

单股正链 RNA 病毒基因组 3'非编码区的高级结构与功能研究进展

孙道春 伯晓晨 王升启*

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

摘要 单股正链 RNA 病毒种类繁多, 其宿主涉及人、动物、植物, 对人畜健康和农业经济生产都有重大的影响。病毒基因组 3'UTR 内的序列形成茎环、假结、TLS 等高级结构, 既可以作为顺式元件, 又可以结合蛋白质反式因子, 对病毒的转录、复制、翻译都有调控作用。简要介绍了单股正链 RNA 病毒代表种属的 3'UTR 内高级结构与功能的研究方法、主要进展和存在的问题。

关键词 单股正链 RNA 病毒, 3'UTR, 二级结构, 假结, 拟 tRNA 结构

学科分类号 R373.9

现已确定的单股正链 RNA 病毒包括 20 个科, 76 个属, 其宿主涉及人、动物、植物, 对人畜健康和农业经济生产都有重大的影响, 前一段时间在全世界肆虐的 SARS 冠状病毒就是此类病毒。

近 10 年来, 研究较多的单股正链病毒有以人为宿主的丙肝病毒 (hepatitis C virus, HCV)、登革病毒 (dengue) 和 SARS 冠状病毒 (SARS-Cov), 以动物为宿主的猪瘟病毒 (classical swine fever virus, CSFV)、鸡传染性气管炎病毒 (avian infectious bronchitis virus, IBV)、鼠肝炎病毒 (mouse hepatitis virus, MHV)、牛冠状病毒 (bovine coronavirus, BCV), 以植物为宿主的烟草花叶病毒 (tobacco mosaic virus, TMV)、苜蓿花叶病毒 (alfalfa mosaic virus, AMV) 等。自 20 世纪 80 年代末起, 以 Sawicki、Lai 和 Lin 等为代表的学者在这一领域开展了大量研究, 摸索了一系列重要的研究方法, 获得了丰富的研究进展。

随着生物信息学的兴起, 以 RNA 结构预测和实验验证相结合的手段已经成为研究 3'UTR 结构与功能的主流方法。现已相继在 3'UTR 内发现并验证了许多保守的茎环、假结等复杂的高级结构, 并发现这些保守的结构对病毒基因组或亚基因组复制、转录及翻译有重要的调控功能。本文对近些年来在单股正链病毒 3'UTR 结构和功能研究中运用的主要方法和相关结论进行了综述。

1 3'UTR 结构与功能的主要研究方法

单股正链 RNA 病毒的基因组大小差别很大, 对于基因组较大的病毒, 多使用相应的缺失干扰

RNA (defective interfering RNA, DI RNA) 作为研究材料^[1]。DI RNA 仅带有涉及病毒生存的关键序列, 在正常病毒的帮助下才可以转录复制, 为了将其与正常病毒基因组的产物相区别, 氯霉素乙酰转移酶基因 (chloramphenicol acetyltransferase, CAT), 虫荧光素酶 (luciferase) 基因等报告基因技术也常用来配合监测 DI RNA 的转录翻译情况, 以研究量的关系^[2]。研究 3'UTR 内存在的调控元件时, 常将其克隆至重组体中, 形成嵌合体 RNA (chimeric RNA)。确定种属间保守的元件或高级结构功能时, 常采用互换同源性较强的病毒 3'UTR, 或是人工合成 3'UTR 的序列, 将其拼接到基因组 RNA 中形成嵌合体 RNA, 也可采用位点指导的突变实验 (site-directed mutagenesis, SDM)、序列删除、连续扫描突变分析 (a linker-scanning mutational analysis, 即在每 6 个连续的核苷酸位置中就引入 2~6 个碱基的替换, 并用报告基因检测突变体的生物活性) 等方法^[1,3]。序列二级结构、三级结构的预测主要是根据分子结构的热力学稳定性, 通过相关的计算机程序模拟, 并可用化学的和酶学的探测法 (chemical and enzymatic probing) 来验证^[4]。RNA 与蛋白质因子相互作用的研究, 多用紫外交联反应技术 (UV-cross-link assay) 或使用限制性 RNase 降解核糖核蛋白复合体, 再用电泳泳动度迁移实验 (gel mobility shift electrophoresis assay, EMSA) 来检测^[5], 同时配合突变实验来确定蛋白

* 通讯联系人。

Tel: 010-66932211, E-mail: sqwang@nic.bmi.ac.cn

收稿日期: 2003-09-04, 接受日期: 2003-10-28

质-RNA 的结合位置, 也有报道使用 SELEX RNA (systematic evolution of ligands by exponential enrichment RNA) 竞争结合蛋白质因子的方法来动态研究蛋白质因子功能. 高级结构的功能分析多通过基于 DI RNA 或重组嵌合体的缺失或突变实验^[1,5], 在无细胞体系 (cell-free)、兔网织红细胞裂解物 (rabbit reticulocyte lysate) 或是通过转染活体细胞实现的.

2 3'UTR 中常见的高级结构

2.1 茎环结构

茎环结构 (stem-loop structure) 是由 RNA 分子内部反向重复序列间的碱基配对形成的局部结构. 反向重复序列间隔的距离较大时, 会形成一段未配对单链, 称为环区 (loop), 形成配对的双链部分称为茎区 (stem), 整个二级结构称为茎环结构. 环区单链序列的特异性、茎区的稳定性以及茎环结构的相对位置在茎环结构的研究中非常重要, 是茎环结构功能的基础.

2.2 假结结构

假结 (pseudoknot structure) 是常见的单链 RNA 分子形成的三级结构, 是由二级结构中环区上的单链碱基与环外的碱基进行 Watson-Crick 碱基配对而形成的复杂结构. 根据参与形成假结的单链环区不同, 大致可把假结分为三类: I-type 假结由内环 (interior loop) 参与形成, B-type 假结由凸环 (bulge loop) 参与形成, H-type 由发夹环 (hairpin loop) 参与形成.

假结的位置大多较为保守, 被认为拥有重要的生物功能. 目前的研究表明, 假结可以参与构成 RNA 的复杂结构, 提高 RNA 复合体稳定性, 调节核糖体与 mRNA 结合, 也可使核糖体翻译移位. 假结的稳定性较差, 经常会变换折叠的结构, 这一特性是其可以作为分子开关的天然条件.

2.3 拟 tRNA 结构

拟 tRNA 结构 (tRNA-like structure, TLS) 多出现在不含 Poly (A) 尾的病毒 3'端, 形似 tRNA, 其本质也是一种假结, 在雀麦花叶病毒 (bromovirus)、黄瓜黄叶病毒 (cucumovirus)、大麦病毒 (hordeovirus) 和真菌传播杆状病毒 (furovirus) 等植物正链 RNA 病毒内都存在, 其作为顺式作用元件在负链起始合成、转录的进行, 端粒酶的结合及病毒的包装中都有一定作用.

3 3'UTR 的功能及其与高级结构的关系

3.1 3'UTR 对基因组复制的调控

在登革病毒的一系列研究中, Hahn 等认为该病毒 3'UTR 内长茎环结构的作用在于为 RdRp 提供作用部位, 保守的 CS1 序列可通过一段 8nt 的序列与基因组 5'端反向互补, 使病毒 RNA 分子环化, 环化部位可能作为 RdRp 的识别位点, 使之同时启动 5'和 3'的转录. Cahour 等的研究也认为长茎环和其上游的 CS1 保守序列一起调节病毒的复制. Men 等^[6]随后证明, 该茎环及其附近序列的缺失突变会影响整个二级结构的折叠, 可使病毒失去感染性. 针对 HCV 的研究中, Peter 等在人肝细胞瘤细胞系 Huh-7 中, 利用 HCV RNA 亚基因组自复制系统 (self-replication of subgenomic HCV RNA) 对 HCV 3'UTR 功能进行了研究, 认为删除 X-region (自 3'端的 98 nt) 中的茎环结构后, 病毒失去了复制能力^[7]. Raviprakash 等^[8]归纳了 HCV、登革病毒等黄病毒科 (Flavivirus) 代表种 3'UTR 的特点, 认为此科病毒 3'端 90 ~ 100 个核苷酸可形成多个热力学稳定的茎环结构, 不同的茎环结构高度保守, 邻近的茎环可能生成假结, 在这一复杂结构中可以形成一个沟槽, 为蛋白质结合提供了更多的结合位点, 对病毒复制起始过程中宿主和病毒蛋白识别 3'UTR 有重要作用.

Lin 等^[1]通过对冠状病毒科的 MHV 3'UTR 的序列删除实验表明, MHV 中只存在 Poly (A) 尾及其上游的 55nt 即可保证基因组负链的生成, 自 3'端的 435 nt 至 305 nt 调节基因组正链的合成, 而复制功能的完成需要 Poly (A) 上游的 436 nt 参与. Williams 等认为自 MHV 3'端 240 nt 至 182 nt 的序列中存在一个假结, 并认为其参与病毒 RNA 复制, 他们的进一步研究发现 BCV 3'UTR 中也存在一个 54 nt 的 H-type 假结, 并认为此假结在冠状病毒中存在的位置、形状具有在系统发生上的保守性 (phylogenetically conserved). 他们通过缺失突变等一系列的体外实验证明, 该结构在冠状病毒 DI RNA 复制中有重要作用, 并对作用机理提出了两种猜测^[9]. Liu 等^[5]在 MHV 3'UTR 中发现了自 3'端 142 nt 至 132 nt 与 79 nt 至 68 nt 的部分配对, 即 23 nt 茎环结构, 这一结构经系统发育比较和计算机建模后证明在 BCV 中也存在, 并通过突变实验证明其是 DI RNA 有效复制所必需. 有人通过 ESMA 和 UV-cross-linked 实验发现, 有包括 PABP

(PolyA-binding-protein) 在内的多种宿主蛋白与 BCV 3'UTR 作用, 当用 3'端部分缺失的 BCV 转染已被感染的细胞时, 有短 Poly (A) 突变体复制能力降低, 无 Poly (A) 的不发生复制, 并认为这一现象是因为 Poly (A) 的缩短减弱了其与 PABP 的作用, 影响了复制进行。

在植物病毒的研究中, Tsai^[10] 认为 BaMV (Bamboo mosaic potexvirus) 3'端的假结充当了 RNA 复制酶的辨识位点, 因为部分 Poly (A) 尾参与构成该假结, 所以一定长度的 Poly (A) 尾是维持 3'端假结完整性及发挥假结功能的必需, 当用其他种属或是类似碱基组成的人工序列竞争结合复制酶时, 复制酶可以分别独立结合 BaMV 3'UTR 中茎环 D 的 hexamer 模体 (ACCUAA) 和 Poly (A) 尾。Vlot 等^[11]研究了 AMV 3'UTR 中假结, 认为该假结是组装和稳定 RdRp 酶的关键, 是复制起始的必需。

有研究表明肠道病毒 (enterovirus)、脊髓灰质炎病毒 3'UTR 中的假结结构都是 RNA 复制的重要调控元件。Pilipenko 和 Hyypia 证实肠道病毒 3'UTR 中普遍形成拥有 X, Y 两个茎环结构域的核心结构, 这两个茎环的单链环区可以相互作用, 而形成一种“吻”形的假结。Melchers 等^[4]进一步研究发现, 这种结构的破坏对 RNA 的翻译没有影响, 但对基因组和亚基因组的复制有重要作用。

3.2 3'UTR 对基因组翻译的调控

目前, 有足够的证据表明, 3'UTR 中的许多高级结构可以通过与病毒或宿主的蛋白质相互作用直接或间接参与调节翻译和复制过程。Michel 等^[12]的研究表明, PABP 在 Poly (A) 的协助下可与小核糖核酸病毒 5'端的内部核糖体进入位点 (internal ribosome entry site, IRES) 相作用, 提高了翻译的起始效率。多聚嘧啶区结合蛋白 (polypyrimidine tract-binding protein, PTB) 也是一类重要的蛋白质因子, 在 HCV 3'UTR X-region 中保守的茎环-2 和茎环-3 可与其作用。Ali 等^[13]发现 PTB 也与基因组 5'端的 IRES 相作用, 因此 X-region 中 PTB 结合处的序列和结构对提高病毒蛋白翻译效率有重要意义。Ito 等^[14]在经微球菌核酸酶处理的兔网织红细胞裂解物体系 (micrococcal nuclease-treated rabbit reticulocyte lysates) 中对这一段序列的位点作了突变, 并进行了体外翻译实验, 进而提出了一个 PTB 蛋白调控翻译的模型。有趣的是 Li 等^[2]通过 T7 RNA 聚合酶在培养细胞的原生质体中研究 HCV 3'UTR, 却认为 3'UTR 对 mRNA 的翻译效率、稳定

性没有影响, 也没有发现明显的末端相互作用。

3.3 3'UTR 对亚基因组生成的调控

单股正链病毒中, 以冠状病毒科 (coronaviridae) 为代表的众多病毒在感染过程中有亚基因组的转录翻译过程, 现已有 3 种相互间存在矛盾的亚基因组转录模型。多数研究认为亚基因组的调控元件在于 5'UTR 或是基因间序列 (intergenic sequence, IS), 但 3'同末端套状结构 (3'-coterminal nested-set structure) 的发现及其机理研究加深了人们对 3'UTR 参与亚基因组调控的认识。Lin 等通过构建一系列带有 IS 序列、CAT 报告基因和 3'端不同程度序列缺失的 MHV DI RNA, 并将其分别转染至已被 MHV-A59 感染的细胞内, 发现凡是 3'UTR 长度自末端起不足 305 nt 的无 CAT 活性, 即没有亚基因组生成, 同时发现自 3'端 305 nt 至 350 nt 的序列对亚基因组的生成有促进作用, 122 nt 至 270 nt 也是 MHV DI RNA 亚基因组生成所必需。Lin 等^[1]通过上述研究认为亚基因组的转录顺式抑制了负链的合成。Shivprasad 在基于 TMV 的实验也表明, 当将源于 3'UTR 的 3 个假结转移并插入到 GFP ORF 后, GFP 亚基因组的转录量得到提高, 但 3'近端的亚基因组转录量降低。他认为这段假结重新分配了病毒聚合酶的活性分布, 并将主要的活性位点定位于其上游的亚基因组启动子上。也有人在体外实验中发现, AMV 3'端茎环结构的突变减少了亚基因组正链的积累, 但对基因组负链的合成无影响。

3.4 3'UTR 内的高级结构可作为分子开关

因 3'UTR 中假结的稳定性较低, 经常会以不同的折叠方式形成有差异的分子结构, 不同的形态结构可能具有不同的生物功能。Olsthooorn 等^[15]仔细研究了 AMV 3'UTR 中的假结, 通过系统发育比较, 体内体外的缺失、恢复突变等实验, 认为这一假结充当了 alfamo-和 ilar-virus 的基因组翻译与复制这两个过程的分子开关。Hsue 等^[16]分析了存在于 BCV 中的假结与他们在 MHV 中相近位置发现的茎环发生序列重叠的现象, 并认为这两种同源性较高病毒的这一段序列既参与了假结也参与了茎环的形成, 而且在 RNA 复制的不同阶段, 两者之间存在着一种动态的平衡, 可能是潜在的分子开关。

3.5 3'UTR 与蛋白质因子间复杂的相互作用

在风疹病毒、西尼罗脑炎病毒 3'UTR 中的茎环, 都被认为是细胞内蛋白质因子的辨识结合位点。Skuzeski 等^[17]在 MHV 距 3'端 166 nt 至 129 nt 处有一个宿主蛋白结合元件, 分子质量为 120、

55、40、25 ku 的蛋白质因子已被证实结合于此。Mans 等^[18]还发现核苷酸转移酶、氨酰 tRNA 合成酶、eEF1A, 甚至 CTP、ATP 都与 TMV 3'UTR 相作用。

3.6 3'UTR 中的高级结构可能作为进化标志

Jonassen 等^[19]发现人星型病毒 (human astroviruses, HAsV) 3'端 Poly (A) 尾邻侧的 110 个核苷酸可以折叠成两个 RNA 茎环模体 (stem-loop I/II motif), 这一段序列在一级结构和二级结构上都高度保守。他们的进一步研究发现, 在 IBV 调和序列 (IBV consensus)、猪星型病毒 (pig astovirus, PAsV)、绵羊星型病毒 (sheep astrovirus, SAsV)、火鸡星型病毒 (turkey astrovirus, TAsV)、马鼻病毒-2 (equine rhinovirus serotype 2, ERV-2) 的 3'UTR 内也发现类似 HAsV 中第二个茎环的模体结构 (stem-loop II-like motif, s2m)。Jonassen 等认为上述现象说明以上病毒可能有一个共同的起始, 但 s2m 出现在种类如此有限而且进化距离又较大的几种病毒之中, 使得其又不太像是同一祖先的残余结构, 他还进一步分析了产生这一现象的可能原因。值得注意的是, 不久前在 SARS 冠状病毒 3'UTR 序列中也发现了 s2m 模体^[20]。

4 问题及前景

纵观目前单股正链 3'UTR 的研究, 不难发现还有尚待完善的地方, 在许多研究中还出现了不同实验方法间不能相互印证的情况, Ito 与 Liu 在分析 HCV 3'UTR 影响翻译时得到的截然相反的实验结论就是一个明显的例子。

a. 结构预测及其相应功能研究方法的局限性。现在常用的 RNA 高级结构预测多通过计算机程序模拟得到, 计算机程序基于生物分子在体内自由能最低这一理论来推测生物大分子的结构, 而在体内环境中, 生物大分子结构是受辅助因子、温度、pH 值等多种因素的影响。Liu 等在 MHV RNA 3'UTR 的二级结构分析中通过 mfold 程序和生物学实验就曾得到了相互矛盾的结论。但结构研究的实验方法也并非完全准确, 当用 RNase 消化空间组成上致密的高级结构时, 外层的核苷酸在空间上阻碍了 RNase 与特异位点的接近, 从而屏蔽了重要的结构信号, 导致错误的推论, 这种情况 Liu 等也有报道^[5]。在对 3'UTR 中调控元件功能的预测过程中, 目前常采用的方法是序列删除或是突变, 并根据病毒出现的相应生理变化作出功能推测。但是

有时即使是单个碱基的删除或突变, 也可能影响整条序列高级结构的形成, 产生的影响是难以用这一段序列的缺失或突变来简单解释的。

b. 实验模型本身的限制。在 HCV 基因组功能的分析中, 由于缺乏合适的感染细胞模型和小动物模型, 研究多是通过单独表达 HCV 基因组中某一基因或是将研究的序列克隆到重组体中, 通过构造转基因细胞模型来进行, 但根据基因组局部序列研究得出的结论与 HCV 感染过程中的真实情况并不一定完全符合, 产生实验结论的矛盾也在所难免^[2], 在使用 DI RNA 的研究也可能存在同样的问题。再如, 病毒转录复制的研究过程中, T7 RNA 聚合酶在体内 (*in vivo*) 或体外 (*in vitro*) 实验中被普遍地应用^[3,15], 虽然有报道证实部分单股正链病毒的 RdRp 已经通过大肠杆菌、酵母细胞、昆虫细胞及哺乳动物细胞等成功地表达, 并有较高的生物活性, 但对于基因组较大、复制酶编码序列较长、较复杂的病毒, T7 RNA 聚合酶或是 RNA 聚合酶 II 仍然是有限的选择, 而其毕竟与病毒自编码的聚合酶存在差异, 这也就给实验结果引入了偏差, 还有研究表明体内系统使用 T7 RNA 聚合酶时, 将其导入细胞的方式不同对实验也有影响。

c. 实验体系的不同造成了研究结果的差异。Chapman 等对植物病毒的体外复制研究认为 3'端的 TLS 是可有可无的, 而 Skuzeski 等^[17]在体内系统的研究认为这一结构是病毒复制所必需, 而且不能被天然的 tRNA 所替换。体外系统可以用来仔细阐明一定数目和种类的生命大分子间相互作用机理, 但是其极有可能缺少足够的制约因素, 使大分子生物活性不稳定, 影响了实验结论。

由于研究对象和实验手段的种种限制, 实际研究中只能对客观情况逐步逼近, 而不能达到完全一致, 且即使是相同研究对象, 采用的实验方法和途径不同也可能产生矛盾的结果或偏差。综合运用多种研究方法, 扬长避短是提高结论精确性的途径之一。

单股正链 RNA 病毒 3'UTR 的研究中, 各种调控元件的作用机理、多种蛋白质因子结合的生物学意义、5'和 3'端相互作用的潜在功能等等问题都需要更加深入的研究, 对这些问题的研究不仅有助于深入了解单股正链 RNA 病毒复杂的生命机制, 还为基因药物、反义核酸药物的设计提供了潜在的靶点。

参 考 文 献

- 1 Lin Y J, Zhang X N, Wu R C, *et al.* The 3' untranslated region of coronavirus RNA is required for subgenomic mRNA transcription from a defective interfering RNA. *J Virol*, 1996, **70** (10): 7236 ~ 7240
- 2 Li K K, Sarnow P. Cytoplasmic expression of mRNAs containing the internal ribosome entry site and 3' noncoding region of hepatitis C virus: effects of the 3' leader on mRNA translation and mRNA stability. *J Virol*, 2002, **76** (24): 12457 ~ 12462
- 3 Haldeman-Cahill R, Daros J A, James C. Carrington secondary structures in the capsid protein coding sequence and 39 nontranslated region involved in amplification of the tobacco Etch virus genome. *J Virol*, 1998, **72** (5): 4072 ~ 4079
- 4 Melchers W J G, Honenderop J G J, Bruins S H J, *et al.* Kissing of the two predominant hairpin loops in the coxsackie B virus 39 untranslated region is the essential structural feature of the origin of replication required for negative-strand RNA synthesis. *J Virol*, 1997, **71** (1): 686 ~ 696
- 5 Liu Q, Johnson R F, Leibowitz J L. Secondary structural elements within the 3' untranslated region of mouse hepatitis virus strain JHM genomic RNA. *J Virol*, 2001, **75** (24): 12105 ~ 12113
- 6 Men R, Bray M, Clark D, *et al.* Dengue type4 virus mutants containing deletions in the 3' noncoding region of the RNA genome: Analysis of growth restriction in cell culture and altered viremia pattern and immunogenicity in Rhesus monkeys. *J Virol*, 1996, **70** (6): 3930 ~ 3935
- 7 Friebe P, Bartenschlager R. Genetic analysis of sequences in the 3' nontranslated region of hepatitis C virus that are important for RNA replication. *J Virol*, 2002, **76** (11): 5326 ~ 5338
- 8 Raviprakash K, Sinha M, Hayes C G, *et al.* Conversion of dengue virus replicative form RNA (RF) to replicative intermediate (RI) by nonstructural protein NS5 and NS3. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **58** (1): 90 ~ 95
- 9 Williams G D, Chang R Y, Brian D A. A phylogenetically conserved hairpin-Type 3' untranslated region pseudoknot functions in coronavirus RNA replication. *J Virol*, 1999, **73** (10): 8349 ~ 8355
- 10 Tsai C H, Cheng C P, Peng C W, *et al.* Sufficient length of a poly (A) tail for the formation of a potential pseudoknot is required for efficient replication of bamboo mosaic potyvirus RNA. *J Virol*, 1999, **73** (4): 2703 ~ 2709
- 11 Vlot A C, Neeleman L, Linthorst H J M, *et al.* Role of the 3'-untranslated regions of alfalfa mosaic virus RNAs in the formation of a transiently expressed replicase in plants and in the assembly of virions. *J Virol*, 2001, **75** (14): 6440 ~ 6449
- 12 Michel Y M, Borman A M, Paulous S, *et al.* Eukaryotic initiation factor 4G-poly (A) binding protein interaction is required for poly (A) tail-mediated stimulation of picornavirus internal ribosome entry segment-driven translation but not for X-mediated stimulation of hepatitis C virus translation. *Mol Cell Biol*, 2001, **21** (13): 4097 ~ 4109
- 13 Ali N, Siddiqui A. The La antigen binds 5' noncoding region of the hepatitis C virus RNA in the context of the initiator AUG codon and stimulates internal ribosome entry site-mediated translation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (6): 2249 ~ 2254
- 14 Ito T, Lai M M C. An internal polypyrimidine-tract-binding protein-binding site in the hepatitis C virus RNA attenuates translation, which is relieved by the 3' intranlated sequence. *Virology*, 1999, **254** (2): 288 ~ 296
- 15 Olsthoorn R C L, Mertens S, Brederode F T, *et al.* A conformational switch at the 3' end of a plant virus rna regulates viral replication. *EMBO J*, 1999, **18** (17): 4856 ~ 4864
- 16 Hsue B, Masters P S. A bulged stem-loop structure in the 3' untranslated region of the genome of the coronavirus mouse hepatitis virus is essential for replication. *J Virol*, 1997, **71** (10): 7567 ~ 7578
- 17 Skuzeski J M, Bozarth C S, Dreher T W. The turnip yellow mosaic virus tRNA-like structure cannot be replaced by generic tRNA-like structure cannot be replaced by generic tRNA-like elements or by heterologous 3' untranslated regions known to enhance mRNA expression and stability. *J Virol*, 1996, **70** (4): 2107 ~ 2115
- 18 Mans R M W, Pleij C W A, Bosch L. tRNA-like structures. function and evolutionary significance. *Eur J Biochem*, 1991, **201** (2): 303 ~ 324
- 19 Jonassen C M, Jonassen T, Grinde B. A common RNA motif in the 3' end of the genomes of astroviruses, avian infectious bronchitis virus and an equine rhinovirus. *J Gen Virol*, 1998, **79** (4): 715 ~ 718
- 20 Marco A M, Steven O, Stephan S M, *et al.* The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*, 2003, **300** (5624): 1399 ~ 1404

The Progress in 3' Untranslated Region of Single Strand Plus RNA Virus

SUN Dao-Chun, BO Xiao-Chen, WANG Sheng-Qi*

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract The results of many researches show that 3' untranslated region plays a very important role in the life cycle of single strand plus RNA virus. The high structures in 3' UTR such as stem-loop, pseudoknot and tRNA-like structure are also generally believed to be partly involved into the transcription, replication and translation of plus-strand RNA virus. The common methods and the last results about 3' UTR of this kind of virus are reviewed.

Key words single strand plus RNA virus, 3' UTR, secondary structure, pseudoknot, tRNA-like structure

* Corresponding author. Tel: 86-010-66932211, E-mail: sqwang@nic.bmi.ac.cn

Received: September 4, 2003 Accepted: October 28, 2003