

转运RNA的表观遗传修饰及其异常对神经退行性变性疾病的影响

唐明敏^{1,2}, 毕洪运^{3,4}, 董子敬⁴, 曾玲晖¹

- 浙大城市学院医学院, 浙江 杭州 310015
- 浙江大学医学院附属第二医院神经内科, 浙江 杭州 310009
- 浙江大学良渚实验室, 浙江 杭州 311121
- 浙江大学医学院脑科学与脑医学学院, 浙江 杭州 310058

[摘要] 神经退行性变性疾病是一组以中枢或周围神经系统神经元的功能和结构完整性逐渐丧失为特征的神经系统疾病。这类疾病的病因复杂,致病机制及药物靶点的研究仍面临诸多难题。转运RNA(tRNA)修饰在调节密码子识别、维持分子结构稳定性以及影响tRNA衍生片段(tRF)产生等方面发挥着关键作用,对神经发育和神经系统的生理功能具有重要作用。异常的tRNA修饰与多种神经退行性变性疾病的发生机制密切相关,特别是延伸因子复合物依赖的tRNA修饰和甲基化修饰异常能导致翻译过程和tRF水平变化,进而干扰蛋白质稳态和细胞应激反应,影响神经元存活。此外,神经退行性变性疾病患者体内tRF水平也显示出显著变化,特定tRF对神经退行性变性疾病有着不同的影响。本文从tRNA表观遗传修饰的生物学功能出发,深入探讨其异常在神经退行性变性疾病中的作用,包括经典的密码子识别功能和非经典的tRF生成机制,最后讨论了tRNA修饰可以作为治疗神经退行性变性疾病潜在靶点。



[关键词] 神经退行性变性疾病;转运RNA;表观遗传修饰;转运RNA衍生片段;综述

[中图分类号] R394;R741.02 **[文献标志码]** A

Abnormal transfer RNA epigenetic modifications and related impact on neurodegenerative diseases

TANG Mingmin^{1,2}, BI Hongyun^{3,4}, DONG Zijong⁴, ZENG Linghui¹ (1. School of Medicine, Hangzhou City University, Hangzhou 310015, China; 2. Department of Neurology, the

收稿日期(Received):2024-05-16 修改返回日期(Revised):2024-10-30 接受日期(Accepted):2024-11-11 网络预发表日期(Online):2024-11-28

基金项目(Funding):国家自然科学基金(82304472);浙大城市学院科研培育基金(X-202103,J-202105)

第一作者(First author):唐明敏,助理研究员,主要从事神经退行性变性疾病机制研究和药物研发;E-mail:tmm0907@163.com;ORCID:0000-0002-4053-9911

通信作者(Corresponding author):曾玲晖,教授,博士生导师,主要从事神经药理学研究;E-mail:zenglh@zucc.edu.cn;ORCID:0000-0001-5924-4419

Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 3. Liangzhu Laboratory, Zhejiang University, Hangzhou 311121, China; 4. School of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Corresponding author: ZENG Linghui, E-mail: zenglh@zucc.edu.cn, ORCID: 0000-0001-5924-4419

[**Abstract**] Neurodegenerative diseases are a heterogeneous group of neurological disorders characterized by progressive loss of neurons in the central or peripheral nervous system. Research on the pathogenesis and drug targets of these diseases still faces many challenges due to the complex etiology. In recent years, the role of epigenetic modifications in transfer RNA (tRNA) in neurodegenerative diseases has attracted widespread attention. The tRNA modifications are crucial for regulating codon recognition, maintaining molecular structural stability, and the generation of tRNA-derived fragments (tRFs). Recent studies have highlighted a close association between abnormal tRNA modifications and the pathogenesis of various neurodegenerative diseases, especially for abnormalities of elongator complex-dependent tRNA modification and methylation modification, which impact the translation process and tRFs levels. These changes regulate protein homeostasis and cellular stress responses, ultimately influencing the survival of neuronal cells. Moreover, significant changes in tRFs levels have been observed in neurodegenerative diseases, and specific tRFs show distinct effects on neurodegenerative diseases. This review aims to provide an overview of the physiological functions of tRNA epigenetic modifications and their regulatory mechanisms in neurodegenerative diseases, covering both classical functions such as codon recognition and non-classical functions such as tRFs biogenesis. Additionally, the potential of targeting tRNA modifications for therapeutic applications is discussed.

[**Key words**] Neurodegenerative diseases; Transfer RNA; Epigenetics modifications; transfer RNA-derived fragments; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(1): 58-69.]

[**缩略语**] 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD); 帕金森病 (Parkinson's disease, PD); 肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS); 转运 RNA (transfer RNA, tRNA); tRNA 衍生片段 (tRNA-derived fragment, tRF); 信使 RNA (messenger RNA, mRNA); 三磷酸鸟苷结合蛋白 (guanosine triphosphate binding protein, GTPBP); 延伸因子复合物 (elongator complex, Elp); AlkB 同源物 (alkB homolog, ALKBH); NOP2/Sun RNA 甲基转移酶 (NOP2/Sun RNA methyltransferase, NSUN); 队列 tRNA-核糖基转移酶 (queuine tRNA-ribosyltransferase, QTRT); 含 QTRT 结构域 (QTRT domain containing, QTRTD); tRNA 特异性腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase tRNA specific, ADAT); 含 yrdC N6-苏氨酰氨基甲酰转移酶结构域 (YrdC N6-threonylcarbamoyltransferase domain containing, YRDC); tRNA 异戊烯基转移酶 (tRNA isopentenyltransferase, TRIT); tRNA 甲基转移酶 (tRNA methyltransferase, TRMT); 伪尿苷合成酶 (pseudouridine synthase, PUS); tRNA 衍生的应激诱导 RNA (tRNA-derived

stress-induced RNA, tRNA); 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD); 裂解因子多核糖核苷酸激酶(cleavage factor polyribonucleotide kinase, CLP)

神经退行性变性疾病是一类以中枢或周围神经系统神经元功能和结构完整性逐渐丧失为特征的疾病,可使患者的记忆、认知、行为、感觉和/或运动功能受损。这些疾病主要包括以病理性蛋白聚集为特征的AD、PD、额颞叶痴呆、ALS、原发性 τ 蛋白病、亨廷顿病等,以及一些非蛋白聚集型的神经退行性变性疾病,如创伤性脑损伤、慢性创伤性脑病、卒中等^[1]。全球老龄化趋势导致神经退行性变性疾病发病率逐年上升。由于患者需要长期医疗护理和生活支持,这对患者家庭以及社会医疗资源造成了较重的经济负担,并对公共卫生系统构成挑战。然而,神经退行性变性疾病病因复杂,涉及遗传、衰老、环境等多种因素,目前仍缺乏根治性治疗方法。

当前研究认为,神经退行性变性疾病的主要生物学特征包括病理性蛋白聚集、突触和神经网络功能障碍、蛋白质稳态异常、细胞骨架异常、能量代谢失衡、遗传物质(DNA和RNA)缺陷、炎症反应以及神经元死亡等八个方面^[1]。其中,tRNA在神经退行性变性疾病中的作用日益受到关注。tRNA负责将特定氨基酸运送至核糖体以参与蛋白质合成,其成熟是一个多步骤过程,包括剪接、加工和表观遗传修饰等。其中,tRNA的表观遗传修饰对确保遗传密码的准确识别和维持tRNA结构的稳定性至关重要。此外,除了在蛋白质合成中的经典作用外,tRNA修饰还调控tRF的生成,这些片段参与基因表达调控、蛋白质合成、细胞应激反应以及细胞死亡等生物过程。近些年,tRNA的表观遗传修饰在神经退行性变性疾病中的作用正被逐渐认识,tRNA修饰异常与神经系统疾病的进展密切相关^[2-4]。本文总结了tRNA表观遗传修饰调控蛋白翻译、维持tRNA结构稳定性以及影响tRF产生的生物学功能,综述了tRNA修饰异常在神经退行性变性疾病中的研究进展,并进一步探讨了tRNA表观遗传修饰在临床上的转化潜力,以期深入理解其对神经系统稳态及疾病的影响,促进其在神经退行性变性疾病临床诊断、预防和治疗中的应用。

1 转运RNA表观遗传修饰及其生物学功能

tRNA是蛋白质合成的关键小分子RNA,长度通常为70~90个核苷酸,约占细胞总RNA的10%。tRNA分为核编码的细胞质tRNA和线粒体编码的tRNA。在分子结构上,tRNA展现出高度保守的“三叶草”型二级结构,包括D环、反密码子环和T环,进一步折叠成具有生物学功能的L型三级结构^[5]。在蛋白质合成过程中,tRNA的3'端CCA尾携带特定氨基酸,反密码子环识别mRNA上相应密码子,确保氨基酸正确连接形成蛋白质。人类等真核生物的基因组中存在400多种tRNA编码基因,对应61种反密码子,用于解码20种必需氨基酸。线粒体基因组中也有22种特有的线粒体tRNA编码基因,用于线粒体蛋白质的合成^[6]。tRNA前体须经过加工、剪接、表观遗传修饰、核输出以及氨酰化等生物过程才能转变为成熟tRNA分子。tRNA是表观遗传修饰最密集的RNA分子之一,目前已知的150余种RNA修饰类型中有约80%存在于tRNA上。其中,甲基化修饰是tRNA修饰中最广泛、最常见的修饰类型^[7-8]。根据tRNA修饰发生的位置,可分为位于tRNA反密码子环或其附近碱基的修饰和位于反密码子环以外的碱基修饰。tRNA表观遗传修饰对密码子识别的准确性及tRNA结构的稳定性至关重要,从而影响蛋白质翻译功能^[2,8]。此外,tRNA的修饰状态还调控tRF的产生。tRF在特定条件下由tRNA前体或成熟分子经核酸酶切割生成,具有调节基因表达、蛋白质合成、细胞应激反应和细胞死亡等多种功能^[9]。

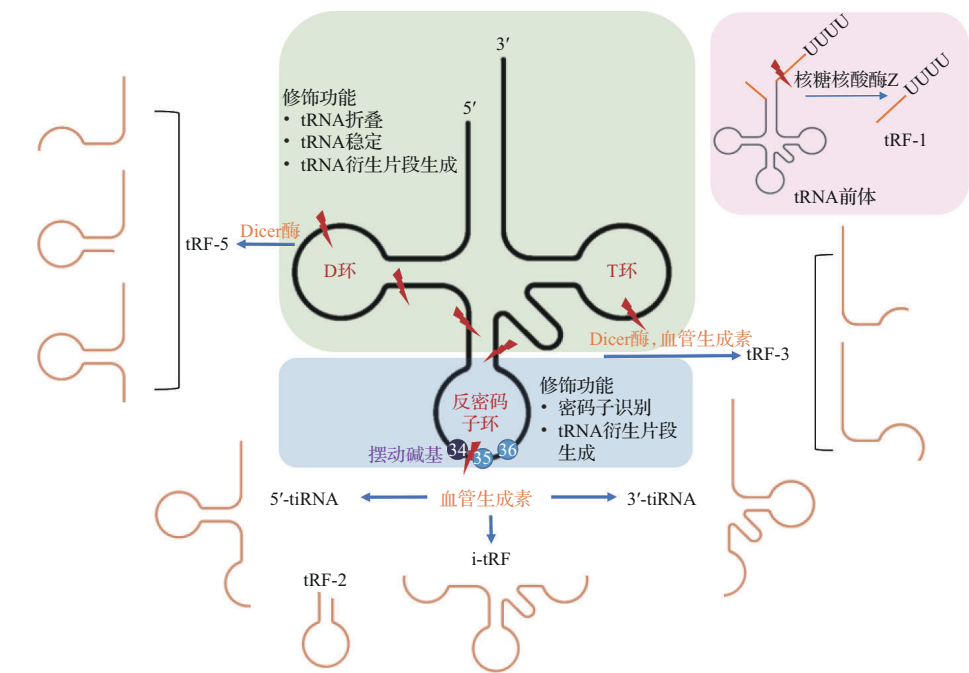
1.1 tRNA修饰调控密码子识别

位于tRNA反密码子环或其附近碱基特别是34位摆动碱基及其附近37位碱基的修饰在真核生物中高度保守。在密码子与反密码子的识别过程中,密码子的第一个和第二个碱基与反密码子的36位(第三个)和35位(第二个)碱基通过沃森-克里克碱基配对规则进行互补配对(即A与U、U与A、G与C、C与G)。但密码子的第三个碱基与反密码子的34位(第一个)碱基间的相互作用具有较大的灵活性,允许非经典碱基配对。这

种严格而灵活的碱基配对方式即摆动效应,反密码子的34位碱基也被称作摆动碱基,能识别多种不同的密码子,如图1所示。摆动碱基是tRNA分子中修饰类型最多的位点,在哺乳动物中主要包括由GTPBP3和MTO1修饰酶催化的发生在线粒体tRNA上的 $\tau\text{m}^5\text{U}$ 、 cmnm^5U 修饰,并在TRMU蛋白的催化下进一步转变为 $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ 修饰和 $\text{cmnm}^5\text{s}^2\text{U}$ 修饰^[10-11]。细胞质tRNA摆动碱基修饰包括:①Elp1~Elp6催化生成 cm^5U 修饰,然后在ALKBH8、TRM112蛋白的作用下转变为 mcm^5U 修饰,再在CUT1/CUT2蛋白复合物的作用下转变为 $\text{mcm}^5\text{s}^2\text{U}$ 修饰^[12-13];②NSUN2蛋白介导生成 m^5C 修饰,在ALKBH1的作用下进一步转变为 f^5C 修饰^[14];③QTRT1和QTRTD1蛋白调控的Q修饰^[15-16];④异源二聚体复合物ADAT2/ADAT3介导的I修饰等^[17]。除摆动碱基外,反密码子环附近区域还存在其他位点的修饰,包括32、37以及38位修饰。如37位碱基修饰包括由YRDC和OSGEPL1蛋白介导催化的 i^6A ,TRIT1介导的 i^6A 以及TRMT5介导的 m^1G 修饰^[18]。

tRNA反密码子环附近的修饰对于维持反密码子环的稳定性和mRNA的识别至关重要,同时对蛋白质翻译效率及其保真性有显著影响。目前,对于真核生物中tRNA修饰如何影响密码子识别的机制研究尚不成熟,多是参考细菌研究结果。已有综述对此机制进行总结,主要包括对翻译过程的影响和对阅读框架的维持:如大肠杆菌中特定tRNA的34位 $\text{mcm}^5\text{s}^2\text{U}$ 和 $\text{mnm}^5\text{s}^2\text{U}$ 修饰对tRNA在核糖体A位点的结合至关重要,这些修饰通过形成稳定的碱基对增强了tRNA与mRNA的相互作用,并可能通过形成氢键提高tRNA的亲合力,影响翻译动力学^[19-21]。缺乏这些修饰的细胞可能会因为mRNA解码率的变化而功能失常,从而改变蛋白质稳态^[22]。此外,34位修饰扩展了遗传密码的简并性,允许单个tRNA解码更多密码子,如 cmo^5U 和 $\tau\text{m}^5\text{U}$ 修饰使tRNA能识别通常不被同义密码子识别的密码子^[21, 23]。I修饰在tRNA上增加了遗传密码的灵活性,允许tRNA识别其他密码子^[24]。此外,32位 s^2C 和37位 m^2A 修饰可以调整tRNA的解码偏好,减少对某些密码子的识别^[20]。

另一方面,在蛋白质翻译过程中,核糖体会自发产生阅读框架的滑移,某些基因编码的序列会增加-1框架滑移的频率,从而在翻译过程中产生多种肽产物。核糖体也可以通过+1框架滑移向前移动,改变阅读框架。tRNA反密码子环上的特定化学修饰可以通过影响tRNA与mRNA的相互作用来调节核



tRNA修饰中,有一类是位于tRNA反密码子环或其附近碱基的修饰,主要调控密码子识别;另一类是位于反密码子环以外的碱基修饰,主要维持tRNA的结构稳定性。上述区域的修饰均可参与调控tRF的产生。tRF可分为tRF-1、tRF-5、tRF-3、3'-tiRNA、5'-tiRNA、tRF-2和i-tRF等,分别由核糖核酸酶Z、血管生成素、Dicer酶等核酸酶负责剪切产生。tRNA:转运RNA;tRF:tRNA衍生片段;tiRNA:tRNA衍生的应激诱导RNA;i-tRF:内部tRF。

图1 tRNA修饰的生物学功能及tRF的产生示意图
Figure 1 Biological functions of tRNA modification and the generation of tRFs

糖体的阅读框架,这对于蛋白质合成的准确性和病毒等生物体利用框架滑移进行基因表达调控至关重要。如在细菌中特定 tRNA 的 34 位 mcm⁵s²U 修饰限制了密码子上的-1 核糖体滑移,有助于维持正确的阅读框架。特定 tRNA 中 37 位的 m¹G 修饰可促进+1 框架滑移,34 位 Q 修饰可减少+1 框架滑移^[20]。

1.2 tRNA 修饰维持其结构稳定性

尽管 tRNA 分子在反密码子环以外区域的修饰对遗传密码的直接解读作用较小,在不同物种间的保守性相对较低,但其在维持 tRNA 分子的结构和稳定性方面发挥关键作用^[25],如 TRMT10A 蛋白催化的 9 位 m¹G 修饰^[26]、TRMT1 蛋白催化的 26 位 m²G 修饰^[27]、PUS3 蛋白催化的 39 位 Ψ 修饰^[28]、TRMT61a/TRMT6 蛋白复合物催化的 58 位 m¹A 修饰^[29]等。

当前体内外研究发现一些 tRNA 修饰有助于稳定 tRNA 的整体结构。如 m¹A9、m²G26 修饰的甲基基团位于沃森-克里克界面,可以分别阻断经典的 A-U 和 G-C 碱基互补配对,进而稳定 tRNA 三维空间结构^[30]。缺乏这些修饰的体外转录的 tRNA-赖氨酸会形成异常的碱基配对,从而导致 tRNA 错误折叠^[31-32]。此外,一些 tRNA 修饰有助于调节局部结构,影响 RNA 螺旋的刚性。如 Ψ27、Ψ39 以及 Ψ50 修饰增强了螺旋结构下的碱基堆积力,增强了 tRNA 的热稳定性^[33];m⁵C 修饰可以保护 tRNA 不被 RNA 内切酶(如血管生成素)降解^[34]。

1.3 tRNA 修饰调控 tRF 产生

一些对 tRNA 分子稳定性至关重要的修饰也会影响 tRF 的产生。tRF 是一类长度通常不超过 40 个核苷酸的小 RNA 分子,由成熟或未成熟的 tRNA 在特定条件下通过特定位点切割产生,也称为 tRNA 衍生小 RNA。根据切割点的不同,tRF 主要分为 tRF-1、tRF-5、tRF-3、5'-tiRNA、3'-tiRNA、内部 tRF 以及其他 tRF(如 tRF-2)^[9],见图 1。目前已鉴定出超过 2 万种 tRF,其在细胞增殖、生长、代谢等过程中发挥重要作用,并在发育、免疫、代谢、肿瘤和神经系统疾病中发挥作用。在 tRNA 成熟过程中,核糖核酸酶 Z 负责从 tRNA 前体中去除 3'末端序列,这一步骤导致 tRF-1 的生成。而成熟的 tRNA 通过核糖核酸内切酶 Dicer 和血管生成素在 D 环 5'端和 T 环 3'端的特定切割事件分

别产生 tRF-5 和 tRF-3。在缺氧、营养缺乏、病毒感染等应激条件下,由血管生成素在成熟 tRNA 的反密码子环中特异性切割产生 tiRNA,这是一类较长的 tRF 类型,长度为 30~50 个核苷酸^[9]。见图 1。

tRNA 的一些修饰抵抗 RNA 酶的降解可减少 tRF 的产生,如 34 位 m⁵C 修饰降低了血管生成素与 tRNA 的结合能力,也能抑制血管生成素的切割作用^[34]。Ψ 修饰酶 PUS7 是调控人胚胎干细胞 tRF 网络的关键因子,PUS7 缺失可导致 tRNA-酪氨酸-GUA 剪切的增加,一些必需 tRF 如 tRNA-丙氨酸、tRNA-半胱氨酸、tRNA-缬氨酸来源的 5'-tiRNA 减少^[35-36]。相反,tRNA 修饰减少会降低 tRNA 的结构稳定性,导致 tRF 产生增加。对人神经细胞系中 tRNA 的 m⁵C、Nm、m³C、m⁷G 和二氢尿嘧啶(D)等修饰位点的水平进行检测,结果发现高达 75% 的位点可能未完全修饰,当细胞使用血管生成素处理后,tRF 可能主要来源于低修饰的 tRNA^[37]。甲基转移酶 TRMT10A 的缺失会导致 tRNA 9 位 m¹G 修饰降低,增加 5'-tiRNA-谷氨酰胺累积,诱导细胞凋亡;通过转染靶向 5'-tiRNA-谷氨酰胺剪切片段的特异性反义寡核苷酸可有效抑制细胞凋亡,这表明 tRNA 修饰失调在 tRF 累积中具有重要作用^[38]。NSUN2 蛋白编码基因的突变或敲除导致 tRNA m⁵C 修饰缺乏,可能会引起 tRF 的累积,导致小头症、智力障碍以及生长缓慢等表型^[39]。此外,在热休克、氧化应激或营养不足等环境应激条件下,tRNA 的修饰状态也会发生改变,可导致特定 tRF 积累,这些 tRF 可能参与细胞应激反应^[40]。综上,tRF 在调控基因表达、蛋白质合成、细胞应激反应以及细胞死亡等生物过程中扮演着重要角色。

2 转运 RNA 修饰异常在神经退行性变性疾病中的作用

迄今,已经鉴定出超过 50 种与人类疾病密切相关的 tRNA 修饰酶。这些酶的功能突变可能导致 tRNA 的修饰状态发生改变,进而通过一系列复杂的生物反应引起多系统障碍。例如,线粒体 tRNA 修饰缺陷与线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作、肌阵挛癫痫伴破碎红纤维综合征等疾病有关^[2, 41]。此外,核编码 tRNA 修饰酶的缺陷可能引起全身性的功能障碍,包括癌症、糖尿病

等^[2, 41]。特别值得注意的是,神经系统对异常tRNA修饰表现出高度的敏感性,这可能导致一系列神经系统疾病,包括神经发育异常、神经功能失调和神经退行性变性疾病等^[2, 41-42]。这些发现突出了tRNA修饰在神经系统生理病理中的重要作用。

2.1 Elp依赖的tRNA修饰异常导致神经退行性变性疾病

Elp由Elp1~Elp6六个亚基蛋白组成,在催化tRNA摆动碱基的修饰中发挥关键作用。除了tRNA修饰,Elp还参与RNA聚合酶II的延伸过程和组蛋白的乙酰化^[43]。研究表明,Elp多个亚基蛋白的突变或功能缺失与神经退行性变性疾病的发生发展密切相关^[44]。*ELP3*基因为运动神经元病或散发性ALS的风险基因。在由*SOD1*、*FUS*、*C9orf72*以及基因突变引起的遗传性ALS患者中,Elp3蛋白表达水平与患者生存期呈正相关,可能影响部分ALS患者的存活时间^[45]。此外,Elp3蛋白表达水平与散发性ALS患者运动皮层中tRNA摆动碱基的mcm⁵s²U修饰直接相关,影响病理性蛋白的聚集^[46]。在NSC34神经元中,敲除*ELP3*导致细胞内总蛋白沉淀增加,尤其是不溶性的ALS相关SOD1蛋白^[46]。Elp3蛋白缺乏还会导致果蝇和斑马鱼胚胎中运动神经的轴突功能异常,这与ALS的表型相似^[45]。相反,过表达Elp3能减少致病蛋白的累积,并部分恢复tRNA的mcm⁵s²U修饰,显著改善ALS斑马鱼模型运动神经的轴突病变^[46]。同样,在AD患者和淀粉样小鼠模型大脑中检测到Elp3蛋白表达减少,并与淀粉样斑块的平均密度呈负相关。在携带瑞典家族性AD突变的SH-SY5Y神经细胞中检测到Elp3水平降低、tRNA低修饰和蛋白稳态受损,纠正因Elp3减少所致tRNA修饰缺陷可以逆转蛋白稳态损害^[47]。综上,Elp3蛋白水平及其对tRNA修饰的调控与ALS、AD等病理性蛋白的累积密切相关,调控tRNA修饰可能是恢复上述疾病中神经蛋白稳态和保持神经功能的潜在治疗途径。此外,Elp1和Elp2与神经发育障碍和神经退行性变性疾病也有关。全基因组关联性分析发现*ELP2*基因的单核苷酸多态性位点与额颞叶痴呆相关^[48]。在家族性自主神经异常患者中检测到*ELP1*基因突变,这导致周围神经系统和中枢神经系统中Elp1蛋白表达降低,

tRNA 34位摆动碱基的甲基化修饰水平降低,从而可能导致细胞蛋白质合成受阻,引发感觉和自主神经系统中神经元功能障碍和死亡,最终导致神经病变^[49]。

2.2 tRNA甲基化修饰异常导致神经退行性变性疾病

甲基化是tRNA中最常见的修饰之一,这种修饰不仅出现在tRNA的反密码子环区,也出现在反密码子环以外的区域。在神经退行性变性疾病中,甲基化修饰缺陷可能导致疾病表型加重。其中,m¹A修饰异常在AD等神经退行性变性疾病中研究较多。研究发现,在AD小鼠模型的皮层中,催化m¹A修饰的甲基转移酶TRMT10C、HSD17B10和TRMT61A的表达下降,同时核tRNA与线粒体tRNA上的9和58位m¹A修饰水平显著减少,这导致tRNA二级结构不稳定,可能影响其翻译功能;在AD果蝇、小鼠模型以及患者的背外侧前额叶皮层中均检测到TRMT10C显著降低;在AD果蝇模型中,敲除线粒体tRNA m¹A修饰酶可加剧类似AD的表型^[50]。此外,在AD患者中也检测到线粒体tRNA 58位m¹A修饰的甲基转移酶TRMT61B蛋白水平下降;然而,导致TRMT61B表达水平降低的机制尚不明确,且该蛋白表达降低引起的特定tRNA修饰改变对AD发生发展的影响仍须进一步研究^[51]。值得注意的是,在AD患者小脑中检测到线粒体tRNA 9位m¹A修饰水平显著升高,这表明线粒体tRNA修饰可能具有脑组织区域特异性^[52]。

此外,研究发现神经退行性变性疾病模型及患者中也存在其他RNA甲基化修饰异常(包括m⁶A、m⁵C、2'O-甲基化等),可影响RNA剪接、稳定性、翻译等生物过程,这为神经退行性变性疾病分子机制研究提供了新视角^[53]。

3 转运RNA衍生片段在神经退行性变性疾病中的作用

越来越多的研究表明,tRF在神经退行性变性疾病的发生发展中具有重要作用。tRF在患者血液及组织中具有显著性变化,其对神经退行性变性疾病的作用具有两面性,一些特定的tRF具有神经保护作用,而一些则可加重疾病表型。

3.1 tRF水平在神经退行性变性疾病中的变化

多项研究显示,AD、PD、ALS等神经退行性

变性疾病小鼠模型以及患者血清或组织中检测出 tRF 水平显著变化,且 tRF 水平与性别、疾病进程存在相关性,表明 tRF 具有作为诊断这些疾病的生物标志物的潜力^[54-56]。在果蝇中,随着年龄增长,tRF 水平发生显著变化;基因本体分析显示,tRF 的潜在靶标基因在发育和神经功能方面显著富集,这提示 tRF 可能在与年龄相关神经系统变化中发挥作用^[57]。在 AD 患者尤其是女性患者中,特定类型的 tRF 在腹侧被盖区域的下降更为显著,这与胆碱能相关 mRNA 靶标升高有关,可能解释了 AD 女性患者相比男性患者痴呆和胆碱能神经元损失更显著的原因^[58]。尸检结果显示,相比对照组,AD 患者前额叶皮层组织中大多数 tRF 的修饰水平更高,但 m¹G、m²G 和 Ψ 等修饰相反^[59]。在 PD 患者中,年龄、性别、疾病进展等因素对 tRF 水平也有显著影响^[60]。对 PD 患者脑脊液和血液中不同类型 tRF 的检测发现,长 tRF 在脑脊液中的水平高于血液,且脑脊液中 tRF 水平与患者年龄呈负相关,特别是 tRF 和内部 tRF;血液中 tRF 水平随年龄增长而上升,特别是与线粒体起源 tRF 相关的 Cholino-tRF,这表明神经退行性变性疾病相关线粒体损伤可能导致胆碱能调节失衡^[60]。此外,研究显示特定类型的 tRF 在癫痫患者的脑组织和脑脊液中表达水平显著升高^[61]。在不同分型卒中患者的血浆中,tRF 水平也表现出特异性变化,提示 tRF 具有作为这类疾病诊断生物标志物的潜力^[62]。

3.2 特定 tRF 延缓神经退行性变性疾病发展

在缺氧、营养缺乏、病毒感染等应激条件下,血管生成素在成熟 tRNA 的反密码子环中特异性切割产生一类较长的 tRF——tiRNA,在细胞应激颗粒的形成和组装中发挥关键作用。在与神经退行性相关的前体粒细胞素突变体(PGRN A9D)的神经样细胞中,tiRNA 在应激颗粒中积累,并与血管生成素相互作用,引起血管生成素从细胞核重定位到应激颗粒,进一步介导 tiRNA 生成,激活细胞保护性的应激反应程序,从而促进 PGRN A9D 细胞存活^[63]。特定的具有翻译活性的 5'-tiRNA (如 5'-tiRNA-丙氨酸)能够形成具有翻译抑制作用的 G-四链体结构。这些结构能够自发进入运动神经元,并与翻译抑制因子 Y 盒结合蛋白 1 协同作用,从 mRNA 上移除关键的翻译启动复合体,从而抑制翻译启动,并诱导应激颗粒的组

装,触发神经保护反应。然而,5'-tiRNA-丙氨酸诱导应激颗粒组装的能力被 C9orf72 中病理性 GGGGCC 重复序列形成的 G-四链体结构抑制,可部分解释 G-四链体 RNA 诱导 ALS 的机制^[64]。SOD1 G93A 小鼠模型和 ALS 患者血清中 5'-tiRNA-缬氨酸-CAC 水平升高表明运动神经元内血管生成素介导的应激反应增强,特别是在 ALS 病情进展缓慢患者的血清标本中,5'-tiRNA-缬氨酸-CAC 水平显著升高并与患者生存期呈正相关^[65]。这提示血管生成素能够减弱 ALS 等神经退行性变性疾病体内外模型中的神经退行性变,并延缓疾病进程。此外,某些 tRF 可能参与调控与学习记忆、突触组织、认知过程、突触传递和 Aβ 代谢相关的生物学过程,如 tRF-苏氨酸-CGT-003 和 tRF-亮氨酸-CAA-004 可以调控钙调节相关蛋白和视黄醇代谢相关蛋白的表达^[66]。

另外,包括 tRF 在内的小 RNA 调节因子有助于平衡人体的先天和适应性免疫反应,减少慢性炎症,并预防多种神经疾病的恶化。随着年龄增长,血脑屏障保护大脑免受炎症影响的能力会减弱。促炎和抗炎平衡的打破可能会损害大脑中多种细胞并引起神经损伤。迷走神经有助于控制炎症,如果这一机制受损,可能会导致认知功能下降,如注意力不集中和谵妄。tRF 可能有助于恢复胆碱能神经系统的平衡,避免长期恶化^[67]。但是,tRF 活性会随年龄增长而降低,可能导致老年人对炎症更敏感,如 2019 冠状病毒病老年患者神经炎症驱动的谵妄和痴呆等并发症风险增加^[68]。

3.3 特定 tRF 异常累积诱导神经退行性变性疾病

血管生成素基因突变可能导致 tRNA 切割和 tRF 生成异常,影响特定 tRNA 基因表达,可能进一步导致核糖体在特定密码子上的停滞,触发细胞应激反应如整合应激反应;整合应激反应的激活可能导致翻译过程的抑制,影响神经元的应激响应和存活,最终导致神经退行性变性疾病^[54-55]。AD 患者中血管生成素表达增强,而在 65 岁以下 AD 患者中,tRNA m⁵C 修饰酶 NSUN2 的表达显著降低,导致 tRF 产生增多^[55]。小鼠和人大脑中 NSUN2 修饰酶缺失引起的 tRNA m⁵C 修饰降低,增强了血管生成素对 tRNA 的结合和切割能力,加速了大脑中 5'-tRF 的积累^[69]。这种 tRF 的累积能激活细胞应激反应,减缓蛋白质翻译速度,激

活应激通路,减小细胞体积,促进细胞凋亡。抑制血管生成素介导的tRNA剪切反应可以减轻NSUN2基因敲除小鼠在神经发育过程中的高水平细胞应激反应,提示NSUN2修饰酶在神经认知和智力障碍疾病中具有保护作用^[69]。除血管生成素以外,CLP1是tRNA调控中的重要激酶,参与了tRF产生。CLP1失活小鼠模型表现出脊髓运动神经元逐渐丧失伴周围神经轴突退化和神经肌肉接头失神经,并进一步出现运动功能障碍、肌肉无力、瘫痪和呼吸衰竭等神经退行性病理和表型特征。CLP1失活导致一种新的tRF累积,使细胞对氧化应激引起的p53激活依赖性细胞死亡更加敏感^[70-71]。CLP1突变患者表现出tRF显著改变,伴严重的运动感觉缺陷、皮质发育不良和小头畸形^[72]。

此外,最新研究发现大脑衰老过程中线粒体5'-tiRNA-谷氨酰胺-CTC在内侧前额叶皮层谷氨酰胺能神经元中特异性积累。这种在脑衰老和AD中异常积累的tRF通过损伤线粒体的蛋白质翻译过程和内嵴结构抑制谷氨酸合成,加速大脑衰老和AD的病理进程^[73]。对于缺血性卒中患者,其神经元中谷氨酸过度释放可能引起tRF水平增加,诱导核糖体停滞来抑制蛋白质合成,特别是影响线粒体代谢途径,导致线粒体断裂增加,从而促进神经元死亡^[74]。对卒中患者血浆中的tRF水平进行疾病进展追踪,发现tRF水平与不良预后呈正相关^[75]。此外,将亨廷顿病患者大脑中的tRF注射入小鼠纹状体内,可诱导小鼠出现类似亨廷顿病的病理学和行为学特征^[76]。上述研究提示,特定tRF异常积累可能对神经退行性变性疾病的发病机制产生不良影响。

4 调控转运RNA修饰作为神经退行性变性疾病的潜在治疗靶点

近年来,基于tRNA的疾病治疗策略已成为研究热点,尤其在纠正无义突变以及补偿tRNA耗竭方面有重大突破^[77]。其中,阻抑tRNA用于识别和抑制无义突变在临床上的应用发展较为领先。无义突变是指在蛋白质编码序列中,一个有义的密码子突变为提前终止密码子,导致蛋白质合成提前终止。据估计,约10%的遗传性疾病由提前终止密码子引起,这表明阻抑tRNA可能对数千种遗传性疾病具有治疗潜力^[78-79]。1982

年, Temple等^[80]首次提出通过阻抑tRNA治疗 β -地中海贫血的潜力。2022年,阻抑tRNA治疗杜氏肌营养不良症的效果在小鼠模型中得到了验证^[81]。目前,利用重组腺相关病毒和脂质体可以成功将阻抑tRNA递送到小鼠体内,并具有长期、稳定、安全的疗效^[82-83]。目前,很多研究者专注于通过工程化tRNA携带正确氨基酸至提前终止密码子处,以延续蛋白质的翻译过程,从而实现相关疾病治疗。此外,tRNA过表达在腓骨肌萎缩症小鼠模型中显示出一定疗效,但因其存在稳定性不佳的问题,临床应用仍需进一步研究^[84]。

目前,调控tRNA修饰以治疗神经退行性变性疾病的研究还处于临床前阶段,尽管面临诸多挑战,但正在逐步向临床应用推进。一方面,通过直接靶向tRNA修饰酶,如利用小分子化合物或抗体来调节tRNA修饰的活性,可能成为治疗神经退行性变性疾病的新途径。由于目前研究的tRNA修饰酶的专一性问题尚未解决,靶向修饰酶以调控特定tRNA修饰的精准性和安全性尚待提高。另一方面,tRF因其高度特异性,在设计治疗药物中展现出巨大潜力。例如,tiRNA具有作为新型神经保护药物的潜力:有翻译活性的特定5'-tiRNA可形成具有翻译抑制作用的G-四链体结构,使其自发进入运动神经元,从而保护细胞免受应激诱导的细胞死亡,展现出潜在的治疗效果^[64]。此外,使用反义寡核苷酸调节特定的tRF活性也显示出预防和治疗神经退行性变性疾病症状的潜力。同时,tRNA修饰以及tRF在患者体液及组织中的水平也可作为神经退行性变性疾病的诊断指标。例如,前额叶皮层、脑脊液和血清tRF水平可以用于区分PD患者和对照组,并可能作为PD可靠的生物标志物^[85]。因此,患者血液或组织液中的tRF水平具有作为神经退行性等疾病的生物标志物的潜力,有助于疾病的早期诊断和监测疾病进展。

5 结 语

一方面,tRNA修饰异常导致tRNA经典功能即调控密码子识别发生紊乱,引起神经系统关键蛋白质合成异常。随着年龄增长,这种合成异常可能导致错误折叠蛋白质的累积,进而触发神经退行性变性疾病的发生。其中,tRNA的摆动碱基修饰特别是依赖于延伸复合因子的修饰对于

维持蛋白质合成的准确性至关重要。此外,摆动碱基的Q修饰、I修饰水平也可能与神经退行性变性疾病相关,但尚需直接证据来证明^[86-87]。另一方面,tRNA甲基化修饰能破坏tRNA结构稳定性,导致tRNA生物功能异常。目前,对tRNA修饰在神经退行性变性疾病发生中的作用仍缺乏全面理解。tRNA分子及其修饰的多样性为研究修饰调节因子带来了挑战,这导致基于修饰酶治疗神经退行性变性疾病存在靶向性和安全性问题。因此,深入探索并鉴定出更多特异性的修饰酶对于全面揭示tRNA修饰在疾病发生中的作用、推动精准医疗具有重大意义。同时,tRNA修饰受遗传背景、年龄增长和环境因素等多重影响。识别并理解这些因素如何调控tRNA修饰及其作为潜在治疗靶点的可能性对于开发出更具选择性和安全性的药物至关重要。这不仅有助于更好地理解神经退行性变性疾病复杂机制,也为未来治疗策略的开发提供了新方向。

此外,tRNA修饰异常引起的非经典功能产物——tRF生成紊乱在神经退行性变性疾病中的作用逐渐受到重视,为疾病的致病机制研究和药物开发提供了新视角。一方面,特定的tRF可能通过影响蛋白质合成和参与应激颗粒形成来调节细胞对应激的反应,这可能有助于神经元存活。另一方面,某些tRF可能导致特定tRNA表达下调,引起核糖体在特定密码子处停滞,这可能激活整合应激反应,从而抑制蛋白质合成并促进神经元死亡。然而,tRF的生物生成和调控机制仍不完全清楚,其应用于疾病早期诊断、预防和治疗需要克服组织特异性、类别差异性和精准定量性等难题。

尽管tRNA修饰在神经退行性变性疾病中的作用研究尚处于初级阶段,利用tRNA修饰作为神经退行性变性疾病治疗靶点的研究也尚未成熟,但随着tRNA生物学、核苷酸化学、递送系统和生物信息学等领域的不断发展,基于tRNA修饰的诊断、预防和治疗策略的应用有望实现重大突破。

志谢 研究得到国家自然科学基金(82304472)、浙大城市学院科研培育基金(X-202103, J-202105)支持

Acknowledgements This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82304472), Scientific Research Foundation of Hangzhou City University

(X-202103, J-202105)

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] WILSON D M, COOKSON M R, VAN DEN BOSCH L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases[J]. *Cell*, 2023, 186(4): 693-714.
- [2] SUZUKI T. The expanding world of tRNA modifications and their disease relevance[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(6): 375-392.
- [3] FAGAN S G, HELM M, PREHN J. tRNA-derived fragments: a new class of non-coding RNA with key roles in nervous system function and dysfunction[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 205: 102118.
- [4] BLAZE J, AKBARIAN S. The tRNA regulome in neurodevelopmental and neuropsychiatric disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(8): 3204-3213.
- [5] FERNÁNDEZ-MILLÁN P, SCHELCHER C, CHIHADÉ J, et al. Transfer RNA: from pioneering crystallographic studies to contemporary tRNA biology[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 602: 95-105.
- [6] GRAY M W. Mitochondrial genome[M]//BRENNER S, MILLER J H. *Encyclopedia of genetics*. New York: Academic Press, 2001: 1220-1222.
- [7] BOCCALETTO P, MACHNICKA M A, PURTA E, et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 Update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D303-D307.
- [8] PAN T. Modifications and functional genomics of human transfer RNA[J]. *Cell Res*, 2018, 28(4): 395-404.
- [9] MUTHUKUMAR S, LI C T, LIU R J, et al. Roles and regulation of tRNA-derived small RNAs in animals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(5): 359-378.
- [10] BOUTOUAL R, MESEGUER S, VILLARROYA M, et al. Defects in the mitochondrial-tRNA modification enzymes MTO1 and GTPBP3 promote different metabolic reprogramming through a HIF-PPAR γ -UCP2-AMPK axis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1163.
- [11] GUAN MX, YAN Q, LI X, et al. Mutation in TRMU related to transfer RNA modification modulates the phenotypic expression of the deafness-associated mito-

- chondrial 12S ribosomal RNA mutations[J]. **Am J Hum Genet**, 2006, 79(2): 291-302.
- [12] SONGE-MOLLER L, VAN DEN BORN E, LEIHNE V, et al. Mammalian ALKBH8 possesses tRNA methyltransferase activity required for the biogenesis of multiple wobble uridine modifications implicated in translational decoding[J]. **Mol Cell Biol**, 2010, 30(7): 1814-1827.
- [13] DING Y, MOU Z. Elongator and its epigenetic role in plant development and responses to abiotic and biotic stresses[J]. **Front Plant Sci**, 2015, 6: 296.
- [14] KAWARADA L, SUZUKI T, OHIRA T, et al. ALKBH1 is an RNA dioxygenase responsible for cytoplasmic and mitochondrial tRNA modifications[J]. **Nucleic Acids Res**, 2017, 45(12): 7401-7415.
- [15] VINAYAK M, PATHAK C. Queuosine modification of tRNA: its divergent role in cellular machinery[J]. **Biosci Rep**, 2009, 30(2): 135-148.
- [16] ZHANG J, LU R, ZHANG Y, et al. tRNA queuosine modification enzyme modulates the growth and microbiome recruitment to breast tumors[J]. **Cancers (Basel)**, 2020, 12(3): 628.
- [17] TORRES A G, RODRÍGUEZ-ESCRIBÀ M, MARCET-HOUBEN M, et al. Human tRNAs with inosine 34 are essential to efficiently translate eukarya-specific low-complexity proteins[J]. **Nucleic Acids Res**, 2021, 49(12): 7011-7034.
- [18] KHALIQUE A, MATTIJSEN S, HADDAD A F, et al. Targeting mitochondrial and cytosolic substrates of TRIT1 isopentenyltransferase: specificity determinants and tRNA-i6A37 profiles[J/OL]. **PLoS Genet**, 2020, 16(4): e1008330.
- [19] RANJAN N, RODNINA M V. tRNA wobble modifications and protein homeostasis[J/OL]. **Translation (Austin)**, 2016, 4(1): e1143076.
- [20] SMITH T J, GILES R N, KOUTMOU K S. Anticodon stem-loop tRNA modifications influence codon decoding and frame maintenance during translation[J]. **Semin Cell Dev Biol**, 2024, 154(Pt B): 105-113.
- [21] NILSSON E M, ALEXANDER R W. Bacterial wobble modifications of NNA-decoding tRNAs[J]. **IUBMB Life**, 2019, 71(8): 1158-1166.
- [22] NEDIALKOVA D D, LEIDEL S A. Optimization of codon translation rates via tRNA modifications maintains proteome integrity[J]. **Cell**, 2015, 161(7): 1606-1618.
- [23] KOTHE U, RODNINA M V. Codon reading by tRNA^{Ala} with modified uridine in the wobble position[J]. **Mol Cell**, 2007, 25(1): 167-174.
- [24] CANTARA W A, BILBILLE Y, KIM J, et al. Modifications modulate anticodon loop dynamics and codon recognition of *E. coli* tRNA(Arg1,2)[J]. **J Mol Biol**, 2012, 416(4): 579-597.
- [25] LORENZ C, LÜNSE C E, MÖRL M. tRNA modifications: impact on structure and thermal adaptation[J]. **Biomolecules**, 2017, 7(2): 35.
- [26] JACKMAN J E, MONTANGE R K, MALIK H S, et al. Identification of the yeast gene encoding the tRNA m1G methyltransferase responsible for modification at position 9[J]. **RNA**, 2003, 9(5): 574-585.
- [27] EDQVIST J, STRÅBY K B, GROSJEAN H. Enzymatic formation of *N*2, *N*2-dimethylguanosine in eukaryotic tRNA: importance of the tRNA architecture[J]. **Biochimie**, 1995, 77(1-2): 54-61.
- [28] CHEN J, PATTON J R. Pseudouridine synthase 3 from mouse modifies the anticodon loop of tRNA[J]. **Biochemistry**, 2000, 39(41): 12723-12730.
- [29] LI J, ZHANG H, WANG H. *N*(1)-methyladenosine modification in cancer biology: current status and future perspectives[J]. **Comput Struct Biotechnol J**, 2022, 20: 6578-6585.
- [30] HELM M, GIEGÉ R, FLORENTZ C. A Watson-Crick base-pair-disrupting methyl group (m1A9) is sufficient for cloverleaf folding of human mitochondrial tRNA^{Lys} [J]. **Biochemistry**, 1999, 38(40): 13338-13346.
- [31] KOBITSKI A Y, HENGESBACH M, SEIDU-LARRY S, et al. Single-molecule FRET reveals a cooperative effect of two methyl group modifications in the folding of human mitochondrial tRNA(Lys)[J]. **Chem Biol**, 2011, 18(7): 928-936.
- [32] DURANT P C, BAIJI A C, SUNDATAM M, et al. Structural effects of hypermodified nucleosides in the *Escherichia coli* and human tRNA^{Lys} anticodon loop: the effect of nucleosides s2U, mcm5U, mcm5s2U, mnm5s2U, t6A, and ms2t6A[J]. **Biochemistry**, 2005, 44(22): 8078-8089.
- [33] DAVIS D R. Stabilization of RNA stacking by pseudouridine[J]. **Nucleic Acids Res**, 1995, 23(24): 5020-5026.
- [34] CHEN Y S, YANG W L, ZHAO Y L, et al. Dynamic transcriptomic m5 C and its regulatory role in RNA processing[J/OL]. **Wires RNA**, 2021, 12(4): e1639
- [35] CUI Q, YIN K, ZHANG X, et al. Targeting PUS7 suppresses tRNA pseudouridylation and glioblastoma tumorigenesis[J]. **Nat Cancer**, 2021, 2(9): 932-949.
- [36] MULLER S, URBAN A, HECKER A, et al. Deficiency of the tRNA^{Tyr}:Psi 35-synthase aPus7 in archaea of the *Sulfolobales* order might be rescued by the H/ACA sRNA-guided machinery[J]. **Nucleic Acids Res**, 2009, 37(4): 1308-1322.
- [37] PICHOT F, HOGG M C, MARCHAND V, et al. Quantification of substoichiometric modification reveals global tsRNA hypomodification, preferences for angiogenin-mediated tRNA cleavage, and idiosyncratic epitranscriptomes of human neuronal cell-lines[J]. **Comput Struct Biotechnol J**, 2023, 21: 401-417.
- [38] COSENTINO C, TOIVONEN S, DIAZ VILLAMIL E, et al. Pancreatic β -cell tRNA hypomethylation and fragmentation link TRMT10A deficiency with diabetes [J]. **Nucleic Acids Res**, 2018, 46(19): 10302-10318.
- [39] FLORES J V, CORDERO-ESPINOZA L, OEZTUERKWINDE F, et al. Cytosine-5 RNA methylation regulates neural stem cell differentiation and motility[J]. **Stem**

- Cell Rep**, 2017, 8(1): 112-124.
- [40] TAO E W, CHENG W Y, LI W L, et al. tiRNAs: a novel class of small noncoding RNAs that helps cells respond to stressors and plays roles in cancer progression[J]. **J Cell Physiol**, 2020, 235(2): 683-690.
- [41] CHUJO T, TOMIZAWA K. Human transfer RNA modopathies: diseases caused by aberrations in transfer RNA modifications[J]. **FEBS J**, 2021, 288(24): 7096-7122.
- [42] SCHAFFER A E, PINKARD O, COLLIER J M. tRNA metabolism and neurodevelopmental disorders[J]. **Annu Rev Genomics Hum Genet**, 2019, 20: 359-387.
- [43] HUANG B, JOHANSSON M J, BYSTRÖM A S. An early step in wobble uridine tRNA modification requires the elongator complex[J]. **RNA**, 2005, 11(4): 424-436.
- [44] GAIK M, KOJIC M, WAINWRIGHT B J, et al. Elongator and the role of its subcomplexes in human diseases[J/OL]. **EMBO Mol Med**, 2023, 15(2): e16418.
- [45] SIMPSON C L, LEMMENS R, MISKIEWICZ K, et al. Variants of the elongator protein 3 (ELP3) gene are associated with motor neuron degeneration[J]. **Hum Mol Genet**, 2009, 18(3): 472-481.
- [46] BENTO-ABREU A, JAGER G, SWINNEN B, et al. Elongator subunit 3 (ELP3) modifies ALS through tRNA modification[J]. **Hum Mol Genet**, 2018, 27(7): 1276-1289.
- [47] PEREIRA M, RIBEIRO D R, BERG M, et al. Amyloid pathology reduces ELP3 expression and tRNA modifications leading to impaired proteostasis[J]. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, 2024, 1870(1): 166857.
- [48] TASKESSEN E, MISHRA A, VAN DER SLUIS S, et al. Susceptible genes and disease mechanisms identified in frontotemporal dementia and frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis by DNA-methylation and GWAS[J]. **Sci Rep**, 2017, 7(1): 8899.
- [49] HARRIPAUL R, MORINI E, SALANI M, et al. Transcriptome analysis in a humanized mouse model of familial dysautonomia reveals tissue-specific gene expression disruption in the peripheral nervous system[J]. **Sci Rep**, 2024, 14(1): 570.
- [50] SHAFIK A M, ZHOU H, LIM J, et al. Dysregulated mitochondrial and cytosolic tRNA m1A methylation in Alzheimer's disease[J]. **Hum Mol Genet**, 2022, 31(10): 1673-1680.
- [51] SEKAR S, MCDONALD J, CUYUGAN L, et al. Alzheimer's disease is associated with altered expression of genes involved in immune response and mitochondrial processes in astrocytes[J]. **Neurobiol Aging**, 2015, 36(2): 583-591.
- [52] SILZER T K, PATHAK G A, PHILLIPS N R. Mitochondrial tRNA methylation in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy[J]. **BMC Med Genomics**, 2020, 13(1): 71.
- [53] SHAFIK A M, ALLEN E G, JIN P. Epitranscriptomic dynamics in brain development and disease[J]. **Mol Psychiatry**, 2022, 27(9): 3633-3646.
- [54] PREHN J, JIRSTRÖM E. Angiogenin and tRNA fragments in Parkinson's disease and neurodegeneration[J]. **Acta Pharmacol Sin**, 2020, 41(4): 442-446.
- [55] WU W, LEE I, SPRATT H, et al. tRNA-derived fragments in Alzheimer's disease: implications for new disease biomarkers and neuropathological mechanisms [J]. **J Alzheimers Dis**, 2021, 79(2): 793-806.
- [56] WENG Q, WANG Y, XIE Y, et al. Extracellular vesicles-associated tRNA-derived fragments (tRFs): biogenesis, biological functions, and their role as potential biomarkers in human diseases[J]. **J Mol Med (Berl)**, 2022, 100(5): 679-695.
- [57] KARAIKOS S, NAQVI A S, SWANSON K E, et al. Age-driven modulation of tRNA-derived fragments in drosophila and their potential targets[J]. **Biol Direct**, 2015, 10: 51.
- [58] SHULMAN D, DUBNOV S, ZORBAZ T, et al. Sex-specific declines in cholinergic-targeting tRNA fragments in the nucleus accumbens in Alzheimer's disease [J]. **Alzheimers Dement**, 2023, 19(11): 5159-5172.
- [59] ZHANG X, TREBAK F, SOUZA L, et al. Small RNA modifications in Alzheimer's disease[J]. **Neurobiol Dis**, 2020, 145: 105058.
- [60] PALDOR I, MADRER N, VAKNINE TREIDEL S, et al. Cerebrospinal fluid and blood profiles of transfer RNA fragments show age, sex, and Parkinson's disease-related changes[J]. **J Neurochem**, 2023, 164(5): 671-683.
- [61] HOGG M C, RAOOF R, EL NAGGAR H, et al. Elevation in plasma tRNA fragments precede seizures in human epilepsy[J]. **J Clin Invest**, 2019, 129(7): 2946-2951.
- [62] NGUYEN T, VAN DER BENT M L, WERMER M, et al. Circulating tRNA fragments as a novel biomarker class to distinguish acute stroke subtypes[J]. **Int J Mol Sci**, 2020, 22(1): 135.
- [63] LI S, CHEN Y, SUN D, et al. Angiogenin prevents progranulin A9D mutation-induced neuronal-like cell apoptosis through cleaving tRNAs into tiRNAs[J]. **Mol Neurobiol**, 2018, 55(2): 1338-1351.
- [64] IVANOV P, O'DAY E, EMARA M M, et al. G-quadruplex structures contribute to the neuroprotective effects of angiogenin-induced tRNA fragments[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2014, 111(51): 18201-18206.
- [65] HOGG M C, RAYNER M, SUSDALZEWS S, et al. 5'ValCAC tRNA fragment generated as part of a protective angiogenin response provides prognostic value in amyotrophic lateral sclerosis[J]. **Brain Commun**, 2020, 2(2): fcaa138.
- [66] LU H, LIU L, HAN S, et al. Expression of tiRNA and tRF in APP/PS1 transgenic mice and the change of related proteins expression[J]. **Ann Transl Med**, 2021, 9(18): 1457.
- [67] LIU Y, CHENG X, LI H, et al. Non-coding RNAs as novel regulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. **Front Immunol**, 2022, 13: 908076.

- [68] ZORBAZ T, MADRER N, SOREQ H. Cholinergic blockade of neuroinflammation: from tissue to RNA regulators[J]. **Neuronal Signal**, 2022, 6(1): NS20210035.
- [69] BLANCO S, DIETMANN S, FLORES J V, et al. Aberrant methylation of tRNAs links cellular stress to neurodevelopmental disorders[J]. **EMBO J**, 2014, 33(18): 2020-2039.
- [70] WEITZER S, HANADA T, PENNINGER J M, et al. CLP1 as a novel player in linking tRNA splicing to neurodegenerative disorders[J]. **Wiley Interdiscip Rev RNA**, 2015, 6(1): 47-63.
- [71] HANADA T, WEITZER S, MAIR B, et al. CLP1 links tRNA metabolism to progressive motor-neuron loss[J]. **Nature**, 2013, 495(7442): 474-480.
- [72] KARACA E, WEITZER S, PEHLIVAN D, et al. Human CLP1 mutations alter tRNA biogenesis, affecting both peripheral and central nervous system function[J]. **Cell**, 2014, 157(3): 636-650.
- [73] LI D, GAO X, MA X, et al. Aging-induced tRNA(Glu)-derived fragment impairs glutamate biosynthesis by targeting mitochondrial translation-dependent cristae organization[J]. **Cell Metab**, 2024, 36(5): 1059-1075.e9.
- [74] CAO Y, LIU K, XIONG Y, et al. Increased expression of fragmented tRNA promoted neuronal necrosis[J]. **Cell Death Dis**, 2021, 12(9): 823.
- [75] ISHIDA T, INOUE T, NIIZUMA K, et al. Prediction of functional outcome in patients with acute stroke by measuring tRNA derivatives[J]. **Cerebrovasc Dis**, 2020, 49(6): 639-646.
- [76] CREUS-MUNCUNILL J, GUIBADO-CORCOLL A, VENTURI V, et al. Huntington's disease brain-derived small RNAs recapitulate associated neuropathology in mice[J]. **Acta Neuropathol**, 2021, 141(4): 565-584.
- [77] COLLIER J, IGNATOVA Z. tRNA therapeutics for genetic diseases[J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2024, 23(2): 108-125.
- [78] DOLGIN E. tRNA therapeutics burst onto startup scene[J]. **Nat Biotechnol**, 2022, 40(3): 283-286.
- [79] RUAN J, YU X, XU H, et al. Suppressor tRNA in gene therapy[J]. **Sci China Life Sci**, 2024, 67(10): 2120-2131.
- [80] TEMPLE G F, DOZY A M, ROY K L, et al. Construction of a functional human suppressor tRNA gene: an approach to gene therapy for beta-thalassaemia[J]. **Nature**, 1982, 296(5857): 537-540.
- [81] SHI N, YANG Q, ZHANG H, et al. Restoration of dystrophin expression in mice by suppressing a nonsense mutation through the incorporation of unnatural amino acids[J]. **Nat Biomed Eng**, 2022, 6(2): 195-206.
- [82] WANG J, ZHANG Y, MENDONCA C A, et al. AAV-delivered suppressor tRNA overcomes a nonsense mutation in mice[J]. **Nature**, 2022, 604(7905): 343-348.
- [83] ALBERS S, ALLEN E C, BHARTI N, et al. Engineered tRNAs suppress nonsense mutations in cells and *in vivo*[J]. **Nature**, 2023, 618(7966): 842-848.
- [84] ZUKO A, MALLIK M, THOMPSON R, et al. tRNA overexpression rescues peripheral neuropathy caused by mutations in tRNA synthetase[J]. **Science**, 2021, 373(6559): 1161-1166.
- [85] MAGEE R, LONDIN E, RIGOUTSOS I. tRNA-derived fragments as sex-dependent circulating candidate biomarkers for Parkinson's disease[J]. **Parkinsonism Relat Disord**, 2019, 65: 203-209.
- [86] AIZAWA H, SAWADA J, HIDEYAMA T, et al. TDP-43 pathology in sporadic ALS occurs in motor neurons lacking the RNA editing enzyme ADAR2[J]. **Acta Neuropathol**, 2010, 120(1): 75-84.
- [87] BEDNÁŘOVÁ A, HANNA M, DURHAM I, et al. Lost in translation: defects in transfer RNA modifications and neurological disorders[J]. **Front Mol Neurosci**, 2017, 10: 135.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

谁是作者?

国际医学期刊编辑委员会发布的《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发布的推荐规范》(<http://www.icmje.org/recommendations/>)提出根据以下四条标准确定作者身份:①对研究工作的思路或者设计有重要贡献,或者为研究获取、分析或解释数据;②起草研究论文或者在重要智力性内容上对论文进行修改;③对将要发表的作品作最终定稿;④同意对研究工作的各个方面承担责任以确保与论文任何部分的精确性或诚信有关的问题得到恰当的调查和解决。所有被指定为作者的人都应该同时满足以上四条标准,而同时满足以上四条标准者也都应该被确定为作者。未满足以上四条标准而对论文有贡献者应该被致谢,如筹集研究基金、对研究团队进行综合管理、帮助写作、技术编辑、语言编辑和校样修改等。通信作者是在投稿、同行评议及出版过程中主要负责与期刊联系的人。