分子细胞卓越中心等揭示线粒体tRNA选择性降解导致HUPRA综合征的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20891.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！

分子细胞卓越中
心等揭示线粒体tRNA选择性降
解导致HUPRA综合征的分子机制
。11月9日，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)研究员周小龙团队与上海儿童医学中心研究员王剑团队合作以Selective degradation of tRNASer(AGY) is the primary driver for mitochondrial seryl-tRNA synthetase-related disease为题在Nucleic Acids Research上在线发表最新研究成果。

哺乳动物细胞具有两套蛋白质合成系统，即细胞质与线粒体蛋白质合成系统。人线粒体基因组含有37个基因，包括2个rRNA (12S与16S)、22个tRNA以及13个蛋白质编码基因。线粒体翻译机器的所有核酸组分(mRNA、rRNA、tRNA)由线粒体基因组编码，所有的蛋白质组分由核基因编码，在细胞质中合成后，由线粒体定位信号肽转运至线粒体中发挥功能。线粒体蛋白质合成只生产13种线粒体基因组编码的蛋白质，它们都是线粒体氧化磷酸化复合物I、III、IV、V中的核心亚基，且全部是跨膜蛋白，对于氧化磷酸化复合物组装和发挥功能具有至关重要的作用。线粒体蛋白质合成的速率与保真性直接控制线粒体遗传信息传递的精确性、氧化呼吸链复合物的正确组装与发挥功能，进而控制线粒体代谢与重大细胞生命活动。

线粒体氨基酰-tRNA合成酶(mt-aaRS)是关键的蛋白质合成因子，通过催化线粒体tRNA的氨基酰化反应，为线粒体内的蛋白质合成提供原料。mt-aaRS基因突变可导致常染色体隐性遗传病，其临床表型以中枢神经系统受累最为显著，亦可累及肌肉、心脏等其他组织器官。此类疾病往往临床诊断困难，发病机制不明，治疗手段极为有限，亟待深入研究。

线粒体丝氨酰-tRNA合成酶(SARS2)催化线粒体两种tRNASer【hmtRNASer(AGY)和hmtRNASer(UCN)】的氨基酰化反应，需要特别指出的是，其中hmtRNASer(AGY)由于缺乏D-茎/环结构，是人细胞中唯一没有倒L型三级结构的tRNA。目前该基因突变的病例十分罕见，已报道患者的表型主要分为两类，一类是致死性的HUPRA综合征，以高尿酸血症、肺动脉高压、肾衰竭和碱中毒为特征性表现;另一类主要表现为进行性痉挛性四肢轻瘫。

该研究报道了一例SARS2基因突变患者，该患者主要表现为肺动脉高压、大运动发育落后、癫痫反复发作、脑萎缩等，患者表型与已知SARS2基因突变导致的疾病既有重叠又有差异。全外显子组测序分析显示患者SARS2基因存在复合杂合突变，包括非经典剪接位点突变(c.654-14T>A)和移

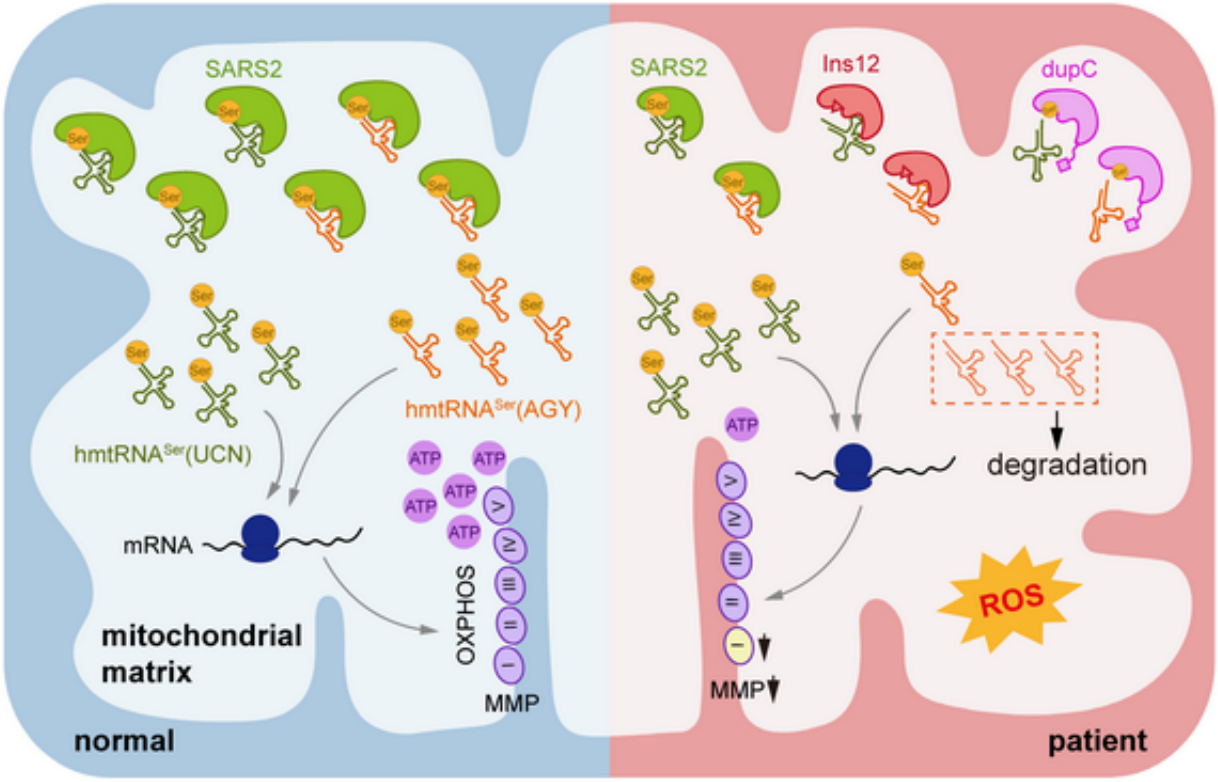
码突变(c.1519dupC)，均为新发现的突变。c.654-14T>A导致内含子区12个碱基的滞留，进而导致在SARS2活性中心插入了4个氨基酸(该突变体命名为Ins12)，而c.1519dupC 突变导致SARS2 C末端的缺失与异常延伸，置换了关键的C末端tRNA结合结构域(该突变体命名为dupC)。

该研究(1)通过生物化学方法详细研究了SARS2突变体对于SARS2氨基酸活化、氨基酰化及tRNA结合能力的影响，研究发现Ins12不能催化两种线粒体tRNASer的氨基酰化，但尚可激活Ser并且结合tRNA，表明活性中心4个氨基酸的插入无法将tRNA的CCA末端正确引导到催化活性位点。而dupC对两种线粒体tRNASer的氨基酰化活力均显著受损;同时，dupC对两种线粒体tRNASer的亲和力显著受损，表明SARS2蛋白的C末端对于tRNASer的结合至关重要。(2)通过结构生物学解析与比较了野生型SARS2与Ins12的结构特征，并结合Alpha fold结构模拟，揭示Ins12突变体活性中心的4个氨基酸插入破坏了SARS2的二聚化能力。(3)通过建立多个诱导性多能干细胞模型，揭示患者来源细胞中的hmtRNASer(AGY) 稳态水平显著降低，
hmtRNASer(UCN)未受影响，提示hmtRNASer(AGY) 的氨基酰化缺陷导致hmtRNASer(AGY) 更容易降解;此外，SARS2也可能作为tRNA的“ 分子伴侣 ”，通过与缺少D茎/环的hmtRNASer(AGY)结合后起到稳定结构的作用。氨基酰化hmtRNASer(AGY)含量的不足进一步造成患者细胞线粒体翻译系统显著下调，并且导致线粒体呼吸链氧化磷酸化产能缺陷、糖酵解过程异常、细胞内活性氧异常增多、细胞凋亡水平升高、线粒体自噬活跃及线粒体动态平衡失调，引起线粒体的稳态失衡和功能障碍。(4)通过构建Ins12与dupC小鼠模型发现，两种突变的纯合子及复合杂合小鼠均存在早期胚胎致死现象，而Sars2 Ins12与dupC杂合突变小鼠的骨骼肌组织存在两种tRNASer含量的显著下调、线粒体翻译受损以及线粒体形态异常。

该研究鉴定了新的导致线粒体HUPRA综合征的SARS2点突变，扩展了SARS2缺陷相关的临床表型;利用分子、结构、细胞和遗传学方法与技术手段，系统解析了SARS2点突变对于SARS2结构与功能、线粒体翻译及功能的综合性影响，揭示hmtRNASer(AGY)选择性降解导致其稳态水平显著降低是SARS2基因突变导致线粒体疾病的致病机制，显著加深了人们对mt-aaRS功能缺陷相关线粒体疾病分子机理的认识。该研究为此类疾病的临床诊断、疾病干预与治疗策略开发提供了理论基础。

相关研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委、中科院与上海市的资助。

论文链接



SARS2突变导致线粒体疾病的致病机制

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