

浙江万里学院破解海龟物种表观遗传与温度之间的联系

Zhejiang Wanli University breaks the link between apparent genetics and temperature of turtle species



葛楚天

【Science 系列】：2018年5月11日，浙江万里学院以 “The histone demethylase KDM6B regulates temperature-dependent sex determination in a turtle species” 为题在 Science 发文，该研究主要介绍了葛楚天副教授等人发现并确定了海龟物种表观遗传机制和温度依赖型性别决定之间的因果关系和直接遗传联系。

温度依赖型性别决定 (temperature-dependent sex determination, TSD)，是一种奇特的表型可塑性现象，其特征是动物缺乏性染色体，性别完全取决于胚胎发育的环境温度，常见于爬行动物(如龟)。自1966年Charnier发现TSD现象以来，其分子机理一直是未解之谜。TSD机制的解析主要在于解答两个科学问题：(i) 哪个(些)基因启动未分化性腺向睾丸或卵巢分化？(ii) 温度如何调控这些基因的表达？该团队前期通过新建立的基因功能研究方法，鉴定了一个启动中华鳖和红耳龟雄性性腺分化的关键基因 Dmrt1 (Development, 2017; Scientific Reports, 2017)。因此，破译 TSD 分子机制的关键在于解析温度通过何种机制激活或抑制性腺分化启动基因的表达？

表观调控机制，包括组蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA，能将环境因素和基因表达联系起来，而 TSD 动物雌雄个体基因组 DNA 序列完全一致，性别性状却差异显著，因此表观遗传很可能参与调控 TSD。钱国英、葛楚天教授团队发现，组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸(H3K27)去甲基化酶 KDM6B 在红耳龟未分化性腺中呈现温度依赖型二态性表达分布，并且温度置换实验显示，在性腺分化前，Kdm6b 能快速响应温度变化。令人惊奇的是，他们通过 RNA 干扰将产雄温度 (male-producing temperature, MPT) 胚胎 Kdm6b 敲低后发现，80-87%的 MPT 胚胎出现雄性向雌性性逆转。他们还发现，KDM6B 通过消除启动子区 H3K27 三甲基化标记，直接促进红耳龟雄性性别决定基因 Dmrt1 的表达。并且，Dmrt1 的过表达能够恢复由 Kdm6b 缺陷引起的性逆转。该项研究阐明了 Kdm6b 在红耳龟 TSD 中的生物学功能及其作用机制，为“表观遗传机制调控 TSD”假说提供了首个直接的遗传证据，继而为进一步破译 TSD 机制奠定基础。



The histone demethylase KDM6B regulates temperature-dependent sex determination in a turtle species

组蛋白去甲基化酶 KDM6B 调节龟种的温度依赖性性别决定

浙江万里学院 葛楚天

2018年5月11日

DOI: 10.1126/science.aap8328

Temperature-dependent sex determination is a notable model of phenotypic plasticity. In many reptiles, including the red-eared slider turtle *Trachemys scripta elegans* (*T. scripta*), the individual's sex is determined by the ambient temperature during egg incubation. In this study, we show that the histone H3 lysine 27 (H3K27) demethylase KDM6B exhibits temperature-dependent sexually dimorphic expression in early *T. scripta* embryos before the gonad is distinct. Knockdown of *Kdm6b* at 26° C (a temperature at which all offspring develop into males) triggers male-to-female sex reversal in >80% of surviving embryos. KDM6B directly promotes the transcription of the male sex-determining gene *Dmrt1* by eliminating the trimethylation of H3K27 near its promoter. Additionally, overexpression of *Dmrt1* is sufficient to rescue the sex reversal induced by disruption of *Kdm6b*. This study establishes causality and a direct genetic link between epigenetic mechanisms and temperature-dependent sex determination in a turtle species.