

18SrRNA 前体的加工及其在植物中的研究现状

项延会^{1,2}, 石东乔¹, 刘 宁², 杨维才^{1*}

(1. 中国科学院 遗传与发育生物学研究所, 北京 100081; 2. 北京师范大学 生命科学学院, 北京 100875)

摘要: 核糖体 RNA(rRNA)的转录和加工是真核生物细胞一项重要的生命活动,这一过程主要发生在核仁内。对前体 rRNA(pre-rRNA)的加工程序包括对间隔区的剪切和通过 2'-O-核糖甲基化或是假尿苷化对特定的核苷酸进行的修饰。介绍了 18S 前体 rRNA 在酵母细胞中的加工过程、主要参与因子以及在植物领域的最新研究进展。

关键词: 前体 rRNA; 18S rRNA; 核仁

中图分类号: Q943 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-3142(2006)04-0381-06

18S Pre-rRNA processing in nucleolus

XIANG Yan-hui^{1,2}, SHI Dong-qiao¹, LIU Ning², YANG Wei-cai^{1*}

(1. *Institute of Genetics and Developmental Biology, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100081, China; 2. College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China*)

Abstract: Ribosome biogenesis is one of the major cellular activities in eukaryotic cells. It takes place primarily in nucleolus. Processing of pre-rRNA is consisted of the cleavage of spacer sequence and the modification of specific rRNA nucleotides through either 2'-O-ribose methylation or pseudouridylation. Here we reviewed the biogenesis of 18S pre-rRNA in yeast and several important proteins involved, as well as the investigation of this field in plant.

Key words: pre-rRNA; 18S rRNA; nucleolus

核糖体的生物合成和组装是真核生物细胞内的一个重要过程,这一活动主要发生在核仁中(Shaw等,1995;Scheer等,1999)。在真核生物中,核糖体由两个亚基组成,一个是60S的大亚基,另一个是40S的小亚基,它们都由蛋白质和核糖体RNA(rRNA)组成。大亚基上的蛋白质在命名时都以“L”开头,而小亚基上的蛋白质则以“S”开头。40S小亚基由18S rRNA和32种核糖体蛋白组成,60S大亚基则包含5.8S、5S和25S rRNA,还有49种核糖体蛋白。

1 rRNA 的剪切与加工

到目前为止,大部分关于 rRNA 加工的研究成

果是在酵母研究过程中取得的。18S、5.8S和25S rRNA都来源于同一个rRNA重复单元(rRNA repeat unit),由一个35S初级转录产物(nascent transcript)通过一系列的加工而生成(图1)。35S转录本由RNA聚合酶I(RNA polymerase I)合成,它的序列除了包含18S、5.8S、25S rRNA序列外,还有内转录间隔区(ITS, internal transcript spacer)和外转录间隔区(ETS, external transcript spacer)。35S前体rRNA中间有两个内转录间隔区,分别位于18S与5.8S rRNA之间和5.8S与25S rRNA之间,另外,在18S rRNA的5'端和25S rRNA的3'端还分别有外转录间隔区。通常把rRNA的剪切位点以A₁, A₂, A₃, B₁, B₂等命名。35S前体rRNA的加工首先发生在A₀, A₁位点,通过这些位点的剪切可形成

收稿日期: 2005-10-12 修回日期: 2006-02-09

作者简介: 项延会(1979-),女,河南南阳市人,硕士,研究方向:植物细胞与生殖生物学。

* 通讯作者(Author for correspondence, E-mail: wcyang@genetics.ac.cn)

32S 前体 rRNA 和 18S rRNA 的 5' 末端。下一个剪切发生在 ITS1 中的 A_2 位点, 产生 20S 前体 rRNA 和 27SA₂ 前体 rRNA, 然后 20S 前体 rRNA 在位点 D 被剪切形成 40S 亚基中的 18S rRNA。27SA₂ 前体 rRNA 可通过两种不同的加工方式, 其中大部分在 A_3 和 B_2 位点被剪切, 产生 27SA₃ 前体 rRNA, 继而加工成 27SB₃; 其余部分的 27SA₂ 前体 rRNA 通过在 B_{1L} 和 B_2 位点的剪切而形成 27SB_L 前体 rRNA。无论 27SB₃ 还是 27SB_L 前体 rRNA, 都在 C_1 和 C_2 剪切, 产生成熟的 25S rRNA 和 7S_S 或 7S_L 中间物。对 7S_S 和 7S_L 中间物的加工会产生两种形式的 5.8S rRNA 即大部分是短的 5.8S_S rRNA, 它的形成依赖于位点 A_3 的剪切; 小部分是长的 5.8S_L rRNA, 它依赖于位点 B_{1L} 的剪切。

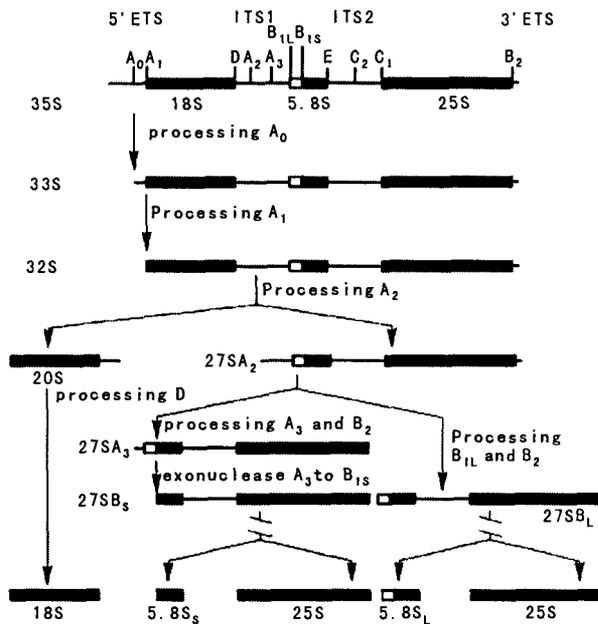


图 1 在酵母中前体 rRNA 的剪切途径, 引自文献(Weidong 等, 2003)

Fig. 1 Pre-rRNA processing pathways in *S. cerevisiae*

在酵母中有近 150 个蛋白和 80 个小核仁 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA) 参与在酵母核糖体生成过程中的后转录步骤。在 D 位点的剪切过程中, Tsr1p, Rrp10p 和 Nob1p 等蛋白都起了十分重要的作用 (Fatica 等, 2003; Gelperin 等, 2001; Vanrobays 等, 2001)。目前有研究表明依据在 ITS1 中发生剪切的位置不同, 18S rRNA 的形成可有两种不同的途径, 它既可以利用核糖体小亚基 (small subunit, SSU) 剪切体 (processome) (Dragon 等, 2002)。在 A_2 位点剪切, 也可以利用 RNA 酶一

MRP 在 A_3 位点剪切, 这两种剪切途径都可以把形成大核糖体亚单位的 rRNA (5.8S 和 28S) 和形成小核糖体亚单位的 rRNA (18S) 分离开来, 而且它们形成的 18S rRNA 也是相同的 (Jennifer 等, 2004)。

2 小核仁 RNA 的作用

rRNA 的加工和修饰需要一大批反式作用因子的参与, 包括小核仁 RNA、小核仁核糖核蛋白 (small nucleolar ribonucleoprotein, snoRNP) 复合体中的蛋白、修饰 rRNA 的酶、核酸内切酶和外切酶、RNA 连接酶和其他组成部分。有研究表明, 一些 WD40 蛋白分子在 snoRNP 的形成和组装中起着重要作用, 估计与 WD40 蛋白自身可以提供蛋白质互作平台的结构有关。真核生物核仁中含有三种 snoRNA: 内含子 C/D 框 snoRNA、H/ACA 框 snoRNA 和 MRP (mitochondrial RNA processing, 线粒体 RNA 加工) snoRNA。大多数的 snoRNA 参与了 RNA 假尿苷化和 2'-O-核糖甲基化, 也有一些 snoRNA, 如 MRP snoRNA, C/D 框 snoRNA 中的 U3 和 U14, H/ACA 框 snoRNA 中的 SnR30 和 SnR10 还参与前体 rRNA 的加工过程。U17/SnR30 是第一个被鉴定的 H/ACA 框 snoRNA, 在核仁内剪切真核生物前体 rRNA 过程中, 它的作用十分保守 (Leader 等, 1998)。内含子 C/D 框 snoRNA 有两个保守的区域, 即在 RNA 5' 末端的 C 框 (UGAUGA) 和靠近 RNA 3' 末端的 D 框 (CUGA), 而且通常与末端反向重复序列 (terminal inverted repeat) 相邻 (Vera 等, 2004)。U3、U8、U13、U14 和 U22 等 C/D 框 snoRNA 参与 18S、25S、5.8S rRNA 的加工过程 (Maxwell 等, 1995; Tollervey 等, 1997; Peculis 等, 1994; Tycowski 等, 1994; Beltrame 等, 1995; Liang 等, 1995; Cavaille 等, 1996a)。另外一些包括 U14 在内的 C/D 框 snoRNA, 具有与 18S 和 28S rRNA 互补的序列, 因而可以充当向导 RNA 分子, 标示 rRNA 的 2'-O-核糖甲基化位点 (Bachelletre 等, 1995; Cavaille 等, 1996b; Kiss 等, 1996; Enright 等, 1996)。C/D 框的 snoRNA 依赖其本身的茎环结构, 以及诸如 Gar1P 等蛋白组分的共同作用, 而保护自身不受核酸外切酶的降解。H/ACA 框 snoRNA 的保守位点 H (-ANANNA-) 和 ACA 序列对于 rRNA 的积累和加工是至关重要的, 一些蛋白分子在此位点和 snoRNA 相结合, 形成小核仁

核糖核蛋白(snoRNP)复合体。某些 H/ACA 框 snoRNA, 如 E3 和 U17, 在前体 rRNA 5'-ETS 的剪切过程中发挥作用(Enright 等, 1996); E1 和 E2 在 18S rRNA 的形成过程中起作用, E3 参与 5.8S rRNA 5'端的剪切(Mishra 等, 1997); 而维持正常的 RNA 加工和细胞生长则需要 SnR30 和 SnR10。第三类 snoRNA 中仅有一个成员, 即 MRP RNA, 它是通过与其他成分组成核蛋白颗粒—核酸酶 MRP 而起作用的(John 等, 1998)。

3 参与 18S rRNA 加工的重要蛋白因子

ENP1(Essential Nuclear Protein 1)基因是酵母 Bys 类似基因的产物(Stewart 等, 2005), 它最初是在筛选 *ost4*(*oligosaccharide transferase 4*)突变的抑制因子时发现的(Roos 等, 1994), 但在后来的一系列研究中却发现它与 OST4 的功能无关(Roos 等, 1997)。Enp1 蛋白集中在核仁, 它是高度保守的, 在所有的真核生物中都存在有它的同源物。Enp1 和 U3、U14 snoRNA 相互作用, 在 20S 前体 rRNA 到 18S rRNA 的加工过程中发挥作用。最近研究表明, 许多蛋白质都可以和 Enp1 相结合而形成复合体(Gavin 等, 2002)。ENP1 突变可以抑制在位点 A₀ 和 A₂ 的剪切, 并且能部分地阻断发生在 A₁ 位点的剪切(Weidong 等, 2003)。U3、U14、SnR10 和 SnR30、snoRNA, 以及与它们相互作用的蛋白质的突变都会影响 35S 前体 rRNA 在 A₀、A₁ 和 A₂ 位点的剪切。在体内, Enp1 和 U3、U14 相联系, 它们共同在前体 rRNA 的加工过程发挥作用(Liang 等, 1995; Sharma 等, 1999)。Grandi 等(2002)认为在 20S 前体 rRNA 形成前, Enp1 并没有被释放, 但它可能参与了之后的加工步骤或是 20S 前体 rRNA 从细胞核输出的过程。

Rrp3 是一个 DEAD 框基因(Christine 等, 1996)的编码产物, 它在 35S 前体 rRNA 初始转录本的加工和 18S rRNA 的成熟过程中起作用。Rrp3 是参与 rRNA 组装的第三个酵母 DEAD 框蛋白, 也是唯一参与 18Sr RNA 加工的 DEAD 框蛋白。正常情况下, 剪切通常发生在 A₀、A₁ 和 A₂ 位点, 但是在 *Rrp3* 缺失株系中, 剪切发生在 A₂ 和 B₁ 位点之间。Rrp3 有弱的依赖 RNA 的 ATP 酶活性, 它可以介导像 U3、U14 或是 SnR30 这样的 snoRNA 与底物之间的结构转换。因为 U3 和 U14 与

底物有互补序列, 所以 Rrp3 可能作为一种 RNA 解旋酶, 参与在 snoRNA 和底物相互作用过程中依赖 ATP 的反应。

在酵母中, Rrp5p 与 18S 和 5.8S 的合成有关。它是目前所知的唯一一个在形成 18S rRNA 和 5.8S/25S rRNA 过程中都需要的蛋白(Noor 等, 2002)。分析表明, *Rrp5* 的突变能够通过抑制位点 A₀/A₁/A₂ 的剪切而影响 18S rRNA 的生成, 或者通过抑制 A₃ 位点的剪切阻碍 5.8S rRNA 的合成。研究结果显示, Rrp5p 可能充当了一个“桥梁因子(bridging factor)”, 介导了在 A₀/A₁/A₂ 位点剪切中起作用的 snoRNPs 和在 A₃ 位点起作用的核酶 MRP 之间的相互作用(John 等, 2000)。Rrp5p 蛋白具有包含 S1 RNA 结合区在内的重复排列结构, 对于保持其功能是至关重要的。分析证明, 此蛋白的不同区域分别负责 18S 和 5.8S rRNA 加工(Venema 等, 1999; Fournier 等, 1993)。

Esf1p(Eigheteen S rRNA Fcator1)是一个在 18S rRNA 生成过程中起重要作用的核仁蛋白, 它在进化过程中十分保守。删除 Esf1p 可以阻抑 35S 前体 RNA 的剪切, 从而使 18S rRNA 显著减少, 这表明它在 A₀/A₁/A₂ 位点的剪切起着十分重要的作用(Wen-Tao 等, 2004)。它与核糖体蛋白和参与 18S rRNA 生成的蛋白都相关。它也与 U3 和 U4 snoRNA 相关, 但它不是 SSU 剪切体的核心组分。U3 snoRNA 和一些相关蛋白在 18S rRNA 的生成过程中所起的作用十分重要, 而且在前体 RNA 位于 A₀/A₁/A₂ 位点的剪切过程中它们也发挥主要的作用。SSU 剪切体是 Dragon 等(2002)最近鉴定的一个与 18S rRNA 相关的大的核仁蛋白颗粒, 它包括 U3 snoRNA 和至少 28 种蛋白。

Mpp10 是一个有特殊性质的核仁蛋白, 和核仁纤维蛋白及其他在细胞间期出现的核仁蛋白共定位, 而且可以被 M 期的激酶磷酸化。U3 snoRNP 包括一个 U3 snoRNA 和二十余种蛋白质, Mpp10 便是其中之一。U3 snoRNA 能和前体 rRNA 配对, 通过剪切后释放成熟的 18S rRNA, Mpp10 与 U3 snoRNA 结合的保守区域恰好位于 U3 snoRNA 的功能区域中心(Wormsley 等, 2001)。在酵母中, 删除 Mpp10 可以抑制在 A₀、A₁ 和 A₂ 这三个依赖 U3 的位点的剪切, 从而影响 18S rRNA 的生成, 但对 25S rRNA 的加工却没有影响(Sarah 等, 1997)。

上面我们所提到的蛋白都是在酵母中发现的,

它们在酵母中的功能已经研究得很清楚,但与植物相关研究的报道还很少。通过 BLAST 我们找出了

这些酵母蛋白质在植物中的同系物(表 1),但这些同系物的功能都尚未被详细研究。

表 1 Enp1, Rrp3, Rrp5p, ESf1p, Mpp10 在植物中的同系物
Table 1 The homologs of Enp1, Rrp3, Rrp5p, ESf1p, Mpp10 in plant

蛋白质 Protein	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	棉花 <i>Ashbya gossypii</i>	水稻 <i>Oryza sativa</i>
Enp1	At1g31660(49%)	AFL044W(74%)	OsJNBa0042H24. 8-1 (47%); OsJNBa0042H24. 8-2(55%)
Rrp3	At5g60990(70%); At1g16280(61%); At4g16630(55%); At2g33730(58%)	AAL041C(84%); AAL164C(60%)	OsJNBa0039O18(72%); OJ1477_F01.129 (64%); P0496C02. 114 (66%); P0519E12. 133(62%)
Rrp5p	At3g11964(41%)	AFR566C(69%)	P0431A02. 12(44%)
ESf1p	At3g01160(34%)	AER259W(60%)	P0681F05. 134(40%); Ozsa8578(51%)
Mpp10	At5g66540(55%); At5g27330(39%)	ACR031W(55%)	OJ1570_H12. 23(43%)

括号内数字为该基因所表达的蛋白与第一行所列蛋白的相似性

The percentage in bracket indicates the similarity of the proteins between yeast and plant

4 在植物中的研究现状

目前人们对植物中前体 rRNA 的加工机制了解甚少,只是对某些物种的 5'ETS 的剪切进行了零星的研究。植物的 snoRNA 以紧密连锁的基因簇形式排列,偶尔位于某些基因的内含子内。在植物中, snoRNA 具有三种存在形式,分别为单基因形式、多顺反子式和内含子式(Barneche 等,2000)。

通过对水稻 18S rRNA 甲基化位点的分析,在水稻的第二染色体上确定了一个新的 U14 snoRNP 的 C/D 框 snoRNA 基因簇(Jiang 等,2002)。一些保守因子,如 U3, U14, 核仁纤维蛋白,已在拟南芥和其他植物中得到鉴定。在植物的 5. 8S, 18S 和 25S rRNA 中,有 42 个 2'-O-核糖甲基化位点已经被定位,其中包含了 8 个新的位点(Brown 等,2001)。

在玉米基因组中, U14 snoRNA 与其它的小 RNA 的基因是成簇排列的,这些基因以多顺反子的形式转录成 snoRNA 前体,然后再以不同于剪切机制的方式进行加工产生成熟的 snoRNA。在 U14 基因簇中的四种 snoRNA 表现出不同的亚核仁定位(Peter 等,1998)。另外,在拟南芥中还发现了两个核仁纤维蛋白基因, *AtFib1* (*Arabidopsis thaliana* *Fibrillar*in 1) 和 *AtFib2* (*Arabidopsis thaliana* *Fibrillar*in 2), 它们编码的核仁纤维蛋白几乎相同,而且和其他真核生物中的核仁纤维蛋白一样保守。*AtFib1* 和 *AtFib2* 蛋白的功能和酵母的 Nop1p (nucleolar protein fibrillar)in) 相近,它们可以使 *Nop1* 缺失突变体的表型得到恢复。Nop1p 是 SSU

剪切体的组成部分之一(Fournier 等,1993),它也是包括 U3 和 U14 在内的 C/D 框 snoRNP 的一个核心组分。另外人们又发现有两种不同形式的 C/D 框 snoRNA, U60. 1f 和 U60. 2f, 位于 *AtFib1* 和 *AtFib2* 的第五个内含子中(Barneche 等,2000)。

最近的研究成果确定了一些十字花科植物的前体 rRNA 在 5'ETS 的初始剪切位点 P 点。在萝卜中, 5'ETS 的前体 rRNA 剪切的信号 P 位点位于 A¹²³B 基因簇下游的 UUUUCGCGC 区域内,其中 A¹、A²、A³ 和 B 四个基序(motif)都富含 UUUUCG 序列。对比发现除了拟南芥的 P 位点上游有一个 1083bp 的插入片段外, P 位点的结构和位置在所有的十字花科植物中都是非常保守的(Gruendler 等,1991)。在拟南芥中,绝大多数产生 35S 前体 rRNA 的重复单位中都含有这样一个 1 083bp 的插入序列,但是这并不影响在 P 位点的准确剪切(Julio 等,2004)。对拟南芥突变体 *swa1* 的研究表明 SWA1 很有可能参与了 18S 前体 rRNA 在核仁中的剪切过程,从而影响雌配子体发育过程中的有丝分裂的正常进行(Shi 等,2005)。

Angus Lamond 和 Matthias Mann 实验室通过对人类核仁蛋白质组的分析已鉴定了 692 种蛋白质,通过对拟南芥蛋白质组的分析目前鉴定了 217 种核仁蛋白质,在 2004 年 10 月这些拟南芥的核仁蛋白质的资料已在国际互联网上公布,网址 <http://bioinf.scri.sari.ac.uk/cgi-bin/atnopdb/>(John 等,2005)。其中的 141 种(65%)拟南芥蛋白质在人类蛋白质数据组中存在同源物,68 种蛋白质在人类数据组中没有同源序列。26 种(12%)拟南芥核仁蛋白是植物所特有的部分见表 2, 9 种拟南芥核仁蛋白

质虽然在人类蛋白质组具有同源产物,但这些蛋白质并不存在于人类细胞的核仁中。

表 2 拟南芥中植物所特有的核仁蛋白
Table 2 Plant-specific nucleolar proteins in *Arabidopsis*

基因 Locus	拟南芥基因描述 <i>Arabidopsis</i> gene descriptor	蛋白分类 Protein classification
At1g02140	Mago Nashi 相关蛋白(Mago Nashi-related protein)	
At1g16610	富含精氨酸/丝氨酸的蛋白(Arginine/serine-rich protein)	外显子连接复合体(Exon junction complex)
At1g51510	Y14	
At5g37720	RNA 和输出因子结合蛋白(RNA and export factor binding protein, Aly/Ref)	
At4g39260	富含甘氨酸的 RNA 结合蛋白(Glycine-rich RNA binding protein, AtGRP8)	RNA 和核苷结合蛋白(RNA and nucleotide binding proteins)
At5g04280	富含甘氨酸的 RNA 结合蛋白(Glycine-rich RNA binding protein, hnRNP-G)	
At1g24310	表达蛋白(Expressed protein)	核孔复合体(Nuclear pore complex)
At2g30050	Transducin/WD-40 蛋白家族(Transducin/WD-40 protein family)	内质网蛋白(ER)
At2g30620	组蛋白 H1(Histone H1)	DNA 互作蛋白(DNA interacting protein)
At3g16950	质体的二氢硫辛酰胺脱氢酶 1, (Dihydrolipoamide dehydrogenase 1, plastidic, ptlpl1)	细胞器蛋白(Organellar)
At5g35530	40S 核糖体蛋白 S3(40S ribosomal protein S3, RPS3C)	核糖体蛋白(Ribosomal protein)
At4g01850	S 腺苷甲硫氨酸合成酶 2(S-adenosylmethionine synthetase 2)	待定(Undefined)
At1g54060	表达蛋白(Expressed protein)	
At1g54850	表达蛋白(Expressed protein)	
At5g64680	表达蛋白(Expressed protein)	
At4g25210	表达蛋白(Expressed protein)	植物特有的未知蛋白(Unknown Plant-specific)
At2g21870	ATP 合成酶相关蛋白(ATP synthase-related)	
At4g37870	磷酸烯醇丙酮酸羧化酶(ATP)相关蛋白(Phosphoenolpyruvate carboxykinase(ATP)-related protein)	
At5g03740	锌指结构(C2H2)蛋白家族(Zinc finger(C2H2)type family protein)	

5 结语与展望

在近十年里,利用酵母为实验材料,鉴定了许多 snoRNA 和 snoRNP,并且对于 rRNA 在酵母细胞中的剪切和加工机制有了清晰的了解。相比较而言,在植物中所进行的研究仍有待于深入。虽然已经在拟南芥中鉴定出了 217 种核仁蛋白质,但是仍有许多蛋白的功能未知。这些蛋白的真实面目是什么,它们在植物发育过程中发挥着什么作用,另外这 217 种蛋白中哪些真正在 rRNA 加工过程中发挥作用,它们以何种形式与 snoRNA 相联系以及它们在哪些位点对前体 rRNA 进行剪切等关键的问题尚需探索。

参考文献:

- Bachellerie J P, Michot-B, Nicoloso M, *et al.* 1995. Antisense snoRNAs: a family of nucleolar RNAs with long complementarities to rRNA[J]. *Trends Biochem. Sci.*, **20**: 261-264.
- Barneche-F F, Steinmetz M, Echeverria. 2000. Fibrillarin genes encode both a conserved nucleolar protein and a novel

- small nucleolar RNA involved in ribosomal RNA methylation in *Arabidopsis thaliana*[J]. *J Biol Chem*, **275**: 27 212-27 220.
- Beltrame M, Tollervey D. 1995. Base-pairing between U3 and the pre-ribosomal RNA is required for 18S rRNA synthesis [J]. *EMBO J*, **14**: 4 350-4 356.
- Brown J W, Clark G P, Leader D J, *et al.* 2001. Multiple snoRNA gene clusters from *Arabidopsis*[J]. *RNA*, **7**: 1 817-1 832.
- Cavaille J, Hadjiolov A A, Bachellerie J P. 1996a. Processing of mammalian rRNA precursors at the 3' end of 18S rRNA: Identification of cis-acting signals suggests the involvement of U13 small nucleolar RNA[J]. *Eur J Biochem*, **242**: 206-213.
- Cavaille J, Nicoloso M, Bachellerie J P. 1996b. Targeted ribosome methylation of RNA in vivo directed by tailored antisense RNA guides[J]. *Nature*, **383**: 732-735.
- Christine L O'Day, Finny Chavanikamannil, John Abelson. 1996. 18S rRNA processing requires the RNA helicase-like protein Rrp3[J]. *Nucleic Acid Research*, **24**: 3 201-3 207.
- Dragon F, Gallagher JE, Compagnone-Post PA, *et al.* 2002. A large nucleolar U3 ribonucleoprotein required for 18S ribosomal RNA biogenesis[J]. *Nature*, **417**: 967-970.
- Enright C A, Maxwell E S, Sollner Webb B. 1996. 5' ETS rRNA processing facilitated by four small RNAs: U14, E3, U17 and U3[J]. *RNA*, **2**: 1 094-1 099.
- Fatica A, Oeffinger M, Dlakic M, *et al.* 2003. Nob1p is required for cleavage of the 3' end of 18S rRNA[J]. *Mol Cell*

- Biol*, **23**:1 798—1 807.
- Fournier MJ, Maxwell ES. 1993. The nucleolar snRNAs: catching up with the spliceosomal snRNAs[J]. *Trends Biochem Sci*, **18**(4):131—135.
- Gelperin D L, Horton J, Beckman, *et al.* 2001. Bms1p, a novel GTP binding protein, and the related Tsr1p are required for distinct steps of 40S ribosome biogenesis in yeast[J]. *RNA*, **7**:1 268—1 283.
- Gavin A C, Bosche M, Krause R, *et al.* 2002. Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes[J]. *Nature*, **415**:141—147.
- Grandi P, Rybin V, Bassler J, *et al.* 2002. 90S pre-ribosomes include the 35S pre-rRNA, the U3 snoRNP and 40S subunit processing factors but predominantly lack 60S synthesis factors[J]. *Mol Cell*, **10**:105—115.
- Gruendler P I, Unfried K, Pascher D, *et al.* 1991. rDNA intergenic region from *Arabidopsis thaliana*. Structural analysis, intraspecific variation and functional implications[J]. *J Mol Biol*, **221**:1 209—1 222.
- Jennifer E G, Gallagher Susan J, Baserga. 2004. Two-hybrid Mpp10p interaction-defective Imp4 proteins are not interaction defective in vivo but do confer specific pre-rRNA processing defects in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Nucleic Acids Research*, **32**:1 404—1 413.
- Jiang G, Chen X, Li W, *et al.* 2002. Identification and characterization of a novel U14 small nucleolar RNA gene cluster in *Oryza sativa*[J]. *Gene*, **10**:187—196.
- John W S, Brown, Peter J Shaw. 1998. Small nucleolar RNAs and pre-rRNA processing in plants[J]. *The Plant Cell*, **10**: 649—657.
- John W S, Brown, Peter J. 2000. Shaw. Bypassing the rRNA processing endonucleolytic cleavage at site A₂ in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *RNA*, **6**:1 498—1 508.
- John W S, Brown, Peter J Shaw, *et al.* 2005. *Arabidopsis* nucleolar protein database (AtNoPDB)[J]. *Nucleic Acids Research*, **33**:D633—D636.
- Julio Sáez-Vasquez, David Caparros-Ruiz, Fredy Barneche, *et al.* 2004. A plant snoRNP complex containing snoRNAs, fibrillarins, and nucleolin-like proteins is competent for both rRNA gene binding and pre-rRNA processing *in vitro* [J]. *Mol Cell Biol*, **24**:7 284—7 297.
- Kiss-La' szlo' Z, Henry Y, Bachellerie J P, *et al.* 1996. Site-specific ribose methylation of preribosomal RNA: a novel function for small nucleolar RNAs[J]. *Cell*, **85**:1 077—1 088.
- Leader D J, Clark G P, Boag J, *et al.* 1998. Processing of vertebrate box C/D small nucleolar RNAs in plant cells[J]. *Eur J Biochem*, **253**(1):154—60.
- Liang W Q, Fournier M J. 1995. U14 base-pairs with 18S rRNA: a novel snoRNA interaction required for rRNA processing[J]. *Genes Dev*, **9**:2 433—2 443.
- Maxwell E S, Fournier M J. 1995. The small nucleolar RNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, **35**:897—934.
- Mishra R K, Eliceiri G L. 1997. Three small nucleolar RNAs that are involved in ribosomal RNA precursor processing [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **94**:4 972—4 977.
- Noor A, Eppens, Alex W, *et al.* 2002. Deletions in the S1 domain of Rrp5p cause processing at a novel site in ITS1 of yeast pre-rRNA that depends on Rex4p[J]. *Nucleic Acids Research*, **30**:4 222—4 231.
- Peculis B A, Steitz J A. 1994. Sequence and structural elements critical for U8 snRNP function in *Xenopus* oocytes are evolutionarily conserved[J]. *Genes & Dev*, **8**:2 241—2 255.
- Peter J, Shaw I, Alison F, *et al.* 1998. Localization and processing from a polycistronic precursor of novel snoRNAs in maize[J]. *J Cell Sci*, **111**:2 121—2 128.
- Roos J, Sternglanz R, Lennarz W J. 1994. A screen for yeast mutants with defects in the dolichol-mediated pathway for N-glycosylation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **91**:1 485—1 489.
- Roos J, Luz J M, Centoducati S, *et al.* 1997. ENP1, an essential gene encoding a nuclear protein that is highly conserved from yeast to humans[J]. *Gene*, **185**:137—146.
- Scheer U, Hock R. 1999. Structure and function of the nucleolus[J]. *Curr Opin Cell Biol*, **11**:385—390.
- Shaw P J, Jordan E G. 1995. The nucleolus[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, **11**:93—121.
- Sharma K, Tollervey D. 1999. Base pairing between U3 small nucleolar RNA and the 5' end of 18S rRNA is required for pre-rRNA processing[J]. *Mol Cell Biol*, **19**:6 012—6 019.
- Shi D Q, Liu J, Xiang Y H, *et al.* 2005. SLOW WALKER1, essential for gametogenesis in *Arabidopsis*, encodes a WD40 protein involved in 18S ribosomal RNA biogenesis[J]. *Plant Cell*, **17**(8):2 340—2 354.
- Stewart M J, Nordquist E K. 2005. Drosophila Bys is nuclear and shows dynamic tissue-specific expression during development[J]. *Dev Genes Evol*, **215**(2):97—102.
- Tollervey D, Kiss T. 1997. Function and synthesis of small nucleolar RNAs[J]. *Curr Opin Cell Biol*, **9**:337—342.
- Tycowski K T, Shu M D, Steitz J A. 1994. Requirement for intron-encoded U22 small nucleolar RNA in 18S maturation [J]. *Science*, **266**:1 558—1 561.
- Vanrobays E P E, Gleizes C, Bousquet-Antonelli, *et al.* 2001. Processing of 20S pre-rRNA to 18S ribosomal RNA in yeast requires Rrp10p, an essential non-ribosomal cytoplasmic protein[J]. *EMBO J*, **20**:4 204—4 213.
- Vera Atzorn, Paola Fragapane, Tama' s Kiss. 2004. U17/snr30 is a ubiquitous snoRNA with two conserved sequence motifs essential for 18S rRNA production[J]. *Molecular Cellular Biology*, **24**:1 769—1 778.
- Venema J, Tollervey D. 1999. Ribosome synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Annu Rev Genet*, **33**:261—311.
- Weidong Chen, Jean Bucaria, David A B, *et al.* 2003. Enp1, a yeast protein associated with U3 and U14 snoRNAs, is required for pre-rRNA processing and 40S subunit synthesis [J]. *Nucleic Acid Research*, **31**(2):690—699.
- Wen-Tao Peng, Nevan J Krogan, Dawn P Richards, *et al.* 2004. ESF1 is required for 18S rRNA synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Nucleic Acids Research*, **32**:1 993—1 999.
- Wormsley S, Samarsky D A, Fournier M J, *et al.* 2001. An unexpected, conserved element of the U3 snoRNA is required for Mpp10p association[J]. *RNA*, **7**(6):904—919.