

真核生物翻译过程中的 mRNA 质量控制*

谢兆辉** 曾强成 沈 亮 王继有

(德州学院生物系, 山东省高校生物技术与生物资源利用重点实验室, 德州 253023)

摘要 成熟 mRNA 的合成是一个复杂的过程, 往往会产生错误. 原核和真核细胞都在多水平进化出了 mRNA 监视机制, 以保证 mRNA 的质量, 甚至在翻译起始之后. 真核生物胞质中有 4 种翻译依赖性的 mRNA 质量监视机制: 无意义介导的降解、No-go 降解、Non-stop 降解和核糖体延伸介导的降解. 这些机制不仅可以识别并迅速降解有缺陷的 mRNA, 控制 mRNA 质量, 还都在调节基因表达方面具有重要作用, 而且也与一些遗传病有关. 本文主要综述了真核生物 4 种 mRNA 质量监视机制的研究进展, 并对相关研究的应用前景做了展望.

关键词 mRNA 监视, 无意义介导的降解, No-go 降解, Non-stop 降解, 核糖体延伸介导的降解

学科分类号 Q753, Q291

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00157

mRNA 是遗传信息从 DNA 流向蛋白质的媒介, 但由于 DNA 突变、转录或加工错误, 细胞往往会产生一些异常的 mRNA. 这些 mRNA 或者可以导致翻译过程提前终止, 或者可以导致核糖体在 mRNA 上熄火, 结果对细胞造成严重的损害. 生物进化出了多种机制, 能够迅速识别并降解这些异常的 mRNA, 以维持 mRNA 的质量. 其中真核生物胞质中有 4 种, 分别为无意义介导的降解(nonsense-mediated decay, NMD)、No-go 降解(No-go decay, NGD)、Non-stop 降解(Non-stop decay, NSD), 及核糖体延伸介导的降解(ribosome extension-mediated decay, REMD), 细菌则主要依赖 tmRNA-SmpB 介导的反式翻译过程. 越来越多的研究发现, 这些过程不仅可以控制 mRNA 的质量, 而且还是转录后基因表达调控的重要方式, 并与一些遗传病有关, 如 NSD 可以调控爪蟾 α 原肌球蛋白在不同组织特异性表达^[1], NMD 更是调节着人类 10% 的基因, 涉及大约 30% 的人类疾病^[2]. 所以, mRNA 质量控制机制的研究不仅可以深化人们对致病机制的研究, 为新药研发搭建新平台, 而且基于真核和原核生物相关机制的巨大差异, 还可以为抗菌药研发拓展新靶标. 本文主要就真核生

物 mRNA 的质量控制机制做一论述, 并对其应用前景做了展望.

1 无意义介导的降解(NMD)

1.1 NMD 途径的过程

NMD 途径可以识别并降解含提前终止密码子(premature termination codons, PTC)的 mRNA (PTC-mRNA), 这种 mRNA 通常来自错误转录、pre-mRNA 拼接或翻译过程中的移码等, 其中拼接产生的 PTC-mRNA 几乎可以达到拼接总产物的 30%^[3]. NMD 途径非常保守, 几乎所有的真核生物都有一套保守的核心因子: UPF1, UPF2 和 UPF3, 高等真核生物可能还需要 SMG1 和 SMG5~9 蛋白^[4]. 人类 NMD 的机制是: 在第一轮翻译过程中, 如果 mRNA 上有 PTCs, Upf1 可以通过与 eRF1 和 eRF3 相互作用, 被招募到这些异常的 mRNA 上, 以后 Upf2、Upf3 和 SMG 也进入这个复合体, 结

* 国家自然科学基金资助项目(30901023).

** 通讯联系人.

Tel: 13969214206, E-mail: xiezh0523@163.com

收稿日期: 2012-03-29, 接受日期: 2012-06-01

果 mRNA 在靠近 PTCs 的位置被 SMG6 内切切断, 然后再被细胞的外切核苷酸酶所降解^[5]. 而酵母中, mRNA 的降解过程主要是先以非脱腺苷化依赖性的方式去除 5' 帽子, 再通过外切酶 Xrn1 以 5' → 3' 的方式外切降解; 少数 mRNA 先去除 poly (A), 再被小体(exosome)以 3' → 5' 方式降解^[6], 果蝇则主要通过内切方式降解. 与上述 mRNA 降解方式一致, 哺乳动物同时存在 SMG6 和 SMG7, 酵母只有 SMG7, 而果蝇只有 SMG6^[7]. NMD 中产生截短的肽链被蛋白酶体降解, Upf1 在上述蛋白质和 mRNA 降解过程中都起作用^[8].

1.2 PTC 的识别

NMD 途径主要由 PTC 引发, 虽然 NMD 途径在真核生物普遍存在, 且非常保守, 但对 PTC 的识别却有所差异, 可能主要缘于 NMD 是否与 pre-mRNA 的拼接相偶联^[9]. 一般可以把 PTC 的识别方式分为 2 种: 外显子拼接复合体(exon-junction complexes, EJC)依赖性的识别和非 EJC 依赖性的识别. a. EJC 依赖性的识别. 以哺乳动物为典型, 存在复杂的 pre-mRNA 选择性拼接机制, 这时 NMD 的引发主要依赖于 PTC 下游的 EJC. 正常情况下, EJCs 在 pre-mRNA 剪接中都会形成, 如果 PTC 离拼接位点的距离远于 50~55 个核苷酸, 便会引发 NMD. 推测细胞中新合成的 mRNA 最初与帽子结合蛋白(cap-binding protein, CBC)形成 CBC-mRNA 复合物, 先进行第一轮翻译, 以通过 NMD 清除 PTC-mRNA 和异常的蛋白质. 那些没有 PTC 的 mRNA 被保留下来, CBC 被(eIF)4E 取代形成(eIF)4E-mRNA 复合物, 充当大部分功能蛋白质的合成模板^[10]. 但有时最早的那轮翻译也可以产生功能蛋白, 如相容性复合体 1 多肽抗体呈递途径中的大部分抗原肽^[11]. b. 非 EJC 依赖性的识别. NMD 激活的第 2 个因素是 mRNA 3' 端非翻译区(3' untranslated regions, 3' UTR)的长度, 这种长度由终止密码子到 poly(A)尾巴的距离决定. PTC-mRNA 通常有比野生型 mRNA 更长的 3' UTR, 结果翻译终止的效率降低, 并且能促进 Upf1 结合. Upf1 为 3' UTR 的识别器, 能够识别 3' UTR 的长度, 且 Upf1 结合 mRNA 的过程都具有 3' UTR 长度依赖性^[12]. 但 Upf1 在 mRNA 上的积累是 mRNA 降解的必要条件, 而不是充分条件, 因为引发 NMD 要克服容易导致通读的一个或多个限速步骤, 高效的通读可以导致 Upf1 被取代, 抑制 NMD 发

生. 越来越多的研究揭示, mRNA 的 3' UTRs 可能是调控 mRNA 定位、翻译和降解的枢纽^[12]. 此外, 除了 PTC, mRNA 主阅读框上游的阅读框(upstream ORF, uORF), 也可以引发 NMD^[13]. 酵母 NMD 的靶标 mRNA 中, 大约 35% 的 mRNA 有 uORF, 人类也在 17 个靶标 mRNA 中发现了 11 个具有 uORF^[14]. 有趣的是, 逆转录病毒的 mRNA 常常有连续的开放阅读框^[15], 现在还不清楚这是否可以引发 NMD 降解, 如果可以, NMD 可能具有一定的抗病毒作用.

2 No-go 降解(NGD)

2.1 NGD 途径的过程

目前 NGD 只在酵母发现, 作用于中间有熄火核糖体的 mRNA^[5]. NGD 中, Dom34/Hbs1 复合物起着重要作用, 其中 Dom34 在进化上与真核生物的 eRF1 同源, 但缺乏 eRF1 水解肽酰 -tRNA 的 GGQ 结构域和识别终止密码子的 NIKS 结构域. Hbs1 则属于酵母的 GTP 酶家族, 与其同族的还有 eEF1a、eRF3 及在 NSD 中发挥作用的 Ski7p, 所以推测 Dom34/Hbs1 是以类似 eRF1/eRF3 复合物的方式进入熄火核糖体的 A 位^[16]. 但由于 Dom34/Hbs1 没有肽链或 A 位密码子依赖性, 它们可能在整个翻译过程中对熄火的核糖体都起作用^[16]. NGD 的过程是(图 1a): 在翻译的延伸过程中, 多种因素可以导致核糖体在 mRNA 的中间熄火, 如 mRNA 上的颈环结构、假节(pseudoknot)、稀有密码子或 PTC 等^[17]. 这时如果核糖体 A 位空载, Dom34/Hbs1/GTP 便进入 A 位, 引发 NGD, 导致 3 个事件发生——mRNA 剪切, 核糖体解离和新生肽链降解. 现在对这 3 个事件的顺序还不清楚, 有人认为 mRNA 降解在前, 然后核糖体解离和新生肽链降解^[18-19]. 也有人认为核糖体解离在前, 紧接着是 mRNA 和肽酰 -tRNA 的释放及降解^[16, 20]. 还有人认为肽酰 -tRNA 水解释放, 或肽酰 -tRNA 直接释放在前, 而后核糖体解离释放及 mRNA 内切降解^[21]. 细菌中, 肽酰 -tRNA 水解释放是核糖体解离进入再循环的必要条件, 但 Shoemaker 等^[22]揭示细菌的这种顺序在真核生物中并不保守, 真核生物的核糖体解离可以独立于肽链释放, 虽然肽链释放可能也起作用. 这样 NGD 中 3 个事件的顺序, 在不同研究中有所差异就可以理解了.

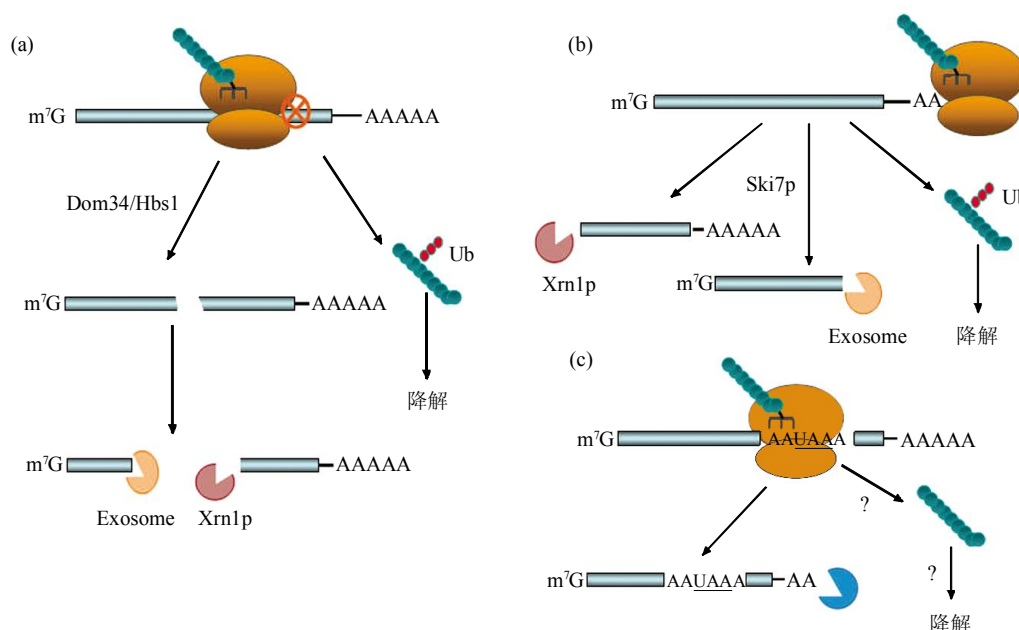


Fig. 1 Quality control mechanisms of eukaryotic mRNA

图 1 真核生物 mRNA 的质量控制机制

(a) No-go 降解. (b) Non-stop 降解. (c) 核糖体延伸介导的降解.

NGD 中 mRNA 的降解方式为：先在核糖体附近内切，然后再以外切的方式降解，其中 5' 端片段被小体(exosome)以 3'→5' 方式降解，3' 端片段被 Xrn1 以 5'→3' 方式降解。这种降解方式非常类似细菌 tmRNA-RelE 途径^[23]。但现在还不清楚 NGD 途径中发挥作用的内切酶，有人认为可能存在特定的内切核酸酶，这种酶可能在核糖体熄火后被招募到核糖体上，也可能早就与核糖体结合，而在 Dom34/Hbs1 结合后被激活^[18]。也有人认为可能是核糖体，因为在细菌核糖体暂停中，核糖体可以在 A 位内切 mRNA^[24-25]。还有人认为可能是 Dom34，因为 Dom34 在古细菌中的同源物——Pelota 具有内切核酸酶活性^[21, 26]，并且体外实验也发现 Dom34 的重组蛋白具有核酸酶活性^[5]。但也有人反对这种观点，因为原核生物核糖体再循环因子在真核生物中没有发现同源物，所以 Dom34 的作用可能是与 Hbs1 一起再循环核糖体^[16]，或以非终止密码子依赖性的方式终止翻译过程^[21]，与此一致的是一些核糖体熄火现象引发的 NGD 过程可以不依赖 Dom34/Hbs1^[18]。NGD 中释放的新生肽链最终被泛素(Ub)连接酶 E3(Not4) - 蛋白酶体系统降解，这可能发生在核糖体上，在肽酰与 tRNA 分离

之后，也可能发生在肽酰 - tRNA 与核糖体分离，并被肽酰 - tRNA 水解酶水解之后^[18]。

2.2 引发 NGD 的其他因素

除了上述颈环结构、假节和稀有密码子之外，还有一些因素能够引发 NGD。a. mRNA 损伤，如脱嘌呤。美洲商陆抗病毒蛋白可以使雀麦花叶病毒 RNA 脱嘌呤，导致核糖体在延伸过程中熄火，结果病毒 RNA 通过 NGD 方式降解，使植物对该病毒产生抗性^[27]。b. 核糖体移码信号。核糖体移码 (-1 RF) 信号最早在病毒中发现，以后也在真核生物基因组中找到，可以降低 mRNA 稳定性，使 mRNA 通过 NMD 或 NGD 方式降解。真核生物中，大约 10% 的基因中发现了 -1 RF 信号，揭示 NGD 可能在真核生物转录后基因表达调节中也具有重要作用^[28]。基于核糖体移码信号在病毒基因组中的普遍性，NGD 途径是否在真核细胞中具有抗病毒功能值得期待。有趣的是人类肝癌遗传印记基因 PEG10 有 2 个 ORF (ORF1 和 ORF2)，只有翻译 ORF1 过程中发生 -1 程序性移码时才能合成 ORF2，有人认为移码过程也许可以成为治疗癌症的新靶标，因为抑制或减慢翻译过程，可以导致 PEG10-mRNA 通过 NGD 过程降解^[29]。c. 核糖体

缺陷(如核糖体中 rRNA 异常). 真核生物也进化出了精细的 rRNA 质量控制机制, 这种机制被称为非功能性的 rRNA 降解(nonfunctional rRNA decay, NRD), 可以识别并降解有翻译缺陷的 rRNA. 这种机制分为 2 种: 一种清除核糖体解码中心具有有害突变的 18S rRNA(18S NRD), 另一种清除核糖体肽基转移酶中心具有有害突变的 25S rRNA(25S NRD). 其中 18S NRD 也具有翻译依赖性, 非常类似 NGD 途径, 过程是: 有缺陷的 18S rRNAs 进入核糖体小亚基参与翻译过程时, 会导致翻译延伸终止, 这时 Hbs1/Dom34 参与进来, 解离延伸复合物, 内切 rRNA, 产生的 rRNA 片段再分别被 Xrn1 和 exosome 降解^[30]. 18S NRD 还可以控制核糖体组装的质量, 因为未成熟的 18S rRNA 前体(20S pre-rRNA)也可以参与核糖体组装, 但延伸的能力很弱, 或根本不能参与延伸, 导致核糖体熄火, 也被类似 NGD 方式降解^[31]. 25S NRD 与 18S NRD 不同, 不需要 Dom34 和 Hbs1, 而与核糖体的泛素化有关^[32].

3 Non-stop 降解(NSD)

NSD 最早发现于酵母, 随后是哺乳动物, 可能也存在于贾兰第鞭毛虫^[33]. NSD 的靶标是阅读框内缺乏终止密码子的 mRNA(non-stop mRNA), 这些 mRNA 少数来自基因突变或不准确转录, 大部分来自 pre-mRNA 的加工过程, 如错误的 poly(A) 化, non-stop mRNA 可以翻译出 C 端延长的有害蛋白质. 酵母 NSD 的过程是(图 1b): 核糖体在翻译 non-stop mRNA 时, 会一直翻译到 mRNA 的 3' 末端并熄火, 由于 A 位没有密码子, Ski7 结合到核糖体上, 并招募 exosome, 引发 mRNA 的 3'→5' 快速降解; 如果没有 Ski7, 脱帽酶 Dcp1-Dcp2 先脱去 mRNA 的 5' 帽子, 而后 mRNA 被 Xrn1 通过 5'→3' 降解^[34]. 然而, 最近发现 non-stop mRNA 可能还有一种内切降解方式, 由 Rrp44p 的内切酶活性介导^[35].

NSD 途径中形成的肽链, 在翻译过程中可以被泛素连接酶 E3- Ltn1 (也称为 Rkr1) 泛素化, 而后被蛋白酶体降解^[36]. 也有人认为肽链通过 Not4 介导进行泛素化, 而后被蛋白酶体降解^[8], 这与 NGD 中新生肽链的降解方式相似^[18]. 哺乳动物中, Dom34 的同源物为 Pelota, 酵母 Dom34/Hbs1 参与 NGD 途径, 而哺乳动物 Pelota/Hbs1/ABCE1 参与

的过程, 对核糖体 P 位以后的 mRNA 长度具有很强的依赖性, 更像 NSD, 而不是 NGD^[37], 这也说明 NGD 或 NSD 有时并不能严格分开.

酵母 NSD 的重要因子 Ski7p, 是一种 GTP 酶, 其 C 端结构域与 eEF1A 和 eRF3 具有同源性, 推测核糖体 A 位空载时, Ski7p 可以识别熄火的核糖体, 并招募 exosome^[38]. Ski7p 的 N 端结构域可以与 exosome 相互作用, 是 NSD 和 exosome 发挥作用必需的. Ski7p 与 Hbs1 也为同源蛋白质, 少数酵母同时存在 Ski7p 和 Hbs1, 大部分真核生物只有其中之一^[20]. *hbs1Δ* 突变时, 18S NRD 需要 Ski7p, 也许 Ski7p 对 rRNA 的质量控制也有贡献^[39].

4 核糖体延伸介导的降解(REMD)

REMD 途径具有细胞特异性, 目前只在 erythroid 细胞中发现, 过程是(图 1c): 翻译 α-珠蛋白时, 由于存在抗终止突变, 导致核糖体翻译通读, 在 poly(A) 信号序列 AAUAAA 处翻译终止, 产生了一个延长了 31 个氨基酸的蛋白质, mRNA 先被脱腺苷化, 而后迅速降解, 同时导致蛋白质的表达降低, 但具体过程仍需要进一步研究^[40].

5 真核生物与原核生物翻译依赖性的 mRNA 质量控制机制比较

虽然原核和真核生物都具有翻译依赖性的 mRNA 质量控制机制(表 1), 但差异很大. 很明显, 原核生物也会产生 PTC-mRNA, 但这些 mRNA 都是通过一般的降解途径降解, 目前未发现其具有类似 NMD 途径, 也许缘于原核生物产生 PTC-mRNA 的几率少, 可以被细胞忍受. 而真核生物普遍存在 pre-mRNA 的选择性拼接, 会产生大量的 PTC-mRNA^[3], 所以真核生物进化出了保守的 NMD 途径. 引发 REMD 的因素是加尾信号 AAUAAA, 该序列在原核生物中不存在, 所以原核生物也不可能有该途径. 对应核糖体熄火引发的 NSD 或 NGD 途径, 原核生物中主要为 tmRNA-SmpB 介导的反式翻译. 虽然 tmRNA-smpB 途径失活时, ArfA^[41] 或 YaeJ^[42] 介导的机制可以充当其功能备份, 以释放熄火的核糖体和降解异常的蛋白质, 但其中 mRNA 的情况还没有相关报道. 哺乳动物相对于胞浆的 NSD 途径, 线粒体中则由释放因子 ICT1 介导, ICT1 为细菌 YaeJ 的同源蛋白, 同样现在还不清楚该途径中 mRNA 的去向^[43].

Table 1 Quality control mechanisms of mRNAs

表 1 mRNA 的质量控制机制

靶标 mRNA	mRNA 的降解机制		参考文献
	真核生物	原核生物	
含有提前终止密码子的 mRNAs	无意义介导的降解	?	[5-6]
含有抑制翻译延伸结构的 mRNA (如 RNA 的二级结构)	No-go 降解	① tmRNA-SmpB 介导的降解	[18, 20]
		② ArfA (YhdL)介导的降解?	[41-43]
缺失终止密码子的 mRNAs	Non-stop降解	③ YaeJ (ArfB)介导的降解?	[34-35]
			[41-43]
含有抗终止突变的 mRNA	核糖体延伸介导的降解	无	[40]

细菌反式翻译的过程是：当核糖体在 mRNA 上熄火时，tmRNA-smpB 可以结合到核糖体的 A 位，使核糖体从原 mRNA 模板转到 tmRNA 上，原模板 mRNA 被降解，核糖体则以 tmRNA 为模板继续翻译，一直到 tmRNA 上的终止密码子。在新合成的蛋白质中，以 tmRNA 为模板翻译的肽段可以充当降解标签，被蛋白酶(如 ClpXP)识别，介导蛋白质的迅速降解^[44]。反式翻译在原核生物中非常普遍和保守，但进化中却没有被真核生物保存下来，推测原因可能有：a. 翻译过程的原因。真核生物 mRNA 末端要添加 poly(A)，对应翻译产物为多聚赖氨酸，但多聚赖氨酸可以阻断翻译^[45]，所以可能也会阻断 tmRNA 上的翻译。而且最近发现，真核生物不仅 mRNA 的终产物有 poly(A)，其实在加工过程中可能很多的中间产物也有，如 70% 的拟南芥基因具有 2 个以上的 poly(A)位点^[46]，所以真核生物需要进化出一种高效的机制，以控制 poly(A)化的质量。b. 降解标签的原因。真核生物 NSD^[36]和 NGD^[18]中的降解标签均为泛素，在细胞中已经存在，且可以重复利用，泛素化过程也可以与翻译同步进行。而细菌 tmRNA-SmpB 中的标签：① 为新合成，不利于异常蛋白质的迅速标记和降解；② 与蛋白质一起降解，不能够重复利用，对细胞能量上造成损失；③ 物种间有差异。c. 蛋白质降解途径的原因。泛素化降解也是真核生物成熟蛋白质降解的常见途径，这样新生异常肽链的降解就汇入了常见蛋白质的降解途径，而 tmRNA-SmpB 降解途径只能降解新生肽链。所以新生异常肽链的降解从 tmRNA-SmpB 这种核蛋白复合物介导简化为单纯的蛋白质(泛素)介导，既省去了复杂的 tmRNA 加工，也可降低基因组容量，体现了进化的方向。真核生物 4 种 mRNA 质量控制机制之间

的联系也需要进一步研究，为什么 PTC 通常引发 NMD，但有时也会引发 NGD？核糖体移码 (-1 RF) 信号也是如此。还有，核糖体熄火位置不同，为什么会引发 NGD 和 NSD 两个过程等？

6 展 望

也许翻译依赖性的 mRNA 质量控制机制的研究在医学上应用更广：首先是新药研发，真核与原核生物在这种机制上差异巨大，tmRNA-SmpB 在原核生物中非常保守，但真核生物中不存在，也许可以针对该途径，研发特异性高、毒副作用小的抗菌药物，以应对全球性的病原微生物耐药性问题。在细菌 mRNA 质量控制机制中，tmRNA、SmpB 和 ClpXP 等都有可能成为新药设计的靶点，但由于该方面的研究才刚开始，目前有实验验证的只有 ClpXP。实验发现：ClpXP 的抑制剂 F2，不仅可以增强抗菌肽和抗生素的杀菌效果，而且可以增强病菌对宿主免疫系统的敏感程度^[47]。并且 ClpXP 还有希望成为治疗肺囊性纤维化的理想靶标^[48]。其次是病理研究，NMD 途径与疾病的关系已经有了很多报道，这里以其他途径为例。人类中 non-stop mRNA 导致的疾病，致病病因可能不同。如眼前节发育不良，原来曾认为病因是突变导致翻译通读，产生了肽链延长的有害蛋白质。但现在发现，部分病因是上述突变引发了 NSD，导致相关蛋白质表达降低^[49]。遗传性血友病中，治病原因则表现为翻译抑制^[50]。而一些其他事例中，non-stop mRNA 非常稳定，不引发 NSD 过程^[51]。有人推测突变导致通读时，如果邻近有终止密码子存在，可能不引发 NSD，也不产生临床症状；但如果邻近没有，可能会引发 NSD，并表现出临床症状^[52]。此外，常染色体显性 E 型短指^[53]、先天性纯红细胞再

生障碍性贫血^[54]和 dysferlinopathy 疾病^[55]也与 NSD 过程有关。更重要的是, 原以为通读现象只在病毒中普遍, 但最新研究发现多细胞生物, 包括人类, 通读现象比以前想象的要多得多^[56]。除了 NSD 途径, NGD 也与一些疾病有关, 如黏多糖贮积症 II^[57]。过去遇到基因组的变化, 我们往往直接考虑可能产生了异常的蛋白质, 这些翻译依赖性的 mRNA 控制机制的研究揭示, 有时可能并非如此, 因为蛋白质也有可能通过这些途径被降解了, 或者在 mRNA 水平, 相关的 mRNA 就被降解了。推测这些 mRNA 的质量控制途径很有可能会成为相关疾病治疗的新靶标: 如在 non-stop 突变导致中枢性的性腺功能减退疾病中, 部分抑制 NSD 对患者有利^[58], 而针对 NMD 途径的新药 PTC124, 目前已经进入临床试验, 对于治疗囊肿性纤维化、进行性肌营养不良和血友病等具有非常好的前景^[59]。所以翻译依赖性的 mRNA 质量控制机制的进一步研究, 不仅具有重要的理论意义, 而且具有深远的应用价值。

参 考 文 献

- [1] Anquetil V, Le Sommer C, Méreau A, *et al.* Polypyrimidine tract binding protein prevents activity of an intronic regulatory element that promotes usage of a composite 3'-terminal exon. *J Biol Chem*, 2009, **284**(47): 32370–32383
- [2] Trinkle-Mulcahy L. Aberrant mRNA transcripts and nonsense-mediated decay. *F1000 Biol Rep*, 2009, **1**: 93(DOI: 10.3410/B1-93)
- [3] Boue S, Letunic I, Bork P. Alternative splicing and evolution. *Bioessays*, 2003, **25**(11): 1031–1034
- [4] Yamashita A, Izumi N, Kashima I, *et al.* SMG-8 and SMG-9, two novel subunits of the SMG-1 complex, regulate remodeling of the mRNA surveillance complex during nonsense-mediated mRNA decay. *Genes*, 2009, **23**(9): 1091–1105
- [5] Gaglia M M, Glaunsinger B A. Viruses and the cellular RNA decay machinery. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2010, **1**(1): 47–59
- [6] Clement S L, Lykke-Andersen J. No mercy for messages that mess with the ribosome. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, **13**(4): 299–301
- [7] Nicholson P, Mühlemann O. Cutting the nonsense: the degradation of PTC-containing mRNAs. *Biochem Soc Trans*, 2010, **38** (6): 1615–1620
- [8] Brooks S A. Functional interactions between mRNA turnover and surveillance and the ubiquitin proteasome system. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2010, **1**(2): 240–252
- [9] Anastasaki C, Longman D, Capper A, *et al.* Dhx34 and Nbas function in the NMD pathway and are required for embryonic development in zebrafish. *Nucl Acid Res*, 2011, **39**(9): 3686–3694
- [10] Maquat L E, Tarn W Y, Isken O. The pioneer round of translation: features and functions. *Cell*, 2010, **142**(3): 368–374
- [11] Apcher S, Daskalogianni C, Lejeune F, *et al.* Major source of antigenic peptides for the MHC class I pathway is produced during the pioneer round of mRNA translation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(28): 11572–11577
- [12] Hogg J R, Goff S P. Upfl senses 3'UTR length to potentiate mRNA decay. *Cell*, 2010, **143**(3): 379–389
- [13] Nyikó T, Sonkoly B, Mérai Z, *et al.* Plant upstream ORFs can trigger nonsense-mediated mRNA decay in a size-dependent manner. *Plant Mol Biol*, 2009, **71**(4–5): 367–378
- [14] Rayson S, Arciga-Reyes L, Wootton L, *et al.* A role for nonsense-mediated mRNA decay in plants: pathogen responses are induced in *Arabidopsis thaliana* NMD mutants. *PLoS One*, 2012, **7**(2): e31917
- [15] Dickson A M, Wilusz J. Strategies for viral RNA stability: live long and prosper. *Trends Genet*, 2011, **27**(7): 286–293
- [16] Shoemaker C J, Eyler D E, Green R. Dom34: Hbs1 promotes subunit dissociation and peptidyl-tRNA drop-off to initiate no-go decay. *Science*, 2010, **330**(6002): 369–372
- [17] Tomecki R, Dziembowski A. Novel endoribonucleases as central players in various pathways of eukaryotic RNA metabolism. *RNA*, 2010, **16**(9): 1692–1724
- [18] Harigaya Y, Parker R. No-go decay: a quality control mechanism for RNA in translation. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2010, **1** (1): 132–141
- [19] Doma M K, Parker R. Endonucleolytic cleavage of eukaryotic mRNAs with stalls in translation elongation. *Nature*, 2006, **440**(7083): 561–564
- [20] van Hoof A, Wagner E J. A brief survey of mRNA surveillance. *Trends Biochem Sci*, 2011, **36**(11): 585–592
- [21] Passos D O, Doma M K, Shoemaker C J, *et al.* Analysis of Dom34 and its function in no-go decay. *Mol Biol Cell*, 2009, **20**(13): 3025–3032
- [22] Shoemaker C J, Green R. Kinetic analysis reveals the ordered coupling of translation termination and ribosome recycling in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(51): E1392–1398
- [24] Condon C. Shutdown decay of mRNA. *Mol Microbiol*, 2006, **61**(3): 573–583
- [25] Belasco J G. All things must pass: contrasts and commonalities in eukaryotic and bacterial mRNA decay. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, **11**(7): 467–478
- [26] Lee H H, Kim Y S, Kim K H, *et al.* Structural and functional insights into Dom34, a key component of no-go mRNA decay. *Mol Cell*, 2007, **27**(6): 938–950
- [27] Gandhi R, Manzoor M, Hudak K A. Depurination of Brome mosaic virus RNA3 *in vivo* results in translation-dependent accelerated degradation of the viral RNA. *J Biol Chem*, 2008, **283**(47): 32218–32228
- [28] Belew A T, Advani V M, Dinman J D. Endogenous ribosomal frameshift signals operate as mRNA destabilizing elements through at least two molecular pathways in yeast. *Nucleic Acids Res*, 2011, **39**(7): 2799–2808
- [29] Clark M B, Janicke M, Gottesbühnen U, *et al.* Mammalian gene PEG10 expresses two reading frames by high efficiency-1 frameshifting in embryonic-associated tissues. *J Biol Chem*, 2007,

- 282(52): 37359–37369
- [30] Cole S E, LaRiviere F J, Merrih C N, *et al.* A convergence of rRNA and mRNA quality control pathways revealed by mechanistic analysis of nonfunctional rRNA decay. *Mol Cell*, 2009, **34**(4):440–450
- [31] Soudet J, Gélugne J P, Belhabich-Baumas K, *et al.* Immature small ribosomal subunits can engage in translation initiation in *Saccharomyces cerevisiae*. *EMBO J*, 2010, **29**(1): 80–92
- [32] Fujii K, Kitabatake M, Sakata T, *et al.* A role for ubiquitin in the clearance of nonfunctional rRNAs. *Genes Dev*, 2009, **23**(8): 963–974
- [33] Williams C W, Elmendorf H G. Identification and analysis of the RNA degrading complexes and machinery of *Giardia lamblia* using an in silico approach. *BMC Genomics*, 2011, **12**: 586
- [34] Inada T, Aiba H. Translation of aberrant mRNAs lacking a termination codon or with a shortened 3'-UTR is repressed after initiation in yeast. *EMBO J*, 2005, **24**(8): 1584–1595
- [35] Schaeffer D, van Hoof A. Different nuclease requirements for exosome-mediated degradation of normal and nonstop mRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(6): 2366–2371
- [36] Bengtson M H, Joazeiro C A. Role of a ribosome-associated E3 ubiquitin ligase in protein quality control. *Nature*, 2010, **467**(7314): 470–473
- [37] Pisareva V P, Skabkin M A, Hellen C U, *et al.* Dissociation by Pelota, Hbs1 and ABCE1 of mammalian vacant 80S ribosomes and stalled elongation complexes. *EMBO J*, 2011, **30**(9): 1804–1817
- [38] Doma M K, Parker R. RNA quality control in eukaryotes. *Cell*, 2007, **131**(4): 660–668
- [39] Swisher K D, Parker R. Related Mechanisms for mRNA and rRNA Quality Control. *Mol Cell*, 2009, **34**(4): 401–402
- [40] Kong J, Liebhaber S A. A cell type-restricted mRNA surveillance pathway triggered by ribosome extension into the 3' untranslated region. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, **4**(7): 670–676
- [41] Chadani Y, Ono K, Ozawa S, *et al.* Ribosome rescue by *Escherichia coli* ArfA (YhdL) in the absence of trans-translation system. *Mol Microbiol*, 2010, **78**(4): 796–808
- [42] Chadani Y, Ono K, Kutsukake K, *et al.* *Escherichia coli* YaeJ protein mediates a novel ribosome-rescue pathway distinct from SsrA- and ArfA-mediated pathways. *Mol Microbiol*, 2011, **80**(3): 772–785
- [43] Richter R, Rorbach J, Pajak A, *et al.* A functional peptidyl-tRNA hydrolase, ICT1, has been recruited into the human mitochondrial ribosome. *EMBO J*, 2010, **29**(6): 1116–1125
- [44] Dulebohn D, Choy J, Sundermeier T, *et al.* Trans-translation: The tmRNA-mediated surveillance mechanism for ribosome rescue, directed protein degradation, and nonstop mRNA decay. *Biochemistry*, 2007, **46**(16): 4681–4693
- [45] Dimitrova L N, Kuroha K, Tatematsu T, *et al.* Nascent peptide-dependent translation arrest leads to Not4p-mediated protein degradation by the proteasome. *J Biol Chem*, 2009, **284** (16): 10343–10352
- [46] Wu X, Liu M, Downie B, *et al.* Genome-wide landscape of polyadenylation in *Arabidopsis* provides evidence for extensive alternative polyadenylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(30): 12533–12538
- [47] McGillivray S M, Tran D N, Ramadoss N S, *et al.* Pharmacological inhibition of the ClpXP protease increases bacterial susceptibility to host cathelicidin antimicrobial peptides and cell-envelope active antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, **56** (4): 1854–1861
- [48] Oyston P C, Fox M A, Richards S J, *et al.* Novel peptide therapeutics for treatment of infections. *J Med Microbiol*, 2009, **58**(Pt 8): 977–987
- [49] Doucette L, Green J, Fernandez B, *et al.* A novel, non-stop mutation in FOXE3 causes an autosomal dominant form of variable anterior segment dysgenesis including Peters anomaly. *Eur J Hum Genet*, 2011, **19**(3): 293–299
- [50] Akimitsu N, Tanaka J, Pelletier J. Translation of nonSTOP mRNA is repressed post-initiation in mammalian cells. *EMBO J*, 2007, **26**(9): 2327–2338
- [51] Torres-Torronteras J, Rodriguez-Palmero A, Pinós T, *et al.* A novel nonstop mutation in TYMP does not induce nonstop mRNA decay in a MNGIE patient with severe neuropathy. *Hum Mutat*, 2011, **32**(4): E2061–2068
- [52] Hamby S E, Thomas N S, Cooper D N, *et al.* A meta-analysis of single base-pair substitutions in translational termination codons ('nonstop' mutations) that cause human inherited disease. *Hum Genomics*, 2011, **5**(4): 241–264
- [53] Klopocki E, Hennig B P, Dathe K, *et al.* Deletion and point mutations of PTHLH cause brachydactyly type E. *Am J Hum Genet*, 2010, **86**(3): 434–439
- [54] Chatr-Aryamontri A, Angelini M, Garelli E, *et al.* Nonsense-mediated and nonstop decay of ribosomal protein S19 mRNA in *Diamond-Blackfan* anemia. *Hum Mutat*, 2004, **24**(6): 526–533
- [55] Cacciottolo M, Numitone G, Aurino S, *et al.* Muscular dystrophy with marked Dysferlin deficiency is consistently caused by primary dysferlin gene mutations. *Eur J Hum Genet*, 2011, **19**(9): 974–980
- [56] Jungreis I, Lin M F, Spokony R, *et al.* Evidence of abundant stop codon readthrough in *Drosophila* and other Metazoa. *Genome Res*, 2011, **21**(12): 2096–2113
- [57] Lualdi S, Di Rocco M, Corsolini F, *et al.* Identification of nine new IDS alleles in mucopolysaccharidosis II. Quantitative evaluation by real-time RT-PCR of mRNAs sensitive to nonsense-mediated and nonstop decay mechanisms. *Biochim Biophys Acta*, 2006, **1762**(4): 478–484
- [58] Wilson M A, Meaux S, van Hoof A. A genomic screen in yeast reveals novel aspects of nonstop mRNA metabolism. *Genetics*, 2007, **177**(2): 773–784
- [59] Takacs J E, Neary T B, Ingolia N T, *et al.* Identification of compounds that decrease the fidelity of start codon recognition by the eukaryotic translational machinery. *RNA*, 2011, **17**(3): 439–452

Quality Control of Eukaryotic mRNA in The Process of Translation*

XIE Zhao-Hui**, ZENG Qiang-Cheng, SHEN Liang, WANG Ji-You

(Department of Biology, Dezhou University, Key University Laboratory of Biotechnology and
Utilization of Bio-resource of Shandong, Dezhou 253023, China)

Abstract Production of mature mRNA consists of a highly complex pathway of synthesis, and errors often happen. Both prokaryotic and eukaryotic cells have evolved remarkable surveillance mechanisms acting at several steps of mRNA biogenesis, even after translation initiation, to control mRNA quality. In eukaryotic cells, there are 4 translation-dependent mRNA surveillance pathways in cytoplasm, including nonsense-mediated decay (NMD), no-go decay (NGD), non-stop decay (NSD) and ribosome extension-mediated decay (REMD). These mRNA surveillance systems not only contribute to recognize and rapidly degrades aberrant mRNAs, but also play an essential role in gene regulation, and associated with several human diseases. In this review, recent achievements in the investigation of eukaryotic mRNA surveillance pathways will be discussed, and their application perspective will also be speculated.

Key words mRNA surveillance, nonsense-mediated decay, no-go decay, non-stop decay, ribosome extension-mediated decay

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00157

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30901023).

**Corresponding author.

Tel: 86-13969214206, E-mail: xiezh0523@163.com

Received: March 29, 2012 Accepted: June 1, 2012