

综述

tRNA摆动位置修饰对中枢神经系统的影响

宣玉莹[#], 杨晓滢[#], 蔡倩倩^{*}

(上海健康医学院药学院, 上海健康医学院上海市分子影像学重点实验室, 上海 201318)

摘要: 转运核糖核酸(transfer RNAs, tRNAs)是最保守和丰富的RNA种类之一, 在蛋白质翻译过程中起关键作用。tRNA上存在大量转录后修饰, tRNA第34位(反密码子第一位, 即摆动位置)上的修饰对于维持tRNA三级结构和稳定性、确保密码子解码速度与保真性等具有重要作用。近年来, 研究发现, tRNA摆动位置的修饰缺陷与中枢神经系统发育障碍有关, 但其导致疾病的具体分子机制仍有大量的研究空白。本综述就已报道的tRNA摆动位置修饰的种类及其修饰酶对中枢神经系统发育和不同组成细胞的功能影响进行介绍, 以期后续深入开展tRNA摆动位置修饰, 特别是tRNA第34位尿苷(U34)修饰在中枢神经系统疾病及不同组成细胞中的作用机制研究提供思路。

关键词: tRNA修饰; 摆动位置; 第34位尿苷; 中枢神经系统

The effects of tRNA wobble position modification on the central nervous system

XUAN Yuying[#], YANG Xiaohui[#], CAI Qianqian^{*}

(School of Pharmacy, Shanghai Key Laboratory of Molecular Imaging, Shanghai University of Medical and Health Sciences, Shanghai 201318, China)

Abstract: Transfer RNAs (also known as tRNAs) are one of the most abundant and conserved RNA species and are essential for the translation of proteins. Numerous post-transcriptional modifications occur to the tRNAs, and those that affect the first anti-codon, or wobble position, at position 34 of the tRNA, are crucial for preserving the stability and tertiary structure of the tRNA as well as for ensuring the speed and accuracy of codon decoding. In recent years, it has been discovered that the central nervous system developmental disorder is associated to the modification deficiency of tRNA wobble position, although the precise molecular mechanism causing the disease is still mostly unknown. The many forms of tRNA wobble position modification that have been observed and their implications on the operation of various central nervous system constituent cells as well as the development of the central nervous system are discussed in this review. This study sheds light on the process of tRNA wobble position modification, particularly the modification of uridine 34 (U34), in disorders of the central nervous system and various constituent cells.

Key Words: tRNA modification; wobble position; uridine 34; central nervous system

转运核糖核酸(transfer RNAs, tRNAs)是一种 在细胞中含量丰富的小分子核酸, 在蛋白质翻译

收稿日期: 2023-10-16

基金项目: 上海市分子影像学重点实验室建设项目(18DZ2260400)

[#]共同第一作者: 宣玉莹, E-mail: 1215425342@qq.com; 杨晓滢, E-mail: 569179896@qq.com

^{*}通信作者: E-mail: caiqq@sumhs.edu.cn

过程中起重要作用, 其结构为经典的“三叶草样”二级结构, 包括从5'到3'的受体茎、二氢尿苷D环和臂、反密码子环和臂、可变环、T Ψ C环和臂。tRNA修饰贯穿了tRNA转录的整个过程, 主要发生在tRNA的环状区域^[1]。简单的tRNA修饰, 如甲基化或假尿苷化, 通常是由单一酶催化的^[2,3]; 而复杂的修饰, 如5-甲氧基碳酸基甲基硫脲嘧啶(5-methoxycarbonylmethyl-2-thiouridine, mcm⁵s²U)则依赖于多种酶逐步完成^[4-7]。不同类型的tRNA修饰所参与的生物学功能各不相同, 一些修饰参与调节整体或局部的tRNA结构^[8,9], 有些则直接影响解码的速度和准确性^[10]。因此, tRNA修饰对细胞的生存和功能至关重要。

在信使RNA(messenger RNA, mRNA)密码子与tRNA反密码子的配对中, 前两对碱基严格遵守碱基配对原则, 第三对碱基(密码子3'端碱基和反密码子5'端碱基)的配对具有一定的自由度, 这一现象被称为摆动配对(wobble pairing)或摆动假说(wobble hypothesis); 反密码子茎环(anticodon stem loop, ASL)的34位也称为摆动位置(wobble position)或摆动碱基(wobble base)^[11]。摆动配对的存在使一个tRNA反密码子可以和一个以上的mRNA密码子结合, 并且摆动碱基的修饰可以调节翻译的效率和保真度^[12]。目前已发现的摆动位置修饰包括FtsJ RNA 2'-O-甲基转移酶1(FtsJ RNA 2'-O-methyltransferase 1, FTSJ1)参与的2'-甲氧基鸟苷(2'-O-methylguanosine, Gm)修饰^[13], NOP2/Sun RNA甲基转移酶家族成员2(NOP2/Sun RNA methyltransferase 2, NSUN2)参与的5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m⁵C)修饰^[14], tRNA特异性腺苷脱氨酶2(adenosine deaminase tRNA specific 2, ADAT2)和tRNA特异性腺苷脱氨酶3(adenosine deaminase tRNA specific 3, ADAT3)参与的对次黄嘌呤的修饰^[8]和摆动位置尿苷(U34)修饰(图1)。

大多数与神经和神经发育障碍相关的tRNA修饰都发生在ASL内或tRNA的关键二级结构元件之间的连接位置^[9,15], 其中绝大多数出现在ASL的34和37位^[8,13], 但摆动碱基的修饰异常引起神经系统发育障碍的具体致病分子机制还有待进一步研究。本文将从已经报道的tRNA摆动位置修饰的种类、催化机理以及对中枢神经系统的影响进行综

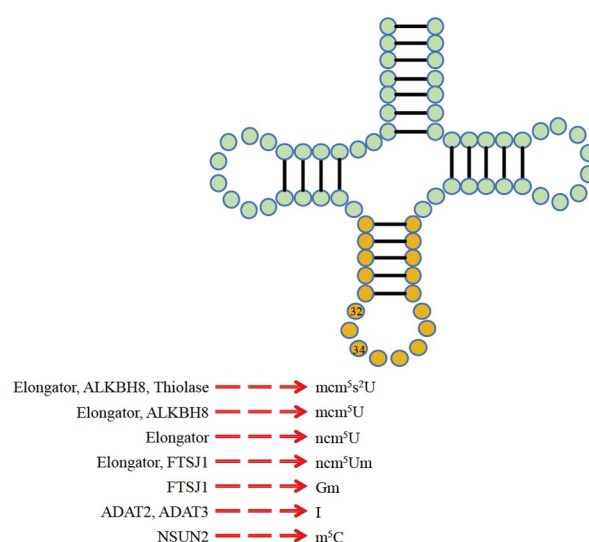


图1 tRNA摆动位置修饰

述, 以期充分了解tRNA摆动位置修饰的研究进展, 并能为后续深入研究tRNA摆动位置修饰缺陷导致中枢神经系统疾病的分子机制提供理论基础。

1 tRNA摆动位置修饰缺陷影响中枢神经系统发育

tRNA修饰的缺陷可导致多种人类疾病, 大脑皮层、小脑和外周神经系统在tRNA失调时表现出缺陷、损伤和退化, 表明它们对tRNA表达或功能的变化特别敏感^[16-18]。截至目前, 已经发现有10余种tRNA修饰异常可导致智力障碍、小头症和癫痫等神经系统疾病^[19]。由ADAT2/3复合物催化的肌苷修饰是在tRNA反密码子^[19]中发现的第一个修饰, 对tRNA在摆动配对中识别同义密码子起着核心作用^[11]。ADAT3的错义突变是导致常染色体隐性智力障碍的最常见原因^[20], 而在患者细胞中过表达ADAT2亚基, 可以恢复tRNA腺苷脱氨酶活性和摆动位置的肌苷修饰(inosine)^[21]。

1.1 tRNA摆动位置胞苷修饰缺陷对中枢神经系统的影响

NSUN2负责使tRNA反密码子环处第34位的胞嘧啶发生m⁵C修饰^[22], NSUN2基因突变除了与皮肤癌、乳腺癌、结肠直肠癌和非小细胞肺癌相关, 其突变还会导致以智力低下为主要特征的智力障碍、努南样综合征和Dubowitz样综合征等疾病^[23]。

利用*NSun2*缺陷转基因鼠研究发现,海马区*NSUN2*的缺乏,会影响N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的突触效能长时效增强,这种蛋白质依赖性突触可塑性的失调,是自闭症或其他表达障碍患者出现学习困难的可能机制^[24]。

1.2 tRNA摆动位置鸟苷修饰缺陷对中枢神经系统的影响

tRNA摆动位置鸟苷(G34)的2'-羟基可被*FTSJ1*催化产生甲基化修饰(Gm34)^[13]。*FTSJ1*基因位于Xp11.23的短臂上^[25],为X连锁基因。X连锁基因在智力障碍发生中起重要作用,有2/3的X连锁智力障碍为非综合征型X连锁智力障碍,即除了智力低下(IQ<70)外,没有其他明显一致的表型^[26]。*FTSJ1*基因错义突变已被确定是导致非综合征型X连锁智力障碍的原因^[13],其具体发病机制可能与反密码子环第32、34位上的2'-O-甲基化和37位三环修饰核苷衍生物过氧怀丁苷修饰被破坏从而导致蛋白质功能障碍有关^[27]。在对*Ftsj1*基因缺陷鼠的研究中发现,2'-O-甲基化的缺失选择性地降低了大脑中tRNA^{Phe}的稳态水平,使苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)密码子解码缓慢,神经元呈现出不成熟的突触形态和异常的突触可塑性^[28]。与此同时,在人及果蝇*FTSJ1*耗竭的神经祖细胞中也发现了类似的形态学缺陷,这可能是*FTSJ1*基因缺陷造成焦虑样行为与记忆障碍的可能机制^[29]。

2 tRNA摆动位置尿苷修饰缺陷对中枢神经系统的影响

在所有tRNA修饰中,U34修饰的存在会极大地影响ASL的物理化学性质及其与同源或近同源密

码子的相互作用^[30,31]。tRNA的U34可以经过一系列的转化产生复杂的修饰,在Elongator蛋白复合物的作用下,U34嘧啶环5号位碳首先发生羧甲基化(carboxymethylation),生成5-羧甲基尿苷(5-carboxymethyluridine, cm⁵U)^[4];紧接着,cm⁵U在烷基化DNA修复蛋白alkB同源物8(alkylated DNA repair protein alkB homolog 8, ALKBH8)的作用下羧基端被进一步甲基化,生成5-甲氧羰基甲基尿苷(5-methoxycarbonylmethyluridine, mcm⁵U)^[5];最后,mcm⁵U被类泛素分子1(ubiquitin-related modifier 1, URM1)及胞质硫尿苷酶复合物(cytosolic thiouridylase, CTU1/CTU2)进一步硫代化修饰,最终生成mcm⁵s²U(图2)^[6,7]。这种修饰能够维持正确的密码子-反密码子碱基配对和阅读框,同时防止读框移位(reading frame displacement)^[25]。此外,该位置的修饰通常还与解码有关,能够通过密码子-反密码子摆动增加密码子识别的多样性、tRNA翻译的准确性和高效性^[25]。总之,摆动尿苷修饰在确保核糖体内tRNA的有效相互作用、维持阅读框准确性,同时防止不适当的相互作用方面发挥着关键作用^[32]。

U34修饰异常使mcm⁵s²U的水平降低,引起密码子翻译效率降低,从而引发蛋白质错误折叠和新生多肽聚集等修饰缺陷^[10,32],导致相关的神经发育疾病^[33]。在哺乳动物系统中,特定神经组织中摆动尿苷修饰的缺失可触发内质网应激和未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的激活,影响神经发育过程^[34-36]。现有的研究已经证明,tRNA修饰的损失会降低重要蛋白质的表达,特定的碱基修饰直接影响核糖体与a位点的结合,改变

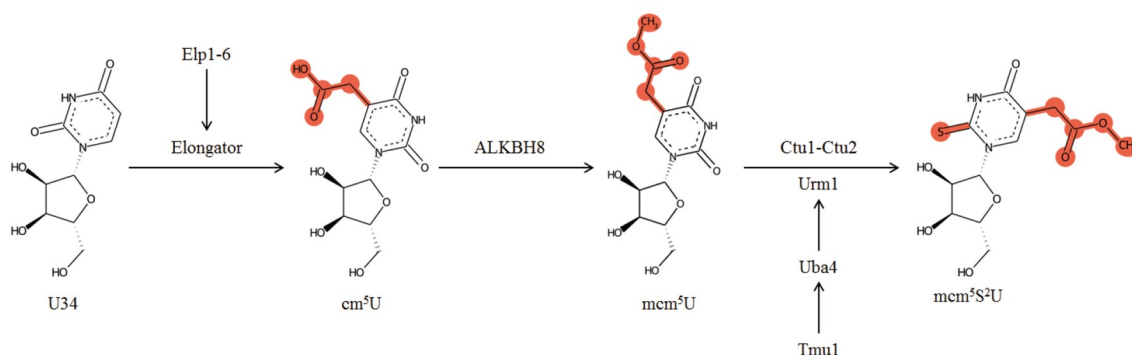


图2 U34 mcm⁵s²U修饰途径示意图

中间密码子-反密码子复合体初始选择和校对阶段的动态参数^[37]。这阐明了在没有反密码子修饰的情况下, 密码子上的核糖体翻译速度降低的原因^[38]。U34修饰在翻译延伸过程中调节核糖体的识别速度, 特别是影响tRNA的结合、识别、排斥、解码和易位^[38]。U34修饰缺失引起的翻译效率的扰动导致未折叠蛋白的积累^[39], 触发内质网应激和UPR的激活, 从而影响神经发育过程中的蛋白质平衡。

2.1 Elongator与神经系统发育障碍疾病

Elongator是一种组蛋白乙酰转移酶复合物, 参与RNA聚合酶II转录的延长。同时, 大量研究还发现, Elongator的六个亚基(ELP1-6)都是tRNA U34修饰过程中合成5-甲氧羰基甲基和5-氨基甲酰基甲基基团的早期步骤所必需的^[4]。ELP1-3组成核心Elongator三亚基亚复合物(ELP1/2/3), ELP1作为Elongator整体结构的“脚手架”与tRNA结合, 介导Elongator与tRNA的相互作用^[40]; ELP3亚基是Elongator催化tRNA修饰活性的中心, 它包含一个赖氨酸乙酰转移酶和一个自由基S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)结构域^[41]。ELP4-6形成异六聚体RecA样ATPase环, 具有需ATP调节的tRNA结合活性^[42]。ELP1/2/3和ELP4-6两个亚复合物结合在一起, 形成Elongator复合体发挥作用^[43]。

*ELP1-6*突变导致的Elongator失活会影响cm⁵U形成, 并与包括神经系统发育障碍在内的多种人类疾病有关^[44]。家族性自主神经功能障碍是一种常染色体隐性遗传性神经退行性疾病, 几乎所有病例都是由*IKBKAP(ELP1)*基因点突变引起的^[45]。*ELP1*突变引起Elongator活性丧失, 干扰了ATP-柠檬酸裂解酶表达, 使微管和Tau蛋白乙酰化降低, 从而造成微管无序化、不稳定, Tau蛋白表达减少^[46]。ELP2是大脑发育的关键调节因子^[47], *ELP2*基因突变可导致发育迟缓、智力障碍和自闭症, 并且突变(H206R、R462W和T555P)位于亚基的保守区域的内侧, 靠近ELP3的活性位点, 可能导致与其他亚基的相互作用异常^[48]。*Elp3*突变则会引起Elongator的缺失, 导致小鼠大脑皮质发育中密码子特异的翻译缺陷从而引起小头发育不全^[37]。发育迟缓、癫痫、智力障碍和运动功能障碍患者中也发现了*ELP4*和*ELP6*变异(*ELP4*Y91C/L296I和

*ELP6*L118W/L118W), 这些突变可改变Elongator活性, 并且ELP1/2/3和ELP4/5/6亚复合物的突变在不同tRNA、不同细胞类型及神经发育的不同关键步骤中存在作用差异^[49]。

2.2 ALKBH8与神经系统发育障碍疾病

ALKBH8是双加氧酶AlkB家族的成员, 在tRNA修饰中起着关键作用。从结构上看, ALKBH8具有额外的甲基转移酶RNA识别结构域, 是cm⁵U生成mcm⁵U所需的tRNA甲基转移酶^[4]。形成mcm⁵s²U和mcm⁵Um所需的硫代化和甲基化尿苷均以mcm⁵U为底物, mcm⁵U可由ALKB结构域催化^[42]。ALKBH8催化的尿苷修饰可以通过保留密码子识别和防止翻译过程中氨基酸掺入错误^[50], 这对于准确的蛋白质翻译至关重要。*ALKBH8*可能是一种新的神经发育疾病基因, 已有研究发现多种*ALKBH8*突变(Arg562Alafs*56、Arg554*和Trp599Glyfs*19)均可导致发育迟缓和智力障碍^[50,51]。ALKBH8相关的智力发育障碍综合征(MRT71)的发病机制研究发现, *ALKBH8*突变(Arg625His)虽不影响ALKBH8的表达水平, 但导致ALKBH8依赖性的tRNA转录后修饰完全丧失^[52]。

2.3 CTU1-CTU2与神经系统发育障碍疾病

CTU1含有一个被称为“PP-loop”(SGGKDS)的磷酸结合环基序, 这是一种在ATP焦磷酸酶家族中发现的特异性ATP结合基序, 而tRNA修饰硫代化过程中涉及的几种酶也都含有PP-loop基序。PP-loop通过形成腺苷酸中间体激活34位尿嘧啶环上的C2, 因此, 推测CTU1具有tRNA硫脲酶活性^[7]。在进一步的研究中发现, CTU1会与保守的CTU2蛋白结合, 催化硫代摆动尿苷在密码子-反密码子相互作用中发挥重要作用^[7]: 限制了碱基配对的能力, 防止了其他近源密码子的误读; 是有效阅读A和G结尾密码子所必需的^[53]; 在氨基酰-tRNA合成酶的识别中发挥作用^[54], 摆动尿苷硫代修饰的缺乏会显著降低翻译过程中读码框滑动的移帧频率^[55]。

当CTU1-CTU2复合物被破坏时, 翻译蛋白的效率会受到极大的损害^[7]。此外, *CTU1*或*CTU2*单个基因变异的细胞会产生mcm⁵s²U34这一有助于提高翻译效率和保真度的修饰, 并且对氧化应激敏感。当*CTU1*缺失时合成的KQ-TAP蛋白水平下

降,表明其在改善同源密码子识别方面发挥了关键作用^[7],这可能因为相应的硫化tRNA (tRNA^{Lys}^{UUU}、tRNA^{Gln}^{UUG}和tRNA^{Glu}^{UUC})都在反密码子的第34和35位含有两个尿苷,由于尿苷的低堆积潜力,产生了不稳定的密码子-反密码子相互作用^[56]。当CTU2缺失时,会导致一种新的多种先天性异常综合征(DREAM-PL),包括畸形相、肾脏发育不全、生殖器不明确、小头畸形、多趾畸形和无脑畸形^[43],但其病理机制尚不清楚。

3 tRNA摆动位置修饰对中枢神经系统不同组成细胞的影响

3.1 tRNA摆动位置修饰缺陷对神经元的影响

神经元是构成神经系统结构和功能的基本单位,在不同种类疾病中,神经元的损伤具有特异性,即受损脑区的神经元和神经元结构也有明显差异^[57-59]。

3.1.1 tRNA甲基转移酶NSUN2缺陷对神经元的影响

神经元NSUN2缺失表现为甘氨酸密码子特异性翻译缺陷,与多个tRNA^{Gly}同源解码器(isodecoders)的选择性缺陷相关。NSUN2缺失引起的tRNA^{Gly}消耗导致富含甘氨酸的突触蛋白表达减少。富含甘氨酸的蛋白质对谷氨酸能神经传递至关重要,这些蛋白质的缺乏与前额皮质锥体神经元突触信号受损以及情境恐惧记忆缺陷有关^[60]。同时,NSUN2介导的m⁵C修饰调节了神经干细胞的分化与运动^[61]。

3.1.2 Elongators缺陷对神经元的影响

Elongators通过管理核糖体翻译从而维持蛋白质组的完整性,是大脑发育、神经元活动和癌变的关键调控因子,Elongators依赖的tRNA修饰缺陷可以以富含赖氨酸的蛋白质的翻译普遍减慢而减少蛋白质合成,或导致翻译不准确和蛋白质错误折叠这两种不同的方式干扰翻译。因此,Elongator依赖的tRNAs的修饰减少严重损害了细胞平衡蛋白质稳态的能力,并导致蛋白质的错误折叠和聚集^[62]。众所周知,神经元易受错误折叠蛋白的影响,而致病性错误折叠蛋白的朊病毒样扩散可能是神经退行性变的一般机制^[63]。

小鼠皮层神经元祖细胞中Elp3的条件缺失还会

导致AAA和AGA密码子暂停,触发未折叠蛋白反应,导致神经发生缺陷^[64]。事实上,研究发现,催化Elp3亚基的神经特异性LoF会破坏tRNA修饰,并通过干扰密码子翻译速度来触发UPR^[35]。在Elp6基因中检测到的畸形、错义突变可导致浦肯野神经元变性,导致小鼠小脑共济失调样表型。研究证明,该突变使复合物不稳定,并损害了其在tRNA修饰中的功能,导致UPR和内质网应激介导的浦肯野神经元凋亡^[62]。

3.2 tRNA摆动位置修饰缺陷对少突胶质细胞的影响

少突胶质细胞由少突胶质细胞祖细胞在紧密协调的迁移、增殖和分化过程后产生^[52],是中枢神经系统中髓鞘形成的基础,对损伤后髓鞘再生至关重要^[65,66]。

少突胶质细胞对tRNA的表达和功能水平特别敏感^[67],当tRNA代谢基因发生突变时,就会导致与少突胶质细胞缺陷和髓鞘减少相关的白质营养不良。tRNAs在少突胶质细胞中修饰减少会影响其解码潜力,并同时影响这些细胞中的密码子最优介导的mRNA降解过程^[64]。

Phe-GAA和Lys-UUU tRNAs的修饰在第34和37位,对于保持Phe和Lys密码子上的正确阅读框非常重要。少突胶质细胞中Phe-GAA和Lys-UUU tRNAs的ACL修饰减少,导致UUU和Lys密码子上的核糖体暂停延长,而Phe-GAA和Lys-UUU tRNAs的同源密码子改变了对少突胶质细胞mRNA解码和mRNA稳定性的影响。这种tRNA低修饰的状态是少突胶质细胞分化过程中关键修饰酶差异表达的结果,即少突胶质细胞自然地保持着脆弱的、超敏化的tRNA/mRNA轴,这是少突胶质细胞的tRNA代谢进一步损伤时,发生脑白质营养不良等白质疾病的潜在病理机制^[64]。

尽管目前尚无关于tRNA修饰对星形胶质细胞和小胶质细胞影响的研究,但综上所述,tRNA摆动位置的修饰对中枢神经系统内多种组成细胞的正常生理功能均有重要影响。

4 总结与展望

tRNA是已知存在修饰种类最多、化学多样性最广泛的RNA,而且随着检测技术的发展,tRNA

修饰的化学空间在不断地扩大。tRNA修饰的复杂性及其在生命体活动中的重要性, 使对tRNA修饰的综合分析成为一个重要的科学问题。本文综合讨论了tRNA摆动位置修饰对中枢神经系统发育的影响和某些特定修饰缺乏造成的神经系统发育缺陷表型, 并进一步讨论了tRNA摆动位置修饰对于中枢神经系统不同组成细胞的影响。然而, tRNA摆动位置的修饰缺陷如何造成中枢神经系统发育障碍的机制尚不明确, 这有赖于后续对tRNA摆动位置修饰在中枢神经系统各组成细胞中的具体功能和分子机制的深入研究, 同时也需进一步探讨tRNA摆动位置修饰在中枢神经系统疾病是否具有作为治疗靶点或生物标志物的潜在应用前景。综上所述, 通过对tRNA摆动位置修饰对中枢神经系统不同组成细胞作用的进一步深入研究, 将有助于揭示tRNA转录后修饰在中枢神经系统中的重要作用, 为神经系统疾病的预防和治疗提供新的思路 and 策略。

参考文献

- [1] Behrens A, Rodschinka G, Nedialkova DD. High-resolution quantitative profiling of tRNA abundance and modification status in eukaryotes by mim-tRNAseq. *Mol Cell*, 2021, 81(8): 1802-1815.e7
- [2] Abdelrahman HA, Al-Shamsi AM, Ali BR, et al. A null variant in PUS3 confirms its involvement in intellectual disability and further delineates the associated neurodevelopmental disease. *Clin Genet*, 2018, 94(6): 586-587
- [3] Davarniya B, Hu H, Kahrizi K, et al. The role of a novel TRMT1 gene mutation and rare GRM1 gene defect in intellectual disability in two azeri families. *PLoS One*, 2015, 10(8): e012963
- [4] Huang BO, Johansson MJO, Byström AS. An early step in wobble uridine tRNA modification requires the Elongator complex. *RNA*, 2005, 11(4): 424-436
- [5] 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. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(7): 1814-1827
- [6] Leidel S, Pedrioli PGA, Bucher T, et al. Ubiquitin-related modifier Urm1 acts as a sulphur carrier in thiolation of eukaryotic transfer RNA. *Nature*, 2009, 458(7235): 228-232
- [7] Dewez M, Bauer F, Dieu M, et al. The conserved Wobble uridine tRNA thiolase Ctu1-Ctu2 is required to maintain genome integrity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(14): 5459-5464
- [8] Alazami AM, Hijazi H, Al-Dosari MS, et al. Mutation in ADAT3, encoding adenosine deaminase acting on transfer RNA, causes intellectual disability and strabismus. *J Med Genet*, 2013, 50(7): 425-430
- [9] Igoillo-Esteve M, Genin A, Lambert N, et al. tRNA methyltransferase homolog gene TRMT10A mutation in young onset diabetes and primary microcephaly in humans. *PLoS Genet*, 2013, 9(10): e1003888
- [10] Nedialkova DD, Leidel SA. Optimization of codon translation rates via tRNA modifications maintains proteome integrity. *Cell*, 2015, 161(7): 1606-1618
- [11] Crick FH. Codon—anticodon pairing: the wobble hypothesis. *J Mol Biol*, 1966, 19(2): 548-555
- [12] Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, et al. MODO-MICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D303-D307
- [13] Guy MP, Shaw M, Weiner CL, et al. Defects in tRNA anticodon loop 2'-O-methylation are implicated in non-syndromic X-linked intellectual disability due to mutations in FTSJ1. *Hum Mutat*, 2015, 36(12): 1176-1187
- [14] Abbasi-Moheb L, Mertel S, Gonsior M, et al. Mutations in NSUN2 cause autosomal-recessive intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(5): 847-855
- [15] Chen X, Gao Y, Yang L, et al. Speech and language delay in a patient with WDR4 mutations. *Eur J Med Genet*, 2018, 61(8): 468-472
- [16] Schaffer AE, Eggens VR, Caglayan AO, et al. CLP1 founder mutation links tRNA splicing and maturation to cerebellar development and neurodegeneration. *Cell*, 2014, 157(3): 651-663
- [17] McLaughlin HM, Sakaguchi R, Liu C, et al. Compound heterozygosity for loss-of-function lysyl-tRNA synthetase mutations in a patient with peripheral neuropathy. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(4): 560-566
- [18] Zhang X, Ling J, Barcia G, et al. Mutations in QARS, encoding Glutamyl-tRNA synthetase, cause progressive microcephaly, cerebral-cerebellar atrophy, and intractable seizures. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(4): 547-558
- [19] Holley RW, Apgar J, Everett GA, et al. Structure of a ribonucleic acid. *Science*, 1965, 147(3664): 1462-1465
- [20] Sharkia R, Zalan A, Jabareen-Masri A, et al. A new case confirming and expanding the phenotype spectrum of ADAT3-related intellectual disability syndrome. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(11): 103549
- [21] Ramos J, Proven M, Halvardson J, et al. Identification and rescue of a tRNA wobble inosine deficiency causing intellectual disability disorder. *RNA*, 2020, 26(11): 1654-

- 1666
- [22] Bohnsack K, Höbartner C, Bohnsack M. Eukaryotic 5-methylcytosine (m^5C) RNA methyltransferases: mechanisms, cellular functions, and links to disease. *Genes (Basel)*, 2019, 10(2): 102
- [23] Innes AM, McInnes BL, Dymont DA. Clinical and genetic heterogeneity in Dubowitz syndrome: implications for diagnosis, management and further research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018, 178(4): 387-397
- [24] George H, Bashir ZI, Hussain S. Impaired hippocampal NMDAR-LTP in a transgenic model of NSUN2-deficiency. *Neurobiol Dis*, 2022, 163: 105597
- [25] Han L, Guy MP, Kon Y, et al. Lack of 2'-O-methylation in the tRNA anticodon loop of two phylogenetically distant yeast species activates the general amino acid control pathway. *PLoS Genet*, 2018, 14(3): e1007288
- [26] Dimitrova DG, Teyssset L, Carré C. RNA 2'-O-methylation (Nm) modification in human diseases. *Genes*, 2019, 10(2): 117
- [27] Li J, Wang YN, Xu BS, et al. Intellectual disability-associated gene *fts1l* is responsible for 2'-O-methylation of specific tRNAs. *EMBO Rep*, 2020, 21(8): e50095
- [28] Nagayoshi Y, Chujo T, Hirata S, et al. Loss of *Fts1l* perturbs codon-specific translation efficiency in the brain and is associated with X-linked intellectual disability. *Sci Adv*, 2021, 7(13): eabf3072
- [29] Brazane M, Dimitrova DG, Pigeon J, et al. The ribose methylation enzyme *FTSJ1* has a conserved role in neuron morphology and learning performance. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(4): e202201877
- [30] Agris PF, Eruysal ER, Narendran A, et al. Celebrating wobble decoding: half a century and still much is new. *RNA Biol*, 2018, 15(4-5): 537-553
- [31] Vare V, Eruysal E, Narendran A, et al. Chemical and conformational diversity of modified nucleosides affects tRNA structure and function. *Biomolecules*, 2017, 7(4): 29
- [32] Klassen R, Bruch A, Schaffrath R. Independent suppression of ribosomal +1 frameshifts by different tRNA anticodon loop modifications. *RNA Biol*, 2017, 14(9): 1252-1259
- [33] Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature*, 2011, 478(7367): 57-63
- [34] Chen C, Tuck S, Bystrom AS. Defects in tRNA modification associated with neurological and developmental dysfunctions in *Caenorhabditis elegans* elongator mutants. *PLoS Genet*, 2009, 5(7): e1000561
- [35] Laguesse S, Creppe C, Nedialkova DD, et al. A dynamic unfolded protein response contributes to the control of cortical neurogenesis. *Dev Cell*, 2015, 35(5): 553-567
- [36] Kojic M, Gaik M, Kiska B, et al. Elongator mutation in mice induces neurodegeneration and ataxia-like behavior. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3195
- [37] Ikemura T. Codon usage and tRNA content in unicellular and multicellular organisms. *Mol Biol Evol*, 1985, 2(1): 13-34
- [38] Chan PP, Lowe TM. GtRNAdb 2.0: an expanded database of transfer RNA genes identified in complete and draft genomes. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D184-D189
- [39] Goffena J, Lefcort F, Zhang Y, et al. Elongator and codon bias regulate protein levels in mammalian peripheral neurons. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 889
- [40] Dalwadi U, Yip CK. Structural insights into the function of Elongator. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(9): 1613-1622
- [41] Wittschleben BO, Otero G, de Bizemont T, et al. A novel histone acetyltransferase is an integral subunit of elongating RNA polymerase II holoenzyme. *Mol Cell*, 1999, 4(1): 123-128
- [42] Lin Z, Dong M, Zhang Y, et al. *Cbr1* is a Dph3 reductase required for the tRNA wobble uridine modification. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(12): 995-997
- [43] Setiaputra DT, Cheng DT, Lu S, et al. Molecular architecture of the yeast Elongator complex reveals an unexpected asymmetric subunit arrangement. *EMBO Rep*, 2017, 18(2): 280-291
- [44] Torres AG, Batlle E, Ribas de Pouplana L. Role of tRNA modifications in human diseases. *Trends Mol Med*, 2014, 20(6): 306-314
- [45] Anderson SL, Coli R, Daly IW, et al. Familial dysautonomia is caused by mutations of the *IKAP* gene. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(3): 753-758
- [46] Shilian M, Even A, Gast H, et al. Elongator promotes neurogenesis via regulation of tau stability through acyl activity. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1015125
- [47] Kojic M, Gawda T, Gaik M, et al. *Elp2* mutations perturb the epitranscriptome and lead to a complex neurodevelopmental phenotype. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2678
- [48] Johansson MJO, Xu F, Bystrom AS. Elongator-a tRNA modifying complex that promotes efficient translational decoding. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018, 1861(4): 401-408
- [49] Gaik M, Kojic M, Stegeman MR, et al. Functional divergence of the two Elongator subcomplexes during neurodevelopment. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(7): e15608
- [50] Monies D, Vagbo CB, Al-Owain M, et al. Recessive truncating mutations in *ALKBH8* cause intellectual disability and severe impairment of wobble uridine modification. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(6): 1202-1209
- [51] Saad AK, Marafi D, Mitani T, et al. Neurodevelopmental disorder in an Egyptian family with a biallelic *ALKBH8*

- variant. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(4): 1288-1293
- [52] Maddirevula S, Alameer S, Ewida N, et al. Insight into ALKBH8-related intellectual developmental disability based on the first pathogenic missense variant. *Hum Genet*, 2022, 141(2): 209-215
- [53] Ikeuchi Y, Shigi N, Kato J, et al. Mechanistic insights into sulfur relay by multiple sulfur mediators involved in thioridine biosynthesis at tRNA wobble positions. *Mol Cell*, 2006, 21(1): 97-108
- [54] Kruger MK, Sorensen MA. Aminoacylation of hypomodified tRNA^{Glu} *in vivo*. *J Mol Biol*, 1998, 284(3): 609-620
- [55] Urbonavicius J. Improvement of reading frame maintenance is a common function for several tRNA modifications. *EMBO J*, 2001, 20(17): 4863-4873
- [56] Durant PC, Bajji AC, Sundaram M, et al. Structural effects of hypermodified nucleosides in the *Escherichia coli* and human tRNA^{Lys} anticodon Loop: the effect of nucleosides s²U, mcm⁵U, mcm⁵ s²U, mnm⁵s²U, t⁶A, and ms²t⁶A. *Biochemistry*, 2005, 44(22): 8078-8089
- [57] Tabara LC, Al-Salmi F, Maroofian R, et al. TMEM63C mutations cause mitochondrial morphology defects and underlie hereditary spastic paraplegia. *Brain*, 2022, 145(9): 3095-3107
- [58] Neel DV, Basu H, Gunner G, et al. Gasdermin-E mediates mitochondrial damage in axons and neurodegeneration. *Neuron*, 2023, 111(8): 1222-1240.e9
- [59] Kim H, Kim SH, Cha H, et al. IDH2 deficiency promotes mitochondrial dysfunction and dopaminergic neurotoxicity: implications for Parkinson's disease. *Free Radical Res*, 2016, 50(8): 853-860
- [60] Blaze J, Navickas A, Phillips HL, et al. Neuronal Nsun2 deficiency produces tRNA epitranscriptomic alterations and proteomic shifts impacting synaptic signaling and behavior. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4913
- [61] Flores JV, Cordero-Espinoza L, Oeztuerk-Winder F, et al. Cytosine-5 RNA methylation regulates neural stem cell differentiation and motility. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(1): 112-124
- [62] Gaik M, Kojic M, Wainwright BJ, et al. Elongator and the role of its subcomplexes in human diseases. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(2): e16418
- [63] Kojic M, Wainwright B. The many faces of Elongator in neurodevelopment and disease. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 115
- [64] Martin S, Allan KC, Pinkard O, et al. Oligodendrocyte differentiation alters tRNA modifications and codon optimality-mediated mRNA decay. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5003
- [65] Franklin RJM, French-Constant C. Regenerating CNS myelin—from mechanisms to experimental medicines. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(12): 753-769
- [66] Nave KA. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature*, 2010, 468(7321): 244-252
- [67] Palandri A, Bonnet LV, Farias MG, et al. Ablation of arginyl-tRNA-protein transferase in oligodendrocytes impairs central nervous system myelination. *Glia*, 2022, 70(2): 303-320