# 研究揭示人线粒体tRNA牛磺酸修饰酶GTPBP3催化GTP水解及其缺陷导致线粒体疾病的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/12879.html

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

近期，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）研究员周小龙课题组和研究员王恩多课题组合作，在*Nucleic Acids Research*上，在线发表题为*The human tRNA taurine modification enzyme GTPBP3 is an active GTPase linked to mitochondrial diseases*的研究成果。

tRNA分子是细胞内所有RNA分子中，转录后修饰最密集、修饰种类最繁多的RNA分子，其中，发生在反密码子环第34位（Wobble位）的修饰种类最多样，调控反密码子-密码子配对的强度与广度，在遗传信息传递中精确调控基因表达。尽管三界生物共有多数tRNA修饰，但某些修饰局限在特定物种或细胞器中，如尿嘧啶牛磺
酸修饰（τm$^5$
U）只发生在哺乳动物线粒体5
种tRNA第34位，包括线粒体tRNA$^{Leu}$(UUR)及tRNA$^{Lys}$
。进化分析提
示，人GTPBP3(hGTPBP3)及
人MTO1(hMTO1)负责协同催化生成τm$^5$
U，且可能依赖hGTPBP3
介导的GTP水解反应，但具体机制不详。τm$^5$
U修饰缺陷会直接导致多种人类重大疾病
，线粒体tRNA$^{Leu}$(UUR)基因A3243G突变造成τm$^5$
U修饰缺陷，导致MELAS（线粒体脑肌病伴乳酸中毒及中风样发作综合征）；线粒体tRNA$^{Lys}$
A8344G突变造成τm$^5$
U修饰缺陷，导致MERRF（肌阵挛性癫痫伴随红纤维病）；hGTPBP3、hMTO1突变导致先天性心脏病等。然而，长期以来，τm$^5$
U修饰从未被成功重组，致使这些突变致病的生化机制完全未知。西班牙一个研究组的报道显示，人hGTPBP3没有GTPase活力，使得人线粒体tRNA
τm$^5$U修饰及hGTPBP3突变导致疾病的机制更令学界费解。

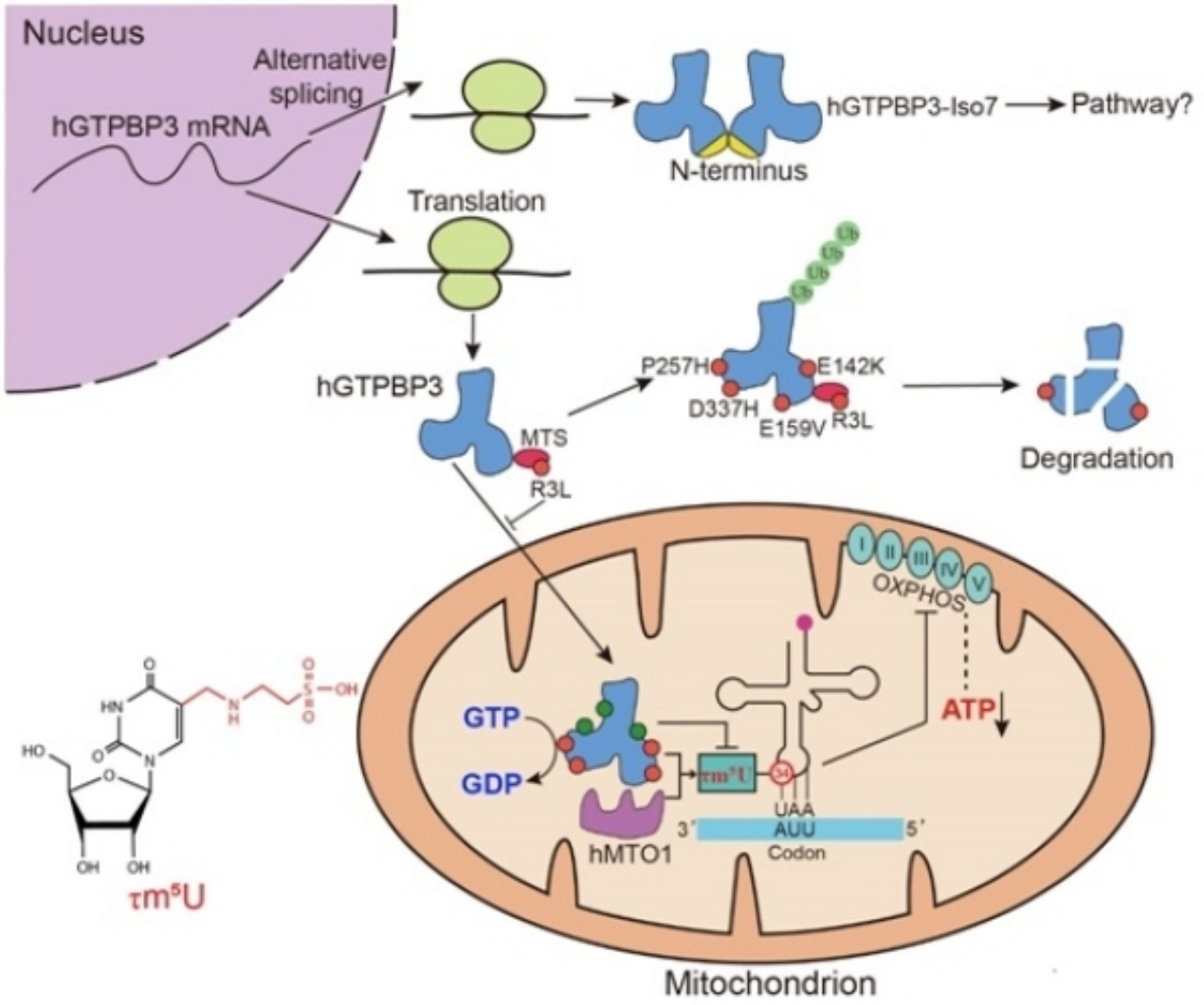
该研究发现，hGTPBP3以二聚体存在，建立了测定GTPase活性的最适反应条件，首次证实了hGTPBP3是一个有活力的GTPase，测定了其酶反应动力学常数。研究人员通过体外生化分析发现，hGTPBP3单独的G结构域和缺失N-端结构域的hGTPBP3的GTPase活力较低，但仍可二聚化。研究人员构建了一系列hGTPBP3致病突变体，细胞实验表明某些突变体通过泛素化途径降解，导致蛋白质稳态水平显著降低；体外酶动力学数据显示，除E459K突变体之外，其他突变体的GTPase活力均显著下降。酵母遗传学互补实验显示，仅D337H突变体可维持酵母生长，表明其他致病突变

影响体内tRNA的修饰，进而影响酵母的生长。进一步的研究表明，R3L突变会阻碍蛋白质进入线粒体；E142-R136和E159-R431之间的相互作用对hGTPBP3的结构和功能具有重要意义。此外，该研究还发现了一个新的定位于细胞质的hGTPBP3同源异形体，命名为hGTPBP3-Iso7，暗示其在细胞质中存在尚未揭示的新功能。

该研究首次证实了hGTPBP3是一个有活力的GTP水解酶，建立了hGTPBP3水解GTP的详细机制，阐释了hGTPBP3基因上一系列致病点突变导致先天性心脏病的生化与细胞基础，发现了一个新颖的定位于细胞质的hGT
PBP3同源异形体。研究结果为进一步成功重组
$\tau m^5U$修饰活力、阐明$\tau m^5$
U修饰机制、揭示发生在核基因组以
及线粒体基因组中$\tau m^5U$修饰缺陷导致相关人类疾病的分子机制奠定了基础。

分子细胞卓越中心与上海科技大学联合培养博士研究生彭桂鑫为论文第一作者，周小龙和王恩多为论文的共同通讯作者；分子细胞卓越中心博士李青润、上海交大医学院教授许泓参与了该研究。研究工作得到分子细胞卓越中心研究员胡荣贵、浙江大学教授管敏鑫的支持，获得科学技术部国家重点研发计划、国家自然科学基金委员会、中科院、上海市的经费资助。

论文链接




hGTPBP3通过催化GTP水解介导线粒体tRNA第34位 $\tau m^5U$ 修饰。hGTPBP3基因通过mRNA可变剪接产生定位于细胞质的Iso7同源异形体（功能未知）；定位于线粒体的hGTPBP3与hMTO1相互作用介导 $\tau m^5U$ 修饰。一系列致病点突变导致hGTPBP3线粒体定位丧失、泛素化降解、GTPase活力下调等，影响 $\tau m^5U$ 修饰水平，进而导致呼吸链活性及线粒体稳态失衡

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发