

RNA的m6A修饰在女性生殖健康中的作用和机制

许仲妍, 谢嘉渝, 田震, 梁婷婷, 陈维娜, 李雪莹, 王瑜阳, 张慧东

四川大学华西公共卫生学院, 环境与女性生殖健康重点实验室, 四川 成都 610041

摘要:

女性生殖健康越来越受到重视, 对其影响因素的研究也逐渐增多。表观遗传现象 N^6 -甲基腺嘌呤 (N^6 -methyladenosine, m6A) 是一种在细胞内动态可逆并调控各种生命过程的 RNA 修饰。近年来, 越来越多的研究表明其与女性生殖疾病密切相关, 进而影响女性生殖健康。本文综述了 RNA 的 m6A 修饰在女性生殖过程中的作用和机制, 介绍了 m6A RNA 通过甲基转移酶、脱甲基酶或甲基结合蛋白调控生殖发育过程, 包括卵母细胞成熟过程以及胚胎发育中神经系统、肌肉发生、造血系统等的发育过程, 且与卵巢早衰和宫颈癌相关。随着 RNA 表观转录组学研究的发展, 目前对 m6A 修饰的研究由单一的生殖功能研究转向兼顾机制、功能以及与疾病关联性的研究, 但 m6A RNA 在环境/职业因素所致女性生殖健康危害中的作用及机制方面研究尚显不足。m6A RNA 可能作为新的生物标志和临床治疗靶点, 为保障女性生殖健康提供新思路。

关键词: N^6 -甲基腺嘌呤; m6A; 女性生殖健康; 卵母细胞; 胚胎发育; 表观遗传学

Roles and mechanisms of RNA m6A modification in female reproductive health XU Zhong-yan, XIE Jia-yu, TIAN Zhen, LIANG Ting-ting, CHEN Wei-na, LI Xue-ying, WANG Yu-yang, ZHANG Hui-dong (Key Laboratory of Environmental and Female Reproductive Health, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract:

Female reproductive health has received increasing attention, and studies on its influencing factors have also gradually increased. Epigenetic phenomenon N^6 -methyladenosine (m6A) is a RNA modification that is dynamically reversible within cells and regulates various life processes. In recent years, more and more studies have shown that it is closely related to female reproductive diseases, which in turn affects women's reproductive health. This review summarized the proposed roles and mechanisms of m6A modification in female reproductive process, and introduced m6A RNA regulation of reproductive and development process through methyltransferase, demethylase, or methyl binding protein, including oocyte maturation and the embryonic development of nervous system, myogenesis, and hematopoietic system, as well as its association with premature ovarian failure and cervical cancer. This paper pointed out that with the development of RNA epitranscriptomics, studies on m6A modification have shifted from a single reproductive function to a combination of mechanisms, functions, and associations with diseases; however, studies on the roles and mechanisms of m6A RNA in female reproductive health hazards due to environmental or occupational factors are still insufficient. m6A RNA may serve as a new biomarker and clinical therapeutic target, providing new ideas for protecting female reproductive health.

Keywords: N^6 -methyladenosine; m6A; female reproductive health; oocyte; embryonic development; epigenetics

随着社会发展, 人类对于生殖健康的关注度越来越高。1995 年世界卫生大会提出“2015 年人人享有生殖健康”的奋斗目标, 后被联合国列入“新千年发展计划”中, 强调了生殖健康的重要性^[1]。然而, 女性生殖健康正受到各种因素的影响, 提高女性生殖健康水平的任务十分艰巨。环境因素会改变体内表观遗传学因素, 进而影响生命过程。在 DNA 序列不发生改变的情况下, 基因的表

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18678

基金项目

2017 年度国家科技部重点专项 (2017YFC1002002); 中央高校基本科研专项资金 (31370793); 国家自然科学基金 (81422041); 青年千人计划

作者简介

并列第一作者。
许仲妍 (1996—), 女, 硕士生;
E-mail: 1071563361@qq.com
谢嘉渝 (1996—), 女, 硕士生;
E-mail: 894051618@qq.com

通信作者

张慧东, E-mail: huidong.zhang@scu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-10-15

录用日期 2019-01-11

文章编号 2095-9982(2019)03-0226-06

中图分类号 R173

文献标志码 A

► 引用

许仲妍, 谢嘉渝, 田震, 等. RNA 的 m6A 修饰在女性生殖健康中的作用和机制 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (3): 226-231.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18678

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHANG Hui-dong, E-mail: huidong.zhang@scu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2018-10-15

Accepted 2019-01-11

► To cite

XU Zhong-yan, XIE Jia-yu, TIAN Zhen, et al. Roles and mechanisms of RNA m6A modification in female reproductive health[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(3): 226-231.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18678

达调控发生改变,并最终导致表型的变化,这一现象称为表观遗传,包括组蛋白修饰、染色质重塑、基因组印记、随机染色体失活、DNA与RNA化学修饰等。表观遗传现象广泛存在于人体中,参与重要的生命活动过程,已成为当今生命科学研究的前沿和热点。RNA上的100多种化学修饰^[2-6]中甲基化修饰占主要地位,其中最具代表性的甲基化修饰是 N^6 -甲基腺嘌呤(N^6 -methyladenosine, m6A)和5-甲基胞嘧啶。m6A甲基化修饰最早发现于20世纪70年代^[7]。2011年发现m6A修饰是动态可逆过程后, RNA表观转录组学的研究进入了新的阶段^[8-9]。近年一系列参与RNA的m6A修饰识别相关蛋白相继被发现,内容包括RNA修饰的分布、功能以及机制研究,揭示RNA的m6A修饰与功能的关系,为一些疾病的研究提供理论依据,在学术界引起广泛关注。目前, m6A修饰已被证明与肿瘤、代谢性疾病、病毒感染、神经系统、运动系统以及女性生殖系统疾病等密切相关^[10-14]。下面重点介绍m6A RNA通过m6A的甲基转移酶、脱甲基酶与甲基结合蛋白在女性生殖过程中的重要调控作用,并分别阐述其相应的分子机制。

1 m6A简介

m6A修饰是真核生物mRNA上含量最多的表观遗传修饰。哺乳动物中,平均每条mRNA约含3~5个m6A修饰, m6A含量与腺嘌呤A含量之比约为0.1%~0.4%。

m6A修饰主要分布于mRNA的蛋白质编码序列、3'非翻译区、长的外显子区域、终止密码子与剪切位点附近^[15],参与调控RNA转录、剪切、结构、定位、降解、翻译及核转运等功能。RNA的m6A修饰水平失调,可能改变RNA的功能,导致一系列病理效应^[16]。m6A的形成需要甲基转移酶复合体的参与,由S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体。目前发现甲基转移酶复合体的相关蛋白包含甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase like 3, METTL3)^[17]、甲基转移酶样蛋白14(methyltransferase like 14, METTL14)^[18]、WT1相关蛋白(WT1 associated protein, WTAP)^[19]和KIAA1429^[20]四种。去除m6A的过程是指在脱甲基酶的催化下, m6A修饰上的甲基被去除的过程。目前发现的脱甲基酶包括肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)^[8]、 α -酮戊二酸依赖性加双氧酶AlkB同源蛋白5(AlkB homolog 5, ALKBH5)^[21]两种,两者均属于AlkB家族蛋白,依赖辅因子 Fe^{2+} 和 α -酮戊二酸行使去甲基化功能(图1)。此外,细胞中还存在能够识别并与m6A结合的m6A识别蛋白。m6A识别蛋白主要是具有高保守YTH结构域的YTH家族蛋白YTHDF1~3和YTHDC1~2^[22]、HNRNP家族蛋白HNRNPA2B1、HNRNPC^[23-24]和真核起始因子3(eukaryotic initiation factor 3, eIF3)^[25],胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins, IGF2BPs; including IGF2BP1/2/3),这些蛋白可特异性结合到含m6A修饰的序列上,调控相关mRNA的功能(表1)。

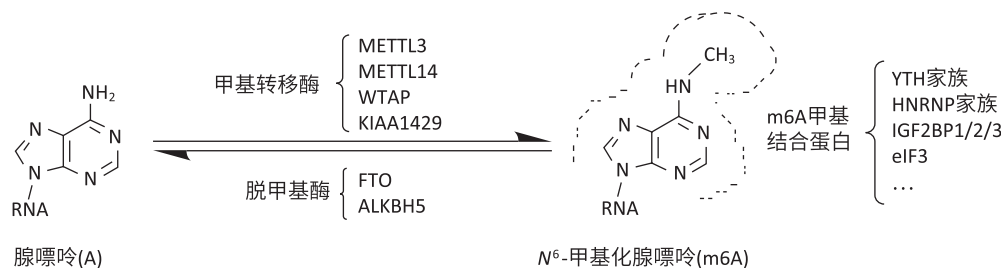


图1 形成m6A的甲基化酶、去除m6A的脱甲基酶以及m6A的甲基结合蛋白

表1 m6A的甲基转移酶、脱甲基酶与甲基结合蛋白的种类和功能

功能分类	蛋白名称	具体功能
甲基转移酶	METTL3、METTL14、WTAP 和 KIAA1429	催化腺嘌呤形成甲基,即促进m6A形成
脱甲基酶	FTO、ALKBH5	催化甲基化腺嘌呤脱掉甲基,即促进m6A去除
甲基结合蛋白	YTHDC1	mRNA的剪接、核输出
	YTHDC2	mRNA的降解、mRNA的翻译
	YTHDF1	mRNA的翻译
	YTHDF2	mRNA的降解
	YTHDF3	mRNA的降解、mRNA的翻译
	HNRNP	RNA可变剪接、加工
	eIF3	调控翻译起始
	IGF2BP1/2/3	mRNA的稳定性及翻译

2 m6A RNA在卵母细胞成熟过程中的作用及机制

有性生殖始于双亲体内的配子发生,伴随减数分裂形成功能性配子,终止于受精卵形成。这一过程极其复杂且被高度精确调控^[26]。卵母细胞的成熟是有性生殖的关键步骤,直接关系到卵母细胞质量和后续生殖过程。由于卵母细胞DNA的转录活性在细胞成熟过程中被抑制,且卵母细胞的全基因组仅在中期的囊胚阶段再活化^[27],因此在卵母细胞成熟过程中,对细胞内的mRNA进行转录后水平的精确调控显得尤为重要。下面分别阐述m6A甲基转移酶和甲基结合蛋白调控卵母细胞mRNA的分子机制。

2.1 m6A的甲基转移酶调节卵母细胞成熟

m6A的甲基转移酶METTL3可通过调节卵母细胞mRNA,进而调控卵母细胞成熟过程。研究发现,靶向性抑制Mettl3外显子表达的合子缺陷突变系(zygotic deficiency mutant lines, Zmettl3^{m/m})斑马鱼,其卵母细胞在早期发育中停滞不前,卵泡成熟率显著低于正常斑马鱼;缺乏m6A甲基转移酶METTL3的Zmettl3^{m/m}斑马鱼卵母细胞中m6A修饰水平下降,导致斑马鱼体内性激素合成与促性腺激素信号转导相关的关键基因表达异常,进而使子代胚胎中11-酮基睾酮和17 β -雌二醇分泌水平显著下降,最终导致配子成熟障碍和生育能力的削弱^[28]。

L-抗坏血酸能通过调节核酸与染色质的表观遗传水平,进而影响卵母细胞成熟过程与胚胎发育。实验证明,在猪卵母细胞成熟期间,在体外培养条件下,给细胞补充L-抗坏血酸-2-磷酸酯镁盐会使核成熟显著增强,加快卵母细胞成熟;成熟加快的卵母细胞m6A甲基转移酶METTL14的表达受到抑制,卵母细胞全转录组的m6A修饰水平下降,这提示L-抗坏血酸有可能通过重新编码RNA的m6A修饰来影响卵母细胞的成熟和胚胎发育能力^[29]。但在卵母细胞减数分裂和早期胚胎发育过程中,m6A修饰调控哪些具体的基因与通路仍需要进一步研究。

2.2 m6A的甲基结合蛋白调节卵母细胞成熟

卵母细胞成熟是一个复杂的减数分裂过程,m6A的甲基结合蛋白YTH家族可通过调节卵母细胞mRNA剪接与降解来影响卵母细胞成熟过程。研究发现,敲除雌性小鼠体内m6A识别蛋白YTHDC1的基因,使其卵母细胞中的ythdc1基因失活后,卵母细胞会停滞在初级卵泡期,无法进一步成熟;ythdc1基因的失活会

导致小鼠卵母细胞内出现可选择性多聚腺苷酸化,使mRNA的3'非翻译区长度改变,阻碍mRNA的3'非翻译区与mRNA结合蛋白的结合,降低转录稳定性并阻碍mRNA的正常翻译,最终阻碍卵母细胞成熟进程^[30]。除YTHDC1外,YTHDF2也被证明可调控卵母细胞成熟过程。研究发现,敲除m6A识别蛋白YTHDF2后,雌鼠的生育能力大大下降;研究其机制,发现敲低YTHDF2可以使m6A介导的mRNA降解过程变缓,导致卵母细胞内大量基因的表达水平上调,从而使卵母细胞成熟进程受到阻滞^[31]。同样,敲除斑马鱼胚胎的m6A识别蛋白YTHDF2可以减慢卵母细胞mRNA的降解速率,使得胚胎的母型-合子型转变过程不能及时启动,出现细胞周期暂停现象,最终导致雌鼠的生育能力下降^[32]。

3 m6A RNA在胚胎发育中的作用及机制

胚胎发育是指从受精卵发育到胚胎脱离卵膜的过程。在受精作用完成后,人体受精卵运行到输卵管中段,开始胚胎发育。受精卵通过卵裂形成胚泡,胚泡植入子宫内膜后通过细胞的分裂与分化形成胚胎与胚外膜。胚胎继续通过细胞的分裂与分化,形成各种组织与器官,第三个月时胚胎发育过程结束。下面分别介绍m6A RNA在胚胎造血系统发生、肌肉发生、脑与神经系统发育中的作用。

3.1 m6A的甲基转移酶调控胚胎造血系统发生

m6A修饰通过在内皮-造血转换过程中调控造血干/祖细胞的形成来影响胚胎造血系统发生。研究发现,胚胎m6A甲基转移酶METTL3表达水平下调后,胚胎的造血干/祖细胞的形成受到抑制;研究其机制,发现当胚胎中m6A修饰下调后,由m6A甲基结合蛋白YTHDF2介导的mRNA的识别与降解受到阻碍,动脉内皮基因notch1a和rhoa的mRNA降解速率下降,从而使胚胎动脉内皮细胞中的Notch信号持续处于激活状态,进而阻断内皮-造血转换过程,最终抑制造血干/祖细胞的形成^[33]。

3.2 m6A的脱甲基酶调控胚胎的肌肉生成过程

m6A RNA可调控胚胎的肌肉生成过程。在肌原细胞的正常分化过程中,m6A的脱甲基酶FTO的表达水平较高,当其表达水平被下调后,肌原细胞的分化受到明显抑制;进一步研究发现,FTO的表达下调会抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)的辅助激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α , PGC-1 α)的表达,导致

mTOR-PGC-1 α 通路受到抑制, 线粒体 DNA 含量与 ATP 水平下降, 进而抑制线粒体的正常生成和能量产生, 最终抑制肌原细胞的分化^[34]。

3.3 m6A 的甲基转移酶和甲基结合蛋白调控胚胎神经系统的发育

RNA 的 m6A 修饰可调控胚胎神经系统的发育。在 m6A 甲基转移酶 METTL14 敲除的小鼠胚胎中, 脑组织 m6A 含量明显下降, 放射状胶质细胞的细胞周期变长, 大脑皮质神经发生过程被延长至出生阶段; 这说明 RNA 的 m6A 修饰对胚胎神经系统正常发育至关重要^[35]。有研究报道, m6A 甲基结合蛋白 YTHDF2 敲除的小鼠胚胎在发育晚期会因神经发育受损而死亡; YTHDF2 敲除的小鼠神经干/祖细胞的增殖与分化均受到严重阻碍, 无法产生功能正常的神经元, 也不能应对活性氧的刺激, 并且抑制神经元细胞中特异性高表达的基因; m6A 修饰谱分析发现, m6A 含量较多时, JAK 激酶 (Janus kinase, JAK) - 转录因子 STAT (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路表达上调, 抑制核保护作用与神经突增生, 提示 m6A 修饰水平的增高会干扰神经元的增殖与分化等功能, 进而阻碍神经系统的发育^[36]。

4 m6A 修饰异常与卵巢早衰和宫颈癌相关

人体内 m6A 含量异常升高或异常降低可导致不同疾病。人卵巢内 m6A 含量的异常升高可导致卵巢早衰。卵巢早衰又称过早绝经, 在 40 岁之前停经超过 4 个月, 体内的促性腺激素水平升高且雌激素水平降低, 并出现卵泡减少、卵泡发育缺陷、月经不调与生育能力下降等生理变化, 是一种早期卵巢功能障碍疾病。卵巢早衰的发病率逐年上升, 其病因尚不明确。一项 69 位卵巢早衰患者的病例 - 对照研究^[37] 发现, 卵巢早衰患者的人卵巢颗粒细胞中的 m6A 含量均高于非卵巢早衰患者的水平; 研究其机制, 发现人卵巢颗粒细胞中的 FTO 表达水平下调后, 细胞增殖率上升,

凋亡率降低, 这表明人卵巢颗粒细胞中 FTO 表达下调会导致 m6A 水平增高, 可能会损害卵巢功能并最终导致卵巢早衰。作为卵巢早衰的临床特征之一, 患者的人卵巢颗粒细胞内 m6A 含量的特异性升高和脱甲基酶 FTO 的低表达可能作为卵巢早衰的潜在新型生物标志, 为疾病治疗提供理论指导。

宫颈癌是常见妇科恶性肿瘤之一。全世界范围内, 每年有新增病例 53 万, 约 25 万女性因宫颈癌死亡。在中国, 宫颈癌发病率居世界第二位, 每年新增宫颈癌病例约 14 万, 死亡约 3.7 万^[38]。人子宫内 m6A 含量的异常降低与宫颈癌进展有正相关关系^[39]; 在 286 对宫颈癌组织中的 m6A 水平显著低于相邻正常组织中的 m6A 水平; 进一步敲除宫颈癌细胞中 m6A 甲基转移酶 METTL3 与 METTL14, 降低细胞中 m6A 水平后, 宫颈癌细胞的增殖增强; 相反, 敲低 m6A 脱甲基酶 (FTO 和 ALKBH5) 与过表达 m6A 甲基转移酶 (METTL3 和 METTL14) 上调癌细胞中 m6A 水平后, 癌细胞的增殖受到明显抑制。这提示子宫内的 m6A 水平也可作为宫颈癌的潜在生物标志。

5 小结与展望

如今, 女性生殖健康逐渐受到重视, 对其影响因素的研究也在增多。m6A RNA 作为表观遗传现象, 是影响女性生殖健康的重要因素之一。随着 RNA 表观转录组学的发展, 对 m6A 修饰的研究由单一的生殖功能研究转向兼顾机制、功能以及与疾病关联性的研究。近几年大量研究揭示了 m6A 与卵母细胞成熟、胚胎发育 (表 2) 以及女性生殖系统疾病的关系, 极大丰富了表观遗传学与女性生殖健康学科的内涵。m6A 可通过调控卵母细胞内相关 mRNA 的剪切、降解以及翻译而改变卵母细胞成熟进程。同样 m6A 也会影响胚胎发育过程中神经系统、肌肉生成以及造血系统的发育。此外, m6A 水平的异常也被证实与许多女性生殖系统疾病相关, 如卵巢早衰与宫颈癌。

表 2 m6A RNA 通过甲基转移酶、脱甲基酶与甲基结合蛋白调控生殖发育过程的机制

生理过程		主要分子机制	参考文献
卵母细胞成熟		Mettl3 使卵母细胞中 m6A 高表达, 促进 11- 酮基睾酮和 17 β - 雌二醇分泌	28
		YTHDC 1 调控卵母细胞 mRNA 剪接, 使其 3' 非翻译区具有合适长度	30
		YTHDF2 促进卵母细胞 mRNA 降解	31, 32
胚胎发育	斑马鱼造血干/祖细胞的形成	YTHDF2 促进基因 <i>notch1a</i> 和 <i>rhoa</i> 转录的 mRNA 的降解	33
	小鼠肌原细胞分化	FTO 调控线粒体的 mTOR-PGC-1 α 通路	34
	小鼠大脑皮质神经发生	未知	35
	小鼠神经干/祖细胞的增殖、分化	YTHDF2 促进神经细胞 mRNA 降解	36

然而,目前对 m6A 修饰与女性生殖健康关系的认识非常有限。例如, m6A 是如何调控早期胚胎发育的,如何调控囊胚期滋养层细胞、胚胎干细胞的功能? 环境因素在 m6A 调控胚胎发育中有何影响,例如用苯并芘在体内的最终代谢产物处理细胞或动物, m6A 水平如何改变,其相应的甲基化酶、脱甲基酶和甲基结合蛋白如何变化,影响如何? m6A 还与哪些女性生殖疾病有关,其具体的分子机制如何? 此外,由于 m6A 的形成过程是由甲基转移酶和脱甲基化酶共同调控的一个复杂动态过程,目前尚缺少实时动态监测 m6A 的技术,这对现有的检测技术提出了新的要求^[40]。此外,新兴技术,如单分子超高分辨荧光成像技术、单细胞 RNA 测序的应用和推广,将有助于更好地探索 m6A 修饰与女性生殖健康的关系,推动相关疾病功能与机制的研究,为疾病的临床诊断与治疗提供新思路。

参考文献

- [1] United Nations General Assembly. United Nations millennium declaration [EB/OL]. (2000-09-08) [2018-10-01]. <http://www.un.org/millennium>.
- [2] EDELHEIT S, SCHWARTZ S, MUMBACH MR, et al. Transcriptome-wide mapping of 5-methylcytidine RNA modifications in bacteria, archaea, and yeast reveals m5C within archaeal mRNAs [J]. PLoS Genet, 2013, 9 (6): e1003602.
- [3] HELM M. Post-transcriptional nucleotide modification and alternative folding of RNA [J]. Nucleic Acids Res, 2006, 34 (2): 721-733.
- [4] HELM M. Post-transcriptional nucleotide modification and alternative folding of RNA [J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35 (20): 7041.
- [5] LINDER B, GROZHIK AV, OLARERIN-GEORGE AO, et al. Single-nucleotide-resolution mapping of m6A and m6Am throughout the transcriptome [J]. Nat Methods, 2015, 12 (8): 767-772.
- [6] MAUER J, LUO X, BLANJOIE A, et al. Reversible methylation of m6Am in the 5' cap controls mRNA stability [J]. Nature, 2017, 541 (7637): 371-375.
- [7] DESROSIERS R, FRIDERICI K, ROTTMAN F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1974, 71 (10): 3971-3975.
- [8] JIA G, FU Y, ZHAO X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO [J]. Nat Chem Biol, 2011, 7 (12): 885-887.
- [9] JIA G, FU Y, HE C. Reversible RNA adenosine methylation in biological regulation [J]. Trends Genet, 2013, 29 (2): 108-115.
- [10] BROCARD M, RUGGIERI A, LOCKER N. m6A RNA methylation, a new hallmark in virus-host interactions [J]. J Gen Virol, 2017, 98 (9): 2207-2214.
- [11] CUI Q, SHI H, YE P, et al. m6A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells [J]. Cell Rep, 2017, 18 (11): 2622-2634.
- [12] ENGEL M, CHEN A. The emerging role of mRNA methylation in normal and pathological behavior [J]. Genes Brain Behav, 2018, 17 (3): e12428.
- [13] LEE M, KIM B, KIM VN. Emerging roles of RNA modification: m6A and U-tail [J]. Cell, 2014, 158 (5): 980-987.
- [14] WANG S, SUN C, LI J, et al. Roles of RNA methylation by means of N6-methyladenosine (m6A) in human cancers [J]. Cancer Lett, 2017, 408: 112-120.
- [15] 孙慧颖, 郝亚娟, 平晓丽, 等. 动态 RNA 甲基化修饰及其调控机制研究进展 [J]. 生命科学, 2016, 28 (5): 539-550.
- [16] BATISTA PJ. The RNA modification N6-methyladenosine and its implications in human disease [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2017, 15 (3): 154-163.
- [17] BOKAR JA, SHAMBAUGH ME, POLAYES D, et al. Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N6-adenosine)-methyltransferase [J]. RNA, 1997, 3 (11): 1233-1247.
- [18] WANG Y, LI Y, TOTH JJ, et al. N6-methyladenosine modification destabilizes developmental regulators in embryonic stem cells [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16 (2): 191-198.
- [19] AGARWALA SD, BLITZBLAU HG, HOCHWAGEN A, et al. RNA methylation by the MIS complex regulates a cell fate decision in yeast [J]. PLoS Genet, 2012, 8 (6): e1002732.
- [20] SCHWARTZ S, MUMBACH MR, 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.

- [21] ZHENG G, DAHL JA, NIU Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility [J]. *Mol Cell*, 2013, 49 (1) : 18-29.
- [22] ZHANG Z, THELER D, KAMINSKA KH, et al. The YTH domain is a novel RNA binding domain [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (19) : 14701-14710.
- [23] ALARCÓN CR, GOODARZI H, LEE H, et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m6A-dependent nuclear RNA processing events [J]. *Cell*, 2015, 162 (6) : 1299-1308.
- [24] LIU N, DAI Q, ZHENG G, et al. N6-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions [J]. *Nature*, 2015, 518 (7540) : 560-564.
- [25] MEYER KD, PATIL DP, ZHOU J, et al. 5' UTR m6A promotes cap-independent translation [J]. *Cell*, 2015, 163 (4) : 999-1010.
- [26] ZHAO BS, HE C. "Gamete on" for m6A : YTHDF2 exerts essential functions in female fertility [J]. *Mol Cell*, 2017, 67 (6) : 903-905.
- [27] QI ST, MA JY, WANG ZB, et al. N6-methyladenosine sequencing highlights the involvement of mrna methylation in oocyte meiotic maturation and embryo development by regulating translation in *Xenopus laevis* [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (44) : 23020-23026.
- [28] XIA H, ZHONG C, WU X, et al. Mettl3 mutation disrupts gamete maturation and reduces fertility in zebrafish [J]. *Genetics*, 2018, 208 (2) : 729-743.
- [29] YU XX, LIU YH, LIU XM, et al. Ascorbic acid induces global epigenetic reprogramming to promote meiotic maturation and developmental competence of porcine oocytes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 6132.
- [30] KASOWITZ SD, MA J, ANDERSON SJ, et al. Nuclear m6A reader YTHDC1 regulates alternative polyadenylation and splicing during mouse oocyte development [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14 (5) : e1007412.
- [31] IVANOVA I, MUCH C, DI GIACOMO M, et al. The RNA m6A reader YTHDF2 is essential for the post-transcriptional regulation of the maternal transcriptome and oocyte competence [J]. *Mol Cell*, 2017, 67 (6) : 1059-1067.
- [32] ZHAO BS, WANG X, BEADELL AV, et al. m6A-dependent maternal mRNA clearance facilitates zebrafish maternal-to-zygotic transition [J]. *Nature*, 2017, 542 (7642) : 475-478.
- [33] ZHANG C, CHEN Y, SUN B, et al. m6A modulates haematopoietic stem and progenitor cell specification [J]. *Nature*, 2017, 549 (7671) : 273-276.
- [34] WANG X, HUANG N, YANG M, et al. FTO is required for myogenesis by positively regulating mTOR-PGC-1 α pathway-mediated mitochondria biogenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (3) : e2702.
- [35] YOON KJ, RINGELING FR, VISSERS C, et al. Temporal control of mammalian cortical neurogenesis by m6A methylation [J]. *Cell*, 2017, 171 (4) : 877-889.e17.
- [36] LI M, ZHAO X, WANG W, et al. Ythdf2-mediated m6A mRNA clearance modulates neural development in mice [J]. *Genome Biol*, 2018, 19 : 69.
- [37] DING C, ZOU Q, DING J, et al. Increased N6-methyladenosine causes infertility is associated with FTO expression [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (9) : 7055-7066.
- [38] LI J, KANG LN, QIAO YL. Review of the cervical cancer disease burden in mainland China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12 (5) : 1149-1153.
- [39] WANG X, LI Z, KONG B, et al. Reduced m6A mRNA methylation is correlated with the progression of human cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (58) : 98918-98930.
- [40] MEYER KD, 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.

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：汪源)