

# Structure and regulation of the nuclear exosome targeting complex guides RNA substrates to the exosome

Piotr Gerlach, William Garland, Mahesh Lingaraju, Anna Salerno-Kochan, Fabien Bonneau, Jérôme Basquin, Torben Heick Jensen, Elena Conti  
*Molecular Cell* 82, 2505–2518, July 7, 2022

Speaker : Wu, Yu-Han, Advisor : Leu, Yu-Wei, Date : 2022/10/28

## 一、簡述論文的概要與重大發現

RNA exosome 是 RNA 代謝的核心參與者，是一種在真核細胞中扮演 3'→5' 核糖核酸酶的多蛋白複合物，為了正確的標靶不同 RNAs，RNA exosome 需要與 exosome adaptor 結合，而 exosome adaptor 通常是由 RNA 解旋酶以及將解旋酶引導至 exosome 的輔助因子所組成。

在人類細胞核中，有一種 exosome adaptor 能將多種非編碼 RNA 引導至核 exosome 降解，此複合物稱為: nuclear exosome targeting (NEXT)，但其結構和分子機制仍然是未知的，因此作者希望透過冷凍電子顯微鏡 (cryo-EM) 分析與生化研究和基於細胞的試驗相互結合來了解這些分子間的交互作用。

在結構方面，作者發現 NEXT 是由兩個 MTR4-ZCCHC8-RBM7 異源三聚體透過 ZCCHC8 相互纏繞並對稱組裝而形成的同源二聚體，且其排列有助於標靶不同的 RNA 內含物。就其 RNA 降解機制而言，作者也發現在 NEXT 非活化的狀態下，RNA 內含物的 3' 端會被 ZCCHC8 的 C 端守門區域 (gatekeeping domain) 封閉在 MTR4 解旋酶通道中，藉此可以調節內含 RNAs 從這種含解旋酶的複合物中退出和進入的調控機制。

## 二、對論文內容的疑問

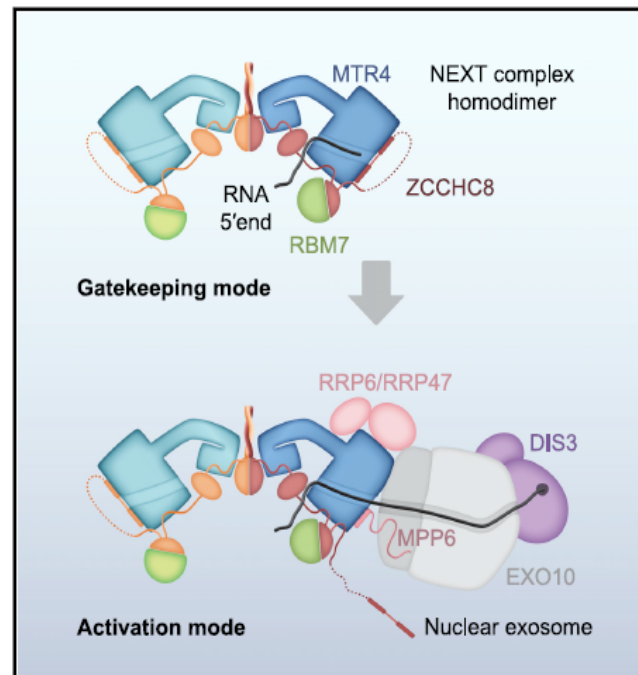
文中作者使用細胞實驗的方式來觀察 NEXT 的二聚化能力，在此測試中是否可能還有其他 RNA 內含物或不同存在條件，進而影響 NEXT 二聚化的表現？

## 三、論文的缺點與評論

本研究通過 cryo-EM、生化及細胞的分析闡明了 NEXT 複合物將 RNA 內含物引導至 exosome 的分子結構及調控機制，也為 NEXT 在多種人類疾病中的功能研究奠定了結構的基礎。

## Structure and regulation of the nuclear exosome targeting complex guides RNA substrates to the exosome

### Graphical abstract



### Authors

Piotr Gerlach, William Garland, Mahesh Lingaraju, ..., Jérôme Basquin, Torben Heick Jensen, Elena Conti

### Correspondence

p.gerlach@imol.edu.pl (P.G.), conti@biochem.mpg.de (E.C.)

### In brief

Gerlach et al. show that the human NEXT complex homodimerizes *in vivo* and *in vitro* via two intertwined ZCCHC8 subunits. The ZCCHC8 C terminus restricts the movement of the RNA substrate and is displaced to allow the RNA 3' end to access the human nuclear exosome for degradation.

### Highlights

- NEXT homodimerizes through two intertwined ZCCHC8 subunits
- ZCCHC8 binds MTR4 with both constitutive and regulatory interactions
- Stable MTR4 arch interactions orient the two helicases in opposite directions
- Regulatory interactions at the MTR4 helicase domain guide RNA to the exosome



Gerlach et al., 2022, Molecular Cell 82, 2505–2518  
 July 7, 2022 © 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.04.011>