

核仁和核仁蛋白

周光金, 余龙*, 赵寿元

(复旦大学遗传学研究所, 上海 200433)

摘要: 核仁是位于细胞核内的非膜结构。电子显微镜下的核仁从形态上可以分为三层结构包括纤维中心区(FC)、高密度纤维区(DFC)和颗粒区(GC)。核仁内的蛋白有核糖体蛋白和非核糖体蛋白两种。利用蛋白质组学方法已经鉴定了350多种核仁蛋白,其中包括80多种核糖体蛋白。核仁是核糖体合成的场所,核仁中的非核糖体蛋白对核糖体的生物合成起关键调控作用。核仁不仅是细胞内通讯和核糖体RNA加工的中心,而且在细胞周期、细胞增殖和衰老中起重要调控作用;核仁也是tRNA、mRNA和其它类型小分子RNA加工的场所。因此核仁是一个多功能的细胞生命活动中心。

关键词: 核仁; 核仁蛋白

中图分类号: Q291 文献标识码: A 文章编号: 0253-9977(2004)03-261-05

1 核仁及其结构

1835~1838年间, Wagner, Valentin 和 Schleiden 先后在光学显微镜下观察到了呈现高密度高折光性的核仁,是最早观察到的细胞核内结构^[1]。由于核仁中大量聚集了核仁蛋白,所以在光镜下看到的核仁呈现发亮的小点。核仁在真核生物细胞核内广泛存在,原核生物细胞则没有细胞核和核仁结构。核仁的数目和形状与物种、细胞类型、细胞周期阶段和代谢状态相关,最多的可有四个核仁^[2]。静止期细胞中一般只有一个核仁,呈现为有一个中心的球型区域。细胞分裂时,核仁消失。代谢活动开始后细胞内核仁数目增多,体积增大,呈网状分布在细胞核中。细胞内核仁结构的维持总是和 RNA Pol I(RNA polymerase I)的转录活性相偶联,当 RNA Pol I 转录核糖体 RNA(rRNA)的活性被放线菌素 D 抑制时,高等生物的核仁开始解体,说明转录活动对维持核仁形态是必要的^[3]。从结构上讲核仁没有膜结构覆盖,完全靠参与核糖体生物合成的各种大分子相互连接维持其形态。在电子显微镜下观察,多细胞动物的核仁从形态上可以明显的区分为三层结构,由内向外依同心圆的方式依次为纤维中心区(FC),高密度纤维区(DFC),颗粒区(GC)^[4]。纤维中心区由直径 5 nm 的细纤维组成的一个网状结构,呈粗糙球状, rRNA 转录相关因子如 RNA Pol I, upstream binding factor (UBF), selectivity factor 1 (SL1), topoisomerase I, DNA helicases 等都位于

纤维中心区,提示 rDNA 在这里起始转录;高密度纤维层紧密地包裹在纤维中心区的外围,由直径 3~5nm 细纤维组成,参与 rRNA 加工的因子如 fibrillin 等位于其中, rRNA 的翻译后修饰如假尿嘧啶修饰, 2-O-甲基化修饰等均在高密度纤维层进行;颗粒区一般位于核仁的外围,和高密度纤维层混在一起,颗粒区是核糖体颗粒前体成熟的区域,通常由直径 10~20nm 的颗粒组成。这一区域富含参与组装核糖体的因子和核糖体蛋白。高等生物的每一个核仁经常可以看到多个纤维中心区被一个高密度纤维层包裹的结构。运用脉冲和免疫标记方法知道转录后的 pre-rRNAs 在从纤维中心区迁移到颗粒区、然后进入核质的过程中,逐渐成熟成为核糖体颗粒前体^[5](图 1)。

2 核仁的蛋白质组学

1963年, Muramatsu 和 Maggio 分别从豚鼠的肝脏细胞中第一次分离到了核仁蛋白^[6]。随后的几十年来,越来越多的核仁蛋白被分离和鉴定。除了已知的 80 多种核糖体蛋白是合成核糖体的原料以外,已经发现许多非核糖体蛋白参与核仁的功能。比如, p120 蛋白结合 rRNA 参与核糖体合成,其大

收稿日期: 2003-10-29; 修回日期: 2003-11-24

国家 973 资助项目(G1998051006)、863 项目(2001AA221081)和
国家自然科学基金资助项目(30024001)

* 通讯作者, E-mail: longyu@fudan.edu.cn

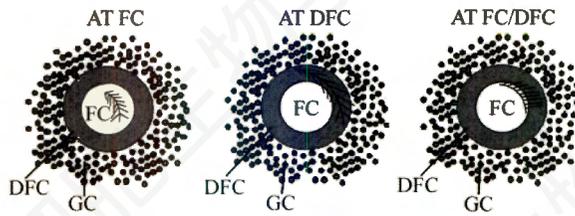


图1 核仁和pre-rRNA合成的结构示意图^[5]

树枝样结构表示转录后的rDNA/RNA,核仁中心是纤维中心区(FC),是rDNA基因聚集的位置;其外围的高密度纤维区(DFC)是pre-rRNA转录本转录成熟的主要场所,有时候可以观察到pre-rRNA在FC/DFC边界处转录成熟;颗粒区(GC)分布在最外围,是核糖体前体颗粒合成的场所。

量表达和细胞增殖密切相关,被作为一个肿瘤的组织学标记^[7]。Nopp140在核仁和胞质中来回移动,可能和转运snoRNPs有关^[8]。Fibrillarin参与pre-rRNA的加工^[9],Nucleolin^[10]和B23^[11]都是多功能的核仁蛋白,参与pre-rRNA的加工、核糖体组装和运输等过程。最近,Sutherland等用基因陷阱筛选(gene trap screen)的方法分离到了小鼠ES细胞的100多个核蛋白,其中大部分是核仁蛋白^[12]。英国的Lamond实验室和丹麦的MAN实验室的Anderson等通过基质辅助激光解吸附电离-飞行质谱MALDI-TOP和nano electrospray tandem MS的方法得到了第一个核仁的全核仁蛋白图谱^[13],总共鉴定了人HeLa细胞的271个核仁蛋白。法国的Diaz实验室和瑞士的Hochstrasser实验室的Scherl等得到了另一个HeLa细胞全核仁蛋白图谱分析结果,总共鉴定了213个核仁蛋白。按照Anderson的功能分类方法,将Scherl等鉴定的全部213种蛋白和Anderson等的271个全核仁蛋白数据比较来看,相当一部分蛋白在两个小组的结果中都有重复,如图2所示。如果两组结果加起来计算,共有大约350个核仁蛋白,其中未知功能的蛋白有43个,明确参与核糖体合成的蛋白有31个(其中包括前面的几种蛋白)^[14]。

3 核仁蛋白与rRNA转录,加工和核糖体组装

细胞间期的核仁和染色体总是紧密连接在一起,这个部位被称为核仁组织者中心(NOC),是染色体上串联重复的rDNA在核仁中转录的场所。人类细胞中的13,14,15,21和22号染色体称为“核仁染色体”,这些染色体的短臂的近着丝粒端被称为核仁组织者区(NOR),NOR含有前后重复300~400份拷贝的rDNA基因,它们在不同的生理条件下可以生产不同数量的rRNA(图3)。组成核糖体的80多种蛋白质以及25S/28S,18S,5.8S rRNA

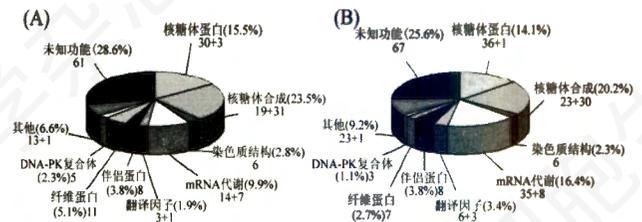


图2 两个不同实验室分离的HeLa细胞全核仁蛋白质图谱分类比较^[14]

(A)为Anderson等鉴定的271种核仁蛋白。(B)为Scherl等鉴定的213种核仁蛋白。两组蛋白都采用同样的功能分类标准分为10类。括号里的数据表示该类蛋白所占核仁总蛋白数的百分比。数字表示参与某种功能的该类蛋白数目,“+”后面的数字表示不能完全肯定参与某种功能的蛋白数目。

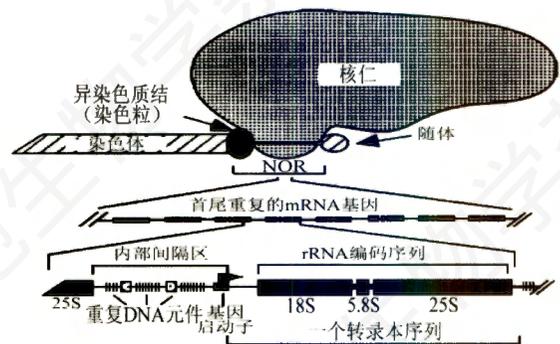


图3 核仁组织者区(NOR)示意图^[15]

NORs包括一个长的首尾重复的编码三个rRNA(18S,5.8S和25S/28S*)前体的基因。NOR包括转录激活的rRNA基因和沉默的rRNA基因,激活后的rRNA基因产生中期染色体上的次缢痕,沉默的rRNA基因有时候包裹在高密度的异染色质中。在有丝分裂中期,解体的核仁中的残余蛋白经常和NOR聚集在一起,次缢痕正好穿过这个部位。NOR内的每个rRNA基因在序列上几乎完全一致,但在基因内间隔区中重复DNA元件的数目有所变化。基因内间隔区的序列进化速率很快,但编码区序列却高度保守。*酵母中为25S,多细胞高等真核生物中为28S。

在核仁中成熟和组装,因此核仁被称为生产核糖体的“工厂”^[15]。5S rDNA位于非核仁染色体上,由RNA polymerase III转录。通常5S rDNA的转录都位于核仁附近,可能是便于转录后RNA的快速转运进入核仁。

真核生物中rRNA由rDNA转录,rDNA的每个重复转录单位从5'→3'方向包括5'外部转录间隔区(ETS)、18S rDNA、内部转录间隔区1(ITS1)、5.8S rDNA、内部转录间隔区2(ITS2)、25S/28S和3'外部转录间隔区(如图3)。核糖体RNA在RNA Pol I催化下开始进行转录,期间要求多个相互协调的蛋白调节因子参与其中。例如核仁内小核糖核蛋白复合体(snoRNPs)和许多其它的非核糖体蛋白包括核酸内切酶,核酸外切酶,参与加工pre-rRNA的假尿嘧啶合成酶,催化共价核苷酸修饰的甲基转移

酶,螺旋酶和参与RNA折叠、RNP形成和蛋白聚合/解聚的分子伴侣蛋白。

哺乳动物中rDNA转录形成47S的初级产物,之后47S的pre-rRNA在5'外部转录间隔序列处被切除5'端(小鼠中为18S rRNA上游+650 nt位,人类中是上游+414 nt位),称为第一次加工切除(the primary processing cleavage),转录起始后28S中间产物的3'端被切除,产生45S中间产物。下一次切除发生在ETS-18S边界处,产生24S ETS-RNA(很快被降解)和41S下游中间产物。41S pre-rRNA在18S-ITS1相接处被切除产生成熟的18S和36S中间产物。36S中间产物在ITS1-5.8S相接处被切除,ITS1随后被降解,产生32S中间产物,32S中间产物是一段5.8S-ITS2-28S rRNA,在ITS2-28S边界处被切除产生成熟的28S rRNA和一个12S中间产物。最后,12S中间产物在ITS2-5.8S相接处被切除产生成熟的5.8S rRNA,5.8S rRNA和28S rRNA在切除之前以单链连接。5S rRNA在核仁外合成,这种分子要求最少的加工过程,因为其转录本仅在3'端含有额外核苷酸序列。5S rRNA通过扩散和转运进入核仁^[16]。

转录后的加工过程也包括一系列特定碱基的修饰,包括2'-O-甲基化修饰和假尿嘧啶转换。Box C/D snoRNAs引导序列与rRNA互补形成10-21bp的局部双链结构,在fibrillarin和p120参与下完成参与戊糖第二位的氧甲基化,box H/ACA snoRNAs参与假尿嘧啶修饰形成保守的发夹-链-发夹-尾二级结构,box H/ACA snoRNAs与靶rRNA在其上游14~17 bp处形成双链袋状结构,将不配对的尿嘧啶转换为假尿嘧啶。尽管这种修饰的意义并不明确,但这两类修饰的位置在随后形成的核糖体中却是最为保守和具有活性位点的区域,这种修饰可能有利于的rRNA的折叠和结构稳定^[15]。

rRNA的加工和核糖体前体颗粒的组装是同步进行的。加工过程中产生的中间体不会游离存在,而是和相关蛋白结合以核糖核蛋白复合物(ribonucleoprotein complexes)的方式存在。在rRNA转录结束之前,核糖体蛋白和非核糖体蛋白就结合初级转录产物。位于核仁FC/DFC区边界处的非核糖体蛋白参与早期加工过程,其中包括Nopp140和fibrillarin。B23和nucleolin可以穿越DFC区并且部分进入GC区,从转录开始到最后的核糖体颗粒组装,B23和nucleolin都一直和rRNA结合,可能和核糖体颗粒从核仁连续移动最后进入胞浆有关^[17]。

转录加工产生的成熟5.8S,28S和5S rRNAs以及49种大亚基核糖体蛋白组装成60S的核糖体颗

粒。18S rRNA和大约33种小亚基核糖体蛋白组装成40S的核糖体小亚基。成熟的核糖体亚基由特定的核受体和karyopherin家族蛋白以耗能方式通过核孔复合体单向地转运到胞浆。Rpl25和Rpl11p是两个参与60S亚基核糖体转运的蛋白。Small GTPase Ran是参与40S小亚基核糖体转运的蛋白^[18]。

4 核仁蛋白和细胞周期

细胞开始分裂时核仁的解体伴随着许多核仁内参与核糖体合成的非核糖体蛋白磷酸化。核仁内聚集的蛋白有相当一部分是与细胞周期调控相关的。比如肿瘤抑制基因ARF就是一个核仁蛋白^[19],ARF与MDM2结合并一同进入核仁,进而阻止MDM2将p53蛋白转运到胞质而降解,ARF对MDM2蛋白转运p53的控制是p53调节细胞周期的一种方式。在酿酒酵母分裂后期,Cdc14p磷酸酶进入核仁引起cyclin亚单位C1b的降解和蛋白激酶抑制因子的聚集,从而实现对细胞分裂的调节^[20]。

高等生物的核仁是经常处于动态变化中的,在细胞周期中要经过数轮解体/再聚合的变化,当有丝分裂开始时,核仁很规则地从纤维中心区首先开始解体,然后是高密度纤维区的解体。RNA Pol I的转录活性由CDK1-cyclin B控制^[20],然而,整个有丝分裂时期rDNA转录体(transcriptosome)并不解体,而是附着在核仁染色体上的核仁组织者中心区。许多参与pre-rRNA加工过程的重要蛋白,包括B23, fibrillarin, nucleolin和Nop52都和处于分裂阶段的染色体聚合在一起,在末期和G₁早期形成核仁外周体(PNBs, pre-nucleolar bodies),其中也包含参与pre-rRNA加工的snoRNAs。随着一个有丝分裂周期的结束,新生成的细胞核中Pol I被重新激活,核仁外周体中蛋白被重新复原到核仁组织者中心区,进而形成新细胞的核仁,开始恢复pre-rRNA的转录加工过程。核仁的解体/再聚合过程也是由CDKs通过磷酸化蛋白的方式调控的^[21]。

5 核仁和细胞增殖与衰老

rDNA转录的速率与细胞生长速度和细胞对核糖体合成的需求相一致。当细胞处于静止期时,rDNA转录下调,当细胞处于活动状态时,rDNA转录上调。哺乳类细胞中rDNA的转录除了要Pol I催化,还要有上游结合因子(UBF)和选择因子(SL1),SL1在rDNA启动子区与UBF相互协同而调控Pol I的作用。UBF以构象特异(而不是序列特异)的方式识别rRNA启动子区的调控元件,SL1协助UBF形成稳定结合DNA的复合体。通过UBF的这

种启动子特异的识别方式,得以在不同的生理条件下调控 rRNA 的合成。比如细胞分化开始后, rRNA 的合成迅速下调, pRb 蛋白在核仁内快速积累。癌细胞的一个显著的细胞学特征是核仁过度增大和膨胀,这是因为细胞成倍增长要求大量合成核糖体,会导致 Pol I 催化 RNA 转录过程出现异常。比如肿瘤抑制基因产物 pRb 蛋白可以结合 UBF 而抑制其活性,进而 rRNA 抑制 Pol I 合成 rRNA 的活性,最终表现为细胞核仁中 pRb 蛋白的积累抑制细胞增殖^[22]。病毒癌基因 SV40 的大 T 抗原蛋白不仅结合 p53 和 pRb 蛋白使他们失活而促进细胞生长和转化,而且通过 SL1 的锚着(docking)直接作用于 UBF 而增强 Pol I 合成 rRNA 的活性,这种作用对于病毒的存活和增殖非常重要^[23]。

最近,对酵母细胞衰老模型的研究揭示了核仁对真核细胞衰老的作用。对酿酒酵母的研究表明 rDNA 就是细胞老化的位点。比如在 *Sir* 基因突变型酵母中,原来位于端粒位置的 *Sir* 蛋白进入核仁,使酵母细胞寿命延长。突变型 *Sir* 蛋白进入核仁的情况和野生型老年酵母中出现 *Sir* 蛋白进入核仁的情况非常一致,这说明核仁中 *Sir* 蛋白可以引起细胞衰老^[24]。另一个例子是酵母基因 *Sgs1*, *Sgs1* 编码一个具有 DNA 螺旋酶活性和人 *Werner (WRN)* 基因密切相关的蛋白。*WRN* 基因的纯合突变可以引起人类的早老性疾病,也叫早老综合征(Werner Syndrome)。酵母的 *Sgs1* 蛋白在核仁中表达, *Sgs1* 突变型酵母也会表现出早发的细胞衰老特征,表现出明显的核仁膨大和碎片化。而且这种突变细胞中也会出现 *Sir* 蛋白重新进入核仁的现象,和处于衰老阶段的野生型细胞表型一致。因此 *Sir* 蛋白和 *Sgs1* 蛋白都和细胞衰老有关。人类的 *WRN* 蛋白也定位在核仁,有证据表明 *WRN* 蛋白的活性影响 Pol I 的转录^[25]。说明酵母和人类细胞在衰老阶段出现的核仁结构和功能方面的变化有某种保守的机制。

6 核仁的其他功能

最近的一些研究表明核仁不仅是细胞内通讯和核糖体 RNA 加工的中心,而且是 tRNA 和 mRNA 及其它类型小分子 RNA 加工的场所。由 RNA Pol III 催化产生的小分子 RNA,比如 5S rRNA, tRNA, RNase P RNA, SRP RNA (signal recognition particle RNA)和 U6 snRNA 等都会在核仁中加工^[26]。5S rRNA 在核仁外转录,进入核仁后参与形成核糖体的大亚基。SRP 颗粒结合分泌蛋白和膜蛋白 N 端的信号肽序列,引导蛋白到内质网,然后停靠在在内质网的细胞质面。高等生物的 SRP 含有一个 300nt 的 RNA 分

子和六个蛋白,荧光标记的 SRP RNA 分子通过显微注射入哺乳类细胞中在核仁中快速聚集,随后又越过核膜进入细胞质,而且六个 SRP 蛋白中的三个 (Srp19, Srp68, and Srp72)也在核仁中聚集。有一种解释认为很有可能 SRP 在核仁中合成,并且和核糖体亚基相互联结一起离开核仁^[27]。人和酵母的 tRNA 和成熟的 RNase P 中 RNA 组分也定位在核仁。RNase P 可以切除 pre-tRNA 的 5' 引导序列。参与 tRNAs 修饰的戊烯基 -6- 腺苷合成酶也位于核仁,表明核仁是 tRNA 成熟的场所^[27]。组成端粒酶的 Telomerase RNA 也通过其 3' 序列进入核仁。参与 RNA 甲基化反应的小核 RNA U6 也定位在核仁^[28]。有趣的是 SRP, 端粒酶和 U6 RNA 都是催化性 RNP 酶(SRP 是一种 GTPase, 端粒酶是一种 RNA 介导的 DNA 聚合酶, U6 RNA 是剪接体(spliceosome)的催化成分)。此外,核仁还和一些 mRNA 的加工和核转运相联系^[26]。

有的学者认为 20 亿年的基因组扩展进化历史使得原核生物中的类核体(nucleoid)演化成被染色质包裹的核仁。推测从原核到真核生物的漫长进化历程中,由染色质包裹的类核体可能在染色体的邻近位置选择了功能中心,有利于缩减反应空间而便于关键的生命活动的进行,比如原始生命中 rRNA 的翻译和染色体末端保持稳定的反应可能在某个进化阶段在基因组邻近的位置同时进行,而后通过基因校读(gene read-out)选择优势又同时保留了这些功能结构。推算起来在只具有一个或几个核糖体基因的原核生命中就已经出现了 rRNA 转录、加工和核糖体组装以及 tRNA, U6 RNA, mRNA 的加工, SRP 和 telomerase RNA 的加工、RNP 组装等多种功能的汇合,这是真核生物进化出具有多种功能的核仁的条件^[26]。这种进化的观点对我们理解核仁的多功能特征很有帮助。

参 考 文 献

- [1] MILLER OL JR. The nucleolus, chromosomes, and visualization of genetic activity [J]. *J Cell Biol*, 1981, **91**(3 Pt 2): 15 - 27.
- [2] SCHWARZACHER H G, WACHTLER F. The nucleolus. *Anatomy and Embryology*, 1993, **188**: 515 - 536.
- [3] DUNDR M, MISTELI T, OLSON M J. The dynamics of postmitotic reassembly of the nucleolus [J]. *J Cell Biol*, 2000, **150**(3): 433 - 436.
- [4] SCHEER U, HOCK R. Structure and function of the nucleolus. [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, **11**(3): 385 - 390.
- [5] HUANG S. Building an efficient factory: where is pre-rRNA synthesized in the nucleolus? [J]. *J Cell Biol*, 2002, **157**(5): 739 - 741.
- [6] MURAMATSU M. Quantitative aspects of isolation of nucleoli of Walker carcinoma and liver of the rat. [J]. *Cancer Res*, 1963, **23**: 510 - 518.

- [7] GUSTAFSON W C, TAYLOR C W, VALDEZ B C, *et al.* Nucleolar protein p120 contains an arginine-rich domain that binds to ribosomal RNA [J]. *Biochem J*, 1998, **331**: 387 — 393.
- [8] YANG Y, ISAAC C, WANG C, *et al.* Conserved composition of mammalian box H/ACA and box C/D small nucleolar ribonucleoprotein articles and their interaction with the common factor Nopp140. *Mol Biol Cell*, 2000, **11**: 567 — 577.
- [9] TOLLERVEY D H, LEHTONEN R, JANSEN R, *et al.* Temperature-sensitive mutations demonstrate roles for yeast fibrillarin in pre-rRNA processing, pre-rRNA ethylation, and ribosome assembly [J]. *Cell*, 1993, **72**: 443 — 457.
- [10] ZELLAR K I, HAGGERTY T J, BARRETT J F, *et al.* Characterization of nucleophosmin (B23) as a myc target by scanning chromatin immunoprecipitation [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**(51): 48285 — 48291.
- [11] GINISTY H, AMALRIC F, BOUVET P. Two different combinations of RNA-binding domains determine the RNA binding specificity of nucleolin. [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276** (17): 14338 — 14343.
- [12] SUTHERLAND H G, MUMFORD G K, NEWTON K, *et al.* Large-scale identification of mammalian proteins localized to nuclear sub-compartments [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, **10**: 1995 — 2011.
- [13] ANDERSEN J S, LYON C E, FOX A H, *et al.* Directed proteomic analysis of the human nucleolus [J]. *Curr Biol*, 2002, **12**: 1 — 11.
- [14] SCHERL A, COUTE Y, DEON C, *et al.* Functional proteomic analysis of human nucleolus [J]. *Mol Biol Cell*, 2002, **13**(11): 4100 — 4109.
- [15] PIKAARD C S. Transcription and tyranny in the nucleolus: the organization, activation, dominance and repression of ribosomal RNA genes. [M]// Somerville CR and Meyerowitz EM eds. *The Arabidopsis Book*. Rockville: American Society of Plant Biologists, 2002: 1 — 23.
- [16] GERBI S A, BOROVJAGIN A V, LANGE T S. The nucleolus: a site of ribonucleoprotein maturation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, **15**(3): 318 — 325.
- [17] FATICA A, TOLLERVEY D. Making ribosomes [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, **14**(3): 313 — 318.
- [18] AITCHISON J D, ROUT M P. The road to ribosomes: Filling potholes in the export pathway [J]. *J Cell Biol*, 2000, **151**: 23 — 26.
- [19] TAO W, LEVINE A J. P19 (ARF) stabilizes p53 by blocking nucleocytoplasmic shuttling of Mdm2. [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 6937 — 6941.
- [20] VISINTIN R, AMON A. The nucleolus: the magician's hat for cell cycle tricks [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, **12**: 372 — 377.
- [21] SIRRI V, HERNANDEZ-VERDUND, ROUSSEL P. Cyclin-dependent kinases govern formation and maintenance of the nucleolus. [J]. *J Cell Biol*, 2002, **156**: 969 — 981.
- [22] CAVANAUGH A H, HEMPEL W M, TAYLOR L J, *et al.* Activity of RNA polymerase I transcription factor UBF blocked by Rb gene product [J]. *Nature*, 1995, **374**: 177 — 180.
- [23] ZHAI W, TUAN J A, COMAIL L. SV40 large T antigen binds to the TBP-TAF(I) complex SL1 and coactivates ribosomal RNA transcription. [J]. *Genes and Development*, 1997, **11**: 1605 — 1617.
- [24] GOTTA M, STRAHL-BOLSINGER S, RENAULD H, *et al.* Localization of Sir2p: the nucleolus as a compartment for silent information regulators [J]. *EMBO J*, 1997, **16**: 3243 — 3255.
- [25] SINCLAIR D A, MILLS K, GUARENTE L. Accelerated aging and nucleolar fragmentation in yeast *sgs1* mutants. [J]. *Science*, 1997, **277**: 1313 — 1316.
- [26] PEDERSON T, POLITZ J C. The nucleolus and the four ribonucleoproteins of translation [J]. *J Cell Biol*, 2000, **148**: 1091 — 1095.
- [27] JACOBSON M R, PEDERSON T. Localization of signal recognition particle RNA in the nucleolus of mammalian cells. [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **77**: 7112 — 7116.
- [28] LANGE T S, GERBI S A. Transient nucleolar localization of U6 small nuclear RNA in *Xenopus laevis* oocytes [J]. *Mol Biol Cell*, 2000, **11**: 2419 — 2428.

The Nucleolus and Nucleolar Proteins

ZHOU Guang Jin, YU Long*, ZHAO Shou Yuan

(Institute of Genetics, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Nucleolus is nonmembrane subnuclear organelle. Nucleolus is morphologically separated into three distinct concentric components under electron microscopy: the inner fibrillar center (FC), the middle dense fibrillar component (DFC), and the outer granular component (GC). There are two kinds of proteins including ribosomal proteins and nonribosomal proteins in nucleolus. The extensive proteomic analysis shows that nucleolus has a surprisingly large protein complexity of more 350 proteins including more than 80 ribosomal proteins. The major activity in the nucleolus is ribosome biogenesis; the nonribosomal proteins in nucleolus play key roles on ribosome biogenesis. Moreover, recent work suggests that the nucleolus is the center of the cellular communication and that it plays important roles in cell cycle control, cell proliferation and aging. Also, nucleolus is the site where tRNA, mRNA and other small RNA molecules are been processed. The notion of "plurifunctional" nucleolus is now well established. Thus convincing evidence shows nucleolus may play a central role in the control of gene expression.

Key words: nucleolus; nucleolar proteins

This work was supported by the national 973 program (G1998051006) of China, 863 projects (2001AA221081) of China and the National Natural Science foundation of China (30024001)

*Corresponding author, E-mail: longyu@fudan.edu.cn