

核糖体相关质量控制在精微调控蛋白质合成中的作用机制及意义

高明阳^{1,2}, 杨宣叶^{1,2}, 吴玉湖^{1,2}, 王进千^{1,2}, 胡欣妍^{1,2}, 尚佑军³, 马忠仁^{1,2}, 马晓霞^{*1,2}

1 西北民族大学 生物医学研究中心 生物工程与技术国家民委重点实验室, 甘肃 兰州 730030

2 西北民族大学 生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730010

3 中国农业科学院兰州兽医研究所 动物疫病防控全国重点实验室, 甘肃 兰州 730046

高明阳, 杨宣叶, 吴玉湖, 王进千, 胡欣妍, 尚佑军, 马忠仁, 马晓霞. 核糖体相关质量控制在精微调控蛋白质合成中的作用机制及意义[J]. 微生物学通报, 2024, 51(8): 2741-2752.

GAO Mingyang, YANG Xuanye, WU Yuhu, WANG Jinqian, HU Xinyan, SHANG Youjun, MA Zhongren, MA Xiaoxia. Mechanism and significance of ribosome-associated quality control in protein synthesis[J]. Microbiology China, 2024, 51(8): 2741-2752.

摘要: 蛋白质是细胞发挥其生物学活性的基石, 细胞的活动及其稳态对生命体发生发展至关重要。为了生存繁衍, 生命体已经进化出多种应对内、外源性刺激的调控机制以适应各种环境的变化。在诸多适应性调节机制中, 核糖体相关质量控制已成为维持蛋白质稳态、确保细胞正常生理活动不可或缺的部分。目前对核糖体的研究已不仅仅局限于基因表达方面, 而是更加聚焦于核糖体对蛋白合成异常的监测及控制异常蛋白对细胞稳态的影响。这些新的关注点就包含抗病毒机制、神经退行性疾病及癌症等方面。因此, 本文旨在通过对核糖体相关质量控制的分子机制及其失调所导致的不良后果等进行综述, 为相关研究人员在研究蛋白质合成降解以及相关疾病时提供思路和见解。

关键词: 核糖体相关质量控制; 蛋白质; 生命活动; 细胞稳态; 疾病

资助项目: 国家重点研发计划(2022YFD1302101); 甘肃省自然科学基金(23JRRA715); 中央高校基本科研业务费专项资金(31920220134)

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2022YFD1302101), the Natural Science Foundation of Gansu Province (23JRRA715), and the Special Fund for Basic Scientific Research of the Central Universities (31920220134).

*Corresponding author. E-mail: maxiaoxia@xbmu.edu.cn

Received: 2023-10-28; Accepted: 2023-12-27; Published online: 2024-03-15

Mechanism and significance of ribosome-associated quality control in protein synthesis

GAO Mingyang^{1,2}, YANG Xuanye^{1,2}, WU Yuhu^{1,2}, WANG Jinqian^{1,2}, HU Xinyan^{1,2}, SHANG Youjun³, MA Zhongren^{1,2}, MA Xiaoxia^{*1,2}

1 Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of National Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, Gansu, China

2 College of Life Science and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730010, Gansu, China

3 State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention, Lanzhou Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730046, Gansu, China

Abstract: Protein synthesis is the cornerstone for cells to exert their biological activities. The proper activities and homeostasis of cells is crucial for organisms. Cells have evolved various regulatory mechanisms to deal with internal/external stimuli and adapt to environmental changes. Of note, ribosome-associated quality control is essential for cell homeostasis and activities. In addition to the translation mechanism, the studies about ribosomes focus more on the topics that ribosomes can monitor the abnormal protein synthesis and diminish the effects of protein synthesis errors on cell homeostasis. These hot topics involve antiviral activities, neurodegenerative diseases, and cancers. This review focuses on the molecular mechanisms of ribosome-associated quality control, which deal with protein degradation and disorders, and gives new insights into relationships between ribosome-associated quality control and the related diseases.

Keywords: ribosome-associated quality control; protein; life activities; cell homeostasis; disease

蛋白质在细胞内合成的过程中有一定几率会出现基因表达错误或者受到外界蛋白合成阻断机制的干扰,导致一定量异常多肽链的产生。这些异常多肽链所形成的蛋白产物并非百无一用,有些保留了原始蛋白的些许功能而有些甚至获得了新功能,但这种现象往往会出现蛋白质异常聚集或者蛋白质功能的负向效应^[1-2]。在生物体长期进化的过程中,为了有效地监控蛋白质合成的高效性和精确性,不同种类的细胞建立了一套较为完整的蛋白质合成质量控制体系,通过介导一系列的蛋白质降解机制识别和清除不同原因所产生的异常多肽链。

在诸多因素引发的异常多肽链形成过程中,核糖体翻译停滞产生的异常多肽链备受关

注。主要原因在于核糖体翻译过程中经常会出有限度的核糖体停滞现象,这可以更好地实现蛋白质的共翻译折叠。因此,细胞需要一种蛋白质质量控制机制,即能够有效分辨正常生理状态下的核糖体停滞与异常多肽阻塞核糖体导致的翻译停滞。核糖体相关质量控制(ribosome-associated quality control, RQC)恰好可以完成这个任务,其可甄别在多肽合成中异常中止而产生的残缺多肽链,并介导多肽链的降解。这种多肽合成的控制机制普遍存在于各种生物体内。例如,人源 tRNA 结合蛋白 NEMF、酵母的 Rqc2 和原核生物的 RqcH 都是一类可以介导 RQC 机制识别核糖体大亚基中异常多肽链的同源蛋白物^[3]。同时, RQC 还会与其他监

测机制相互协调, 共同作用一起来消除毒性蛋白的产生。

蛋白质是生物体发生、发展的重要基础, 异常的蛋白质产生终会导致疾病的发生。RQC 紊乱或者机能障碍, 会导致细胞功能异常甚至死亡, 还会造成神经肌肉损伤, 甚至引发癌症^[4]。因此, 系统地阐述 RQC 在蛋白质合成过程中质量控制的分子机制可为今后利用各种工程细胞/菌株表达外源蛋白以及临床治疗由于蛋白质异常表达导致的各种疾病提供理论参考。

1 RQC 机制

基因错误表达会导致核糖体在 mRNA 上移动的停滞, 由此产生细胞毒性的截断性多肽链或者功能缺陷蛋白体^[5]。核糖体质量控制途径就可以解决此问题, 其可特异性地检测在 mRNA 上停滞的核糖体, 降解错误的 mRNA 以及新生的多肽链, 并回收游离的核糖体亚基进入下一轮翻译^[6]。核糖体在翻译 mRNA 的过程中并非匀速, 这由不同密码子的组成和 tRNA 表达水平来决定, 与表达量低的 tRNA 配对的同义密码子比由高丰度 tRNA 物种读取的密码子氨基酸解码速率要慢。在原核生物中, 核糖体翻译 mRNA 的速率为每秒解码 15–20 个氨基酸; 在真核生物中, 核糖体翻译速率约为每秒 1–5 个氨基酸, 并在多肽链合成过程中受到不同理化因素的影响^[7–8]。核糖体翻译速率异常导致核糖体停滞, 而停滞的核糖体与紧随其后的核糖体之间发生碰撞是 RQC 的原动力, 可归咎于如 mRNA 上存在大量稀有密码子、mRNA 或 rRNA 受损、不间断 mRNA 中终止密码子的缺失、C 端丙烯酰/苏氨酸序列, 以及抑制延伸的肽序列合成或抑制翻译延伸的抗生素作用等^[9–10]。除了翻译过程中出现的这些问题外, 紫外线、氧化

应激, 以及环境因素的改变都会导致核糖体在 mRNA 上移动停滞而相互之间发生碰撞, 最终激活 RQC。

RQC 主要的作用过程就是核糖体在翻译 mRNA 的过程中遇到各种干扰因素, 导致了核糖体停滞且出现碰撞的情况, 这时就会招募泛素连接酶 Hel2 (酵母源)/ZNF598 (哺乳动物源) 聚集到相互碰撞的核糖体之间。核糖体 40S 小亚基的泛素化触发 Dom34 和 Hbs1 的核糖体解聚。核糖体解聚后释放出来的 mRNA 通过外泌体的形式降解, 从而使 40S 小亚基进入下一轮核糖体翻译过程中。解聚后携带有 tRNA 以及新生多肽链的 60S 大亚基被一种三元复合物识别, 促进新生肽链执行蛋白酶体的泛素化降解途径^[11–13]。RQC 的核心是核糖体 tRNA 结合蛋白 NEMF 及 NEMF 同源序列 Rqc2 (酵母)和 RqcH (细菌)来感知被新生肽链阻塞的核糖体大亚基, 随后促进新生肽链的蛋白水解。在真核生物 RQC 中, 为使新生肽链泛素化, NEMF 会稳定 LTN1/Listerin E3 连接酶与阻塞的核糖体亚基结合。同时 NEMF 同源序列在进化的过程中通过介导 C 末端以及非模板多肽链的延伸来修饰新生肽链。在真核生物中, 该过程还会将核糖体掩盖的新生肽链的赖氨酸和泛素受体位点暴露给 LTN1, 进而降解异常新生多肽链(图 1)。

2 RQC 与其他机制之间相互协调影响多肽合成

2.1 RQC 与线粒体质量控制

线粒体是生物学中典型的细胞器, 其作用除了产生大量 ATP 为机体供能外, 还与蛋白质组稳态、代谢以及凋亡的基本信号传导有关。不同种类的真核细胞中均发现了线粒体功能紊乱与 RQC 之间千丝万缕的联系^[14–15]。功能紊乱

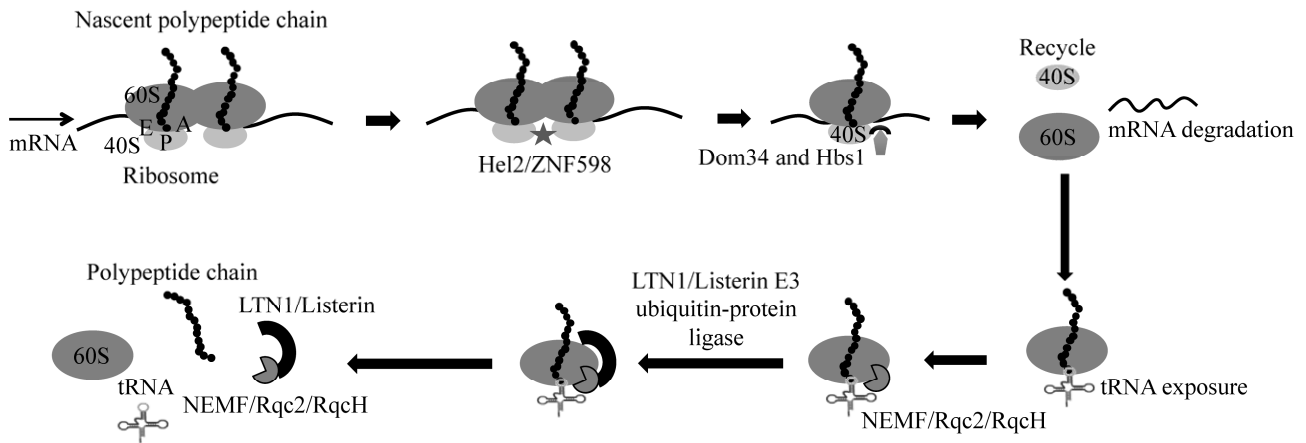


图1 RQC主要作用过程

Figure 1 Main action process of RQC.

的线粒体所释放的活性氧(reactive oxygen species, ROS)能够介导核糖体蛋白的氧化还原反应,进而影响胞质中的翻译活性^[16]。在线粒体应激诱导的翻译终止损伤和蛋白质羧基末端延伸(MISTERMINATE)相关机制的研究过程中,研究人员发现功能紊乱线粒体的生物学活性会影响细胞核中相关 mRNA 编码蛋白的损伤,导致大量毒性蛋白产生,并导致胞质中蛋白质稳态失衡^[14]。研究人员利用电子显微镜技术发现线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上存在胞质核糖体,并且含量与细胞代谢状态有关^[17],这也将线粒体相关调控与 RQC 联系起来,二者可共同维持蛋白质稳态,降低聚集体出现的风险。

在应对由于核糖体翻译导致异常或毒性蛋白产生的过程中,真核细胞进化出了一套较为完善的蛋白质质量控制机制。研究人员发现酵母细胞不断产生有缺陷的线粒体多肽,这些多肽在翻译过程中停留在核糖体上,会进入到线粒体中;胞质蛋白 Vms1 与 E3 连接酶 LTN1 一起保护细胞免受这些毒性蛋白的侵害并维持细胞活力^[15]。在缺乏这些因素的情况下,停滞的

多肽在进入通道后聚集并隔离关键的线粒体伴侣和翻译机制,这种聚集依赖于 CAT 尾,通过 Rqc2 附着在 60S 核糖体上的停滞多肽上,破坏神经元等形态导致细胞无法存活^[18]。另外, Vms1 与线粒体表面 60S 核糖体结合,拮抗 Rqc2 的活性来防止多肽无序聚集,引导异常多肽进入线粒体内质量控制^[15,19-20]。除了在蛋白质质量控制过程中发挥作用, RQC 还会联合线粒体质量控制共同清除异常多肽链,防止蛋白质聚集进而减少相关疾病的发生。

2.2 RQC 与综合应激反应/核糖体毒性应激反应

综合应激反应(integrated-stress response, ISR)是一种保守的细胞内信号网络,可帮助生物体适应环境变化并维持健康。在蛋白质稳态失衡、营养匮乏、病毒感染和氧化应激等刺激下,ISR 通过重塑基因表达来恢复蛋白质稳态。4 种特殊的激酶 PERK、GCN2、PKR 和 HRI 可以感知各种环境刺激,这些激酶会导致真核翻译起始因子 eIF2 磷酸化,这种磷酸化阻遏 eIF2 的鸟嘌呤核苷交换因子 eIF2B 的互作,从而降低蛋白质合成水平;如果刺激一直存在,ISR

会触发细胞凋亡以消除受损细胞^[21]。在机体受到内环境因素刺激时会导致核糖体碰撞,引起RQC等相关途径进行异常蛋白的降解,但不一定是RQC优先发挥作用(图2)。当核糖体发生轻微碰撞则易引发RQC,相反当核糖体碰撞事件严重时,核糖体A位点出现空置现象,更容易引起ISR和核糖体毒性应激反应(ribosome toxicity-stress response, RSR)^[22-24]。

相关研究表明,诱发核糖体碰撞的原因还包括核糖体毒性应激源(翻译抑制剂、核糖体毒素和紫外线辐射等),这些应激源会被核糖体相关激酶GCN2和ZAK α 所识别,而后者主要引起RSR^[25]。ZAK α 与核糖体结合,其中磷酸化的ZAK α 在碰撞的核糖体组分中高度富集。ZAK激活的下游是两种应激活化蛋白激酶p38和JNK的磷酸化和激活,与炎症有关并决定细胞命运。其中RSR激活在ZNF598缺失细胞中更有效。以上这3种监视通路共享碰撞的核糖体作为激活的共同底物,增加了其起始阈值和下游信号传导中串扰的可能性^[24]。由于RQC因

子在神经元生理和神经系统疾病中的重要意义,RQC与核糖体相关应激信号之间的相互作用维持蛋白质稳态和适应性进而决定细胞命运,并参与神经系统疾病的发生。关于RQC与ISR/RSR之间还有许多调节因子尚未明确,三者之间热力学与动力学调控的机制也还有待探索,而这可能会为RQC和核糖体相关应激通路如何协调提供重要的见解。这种协同作用对维持蛋白质稳态使细胞发挥正常生物学功能至关重要,相关研究人员以后还会继续发掘其潜在机理,有助于在治疗蛋白质相关疾病中发现新的靶点。

2.3 RQC与内质网相关蛋白降解

核糖体与内质网膜外的蛋白质相连,通过镶嵌形式在内质网上(endoplasmic reticulum, ER)附着。真核细胞中,这种结合发生于粗糙内质网上。核糖体将新产生的多肽链直接插入ER中,之后多肽链通过分泌途径被转运至指定部位。内质网是负责细胞蛋白翻译后修饰和折叠的场所,然而由于受到一些内、外源性因素的

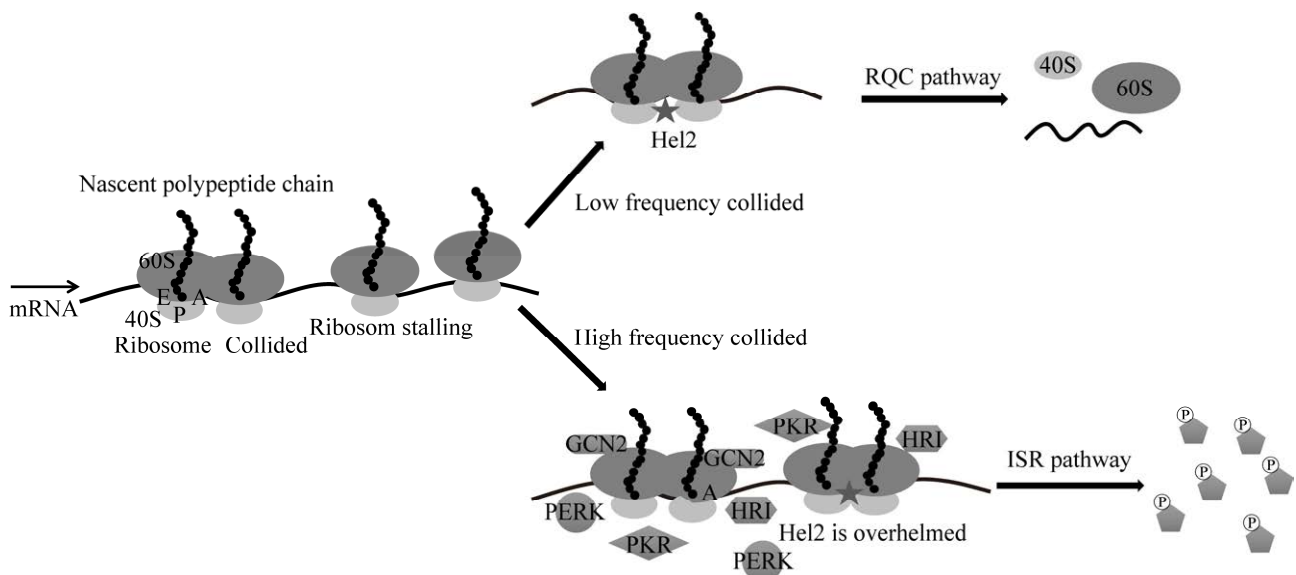


图2 RQC与ISR协调控制蛋白质合成

Figure 2 RQC and ISR coordinate control of protein synthesis.

刺激,使内质网功能受到干扰,蛋白质加工运输受到阻碍,未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网中不断累积,引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。当内质网处理蛋白过程处于稳定状态时, BiP 蛋白与内质网应激传感器(3种内质网跨膜蛋白, ATF6/IRE1 α /PERK)结合,实现对 ERS 活性的抑制^[26]。由蛋白质翻译异常导致的疾病发生过程中,会增加 BiP 蛋白对错误折叠/未折叠蛋白结合的亲和力,激活内质网传感器并活化 ERS 通路(图 3)。多种病理或者生理过程都会导致 ERS,如蛋白过量表达、内质网钙离子浓度异常、脂质过量合成、缺氧、

氧化应激、铁含量失衡、营养匮乏、癌症及病原体感染等^[27-28]。ERS 一旦发生,细胞会启动未折叠蛋白反应(unfold protein response, UPR)来处理异常合成的蛋白质,最终实现细胞内蛋白质稳态的恢复^[29-31]。

由于蛋白合成过程充斥着高能耗、多肽链合成复杂以及后期化学修饰的精准性,这极大地提高了异常蛋白合成(尤其是膜嵌入蛋白的异常合成)发生的概率以及由此造成疾病发生的风险。虽然很多蛋白质质量控制机制能够最大限度维持细胞中蛋白质稳态,但是这些机制主要是在蛋白质合成后期来发挥质量控制作

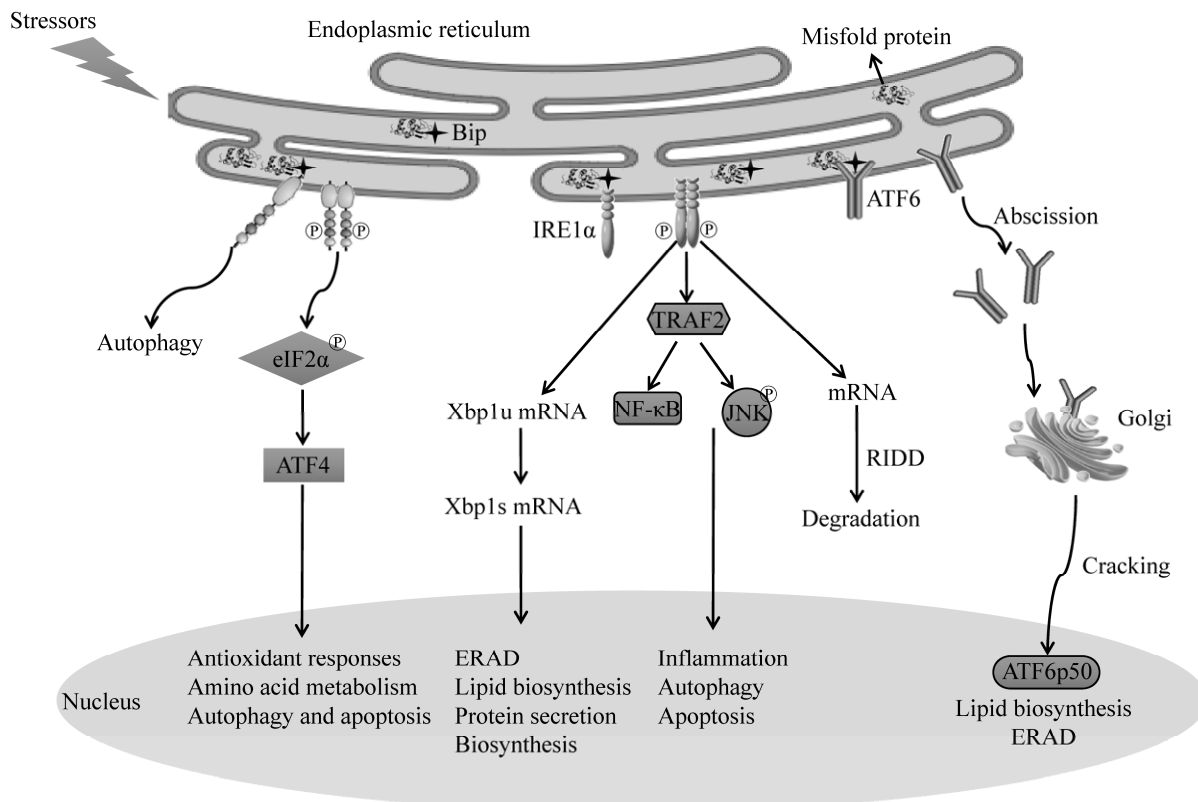


图 3 内质网应激引起未折叠蛋白反应的 3 个通路 ERAD: 内质网相关性降解; TRAF: 肿瘤坏死因子受体相关因子; RIDD: 受 IRE1 调控的依赖性衰减

Figure 3 Three pathways of unfolded protein response induced by endoplasmic reticulum stress. ERAD: ER-associated protein degradation; TRAF: Tumor necrosis factor receptor-associated factors; RIDD: Regulated IRE1-dependent decay.

用。然而,膜蛋白在内质网中进行翻译加工的过程中也会受到共翻译质量控制机制的调节。这种存在于内质网中的质量控制机制,其核心就是 RQC 反应体系。内质网相关 RQC 对异常膜蛋白修饰以及膜嵌入十分敏感,能够迅速准确地对异常膜蛋白的合成进行识别,从而加强细胞稳态^[32]。虽然 ERS 转录因子 X-box binding protein 1 (XBP1)对于细胞具有毒性,但是 ERS 转录因子前体物 XBP1u 的高表达对于将 mRNA-核糖体-新生链复合物引导至 ER 膜来激活 UPR 途径十分关键。因此,细胞在无 ERS 激活时,RQC 可以将 XBP1u 降解,从而降低 XBP1 对细胞正常蛋白合成的干扰作用^[33]。此外,一些潜在的调控因子也在 RQC 与 ER 中发挥潜在作用,如 AGO 蛋白家族,其主要分布于内质网表面,可通过诱导核糖体停滞和/或招募 LTN1 到内质网上的 60S 大亚基上,进而引发 RQC。这样使得 RQC 不仅消除了有缺陷的新生多肽链,还能降解处理无关蛋白产物;此外,核糖体自噬可通过调控过度的 ERS 来介导细胞凋亡的发生^[34]。由此可见,RQC 与 ERS 之间的相互协调对蛋白质稳态及细胞生命活动至关重要,未来我们可以发掘更广泛的调控或连接因子,明确其作用,为相关疾病的治疗提供思路和见解^[35]。

3 RQC 在病毒感染与免疫过程中的作用

侵染细胞的病毒会快速占领并控制细胞转录和翻译的相关系统为己所用。例如,水痘性口炎病毒会利用核糖体亚基蛋白 rpL40 作为自身基因帽状结构翻译起始复合物的重要组成元件^[36]。SARS-CoV-2 在侵染细胞后能够通过调节与核糖体相关的生物学效应来实现子代病毒的高效复制及免疫逃避^[37]。病毒往往在控制细

胞高效表达其自身蛋白的同时,也会导致在病毒 RNA 上移动的核糖体发生碰撞而开启 RQC 途径。然而,核糖体在翻译蛋白质的过程中进化出了通过调节特殊蛋白翻译来间接实现对病毒蛋白合成产生影响。其中,一种与 RQC 密切相关的泛素连接酶 ZNF598 进入研究人员的视野^[38]。ZNF598 能够通过阻遏 RIG-I 受体的磷酸化来阻止干扰素及干扰素刺激基因的表达,进而降低感染细胞对病毒侵染的抗病毒能力^[39]。此外,ZNF598 泛素连接酶与受体激活蛋白激酶 C1 (receptor for activated C kinase 1, RACK1)互作会解聚 poly (A)诱导而停滞的核糖体,而这种 RQC 机制在痘病毒相关基因的翻译过程中均能发挥调控作用^[40-41]。作为一种核糖体小亚基蛋白,RACK1 能够直接被牛痘病毒(vaccinia virus, VacV)介导发生磷酸化修饰,然后磷酸化的 RACK1 可促进复制后 mRNA (postreplicative mRNA)的翻译^[42]。另外,ZNF598 在 RQC 过程中与碰撞的核糖体相互作用,使 40S 小亚基蛋白 uS10 和 eS10 发生泛素化,这 2 种蛋白泛素化的激活需要借助 RQC 对异常多肽链的降解以及核糖体大小亚基在翻译中的循环。VacV 侵染细胞后,会促进 uS10 蛋白泛素化,进而促进 RQC 在控制核糖体翻译病毒蛋白过程中的活力,一旦 RQC 或者 uS10 蛋白泛素化活性降低则严重干扰牛痘病毒的增殖活性^[43]。温度提升可对 ZNF598 介导的泛素化活性提升,这对于 SARS-CoV-2 病毒 NSP12 蛋白发生泛素化降解非常关键,最终导致病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶活性降低,减少病毒 RNA 合成的能力^[44]。由于 ZNF598 是早期感知核糖体碰撞的 RQC 因子,未来的研究将检验处理核糖体碰撞是否是 ZNF598 在各种病毒感染条件下负调节 ISG 表达和抗病毒反应的共同机制。因此,核糖体及其控制机制将会成为抗病毒感染及免疫反应中新的思考方向。

4 RQC 机制故障与疾病的联系

RQC 不论是其自身作用还是与其他机制相互协调共同发挥作用,都对维持蛋白质以及细胞稳态至关重要。RQC 机制发生故障后,会优先导致异常蛋白质的聚集和蛋白质的毒性应激。如 C9orf72 突变基因编码的 Gly-Arg 或 Pro-Arg 二肽重复序列,可导致肌萎缩性侧索硬化症和额颞叶痴呆^[45]。在生命进程中,细胞维持蛋白质平衡的能力是随着年龄的增长而下降的,这也是普遍认为蛋白质是导致年龄相关疾病的原因。在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者中,可以看到淀粉样斑块和异常聚集物的存在^[45]。在共翻译易位过程中,核糖体在内质网膜停滞,激活 RQC 来解决核糖体碰撞和翻译停滞。由于 RQC 不足导致的 C 端延伸阻滞的淀粉样前体蛋白(APP)容易聚集,导致溶酶体和自噬缺陷,并形成淀粉样斑块^[46]。RQC 因子沉积在 AD 大脑淀粉样斑块的核心,也说明了 RQC 缺陷在 AD 发病过程中的核心作用。不仅如此,RQC 相关因子 NEMF 的突变还与神经肌肉疾病有密切的联系,极有可能导致神经肌肉萎缩等神经退行性病变^[47]。RQC 缺陷或障碍会导致错误翻译产物产生进而引发稳态失衡,而且其过程中的相关因子及反应机制可以作为治疗相关疾病的新靶点^[48-49]。

由此可见,RQC 在维持神经系统相关蛋白质稳态中的核心作用毋庸置疑。不仅如此,随着细胞的衰老还会加剧核糖体停滞破坏共翻译折叠稳态^[50],其主要原因是其会使核糖体停滞及碰撞情况发生更加剧烈,引起 RQC 超负荷运行,新生多肽聚集又反过来加剧疾病的发生。而且新的研究发现,敲除 RQC 的关键基因 LTN1 的神经元通过上调 TTC3 和 UFMylation 信号蛋白而出现神经元发育缺陷。LTN1 敲除

神经元中异常增强的 TTC3 蛋白通过阻止选择性基因的翻译起始,减少了翻译阻滞产物的进一步积累。LTN1 敲除小鼠表现出与认知障碍相关的行为缺陷,其中一部分认知障碍通过敲除内侧前额叶皮层的 TTC3 得以恢复^[51]。此外,还有研究表明 RQC 与应激颗粒(stress granule, SG)有关,其相互协调有助于揭示疾病发生的机制^[48]。除了在病毒感染和神经退行性疾病中发挥作用,其在癌症中的重要性也不容忽视。相关研究揭示了不同的 RQC 因子的致癌和抑瘤功能。有时,相同的因子或在 RQC 的相同步骤中起作用的因子,可以发挥致癌和抑瘤功能,表明 RQC 在癌细胞中的作用复杂且依赖于环境,如 ASCC3、ABCE1、ANKZF1、VCP 已被证实在癌细胞中过表达。抑制 ABCE1、ASCC3 和 VCP 可能会抑制癌细胞的生长和存活,而抑制 NEMF 和 ZNF598 可能会产生相反的效果^[52]。因此,RQC 通路在癌症中的参与非常复杂。RQC 因子在癌症生物学中的独特作用将是未来研究的一个有趣领域^[52-53]。

综上所述,可以明确 RQC 对于生命体的重要性,近年来一些年龄相关疾病及病毒感染的研究已聚焦于精微调控机制上。核糖体作为蛋白质合成的巨大工厂,其在翻译过程中所遇到的阻力就会导致异常蛋白质的产生,蛋白质又是细胞发挥其正常生物学活性的基石,也是维持细胞稳定的重要成分。因此,核糖体蛋白、RQC 的重要因子以及 RQC 与其他质量控制之间的协同作用对于疾病的治疗至关重要。本团队一直研究同义密码子使用模式对蛋白翻译及表达的影响^[54-60],在进行一些病原微生物重组表达蛋白的相关实验中,发现一大部分蛋白会以无活性的包涵体形式存在,通过查阅相关文献发现其极有可能与翻译过程中的精微调控有关,考虑到核糖体翻译 mRNA 的过程中,遇到

刺激或者较多稀有密码子富集区域时,就会导致核糖体停滞或者碰撞,产生的蛋白质无法正确形成空间二级结构,也就形成了无活性的蛋白质^[61-63]。因此,相关人员在研究蛋白质与年龄等相关疾病的过程中,或许可以通过这一方向寻找突破点,发掘更多的 RQC 相关调控机制,为生物以及疾病治疗领域的研究添砖加瓦。

5 总结与展望

目前的相关研究已经对 RQC 机制有了进一步的了解,特别是已经从原核发展到真核上的深入探索。研究发现 RQC 机制是保守的,并且核糖体停滞产生的异常新生肽链必须清除所有细胞才能正常工作,但 RQC 还有许多方面仍未完全探究清楚,其中一些相关调控因子的作用机制也未完全了解,并且生物体中除了文中所提到的与 RQC 相关的机制,是否还有其他调控途径和 RQC 的协同或拮抗作用也尚未深入挖掘。近年来由于翻译过程中的精微调控机制会对蛋白质的产生有巨大影响,核糖体已经成为研究人员在探究一些疾病的过程中考虑到的重要一环。如 RQC 机制故障会导致较多年龄相关疾病的发生。不仅如此,RQC 在抗病毒感染、先天免疫以及癌症过程中的作用也有待进一步探究。本综述旨在通过总结 RQC 机制相关知识,为一些涉及例如年龄相关疾病、蛋白合成相关研究、先天免疫通路、抗病毒及癌症相关的研究提供新思路、开辟新途径。

REFERENCES

- [1] INADA T. Quality controls induced by aberrant translation[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(3): 1084-1096.
- [2] YIP MCJ, SHAO SC. Detecting and rescuing stalled ribosomes[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2021, 46(9): 731-743.
- [3] FILBECK S, CERULLO F, PFEFFER S, JOAZEIRO CAP. Ribosome-associated quality-control mechanisms from bacteria to humans[J]. *Molecular Cell*, 2022, 82(8): 1451-1466.
- [4] LU BW. Translational regulation by ribosome-associated quality control in neurodegenerative disease, cancer, and viral infection[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 970654.
- [5] GAMERDINGER M. Protein quality control at the ribosome: focus on RAC, NAC and RQC[J]. *Essays in Biochemistry*, 2016, 60(2): 203-212.
- [6] NÜRENBERG E, TAMPÉ R. Tying up loose ends: ribosome recycling in eukaryotes and Archaea[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2013, 38(2): 64-74.
- [7] JOAZEIRO CAP. Ribosomal stalling during translation: providing substrates for ribosome-associated protein quality control[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2017, 33: 343-368.
- [8] ZHANG G, IGNATOVA Z. Folding at the birth of the nascent chain: coordinating translation with co-translational folding[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2011, 21(1): 25-31.
- [9] WU CCC, PETERSON A, ZINSHTEYN B, REGOT S, GREEN R. Ribosome collisions trigger general stress responses to regulate cell fate[J]. *Cell*, 2020, 182(2): 404-416.e14.
- [10] SIMMS CL, YAN LL, ZAHER HS. Ribosome collision is critical for quality control during No-go decay[J]. *Molecular Cell*, 2017, 68(2): 361-373.e5.
- [11] BRANDMAN O, STEWART-ORNSTEIN J, WONG D, LARSON A, WILLIAMS CC, LI GW, ZHOU S, KING D, SHEN PS, WEIBEZAHN J, DUNN JG, ROUSKIN S, INADA T, FROST A, WEISSMAN JS. A ribosome-bound quality control complex triggers degradation of nascent peptides and signals translation stress[J]. *Cell*, 2012, 151(5): 1042-1054.
- [12] KOSTOVA K. 核糖体相关质量控制: 细胞如何检测和处理失败的翻译反应[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(5): 481-487.
- [13] KOSTOVA K. Ribosome-associated quality control: how cells detect and cope with failed translation reactions[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2020, 36(5): 481-487 (in Chinese).
- [14] SHAO SC, von der MALSBERG K, HEGDE RS. Listerin-dependent nascent protein ubiquitination relies on ribosome subunit dissociation[J]. *Molecular Cell*, 2013, 50(5): 637-648.
- [15] WU ZH, TANTRAY I, LIM J, CHEN SJ, LI Y, DAVIS Z, SITRON C, DONG J, GISPERT S, AUBURGER G,

- BRANDMAN O, BI XL, SNYDER M, LU BW. MISTERMINATE mechanistically links mitochondrial dysfunction with proteostasis failure[J]. *Molecular Cell*, 2019, 75(4): 835-848.e8.
- [15] IZAWA T, PARK SH, ZHAO L, HARTL FU, NEUPERT W. Cytosolic protein Vms1 links ribosome quality control to mitochondrial and cellular homeostasis[J]. *Cell*, 2017, 171(4): 890-903.e18.
- [16] TOPF U, SUPPANZ I, SAMLUK L, WROBEL L, BÖSER A, SAKOWSKA P, KNAPP B, PIETRZYK MK, CHACINSKA A, WARSCHIED B. Quantitative proteomics identifies redox switches for global translation modulation by mitochondrially produced reactive oxygen species[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 324.
- [17] KELLEMS RE, BUTOW RA. Cytoplasmic type 80 S ribosomes associated with yeast mitochondria. 3. Changes in the amount of bound ribosomes in response to changes in metabolic state[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1974, 249(10): 3304-3310.
- [18] UDAGAWA T, SEKI M, OKUYAMA T, ADACHI S, NATSUME T, NOGUCHI T, MATSUZAWA A, INADA T. Failure to degrade CAT-tailed proteins disrupts neuronal morphogenesis and cell survival[J]. *Cell Reports*, 2021, 34(1): 108599.
- [19] SU T, IZAWA T, THOMS M, YAMASHITA Y, CHENG JD, BERNINGHAUSEN O, HARTL FU, INADA T, NEUPERT W, BECKMANN R. Structure and function of Vms1 and Arb1 in RQC and mitochondrial proteome homeostasis[J]. *Nature*, 2019, 570: 538-542.
- [20] VERMA R, REICHERMEIER KM, BURROUGHS AM, OANIA RS, REITSMA JM, ARAVIND L, DESHAIES RJ. Vms1 and ANKZF1 peptidyl-tRNA hydrolases release nascent chains from stalled ribosomes[J]. *Nature*, 2018, 557: 446-451.
- [21] COSTA-MATTIOLI M, WALTER P. The integrated stress response: from mechanism to disease[J]. *Science*, 2020, 368(6489): eaat5314.
- [22] YAN LL, ZAHER HS. Ribosome quality control antagonizes the activation of the integrated stress response on colliding ribosomes[J]. *Molecular Cell*, 2021, 81(3): 614-628.e4.
- [23] PARK J, PARK J, LEE J, LIM C. The trinity of ribosome-associated quality control and stress signaling for proteostasis and neuronal physiology[J]. *BMB Reports*, 2021, 54(9): 439-450.
- [24] VIND AC, GENZOR AV, BEKKER-JENSEN S. Ribosomal stress-surveillance: three pathways is a magic number[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(19): 10648-10661.
- [25] SNIICKUTE G, GENZOR AV, VIND AC, RYDER L, STONELEY M, CHAMOIS S, DREOS R, NORDGAARD C, SASS F, BLASIUS M, LOPEZ AR, BRYNJOLFSDOTTIR SH, ANDERSEN KL, WILLIS AE, FRANKEL LB, POULSEN SS, GATFIELD D, GERHART-HINES Z, CLEMMENSEN C, BEKKER-JENSEN S. Ribosome stalling is a signal for metabolic regulation by the ribotoxic stress response[J]. *Cell Metabolism*, 2022, 34(12): 2036-2046.
- [26] 陈娜子, 姜潮, 李校堃. 内质网应激与疾病[J]. *中国生物工程杂志*, 2016, 36(1): 76-85.
- CHEN NZ, JIANG C, LI XK. ER stress in tumor and neurodegenerative diseases[J]. *China Biotechnology*, 2016, 36(1): 76-85 (in Chinese).
- [27] Di CONZA G, HO PC. ER stress responses: an emerging modulator for innate immunity[J]. *Cell*, 2020, 9(3): 695.
- [28] MERIGHI A, LOSSI L. Endoplasmic reticulum stress signaling and neuronal cell death[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(23): 15186.
- [29] MANDULA JK, CHANG S, MOHAMED E, JIMENEZ R, SIERRA-MONDRAGON RA, CHANG DC, OBERMAYER AN, MORAN-SEGURA CM, DAS S, VAZQUEZ-MARTINEZ JA, PRIETO K, CHEN A, SMALLEY KSM, CZERNIECKI B, FORSYTH P, KOYA RC, RUFFELL B, CUBILLOS-RUIZ JR, MUNN DH, SHAW TI, et al. Ablation of the endoplasmic reticulum stress kinase PERK induces paraptosis and type I interferon to promote anti-tumor T cell responses[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1145-1160.e9.
- [30] BHARDWAJ M, LELI NM, KOUMENIS C, AMARAVADI RK. Regulation of autophagy by canonical and non-canonical ER stress responses[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2020, 66: 116-128.
- [31] LEE JH, LEE J. Endoplasmic reticulum (ER) stress and its role in pancreatic β -cell dysfunction and senescence in type 2 diabetes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(9): 4843.
- [32] PHILLIPS BP, MILLER EA. Ribosome-associated quality control of membrane proteins at the endoplasmic reticulum[J]. *Journal of Cell Science*, 2020, 133(22): jcs251983.
- [33] HAN PX, SHICHINO Y, SCHNEIDER-POETSCH T, MITO M, HASHIMOTO S, UDAGAWA T, KOHNO K,

- YOSHIDA M, MISHIMA Y, INADA T, IWASAKI S. Genome-wide survey of ribosome collision[J]. *Cell Reports*, 2020, 31(5): 107610.
- [34] 郑丽玉, 姚人骐, 姚咏明. 核糖体相关质量控制与核糖体自噬研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(9): 1648-1657.
- ZHENG LY, YAO RQ, YAO YM. Update advances in ribosome-associated quality control and ribophagy[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2022, 49(9): 1648-1657 (in Chinese).
- [35] GAO YJ, ZHU YX, SUN QM, CHEN DH. Argonaute-dependent ribosome-associated protein quality control[J]. *Trends in Cell Biology*, 2023, 33(3): 260-272.
- [36] LEE ASY, BURDEINICK-KERR R, WHELAN SPJ. A ribosome-specialized translation initiation pathway is required for cap-dependent translation of vesicular stomatitis virus mRNAs[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(1): 324-329.
- [37] JIAO LJ, LIU YZ, YU XY, PAN XB, ZHANG Y, TU JC, SONG YH, LI YX. Ribosome biogenesis in disease: new players and therapeutic targets[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8: 15.
- [38] DiGIUSEPPE S, ROLLINS MG, BARTOM ET, WALSH D. ZNF598 plays distinct roles in interferon-stimulated gene expression and poxvirus protein synthesis[J]. *Cell Reports*, 2018, 23(5): 1249-1258.
- [39] WANG GM, KOUWAKI T, OKAMOTO M, OSHIUMI H. Attenuation of the innate immune response against viral infection due to ZNF598-promoted binding of FAT10 to RIG-I[J]. *Cell Reports*, 2019, 28(8): 1961-1970.e4.
- [40] SUNDARAMOORTHY E, LEONARD M, MAK R, LIAO J, FULZELE A, BENNETT EJ. ZNF598 and RACK1 regulate mammalian ribosome-associated quality control function by mediating regulatory 40S ribosomal ubiquitylation[J]. *Molecular Cell*, 2017, 65(4): 751-760.e4.
- [41] MEADE N, DiGIUSEPPE S, WALSH D. Translational control during poxvirus infection[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*, 2019, 10(2): e1515.
- [42] PARK C, WALSH D. RACK1 regulates poxvirus protein synthesis independently of its role in ribosome-based stress signaling[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(18): e0109322.
- [43] SUNDARAMOORTHY E, RYAN AP, FULZELE A, LEONARD M, DAUGHERTY MD, BENNETT EJ. Ribosome quality control activity potentiates vaccinia virus protein synthesis during infection[J]. *Journal of Cell Science*, 2021, 134(8): jcs257188.
- [44] MAIMAITIYIMING Y, YANG T, WANG QQ, FENG Y, CHEN Z, BJÖRKLUND M, WANG FD, HU CG, HSU CH, NARANMANDURA H. Heat treatment promotes ubiquitin-mediated proteolysis of SARS-CoV-2 RNA polymerase and decreases viral load[J]. *Research*, 2022, 2022: 9802969.
- [45] CHOE YJ, PARK SH, HASSEMER T, KÖRNER R, VINCENZ-DONNELLY L, HAYER-HARTL M, HARTL FU. Failure of RQC machinery causes protein aggregation and proteotoxic stress[J]. *Nature*, 2016, 531: 191-195.
- [46] RIMAL S, LI Y, VARTAK R, GENG J, TANTRAY I, LI SX, HUH S, VOGEL H, GLABE C, GRINBERG LT, SPINA S, SEELEY WW, GUO S, LU BW. Inefficient quality control of ribosome stalling during APP synthesis generates CAT-tailed species that precipitate hallmarks of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2021, 9(1): 169.
- [47] MARTIN PB, KIGOSHI-TANSHO Y, SHER RB, RAVENSCROFT G, STAUFFER JE, KUMAR R, YONASHIRO R, MÜLLER T, GRIFFITH C, ALLEN W, PEHLIVAN D, HAREL T, ZENKER M, HOWTING D, SCHANZE D, FAQEIH EA, ALMONTASHIRI NAM, MAROOFIAN R, HOULDEN H, MAZAHERI N, et al. NEMF mutations that impair ribosome-associated quality control are associated with neuromuscular disease[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 4625.
- [48] HELTON NS, MOON SL. Is bRaQCing bad? new roles for ribosome associated quality control factors in stress granule regulation[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2022, 50(6): 1715-1724.
- [49] STEIN KC, MORALES-POLANCO F, van der LIENDEN J, RAINBOLT TK, FRYDMAN J. Ageing exacerbates ribosome pausing to disrupt cotranslational proteostasis[J]. *Nature*, 2022, 601: 637-642.
- [50] ENDO R, CHEN YK, BURKE J, TAKASHIMA N, SURYAWANSHI N, HUI KK, MIYAZAKI T, TANAKA M. Dysregulation of ribosome-associated quality control elicits cognitive disorders via overaccumulation of TTC3[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2023, 120(12): e2211522120.
- [51] GAO JX, JUNG M, MAYOH C, VENKAT P,

- HANNAN KM, FLETCHER JI, KAMILI A, GIFFORD AJ, KUSNADI EP, PEARSON RB, HANNAN RD, HABER M, NORRIS MD, SOMERS K, HENDERSON MJ. Suppression of ABCE1-mediated mRNA translation limits N-MYC-driven cancer progression[J]. *Cancer Research*, 2020, 80(17): 3706-3718.
- [52] COSTANTINI S, CAPONE F, POLO A, BAGNARA P, BUDILLON A. Valosin-containing protein (VCP)/p97: a prognostic biomarker and therapeutic target in cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(18): 10177.
- [53] GAO P, HAO JL, XIE QW, HAN GQ, XU BB, HU H, SA NE, DU XW, TANG HL, YAN J, DONG XM. PELO facilitates PLK1-induced the ubiquitination and degradation of Smad4 and promotes the progression of prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2022, 41: 2945-2957.
- [54] GAO MY, YANG XY, WU YH, WANG JQ, HU XY, MA ZR, ZHOU JH. Analysis for codon usage bias in membrane anchor of nonstructural protein 5A from BVDV[J]. *Journal of Basic Microbiology*, 2023, 63(10): 1106-1114.
- [55] JIN L, GAO H, CAO XA, HAN SY, XU L, MA ZR, SHANG YJ, MA XX. Significance and roles of synonymous codon usage in the evolutionary process of *Proteus*[J]. *Journal of Basic Microbiology*, 2020, 60(5): 424-434.
- [56] MA XX, MA P, CHANG QY, LIU ZB, ZHANG DR, ZHOU XK, MA ZR, CAO X. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* to its natural hosts by synonymous codon and amino acid usage[J]. *Journal of Basic Microbiology*, 2018, 58(5): 414-424.
- [57] MA XX, FENG YP, BAI JL, ZHANG DR, LIN XS, MA ZR. Nucleotide composition bias and codon usage trends of gene populations in *Mycoplasma capricolum* subsp. *capricolum* and *M. agalactiae*[J]. *Journal of Genetics*, 2015, 94(2): 251-260.
- [58] MA XX, WANG YN, CAO XA, LI XR, LIU YS, ZHOU JH, CAI XP. The effects of codon usage on the formation of secondary structures of nucleocapsid protein of peste des petits ruminants virus[J]. *Genes & Genomics*, 2018, 40(9): 905-912.
- [59] MA XX, CHANG QY, MA P, LI LJ, ZHOU XK, ZHANG DR, LI MS, CAO X, MA ZR. Analyses of nucleotide, codon and amino acids usages between peste des petits ruminants virus and rinderpest virus[J]. *Gene*, 2017, 637: 115-123.
- [60] MA XX, MA P, CHANG QY, LI LJ, ZHOU XK, ZHANG DR, LI MS, CAO X, MA ZR. The analyses of relationships among nucleotide, synonymous codon and amino acid usages for E2 gene of bovine viral diarrhea virus[J]. *Gene*, 2018, 660: 62-67.
- [61] 李易聪, 蒲飞洋, 王慧慧, 程燕, 李倬, 马忠仁, 周建华. 同义密码子使用偏嗜性对 mRNA 半衰期及翻译调控的影响[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(3): 882-892.
- LI YC, PU FY, WANG HH, CHENG Y, LI Z, MA ZR, ZHOU JH. Effects of synonymous codon usage bias on mRNA half-life and translational regulation[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2022, 38(3): 882-892 (in Chinese).
- [62] 蒲飞洋, 李易聪, 王慧慧, 冯茜莉, 李倬, 马忠仁, 周建华. 同义密码子使用模式对蛋白产物表达及构象形成的影响[J]. *中国生物工程杂志*, 2022, 42(3): 91-98.
- PU FY, LI YC, WANG HH, FENG XL, LI Z, MA ZR, ZHOU JH. Effects of synonymous codon usage patterns on protein product expression and conformation formation[J]. *China Biotechnology*, 2022, 42(3): 91-98 (in Chinese).
- [63] 冯茜莉, 王慧慧, 汪梦竹, 赵泽阳, 周建华. 同义密码子通过精微翻译选择机制实现对基因的表达调控[J]. *微生物学报*, 2022, 62(10): 3681-3695.
- FENG XL, WANG HH, WANG MZ, ZHAO ZY, ZHOU JH. Regulation of fine-tuning translation selection mediated by synonymous codon usage for gene expression[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(10): 3681-3695 (in Chinese).