

Poszukiwanie niekanonicznych funkcji syntetaz aminoacylo-tRNA w oparciu o mutacje obecne u pacjentów z chorobą Charcot-Marie-Tooth

dr Julia O. Misiorek ✉

Zakład Neuroonkologii Molekularnej, Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu

https://doi.org/10.18388/pb.2021_481

✉ autor korespondujący: jmisiorek@man.poznan.pl

Słowa kluczowe: Choroba Charcot-Marie-Tooth, syntetazy aminoacylo-tRNA, funkcje niekanoniczne, molekularna patogeneza

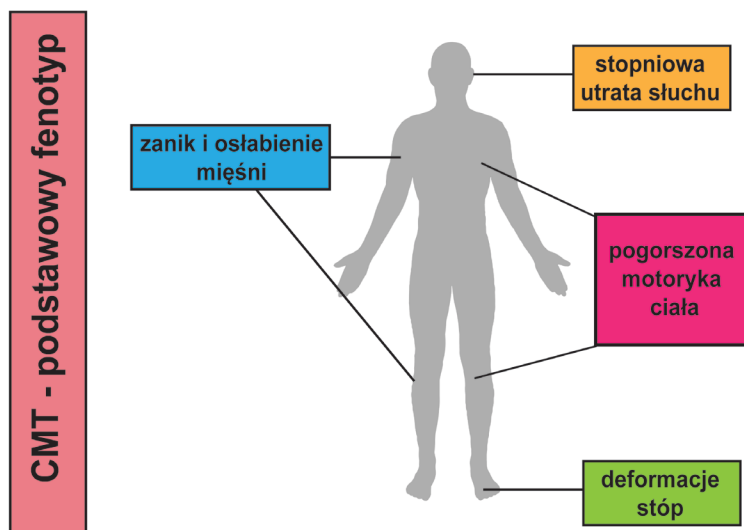
Wykaz skrótów: aaRS – syntetazy aminoacylo-tRNA; CMT – choroba Charcot-Marie-Tooth; NGS – (ang. *Next Generation Sequencing*) sekwencjonowanie nowej generacji

STRESZCZENIE

Choroba Charcot-Marie-Tooth (CMT) to genetycznie uwarunkowana, nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna, w której etiologii zaangażowane są mutacje w prawie stu różnych genach. Choroba dotyka nerwy obwodowe kontrolujące pracę mięśni oraz ich osłonki mielinowe, co w efekcie prowadzi do postępującego zaniku mięśni. Jednymi z ciekawszych genów, których mutacje są powiązane z fenotypem CMT, są geny kodujące syntetazy aminoacylo-tRNA (aaRS). Białka te są enzymami, których powszechną rolą jest katalizowanie reakcji przenoszenia poszczególnych aminokwasów na cząsteczki tRNA, a tym samym udział w tłumaczeniu kodu genetycznego na język białek. aaRS w wyniku powstających w toku ewolucji mutacji zaczęły nabywać nowych funkcji, które do dziś pozostają niezidentyfikowane, pomimo poznawania molekuł wiążących się z aaRS. Jednakże badania molekularne przypadków mutacji u pacjentów z CMT oraz organizmów modelowych, przybliżają naukowców do poznania nowych procesów, w które zaangażowane są aaRS i potencjalnie tłumaczyłyby ich kluczową rolę w patogenezie CMT.

CHOROBA CHARCOT-MARIE-TOOTH

28 lutego obchodzimy Międzynarodowy Dzień Chorób Rzadkich. Jedną z częściej występujących chorób rzadkich na świecie jest choroba Charcot-Marie-Tooth (w skrócie CMT), której nazwa pochodzi od nazwisk lekarzy, którzy jako pierwsi opisali tę jednostkę chorobową w XIX wieku. Choroba ma podłoże neurodegeneracyjne i występuje ze średnią częstotliwością 1 na 2500 przypadków na całym świecie [10]. Jej objawy i przebieg są bardzo zróżnicowane, podobnie jak etiologia [22]. Choroba może dotyczyć nerwy obwodowe zarówno czuciowe jak i ruchowe oraz ich osłonki mielinowe. W efekcie dochodzi do zaburzeń czucia, trudności w koordynacji ruchów, problemów z utrzymaniem równowagi, które wynikają z zaniku i osłabionej pracy mięśni [13]. Objawom mogą towarzyszyć zniekształcenia stóp, utrata słuchu i chroniczny ból kończyn (Ryc. 1). Obecnie nie istnieje żadna skuteczna terapia farmakologiczna bezpośrednio nakierowana na leczenie CMT, a wspomagającym rozwiązaniem pozostaje fizjoterapia. W oparciu o wyniki badań neuroelektrofizjologicznych, które badają prędkość przewodzenia impulsów nerwowych, a tym samym potencjalne zmiany wynikające z uszkodzenia nerwów i osłonek mielinowych, wyróżniono dwa główne rodzaje CMT: CMT1 oraz CMT2 [14]. Przypadki, u których odnotowano szybkość przewodzenia impulsów powyżej 38 m/s wskazują

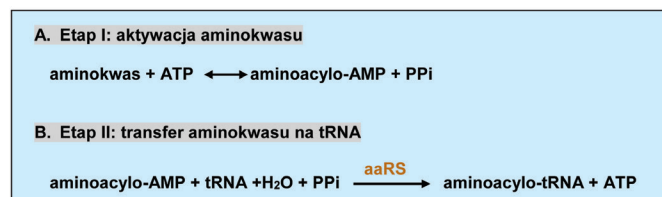


Rycina 1. Główne objawy towarzyszące chorobie Charcot-Marie-Tooth. Obserwowany fenotyp wynika z neurodegeneracji nerwów obwodowych, które głównie kontrolują pracę mięśni oraz ich osłonek mielinowych. W oparciu o [17].

na demielizację nerwów i klasyfikowane są jako CMT1, natomiast wartości poniżej 38 m/s oznaczają uszkodzenie aksonów i przypisuje się takim przypadkom postać CMT2 [10]. Warto zaznaczyć, że neuropatia w CMT nazywana jest również neuropatią klasyczną (ang. *classical, pure*), w celu odróżnienia jej od neuropatii współistniejących z innymi chorobami neurologicznymi, np. ataksjami lub paraplegiami [10]. Do tej pory dzięki narzędziom biologii molekularnej wykryto około 100 genów odpowiadających za dziedziczenie CMT, zarówno w sposób recesywny jak i dominujący, co również umożliwiło dalszą klasyfikację CMT na kilkanaście podtypów [13,14]. Pomimo wykrycia części mutacji prowadzących do CMT, dokładne powiązania z objawami oraz mechanizmy choroby pozostają niewyjaśnione. Obecnie diagnostyka CMT opiera się w znacznym stopniu na sekwencjonowaniu DNA metodami nowej generacji (NGS, ang. *Next Generation Sequencing*) [13]. Rosnąca popularność używania tych metod umożliwiła wzrost wykrywalności liczby przypadków CMT. Jednakże zmutowane geny prowadzące do CMT u co drugiego chorego pozostają niewykryte. Trudności w znalezieniu etiologii choroby i postawieniu prawidłowej diagnozy, z którymi borykają się pacjenci wielu chorób rzadkich, takich jak CMT, określane jest terminem „odysei diagnostycznej”. Pacjenci, podobnie do Odyseusza z greckiej epepei, którego podróż pełna była przygód i trudności, mierzą się z często zmutowanym i długotrwałym procesem poszukiwania konkretnej mutacji odpowiedzialnej za obserwowany fenotyp CMT. Proces diagnostyczny często rozpoczyna się od określenia zmian w obrębie genu *PMP22*, które prowadzą do najbardziej powszechnej formy CMT – CMT1. Gen *PMP22* koduje białko PMP22 (ang. *Peripheral Myelin Protein 22*) wchodzące w skład osłonki mielinowej. Zauważono, że duplikacje na chromosomie 17, które obejmują locus niniejszego genu, w efekcie prowadzą do podwyższonej ekspresji kodowanego białka PMP22 i zmian w składzie białkowym osłonki mielinowej [13]. Na szczególną uwagę zasługują również mutacje w genach kodujących syntetazy tRNA, które wykrywane są w przypadkach CMT2 [17]. Do tej pory, mimo, że syntetazy tRNA stanowią największą rodzinę białek zaangażowanych w etiologię CMT oraz ich kanoniczna funkcja jest dobrze poznana, nieprawidłowości w molekularnych procesach powiązanych z mutacjami w tych białkach nie zostały wyjaśnione [19]. Nadal pozostają one w kręgu badań i debat wśród badaczy.

SYNTETAZY AMINOACYLO-TRNA

Syntetazy aminoacylo-tRNA (aaRS, ang. *aminoacyl-tRNA Synthetases*) to enzymy katalizujące reakcje przyłączenia poszczególnych aminokwasów do cząsteczek tRNA, umożliwiając ich udział w procesie translacji i tworzeniu łańcuchów polipeptydowych budujących białka (Ryc. 2) [9]. Istnieje dwadzieścia odrębnych typów aaRS, w zależności od przyłączanego aminokwasu spośród gamy dwudziestu standardowo kodowanych (tzw. aminokwasów proteino-genicznych) w organizmie człowieka. Dla przykładu syntetaza tRNA przenosząca aminokwas alaninę (Ala, A) jest oznaczana skrótem AlaRS, natomiast GlyRS to syntetaza przenosząca glicynę (Gly, G). Dodatkowo można wyodrębnić dwa podtypy aaRS w zależności od ich lokalizacji subkomórkowej. Numer 1 jest przypisany do końcówki nazwy aaRS, jeśli enzym występuje w cytoplazmie, nato-



Rycina 2. Etapy przenoszenia aminokwasu na cząsteczkę tRNA. A. Aminokwas jest aktywowany poprzez przyłączenie w pierwszym etapie cząsteczki adenosynotri-fosforanu (ATP) w wyniku czego powstaje aminoacylo-adenosynomonofosforan (aminoacylo-AMP) przy równoczesnym uwolnieniu dwóch reszt fosforanowych (PPi). B. Aktywowany aminokwas zostaje przyłączony do cząsteczki tRNA w reakcji katalizowanej przez enzym syntetazy aminoacylo-tRNA (aaRS).

miast numer 2 wskazuje na lokalizację mitochondrialną, a tym samym uczestnictwo w translacji odrębnego genomu mitochondrialnego. Każde białko aaRS jest kodowane przez oddzielny gen, którego nazwa jest również zależna od przyłączanego aminokwasu. Zatem gen kodujący AlaRS1 oznaczony jest skrótem *AARS1*, a mitochondrialną syntetazę tRNA przyłączającą tryptofan koduje gen *WARS2*. Do tej pory wykryto, iż mutacje w genach kodujących aaRS, zarówno cytoplazmatycznych jak i mitochondrialnych, łącznie prowadzą do ponad 50 dziedzicznych chorób genetycznych zarówno o charakterze autosomalnym recesywnym jak i dominującym. Większą część tych chorób stanowią choroby o podłożu neurologicznym, w tym opisana powyżej choroba CMT [17].

Interesującym faktem dotyczącym syntetaz tRNA jest wysoka zachowawczość (ang. *conservation*) ich sekwencji nukleotydów jak i aminokwasów, obserwowana między gatunkami. Na przykład odległa ewolucyjnie bakteria pałeczki okrężnicy – *Escherichia coli* wykazuje w sekwencji *AARS1* oraz aaRS ponad 40% identyczności z ludzkimi sekwencjami tego genu i białka. Najbardziej zachowawczymi domenami w poszczególnych aaRS są domena katalityczna oraz domena wiążąca antykodony tRNA [19], czyli domeny umożliwiające pełnienie funkcji kanonicznej. Jednak w toku ewolucji geny syntetaz tRNA zaczęły mutować, głównie duplikować swoje fragmenty, prowadząc do powstania nowych domen i motywów, co wskazywałoby na równoczesne nabywanie nowych funkcji przez białka. Wśród pacjentów z CMT obserwuje się najczęściej mutacje typu punktowego, które prowadzą do zamiany aminokwasu. Co ciekawe, mutacje te w domenie katalitycznej aaRS mogą prowadzić do utraty funkcji białka (ang. *loss-of-function*), ale są na ogół niewystarczające żeby doprowadzić do objawów CMT. Z kolei w wielu zmutowanych organizmach modelowych (np. muszkach, drożdżach, myszach) zaobserwowano, że mutacje w miejscach niezaangażowanych w funkcje katalityczne są często związane z występowaniem fenotypu CMT i sugerują pełnienie nowych funkcji przez aaRS (ang. *gain-of-function*), gdyż próby naekspresji białka typu dzikiego (ang. *wild type*) w mutantach nie prowadzą do odwrócenia fenotypu CMT [23]. Można tutaj przytoczyć błyskotliwe porównanie nabywania nowych funkcji przez aaRS do przemiany gąsienicy w motyla, użyte przez prof. Paula Schimmel’a (badacza funkcji aaRS) [15], w której przerośnięty nowoukształtowany motyl nabywa zdolności do latania, podobnie jak zmutowane aaRS (Ryc. 3). Obecnie prowadzone są badania nad funkcjami poszczególnych domen



Rycina 3. Ilustracja motyla jako przenośnia nabywania nowych funkcji przez syntetazy aminoacylo-tRNA. Motyl po przemianie z gąsienicy nabywa zdolności do latania. Podobnie syntetazy aminoacylo-tRNA w toku ewolucji nabywają nowych mutacji, które w rezultacie prowadzą do pełnienia innych, niekanonicznych funkcji poprzez interakcje z molekułami zaangażowanymi, np. w ścieżki sygnałowe w obrębie układu nerwowego oraz w procesy odpowiedzi immunologicznej. Autorka ilustracji: Zuzanna Suchoń.

białek wykształconych podczas ewolucji oraz znaczenia ich mutacji. Na przykład, prawie wszystkie cytoplazmatyczne aaRS posiadają nowe domeny lub wydłużone sekwencje na końcach C- lub N- zachowawczej domeny katalitycznej. Domniemuje się, że nie pełnią one funkcji związanych z aktywnością enzymatyczną, natomiast umożliwiają odpowiednie umiejscowienie aaRS w komórce [20,21].

CMT zostało powiązane po raz pierwszy z mutacjami aaRS w 2003 roku. Wtedy pierwsza patogenna mutacja została wykryta w genie *GARS* kodującym cytoplazmatyczną glicylo-syntetazę tRNA (GlyRS) [1]. Z czasem, u pacjentów z CMT wykryto również mutacje w innych genach kodujących cytoplazmatyczne aaRS: *YARS1*, *AARS1*, *MARS1*, *HARS1* oraz *WARS1* [19]. Mutacje we wszystkich powyższych enzymach wykazują dominujący sposób dziedziczenia CMT. Zauważono również, że wśród aaRS, które podlegają mutacjom prowadzącym do CMT, zdecydowana większość stanowi dimery i (z wyjątkiem TyrAS i AlaRS) posiadają tzw. domenę WHEP [5]. Badania wykazały, że domena WHEP pośredniczy w interakcjach z kwasami nukleinowymi, a także białkami, dzięki czemu może wpływać na odpowiedź immunologiczną lub blokowanie tworzenia naczyń krwionośnych u ludzi cierpiących na rzadką chorobę zapalenia mięśni (ang. *myositis*) [8,12,18]. Jednak dokładna funkcja domeny WHEP i mechanizm jej działania w odniesieniu do CMT pozostają niewyjaśnione. Jedyną poszlakę stanowią badania z użyciem modelu muszki owocówki (*Drosophila melanogaster*) wykazujące, że usunięcie domeny WHEP niweluje toksyczność spowodowaną mutacją w GlyRS [4]. Naukowcy zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* wykluczyli także możliwości tworzenia agregatów lub

nieprawidłowego fałdowania zmutowanych białek aaRS jako rzekomych mechanizmów prowadzących do choroby. Zatem, najbardziej wiarygodną hipotezą, która łączyłaby występowanie mutacji w genach aaRS z fenotypem CMT, zdaje się być indukowanie mutacji rzutuujących na struktury przestrzenne białek aaRS, a co za tym idzie nabywanie przez nie zdolności do przyłączania dodatkowych molekuł, jak nadmieniono już wcześniej. Powyższą hipotezę potwierdziło dotychczas kilka badań skupionych na różnych mutantach GlyRS (mutGlyRS), które przyłączają bardzo istotne biologicznie białka. Do jednych z przyłączanych przez zmutowany GlyRS białek należy neuropilina (ang. *neuropilin*, Nrp). Jest to białko receptorowe obecne między innymi w neuronach ruchowych oraz komórkach śródbłonna, gdzie pełni funkcje regulatorowe przyłączając się do semaforyn oraz czynnika wzrostu naczyń VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*). Efekty blokowania wiązania Nrp do semaforyn przez mutGlyRS nie zostały jeszcze wyjaśnione molekularnie, jednak wskazano, że przyłączenie się zmutowanego GlyRS wyklucza jednoczesne wiązanie Nrp do VEGF, co skutkuje degeneracją neuronów ruchowych. Powyższą obserwację poczyniono w komórkach limfocytów pochodzących od pacjenta z CMT2D, a następnie potwierdzono ją w tkance nerwowej pochodzącej z heterozygotycznego modelu mysiego CMT2D [6]. Ponadto wykazano, że mutGlyRS przyłączając się do deacetylazy HDAC6 są w stanie podwyższać jej aktywność enzymatyczną. Prowadzi to do obniżonego poziomu acetylacji α -tubuliny, która z kolei jest istotna dla przyłączania się białek motorycznych do mikrotubul – filamentów tworzących ścieżki transportu dla czynników niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórek nerwowych [11]. Dobrze poznana jest również deaktywacja enzymu kinazy receptora tropomiozynowego (ang. *Tropomyosin receptor kinase*, Trk), zachodząca w wyniku jej wiązania z mutGlyRS. Trk to enzym uczestniczący w szlaku nowotworzenia i różnicowania neuronów czuciowych, zatem zahamowanie jego aktywności prowadzi do ograniczenia powyższych procesów [16]. Z kolei niedawne badania nad proteomem pacjentów z mutacją w AlaRS wykazały znaczne podwyższenie ilości białek aktywnych podczas odpowiedzi immunologicznej na chroniczne stany zapalne, między innymi kaspazy 8 (ang. *caspase-8*, CASP8) i białka C3 (ang. *complement component C3*) oraz, co ciekawe, białek mitochondrialnych biorących udział w cyklu Krebsa [7]. Jednakże w badaniach tych brakuje wykazania bezpośredniej roli wymienionych białek w patogenezie CMT. Odchodząc już od badań nad aaRS w kontekście CMT, warto nadmienić niedawne doniesienia o roli aaRS w infekcji SARS-CoV-2. Wykazano, że mitochondrialne aaRS łączą się podczas infekcji z białkami wirusa i ulegają fosforylacji, co wskazywałoby na ich zaangażowanie w odpowiedź immunologiczną [2]. Obserwacja, która potwierdzałaby udział aaRS w regulacji odpowiedzi immunologicznej to produkcja swoistych przeciwciał skierowanych na aaRS, które prowadzą do tzw. zespołu anty-syntetaz (ang. *anti-synthetase syndrome*, ASSD) objawiającego się głównie zapaleniem skórno-mięśniowym [3].

PODSUMOWANIE

Pomimo powiązania fenotypu CMT z mutacjami w aaRS już dwie dekady temu, dokładne mechanizmy molekularne,

które tłumaczyłyby przyczyny występowania tej dziedzicznej polineuropatii, nie są bardzo dobrze poznane. Stąd też brak możliwości leczenia przyczynowego CMT, który dotyczy również patogennych mutacji w pozostałych genach. Jest ono istotne, ponieważ neurodegeneracyjne podłoże choroby znacznie wpływa na pogarszanie się jakości życia pacjentów wraz z upływem czasu. Niestety, CMT jako choroba rzadka nie stanowi obecnie atrakcyjnego celu badań klinicznych. Aktualnie na świecie zarejestrowanych, aktywnych badań klinicznych związanych z CMT jest 19, a żadna z nich nie jest oparta na terapiach celowanych w aaRS [24]. Jednakże spektakularne postępy w technikach biologii molekularnej oraz w tworzeniu narzędzi bioinformatycznych, które przewidują struktury przestrzenne molekuł i miejsce ich wiązań, a także prace nad bezpiecznymi terapiami genowymi niosą ze sobą nadzieję na „złapanie” i „ujarzmienie” do tej pory nieuchwytnego, kolorowego motyla, jakim są wciąż zagadkowe, niekanoniczne funkcje aaRS.

PIŚMIENNICTWO

- Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, Jordanova A, Kremensky I, Christodoulou K, Middleton LT, Sivakumar K, Ionasescu V, Funalot B, Vance JM, Goldfarb LG, Fischbeck KH, Green ED (2003) Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* 72: 1293-1299
- Feng Y, Tang K, Lai Q, Liang J, Feng M, Zhou ZW, Cui H, Du X, Zhang H, Sun L (2021) The Landscape of Aminoacyl-tRNA Synthetases Involved in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Front Physiol* 12: 818297
- Galindo-Feria AS, Notarnicola A, Lundberg IE, Horuluoglu B (2022) Aminoacyl-tRNA Synthetases: On Anti-Synthetase Syndrome and Beyond. *Front Immunol* 13: 866087
- Grice SJ, Sleight JN, Motley WW, Liu JL, Burgess RW, Talbot K, Cader MZ (2015) Dominant, toxic gain-of-function mutations in gars lead to non-cell autonomous neuropathology. *Hum Mol Genet* 24: 4397-4406
- Guo M, Schimmel P, Yang XL (2010) Functional expansion of human tRNA synthetases achieved by structural inventions. *FEBS Lett* 584: 434-442
- He W, Bai G, Zhou H, Wei N, White NM, Lauer J, Liu H, Shi Y, Dumitru CD, Lettieri K, Shubayev V, Jordanova A, Guergueltcheva V, Griffin PR, Burgess RW, Pfaff SL, Yang XL (2015) CMT2D neuropathy is linked to the neomorphic binding activity of glycyl-tRNA synthetase. *Nature* 526: 710-714
- Hoyer H, Busk OL, Esbensen QY, Rosby O, Hilmarsen HT, Russell MB, Nyman TA, Braathen GJ, Nilsen HL (2022) Clinical characteristics and proteome modifications in two Charcot-Marie-Tooth families with the AARS1 Arg326Trp mutation. *BMC Neurol* 22: 299
- Jia J, Arif A, Ray PS, Fox PL (2008) WHEP domains direct noncanonical function of glutamyl-Prolyl tRNA synthetase in translational control of gene expression. *Mol Cell* 29: 679-690
- Kaiser F, Krautwurst S, Salentin S, Haupt VJ, Leberecht C, Bittrich S, Labudde D, Schroeder M (2020) The structural basis of the genetic code: amino acid recognition by aminoacyl-tRNA synthetases. *Sci Rep* 10: 12647
- Laura M, Pipis M, Rossor AM, Reilly MM (2019) Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders: an evolving landscape. *Curr Opin Neurol* 32: 641-650
- Mo Z, Zhao X, Liu H, Hu Q, Chen XQ, Pham J, Wei N, Liu Z, Zhou J, Burgess RW, Pfaff SL, Caskey CT, Wu C, Bai G, Yang XL (2018) Aberrant GlyRS-HDAC6 interaction linked to axonal transport deficits in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nat Commun* 9: 1007
- Mukhopadhyay R, Jia J, Arif A, Ray PS, Fox PL (2009) The GAIT system: a gatekeeper of inflammatory gene expression. *Trends Biochem Sci* 34: 324-331
- Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM (2019) Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Neurol* 15: 644-656
- Rossor AM, Tomaselli PJ, Reilly MM (2016) Recent advances in the genetic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 29: 537-548
- Schimmel P (2020) The endless frontier of tRNA synthetases. *Enzymes* 48: 1-10
- Sleight JN, Dawes JM, West SJ, Wei N, Spaulding EL, Gomez-Martin A, Zhang Q, Burgess RW, Cader MZ, Talbot K, Yang XL, Bennett DL, Schiavo G (2017) Trk receptor signaling and sensory neuron fate are perturbed in human neuropathy caused by Gars mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114: E3324-E3333
- Turvey AK, Horvath GA, Cavalcanti ARO (2022) Aminoacyl-tRNA synthetases in human health and disease. *Front Physiol* 13: 1029218
- Wakasugi K, Slike BM, Hood J, Otani A, Ewalt KL, Friedlander M, Cheresch DA, Schimmel P (2002) A human aminoacyl-tRNA synthetase as a regulator of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 173-177
- Wei N, Zhang Q, Yang XL (2019) Neurodegenerative Charcot-Marie-Tooth disease as a case study to decipher novel functions of aminoacyl-tRNA synthetases. *J Biol Chem* 294: 5321-5339
- Xu X, Shi Y, Zhang HM, Swindell EC, Marshall AG, Guo M, Kishi S, Yang XL (2012) Unique domain appended to vertebrate tRNA synthetase is essential for vascular development. *Nat Commun* 3: 681
- Yang XL (2013) Structural disorder in expanding the functionome of aminoacyl-tRNA synthetases. *Chem Biol* 20: 1093-1099
- Yoshimura A, Yuan JH, Hashiguchi A, Ando M, Higuchi Y, Nakamura T, Okamoto Y, Nakagawa M, Takashima H (2019) Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90: 195-202
- Zhang H, Zhou ZW, Sun L (2021) Aminoacyl-tRNA synthetases in Charcot-Marie-Tooth disease: A gain or a loss? *J Neurochem* 157: 351-369
- www.clinicaltrials.gov

Searching for non-canonical functions of aminoacyl-tRNA synthases based on mutations carried by Charcot-Marie-Tooth patients

Julia O. Misiorek✉

Department of Molecular Neurooncology, Institute of Bioorganic Chemistry Polish Academy of Sciences, Poznań

✉corresponding author:jmisiorek@man.poznan.pl

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, aminoacyl-tRNA synthases, non-canonical functions, molecular pathogenesis

ABSTRACT

Charcot-Marie-Tooth (CMT) is a genetic, incurable neurodegenerative disease which etiology is linked to mutations in almost hundred different genes. The disease affects peripheral nerves which control muscle work and their myelin sheath resulting in progressive muscular dystrophy. The most remarkable genes which mutations are associated with CMT phenotype, are genes encoding aminoacyl-tRNA synthases (aaRS). These proteins are enzymes which common role is to catalyze the reaction of amino acids transfer into tRNA molecules and thereby, to participate in translation of genetic code into the language of proteins. aaRS have been gaining new functions resulting from the mutations acquired in the course of evolution. These functions remain unidentified, despite unraveling the binding partners of aaRS. However, the ongoing molecular studies, which focus on mutations carried by CMT patients and model organisms, bring the researchers closer to unravel the novel functions of aaRS and their potential key role in CMT pathogenesis.

