

# 核仁蛋白质的定位、移位和核仁功能

孙序序 易 静\*

(上海交通大学医学院细胞生物学教研室, 上海 200025)

**摘要** 核仁一直被认为只是核糖体合成和加工的场所,但是近年研究发现它具有其他功能。核仁是一个高度动态的亚细胞结构,通常情况下核仁蛋白质在核仁内外不断穿梭完成对于核糖体的运输。但在细胞应激反应时核仁成为细胞应激的感受器(cell stress sensor),核仁蛋白质在核仁内外的定位分布发生改变,同时伴随功能改变,介导细胞的应激反应。

**关键词** 核仁; 应激; 蛋白质移位

核仁是细胞内重要的亚细胞结构<sup>[1]</sup>,早在1781年Frontana在观察鳗鱼黏液中的细胞时第一次描述了核仁,到1839年Valentin观察到大多数细胞都具有核内第二个结构“nucleus within a nucleus”并命名了“nucleolus”。直到1898年,距离发现核仁大约过了100年后,Montgomery发表了一篇综述,第一次详细的总结了核仁的大小、数量以及随有丝分裂解体-重组装的现象。而对于核仁功能的研究,直到1960年才正式阐明了其是核糖体RNA合成以及核糖体组装的场所<sup>[2]</sup>。随着蛋白质组学(质谱技术)的发展,到目前已发现核仁蛋白质大约700多个,核仁的功能也逐渐被发现是多样化的。其中大多数核仁蛋白质参与核糖体的合成与加工,而另外一些则参与其他活动。比如:mRNA、tRNA的加工,DNA损伤修复,端粒的代谢,宿主细胞内逆转录病毒RNA的转运以及细胞周期调控,细胞恶性转化,细胞衰老及细胞应激反应等多种多样的细胞生命活动<sup>[3]</sup>。

与其他细胞内亚细胞结构不同的是核仁并不具有膜性结构,并且是高度动态的。核仁既像一个工厂有着生产和加工,又像一个港口有着输入和输出<sup>[4]</sup>。通过电镜以及免疫组化研究发现在肿瘤细胞或者高代谢水平的细胞中,核糖体合成加工活跃,核仁数量也较多<sup>[5]</sup>。核仁功能的实现与核仁蛋白质在核仁中的定位和移位密切相关。越来越多的报道提示,核仁可能是细胞核内特殊的区域,在这些区域中蛋白质可以停留下来得到瞬时的稳定从而可以发挥作用或者与其他核质蛋白质分开以避免相互作用。当细胞处于有丝分裂时核仁会发生解体,大量核仁蛋白质重新定位,其中一些蛋白质会协助细胞进行有丝分裂。而当细胞受到细胞外

信号刺激时,一些核仁蛋白质也会从核仁中移位

到核质,并且功能改变。这些蛋白质在核仁定位移位改变的机制及由此介导的复杂功能逐渐成为核仁研究的热点,核仁蛋白质本身的定义也成为一个正在讨论的问题。

## 1 静息状态下核仁蛋白质的定位

近年的文献报道认为,核仁蛋白质在核仁的定位并不是静止不变的而是动态的过程。对此一般有两个角度的解释:一种是从蛋白质在核仁内的功能方面来解释;另一种则是从蛋白质的生化特性——亲和性上来解释核仁蛋白质的定位与运动。并且随着对于静息条件下核仁蛋白质定位的研究,核仁蛋白质定义的内容也越来越全面。

### 1.1 核仁蛋白质的定位与穿梭

一种是从蛋白质在核仁内的功能方面来解释。认为在核仁这一结构中,围绕核仁组织中心(NOR),参与核糖体RNA以及核糖体蛋白合成加工的蛋白质通过相互作用结合在一起,构成细胞核内可见的功能上的蛋白质复合物结构,这些核仁蛋白质在核仁内都是执行这方面功能的。因此核仁常常被比作一个加工核糖体的工厂,就像一个流水线一样:参与核糖体生物合成各个阶段的蛋白质在核质中被转录然后到胞浆中合成蛋白质,这些蛋白质随后又进入细胞核并定位到核仁发挥作用,协助组装好的成熟核糖体大小亚基不断地从核仁运出参与胞质中的蛋白质翻译活动。在这个过程中,参与核糖体蛋白核仁内外运输

收稿日期:2008-04-10 接受日期:2008-06-19

国家自然科学基金(No.30570965)和科技部(No.2006CB910104)资助

项目

\* 通讯作者: Tel: 021-63846590-776565, Fax: 021-64670177, E-mail: yijing@shsmu.edu.cn

相关的核仁蛋白质都在核仁内外不断的穿梭运动<sup>[4]</sup>。另一种观点则是从蛋白质的生化特性——亲和性上来解释核仁蛋白质的定位与运动。认为细胞核内的任何一种蛋白质在细胞核内都在进行自由扩散,当遇到可以与之作用的分子时才会核内的某一区域停留一段相互作用时间,然后被释放,继续在核质中的扩散运动。所以所谓的核仁蛋白质主要是与核糖体RNA以及核糖体蛋白之间存在较高的亲和作用导致能够相对较长时间的停留在核仁的蛋白质<sup>[6]</sup>。根据已有的实验结果结合统计学数据也为这个观点提供了证据:一些核仁蛋白质均有RGG、RRR、GRR等精氨酸富含的区域,这些正电荷的区域大概与rRNA的相互作用有关<sup>[7]</sup>。但是一大部分蛋白质在核仁内的功能并不清楚或者是与核仁已知功能无关。

所以无论是从蛋白质的功能还是生化特性来说,目前可以确定的是核仁蛋白质几乎都是在核仁内外运动的,也就是所说的穿梭。Lam等<sup>[8]</sup>通过核仁分离实验——定量质谱分析内源性核糖体蛋白,结合活细胞实时荧光成像技术分析外源GFP融合核糖体蛋白RPL27,准确记录了蛋白质运动的时间以及方向。证明RPL27在胞质中合成后迅速的运进(import)核仁,而从核仁中运出(export)则相对慢一些,这可能与进入时是游离的单体蛋白质而输出时是参与形成核糖体蛋白复合物而使运动速率下降有关。同时发现这些蛋白质不断地在核仁内外穿梭,而在核仁内运动速率较低,与rRNA的转录活性也就是与rRNA的相互作用有关。

可见,相对于核质中的分子来说核仁蛋白质主要指的就是细胞静息时在核仁中能够相对较长时间出现,并且发挥着在核仁中的功能,通过核仁分离实验可以被从核仁中分离出来的蛋白质。但是核仁蛋白质在核仁的定位又不是一成不变的,而是一个动态的随细胞代谢而不断穿梭运动的过程。

## 1.2 泛素-蛋白酶体系统(UPS)与核仁蛋白质的定位与穿梭

2006年,Stavreva等<sup>[9]</sup>证明,当使用高剂量的蛋白酶体抑制剂时,核仁的形态会发生改变,并且通过荧光共定位泛素与核仁蛋白质发现在核仁中存在泛素(ubiquitin)。当加入高浓度MG-132(或lactacystin)即蛋白酶体抑制剂时会影响核仁中一些蛋白质的分布并且这些蛋白质活动性会发生改变:其中,参与rRNA加工的蛋白质几乎不受影响;而参与核糖体蛋白早期加工(核仁纤维蛋白等)以及晚期组装的蛋白质

(B23等)影响较大,导致18S和28S成熟核糖体亚基蛋白的量减少。Lam等<sup>[7]</sup>在2007年的文章中也报道了这样的现象,所以他在观察核糖体蛋白核内外运输时选择使用了较低的抑制剂浓度,在基本不影响核仁功能的条件下也观察到核糖体蛋白在核质中的累积。目前发现核仁中存在蛋白酶体的19S调节亚基,但是并未有肯定存在蛋白酶体的报道<sup>[10]</sup>。而核仁中许多蛋白质也都有泛素的标记位点并发现被泛素标记,所以泛素-蛋白酶体系统(UPS)对于核仁蛋白质的功能可能存在影响。但是有趣的是,加入MG-132后,一些蛋白质运动明显扩散至整个核质中,而有些则形成明亮的斑点(bright nuclear foci),后来证明这些明亮的斑点是与Cajal体或PML体共定位<sup>[9]</sup>。

证明核仁蛋白质受UPS调控,对解释核仁蛋白质的特性有几方面的重要意义。第一,说明泛素化修饰是核仁蛋白质重要的翻译后修饰,调控其定位和含量;第二,提示静息状态下核仁蛋白质可能持续移位至核质并在那里被降解;第三,提示不同的核仁蛋白质受到UPS影响不仅仅导致蛋白质的稳定性受到调节,还可能导致它们定位不同因而发生功能改变。而细胞核内的许多区域(nuclear domains),比如,PML体、Cajal体等与核仁之间还可能存在着相互的对话,通过这些蛋白质的移位和相互作用实现细胞内的精细调节。

## 2 核仁蛋白质的移位与细胞应激反应

近年研究发现,多种化疗药物、UV照射、热休克及缺氧等刺激条件下,核仁都会出现解聚,核仁蛋白质移位。但是这些蛋白质的移位区别于细胞静息时的穿梭运动,也并非简单的扩散,而是造成了蛋白质的功能发生改变,由原来的核仁内结构功能转变成调控细胞应激反应的功能。核仁成为一个新的并且十分重要的细胞应激感受者(cell stress sensor)<sup>[11]</sup>。

### 2.1 应激与核仁形态

许多细胞外刺激如紫外线照射、病毒感染都会影响rRNA的合成,而rRNA的合成对于核仁形态的保持和核仁蛋白质的定位非常重要。当直接加入放线菌素D(RNA聚合酶I抑制剂)时,利用荧光显微镜观察核仁纤维中心(FC)指示分子RPA43-RFP以及致密纤维组分(DFC)指示分子核仁纤维蛋白-GFP随着时间的变化情况。发现大约半个小时核仁的规则形状就会逐渐发生改变,两种分子分别不断地与大的染色体浓集区融合,到3个小时,核仁解体,两种分子分

散在核质中。荧光显示核仁纤维蛋白-GFP会在RPA43-RFP周围形成一个帽(cap)结构<sup>[12]</sup>。对核仁蛋白质组动力学的研究表明,当抑制代谢时,许多RNA聚合酶相关因子移出核仁具有相同的动力学,说明这些复合物的转位可能是预先组装成单元来共同进行的<sup>[13]</sup>。但是更多的核仁蛋白质移位或者运动的机制以及作用并不清楚。目前的研究提示当细胞应激反应时造成的核仁内蛋白质的释放与核仁的解体有关。比如,当细胞DNA损伤时,核仁蛋白质可变移码框蛋白(alternative reading frame, ARF)等被释放出核仁导致在核质突然大量增多;同样的,研究发现这种解体导致核仁蛋白质核仁磷酸蛋白(nucleophosmin, B23)的移位, Rubbi等<sup>[14]</sup>将B23的这种移位运动作为衡量核仁解体的标志。因此当rRNA合成受到抑制时,可能影响了核仁蛋白质与rRNA之间的作用,核仁蛋白质不能正常定位,核仁的蛋白质复合体结构就会改变,造成核仁形态发生改变。

当细胞处于应激时,核仁形态的改变提示了其功能可能随之发生改变,而这些功能的改变往往是由构成其结构的核仁蛋白质所介导的。

## 2.2 主要参与应激反应的核仁蛋白质

Rubbi等<sup>[14]</sup>报道,核仁主要通过调控P53的功能实现细胞的应激反应,其中核仁蛋白质ARF是这个核仁信号的传递者。当细胞在静息状态时,P53通过与其泛素连接酶MDM2相互作用,被不断的泛素化标记并转位到胞质中被蛋白酶体系统降解,从而保持低水平P53量。而当细胞受到原癌基因激活或DNA损伤时,核仁蛋白质ARF被释放到核质中与P53竞争,从而与MDM2结合并将MDM2带回核仁,阻断了P53与MDM2的相互作用,P53得以稳定并启动下游基因转录,抑制细胞周期,促进细胞DNA损伤修复或介导细胞衰老或凋亡。因此,核仁通过快速诱导P53稳定并发挥强大功能,参与细胞的快速应激反应,而ARF从核仁中的移位成为应激反应的关键。

核仁蛋白质B23是肿瘤细胞核仁中含量非常丰富的磷酸蛋白。已有很多文献报道B23与肿瘤发生,细胞在UV照射下发生凋亡等功能有关<sup>[15]</sup>。Chan等<sup>[16]</sup>发现当细胞受到化疗药物,如柔红霉素、放线菌素D、喜树碱、丰加霉素等作用时,B23从核仁解离并且其移位的程度成药物剂量及作用时间梯度效应。通过截短实验证实B23的N端决定了它的核仁定位,并且发现在Jurkat细胞中B23的移位早于caspase-3激活,聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(poly

ADP-ribose polymerase, PARP)减切以及凋亡的发生。所以,Chan等提出了把GFP-B23的移位作为筛选有效化疗药物工具的新概念。目前已经发现B23经常作为分子伴侣在核仁-核质-胞质中穿梭,在静息以及应激时可以与ARF、P53、MDM2等相互作用,这些分子分别位于细胞的不同亚细胞区域<sup>[17,18]</sup>。在核质中B23可以与MDM2相结合从而使P53稳定,但是具体分子机制并不清楚。B23特定基因突变将诱发其异常的胞质定位,这已经成为某些特定髓系白血病的生物标记<sup>[19]</sup>。而有趣的是在这些B23胞质定位的细胞中ARF也不再定位于核仁而是同样定位到胞质中<sup>[20,21]</sup>。同样,在B23缺失的细胞中ARF也不能定位到核仁<sup>[22]</sup>。提示B23可能通过介导自身以及ARF的定位介导P53的稳定使细胞作出应激反应。ARF、B23移位到核质中与细胞增殖加速和应激反应密切相关,可见核仁蛋白质移位对于其功能的改变至关重要。

除了ARF、B23,转录起始因子-1A(transcription initiation factor-1A, TIF-1A)也是核仁内参与应激反应的蛋白质。在静息时,TIF-1A分别与RNA聚合酶I(PolI)以及TIF-1B/SL1(TBP-containing factor)相互作用,通过桥梁作用将这两个多亚基复合体连接起来共同参与rDNA的转录活动。当细胞处于氧化应激或“核糖体毒性应激(ribotoxic stress)”时,JNK2被激活,活化的JNK2磷酸化TIF-1A第200位的Thr。磷酸化后,TIF-1A一方面不能与PolI以及TIF-1B/SL1相互作用从而阻断了rDNA启动子上起始复合物的形成,同时磷酸化使TIF-1A从核仁移位到核质中,更进一步与RNA PolI分离,因此rRNA的合成会迅速中止。当突变第200位的Thr时,对于细胞应激引起的rRNA的合成中止则不会发生。在这个过程中,JNK2作为信号传递者,而核仁蛋白质TIF-1A则发挥中心作用参与了对于应激诱导的rRNA的转录以及核糖体需求平衡的调节<sup>[23]</sup>。

已有越来越多的核仁蛋白质被发现参与细胞应激调节,这些蛋白质成为感受应激时快速反应的蛋白质,通过不同的分子机制这些核仁蛋白质发生移位并且改变功能参与保护细胞的生命活动。

## 2.3 核仁蛋白质定位及细胞应激时移位的可能分子机制

2005年,Tsai等<sup>[24]</sup>的研究清楚地阐明了核仁蛋白质nucleostemin核仁定位及移位的分子机制。Nucleostemin序列的N端碱性区域决定了其在核仁的定位,但是真

正决定 nucleostemin 可以在核仁内外穿梭的却是序列上 GTP 的结合。GTP 的循环介导了 nucleostemin 核仁内的停留及移出。通过截短 GTP 结合区域以及 FRAP 技术证明: 当没有 GTP 结合时, 序列上的抑制结构域抑制 N 端碱性区域使 nucleostemin 很快的在核内扩散, 不在核仁内停留; 而当结合 GTP 时, 抑制结构域被释放, N 端碱性区域可以长时间的与核仁内核糖体蛋白等相互作用, 驻留核仁。所以 GTP 循环所起的作用可以说是使 nucleostemin 长时间驻留核仁而非直接的靶向核仁。而这种作用与细胞内 GTP 的含量密切相关。当加入 GTP 合成酶 IMPDH 的抑制剂 MPA 时, 细胞内 GTP 含量降低, 荧光显示核仁内的 nucleostemin 减少。而对于 B23 来说, 由于其序列上不存在 GTP 结合位点但仍可以受到 GTP 水平的影响导致其定位转变, 所以其穿梭驻留机制与 nucleostemin 不同, 具体分子机制并不清楚<sup>[25]</sup>。因此, 细胞内 GTP/GDP 转换因子可能是细胞外生长信号调节的靶点, 从而引起 nucleostemin 核仁内外穿梭信号的变化<sup>[26]</sup>。Nucleostemin 已被报道广泛存在于胚胎及成体干细胞, 在一些高增殖速率的肿瘤细胞中高表达, 而降低 nucleostemin 的表达可以抑制增殖提示其对于增殖具有促进作用<sup>[27]</sup>。因此, 通过细胞能量信号分子 GTP 的循环调节 nucleostemin 核仁定位可能介导了 nucleostemin 参与的细胞增殖变化或反馈调节。

2008 年, Yogev 等<sup>[28]</sup>证明了细胞受到 DNA 损伤时, ARF、B23 由核仁向核质移位的分子机制。发现当用 UV 照射细胞时, ARF 与 B23 在核仁中的荧光相对于对明显降低, 核质中增多。而用离子射线 (ionizing radiation) 照射时则核仁核质的分布不会变化。通过比较这两种刺激原激活的通路差异发现, JNK 通路主要对于 UV 照射起反应。当运用 JNK 的抑制剂 SP600125 时, UV 照射不再使 ARF、B23 由核仁向核质移位, 提示 UV 照射引起的 DNA 损伤通过激活 JNK 导致 ARF、B23 的移位。通过研究 JNK 下游分子发现, c-jun 在静息时可以和 B23 相结合。当 JNK 激活时, 升高了细胞中 c-jun 的水平, 因此增加了 c-jun 与 B23 的相互作用。JNK 的激活同时使 c-jun 的第 91 和 93 位 Thr 磷酸化, 磷酸化促使 c-jun 以及相结合的 B23 由核仁移位到核质, 而 ARF 也通过与 B23 相互作用被带出核仁。在衰老的细胞中, JNK 以及 c-jun 的表达量都是降低的, 故 ARF 在核仁累积并且在受到 UV 照射时也不能移位到核质。Yogev 等的实验清楚地解释了 JNK 依赖的 ARF、B23 核仁移

位机制并提出了 DNA 损伤应激时核仁蛋白质参与细胞应激的分子模型。

无论是 GTP/GDP 转换介导还是磷酸化修饰介导的核仁蛋白质移位, 这些研究结果都极大地丰富了对于核仁蛋白质功能和性质的理解和应用。虽然目前有关分子机制的研究报道尚不多, 但是对于分子机制的研究将成为解释核仁蛋白质参与应激反应的关键。并且随着蛋白质翻译后修饰相关研究的迅猛发展, 可以想象蛋白质翻译后修饰在核仁蛋白质的定位、移位以及相关功能的实现中应该起着非常重要的调节作用。

#### 2.4 应激时核质蛋白质向核仁的移位

细胞在应激反应时核仁蛋白质会移位出核仁, 但是 Woo 等<sup>[29]</sup>发现核质蛋白质 RECQL4 在氧化应激时可以移位到核仁。RECQL4 是与 Rothmund-Thomson 综合征 (RTS) 相关的解旋酶, 当发生突变时会导致生长缺陷, 容易引发肿瘤等。在细胞中 RECQL4 主要定位于核质, 极少量定位在核仁。通过 RECQL4-GFP 截短实验发现, N 端决定了 RECQL4 的核定位而 376~386 位序列决定了它的核仁定位。当用造成 DNA 损伤的试剂博来霉素、鬼臼亚乙苷以及 UV 照射、 $\gamma$  射线照射时, RECQL4 的定位不发生改变。但是当用过氧化氢或者链黑菌素处理时 RECQL4 聚集到核仁。通过 T7 噬菌体差异筛选系统发现 RECQL4 与 PARP-1 相互作用, PARP-1 是参与 DNA 损伤修复的酶。当预先用抑制剂抑制 PARP-1 时, RECQL4 的核仁定位受到抑制。截短实验也确认了 RECQL4 的 C 端在体外可以与 PARP-1 相互作用, PARP-1 决定了 RECQL4 对于氧化应激的核仁定位反应。另外有报道发现 PML 在细胞应激反应时也有移入核仁的现象<sup>[30]</sup>。

可见, 在细胞应激反应时核仁蛋白质可以移出, 核质蛋白质也可以进入核仁。但是这类分子移位到核仁究竟是发挥功能, 参与相关细胞调节活动, 还是进入核仁得到一个暂时的保护, 还期待进一步的研究和验证。

### 3 总结

综上所述, 核仁是一个动态的结构。由于核仁不具有膜性结构, 在分离研究时有一定的困难, 所以到目前为止大多数的核仁蛋白质组学都采用的是一个相对纯化的系统。但是已有越来越多的技术正在发展, 为核仁蛋白质的运动以及功能的研究提供便利, 比如, 核仁分离实验、定量质谱、活细胞实时荧光

成像技术、FRAP-iFRAP 技术<sup>[7]</sup>等。通过应用这些技术发现核仁蛋白质通过不断地在核仁内外穿梭完成核糖体的转运等功能。而当细胞应激反应时对应激敏感的核仁蛋白质 ARF、B23、c-jun、TIF-1A、核仁纤维蛋白、nucleostemin 等都可以从核仁中移位到核质参与应激反应,核质蛋白质 RECQL4 也可以移位到核仁中,说明核仁内外蛋白质可以双向运动,并且这种不同的运动可能与不同信号引起的机制不同有关。但是这方面的研究存在一些亟待解决的关键问题,比如:核仁蛋白质是如何通过移位实现其功能转换的?是核仁蛋白质的功能受到影响从而引起了其定位的改变还是定位改变使功能改变?为什么一个蛋白质会在不同的亚细胞区域执行不同的任务?核仁蛋白质之间相互作用的网络是怎样组织起来的?在应激时的信号又是如何传达的?正是这些有趣并且复杂的过程,介导了细胞活动的有序进行,也将是值得深入探讨的。

#### 参考文献(References)

- [1] Lam YW *et al.* *J Cell Sci*, 2005, **118**: 1335
- [2] Raska I *et al.* *Int Rev Cytol*, 2006, **255**: 177
- [3] Matthews DA *et al.* *EMBO Rep*, 2006, **7**: 870
- [4] Hernandez-Verdun D *et al.* *Histochem Cell Biol*, 2006, **125**: 127
- [5] Boisvert FM *et al.* *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**: 574
- [6] Coute Y *et al.* *Mass Spectrom Rev*, 2006, **25**: 215
- [7] Leung AK *et al.* *Biochem J*, 2003, **376**: 553
- [8] Lam YW *et al.* *Curr Biol*, 2007, **17**: 749
- [9] Stavreva DA *et al.* *Mol Cell Biol*, 2006, **26**: 5131
- [10] Wojcik C *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **35**: 579
- [11] Olson MO. *Sci STKE*, 2004, **224**: pe10
- [12] Olson MO *et al.* *Histochem Cell Biol*, 2005, **123**: 203
- [13] Andersen JS *et al.* *Nature*, 2005, **433**: 77
- [14] Rubbi CP *et al.* *EMBO J*, 2003, **22**: 6068
- [15] Grisendi S *et al.* *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**: 493
- [16] Chan PK *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **264**: 305
- [17] Korgaonkar C *et al.* *Mol Cell Biol*, 2005, **25**: 1258
- [18] Kurki S *et al.* *Cell Cycle*, 2004, **3**: 976
- [19] Liu X *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 9679
- [20] den Besten W *et al.* *Cell Cycle*, 2005, **4**: 1593
- [21] Colombo E *et al.* *Cancer Res*, 2006, **66**: 3044
- [22] Colombo E *et al.* *Mol Cell Biol*, 2005, **25**: 8874
- [23] Mayer C *et al.* *Cell Cycle*, 2005, **4**: 1036
- [24] Tsai RY *et al.* *J Cell Biol*, 2005, **168**: 179
- [25] Chen D *et al.* *J Cell Biol*, 2001, **153**: 169
- [26] Misteli T. *J Cell Biol*, 2005, **168**: 177
- [27] Tsai RY *et al.* *Genes Dev*, 2002, **16**: 2991
- [28] Yogev O *et al.* *Cancer Res*, 2008, **68**: 1398
- [29] Woo LL *et al.* *Exp Cell Res*, 2006, **312**: 3443
- [30] Bernardi R *et al.* *Nat Cell Biol*, 2004, **6**: 665

## Nucleolar Proteins: Their Location, Translocation and Nucleolar Functions

Xu-Xu Sun, Jing Yi\*

(Department of Cell Biology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**Abstract** The nucleolus is traditionally known as a place for ribosome biogenesis. However, various unexpected roles for the nucleolus have been indicated by the research during the past decade. The nucleolus is a highly dynamic subnuclear compartment in which various nucleolar proteins are transported in and out accompanying with ribosome-related rRNA and proteins. While under stress conditions, nucleolus serve as the cell stress sensor. Many nucleolar proteins change their location and distribution in and out of nucleolus, and alter their functions, to mediate response to the stress.

**Key words** nucleolus; cell stress; protein translocation

Received: April 10, 2008 Accepted: June 19, 2008

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30570965) and the Ministry of Sciences and Technologies of China (No.2006CB910104)

\*Corresponding author. Tel: 86-21-63846590-776565, Fax: 86-21-64670177, E-mail: yijing@shsmu.edu.cn