

微型述评

真核 mRNA 3' 非翻译区在基因表达中的作用*

石统东 吴玉章 朱锡华

(第三军医大学分子免疫学教研室, 重庆 400038)

摘要 真核生物 mRNA 的 3' 非翻译区 (3'-UTR) 在基因表达调控中发挥重要作用. 它不仅调控 mRNA 在体内的稳定性和降解速率, 控制着 mRNA 的利用效率, 还参与 mRNA 翻译过程的调控.

关键词 真核生物 mRNA, 3' 非翻译区 (3'-UTR), 基因表达调控

学科分类号 Q756

随着对基因表达调控机制的深入认识, 真核 mRNA 3'-UTR 在基因表达调控中的作用日益受到关注. 现已阐明, 它不仅调控 mRNA 的体内稳定性及降解速率, 控制其利用效率, 协助辨认特殊密码子等, 而且还调控特定 mRNA 的翻译时间、位点及产物. 本文对近年来关于 3'-UTR 的研究进展作了综述.

1 3'-UTR 控制 mRNA 的降解

mRNA 降解是基因表达调控的一个重要机制. 3'-UTR 在其中发挥重要的调控作用. 人们注意到, 酵母 MFA2 mRNA 3' 端含较长的非翻译区, 如果在 3'-UTR 内发生点突变, MFA2 mRNA 的半衰期将显著长于野生型; 缺失分析也指出, MFA2 mRNA 3'-UTR 内存在加速该 mRNA 降解所必需的序列, 这些序列的二级结构对加速降解速率有很大影响. 如将 3'-UTR 的反义核酸片段连接到 MFA2 mRNA 上, 则能完全抑制 poly (A) 核酸酶对 MFA2 mRNA 的降解, 增加其稳定性. 在许多哺乳动物和酵母 mRNA 的降解过程中, 去除 poly (A) 尾是首要且关键的一步, poly (A) 尾的缩短速率由位于编码区内的顺式作用元件所调节. 存在于许多高度不稳定的哺乳动物 mRNA 3'-UTR 内的 AU 富集元件 (AU-

rich element, ARE) 就是这样一个常见序列, 它介导 mRNA 的降解, 是决定 mRNA 稳定性的一个重要因素. IL-3、*c-fos*、GM-CSF 的 mRNA 3'-UTR 内皆存在 ARE, 它介导了这些 mRNA 的降解^[1]. Chen^[1] 在去除 ARE 的 *c-fos* mRNA 5'-UTR 内插入一段序列以阻止翻译进行, 结果此 mRNA 变得非常稳定. 这表明不仅位于阅读框和 5'-UTR 内的顺式元件能调控 mRNA 的降解, 3'-UTR 内的元件亦有此种功能.

对 3'-UTR 内的保守序列介导 mRNA 降解的机制目前所知尚少, Chen^[1] 提出了 ARE 介导 mRNA 降解的一般模式可能具有普遍意义, 即 ARE 结合蛋白及其辅助因子与靶序列结合, 激活去腺苷酸化, 去除 poly (A) 尾而形成中间体, 最终由核酸内/外切酶降解 mRNA 体, 从而使 mRNA 得以更新 (mRNA turnover).

2 3'-UTR 介导真核 mRNA 翻译调控

近年来研究认为, 3'-UTR 亦可介导 mRNA 翻译过程的调控. 最近 Kern 等^[2] 构建了含氯霉素乙酰转移酶 (CAT) 基因的报导基

* 国家自然科学基金资助项目 (39170446).

收稿日期: 1997-11-15, 修回日期: 1998-02-28

因, 用 IL-1 β 3'-UTR 替代 CAT 3'-UTR, 并将此构建物在 THP-1 细胞中表达, 结果表明 3'-UTR 可抑制 CAT 活性, 抑制信号位于 3'-UTR 内; 用脂多糖 (LPS) 刺激后, CAT 活性可增高达 5 倍, 而 LPS 的效应序列即为 IL-1 β 3'-UTR 末端的 177 个碱基序列; 随着 CAT 活性的增高, CAT·IL-1 β 3'-UTR mRNA 的半衰期也相应延长, 提示 3'-UTR 肯定在转录后调控中发挥了重要作用. 结果表明: IL-1 β 3'-UTR 参与了其 mRNA 的翻译调控.

3'-UTR 中某些元件与蛋白质因子相互作用而调控 mRNA 的翻译. 有些 RNA 结合蛋白可与模板 mRNA 结合而抑制翻译过程, 直到需要时才解除抑制; 果蝇的性状决定基因 *nanos*、*biocide*、*hunchback* mRNA 的翻译有赖于它们在胚胎细胞前后轴上的定位, 此定位是由 3'-UTR 所决定的. 在小鼠精子发生过程中, 精蛋白 mRNA 被转录出后, 需在精原细胞质内贮藏 3~7 d 才被翻译, 这是由精蛋白 mRNA 3'-UTR 控制的. 如将其用其他 3'-UTR 替换, 则精蛋白 mRNA 刚转录出来就被翻译, 失去了时间延迟; 换回小鼠精蛋白 mRNA 的 3'-UTR 后, 翻译恢复原状. 究其原因, 是由于一特定蛋白质与小鼠精蛋白 mRNA 3'-UTR 结合而调控了此过程^[3]. 这些研究说明 3'-UTR 不仅调控翻译产物, 还控制翻译的时间、地点.

关于 3'-UTR 介导的 mRNA 降解与翻译过程之间是否有相互联系尚无定论. Koeller 等认为二者并无联系; 而 Savant 等则持相反观点. 他们的研究是在不同基因背景和试验条件下对不同细胞系进行的. 为排除这些影响因素, Chen 等在相同基因背景和试验条件下对同一细胞系的研究认为二者并无联系. 显然尚需对此继续探讨.

3 3'-UTR 控制某些特殊遗传密码的辨认

在真核细胞中, 硒代半胱氨酸由位于 mRNA 编码框内的 UGA 密码子所编码, 而 UGA 密码子一般是翻译终止码, 它编码此罕

见氨基酸的功能是由位于 mRNA 3' UTR 内的 SECIS (selenocysteine insertion sequence) 元件所指导的^[4]. 在大鼠 I 型碘代甲状腺原氨酸 5' 脱碘酶 (5' DI) mRNA 的编码区中, 三联码 UGA 位于近中间的位置 (382~384 位). 如果把该 mRNA 序列的 907 位及其下游所有序列去掉, 则翻译产物 5' DI 不含硒代半胱氨酸且完全失去了活性. 可见 5' DI mRNA 3'-UTR 能正确指导将硒代半胱氨酸掺入硒代蛋白质分子中. 推测 5' DI mRNA 3'-UTR 的功能可能与其二级结构有关.

4 5'-UTR 与 3'-UTR 的分子内相互作用

在某些转录后翻译过程中, “长程”相互作用 (long-range interactions) 有着重要影响. 有生化 and 遗传学证据表明, 同一 mRNA 分子的 5'-UTR 与 3'-UTR 可相互作用, 有些 poly (A) 结合蛋白 (PABP) 也可与起始复合物直接或间接地相互作用. 有学者提出同一 mRNA 分子的 5'-UTR 与 3'-UTR 间可能存在相互“交流”的假设. 这在一定程度上可解释 poly (A) 对翻译过程的正性影响, 及去腺苷酸化和“脱帽”之间的联系, 以及 3'-UTR 在翻译起始时能模拟 poly (A) 的功能等现象; 某些真核 mRNA 的特殊密码子 UGA 编码硒代半胱氨酸的过程, 也是由 3'-UTR 所指导的. 这说明, mRNA 分子中的结构元件所能发挥的作用, 不仅仅局限于此元件在 mRNA 上的位点及附近, 而是能向更远处延伸.

真核 mRNA 通过 RNA-蛋白质相互作用而调控基因表达. 但研究大多集中于其 5' 端, 对 3' 端的研究则较少, 近年已引起广泛重视. 对 mRNA 参与基因表达调控机制的深入认识, 将使我们更全面地了解细胞生长、分化、恶性转化、细胞周期调控等生命现象的复杂性.

参 考 文 献

- 1 Chen C Y A, Shyu A B. AU-rich elements: characterization and importance in mRNA degradation. *TIBS*, 1995, 20 (11): 465~470

(下转第 253 页, Continued on page 253)