DOI: 10.3969/j. issn. 1000-9760. 2017. 02. 002

・博士论坛・

## 泛素途径对植物种子大小的调控\*

张 萌 韩爱忠

(济宁医学院协同创新中心,济宁 272067)



张萌,汉族,山东泰安人,1990年11月出生。2006年本科就读于青岛大学,2010年考入山东农业大学生命科学学院,硕博连读。读博期间的研究方向为植物抗逆与分子基础,主要研究内容为泛素系统关键组分 TaUb2和 TaPUB1在植物抗逆方面(包括非生物胁迫和生物胁迫方面)的机制研究。相关文章发表在《Plant Physiology and Biochemistry》、《Physiological and Molecular Plant Pathology》、《Plant Science》等杂志上。2015年进入济宁医学院出生缺陷研究与转化协同创新中心工作至今,现主要从事临床基因扩增检验实验室基因检测相关工作。

摘 要 种子大小是影响作物产量的关键因素,并且在植物进化适应过程中也起到至关重要的作用。植物种子包括胚、胚乳和种皮3种具有不同遗传特性的结构。因此,种子的大小是由胚、胚乳和母本组织的生长共同协调决定的。近年来研究发现拟南芥和水稻等模式植物中的泛素途径相关因子也参与种子大小的调控。泛素途径对种子大小调控的研究为深入了解植物种子大小调控机理提供重要思路,也将为作物高产育种提供理论基础。

关键词 泛素;泛素受体;E3 连接酶;26S 蛋白酶体;种子大小

中图分类号: Q944 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2017)04-082-06

#### Ubiquitin-mediated control in seed size

ZHANG Meng , HAN Aizhong

(Collaborative Innovation Center, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Seed size is a key factor for crop yield, and is also crucial for plant evolution. Plant seed size is composed of three parts such as the embryo, the endosperm and seed coat, all of which is different genetic background. Therefore, in higher plants, the seed size is controlled by the growth of the above three compositions. Recent studies find that some factors involved in ubiquitin/26S proteasome system (UPS) can determine the seed size in Arabidopsis, rice (Oryza sativa) and some other plants. The study of UPS in seed size regulation offers insights into the mechanism of seed size control in plants. In addition, it will provide a theoretical basis for high yield breeding of crops.

Keywords: Ubiquitin; Ubiquitin receptor; E3 ligase; 26S proteasome; Seed size

#### 引言

种子是被子植物生命周期的一个重要过程。 种子含有植物的基本结构。优异的种子能够为植 物生长提供足够的营养、提高活力,因此在种苗时 具有更强的抵抗外界不良环境的能力。另外,种子 胚乳和外周母体组织的发育<sup>[34]</sup>。种子是由胚、胚乳和种皮3部分组成(图1)。这3部分的发育过程最终影响着种子大小。在过去几十年,人们就开始大量分析和利用种子大小进行育种,但对决定种

子大小的具体分子机理尚不清楚。直到近年来,研

大小也是重要的产量性状[1-2]。高等植物种子发

育是一个复杂的生理过程,包括二倍体胚、三倍体

<sup>\*[</sup>基金项目]济宁医学院青年扶持基金(JY2016KJ025Y)

究人员才陆续鉴定出调控种子大小的一些基因,这 些基因的表达会影响外周母本组织以及胚和胚乳 的发育<sup>[58]</sup>。

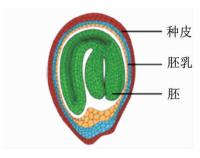
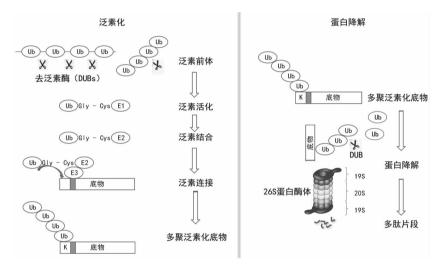


图 1 种子解剖学结构示意图

最近的研究发现, 泛素/26S 蛋白酶系统

(UPS)在种子大小决定中起重要作用<sup>[6-7,9-10]</sup>。该系统主要由泛素、泛素活化酶(E1)、泛素结合酶(E2)、泛素连接酶(E3)和 26S 蛋白酶体组成。UPS 是植物中最重要的蛋白质降解途径之一,可以特异性地降解无功能多肽,参与信号转导、细胞周期和逆境胁迫响应等多种生理过程<sup>[11-13]</sup>。

泛素是一个高度保守的小分子球状蛋白。在 UPS中,它作为一个标记蛋白,在 E1、E2、E3 三种酶的级联作用下以共价键的方式连接到靶蛋白上<sup>[14]</sup>。在这个过程中底物的特异性是由 E3 决定的(图 2)。单个泛素与底物蛋白结合可以改变其活性<sup>[15]</sup>;而多次泛素化会形成多聚泛素链,根据结合的泛素的数量和位置决定了靶蛋白的命运。



泛素化过程: 首先, E1 利用 ATP 水解释放的能量活化 Ub, 然后转移到 E2 上, 最后在有 E3 或没有 E3 协助下将 Ub 连接到靶蛋白上。连有多聚泛肽链的蛋白质结合物一旦形成, 或者以依赖 ATP 的方式被 268 蛋白酶体识别并降解掉, 或者在去泛素酶(α-氨基水解酶, DUBs 的一种)的作用下拆散结合物,释放 Ub 和完整的靶蛋白。蛋白降解; 268 蛋白酶体降解泛肽化靶蛋白时的结构和过程。

图 2 泛素/26S 蛋白酶体途径

26S 蛋白酶体是由两类亚基复合体 19S 调控 颗粒(RP)和 20S 核心颗粒(CP)构成的。RP 能够 识别泛素化底物,去掉泛素,将靶蛋白去折叠,最终 运至 CP 的中心室。CP 是蛋白酶体的主要部分,蛋白质在这里发生水解并被降解为多肽段<sup>[16]</sup>。在 UPS 过程中,与底物连接的泛素链可以被去泛素化酶(DUBs)切除并用于再循环<sup>[17]</sup>。

近些年的研究发现,泛素途径的多个组分参与种子大小的调控,如泛素受体、E3 泛素连接酶、蛋白酶体等。本文就目前关于泛素介导的种子大小调控方面的研究结果及探讨泛素途径在种子发育中的作用作一综述。

#### 1 泛素途径与种子大小调控

#### 1.1 泛素受体 DA1 和 DAR1

Li 等通过遗传突变从拟南芥中筛选出一个大种子的突变体,命名为 dal-1 (汉字"大"的意思)<sup>[18]</sup>。与野生型 Col-0 相比, dal-1 具有更大的的种子。此外, dal-1 还有更大的花器官、叶片、长角果等。研究发现 dal-1 突变是 DA1 蛋白第 358位点的精氨酸突变为赖氨酸(DA1<sup>R358K</sup>)所致。DA1编码一个泛素受体蛋白,能够抑制种子表皮细胞分裂。在拟南芥中有 7 个与 DA1 具有较高氨基酸相似性的 DA1 相关蛋白(DAR),在其他植物中也有发现 DA1 同源蛋白。有趣的是,对 DA1 或与之距

离较近的 DAR1 家族成员分别进行 T-DNA 插入突变,种子和器官大小不会发生明显的改变;如果同时突变则有明显增大的现象。表明 DA1 和 DAR1 对种子和器官大小调控是冗余的。

DA1 包含两个泛素互作基序(UIM)和一个锌指结合 LIM 结构(含有保守的 Lin-11、Isl-1 和 Mec-3 结构域)。含 UIM 基序的蛋白通常具有泛素结合和泛素化位点,可发生单泛素化。而单泛素化又会促进受体构象发生改变,进而调控受体活性或与其他蛋白的结合能力,并启动级联信号途径[19]。DA1 可能不仅参与 UPS 信号途径中泛素结合和泛素化过程,还能够与多聚泛素化蛋白结合,参与其被 26S 蛋白酶体降解的过程[11]。此时 DA1 可能通过 UIM 结构与多聚泛素化底物相互作用并促进自身降解。DA1 这种表达变化会影响种子表皮进而影响到种子的大小。

# 1.2 E3 RING型E3泛素基因家族EOD1、DA2和GW2

拟南芥中有 1400 多种 E3<sup>[18]</sup>。在 UPS 中,E3s 参与泛素化级联过程的最后一步并特异识别底物蛋白。根据所含保守结构域的不同,植物中的 E3s 主要有 HECT 型、RING 型和 U-box 型等<sup>[14]</sup>。目前已发现有几种 RING 型 E3 泛素连接酶对双子叶植物和单子叶植物的种子大小起到关键的调控作用。

Li 等分离出一系列 dal-1 的增强子,并命名为 EOD,可以与 DA1 协同调控植物种子和器官大 小<sup>[9]</sup>。据报道, DA2 基因也参与调控种子大小。 EOD1 和 DA2 都属于 RING 型 E3 泛素连接 酶<sup>[9,18]</sup>。eod1 和 da2-1 突变体有着相似的表型,都 比 Col-0 具有更大的种子和器官;过量表达 EOD1 或 DA2 会产生小的种子和器官[9]。它们都对拟南 芥种子大小起负调节作用。eod1 和 da2-1 突变能 够协同增强 dal-1 突变体的表型,说明 EOD1 和 DA2 都可以与 DA1 作用,通过调节下游蛋白活性 进而调控种子大小。然而,遗传学分析显示 EOD1 和 DA2 对种子大小的调控是独立的<sup>[9]</sup>,二者可能 通过 DA1 靶向降解不同的生长刺激物起作用。 EOD1 和 DA2 的协同作用可能是由于它们对同一 个蛋白复合物的两个组分进行同时破坏产生 的<sup>[20]</sup>。由此建立了泛素相关蛋白 DA1、DA2 和 EOD1 调控种子大小的遗传机制。

在水稻(Oryza sativa)中,数量性状基因座GW2编码一个RING型E3泛素连接酶,能够特异

识别底物并将其锚定到蛋白酶体进行降解,从而对 细胞分裂进行负调节作用[21]。WY3 是 GW2 的一 个等位基因,它编码一个比 GW2 少 310 个氨基酸 的蛋白。片段的缺失使 WY3 不能特异识别本应降 解的底物,但是激活了颖花外壳细胞的增殖,颖花 外壳变宽;同时还间接提高了灌浆速率,最终使得 颖壳变宽、粒重和产量都有提高。而过表达 GW2 的转基因水稻与野生型植株相比具有更小、更轻的 谷粒。有趣的是,GW2 与拟南芥 DA2 和 DA2 类蛋 白相似性很高<sup>[9]</sup>。在拟南芥中过表达 OsGW2 会 使种子和器官变小,这种现象在35S:DA2和35S: DAL2 转基因植物中也都有观察到<sup>[9]</sup>,说明这类蛋 白在拟南芥和水稻中的功能是保守的。GW2的 RING 结构为 C5HC2<sup>[22]</sup>,在玉米、小麦、酵母和真 菌中的 GW2 同源蛋白的 RING 结构也都属于这种 类型。DA2 的 RING 结构域中的 Cys 残基的间距 与 GW2 的相似<sup>[9]</sup>。遗传分析以及 DA2 的 E3 连接 酶活性和其对种子大小的调控作用等这些结果都 表明 DA2 的 RING 结构域可能是 GW2 的一种变 异。

#### 1.3 泛素特异性蛋白酶 UBP15

SOD2 是 DA1 的一个抑制基因,它的编码蛋白 UBP15 是一种去泛素化酶[10],因为含有一个去泛 素化必需的泛素特异蛋白酶结构域(UBP)而命名。 ubp1 是 da1-1 的抑制子。与 Col-0 相比, UBP15 突 变体具有更小的叶片、花和种子,而过表达 UBP15 植株具有更大的种子和器官,表明 UBP15 是种子 和器官生长的正调节子。UBP15 通过促进胚珠和 种子的细胞分裂来调控种子大小。遗传分析显示 在种子大小调控方面, UBP15 是 da1-1 的上位基 因,也就是说 UBP15 可作用于 DA1 的下游来促进 种子生长。加入蛋白酶体抑制剂 MG132 时, UBP15 蛋白较为稳定,说明 UBP15 能够被 26S 蛋 白酶体降解。此外, DA1 通过与 UBP15 相互作用 来调节其稳定性。可能的机制是泛素受体 DA1 对 UBP15 进行靶标记并介导其被蛋白酶体降解。然 而, UBP15 对种子大小的调控作用与 EOD1 和 DA2 是相互独立的,即 UBP15 不是 DA2 或 EOD1 的底 物蛋白,同时也表明还存有其他 E3 连接酶参与蛋 白酶体对 UBP15 的降解。

#### 1.4 26S 蛋白酶体 RP 成分 RPT2a

26S 蛋白酶体的 RP 由含有非 ATP 酶亚基 (RPN3,5-9,11-12)的盖子和由 6 种相关的 AAA-

ATP 酶(RPT1-6)以及 3 种非 ATP 酶亚基(RPN1,2 和 10)组成的基底构成<sup>[23]</sup>。Kurepa 等发现基底的调节粒子 RPT2 会影响种子大小。在拟南芥中有两个 RPT2 的同源蛋白(RPT2a 和 RPT2b),它们的氨基酸序列相似性为 98.8%。RPT2a 的功能缺失会降低 26S 蛋白酶体的活性,并导致植株多数器官包括种子变大<sup>[24]</sup>。与 Col-0 相比,RPT2a 突变体的细胞变大,但是其细胞数目减少,表明在细胞数目和细胞大小之间可能存在补偿机制。RPT2a 对种子大小的调控机制可能是: RP 能够识别细胞生长的正调控子并将其去折叠后运送至 CP 进行降解,进而影响种子大小。

#### 1.5 APC 型 E3 泛素连接酶调节子 SAMBA

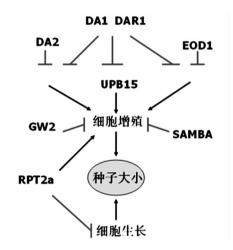
植物器官的生长是由细胞分裂和细胞生长共 同决定的。而细胞周期进程由细胞周期调节子调 控,例如细胞周期蛋白<sup>[21]</sup>。在植物中,A型和B型 的细胞周期蛋白会被多亚基 E3 泛素连接酶 APC/ C 特异识别并被 26S 蛋白酶体降解,随后细胞进入 分裂期。APC/C的活性受激活蛋白或抑制蛋白的 调节,如CDC20、CDH1/CCS52、UVI4、UV14/OSD1/ GIG1 和 SAMBA。其中, SAMBA 是一种植物特异 的 APC/C 调节子, 对种子大小调控起重要作 用[25]。在拟南芥中,SAMBA 在发育中的种子和早 期植物发育阶段中表达。SAMBA 的功能缺失会使 细胞周期蛋白 CYCA2;3 较为稳定,促进细胞分裂 和核内复制,最终产生大的种子和器官。酵母双杂 交实验显示 SAMBA 与细胞周期蛋白 A 特异性作 用。这些结果表明 SAMBA 对细胞周期蛋白 A 靶 标记,并介导其被 APC/C 介导的 UPS 降解,对种 子生长起到负调节子的作用。

#### 2 展望

近年来,人们陆续发现了一些种子大小调控相关的基因,其中包括 UPS 的许多组分<sup>[26-30]</sup>。有趣的是,大多数基因不仅影响种子大小,还会影响植物器官的生长。例如,dal 突变体具有大的种子、叶片和花的表型<sup>[18]</sup>,而 sod2 突变体则具有较小的种子和器官<sup>[10]</sup>,表明种子和器官大小之间可能存在关联。与此同时,还存在着一些突变体具有大的器官但是其种子是正常大小,说明种子和植物器官的大小也不总是正相关的。越来越多的结果表明不同物种对种子大小的调控既有相似的途径也存在着差异。例如,拟南芥 DA2 及其在作物中的同

源蛋白 GW2、TaGW2 和 ZmGW2 都是种子大小的 关键调节因子<sup>[31-34]</sup>。关于泛素介导的种子大小的 调控机制,目前我们还未系统地了解,仅发现了一 些不完整的、看起来比较独立的通路。见图 3。

未来的主要挑战是研究种子大小调控中已知 基因的功能。例如,一些泛素受体与 E3 泛素连接 酶的特异的靶蛋白是什么,它们又是如何调控的? 通过生物化学和遗传方法等鉴定出互作蛋白和下 游靶标,填补调控途径中的空白,进而了解这些因 子在种子大小控制中的分子机制。另外,利用现代 生物技术(例如全基因组关联研究、基因组编辑、 蛋白质组学、代谢组学等)鉴定出新的参与种子大 小调控的基因,进一步阐明决定植物种子大小的分 子机制,进而为作物高产育种提供理论基础。



DA1 和 DARI 对细胞分裂的抑制作用是冗余的。 DA1 和 DA2 通过抑制共同底物来控制细胞增殖。类似 地,DA1 和 EOD1 通过另外的共同底物调节细胞分裂。 DAI 作用于 UBP15 的上游并调控其稳定性以控制细胞增 殖。GW2 和 SAMBA 都是通过限制细胞增殖来控制种子 大小。RPT2a 通过限制细胞生长来调节种子大小

图 3 泛素途径介导的调控种子大小的分子机制框架图

#### 参考文献:

- [1] Shomura A, Izawa T, Ebana K, et al. Deletion in a gene associated with grain size increased yields during rice domestication [J]. Nat Genet, 2008, 40(8):1023-1028. DOI:10.1038/ng.169.
- Williams K, Sorrells ME. Three-Dimensional Seed Size and Shape QTL in Hexaploid Wheat (*Triticum aestivum* L.) Populations [J]. Crop Science, 2014, 54 (1):98. DOI;10.2135/cropsci2012.10.0609.
- [3] Chaudhury AM, Berger F. Maternal control of seed de-

- velopment[J]. Semin Cell Dev Biol, 2001, 12(5):381-386. DOI:10.1006/scdb. 2001.0267.
- [4] Lafon-Placette C, Khler C. Embryo and endosperm, partners in seed development [J]. Curr Opin Plant Biol, 2014, 17;64-69. DOI;10. 1016/j. pbi. 2013. 11. 008.
- [5] Kesavan M, Song JT, Seo HS. Seed size; a priority trait in cereal crops [J]. Physiol Plant, 2013, 147(2):113-120.
  DOI:10.1111/j. 1399-3054. 2012. 01664. x.
- [6] Li N, Li Y. Ubiquitin-mediated control of seed size in plants[J]. Frontiers in Plant Science, 2014, 5. DOI:10. 3389/fpls. 2014. 00332.
- [7] Li N, Li Y. Signaling pathways of seed size control in plants[J]. Curr Opin Plant Biol, 2016, 33:23-32. DOI: 10.1016/j. pbi. 2016. 05. 008.
- [8] Wang Q, Xue X, Li Y, et al. A maize ADP-ribosylation factor ZmArf2 increases organ and seed size by promoting cell expansion in Arabidopsis [J]. Physiol Plant, 2016, 156(1):97-107. DOI:10.1111/ppl.12359.
- [9] Xia T, Li N, Dumenil J, et al. The ubiquitin receptor DA1 interacts with the E3 ubiquitin ligase DA2 to regulate seed and organ size in Arabidopsis[J]. Plant Cell, 2013, 25 (9): 3347-3359. DOI: 10. 1105/tpc. 113. 115063.
- [10] Du L, Li N, Chen L, et al. The ubiquitin receptor DA1 regulates seed and organ size by modulating the stability of the ubiquitin-specific protease UBP15/SOD2 in Arabidopsis [J]. Plant Cell, 2014, 26 (2): 665-677. DOI: 10.1105/tpc.114.122663.
- [11] Stone S L. The role of ubiquitin and the 26S proteasome in plant abiotic stress signaling [J]. Frontiers in Plant Science, 2014, 5. DOI:10.3389/fpls.2014.00135.
- [12] Dametto A, Buffon G, Dos Reis BlasiéA, et al. Ubiquitination pathway as a target to develop abiotic stress tolerance in rice [J]. Plant Signal Behav, 2015, 10 (9): e1057369. DOI:10.1080/15592324.2015.1057369.
- [13] Yu F, Wu Y, Xie Q. Ubiquitin-Proteasome System in ABA Signaling: From Perception to Action [J]. Mol Plant, 2016, 9(1):21-33. DOI:10.1016/j. molp. 2015. 09.015.
- [14] Hodge CD, Edwards RA, Markin CJ, et al. Covalent Inhibition of Ubc13 Affects Ubiquitin Signaling and Reveals Active Site Elements Important for Targeting [J]. ACS Chem Biol, 2015, 10(7):1718-1728. DOI:10.1021/acschembio.5b00222.
- [15] Ciechanover A, Stanhill A. The complexity of recognition of ubiquitinated substrates by the 26S proteasome [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843 (1):86-96. DOI:10. 1016/j. bbamcr. 2013. 07. 007.
- [16] Vierstra RD. The ubiquitin-26S proteasome system at the

- nexus of plant biology[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2009, 10(6):385-397. DOI:10.1038/nrm2688.
- [17] Takiuchi T, Nakagawa T, Tamiya H, et al. Suppression of LUBAC-mediated linear ubiquitination by a specific interaction between LUBAC and the deubiquitinases CYLD and OTULIN[J]. Genes Cells, 2014, 19(3):254-272. DOI:10.1111/gtc.12128.
- [17] Xu R, Li Y. Control of final organ size by Mediator complex subunit 25 in Arabidopsis thaliana [J]. Development, 2011, 138 (20): 545-4554. DOI: 10. 1242/dev. 071423
- [18] Klein AM, Cobb MH. ERK5 signaling gets XIAPed; a role for ubiquitin in the disassembly of a MAPK cascade [J]. EMBO J, 2014, 33 (16): 1735-1736. DOI: 10. 15252/embj. 201489205.
- [20] Lanctot AA, Peng CY, Pawlisz AS, et al. Spatially dependent dynamic MAPK modulation by the Nde1-Lis1-Brap complex patterns mammalian CNS[J]. Dev Cell, 2013,25(3):241-255. DOI:10.1016/j. devcel. 2013. 04.006.
- [21] Randall RS, Sornay E, Dewitte W, et al. AINTEGUMEN-TA and the D-type cyclin CYCD3;1 independently contribute to petal size control in Arabidopsis; evidence for organ size compensation being an emergent rather than a determined property [J]. J Exp Bot, 2015, 66 (13); 3991-4000. DOI;10.1093/jxb/erv200.
- [22] Song XJ, Huang W, Shi M, et al. A QTL for rice grain width and weight encodes a previously unknown RINGtype E3 ubiquitin ligase [J]. Nat Genet, 2007, 39 (5): 623-630. DOI:10.1038/ng2014.
- [23] Diao W, Yang X, Zhou H. Purification, crystallization and preliminary X-ray data collection of the N-terminal domain of the 26S proteasome regulatory subunit p27 and its complex with the ATPase domain of Rpt5 from Mus musculus[J]. Acta Crystallogr F Struct Biol Commun, 2014, 70 (Pt5): 611-615. DOI: 10. 1107/S2053230X14006815.
- [24] Kurepa J, Wang S, Li Y, et al. Loss of 26S proteasome function leads to increased cell size and decreased cell number in Arabidopsis shoot organs [J]. Plant Physiol, 2009, 150 (1): 178-189. DOI: 10. 1104/pp. 109. 135970.
- [25] Eloy NB, Gonzalez N, Van Leene J, et al. SAMBA, a plant-specific anaphase-promoting complex/cyclosome regulator is involved in early development and A-type cyclin stabilization[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109 (34): 13853-13858. DOI: 10. 1073/pnas. 1211418109.

(下转第92页)

2013. 16. 011.

- [5] Day AJ, de la Motte CA. Hyaluronan cross-linking; a protective mechanism in inflammation [J]. Trends Immunol, 2005, 26 (12): 637-643. DOI: 10. 1016/j. it. 2005. 09. 009.
- [6] West DC, Kumar S. Hyaluronan and angiogenesis [J].
  Ciba Found Symp, 1989, 143:187-201; discussion 201-7,281-285. DOI:10.1002/9780470513774. ch12.
- [7] West DC, Hampson IN, Arnold F, et al. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid [J]. Science, 1985, 228 (4705):1324-1326. DOI:10.1126/science.2408340.
- [8] Liu HW, Chen CH, Tsai CL, et al. Heterobifunctional poly (ethylene glycol)-tethered bone morphogenetic protein-2-stimulated bone marrow mesenchymal stromal cell

- differentiation and osteogenesis [J]. Tissue Eng, 2007, 13(5):1113-1124. DOI:10.1089/ten.2006.0209.
- [9] Xu X, Jha AK, Duncan RL, et al. Heparin-decorated, hyaluronic acid-based hydrogel particles for the controlled release of bone morphogenetic protein 2 [ J ]. Acta Biomater, 2011, 7(8):3050-3059. DOI:10.1016/j. actbio. 2011.04.018.
- [ 10 ] Zhang C, Liu HM, Li QW, et al. Construction of recombinant adenovirus vector containing hBMP2 and hVEGF165 genes and its expression in rabbit Bone marrow mesenchymal stem cells [ J ]. Tissue Cell, 2014, 46 (5); 311-317. DOI:10.1016/j.tice.2014.06.001.

(收稿日期 2016-12-13) (责任编辑:石俊强)

### (上接第81页)

- [23] Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(2): P1-P9. DOI: 10. 1530/EJE-15-0873.
- [24] 李鑫,班博,乔建敏,等. 重组人生长激素治疗生长激素缺乏症儿童引发肿瘤相关性的 Meta 分析[J]. 中
- 国儿童保健杂志,2017,25(1):55-58. DOI:10.11852/zgtbjzz 2017-25-01-06.
- [25] Bell J, Parker KL, Swinford RD, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1):167-177. DOI:10. 1210/jc. 2009-0178.

(收稿日期 2017-04-11) (责任编辑:林琳)

#### (上接第86页)

- [26] Folsom JJ, Begcy K, Hao X, et al. Rice fertilization-Independent Endosperm1 regulates seed size under heat stress by controlling early endosperm development [J]. Plant Physiol, 2014, 165 (1):238-248. DOI:10. 1104/pp. 113. 232413.
- [27] Eckert C, Offenborn JN, Heinz T, et al. The vacuolar calcium sensors CBL2 and CBL3 affect seed size and embryonic development in Arabidopsis thaliana [J]. Plant J, 2014, 78(1):146-156. DOI:10.1111/tpj.12456.
- [28] Hirsch CN, Flint-Garcia SA, Beissinger TM, et al. Insights into the effects of long-term artificial selection on seed size in maize [J]. Genetics, 2014, 198 (1): 409-421. DOI:10.1534/genetics. 114.167155.
- [29] Yu F, Li J, Huang Y, et al. FERONIA receptor kinase controls seed size in Arabidopsis thaliana [J]. Mol Plant, 2014, 7(5):920-922. DOI:10.1093/mp/ssu010.
- [30] Li N, Li Y. Maternal control of seed size in plants [J]. J Exp Bot, 2015, 66 (4): 1087-1097. DOI: 10. 1093/jxb/ eru549.

[31] Kou C, Gao X, Li LQ, et al. Composition and Selection of TaGW2-6A Alleles for Wheat Kernel Weight [J]. Acta Agronomica Sinica, 2015, 41(11):1640. DOI:10.3724/sp. j. 1006. 2015. 01640.

- [32] Qin L, Hao C, Hou J, et al. Homologous haplotypes, expression, genetic effects and geographic distribution of the wheat yield gene TaGW2 [J]. BMC Plant Biol, 2014,14:107. DOI:10.1186/1471-2229-14-107.
- [33] Hong Y, Chen L, Du LP, et al. Transcript suppression of TaGW2 increased grain width and weight in bread wheat [J]. Funct Integr Genomics, 2014, 14 (2): 341-349. DOI:10.1007/s10142-014-0380-5.
- [34] Kim K H, Shin S H, Lee HS, et al. Relationship between pre-harvest sprouting and functional markers, TaVp-1A, TaSdr-B1 and TaPHS1 in Korean wheat cultivars [J]. Research on Crops, 2014, 15 (3):604. DOI: 10. 5958/2348-7542. 2014. 01384. 9.

(收稿日期 2016-12-09) (责任编辑:林琳)