

真菌表观遗传学研究进展

邱立友* 余 翠 戚元成 高玉千 申进文

(河南农业大学生命科学院, 郑州 450002)

摘要 自 1986 年在粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*)中首次发现真菌所特有的真核生物基因沉默机制重复序列诱导的点突变(repeat-induced point mutation, RIP)以来, 在真菌中又相继发现了减数分裂前诱导的甲基化(methylation induced premeiotically, MIP)、压制(quelling)和非配对 DNA 介导的减数分裂沉默(meiotic silencing by unpaired DNA, MSUD)等 RNA 沉默现象。另外, 在真菌中也发现存在有与高等动植物中相似的 DNA 甲基化、RNA 干扰和染色质重塑等表观遗传现象。对真菌表观遗传学的深入研究不仅丰富和推动了真核生物表观遗传学的内容和发展, 也极大地促进了真菌系统进化的研究和转基因沉默问题的解决。

关键词 真菌; 表观遗传; 重复序列诱导的点突变; 减数分裂前诱导的甲基化; DNA 甲基化

地球上估计存在有 100 万种真菌, 其中已报道的约有 10 万种。真菌不仅在工农业生产、医药、环境等领域对人类产生深刻的影响, 而且相对于动植物等其他真核生物, 因其细胞结构、代谢机制、基因组结构简单而在生物科学研究中广泛应用。自 1986 年在粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*)中首次发现真菌所特有的真核生物基因沉默机制——重复序列诱导的点突变(repeat-induced point mutation, RIP)^[1]以来, 真菌的表观遗传学现象及其机理逐渐被揭示和了解, 这些研究结果也促进了高等动植物表观遗传学的发展。表观遗传学是研究在没有 DNA 序列改变的情况下发生的可遗传的表型变化的一门科学, 主要研究内容包括 DNA 甲基化、基因沉默、基因组印记和染色质重塑等。真菌表观遗传学研究几乎涉及了表观遗传学所有领域, 本文对真菌表观遗传学的研究进展作一简要综述。

1 真菌 DNA 甲基化

1.1 真菌 DNA 甲基化特点

DNA 甲基化是研究最为透彻的表观遗传机制。与高等动植物相比, 大多数真菌基因组 DNA 中胞嘧啶甲基化程度很低或不存在甲基化, 只有少数真菌胞嘧啶甲基化程度较高(表 1)。因此, 和高等动植物相比, 甲基化对于真菌可能并非必须是必须的^[2]。

真菌 DNA 甲基化位置与植物相同而与哺乳动物不同。在哺乳动物中, 除位于第一外显子区域的 CpG 岛外, 基因组中约 75% 的 CpG 二核苷酸被甲基化, 其编码序列也常发生甲基化^[8]。

Table 1 Genomic methylcytosine content of several fungi

| Fungi | Methylcytosine content (%) | References |
|------------------------------------|----------------------------|------------|
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | 0 | [3] |
| <i>Apodachlya sp.</i> | ≤ 0.1 | [4] |
| <i>Schizosaccharomyces pombe</i> | ≤ 0.1 | |
| <i>Aspergillus nidulans</i> | ≤ 0.1 | |
| <i>Sporotrichum dimorphosporum</i> | ≈ 0.2 | |
| <i>Phycomyces blakesleeianus</i> | ≈ 0.5 | |
| <i>Aspergillus flavus</i> | 0.25 | [5] |
| <i>Physarum polycephalum</i> | 1 | [6] |
| <i>N. crassa</i> | 2 | [7] |

丝状真菌和植物基因组的甲基化主要发生在转座子和其他重复序列, 大部分基因组并不存在甲基化, 包括 CpG 二核苷酸。粗糙脉孢菌基因组中的重复 DNA 序列相对比较少, 大约占 8%, 其中约 81% 发生甲基化^[9]。脉孢菌等真菌基因组中的重复序列的甲基化往往与 RIP 有关, 而有些真菌如粪盘菌(*Ascobolus immersus*)中则存在另一种甲基化机制——减数分裂前诱导的甲基化(methylation induced premeiotically, MIP)。

1.2 RIP

RIP 是真菌特有的一个有效检查重复序列并使之发生突变的过程, 由 Selker 等^[1]于 1986 年在脉孢菌中发现。用脉孢菌染色体的 ζ - η 区(ζ 和 η 分别为 5S RNA 的基因, 二者序列高度相似且位于同一染色体上)研究 DNA 序列对 DNA 甲基化的诱导作用, 结果

收稿日期: 2008-10-08 接受日期: 2009-02-11

* 通讯作者。Tel: 0371-63555175, Fax: 0371-63554528, E-mail:

qliyou@henau.edu.cn

发现在脉孢菌生活史的有性阶段,二个不同交配型的单核菌丝融合后,在核融合前,二个不同交配型的核处于同一原生质中时,重复序列很不稳定,尤其是前后连锁的重复序列容易缺失或发生新始甲基化(*de novo methylation*),而不连锁的重复序列发生修饰的几率相对低些。相反,单拷贝序列在整个生活史都是稳定的。重复序列的变化是由于其中的 G:C 发生转换突变成为 A:T^[1]。

全基因组分析表明,粗糙脉孢菌基因组的甲基化绝大多数与 RIP 有关,在发生 RIP 的序列中,80% 以上的胞嘧啶被甲基化。触发 RIP 的二个重复序列既可以位于不同染色体上,也可以位于同一条染色体上,当二个重复序列的长度超过约 400 bp (或不连锁的重复序列超过约 1 kb)、相似性大于 80%,即可发生 RIP^[10]。但在脉孢菌中也存在一些不发生 RIP 的重复基因,如绝大多数 rRNA 和 tRNA 基因的序列^[11]。通过 RIP,脉孢菌序列中约 30% 的 G:C 对突变成为 A:T 对,其主要发生在 CpA 二核苷酸,使 CpA 转换成为 TpA,从而形成富 T+A 片段。RIP 突变的序列在营养细胞中常常引起 DNA 甲基化导致基因沉默,有时这种甲基化不仅包括重复序列自身,还会延伸至重复序列之外。

除脉孢菌中外,在其他真菌中也先后发现有 RIP,如子囊菌鹅柄孢壳菌(*Podospora anserina*)和稻瘟病菌(*Magnaporthe grisea*)、子囊菌中的无性态真菌曲霉(*Aspergillus*)^[12]包括米曲霉(*A. oryzae*)、黑曲霉(*A. niger*)、构巢曲霉(*A. nidulans*)和烟曲霉(*A. fumigatus*)以及产黄青霉(*Penicillium chrysogenum*)和谷类炭疽病菌(*Colletotrichum cereale*)^[13,14]等、担子菌花药黑粉菌(*Microbotryum violaceum*)。与粗糙脉孢菌相比,其他真菌的 RIP 比较温和,许多重复序列具有活性或即使没有活性也很少发生突变,如黑曲霉 RIP 仅限于使少数转座子序列的开放阅读框中止,而产黄青霉中受 RIP 影响的序列则较多^[9]。

进一步研究发现, RIP 需要一个 RIP 缺陷型(*RIP defective*)基因(*rid*),该基因编码一个甲基转移酶 RID,其首先将 C 甲基化,随后在某种酶促作用下脱氨基生成 T^[15]。

1.3 MIP

在脉孢菌中发现 RIP 后不久, Goyon 等^[16]和 Faugeron 等^[17]又相继在粪盘菌(*A. immersus*)中发现一种与 RIP 相似但又有明显差异的基因沉默机制 MIP。将含有 *met2* 基因(编码高丝氨酸 O-转乙酰酶)的质粒

在 *met2* 基因内部切开成为线性双链 DNA,再转入粪盘菌中,70% 转化子的 *met2* 基因位点处整合有 1 至多个转入的 DNA,在 *met2* 基因区域形成前后相连的重复序列,重复序列之间由质粒 DNA 分隔。Met⁺ 转化子的杂交后代中这些重复序列中的胞嘧啶在有性阶段的减数分裂前常常发生甲基化并导致整合的 *met2* 基因失活。异位的重复基因约有 50% 失活,而大于 90% 的前后位重复基因发生失活。即使是将构巢曲霉的 *amdS* 基因(编码乙酰胺酶)转入粪盘菌中产生含有 1~3 个外源 *amdS* 基因(在染色体上异位整合)的转化子之间的杂交后代中,同样在减数分裂前每个异位的 *amdS* 基因被失活。与 RIP 不同的是,失活的基因序列仅发生了胞嘧啶的甲基化而没有点突变,甲基化也不会波及邻近序列,在随后的 DNA 复制过程中甲基化并不能严格地被维持,经过连续的有丝分裂失活基因能够恢复活性^[17]。

除粪盘菌属外,目前已在多个属的真菌中发现有 MIP,如子囊菌中的酵母属(*Saccharomyces*)、裂殖酵母菌属(*Schizosaccharomyces*)、赤霉属(*Gibberella*)、孢壳菌属(*Podospora*)、粪壳菌属(*Sordaria*)、黑粉菌属(*Ustilago*)、旋孢腔菌属(*Cochliobolus*)、曲霉属(*Aspergillus*)和 *Magnaporthe*,担子菌中的裂褶菌属(*Schizophyllum*)、鬼伞菌属(*Coprinus*)等^[18]。粪盘菌中 MIP 导致的甲基化与脉孢菌中由 RIP 引起的甲基化相似,重复序列都可能被甲基化,尤其是 CpG 二核苷酸。但在灰盖鬼伞(*Coprinus cinereus*)中 DNA 甲基化主要集中于 CpG 二核苷酸,且甲基化程度很低^[19]。

1.4 真菌 DNA 甲基转移酶

不论是新始甲基化还是维持性甲基化(maintenance methylation),DNA 甲基化都需要 DNA 甲基转移酶(DMT)催化。根据酶分子结构和功能的相似性,已知的真核生物的 DMT 可分为 5 个不同的群,分别以哺乳动物的 Dnmt1、Dnmt2、Dnmt3、植物的染色质甲基化酶(chromomethylase, CMT)和粪盘菌的 Masc1 为代表^[20]。真菌中已发现的 5 种 DMT 分属于其中的 2 个群(表 2)。DMT 在催化胞嘧啶甲基化时往往需要和与其相互作用的蛋白组成的 DNA 甲基转移酶家族共同参与^[21]。

1.5 真菌新始 DNA 甲基化的引发

脉孢菌的 DNA 甲基化主要是通过 RIP 进行的, RIP 将重复序列中的 CpA 突变成 TpA,产生富 T+A 片段,这些富 T+A 片段就成为了甲基化信号,引发 DNA 的新始甲基化。体内重组实验表明,(TAAA)n

Table 2 DNA methyltransferases (DMT) of fungi

| Fungi | DMT | Class | Major activity | Major phenotypes of mutants | References |
|--------------------|-------|-------|-------------------------------|---|------------|
| <i>N. crassa</i> | DIM-2 | Dnmt1 | Maintenance <i>de novo</i> | Genomic demethylation, activation of transposons, no developmental phenotype | [2] |
| | RID | Masc1 | <i>De novo</i> | Defects in RIP | [22] |
| <i>A. immersus</i> | Masc1 | Masc1 | <i>De novo</i> | Defects in MIP | [23] |
| | Masc2 | Dnmt1 | ? | No obvious phenotypes | [24] |
| <i>S. pombe</i> | PMT1 | | No activity | No obvious phenotypes in mutant haploid cells | [25] |

和 (TTAA)_n 能够刺激绝大多数的甲基化, 当富 T+A 片段长度在 75 bp 及以上时即可有效地行使甲基化信号功能。然而, RIP 本身的引发只需要重复序列, 其新始和维持性甲基化并不依赖多拷贝的富 T+A 片段^[26]。

2 真菌的 RNA 沉默

在真菌中已发现的 RNA 沉默现象有脉孢菌的压制 (quelling)、非配对 DNA 介导的减数分裂沉默 (meiotic silencing by unpaired DNA, MSUD) 及其他 RNA 沉默机制。

2.1 压制

压制现象是 1992 年 Romano 等^[27]在粗糙脉孢菌中首先发现的, 其发生在脉孢菌生活史的营养阶段, 是由 DNA 序列的同源性引发的转录后基因沉默, 其与植物的共抑制相似, 对转入的外源基因和内源基因都有影响^[28]。所不同的是, 异核体的脉孢菌一个核中重复序列引发的基因沉默还能够导致另一核中相同基因的沉默, 并同时发生有 DNA 甲基化, 尽管 DNA 甲基化并不是压制所必须的, 该现象表明压制过程存在有一反式作用信号。对粗糙脉孢菌一系列压制缺陷型突变株的研究发现, 压制过程有小的干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)、压制缺陷-1 蛋白 (quelling deficient-1, QDE-1)、一种 RNA 依赖的 RNA 多聚酶 (RDRP) 和 QDE-2 (Argonaute)、DCL-2 (Dicer)^[29] 参与, 但没有发现有 miRNA 参与。因此, 压制的机制可能是 siRNA 介导的基因沉默。重复序列转录产生异常 RNA (aberrant RNA, aRNA), 这些单链 aRNA 在 RDRP 作用下被复制生成双链 RNA (dsRNA), 然后 dsRNA 被 Dicer 剪切为 siRNA, siRNA 随之引发 RNA 干扰导致基因沉默^[28]。

压制这种 RNA 沉默现象目前已在多种真菌中被发现, 包括子囊菌、担子菌和接合菌甚至于卵菌^[30]。

2.2 非配对 DNA 介导的减数分裂沉默

1996 年 Aramayo 等^[31]在研究粗糙脉孢菌 *Asm-1* 基因的减数分裂转位时发现脉孢菌中存在另一种基

因沉默机制——非配对 DNA 介导的减数分裂沉默 (meiotic silencing by unpaired DNA, MSUD)。MSUD 发生在脉孢菌二个交配型不同的单核体融合形成的受精卵中, 受精卵在减数分裂时先进行同源染色体的配对, 那些来自一个亲本的染色体上的基因由于来自另一亲本的同源染色体相同位置的等位基因缺失而不能配对, 其在减数分裂后产生的个体中就不能表达。这种现象同样会发生在转入的外源成对基因中。MSUD 的分子机制与 RNAi 相似, 同样有与 QDE-1 相似的 RDRP 和一反式作用信号参与, 另外还涉及两个基因: 减数分裂沉默抑制因子-2 (suppressor of meiotic silencing-2, *Sms-2*) 和减数分裂抑制因子-3 (suppressor of meiotic silencing-3, *Sms-3*), *Sms-2* 和 *Sms-3* 分别编码另一套与压制过程类似的酶 QDE-2 和 DCL-1 (Dicer)^[32]。

与 MSUD 相关的蛋白质仅在于囊菌中有报道, 所以 MSUD 可能只存在于子囊菌中^[30]。

2.3 真菌其他的 RNA 沉默

除了以上的 RNA 沉默现象外, 在番茄叶霉菌 (*Cladosporium fulvum*) 中发现了类似于共抑制的现象, 在致病疫霉 (*Phytophthora infestans*) 中报道有核间基因沉默 (internuclear gene silencing), 此两种真菌属于卵菌, 并不是真正的真菌。在许多子囊菌、担子菌和接合菌中转入 dsRNA 表达质粒或相关系统, 也能和卵菌一样产生基因表达抑制^[33]。在构巢曲霉、稻瘟病菌、裂殖酵母和粗糙脉孢菌中同样发现有 siRNA^[34]。另外, 在粟酒裂殖酵母中发现了由染色质重塑引起的转录沉默, 而粗糙脉孢菌中也存在染色质重塑且独立于其他 RNA 沉默机制^[35]。因此, 在进化过程中 RNA 沉默现象可能被保留在绝大多数真菌中。

3 真菌的表观遗传作用

与高等动植物相似, 真菌表观遗传作用主要有基因组防御功能和基因表达的调控功能, 同时也为真菌研究提供了新的途径。

3.1 基因组防御功能

如前所述, 通过 RIP、MIP 和压制, 真菌可成功地使绝大多数重复序列如转座子失去活性, 保持基因组的稳定性。如脉孢菌通过 RIP、MSUD 和压制分别在生活史的有性阶段和无性阶段有效地引发重复序列和非配对序列的基因沉默, 在整个生活史中使拷贝数异常的基因沉默, 从而保持基因组的稳定性。这种防御功能可能也是真菌转基因沉默的主要原因。

3.2 基因表达的调控功能

不同的 DNA 甲基转移酶突变对真菌生长发育有着不同的影响。*dim-2* 沉默对脉孢菌的性状没有影响^[2]。粪盘菌 *masc1* 突变株在生长过程中同样没有明显的性状改变, 但其 MIP 甲基化作用被阻断, 纯合的 *masc1* 双核突变株不能生长, 敲除 *masc2* 基因的突变体则对 MIP 甲基化或维持基因组的甲基化模式没有明显的影响(表 2)。

真菌的 RNA 沉默则往往导致目标基因的沉默, 应用 RNAi 可敲除病原菌的致病基因和进行基因功能研究^[36,37]。

3.3 真菌系统进化的研究

真菌中存在的重复序列沉默机制如 RIP、MIP 和压制也可能使其失去进化产生新基因的机会, 因为基因加倍化可使生物进化出新的基因。但在粗糙脉孢菌中发现单轮 RIP 相当温和, 加倍化基因的一个或多个拷贝不仅保持其功能并形成有新的等位基因^[38], 因此, 短暂加倍的基因通过 RIP 可在群体水平上增加基因多样性。

在许多无性态真菌中发现有 RIP, 因此, 无性态真菌可能曾经具有有性过程只是其有性过程尚未被人们所发现。

在子囊菌门、担子菌门和接合菌门的真菌中普遍存在有 RNA 沉默相关的蛋白质 RDRP、Argonaute 和 Dicer, 各个门内菌株间这些基因有一定的差异, 各个门间基因的同源性较低, 但都与拟南芥和果蝇有显著的不同^[30]。系统进化关系密切的两个属假丝酵母属(*Candida*)和酵母属(*Saccharomyces*)都缺乏 RDRP 和 Dicer, 同样情形也存在于担子菌玉米黍黑粉菌(*U. maydis*)中。由于玉米黍黑粉菌与两个属的酵母菌在分类上差距很远, 因此这种缺失可能不是偶然发生的而是系统进化的结果^[30]。

综上所述, 在真菌中存在着相当多样化的表观遗传机制, 对其进行深入研究既有助于阐明真菌的系统进化关系, 也有利于分析工程菌的转基因沉默现象, 并将继续推动其他高等动植物表观遗传学的发展。

参考文献(References)

- [1] Selker EU, Cambareri EB, Jensen BC, *et al.* Rearrangement of duplicated DNA in specialized cells of *Neurospora*, *Cell*, 1987, 51(5): 741-752
- [2] Kouzminova EA, Selker EU. *dim-2* encodes a DNA methyltransferase responsible for all known cytosine methylation in *Neurospora*, *EMBO J*, 2001, 20(15): 4309-4323
- [3] Colot V, Rossignol JL. Eukaryotic DNA methylation as an evolutionary device, *Bioessays*, 1999, 21(5): 402-411
- [4] Antequera F, Tamame M, Villanueva JR, *et al.* DNA methylation in the fungi, *J Bio Chem*, 1984, 259(13): 8033-8036
- [5] Gowher H, Ehrlich KC, Jeltsch A. DNA from *Aspergillus flavus* contains 5-methylcytosine, *FEMS Microbiol Lett*, 2001, 205(1): 151-155
- [6] Evans HH, Evans TE, Littman S. Methylation of parental and progeny DNA strands in *Physarum polycephalum*, *J Mol Biol*, 1973, 74(4): 563-572
- [7] Foss HM, Roberts CJ, Claeys KM, *et al.* Abnormal chromosome behavior in *Neurospora* mutants defective in DNA methylation, *Science*, 1993, 262(5140): 1737-1741
- [8] Martienssen RA, Colot V. DNA methylation and epigenetic inheritance in plants and filamentous fungi, *Science*, 2001, 293(5532): 1070-1074
- [9] Galagan JE, Selker EU. RIP: the evolutionary cost of genome defense, *Trends Genet*, 2004, 20(9): 417-423
- [10] Watters MK, Randall TA, Margolin BS, *et al.* Action of repeat-induced point mutation on both strands of a duplex and on tandem duplications of various sizes in *Neurospora*, *Genetics*, 1999, 153(2): 705-714
- [11] Selker EU. Premeiotic instability of repeated sequences in *Neurospora crassa*, *Annu Rev Genet*, 1990, 24(1): 579-613
- [12] Montiel MD, Lee HA, Archer DB. Evidence of RIP (repeat-induced point mutation) in transposase sequences of *Aspergillus oryzae*, *Fungal Genet Biol*, 2006, 43(6): 439-445
- [13] Crouch JA, Glasheen BM, Giunta MA, *et al.* The evolution of transposon repeat-induced point mutation in the genome of *Colletotrichum cereale*: reconciling sex, recombination and homoplasmy in an "asexual" pathogen, *Fungal Genet Biol*, 2008, 45(3): 190-206
- [14] Braumann I, van den Berg M, Kempken F. Repeat induced point mutation in two asexual fungi, *Aspergillus niger* and *Penicillium chrysogenum*, *Curr Genet*, 2008, 53(5): 287-297
- [15] Mautino MR, Rosa AL. Analysis of models involving enzymatic activities for the occurrence of C → T transition mutations during repeat-induced point mutation (RIP) in *Neurospora crassa*, *J Theor Biol*, 1998, 192(1): 61-71
- [16] Goyon C, Faugeron G, Rossignol JL. Molecular cloning and characterization of the *met2* gene from *Ascobolus immersus*, *Gene*, 1988, 63(2): 297-308
- [17] Faugeron G, Rhounim L, Rossignol JL. How does the cell count the number of ectopic copies of a gene in the premeiotic inactivation process acting in *Ascobolus immersus*?, *Genetics*, 1990, 124(3): 585-591
- [18] Selker EU. Repeat-induced gene silencing in fungi, *Adv Genet*, 2002, 46(1): 439-450
- [19] Freedman T, Pukkila PJ. *De novo* methylation of repeated sequences in *Coprinus cinereus*, *Genetics*, 1993, 135(2): 357-366

- [20] Chen T, Li E. Structure and function of eukaryotic DNA methyltransferases, *Curr Top Dev Biol*, 2004, 60(1): 55-89
- [21] Freitag M, Selker EU. Controlling DNA methylation: many roads to one modification, *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15(2): 191-199
- [22] Freitag M, Williams RL, Kothe GO, et al. A cytosine methyltransferase homologue is essential for repeat-induced point mutation in *Neurospora crassa*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(13): 8802-8807
- [23] Malagnac F, Wendel B, Goyon C, et al. A gene essential for de novo methylation and development in *Ascobolus* reveals a novel type of eukaryotic DNA methyltransferase structure, *Cell*, 1997, 91(2): 281-290
- [24] Malagnac F, Grégoire A, Goyon C, et al. *Masc2*, a gene from *Ascobolus* encoding a protein with a DNA-methyltransferase activity *in vitro*, is dispensable for *in vivo* methylation, *Mol Microbiol*, 1999, 31(1): 331-338
- [25] Wilkinson CR, Bartlett R, Nurse P, et al. The fission yeast gene *pmt1+* encodes a DNA methyltransferase homologue, *Nucleic Acids Res*, 1995, 23(2): 203-210
- [26] Tamaru H, Selker EU. Synthesis of signals for *de novo* DNA methylation in *Neurospora crassa*, *Mol Cell Biol*, 2003, 23(7): 2379-2394
- [27] Romano N, Macino G. Quelling: transient inactivation of gene expression in *Neurospora crassa* by transformation with homologous sequences, *Mol Microbiol*, 1992, 6(22): 3343-3353
- [28] Nakayashiki H. RNA silencing in fungi: mechanisms and applications, *FEBS Lett*, 2005, 579(26): 5950-5957
- [29] Couch BC, Kohn LM. A multilocus gene genealogy concordant with host preference indicates segregation of a new species, *Magnaporthe oryzae*, from *M. grisea*, *Mycologia*, 2002, 94(4): 683-693
- [30] Nakayashiki H, Kadotani N, Mayama S. Evolution and diversification of RNA silencing proteins in fungi, *J Mol Evol*, 2006, 63(1): 127-135
- [31] Aramayo R, Metzberg RL. Meiotic transvection in fungi, *Cell*, 1996, 86(1): 103-113
- [32] Alexander WG, Raju NB, Xiao H, et al. DCL-1 colocalizes with other components of the MSUD machinery and is required for silencing, *Fungal Genet Biol*, 2008, 45(5): 719-727
- [33] Nicolás FE, Torres-Martínez S, Ruiz-Vázquez R M. Two classes of small antisense RNAs in fungal RNA silencing triggered by non-integrative transgenes, *EMBO J*, 2003, 22(15): 3983-3991
- [34] Hammond TM, Keller NP. RNA silencing in *Aspergillus nidulans* is independent of RNA-dependent RNA polymerases, *Genetics*, 2005, 169(2): 607-617
- [35] Freitag M, Lee DW, Kothe GO, et al. DNA methylation is independent of RNA interference in *Neurospora*, *Science*, 2004, 304(5679): 1939
- [36] 孙九峰, 席丽艳. RNA 干扰技术在病原性真菌研究中的应用进展, *中国真菌学杂志*, 2006, 1(5): 308-311
- [37] Nemecek JC, Wüthrich M, Klein BS. Detection and measurement of two-component systems that control dimorphism and virulence in fungi, *Methods Enzymol*, 2007, 422(2): 465-487
- [38] Selker EU. Epigenetic phenomena in filamentous fungi: useful paradigms or repeat-induced confusion? *Trends Genet*, 1997, 13(8): 296-301

Recent Advances on Fungal Epigenetics

Li-You Qiu*, Cui Yu, Yuan-Cheng Qi, Yu-Qian Gao, Jin-Wen Shen

(College of Life Sciences, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China)

Abstract Since the repeat-induced point mutation (RIP), a gene silencing mechanisms in *Neurospora crassa*, was discovered in 1986, methylation induced premeiotically (MIP), quelling, and meiotic silencing by unpaired DNA (MSUD) had been found in fungi one after another. Furthermore, DNA methylation, RNA interference, and chromatin remodeling, similar gene silencing mechanisms to higher plants and animals, were sought in a number of fungi. Studying fungal epigenetics in depth can enrich and promote our knowledge on eukaryotic epigenetics, and also accelerate research on phylogenetic evolution and analyze transgenetic silence of fungi.

Key words fungi; epigenetics; repeat-induced point mutation; methylation induced premeiotically; DNA methylation

Received: October 8, 2008 Accepted: February 11, 2009

*Corresponding author. Tel: 86-371-63555175, Fax: 86-371-63554528, E-mail: qliyou@henau.edu.cn