出适当的反应, 因此, 生态环境提供了一个独特的机会来发现有关表观遗传变异的信息, 这些信息是无法从实验室中获取的。近些年来, 研究者开始将基因组学与分子生物学相结合, 更好地发现特定的具有遗传背景的背景的表观遗传变异位点的位置以及该位点与个体表型、环境因子的相关性, 有力地证明了表观遗传变异在物种与生态关系中所起的作用。

随着研究体系的扩大, 丰富基因组资源变得越来越重要。1001 表观基因组计划建立了公共数据库, 存储了全球一千余种拟南芥甲基化、转录组、SNP

等信息, 为研究者发现与环境因子相关的 DMRs 提供了便利。与此同时, 许多生态表观遗传学家也开始为他们研究的物种创造基因组资源, 并在研究中开始使用新的工具, 诸如 RRBS 测序在非模式生物中的应用、利用数学模型确定 DMRs。这便于我们深入地了解表观遗传机制, 推动生态表观遗传学进一步发展。

[参 考 文 献]

- [1] Heer K, Mounger J, Boquete MT, et al. The diversifying field of plant epigenetics. *New Phytol*, 2018, 217: 988-92
- [2] Wolffe AP, Guschin D. Chromatin structural features and targets that regulate transcription. *J Struct Biol*, 2000, 129: 102-22
- [3] Orphanides G, Reinberg D. A unified theory of gene expression. *Cell*, 2002, 108: 439-51
- [4] Bestor TH. The host defence function of genomic methylation patterns. *Novartis Found Symp*, 1998, 214: 187-95
- [5] Hedges DJ, Deininger PL. Inviting instability: transposable elements, double-strand breaks, and the maintenance of genome integrity. *Mutat Res*, 2007, 616: 46-59
- [6] Richards CL, Alonso C, Becker C, et al. Ecological plant epigenetics: evidence from model and non-model species, and the way forward. *Ecol Lett*, 2017, 20: 1576-90
- [7] Bosssdorf O, Richards CL, Pigliucci M. Epigenetics for ecologists. *Ecol Lett*, 2008, 11: 106-15
- [8] Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, 2005, 308: 1466-9
- [9] Cropley JE, Suter CM, Beckman KB, et al. Germ-line epigenetic modification of the murine A_{vy} allele by nutritional supplementation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 17308-12
- [10] Fieldes MA, Amyot LM. Epigenetic control of early flowering in flax lines induced by 5-azacytidine applied to germinating seed. *J Heredity*, 1999, 90: 199-206
- [11] Richards EJ. Inherited epigenetic variation--revisiting soft inheritance. *Nat Rev Genet*, 2006, 7: 395-401
- [12] Whitelaw NC, Whitelaw E. How lifetimes shape epigenotype within and across generations. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: R131-7
- [13] Matzke MA, Mosher RA. RNA-directed DNA methylation: an epigenetic pathway of increasing complexity. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 394-408
- [14] Paszkowski J, Grossniklaus U. Selected aspects of transgenerational epigenetic inheritance and resetting in plants. *Curr Opin Plant Biol*, 2011, 14: 195-203
- [15] O'Malley RC, Ecker JR. Epiallelic variation in *Arabidopsis thaliana*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2012, 77: 135-45
- [16] Becker C, Hagemann J, Müller J, et al. Spontaneous epigenetic variation in the *Arabidopsis thaliana* methylome. *Nature*, 2011, 480: 245-9
- [17] Kakutani T, Munakata K, Richards EJ, et al. Meiotically

- and mitotically stable inheritance of DNA hypomethylation induced by *ddm1* mutation of *Arabidopsis thaliana*. *Genetics*, 1999, 151: 831-8
- [18] Saze H, Mittelsten Scheid O, Paszkowski J. Maintenance of CpG methylation is essential for epigenetic inheritance during plant gametogenesis. *Nat Genet*, 2003, 34: 65-9
- [19] Cokus SJ, Feng S, Zhang X, et al. Shotgun bisulphite sequencing of the *Arabidopsis* genome reveals DNA methylation patterning. *Nature*, 2008, 452: 215-9
- [20] Alonso C, Pérez R, Bazaga P, et al. Individual variation in size and fecundity is correlated with differences in global DNA cytosine methylation in the perennial herb *Helleborus foetidus* (Ranunculaceae). *Am J Bot*, 2014, 101: 1309-13
- [21] Alonso C, Pérez R, Bazaga P, et al. Global DNA cytosine methylation as an evolving trait: phylogenetic signal and correlated evolution with genome size in angiosperms. *Front Genet*, 2015, 6: 4
- [22] Niederhuth CE, Bewick AJ, Ji L, et al. Widespread natural variation of DNA methylation within angiosperms. *Genome Biol*, 2016, 17: 194
- [23] Schmitz RJ, Schultz MD, Urich MA, et al. Patterns of population epigenomic diversity. *Nature*, 2013, 495: 193-8
- [24] Kawakatsu T, Huang SC, Jupe F, et al. Epigenomic diversity in a global collection of *Arabidopsis thaliana* accessions. *Cell*, 2016, 166: 492-505
- [25] He G, Zhu X, Elling AA, et al. Global epigenetic and transcriptional trends among two rice subspecies and their reciprocal hybrids. *Plant Cell*, 2010, 22: 17-33
- [26] Li X, Zhu J, Hu F, et al. Single-base resolution maps of cultivated and wild rice methylomes and regulatory roles of DNA methylation in plant gene expression. *BMC Genomics*, 2012, 13: 300
- [27] Chodavarapu RK, Feng S, Ding B, et al. Transcriptome and methylome interactions in rice hybrids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 12040-5
- [28] Seymour DK, Koenig D, Hagmann J, et al. Evolution of DNA methylation patterns in the Brassicaceae is driven by differences in genome organization. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004785
- [29] Lira-Medeiros CF, Parisod C, Fernandes RA, et al. Epigenetic variation in mangrove plants occurring in contrasting natural environment. *PLoS One*, 2010, 5: e10326
- [30] Herrera CM, Bazaga P. Epigenetic differentiation and relationship to adaptive genetic divergence in discrete populations of the violet *Viola cazorlensis*. *New Phytol*, 2010, 187: 867-76
- [31] Medrano M, Herrera CM, Bazaga P. Epigenetic variation predicts regional and local intraspecific functional diversity in a perennial herb. *Mol Ecol*, 2014, 23: 4926-38
- [32] Schulz B, Eckstein RL, Durka W. Epigenetic variation reflects dynamic habitat conditions in a rare floodplain herb. *Mol Ecol*, 2014, 23: 3523-37
- [33] Foust CM, Preite V, Schrey AW, et al. Genetic and epigenetic differences associated with environmental gradients in replicate populations of two salt marsh perennials. *Mol Ecol*, 2016, 25: 1639-52
- [34] Richards CL, Schrey AW, Pigliucci M. Invasion of diverse habitats by few Japanese knotweed genotypes is correlated with epigenetic differentiation. *Ecol Lett*, 2012, 15: 1016-25
- [35] Gugger PF, Fitz-Gibbon S, Pellegrini M, et al. Species-wide patterns of DNA methylation variation in *Quercus lobata* and their association with climate gradients. *Mol Ecol*, 2016, 25: 1665-80
- [36] Cubas P, Vincent C, Coen E. An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. *Nature*, 1999, 401: 157-61
- [37] Manning K, Tör M, Poole M, et al. A naturally occurring epigenetic mutation in a gene encoding an SBP-box transcription factor inhibits tomato fruit ripening. *Nat Genet*, 2006, 38: 948-52
- [38] Zhang YY, Fischer M, Colot V, et al. Epigenetic variation creates potential for evolution of plant phenotypic plasticity. *New Phytol*, 2013, 197: 314-22
- [39] Cortijo S, Wardenaar R, Maria Colomé-Tatché M, et al. Mapping the epigenetic basis of complex traits. *Science*, 2014, 343: 1145-8
- [40] 刘乐乐, 杜宁, 裴翠萍, 等. 植物群体表观遗传学研究进展. *生态学杂志*, 2017, 36: 2615-22
- [41] Kawakatsu T, Huang SC, Jupe F, et al. Epigenomic diversity in a global collection of *Arabidopsis thaliana* accessions. *Cell*, 2016, 166: 492-505
- [42] Herrera CM, Bazaga P. Untangling individual variation in natural populations: ecological, genetic and epigenetic correlates of long-term inequality in herbivory. *Mol Ecol*, 2011, 20: 1675-88
- [43] Venturelli S, Belz RG, Kämper A, et al. Plants release precursors of histone deacetylase inhibitors to suppress growth of competitors. *Plant Cell*, 2015, 27: 3175-89
- [44] Conrath U, Pieterse CM, Mauch-Mani B. Priming in plant-pathogen interactions. *Trends Plant Sci*, 2002, 7: 210-6
- [45] Gutierrez-Marcos JF, Dickinson HG. Epigenetic reprogramming in plant reproductive lineages. *Plant Cell Physiol*, 2012, 53: 817-23
- [46] Verhoeven KJF, Verbon EH, van Gurp TP, et al. Intergenerational environmental effects: functional signals in offspring transcriptomes and metabolomes after parental jasmonic acid treatment in apomictic dandelion. *New Phytol*, 2018, 217: 871-82
- [47] Wibowo A, Becker C, Marconi G, et al. Hyperosmotic stress memory in *Arabidopsis* is mediated by distinct epigenetically labile sites in the genome and is restricted in the male germline by DNA glycosylase activity. *Elife*, 2016, 5: e13546
- [48] Kim MY, Zilberman D. DNA methylation as a system of plant genomic immunity. *Trends Plant Sci*, 2014, 19: 320-6
- [49] Zhang H, Zhu JK. Active DNA demethylation in plants and animals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2012, 77: 161-73
- [50] He L, Wu W, Zinta G, et al. A naturally occurring epiallele associates with leaf senescence and local climate adaptation in *Arabidopsis* accessions. *Nat Commun*, 2018, 9: 460

- [51] Banta JA, Richards CL. Quantitative epigenetics and evolution. *Heredity*(Ebinb), 2018, 121: 210-24
- [52] Kronholm I, Collins S. Epigenetic mutations can both help and hinder adaptive evolution. *Mol Ecol*, 2016, 25: 1856-68
- [53] Klironomos FD, Berg J, Collins S. How epigenetic mutations can affect genetic evolution: model and mechanism. *Bioessays*, 2013, 35: 571-8
- [54] Cervera MT, Ruiz-García L, Martínez-Zapater JM. Analysis of DNA methylation in *Arabidopsis thaliana* based on methylation-sensitive AFLP markers. *Mol Genet Genomics*, 2002, 268: 543-52
- [55] Salmon A, Ainouche ML, Wendel JF. Genetic and epigenetic consequences of recent hybridization and polyploidy in *Spartina* (Poaceae). *Mol Ecol*, 2005, 14: 1163-75
- [56] Reyna-López GE, Simpson J, Ruiz-Herrera J. Differences in DNA methylation patterns are detectable during the dimorphic transition of fungi by amplification of restriction polymorphisms. *Mol Gen Genet*, 1997, 253: 703-10
- [57] Meissner A, Gnirke A, Bell GW, et al. Reduced representation bisulfite sequencing for comparative high-resolution DNA methylation analysis. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33: 5868-77
- [58] Smith ZD, Gu H, Bock C, et al. High-throughput bisulfite sequencing in mammalian genomes. *Methods*, 2009, 48: 226-32
- [59] Paun O, Verhoeven KJF, Richards CL. Opportunities and limitations of reduced representation bisulfite sequencing in plant ecological epigenomics. *New Phytol*, 2019, 221: 738-42
- [60] Jühling F, Kretzmer H, Bernhart SH, et al. Metilene: fast and sensitive calling of differentially methylated regions from bisulfite sequencing data. *Genome Res*, 2016, 26: 256-62
- [61] Hagemann J, Becker C, Müller J, et al. Century-scale methylome stability in a recently diverged *Arabidopsis thaliana* lineage. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1004920
- [62] Rensing SA, Lang D, Zimmer AD, et al. The *Physcomitrella* genome reveals evolutionary insights into the conquest of land by plants. *Science*, 2008, 319: 64-9
- [63] Seymour DK, Koenig D, Hagemann J, et al. Evolution of DNA methylation patterns in the *Brassicaceae* is driven by differences in genome organization. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004785
- [64] Maumus F, Epert A, Nogué F, et al. Plant genomes enclose footprints of past infections by giant virus relatives. *Nat Commun*, 2014, 5: 4268
- [65] Barbaglia AM, Klusman KM, Higgins J, et al. Gene capture by *Helitron* transposons reshuffles the transcriptome of maize. *Genetics*, 2012, 190: 965-75