

植物低温响应的分子机制研究进展

吴丹^{1,2}, 毛东海², 赵小英^{1*}

(1. 湖南大学 生物学院 植物功能基因组学与发育调控湖南省重点实验室, 中国湖南 长沙 410082; 2. 中国科学院 亚热带农业生态研究所 亚热带农业生态过程重点实验室, 中国湖南 长沙 410125)

摘要: 低温是限制植物生长发育与植被分布的重要环境因子, 植物在长期的环境适应过程中获得了冷驯化机制。关于低温响应机制的解析, 目前研究最为清楚的信号通路是模式植物拟南芥 *CBF/DREB1* (*C-repeat binding transcription factor/dehydrate responsive element binding factor*) 依赖型低温响应信号通路。本文围绕 *CBF/DREB1* 信号通路, 对低温受体、低温响应信号分子、信号转导途径以及低温与植物激素等信号交叉等方面的研究进展进行了综述, 以期对植物低温响应分子机制的基础研究以及农作物耐低温分子设计育种提供参考。

关键词: 低温胁迫; 信号通路; 植物激素; 分子机制

中图分类号: Q945.78

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2022)01-0067-09

Advances in Molecular Mechanism of Plant Responses to Low Temperature

WU Dan^{1,2}, MAO Dong-hai², ZHAO Xiao-ying^{1*}

(1. Hunan Province Key Laboratory of Plant Functional Genomics and Developmental Regulation, College of Biology, Hunan University, Changsha 410082, Hunan, China; 2. Key Laboratory of Agro-Ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, Hunan, China)

Abstract: Low temperature is an important environmental factor limiting plant growth and distribution. Plants can acquire cold acclimation mechanism in the process of long-term adaptation to the environment. To date, the *CBF/DREB1* dependent signaling pathway is the most thoroughly studied signal pathway for the cold responsive mechanism. The plant *CBF/DREB1* signaling pathway, potential cold receptors, cold response signal molecules, signal transduction pathways and cross-talks between low temperature and plant hormones are herein reviewed. These previous studies on the molecular mechanism of plant responses to low temperature have theoretical guidance and practical value for crop molecular breeding.

Key words: low temperature; signal pathway; phytohormone; molecular mechanism

(*Life Science Research*, 2022, 26(1): 067~075)

低温影响植物的生长发育与地理纬度分布, 低温灾害是造成作物减产的主要逆境之一。随着全球气候变化加剧, 低温冷冻等极端气候将会更为频繁发生。因此, 研究植物如何响应低温胁迫对于保障经济作物生产与粮食安全等重大问题有着重要的理论与实践价值, 植物低温响应分子机制研究一直是植物研究领域中的热点话题。本文将根据相关研究现状, 围绕已知信号途径从植物对外界信号的感知、细胞内的信号传递、信号通路

中的信号转导以及植物激素等与低温信号的交叉反应进行论述。

1 植物的低温响应

1.1 植物对低温的生理响应

根据低温程度的不同, 低温胁迫可以划分为冷害(0~20 °C)和冻害(<0 °C)^[1-2]。在热带和亚热带气候区, 冷害是主要的低温胁迫, 影响着水稻、玉米等作物的生产; 在温带气候区, 冻害是主要的

收稿日期: 2020-08-20; 修回日期: 2020-10-03; 网络首发日期: 2021-07-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(3117117); 湖南省自然科学基金项目(2018JJ3036)

作者简介: 吴丹(1997—), 女, 湖南浏阳人, 硕士研究生; *通信作者: 赵小英(1973—), 女, 湖南慈利人, 博士, 湖南大学教授, 主要从事植物功能基因组学研究, Tel: 0731-88664048, E-mail: xiaoyzhao@hnu.edu.cn.

低温胁迫,影响着小麦、油菜等作物的生产。两种低温胁迫都会改变植物的细胞结构、生理代谢平衡以及蛋白质活性等,从而影响植物的生长发育^[1]。在冷害条件下,细胞膜结构发生改变,导致细胞内电解质的渗漏;细胞内氧化代谢平衡失调,造成活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累,引发细胞膜脂类的过氧化,造成细胞膜系统损伤,并促使多聚不饱和脂肪酸降解为丙二醛(malondialdehyde, MDA),进而损害植物组织和细胞;植物细胞的叶绿素合成与叶绿体形成减少,光合作用受到抑制^[2]。蔗糖是花粉粒中淀粉合成的底物,在水稻花粉母细胞减数分裂时期,低温引起蔗糖分解酶的活性降低和单糖转运蛋白的表达下调,使得花药中的蔗糖等物质不能供应到绒毡层和花粉粒,从而导致花粉不育,种子结实率下降^[4]。在冻害条件下,植物会出现更严重的伤害,冻结温度促进植物组织的细胞外质体(细胞间隙)结冰,细胞间冰晶物质的积累破坏了细胞膜结构,造成细胞外水势下降,导致细胞脱水严重^[5]。总之,低温胁迫影响植物的生长与发育,严重时会导致农作物减产。

1.2 植物的冷驯化

适应温带地区生长的植物在长期进化过程中,已经发展出一套复杂的机制,使它们能够承受低温胁迫。例如,模式植物拟南芥在经过 0 °C 以上的冷处理后,可以获得对 0 °C 以下冻害的抵抗能力,该过程被称为冷驯化(cold acclimation, CA)^[6]。冷驯化的分子机制是适度低温可以激活低温响应基因(cold responsive genes, COR)的表达,使机体合成渗透保护剂合成酶、分子伴侣以及抗氧化酶等蛋白质,从而在更低温度条件下保护细胞中的生物大分子与生物膜等^[2, 5, 7-8]。水稻虽然起源于热带或亚热带地区,各个时期对低温都敏感,但是也存在类似的冷驯化现象,即适当低温预处理,可以获得对更低温度的耐受性。研究人员通过分析低温响应关键基因 *CBF/DREB1* (*C-repeat binding transcription factor/dehydrate responsive element binding factor*) 的表达及进化关系,证明低温响应分子机制在较为耐冷的拟南芥与低温敏感的水稻之间存在一定保守性^[9]。

2 低温信号转导途径

2.1 植物感知低温信号的受体

在植物中,温度的波动会导致细胞膜流动性

的改变,细胞骨架的重新排列,引发 Ca^{2+} 的胞质流向,随后触发低温响应,从而产生低温耐受性。因此,细胞膜的流动性与细胞骨架的构象改变被认为是潜在的低温感受器^[10]。 Ca^{2+} 作为第二信使,低温胁迫会诱导它在细胞质内的增加,这提示位于细胞膜上的 Ca^{2+} 通道,可能是植物感受低温的最初靶标。在拟南芥中, Ca^{2+} 运输相关的环核苷酸门控离子通道(cyclic nucleotide-gated channels, CN-GCs)对植物感受温度以及植物对温度的响应起着很重要的作用^[11];在水稻中, G 蛋白调节因子 *COL-1D1* (chilling tolerance divergence 1)与 G 蛋白 α 亚基(G-protein alpha subunit, RGA1)形成复合体,增强 G 蛋白的 GTP 酶活性,并可能存在 Ca^{2+} 通道功能,促进 Ca^{2+} 流向细胞质,激活低温响应,增强水稻低温耐受性(图 1)。重要的是, *COLD1* 基因存在自然变异,将温带粳稻来源的等位基因导入到低温敏感的籼稻品种中,能增强植物耐冷性^[12-13]。此外,光敏色素 B (photosensitive pigment B, PHYB)作为光受体,近期也被证实拥有温度计时器的功能,耦合了对光与温度的信号感知^[14-17],但是,光受体是否为低温受体,还有待深入研究。

2.2 植物 Ca^{2+} 信号受体对低温信号的传递

植物需要 Ca^{2+} 信号受体将外界低温信号转换为细胞内的信号。这些 Ca^{2+} 信号受体包括钙调蛋白(calmodulin, CaM)、类钙调蛋白(CaM-like protein, CML)、 Ca^{2+} 依赖蛋白激酶(Ca^{2+} -dependent protein kinase, CDPK)以及钙调磷酸酶 B 类蛋白(cal-cineurin B-like protein, CBL) (图 1)^[2, 18]。这些蛋白质富含 EF 手型结构域(elongation factor-hand domain, EFBD),可以通过与 Ca^{2+} 结合使蛋白质构象发生改变,从而激活蛋白质活性,与其他蛋白质相互作用,并对效应蛋白发挥激酶或磷酸酶的功能^[19-21]。其中,结合 Ca^{2+} 的 CaM 蛋白,可以结合并磷酸化钙调蛋白结合转录激活因子(calmodulin binding transcription activators, CAMTAs) (图 1)。在这类蛋白质中, CAMTA3 和 CAMTA5 对温度的快速下降有响应,并诱导下游基因 *DREB1* 的表达,但它们对温度的逐渐降低没有响应^[22]。CDPK 可以通过丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联反应传递低温信号。该 MAPK 级联反应涉及 3 种蛋白激酶,包括 MAP3K、MAP2K 和 MAPK。MAP3K 在保守的丝氨酸/苏氨酸残基处磷酸化 MAP2K;活化的 MAP2K 磷酸化 MAPK,活化的 MAPK 再激活下游的效应蛋白,引

发低温响应^[3]。例如,拟南芥或水稻中的 CRLK1 (calmodulin-regulated receptor-like kinase 1)和 C-RLK2 启动一个 MKK4/5-MPK3/6 (MAP kinase kinase 4/5-MAP kinase 3/6)级联,拮抗 MEKK1-MKK2-MPK4 (MAP/ERK kinase kinase 1-MAP kinase kinase 2-MAP kinase 4)通路,使 ICE1 (inducer of CBF expression 1)或 OsICE1磷酸化,从而改变蛋白质的稳定性,进而影响 COR 表达与植物低温耐受性(图 1)^[23-25]。CBLs 作为 Ca²⁺信号传感器,通过与 CBL 相互作用的蛋白激酶(CBL-interacting protein kinases, CIPKs)相互作用,将冷应激引起的 Ca²⁺瞬态传递到磷酸化事件中。在拟南芥中, CBL1 和 CIPK7 的转录表达在 4 °C 低温处理时,分别在 3 h 和 12 h 达到高峰期;在 Ca²⁺存在时, CBL1 和 CIPK7 存在互作; *cb1* 突变体对低温更为敏感,这些表明 CBL1 和 CIPK7 在植物低温响应中起着重要作用,它们不仅通过 Ca²⁺传递低温胁迫信号,同时也通过 ROS 信号和激素信号在植物体内传递生物胁迫和非生物胁迫(图 1)^[26-27]。在水稻中, *OsCIPK1*、*OsCIPK3* 和 *OsCIPK9* 受低温诱导表达,其中 *OsCIPK3* 被证实正调控水稻耐冷性^[28],

但是 *OsCIPKs* 的下游调控途径有待深入研究。

2.3 植物常见的低温响应信号通路: CBF/DREB1 途径

在植物中,研究较为透彻的低温响应信号通路为 CBF/DREB1 信号途径,其上下游的主要模块为 ICEs-CBF/DREB1s-CORs。拟南芥中有 3 个 CBF 基因: *CBF1*、*CBF2* 和 *CBF3*,在低温条件下, CBF 基因的表达量增加,同时作为转录激活因子结合其下游 COR 基因的启动子并调节基因的表达,从而增强植物低温耐受性^[18]。*ICE1* 编码一个类 MYC 型的碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)转录因子, *ICE1* 蛋白能够结合 *CBF3* 的启动子调节 *CBF3* 的表达^[29]。*ICE2* 是 *ICE1* 的同源蛋白,能够通过调节 *CBF1* 的表达,正调控植物对低温的响应(图 2)^[30]。其他可调控 CBF 基因表达的各类转录因子还包括:正调控因子 CAMTA、M-YB56 (myeloblastosis 56)等,负调控因子 MYB15、MYB53、PRRs (pseudo response regulators)等(图 2)^[31]。CBF 与 COR 基因的表达受到转录后修饰的调节。例如, C 端结构域磷酸酯样蛋白(C-terminal domain phosphatase-like protein, CPL1)参与 CBF 的 mRNA

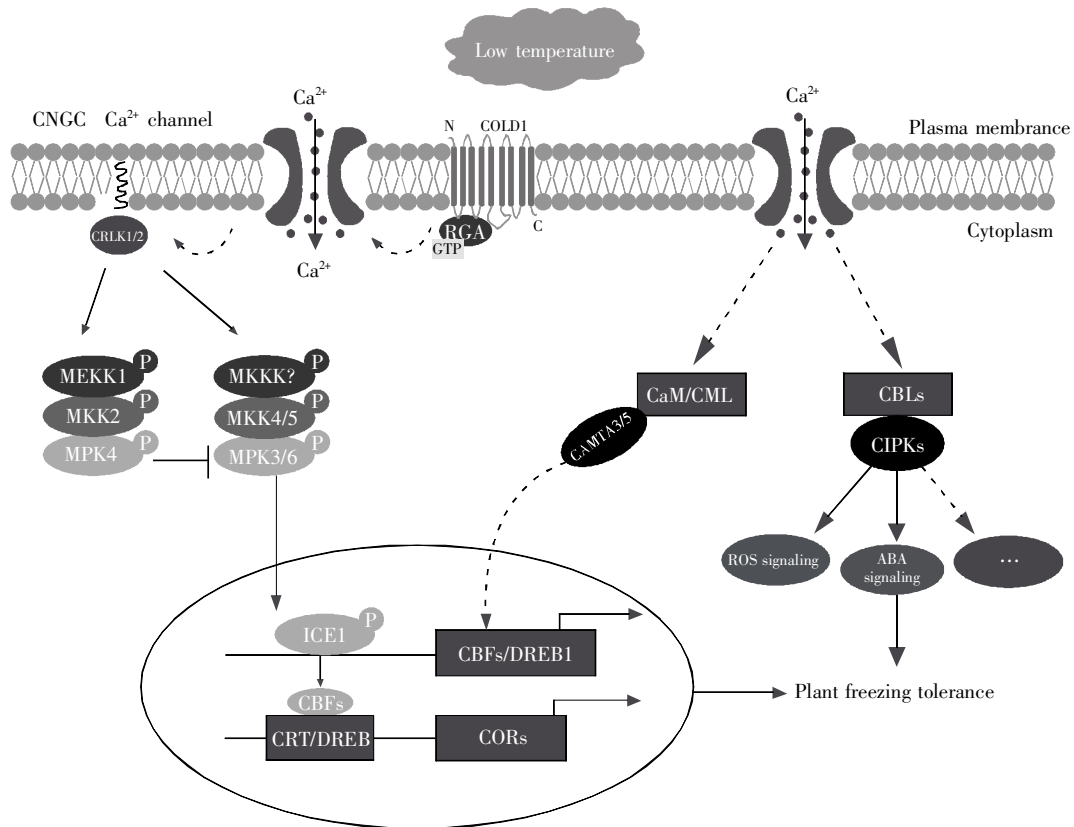


图 1 拟南芥和水稻冷信号蛋白激酶的调控网络^[8]

Fig.1 Regulatory network of protein kinases in cold signalling in *Arabidopsis* and rice^[8]

剪切; STA1 (signal transducer and activator of transcription 1)与 CBF 基因表达调控因子 1 (regulator of CBF gene expression 1, RCF1)参与 COR 的 mRNA 剪切(图 2); NUP60 (nucleoporin 60)影响 CBF mRNA 的核外输出,它们都会影响植物的低温耐受性^[31-34]。CBF 信号通路受到翻译后修饰的调节。例如,该通路中的 MYB15、ICE1 与 CBF 调控因子,以及与其存在信号交叉的脱落酸(abscisic acid, ABA)信号通路的气孔调控因子 OST1 (open stomata 1),都会受到各种翻译后修饰,包括:泛素化(ubiquitination)、SUMO 化(sumoylation)、磷酸化(phosphorylation)以及豆蔻酰化(myristoylation)等,使蛋白质的稳定性、活性或定位情况发生改变,从而调节 CBF 信号通路,最终影响植物低温耐受性^[1, 3, 23, 35-40]。此外,各类表观遗传机制通过 CBF 信号通路调节植物低温耐受性。例如,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)对低温响应基因的抑制^[41],组蛋白乙酰化与去乙酰化对基因表达的调控^[42-46],组蛋白甲基化修饰对基因表达的调控^[47]以及 DNA 的甲基化^[48-49],最终都会影响 COR 基因的表达与植物低温耐受性。

2.4 植物激素与 CBF 信号路的交叉

越来越多的证据表明,各种植物激素参与植物对低温的响应。乙烯(ethylene, ETH)、茉莉酸(jasmonic acid, JA)与 ABA 为植物逆境激素,现有报道证实它们都参与植物对低温的响应。在拟南芥中,施加乙烯合成抑制剂可以增强植物低温耐受性;乙烯信号通路中的关键转录因子乙烯不敏感因子 3 (ethylene-insensitive 3, EIN3)抑制 CBF 基因的表达;乙烯信号途径中各个组分的突变体,如抗乙烯突变体 1-1 (*ethylene-resistant 1-1, etr1-1*)、*ein2-5*、*ein3-1* 和 *ein4-1* 等,都表现为低温耐受性增强表型^[50]; EIN3 蛋白与 F-box 蛋白 EBF (EIN3-binding F-box) 1 和 2 结合后,通过 26S 蛋白酶体途径降解,从而激活 CBF 的表达,增强植物低温耐受性(图 2)^[16, 50]。因此,在拟南芥中,乙烯负调控低温耐受性。然而,在番茄或烟草等农作物中,过表达乙烯响应因子(ethylene responsive element binding factor 2, ERF2)促进植物体内乙烯的合成,进而增强植物低温耐受性^[51]。可见,乙烯参与植物低温响应存在物种差异性,但是具体的分子机制仍不清楚,需要进一步研究。在拟南芥中,施加茉莉酸甲酯(methyl jasmonate, MeJA)可增强其低温耐受性,而且低温处理会增加植株体内

茉莉酸的含量。此外,茉莉酸合成途径的脂肪氧合酶 2 突变体(*lipoxxygenase 2, lox2*)表现为低温敏感,该信号途径正调控因子 COI1 (coronatine insensitive 1 like)的突变体或负调控因子 JAZ (jasmonate ZIM-domain) 1/4 的过表达也均表现为低温敏感。而且, JAZ1 和 JAZ4 与 ICE1 存在互作,并抑制 ICE1 的转录活性(图 2)^[52]。在水稻中,茉莉酸代谢酶 HAN1 (chilling tolerance 1)可以将活性的 JA-Ile (jasmonoyl-isoleucine)转化为非活性的 12OH-JA-Ile (12-hydroxy-jasmonoyl-isoleucine),进而调控茉莉酸介导的低温反应^[53]。由此可见,茉莉酸正调控植物低温耐受性。现有研究显示,给果实施加茉莉酸甲酯,可以降低果实收获后的低温伤害^[54-55]。在拟南芥中,ABA 合成途径中的突变体 *aba3* 表现为对低温更敏感,而其过表达植株获得更强低温耐受性^[56-57]。而且,许多 COR 基因的启动子中存在 ABRE (abscisic acid response element)顺式元件,这间接证实 ABA 信号通路植物耐冷性相关^[58]。OST1 作为 ABA 信号通路中的重要调控因子,通过磷酸化修饰并稳定 ICE1 蛋白活性,调节 CBF 基因的表达与植物耐冷性(图 2)^[36, 58-60]。可见,ABA 正调控植物低温耐受性,外施 ABA 处理能促进植物耐冷性。油菜素内酯(brassinolide, BR)、赤霉素(gibberellin, GA)以及细胞分裂素(cytokinin, CK)是植物生长激素,现有报道证实它们也参与植物对低温的响应。在拟南芥中,BR 信号传递缺陷突变体无论有无经过冷驯化都增加了植物冷耐受性;相反,该信号传递的组成性激活能使得植物对低温更敏感^[61]。受 BR 调控的 bHLH 转录因子 CESTA 可以促进 CBF 及其下游 COR 基因的表达;CES 也可以促进不依赖于 CBF 信号途径的 COR 基因的表达(图 2)^[62]。BR 信号通路中的负调控因子 BR 不敏感型 2 (*brassinosteroid-insensitive 2, BIN2*)编码一个糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK3),当 *BIN2* 突变后,植物耐冷性更强;它可以通过其下游的转录因子 BES1/BZR1 (*bri1-ems-suppressor 1/brassinazole-resistant 1*)和 CES 进行磷酸化修饰从而降解,这些转录因子通过不同顺式元件结合 CBF 基因的启动子,从而调节 CBF 基因的表达,最终影响植物耐冷性^[61-62]。可见,BR 正调控植物低温耐受性。研究报道,给农作物黄瓜施加 BR 类似物(24-epibrassinolide, EBL)可以增强植物低温耐受性^[63]。

在拟南芥中, *CBF1* 的组成型表达使得植物

低温耐受性增强,但也减缓了植物生长。这是由于 *CBF* 信号通路与 *GA* 信号途径存在交叉。低温可以诱导 *CBF* 基因的表达,也可以诱导 *GA* 代谢酶基因 *GA2oxs* (*gibberellin 2-oxidases*) 的表达,使植物体内 *GA* 含量减少,促进 *DELLA* 蛋白积累。*DELLA* 是 *GA* 信号途径中的植物生长抑制因子,活性 *GA* 通过降解 *DELLA* 蛋白释放其对植物生长的抑制效应。组成性表达 *CBF1* 的转基因植物积累的生物活性 *GA* 较少,因此表现出矮化和晚花。当 *CBF1* 在 *DELLA* 缺失突变体中表达时,这两种表型都受到抑制^[64]。棉花中存在相同的情况。*GhDREB1* 基因的启动子既含有低温响应元件也含有 *GA* 响应元件。低温可以诱导 *GhDREB1* 的 mRNA 积累,而外施 *GA* 可以抑制 *GhDREB1* 的 mRNA 积累。过表达 *GhDREB1* 的转基因植物表现为低温耐受性增强,但是在正常条件下,植物生长受阻,变得更矮小^[65]。低温可以通过诱导 *DELLA* 蛋白的积累直接抑制植物生长发育,而 *DELLA* 蛋白也可以与生长调节因子(*growth regulator factors*, *GRF*)相互作用从而抑制植物的生长^[66-69]。此外,低温影响内源 *CK* 水平。在农作物水稻与小麦中,低温降低内源 *CK* 的含量。但是在拟南芥中,*CK* 对植物低温耐受性的调控机制尚无定论。拟南芥中的双组分信号系统(*two-component signaling system*, *TCS*)是细胞分裂素信号转导的关键组分。细胞分裂素受体的双突变体 *ahk2ahk3* 和 *ahk3ahk4* 表现为低温更敏感^[70];该通路中的拟南芥响应调控因子 7 (*Arabidopsis response regulator 7*, *ARR7*)突变时,植物变得更耐低温^[70-72]。细胞分裂素应答因子(*cytokinin response factor*, *CRF*) 2/3 编码 *AP2/ERFs* (*apetala 2/ethylene response factors*) 转录因子,在低温胁迫下对拟南芥侧根形成起重要作用。*CRF2* 和 *CRF3* 分别通过 *TCS* 依赖性或非依赖性途径响应低温,并控制侧根的起始和发育。与野生型相比, *crf2* 和 *crf3* 单突变体或双突变体在冷胁迫下的侧根发生率降低;相反, *CRF2* 或 *CRF3* 过表达导致侧根密度增加^[73]。

2.5 生物钟和光周期与 *CBF/DREB1* 信号通路的交叉

生物钟可以调控低温响应基因的表达。例如,在常温条件下, *CBF* 基因的表达表现出昼夜节律性;当生物钟关键基因 *CCA1* (*circadian clock-associated 1*)和 *LHY* (*late elongated hypocotyl*)同时突变时, *CBF* 基因的表达节律性丧失, *COR* 基因的

表达量下降,从而使植物低温耐受性降低(图 2)^[74]。可见,在白天与黑夜的不同温度条件下,植物通过生物钟可以平衡生长与低温耐受性。同样,有报道称,日照长短可以调节植物 *CBF* 与 *COR* 基因的表达。*CBF* 和 *COR* 基因在长日照下的表达量要比在短日照条件下的高。当植物的光敏色素基因 *PHYB* 以及光敏色素互作因子 4/7 (*phytochrome interacting factors 4/7*, *PIF4/7*)突变时,突变植株的 *CBF* 与 *COR* 基因的表达量在长日照条件下也变得更高。可见,植物通过 *PHYB*、*PIF4* 和 *PIF7* 在长日照下负调控 *CBF* 途径(图 2)^[75]。此外,拟南芥的光形态建成负调控因子 *PIF3* 可以结合 *CBF* 的启动子并抑制 *CBF* 基因的表达,从而负调控植物耐冷性^[6]。这些研究结果说明,植物通过对日照长短感知调整自身对温暖季节和寒冷季节的适应性,实现生长与低温耐受性的平衡。上述已经提到, *PHYB* 既是光受体又是温度计时器,这证实了光信号与低温信号存在交互作用^[14-17, 59]。可见,植物通过光信号调整自身生长发育使其适应所处的不同温度条件下的生长环境。

2.6 植物中其他非 *CBF* 的低温响应信号通路

在上述各种低温响应调控中,大多数与 *CBF* 信号通路相关,但是还有许多 *COR* 基因的表达不受 *CBF* 信号通路调控。研究人员在 *CBF* 过表达植株和 *cbf1cbf2cbf3* 突变体中发现,约 4 000 个 *COR* 基因参与低温响应,但是其中只有数百个受 *CBF* 调控,表明除了 *CBF* 途径之外,植物中还存在其他众多的信号通路参与调节 *COR* 的表达^[76-77]。目前,已经发现的可调节 *COR* 基因表达并与 *CBF* 无关的转录因子包括: *HSFC1* (*heat shock transcription factor C1*)、*ZAT10/12* (*zinc finger transcription factor 10/12*)、*RAV1* (*related to ABI3/VP1*)、*CZF1* [*zinc finger (CCCH-type) family protein*]和 *HY5* (*elongated hypocotyl 5*)等(图 2)^[3]。其中,转录因子 *HSFA1* (*heat stress transcription factor A1*)在低温条件下,受到水杨酸(*salicylic acid*, *SA*)受体 *NPR1* (*nonexpresser of PR genes 1*)的激活,然后通过非 *CBF* 途径调控 *COR* 基因的表达和植物对低温的耐受性(图 2)^[40, 78];油菜素内酯调控因子 *BZR1*,除了通过 *CBF* 信号通路,还通过其他途径调节 *COR* 基因的表达^[61];拟南芥 T 细胞因子 1 (*T cell factor 1*, *TCF1*)通过木质素合成途径 *BCB-PAL1/PAL2* (*blue-copper-binding-PHE ammonia lyase 1/2*)调控植物低温耐受性(图 2)^[79]。因此,在调控植物低温

耐受性上,不依赖 *CBF* 的其他信号通路也发挥着重要的作用,但是其调控机制还有待进一步研究。

3 总结与展望

综上所述,植物低温响应分子机制的研究已有重大的进展与突破,尤其在植物 *CBF/DREB1* 依赖型的低温响应信号途径的转录调控、转录后调控以及翻译后修饰等方面。然而,目前研究较为深入的是 *CBF/DREB1* 途径,其他不依赖于 *CBF/DREB1* 的低温响应信号途径尚缺乏深入研究。其次,植物低温响应的表观遗传学规律值得探讨。Park 等^[46]研究表明,在拟南芥遇到低温胁迫时, H-OS15 (high expression of osmotically responsive gene 15)能促进组蛋白脱乙酰酶 2C (histone deacetylase 2C, HD2C)的降解,从而促进 *COR* 基因转录,说明染色质状态的重塑在植物低温应激反应中起到非常重要的作用。那么,通过多梳抑制性复合物 1/2 (polycomb repressive complex 1/2, PRC1/2)对组蛋白进行甲基化修饰的其他表观调控机制是否与植物耐低温有密切联系?这有待探究。第三,在模式植物拟南芥中,人们当前更侧重于植物营养生长期低温胁迫响应分子机制的研究,缺乏对其生殖生长期低温响应分子机制的研究。随着全球气候变化加剧,各种农作物在营养生长期和生殖生长期都会更加频繁遭遇低温胁迫,从而导致作物减产。因此,在植物低温响应分子机制的研究领域中,需要发挥拟南芥作为模式植物的研究优势,启动各个时期尤其是生殖生长期,低温

胁迫响应的分子机制研究工作,为农作物各个时期尤其是生殖生长期耐低温分子机制研究及其分子育种提供理论参考与基因资源。第四,由于物种差异性,作物低温响应分子机制的研究需要加强。目前,植物低温响应分子机制的研究主要在模式植物拟南芥中开展,而该植物为温带植物,其通过长期在温带低温生长环境的适应与驯化,获得了较强的低温耐受性。然而许多重要农作物,例如水稻与玉米等,都是起源于热带或亚热带地区,对低温较为敏感。因此,这些低温敏感农作物的低温响应分子机制,可能与较为耐低温的拟南芥存在一定程度的物种差异性。而且,当前农作物低温响应的分子机制研究没有拟南芥的那么宽广与深入,因此,针对农作物需要开展更深入、更全面的基础研究。第五,低温响应关键基因的优异等位值得发掘。在上述的各种低温响应基因中,绝大多数基因缺乏自然变异分析与优异等位的发掘,所以还不能直接应用于农作物的育种实践中。目前,在重要农作物(如水稻)中已发掘的优异耐低温等位基因有:控制低温萌发的 *qL-TG3-1* (*low-temperature germinability 3-1*)、控制苗期耐低温的 *COLD1* 与 *HAN1*、同时控制苗期与孕穗期耐低温的 *bZIP7* (*basic leucine-zipper 7*)以及控制孕穗期耐低温的 *CTB4a* (*cold tolerance at booting stage*)等^[12, 53, 80-83]。可见,当前能直接用于作物耐低温育种的基因资源很有限。第六,作物耐低温分子育种的技术手段有待更新。随着基因组编辑技术的日趋完善,我们可以利用该技术扩展

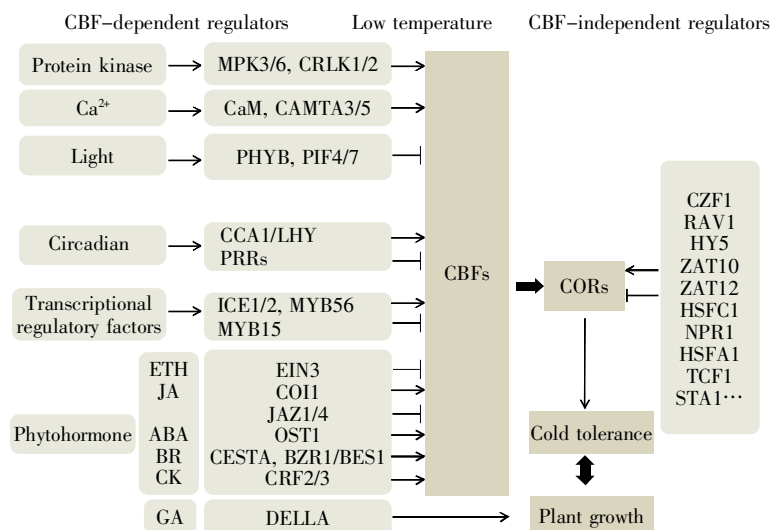


图2 植物中 CBF 依赖/非依赖途径的正调控和负调控因子^[3]

Fig.2 Positive and negative regulators of the CBF-dependent and CBF-independent pathways in plants^[3]

耐低温基因对作物遗传改良的潜力。多数耐逆基因的表达既影响耐逆性状也影响生长发育,例如低温响应的关键基因 *OsDREB1G*, 在植物中稳定高表达该基因, 虽然可以增强植物耐冷性, 但是同时会抑制植物生长发育^[84]。因此, 我们可以利用基因组编辑技术在其启动子区域进行定点插入或缺失, 改变其调控元件, 从而在维持基因功能活性不变的前提下, 适当改变基因的转录水平, 从而使得作物在正常气候条件下保持高产, 在低温逆境气候条件下稳定产出。总之, 结合对植物低温响应分子机制的理解与生物技术的利用, 培育出高产耐逆的绿色农作物将成为现实。

参考文献(References):

- LIU Z Y, JIA Y X, DING Y L, *et al.* Plasma membrane CRPK1-mediated phosphorylation of 14-3-3 proteins induces their nuclear import to fine-tune *CBF* signaling during cold response[J]. *Molecular Cell*, 2017, 66(1): 117-128.e5.
- GUO X Y, LIU D F, CHONG K. Cold signaling in plants: insights into mechanisms and regulation[J]. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2018, 60(9): 745-756.
- DING Y L, SHI Y T, YANG S H. Advances and challenges in uncovering cold tolerance regulatory mechanisms in plants[J]. *The New Phytologist*, 2019, 222(4): 1690-1704.
- XU Y F, WANG R C, WANG Y M, *et al.* A point mutation in *LTT1* enhances cold tolerance at the booting stage in rice[J]. *Plant, Cell & Environment*, 2020, 43(4): 992-1007.
- DING Y L, SHI Y T, YANG S H. Molecular regulation of plant responses to environmental temperatures[J]. *Molecular Plant*, 2020, 13(4): 544-564.
- GILMOUR S J, HAJELA R K, THOMAS M F. Cold acclimation in *Arabidopsis thaliana*[J]. *Plant Physiology*, 1988, 87(3): 745-750.
- ZHAO C Z, LANG Z B, ZHU J K. Cold responsive gene transcription becomes more complex[J]. *Trends in Plant Science*, 2015, 20(8): 466-468.
- LIU C T, WANG W, MAO B G, *et al.* Cold stress tolerance in rice: physiological changes, molecular mechanism, and future prospects[J]. *Hereditas*, 2018, 40(3): 171-185.
- MAO D H, CHEN C Y. Collinearity and similar expression pattern of rice *DREB1s* reveal their functional conservation in the cold-responsive pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47275.
- MARTINIÈRE A, SHVEDUNOVA M, THOMSON A J W, *et al.* Homeostasis of plasma membrane viscosity in fluctuating temperatures[J]. *The New Phytologist*, 2011, 192(2): 328-337.
- FINKA A, CUENDET A F H, MAATHUIS F J M, *et al.* Plasma membrane cyclic nucleotide gated calcium channels control land plant thermal sensing and acquired thermotolerance[J]. *Plant Cell*, 2012, 24(8): 3333-3348.
- MA Y, DAI X Y, XU Y Y, *et al.* *COLD1* confers chilling tolerance in rice[J]. *Cell*, 2015, 160(6): 1209-1221.
- SHI Y T, YANG S H. *COLD1*: a cold sensor in rice[J]. *Science China. Life Sciences*, 2015, 58(4): 409-410.
- JUNG J H, DOMIJAN M, KLOSE C, *et al.* Phytochromes function as thermosensors in *Arabidopsis*[J]. *Science*, 2016, 354(6314): 886-889.
- LEGRIS M, KLOSE C, BURGIE E S, *et al.* Phytochrome B integrates light and temperature signals in *Arabidopsis*[J]. *Science*, 2016, 354(6314): 897-900.
- JIANG B C, SHI Y T, ZHANG X Y, *et al.* PIF3 is a negative regulator of the *CBF* pathway and freezing tolerance in *Arabidopsis*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2017, 114(32): E6695-E6702.
- QIU Y J, LI M N, KIM R J A, *et al.* Daytime temperature is sensed by phytochrome B in *Arabidopsis* through a transcriptional activator HEMERA[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 140.
- CHINNUSAMY V, ZHU J H, ZHU J K. Cold stress regulation of gene expression in plants[J]. *Trends in Plant Science*, 2007, 12(10): 444-451.
- KIM K N, CHEONG Y N, GRANT J J, *et al.* CIPK3, a calcium sensor-associated protein kinase that regulates abscisic acid and cold signal transduction in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell*, 2003, 15(2): 411-423.
- KIM Y S, PARK S, GILMOUR S J, *et al.* Roles of CAMTA transcription factors and salicylic acid in configuring the low-temperature transcriptome and freezing tolerance of *Arabidopsis*[J]. *Plant Journal*, 2013, 75(3): 364-376.
- ALMADANIM M C, ALEXANDRE B M, ROSA M T G, *et al.* Rice calcium-dependent protein kinase OsCPK17 targets plasma membrane intrinsic protein and sucrose-phosphate synthase and is required for a proper cold stress response[J]. *Plant, Cell & Environment*, 2017, 40(7): 1197-1213.
- KIDOKORO S, YONEDA K, TAKASAKI H, *et al.* Different cold-signaling pathways function in the responses to rapid and gradual decreases in temperature[J]. *Plant Cell*, 2017, 29(4): 760-774.
- LI H, DING Y L, SHI Y T, *et al.* MPK3- and MPK6-mediated ICE1 phosphorylation negatively regulates ICE1 stability and freezing tolerance in *Arabidopsis*[J]. *Developmental Cell*, 2017, 43(5): 630-642.e4.
- ZHAO C Z, WANG P C, SI T, *et al.* MAP kinase cascades regulate the cold response by modulating ICE1 protein stability[J]. *Developmental Cell*, 2017, 43(5): 618-629.e5.
- ZHANG Z Y, LI J H, LI F, *et al.* OsMAPK3 phosphorylates OsbHLH002/OsICE1 and inhibits its ubiquitination to activate OsTPP1 and enhances rice chilling tolerance[J]. *Developmental Cell*, 2017, 43(6): 731-743.e5.
- LUAN S. The CBL-CIPK network in plant calcium signaling[J]. *Trends in Plant Science*, 2009, 14(1): 37-42.
- HUANG C L, DING S, ZHANG H, *et al.* CIPK7 is involved in cold response by interacting with CBL1 in *Arabidopsis thaliana*[J]. *Plant Science*, 2011, 181(1): 57-64.
- XIANG Y, HUANG Y M, XIONG L Z. Characterization of stress-responsive CIPK genes in rice for stress tolerance improvement[J]. *Plant Physiology*, 2007, 144(3): 1416-1428.
- CHINNUSAMY V, OHTA M, KANRAR S, *et al.* ICE1: a regulator of cold-induced transcriptome and freezing tolerance in *Arabidopsis*[J]. *Genes & Development*, 2003, 17(8): 1043-1054.
- FURSOVA O V, POGORELKO G V, TARASOV V A. Identification of *ICE2*, a gene involved in cold acclimation which determines freezing tolerance in *Arabidopsis thaliana*[J]. *Gene*, 2009, 429(1/2): 98-103.
- XIONG L M, LEE H, ISHITANI M, *et al.* Repression of stress-responsive genes by FIERY2, a novel transcriptional regulator in *Arabidopsis*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2002, 99(16): 10899-10904.
- DONG C H, HU X Y, TANG W P, *et al.* A putative *Arabidopsis* nucleoporin, *AtNUP160*, is critical for RNA export and required for plant tolerance to cold stress[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2006, 26(24): 9533-9543.
- LEE B H, KAPOOR A, ZHU J H, *et al.* STABILIZED1, a stress-upregulated nuclear protein, is required for pre-mRNA splicing, mRNA turnover, and stress tolerance in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell*, 2006, 18(7): 1736-1749.
- GUAN Q M, WU J M, ZHANG Y Y, *et al.* A DEAD box RNA helicase is critical for pre-mRNA splicing, cold-responsive gene regulation, and cold tolerance in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell*,

- 2013, 25(1): 342–356.
- [35] MIURA K, JIN J B, LEE J, *et al.* SIZ1-mediated sumoylation of ICE1 controls *CBF3/DREB1A* expression and freezing tolerance in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell*, 2007, 19(4): 1403–1414.
- [36] DING Y L, LI H, ZHANG X Y, *et al.* OST1 kinase modulates freezing tolerance by enhancing ICE1 stability in *Arabidopsis*[J]. *Developmental Cell*, 2015, 32(3): 278–289.
- [37] WANG F, ZHANG L Y, CHEN X X, *et al.* SIHY5 integrates temperature, light, and hormone signaling to balance plant growth and cold tolerance[J]. *Plant Physiology*, 2019, 179(2): 749–760.
- [38] YE K Y, LI H, DING Y L, *et al.* BRASSINOSTEROID-INSENSITIVE2 negatively regulates the stability of transcription factor ICE1 in response to cold stress in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell*, 2019, 31(11): 2682–2696.
- [39] DONG C H, AGARWAL M, ZHANG Y Y, *et al.* The negative regulator of plant cold responses, HOS1, is a RING E3 ligase that mediates the ubiquitination and degradation of ICE1 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2006, 103(21): 8281–8286.
- [40] DING Y L, JIA Y X, SHI Y T, *et al.* OST1-mediated BTF3L phosphorylation positively regulates *CBFs* during plant cold responses[J]. *EMBO Journal*, 2018, 37(8): e98228.
- [41] KINDGREN P, ARD R, IVANOV M, *et al.* Transcriptional read-through of the long non-coding RNA SVALKKA governs plant cold acclimation[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 4561.
- [42] ZHU J H, JEONG J C, ZHU Y M, *et al.* Involvement of *Arabidopsis HOS15* in histone deacetylation and cold tolerance[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2008, 105(12): 4945–4950.
- [43] TO T K, NAKAMINAMI K, KIM J M, *et al.* *Arabidopsis HDA6* is required for freezing tolerance[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 406(3): 414–419.
- [44] KIM J M, SASAKI T, UEDA M, *et al.* Chromatin changes in response to drought, salinity, heat, and cold stresses in plants[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2015, 6: 114.
- [45] ROY D, PAUL A, ROY A, *et al.* Differential acetylation of histone H3 at the regulatory region of *OsDREB1b* promoter facilitates chromatin remodelling and transcription activation during cold stress[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100343.
- [46] PARK J, LIM C J, SHEN M Z, *et al.* Epigenetic switch from repressive to permissive chromatin in response to cold stress[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2018, 115(23): E5400–E5409.
- [47] KWON C S, LEE D, CHOI G, *et al.* Histone occupancy-dependent and -independent removal of H3K27 trimethylation at cold-responsive genes in *Arabidopsis*[J]. *Plant Journal*, 2009, 60(1): 112–121.
- [48] XIE H J, LI H, LIU D, *et al.* ICE1 demethylation drives the range expansion of a plant invader through cold tolerance divergence[J]. *Molecular Ecology*, 2015, 24(4): 835–850.
- [49] CHAN Z L, WANG Y P, CAO M J, *et al.* RDM4 modulates cold stress resistance in *Arabidopsis* partially through the *CBF*-mediated pathway[J]. *The New Phytologist*, 2016, 209(4): 1527–1539.
- [50] SHI Y T, TIAN S W, HOU L Y, *et al.* Ethylene signaling negatively regulates freezing tolerance by repressing expression of *CBF* and type-A *ARR* genes in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell*, 2012, 24(6): 2578–2595.
- [51] ZHANG Z J, HUANG R F. Enhanced tolerance to freezing in tobacco and tomato overexpressing transcription factor *TERF2/LeERF2* is modulated by ethylene biosynthesis[J]. *Plant Molecular Biology*, 2010, 73(3): 241–249.
- [52] HU Y R, JIANG L Q, WANG F, *et al.* Jasmonate regulates the inducer of *CBF* expression—C-repeat binding factor/DRE binding factor 1 cascade and freezing tolerance in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell*, 2013, 25(8): 2907–2924.
- [53] MAO D H, XIN Y Y, TAN Y J, *et al.* Natural variation in the *HAN1* gene confers chilling tolerance in rice and allowed adaptation to a temperate climate[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2019, 116(9): 3494–3501.
- [54] GONZÁLEZ-AGUILAR G A, WANG C Y, BUTA J G. Maintaining quality of fresh-cut mangoes using antibrowning agents and modified atmosphere packaging[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48(9): 4204–4208.
- [55] DING C K, WANG C Y, GROSS K C, *et al.* Jasmonate and salicylate induce the expression of pathogenesis-related-protein genes and increase resistance to chilling injury in tomato fruit[J]. *Planta*, 2002, 214(6): 895–901.
- [56] XIONG L, LEE B, ISHITANI M, *et al.* FIERY1 encoding an inositol polyphosphate 1-phosphatase is a negative regulator of abscisic acid and stress signaling in *Arabidopsis*[J]. *Genes & Development*, 2001, 15(15): 1971–1984.
- [57] TAMMINEN I, MÄKELÄ P, HEINO P, *et al.* Ectopic expression of *ABI3* gene enhances freezing tolerance in response to abscisic acid and low temperature in *Arabidopsis thaliana*[J]. *Plant Journal*, 2001, 25(1): 1–8.
- [58] KNIGHT H, ZARKA D G, OKAMOTO H, *et al.* Abscisic acid induces *CBF* gene transcription and subsequent induction of cold-regulated genes via the CRT promoter element[J]. *Plant Physiology*, 2004, 135(3): 1710–1717.
- [59] WANG X, DING Y L, LI Z Y, *et al.* PUB25 and PUB26 promote plant freezing tolerance by degrading the cold signaling negative regulator MYB15[J]. *Developmental Cell*, 2019, 51(2): 222–235.
- [60] DING Y L, LV J, SHI Y T, *et al.* EGR2 phosphatase regulates OST1 kinase activity and freezing tolerance in *Arabidopsis*[J]. *EMBO Journal*, 2019, 38(1): e99819.
- [61] LI H, YE K Y, SHI Y T, *et al.* BZR1 positively regulates freezing tolerance via CBF-dependent and CBF-independent pathways in *Arabidopsis*[J]. *Molecular Plant*, 2017, 10(4): 545–559.
- [62] EREMINA M, UNTERHOLZNER S J, RATHNAYAKE A I, *et al.* Brassinosteroids participate in the control of basal and acquired freezing tolerance of plants[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2016, 113(40): E5982–E5991.
- [63] JIANG Y P, HUANG L F, CHENG F, *et al.* Brassinosteroids accelerate recovery of photosynthetic apparatus from cold stress by balancing the electron partitioning, carboxylation and redox homeostasis in cucumber[J]. *Physiologia Plantarum*, 2013, 148(1): 133–145.
- [64] ACHARD P, RENO J P, BERTHOMÉ R, *et al.* Plant DELLAs restrain growth and promote survival of adversity by reducing the levels of reactive oxygen species[J]. *Current Biology*, 2008, 18(9): 656–660.
- [65] SHAN D P, HUANG J G, YANG Y T, *et al.* Cotton GhDREB1 increases plant tolerance to low temperature and is negatively regulated by gibberellic acid[J]. *The New Phytologist*, 2007, 176(1): 70–81.
- [66] WANG F, CHEN X, DONG S, *et al.* Crosstalk of PIF4 and DELLA modulates CBF transcript and hormone homeostasis in cold response in tomato[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2020, 18(4): 1041–1055.
- [67] ACHARD P, GONG F, CHEMINANT S, *et al.* The cold-inducible CBF1 factor-dependent signaling pathway modulates the accumulation of the growth-repressing DELLA proteins via its effect on gibberellin metabolism[J]. *Plant Cell*, 2008, 20(8): 2117–2129.
- [68] LI K L, BAI X, LI Y, *et al.* GsGASA1 mediated root growth inhibition in response to chronic cold stress is marked by the accumulation of DELLAs[J]. *Journal of Plant Physiology*, 2011, 168(18): 2153–2160.
- [69] LANTZOUNI O, ALKOFER A, FALTER-BRAUN P, *et al.* GROWTH-REGULATING FACTORS interact with DELLAs and regulate growth in cold stress[J]. *Plant Cell*, 2020, 32(4): 1018–1034.
- [70] JEON J, KIM N Y, KIM S, *et al.* A subset of cytokinin two-component signaling system plays a role in cold temperature stress response in *Arabidopsis*[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(30): 23371–23386.

- [71] CERNÝ M, JEDELSKÝ P, NOVÁK J, *et al.* Cytokinin modulates proteomic, transcriptomic and growth responses to temperature shocks in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell and Environment*, 2014, 37(7): 1641–1655.
- [72] ZWACK P J, COMPTON M A, ADAMS C J, *et al.* Cytokinin response factor 4 (CRF4) is induced by cold and involved in freezing tolerance[J]. *Plant Cell Reports*, 2016, 35(3): 573–584.
- [73] JEON J, CHO C, LEE M R, *et al.* CYTOKININ RESPONSE FACTOR2 (CRF2) and CRF3 regulate lateral root development in response to cold stress in *Arabidopsis*[J]. *Plant Cell*, 2016, 28(8): 1828–1843.
- [74] DONG M A, FARRÉ E M, THOMASHOW M F. Circadian clock-associated 1 and late elongated hypocotyl regulate expression of the C-repeat binding factor (CBF) pathway in *Arabidopsis*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2011, 108(17): 7241–7246.
- [75] LEE C M, THOMASHOW M F. Photoperiodic regulation of the C-repeat binding factor (CBF) cold acclimation pathway and freezing tolerance in *Arabidopsis thaliana*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2012, 109(37): 15054–15059.
- [76] ZHAO C Z, ZHANG Z J, XIE S J, *et al.* Mutational evidence for the critical role of CBF transcription factors in cold acclimation in *Arabidopsis*[J]. *Plant Physiology*, 2016, 171(4): 2744–2759.
- [77] JIA Y X, DING Y L, SHI Y T, *et al.* The *cbfs* triple mutants reveal the essential functions of *CBFs* in cold acclimation and allow the definition of *CBF* regulons in *Arabidopsis*[J]. *The New Phytologist*, 2016, 212(2): 345–353.
- [78] OLATE E M, JIMÉNEZ-GÓMEZ J M, HOLUIGUE L, *et al.* NPR1 mediates a novel regulatory pathway in cold acclimation by interacting with HSFA1 factors[J]. *Nature Plants*, 2018, 4(10): 811–823.
- [79] JI H T, WANG Y N, CLOIX C, *et al.* The *Arabidopsis* RCC1 family protein TCF1 regulates freezing tolerance and cold acclimation through modulating lignin biosynthesis[J]. *PLoS Genetics*, 2015, 11(9): e1005471.
- [80] FUJINO K, SEKIGUCHI H, MATSUDA Y, *et al.* Molecular identification of a major quantitative trait locus, *qLTG3-1*, controlling low-temperature germinability in rice[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2008, 105(34): 12623–12628.
- [81] LIU C T, OU S J, MAO B G, *et al.* Early selection of *bZIP73* facilitated adaptation of japonica rice to cold climates[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 3302.
- [82] ZHANG Z Y, LI J J, PAN Y H, *et al.* Natural variation in *CTB4a* enhances rice adaptation to cold habitats[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 14788.
- [83] LIU C T, SCHLÄPPI M R, MAO B G, *et al.* The *bZIP73* transcription factor controls rice cold tolerance at the reproductive stage[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2019, 17(9): 1834–1849.
- [84] MOON S J, MIN M K, KIM J A, *et al.* Ectopic expression of *OsDREB1G*, a member of the *OsDREB1* subfamily, confers cold stress tolerance in rice[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2019, 10: 297.

(上接第 58 页)

- [20] CHANG C C, JENG Y M, PENG M, *et al.* CTP synthase forms the cytoophidium in human hepatocellular carcinoma[J]. *Experimental Cell Research*, 2017, 361(2): 292–299.
- [21] 李旭召. CTP 合成酶在小鼠大脑皮质发育过程中的作用及机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学(LI Xu-zhao. Role and Mechanism of CTP Synthase in the Development of Mouse Neocortex[D]. Yangling: Northwest A&F University), 2018.
- [22] LIU J L. Intracellular compartmentation of CTP synthase in *Drosophila*[J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2010, 37(5): 281–296.
- [23] SUN Z, LIU J L. Forming cytoophidia prolongs the half-life of CTP synthase[J]. *Cell Discovery*, 2019, 5: 32.
- [24] STROCHLIC T I, STAVRIDES K P, THOMAS S V, *et al.* Ack kinase regulates CTP synthase filaments during *Drosophila* oogenesis[J]. *EMBO Reports*, 2014, 15(11): 1184–1191.
- [25] WOO W K, DZAKI N, THANGADURAI S, *et al.* Ectopic miR-975 induces CTP synthase directed cell proliferation and differentiation in *Drosophila melanogaster*[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 6069.
- [26] LIU J L. The cytoophidium and its kind: filamentation and compartmentation of metabolic enzymes[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2016, 32: 349–372.
- [27] LYNCH E M, HICKS D R, SHEPHERD M, *et al.* Human CTP synthase filament structure reveals the active enzyme conformation[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2017, 24(6): 507–514.
- [28] ZHANG Y B, LIU J N, LIU J L. The atlas of cytoophidia in *Drosophila* larvae[J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2020, 47(6): 321–331.
- [29] LI Y L, LIU J L. Hypoosmolality impedes cytoophidium integrity during nitrogen starvation[J]. *Yeast*, 2021, 38(4): 276–289.