



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)

Center for Excellence in Molecular Cell Science, CAS

献身 求实 团结 奋进

首页 机构概况 科学研究 成果转化 人才队伍 研究生培养 技术平台 合作与交流 党建文化 科学普及 学会期刊 信息公开

首页 >> 科研进展

科研进展

周小龙组与王恩多组合作揭示线粒体RNA m³C修饰酶METTL8的修饰机制和底物特异性

时间: 2023-08-17

8月2日, 国际学术期刊*Science Bulletin*在线发表了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)周小龙组与王恩多组最新合作研究成果“Mitochondrial RNA m³C methyltransferase METTL8 relies on an isoform-specific N-terminal extension and modifies multiple heterogenous tRNAs”。

tRNA是mRNA翻译中的关键接头分子。tRNA上存在着大量的转录后修饰, 调控蛋白质合成的速度与保真性。3-甲基胞嘧啶(m³C)修饰广泛存在于真核生物的多种细胞质与线粒体tRNA反密码子环第32位。

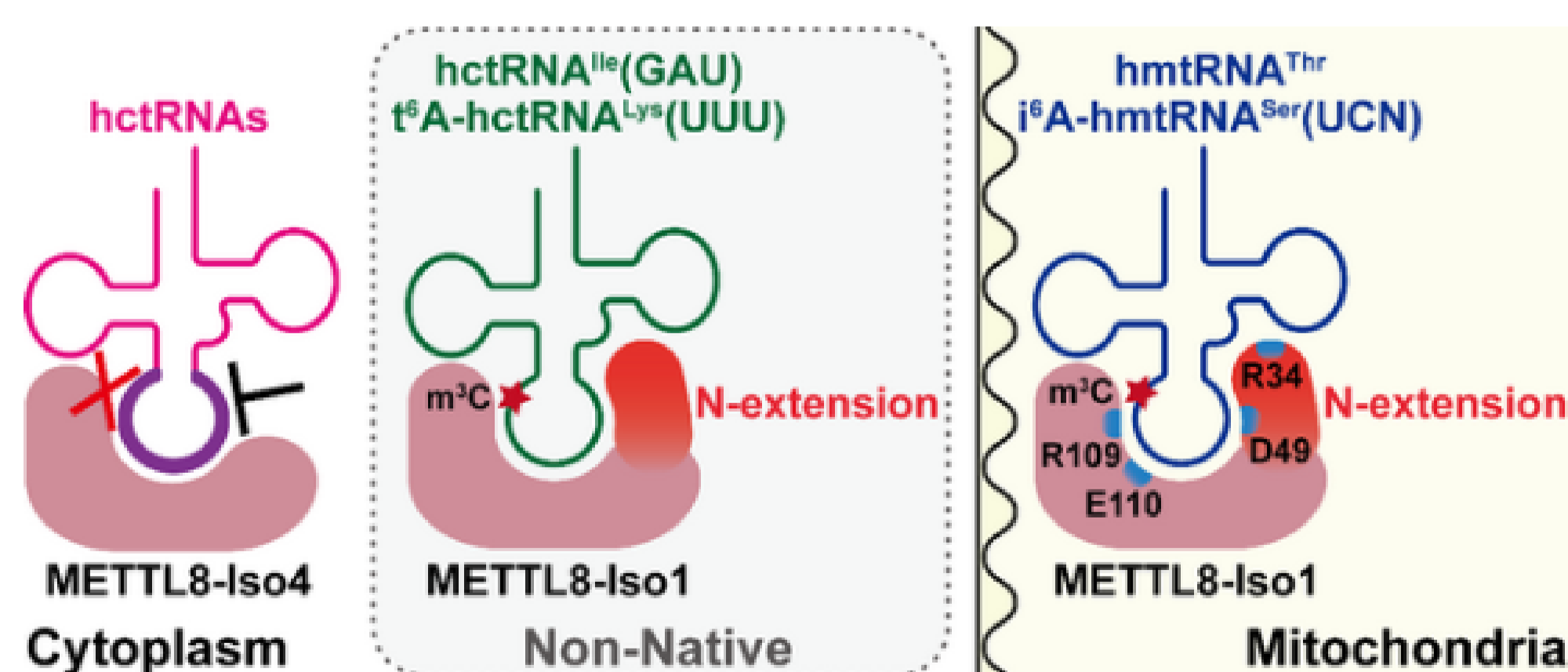
研究组前期研究发现, 人细胞质tRNA第32位的m³C (m³C32)修饰由METTL2A/2B和METTL6介导, 而人线粒体tRNA^{Thr} (hmtRNA^{Thr})和tRNA^{Ser}(UCN) (hmtRNA^{Ser}(UCN))的m³C32修饰由METTL8催化;人METTL8通过mRNA可变剪接, 产生长短不同的两种蛋白质同源异构体。长形式的METTL8-Iso1进入线粒体催化hmtRNA^{Thr}和hmtRNA^{Ser}(UCN)的m³C32修饰;而短形式的METTL8-Iso4分布在核仁, 功能未知。METTL8-Iso1仅比METTL8-Iso4多出一段长度为28个氨基酸的N-端延伸肽段, 主体结构完全一致, 也含有甲基化活性中心。METTL8-Iso4是否具有m³C32甲基转移酶活性以及METTL8-Iso1中的N-端延伸在线粒体tRNA m³C32修饰中的作用并不清楚;细胞质或线粒体m³C32修饰酶能否交叉识别不同细胞区室的tRNA也尚不清楚。此外, 由于绝大多数tRNA m³C32修饰需要反密码子环第37位腺嘌呤N⁶-苏氨酰基腺苷酸(t⁶A37)修饰作为先决条件, 制备只含有m³C32修饰的tRNA分子尚不能实现。

针对以上科学问题, 研究人员通过序列比对, 确定了METTL8-Iso1的N-端延伸的保守性;通过一系列体外酶活实验揭示METTL8-Iso4不具备m³C32修饰活力;进一步通过体外与体内遗传学实验证明, METTL8-Iso1的N-端延伸在催化过程中, 作为关键的tRNA结合元件发挥作用, 并进一步鉴定了其中的2个完全保守的氨基酸残基在所有的METTL2A/2B/8类蛋白质中的功能保守性;通过不同细胞区室m³C32修饰酶的交叉识别研究, 发现线粒体m³C32修饰酶METTL8-Iso1对细胞质及大肠杆菌tRNA都具备明显的修饰活力, 且常不依赖于t⁶A37作为修饰的先决条件, 而细胞质m³C32修饰酶METTL2A和METTL6却无法催化线粒体tRNA的m³C32修饰, 说明了METTL8-Iso1具有更加宽松的底物识别特性;m³C32修饰并不影响hmtRNA^{Thr} t⁶A37修饰水平及其氨基酰化;最后, 研究还揭示METTL8-Iso1分别与线粒体丝氨酰-tRNA合成酶(SARS2)及线粒体苏氨酰-tRNA合成酶(TARS2)相互作用并显著促进SARS2和TARS2的氨基酰化活力。

该项工作揭示了METTL8通过特定的N-端延伸作为关键的RNA结合元件介导线粒体tRNA修饰的分子机制;发现了METTL8具有广谱的tRNA识别特性, 为位点特异性制备只含有m³C修饰组分的RNA提供了基础;为全面认识细胞质和线粒体tRNA m³C修饰机制的保守型与差异性提供了视角。

分子细胞卓越中心博士研究生黄梦涵为该文第一作者, 周小龙研究员和王恩多研究员为本文共同通讯作者。海南大学林桓副教授参与研究。该研究得到分子细胞卓越中心分子生物学技术平台支持。感谢科技部国家重点研发计划、基金委、中国科学院、上海市的经费资助。

文章链接: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095927323005170>



METTL8-Iso1依赖N-端延伸识别并催化天然和非天然底物tRNA的m³C32修饰

