

# 基因表达：

## 蛋白质翻译起始过程的研究

哺乳类动物的雷帕霉素靶蛋白（mTOR）与S6蛋白激酶1（S6 protein kinase-1, S6K1）在新剪切合成的mRNA进行第一轮翻译的过程中发挥作用，帮助生成一个有效的翻译起始复合物。

**蛋**白翻译的第一轮过程包括新合成的经过剪切的mRNA分子与帽结合蛋白（cap-binding protein, CBP）异源二聚体CBP80/20结合后，定位到核糖体上。在这个过程中，如果检测到mRNA中提前出现无义终止密码子，无义介导的mRNA降解机制（nonsense-mediated mRNA decay, NMD）就会起作用，将错误的mRNA降解掉。这种mRNA监视机制需要外显子拼接复合体（EJC）的帮助，所以该复合体也影响了成熟mRNA的翻译效率。现在，两项出乎人们意料之外的研究成果将帮助大家了解前体mRNA分子的剪切、mRNA监视机制以及翻译过程是如何联系在一起的。

通过研究哺乳类动物中促进蛋白合成的mTOR信号通路与由mRNA剪切控制的蛋白翻译过程之间的联系，马等人发现雷帕霉素抑制了通过剪切过程可以得到提高的蛋白质翻译效率。他们还发现雷帕霉素抑制了信使核糖核蛋白体的磷酸化，这些都提示mTOR信号通路在翻译起始过程中扮演了一定的角色。此外，在上述mRNP复合物及EJC复合物中，mTOR的效应分子S6K1也都被激活了。研究人员还发现了S6K1的特异性底物SKAR，该蛋白在依赖剪切的蛋白翻译过程中与mRNP复合物中的CBP80蛋白起作用，并且该蛋白还与EJC复合物相结合。所以mTOR以及S6K1蛋白在组成一个高效的翻译起始复合物的过程中都发挥了作用。

那么SKAR是否真的帮助S6K1结合到新合成的经过剪切的mRNA分子上呢？而且S6K1结合上mRNA分子后是否会影响依赖剪切的蛋白质翻译效率呢？用基因敲除的办法去掉SKAR或EJC组分中的eIF4AIII蛋白的表达后，结果结合在mRNP复合物中CBP80蛋白上的S6K1蛋白减少了，并且mRNP相关蛋白质的磷酸化也减少了。此外，敲除掉S6K1、SKAR和eIF4AIII之后，也导致了剪切后mRNA翻译效率的下降。所以，完整的EJC复合体和SKAR是在S6K1结合到mRNA分子过程中必不可少的，它们可以提高依赖剪切过程的mRNA翻译效率。EJC复合体是如何帮助新



合成的mRNA分子进行翻译以及在翻译过程的第一轮如何帮助提高整体翻译效率等机制都有待进一步研究阐明。

EJC复合体也参与了NMD过程，当翻译在EJC复合体上游处出现终止时将触发NMD过程，随后UPF1将结合到EJC复合体上，并被磷酸化。Isken等人发现磷酸化的UPF1与降解因子会发生免疫共沉淀，这说明这些作用都发生在提前出现的终止密码子被识别之后。在翻译过程中，研究人员证实磷酸化的UPF1也能与真核生物起始因子3（eIF3）起反应，通过阻止由eIF3介导的从40S-Met-tRNA<sup>i</sup>Met-mRNA向生成具有翻译能力的80S-Met-tRNA<sup>i</sup>Met-mRNA的起始复合物的转化过程，从而

抑制依赖eIF3的翻译过程。但是，磷酸化的UPF1与eIF3结合后如何抑制其功能的机制还不甚清楚。

与在NMD过程中，与磷酸化的UPF1通过eIF3来调节、抑制翻译过程的说法相一致，含有终止密码子的mRNA分子以依赖eIF3的方式起始翻译之后是不会受NMD机制影响的。在这些观察基础之上，研究人员们还猜测：“翻译抑制是在将mRNA降解之前的一个关键的控制点。”

因此，翻译的首轮过程向我们展示了一个非常令人感兴趣的世界，那就是各种不同的基因调节过程，例如前体mRNA的剪切、mRNA的降解以及翻译的效率等，在功能上都是通过高度复杂的调节复合体以及各种调节事件紧密的联系在一起的。



#### NMD (nonsense-mediated mRNA decay) :

无义介导的mRNA降解机制。真核生物利用无义介导的mRNA降解对含有提前终止密码子（premature termination codons, PTC）的异常转录产物进行快速清除，防止毒性截短蛋白（truncated proteins）的产生，它是真核生物重要的mRNA监视机制。NMD作用的启动与多种顺式调控元件有关，它们包括：提前终止密码子的标识；PTC下游特定位置的序列元件，在酵母细胞称为DSE（downstream sequence element, DSE），在哺乳动物细胞主要为内含子剪接依赖性序列元件（exon-exon junction, EEJ）；稳定作用元件（stabilizer elements, STE）对NMD作用的阻抑调节；以及其它与NMD作用相关的序列，如poly（A）延长、5'-UTR的uORF（upstream open reading frame, uORF）和程序化核糖体移码（programmed -1 ribosomal frameshift, -1 PRF）信号序列等。NMD途径中的这些顺式调控元件可能是分子遗传调控的关键靶点。

#### EJC (exon-junction complex) :

外显子拼接复合体。健康和受损的蛋白质都是从基因的指令开始的。细胞读取这些信息并产生RNA分子，然后将其作为模板制造出蛋白质。RNA通常含有必须在作为模板前被切除的编码部分即内含子。在这种拼接过程中，细胞将一组叫做EJC（exon junction complex）的分子群粘着到RNA上。一种突变的基因产生的RNA常常会在错误的位置上粘连上EJC——这会刺激NMD途径并在这个RNA被作为蛋白质合成模板前摧毁它。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>

 York/编译