植物学通报 2004, **21** (3): 280~287
Chinese Bulletin of Botany

核内再复制分子机制研究进展①

杨 蕾 赵云云 何奕昆②

(首都师范大学生物系 北京 100037)

摘要 核内再复制是指细胞没有经历有丝分裂而形成特殊的多倍体核的现象。这是由于细胞周期没有进入M期并多次重复进入S期所致，其主要特征是MPF失活及S期CDKs激酶活性呈周期性振荡。核内再复制现象普遍存在于动物和植物中，在高代谢活性组织的细胞及最终进行高度分化的细胞中最常见。对细胞迅速生长和增殖有着重要的意义。如何阻止细胞有丝分裂的进行，进而引发核内再复制的机制仍在研究中。本文对植物及哺乳动物细胞中核内再复制的产生、调控机制及体外诱导方式等进行了综合评述。

关键词 核内再复制，细胞周期调控，DNA的复制

The Molecular Mechanism of Endoreduplication

YANG Lei ZHAO Yun-Yun HE Yi-Kun②

(*Department of Biology*, *Capital Normal University*, Beijing 100037)

Abstract Endoreduplication is a special phenomenon of nuclear polyploidization that results from lacking of mitosis. When cell cycle repeats S-phase and can not enter M-phase, endoreduplication occurs. The caracter of endoreduplication is the inactivation of MPF and oscillatory activation of CDKs. Endoreduplication has been observed in many plant and animal species, and is documented to appear more frequently in tissues with high metabolic activity and highly differentiated cells. Therefore, it may play an important role in cell proliferation and cell enlargement. This paper has reviewed recent progress in the study of the molecular mechanism and regulators of endoreduplication in representative plants and mammals.

Key words Endoreduplication, Cell cycle control, DNA replication

核内再复制是指细胞核的基因组加倍复制，却不出现染色质凝聚、染色体分离和细胞核分裂的现象，因而细胞具有一个多倍体大核。核中基因组数目因物种、环境及所进行的处理不同而不同，已经报道的多倍体基因组数目从2C~24 576C（一个C指一个基因组）不等。Geitler (1939)首先对动物组织中的核内有丝分裂现象进行了详尽描述。Levan (1939)首次描述了激素处理的洋葱根尖伸长区细胞的核内再复制现象，并把它定义为多倍体有丝分裂。其后各物种的DNA相关研究报道证实了核内再复制的普遍性，仅就植物而言，估计90%以上的被子植物都存在此现象。

核内再复制造成的核内多倍体属于暂时的特化染色体(Joubes and Chevalier, 2000)。例如在黑腹果蝇和其他一些双翅目昆虫幼虫的唾腺和神经细胞中，以及在蚊子幼虫的肠细胞中观察到

①国家自然科学基金资助项目(GN39970356)。
②通讯作者。Author for correspondence.
收稿日期：2003-02-27 接受日期：2003-12-22 责任编辑：孙冬花

https://www.sciengine.com/doi/10.3724/CBB-t25-001

的巨大多线染色体（polytene），其长度是体细胞的100倍，并以体细胞分裂间期染色体的形式存在。在多线染色体中同源染色体能发生紧密联会，染色线都进行过多次纵裂或复制，复制之后的染色线彼此不再分开，从而形成1024/2048股的多线染色体。此外将植物细胞进行体外培养时，在特定的环境条件下也经常能观察到细胞核内基因组数目不再是二倍体，而会出现四倍体、八倍体和十六倍体等，这是通过体外诱导产生核内再复制的结果。因此，核内再复制现象普遍存在于特定组织，特定发育时期，具有特殊的生理意义。核内再复制现象在具有高度分化活性和高代谢活性的组织细胞中比较常见，如动物的生殖细胞和胚胎细胞等。在植物中最常见于各贮存器官，如胚乳和子叶细胞等。由此推测核内再复制的生理作用在于以最少的细胞数目和最小的核体积支持行使特殊功能。基因复制的加强为组织的迅速增生提供了充足的DNA储备，并触发了高代谢活性以便适应装配大量新生细胞器的需要。

核内再复制的研究材料十分广泛，常用流式细胞计数分析技术来确定基因组水平。由于阻止细胞周期中有丝分裂期的产生，使之停留并不断重复S期而不进入M期时就能产生核内再复制，因此核内再复制可以通过控制环境因素进行体外诱导。目前对核内再复制现象产生机制的研究进展缓慢，20世纪90年代前仅限于对现象的描述，随着细胞周期和有丝分裂调控机制研究的迅速推进，对核内再复制现象的分子机制的研究也逐渐成为研究热点之一。

1 细胞周期调控及DNA的复制

完整的细胞周期包括：合成间期或DNA合成前期（G_1期）；DNA的复制合成期（S期）；分离间期或DNA合成后期（G_2期）；染色体分离时期或有丝分裂期（M期）。在细胞周期中控制各期转换的调控因子是一个CDK/cyclin异源二聚体复合体，具有蛋白激酶活性。它由两部分组成：催化亚基-细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,CDKs)和调节亚基-细胞周期蛋白(cyclins)。CDK蛋白要与相应的cyclin蛋白结合才能表现激酶活性。在高等真核生物中，cyclin家族成员根据其序列的相似性及生理功能分为不同类型。已被分离鉴定的有：cyclinA、cyclinB、cyclinC、cyclinD、cyclinE、cyclinF、cyclinG和cyclinH等；CDK家族成员有：CDK_1（Cdc2）、CDK_2、CDK_3、CDK_4、CDK_5、CDK_6、CDK_7和CDK_8等。其中研究较多的是调控G_2期向M期过渡的CDK_1，以及在整个周期中都表现比较活跃的CDK_2。其他CDKs因所知功能甚少，研究的不多。

CDK_1即$p34^{cdc2}$，是裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）*cdc2*基因的产物，具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性，分子质量为34 ku因此被写作$p34^{cdc2}$。其同源物为芽殖酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）*cdc28*基因的产物$p34^{cdc28}$。不同物种的同一类型CDK很保守，差异仅有几个氨基酸。人类具有丰富的CDK家族蛋白，分子量在33~40 kDa间，常见的两类为CDK_1和CDK_2。CDK_1与cyclinA和cyclinB协同启动G_2期向M期的过渡，也称MPF（M phase-promoting factor, MPF，有丝分裂启动因子）；CDK_2与cyclinD、cyclinE和cyclinA协同调控G_1期和S期。

CDK与周期蛋白在各分裂期内的表达数量与活性呈规律性变化。以$p34^{cdc2}$为例，$p34^{cdc2}$有3个位点控制其活性，这些位点可进行磷酸化/去磷酸化：T161（苏氨酸161）位点的磷酸化、T14（苏氨酸14）和Y15（酪氨酸15）位点的脱磷酸化启动$p34^{cdc2}$激酶活性。具体过程为：首先CDK_1中的T161位点（在CDK_2中为T160位点）被CAK（Cdc2活性激酶）

https://www.sciengine.com/doi/10.3724/CBB-t25-001

磷酸化，使 $p34^{cdc2}$ 处于特殊的空间构象，该构象才能与周期蛋白结合。$p34^{cdc2}$ 的 Pstaire 位点结合周期蛋白后形成CDK/cyclin复合蛋白,将位于$p34^{cdc2}$内部的T14和Y15位点暴露出来并被磷酸化，此时复合蛋白才能行使功能，调控细胞分裂及分裂时期的转换。直到 Y15 被 weel 激酶磷酸化，或 T14 与 Y15 同时被 $p68^{Myt1}$ 磷酸化后，$p34^{cdc2}$ 才会失去激酶活性。

当CDK抑制因子(CDKs inhibitors, CKIs)与CDK/cyclin复合蛋白相结合时，则导致复合体失活。哺乳动物中发现的CKIs可分为两类：含ankyrin的INK4类CKIs, 如：$p15^{INK4b}$、$p16^{INK4a}$、$p18^{INK4c}$ 和 $p19^{INK4d}$ 能特异结合 CDK4/cyclin 和 CDK6/cyclin 复合体，控制 G_1 期 -S 期的转换；$p21^{cip1/waf1/sdi1}$、$p27^{kip1}$ 和 $p57^{kip2}$ 类则与 CDK/cyclinD、CDK/cyclinE 和 CDK/cyclinA 复合蛋白相结合。

细胞周期由 G_1 期进入 S 期后，在特定的CDK/cyclin复合物的启动下，DNA才能进入复制前状态。此时，必须由一个多种蛋白分子形成的前复制复合物（pre-replication complex, pre-PC）才能使DNA处于复制前状态。它是由复制原始体（origin recognition complex, ORC)、Cdc6(或Cdc18)蛋白、Cdt1蛋白和MCM蛋白（mini-chromosome maintenance proteins，MCM）等构成。首先初始区被ORC结合，而后加载因子Cdc6(或Cdc18)蛋白和cdt1蛋白结合到ORC比邻的DNA上，然后两个MCM复合蛋白（MCM复合蛋白由6个MCM蛋白构成：MCM2~MCM7，这是一些用来维持微染色体功能的重要基因的产物）也结合到初始区，完整的复制允许因子（licensing factor）此时装配完成，DNA开始复制。两个MCM复合蛋白沿着模板反向移动，同时加载因子和ORC相继脱落（时间顺序尚不清楚），并出现“复制泡”。复制开始后MCM复合体被磷酸化，该磷酸化状态将一直被保持到M期结束，以防止在此过程中再次初始化DNA而重复启动DNA复制。由 G_2 期向 S 期过渡时，细胞产生并激活新的CDK/cyclin复合体，来阻止复制允许因子的协同作用，从而保证每个细胞周期中DNA只能复制一次。该CDK/cyclin复合体将维持到有丝分裂末期，然后才消失(John *et al.*,2001)。

2 核内再复制的形成途径

当细胞周期不断重复 G_1 期和S期，并保持复制复合体及相关CDK/cyclin复合体的周期性振荡活性时，可产生核内再复制现象。CDK激酶活性随细胞周期进行的规律性振荡的分子机制很复杂，包括各期过渡的分子机制和过渡后的分子机制（图1）。Sauer等（1995）在果蝇胚、Grafi和Larkins (1995)在玉米胚乳、Macauley等(1998)在小鼠胎盘以及Joubes等(1999)在番茄果实中研究发现，动物和植物体系在产生核内再复制时，S期的CDK激酶活性在自动调节和负反馈调节作用下打破了在正常细胞周期内只在特定时期出现的规律,而呈现出在一个细胞周期内，S期CDK激酶的活性极限和允许极限交替重复出现的振荡规律（图2）。这表明由 G_2 期向M期过渡的CDK/cyclin复合体的产生受阻或者其CDK的激酶活性被抑制。

在啮齿动物胎盘滋养层的巨型细胞中发现，$p57^{kip2}$ 促进核内再复制的产生。通常情况下检测不到 $p57^{kip2}$ 的转录，其转录特异的出现核内再复制产生期间。它调控 G_1 期和 S 期CDK/cyclinE复合体的活性：$p57^{kip2}$ 低水平表达而CDK高活性时产生 G_1 类似期；反之产生 G_2 类似期，这就允许了S期的重复启动。同时巨型细胞中cyclinB的转录水平很低，而cyclinA/E的转录水平则呈现S期特有的周期性振荡（Hattori *et al.*,2000）。

协同的Rb蛋白（retinoblastoma protein, Rb）对核内再复制的产生也起促进作用。低磷

https://www.sciengine.com/doi/10.3724/CBB-t25-001

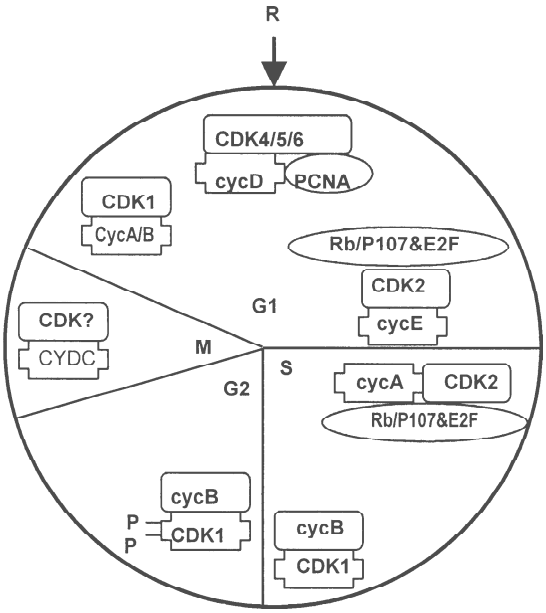


图1 真核生物细胞周期CDK/cyc作用示意图 (汪堃仁等, 2002)

Fig. 1 The function of CDK/cyclin in cell cycle in eukaryotic

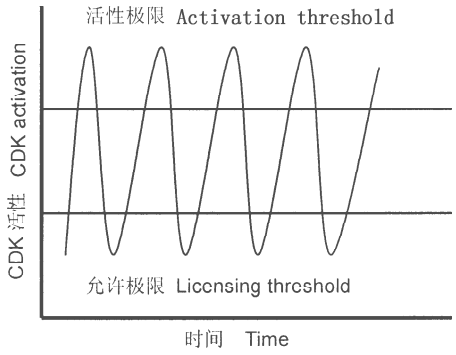


图2 诱导形成S-期CDK的活性振荡图示

Fig. 2 CDK oscillations drive S-phase induction (Brian *et al.*, 2001)

酸化的Rb蛋白在G_1/S过渡期时形成Rb-E2F复合体，复合体中的Rb蛋白可被CDK/cyclinD/E复合体磷酸化形成高磷酸化的Rb，并使之释放E2F转录因子。E2F促进启动S期的相关基因的转录，因此cyclinA被大量转录。与一级结构具有一个破坏框（destruction box）的G_2期cyclins不同，G_1期cyclins的C末端具有一段特殊的PEST序列，该PEST序列与cyclins的更新有关，因此cyclinD在PEST的作用下很容易被降解，但此降解过程不涉及泛素介导的降解途径。同时，被诱导产生的大量的cyclinA便可与CDK_1结合成SPF复合体(S phase-promoting factor, SPF，S期启动因子)，它能启动细胞进入S期。在S期末，有丝分裂抑制子，即转录因子CCS52将激活APC（anaphase-promoting factor, APC，末期启动因子）途径，cyclinA被APC/26S引入泛素介导的蛋白降解途径，失去了cyclinA的CDK活性大大降低，细胞进入间期（图3）（King *et al.*,1996；Cebolla *et al.*,1999）。

阻抑MPF的产生也能阻止细胞进入M期。对细胞周期蛋白进行转录水平的调控，如阻抑或增强特异转录因子的功能、对细胞周期蛋白基因的定点或随机错误转录和转录后错误的选择性拼接等，都可造成cyclinA和cyclinB形成异常的mRNA，这样便不能合成功能正常的cyclins蛋白，从而直接影响了MPF复合体的装配。在蛋白质水平对细胞周期蛋白进行调控时，若CDK蛋白的Y15位被weel激酶磷酸化，或者其T14位与Y15位同时被$p68^{Myt1}$磷酸化，都可使CDK失去激酶活性（Sun *et al.*,1999），MPF复合体也将失去激酶活性。若将fizzy相关家族的CCS52蛋白激活，而CCS52是WD-重复调控蛋白，它可激活APC/26S蛋白酶途径，该降解途径将激活泛素介导的蛋白酶解途径，cyclins蛋白便可被该途径降解，则导致MPF复合体的装配受阻。此外，装配完整且有活性的CDK/cyclinA/B结合上CKI后，MPF复合体的激酶活性也可被抑制。因此以上方式都能阻抑MPF复合体的装配及其激酶活性，进而导致核内再复制现象的产生(Sigrist and Lehner,1997；Jan *et al.*,1998)。

https://www.sciengine.com/doi/10.3724/CBB-t25-001

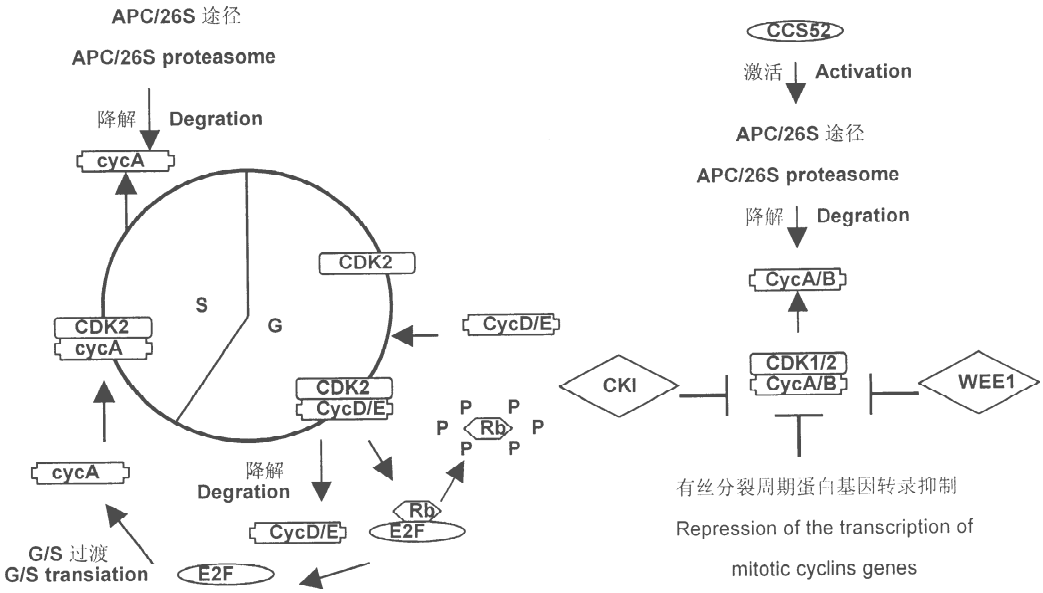


图 3　植物中核内再复制产生机制途径图示

Fig. 3　Schematic representation of endoreduplication cycle control in plants (Joubes and Chevalier, 2000)

当细胞不能进入 M 期时，细胞核处于间期状态，此时 CDK 的活性很低，当 CDK 积累到足够数量，并脱离 weel 激酶和 CKI 抑制时，间期结束并重新进入 S 期。于是呈现出 S 期和 CDK 驱动活性的周期性振荡，这是产生核内再复制现象所必需的，也是其重要特征。

3　核内再复制的调控

鉴于以上途径，对核内再复制的调控可分为转录水平的 mRNA 调控和转录后调控。前者主要指对 cyclins 的调控，同时还涉及部分其他相关基因及蛋白质。烟草 *NeRb1* 基因编码 Rb 同源物，它在未分化组织中很少见，在分化组织中大量表达，并可作为 Rb 同源物影响再复制的调控(Nakagami *et al.*,1999)。*rum1* 基因编码一种 CKI，可导致 DNA 大量复制并使核扩张，从而产生核内再复制现象(Correa-Bordes and Nurse,1995)。而在 Rb 途径中，Rb 可被 $CDK_{2/4}$/cyclinA/E/D 等多组合形式的复合物磷酸化，释放转录因子，间接参与调控。

转录后调控除通过结合 CKI、CDK 被 weel 激酶或 $p68^{Myt1}$ 磷酸化、CCS52 蛋白激活 APC 途径降解 cyclins 等对核内再复制进行正调控之外,还可通过以下途径进行调节。CKS 也是一类可与 CDK 相互作用的蛋白，同时在有丝分裂和核内再复制中起作用，具有对 CDK 正负双向调控的能力。如 CKS1At 是 $p13^{Suc1/Cks1}$ 的在拟南芥中的同源蛋白，在体内体外都可结合 CDK_1 和 CDK_2，因此它可能与允许进入并推动 S 期的进程有关(De Veylder *et al.*,1997；Jacqmard *et al.*,1999)。拟南芥 *siamese* 基因编码的 SIM 蛋白是一个抑制有丝分裂，促进核内再复制的蛋白。植物表皮细胞中的 *try* 基因调控 SIM 蛋白的表达，它对核内再复制起着负调控的作用，*gl1* 基因则起着正调控作用。*gl3* 基因是一个可控制核内再复制数目的基因，其功能也涉及 SIM 作用方式。但对这几个基因的研究尚处于起步阶段，仅限于对现象的描述，具体调节机制还不清楚（Hülskamp *et al.*,1994；Larkin *et al.*,1994；Lilly and Sprading,1996）。

https://www.sciengine.com/doi/10.3724/CBB-t25-001

4 诱导核内再复制的物理化学方法

星形孢菌素（staurosporine）是一种蛋白激酶的化学抑制剂，由于它的类似物 K252a 能阻止小鼠双倍体成纤维细胞和菜豆体外悬浮细胞的 $p34^{cdc2}$ 及 $p34^{cdc2}$ 类似激酶的活性，推测该菌素可能具有抑制$p34^{cdc2}$的功能，因此它可能通过转录后调控在哺乳动物和植物中诱导核内再复制的产生（Usui *et al.*,1991；Nagl,1993）。生长素（auxin）单独作用于体外培养的烟草细胞和单倍体的矮牵牛叶组织时可诱导核内再复制(Valente *et al.*, 1998)。当它单独作用于杏树等肉质果实植物时也可使中果皮细胞产生多倍体核(Bradley and Crane,1955)。虽然生长素单独作用于豆科植物（如豌豆）的根表皮细胞时不能诱导核内再复制，但与细胞分裂素(cytokinins)共同作用时，可将野生豌豆的 2C 的细胞加倍为 8C~16C（Libbenga and Torrey,1973）。赤霉素(gibberellins)通过诱导*gl1*表达蛋白不但可以启动拟南芥下胚轴毛状体的形成及细胞分叉数目的增长，同时对核内再复制的产生具有更强的诱导活性，推测这是通过控制植物发育的全过程，间接诱导产生核内再复制（Gendreau *et al.*, 1999; Perazza *et al.*, 1999）。乙烯（ethylene）也可诱导拟南芥下胚轴的延长并通过间接途径诱导产生核内再复制。蓝光 /UV-A、远红光或黑暗处理的拟南芥胚轴细胞也可产生核内再复制(Gendreau *et al.*,1998)。

5 核内再复制的数目决定

核内再复制的数目首先是由其基因型决定的，尤其受母系因素影响较大。通常 F_1 代的基因型与母系基因型相同，F_2 代与 F_1 代基因型相比差异不大，直到 F_3 代才出现较大差异(Haig and Westoby, 1991；Lemontey *et al.*,2000)。然而，某些细胞型的再复制数目则严格遵循分化机制的控制，如 *gl3*（*glabra3*）基因控制下的细胞通常会由 8C 增加到 16C。而 *kak*（*kakatus*）基因则将再复制数目限制在两倍于野生型的数目上(Folkers *et al.*,1997)。光照时拟南芥胚轴只能达到 4C~8C，蓝光 /UV-A、远红光或黑暗处理的拟南芥胚轴细胞可以达到 8C~16C。

综上所述，核内再复制从现象的发现到机理的探究已经历了一个漫长过程。但真正专门于此的研究报告却相对较少。20世纪90年代中后期该研究才逐渐成为热点,并有比较重要的发现，但 2000 年以后的重要报道却很鲜见。对其产生机制的研究仍仅依赖于对 CDK、cyclin 蛋白、DNA 复制和 RNA 转录所涉及的调控因子研究的支持。目前该领域内更多的研究工作着眼于核内再复制的数目控制、多态水平与细胞形态尺寸关系上，还有部分工作旨在寻找更多的与核内再复制相关的基因及其作用机理。值得注意的是，从再复制现象最常见于最终出现高度分化的细胞及储存组织如胚乳、子叶和动物胎盘等代谢活性高的细胞特征来看，核内再复制无疑有着重要生理意义。因此明确其产生机制、数目控制和生理调控等分子机理无论是对基础研究还是遗传育种等应用性研究都将有重要价值。

参 考 文 献

汪堃仁, 薛绍白, 柳惠图, 刘凌云, 李杰芬, 何大澄, 王永潮, 周柔丽, 王端顺, 龙振洲, 鲍璿, 简令成, 2002. 细胞生物学. 见: 汪堃仁, 薛绍白, 柳惠图主编. 北京: 北京师范大学出版社，444

Bradley M V, Crane J C, 1995. The effect of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on cell and nuclear size and endopolyploidy in parenchyma of apricot fruits. *Am J Bot*, **42**:273~281

https://www.sciengine.com/doi/10.3724/CBB-t25-001

Brian A L, Brian P D, Ricardo A D, Cintia M C, 2001. Investigating the hows and whys of DNA endoreduplication. *J Exp Bot*, **52**:183~192

Cebolla A, Vinardell J M, Kiss E, Olah B, Roudier F, Kondorosi A, Kondorosi E, 1999. The mitotic inhibitor ccs52 is required for endoreduplication and ploidy-dependent cell enlargement in plants. *EMBO J*, **18**:4476~4484

Correa-Bordes J, Nurse P, 1995. $p25^{rum1}$ orders S phase and mitosis by acting as an inhibitor of the $p34^{cdc2}$ mitotic kinase. *Cell*, **83**: 1001~1009

De Veylder L, Segers G, Glab N, Casteels P, van Montagu M, Inzé D, 1997. The *Arabidopsis* Cks1At protein binds the cyclin-dependent kinases Cdc2aAt and Cdc2bAt. *FEBS Lett*, **412**: 446~452

Folkers U, Berger J, Hülskamp M, 1997. Cell morphogenesis of trichomes in *Arabidopsis*: differential control of primary and secondary branching by branch initiation regulators and cell growth. *Development*, **124**:3779~3786

Geitler L, 1939. Die entstehung der polyploiden somakerne der heteropteren durch chromosomenteilung ohne kernteilung. *Chromosoma*, **1**: 1~22

Gendreau E, Höfte H, Grandjean O, Brown S, Traas J, 1998. Phytochrome controls the number of endoreduplication cycles in the *Arabidopsis thaliana* hypocotyl. *Plant J*, **13**: 221~230

Gendreau E, Höfte H, Orbovic V, Traas J, 1999. Gibberellin and ethylene control endoreduplication levels in the *Arabidopsis thaliana* hypocotyl. *Planta*, **209**: 513~516

Grafi G, Larkins B A, 1995. Endoreduplication in maize endosperm: involvement of M phase-promoting factor inhibition and induction of S phase-related kinases. *Science*, **269**: 1262~1264

Hattori N, Davies T C, Anson-Cartwright L, Cross J C, 2000. Periodic expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor $p57^{kip2}$ in trophoblast giant cells defines a G2-like gap phase of the endocycle. *Mol Biol Cell*,**11**: 1037~1045

Haig D, Westoby M,1991. Genomic imprinting in endosperm: its effect on seed development in crosses between species and between different ploides of the same species, and its implications for the evolution of apomixis. *Philos T Roy Soc B*, **333**: 1~13

Hülskamp M, Misera S, Jürgens G, 1994. Genetic dissection of trichome cell development in *Arabidopsis*. *Cell*, **76**: 555~566

Jacqmard A, De Veylder L, Segers G, De Almeida E J, Bernier G, van Montagu M, Inzé D, 1999. Expression of CKS1At in *Arabidopsis thaliana* indicates a role for the protein in both the mitotic and the endoreduplication cycle. *Planta*, **207**: 496~504

Jan T, Martin H, Emmanuel G, Herman H, 1998. Endoreduplication and development: rule without dividing? *Curr Opin Plant Biol*, **1**:498~503

Joubes J, Phan T H, Just D, Rothan C, Bergounioux C, Raymond P, Chevalier C, 1999. Molecular and biochemical characterization of the involvement of cyclin dependent kinase a during the early development of tomato fruit. *Plant Physiol*, **121**: 857~869

Joubes J, Chevalier C, 2000. Endoreduplication in higher plants. *Plant Mol Biol*, **43**:735~745

John A B, Karen M, Stephen J A, 2001. Origins and complexes: the initiation of DNA replication. *J Exp Bot*, **52**: 193~202

King R W, Deshaies R J, Peters J M, Kirschner M W, 1996. How proteolysis drives the cell cycle. *Science*, **274**:

https://www.sciengine.com/doi/10.3724/CBB-t25-001

1652~1659

Larkin J C, Oppenheimer D G, Lloyd A M, Paparozzi E T, Marks M D, 1994. Roles of the *GLABROUS1* and *TRANSPARENT TESTA GLABRA* genes in *Arabidopsis* trichome development. *Plant Cell*, **6**:1065~1076

Lemontey C, Mousset-Déclas C, Munier-Jolain N, Boutin J P, 2000. Maternal genotype influences pea seed size by controlling both mitotic activity during early embryogenesis and final endoreduplication level/cotyledon cell size in mature seed. *J Exp Bot*, **51**: 167~175

Levan A, 1939. Cytological phenomena connected with the root swelling caused by growth substances. *Hereditas*, **25**: 87~96

Libbenga K R, Torrey J G, 1973. Hormone induced endoreduplication prior to mitosis in cultured pea root cells. *Am J Bot*,**60**:293~299

Lilly A, Sprading A, 1996. The Drosophila endocycle is controlled by cyclin E and lacks a checkpoint ensuring S-phase completion. *Gene Dev*,**10**:2514~2526

Macauley A, Cross J C, Werb Z, 1998. Reprogramning the cell cycle for endoreduplication in rodent trophoblast cells. *Mol Biol Cell*, **9**: 795~807

Nagl W, 1993. Induction of high polyploidy in Phaseolus cell cultures by the protein kinase inhibtor, K-252a. *Plant Cell Rep*, **12**:170~174

Nakagami H, Sekine M, Murakami H, Shinmyo A, 1999. Tobacco retinoblastoma-related protein phosphorylated by a distinct cyclin-dependent kinase complex with cdc2/cyclin D *in vitro*. *Plant J*, **18**: 243~252

Perazza D, Herzog M, Hülskamp M, Brown S, Dorne A M, Bonneville J M, 1999. Trichome cell growth in *Arabidopsis thaliana* can be derepressed by mutations in at least five genes. *Genetics*, **152**: 461~476

Sauer K, Knoblich J A, Richardson H, Lehner C F, 1995. Distinct modes of cyclin E/cdc2c kinase regulation and S-phase control in mitotic and endoreduplication cycles of drosophila embryogenesis. *Gene Dev*, **9**: 1327~1339

Sigrist S J, Lehner C F, 1997. Drosophila fizzy-related down-regulates mitotic cyclins and is required for cell proliferation arrest and entry into endocycles. *Cell*, **90**:671~681

Sun Y, Dilkes B P, Zhang C, Dante R A, Carneiro N P, Lowe K S, Jung R, Gordon-Kamm W J, Larkins B A, 1999. Characterization of maize (*Zea mays* L.) wee1 and its activity in developing endosperm. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**: 4180~4185

Usui T, Yoshida M, Abe K, Osada H, Isono K, Bepu T, 1991. Uncoupled cell cycle without mitosis induced by a protein kinase inhibitor, K-252a. *J Cell Biol*, **115**: 1275~1282

Valente P, Tao W, Verbelen J P, 1998. Auxins and cytokines control DNA endoreduplication and deduplication in single cells of tobacco. *Plant Sci*, **134**:207~215

https://www.sciengine.com/doi/10.3724/CBB-t25-001