

信号识别颗粒调控蛋白转运系统

崔艳艳^{1,2} 张士彬¹ 谢能中³ 张同存¹ 张大伟^{2*}

(1. 天津科技大学生物工程学院 制药工程实验室 天津 300457)

(2. 中国科学院天津工业生物技术研究所 天津 300308)

(3. 广西科学院 非粮生物质酶解国家重点实验室 国家非粮生物质能源工程技术研究中心
广西 南宁 530007)

摘要: 蛋白质是一类重要的生物大分子。在蛋白质转运系统中, 很多蛋白质在核糖体中合成, 然后通过内质网或质膜的转运到达相应的细胞器发挥生物学功能。蛋白质的分泌表达途径总共分为三类, 分别为 Sec 分泌途径、双精氨酸途径和信号识别颗粒转运系统。本文简要介绍蛋白质的基本转运途径, 主要介绍由信号识别颗粒所介导的蛋白质转运。分别概述信号识别颗粒及其受体的组成与功能, 并对其调控途径做简要的介绍; 同时也简单介绍与其相关的 YidC 膜蛋白家族; 对信号识别颗粒蛋白调控系统存在的必需性提出新的见解。

关键词: 信号识别颗粒, 信号识别颗粒受体, 蛋白转运系统, YidC/Oxa/Alb 膜蛋白家族

The regulation of protein transport system by signal recognition particle

CUI Yan-Yan^{1,2} ZHANG Shi-Bin¹ XIE Neng-Zhong³ ZHANG Tong-Cun¹
ZHANG Da-Wei^{2*}

(1. Tianjin University of Science and Technology Faculty of Bioscience Engineering, Pharmaceutical Engineering Laboratory, Tianjin 300457, China)

(2. Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China)

(3. National Engineering Research Center for Non-food Biorefinery, State Key Laboratory of Non-food Biomass Energy and Enzyme Technology, Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi 530007, China)

Abstract: Protein is one of the most important biological macromolecules. In the protein translocation system, many proteins, after being synthesized in the ribosome, will enter their corresponding subcellular organelles through the endoplasmic reticulum or plasma membrane to play a important role in biological functions. There are three pathways for protein secretion, which are Sec pathway, Tat pathway and SRP pathway. In this paper, we present a basic transport pathway of protein, and mainly introduce the translocation mediated by the signal recognition particle. We summarize the composition

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 31370089, 31400079); Guangxi Science and Technology Development Project (No. 14125008-2-22)

***Corresponding author:** Tel: 86-22-24828749; E-mail: zhang_dw@tib.cas.cn

Received: December 23, 2015; **Accepted:** March 10, 2016; **Published online** (www.cnki.net): March 21, 2016

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31370089, 31400079); 广西省科技支撑项目(No. 14125008-2-22)

***通讯作者:** Tel: 86-22-24828749; E-mail: zhang_dw@tib.cas.cn

收稿日期: 2015-12-23; **接受日期:** 2016-03-10; **优先数字出版日期**(www.cnki.net): 2016-03-21

and function of the signal recognition particle and its receptor respectively, and also make a brief explanation about the regulation pathway. What's more, we introduce the relevant YidC membrane protein family, and we also have a new insight into the existent of the signal recognition particle regulatory system.

Keywords: Signal recognition particle, SRP receptor, Transport system of protein, YidC/Oxa/Alb membrane protein family

生物体内含有成千上万种蛋白质。蛋白质的识别、合成、转运以及降解等在生物体内和体外发挥着重要的作用,与生物的遗传、生命和疾病等都息息相关。蛋白质通常是在核糖体上合成后需要运输到细胞内的叶绿体、线粒体、内质网、细胞核、细胞膜或者细胞外正确定位后才能成为有功能的成熟蛋白质。蛋白质合成能否转运到特定的细胞器发挥作用与蛋白翻译和转运都有着重要的关系。

1 蛋白转运途径的基本介绍

在真核生物和原核生物中有很多蛋白转运途径,其中主要分为3种: Sec途径、Tat途径以及 YidC/SRP途径;大约有20%–30%的蛋白质都靶向于细胞质外^[1]。在蛋白表达的进化史中,细菌和其他微生物已经建立了一套快速的途径可以让新合成的蛋白质转运到周质空间以及细胞膜外。细菌细胞不像真核生物的生物膜系统那么复杂,但是它的细胞仍然显示着不同的连接结构水平^[2]。为了维持生命力,细菌需要合成一些蛋白质分泌到细胞质或者通过一些转运途径运输到细胞外空间以发挥特殊的生物学功能,这些蛋白质被称为分泌蛋白,这个过程称为蛋白分泌过程^[3]。为了能够满足这些功能需求,完整的细菌在进化的过程中都获得了多重系统,其中最主要的就是Sec和Tat系统^[4](图1)。Sec途径是一种主要的蛋白转运途径,在细菌、古生菌的质膜(Plasma membrane)以及真核生物细胞的内质网(Endoplasmic reticulum, ER)膜上都发挥着重要的作用^[5],负责大约90%折叠好的分泌蛋白通过质膜; Tat途径可以转运在细胞质中未折叠好的蛋白质。由于结构生物学的迅速发展, Sec和Tat系统的作用机制已被大家所熟知。

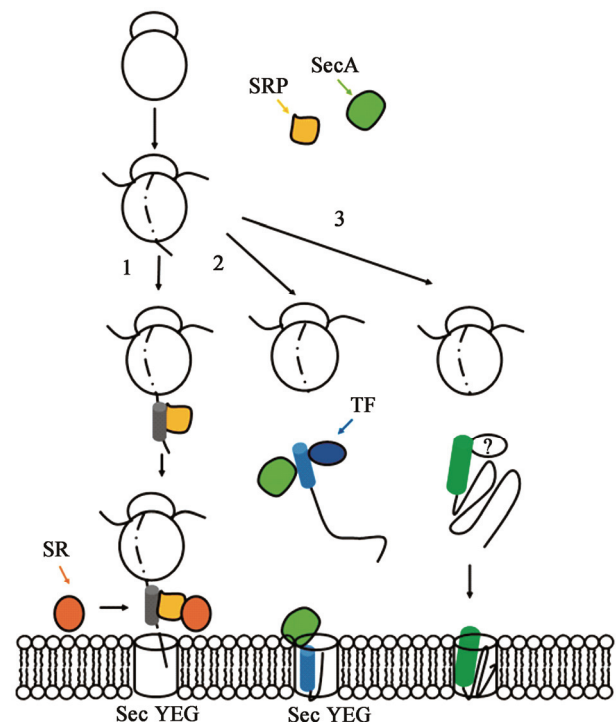


图1 几种主要的蛋白转运途径

Figure 1 Several main protein transport pathways

注: 1: 第一种是 SRP 转运途径, 在这种途径中 SRP 可以与核糖体上新信号肽链结合, 然后通过 SRP 与其受体的相互作用可以将蛋白转运进入信号传导通道并到达他们相应的细胞器; 2: 第二种是 Sec 转运途径, 大部分未经折叠的蛋白质可以通过此途径转运; 3: 第三种为 Tat 转运途径, 大部分已经折叠好的蛋白质可以通过此途径转运。

Note: 1: The first one is the SRP transport pathway, in this pathway SRP can combine with the nascent peptide chain on ribosome, then through the interaction of SRP and its receptor can transport the protein into the protein conduction channel and arrive at their corresponding subcellular organelle; 2: The second one is Sec transport pathway, a majority of proteins can be transported through this pathway, and these proteins are not completely folded; 3: The third one is Tat transport pathway, most of proteins transported through this pathway are completely folded.

新合成的蛋白质经过分选后就会被转运到相应的细胞器或者细胞外,而分泌蛋白和膜蛋白还需要信号识别颗粒(Signal recognition particle, SRP)才能转运到细胞膜。有大量的研究表明 SRP 在分泌蛋白合成和转运的过程中有重要的作用,并且建立了一个关于将分泌蛋白靶向到内质网膜上的模型^[6]。有相关的研究表明当大肠杆菌中的 SRP 组成部分被敲除对蛋白质的翻译合成并无抑制作用,推测其主要影响蛋白质在膜上的组装^[7]。Funes 等^[8]研究提出了一个“逐级进化”的模型,并在模型中提出在进化过程中首先一些编码可溶性蛋白质的基因逐渐减少;随后核糖体对 YidC/Oxa 膜蛋白的亲合性增加,即核糖体可以直接与 Oxa1 受体 Mba I 的核糖体结合区域相互作用;最后 SRP 在线粒体转运机制中逐渐不发挥作用而处于丢失的状态。此模型假设了在以后的历史进化中核糖体不需要 SRP 介导即可到达膜上,进而将合成的蛋白质运送到膜外,从而奠定了蛋白转运新途径的挖掘基础。

2 SRP 转运途径的组成及其调控机制

1975 年, Blobel 等提出了“信号假说”^[9]。1980 年, Walter 等第一次获得了分离的 SRP^[10],证实了 SRP 是核糖体蛋白复合物,它能够识别新生链上的信号序列,并且能够介导核糖体与内质网膜结合,充分证明了 Blobel's 信号假说。随后 Meyer 等又在真核生物中发现了 SRP 受体^[11]。至此建立了一个真核细胞 SRP 介导分泌蛋白和膜蛋白识别和转运机制,简称为 SRP 途径。SRP 途径在真核生物中发现较早,开始人们认为 SRP 系统只存在于真核生物中,但后续研究中在原核生物中也发现了 SRP 转运途径^[12]。

在蛋白质合成分泌的过程中,信号序列介导蛋白质的转运机制主要分为两种,一种为翻译转运同步机制,另一种为翻译后转运机制^[13]。SRP 负责介导蛋白翻译转运同步途径,递送大约三分之一的蛋白质到达各自正确的细胞器,包括真核生物的内质网膜和原核生物的质膜。新合成的分泌蛋白或者膜

内在蛋白(Integral membrane proteins, IMPs)可以直接通过易位绕过或者插入到膜上^[14]。

2.1 SRP 及其受体的组成

SRP 在各生物中是保守的^[15-16]。哺乳动物的 SRP 由两部分组成,即由 300 多个碱基的 RNA (7SL RNA 或者 SRP RNA)以及 6 个多肽组成^[17-18]。RNA 通过自身碱基形成氢键,6 个多肽可以识别 RNA 并且能够彼此结合。根据它们各自的分子质量,6 个多肽分别被称为 SRP9、SRP14、SRP19、SRP54、SRP68 以及 SRP72 (图 2)。SRP54 位于此超分子的边缘,能够与信号序列识别;SRP19 邻近 SRP54 蛋白质是连接超分子的骨架;SRP68 和 SRP72 对于蛋白质的转运有着重要的作用;SRP9 和 SRP14 位于 SRP 大分子的另一端可以阻止新生肽链的延伸(表 1)。SRP 可以被分为两个不同的区域:Alu 结构域和 S 结构域^[19]。Alu 结构域由 7S RNA 的 5'-和-3'

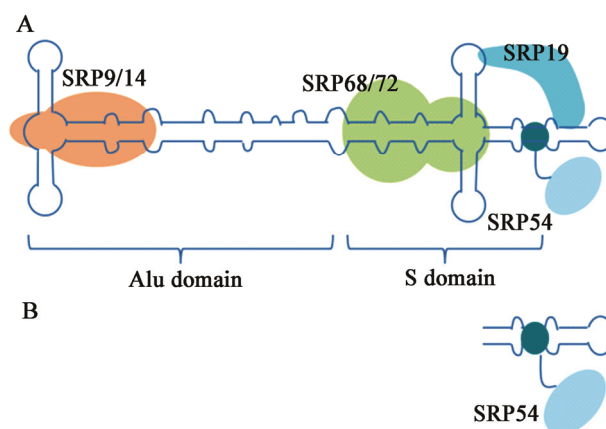


图 2 信号识别颗粒的构成

Figure 2 The composition of the SRP

注: A: 真核生物中 SRP 的组成, SRP 是 1 个由 7S RNA 和 6 个蛋白质组成的核糖体蛋白颗粒, Alu 结构域包括 SRP9/14 和 SRP RNA 的 1-4 螺旋, S 结构域包括 SRP68/72, SRP19, SRP54 以及 SRP RNA 的 5-8 螺旋组成; B: 原核生物中 SRP 的组成, 在细菌 SRP 中只包含一个 4.5S RNA 和 SRP54 的类似物。

Note: A: The composition of SRP in Eukaryotes, SRP is a nucleoprotein particle consisting of one 7S RNA and six proteins, the Alu domain includes SRP9/14 and helices 1-4 of SRP RNA and the S domain includes SRP68/72, SRP19, SRP54 and helices 5-8 of SRP RNA; B: The composition of SRP in Prokaryotes, only one 4.5S SRP RNA and the SRP54 homolog are included in bacteria SRP.

表 1 各生物中信号识别颗粒及其受体的组成		
Table 1 List of component of signal recognition particle and its receptor in various organisms		
种属 Species	信号识别颗粒 Signal recognition particle	信号识别颗粒受体 Signal recognition particle receptor
真核生物 Eukaryotes	Six proteins (SRP9, SRP14, SRP19, SRP54, SRP68, SRP72)+7S RNA	SR α +SR β
古生菌 Archaea	Two proteins (SRP19, SRP54)+7S RNA	SR α (FtsY)
细菌 Bacteria	One protein (SRP54)+4.5S RNA	SR α (FtsY)
植物叶绿体 Plant chloroplast	Two proteins (cpSRP54, cpSRP43)	SR α (cpFtsY)

端以及 SRP9/14 亚基组成, 其功能为肽链的延伸捕获^[20]; S 结构域由 7S RNA 的中间部分以及 SRP19, 54 以及 68/72 蛋白亚基组成, 此结构域的功能是介导信号序列识别以及 SR-SRP 复合物(SRP receptor, SR)相互作用^[21]。

在原核生物中 SRP 由两部分组成, 分别为 SRP54 的类似物 Ffh 和 4.5S RNA。Ffh 是一个多结构域的蛋白质, 可以被分为 3 个结构域: N 结构域、G 结构域以及 M 结构域^[22]。N 结构域位于 N 端是一个由 4 个螺旋组成的一个捆绑结构并且在一端有开口, G 结构域是一个独特的 GTP 酶结构域, M 结构域是位于 C 端的一个富含甲硫氨酸的结构域^[23]。N 结构域一端的开口结构适应 G 结构域的疏水核心并紧紧的结合在一起形成一个复合体称 NG 结构域。NG 结构域的 GTP 酶活性使其可以和 SR 相互作用。M 结构域通过疏水作用与信号肽识别, 并且与 SRP RNA 形成一个基础的连接^[24]。原核生物中 SRP 只包含一种多肽即 SRP54 的类似物和一个小的 4.5S RNA, 由于不同生物间 SRP 的功能是保守的, 原核生物 SRP 依然可以通过同步转运翻译模式与底物结合并且可以特异性的与膜上 SRP 受体结合使得蛋白质可以通过 SRP 途径进行转运。

古生菌中 SRP 也由两部分组成, 包含两个 SRP (即 SRP19 以及 SRP54)和一个 7S RNA。

真核生物 SRP 受体通常由两部分组成: α 亚基 (SR α)和 β 亚基(SR β)。SR α 有 3 个结构域分别为 N 结构域、G 结构域和 X 结构域。SR α 的 NG 结构域

是 SRP54 的 NG 结构域的同源物, 其在功能和结构上都与 SRP54 NG 结构域相似并且在蛋白质翻译转运同步模式中可以与 SRP54 NG 结构域相互作用^[25]。SR β 也是一个 GTPase, 拥有一个单一的跨膜结构使其可以固定在内质网膜上。在细菌中 SRP 受体通常被称为 FtsY, 是 SR α 的类似物也是一个 GTP 酶。FtsY 包括一个 NG 结构域和一个 A 结构域, FtsY 的 NG 结构域可以与质膜相互作用。到目前为止, 在对原核生物中尚未研究发现 SR β 及其同源物质的存在。

在高等植物的叶绿体内也存在 SRP。与细菌 SRP 经典结构不一样, 叶绿体中不存在 SRP RNA, 仅存在一个 SRP54 的类似物 cpSRP54 和一个叶绿体独有的蛋白 cpSRP43。叶绿体的 SR 也只存在一个 SR α 的同源蛋白称为 cpFtsY。但是研究表明, 并不是所有高等植物中都不存在 cpSRP RNA, 在某些光合作用的器官内发现了 SRP RNA 的存在, 在历史进化过程中处于细菌和高等植物细胞的中间状态^[26]。

2.2 SRP 途径的调控机制

大多数的真核生物中存在两个转运机制分别位于细胞质和线粒体, 且SRP途径在各生物中普遍保守^[27]。SRP转运系统的机制一直是近几年来人们研究的热点, Bibi在文章中指出了两种SRP与SR作用的方式^[28]。第一种模型为信号识别颗粒介导核糖体靶向(SRP-mediated ribosome targeting, SRP-MRT)是常见且为研究学者所认可的, SRP首先与核糖体

识别结合然后带着核糖体新生链复合物(Ribosome-nascent chain complex, RNC)到膜上再与SR识别结合;第二种模型为信号识别颗粒受体介导核糖体靶向(SR-MRT)是FtsY可能通过其着床于核苷酸序列上的信息将核糖体靶向到膜上,随后编码膜内在蛋白的mRNAs靶向到膜结合的核糖体上,最后SRP识别核糖体上新生链的信号序列与其结合并将翻译着的蛋白质转运到通道内。研究者提出第二种模型主要是因为SRP与核糖体结合时处于一个水相的环境而SRP是通过与核糖体信号序列的疏水核心结合,此时的环境并不利于两者结合而且即使结合后可能也不稳定。此后相关研究人员又运用生物学分析和结构学分析等方法对SRP介导的蛋白转运途径进行了更深入的研究^[29]。本文就第一种模型展开讨论,转运途径如图3所示。

与细胞质内SRP途径相比,对线粒体内的翻译机制则研究得相对较少。在漫长的进化过程中,核糖体的催化核心以及其大亚基的多肽输出通道出口周围的区域依然和细菌类似,但也有一些不同。如由于线粒体mRNA缺乏SD序列(Shine-Dalgarno sequence)不能够像原核生物一样结合核糖体,有一些线粒体独有的蛋白质在翻译机制中被称为翻译激活因子,可以调控翻译的起始与延长。

SRP 识别并绑定核糖体正在翻译的信号肽。当信号序列从核糖体多肽通道出口出现时,SRP 通过疏水作用识别 RNC 上的信号序列并结合,从而形成 RNC·SRP 复合物保证翻译同步转运的正确进行;信号序列通常含有 8-12 个氨基酸残基组成的疏水核心,且这些氨基酸形成 α 螺旋结构^[30]。很多研究表明 SRP 是通过其 M 结构域富含的甲硫氨酸提供了一个疏水环境使 SRP 可通过构象的改变来结合信号序列^[31]。实验发现 M 结构域的甲硫氨酸可以形成一个疏水的沟槽状结构^[21,32],信号序列是一个自由的指环结构可通过连接绑定沟槽底部的结构与其发生结合^[33]。除此之外,SRP 的 N 结构域可以与核糖体大亚基底部的 L23 蛋白相互作用^[34-35]。通

过以上两个相互作用使得 SRP 可以识别核糖体上的信号序列并进行结合。在识别新生肽信号序列过程中,SRP 也会和不正确的新生蛋白复合物结合降低识别效率^[36]。与 SRP 结合的新生信号序列的长度不应超过 140 个氨基酸残基,从而提供一个时间窗提高肽链延伸的效率^[20]。

SRP与膜上锚定的SR相互作用,并将其上的RNC转运到靶向膜上。在此过程中SRP与SR首先形成一个早期不稳定的中间状态再过渡到稳定态^[24],此过程主要是通过广泛的内部或外部结构域的重排^[37]。SRP与SR是两个GTP酶,它们的N结构域的静电相互作用使得SRP与SR相互识别并结合。当两个GTP酶结合后,根据内部区域的重新定位和调整

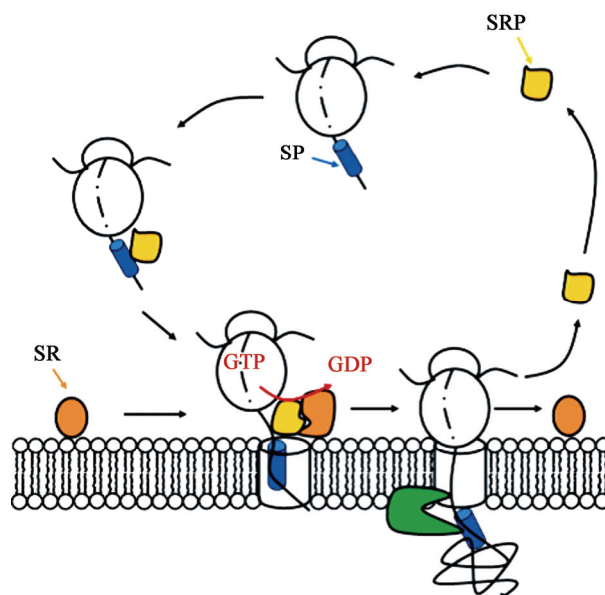


图3 信号识别颗粒转运系统

Figure 3 The Signal Recognition Particle transport system

注: SRP 识别核糖体上新生肽链后与 RNC 结合并通过与 SR 的相互作用将其负载到膜上;到达膜上后,这个 SRP·RNC 就会卸载进入蛋白传导通道;在这个复合物被卸载后,SRP 与 SR 彼此解离,进入新一轮的蛋白转运。

Note: The SRP recognizes the nascent signal sequence in the ribosome and binds to the RNC cargo and then loads it to the membrane translocon through interaction with SR; Once at the membrane, the SRP·RNC unload the cargo to a protein translocation channel; After the 'cargo' is unloaded, the SRP and SR dissociate from each other, allowing a new round of protein transport.

使得两个 GTP 酶由松软态改变为稳定的 SRP-SR 复合物;同时在这个区域外部的两个 α 螺旋($\alpha 3$ 和 $\alpha 4$)通过调整相互的位置来适应 NG 结构域内部的重排。

SRP 与 SR 相互作用可以提供能量将 SRP 上负载的 RNC 复合物送入膜上的蛋白转运通道(Protein conducting channel, PCC)。通过 NG 结构域内部和外部的重排, SRP 与 SR 形成稳定的构象。在稳定 SRP-SR 复合物的基础上,此时 GTP 酶开始发挥作用,在这个过程中 SRP-SR 的 NG 结构域重新定位从四核苷酸环端到 SRP RNA 的远端,可以释放核糖体通道。RNC 起负调控的作用可以稳定激活状态,从而使保真性在靶向过程中有所提高。

GTP 水解后, SRP-SR 异质二聚体解离分别恢复到结合前的状态以进行下一次蛋白质的转运^[38]。

3 YidC/Oxa/Alb 膜蛋白家族参与的 SRP 转运途径

在蛋白转运中, YidC 膜蛋白家族的转运在近二十年也开始被大家逐渐所熟知。YidC/Oxa/Alb 膜蛋白家族首先被发现的是 Oxa 蛋白, 于 1994 年在线粒体中发现并被命名^[39], Alb^[40]和 YidC 蛋白相继在叶绿体和细菌中被发现。YidC/Oxa/Alb 膜蛋白的功能是催化膜内在蛋白分别插入和折叠到细胞质膜、线粒体的内膜以及叶绿体类囊体膜^[41]。YidC/Oxa/Alb 膜蛋白可以介导很广泛的蛋白质嵌入膜结构, 其中包括线粒体中的呼吸链相关的蛋白质、叶绿体内的叶绿素结合的捕光蛋白以及细菌总的 ATP 合成相关的蛋白质。

YidC/Oxa/Alb 膜蛋白都具有 5 次跨膜结构, 主要由 N 端和 C 端以及中间的疏水核心区域^[42]三部分组成。在革兰氏阳性菌中有两个跨膜蛋白分别命名为 SpoIIIJ (YidC1)和 YqiG (YidC2); 革兰氏阴性菌中只有一个跨膜蛋白命名为 YidC; 线粒体中两个蛋白分别为 Oxa1 和 Cox18 (Oxa2); 叶绿体中也含有两个蛋白为 Alb3 和 Alb4^[43-44]。

革兰氏阴性菌中 YidC 中其 N 端包含一个质环

结构, C 端的氨基酸链长度很短。革兰氏阳性菌中所包含的两个 YidC 在 N 端都缺少这个质环结构; YidC1 的 C 尾端与阴性菌 YidC 的 C 尾是相似的, 但是 YidC2 的 C 尾端要比 YidC1 和阴性菌的 YidC 长约 40 个氨基酸残基。叶绿体和线粒体中的 Alb4 和 Oxa1 的 C 尾端都比阴性菌中 YidC 的 C 尾要长。据文献^[41]报道, 我们可以得知 YidC2 和 Oxa1 的 C 尾都为活性区域, 膜内在蛋白能够利用蛋白质同步转运输出蛋白通道到达细胞质和叶绿体内膜等都是由两个膜蛋白的活性 C 尾所引导的, YidC1 和 Oxa2 因没有活性 C 尾而并不具有转运蛋白的功能。革兰氏阴性菌中主要依靠 SRP 来引导蛋白质的同步转运, 而其中的 YidC 单独存在时并不具有 Oxa1 的功能^[41]。

4 总结与展望

最近几十年以来, 在蛋白质合成、组装、折叠以及转运等方面有很多研究和进展, 蛋白质大都在核糖体内合成经过内质网再运输到高尔基体或者膜泡等进行组装, 根据蛋白质翻译和转运的顺序可以分为翻译同步转运以及翻译后转运^[13]。SRP 途径是最常见的翻译转运同步模式。

本文详细介绍了 SRP 转运途径的发现、组成及其转运机制。SRP 转运途径已经是一个比较完善成熟的蛋白转运体系。在革兰氏阴性菌大肠杆菌中是蛋白质通过质膜转运到其发挥生物学功能的细胞器的必需途径; 在革兰氏阳性菌中变异链球菌或酿酒酵母中的 YidC 膜蛋白家族, 可以介导核糖体上新生肽链可以不经过信号识别颗粒的识别即可到达靶向细胞器。

进入 21 世纪以来, 随着分子生物学的飞速发展, 有关于蛋白质的转运机制等方面研究越来越透彻, 同时越来越多的研究者开始探索革兰氏阴性菌中 SRP 转运途径的必需性。本实验室也针对 SRP 系统进行了研究, 主要利用化学诱变和物理诱变的方法来寻找不经过 SRP 识别和介导也能将蛋白转运到相应细胞器的新途径; 通过诱变获得突变株后

用蛋白质组学以及转录组学等方法分析蛋白及基因表达的变化,进一步研究 SRP 转运系统是否真的会在历史的进化过程中逐步被取代。在 SRP 转运系统中,很多研究学者就结晶学^[5,45]、核磁共振光谱法^[46]、低温冷冻电镜技术^[47]以及荧光检测技术等多方面对 SRP 系统的结构和转运机制等都进行了深入的了解,从而对 SRP 系统的调控有了初步及更深层次的认识。

参考文献

- [1] Holland IB. The extraordinary diversity of bacterial protein secretion mechanisms[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2010, 619: 1-20
- [2] Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2010, 2(5): a000414
- [3] Desvaux M, Hébraud M, Talon R, et al. Outer membrane translocation: numerical protein secretion nomenclature in question in mycobacteria[J]. *Trends in Microbiology*, 2009, 17(8): 338-340
- [4] Natale P, Brüser T, Driessen AJM. Sec- and Tat-mediated protein secretion across the bacterial cytoplasmic membrane--distinct translocases and mechanisms[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2008, 1778(9): 1735-1756
- [5] Kudva R, Denks K, Kuhn P, et al. Protein translocation across the inner membrane of Gram-negative bacteria: the Sec and Tat dependent protein transport pathways[J]. *Research in Microbiology*, 2013, 164(6): 505-534
- [6] Walter P, Gilmore R, Blobel G. Protein translocation across the endoplasmic reticulum[J]. *Cell*, 1984, 38(1): 5-8
- [7] Yosef I, Bochkareva ES, Adler J, et al. Membrane protein biogenesis in Ffh- or FtsY-depleted *Escherichia coli*[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9130
- [8] Funes S, Westerburg H, Jaimes-Miranda F, et al. Partial suppression of Oxal mutants by mitochondria-targeted signal recognition particle provides insights into the evolution of the cotranslational insertion systems[J]. *The FEBS Journal*, 2013, 280(3): 904-915
- [9] Blobel G, Dobberstein B. Transfer of proteins across membranes. II. reconstitution of functional rough microsomes from heterologous components[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1975, 67(3): 852-862
- [10] Walter P, Blobel G. Purification of a membrane-associated protein complex required for protein translocation across the endoplasmic reticulum[J]. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 1980, 77(12): 7112-7116
- [11] Meyer DI, Dobberstein B. Identification and characterization of a membrane component essential for the translocation of nascent proteins across the membrane of the endoplasmic reticulum[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1980, 87(2 Pt 1): 503-508
- [12] Poritz MA, Strub K, Walter P. Human SRP RNA and *E. coli* 4.5S RNA contain a highly homologous structural domain[J]. *Cell*, 1988, 55(1): 4-6
- [13] Rapoport TA. Protein translocation across the eukaryotic endoplasmic reticulum and bacterial plasma membranes[J]. *Nature*, 2007, 450(7170): 663-669
- [14] Halic M, Beckmann R. The signal recognition particle and its interactions during protein targeting[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2005, 15(1): 116-125
- [15] Plagens A, Daume M, Wiegel J, et al. Circularization restores signal recognition particle RNA functionality in *Thermoproteus*[J]. *Elife Sciences*, 2015, 4: e11623
- [16] Zhang DW, Sweredoski MJ, Graham RL, et al. Novel proteomic tools reveal essential roles of SRP and importance of proper membrane protein biogenesis[J]. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, 2012, 11(2): M111.011585
- [17] Walter P, Johnson AE. Signal sequence recognition and protein targeting to the endoplasmic reticulum membrane[J]. *Annual Review of Cell Biology*, 1994, 10: 87-119
- [18] Wild K, Sinning I. RNA gymnastics in mammalian signal recognition particle assembly[J]. *RNA Biology*, 2014, 11(11): 1330-1334
- [19] Akopian D, Shen K, Zhang X, et al. Signal recognition particle: an essential protein-targeting machine[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2013, 82(1): 693-721
- [20] Zhang DW, Shan SO. Translation elongation regulates substrate selection by the signal recognition particle[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(10): 7652-7660
- [21] Halic M, Becker T, Pool MR, et al. Structure of the signal recognition particle interacting with the elongation-arrested ribosome[J]. *Nature*, 2004, 427(6977): 808-814
- [22] Hainzl T, Sauer-Eriksson AE. Signal-sequence induced conformational changes in the signal recognition particle[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 7163
- [23] Koch HG, Moser M, Müller M. Signal recognition particle-dependent protein targeting, universal to all kingdoms of life[J]. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 2003, 146: 55-94
- [24] Yang MJ, Pang XQ, Han KL. Multi-state targeting machinery govern the fidelity and efficiency of protein localization[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2014, 805: 385-409
- [25] Tajima S, Lauffer L, Rath VL, et al. The signal recognition particle receptor is a complex that contains two distinct polypeptide chains[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1986, 103(4): 1167-1178
- [26] Träger C, Rosenblad MA, Ziehe D, et al. Evolution from the prokaryotic to the higher plant chloroplast signal recognition particle: the signal recognition particle RNA is conserved in plastids of a wide range of photosynthetic organisms[J]. *The Plant Cell*, 2012, 24(12): 4819-4836
- [27] Keenan RJ, Freymann DM, Stroud RM, et al. The signal recognition particle[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2001, 70(1): 755-775
- [28] Bibi E. Is there a twist in the *Escherichia coli* signal recognition particle pathway?[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2012, 37(1): 1-6
- [29] Doudna JA, Batey RT. Structural insights into the signal recognition particle[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2004, 73(1): 539-557
- [30] Akopian D, Dalal K, Shen K, et al. SecYEG activates GTPases to drive the completion of cotranslational protein targeting[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2013, 200(4): 397-405
- [31] Janda CY, Li J, Oubridge C, et al. Recognition of a signal peptide by the signal recognition particle[J]. *Nature*, 2010, 465(7297): 507-510
- [32] Halic M, Blau M, Becker T, et al. Following the signal sequence from ribosomal tunnel exit to signal recognition particle[J]. *Nature*, 2006, 444(7118): 507-511
- [33] Hainzl T, Huang SH, Sauer-Eriksson AE. Interaction of signal-recognition particle 54 GTPase domain and signal-recognition particle RNA in the free signal-recognition particle[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(38): 14911-14916
- [34] Flanagan JJ, Chen JC, Miao Y, et al. Signal recognition particle binds to ribosome-bound signal sequences with fluorescence-detected subnanomolar affinity that does not diminish as the nascent chain lengthens[J]. *The Journal of*

- Biological Chemistry, 2003, 278(20): 18628-18637
- [35] Zhang X, Rashid R, Wang K, et al. Sequential checkpoints govern substrate selection during cotranslational protein targeting[J]. Science, 2010, 328(5979): 757-760
- [36] Zhang X, Shan SO. Fidelity of cotranslational protein targeting by the signal recognition particle[J]. Annual Review of Biophysics, 2014, 43(1): 381-408
- [37] Zhang X, Kung S, Shan SO. Demonstration of a multistep mechanism for assembly of the SRP · SRP receptor complex: implications for the catalytic role of SRP RNA[J]. Journal of Molecular Biology, 2008, 381(3): 581-593
- [38] Shen K, Shan SO. Transient tether between the SRP RNA and SRP receptor ensures efficient cargo delivery during cotranslational protein targeting[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(17): 7698-7703
- [39] Bonnefoy N, Chalvet F, Hamel P, et al. *OXA1*, a *Saccharomyces cerevisiae* nuclear gene whose sequence is conserved from prokaryotes to eukaryotes controls cytochrome oxidase biogenesis[J]. Journal of Molecular Biology, 1994, 239(2): 201-212
- [40] Sundberg E, Slagter JG, Fridborg I, et al. *ALBINO3*, an Arabidopsis nuclear gene essential for chloroplast differentiation, encodes a chloroplast protein that shows homology to proteins present in bacterial membranes and yeast mitochondria[J]. The Plant Cell, 1997, 9(5): 717-730
- [41] Funes S, Hasona A, Bauerschmitt H, et al. Independent gene duplications of the YidC/Oxa/Alb3 family enabled a specialized cotranslational function[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(16): 6656-6661
- [42] Hennon SW, Soman R, Zhu L, et al. YidC/Alb3/Oxa1 family of insertases[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2015, 290(24): 14866-14874
- [43] Funes S, Nargang FE, Neupert W, et al. The Oxa2 protein of *Neurospora crassa* plays a critical role in the biogenesis of cytochrome oxidase and defines a ubiquitous subbranch of the Oxa1/YidC/Alb3 protein family[J]. Molecular Biology of the Cell, 2004, 15(4): 1853-1861
- [44] Hasona A, Crowley PJ, Levesque CM, et al. Streptococcal viability and diminished stress tolerance in mutants lacking the signal recognition particle pathway or YidC2[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(48): 17466-17471
- [45] Estrozi LF, Boehringer D, Shan SO, et al. Cryo-EM structure of the *E. coli* translating ribosome in complex with SRP and its receptor[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2011, 18(1): 88-90
- [46] Kay LE. NMR studies of protein structure and dynamics[J]. Journal of Magnetic Resonance, 2005, 173(2): 193-207
- [47] Elmlund H, Baraznenok V, Linder T, et al. Cryo-EM reveals promoter DNA binding and conformational flexibility of the general transcription factor TFIIID[J]. Structure, 2009, 17(11): 1442-1452