# 科学家揭示线粒体翻译损伤通过激活线粒体UPR延长线虫寿命

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23169.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！*

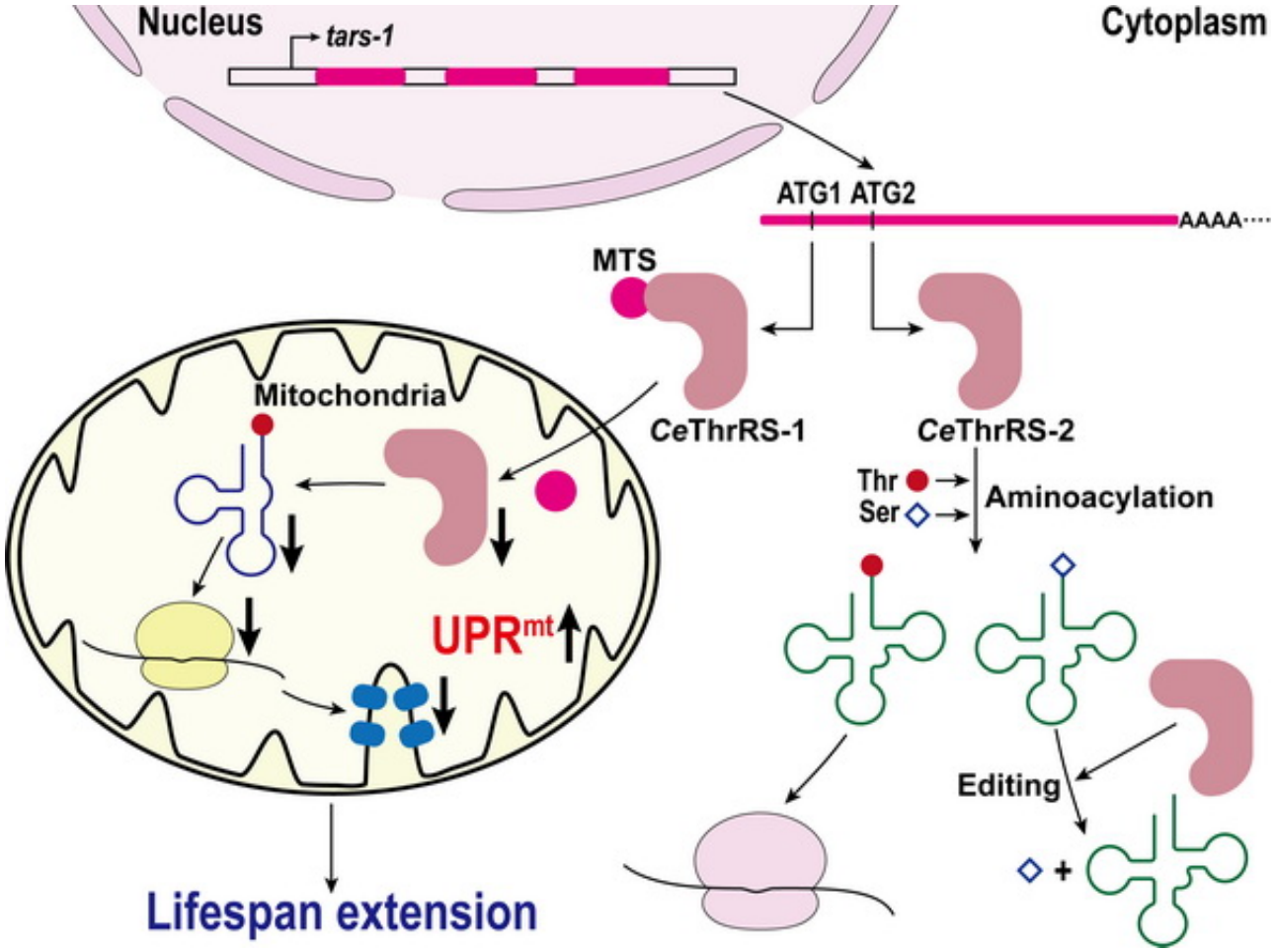
**科学家揭示线粒体翻译损伤通过激活线粒体UPR延长线虫寿命。**近日，《氧化还原生物学》(Redox Biology)在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员周小龙研究组与中国科学院生物物理研究所研究员陈畅研究组的合作研究成果Mitochondrial translational defect extends lifespan in C. elegans by activating UPRmt。该工作鉴定了首例由一个编码基因，通过mRNA翻译重起始产生细胞质与线粒体两种苏氨酰-tRNA合成酶(ThrRS)，揭示线粒体翻译缺陷通过激活线粒体未折叠蛋白反应(UPRmt)延长线虫寿命，同时揭示氨基酰-tRNA合成酶(aaRS)缺陷相关线粒体翻译功能受损激活UPRmt具有普遍性与物种间的保守性。

真核生物有至少两套蛋白质合成系统，需用至少两套aaRS。通常情况下，两套核基因编码细胞质与线粒体aaRS。由一种基因编码两种aaRS的情况相对较少，且具体机制尚待深入研究。线粒体作为半自主性细胞器，有其自身的基因组(mtDNA)，负责编码少量对于线粒体氧化磷酸化复合物关键的蛋白质亚基，在线粒体发生、结构与功能调控方面具有重要作用。由于线粒体在细胞能量供应、代谢调控及命运决定中的核心作用，人类线粒体蛋白质合成紊乱常导致包括神经退行性疾病、心脏病、肌无力、癫痫、耳聋、生殖缺陷等多组织器官受累的疾病表型，统称为线粒体脑肌病。但是线粒体蛋白质合成对于其他真核模式生物的生物学功能了解较少。

该研究中，研究人员分析了线虫(C. elegans)ThrRS的基因与蛋白质形式，发现线虫只有一个潜在的ThrRS基因tars-1，但却注释两种不同长度的ThrRS;通过RT-PCR以及5’-RACE方法证明，在线虫体内，只有一种tars-1 mRNA，可能利用翻译重起始产生两种形式的ThrRS;利用在哺乳动物细胞中的荧光定位实验，明确长形式ThrRS(CeThrRS-1)与短形式ThrRS(CeThrRS-2)分别定位于线粒体与细胞质中。通过构建两种酵母遗传学突变株，研究证明体内tars-1通过翻译重起始产生CeThrRS-1以及CeThrRS-2，它们分别在线粒体与细胞质蛋白质合成中发挥作用;以CeThrRS-2为研究对象，系统研究了其介导的细胞质与线粒体tRNA氨基酰化反应的机制，并阐明了其催化的蛋白质合成质量控制机制。为了研究线粒体tars-1的生理功能，研究人员通过CRISPR – Cas9构建线粒体tars-1敲低的线虫品系，发现线粒体tars-1敲低线虫出现发育迟缓、运动能力下降、产卵下降、寿命延长的表型，进一步研究发现线粒体功能受损：耗氧率降低、复合物Ⅰ活性下降、线粒体出现还原应激，UPRmt被激活，而线虫寿命的延长依赖于UPRmt的激活。研究人员敲低线虫及哺乳动物细胞中多种线粒体aaRS，发现都能激活UPRmt，说明线粒体aaRS缺陷相关线粒体翻译功能受损激活UPRmt具有普遍性及物种间的保守性。

该研究从基因、转录本、蛋白质形式、生化机制、细胞定位、细胞器功能与动物整体水平，首次系统阐释了由一种ThrRS基因编码两种细胞定位的ThrRS的分子机制，建立并阐明了线虫ThrRS介导的蛋白质合成速度与质量控制机制，揭示了线粒体翻译损伤通过激活线粒体UPR延长线虫寿命。相关研究为更加深入认识线粒体蛋白质合成在真核生物衰老与寿命中的关键作用提供了新的基础。

相关研究工作得到科学技术部部、中国科学院、国家自然科学基金委、上海市科学技术委员会的资助。




线粒体翻译缺陷通过激活线粒体UPR延长线虫寿命

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心 生物物理研究所

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