

mRNA 的 N⁶ - 甲基腺嘌呤研究进展

常卫东,魏康宁,王 丽,王林嵩,李用芳
(河南师范大学 生命科学学院,河南 新乡 453007)

摘要: N⁶ - 甲基腺嘌呤 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 是真核生物 mRNA 内最常见的修饰。该修饰过程是动态可逆的,并由甲基转移酶复合体、去甲基化酶和相应的读码器协同调控。近年来,随着 m⁶A 测序技术的发展,m⁶A 的生物学功能已备受关注,并成为生命科学热门研究领域之一。对动物和植物体中 m⁶A 修饰的分布特征、m⁶A 甲基化的动态调控、m⁶A 的识别以及 m⁶A 修饰对 mRNA 的调控最新研究进展进行了综述,以推进对 m⁶A 甲基化修饰的生物学功能及作用机制研究。
关键词: N⁶ - 甲基腺嘌呤; mRNA; 甲基转移酶; 去甲基化酶; 读码器
中图分类号: Q946.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004 - 3268(2019)01 - 0001 - 06

Recent Progresses of N⁶ -methyladenosine in mRNA

CHANG Weidong, WEI Kangning, WANG Li, WANG Linsong, LI Yongfang
(College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract: N⁶-methyladenosine(m⁶A) is the most prevalent internal modification in eukaryotic mRNA. Recent studies have shown that the modification of m⁶A is dynamic and reversible, which is modulated by multiprotein methyltransferase complex, demethylase and readers. Recently, m⁶A modification has received significant attention as the technology for m⁶A identification continuously developed. The modification of m⁶A has become one of the hot topics in life science. We summarized the recent progresses on m⁶A modification including m⁶A distribution patterns at transcriptome-wide and organ level, dynamic regulation, recognition and regulation of mRNA fate. The review will help us better understand the biological importance of m⁶A modification and its action mechanism.
Key words: N⁶-methyladenosine; Message RNA; Methyltransferase; Demethylases; Reader

真核生物 RNA 中已发现的化学修饰约 150 种,主要发生在 tRNA、rRNA 及其他非编码 RNA 上,这些修饰能够参与真核生物基因表达的调控。真核生物 mRNA 中也存在多种化学修饰,如 5' 端帽子 N⁷ - 甲基鸟嘌呤 (N⁷-methylguanosine, N⁷ - G)、N⁶ - 甲基腺嘌呤 (N⁶-methyladenosine, m⁶A)、N¹ - 甲基腺嘌呤 (N¹-methyladenosine, m¹A)、5 - 甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, m⁵C)、假尿嘧啶核苷 (ψ) 和 2' - O - 甲基化修饰 (2'-O-methylation) 等,其中 m⁶A 是 mRNA 中最常见的一种修饰^[1]。m⁶A 修饰广泛存在于哺乳动物和植物的 mRNA 中^[2],但由于缺乏 m⁶A 特

异碱基的检测技术,其研究较为缓慢,m⁶A 修饰在生物体内的具体功能也不清楚。随着 m⁶A 免疫共沉淀高通量测序 (MeRIP - seq) 技术的应用,m⁶A 的全转录组水平已在多种生物体内被检测,引起了诸多学者对 m⁶A 分布特征、甲基化和去甲基化动态调控以及 m⁶A 识别的关注,并开展了大量的研究工作,m⁶A 的重要生物学功能也逐渐被人们所认识。基于此,综述了近年来动物和植物中关于 m⁶A 的研究进展,包括 m⁶A 的分布特征、动态调控、m⁶A 的识别和对 mRNA 的调控等,以期全面理解 m⁶A 修饰在真核基因表达调控和生物体生长发育中的重要

收稿日期:2018 - 07 - 30
基金项目:国家自然科学基金项目(31771703,31601241);河南省高等学校重点科研项目资助计划项目(17A180007)
作者简介:常卫东(1994 -),男,河南商丘人,在读硕士研究生,研究方向:miRNA 转录后调控。E - mail:446709355@qq.com
通信作者:李用芳(1966 -),女,河南安阳人,教授,博士,主要从事 miRNA 转录后调控与植物生长发育研究。
E - mail:041031@htu.edu.cn

作用。

1 m⁶A 修饰的分布特征

目前,采用 MeRIP-seq 技术已获得了酵母、人、鼠、拟南芥和水稻的 m⁶A 修饰图谱,结果显示,m⁶A 在真核生物 mRNA 中的分布具有一定的保守性,主要集中在 mRNA 的终止密码子附近和 3'非编码区(UTR),并且存在一致的(G/A)(G/A)AC(A/C/U)甲基化靶序列^[3-8]。除 3'UTR,m⁶A 在 mRNA 内含子中也存在,表明转录和甲基化修饰可能同时进行^[9]。植物和动物中 m⁶A 在 mRNA 上的分布存在一定的差异,如拟南芥和水稻中 m⁶A 修饰除在 3'端富集外,也在 mRNA 5'端翻译起始位点附近富集^[3,5];哺乳动物 mRNA 中 m⁶A 修饰常存在于长外显子内,而拟南芥和水稻不具有这一特性^[3,7]。哺乳动物大约 1/3 的转录本中可以检测到 m⁶A 修饰,每个转录本中 m⁶A 修饰位点数目也不尽相同,大多数转录本仅存在 1~2 个 m⁶A 修饰位点,而少数基因则有多个修饰位点^[7-8]。植物转录组中 m⁶A 修饰高达 50%,甚至 76%^[3-5]。

m⁶A 修饰在生物体内的分布具有一定的组织特异性,如,哺乳动物中 m⁶A 在肝脏、肾脏及大脑中的含量明显高于其他组织^[9];拟南芥的花苞中经 m⁶A 修饰的转录本比例明显高于根和叶片^[4];水稻的愈伤组织和叶片中 m⁶A 修饰图谱也存在明显差异^[5]。这一组织特异性表明,m⁶A 修饰在生物体组织器官的发育和分化中发挥一定的功能。

2 m⁶A 甲基化的动态调控

已知 DNA 和组蛋白存在甲基化/去甲基化动态可逆修饰过程,从而影响基因表达和蛋白质功能等重要生命过程,现已证明 m⁶A 甲基化修饰也是一个动态可逆的过程,由甲基转移酶和去甲基化酶共同调控这一过程^[10-11]。人们形象地将 m⁶A 的甲基转移酶称为编码器(Writer),将去甲基化酶称为消码器(Eraser)^[1]。

2.1 m⁶A 的编码器

RNA 中 m⁶A 甲基化由复杂的蛋白质复合体介导完成。METTL3(又称 MTA-70)是第 1 个被鉴定的 m⁶A 甲基转移酶复合体成员,首先在 HeLa 细胞中被发现^[10],随后其同源基因在酿酒酵母、果蝇和拟南芥中被报道^[12]。METTL14 是 m⁶A 甲基化转移酶复合体中的另一个核心成员,与 METTL3 高度同源,可与 METTL3 发生互作^[12]。在体外 METTL3 和 METTL14 形成的异源二聚体比其单个具有更高的

甲基转移酶活性,表明两者可能协同发挥甲基化作用^[13-14]。研究表明,METTL3 具有 S-腺苷甲硫氨酸依赖的 RNA 甲基转移酶活性,而 METTL14 主要负责结合 RNA 底物^[15]。m⁶A 甲基转移酶复合体中的第 3 个关键组分是 WTAP,在体外它并不影响 METTL3/METTL14 的甲基转移酶活性,但是 WTAP 缺失可明显降低细胞内 m⁶A 水平^[16-17]。WTAP 被认为是 m⁶A 甲基转移酶复合体的调节亚基,负责招募 m⁶A 甲基转移酶复合体其他成分结合到目标 RNA 上^[17]。KIAA1429 和 RBM15(或 RBM15B)是新发现的 m⁶A 甲基转移酶复合体的成分。KIAA1429 是哺乳动物 m⁶A 甲基化所必需的,主要参与 mRNA 的 3'UTR 和终止密码子的甲基化,KIAA1429 沉默可降低 m⁶A 水平^[18]。在人的胚胎肾细胞中,敲低 RBM15 和 RBM15B 可降低 m⁶A 水平,破坏 XIST 介导的基因沉默^[19]。免疫共沉淀分析显示,在哺乳动物细胞内 RBM15 和 RBM15B 可与 METTL3 互作,并且这一互作依赖 WTAP 蛋白^[20]。最近,另一种 m⁶A 甲基转移酶 METTL16 在人体细胞中被发现,主要负责 U6 snRNA 和 MAT2A mRNA 的甲基化^[15]。

近年来,模式植物拟南芥中 m⁶A 甲基转移酶复合体的几个亚基也已被鉴定。其中,与人的 METTL3 同源的蛋白质为 MTA(Ai4g10760),其等位基因无效突变可引起拟南芥植株胚胎致死^[4]。在胚胎特异表达基因 ABI3 启动子作用下表达 MTA 可回补 mta 突变体的致死效应,植物可开花结实^[21]。拟南芥 mta 突变体中 m⁶A 水平仅为野生型的 5%~15%,表明该酶是 mRNA m⁶A 甲基化所必需的^[21]。拟南芥中与人的 METTL14 同源蛋白质为 MTB,mtb 突变体的表型与 mta 类似,如生长延缓、顶端分生组织异常、根生长抑制和向地性异常,这些表型均与 m⁶A 水平的降低有关^[22]。拟南芥中 FIP37 蛋白与人的 WTAP 同源,可与 MTA 发生互作,FIP37 突变可引起胚胎致死和发育受阻,过表达 FIP37 可增加植物毛状体的分枝^[21,23]。MTA 和 FIP37 主要定位于细胞核,表明 m⁶A 修饰主要发生在细胞核内^[4,23]。

2.2 m⁶A 的消码器

m⁶A 去甲基化酶 FTO 和 ALKBH5 的发现揭示了 mRNA 中 m⁶A 甲基化是一个动态可逆的过程。FTO 和 ALKBH5 均属于 AlkB 家族,是一类双加氧酶,尽管两者均可结合单链 RNA 使 m⁶A 去甲基化,但它们的反应途径并不相同,主要的组织定位也不相同。ALKBH5 可直接将 m⁶A 转变为 A,FTO 则需要催化生成 2 个中间物 hm⁶A 和 fm⁶A 之后才使

m⁶A去甲基化^[11]。ALKBH5主要在哺乳动物的睾丸中表达,参与精子的形成;FTO主要在脑组织中表达,尤其是神经组织中^[24]。最近研究发现,FTO主要使mRNA的1号和2号帽子上的m⁶A脱去甲基^[25]。过表达FTO或ALKBH5的细胞中m⁶A水平下降,但是敲低FTO和ALKBH5或敲除两者之一时,m⁶A的水平仅略微增加,表明尚有未知的其他去甲基化酶存在,它们可能与FTO和ALKBH5协同作用^[26]。

拟南芥基因组可编码13个AlkB家族蛋白质,其中ALKBH9B和ALKBH10B与人的ALKBH5同源,均有m⁶A去甲基化酶活性^[27-28]。敲低ALKBH9B可降低病毒对植物的入侵,但m⁶A修饰在宿主和病原体互作中的作用机制目前还不清楚^[27]。拟南芥*alkbh10b*缺失突变体表现为开花延迟和生长受到抑制,反之,过表达ALKBH10B的拟南芥植株出现早花的表型^[28],表明m⁶A可逆甲基化修饰参与植物的花期控制。

3 m⁶A的读码器

与DNA和组蛋白的甲基化相似,m⁶A修饰的RNA可被特异蛋白质或读码器(Reader)识别,从而将信息传递给下游的应答因子。以甲基化的RNA作为探针诱饵,在哺乳动物中发现了几个m⁶A结合蛋白,如YTHDF2和YTHDF3^[8]。随后其他YTH家族蛋白质包括YTHDF1、YTHDC1和YTHDC2也被鉴定^[29-30]。生化结构分析表明,YTH家族蛋白质在C端具有保守的RNA结合结构域,该结构域内由几个色氨酸和酪氨酸残基构成的芳香环可识别m⁶A^[30-31]。通常,YTHDF1/2被认为是细胞质内m⁶A读码器,YTHDC1为细胞核内m⁶A读码器。最近,研究发现了一种不含YTH结构域的m⁶A读码器IGF2BP1/2/3,可以提高mRNA的稳定性和翻译效率^[32]。

拟南芥有13个含YTH结构域的蛋白质,包括ECT1—12和CPSF30。SCUTENAIRE等^[22]对植物中含YTH结构域的蛋白质进行进化分析,发现YTH结构域均有1个典型的芳香环,因而有一个疏水空穴可以容纳并识别m⁶A。与动物不同的是,植物中YTH结构域的蛋白质并非完全功能冗余,它们与m⁶A有不同的亲和能力^[21]。ECT2是新被鉴定的拟南芥中m⁶A读码器,属于YTH家族蛋白质,主要在细胞核和细胞质中表达,负责识别3'非编码区的m⁶A,具有植物特有的m⁶A识别靶序列UGUA^[33]。与野生型拟南芥相比,*ect2*突变体的毛状体分枝明

显增加^[21,33]。与动物中YTHDF2蛋白促进mRNA降解不同,ECT2提高细胞质中mRNA的稳定性^[33]。随后发现,ECT3在拟南芥中也有较高的表达量,并与ECT2共同参与了植物毛状体的早期发育过程,*ect2ect3*双突变体出现新的表型,延迟第一片真叶的出现^[33]。ECT2的同源基因ECT4缺失的突变体第一真叶延迟出现的表型更加明显,表明ECT2、ECT3和ECT4对维持植物正常的叶片形态较为重要^[33]。

4 m⁶A修饰对mRNA的调控

2012—2016年,随着全转录组水平m⁶A检测技术的发展,m⁶A修饰在许多细胞活动中的功能研究取得突破。早期的研究预测到m⁶A修饰在转录后的调控作用,可能参与mRNA的剪切加工、转运及储存,甚至影响从mRNA到蛋白质的翻译过程。

4.1 m⁶A修饰对mRNA稳定性的调控

多个研究证实,m⁶A修饰可以降低mRNA稳定性^[7,12,34]。敲低小鼠胚胎干细胞中的m⁶A甲基转移酶基因METTL3或METTL14,m⁶A水平降低,同时靶向mRNA稳定性增加^[15,34]。但是DOMINISSINI等^[7]比较了非靶向siRNA对照和敲低METTL3的细胞中m⁶A修饰的mRNA的表达水平,发现m⁶A可增强mRNA稳定性,可能由于m⁶A是mRNA正确拼接需要的。另一个研究表明,读码器YTHDF2可结合m⁶A,并将结合的mRNA由翻译装置运至细胞质处理小体(P-bodies),促进mRNA的降解^[35]。ZHANG等^[36]研究发现,m⁶A通过YTHDF2介导Notch1 mRNA的稳定性,以维持内皮-造血转化(EHT)过程中内皮细胞和造血细胞基因表达的平衡,进而调控造血干细胞的命运决定。体外研究表明,m⁶A可能通过阻止mRNA稳定因子HuR(Human antigen R)与mRNA的结合,降低mRNA的稳定性^[12]。

m⁶A修饰对植物mRNA稳定性的影响尚无定论。LUO等^[3]发现,m⁶A修饰水平与mRNA的丰度存在正相关;而WAN等^[4]发现,拟南芥不同组织中m⁶A修饰水平与mRNA的丰度存在负相关,间接说明了m⁶A修饰可降低mRNA稳定性。最近的研究表明,拟南芥中m⁶A的读码器ECT2可提高细胞质中mRNA的稳定性,推测ECT2可能参与m⁶A介导的3'非编码区的可变多聚腺苷酸化^[33]。

4.2 m⁶A修饰对mRNA拼接的调控

早期的研究发现,mRNA前体平均含4个m⁶A位点,而成熟的mRNA平均只有2个位点,表明m⁶A修饰可能主要发生在细胞核内,内含子的剪切

导致成熟 mRNA 中 m^6A 修饰的减少^[37];应用 PAR-CLIP 技术研究发现, METTL3 的结合位点主要是在内含子内^[17];在能产生多个转录本的基因中, METTL3 的结合位点和 m^6A 修饰位点明显高于只有 1 个转录本的基因, 表明 m^6A 修饰与 mRNA 拼接及可变剪切关系密切^[17]。 m^6A 甲基转移酶复合体 METTL3/METTL14/WTAP、去甲基化酶 FTO 和 ALKBH5 及 m^6A 读码器 YTHDF2 和 YTHDC1 主要定位或部分定位于 mRNA 前体拼接的主要亚核结构——核斑点 (Nuclear speckles)^[38], 表明 m^6A 在 mRNA 拼接中可能发挥调控作用。敲低 METTL3 或 WTAP 会产生不同的 mRNA 转录本, 且现已知 WTAP 是一种拼接因子^[16, 39]。动物中, ALKBH5 可影响拼接效率^[24]。RNA 结合蛋白 HNRNPC 负责 mRNA 前体加工和可变剪切, 最近研究表明, m^6A 介导的 mRNA 结构重排可影响 HNRNPC 与 mRNA 的结合^[39], 且 mRNA 的这种结构重排常常在外显子附近调控拼接。在敲除 FTO 的 3T3-L1 前脂肪细胞中, 伴随 5' 和 3' 侧翼区 m^6A 水平的增加, RNA 结合拼接因子 SRSF2 的能力增加, 其靶向外显子的概率增加^[40]。体外试验表明, mRNA 前体的拼接因子 SRSF3 和 SRSF10 可竞争性地与核读码器 YTHDC1 结合, 而在体内 YTHDC1 可通过促进 SRSF3、抑制 SRSF10 在核斑点的定位及与 pre-RNA 的结合参与调控 mRNA 的拼接^[30]。

4.3 m^6A 修饰对 mRNA 翻译的调控

mRNA 是蛋白质合成的直接模板, m^6A 在起始密码子、外显子和终止密码子附近的富集表明, 其可能参与蛋白质翻译的调控。最近研究表明, m^6A 读码器 YTHDF1 可与蛋白质合成起始因子 eIF3 互作, 提高经 m^6A 修饰的 mRNA 的翻译效率^[33]。随后研究显示, 细胞受到胁迫如热休克时 mRNA 5'UTR 的 m^6A 修饰增多并伴随着翻译效率的提高^[41]。另一研究表明, METTL3 可通过直接与翻译起始因子 eIF3 互作促进 mRNA 的翻译, 而不依赖 METTL3 甲基转移酶活性或与 YTHDF1 或 YTHDF2 的结合^[42]。但是最近一些体外翻译和报告基因转染细胞的研究表明, 腺苷甲基化会导致翻译效率降低^[43]。尽管 m^6A 修饰不影响碱基配对, CHOI 等^[44] 利用大肠杆菌核糖体系统并结合生化、结构和单分子的方法研究 m^6A 修饰在 mRNA/tRNA 互作时发现, m^6A 修饰可干扰 tRNA 的选择和翻译的延伸, 且这种干扰依赖密码子内 m^6A 修饰所在的位置及密码子的序列, 进而影响蛋白质的翻译。因此, m^6A 对不同 mRNA 翻译的影响可能有所不同。

5 展望

目前, 多个物种的 m^6A 全转录组图谱已被揭示, 但要进行精确定位和定量分析仍需位点特异转录图谱, 而测序技术仍需不断探索改进。近年来, 动物中参与 m^6A 修饰的甲基转移酶复合体的组分陆续被鉴定, 但 m^6A 编辑复合体的确切组成、调控和保守性尚未完全研究清楚。此外, 研究表明, 并非所有的 mRNA 均发生甲基化, 且并非所有潜在的共有靶序列均发生甲基化, m^6A 选择性的机制及调控基础目前还不清楚。动物中已发现的 m^6A 去甲基化酶主要有 FTO 和 ALKBH5, 但研究表明可能还有其他去甲基化酶的存在, 有待进一步鉴定。 m^6A 的读码器主要是一类含 YTH 结构域的蛋白质, 该类蛋白质在哺乳动物中已被发现 5 个, 此外新发现的不含 YTH 结构域的蛋白质 IGF2BP1/2/3 也可结合 m^6A , 因此可能还有其他的含有 YTH 结构域的蛋白质或不含 YTH 结构域的蛋白质能够结合识别 m^6A , 这有待证实。与动物相比, 植物 mRNA 中 m^6A 修饰研究还仅仅处于一个起始阶段, m^6A 修饰仅在拟南芥和水稻中被报道, 植物 mRNA 中 m^6A 修饰的分布特点、甲基转移酶的组分、去甲基化酶及识别蛋白均需进行大量研究。

已知 m^6A 修饰是一个动态可逆的过程, 什么情况下 m^6A 修饰受动态调控; 在生物体的不同发育阶段或者病理、逆境胁迫下, 基因表达的调控是否依赖于甲基化的转录本; 从整个表观遗传学角度看, RNA 修饰如何与 DNA 甲基化、组蛋白修饰协同作用调控基因的表达, 都有待于进一步探讨。

参考文献:

- [1] BOCCALETTO P, MACHNICKA M A, PURTA E, et al. MODOMICS: A database of RNA modification pathways; 2017 update[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(1): D303-D307.
- [2] LIU J, JIA G. Methylation modifications in eukaryotic messenger RNA[J]. J Genet Genomics, 2014, 41(1): 21-33.
- [3] LUO G Z, MACQUEEN A, ZHENG G, et al. Unique features of the m^6A methylome in *Arabidopsis thaliana*[J]. Nat Commun, 2014, 5: 5630.
- [4] WAN Y, TANG K, ZHANG D, et al. Transcriptome-wide high-throughput deep m^6A -seq reveals unique differential m^6A methylation patterns between three organs in *Arabidopsis thaliana*[J]. Genome Biol, 2015, 16: 272.
- [5] LI Y, WANG X, LI C, et al. Transcriptome-wide N^6 -methyladenosine profiling of rice callus and leaf reveals the

- presence of tissue-specific competitors involved in selective mRNA modification [J]. *RNA Biol*, 2014, 11 (9): 1180-1188.
- [6] SCHWARTZ S, AGARWALA S D, MUMBACH M R, *et al.* High-resolution mapping reveals a conserved, widespread, dynamic mRNA methylation program in yeast meiosis [J]. *Cell*, 2013, 155 (6): 1409-1421.
- [7] DOMINISSINI D, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, SCHWARTZ S. *et al.* Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq [J]. *Nature*, 2012, 485: 201-206.
- [8] MEYER K D, SALETORRE Y, ZUMBO P, *et al.* Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3'UTRs and near stop codons [J]. *Cell*, 2012, 149 (7): 1635-1646.
- [9] CARROLL S M, NARAYAN P, ROTTMAN F M. N⁶-methyladenosine residues in an intron-specific region of prolactin premessenger-RNA [J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10 (9): 4456-4465.
- [10] BOKAR J A, RATH-SHAMBAUGH M E, LUDWICZAK R, *et al.* Characterization and partial purification of mRNA N⁶-adenosine methyltransferase from HeLa cell nuclei. Internal mRNA methylation requires a multisubunit complex [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269: 17697-17704.
- [11] FU Y, JIA G, PANG X, *et al.* FTO-mediated formation of N⁶-hydroxymethyladenosine and N⁶-formyladenosine in mammalian RNA [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1798.
- [12] BUJNICKI J M, FEDER M, RADLINSKA M, *et al.* Structure prediction and phylogenetic analysis of a functionally diverse family of proteins homologous to the MTA70 subunit of the human tuRNA: m⁶A methyltransferase [J]. *J Mol Evol*, 2002, 55 (4): 431-444.
- [13] WANG Y, LI Y, TOTH J I, *et al.* N⁶-methyladenosine modification destabilizes developmental regulators in embryonic stem cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 191-198.
- [14] LIU J, YUE Y, HAN D, *et al.* A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10: 93-95.
- [15] WARDA A S, KRETSCHMER J, HACKERT P, *et al.* Human METTL16 is a N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18 (11): 2004-2014.
- [16] SCHWARTZ S, MUMBACH M R, JOVANOVIĆ M, *et al.* Perturbation of m⁶A writers reveals two distinct classes of mRNA methylation at internal and 5' sites [J]. *Cell Rep*, 2014, 8 (1): 284-296.
- [17] PING X L, SUN B F, WANG L, *et al.* Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase [J]. *Cell Res*, 2014, 24: 177-189.
- [18] YUE Y, LIU J, CUI X, *et al.* VIRMA mediates preferential m⁶A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation [J]. *Cell Discov*, 2018, 4: 10.
- [19] PATIL D P, CHEN C K, PICKERING B F, *et al.* m⁶A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression [J]. *Nature*, 2016, 537: 369-373.
- [20] HORIUCHI K, KAWAMURA T, IWANARI H, *et al.* Identification of Wilms' tumor 1-associating protein complex and its role in alternative splicing and the cell cycle [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288: 33292-33302.
- [21] BODI Z, ZHONG S, MEHRA S, *et al.* Adenosine methylation in *Arabidopsis* mRNA is associated with the 3' end and reduced levels cause developmental defects [J]. *Front Plant Sci*, 2012, 3 (48): 1-10.
- [22] SCUTENAIRE J, DERAGON J M, JEAN V, *et al.* The YTH domain protein ECT2 is an m⁶A reader required for normal trichome branching in *Arabidopsis* [J]. *Plant Cell*, 2018, 30 (5): 986-1005.
- [23] ZHONG S, LI H, BODI Z, *et al.* MTA is an *Arabidopsis* messenger RNA adenosine methylase and interacts with a homolog of a sex-specific splicing factor [J]. *The Plant cell*, 2008, 20 (5): 1278-1288.
- [24] XU C, LIU K, TEMPEL W, *et al.* Structures of human ALKBH5 demethylase reveal a unique binding mode for specific single-stranded N-6-methyladenosine RNA demethylation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 17299-17311.
- [25] MAUER J, LUO X, BLANJOIE A, *et al.* Reversible methylation of m⁶A_m in the 5' cap controls mRNA stability [J]. *Nature*, 2017, 541: 371-375.
- [26] ZHENG G, DAHL J A, NIU Y, *et al.* ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility [J]. *Mol Cell*, 2013, 49: 18-29.
- [27] MARTÍNEZ-PÉREZ M, APARICIO F, LÓPEZ-GRESA M P, *et al.* *Arabidopsis* m⁶A demethylase activity modulates viral infection of a plant virus and the m⁶A abundance in its genomic RNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 10755-10760.
- [28] DUAN H C, WEI L H, ZHANG C, *et al.* ALKBH10B is an RNA N⁶-methyladenosine demethylase affecting *Arabidopsis* floral transition [J]. *Plant Cell*, 2017, 29: 2995-3011.
- [29] WANG X, ZHAO B S, ROUNDTREE I A, *et al.* N⁶-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency [J]. *Cell*, 2015, 161: 1388-1399.
- [30] XIAO W, ADHIKARI S, DAHAL U, *et al.* Nuclear m⁶A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2016, 61: 507-519.

[18] 任磊,赵夏陆,许靖,等. 4 种茶菊对干旱胁迫的形态和生理响应[J]. 生态学报,2015,35(15):5131-5139.

[19] 高天鹏,安黎哲,冯虎元. 增强 UV-B 辐射和干旱对不同品种春小麦生长、产量和生物量的影响[J]. 中国农业科学,2009,42(6):1933-1940.

[20] NOBEL P S. Adaption of plant to water and high temperature stress[M]. New York: John Wiley & Sons,1980: 43-45.

[21] 刘建华. 干旱胁迫对杨树幼苗生长的影响[J]. 防护林科技,2016(6):8-11.

[22] 王云龙,许振柱,周广胜. 水分胁迫对羊草光合产物分配及其气体交换特征的影响[J]. 植物生态学报,2004,28(6):803-809.

[23] 刘长利,王文,崔俊茹,等. 干旱胁迫对甘草光合特性与生物量分配的影响[J]. 中国沙漠,2006,26(1): 142-145.

[24] 王霞,侯平,尹林克,冯大千,等. 水分胁迫对怪柳组织含水量和膜透性的影响[J]. 干旱区研究,1999 (2):12-15.

[25] 季杨,张新全,彭燕,等. 干旱胁迫对鸭茅幼苗根系生

长及光合特性的影响[J]. 应用生态学报,2013,24 (10):2763-2769.

[26] 范苏鲁,苑兆和,冯立娟,等. 水分胁迫下大丽花光合及叶绿素荧光的日变化特性[J]. 西北植物学报, 2011,31(6):1223-1228.

[27] 宫丽丹,魏丽萍,倪书邦,等. 持续干旱对油棕幼苗叶 绿素荧光动力学参数的影响[J]. 中国农学通报, 2016,32(13):1-6.

[28] 褚建民,孟平,张劲松,等. 土壤水分胁迫对欧李幼苗 光合及叶绿素荧光特性的影响[J]. 林业科学研究, 2008,21(3):295-300

[29] 刘昭伟,张盼,王瑞,等. 花铃期土壤持续干旱对棉铃 对位叶气体交换参数和叶绿素荧光特性的影响[J]. 应用生态学报,2014,25(12):3533-3539.

[30] 李芳兰. 三种豆科灌木对干旱胁迫的响应与适应 [D]. 成都:中国科学院成都生物研究所,2007.

[31] 卢广超,许建新,薛立,等. 干旱胁迫下 4 种常用植物 幼苗的光合和荧光特性综合评价[J]. 生态学报, 2013,33(24):7872-7881.

(上接第 5 页)

[31] THELER D, DOMINGUEZ C, BLATTER M, *et al.* Solu- tion structure of the YTH domain in complex with N⁶- methyladenosine RNA: A reader of methylated RNA[J]. Nucleic Acids Res,2014,42:13911-13919.

[32] HUANG H, WENG H, SUN W, *et al.* Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation[J]. Nat Cell Biol,2018, 20:285-295.

[33] WEI L H, SONG P, WANG Y, *et al.* The m⁶A reader ECT2 Controls trichome morphology by affecting mRNA stability in *Arabidopsis* [J]. Plant Cell, 2018, 30(5): 968-985.

[34] GEULA S, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, DOMINISSINI D, *et al.* Stem cells m⁶A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation [J]. Science,2015,347:1002-1006.

[35] WANG X, LU Z, GOMEZ A, *et al.* N⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability [J]. Nature,2014,505:117-120.

[36] ZHANG C, CHEN Y, SUN B, *et al.* m⁶A modulates haematopoietic stem and progenitor cell specification [J]. Nature,2017,549(7671):273-276.

[37] SALDITT-GEORGIEFF M, JELINEK W, DARNELL J E, *et al.* Methyl labeling of HeLa cell hnRNA: A compar- ison with mRNA[J]. Cell,1976,7:227-237.

[38] SLEEMAN J E, TRINKLE-MULCAHY L. Nuclear bodies; New insights into assembly/dynamics and disease relevance[J]. Curr Opin Cell Biol,2014,28:76-83.

[39] LIU N, DAI Q, ZHENG G, *et al.* N⁶-methyladenosine-de- pendent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions[J]. Nature,2015,518:560-564.

[40] ZHAO X, YANG Y, SUN B F, *et al.* FTO-dependent demethylation of N⁶-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis [J]. Cell Res, 2014,24:1403-1419.

[41] ZHOU J, WAN J, GAO X, *et al.* Dynamic m⁶A mRNA methylation directs translational control of heat shock re- sponse[J]. Nature,2015,526:591-594.

[42] LIN S, CHOE J, DU P, *et al.* The m⁶A methyltransferase METTL3 promotes translation in human cancer cells [J]. Mol Cell,2016,62:335-345.

[43] KARIKÓ K, MURAMATSU H, WELSH F A, *et al.* Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational ca- pacity and biological stability[J]. Mol Ther,2008,16: 1833-1840.

[44] CHOI J, IEONG K W, DEMIRCI H, *et al.* N⁶-methylade- nosine in mRNA disrupts tRNA selection and transla- tion-elongation dynamics[J]. Nat Struct Mol Biol,2016, 23:110-115.