

RBM8a 基因的基本生理功能和病理生理研究进展

邹东华¹, 吴原²

(1. 广西南宁市第一人民医院神经内科, 530022; 2. 广西医科大学第一附属医院神经内科)

[摘要] 真核生物 mRNA 的生物合成包括细胞核前体 mRNA 转录后修饰、mRNA 的出核转运以及监控过程。剪接后的 mRNA 可与外显子连接复合体结合, 外显子连接复合体(EJC)参与协调某些 mRNA 生物合成的下游步骤。作为 EJC 核心蛋白之一的 RBM8a, 与其他核心因子一起参与无义介导的 mRNA 降解以及增强翻译过程。此外, RBM8a 还参与其他的细胞进程, RBM8a 基因突变或异常表达可导致生理异常及病变。

[关键词] 外显子; 蛋白质生物合成; 突变; 生理学过程

中图分类号: R394; R329.3 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.02.032

The primary physiological function and research progress of RBM8a Zou Donghua^{*}, Wu Yuan(^{*} Department of Neurology, the First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China)

Corresponding author: Wu Yuan, Email: wuyuan90@126.com

[Abstract] The biosynthesis of eukaryotic mRNA includes post-translational modification of nuclear precursor mRNA, nuclear translocation and monitoring of mRNA. The spliced mRNA can combine with Exon-Junction complex (EJC), and EJCs are involved in coordinating the downstream steps of some mRNA biosynthesis. One of the EJC's core protein, RBM8a, along with other core key factors are involved in nonsense-mediated mRNA degradation and enhance the translation process. In addition, RBM8a also takes part in other cellular process. RBM8a gene mutation or abnormal expression can lead to physiological abnormalities and lesions.

[Key words] Protein biosynthesis; Exons; Mutation; Physiological processes

RNA 转录后修饰是真核基因表达的关键步骤, 其高度参与细胞分子进程中的各种过程。转录过程中, 初始的转录产物经过 5' 端加帽, 3' 端去尾剪接, 聚腺苷酸化以及剪接, 将内含子去除, 最终成为成熟的 mRNA。RNA 剪接的过程中, 一组特异的蛋白构成了外显子连接复合体 (EJC) 被装载到剪接后的 mRNA 上^[1]。EJC 参与了 mRNA 的成熟过程, 包括 mRNA 的剪接、出核转运、无义介导的 mRNA 降解 (NMD) 以及翻译。EJC 以 eIF4A III、RBM8a、果蝇 Mago nashi 基因产物的同源蛋白 MAGOH、Barentsz (BTZ) 为核心元件^[2]。一些外周蛋白参与形成 EJC 的外壳, 并且参与 mRNA 的代谢过程^[3]。NMD 作为 mRNA 的监控通路, 其降解含有提前终止密码

子 (PTC) 的异常 mRNA^[4-5], Upf3 与 Upf2 将 Upf1 结合至 EJC, 其与上游的核糖体相互作用触发 NMD^[6]。

全基因组分析指出, EJC 不仅结合于大多数外显子, 还结合于编码序列的非经典剪接位点以及 5' 端和 3' 端的非翻译区, EJC 与富含丝氨酸-精氨酸的剪接因子相关的蛋白多聚体能促进剪接后的 mRNA 的包装、压缩和后续 mRNA 生物合成步骤^[7]。此外, 在各种细胞生物进程中, EJC 的单独元件也能产生独特的 EJC-依赖性的功能^[8-10]。本文主要针对 RBM8a 的各种功能及其在疾病的发病机制中潜在的作用。

1 RBM8a 为 EJC 的核心蛋白之一

RBM8a 基因最初被认为是一个在 mRNA 剪接与 RNA 结合的核蛋白。从酵母到人类组织, RBM8a 及其异质二聚体伴侣 Magoh 均相当的保守, Magoh 与 RBM8a 高度亲和力的区域结合, 并且覆盖在 RBM8a 的 RNA 结合表面^[11]。大部分脊椎动物以及酵母 RBM8a 的 C-端含有 2 个连续的精氨酸/丝氨酸 (RS) 二肽。RS 二肽的磷酸化能调节 RBM8a 与其他 mRNA 生物合成因子的关联并产生相应的细

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81560205); 广西自然科学基金项目 (2012GXNSFAA276028); 广西自然科学基金项目 (2016GXNSFCA380012)

作者简介: 邹东华, 医学博士, 副主任医师, Email: danvor0922@hotmail.com

通信作者: 吴原, 医学博士, 教授, Email: wuyuan90@126.com

胞功能。例如,磷酸化的 RBM8a 并不与 NMD 因子相互作用,提示 RBM8a 的磷酸化在最初的翻译过程或在胞核中阻止非特异性的 NMD 复合物形成,从而对 NMD 复合物进行重塑^[12]。此外,邻近 RS 二肽的精氨酸残基能被甲基化,从而拮抗 RS 二肽的磷酸化。因此,磷酸化与甲基化间的相互影响可能具有调节 RBM8a 各种功能的作用。

在 EJC 的核心区域,RBM8a 并不直接与 mRNA 结合,而是通过 eIF4A III 非序列依赖的与外显子连接,在 ATP 的作用下,2 个 eIF4A III 的 RecA 区域形成 RNA 钳与磷酸盐-核糖骨架的 6 个核苷酸相互作用^[13-14]。RBM8a-Magoh 直接与 eIF4A III 相互作用并抑制其 ATP 酶的活性,确保 EJC 核心区域与 RNA 结合的稳定性^[15]。mRNA 出核转运至胞质后,EJC 核心区域仍然与 mRNA 结合,在翻译时两者才分离,RBM8a-Magoh 随后又回收转运至胞核。

2 RBM8a 的定位

RBM8a 主要存在于核浆,主要来往于胞核与胞质。RBM8a 能单独的进出胞核,或者与 Magoh 结合的方式进出。在细胞核中,RBM8a 以及其他的 EJC 核心因子处于 RNA-蛋白复合体的中心,外面包绕着富含剪接因子的斑点,EJC 核心区域被组装至剪接后的转录产物^[16]。在胞质中,RBM8a-Magoh 与 eIF4A III 都不含有特殊 RNA 颗粒、应激颗粒以及胞质加工小体——P 小体^[17]。P 小体是胞质转化灶,内含翻译后的沉默 RNA,沉默 RNA 会被降解或重新进入翻译池中^[18]。有研究报道,某些 NMD 因子通过 P 小体回收循环,并且在 mRNA 降解中断后积聚在 P 小体中^[19]。胞质中 P 小体上的 RBM8a 相当少,但可通过阻断 NMD 复合物的分解轻微地增加^[19]。但是,RBM8a 的缺乏会阻碍 P 小体的形成或积聚,提示 RBM8a 在 P 小体的生物合成上起重要作用^[20],此外,磷酸化的 RBM8a 突变体过表达可诱导 P 小体的形成^[20]。或许阻断 RBM8a 的去磷酸化能阻止 mRNA-降解因子的回收利用,反之则导致其在 P 小体中的聚集。总之,上述研究体现出 RBM8a 的磷酸化/去磷酸化循环在重塑剪接后的 mRNA-蛋白质复合物(mRNPs)中的重要作用,且极有可能决定 mRNA 的最终结局。

3 RBM8a 在 mRNA 代谢中的主要功能

3.1 RBM8a 在 NMD 过程中的重要作用 RBM8a 与 NMD 过程中的报告 mRNA 3'非翻译区结合能诱导其降解^[21],因此,RBM8a 的缺乏会阻碍降解未成

熟的终止密码子(含有转录产物),提示 RBM8a 在 NMD 过程中具有重要作用。RBM8a-Magoh 直接与 Upf3 相互作用,形成 NMD 激活复合物。早期的研究表明,对于 RBM8a 介导的 NMD 必须有 Upf2 的参与。但是,独特的 NMD 分支通路被认为是以其他的必须辅助因子以及底物为基础^[22]。与 RNPS1 介导的 NMD 比较,RBM8a-Magoh 介导的路径可能对 Upf2 的依赖程度更轻,提示 RBM8a 在其他的 NMD 通路中作用不同^[22]。此外,有研究报道 RBM8a 也参与自动防错的 NMD 过程,该过程中 3'非翻译区的序列要长,并且对 EJC 的依赖要少^[23];然而,不管 RBM8a 与 3'非翻译区的结合,还是通过 RBM8a 增强翻译帮助实现自动防错的 NMD 都还需要进一步的研究。因此,个别的 EJC 因子可能通过与某些 NMD 因子相互作用决定某些 mRNA 的最终命运,或在应答特定细胞信号通路起作用。

3.2 RBM8a 可增强 RNA 的翻译 目前许多学者认为,剪接可增强 mRNA 表达水平,其部分机制通过 EJC 实现^[24]。EJC 在 5'端帽结合复合物介导的翻译过程中有特殊重要的作用,通过该机制可增强 NMD 过程^[25]。eIF4A III 直接与帽结合复合物依赖的翻译起始因子相互作用,以此富集翻译起始因子 eIF3 复合物,进而有利于 40S 核糖体亚单位装载至 mRNA 的 5'端 RBM8a-Magoh 与其伴侣 RBM8a-Magoh (PYM) 蛋白相互作用,该蛋白作为刺激因子,通过桥接 EJC 与 48S 转录前起始复合物,促进翻译过程^[26]。RBM8a 或 Magoh 与包含内含子的荧光素酶转录产物结合,可使增加翻译的数量。RBM8a 的缺乏可抑制剪接依赖性的翻译活化,提示其在增强翻译过程中的重要作用,且相似的效果在 eIF4A III 上也被发现。此外,MLN51 的过表达能增加翻译产物。但是,也有研究发现 RBM8a 在翻译的早期步骤中起作用,而 eIF4A III 激活翻译是在 80S 核糖体复合物的形成之后。或许 EJC 因子在促进翻译的过程中通过各种机制及调节各种特定基因起协调作用,而不是调节翻译产物的数量。有研究发现,RBM8a 能与 mRNA 5'帽结合,提示 RBM8a 可能通过与后者的相互作用,从而实现对翻译的调节^[20]。

4 RBM8a 在各种生物过程的其他功能

4.1 RBM8a 促进 PRMT5 的活性 Chuang 等^[27]研究发现,RBM8a 在促进甲基转移酶复合体的活化有新的功能。RBM8a-Magoh 二聚体能特异性地与胞质中的甲基转移酶复合物(包含 PRMT5、pICln 以及

MEP50/WD45)相互作用^[28]。PRMT5 能对称地甲基化精氨酸以及作用于各种底物,包括小核核糖核蛋白(snRNPs)体的 Sm 蛋白^[29]。在 snRNP 的合成过程中,胞质的运动神经元存活复合物有利于将甲基化的 Sm 蛋白组装至 snRNA 上。在体外,RBM8a 可增强 PRMT5 介导的 Sm 蛋白甲基化^[27]。RBM8a 的过表达可增强 Sm 蛋白甲基化及组装,该机制的实现是通过诱导包含多聚化 PRMT5 的大型甲基转移酶复合体的形成^[27]。RBM8a 参与 snRNP 生物合成的发现,提示 RBM8a 能将 snRNP 的产生与前体 mRNA 的剪接与成熟相协调,并可能对 mRNA 的表达进行精细的调整。

4.2 RBM8a 可抑制 mRNA 脱帽 RBM8a-Magoh 能特异性地与 mRNA 脱帽复合体及 mRNA 降解因子结合,但 eIF4A III 及 MLN51 无法与之结合,提示 RBM8a 具有特殊的 EJC 依赖性调节 mRNA 降解的功能^[20]。确实,RBM8a 能直接与 Dcp2 相互作用,并且在体内能抑制 Dcp2 的脱帽活性。RBM8a 的过表达能阻碍报道 mRNA 的降解^[20]。虽然机制仍然不清楚,但是不管 RBM8a 是否结合到 5'帽端,其在阻碍 mRNA 的降解过程中都是必须的。另外值得关注的是,对于帽端结合以及 mRNA 的稳定性,RBM8a 的作用类似于特异性脱帽调节因子 VCX-A。VCX-A 可能在脑发育中起作用,其缺失与智力障碍相关^[30]。初级皮层神经元的轴突与树突中均可检测出 RBM8a 的存在。脑中 RBM8a 的功能获得型突变或过表达可导致行为异常^[31]。因此,明确神经元中 RBM8a 如何调控 mRNA 监控,或 EJC 依赖或非 EJC 依赖路径的 mRNA 降解具有重要意义。

4.3 RBM8a 可调节 RNA 的可变剪接 RBM8a 及其他的某些 EJC 因子能直接地调节可变剪接,因为 EJC 核心元件装载到前体 mRNA 是在剪接完成之前,并且在后期的剪接体复合物中也可检测得到^[32]。研究表明 EJC 因子特异性地调节凋亡因子的可变剪接,从而拮抗细胞的凋亡^[3]。RBM8a 的缺乏可增强 Bcl-x, Bim, Mcl1 凋亡异构体的表达,从而促进凋亡。RBM8a 是在人间皮瘤细胞系中细胞增殖与凋亡相关基因的功能缺失筛查中发现^[33],提示 RBM8a 可能作为抗凋亡因子以及调节细胞的活性。Magoh 以及某些其他 EJC 因子可特异性的调节可变剪接 RAS/MAPK signaling 因子^[34]。但是,不管 EJC 介导的剪接调控如何实现以及是否功能上与 NMD 有关都需要进一步的研究。

4.4 RBM8a 在细胞周期控制中的作用 NMD 因子缺乏能阻碍细胞增殖并导致细胞周期退出和一些 NMD 因子调节基因组的表达,这些基因组与特殊的生物进程有关,包括细胞周期进程^[35]。敲除或沉默个别 EJC 核心因子可导致有丝分裂纺锤体缺陷以及增加 DNA 损伤^[8]。此外,Magoh 在小鼠神经干细胞的分裂以及在神经祖细胞有效中心体成熟中起特殊作用^[8]。RBM8a 的缺乏可导致 G2/M 期阻滞,随后引起凋亡,但是 RBM8a 的过表达也会导致细胞死亡^[36]。RBM8a-Magoh 有可能连同其他 mRNA 监控因子,特异性地通过与剪接耦合的 NMD 机制,调控细胞周期相关的转录产物的表达,并以此调节细胞活性。巧合的是,大部分研究报道发现,由于 NMD 靶向分子编码细胞周期抑制性因子及凋亡前体因子,NMD 衰减造成癌细胞对化疗药物更为敏感,进而诱导癌细胞凋亡^[37-38]。然而,有研究发现 RBM8a 与 Magoh 定位于中心体,提示了两者在中心体调控中的潜在作用。中心体不仅对于有丝分裂纺锤体形成至关重要,还对 G2/M 检查点控制及 DNA 损伤通路至关重要。因此,RBM8a 可能在有丝分裂进程中起重要作用或是该过程中的调节子。

5 RBM8a 在疾病生理及病理中的作用

5.1 RBM8a 与血小板减少 - 桡骨缺少综合征 (TAR) 研究显示,RBM8a 与 TAR 综合征有关^[2,39]。TAR 综合征以血小板减少与桡骨缺失为特征,其原因一部分在于 RBM8a 等位基因的缺失,该基因在染色体 1q21.1 区带编码 RBM8a 基因^[39]。需要特别指出的是,TAR 综合征患者骨髓中血小板前体数量明显减少。有研究显示,造血特异性的 Upf2 缺失导致造血干细胞的缺乏。因此,RBM8a 以及一些 NMD 因子也许特异性地调节与造血细胞增殖有关的基因表达。此外,染色体 1q21.1 近侧区基因的缺失与一系列发育,尤其是与大脑的发育迟缓有关^[40],提示 RBM8a 和/或邻近的基因在大脑发育中起重要作用。

5.2 RBM8a 在神经发育中的作用 RBM8a 缺失的 TAR 患者表现出明显的智力障碍,RBM8a 在神经元中表达提示 RBM8a 在神经发育及功能中起作用^[40]。此外,一些 EJC/NMD 因子(包括 RBM8a)拷贝数变异也能导致神经精神疾病^[31]。有研究也发现过表达小鼠齿状回的 RBM8a 可导致异常的情绪性行为。此外,RBM8a 与 mRNA 转录产物的结合可影响突触可塑性,其在培养的神经元中过表达可

影响微型兴奋性突触后电流,提示突出联系增加。诱变筛查显示 Magoh 单倍体不足可导致小头畸形,这是因为中间神经祖细胞的缺乏以及神经元的凋亡^[8]。Magoh 参与神经干细胞的分裂以及在神经发生过程中,控制小头畸形-相关蛋白的表达水平^[8]。值得注意的是, MagohB 与 Magoh 的结构相似,因而功能上也与 Magoh 相似,但其表达受到的调控方式不同^[41]。此外, RBM8a 周围的基因微缺失也与智力障碍以及小头畸形有关^[40,42],提示 RBM8a-Magoh 在神经发育中的重要作用。而 RBM8a 或 Magoh 的缺失可破坏有丝分裂纺锤体的定向与完整、染色体数量以及基因组的稳定性,这些都提示大脑发育过程中两者在神经发生和发育中的潜在作用^[8]。此外, RBM8a 与 Magoh 在中心体中的作用也有助于神经发育中神经元分裂。

有研究证实了 RBM8a 基因在神经祖细胞的增殖和分化中扮演着重要的作用。沉默 RBM8a 明显降低了神经祖细胞增殖,促进神经祖细胞分化并转移到皮质外层,沉默 RBM8a 基因还促进细胞周期退出而使皮层细胞转入分化阶段。相反,过表达 RBM8a 减少细胞分化和转移至皮质外层,并使得神经祖细胞保持在室管膜层和室管膜下层增殖,而且过表达 RBM8a 基因还抑制细胞周期退出而使皮层神经祖细胞保持在增殖阶段。这些功能研究表明过表达 RBM8a 促进增殖、抑制分化,而沉默 RBM8a 会促进神经细胞分化,抑制增殖。因此,保证 RBM8a 在一个合适的水平对胚胎大脑的发育具有十分重要的作用^[43]。

其次,通过对比与现有的精神分裂症高危因子数据库是否与 RBM8a 调节的基因有重叠。使用超几何分配分析,研究显示,阿尔茨海默病、自闭症、精神分裂症的许多高危易感基因与过表达 RBM8a 的下游基因重合^[44],此研究结果提示 RBM8a 基因与这些神经精神疾病密切相关。

5.3 RBM8a 在其他疾病中的潜在作用

系统性红斑狼疮患者体内存在 Sm 蛋白的自身抗体。抗-Sm 的自身免疫应答设计到各种 Sm 蛋白表位,包括 Sm D1 与 D3 上精氨酸-甘氨酸重复序列中被对称性二甲基化的精氨酸^[45]。Sm 蛋白甲基化上的差异可能导致了自身抗体表达与亲和性上的明显差异^[46]。因此, RBM8a 可能通过 PRMT5 介导的蛋白甲基化改变了 TAR 患者的免疫功能, RBM8a 尚可抑制 mRNA 脱帽、调节可变剪接,并通过这些机制影响转录组信息。

6 总结与展望

RBM8a 参与 mRNA 合成与翻译的诸多步骤,并可能在其他的细胞进程(如中心体控制)中起独特作用,但仍有许多问题有待进一步研究明确。

越来越多的研究发现存在各种 NMD 靶向特性,比如非典型的长序列 3' 非翻译区以及上游可读框。此外, EJC 也结合于非翻译区,如非经典的剪接位点,因此,明确非经典的 NMD 事件表现出对 EJC 复合体不同程度的依赖,还是其与 EJC 有联系,这些均具有非常重要的意义。此外,有研究表明 eIF4A III 结合至转录产物的 5' 非翻译区,并有利于转录产物的翻译。或许 RBM8a 也具有优先的靶向分子,并且通过不同机制调控它们的表达。

近期的研究发现细胞信号通路可对 NMD 产生作用。在富营养条件下, mTOR 活化的激酶 S6K1 被富集至 EJC,合成 mRNA 并促进其翻译^[47]。细胞处于应激时, NMD 普遍性的受到抑制,但是选择性的翻译可能被保持,以帮助细胞适应及生存^[48]。但仍然没有明确 EJC 元件是否被修改以及 EJC 的活性是如何被各种刺激因子调控。研究表明, RBM8a 的磷酸化/去磷酸化调节其与 NMD 机器翻译因子的相互作用。因此, RBM8a 可能是细胞信号激酶的靶向分子。但是,这些观点以及 RBM8a 的功能仍需进一步的研究以明确。

EJC 与 NMD 因子特异性地参与到细胞周期进程的控制以及维持基因的稳定性。此外,中心体元件也包括 RNA,其被认为与纺锤体相互作用,从而在干细胞的分裂过程中影响中心体的定位^[49]。RBM8a 与 Magoh 是通过与中心体 RNA 的相互作用,还是特异性的参与中心体局部 mRNA 的翻译,从而调控有丝分裂,这也仍需进一步的研究。

最后, EJC 以及 NMD 因子在神经发育疾病中的作用也需要进一步加强研究。NMD 与可变剪接密切相关,并消除异常的剪接产物以确保正确的基因表达。神经元中大量的可变剪接可能增加了其对 NMD 的敏感性。然而, RBM8a 在神经元 mRNA 表达以及在神经干细胞分裂中的特定作用,需要进一步研究。

参考文献

- [1] LE HIR H, IZARRALDE E, MAQUAT LE, et al. The spliceosome deposits multiple proteins 20-24 nucleotides upstream of mRNA exon-exon junctions [J]. *Embo J*, 2000, 19(24):6860-6869.
- [2] ALBERS CA, PAUL DS, SCHULZE H, et al. Compound in-

- heritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8a causes TAR syndrome [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(4):435-439.
- [3] MICHELLE L, CLOUTIER A, TOUTANT J, et al. Proteins associated with the exon junction complex also control the alternative splicing of apoptotic regulators [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(5):954-967.
- [4] LYKKE-ANDERSEN J, SHU MD, STEITZ JA. Human Upf proteins target an mRNA for nonsense-mediated decay when bound downstream of a termination codon [J]. *Cell*, 2000, 103(7):1121-1131.
- [5] KIM VN, KATAOKA N, DREYFUSS G. Role of the nonsense-mediated decay factor hUpf3 in the splicing-dependent exon-exon junction complex [J]. *Science*, 2001, 293(5536):1832-1836.
- [6] SCHOENBERG DR, MAQUAT LE. Regulation of cytoplasmic mRNA decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(4):246-259.
- [7] SINGH G, KUCUKURAL A, CENIK C, et al. The cellular EJC interactome reveals higher-order mRNP structure and an EJC-SR protein nexus [J]. *Cell*, 2012, 151(4):750-764.
- [8] SILVER DL, WATKINS-CHOW DE, SCHRECK KC, et al. The exon junction complex component Magoh controls brain size by regulating neural stem cell division [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(5):551-558.
- [9] TOGI S, SHIGA K, MUROMOTO R, et al. Y14 positively regulates TNF-alpha-induced NF-kappaB transcriptional activity via interacting RIP1 and TRADD beyond an exon junction complex protein [J]. *J Immunol*, 2013, 191(3):1436-1444.
- [10] CHOE J, RYU I, PARK OH, et al. eIF4A III enhances translation of nuclear cap-binding complex-bound mRNAs by promoting disruption of secondary structures in 5'UTR [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(43):E4577-4586.
- [11] FRIBOURG S, GATFIELD D, IZAURRALDE E, et al. A novel mode of RBD-protein recognition in the Y14-Mago complex [J]. *Nat Struct Biol*, 2003, 10(6):433-439.
- [12] ISHIGAKI Y, NAKAMURA Y, TATSUNO T, et al. Phosphorylation status of human RNA-binding protein 8a in cells and its inhibitory regulation by Magoh [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240(4):438-445.
- [13] ANDERSEN CB, BALLUT L, JOHANSEN JS, et al. Structure of the exon junction core complex with a trapped DEAD-box ATPase bound to RNA [J]. *Science*, 2006, 313(5795):1968-1972.
- [14] BONO F, EBERT J, LORENTZEN E, et al. The crystal structure of the exon junction complex reveals how it maintains a stable grip on mRNA [J]. *Cell*, 2006, 126(4):713-725.
- [15] BALLUT L, MARCHADIER B, BAGUET A, et al. The exon junction core complex is locked onto RNA by inhibition of eIF4A III ATPase activity [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2005, 12(10):861-869.
- [16] DAGUENET E, BAGUET A, DEGOT S, et al. Perispeckles are major assembly sites for the exon junction core complex [J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(9):1765-1782.
- [17] BAGUET A, DEGOT S, COUGOT N, et al. The exon-junction-complex-component metastatic lymph node 51 functions in stress-granule assembly [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 16):2774-2784.
- [18] DECKER CJ, PARKER R. P-bodies and stress granules: possible roles in the control of translation and mRNA degradation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(9):a012286.
- [19] FRANKS TM, SINGH G, LYKKE-ANDERSEN J. Upf1 ATPase-dependent mRNP disassembly is required for completion of nonsense-mediated mRNA decay [J]. *Cell*, 2010, 143(6):938-950.
- [20] CHUANG TW, CHANG WL, LEE KM, et al. The RNA-binding protein Y14 inhibits mRNA decapping and modulates processing body formation [J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(1):1-13.
- [21] PALACIOS IM, GATFIELD D, ST JOHNSTON D, et al. An eIF4A III-containing complex required for mRNA localization and nonsense-mediated mRNA decay [J]. *Nature*, 2004, 427(6976):753-757.
- [22] METZE S, HERZOG VA, RUEPP MD, et al. Comparison of EJC-enhanced and EJC-independent NMD in human cells reveals two partially redundant degradation pathways [J]. *Rna*, 2013, 19(10):1432-1448.
- [23] MATSUDA D, HOSODA N, KIM YK, et al. Failsafe nonsense-mediated mRNA decay does not detectably target eIF4E-bound mRNA [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(10):974-979.
- [24] WIEGAND HL, LU S, CULLEN BR. Exon junction complexes mediate the enhancing effect of splicing on mRNA expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(20):11327-11332.
- [25] MAQUAT LE, TARN WY, ISKEN O. The pioneer round of translation: features and functions [J]. *Cell*, 2010, 142(3):368-374.
- [26] DIEM MD, CHAN CC, YOUNIS I, et al. PYM binds the cytoplasmic exon-junction complex and ribosomes to enhance translation of spliced mRNAs [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(12):1173-1179.

- [27] CHUANG TW, PENG PJ, TARN WY. The exon junction complex component Y14 modulates the activity of the methylome in biogenesis of spliceosomal small nuclear ribonucleoproteins [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (11): 8722-8728.
- [28] FRIESEN WJ, WYCE A, PAUSHKIN S, et al. A novel WD repeat protein component of the methylome binds Sm proteins [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (10): 8243-8247.
- [29] MEISTER G, FISCHER U. Assisted RNP assembly: SMN and PRMT5 complexes cooperate in the formation of spliceosomal UsnRNPs [J]. *Embo J*, 2002, 21 (21): 5853-5863.
- [30] FUKAMI M, KIRSCH S, SCHILLER S, et al. A member of a gene family on Xp22.3, VCX-A, is deleted in patients with X-linked nonspecific mental retardation [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67 (3): 563-573.
- [31] NGUYEN LS, KIM HG, ROSENFELD JA, et al. Contribution of copy number variants involving nonsense-mediated mRNA decay pathway genes to neuro-developmental disorders [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22 (9): 1816-1825.
- [32] GEHRING NH, LAMPRINAKI S, HENTZE MW, et al. The hierarchy of exon-junction complex assembly by the spliceosome explains key features of mammalian nonsense-mediated mRNA decay [J]. *PLoS Biol*, 2009, 7 (5): e1000120.
- [33] SUDO H, TSUJI AB, SUGYO A, et al. Knockdown of CO-PA, identified by loss-of-function screen, induces apoptosis and suppresses tumor growth in mesothelioma mouse model [J]. *Genomics*, 2010, 95 (4): 210-216.
- [34] ASHTON-BEAUCAGE D, UDELL CM, LAVOIE H, et al. The exon junction complex controls the splicing of MAPK and other long intron-containing transcripts in *Drosophila* [J]. *Cell*, 2010, 143 (2): 251-262.
- [35] REHWINKEL J, LETUNIC I, RAES J, et al. Nonsense-mediated mRNA decay factors act in concert to regulate common mRNA targets [J]. *Rna*, 2005, 11 (10): 1530-1544.
- [36] ISHIGAKI Y, NAKAMURA Y, TATSUNO T, et al. RNA-binding protein RBM8a (Y14) and MAGOH localize to centrosome in human A549 cells [J]. *Histochem Cell Biol*, 2014, 141 (1): 101-109.
- [37] POPP MW, MAQUAT LE. Attenuation of nonsense-mediated mRNA decay facilitates the response to chemotherapeutics [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6632.
- [38] JIA J, FURLAN A, GONZALEZ-HILARION S, et al. Caspases shutdown nonsense-mediated mRNA decay during apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22 (11): 1754-1763.
- [39] KLOPOCKI E, SCHULZE H, STRAUSS G, et al. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 80 (2): 232-240.
- [40] BRUNETTI-PIERRI N, BERG JS, SCAGLIA F, et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities [J]. *Nat Genet*, 2008, 40 (12): 1466-1471.
- [41] SINGH KK, WACHSMUTH L, KULOZIK AE, et al. Two mammalian MAGOH genes contribute to exon junction complex composition and nonsense-mediated decay [J]. *RNA Biol*, 2013, 10 (8): 1291-1298.
- [42] MEFFORD HC, SHARP AJ, BAKER C, et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (16): 1685-1699.
- [43] ZOU DH, MCSWEENEY C, SEBASTIAN A, et al. A critical role of RBM8a in proliferation and differentiation of embryonic neural progenitors [J]. *Neural Development*, 2015, 10 (1): 1.
- [44] BERTRAM L, MCQUEEN MB, MULLIN K et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database [J]. *Nature genetics*, 2007, 39 (1): 17-23.
- [45] BRAHMS H, RAYMACKERS J, UNION A, et al. The C-terminal RG dipeptide repeats of the spliceosomal Sm proteins D1 and D3 contain symmetrical dimethylarginines, which form a major B-cell epitope for anti-Sm autoantibodies [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (22): 17122-17129.
- [46] BRAHMS H, MEHEUS L, DE BRABANDERE V, et al. Symmetrical dimethylation of arginine residues in spliceosomal Sm protein B/B' and the Sm-like protein LSM4, and their interaction with the SMN protein [J]. *Rna*, 2001, 7 (11): 1531-1542.
- [47] MA XM, YOON SO, RICHARDSON CJ, et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs [J]. *Cell*, 2008, 133 (2): 303-313.
- [48] GARDNER LB. Hypoxic inhibition of nonsense-mediated RNA decay regulates gene expression and the integrated stress response [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28 (11): 3729-3741.
- [49] CHICHINADZE K, LAZARASHVILI A, TKEMALADZE J. RNA in centrosomes: structure and possible functions [J]. *Protoplasma*, 2013, 250 (1): 397-405.