



生化与细胞所报道被氨基酰-tRNA合成酶控制的翻译忠实性

文章来源: 上海生命科学研究院

发布时间: 2012-10-30

【字号: 小 中 大】

10月23日,《核酸研究》(*Nucleic Acids Research*)在线发表了中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所题为*Translational fidelity maintenance preventing Ser mis-incorporation at Thr codon in protein from eukaryote*的最新研究成果,报道了真核生物蛋白质合成过程中,防止苏氨酸(Thr)密码子上误掺入丝氨酸(Ser)的调控机理。

蛋白质的生物合成是细胞内最为复杂和重要的系统工程之一。蛋白质生物合成的第一步是氨基酰-tRNA合成酶(aaRS)催化相应tRNA与氨基酸之间的酯化反应,也称为tRNA的氨基酰化反应,通常该反应由第一步氨基酸活化反应和第二步氨基酰化反应组成。其产物氨基酰-tRNA是蛋白质合成的原料,在核糖体上按照mRNA的序列催化生成蛋白质。20种aaRS按结构和tRNA的氨基酰化部位可以分为2大类,每类10种aaRS,它们的催化反应是生物合成的限速步骤,对蛋白质合成进行质量控制,直接影响着新生多肽链的功能,进而影响细胞的生物学特性。

苏氨酸-tRNA合成酶(ThrRS)属于第二类aaRS,负责催化Thr与对应tRNA^{Thr}之间的氨基酰化反应,生成苏氨酸-tRNA(Thr-tRNA^{Thr}),Thr-tRNA^{Thr}进而被延伸因子转运到核糖体上参与蛋白质的生物合成。在此过程中,ThrRS必须精确地选择对应的氨基酸与tRNA。但是Thr在细胞质内的类似物Ser很容易被ThrRS误识别、误活化和误氨基酰化。因此,ThrRS必须通过水解反应去除误活化的Ser,该反应称为编校反应。氨基酰化反应与编校反应对于细胞的正常生理与代谢具有重要作用。截止目前,对于真核生物细胞质ThrRS所催化的氨基酰化反应以及编校反应机理的认识都处于空白阶段。

王恩多研究组副研究员周小龙博士、硕博连读研究生阮志荣等系统分析了真核生物细胞质ThrRS以及它们的进化途径;分析了特异性存在真核生物ThrRS的N端延伸的生物学意义;分析了ScThrRS识别Thr与其他Thr类似物(Ser, Val, Cys, Gly, Ala)的情况;系统阐明了ScThrRS催化的编校反应的机理,并量化了各条反应途径在整个编校反应中所占的比例与作用;鉴定了对于编校反应至关重要的关键核苷酸残基;系统研究了在各步反应中执行关键作用了氨基酸残基;同时首次构建了国际上第一个酿酒酵母ScThrRS基因的单倍体敲除株,通过体内遗传学实验研究了某些特定的关键氨基酸残基在氨基酰化反应以及编校反应中的作用,也利用这一良好平台研究不同种属ThrRS对酿酒酵母tRNA^{Thr}的跨种属交叉识别;最后,通过体内遗传学实验以及体外蛋白质组学分析表明,即使在非常严峻的生长环境下,酿酒酵母依然可以忍耐ThrRS的编校结构域关键氨基酸的突变,暗示了酵母延伸因子和/或核糖体可以进一步对生成的误氨基酰产物Ser-tRNA^{Thr}进行蛋白质合成中的质量控制。

该工作得到了国家自然科学基金、科技部重大科学研究计划、中国科学院上海生命科学研究院优秀青年人才领域前沿项目等项目的资助。

打印本页

关闭本页