



沙家豪, 南京医科大学教授、博士生导师, 生殖医学国家重点实验室创建人, 生殖医学与子代健康全国重点实验室首席科学家, 国家重大科学研究计划和国家重点研发计划专家组成员, “生殖健康的基础和临床研究”教育部创新团队带头人, 国家杰出青年基金获得者。长期从事生殖医学研究, 致力于配子发生的分子机理、生殖细胞体外分化与男性不育治疗新技术研发的研究, 先后主持国家“973”课题、国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金重大研究计划等项目的研究工作。研究成果在*Nature*、*Cell*、*Cell Stem Cell*、*Nat Genet*等国际知名学术期刊上发表, 获国家科技进步二等奖。

<https://sklrm.njmu.edu.cn/1922/list.htm>



郭雪江, 南京医科大学教授、博士生导师, 生殖医学与子代健康全国重点实验室常务副主任。国家优秀青年科学基金获得者。主持科技部国家重点研发计划2项、国家自然科学基金7项、教育部霍英东教育基金1项。主要从事精子发生和男性不育的分子机制和调控研究。在*Nature*、*Nat Genet*、*Circulation*等国内外期刊上发表SCI论文100余篇。

<https://sklrm.njmu.edu.cn/1922/list.htm>

核糖体的翻译调控及其在精子发生中的研究进展

肖惠娟 李会玲 郭雪江* 沙家豪*

(南京医科大学生殖医学与子代健康全国重点实验室, 南京 211166)

摘要 蛋白质合成过程是基因表达不可或缺的关键步骤, 将信使RNA(mRNA)中编码的遗传信息转化为特定的蛋白质。这个过程在各种生物中都具有高度的保守性, 是细胞生长、发育、繁殖和适应环境变化的基础。核糖体作为蛋白质合成的“执行器”, 在这个复杂而精密的过程中扮演着不可或缺的角色。在精子的形成过程中蛋白质的合成及其精准调控对于正常精子发生至关重要。这种调控的精密性使得精子能够在发育过程中经历形态和功能的变化, 从而最终成熟为能够完成受精任务的精子。该文将深入探讨核糖体的组成、功能、在翻译过程中的调控机制, 包括精子发生过程中的翻译调控作用, 阐述其在生殖生物学领域的重要意义。

关键词 核糖体; 翻译调控; 核糖体异质性; 共翻译折叠; 精子蛋白稳态

收稿日期: 2024-01-01 接受日期: 2024-03-07

国家自然科学基金(批准号: 82221005)资助的课题

*通信作者。Tel: 025-86869387, E-mail: guo_xuejiang@njmu.edu.cn; shajh@njmu.edu.cn

Received: January 1, 2024 Accepted: March 7, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82221005)

*Corresponding authors. Tel: +86-25-86869387, E-mail: guo_xuejiang@njmu.edu.cn; shajh@njmu.edu

Ribosomal Regulation of Protein Translation and Its Research Progress on Spermatogenesis

XIAO Huijuan, LI Huiling, GUO Xuejiang*, SHA Jiahao*

(State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

Abstract The process of protein synthesis is an essential step in gene expression, converting the genetic information encoded in mRNA (messenger RNA) into specific proteins. This process is highly conserved in various organisms and serves as the foundation for cell growth, development, reproduction, and adaptation to environmental changes. As the “executor” of protein synthesis, the ribosome plays an indispensable role in this complex and precise process. The synthesis of proteins and their precise regulation during spermatogenesis are crucial for normal sperm development. The intricacy of this regulation allows sperm to undergo morphological and functional changes during development, ultimately maturing into sperm capable of fulfilling fertilization tasks. This paper will delve into the composition and functions of the ribosome, as well as its regulatory mechanisms in the translation process, including its role in translation regulation during spermatogenesis, elucidating its significance in the field of reproductive biology.

Keywords ribosome; translation regulation; ribosome heterogeneity; cotranslational folding; sperm protein homeostasis

在细胞的日常运作和机体生理的维持过程中,核糖体如同原料工厂一般支撑着生命的持续进行。核糖体是生物体内进行蛋白质合成的重要细胞器,在翻译过程中扮演着主要角色,承担着解码遗传信息并将其转化为蛋白质的职能,确保蛋白质按照精确的指令合成,为机体提供所需的功能和结构支持。就雄性生殖系统而言,精子发生是生命繁衍的关键过程,通过一系列协调精密的步骤产生成熟的精子,在受精后将父系遗传信息传递给下一代^[1]。雄性配子成熟的过程包含精原细胞的自我更新与分化、精母细胞的减数分裂以及精子细胞的变形过程,因此,蛋白质的合成是精子发生过程中复杂且不可或缺的一部分。在复杂的精子发生过程中核糖体如何进行翻译调控也逐渐成为研究热点,为我们探讨核糖体功能及翻译调控机制提供了新的思路。

1 核糖体的组成及其功能概述

核糖体的组成和结构在不同生物体中具有很高的保守性,其主要组成成分包括核糖体RNA(rRNA)和核糖体蛋白(ribosomal protein, RP)^[2]。rRNA分子在核糖体中起到核心作用,它们形成了核糖体的主要结构支架。RP则与rRNA分子相互作用,稳定核糖

体结构并参与蛋白质合成过程^[3]。核糖体大亚基和小亚基共同组成一个完整的核糖体。在原核生物(如细菌)中,核糖体的两个亚基沉降系数分别为30S和50S;而在真核生物(如酵母和高等生物)中,核糖体两个亚基的沉降系数分别为40S和60S。核糖体在蛋白质合成过程中起到关键作用,它的主要功能是将mRNA翻译成机体所需要的蛋白质,即将遗传密码转换为氨基酸序列并利用氨基酸单体构建蛋白质聚合物。

通过已有的研究,我们已知核糖体对蛋白质稳态的维持具有重要意义,临床上发现的诸多疾病也与核糖体缺陷息息相关。例如先天性纯红细胞再生障碍性贫血(Diamond-Blackfan anemia, DBA)是一种核糖体合成障碍性疾病,其特征是先天性的单纯红细胞缺乏且患者可能伴有畸形,这种疾病与核糖体合成的基因突变有关^[4];衰老则会加剧核糖体暂停以破坏共翻译蛋白稳态性^[5];RPL21基因突变也与人类遗传性脱发相关^[6];RPL10L的缺乏则会扰乱小鼠晚期精母细胞核糖体的生物发生和减数分裂过程从而导致雄性生殖障碍^[7];无脾症则与RPSA基因杂合突变有关^[8]。因此,核糖体对细胞稳态以及机体健康的维持有关键性作用。

2 核糖体的翻译调控机制

核糖体的翻译过程遵循三个连续的步骤:起始、延伸和终止。在翻译起始阶段,核糖体的小亚基与mRNA和转运RNA(tRNA)结合,形成初始复合物。这个阶段的关键步骤是识别mRNA上的起始密码子,通常为AUG,以及与之配对的tRNA的反密码子。在起始过程中,真核生物的40S核糖体亚基与eIF2/GTP/Met-tRNA_i(eIF2、GTP与携带有甲硫氨酸的tRNA)三元复合物(ternary complex, TC)结合,形成43S预启动复合物(43S preinitiation complex, 43S PIC)。TC与40S亚基的结合是由一系列起始因子(eIF1、eIF1A、eIF3、eIF5)促进的。43S PIC主要通过eIF4F复合物(包括eIF4G、eIF4E、eIF4A)和eIF4B的调控被招募到带有m⁷G帽的mRNA的5'端。eIF4G与poly(A)结合蛋白[poly(A)-binding protein-PABP]相互作用,使PIC扫描mRNA的5'非编码区(5' untranslated region, UTR),直到识别出起始密码子。当43S PIC与mRNA的起始密码子配对时,核糖体肽酰-tRNA结合位点(P位点)上的Met-tRNA_i的反密码子与起始密码子的碱基配对,形成一个稳定的复合物,该复合物被称为48S预启动复合物(48S preinitiation complex, 48S PIC)。当48S PIC形成后,GTP水解为GDP,并释放出eIF2等起始因子,随后这些起始因子催化60S亚基的连接,形成80S起始复合物(80S initiation complex, 80S IC)^[9]。核糖体翻译起始过程确保了肽链的起始位置正确和80S核糖体的完整装配,并使其可以顺利进行蛋白质合成。

在翻译延伸阶段,核糖体沿着mRNA逐个读取密码子,将相应的氨基酸通过tRNA带到核糖体的大亚基上。核糖体的大亚基具有肽酰转移酶活性,能够将氨基酸连接成肽链。这个过程需要延伸因子(elongation factors, EFs)的参与,它们协助核糖体在mRNA上移动并确保正确的氨基酸被添加到延伸中的肽链上。真核生物的延伸因子1A(eukaryotic translation elongation factor 1A, eEF1A)与氨酰-tRNA形成复合物并介导其进入核糖体的核糖体氨酰-tRNA(aminoacyl-tRNA)结合位点(A位点),eEF1A与GTP一起结合并与tRNA形成复合物,在tRNA-eEF1A-GTP复合物与40S核糖体亚基结合之后,eEF1A的GTPase活性会被激活,GTP水解为GDP,导致eEF1A从40S核糖体亚基上解离。在水解后,eEF1A与GDP结合,然后通过eEF1B介导的GDP解

离,重新形成eEF1A-GTP,以便参与下一个氨基酸的递交。eEF2促进新生蛋白链从核糖体的A位点到P位点的GTP依赖性易位^[10]。原核生物的3个延伸因子EF-Tu、EF-Ts和EF-G的作用分别相当于eEF1A、eEF1B和eEF2^[11]。总的来说,翻译延伸因子在促进平稳高效的翻译过程中起到至关重要的作用。

在翻译终止阶段,当核糖体遇到终止密码子(如UAA、UAG或UGA)时,蛋白质合成过程结束。释放因子(release factors, RFs)识别终止密码子,促使肽链从核糖体上脱离,从而完成蛋白质合成。核糖体终止蛋白质合成需要两类释放因子。I类释放因子负责终止密码子识别和肽基tRNA水解。II类释放因子具有GTP酶活性,可以辅助I类释放因子进入肽基转移酶中心(peptidyl transferase center, PTC)。真核生物大多数只有一个I类释放因子,即eRF1,能够识别三种终止密码子。原核生物的I类释放因子是RF1和RF2,两者分别识别终止密码子UAA/UAG和UAA/UGA。真核生物的II类释放因子是eRF3,eRF1、eRF3和GTP先形成三元复合物eRF1/eRF3/GTP,然后三元复合物与核糖体结合,触发GTP水解,最终导致eRF1定位于PTC,催化肽链的水解和释放。原核生物的二类释放因子则为RF3,是存在于一些细菌中的一种与EF-G相关的GTPase,能够促进RF1和RF2的活性,协助肽链的释放^[12]。在翻译终止阶段,这些释放因子共同参与核糖体翻译的终止过程,并合作完成肽链的释放(图1)。

3 核糖体在雄性生殖系统中的特殊调控机制

在哺乳动物中,雄性生殖细胞在经历减数分裂后,其细胞形态经历一系列变化,包括细胞核的浓缩,胞质残余体的去除,线粒体鞘、顶体和精子鞭毛的形成^[13-14]。这些连续的转变是由一系列高度协调的基因表达调控事件在每个发育步骤中进行精准控制的。由于精子细胞变形过程中染色质的压缩,转录活性在精子发生过程中逐渐受到抑制,直至完全停止^[15-17]。因此,生精细胞的mRNA在早期被转录,并以翻译惰性的状态存储在信使核糖核蛋白(mRNP)中,直到机体需要时才被核糖体译码并翻译^[16-17]。这一现象被称为转录和翻译之间的解耦联,是精子发生过程中基因调控的一个独特特征^[18]。

在精子复杂的发育过程中,翻译被用来控制某

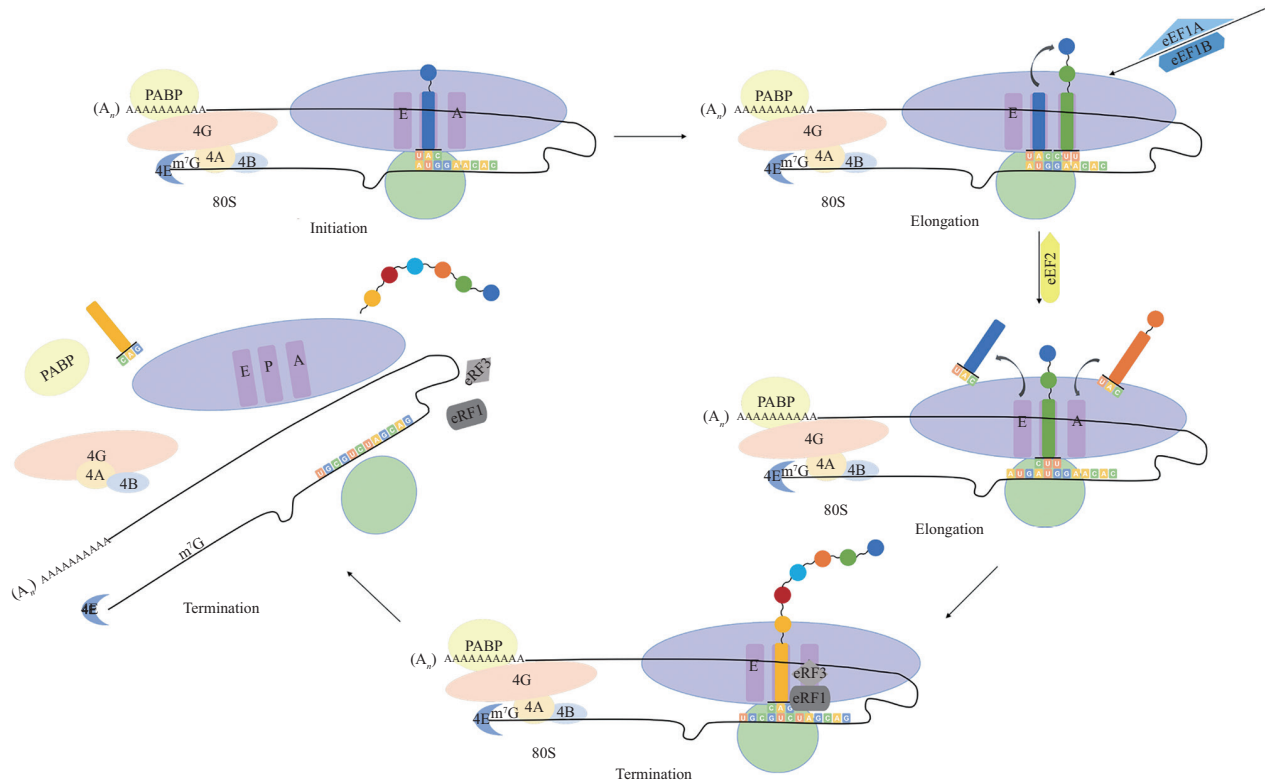


图1 核糖体翻译起始、延伸和终止(根据参考文献[9]改编)

Fig.1 Translation initiation, elongation and termination of ribosome (modified from reference [9])

些蛋白质的表达时间。翻译控制也是生精细胞中基因表达非典型模式的一个重要方面。所有哺乳动物减数分裂细胞和单倍体生精细胞中的mRNA都受到部分翻译抑制^[15],但不同的mRNA在翻译活性的抑制程度方面存在差异^[19]。通过对体细胞进行核糖体分离实验发现,绝大多数mRNA是活跃翻译的,其中大于85%的mRNA都出现在多聚体中,而小于15%的mRNA处于翻译不活跃的游离mRNPs中^[20]。而在粗线期精母细胞和圆形精子细胞中,可以观察到mRNA翻译起始的抑制,所有mRNA种类都表现出较低水平的多聚体富集,多数处于较高水平的游离mRNPs中^[19-21]。此外,游离mRNPs中各种mRNA种类比例的巨大差异也表明了不同种类细胞中各种mRNA的特异性机制^[21]和大量mRNA翻译的延迟,例如鱼精蛋白1/2(protamine 1/2, *Prm1/2*) mRNA在圆形精子细胞中呈现翻译惰性,而在长形精子细胞中则表现出翻译活性^[22]。

目前有研究表明,MIWI/piRNA/eIF3f/HuR超复合体,在精子变形阶段激活与精子形成相关的mRNA子集的翻译,从而协调精子的形态变化^[18]。X染色体脆性蛋白(fragile

X-related, FXR)家族^[23]是重要的翻译调控因子,能将目标mRNAs运输到不同的细胞内区域^[24]。在晚期精子细胞中,高浓度的翻译激活因子FXR1能够通过相分离形成凝聚物,将储存的mRNAs组织成FXR1颗粒,然后招募翻译机制以激活核糖体对蛋白质的翻译^[25]。然而,对于转录-翻译解耦联现象的调控因素,目前的研究主要集中在翻译起始和激活方面,其他方面的影响因素仍缺乏充分的研究。

4 核糖体的异质性

4.1 核糖体组成和结构的异质性

不同于传统的认知,越来越多的研究表明核糖体并不是均质且单一的翻译机器,而是存在着明显的异质性的。但是核糖体物理异质性的证据在技术上仍然具有很大的挑战性,目前确定核糖体蛋白的化学计量差异最先进的方法是采用定量质谱技术^[26]。以小鼠胚胎干细胞为例,BARNA实验室^[7]选取了15个核心RPs进行绝对丰度测量,发现其中有6个核心RPs的化学计量较低。其中,仅有4个存在于60%~70%的多聚体核糖体上,这也揭示了缺乏至少一个核心RPs但仍然活跃翻译的核糖体的存在。

核心RPs的旁系同源蛋白通常呈现出组织特异性表达模式,与酵母或植物不同(多数RPs拥有不同的亚型),大多数哺乳动物中的RPs拥有不同的亚型^[27]。在后生动物中,只有少数RPs有亚型或旁系同源蛋白,它们很可能在核糖体上竞争同一位置,例如RPL39(组织广泛表达)和RPL39L(睾丸组织特异性表达),冷冻电镜数据显示RPL39L组装的核糖体形成更大的新生多肽出口通道(nascent polypeptide exit tunnel, NPET),并使其理化性发生明显改变^[28]。此外,有些核心RPs与其旁系同源蛋白的表达量呈互补趋势,表明它们在核糖体上的丰度相互协调。例如,旁系同源蛋白RPL3L在人类心脏和骨骼肌中的RNA水平较高,在同一组织中核心RPs *Rpl3*的mRNA丰度降低^[29-31]。有研究表明,在面对肥厚刺激时,骨骼肌中*Rpl3l*的mRNA丰度随着*Rpl3* mRNA的增加而协调性下降^[29-31]。尽管这种调控机制尚不清楚,但可见RPs旁系同源蛋白对直接调节彼此的表达起着作用^[26]。

核糖体异质性不仅局限于RPs的差异,也在rRNA水平上有明显体现^[26]。哺乳动物的核糖体上有4个rRNA(18S、28S、5.8S和5S),每一个rRNA都由数百个DNA编码,分布在多个染色体上^[32-33]。最近的研究表明,在人和小鼠个体之间和个体内部存在广泛的rRNA序列差异^[34],许多rRNA在小鼠体内呈现组织特异性表达^[34-35]。同样,在斑马鱼胚胎发育过程中,已有研究证明所有4个rRNA均可以从母体核糖体转变为体细胞核糖体^[36-37]。进一步分析显示,母源rRNA和体细胞rRNA的变异可能导致它们优先结合不同的mRNA^[36],这表明rRNA可能直接参与翻译调节的过程。

4.2 核糖体对转录本选择的异质性

MILLS和GREEN^[38]提出“核糖体浓度”可能会影响特定转录本的翻译,这个模型合理地假设翻译起始速率的差异使mRNA在细胞核糖体丰度上表现出不同的依赖性,因此当核糖体浓度低时,具有高或中等翻译起始速率的mRNA得到适当翻译,而具有低翻译速率的mRNA则不会。然而,当核糖体浓度高时,具有低或中等翻译起始速率的mRNA会得到适当翻译,而具有高翻译起始速率mRNA的翻译可能会通过“核糖体拥挤”效应被抑制或取消,核糖体在生理或病理(核糖体病)状态下的含量波动会造成mRNA的选择性翻译。因此,在由核糖体病引起的核糖体浓度不足的情况下,具有低翻译起始速率的

mRNA受到的影响将比具有较高起始速率的mRNA更大^[38]。例如在先天性纯红细胞再生障碍性贫血的背景下,*GATA1* mRNA的翻译受到了影响^[4]。

某些RPs尤其是旁系同源蛋白还会将核糖体特化,以翻译特定子集的mRNA。研究发现,含有RPS25或RPL10a但不含RPL22的核糖体可以优先翻译包含数百个mRNA的转录子集^[7]。事实上,含有RPS25的核糖体优先翻译与维生素B₁₂转运和摄取途径相关的mRNA,表明这些特化核糖体会调节相关通路的转运。从机制上讲,特化核糖体可能通过其UTR中的顺式调节元件来调节特定转录本的翻译。核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)是一种依赖特化核糖体发挥活性的顺式调节因子。在真核生物中,典型的翻译起始依赖于mRNA的5'帽端来募集翻译复合物,同时IRES可以与核糖体直接接触,并将翻译机器招募到5'UTR^[39]。部分与含有RPL10a核糖体优先结合相关的转录本具有RPL10a依赖的IRES活性^[7,26],而RPS25之前也被证明可以调节细胞IRES活性^[40]。RPL38组装的特化核糖体可以通过其5'UTR中的IRES元件调节几个*Hox*基因的翻译,小鼠中RPL38剂量不足导致小鼠表现出更短的尾巴、多出的肋骨和其他解剖缺陷等^[41]。这些研究结果表明,核糖体在选择性翻译mRNA子集方面存在显著的异质性。

4.3 核糖体对蛋白质稳态维持的异质性

研究提示,蛋白质在翻译过程中可以进行初步折叠,即共翻译折叠(cotranslational folding),也是新生多肽能够高效折叠的重要保证^[42]。新生蛋白简单的二级结构元素如 α 螺旋可以在核糖体出口通道的限制下形成^[43]。这种共翻译折叠的开始取决于结构域的大小和稳定性^[44],并且可能受到核糖体出口通道形状的调节^[45]。核糖体在这个过程中不仅仅是一个被动的旁观者,而是可以通过各种直接和间接的机制来影响新生多肽链的折叠。新生多肽链与核糖体表面的相互作用也可以更直接地调节共翻译折叠过程^[46]。在精子形成过程中,由RPL39L组装而成的特化核糖体有更加广阔的新生多肽出口通道,且NPET表面的理化性质改变,更适合于精子蛋白的初步折叠,特化核糖体缺陷会导致新生蛋白的折叠异常,蛋白稳定性下降,降解速度加快^[28](图2)。因此,在翻译过程中,核糖体的共翻译折叠是新生多肽高效折叠的重要基础。

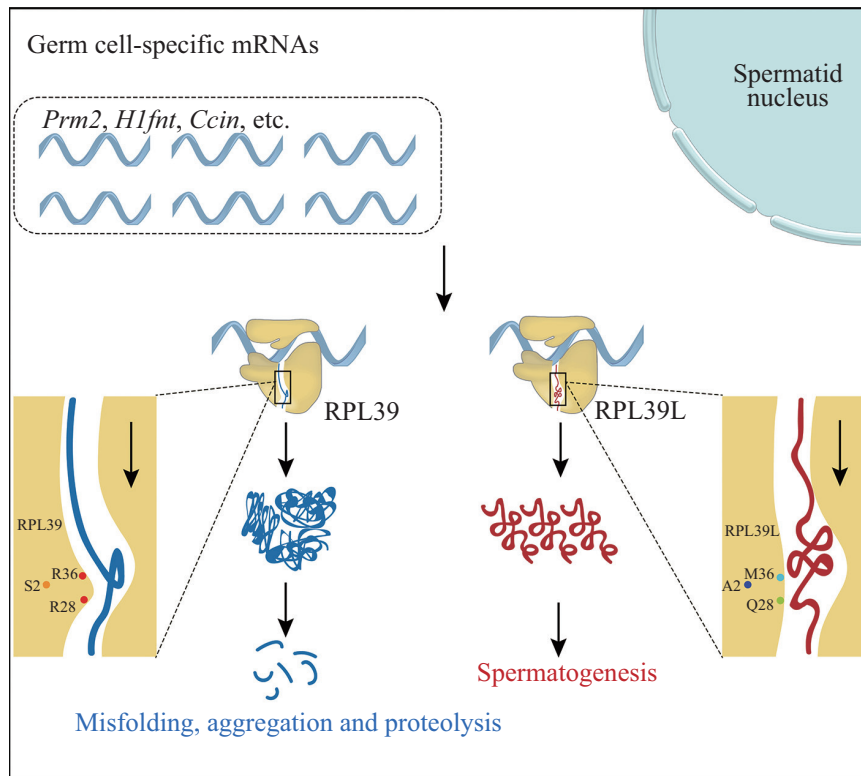


图2 RPL39L组装的特化核糖体促进精子蛋白的共翻译折叠(根据参考文献[28]改编)

Fig.2 RibosomeST assembled by RPL39L facilitates cotranslational folding of sperm proteins (modified from reference [28])

此外,在核糖体的共翻译折叠过程中,有很多附着于核糖体表面并能与新生肽链结合的分子,我们称之为核糖体相关伴侣(ribosome-associated chaperones, RAC),其能够承接新生多肽,介导新生肽链的组装与折叠,以确保其生物学功能得以发挥^[47]。例如,NAC是指新生肽相关复合体(nascent polypeptide-associated complex),它是一种保守的异二聚体蛋白,存在于从酵母到人类的所有真核生物基因组中。有研究表明NAC β -亚基的N-末端结构域可以深入到核糖体出口通道中,在合成时可以直接感知底物并护送生长的多肽到胞质中^[48-49],在酵母中,NAC和RAC-Ssb与核糖体结合,并与新生多肽链相互作用,以协助新生折叠^[50-53]。但是目前,关于核糖体相关伴侣异质性的研究仍然不够充分。

5 总结与展望

核糖体普遍被认为是细胞中的一种无膜细胞器,除哺乳动物成熟的红细胞和植物筛管细胞外,细胞中都有核糖体存在。纵观整个核糖体研究的历程,我们对核糖体的认识先是对mRNA进行无差异的识别和翻译,合成机体所需全部蛋白质的“流动工厂”,

随后逐渐转变为核糖体组成存在异质性。大量的研究证明了核糖体对所翻译mRNA的选择性以及特定蛋白稳定性的维持作用,不断地扩展我们对这一无膜细胞器功能的认知。随着研究技术(如冷冻电镜、蛋白质组学技术等)的发展,我们能够更详细地解析核糖体的结构以及组成,揭示核糖体在空间和时间上的复杂性。但是目前,异质性核糖体的生物发生以及功能调控的领域仍然存在着较大的空白区域。未来的研究将更加关注单个细胞水平上的核糖体组学,以深入揭示核糖体异质性及其功能调控的动态变化。

此外,精子生成是一个复杂的生物学过程。在这个过程中,精母细胞通过减数分裂转变为圆形精子细胞,而后经过一系列复杂的变形过程,最终形成具有特定形态的长形精子细胞。现存研究已证明核糖体在初级精母细胞和圆形精子细胞阶段的特定蛋白质合成中具有重要作用。在精子发生后续阶段,核糖体的调控可能更加复杂。目前,对于核糖体在精子发生后续阶段的研究还相对较少,这一领域的空白为进一步探索核糖体选择性翻译特定mRNA和调控蛋白质稳定性,以及影响精子形态变化和功能

成熟提供了极好的机会。这样的研究不仅将加深我们对于复杂的精子发生过程的理解,还可能为解决生殖健康问题带来新的干预措施。因此,对于核糖体在不同阶段的功能多样性和调节机制,以及它们对精子形态和功能的影响进行进一步的探索,有望为生殖生物学及相关领域带来全新的见解和突破。

参考文献 (References)

- [1] WEI Y, SCHATTE H, SUN Q Y. Environmental epigenetic inheritance through gametes and implications for human reproduction [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(2): 194-208.
- [2] WILSON D N, DOUDNA C A, CATE J H. The structure and function of the eukaryotic ribosome [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(5): a011536.
- [3] BAßLER J, HURT E. Eukaryotic ribosome assembly [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88(1): 281-306.
- [4] LUDWIG L S, GAZDA H T, ENG J C, et al. Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia [J]. *Nat Med*, 2014, 20(7): 748-53.
- [5] STEIN K C, MORALES-POLANCO F, VAN DER LIENDEN J, et al. Ageing exacerbates ribosome pausing to disrupt cotranslational proteostasis [J]. *Nature*, 2022, 601(7894): 637-42.
- [6] ZHOU C, ZANG D, JIN Y, et al. Mutation in ribosomal protein L21 underlies hereditary hypotrichosis simplex [J]. *Hum Mutat*, 2011, 32(7): 710-4.
- [7] JIANG L, LI T, ZHANG X, et al. RPL10L is required for male meiotic division by compensating for RPL10 during meiotic sex chromosome inactivation in mice [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(10): 1498-505, e6.
- [8] BOLZE A, MAHLAOUI N, BYUN M, et al. Ribosomal protein SA haploinsufficiency in humans with isolated congenital asplenia [J]. *Science*, 2013, 340(6135): 976-8.
- [9] HINNEBUSCH A G, LORSCH J R. The mechanism of eukaryotic translation initiation: new insights and challenges [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(10): a011544.
- [10] DEVER T E, DINMAN J D, GREEN R. Translation elongation and recoding in eukaryotes [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(8): a032649.
- [11] NILSSON J, NISSEN P. Elongation factors on the ribosome [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2005, 15(3): 349-54.
- [12] BUSKIRK A R, GREEN R. Ribosome pausing, arrest and rescue in bacteria and eukaryotes [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1716): 20160183.
- [13] YAN W. Male infertility caused by spermiogenic defects: lessons from gene knockouts [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 306(1/2): 24-32.
- [14] MEISTRICH M L, HESS R A. Assessment of spermatogenesis through staging of seminiferous tubules [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 927: 299-307.
- [15] WERNER A, PIATEK M J, MATTICK J S. Transpositional shuffling and quality control in male germ cells to enhance evolution of complex organisms [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1341(1): 156-63.
- [16] STEGER K. Transcriptional and translational regulation of gene expression in haploid spermatids [J]. *Anat Embryol*, 1999, 199(6): 471-87.
- [17] SASSONE-CORSI P. Unique chromatin remodeling and transcriptional regulation in spermatogenesis [J]. *Science*, 2002, 296(5576): 2176-8.
- [18] DAI P, WANG X, GOU L T, et al. A translation-activating function of MIWI/piRNA during mouse spermiogenesis [J]. *Cell*, 2019, 179(7): 1566-81, e16.
- [19] KLEENE K C. A possible meiotic function of the peculiar patterns of gene expression in mammalian spermatogenic cells [J]. *Mech Dev*, 2001, 106(1/2): 3-23.
- [20] KLEENE K C. Patterns, mechanisms, and functions of translation regulation in mammalian spermatogenic cells [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2003, 103(3/4): 217-24.
- [21] CATALDO L, MASTRANGELO M A, KLEENE K C. A quantitative sucrose gradient analysis of the translational activity of 18 mRNA species in testes from adult mice [J]. *Mol Hum Reprod*, 1999: 206-13.
- [22] SAVADI-SHIRAZ E, EDALATKHAH H, TALEBI S, et al. Quantification of sperm specific mRNA transcripts (PRM1, PRM2, and TNP2) in teratozoospermia and normozoospermia: new correlations between mRNA content and morphology of sperm [J]. *Mol Reprod Dev*, 2015, 82(1): 26-35.
- [23] KIRKPATRICK L L, MCILWAIN K A, NELSON D L. Comparative genomic sequence analysis of the FXR gene family: FMR1, FXR1, and FXR2 [J]. *Genomics*, 2001, 78(3): 169-77.
- [24] BANERJEE A, IFRIM M F, VALDEZ A N, et al. Aberrant RNA translation in fragile X syndrome: from FMRP mechanisms to emerging therapeutic strategies [J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt A): 24-36.
- [25] KANG J Y, WEN Z, PAN D, et al. LLPS of FXR1 drives spermiogenesis by activating translation of stored mRNAs [J]. *Science*, 2022, 377(6607): eabj6647.
- [26] GENUTH N R, BARNA M. The discovery of ribosome heterogeneity and its implications for gene regulation and organismal life [J]. *Mol Cell*, 2018, 71(3): 364-74.
- [27] HOPES T, NORRIS K, AGAPIOU M, et al. Ribosome heterogeneity in *Drosophila melanogaster* gonads through paralog-switching [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(4): 2240-57.
- [28] LI H, HUO Y, HE X, et al. A male germ-cell-specific ribosome controls male fertility [J]. *Nature*, 2022, 612(7941): 725-31.
- [29] CHAILLOU T, KIRBY T J, MCCARTHY J J. Ribosome biogenesis: emerging evidence for a central role in the regulation of skeletal muscle mass [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11): 1584-94.
- [30] CHAILLOU T, ZHANG X P, MCCARTHY J J. Expression of muscle-specific ribosomal protein l3-like impairs myotube growth [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(9): 1894-902.
- [31] KIRBY T J, LEE J D, ENGLAND J H, et al. Blunted hypertrophic response in aged skeletal muscle is associated with decreased ribosome biogenesis [J]. *J Appl Physiol*, 2015, 119(4): 321-7.
- [32] HENDERSON A S, WARBURTON D, ATWOOD K C. Location of ribosomal DNA in the human chromosome complement [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1972, 69(11): 3394-8.
- [33] STULTS D M, KILLEN M W, PIERCE H H, et al. Genomic architecture and inheritance of human ribosomal RNA gene clusters [J]. *Genome Res*, 2008, 18(1): 13-8.

- [34] PARKS M M, KURYLO C M, DASS R A, et al. Variant ribosomal RNA alleles are conserved and exhibit tissue-specific expression [J]. *Sci Adv*, 2018, 4(2): eaa0665.
- [35] TSENG H, CHOU W, WANG J, et al. Mouse ribosomal RNA genes contain multiple differentially regulated variants [J]. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1843.
- [36] LOCATI M D, PAGANO J F B, GIRARD G, et al. Expression of distinct maternal and somatic 5.8S, 18S, and 28S rRNA types during zebrafish development [J]. *RNA*, 2017, 23(8): 1188-99.
- [37] LOCATI M D, PAGANO J F B, ENSINK W A, et al. Linking maternal and somatic 5S rRNA types with different sequence-specific non-LTR retrotransposons [J]. *RNA*, 2017, 23(4): 446-56.
- [38] MILLS E W, GREEN R. Ribosomopathies: there's strength in numbers [J]. *Science*, 2017, 358(6363): eaa2755.
- [39] XUE S, TIAN S, FUJII K, et al. RNA regulons in Hox 5'UTRs confer ribosome specificity to gene regulation [J]. *Nature*, 2015, 517(7532): 33-8.
- [40] HERTZ M I, LANDRY D M, WILLIS A E, et al. Ribosomal protein S25 dependency reveals a common mechanism for diverse internal ribosome entry sites and ribosome shunting [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(5): 1016-26.
- [41] KONDRASHOV N, PUSIC A, STUMPF C R, et al. Ribosome-mediated specificity in Hox mRNA translation and vertebrate tissue patterning [J]. *Cell*, 2011, 145(3): 383-97.
- [42] DEUERLING E, GAMERDINGER M, KREFT S G. Chaperone interactions at the ribosome [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(11): a033977.
- [43] BHUSHAN S, GARTMANN M, HALIC M, et al. alpha-Helical nascent polypeptide chains visualized within distinct regions of the ribosomal exit tunnel [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(3): 313-7.
- [44] FARIAS-RICO J A, RUUD SELIN F, MYRONIDI I, et al. Effects of protein size, thermodynamic stability, and net charge on cotranslational folding on the ribosome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40): E9280-E7.
- [45] KUDVA R, TIAN P, PARDO-AVILA F, et al. The shape of the bacterial ribosome exit tunnel affects cotranslational protein folding [J]. *eLife*, 2018, 7: e36326.
- [46] SAMELSON A J, JENSEN M K, SOTO R A, et al. Quantitative determination of ribosome nascent chain stability [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(47): 13402-7.
- [47] BALCHIN D, HAYER-HARTL M, HARTL F U. *In vivo* aspects of protein folding and quality control [J]. *Science*, 2016, 353(6294): aac4354.
- [48] SHEN K, GAMERDINGER M, CHAN R, et al. Dual role of ribosome-binding domain of nac as a potent suppressor of protein aggregation and aging-related proteinopathies [J]. *Mol Cell*, 2019, 74(4): 729-41, e7.
- [49] DEL ALAMO M, HOGAN D J, PECHMANN S, et al. Defining the specificity of cotranslationally acting chaperones by systematic analysis of mRNAs associated with ribosome-nascent chain complexes [J]. *PLoS Biol*, 2011, 9(7): e1001100.
- [50] HARTL F U, BRACHER A, HAYER-HARTL M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis [J]. *Nature*, 2011, 475(7356): 324-32.
- [51] DEUERLING E, SCHULZE-SPECKING A, TOMOYASU T, et al. Trigger factor and DnaK cooperate in folding of newly synthesized proteins [J]. *Nature*, 1999, 400(6745): 693-6.
- [52] DEUERLING E, PATZELT H, VORDERWÜLBECKE S, et al. Trigger factor and DnaK possess overlapping substrate pools and binding specificities [J]. *Mol Microbiol*, 2003, 47(5): 1317-28.
- [53] OH E, BECKER A H, SANDIKCI A, et al. Selective ribosome profiling reveals the cotranslational chaperone action of trigger factor *in vivo* [J]. *Cell*, 2011, 147(6): 1295-308.