

文章编号: 1004-0374(2010)07-0703-07

mRNA 出核转运及其偶联网络

迟斌凯, 朱长兰, 王庆亮, 王兰甜, 程 红*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所,
中国科学院分子生物学国家重点实验室, 上海 200031)

摘要: 真核细胞中, 编码蛋白质基因的表达是一个复杂的、分步骤进行的过程, 这个过程从转录和新生 pre-mRNA 的核内加工开始, 经过正确加工的成熟 mRNA 从加工位点释放, 出核转运后在细胞质内翻译成蛋白质。mRNA 出核转运是基因表达中的关键步骤, 由进化上高度保守的特定蛋白质介导完成。mRNA 出核与转录和 mRNA 加工步骤密切偶联, 这样的偶联可以提高基因表达的有效性和准确性。

关键词: mRNA 出核; 偶联; 基因表达; TREX

中图分类号: Q522.2; Q786 **文献标识码:** A

mRNA export and its coupling in gene expression

CHI Bin-kai, ZHU Chang-lan, WANG Qing-liang, WANG Lan-tian, CHENG Hong*

(State Key Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for
Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: In eukaryotes, the expression of protein-coding genes is a complex stepwise process, which begins with transcription and processing of nascent transcripts in the nucleus. Upon maturation, the mature mRNAs are then released from the processing site and exported into the cytoplasm for translation into proteins. mRNA export is a critical step in gene expression, which involves a specific cellular machinery that is highly conserved from yeast to humans. mRNA export is coupled to transcription and mRNA processing steps, and this extensive coupling may enhance the efficiency and fidelity of gene expression.

Key words: mRNA export; coupling; gene expression; TREX

真核细胞的一个重要特征就是核膜将细胞划分为细胞核和细胞质两个部分。遗传信息从 DNA 传递到 RNA 的过程(转录)和从 RNA 传递到蛋白质的过程(翻译)被分隔在这两个不同的区域中。因此, 在翻译之前, 信使 RNA (mRNA) 必须从细胞核转运到细胞质。mRNA 出核并不仅指 mRNA 穿过核膜孔的一个简单过程, 而是伴随转录和 mRNA 加工, mRNP (messenger ribonucleoprotein) 复合体的形成、锚定以及穿过核膜孔复合体(nuclear pore complex, NPC)并最终定向释放到细胞质的整个过程^[1]。因此, 研究 mRNA 出核也离不开对基因表达全过程的整体考虑。近年的研究表明, 原来被认为独立的基因表达各个步骤通过一个极为复杂的网络, 高度协同、相互偶联和依赖^[2, 3]。这种紧密偶联包括染色质重塑和

转录、共转录的 mRNA 加工、mRNA 出核和翻译等基因表达的几乎所有步骤。另外, mRNP 组分的重塑伴随 mRNA 从新生到降解的整个生命过程。mRNA 出核转运与转录和 mRNA 的核内加工步骤通过参与这些步骤的蛋白质机器之间的相互作用密切偶联, 从而保证经过正确加工的 mRNA 以最高的效率出核转运, 而存在加工错误的 mRNA 则被滞留在核内并最终被降解^[4-8]。

收稿日期: 2010-05-10

基金项目: 中国科学院“百人计划”(20080HTP03);
上海市浦江人才项目(09PJ1411300); 国家自然科学基金面上项目(30970583)

*通讯作者: E-mail: hcheng@sibs.ac.cn

mRNA 出核由核膜上的无数个 NPC 来完成。NPC 由一种称为 nucleoporin 的蛋白所组成, 并分为中央孔、核篮和胞质纤维三部分结构。核质转运是由与转运货物和 NPC 都有相互作用的出核受体介导完成的一个主动运输过程。蛋白质的核质转运中, 转运受体能够识别蛋白质上的特定信号, 与之不同, RNA 是以 RNP 复合体的形式被转运的。例如, tRNA 和 microRNA 的出核是由能特异识别它们二级结构的出核受体介导完成的。mRNA 的出核转运需要能介导 mRNA 与 mRNA 出核受体间相互作用的蛋白来完成。

1 高度保守的 mRNA 出核机器

mRNA 出核机器的核内关键成分包括 mRNA 出核受体 TAP/P15 和 transcription/export 复合体(简称 TREX), 两者都是从酵母到人高度保守的蛋白质复合体。除此之外, SR 蛋白和 RNA 解旋酶 Dbp5 也在 mRNA 出核中发挥重要作用。接下来, 本文将对这些重要的 mRNA 出核机器成分做具体介绍。

1.1 TAP/P15

TAP 与 p15(酵母 Mex67 和 Mtr2) 形成异二聚体, 在 mRNA 出核转运的过程中扮演出核受体的角色^[9-11]。TAP(酵母 Mex67p) 可以结合多聚腺苷酸化的 mRNA, 并通过其 C 端的 FG 重复序列与 NPC 组分直接相互作用^[12]。TAP/P15 在酵母、果蝇和人的 mRNA 出核过程中都是必需的^[11, 13]。尤为有趣的是, TAP/P15 是仅有的不属于 importin- β 家族的核质转运受体。

1.2 TREX

TREX 从酵母、果蝇到人, 在组成和功能上都高度保守。它由多亚基 THO 复合体、出核因子 Aly、UAP56 和功能未知蛋白 Tex1 组成。UAP56 是一个 ATP 依赖的 DEAD-box RNA 解旋酶, 在 mRNA 出核过程中必不可少^[14, 15]。然而, UAP56 参与 mRNA 出核的分子机制尚不明确, 可能与其解旋酶活性能引起 mRNP 的重塑有关。Aly 可以与 TAP 相互作用, 一直被认为是通用的 mRNA 出核的 adaptor^[12]。Aly 通过其 RRM 结构域与 mRNA 直接相互作用, 从而介导 mRNA 与 mRNA 出核受体之间的相互作用^[12, 16]。Aly 虽然在酵母中对 mRNA 的出核起着关键作用, 但在果蝇和线虫中, 对其进行 RNA 干扰并不影响大多数 mRNA 的出核^[17, 18]。这曾经被认为是除 Aly 以外存在其他 mRNA 出核 adaptor 的证据。然而, 最新研究发现, 在人细胞中沉默 Aly 会抑制

poly(A)⁺ RNA 的出核, 说明 Aly 在 mRNA 的出核过程中发挥了关键作用, 而在果蝇和线虫中的现象可能由于基因沉默不完全导致^[19]。

酵母的 THO 复合体由 Tho2、Hpr1、Mft1 和 Thp2 组成, 而人 THO 复合体由 Thoc1、Thoc2、Thoc5-7 组成^[20]。在酵母中, THO 复合体结合在转录活跃的基因上, 在转录延伸过程中发挥作用^[21, 22]。具体机制为: 酵母 THO 复合体结合并包装新生转录产物, 防止其与 DNA 模板之间形成 DNA:RNA 杂合物, 从而保证转录延伸的顺利进行^[23]。人 THO 复合体在转录和 mRNA 出核中的功能都尚不明确^[24]。另外, 在酵母、果蝇和人都存在的 TREX 组分 Tex1 的功能尚不清楚。

1.3 Dbp5

Dbp5 是一种在 mRNA 出核过程中扮演关键角色的 DEAD-box RNA 解旋酶^[25, 26]。在酵母中, Dbp5 伴随转录被招募到 mRNA 上^[27, 28], 在招募和转运 mRNA 的过程中, Dbp5 只有基本的 RNA 解旋酶活性。然而, 此活性可以被结合在胞质纤维上的辅助因子 GLE1 和 6 磷酸肌醇酯(IP6) 激活^[29, 30]。作为信号分子, IP6 可以介导信号转导通路对 mRNA 出核过程的调控^[31]。尤为重要的是, Dbp5 的解旋酶活性在胞质纤维处被激活, 从而引起 mRNP 的重塑, 并在 NPC 的胞质侧将 TAP 从 mRNP 释放^[31]。因此, 在酵母中, Dbp5 可能在 mRNP 的胞质定向释放中发挥一定的作用。

1.4 SR 蛋白

除 TREX 的组分 Aly 之外, 也有其他蛋白被提出可能是 mRNA 出核的 adaptor。然而, 迄今为止, 只有支持 SR 蛋白家族成员是一种通用的 mRNA 出核 adaptor 的证据^[32]。在后生动物中, SR 蛋白与 pre-mRNA 的外显子序列结合并招募剪接体到剪接位点^[33]。剪接完成后, SR 蛋白仍与 spliced mRNA 结合并伴随其转运到胞质^[34]。与 mRNA 出核因子一样, SR 蛋白也在核质间穿梭, 并可以通过与 TAP 之间的相互作用介导 mRNA 出核^[35]。SR 蛋白的丝氨酸可以被磷酸化, 其磷酸化状态在剪接过程中被调控^[34]。最近有证据表明, SR 蛋白的磷酸化也参与调控其与 TAP 和 mRNA 之间的相互作用。具体来说, 低磷酸化 SR 蛋白与 mRNA 和 TAP 结合, 因此 SR 蛋白的脱磷酸化被认为是其区分 pre-mRNA, 而只促进 mRNA 出核的一种机制^[36]。

有证据表明, SR 蛋白的磷酸化状态调控其与 mRNA 及 mRNA 出核受体间相互作用的机制在进化

上保守。在酵母中, Npl3 是一种 SR-like 核质穿梭蛋白, 它虽然不在 mRNA 剪接中起作用, 却在 mRNA 出核中发挥重要作用^[37]。核定位脱磷酸酶 Glc7p 也是 mRNA 出核的必需因子。Glc7p 使 Npl3 脱磷酸化, 帮助 mRNA 从 3' 加工位点释放, 并促进其与 mRNA 出核受体结合^[38]。Gbp2 和 Hrb1 也是酵母中的 SR-like 蛋白, 与 Npl3 不同, 这些蛋白与 TREX 之间存在相互作用, 并需要 TREX 组分 THO 来发挥其在 mRNA 出核中的作用^[39, 40]。Gbp2 和 Hrb1 分别结合在转录活跃的基因的全长序列上并与新生的转录产物结合。因此, SR-like 蛋白和 TREX 可能在 mRNA 出核中共同发挥作用^[41]。

2 mRNA 出核与转录的偶联

近年的研究表明, mRNA 出核与转录和 mRNA 的转录后加工过程广泛偶联, 这对于保证基因表达的高效性和准确性至关重要。这些偶联主要是通过参与这些过程的分子机器中蛋白质间的相互作用来实现的。在酵母中, mRNA 出核与转录直接偶联, mRNA 出核机器 TREX 在其中发挥了重要作用。这种偶联的具体机制是: 在转录过程中, THO 复合物被 RNA 聚合酶 II 招募到 DNA 模板上, 然后募集 Sub2 和 Yra1 (人 UAP56 和 Aly 的同源蛋白), 并将其传递到新生的 mRNA 上^[22], 从而完成 mRNA 出核因子的共转录招募。Yra1 则通过与 mRNA 出核受体 Mex67 的相互作用把后者招募到 mRNA 上, 并由 Mex67 介导 mRNA 出核^[12]。这样, 通过在转录过程中被招募到 mRNA 上的 TREX, mRNA 出核与转录偶联起来。Sub2 和 Yra1 的变异体也有转录延伸的障碍。显然, 这种偶联机制不仅提高了下游 mRNA 出核步骤的效率, 而且保证了上游转录的正常进行。

酵母中另一个重要的 mRNA 出核复合物 TREX-2 复合体也可能参与了 mRNA 出核与转录之间的偶联。酵母 TREX-2 复合体由 Sac3、Thp1、Sus1 和 Cdc31 组成, 这四个组分的缺失或突变都会显著抑制 mRNA 的出核。此复合体可能参与介导 mRNA 出核受体 Mex67 和 NPC 之间的相互作用^[42]。值得注意的是, 酵母 TREX-2 复合体的一个组分——Sus1, 也是进化上保守的转录激活复合物 SAGA 的组分。SAGA 具有催化组蛋白乙酰化^[43, 44]和组蛋白去泛素化^[45]的功能。在转录激活过程中, SAGA 复合物被招募到上游激活序列 (upstream activation sequences, UASs), 并促进通用转录因子 (general transcription

factors, GTFs) 募集到染色质上^[43, 46-48]。Sus1 是 SAGA 复合物去泛素化模块的重要组分, 参与了组蛋白 H2B 的去泛素化^[49]。因此, Sus1 可能把 SAGA 复合物与 TREX-2 复合体联系起来, 从而介导转录与 mRNA 出核的偶联。有研究表明, Sus1 的果蝇同源物 E(y)2 在果蝇中发挥了类似的作用^[50], 这暗示转录与 mRNA 出核之间的偶联可能也存在于高等真核生物中, 但在高等真核生物中是否存在 TREX-2 复合体及其与 SAGA 复合物之间的具体联系, 还有待进一步研究。

3 mRNA 出核与剪接的偶联

在酵母中, 95% 以上的基因不含内含子, 将 mRNA 出核与转录偶联可以保证基因表达的高效进行; 而在人中, 绝大多数基因都含有多个内含子, 这些内含子需要通过剪接切除。人 mRNA 出核若与转录偶联则会引起未经剪接的不成熟 mRNA 出核, 造成细胞功能障碍。我们的研究结果提示, 在人中, mRNA 出核与剪接直接偶联。

如上文所述, 在酵母中, TREX 的募集伴随转录进行, 从而介导酵母 mRNA 出核与转录的偶联。而在人中, TREX 组分 UAP56、Aly 和 THO 都与富集 mRNA 剪接因子的 nuclear speckle 共定位^[51]。TREX 的所有组分都存在于亲和纯化的剪接体中^[52]。这些结果说明, 人 TREX 与剪接机器之间存在相互作用。但如果 TREX 被招募到未经剪接的 pre-mRNA 上, 仍然可能导致其出核。进一步的体外实验发现, TREX 的所有组分都只选择性地结合在成熟的 mRNA 上。总结这些发现说明, TREX 是在剪接后期被招募到 mRNA 上的^[53]。剪接与转录直接偶联, 通过原位杂交实验和共聚焦显微镜的观察, Custodio 等^[54]发现, Aly 和 UAP56 与剪接体的组分在野生型 mRNA 的转录位点共定位。与之形成鲜明对比的是, 当用一个不能剪接的突变型 mRNA 进行相同的实验时, 在转录位点既没有发现剪接体的信号, 也没有发现 UAP56 和 Aly 的信号。此结果表明, 在人中, mRNA 出核与剪接直接偶联, 而与转录通过剪接间接偶联。

mRNA 与剪接之间的偶联可以显著提高 mRNA 出核的速度和效率。最初, 利用蛙卵微注射技术, 研究人员发现经正常剪接而形成的 mRNA 的出核效率显著高于与之相应的 cDNA 转录产物^[55]。进一步研究发现, 经过剪接形成的 mRNA 被组装形成一个与 cDNA 转录产物不同的 mRNP 复合物^[56], 此复合

体可以促进 mRNA 的出核并提高其稳定性。最近, Reed 实验室利用哺乳动物体细胞显微注射技术研究发现, 剪接促进 mRNA 出核的现象在哺乳动物细胞中同样存在。与人 TREX 介导 mRNA 出核与剪接之间偶联的作用一致, TREX 只与经过剪接的 mRNA 结合, 而不被招募到 cDNA 转录产物上。TREX 在剪接过程的后期被招募到 mRNA 的近 5' 端的一个区域, 此招募过程既依赖 mRNA 的 5' 帽, 又依赖剪接。TREX 与 5' 帽结合复合体(CBC)之间存在相互作用, 提示 TREX 可能被 CBC 招募到 mRNA 上。然而, 未经剪接的 cDNA 转录产物上同样有 CBC 结合, 但 TREX 却不能与 cDNA 转录产物稳定结合, 提示可能有一些剪接体组分可以稳定 TREX 与 mRNA 的结合。究竟是哪个或哪些剪接体组分在 TREX 复合体的募集或稳定中起关键作用仍不明确, 此组分还有待发现, TREX 的剪接依赖性招募的具体机制还有待阐明。

4 mRNA 出核与 3' 尾加工之间的偶联

真核细胞 mRNA 的 3' 尾加工包括切割和加多聚腺苷酸尾两个步骤。mRNA 的 3' 非翻译区特定顺式作用元件 AAUAAA 决定反应发生位点, 并招募进化上保守的蛋白复合体结合以进行切割反应和加多聚腺苷酸尾^[57, 58]。近年来, 有越来越多的研究证据表明, mRNA 出核也与 3' 尾加工偶联。

有些含内含子的基因以 cDNA 形式表达时表达量非常少, 这是由 cDNA 的转录产物不稳定和出核障碍引起的^[59, 60]。如果给 cDNA 添加内含子或某种顺式作用元件, 比如 3' 剪切位点, 转录产物在细胞质的分布会大大增加^[61, 62]。由于 3' 剪切位点的增加也会有助于 3' 端加尾反应, 提示转录物出核的增加可能来自于更有效的 3' 尾加工^[61, 63]。另外一些证据也证实了这一观点, 比如在酵母中, 缺乏加尾信号会导致报告基因的转录产物滞留在核内^[64]; 酵母的 CF I (cleavage factor I) 组分或 poly(A) 聚合酶异常导致多聚腺苷酸尾不能正常形成时, 会导致 mRNA 在核内聚集^[4]; 在哺乳动物细胞中, β -globin 报告基因的 polyadenylation 信号异常会导致转录产物滞留在核内的转录位点^[55]。如果用 ribozyme 替换报告基因的 3' 端切割信号, 在切割位点下游人为添加 poly(A) 尾, 仍然会发生 mRNA 出核障碍, 提示 3' 尾加工过程本身是 mRNA 出核必需的^[65]。流感病毒 A 的 NS1A 蛋白通过与 mRNA 3' 尾加工机器的结合作用,

可以抑制 mRNA 出核^[66]。2002 年, Hammell 等^[67]在酿酒酵母中筛选 mRNA 出核相关因子, 发现了新的与 3' 尾加工和出核均相关的蛋白。他们发现在 mRNA 出核必需因子(如 Mex67p)突变的菌株中, 3' 尾加工和转录终止均受到抑制。这一研究认为 3' 尾加工与 mRNA 出核之间是相互影响的。

mRNA 的 3' 尾加工与 mRNA 出核偶联的机制目前仍不十分清楚。在未加工完全的 mRNA 上结合的 3' 尾加工因子可能阻止了出核机器的招募或成熟 mRNP 的生成。另一种可能性是 3' 尾加工机器也可能直接介导出核因子的招募, 研究发现, 酵母中 3 种 polyadenylation 的必需成分——Hrp1、Nab2 和 Pab1^[68-70]以及哺乳动物中核内 poly(A) 尾结合蛋白 PABPN1^[71]都可以在核质穿梭, 但是并没有直接证据证明这些 3' 尾加工因子在出核中的作用。3' 尾加工因子参与 mRNA 出核可能还存在另外一种机制, 即 3' 尾加工因子与含出核信号的蛋白有相互作用, 可招募这些蛋白至 mRNA。在酵母中, Pcf11 是 mRNA 的 3' 尾加工因子 CF1A 的组分。Pcf11 伴随转录招募 Yra1, 并借助其与 Sub2 之间的相互作用将 Yra1 传递到新生的 mRNA 上, 从而将 mRNA 出核与 3' 尾加工偶联^[72]。与酵母中的偶联机制相似, 果蝇中锌指蛋白 ZC3H3 在 mRNA 的 3' 尾加工因子的释放和 3' 多聚腺苷酸尾加工上起重要作用。这些加工步骤完成以后, ZC3H3 保持与 mRNA 的结合并招募 TAP, 从而介导 mRNA 出核与 3' 尾加工的偶联^[73]。2009 年, Ruepp 等^[74]研究发现, 哺乳动物中 3' 尾加工因子 CFI_m68 在 mRNA 出核中起作用。CFI_m68 是一种核质穿梭蛋白, 在 3' 端剪切过程中发挥作用。他们证实 CFI_m68 与 mRNA 出核受体 NXF1 有相互作用, 并且沉默 CFI_m68 会抑制 mRNA 出核。这一结果给 3' 尾加工与 mRNA 出核的联系提供了直接证据。总而言之, 在酵母、果蝇和人都具有 3' 尾加工因子可以招募 mRNA 出核受体, 进而帮助 mRNA 更有效地出核。这些 3' 尾加工因子对 mRNA 出核受体的招募作用在进化上是否保守还不清楚。3' 尾加工因子依赖的 mRNA 出核受体的招募是否是 mRNA 出核与 3' 尾加工偶联的惟一机制也还有待阐明。

5 结论与展望

mRNA 出核转运是一个复杂的过程, 它和基因表达的前期过程相互交织在一起: 一些转录活跃的

基因定位到NPC附近,而mRNA出核机器伴随转录和加工招募到mRNA以确保mRNP的正确聚集和有效出核。研究mRNA出核与基因表达上下游步骤的相互关联有利于我们对基因表达的进一步认识。另外,mRNA出核过程把基因表达的核内外过程衔接了起来。以往的研究提示了mRNA加工与翻译之间的偶联,那么介于两者之间的mRNA出核过程在这种偶联中的作用还不清楚。目前,已知mRNA出核与转录和剪接之间的偶联,而mRNA出核与mRNA质量监控之间的关联有可能成为mRNA出核领域的下一个研究热点。尤为重要的是,mRNA出核通路是否存在组织或时空特异性,一些特定mRNA的出核是否受到不同信号转导通路的调控必将成为mRNA出核领域的重要研究方向。这些研究需要更多的基因组范围的研究。人类基因组测序结果揭示,mRNA仅占转录组的2%~3%,而剩余的都是非编码RNA。这些非编码RNA的出核转运通路是否与mRNA相同,若有不同,它们的机制又是什么。这些都是有待研究的RNA出核领域的重要课题。总之,mRNA出核的基本原理虽然基本清楚了,但mRNA出核领域中还有很多重要问题有待解答。

[参 考 文 献]

- [1] Carmody SR, Wente SR. mRNA nuclear export at a glance. *J Cell Sci*, 2009, 122 (Pt 12): 1933-7
- [2] Maniatis T, Reed R. An extensive network of coupling among gene expression machines. *Nature*, 2002, 416(6880): 499-506
- [3] Kohler A, Hurt E. Exporting RNA from the nucleus to the cytoplasm. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(10): 761-73
- [4] Brodsky AS, Silver PA. Pre-mRNA processing factors are required for nuclear export. *RNA*, 2000, 6(12): 1737-49
- [5] Hilleren P, Parker R. Defects in the mRNA export factors Rat7p, Gle1p, Mex67p, and Rat8p cause hyperadenylation during 3'-end formation of nascent transcripts. *RNA*, 2001, 7(5): 753-64
- [6] Lei EP, Silver PA. Intron status and 3'-end formation control cotranscriptional export of mRNA. *Genes Dev*, 2002, 16(21): 2761-6
- [7] Libri D, Dower K, Boulay J, et al. Interactions between mRNA export commitment, 3'-end quality control, and nuclear degradation. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(23): 8254-66
- [8] Zenklusen D, Vinciguerra P, Wyss JC, et al. Stable mRNP formation and export require cotranscriptional recruitment of the mRNA export factors Yralp and Sub2p by Hpr1p. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(23): 8241-53
- [9] Segref A, Sharma K, Doye V, et al. Mex67p, a novel factor for nuclear mRNA export, binds to both poly(A)+ RNA and nuclear pores. *EMBO J*, 1997, 16(11): 3256-71
- [10] Grüter P, Taberner C, von Kobbe C, et al. TAP, the human homolog of Mex67p, mediates CTE-dependent RNA export from the nucleus. *Mol Cell*, 1998, 1(5): 649-59
- [11] Santos-Rosa H, Moreno H, Simos G, et al. Nuclear mRNA export requires complex formation between Mex67p and Mtr2p at the nuclear pores. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(11): 6826-38
- [12] Strässer K, Bassler J, Hurt E. Binding of the Mex67p/Mtr2p heterodimer to FXFG, GLFG, and FG repeat nucleoporins is essential for nuclear mRNA export. *J Cell Biol*, 2000, 150(4): 695-706
- [13] Katahira J, Strässer K, Podtelejnikov A, et al. The Mex67p-mediated nuclear mRNA export pathway is conserved from yeast to human. *EMBO J*, 1999, 18(9): 2593-609
- [14] Jensen TH, Boulay J, Rosbash M, et al. The DECD box putative ATPase Sub2p is an early mRNA export factor. *Curr Biol*, 2001, 11(21): 1711-5
- [15] MacMorris M, Brocker C, Blumenthal T. UAP56 levels affect viability and mRNA export in *Caenorhabditis elegans*. *RNA*, 2003, 9(7): 847-57
- [16] Portman DS, O'Connor JP, Dreyfuss G. *YRA1*, an essential *Saccharomyces cerevisiae* gene, encodes a novel nuclear protein with RNA annealing activity. *RNA*, 1997, 3(5): 527-37
- [17] Gatfield D, Le Hir H, Schmitt C, et al. The DEXH/D box protein HEL/UAP56 is essential for mRNA nuclear export in *Drosophila*. *Curr Biol*, 2001, 11(21): 1716-21
- [18] Farny NG, Hurt JA, Silver PA. Definition of global and transcript-specific mRNA export pathways in metazoans. *Genes Dev*, 2008, 22(1): 66-78
- [19] Strasser K, Hurt E. Yralp, a conserved nuclear RNA-binding protein, interacts directly with Mex67p and is required for mRNA export. *EMBO J*, 2000, 19(3): 410-20
- [20] Chávez S, Beilharz T, Rondón AG, et al. A protein complex containing Tho2, Hpr1, Mft1 and a novel protein, Thp2, connects transcription elongation with mitotic recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *EMBO J*, 2000, 19(21): 5824-34
- [21] Rodríguez-Navarro S, Strasser K, Hurt E. An intron in the YRA1 gene is required to control Yral protein expression and mRNA export in yeast. *EMBO Rep*, 2002, 3(5): 438-42
- [22] Abruzzi KC, Lacadie S, Rosbash M. Biochemical analysis of TREX complex recruitment to intronless and intron-containing yeast genes. *EMBO J*, 2004, 23(13): 2620-31
- [23] Svejstrup J. Keeping RNA and DNA apart during transcription. *Mol Cell*, 2003, 12(3): 538-9
- [24] Rondón AG, Jimeno S, García-Rubio M, et al. Molecular evidence that the eukaryotic THO/TREX complex is required for efficient transcription elongation. *J Biol Chem*, 2003, 278(40): 39037-43
- [25] Tseng SS, Weaver PL, Liu Y, et al. Dbp5p, a cytosolic RNA helicase, is required for poly(A)+ RNA export. *EMBO J*, 1998, 17(9): 2651-62
- [26] Schmitt C, von Kobbe C, Bachi A, et al. Dbp5, a DEAD-box protein required for mRNA export, is recruited to the cytoplasmic fibrils of nuclear pore complex via a conserved in-

- teraction with CAN/Nup159p. *EMBO J*, 1999, 18(15): 4332-47
- [27] Estruch F, Cole CN. An early function during transcription for the yeast mRNA export factor Dbp5p/Rat8p suggested by its genetic and physical interactions with transcription factor IIH components. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(4): 1664-76
- [28] Zhao J, Jin SB, Björkroth B, et al. The mRNA export factor Dbp5 is associated with Balbiani ring mRNP from gene to cytoplasm. *EMBO J*, 2002, 21(5): 1177-87
- [29] Alcázar-Román AR, Bolger TA, Wente SR. Control of mRNA export and translation termination by inositol hexakisphosphate requires specific interaction with Gle1. *J Biol Chem*, 2010, 285(22): 16683-92
- [30] Weirich CS, Erzberger JP, Flick JS, et al. Activation of the DEXD/H-box protein Dbp5 by the nuclear-pore protein Gle1 and its coactivator InsP6 is required for mRNA export. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(7): 668-76
- [31] Tran EJ, Zhou Y, Corbett AH, et al. The DEAD-box protein Dbp5 controls mRNA export by triggering specific RNA: protein remodeling events. *Mol Cell*, 2007, 28(5): 850-9
- [32] Huang Y, Steitz JA. Splicing factors SRp20 and 9G8 promote the nucleocytoplasmic export of mRNA. *Mol Cell*, 2001, 7(4): 899-905
- [33] Fu XD. The superfamily of arginine/serine-rich splicing factors. *RNA*, 1995, 1(7): 663-80
- [34] Graveley BR. Sorting out the complexity of SR protein functions. *RNA*, 2000, 6(9): 1197-211
- [35] Cáceres JF, Sreaton GR, Krainer AR. A specific subset of SR proteins shuttles continuously between the nucleus and the cytoplasm. *Genes Dev*, 1998, 12(1): 55-66
- [36] Huang Y, Yario TA, Steitz JA. A molecular link between SR protein dephosphorylation and mRNA export. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(26): 9666-70
- [37] Lei EP, Krebber H, Silver PA. Messenger RNAs are recruited for nuclear export during transcription. *Genes Dev*, 2001, 15(14): 1771-82
- [38] Gilbert W, Guthrie C. The Glc7p nuclear phosphatase promotes mRNA export by facilitating association of Mex67p with mRNA. *Mol Cell*, 2004, 13(2): 201-12
- [39] Hacker S, Krebber H. Differential export requirements for shuttling serine/arginine-type mRNA-binding proteins. *J Biol Chem*, 2004, 279(7): 5049-52
- [40] Hurt E, Luo MJ, Röther S, et al. Cotranscriptional recruitment of the serine-arginine-rich (SR)-like proteins Gbp2 and Hrb1 to nascent mRNA via the TREX complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(7): 1858-62
- [41] Reed R, Cheng H. TREX, SR proteins and export of mRNA. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(3): 269-73
- [42] Fischer T, Strässer K, Rácz A, et al. The mRNA export machinery requires the novel Sac3p-Thp1p complex to dock at the nucleoplasmic entrance of the nuclear pores. *EMBO J*, 2002, 21(21): 5843-52
- [43] Cosma MP, Tanaka T, Nasmyth K. Ordered recruitment of transcription and chromatin remodeling factors to a cell cycle- and developmentally regulated promoter. *Cell*, 1999, 97(3): 299-311
- [44] Grant PA, Duggan L, Côté J, et al. Yeast Gcn5 functions in two multisubunit complexes to acetylate nucleosomal histones: characterization of an Ada complex and the SAGA (Spt/Ada) complex. *Genes Dev*, 1997, 11(13): 1640-50
- [45] Green DM, Johnson CP, Hagan H, et al. The C-terminal domain of myosin-like protein 1 (Mlp1p) is a docking site for heterogeneous nuclear ribonucleoproteins that are required for mRNA export. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 1010-5
- [46] Bhaumik SR, Green MR. SAGA is an essential *in vivo* target of the yeast acidic activator Gal4p. *Genes Dev*, 2001, 15(15): 1935-45
- [47] Larschan E, Winston F. The *S. cerevisiae* SAGA complex functions *in vivo* as a coactivator for transcriptional activation by Gal4. *Genes Dev*, 2001, 15(15): 1946-56
- [48] Swanson MJ, Qiu H, Sumibcay L, et al. A multiplicity of coactivators is required by Gcn4p at individual promoters *in vivo*. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(8): 2800-20
- [49] Köhler A, Pascual-García P, Llopis A, et al. The mRNA export factor Sus1 is involved in Spt/Ada/Gcn5 acetyltransferase-mediated H2B deubiquitinylation through its interaction with Ubp8 and Sgf11. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(10): 4228-36
- [50] Kurshakova MM, Krasnov AN, Kopytova DV, et al. SAGA and a novel *Drosophila* export complex anchor efficient transcription and mRNA export to NPC. *EMBO J*, 2007, 26(24): 4956-65
- [51] Reed R. Coupling transcription, splicing and mRNA export. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(3): 326-31
- [52] Jurica MS, Moore MJ. Pre-mRNA splicing: awash in a sea of proteins. *Mol Cell*, 2003, 12(1): 5-14
- [53] Cheng H, Dufu K, Lee CS, et al. Human mRNA export machinery recruited to the 5' end of mRNA. *Cell*, 2006, 127(7): 1389-400
- [54] Custódio N, Carvalho C, Condado I, et al. *In vivo* recruitment of exon junction complex proteins to transcription sites in mammalian cell nuclei. *RNA*, 2004, 10(4): 622-33
- [55] Custódio N, Carmo-Fonseca M, Geraghty F, et al. Inefficient processing impairs release of RNA from the site of transcription. *EMBO J*, 1999, 18(10): 2855-66
- [56] Vainberg IE, Dower K, Rosbash M. Nuclear export of heat shock and non-heat-shock mRNA occurs via similar pathways. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(11): 3996-4005
- [57] Minvielle-Sebastia L, Keller W. mRNA polyadenylation and its coupling to other RNA processing reactions and to transcription. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11(3): 352-7
- [58] Zhao J, Hyman L, Moore C. Formation of mRNA 3' ends in eukaryotes: mechanism, regulation, and interrelationships with other steps in mRNA synthesis. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1999, 63(2): 405-45
- [59] Legrain P, Rosbash M. Some cis- and trans-acting mutants for splicing target pre-mRNA to the cytoplasm. *Cell*, 1989, 57(4): 573-83
- [60] Ryu WS, Mertz JE. Simian virus 40 late transcripts lacking excisable intervening sequences are defective in both stability in the nucleus and transport to the cytoplasm. *J Virol*, 1989, 63(10): 4386-94
- [61] Huang Y, Carmichael GG. The mouse histone H2a gene

- contains a small element that facilitates cytoplasmic accumulation of intronless gene transcripts and of unspliced HIV-1-related mRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(19): 10104-9
- [62] Nesic D, Cheng J, Maquat LE. Sequences within the last intron function in RNA 3' end formation in cultured cells. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(6): 3359-69
- [63] Huang Y, Wimler KM, Carmichael GG. Intronless mRNA transport elements may affect multiple steps of pre-mRNA processing. *EMBO J*, 1999, 18(6): 1642-52
- [64] Gorsch LC, Dockendorff TC, Cole CN. A conditional allele of the novel repeat-containing yeast nucleoporin RAT7/NUP159 causes both rapid cessation of mRNA export and reversible clustering of nuclear pore complexes. *J Cell Biol*, 1995, 129(4): 939-55
- [65] Yang UC, Huang W, Flint SJ. mRNA export correlates with activation of transcription in human subgroup C adenovirus-infected cells. *J Virol*, 1996, 70(6): 4071-80
- [66] Nemeroff ME, Barabino SM, Li Y, et al. Influenza virus NS1 protein interacts with the cellular 30 kDa subunit of CPSF and inhibits 3' end formation of cellular pre-mRNAs. *Mol Cell*, 1998, 1(7): 991-1000
- [67] Hammell CM, Gross S, Zenklusen D, et al. Coupling of termination, 3' processing, and mRNA export. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(18): 6441-57
- [68] Kessler MM, Henry MF, Shen E, et al. Hrp1, a sequence-specific RNA-binding protein that shuttles between the nucleus and the cytoplasm, is required for mRNA 3' end formation in yeast. *Genes Dev*, 1997, 11(19): 2545-56
- [69] Hector RE, Nykamp KR, Dheur S, et al. Dual requirement for yeast hnRNP Nab2p in mRNA poly(A) tail length control and nuclear export. *EMBO J*, 2002, 21(7): 1800-10
- [70] Brune C, Munchel SE, Fischer N, et al. Yeast poly(A)-binding protein Pab1 shuttles between the nucleus and the cytoplasm and functions in mRNA export. *RNA*, 2005, 11(4): 517-31
- [71] Calado A, Kutay U, Kühn U, et al. Deciphering the cellular pathway for transport of poly(A)-binding protein II. *RNA*, 2000, 6(2): 245-56
- [72] Johnson SA, Cubberley G, Bentley DL. Cotranscriptional recruitment of the mRNA export factor Yral by direct interaction with the 3' end processing factor Pcf11. *Mol Cell*, 2009, 33(2): 215-26
- [73] Calado A, Kutay U, Kühn U, et al. A conserved CCCH-type zinc finger protein regulates mRNA nuclear adenylation and export. *J Cell Biol*, 2009, 185(2): 265-77
- [74] Ruepp MD, Aringhieri C, Vivarelli S, et al. Mammalian pre-mRNA 3' end processing factor CFI_m 68 functions in mRNA export. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(24): 5211-23