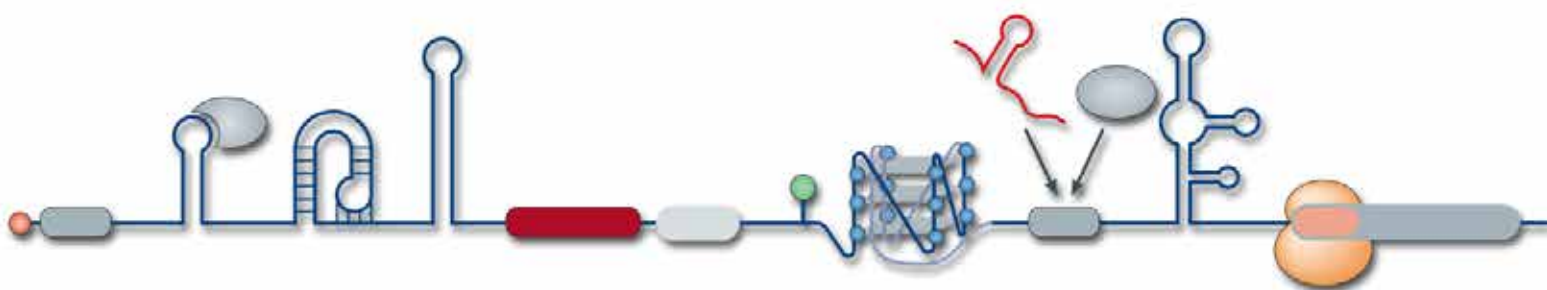


# 生命奥秘

总120期 / 2019/11  
LIFEOMICS



真核生物非翻译区  
(UTR)研究最新进展

无奇不有  
生命世界  
解读生命  
走进科学

# 目录 CONTENTS

## 专题：真核生物非翻译区（UTR） 研究最新进展

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 前言                           | 01 |
| 一、mRNA中的UTR                  | 02 |
| 1. 什么是UTR                    | 02 |
| 2. UTR的结构特点                  | 02 |
| 3. UTR的主要功能                  | 03 |
| 二、真核生物5'UTR结构及功能研究进展         | 04 |
| 1. 真核生物mRNA的5'UTR结构          | 04 |
| 2. 5'UTR在帽依赖的翻译起始调节中的作用      | 05 |
| 3. 5'UTR在非帽依赖的翻译起始调节中的作用     | 07 |
| 4. 用于探索RNA翻译调控的新兴研究方法        | 09 |
| 三、3'UTR如何决定mRNA的去向/命运        | 10 |
| 1. 转录后调控中3'UTR的一般调控模式和决定因素   | 10 |
| 2. 识别3'UTR调节元件的各类因子          | 12 |
| 3. 关于mRNP颗粒及其相变在3'UTR功能中的重要性 | 13 |
| 4. 当前3'UTR的前沿研究              | 15 |
| 四、未来与展望                      | 16 |

# 专题

## 真核生物非翻译区 (UTR) 研究最新进展

叶景佳，女，博士，研究方向：肿瘤生物治疗及发病机制

### 前言

真核生物mRNA的翻译，过程复杂且受多种因素调控。有研究表明mRNA的5'和3'非翻译区（Untranslated Regions, UTR）与转录后调控密切相关，可影响包括mRNA转运、降解、亚细胞定位和翻译效率在内的许多方面。大量研究表明，UTR的序列、结构及其相关作用因子的改变具有各种功能性后果。本文将综合近年来发表的关于UTR调控的研究成果，并概述其最新进展。

# 一、mRNA中的UTR

## 1. 什么是UTR

对人类基因组和其它高等真核基因组的数据分析表明，只有一小部分（约1.5%）的遗传物质编码了蛋白质。事实上，大多数基因组DNA都参与了基因表达的调控，这种调控可以在转录水平发挥作用，也可以在转录后水平发挥作用。

真核生物的成熟mRNA由三部分组成：一

个5'非翻译区域（5'UTR）、一个由三联密码子（每个编码一个氨基酸）组成的编码区域和一个3'非翻译区域（3'UTR）（图1）。

基因表达在转录后水平受到UTR的精确调控，这种调控可影响mRNA的翻译、降解和定位等。

## 2. UTR的结构特点

UTR的特征包括茎环结构、上游起始密码子和开放阅读框（Open Reading Frames, ORF）、内部核糖体进入位点（Internal Ribosome Entry Sites, IRES）以及可被RNA结合蛋白结合的各种顺式作用元件。图1显示了真核生物UTR的特征性结构，主要包括（从5'端到3'端）：7-甲基鸟苷帽（7-methyl-guanosine cap, m7G）；发夹状

二级结构（hairpin-like secondary structures, hairpin）；上游开放阅读框（upstream open reading frame, uORF）；IRES；mRNA亚细胞定位所需的特殊顺式作用元件Zip编码（Zip code）细胞质多腺苷酸化元件（cytoplasmic polyadenylation element, CPE）；多腺苷酸化信号AAUAAA（polyadenylation signal）。

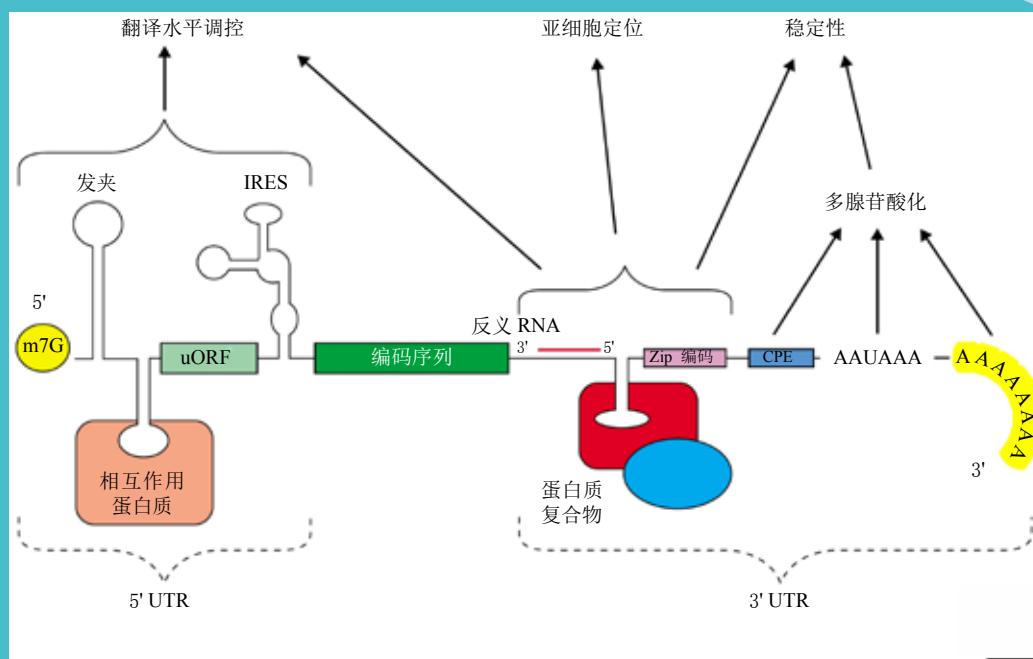


图1. 真核mRNA的通用结构，展示了影响基因表达的一些转录后调控元件。

图片来源: Mignone *et al.* (2002) Untranslated regions of mRNAs. *Genome Biology*, 3(3): reviews0004.1–0004.10.

### 3. UTR的主要功能

研究者很早就认识到，UTR不但在基因表达的转录后调控中发挥着重要作用——包括调节mRNA的核外转运、翻译效率、亚细胞定位和稳定性，而且在其他方面也可以发挥作用，例如在编码硒蛋白的mRNA中，经由3'UTR中一个保守的茎环结构介导，可在UGA密码子中特异性掺入被修饰过的氨基酸——硒代半胱氨酸。研究还发现，UTR突变可导致严

重的病理现象。这一发现凸显了UTR在调节基因表达方面的重要性。近年来有不少生物治疗药物和诊疗策略的研究都是以此为依据的。

UTR的调节可通过多种方式实现。其中，主要的方式是通过核酸模式或结构域与特定的RNA结合蛋白相互作用来实现的。将在后文展开叙述。



## 二、真核生物5'UTR结构及功能研究进展

真核mRNA 5'UTR的各种结构可调节帽依赖翻译起始和非帽依赖翻译起始。前者（帽依赖翻译起始）通过解旋酶介导的RNA结构重塑和高阶RNA（higher-order RNA）相互作用来调节翻译起始，后者（非帽依赖翻译起始）可通过IRES、mRNA修饰和其它特殊的翻译途径来调节。

本章重点关注mRNA中的5'UTR结构如何阻断或募集核糖体和其它调节因子，以实现多种细胞环境的快速、动态响应，并控制基因表达。据推测，当通过mRNA转录、加工和出核转运对于新诱导的反应来说可能太慢时，这些结构元件或许就变得特别重要。

### 1. 真核生物mRNA的5'UTR结构

真核生物中的翻译通常始于mRNA的5'端，并含有5'帽和UTR作为核糖体的结合位点（图2）。mRNA 5'端的m<sup>7</sup>G 5'帽结构可以和3'端的poly（A）尾（A<sub>n</sub>）形成环形结构来稳定mRNA并刺激翻译。5'UTR含有二级和三级结构以及其它序列元件。RNA结构，如伪结、发夹和RNA G-四链体（RG4），以及uORF和上游起始密码子（uAUG）主要抑制翻译。IRES可独立于帽结构介导翻译起始。RNA修饰，或与RNA结合位点相互作用，或形成核糖核蛋白

（RNP）复合物的RNA结合蛋白（RBP）和长链非编码RNA（lncRNA），以及起始密码子周围的Kozak序列（真核mRNA非翻译区的核糖体结合位点），另外还可调节翻译起始。RG4在RNA富含鸟苷酸的区域中通过堆叠至少两个鸟苷酸四联体形成极其稳定的RNA结构。每个鸟苷酸四联体通过两个或更多成对的鸟苷酸四联体层之间的非Watson-Crick相互作用力形成正方形结构。

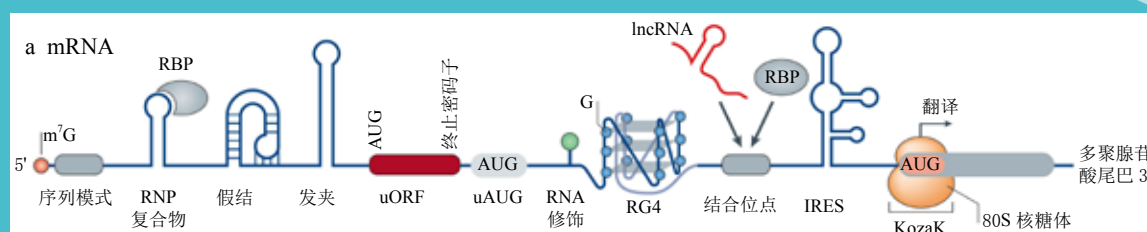


图2. 真核mRNA的通用结构，展示了影响基因表达的一些转录后调控元件。

图片来源: Kathrin Leppek, Rhiju Das and Maria Barna. (2018) Functional 5'UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19 (3): 158-174.

## 2. 5'UTR在帽依赖的翻译起始调节中的作用

### 2.1 典型的帽依赖翻译启动模式

典型的帽依赖翻译启动通常以真核mRNA将核糖体募集到5'帽为起始，继而朝向起始密码子的核糖体扫描（图3）。具体来说，典型的帽依赖翻译起始主要通过将40S小核糖体亚基及其相关的真核起始因子（eIF）募集到5'端m<sup>7</sup>G帽结构作为开始：第一步是在5'帽处组装三聚体eIF4F帽结合复合物，其中帽结合蛋白eIF4E与支架起始因子eIF4G和RNA解旋酶eIF4A相互作用；3'poly(A)尾上的poly(A)结合蛋白（PABP）与帽上的eIF4G相互作用，从而使mRNA环化；然后通过eIF3的相互作用，eIF4G募集了43S预启动复合物（图3步骤①），该复合物包含：eIF3、40S核糖体亚基、由GTP结合的eIF2和起始tRNA（eIF2-GTP-Met-tRNA<sub>i</sub>）组成的三元复合物、eIF1、eIF1A以及eIF5（图3中未显示）。一旦43S复合物结合到帽附近的mRNA上，

就通过一种ATP依赖的反应以5'至3'方向（图3步骤②）沿着5'UTR行进“扫描”——伴随着三元复合物中结合于eIF2的GTP部分水解为GDP——直至遇到起始密码子（AUG）。RNA解旋酶eIF4A随43S复合物一起移动，并解开5'UTR中的抑制性RNA二级结构（图3中显示为一处茎-环结构）。43S复合物在起始密码子处的稳定结合可形成48S起始复合物（图3步骤③），并触发GTP的水解以及eIF的释放。接着，60S大核糖体亚基连接到40S核糖体亚基上形成有延伸能力的80S核糖体（图3步骤④），然后进行翻译延伸（图3步骤⑤）。饥饿和其它应激条件通过eIF2 $\alpha$ 的磷酸化抑制三元复合物的形成，并通过隔绝eIF4E阻断eIF4F装配（eIF4E与E-结合蛋白结合）（图3中未显示），从而可抑制帽依赖翻译的起始。



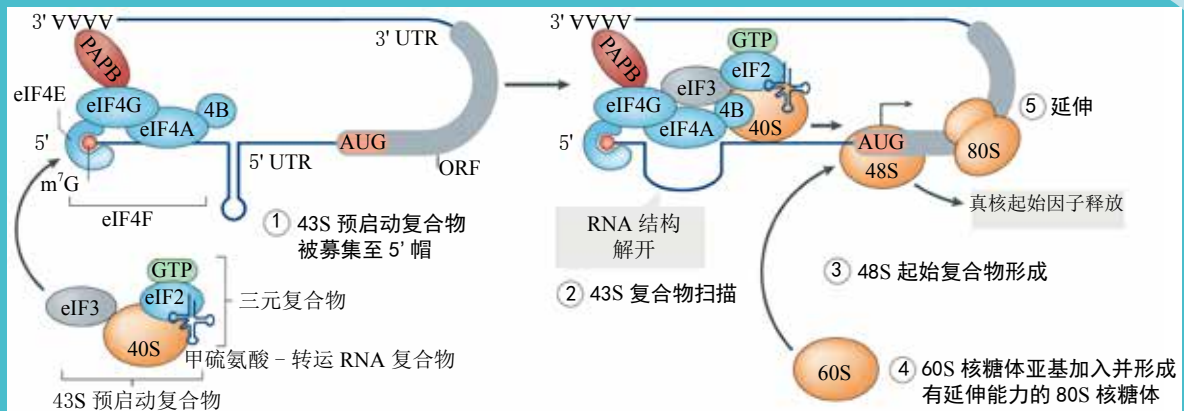


图3. 经典的帽依赖翻译起始。

图片来源: Kathrin Leppek, Rhiju Das and Maria Barna. (2018) Functional 5'UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19 (3): 158-174.

## 2.2 RNA解旋酶eIF4A解开RNA结构的机制研究进展

最近的研究表明, eIF4A在结合和解旋RNA中的功能对靶mRNA具有特异性作用, 至少部分是通过作用于5'UTR中的结构化RNA元件实现的。尽管eIF4A的ATP酶依赖性双链-解旋活性有助于扫描, 但研究表明eIF4A活性对局部RNA的结构和序列模式均十分敏感。局部结构的解开也可以解释为什么某些具有长5'UTR和高GC含量的mRNA仍然被有效翻译。

最近基于核糖体谱分析的无偏研究试图了解eIF4A在促进特定类型mRNA翻译中的潜在特异性。一些针对eIF4A的小分子抑制剂被很好地表征了。例如, silvestrol和rocaglamide

可增加eIF4A对RNA的亲和力。这些药物阻断了eIF4A与RNA的解离, 从而减少eIF4A的循环利用。

由于eIF4A活性在癌症中高度激活并且silvestrol已被用于临床前癌症研究, 因此eIF4A的RNA结构和RNA解旋酶活性很可能与癌症相关。与这种可能性一致的是, 对silvestrol处理的乳腺癌细胞进行核糖体谱分析显示, 有数百个mRNA的翻译起始减少, 并且对eIF4A抑制的敏感性与这些mRNA推测结构的复杂性和5'UTR长度的增加相关。

### 2.3 5'UTR中其它高阶RNA结构的调节作用

RG4结构在体外较稳定，其熔化温度高于生理温度，如果在细胞内验证，RG4结构将代表可以阻止核糖体扫描的最稳定的RNA结构。研究者认为募集RG4稳定蛋白——例如能与许多携带RG4的mRNA结合的脆性X染色体智力减退蛋白（FMRP）——可进一步增强扫描抑制。

RNA二级结构可以形成高阶相互作用以组装三级结构或分子间RNA复合物。例如，假结（pseudoknots）是复杂的分子内RNA结构，由至少两个插入的茎-环结构组成，形成结状三维结构。研究者已经发现在人干扰素 $\gamma$ （IFNG）mRNA的5'UTR中存在哺乳动物中保守的假结结构以及连续的螺旋结构。该假结可传递信号给先天免疫通路的另一个成员，即由干扰素诱导的蛋白激酶R（PKR）。PKR通

常在病毒感染期间被激活。正常情况下，启动核糖体可展开IFNG 5'UTR中的假结。假结结构的重新折叠可吸引PKR二聚体，而PKR与IFNG 5'UTR的相互作用被认为可在局部激活激酶，而后者通过磷酸化eIF2 $\alpha$ 导致IFNG翻译被抑制，以防止过多的干扰素合成。

此外，还有反式作用的lncRNA复合物参与转录后控制。在小鼠泛素羧基末端水解酶L1（*Uchl1*）mRNA中，由同一位点产生的反义lncRNA *Uchl1AS*可与*Uchl1* mRNA 5'UTR部分碱基配对，且lncRNA的重复区域部分可通过一种尚不明确的机制促进核糖体结合和翻译。

这些高阶结构，包括假结在内的三级结构，在5'UTR中一再出现，还可通过非帽依赖而不是帽依赖的方式来控制翻译。

## 3. 5'UTR在非帽依赖的翻译起始调节中的作用

### 3.1 IRES结构和功能

在翻译控制中最容易理解的RNA结构和功能的实例也许要数病毒基因组中的IRES结构及其功能了。病毒进化了IRES以有效地劫持宿主翻译机制进行复制，并克服病毒感染后细胞对帽依赖翻译起始的阻断。许多病毒mRNA仅依赖于通过特定5'UTR RNA序列元件或直接募集核糖体进行翻译的二级结构来启动

翻译。

与病毒RNA不同的是，所有的细胞mRNA都有帽结构，可以进行帽依赖性翻译启动。然而，在环境变化后，含有IRES的细胞mRNA的内部核糖体募集被激活或增强，作为当帽依赖翻译被削弱时绕过5'帽的作用以维持蛋白质表达的手段。事实上，大多数被发

现的细胞IRES存在于依赖内部启动的mRNA中，可在应激、有丝分裂或凋亡条件下持续翻译，从而降低了总体帽依赖性翻译。例如，第一个被发现的细胞IRES是来自编码免疫球

蛋白重链结合蛋白（BiP，也称为GRP78）的mRNA，这是一种应激诱导的伴侣蛋白。该IRES可在病毒感染期间维持BiP翻译。

### 3.2 应激期间的细胞IRES活动

预计10%至15%的哺乳动物mRNA含有IRES，并且据报道已发现超过100种含IRES的mRNA。这些mRNA主要编码转录因子、生长因子和转运蛋白。

有研究者提出，可将细胞IRES按照与其结构相互作用的因子或mRNA元件，大致分为三类。这些因子或元件有：协助重塑IRES结构的IRES反式作用因子（IRES trans-acting factors, ITAF）；隔离核糖体并影响IRES结构的uORF；或作为IRES结构一部分的RG4结

构。

ITAF改造了细胞IRES结构。有几种细胞IRES被认为是在细胞条件改变后由于RNA基序的结构发生变化而被激活的。这通常需要RBP充当RNA伴侣。不同的IRES需要ITAF的依次或组合绑定以诱导其结构变化，用于以非帽依赖的方式募集核糖体亚基。目前，只有少数ITAF被鉴定。将来，确定可以稳定IRES的结构或有利于内部募集核糖体的其它RBP的鉴定将是一个重要的研究领域。

### 3.3 帽抑制元件有利于IRES依赖性翻译

一种有利于IRES介导的翻译机制是越过帽依赖性翻译，在短uORF中阻止帽启动的核糖体。目前发现的实例均在编码分化和细胞生长调节剂的mRNA中。

除了ITAF诱导的结构重塑和uORF翻译之外，RG4也参与了IRES介导的翻译调节，具体机制还有待于进一步研究。总之，5'UTR中的结构化细胞IRES采用了不同的策略来克服因响应环境变化引起的翻译沉默。

在一定情况下还可通过RNA结构直接募集eIF3。更多绕过细胞mRNA 5'帽的起始翻译的证据来自两项关于多亚基起始因子eIF3的最新研究。除了eIF3在43S预启动复合物中的核

心作用（即将5'帽的eIF4G与40S核糖体亚基物理连接）之外，eIF3似乎通过直接结合其5'UTR的茎-环结构来抑制或激活特定的mRNA亚群。eIF3结合RNA修饰以介导不依赖帽的翻译启动。最近的研究发现，RNA修饰也使用eIF3复合物用于非帽依赖核糖体募集。

长期以来，可逆的RNA修饰对于mRNA结构和翻译的影响一直被忽视。最近，最普遍的RNA内部化学修饰，N<sup>6</sup>甲基腺苷（m<sup>6</sup>A）被证明可刺激内部核糖体招募。体外足迹法和翻译分析表明，起始复合物与含有5'UTR的m<sup>6</sup>A结合，通过m<sup>6</sup>A与eIF3的直接相互作用，刺激非帽依赖翻译。

#### 4. 用于探索RNA翻译调控的新兴研究方法

该如何在体外和体内更好地发现和确认功能性mRNA结构？在许多紧凑和快速进化的原核基因组中，我们可通过基因组同源性、保守序列和序列相关变异的分析发现新的RNA基序。在真核生物中，进化相关变异分析存在困难，如果5'UTR序列高度分化，则分析根本不可能进行，即使一些mRNA结构被认为相当丰富和保守足以定义不同的族群。由于新的全面探测工具现在可以评估细胞中几乎所有的RNA结构，它们可能在复杂基因组中发现新的RNA结构，并揭示它们对基因调控的贡献。这些工具也可用于回顾和评估已有mRNA翻译调节实例，以发掘其潜在的UTR结构。

基于补骨脂素（psoralen-based）的新技术可以反映顺式和反式RNA-RNA相互作用的位点，这也可以为细胞转录组和特定RNA双链体的折叠状态研究提供新的视角。由于这些方法最近才被创立，对于包括大多数mRNA在内的相对丰度较低的RNA，数据仍然较少。随着操作中误差的减少、测序深度的增加、数据规范化标准的建立，以及特定mRNA被靶向用于深入分析，研究RNA之间的相互作用和RNA结构在翻译起始中的作用将有可能实现。

与在结构探测或预测的基础上发现调控RNA结构一样重要的是实验验证。研究者支

持该领域更常规地应用代偿性突变来评估候选mRNA结构的生理相关性及其功能。随着实验方法的不断改进，全面结构探测的一个主要目标是将其应用在发育、细胞分化、压力或疾病背景下不同的细胞类型和组织中。这种趋势非常重要，因为复杂的基因调控模式（如翻译）可能是高度细胞类型特异性的。与体内结构探测可高度互补的新兴技术进展，包括低温电子显微镜技术等，这些进展可能很快就能揭示核糖体和结构化mRNA元件（包括细胞IRES元件）复杂的相互作用。此外，原位冷冻电子断层扫描可能很快便可提供翻译核糖体及其模板mRNA在天然细胞中的三维映像。这些方法还可以从机器学习算法和常规生物物理建模中获益，可以更准确地预测和模拟mRNA 5'UTR中的结构。研究者推测这些进展将使以mRNA为中心的翻译观点得以实现。在这种观点中，人们可以想象核糖体和RBP如何改变RNA结构域的可访问性，从而在时间和空间上对翻译进行控制。人们早就意识到核糖体是一种动态的多状态构造，起源于古老的RNA世界。新的研究进展将有助于了解mRNA及其结构是否在核糖体之上提供了一层新的基因调控层，可以控制翻译以满足现代真核生物的需要。

# 三、3'UTR如何决定mRNA的去向/命运

mRNA中3'UTR的序列和结构决定了它们的稳定性、定位和表达。3'UTR调节元件被多种反式作用因子所识别，包括miRNA及其相关结构和RBP。反过来，这些因子又激发了共同的机制策略来执行由3'UTR编码的调控程序。这一节将回顾识别3'UTR调节元件的因子类别以及它们用于mRNA以决定其表达和命运的效应机制；概述竞争性、合作性和协调性相互作用的实例；介绍mRNP颗粒和相变对3'UTR功能的可能意义；并概述一些相关研究的前沿进展。

## 1. 转录后调控中3'UTR的一般调控模式和决定因素

由3'UTR序列和结构所携带的功能信息可被一系列细胞调控因子（通常称为反式作用因子）解密并作用。根据调节因子对RNA分子的作用，可以将其分为两类：(i)对3'UTR序列和结构进行特异性识别的调节因子；(ii)实现其后续功能的调节因子。参与特异性识别的因素包括多种ncRNA，如miRNA和RBP，并与在3'UTR中编码的序列和结构决定元件相匹配。效应机制的种类可进一步细分为三种效应活动（图4）：(i)翻译控制（图4B），通常作用于翻译起始，但在某些情况下也作用于翻译延伸；(ii)去腺苷酸化和衰变（图4C，D），其中mRNA的去腺苷酸化可以在某种程度上与其去盖和衰变偶联；(iii)定位（图4E），可以通过沿细胞骨架的活性RNA转运和/或

mRNA在细胞结构域的不对称锚定来建立。

总的来说，转录后调控中3'UTR的一般模式和各种决定因素如图4所示：（A）5'帽结构通过相关的eIF4F和PABP与mRNA的3'-末端poly（A）尾相互作用。（B）翻译抑制机制：

（i）竞争/干扰帽结合复合物，eIF4F；（ii）核糖体亚基连接的抑制；（iii）抑制翻译延伸。（C）脱腺苷化和脱帽：通过反式作用因子募集碳分解代谢物阻遏-TATA阴性（Carbon Catabolite Repressor-Negative on TATA, CCR4-NOT）脱腺苷酶复合物催化mRNA靶标的去腺苷酸化。通常还会继续通过去除因子（DCP1-DCP2）和相关的辅助因子去除5'帽结构。（D）mRNA降解：去腺苷酸化和脱帽的mRNA通过5'→3'外切核酸酶（XRN1）或



3' → 5' 外切核酸酶（外来体）快速降解。到达目的地后，mRNA被锚定，其翻译抑制才被去除。

（E）RNA定位：翻译抑制的mRNA沿着细胞骨架运输，其间受到RBP和运动蛋白的束缚。

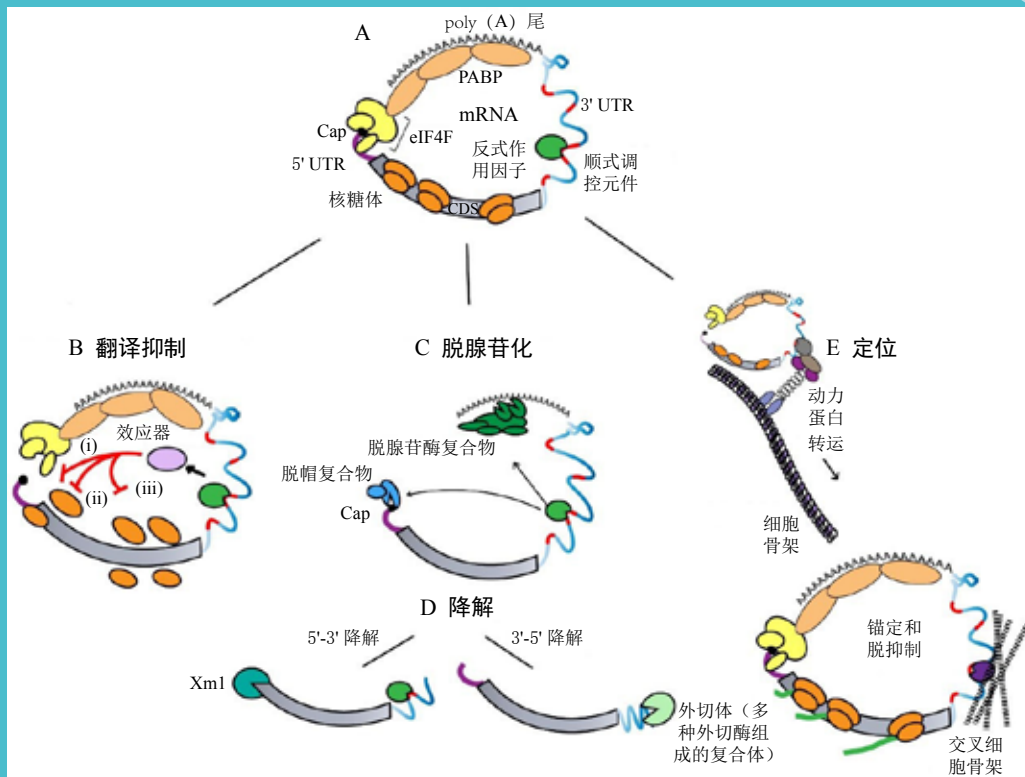


图4. 转录后调控中3'UTR的一般模式和决定因素。（A）真核mRNA的显著特征示意图。编码序列（CDS）的侧翼为5'-和3'UTR，其中含有顺式调节序列（以红色标记）并为反式作用因子（绿色）提供结合平台。（B）翻译抑制。（C）脱腺苷化。（D）降解。（E）定位。

图片来源：Vinay K. Mayya and Thomas F. Duchaine\*. (2019) Ciphers and Executioners: How 3'-Untranslated Regions Determine the Fate of Messenger RNAs. *Frontiers in Genetics*, 10:6.



## 2. 识别3'UTR调节元件的各类因子

### 2.1 RNA结合蛋白 (RNA-BINDING PROTEINS, RBP)

人类基因组编码超过1,500个RBP。这些蛋白质每一种都由一个或多个RNA结合结构域(RBD)构成, 这些结构域分属不同RBP家族, 还有些辅助结构域能进行其它相互作用或实现酶活性。利用RBD分子内或分子间的组

合, RBP可以提高RNA识别的特异性、亲和力和活性。不同的RBD表面、特定的基序和辅助结构域介导的蛋白间相互作用, 对于招募和激活mRNA的效应器活性均有作用。

### 2.2 PUF蛋白质

真核生物Pumilio和FEM-3结合因子(PUF)蛋白是RBP家族的一部分, 可以激发靶向mRNA的翻译抑制、去腺苷酸化和衰变, 还可调节涉及不同生物学功能的大量mRNA靶标。在哺乳动物细胞中, PUF蛋白的精确剂量对于微调编码有丝分裂、DNA损伤和DNA复制因子的mRNA表达是必不可少的。近年来的研

究显示PUF蛋白还和NORAD lncRNA与其中心相互作用的网络有关, 可阻止染色体呈现不稳定性(CIN)。

PUF蛋白与目标mRNA结合的结果可以通过与其它RBP相互作用而改变。例如果蝇中的Pumilio原型蛋白, 其功能高度依赖于Nanos和脑肿瘤(Brat)蛋白。

### 2.3 HuR和TTP蛋白

长期以来, 3'UTR中富含腺苷酸/尿苷酸(AU)的序列的存在与mRNA的稳定性调节有关。人类mRNA数据集的早期计算分析估

计, 8%的mRNA含有AU丰富元件。虽然可以预期富含AU的序列可促进对3'UTR折叠结构的扰动, 但它们也可以被多种RBP直接识别。

Tristetraprolin (TTP) 及其旁系同源物——丁酸盐反应因子1和2 (BRF-1/2)，通过它们的两个锌指结构域与富含AU的元件结合并促进mRNA的降解。然而，并非所有富含AU的编码mRNA都会降解。事实上，高度相似的序列反而可以增强mRNA的稳定性。当HuR蛋白作用于富含AU的序列时，通常会发生这种反应。目前流行的模型认为HuR以通过与诸

如TTP或某一类型的miRNA的竞争来稳定富含AU的编码mRNA。预测富含AU的序列是导致降解、稳定或对mRNA没有影响的关键可能在于定量参数，例如富含AU元件和RBP的定量，以及它们的结合能力。因此，未来的研究可能受益于特定细胞类型的定量研究方法的进展。

## 2.4 microRNA (miRNA)

miRNA是基因组编码的、长约22个核苷酸的RNA分子，可将相关蛋白质导向mRNA中3'UTR的结合位点以抑制其表达。具有3'UTR序列的miRNA碱基配对与来自相同长度的“游离”单链RNA完全不同。2018年8月FDA批准了第一个基于RNAi的药物patisiran，标志着基于RNAi的治疗领域进入一个新时代。目前靶

向hATTR（甲状腺素运载蛋白）mRNA 3'UTR的药物vutrisiran/ALN-TTRsc02（GalNac ESC siRNA）已进入3期临床试验。尽管相关药物从研发到应用于临床还面临许多挑战，但随着技术的成熟和进步，以及人们对相关机制了解的深入，在不远的将来这一方面会取得更多突破和进展，造福人类。

## 3. 关于mRNP颗粒及其相变在3'UTR功能中的重要性

在许多情况下，3'UTR可以调动多个效应器活动。识别和效应器活动既可以受到3'UTR调节序列本身决定的协同、协作或调节作用的影响，也可以受到mRNA所处的细胞、亚细胞和生物化学背景的影响。mRNA和调节机制深受浓度、化学计量、亲和力、RNA编辑、蛋白质翻译后修饰和物理隔离的影响，所有这些

都可以随着细胞特性或对环境线索的适应而改变。直接与细胞和生化环境相联系，并随着不同种类的RNA蛋白质凝聚物（简称为mRNP颗粒）的完善而重新出现，这便是“相变”的概念。但目前尚未彻底阐明相变在功能上如何与3'UTR调节机制相互作用。

已知涉及3'UTR调节元件的机制长期以

来与大型的mRNP颗粒相关。这些颗粒可以在分子标准上达到与细胞器相比的大尺寸。大型mRNP颗粒清单迅速扩大，包括P体（最初被称为GW体）、胚芽颗粒（也称为极性颗粒和P颗粒，取决于物种）、应力颗粒和mRNA转运颗粒等。

固有无序蛋白（IDP）或具有至少一部分无序区域（IDR）的蛋白质是相变和mRNP的关键组分。研究者猜测大多数（如果不是全部）mRNP颗粒都含有不同的IDP / IDR，并且这些蛋白质之间的相互作用和性质可以控制mRNP含量。与IDP / IDR一起，mRNA及其相互作用也有助于mRNP动力学，无论是在促进还是调节颗粒组装方面。传统的基于免疫共沉淀和体外相互作用测定的蛋白质间相互作用方面的研究可能不适合检测mRNP中发生

的许多（如果不是大多数）相互作用。反过来，这可能是为什么基于邻近的相互作用图谱法（proximity-based interaction mapping methods），例如BioID在识别P体和应力颗粒的相互作用方面富有成效的原因之一。

近年来的研究表明单个或多个mRNP可以差异化地运输或在局部存储。该现象进一步加强和完善了mRNP与mRNA颗粒在转运和定位之间的联系。

最近有研究显示，解析P体的功能似乎与mRNA、IDR、调节因子和效应器在细胞内的表达和亚细胞浓度并不相关。定量方法在局部追踪翻译、mRNA去腺苷酸化以及mRNA在原位和在单个细胞谱系中降解的进展，对于解决P-体功能上存在的明显冲突可能具有重要意义。

#### 4. 当前3'UTR的前沿研究

人们目前在理解3'UTR调控序列的机制、识别和影响因素方面，已经取得了很大进展。上述对相变mRNP功能分辨问题的解决提供了一个在新视角下研究原有问题的实例。随着新一代测序技术的出现，其它重要问题也变得更加突出，包括选择性裂变和多聚腺苷酸化（APA），后者在3'UTR亚型中呈现出显著的多样性。最近一项有意思的研究甚至表明，mRNA APA可以改变其所编码的膜蛋白的定位和表达。

3'UTR的折叠结构仍然很大程度上被低估

了。这本身就是一个重要的前沿，因为结构可以深刻地影响基因调控。化学探针和新一代测序的重大进展现在使研究者能够以单核苷酸分辨率获取全基因组的体内结构。最近的一项研究分析了母体-合子过渡（MZT）期间斑马鱼转录物结构的变化，并揭示了核糖体与mRNA二级结构解旋之间的相互作用。

目前在高通量、文库生成方法和下一代测序的成本效益方面的改进使得对多种调控机制的综合基因组学观察成为可能。过去，大量平行报告分析（MPRA）被用于识别转录和剪

接中的功能性顺式调控元件。最近的一项研究使用了类似的技术来识别斑马鱼母体mRNA中调节mRNA衰变的3'UTR中的顺式调控元件。作者鉴定了两种稳定化元件（polyU和UUAG

序列）和四种去稳定化元件（富含GC、富含AU、Pumilio结合位点和miR-430结合序列）。



# 资讯 · 频道

## www.LifeOmics.com

## 四、未来与展望

人们对于真核UTR的结构和功能已开展了广泛和深入的研究。在以往研究的基础上，阐明各种类型基因翻译背后的精密调控机制，发现和研究各种已知UTR区域的元件及作用因子的新功能，为针对更精细翻译水平的新诊疗策略研究铺平道路，这是未来研究的一种趋势。

在发现已知UTR调节元件和作用因子的新功能方面有个典型实例——HuR起初因其在mRNA稳定化和翻译活化方面的作用而为人所知，但Binyamin D.等人还发现HuR在膜蛋白定位过程中也起到了重要的作用。研究显示，与HuR结合的*CD44*、*ITGA1*和*TNFRSF13C*的长3'UTR与其相应的短3'UTR相比增加了表面蛋白表达。在他们提出的3'UTR依赖性蛋白定位（UDPL）模型中（图5），HuR与长3'UTR结合并募集SET（patient SE translocation基因表达产物，参与调控包括基因转录、细胞周期、表观遗传等在内的多个生理过程）。在*CD47* mRNA翻译期间，该蛋白质复合物靶向内质网（ER）表面，在内质网上SET结合到新翻译的*CD47*细胞质结构域。SET与RAC1（Rho GTP酶家族成员之一，在细胞骨架重组调控方面起重要作用）作用，活化的RAC1将SET和*CD47*转移至细胞膜。通过这种机制可以在不改变氨基酸序列的前提下，实现蛋白质组的功能多样性。这些研究不仅是对已有研究内容的补充和完善，还为相关研究开拓了新思路，提供了新方向。

目前开展的研究，不仅有在各种条件下针对翻译调控机制的研究，也有不少在此基础上开展的针对特定疾病诊疗策略的研究。随着爆炸式增长的技术进步的推动，关于翻译调控机制的内容越来越清晰地展现在人们面前，它揭示了过去无法想象的调控机制，这些机制决定了疾病相关基因，包括癌症基因的功能表达。研究者对在肿瘤发生过程中，基因表达如何在翻译水平上进行调整以支持转化了的表型这一认识发生了巨大的飞跃。所有这些令人兴奋的新趋势和新发现，揭示了这种翻译调控如何在肿瘤发生以及癌细胞功能实现方面发生作用，特别是翻译控制在对致癌应激条件产生适应性

反应中的作用。此外，在对其它疾病的研究中也取得了相似的进展，如Huang等人最近发现一些特定的长链非编码RNA可能是X染色体易损综合征的发病机制和新的诊断和治疗靶点等。

未来，继续深入研究UTR相关的各种翻译调控机制，在不同生物中发现更多的翻译调控机制，研究基因在不同生理、病理状况下翻译调控作用的变化，及其模式切换的机制，将有助于人们加深对生长发育、新陈代谢、疾病和衰老等现象的认知，在医疗卫生、环境生态等各个相关领域上开拓新的研究方向，取得更多成果。

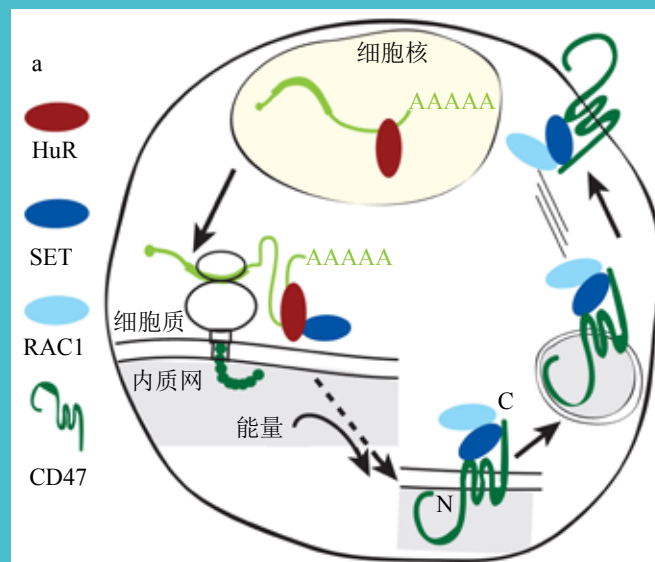


图5. 3'UTR依赖性蛋白定位 (UDPL) 模型。UDPL依赖于HuR、SET和RAC1，并介导膜蛋白的表面定位。

图片来源: Binyamin D. Berkovits & Christine Mayr. (2015) Alternative 3'UTRs act as scaffolds to regulate membrane protein localization. *Nature*, 522: 363–367.

#### 参考文献

1. Mignone *et al.* (2002) Untranslated regions of mRNAs. *Genome Biology*, 3(3): reviews0004.1–0004.10.
2. Kathrin Leppek, Rhiju Das and Maria Barna. (2018) Functional 5' UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19 (3): 158-174.
3. Binyamin D. Berkovits & Christine Mayr. (2015) Alternative 3'UTRs act as scaffolds to regulate membrane protein localization. *Nature*, 522: 363–367.
4. Vinay K. Mayya and Thomas F. Duchaine\*. (2019) Ciphers and Executioners: How 3'-Untranslated Regions Determine the Fate of Messenger RNAs. *Frontiers in Genetics*, 10:6.
5. Ryan L. Setten, John J. Rossi, Si-ping Han. (2019) The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(6):421-446.
6. Truitt ML, Ruggero D. (2017) New frontiers in translational control of the cancer genome. *Nature Reviews Cancer*, 17(5):332.



## 特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

### 岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

### 要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

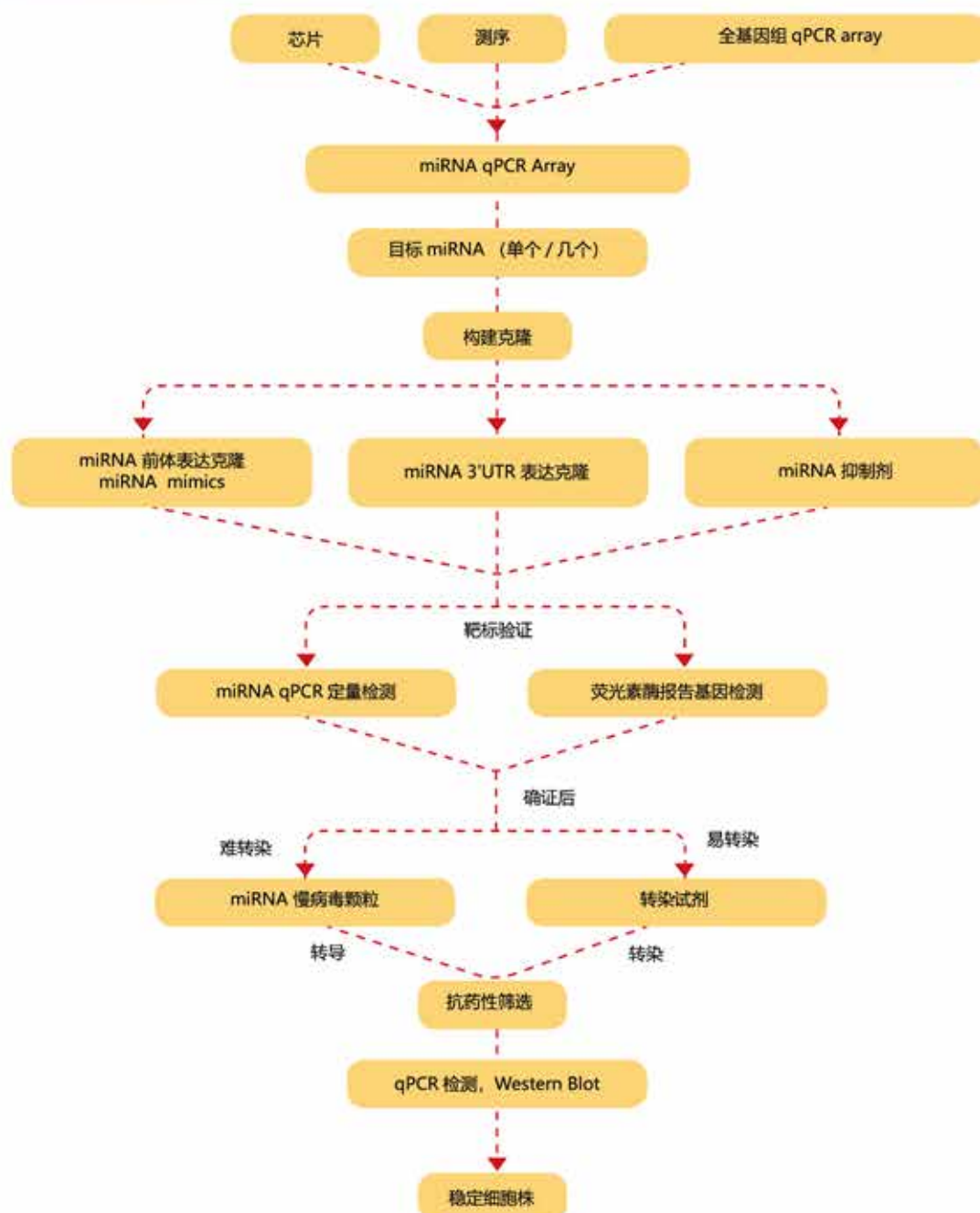
有意者请将个人简历发送至 [editor@lifeomics.com](mailto:editor@lifeomics.com)

# MicroRNA 解决方案

定量 • 过表达 • 抑制 • 验证



扫一扫，了解更多



为了满足研究者关于 miRNA 在功能基因组学和蛋白质组学方面的研究需要，GeneCopoeia 为您提供 miRNA 研究的全方位工具和服务。

# • CRISPR 精确基因组编辑工具 •

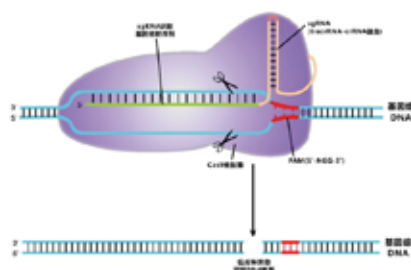


扫一扫查看产品详情

快速简便 • 专业经验 • 全套解决方案

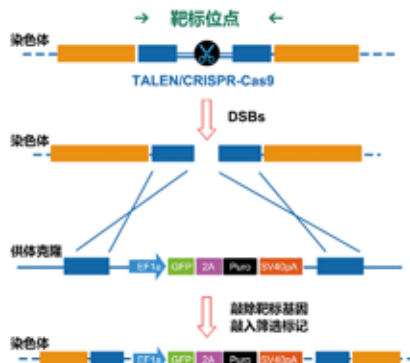
GeneCopoeia提供CRISPR-Cas9克隆、慢病毒等产品及服务、验证和筛选工具、预制稳定细胞系等全套的基因组编辑工具，帮助您完成基因组编辑工作的每一步！

## 基因敲除



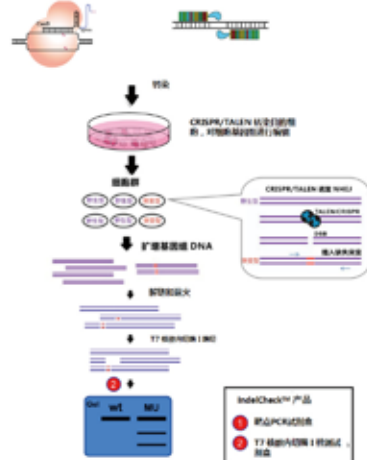
- \* sgRNA克隆
- \* Cas9表达克隆
- \* Cas9蛋白
- \* CRISPR-Fectin转染试剂
- \* Cas9预制稳转细胞系

## 基因敲入



- \* HDR 供体克隆载体
- \* Safe Harbor 基因敲入试剂盒

## 功能验证



- \* IndelCheck™ CRISPR/TALEN 插入缺失检测体系

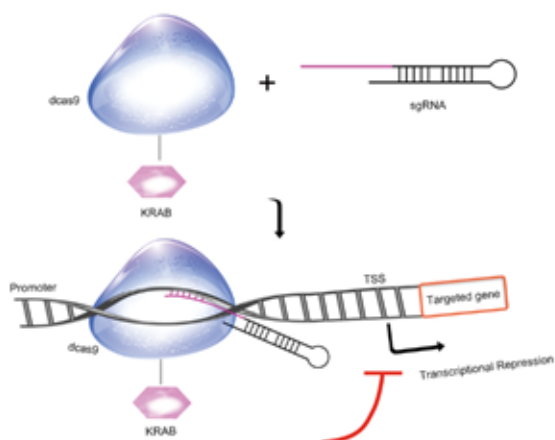
## \* GeneHero™ CRISPRi 预制稳转株

——研究基因表达抑制的理想工具

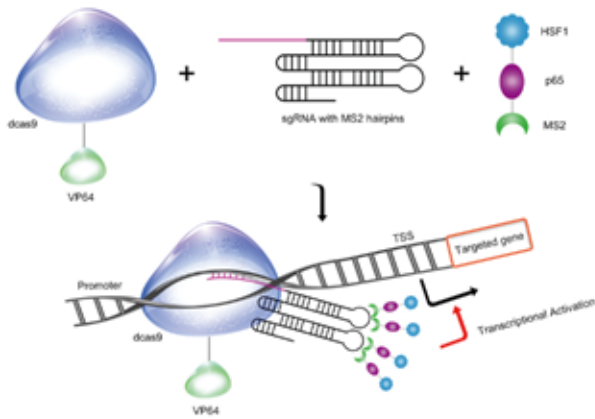
## \* GeneHero™ CRISPRa 预制稳转株

——研究基因表达激活的理想工具

### CRISPRi Transcriptional Repression System



### SAM Transcriptional Activation System



\* 强烈建议在基因组编辑前进行STR, FISH染色体检测



A group of people are forming a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people, with the most visible layer having four people standing on the shoulders of others. The people are wearing casual clothing, and the overall tone of the image is purple and blue. The text is overlaid on the center of the image.

**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255



[www.LifeOmicS.com](http://www.LifeOmicS.com)