

## **Transzlációhoz kapcsolt mRNS minőségellenőrző rendszerek szerepének áttekintése normál és patogénekkal szembeni működés során**

***Szádeczky-Kardoss István<sup>1, 2</sup>***

*<sup>1</sup>Pannon Egyetem Georgikon Kar, 8360 Keszthely, Deák F. u. 16.*

*<sup>2</sup>NAIK-MBK, 2100 Gödöllő, Szent-Györgyi Albert u. 4.*

*e-mail: szadeczky.kardoss.istvan@abc.naik.hu*

### **Összefoglalás**

Az eukarióta sejtben a molekuláris folyamatok az információáramlás és a normál működés minden szintjére kiterjedően szigorú minőségellenőrzés alatt állnak. A minőségellenőrző rendszerek egy része az mRNS hibáit ismerni fel. Ezek a rendszerek – a nonsense-mediated decay (NMD), a non-stop decay (NSD) és a no-go decay (NGD) – a transzláció során, azzal kapcsolt módon működnek. Legfontosabb feladatuk, hogy a transzláció menetét megakasztó, hibás fehérjét kódoló mRNS-t és a képződő fehérjét felismerjék és gyorsan lebontsák. Együttes működésük védi a növényi proteom és transzkriptom épségét a transzláció során fellépő hibák felhalmozódásától.

Az elmúlt évtized eredményeiből egyre világosabban látszik, hogy az NMD nem csak a hibás mRNS lebontásában, hanem a normál génkifejeződés szabályozásában is jelentős szerepet játszik, különösen növényeknél a kórokozókkal szembeni védekezés során. Az NMD-hez hasonlóan a NSD és a NGD is rendelkezik azokkal a sajátosságokkal, amik alkalmassá tehetik a génkifejeződés szabályozására és a fertőzésekkel szembeni védekezésre.

A transzláció-kapcsolt minőségellenőrző rendszerekhez kötődő változások a patogénekkal szembeni védekezésben betöltött szerepükből adódóan új rezisztenciaforrásként jelenhetnek meg a nemesítés során.

**Kulcsszavak:** nonsense-mediated decay, non-stop decay, no-go decay, transzláció-kapcsolt minőségellenőrzés, növényi kórokozókkal szembeni védekezés

### Abstract

In eukaryotes various quality control (QC) mechanisms operate to maintain the proper biochemical reactions that are necessary for life. A subset of them consists the translation-coupled quality control mechanisms. These systems – namely nonsense-mediated decay (NMD), non-stop decay (NSD) and no-go decay (NGD) – operate while the mRNA is translated. They ensure that only proper mRNA can engage in more than one translation cycle and only intact, functional proteins can accumulate. Thus the integrity of the transcriptome and the proteome relies on the action of these QC systems.

Emerging evidence points out that NMD not only controls the accumulation of faulty messages, but it has a regulatory role in gene expression, especially under pathogen infection in plants. There is a high possibility that the other two systems NSD and NGD also have a regulatory role in the accumulation of endogenous transcripts as well as in the coordination of defense against pathogen infections.

The possible role of translation-coupled QC systems in defense highlights their ability to become new sources of resistance in breeding.

**Keywords:** nonsense-mediated decay, non-stop decay, no-go decay, translation-coupled quality control, pathogen defense mechanisms

### A transzláció-kapcsolt minőségellenőrző rendszerek működése

A transzláció-kapcsolt minőségellenőrző rendszerek az mRNS templát és a róla képződő fehérjék minőségét biztosítják működésükkel. Ezek a rendszerek olyan hibákat ismernek fel, amelyek a transzláció menetét akasztják meg, ezért más módon nem mutatkozik meg jelenlétük. Az általuk felismert hibák, a korai stop kodon (premature termination kodon, PTC), a leolvasási keretben lévő (in frame) stop kodon hiánya vagy az erős másodlagos szerkezet, ritka kodonok sora a transzlációt végző riboszóma elakadását és működésképtelen vagy citotoxikus csonka fehérjék képződését idézi elő. Ezekben az esetekben a transzláció terminációja melyet normálisan a stop kodonnál a releasing-faktorok (eRF1-eRF3) végeznek, nem tud a megszokott módon végbemenni, az NSD és a NGD esetében az elakadó riboszóma mögött a többi is feltorlódik, és az egész poliszóma komplex megmerevedik ebben az állapotban.

A sejtnak három fő problémát kell megoldania ilyenkor. Az elakadt riboszómákat le kell szerelni az mRNS-ről, hogy újra bekapcsolódhassanak a transzláció menetébe. A hibás mRNS-t

fel kell ismerni és ki kell vonni a transzláció alól, vagy a keletkezett csonka fehérjékkel együtt gyorsan le kell bontani (Doma és Parker, 2006; Frichmeyer és mtsai, 2002; Inada és Aiba, 2005; Kugler és mtsai, 1995; Lykke-Andersen és Bennett, 2014; Peltz és mtsai, 1993).

Az NMD a hibás mRNS-ek és a keletkező csonka fehérjék lebontásán kívül több növényi gén kifejeződésének mértékét is szabályozza az alternatív splicingon vagy a rendszer pillanatnyi hatékonyságán keresztül.

### **Az NMD szerepe a génkifejeződés szabályozásában és a fertőzésekkel szembeni védekezésben**

Az NMD a korai stop kodonnal (PTC) rendelkező mRNS és a róla képződő fehérje felismerését és lebontását végzi. A korai stop kodonok hatására a transzláció elongációja a teljes fehérje szintézise előtt véget ér. Az így keletkező fehérje C-terminális végén csonka, ezért eredeti feladatát jó eséllyel ellátni képtelen, sőt domináns negatív vagy citotoxikus hatása is lehet (Peltz és mtsai, 1993).

Normál stop kodon esetében a terminációt végző riboszóma A helyéhez az eRF1-eRF3 heterodimer kötődik, az eRF3 kapcsolatot létesít az mRNS polyA szekvenciáját kötő PABP fehérjével. Az eRF3-PABP interakció hatására a termináció gyorsan végbemegy: a stop kodon felismeréséért felelős eRF1 katalizálja a keletkezett fehérje szabadon engedését, a riboszóma alegységek pedig szétválnak újabb transzlációs ciklusra készen (Fatscher és mtsai, 2014).

A túl hosszú 3' nem transzlálódó régió (3' UTR) vagy egy PTC után található intron kivágódási helyéhez kapcsolódó exon-junciot komplex (EJC) az eRF3-PABP interakciót megnehezíti, ilyenkor az NMD komplexhez tartozó UPF1, UPF2, UPF3 fehérjék rakódnak az eRF3 PABP kötő helyére. Ezek a hozzájuk kapcsolódó SMG fehérjékkel együtt az mRNS gyors lebomlását indítják el. Az adott mRNS NMD-vel szembeni érzékenysége a 3'UTR hosszától vagy a 3'UTR-ban található EJC stop kodontól való távolságától függ (Kertész és mtsai, 2006; Nyikó és mtsai, 2013).

Az NMD-re kevésbé érzékeny cisz elemek jelenléte lehetővé teszi az mRNS szintek NMD függő szabályozását. Ilyenkor az NMD aktuális hatékonysága határozza meg az mRNS stabilitását, ezen az elven alapul magának a növényi NMD-nek az autoregulációja is (Nyikó és mtsai, 2013). Az eukarióta génkifejeződésre jellemző, hogy az mRNS érése során több alternatív splicing változat képződik melyek egy része PTC-t tartalmaz, ily módon az NMD aktivitása közvetlenül befolyásolja az eltérő splice-variánsok végleges arányát, és így a funkcionális fehérje mennyiségét (Campbell és mtsai, 2006; Hori és Watanabe, 2005). A transzkriptom szintű

vizsgálatok alapján ismert, hogy az alternatív splicing gyakori jelenség a növényi gének esetén is, a splice változatok mennyisége pedig a környezeti hatásokra reagálva gyorsan változik (Filichkin és mtsai, 2010). Maguk a splicing folyamatát irányító gének is alternatív splicing alatt állnak, különböző termékeik közül sok PTC-t tartalmazó mRNS-t az NMD bont el (Palusa és Reddy, 2009). Ezek az adatok azt bizonyítják, hogy növényekben az alternatív splicing gyakran az NMD-vel kapcsolatos fejt ki hatását, ezért a génkifejeződés szabályozásában az NMD-nek jelentős szerepe van közvetlen és közvetett módon is.

Az alternatív splicinggal kapcsolt NMD szabályozás alatt álló gének jelentős része az abiotikus és biotikus stresszválaszokért felelős (Kalyna és mtsai, 2011; Staiger és Brown, 2013).

UPF1, UPF3 és SMG7 mutáns *Arabidopsis* növényeken végzett vizsgálatok során megállapították, hogy több patogén válaszáért felelős gén kifejeződése NMD szabályozás alatt áll (Jeong és mtsai, 2011; Riehs-Kearnan és mtsai, 2012). Az NMD mutáns növény folyamatos patogénválaszt mutat; a vadnál magasabb SA és PR (PR1, PR2, PR5) fehérje szintekkel, mely hatás az aktuális foto-periódustól is függhet (Jeong és mtsai, 2011; ; Shi és mtsai, 2012). *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* DC3000 (*Pst* DC3000) fertőzéssel szemben a mutáns növény rezisztens (Jeong és mtsai, 2011; Rayson és mtsai, 2012). A hatás az általános rezisztencia magasabb aktivitásának, az SA útvonalon alapuló szisztemikus szerzett rezisztencia fertőzés előtti működésének és az NB-LRR családba tartozó alternatív splicingon átesett TNL-immun receptor transzkriptek magasabb szintjének a következménye (Gloggnitzer és mtsai, 2014; Jeong és mtsai, 2011). Az NMD hiányában fellépő folyamatos patogénválasz komoly fitnesz veszteséget és egyfajta „autoimmun betegséget” okoz a növénynek. Látható tünetei a törpenövés, különféle levéltorzulások, késleltetett virágzás és összenövő virágok, ezért normál esetben az NMD hatékonysága csak a fertőzés észlelése után csökken, a patogén válaszáért felelős gének szintje fertőzés nélkül alacsony szinten mozog (Arciga-Reyes és mtsai, 2006; Gloggnitzer és mtsai, 2014).

A vírusok elleni védekezésben az NMD-nek a patogénválasz-gének szabályozásán kívül közvetlen szerepe is van. A vírusok azon kényszere, hogy örökítő anyaguk kis méretét kihasználva a lehető legnagyobb kódoló kapacitást érjék el, sajátos kompakt genomszerveződéshez vezet. Ennek jellemzői az egymással átfedő gének jelenléte, a policisztronos genomi RNS-ek használata, és a subgenomi RNS-ek (sgRNS) szintézise a replikáció során (Firth és Brierley, 2012; Miller és Koev, 2000). A transláció nem kanonikus módjai, a leaky scanning, a reiniciáció és a stop kodon átolvasása (readthrough) az NMD számára felismerhető hosszú 3' UTR-ok megjelenéséhez vezetnek. Ennek a hatásnak leginkább a (+) szálú RNS genommal rendelkező vírusok vannak kitéve. Garcia és munkatársai *Arabidopsis*

Potato virus X-GFP (PVX-GFP) amplitikon rendszerben valamint PVX és Turnip crinkle virus (TCV) fertőzött *Nicotiana benthamiana* növények esetében is kimutatták, hogy az NMD az sgRNS-ek bontásával gátolja a vírus replikációját (Garcia és mtsai, 2014).

Az eddigi adatokból körvonalazódik, hogy a gyengén működő NMD az immunválasz fokozott működésén keresztül a baktériumok, gombák és vírusok okozta fertőzések esetén, míg a hatékonyan működő NMD a vírusok elleni közvetlen védekezés során javíthatja a növény túlélési esélyét.

### **Az NSD és NGD lehetséges szerepe a génkifejeződés és a kórokozókkal szembeni védekezés során**

A hibás mRNS-ek egy másik típusát az in frame stop kodon nélküli termékek alkotják. Ezek keletkezésük módja szerint két fő csoportra oszlanak. Az első csoport a pre-mRNS kódoló régiójában található alternatív poliadenilációs szignál használata során jön létre és normál 3' polyA véggel rendelkezik (Frischmeyer és mtsai, 2002). A második csoport az érett mRNS-ek ORF-en belüli endonukleolitikus vágása során keletkezik. A vágás az NGD és az RNS silencing következménye is lehet, az 5' vágástermékek 3' vége a vágás miatt szabadon marad, lebomlásuk transzlációhoz kapcsolt módon is történhet (Doma és parker, 2006; Orban és Izzauralde, 2005; Tsuboi és mtsai, 2012).

A non-stop mRNS-eken az elongációt végző riboszóma vagy elakad az mRNS végén található PolyA szekvencia transzlációja során, vagy kifut az mRNS végére (Charneski és Hurst, 2013; Frischmeyer és mtsai, 2002; Ito-Harashima és mtsai, 2007). A transzláció terminációja mindkét esetben gátolt, mert a szensz kodont tartalmazó vagy üres A helyet a stop kodon felismerésért felelős eRF1 nagyon kis hatékonysággal köti (Brown és mtsai, 2015; Franckenberg és mtsai, 2012). A riboszómát a Pelota-Hbs1 releasing-faktor paralógok juttatják vissza a normál transzlációs körforgásba (Shoemaker és mtsai, 2010). A Pelota az eRF1-hez hasonlóan az A helyet köti, azonban az eRF1-től eltérően az aktuális kodontól függetlenül. A Pelota-Hbs1 heterodimer a riboszóma alegységek szétválását és az mRNS exoszómához kapcsolt úton történő gyors lebomlását indítja el. A Pelota az eRF1-től eltérő módon nem rendelkezik NIKS motívummal, ezért a keletkezett fehérje szabadon engedését nem képes elvégezni (Saito és mtsai, 2013; Shoemaker és mtsai, 2010; Tsuboi és mtsai, 2012). A riboszóma nagy alegységével és a P-helyen lévő tRNS-sel komplexben maradó fehérjét a riboszóma-kapcsolt minőségellenőrző komplex (RQC) ismeri föl és bontja le (Brandman és Hegde, 2016).

Az NSD-t és az NGD-t növényekből eddig még nem írták le, azonban az élesztőből és állatokból ismert fehérjék közül a Dom34/Pelota és Hbs1 azonosítható *Arabidopsis*-ban is (Dom34/Pelota: At4g27650, Hbs1: At5g10630). Csoportunk igazolta, hogy az NSD növényekben is működik. Mind a non-stop mRNS-ek, mind a silencing során keletkező 5' vágástermékek lebontásában részt vesz. A Pelota és a Hbs1 fehérjék meglete szükséges a folyamathoz (közlésre beküldve).

Az NMD-hez hasonlóan az NSD és az NGD működése is lehetővé teszi, hogy a génkifejeződés szabályozásában részt vegyenek. Elméletileg az alternatív splicing során bennmaradó vagy kieső intronokban található alternatív polyA szignálok az adott splice változatot stabilizálhatják, amennyiben a poliadeniláció a stop kodontól 3' irányban történik, vagy lebontásra jelölhetik ki, ha a stop kodon előtt, a kódoló régióban megy végbe a poliadeniláció.

Eltérő környezeti tényezők hatására jelentősen változik a növényi transzkriptom összetétele, a gyors alkalmazkodást az alternatív poliadenilációs és splice változatok megjelenése teszi lehetővé (Elkon és mtsai, 2013). Az alternatív termékek arányát és stabilitását az NMD-nél látott módon az NSD is szabályozhatja.

Az mRNS szintek NSD általi közvetett szabályozására az RNS silencinggel együttműködve is van lehetőség. Az RNS silencing során a Dicer családba tartozó enzimek a genomban kódolt vagy RNS függő RNS polimerázok (RDR) által készített dsRNS-ekből 21-24 nukleotid hosszú mi és siRNS-eket vágnak, a rövid dsRNS-ek egyik szála az RNS indukálta csendesítő komplexbe (RISC) épül és azt a vele komplementer mRNS-hez irányítja, ahol a komplex endonukleolitikus vágás után az mRNS lebomlását idézi elő. A silencing hatása az RDR6-út vonal működése során hatványozottan fölerősödhet. Ilyenkor az RDR6 az elvágott mRNS 5' és 3' fragmentjét CAP és PolyA nélküli hibás mRNS-ként azonosítja és azokat templátként használva dsRNS-t szintetizál. Az így keletkező dsRNS-ek új silencing ciklusokat indítanak el, így módon az adott mRNS típus rövid idő alatt teljesen eltűnhet a sejtből. Növényekben az RDR6 kapcsolt silencing felelős a vírusokkal szembeni védekezés nagy részéért. Ennek során a silencing rendszer virális siRNS-ek segítségével a vírus genomot és a keletkező mRNS-eket támadja (Ding és Voinnet, 2007).

Az endogén mRNS-ek csendesítése során az RDR6 működését ellensúlyozni kell, mert az irányítatlan silencing amplifikáció a növény számára nélkülözhetetlen mRNS-ek lebomlásához vezetne. Ezt az általános mRNS bontó enzimek végzik. Az XRN4 és az exoszóma a szabad 5' és 3' véggel rendelkező vágástermékek gyors lebontásával csökkenti az RDR6 számára felhasználható templát mennyiségét (Branscheid és mtsai, 2015; Martínez de Alba és mtsai, 2015). Eddigi ismereteink arra mutatnak, hogy az 5' vágástermékek hatékony bontása az NSD

működésén is múlhat (Branscheid és mtsai, 2015; Orban és Izzaualde, 2005). Ily módon az NSD jelentős szabályozó szerepet tölthet be a patogénekkal szembeni válaszreakciók alakításában mind a PTI, mind az ETI immunválaszok esetében (Boccaro és mtsai, 2014; Orban és Izzaualde, 2005).

A szakirodalomban két közvetett példa utal az NSD szerepére a vírusfertőzések alakulásában. A (+) szálú RNS genommal rendelkező *Drosophila C* vírus (DCV) replikációját az NSD működéséhez szükséges Pelota/Pelo hiánya megakadályozta *Drosophila melanogaster* esetében. A gén az 5' UTR-ba épült transzpozon miatt nagyon alacsony szinten fejeződött ki (Wu és mtsai, 2014).

A DCV vírus fehérjék közvetlenül a genomi RNS-ről képződnek, a Pelo hiánya a köpenyfehérjék egy részének keletkezését gátolta. A hatás feltehetően a képződésükhöz szükséges nagy mennyiségű transzlációra kész riboszóma alegység hiányából adódott. A Pelo mutásokban a 80S monoszómák felhalmozódása volt megfigyelhető, ez pedig gátlólag hatott a gyors transzlációt igénylő köpenyfehérjék keletkezésére, ami felborította a vírus-replikáció menetét. Ismert, hogy a Pelota és a Hbs1 a stressz hatások alatt 80S komplexben tárolt riboszóma alegységek szétszerelésében és transzlációs körforgásba történő visszajuttatásukban is részt vesz (Pisareva és mtsai, 2011). A Pelo hiánya az egyszálú RNS genomú Cricket paralysis virus (Crpv), a dsRNS genomú *Drosophila X* vírus (DXV) és a duplaszálú DNS genomú invertebrate iridescent virus (IIV6) replikációjára is gátlólag hatott (Wu és mtsai, 2014).

A másik ismert eset a *Solanum lycopersicum* TY172 vonal által mutatott vírusrezisztencia Tomato yellow leaf curl virus (TYLCV) fertőzése során. A TYLCV a begomovírusok közé tartozik; egyszálú, gyűrűs DNS genommal rendelkezik, a termesztett paradicsomfajtáknál fertőzése jelentős termés kiesést okoz. A rezisztenciát a Pelota gén által kódolt fehérje egyetlen aminosav cseréje idézte elő, a fertőzött növényekről a rezisztencián kívül a vektor táplálkozása során vírus sem tudott tovább terjedni. A pelota hiányában 23%-os termés kiesés és 27%-os termés méret csökkenés volt megfigyelhető a teljes rezisztencia mellett (Lapidot és mtsai, 2015).

A hatás *Drosophila* és paradicsom esetében is recesszív volt. Az NSD hiánya mindkét esetben rontotta a szervezetek stressz tűrő képességét, azonban Paradicsom esetében ez még így is kedvezőbb végeredménnyel jár a termés szempontjából, mint a teljes állomány fertőződése TYLCV vírussal.

### Következtetések

Az NMD translációhoz kapcsolt mRNS minőségellenőrző rendszer széleskörű szabályozó szerepet tölt be a génkifejeződés során, ennek egyik fontos része a patogénekkal szembeni immunválasz szabályozása és a vírusokkal szembeni rezisztencia közvetlen alakítása. Az NSD és NGD rendszerek minőségellenőrző szerepük mellett szintén képesek lehetnek az endogén folyamatok szabályozásában részt venni. Több kutatási eredmény mutat arra, hogy a vírusfertőzések során ezt meg is teszik.

Bár a translációhoz kapcsolt mRNS minőségellenőrző rendszerek megléte a növényi sejt számára fontos a normál működéshez, hibájuk komoly fitnesz veszteséggel jár, elméletileg a szükség szerint gyengébb, vagy erősebb működést mutató növény változatok ígéretes alanyai lehetnek a rezisztencianemesítésnek.

### Köszönetnyilvánítás

Jelen cikk az OTKA K109835 számú pályázatának keretében készült. A Festetics Doktori Iskola és a NAIK-MBK keretei között működő RNS biológia csoport közös munkájaként.

### Hivatkozások

- Arciga-Reyes, L., Wootton, L., Kieffer, M., and Davies, B. 2006. UPF1 is required for nonsense-mediated mRNA decay (NMD) and RNAi in *Arabidopsis*. *Plant J.* 47, 480–489.
- Boccaro, M., Sarazin, A., Thiébeauld, O., Jay, F., Voinnet, O., Navarro, L., and Colot, V. 2014. The *Arabidopsis* miR472-RDR6 silencing pathway modulates PAMP- and effector-triggered immunity through the post-transcriptional control of disease resistance genes. *PLoS Pathog.* 10, e1003883.
- Brandman, O., and Hegde, R.S. 2016. Ribosome-associated protein quality control. *Nature Structural & Molecular Biology* 23, 7–15.
- Branscheid, A., Marchais, A., Schott, G., Lange, H., Gagliardi, D., Andersen, S.U., Voinnet, O., and Brodersen, P. 2015. SKI2 mediates degradation of RISC 5'-cleavage fragments and prevents secondary siRNA production from miRNA targets in *Arabidopsis*. *Nucleic Acids Research* 43, 10975–10988.
- Brown, A., Shao, S., Murray, J., Hegde, R.S., and Ramakrishnan, V. 2015. Structural basis for stop codon recognition in eukaryotes. *Nature* 524, 493–496.



- Campbell, M.A., Haas, B.J., Hamilton, J.P., Mount, S.M., and Buell, C.R. 2006. Comprehensive analysis of alternative splicing in rice and comparative analyses with Arabidopsis. *BMC Genomics* 7, 327.
- Charneski, C.A., and Hurst, L.D. 2013. Positively charged residues are the major determinants of ribosomal velocity. *PLoS Biol.* 11, e1001508.
- Ding, S.-W., and Voinnet, O. 2007. Antiviral immunity directed by small RNAs. *Cell* 130, 413–426.
- Elkon, R., Ugalde, A.P., and Agami, R. 2013. Alternative cleavage and polyadenylation: extent, regulation and function. *Nat. Rev. Genet.* 14, 496–506.
- Fatscher, T., Boehm, V., Weiche, B., and Gehring, N.H. 2014. The interaction of cytoplasmic poly(A)-binding protein with eukaryotic initiation factor 4G suppresses nonsense-mediated mRNA decay. *RNA* 20, 1579–1592.
- Filichkin, S.A., Priest, H.D., Givan, S.A., Shen, R., Bryant, D.W., Fox, S.E., Wong, W.-K., and Mockler, T.C. 2010. Genome-wide mapping of alternative splicing in Arabidopsis thaliana. *Genome Res.* 20, 45–58.
- Franckenberg, S., Becker, T., and Beckmann, R. 2012. Structural view on recycling of archaeal and eukaryotic ribosomes after canonical termination and ribosome rescue. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 22, 786–796.
- Frischmeyer, P.A., van Hoof, A., O'Donnell, K., Guerrierio, A.L., Parker, R., and Dietz, H.C. 2002. An mRNA surveillance mechanism that eliminates transcripts lacking termination codons. *Science* 295, 2258–2261.
- Gloggnitzer, J., Akimcheva, S., Srinivasan, A., Kusenda, B., Riehs, N., Stampfl, H., Bautor, J., Dekrout, B., Jonak, C., Jiménez-Gómez, J.M., et al. 2014. Nonsense-mediated mRNA decay modulates immune receptor levels to regulate plant antibacterial defense. *Cell Host Microbe* 16, 376–390.
- Hori, K., and Watanabe, Y. 2005. UPF3 suppresses aberrant spliced mRNA in Arabidopsis. *Plant J.* 43, 530–540.
- Inada, T., and Aiba, H. 2005. Translation of aberrant mRNAs lacking a termination codon or with a shortened 3'-UTR is repressed after initiation in yeast. *EMBO J.* 24, 1584–1595.
- Ito-Harashima, S., Kuroha, K., Tatematsu, T., and Inada, T. 2007. Translation of the poly(A) tail plays crucial roles in nonstop mRNA surveillance via translation repression and protein destabilization by proteasome in yeast. *Genes Dev.* 21, 519–524.
- Jones, J.D.G., and Dangl, J.L. 2006. The plant immune system. *Nature* 444, 323–329.

- Kalya, M., Simpson, C.G., Syed, N.H., Lewandowska, D., Marquez, Y., Kusenda, B., Marshall, J., Fuller, J., Cardle, L., McNicol, J., et al. 2012. Alternative splicing and nonsense-mediated decay modulate expression of important regulatory genes in Arabidopsis. *Nucleic Acids Res.* *40*, 2454–2469.
- Kertész, S., Kerényi, Z., Mérai, Z., Bartos, I., Pálffy, T., Barta, E., and Silhavy, D. 2006. Both introns and long 3'-UTRs operate as cis-acting elements to trigger nonsense-mediated decay in plants. *Nucleic Acids Res.* *34*, 6147–6157.
- Kugler, W., Enssle, J., Hentze, M.W., and Kulozik, A.E. 1995. Nuclear degradation of nonsense mutated beta-globin mRNA: a post-transcriptional mechanism to protect heterozygotes from severe clinical manifestations of beta-thalassemia? *Nucleic Acids Res.* *23*, 413–418.
- Lapidot, M., Karniel, U., Gelbart, D., Fogel, D., Evenor, D., Kutsher, Y., Makhbash, Z., Nahon, S., Shlomo, H., Chen, L., et al. 2015. A Novel Route Controlling Begomovirus Resistance by the Messenger RNA Surveillance Factor Pelota. *PLoS Genet.* *11*, e1005538.
- Lykke-Andersen, J., and Bennett, E.J. 2014. Protecting the proteome: Eukaryotic cotranslational quality control pathways. *J. Cell Biol.* *204*, 467–476.
- Martínez de Alba, A.E., Moreno, A.B., Gabriel, M., Mallory, A.C., Christ, A., Bounon, R., Balergue, S., Aubourg, S., Gautheret, D., Crespi, M.D., et al. 2015. In plants, decapping prevents RDR6-dependent production of small interfering RNAs from endogenous mRNAs. *Nucleic Acids Res.* *43*, 2902–2913.
- Miller, W.A., and Koev, G. 2000. Synthesis of subgenomic RNAs by positive-strand RNA viruses. *Virology* *273*, 1–8.
- Nyikó, T., Kerényi, F., Szabadkai, L., Benkovics, A.H., Major, P., Sonkoly, B., Mérai, Z., Barta, E., Niemiec, E., Kufel, J., et al. 2013. Plant nonsense-mediated mRNA decay is controlled by different autoregulatory circuits and can be induced by an EJC-like complex. *Nucleic Acids Res.* *41*, 6715–6728.
- Orban, T.I., and Izaurralde, E. 2005. Decay of mRNAs targeted by RISC requires XRN1, the Ski complex, and the exosome. *RNA* *11*, 459–469.
- Palusa, S.G., and Reddy, A.S.N. 2010. Extensive coupling of alternative splicing of pre-mRNAs of serine/arginine (SR) genes with nonsense-mediated decay. *New Phytol.* *185*, 83–89.
- Peltz, S.W., Brown, A.H., and Jacobson, A. 1993. mRNA destabilization triggered by premature translational termination depends on at least three cis-acting sequence elements and one trans-acting factor. *Genes Dev.* *7*, 1737–1754.

- Pisareva, V.P., Skabkin, M.A., Hellen, C.U.T., Pestova, T.V., and Pisarev, A.V. 2011. Dissociation by Pelota, Hbs1 and ABCE1 of mammalian vacant 80S ribosomes and stalled elongation complexes. *EMBO J.* 30, 1804–1817.
- Riehs-Kearnan, N., Gloggnitzer, J., Dekrout, B., Jonak, C., and Riha, K. 2012. Aberrant growth and lethality of Arabidopsis deficient in nonsense-mediated RNA decay factors is caused by autoimmune-like response. *Nucleic Acids Res.* 40, 5615–5624.
- Saito, S., Hosoda, N., and Hoshino, S. 2013. The Hbs1-Dom34 protein complex functions in non-stop mRNA decay in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 288, 17832–17843.
- Shi, C., Baldwin, I.T., and Wu, J. 2012. Arabidopsis plants having defects in nonsense-mediated mRNA decay factors UPF1, UPF2, and UPF3 show photoperiod-dependent phenotypes in development and stress responses. *J Integr Plant Biol* 54, 99–114.
- Shoemaker, C.J., Eyler, D.E., and Green, R. 2010. Dom34:Hbs1 promotes subunit dissociation and peptidyl-tRNA drop-off to initiate no-go decay. *Science* 330, 369–372.
- Staiger, D., and Brown, J.W.S. 2013. Alternative splicing at the intersection of biological timing, development, and stress responses. *Plant Cell* 25, 3640–3656.
- Tsuboi, T., Kuroha, K., Kudo, K., Makino, S., Inoue, E., Kashima, I., and Inada, T. 2012. Dom34:hbs1 plays a general role in quality-control systems by dissociation of a stalled ribosome at the 3' end of aberrant mRNA. *Mol. Cell* 46, 518–529.
- Wu, X., He, W.-T., Tian, S., Meng, D., Li, Y., Chen, W., Li, L., Tian, L., Zhong, C.-Q., Han, F., et al. 2014. Pelo is required for high efficiency viral replication. *PLoS Pathog.* 10, e1004034.
- Zhang, X.-C., and Gassmann, W. 2007. Alternative splicing and mRNA levels of the disease resistance gene RPS4 are induced during defense responses. *Plant Physiol.* 145, 1577–1587.