

## 真核生物 mRNA 3'非翻译区的功能

王海震 王莹 刘定干\*

(中国科学院上海生物化学与细胞生物研究所, 上海 200031)

**摘要** 真核生物 mRNA 的 3'非翻译区的功能复杂多样, 不仅能调控其 mRNA 的稳定性、控制 mRNA 的亚细胞定位, 而且还在特定氨基酸的编码过程中起着指导作用. 一些真核生物 mRNA 的 3'非翻译区内的突变可引起疾病的发生. 近几年的研究又发现, 一些真核生物 mRNA 的 3'非翻译区还具有抑制肿瘤生长的功能.

**关键词** mRNA, 3'非翻译区, 功能

真核细胞内, 转录和翻译过程发生在不同的部位, 遗传信息在从 DNA 流向蛋白质的过程中受到多个水平的调控. 从生物体能量消耗最小化原则来讲, 基因表达调控在转录水平进行是更经济有效的方式<sup>[1]</sup>. 如在细胞代谢过程中能对外部信号做出快速响应的基因, 其表达主要取决于 mRNA 的稳定性, 而参与分化和发育的基因, 则主要是受 mRNA 的定位和选择性翻译的调控<sup>[2]</sup>. 涉及这种调节的调控序列大多群集于转录本的非翻译区(untranslated regions, UTR)内, 包括 5' UTR 和 3' UTR, 其中 3' UTR 则更为重要. 真核生物 mRNA 的 3'UTR 是其 mRNA 的重要功能元件, 在基因表达调控和 mRNA 定位等方面起着不可忽视的作用<sup>[3~7]</sup>. 3'UTR 不仅控制 mRNA 的体内稳定性和降解速率、调节转录本亚细胞定位和翻译水平、决定某一特定 mRNA 的命运、而且还能决定其所表达的细胞种类、控制 mRNA 的利用效率、协助辨认特殊密码子, 3'UTR 的突变还可以影响一个或多个基因的表达, 从而导致疾病的发生<sup>[8~10]</sup>. 另外, 3'UTR 还是与其他细胞内因子相互作用的重要位点, 在细胞的表型、生长、分化中也发挥着重要作用<sup>[1]</sup>. 本文就真核生物 mRNA 3'UTR 的功能作一综述.

### 1 稳定性调控

mRNA 的降解开始于 poly(A)缩短或不依赖脱腺苷化的内切酶剪切(endonucleolytic cleavage). 调

控蛋白与 3'UTR 中的顺式作用元件结合可以调控这两个过程而影响 mRNA 的稳定性. 这种形式的调控是非常有效的: 早期响应基因 mRNA 的半衰期为 5~30 min, 而稳定 mRNA 的半衰期则可达几小时(如:  $\beta$ -珠蛋白)<sup>[11]</sup>. 多数不稳定的 mRNA 的 3'UTR 中都含有促进 mRNA 降解的序列, 这些序列通过富含腺嘌呤/尿嘧啶元件(AU-rich element, ARE)起作用<sup>[12]</sup>. ARE 是严谨调控型基因(如半衰期短于 30 min 的原癌基因 *c-fos*, *c-myc* 等)所含有的典型结构, ARE 的大小从 50 到 150 个核苷酸不等, 一般包含一个或几个拷贝的 AUUUA 或者 UUAUUUA(U/A)(U/A). ARE 引起 mRNA 降解的机制可能是: 在 ARE 上存在有富 AU 去稳定结构域(AU-rich destabilizing motif, ADM), ADM 一方面可以使 mRNA 的 poly(A)尾快速缩短至只含 20~40 个(A)的寡聚(A)尾, 从而加速 mRNA 的降解, 另一方面, ADM 可以与 mRNA 降解因子结合从而促进 mRNA 的降解<sup>[13]</sup>. 这些不稳定的 mRNA 多编码调控蛋白, 如生长因子及其受体、炎症介质、细胞因子等. 与此不同的是有些基因中的 3'UTR 含有使 mRNA 稳定的结构. 一个典型的例子就是转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR) mRNA 的 3'UTR 内的铁反应元件(iron-responsive element, IRE), IRE 中含有一个茎环结构. 铁调蛋白(iron

\* 通讯联系人.

Tel: 021-54921135, Fax: 021-54921011, E-mail: dgliu@sibs.ac.cn

收稿日期: 2008-01-03, 接受日期: 2008-05-19

regulatory proteins, IRPs)与 IRE 茎环结构的结合取决于细胞内铁的浓度. 当细胞内铁浓度高时, IRP 与铁结合形成铁硫簇, 与 mRNA 的亲和力降低, 暴露了 TIR 3'UTR 内潜在的内源性核酸酶的切割位点, 使其处于未保护状态易受核酸酶攻击, 降低了 mRNA 的稳定性, 在铁浓度低的情况下, IRE 可与 IRP 结合保护 3'UTR 内潜在的内源性核酸酶的切割位点而阻止 mRNA 降解, 从而可以合成更多的转铁蛋白受体而提高铁离子的利用率<sup>[14]</sup>.

## 2 翻译调控

在发育过程中, mRNA 的翻译能力是决定表达模式进程的最主要因素. 许多证据表明, 3'UTR 在特定 mRNA 翻译的时间和空间调控中起重要作用<sup>[15, 16]</sup>. 调控阻遏物与处于 3'UTR 内的顺式作用元件结合, 使 mRNA 在不同的时空得以表达, 这是调控胚胎极化的主要机制, 这类翻译调控在发育早期尤其普遍. 真核生物 mRNA 3'UTR 大多含有特定的负调控元件, 能与反式作用因子相互作用来抑制翻译的进行<sup>[17~19]</sup>. 通过突变实验已经鉴定出了一些这样的负调控元件, 包括线虫的 *fem3* mRNA 中的同向重复序列及果蝇 *hunchback* mRNA 中的 NRE( *nanos* response element)元件. 由 3'UTR 介导翻译沉默的现象非常普遍, 但有些真核生物 mRNA 3'UTR 也具有激活翻译的正调控作用, 这种正调控作用是通过促进 mRNA 的翻译来实现的. 例如: 线粒体 H<sup>+</sup>-ATP 合酶  $\beta$  亚基 mRNA 的 3'UTR 就具有翻译增强功能(translation-enhancing activity, TEA), TEA 促进翻译起始的模式与内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)的作用方式相似但又有它本身的特点<sup>[20]</sup>. 线粒体 H<sup>+</sup>-ATP 合酶  $\beta$  亚基 mRNA 的 3'UTR 含有 150 bp 高度保守的 AU- 富集序列, 这段 AU- 富集序列对其 TEA 作用的发挥至关重要. 研究表明, 线粒体 H<sup>+</sup>-ATP 合酶  $\beta$  亚基 mRNA 3'UTR 的 TEA 作用与其在 mRNA 中的位置无关. 无论将此 3'UTR 克隆于报告基因的 5'或 3'端都可显著增加报告基因的表达量. 另外研究也表明, 该 3'UTR 的 TEA 作用不依赖于真核生物 mRNA 5'端帽状结构, 无论 mRNA 5'端帽状结构是否存在, 该 3'UTR 都能稳定发挥其翻译增强作用<sup>[20]</sup>.

## 3 控制 mRNA 的亚细胞定位

近年来的研究表明, 某些 mRNA 具有专一的

亚细胞定位, mRNA 的定位使得蛋白质能在它们产生作用的区域附近进行区域性合成<sup>[21]</sup>. 就目前所知, 几乎所有 mRNA, 包括核周定位的 *c-myc*、*c-fos* 及 MT-1, 它们的定位信号都存在于 3'UTR 内<sup>[22~29]</sup>. 3'UTR 内的 mRNA 定位信号可以是一些具有特定核苷酸序列的短片段或重复的短信号(如  $\beta$ - 肌动蛋白)<sup>[30]</sup>, 也可以是特定的二级或三级结构(例如茎环结构)<sup>[31, 32]</sup>. mRNA 的定位大多发生在具有明显极化表型的细胞内, 比如果蝇的卵细胞, 其内的许多 mRNA 和蛋白质的正确定位对胚胎极性的建立以及随后的胚胎分裂是必需的<sup>[33]</sup>. 有时 mRNA 的定位也存在于其他细胞中. 在成纤维细胞和成肌细胞中, 某些 mRNA 就不是分布在整个细胞质中, 而是定位到专一的亚细胞部位. 例如, 在鸡胚成纤维细胞中片状伪足是一个富含肌动蛋白的与细胞运动相关的结构区域,  $\beta$ - 肌动蛋白的 mRNA 就通过其 3'UTR 被定位在片状伪足附近<sup>[34]</sup>. 另外, 一些 mRNA 的定位与细胞骨架相关, 其中包括核转录因子 *c-myc* 和 *c-fos* 以及金属硫蛋白异构体 -1(metallothionein isoform 1, MT-1). Hesketh 等<sup>[27]</sup>利用 *c-myc* 基因的 3'UTR 来研究该 3'UTR 在其 mRNA 定位中的作用. *c-myc* mRNA 的 3'UTR 能够将其转录本定位于核周胞质并与细胞骨架相连. 而在转染的成纤维细胞中, *c-myc* 基因的 3'UTR 也能够将  $\beta$ - 珠蛋白的 mRNA 定位于核周胞质中<sup>[27]</sup>. 对该基因 3'UTR 的缺失突变实验表明, 其 3'UTR 中 194~280 位的核苷酸序列在这一过程中起着关键定位信号作用. 进一步的研究表明, 若将此 86 bp 片段接于  $\beta$ - 珠蛋白编码序列后再转染细胞, 嵌合体转录本亦定位于核周胞质及与细胞骨架相连的多核糖体上. 对此 86 bp 片段中的一个保守序列 AUUUA 作突变实验分析, 结果表明该保守的 AUUUA 序列为 *c-myc* mRNA 及上述嵌合体转录本的定位所必需, 并推测该 AUUUA 序列是 *c-myc* 3'UTR 内定位信号的重要组成部分<sup>[35]</sup>.

## 4 编码功能的调控

在真核细胞中, UGA 密码子一般是以翻译终止密码子形式存在的, 而对硒蛋白生物合成机制的研究表明, 硒蛋白中硒代半胱氨酸正是由位于 mRNA 编码框内的 UGA 密码子所编码. 进一步的研究表明, UGA 编码硒代半胱氨酸的功能是由位于 mRNA 3'UTR 内一种特殊的序列结构——硒代半胱氨酸插入序列(selenocysteine insertion sequence,

SECIS)所指导的<sup>[36]</sup>。在细菌中,紧跟在 UGA 密码子下游编码框内一个茎环结构的形成是将 UGA 解读为 Se-Cys 的必要条件。真核生物中 SECIS 的作用方式与细菌中的茎环结构相似,SECIS 元件也呈茎环样结构,在 SECIS 元件的茎环样结构中有三个保守的短核苷酸序列<sup>[36]</sup>: a. 位于 SECIS 茎环顶部的 AAA 序列; b. 位于 SECIS 5'侧茎臂上突出的 AUGA 序列; c. 位于 SECIS 3'侧茎臂上突出的 UG 序列。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 的 3'UTR 去掉,则其翻译产物不含硒代半胱氨酸并且完全失去了活性<sup>[37]</sup>。可见在 5'DI mRNA 中其 3'UTR 能正确指导将硒代半胱氨酸掺入硒代蛋白质分子中。

## 5 与疾病的关系

3'UTR 介导的调控功能紊乱可引起一个或多个基因的失控,而且一个等位基因的 3'UTR 的突变可能导致疾病的发生。由 3'UTR 序列或 3'UTR 结合的调节蛋白的突变可以引起多种疾病。如:

a. 肺呼吸功能障碍。肺泡细胞的表面活性蛋白 B (pulmonary surfactant protein-B, SP-B)是一种疏水性蛋白,其能维持肺泡的正常功能。SP-B mRNA 的 3'UTR 对其 mRNA 的稳定起着极其重要的作用,实验表明在对 SP-B mRNA 3'UTR 做过缺失突变之后,细胞内的 SP-B 水平会显著降低,从而导致严重的呼吸功能障碍<sup>[38]</sup>。b.  $\alpha$ -地中海贫血。正常情况下, $\alpha$ -珠蛋白 mRNA 非常稳定,在类红细胞内的半衰期可长达几十个小时。 $\alpha$ -珠蛋白 mRNA 的超常稳定性与其 3'UTR 内存在的稳定性元件——3 个胞嘧啶富集区(cytidine-rich region)密切相关,当任何一个胞嘧啶富集区发生碱基突变时, $\alpha$ -珠蛋白 mRNA 的稳定性都会下降,引起  $\alpha$ -地中海贫血<sup>[39]</sup>。c. 肌强直性营养不良(myotonic dystrophy, DM)。DM 是由肌强直蛋白激酶(myotonin protein kinase, MtpK)基因 3'UTR 内的 CTG 三核苷酸重复序列数目扩大导致的。正常人群的等位基因中含有 5~30 次左右的 CTG 三核苷酸重复序列,但患先天性 DM 时,三核苷酸重复数目可扩大至 50~2 000 次<sup>[40]</sup>。MtpK 是一个与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶同源的蛋白激酶,其 3'UTR 内 CTG 三核苷酸重复数目的扩大影响其正常功能的发挥,由此可引起肌肉兴奋性的改变而引发病

症。d. 糖尿病。在一些 2 型糖尿病病人的 HMGA1 基因(high mobility groupA1 gene)中发现了其 3'UTR 上存在一个碱基的缺失突变,而这个碱基的缺失致使该基因的 mRNA 在细胞内的存在时间大大缩短,进而该蛋白质的表达大大减少,最终导致病症的发生<sup>[41]</sup>。另外,3'UTR 的突变还可以引发类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA),先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)以及遗传性血栓形成等多种病症<sup>[42~44]</sup>。

## 6 某些 3'UTR 的肿瘤抑制功能

近年来的研究表明,真核生物 mRNA 的 3'UTR 不但在基因表达调控和其 mRNA 定位中发挥着重要作用,而且有些真核生物 mRNA 的 3'UTR 还具有肿瘤抑制作用<sup>[45~48]</sup>。C/EBP $\beta$ (CCAAT/enhancer binding protein-beta),又称人白介素 6 核转录因子(NF-IL6),是一个与细胞增殖和分化密切相关的转录因子。刘定干领导的研究小组曾发现,C/EBP $\beta$  mRNA 的 3'UTR 在单独导入小鼠恶性成纤维细胞株 DT 和人肝癌细胞株 SMMC7721 时,能引起这些细胞的恶性度降低,即恶性表型逆转<sup>[49,50]</sup>。未分化成肌细胞系 NMU2 在小鼠体内可引起横纹肌肉瘤,Rastinejad 等<sup>[45]</sup>的研究表明, $\alpha$ -原肌球蛋白(alpha-tropomyosin,  $\alpha$ -Tm)mRNA 的 3'UTR 可显著抑制 NMU2 细胞的恶性度。该 3'UTR 稳定转染的 NMU2 细胞株在接种小鼠之后该 3'UTR 在小鼠体内持续表达,而小鼠体内瘤体的增殖、浸润和对肌肉组织的破坏程度均显著降低。而转染有其他基因 3'UTR 的 NMU2 细胞则恶性度与野生型 NMU2 细胞不存在差异,体内体外实验结果一致,验证了 Tm 基因 3'UTR 的肿瘤抑制功能。Eldon 领导的小组在研究人乳腺癌的过程中发现阻抑素(prohibitin)基因的 cDNA 具有很显著的抗癌功能,进一步的研究发现阻抑素基因的这种抗癌功能也主要集中在其 mRNA 的 3'UTR 区内。随着对这些真核生物 mRNA 的 3'UTR 抗癌功能研究的深入,现在对 3'UTR 的抗癌作用机理也有了深入了解。Eldon 等<sup>[9]</sup>在对阻抑素 3'UTR 的深入研究过程中发现,阻抑素 3'UTR 的肿瘤抑制作用主要集中在该 3'UTR 的某个/些关键核苷酸上。如将其 3'UTR 上的第 729 位点作 C/T 转换之后,则该 3'UTR 的肿瘤抑制作用基本消失,提示真核生物 mRNA 的 3'UTR 抗癌功能确实与其核苷酸序列有关<sup>[48]</sup>。而对 C/EBP $\beta$  mRNA 的 3'UTR 的研究也表明,该

3'UTR 的 RNA 可以与细胞内的 3 个蛋白质相互作用, 并且这种作用也是集中在其 3'UTR 上的几个小片段上<sup>[51]</sup>. 这与 Eldon 等的研究结果相互印证. 有趣的是与上述 3'UTR 相结合的 3 个蛋白质全是中间丝蛋白, 提示该 3'UTR 的肿瘤抑制功能可能是通过与这几种中间丝蛋白的相互作用来发挥作用的. 用基因芯片分析 C/EBP $\beta$  3'UTR 稳转细胞株的基因表达谱, 结果表明与对照组细胞相比, 3'UTR 稳转细胞后细胞内的基因表达发生了变化, 一些抑癌基因的表达式有所提高, 与 3'UTR 稳转细胞恶性度的减弱相一致<sup>[52]</sup>. 目前, 又有几种真核生物 mRNA 的 3'UTR 被发现具有肿瘤抑制功能, 如核糖核苷酸还原酶 R1 和 R2 以及 mel-18 基因的 3'UTR 等<sup>[46, 47]</sup>. 但这些真核生物 mRNA 的 3'UTR 肿瘤抑制功能的作用机制还有待进一步的研究.

## 7 与微小 RNA(microRNA, miRNA)的相互作用

微小 RNA 是近年来发现的一类内源的小分子非编码 RNA, 它们是真核细胞中的重要调节分子, 其调控作用是抑制翻译、分裂靶 mRNA 及促进靶 mRNA 快速去除 poly(A)尾而加速 mRNA 的降解<sup>[53~57]</sup>. miRNA 的调控作用是通过其与靶 mRNA 的 3'UTR 序列进行互补配对来完成的<sup>[57~61]</sup>. 如抑癌基因原肌球蛋白 1 (tropomyosin I, *TPMI*) 的 3'UTR 上有微小 RNA-21(mir-21) 作用的靶位点, mir-21 即通过与这个靶位点结合起调控作用. 这一调控发生在翻译水平上, mir-21 与 *TPMI* 3'UTR 的结合只改变 *TPMI* 的蛋白表达量, 而不改变其 mRNA 的转录水平<sup>[62]</sup>. 微小 RNA-1 和 133(mir-1 和 mir-133) 在心脏和骨骼组织内特异表达. 它们结合的靶位点位于超极化活化的环核苷酸控制的门通道 (hyperpolarization-activated cyclicnucleotide-gated channels)HCN2 和 HCN4 基因的 3'UTR 内. Xiao 等<sup>[63]</sup>的研究表明: 与 mir-21 的调节方式相似, mir-1 和 mir-133 对 HCN2 及 HCN4 基因的调节也是发生在翻译水平上, 它们不改变靶基因的 mRNA 转录水平. 人工合成与 mir-1 和 mir-133 在 HCN2 和 HCN4 mRNA 3'UTR 上的靶位点完全互补的寡核苷酸短链, 使之与 mir-1 和 mir-133 竞争结合 3'UTR 上的靶位点, 结果 HCN2 和 HCN4 基因的表达量显著提高, 表明 mir-1 和 mir-133 确实是通过与其靶 mRNA 的 3'UTR 序列进行互补配对来发挥其调控功能的.

综上所述, 真核生物 mRNA 的 3'UTR 不仅调控基因表达和 mRNA 的亚细胞定位、控制 mRNA 的体内稳定性和降解速率、调节转录本亚细胞定位和翻译水平、决定某一特定 mRNA 的命运, 而且还能控制 mRNA 的利用效率、协助辨认特殊密码子, 并且, 一些真核生物 mRNA 的 3'UTR 的改变还与一些疾病的发生息息相关, 对 3'UTR 肿瘤抑制功能的研究更为我们治疗癌症提供了新的途径. 这一切均表明真核生物 mRNA 的 3'UTR 的功能可能比我们目前所认识的要更加复杂, 而对其功能更详尽地了解还有待于我们进一步去发现.

## 参 考 文 献

- 1 Robert F W. Molecular Biology. 2nd. Columbus: McGraw-Hill Companies Inc, 2002. 497~527
- 2 Guhaniyogi J, Brewer G. Regulation of mRNA stability in mammalian cells. *Gene*, 2001, **265**(1-2): 11~23
- 3 Zhu S, Yoon K, Sterneck E, *et al.* CCAAT/enhancer binding protein-beta is a mediator of keratinocyte survival and skin tumorigenesis involving oncogenic Ras signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(1): 207~212
- 4 de Moor C H, Meijer H, Lissenden S. Mechanisms of translational control by the 3' UTR in development and differentiation. *Semin Cell Dev Biol*, 2005, **16**(1): 49~58
- 5 Kuersten S, Goodwin E B. The power of the 3' UTR: translational control and development. *Nat Rev Genet*, 2003, **4**(8): 626~637
- 6 Chabanon H, Mickleburgh I, Hesketh J. Zipcodes and postage stamps: mRNA localization signals and their trans-acting binding proteins. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2004, **3**(3): 240~256
- 7 Rastinejad F, Blau H M. Genetic complementation reveals a novel regulatory role for 3' untranslated regions in growth and differentiation. *Cell*, 1993, **72**(6): 903~917
- 8 Joongho S, Ziqian Y, Kenneth F, *et al.* A del T poly T (8) mutation in the 3' untranslated region (UTR) of the CDK2-AP1 gene is functionally significant causing decreased mRNA stability resulting in decreased CDK2-AP1 expression in human microsatellite unstable (MSI) colorectal cancer (CRC). *Surgery*, 2007, **142** (2): 222~227
- 9 Eldon R J, Xiao T L, Julie L K, *et al.* Prohibitin in breast cancer cell lines: loss of antiproliferative activity is linked to 3' untranslated region mutations. *Cell Growth Differentiation*, 1996, **7**: 871~878
- 10 Hidalgo P M, Galan J J, Chaves C M, *et al.* Analysis of CXCL12 3'UTR G > A polymorphism in colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2007, **18**(6): 1583~1587
- 11 Laroia G, Cuesta R, Brewer G, *et al.* Control of mRNA decay by heat shock-ubiquitin-proteasome pathway. *Science*, 1999, **284** (5413): 499~502
- 12 Chen C Y, Shyu A B. AU-rich elements: characterization and importance in mRNA degradation. *Trends Biochem Sci*, 1995, **20** (11): 465~470

- 13 Ana M Z, Joel G B, Michale E G. The nonamer UUAUUUAUU is the key AU-rich sequence motif that mediates mRNA degradation. *Molecular and Cellular Biology*, 1995, **15**(4): 2219~2230
- 14 Lill R, Muhlenhoff U. Iron-sulfur-protein biogenesis in eukaryotes. *Trends Biochem Sci*, 2005, **30**(3): 133~141
- 15 Chen R, Silver D L, Bruijn F J. Nodule parenchyma specific expression of the *Sesbania rostrata* early nodulin gene SrEnod2 is mediated by its 3' untranslated region. *Plant Cell*, 1998, **10**(10): 1585~1602
- 16 Dalby B, Glover D M. Discrete sequence elements control posterior pole accumulation and translational repression of maternal cyclin B RNA in *Drosophila*. *EMBO J*, 1993, **12**(3): 1219~1227
- 17 McCarthy J E G, Kollmus H. Cytoplasmic mRNA-protein interactions in eukaryotic gene expression. *Trends Biochem Sci*, 1995, **20**(5): 191~197
- 18 Samson M L. Evidence for 3' untranslated region-dependent autoregulation of the *Drosophila* gene encoding the neuronal nucleolar RNA-binding protein ELAV. *Genetics*, 1998, **150**(2): 723~733
- 19 Standart C J, Jackson R J. Regulation of translation by specific protein/mRNA interactions. *Biochemistry*, 1994, **76**(9): 867~879
- 20 Josem I, Jose C. Internal-ribosome-entry-site functional activity of the 3' untranslated region of the mRNA for the  $\beta$  subunit of mitochondrial H<sup>+</sup>-ATP synthase. *Biochem J*, 2000, **346**(3): 849~855
- 21 Chabanon H, Nury D, Mickleburgh I, *et al.* Characterization of the cis-acting element directing perinuclear localization of the metallothionein-1 mRNA. *Biochem Soc Trans*, 2004, **32**(5): 702~704
- 22 Chabanon H, Mickleburgh I, Burtle B, *et al.* An AU-rich stem-loop structure is a critical feature of the perinuclear localization signal of c-myc mRNA. *Biochem J*, 2005, **392**(3): 475~483
- 23 Dalglish G, Veyrune J L, Blanchard J M, *et al.* mRNA localization by a 145-nucleotide region of the c-fos 3' untranslated region. Links to translation but not stability. *J Biol Chem*, 2001, **276**(17): 13593~13599
- 24 Mahon P, Partridge K, Beattie J H, *et al.* The 3' untranslated region plays a role in the targeting of metallothionein- I mRNA to the perinuclear cytoplasm and cytoskeletal-bound polysomes. *Biochim Biophys Acta*, 1997, **1358**(2): 153~162
- 25 Kislauskis E H, Li Z, Taneja K L, *et al.* Isoform-specific 3' untranslated sequences sort  $\alpha$ -cardiac and  $\beta$ -cytoplasmic actin messenger RNAs to different cytoplasmic compartments. *J Cell Biol*, 1993, **123**(1): 165~172
- 26 Hesketh J E. Translation on the cytoskeleton—a mechanism for targeted protein synthesis. *Mol Biol Rep*, 1994, **19**(3): 233~243
- 27 Hesketh J E, Campbell G P, Piechacz M, *et al.* Targeting of c-myc and  $\beta$ -globin coding sequences to cytoskeletal bound polysomes by c-myc 3' untranslated region. *Biochem J*, 1994, **298**(1): 143~148
- 28 Hesketh J E. mRNA targeting: signals in the 3' untranslated sequence for sorting of some mRNA. *Biochem Soc Trans*, 1996, **24**(2): 521~527
- 29 Wiseman J, Glover L A, Hesketh J E. Localization of  $\beta$ -globin reporter sequences to the perinuclear cytoplasm by myosin heavy chain and vimentin 3' untranslated regions. *Biochem Soc Trans*, 1996, **24**(2): 188~189
- 30 Chan A P, Kloc M, Etkin L D. fatvg encodes a new localized RNA that uses a 25-nucleotide element (FVLE1) to localize to the vegetal cortex of *Xenopus* oocytes. *Development*, 1999, **126**(22): 4943~4953
- 31 Serano T L, Cohen R S. A small predicted stem-loop structure mediates oocyte localization of *Drosophila* K10 mRNA. *Development*, 1995, **121**(11): 3809~3818
- 32 Chartrand P, Meng X H, Singer R H, *et al.* Structural elements required for the localization of ASH1 mRNA and of a green fluorescent protein reporter particle *in vivo*. *Curr Biol*, 1999, **9**(6): 333~336
- 33 Jackson R J. Cytoplasmic regulation of mRNA function: The importance of the 3' untranslated region. *Cell*, 1993, **74**(1): 9~14
- 34 Kislauskis E H, Zhu X C, Singer R H. Sequences responsible for intracellular localization of beta-Actin messenger RNA also affect cell phenotype. *J Cell Biol*, 1994, **127**(2): 441~451
- 35 Veyrune J L, Campbell G P, Wiseman J, *et al.* A localization signal in the 3' untranslated region of c-myc mRNA and  $\beta$ -globin reporter sequences to the peri-nuclear cytoplasm and cytoskeletal-bound polysomes. *J Cell Sci*, 1996, **109**(6): 1185~1194
- 36 Kollmus H, Flohe L, McCarthy J E G. Analysis of eukaryotic mRNA structures directing cotranslational incorporation of selenocysteine. *Nucleic Acids Res*, 1996, **24**(7): 1195~1201
- 37 Berry M J, Banu L, Chen Y, *et al.* Recognition of UGA as a selenocysteine codon in Type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature*, 1991, **353**(6341): 273~276
- 38 Huang H W, Bi W, Jenkins G N, *et al.* Glucocorticoid regulation of human pulmonary surfactant protein-B mRNA stability involves the 3' UTR. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, **38**: 473~482 (DOI: 10.1165/rcmb.2007-03030C)
- 39 Ingrid M W, Stephen A L. Erythroid cell-specific mRNA stability elements in the  $\alpha$ 2-globin 3' nontranslated region. *Molecular and Cellular Biology*, 1995, **15**(5): 2457~2465
- 40 Tachi N. DNA diagnosis in myotonic dystrophy. *The Hokkaido Journal of Medical Science*, 1996, **71**(1): 3~8
- 41 Monica N, Rosalinda P, Alessandra B, *et al.* Polymorphism of the 3-untranslated region of the leptin receptor gene, but not the adiponectin SNP45 polymorphism, predicts type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, **29**(11): 2509~2511
- 42 Trinidad M D, Ignacio L F, Gema P C, *et al.* Association of the microsatellite in the 3' untranslated region of the CD154 gene with rheumatoid arthritis in females from a Spanish cohort: a case-control study. *Arthritis Research & Therapy*, 2007, **9**: R89 (DOI:10.1186/ar2288)
- 43 Stella M, Si H C, Juergen B. Mutations in the 3' untranslated region of GATA4 as molecular hotspots for congenital heart disease (CHD). *BMC Medical Genetics*, 2007, **8**: 38 (DOI:10.1186/1471-2350-8-38)
- 44 Gehring N H, Frede U, Neu-Yilik G. Increased efficiency of mRNA

- 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nat Genet*, 2001, **28**(4): 389~392
- 45 Rastinejad F, Conboy M J, Rando T A, *et al.* Tumor suppression by RNA from the 3' untranslated region of alpha-tropomyosin. *Cell*, 1993, **75**(6): 1107~1117
- 46 Fan H, Villegas C, Huang A, *et al.* Suppression of malignancy by the 3' untranslated regions of ribonucleotide reductase R1 and R2 messenger RNAs. *Cancer Res*, 1996, **56**(19): 4366~4369
- 47 Ishiwatari H, Nakanishi K, Kondoh G, *et al.* Suppression of tumor growth by the 3' untranslated region of mel-18 in 3Y1 cells transformed by the E6 and E7 genes of human papillomavirus type 18. *Cancer Lett*, 1997, **117**(1): 57~65
- 48 Manjeshwar S, Branam D E, Lerner M R, *et al.* Tumor suppression by the prohibitin gene 3' untranslated region RNA in human breast cancer. *Cancer Res*, 2003, **63**(17): 5251~5256
- 49 刘定干, 野田亮, 王 达, 等. 具有抗癌基因活性的一个 cDNA 克隆. *中国科学 (B 辑)*, 1991, **7**: 730~737
- Liu D G, Yai T L, Wang D, *et al.* *Sci China B*, 1991, **7**: 730~737
- 50 刘定干, 李载平, 审良静男, 等. 回复系 RR 中一种与回复相关的蛋白表达增强. *中国科学 (B 辑)*, 1995, **7**: 372~378
- Liu D G, Li Z P, Akira S, *et al.* *Sci China B*, 1995, **7**: 372~378
- 51 Liu D G, Sun L. Direct isolation of specific RNA-interacting proteins using a novel affinity medium. *Nucleic Acids Res*, 2005, **33** (15): e132
- 52 Liu D G, Jiang Q H, Wei Y Y, *et al.* Gene expression profile favoring phenotypic reversion: a clue for mechanism of tumor suppression by NF-IL6 3' UTR. *Cell Res*, 2003, **13**(6): 509~514
- 53 Zhang B, Pan X, Cobb G P, *et al.* microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol*, 2007, **302**(1): 1~12
- 54 Si M S, Zhu S, Wu H, *et al.* miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene*, 2007, **26**(19): 2799~2803
- 55 Barth S, Pfuhl T, Mamiani A, *et al.* Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART2 down-regulates the viral DNA polymerase BALF5. *Nucleic Acids Res*, 2008, **36**(2): 666~675
- 56 Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, **116**(2): 281~297
- 57 Yekta S, Shih I-hung, Bartel D P. MicroRNA-directed cleavage of *HOXB8* mRNA. *Science*, 2004, **304**: 594~596 (DOI: 10.1126/science.1097434)
- 58 Lai E C. Micro RNAs are complementary to 3' UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation. *Nat Genet*, 2002, **30**(4): 363~364
- 59 Ha I, Wightman B, Ruvkun G. A bulged lin-4/lin-14 RNA duplex is sufficient for *Caenorhabditis elegans* lin-14 temporal gradient formation. *Genes Dev*, 1996, **10**(23): 3041~3050
- 60 Robins H, Press W H. Human microRNAs target a functionally distinct population of genes with AT-rich 3' UTRs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(43): 15557~15562
- 61 de Moor C H, Meijer H, Lissenden S. Mechanisms of translational control by the 3' UTR in development and differentiation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2005, **16**(1): 49~58
- 62 Zhu S, Si M L, Wu H, *et al.* MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). *J Biol Chem*, 2007, **282** (19): 14328~14336
- 63 Xiao J, Yang B, Lin H, *et al.* Novel approaches for gene-specific interference via manipulating actions of microRNAs: examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4. *J Cell Physiol*, 2007, **212**(2): 285~292

## Functions of The 3' Untranslated Region of Eukaryotic mRNA

WANG Hai-Zhen, WANG Ying, LIU Ding-Gan\*

(Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract** Functions of the 3' untranslated regions (3' UTR) of eukaryotic mRNAs are complicated. They can control the stability and intracellular localization of mRNAs, and direct the translation of special amino acids. Mutations in the 3' UTR of some mRNA can cause serious diseases, and recent studies showed that the 3' UTR of some eukaryotic mRNAs possess tumor-suppression function.

**Key words** mRNA, 3' untranslated region, function

\*Corresponding author.

Tel: 86-21-54921135, Fax: 86-21-54921011, E-mail: dgliu@sibs.ac.cn

Received: January 3, 2008 Accepted: May 19, 2008