

STRESZCZENIE

Prawidłowy przebieg ekspresji genów wymaga precyzyjnych i ściśle kontrolowanych mechanizmów, mających na celu między innymi usuwanie uszkodzonych lub zbędnych transkryptów. Jednym z najistotniejszych procesów kontroli jakości RNA jest NMD (ang. *nonsense mediated mRNA decay*), który rozpoznaje i degraduje cząsteczki mRNA zawierające przedwczesny nonsensowny kodon powodujący zbyt wczesną terminację translacji (PTC, ang. *premature termination codon*). Usuwanie mRNA zawierających PTC zapobiega powstawaniu skróconych form białek, potencjalnie szkodliwych dla komórki. Intensywne badania ostatnich lat prowadzone we wszystkich organizmach modelowych wykazały, że kontroli NMD podlegają nie tylko wadliwe transkrypty, ale i te prawidłowe o funkcji fizjologicznej, jak i niekodujące RNA oraz geny zawierające sekwencje miRNA czy snoRNA. Wydaje się że proces NMD pełni ważną rolę w rozwoju i adaptacji organizmów na zmieniające się warunki środowiskowe poprzez regulację ekspresji genów. Ponadto, ostatnie doniesienia dotyczące identyfikacji nowych czynników białkowych niezbędnych do przebiegu mechanizmu NMD ukazują szeroką złożoność tego procesu.

WPROWADZENIE

Utrzymanie stanu homeostazy wewnątrzkomórkowej jest uwarunkowane istnieniem precyzyjnej i ściśle kontrolowanej na wielu poziomach regulacji ekspresji genów. Z powodu mutacji w sekwencji DNA lub też podczas transkrypcji czy składania genów mogą powstawać błędy w sekwencji mRNA, które są usuwane przy udziale ściśle wyspecjalizowanych mechanizmów kontroli jakości i degradacji nieprawidłowych cząsteczek RNA. Jednym z najlepiej poznanych jest NMD, który polega na wykryciu i eliminacji cząsteczek mRNA zawierających przedwczesny kodon nonsensowny - kodon przedwczesnej terminacji translacji PTC, co w rezultacie chroni komórkę przed syntezą potencjalnie szkodliwych skróconych form białek [1].

Początkowo sądzono, że NMD stanowi tylko proces kontroli jakości RNA, jednak badania transkryptomocne na wielu organizmach modelowych wykazały, że reguluje również ekspresję prawidłowych cząsteczek RNA o funkcji fizjologicznej. W zależności od organizmu poziom 5-25% wszystkich transkryptów jest regulowany pośrednio lub bezpośrednio przez NMD [2].

ROZPOZNANIE TRANSKRYPTU Z PTC

Mechanizm rozpoznawania cząsteczek mRNA, które mają być degradowane na drodze NMD nie jest do końca zrozumiany. Wydaje się, że sygnałem do rozpoczęcia NMD jest zatrzymanie rybosomu na niewłaściwie ulokowanym kodonie stop bądź zbyt wolna terminacja translacji. Najczęściej rozpoznanie transkryptów zależy od kontekstu końca 3' (3'UTR, ang. *untranslated region*), w tym ogona poli(A) i białek PABP (ang. *poly(A)-binding protein*) wiążących tę strukturę oraz przebiegu translacji. Podczas translacji prawidłowego mRNA czynniki białkowe stabilizujące niekodujący koniec 3' mRNA prawdopodobnie oddziałują ze składnikami rybosomu zatrzymanego na kodonie stop. Takie oddziaływanie wywołuje zmiany konformacyjne cząstek rybonukleoproteinowych, które stabilizują transkrypt i kierują go do kolejnych rund translacji. Zaburzenie tego oddziaływania poprzez wydłużony niekodujący koniec 3'UTR, np. u drożdży, czy w przypadku ssaków obecność intronu poniżej kodonu stop, powoduje aktywację NMD [3].

Jednym z modeli mechanizmu rozpoznania wadliwych kodonów stop jest model oparty o EJC (ang. *exon junction complex*), który to najczęściej występuje w komórkach ssaków. Wielobiałkowy kompleks EJC wiąże się do mRNA powyżej 24 par zasad łączenia ekson-ekson powstałego w wyniku wycinania intronów. Podczas prawidłowego przebiegu translacji, EJC jest swobodnie usuwany przez

Aleksandra Sulkowska✉

Izabela Wawer

Instytut Genetyki i Biotechnologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa

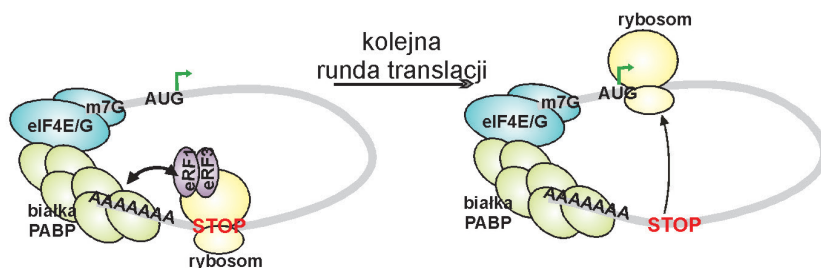
✉Instytut Genetyki i Biotechnologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Pawińskiego 5a, 02-106 Warszawa; tel.: (22) 592 22 44, e-mail: o.sulkowska@gmail.com

Artykuł otrzymano 26 czerwca 2017 r.
Artykuł zaakceptowano 24 lipca 2017 r.

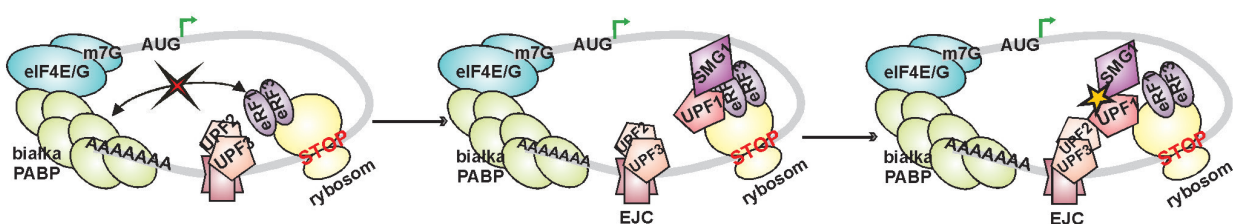
Słowa kluczowe: regulacja ekspresji genów, kontrola jakości RNA, NMD, przedwczesny kodon stop, degradacja RNA.

Wykaz skrótów: EJC (ang. *exon junction complex*) - eksonowy kompleks łącznikowy; NMD (ang. *nonsense mediated mRNA decay*) - degradacja mRNA zawierających przedwczesny kodon stop; PABP (ang. *poly(A)-binding protein*) - białka wiążące ogon poliA; PTC (ang. *premature termination codon*) - przedwczesny kodon stop; UTR (ang. *untranslated region*) - region nieulegający translacji

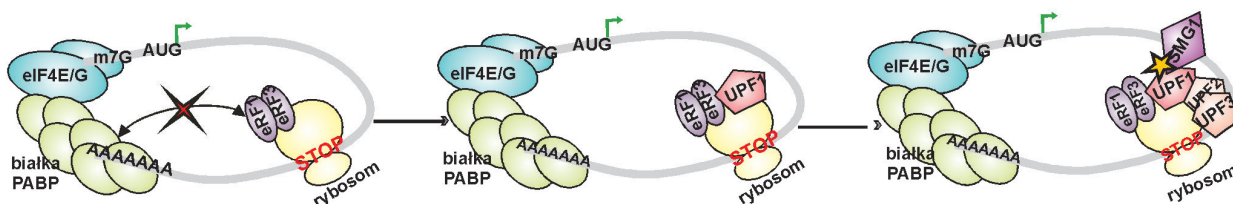
A. Prawidłowa terminacja



B. Nieprawidłowa terminacja B. Model oparty na intronach



C. Model oparty na zbyt długim 3'UTR



★ reakcja fosforylacji UPF1
 ↗ kodon start, kierunek translacji

Rycina 1. Mechanizm rozpoznawania przedwczesnego kodonu stop. A) Przebieg prawidłowej terminacji translacji B) i C) nieprawidłowa terminacja. B) Model oparty na intronach, zależy od kompleksu EJC. C) Model oparty na zbyt długim 3'UTR - *faux* 3'UTR.

rybosom. Z kolei podczas rozpoznania wadliwego transkryptu EJC zostaje zatrzymany na mRNA i stanowi platformę, na której budowany jest kompleks białek NMD. W przypadku PTC położonym 50-55 par zasad powyżej wiązania ekson-ekson, rybosom zostaje unieruchomiony wraz z czynnikami terminacji translacji eRF1 i eRF3 (ang. *eukaryotic release factor*), które nie oddziałują z PABP, co ma miejsce podczas prawidłowego przebiegu translacji (Ryc. 1). W wyniku tego procesu białka eRF1 i eRF3 mogą wiązać się z kinazą SMG1 (ang. *suppressors with morphogenetic effects on genitalia*) oraz helikazą UPF1 (ang. *Up-frame shift*), tworząc kompleks SURF (SMG1-eRF1-eRF3-UPF1 kompleks). Białka UPF2 i UPF3 obecne w kompleksie EJC tworzą fizyczne połączenie z SURF, co prowadzi do fosforylacji UPF1 przez SMG1 [4]. Reakcja ta jest kluczowym etapem i umożliwia powstanie ufosforylowanych reszt aminokwasowych, które są rozpoznawane i wiązane przez białka SMG5-SMG7

dzięki charakterystycznej domenie 14-3-3. Dotychczasowe dane wskazywały, że rozpoznanie transkryptów z PTC następuje podczas pierwszej rundy translacji, gdy mRNA wciąż jest połączone z EJC i z jądrowym kompleksem CBC (ang. *Cap binding complex*) wiążącym strukturę czapeczki (kapu). Jednak nowsze badania prowadzone w wykorzystaniu komórek ssaków ujawniły, że aktywacja NMD nie jest ograniczona tylko do pierwszej rundy translacji i zachodzi również dla mRNA z obecnym na strukturze kapu cytoplazmatycznym białkiem eIF4E [5].

Częściej w komórkach drożdżowych, ale także obecny u ssaków i w świecie roślin znany jest model NMD zależny od kontekstu sekwencji 3'UTR, nazwany *faux* 3'UTR (Ryc. 1C). Podczas prawidłowego przebiegu translacji, cytoplazmatyczne białka PABPC stabilizujące ogon poli(A) oddziałują z zatrzymanym na właściwym kodonie stop rybosomem i

czynnikami eRF3 i eRF1, co umożliwia terminację translacji i uwolnienie nowo powstałych polipeptydów. Zbyt duża odległość pomiędzy zatrzymanym rybosomem i białkami PABPC, co w konsekwencji prowadzi do utraty oddziaływania między nimi, stanowi informację o nieprawidłowościach transkrypty wywołując aktywację NMD, a następnie prowadzi do rekrutacji białek UPF i SMG [2].

BIAŁKA BIORĄCE UDZIAŁ W NMD

Mechanizm NMD jest złożonym procesem, w którym bierze udział wiele białek, znacznie więcej niż dotychczas sądzono. Główne trzy czynniki NMD to białka UPF1-3 (u *Caenorhabditis elegans* nazwane SMG2-4), które stanowią zachowany w ewolucji trimeryczny rdzeń kompleksu NMD. Pierwotnie zostały zidentyfikowane u *Saccharomyces cerevisiae*, a ich homologi występują w wszystkich badanych organizmach [2,6,7].

Głównym białkiem efektorowym, jako pierwszym rekrutowanym do zatrzymanego rybosomu na mRNA, zwierającym PTC jest helikaza UPF1. Jest białkiem głównie cytoplazmatycznym o aktywności ATPazy zależnej od RNA oraz 5'-3' helikazy zależnej ATP. U organizmów wielokomórkowych cykliczna fosforylacja i defosforylacja UPF1 zarówno na jego N-, jak i C-końcu, jest kluczowa dla przebiegu NMD. Białko UPF2 stanowi łącznik pomiędzy białkami UPF1 i UPF3, i jest zlokalizowane również głównie w cytoplazmie. Natomiast UPF3 występuje w jądrze/jąderku komórkowym i cytoplazmie. Wydaje się, że to białko przemieszcza się między tymi dwoma przedziałami komórkowymi [2]. UPF3 oddziałuje z kompleksem EJC. EJC stanowi kompleks białkowy, którego rdzeń składa się z białek eIF4A3, MAGOH/Y14 i Barentsz. Wykazano, że te białka są niezbędne do degradacji poprzez NMD transkryptów zawierających introny [9,10].

Czynniki biorące udział w NMD, w mniejszym stopniu zachowane ewolucyjnie, to białka SMG1 oraz SMG5-9. Wspomniana już wcześniej kluczowa dla NMD reakcja fosforylacji czynnika UPF1 jest przeprowadzana przez kinazę SMG1, która należy do rodziny kinaz PIKK (ang. *phosphoinositide 3-kinase (PI3-kinase)-related kinase*). SMG1 jest białkiem zarówno jądrowym, jak i cytoplazmatycznym, które oddziałuje z białkami SMG8 i SMG9 stanowiącymi regulatory tego białka. Białka SMG5, SMG6 i SMG7 posiadają domenę charakterystyczną dla białek z rodziny 14-3-3, która umożliwia oddziaływanie z ufosforylowanym białkiem UPF1 [4,10]. U zwierząt czynniki SMG5 i SMG7 tworzą heterodimer, który wiąże się do ufosforylowanego UPF1 i rekrutuje enzymy odpowiedzialne za deadenylację, usuwanie kapu i degradację cząsteczek RNA od końca 5'. Substraty NMD mogą również ulegać endonukleolitycznemu cięciu, które katalizuje SMG6. Obok fosforylacji UPF1 istotną rolę podczas inicjacji procesu NMD odgrywa także jego defosforylacja, która prawdopodobnie katalizowana jest przez fosfatazę z rodziny PP2A. Do tego etapu niezbędne są białka SMG5-7. Cykliczna fosforylacja i defosforylacja białka UPF1 konieczna jest również do dysocjacji rybosomu od RNA oraz uwolnienia czynników NMD, co umożliwia przeprowadzenie kolejnej rundy NMD [11].

NOWE CZYNNIKI NMD

Ostatnie 10 lat szeroko prowadzonych badań na różnych organizmach modelowych, w tym: komórkach ludzkich, nicieniach, muszce owocowej oraz danio pręgowanym wykazały jak bardzo mechanizm NMD jest skomplikowany i jak wiele innych czynników jest zaangażowanych w rozpoznawanie i degradację nieprawidłowych transkryptów. Jedne z pierwszych poszukiwań dodatkowych czynników NMD przeprowadzonych u nicieni za pomocą interferencji RNA pozwoliły na identyfikację nowej klasy genów SMGL (ang. *Smg lethal*), które są niezbędne do rozwoju zarodkowego oraz konieczne dla mechanizmu NMD [12]. Następnie wykazano, że homologi białka NBAS i DHX34, pełnią istotne role w NMD, zarówno w komórkach ludzkich, jak i u *Danio rerio* [12,13]. Dalsze szczegółowe badania dotyczące DHX34, helikazy RNA, pokazują że rdzeń tego białka oddziałuje z UPF1, a jedna z domen tego białka, CTD umożliwia oddziaływanie z SMG1, co prowadzi do utworzenia kompleksu DECID i kluczowej reakcji fosforylacji UPF1, w wyniku czego dochodzi do aktywacji NMD [14,15]. Ponowne zastosowanie interferencji RNA u *C. elegans* zaowocowało identyfikacją kolejnych pięciu czynników zaangażowanych w NMD, w tym jądrowej GTPazy ngp-1 (ludzki homolog GNL2), składnika kompleksu porów jądrowych npp20 (ludzki homolog SEC13) oraz specyficznego dla nicienia i muszki owocowej noah-2. Funkcja tych białek jest wciąż nieznana, jednak wykazano, że ich obecność jest niezbędna dla prawidłowego przebiegu NMD [16].

Kolejne czynniki zaangażowane w NMD zostały odkryte dzięki podejściom proteomicznym. W komórkach ludzkich jako partnerów kinazy SMG1 zidentyfikowano niezbędne do powstania kompleksu DECID białka RUVBL1 i RUVBL2 z rodziny adenosynotrifosfataz [17]. Następnie zidentyfikowano dwie heliazy RNA, DDX5/p68 i DDX17, które oddziałują z UPF3b i pełnią kluczową rolę w degradacji transkryptów z wydłużonymi rejonami 3'UTR [18]. Zastosowanie techniki PAR-CLIP (ang. *photoactivatable ribonucleoside-enhanced crosslinking and immunoprecipitation*) pozwoliło na wykrycie wiązania helikazy MOV10 z mRNA w bliskim sąsiedztwie UPF1, a badania funkcjonalne potwierdziły rolę tego czynnika w mechanizmie NMD [19]. Podejście SILAC (ang. *stable isotope labeling by/with amino acids in cell culture*) ujawniło dodatkowe czynniki NMD, w tym podjednostki eIF3 oddziałujące z UPF1 niezależnie od jego statusu fosforylacji, składniki kompleksu TREX (ang. *transcription-export complex*) oraz wiele jądrowych białek wiążących RNA i rozpoznających hiperfosforylowany UPF1 w sposób zależny od RNA [20]. Najnowsze poszukiwania za pomocą techniki BioID (ang. *proximity-dependent trans-biotinylation*) umożliwiły identyfikację czynników mniej stabilnie oddziałujących z maszyną NMD, które nie zostały wykryte za pomocą bardziej standardowych metod, w tym białka sygnałowego CRKL i czynnika inicjacji translacji EIF4A2 [21]. Natomiast u roślin zidentyfikowano białko FRY2 (ang. *C-terminal domain phosphatase-like1*), które fizycznie oddziałuje z UPF3 i eIF4A3 (składnik EJC) i uczestniczy w defosforylacji eIF4A3, a jego brak powoduje akumulację substratów NMD [22]. Funkcja większości wymienionych nowych czynników zaangażowanych w proces NMD nie jest znana

a ich coraz większa pojawiająca się ilość świadczy o tym, że mechanizm NMD jest bardzo złożony.

DEGRADACJA TRANSKRYPTÓW Z PTC

Przebieg degradacji transkryptów z PTC nie jest do końca poznany u wszystkich organizmów. U ssaków i drożdży jedną z możliwości jest endonukleolityczne cięcie zależne od rekrutacji nukleazy SMG6 przez UPF1 lub egzonukleolitycznej w wyniku przyłączenia przez UPF1 białek SMG5/SMG7 i przeprowadzanej przez egzonukleazę XRN1 w kierunku 5'-3' oraz kompleksu egzozomu w kierunku 3'-5' [2]. W drugiej ścieżce rekrutacja kompleksu CCR4-NOT przez SMG7 prowadzi do deadenytacji mRNA, a oddziaływanie ufosforylowanego UPF1 z białkiem PNRC2 inicjuje przyłączenie kompleksu DCP usuwającego kap, co prowadzi do rozkładu RNA w kierunku 5'-3'. Natomiast mechanizm rekrutacji egzozomu do substratów NMD nadal pozostaje niewyjaśniony. Wiadomo też, że degradacja transkryptów odbywa się w cytoplazmie i/lub w tak zwanych ciałkach P, w których znajdują się enzymy odpowiedzialne za usuwanie kapu, deadenytację i degradację cząsteczek mRNA [5,11]. Można twierdzić, że ścieżki degradacji nieprawidłowych mRNA są indukowane zamiennie, stąd wysoka trudność w ich zbadaniu u wszystkich organizmów.

REGULACJA EKSPRESJI GENÓW PRZEZ NMD

Transkrypty degradowane na drodze NMD można podzielić na dwie główne kategorie. Typowe transkrypty zawierające przedwczesny kodon stop wprowadzony najczęściej przez mutację nonsensowną lub przesuwającą ramkę odczytu. Tego typu mRNA mogą również powstawać podczas transkrypcji pseudogenów lub z powodu błędów w transkrypcji prawidłowych genów czy splicingu a także w procesie dojrzewania limfocytów T podczas rearanżacji genów [2]. Ponadto długie niekodujące RNA (lncRNA), geny zawierające sekwencje microRNA (miRNA) oraz małe jąderkowe RNA (snoRNA) stanowią substraty NMD [23-25], przez co NMD może pośrednio wpływać na procesy, w które są zaangażowane te grupy transkryptów.

Wykazano, że NMD uczestniczy bezpośrednio w regulacji poziomu genów. Na drodze NMD usuwane są transkrypty zawierające PTC powstałe, między innymi, w wyniku alternatywnego składowania genów. Niektóre białka, np. wiążące się do RNA, PTBP1 (ang. *polypyrimidine tract binding protein 1*), może wpływać na splicing mRNA, przez które jest kodowane, tak aby powstał transkrypt zawierający PTC, który jest rozpoznawany przez kompleks NMD i degradowany. Dzięki temu białko PTBP1 negatywnie reguluje swoją ekspresję [26]. Dane transkryptomocne oraz badania z użyciem tzw. substratów reporterowych wykazały, że poziom mRNA posiadających długie niekodujące 3' końce i/lub introny w tych rejonach są regulowane przez NMD. Transkrypty zawierające dodatkową otwartą ramkę odczytu (uORF, ang. *upstream open reading frame*) w 5'UTR również są rozpoznawane jako posiadające przedwczesny kodon stop [2]. Jednak, co ciekawe nie wszystkie geny posiadające takie cechy ulegają degradacji na drodze NMD. Wydaje się, że może istnieć kilka mechanizmów, które uniemożliwiają kompleksowi NMD rozpoznanie takich transkryptów [25].

FIZJOLOGICZNA ROLA NMD

Znaczenie mechanizmu NMD podkreśla fakt, że u myszy, muszki owocowej, danio i roślin brak głównych czynników NMD jest letalne. Wykazano, że NMD jest zaangażowany w różnorodne procesy fizjologiczne, które najlepiej zostały opisane w komórkach ludzkich. Szczególnie istotną rolę NMD pełni podczas powstawania immunoglobulin oraz receptorów limfocytów T. Alternatywne składowanie genów kodujących te białka jest odpowiedzialne za ich dużą różnorodność, jednak często prowadzi do powstawania nieproduktywnych transkryptów, które są usuwane na drodze NMD. Równie istotną funkcją NMD jest wpływ na różnicowanie się komórek macierzystych, neurogenezę czy miogenezę. Wykazano również, że NMD ma wpływ na żywotność komórek, poprzez hamowanie ekspresji genów m.in. genu GADD45α, odpowiedzialnego za hamowanie apoptozy. Ponadto obniżenie aktywności NMD poprzez fosforylację białka eIF3 prowadzi do nadekspresji genów stresowych, takich jak ATF4, ATF3, CHOP, co pozwala na adaptację organizmu na zmieniające się warunki środowiska [27]. W niewielkim stopniu biologiczna rola mechanizmu NMD została również zbadana u *Arabidopsis thaliana*, która jest związana z odpowiedzią roślin na stres biotyczny. Wykazano, że NMD jest zaangażowany w regulację ekspresji genów odpowiedzi na atak patogenu, a letalność roślin pozbawionych podstawowych białek wchodzących w skład kompleksu NMD jest spowodowany stałą ekspresją genów wyrażanych w reakcji na właśnie ten czynnik [28].

PIŚMIENNICTWO

1. Kim VN, Kataoka N, Dreyfuss G (2001) Role of the nonsense-mediated decay factor hUpf3 in the splicing-dependent exon-exon junction complex. *Science* 293: 1832-1836
2. He F, Jacobson A (2015) Nonsense-mediated mRNA Decay: degradation of defective transcripts is only part of the story. *Annu Rev Genet* 49: 14.1-14.28
3. Rebbapragada I, Lykke-Andersen J (2009) Execution of nonsense-mediated mRNA decay: what defines a substrate? *Curr Opin Cell Biol* 21: 394-402
4. Okada-Katsuhata Y, Yamashita A, Kutsuzawa K, Izumi N, Hirahara F, Ohno S (2012) N- and C-terminal Upf1 phosphorylations create binding platforms for SMG-6 and SMG-5:SMG-7 during NMD. *Nucleic Acids Res* 40: 1251-1266
5. Rufener SC, Mühlemann O (2013) eIF4E-bound mRNPs are substrates for nonsense-mediated mRNA decay in mammalian cells. *Nat Struct Mol Biol* 20: 710717
6. Leeds P, Peltz SW, Jacobson A, Culbertson MR (1991) The product of the yeast UPF1 gene is required for rapid turnover of mRNAs containing a premature translational termination codon. *Genes Dev* 5: 2303-2314
7. Pulak R, Anderson P (1993) mRNA surveillance by the *Caenorhabditis elegans* smg genes. *Genes Dev* 7: 1885-1897
8. Palacios IM, Gatfield D, St. Johnston D, Izaurralde E (2004) An eIF4A-III-containing complex required for mRNA localization and nonsense-mediated mRNA decay. *Nature* 427: 753-757
9. Shibuya T, Tange TO, Sonenberg N, Moore MJ (2004) eIF4AIII binds spliced mRNA in the exon junction complex and is essential for nonsense-mediated decay. *Nat Struct Mol Biol* 11: 346-351
10. Kerényi F, Wawer I, Sikorski PJ, Kufel J, Silhavy D (2013) Phosphorylation of the N- and C-terminal UPF1 domains plays a critical role in plant nonsense-mediated mRNA decay. *Plant J* 76: 836-848
11. Schoenberg D, Maquat LE (2012) Regulation of cytoplasmic mRNA decay. *Nat Rev Genet* 13: 246-259

12. Longman D, Plasterk RH, Johnstone IL, Cáceres JF (2007) Mechanistic insights and identification of two novel factors in the *C.elegans* NMD pathway. *Genes Dev* 21: 1075-1085
13. Anastasaki C, Longman D, Capper A, Patton EE, Cáceres JF (2011) Dhx34 and Nbas function in the NMD pathway and are required for embryonic development in zebrafish. *Nucleic Acids Res* 39: 3686-3694
14. Hug N, Longman D, Cáceres JF (2016) Mechanism and regulation of the nonsense-mediated decay pathway. *Nucleic Acids Res* 44: 1483-1495
15. Melero R, Hug N, Perrote A, Yamashita A, Cáceres JF, Llorca O (2016) The RNA helicase DHX34 functions as a scaffold for SMG1-mediated UPF1 phosphorylation. *Nat Commun* 7: 10585
16. Casadio A, Longman D, Hug N, Delavaine L, Baier RV, Alonso CR, Cáceres JF (2014) Identification and characterization of novel factors that act in the nonsense-mediated mRNA decay pathway in nematodes, flies and mammals. *Embo Rep* 16: 71-78
17. Izumi N, Yamashita A, Iwamatsu A, Kurata R, Nakamura H, Saari B, Hirano H, Anderson P, Ohno S (2010) AAA+ proteins RUVBL1 and RUVBL2 coordinate PIKK activity and function in nonsense-mediated mRNA decay. *Sci Signal* 3: ra27
18. Geißler V, Altmeyer S, Stein B, Uhlmann-Schiffler H, Stahl H (2013) The RNA helicase Ddx5/p68 binds to hUpf3 and enhances NMD of Ddx17/p72 and Smg5 mRNA. *Nucleic Acids Res* 41: 7875-7888
19. Gregersen LH, Schueler M, Munschauer M, Mastrobuoni G, Chen W, Kempa S, Landthaler M (2014) MOV10 is a 5' to 3' RNA helicase contributing to UPF1 mRNA target degradation by translocation along 3' UTRs. *Mol Cell* 54: 573-585
20. Flury V, Restuccia U, Bachi A, Mühlemann O (2014) Characterization of phosphorylation- and RNA-dependent UPF1 interactors by quantitative proteomics. *J Proteome Res* 13: 3038-3053
21. Schweingruber C, Soffientini P, Ruepp M.D, Bachi A, Mühlemann O (2016) Identification of interactions in the NMD complex using proximity-dependent biotinylation (BioID). *Plos One* 11: e0150239
22. Cui P, Chen T, Qin T, Ding F, Wang Z, Chen H, Xiong L (2016) The RNA polymerase II C-terminal domain phosphatase-like protein FIE-RY2/CPL1 interacts with eIF4AIII and is essential for nonsense-mediated mRNA decay in Arabidopsis. *Plant Cell* 28: 770-785
23. Kuriharaa Y, Matsuaia A, Hanadab K, Kawashimaa M, Ishidaa J, Morosawaa T, Tanakaa M, Kaminumac E, Mochizukic Y, Matsushimac A, Toyodac T, Shinozakib K, Sekia M (2009) Genome-wide suppression of aberrant mRNA-like noncoding RNAs by NMD in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci* 106: 2453-2458
24. Tani H, Torimura M, Akimitsu N (2013) The RNA degradation pathway regulates the function of GAS5 a non-coding RNA in mammalian cells. *Plos One* 8: e55684
25. Colombo M, Karousis ED, Bourquin J, Bruggmann R, Mühlemann O (2017) Transcriptome-wide identification of NMD-targeted human mRNAs reveals extensive redundancy between SMG6- and SMG7-mediated degradation pathways. *RNA* 23: 189-201
26. Wollerton MC, Gooding C, Wagner EJ, Garcia-Blanco MA, Smith CW (2004) Autoregulation of polypyrimidine tract binding protein by alternative splicing leading to nonsense-mediated decay. *Mol Cell* 13: 91-100
27. Nickless A, Bailis JM, You Z (2017) Control of gene expression through the nonsense-mediated RNA decay pathway. *Cell Biosci* 7: 26
28. Rayson S, Arciga-Reyes L, Wootton L, De Torres Zabala M, Truman W, Graham N, Grant M, Davies B (2012) A Role for nonsense-mediated mRNA decay in plants: pathogen responses are induced in NMD mutants. *Plos One* 7: e31917

Sense of nonsense on the guard of the mRNA quality

Aleksandra Sulkowska✉, Izabela Wawer

Institute of Genetics and Biotechnology, University of Warsaw, 5a Pawińskiego St., 02-106 Warsaw, Poland

✉e-mail: o.sulkowska@gmail.com

Key words: quality control RNA, NMD, premature termination codon, RNA degradation, gene expression regulation

ABSTRACT

The proper gene expression required precise and strictly controlled mechanisms, which allows to remove damaged and unnecessary transcripts. One of the most important quality control mechanism is Nonsense-Mediated mRNA Decay (NMD). The evolutionary conserved process prevents the production of potentially harmful proteins by eliminating aberrant mRNAs carrying premature translation termination codons (PTC). Extensive studies in yeast, *C. elegans*, flies and mammals established a whole set of additional NMD substrates, not only aberrant transcripts, but physiological mRNAs, noncoding RNAs, genes coding miRNA and snoRNA. It seems that the NMD process is related to development and response to different stresses. Moreover, recent studies regarding the identification of new protein factors involved in NMD mechanism show the wide complexity of this process.