



钱文峰组与高宁组合作发现核糖体碰撞广泛存在并可促进新生肽链的共翻译折叠

翻译是核糖体读取mRNA上承载的遗传信息并转译为氨基酸序列的有序过程。mRNA序列除了包含着氨基酸序列的信息,还可能携带着调控翻译延伸速率的信息。然而,相比较于从密码子到氨基酸的明确对应关系,对于翻译延伸速率的调控信息我们还所知甚少。新兴的ribo-seq技术通过RNA酶降解没有核糖体“保护”的mRNA片段,并对单核糖体保护的mRNA片段进行高通量测序,可以实现对某一时刻细胞内单核糖体位置信息的检测。然而,当mRNA上存在核糖体的停滞,停滞的核糖体可能被上游核糖体追赶并发生“碰撞”,形成串联双核糖体(disome)。尽管这种串联的双核糖体结构蕴含着翻译延伸暂停的关键信号,但由于空间位阻不能被RNA酶切割为单核糖体,这些核糖体的位置信息就不能被传统的ribo-seq方法检测,因此在过去十几年来的研究中长期被忽视。

中国科学院遗传与发育生物学研究所钱文峰研究组通过对串联双核糖体保护的mRNA片段进行高通量测序(disome-seq),检测到核糖体在酿酒酵母细胞中存在广泛的碰撞,并鉴定了一系列促进翻译延伸暂停的mRNA序列特征:1)位于核糖体A位点的终止密码子;2)位于核糖体P位点的脯氨酸、甘氨酸、天冬酰胺和半胱氨酸;3)位于核糖体的肽链输出通道内的串联赖氨酸。曾有报道指出,由外源强延伸暂停信号诱导产生的串联双核糖体会引发“核糖体相关蛋白质量控制”介导的降解途径。为了研究内源mRNA上自然发生的串联双核糖体的生物学效应,北京大学高宁研究组通过冷冻电子显微镜实验发现内源和外源信号引发的串联双核糖体的结构之间存在重要差异,不能成为核糖体相关蛋白质量控制途径的底物,暗示内源串联双核糖体具有其他的生物学效应。进一步研究发现,核糖体碰撞倾向于出现在蛋白 α -螺旋结构域的间区,这一区域的翻译延伸暂停可以为上游新生肽链的共翻译折叠提供充足的时间而免受其下游肽链的折叠干扰。而且串联双核糖体与单核糖体相比结合更多的分子伴侣蛋白,表明由串联双核糖体所反映出的翻译延伸暂停可以促进新生肽链的共翻译折叠。该研究结果补充绘制了翻译谱图中缺失的“核糖体碰撞”部分,为深入解析mRNA序列所携带的翻译延伸速率的调控信息提供了基因组学线索。

上述研究于2021年1月5日在*Genome Biology*杂志上在线发表(DOI:10.1186/s13059-020-02256-0),钱文峰组肇涛澜博士、博士研究生陈燕鸣和高宁组李余博士为共同第一作者;肇涛澜博士、高宁研究员与钱文峰研究员为共同通讯作者。该研究得到科技部、国家自然科学基金委、中国科学院青年创新促进会以及植物基因组国家重点实验室的资助。与此相关,肇涛澜博士、研究生张硕与钱文峰研究员曾于2020年在《遗传》杂志上发表特邀综述文章《翻译延伸的顺式调控机理与生物学效应》(DOI:10.16288/j.yczs.20-074),对翻译延伸领域进行了全面的介绍和展望。

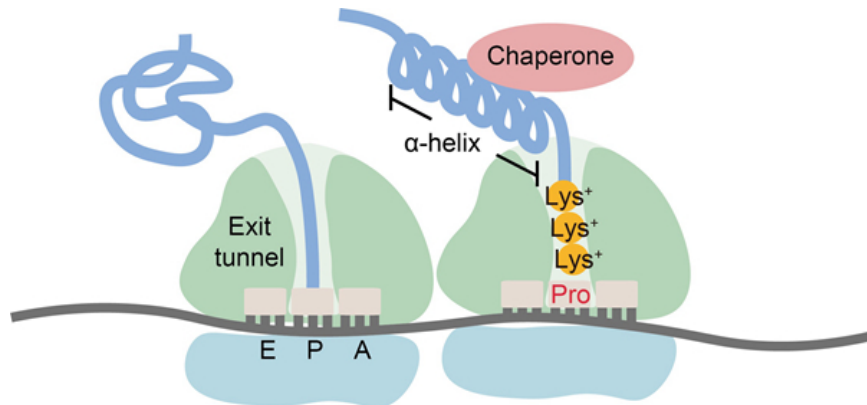


图:同一mRNA上正在翻译的多个核糖体之间会发生碰撞,并可促进新生肽链的共翻译折叠

