

DOI: 10.13376/j.cbls/2016055

文章编号: 1004-0374(2016)04-0436-06

氨基酰-tRNA合成酶的胞外功能

阮志荣^{1,2}, 王恩多^{1,2,3*}

(1 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, 分子细胞科学卓越创新中心, 分子生物学国家重点实验室, 上海 200031; 2 中国科学院大学, 北京 100049; 3 上海科技大学, 上海 200031)

摘要: 氨基酰-tRNA合成酶 (aminoacyl-tRNA synthetase, aaRS) 的经典功能是为蛋白质的生物合成提供原料。越来越多的证据表明, 多种 aaRS 可以分泌到细胞外, 以细胞分子的形式调控细胞乃至生物体的功能, 参与和影响某些疾病的发生。分泌型 aaRS 的功能形式存在三种: 全长形式、水解后的短形式和疾病相关突变体。分泌型 aaRS 可以调控多种靶细胞, 包括内皮细胞、免疫细胞和神经细胞。随着研究的不断深入, 将丰富人们对 aaRS 分泌过程、功能机制和在人类疾病中的潜在作用的认识。拟从氨基酰-tRNA合成酶作为胞外细胞分子的角度, 简要介绍已报道的分泌型 aaRS, 其参与调节靶细胞的机制以及影响疾病发生的机理。

关键词: 分泌型氨基酰-tRNA合成酶; 细胞因子; 受体; 调控机制

中图分类号: Q559 文献标志码: A

Extracellular function of aminoacyl-tRNA synthetase

RUAN Zhi-Rong^{1,2}, WANG En-Duo^{1,2,3*}

(1 State Key Laboratory of Molecular Biology, Chinese Academy of Sciences Center for Excellence in Molecular Cell Science, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3 ShanghaiTech University, Shanghai 200031, China)

Abstract: Canonical function of aminoacyl-tRNA synthetase (aaRS) is providing materials for protein biosynthesis. Emerging evidence shows that several aaRS can be secreted as extracellular cytokines, which further regulate cellular and organismal functions, and participate in the etiology of specific diseases. The functional form of secreted aaRS could be divided into three types: the whole molecules, proteolytic fragments and disease-associated mutants. Secreted aaRS could regulate a broad range of target cells including endothelial, immune cells and neuron cells. The ongoing investigations will provide us a more detailed picture of the process of aaRS secretion, their physiological function and potential roles in causing diseases. Herein, the identification of secreted aaRS, their intracellular regulatory mechanisms and pathological implications will be summarized.

Key words: secreted aminoacyl-tRNA synthetase; cytokine; receptor; regulatory mechanism

氨基酰-tRNA合成酶 (aminoacyl-tRNA synthetase, aaRS) 在生物体内普遍存在, 是生物体正常的新陈代谢必不可少的一类酶。它们催化氨基酸与相应的tRNA形成氨基酰-tRNA, 为蛋白质的翻译提供原料^[1]。氨基酰-tRNA合成酶精确地催化含三联反密码子的tRNA和对应氨基酸之间的酯化反应, 从而保证了生物体遗传信息的准确传递^[2]。本文以氨基酸的英文三字母代码后缀“RS”表示某种氨基酰-tRNA合成酶, 如酪氨酰-tRNA合成酶用TyrRS

表示。在人细胞中存在着19个胞质aaRS, 负责催化20种氨基酸在对应的tRNA 3'端的氨基酰化, 包括一个双功能的Glu-ProRS, 负责催化tRNA^{Glu}的谷氨酰化和tRNA^{P^{ro}}的脯氨酰化。Glu-ProRS、IleRS、LeuRS、MetRS、GlnRS、LysRS、ArgRS、AspRS

收稿日期: 2016-03-22

基金项目: 国家重大科学研究计划(2012CB911001)

*通信作者: E-mail: edwang@sibs.ac.cn; Tel: 021-54921241

和三种非酶蛋白质辅助因子 p18、p38 和 p43, 在人和其他哺乳动物细胞中形成一个多氨基酰-tRNA合成酶复合物 (multi-tRNA synthetase complex, MSC)^[3]。

除高度保守的经典功能外, aaRS 在高等真核生物中参与了多种非经典功能, 如转录调控、血管生成、肿瘤发生、炎症反应等^[4-5]。其中 aaRS 以胞外细胞因子的形式参与调节新陈代谢是 aaRS 重要的非经典功能。目前已报道 TyrRS^[6]、ThrRS^[7]、TrpRS^[8]、GlyRS^[9]、LysRS^[10] 5 个 aaRS 和 1 个 MSC 中的辅助因子 p43^[11] 可以被分泌到细胞外。这些胞外 aaRS 的发现揭示 aaRS 是细胞因子的新成员, 可能在细胞外发挥着重要的功能和维持细胞的正常生理功能。

研究表明, 细胞因子主要通过结合靶细胞膜表面的受体, 将调控信号传递到细胞内, 最后调节广泛多样的生物学功能。目前, 对免疫细胞分泌的细胞因子的调控机制研究得比较清楚。如单核细胞和淋巴细胞产生的干扰素结合 II 类细胞因子受体的胞外类免疫球蛋白结构域, 活化 II 类细胞因子受体的胞内酪氨酸激酶结构域, 激活 Janus 激酶相关免疫应答, 最后清除宿主细胞的病原物^[12]。因此, 了解分泌型 aaRS 的产生、其受体的结构和功能对于深入研究分泌型 aaRS 的生物学功能必不可少。本文将介绍分泌型 aaRS 产生的规律, 已鉴定得到的相关受体和通过受体调控细胞和生物体的生理及病理功能。

1 TyrRS的胞外功能

TyrRS 是第一个被报道的分泌型 aaRS。动物细胞中 TyrRS 的一级结构的 N-端含 α -趋化因子氨基酸模序 Glu-Leu-Arg (ELR), C-端含内皮-单核细胞激活多肽 II 结构域 (endothelial-monocyte activating polypeptide-2, EMAP II)^[6]。在如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的凋亡信号刺激下, 白细胞和内皮细胞可以分泌 TyrRS。分泌的全长 TyrRS 随后被白细胞弹性蛋白酶水解生成两个多肽片段, 即 N-端含 ELR 模序的肽段 (命名为 mini-TyrRS) 和 C-端含 EMAP II 结构域的肽段 (命名为 EMAP II-TyrRS)。一方面, mini-TyrRS 结合免疫细胞的白细胞介素-8 受体 A (interleukin-8 receptor A, IL8-receptor A), 调节免疫细胞的迁移^[6,13] (图 1A)。另一方面, mini-TyrRS 结合血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR2), 促进内皮细胞的血管生成^[14] (图 1A)。

而且 mini-TyrRS 的 ELR 模序对其促进血管生成和免疫细胞迁移都是必需的^[6,14]。在果蝇中, 凋亡细胞会分泌 EMAP II-TyrRS, 随后 EMAP II-TyrRS 被血细胞识别, 活化磷酸肌醇-3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 通路, 激活免疫应答, 最后清除凋亡细胞^[15] (图 1A)。但是在血细胞中, 还没有鉴定出何种受体识别 EMAP II-TyrRS。

2 ThrRS的胞外功能

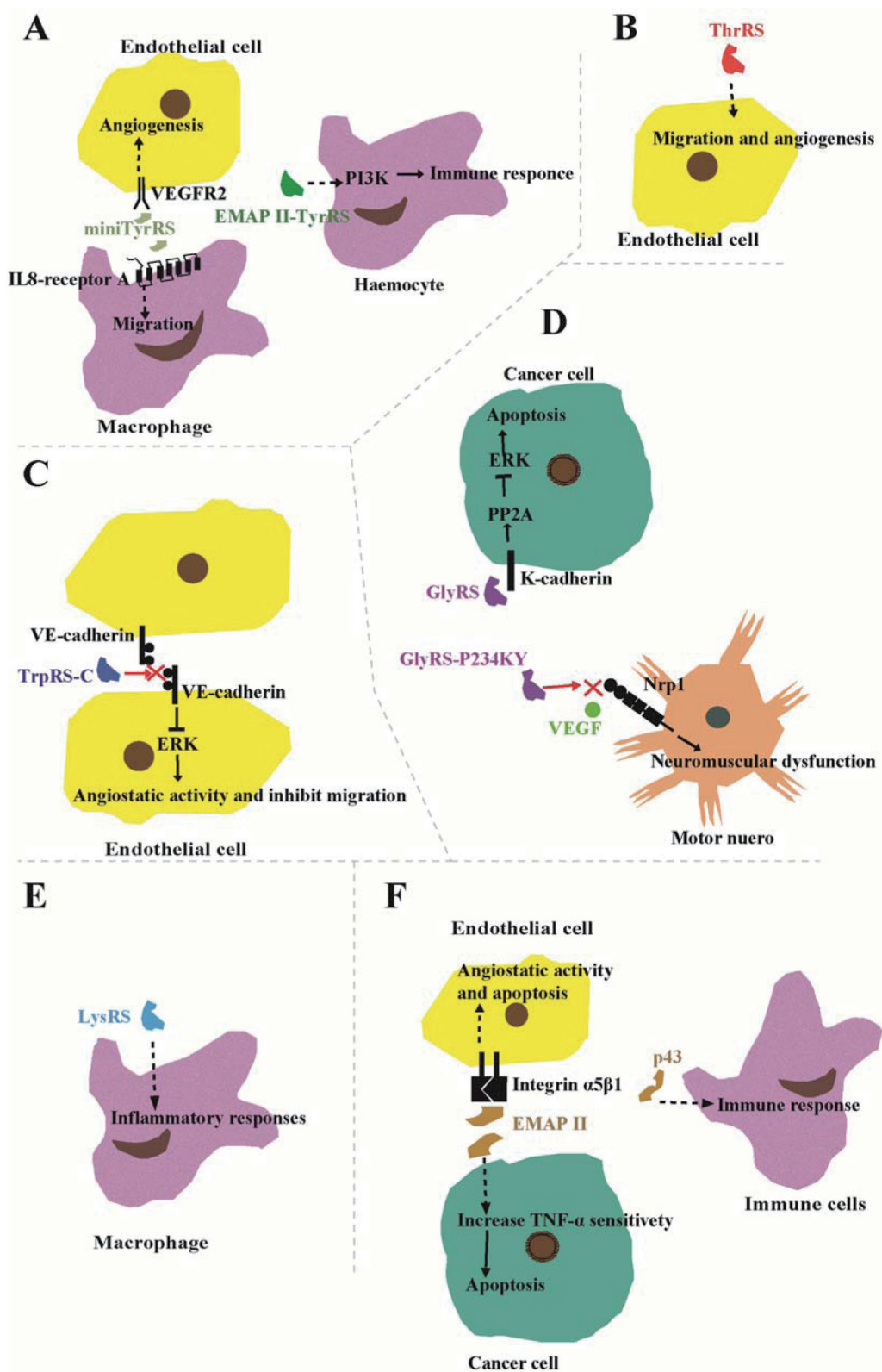
除 mini-TyrRS 外, 另一个氨基酰-tRNA 合成酶也具有促进血管生成的作用。血管内皮细胞在 TNF- α 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的刺激下可以分泌 ThrRS。分泌的 ThrRS 可以促进血管内皮细胞迁移和血管生成^[7] (图 1B)。但是, ThrRS 的作用机制是否也与 mini-TyrRS 相同, 即通过结合 VEGFR 来促进血管生成, 目前还有待进一步研究。

3 TrpRS的胞外功能

TrpRS 的 N 端包含空间结构为螺旋-转角-螺旋的 WHEP 结构域 (该结构域最初在 TrpRS、HisRS 和 Glu-ProRS 内发现, 故以 4 个对应的氨基酸英文单字母代码表示)。与 TyrRS 相同, 分泌的全长 TrpRS 也可以在胞外被白细胞弹性蛋白酶水解去除 N-端的 WHEP 结构域, 生成 C-端肽段 TrpRS-C^[8]。TrpRS-C 可以抑制 VEGF 的功能, 进而抑制血管生成。TrpRS 被水解去除 WHEP 结构域后, 暴露出 Trp 结合结构域, 该结构域能够结合血管内皮钙黏素 (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin) 的胞外结构域, 抑制血管生成^[16]。VE-cadherin 在内皮细胞中特异地表达, 在正常的血管发生中起着不可替代的作用。TrpRS-C 与 VE-cadherin 结合后, 抑制 VEGF 诱导的细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路, 最终抑制内皮细胞的迁移和血管发生^[16] (图 1C)。由于全长 TrpRS 的 Trp 结合结构域被 WHEP 结构域包裹在内部, TrpRS 不能与 VE-cadherin 结合, 因而不具有抑制血管生成的功能^[17-18]。

4 GlyRS的胞外功能

肿瘤细胞通过分泌 Fas 配体逃避免疫系统, 但是某些免疫细胞又可以识别肿瘤细胞分泌的 Fas 配体, 激活免疫反应^[19]。巨噬细胞识别肿瘤细胞产生的 Fas 配体后分泌 GlyRS。分泌型 GlyRS 能够



(A) mini-TyrRS结合VEGFR2促进血管生成，结合IL8-receptor A促进免疫细胞的移动。EMAP II-TyrRS激活PI3K通路，促进免疫应答。(B) ThrRS促进内皮细胞的迁移以及血管生成。(C) TrpRS-C破坏内皮细胞间的VE-cadherin连接，抑制血管生成。(D) GlyRS结合K-cadherin，释放PP2A抑制ERK通路，最后诱导肿瘤细胞凋亡。CMT致病突变体GlyRS-P234KY拮抗VEGF结合Nrp1，导致运动神经元功能障碍。(E) LysRS促进免疫细胞的炎症反应。(F) EMAP II既能结合整合素 $\alpha 5\beta 1$ 诱导内皮细胞凋亡，又能增加癌细胞的TNF- α 敏感性。分泌的p43促进免疫应答。

图1 氨基酰-tRNA合成酶的胞外功能和作用机制

结合多种肿瘤细胞的膜表面受体钙黏蛋白-K (K-cadherin)。GlyRS结合K-cadherin后释放磷酸酶-2A (phosphatase 2A, PP2A), PP2A去磷酸化ERK信号的相关蛋白质, 从而抑制肿瘤细胞的ERK通路, 诱导肿瘤细胞凋亡^[9](图1D)。

除细胞免疫的功能, 分泌型GlyRS还参与了哺乳动物神经性疾病的发生。GlyRS多个位点的突变会引发一种称为Charcot-Marie-Tooth (CMT)的神经性疾病, 症状为以四肢远端为主的进行性肌无力和肌萎缩, 以及感觉神经功能障碍^[20]。对小鼠致病突变体GlyRS-P234KY的研究表明, P234KY突变没有影响GlyRS的氨基酰化活力, 其致病性不能被野生型GlyRS拯救^[21-22]。最近的研究揭示, 在含GlyRS-P234KY突变基因的小鼠中, 运动神经元细胞可以分泌GlyRS-P234KY。GlyRS-P234KY的三维结构比野生酶更加松散, 使GlyRS-P234KY可以与其他蛋白质发生新的相互作用。GlyRS-P234KY竞争性地结合神经纤维轴突上的受体神经菌毛素-1 (neuropilin-1, Nrp1), 使Nrp1不能正常地结合VEGF, 导致运动神经元功能障碍, 最后引发小鼠的CMT病^[23](图1D)。野生型GlyRS的空间结构紧凑, 不能与Nrp1结合, 因此不会影响神经元的生理功能。

5 LysRS的胞外功能

肿瘤细胞, 如MCF-7细胞, 在TNF- α 的刺激下可以分泌LysRS。分泌的LysRS主要作用于免疫细胞, 如巨噬细胞和外周血单核细胞。LysRS活化促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 通路, 最后增强巨噬细胞产生TNF- α 和促进巨噬细胞迁移^[10](图1E)。这有助于清除炎症反应中局部坏死的细胞, 修复炎症组织。

6 MSC中辅助因子p43的胞外功能

1992年, 从三甲基胆蒽处理的纤维肉瘤细胞的培养物中发现一种新的细胞因子, 该细胞因子能够促进内皮细胞迁移和增强单核巨噬细胞和多形核粒细胞的前期炎症反应, 因此被命名为内皮-单核细胞激活多肽II (EMAP II)^[24]。后来的研究发现, EMAP II是由caspase-7水解p43后分泌到细胞外形成的^[11,25]。对EMAP II更深入的研究发现, EMAP II可以结合内皮细胞的膜受体整合素 $\alpha 5\beta 1$, 破坏内皮细胞之间分子黏附, 导致内皮细胞凋亡, 抑制血管的生成^[26](图1F)。EMAP II还可以上调肿瘤坏死因子受体超家族成员Fas, 下调Bcl-2的表达量。

Fas结合Fas配体后启动凋亡信号; Bcl-2抑制凋亡信号的转导。EMAP II通过调节Fas和Bcl-2有效地诱导癌细胞的凋亡^[27]。EMAP II诱导增加癌细胞中肿瘤坏死因子受体-1 (tumor necrosis factor receptor-1, TNFR1)的量, 提高癌细胞对TNF- α 的敏感性^[28](图1F)。癌细胞中TNFR1的量通常很低, 通过EMAP II和TNF- α 联合处理癌细胞, 提高癌细胞中TNFR1的量, 增强TNF- α 杀灭癌细胞的效率, 有效地诱导癌细胞的凋亡^[28]。在小鼠癌症模型的研究中发现, EMAP II以剂量依赖方式调控TNF- α 处理下癌组织的大小。EMAP II的浓度越高, TNF- α 处理后, 癌组织越小^[29]。

p43也可以分泌到细胞外, 激活巨噬细胞和单核细胞的免疫反应。一方面, p43活化PI3K-ERK信号通路诱导单核细胞中细胞黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)的表达, 增强单核细胞的细胞免疫黏附活性^[30]。另一方面, p43活化NF- κ B信号通路, 诱导巨噬细胞分泌白细胞介素-12, 增强辅助T细胞中的Th1细胞介导的细胞免疫应答^[31](图1F)。此外, p43诱导增强树突状细胞分泌细胞因子和呈递抗原的能力, 增强机体抗肿瘤免疫应答^[31]。在小鼠肿瘤模型中, p43有效减小肿瘤的大小^[32-33]。

7 小结与展望

aaRS作为一个参与蛋白质生物合成的功能保守的酶家族, 它的一些成员在高等真核生物中参与了多种非翻译的生理功能^[34]。近十几年来, 多种aaRS及其片段被报道具有不同的细胞因子功能, 是细胞外全新的、功能尚未阐明的调控分子。aaRS的三个特征使其成为细胞因子并获得新功能。第一, aaRS起源早, 存在于所有细胞中, 使aaRS具有时空优势成为细胞因子。第二, aaRS是管家酶类, 在漫长的进化中不易丢失aaRS获取的新功能。第三, aaRS在进化中不断获得新的结构域, 产生全新且多样的蛋白质相互作用, 最终使aaRS能够结合细胞表面受体, 发挥细胞外的调控功能。

对已报道6种分泌型aaRS及MSC辅助蛋白质因子的研究表明, 分泌型aaRS是通过结合细胞膜的表面受体, 激活细胞内的信号通路, 发挥生理调节功能。但是目前已报道的aaRS受体均为其他经典细胞因子的受体, 还没见aaRS的特异的受体被报道。目前似乎分泌型aaRS主要以增强或拮抗经典细胞因子的相关通路来发挥功能。一些aaRS

在胞外参与了免疫系统的活化, 说明分泌型 aaRS 的研究将会增进我们对细胞免疫的认识。

除 GlyRS 外, AlaRS、LysRS、TyrRS、HisRS 的突变也会引发神经性疾病的发生^[20,35-36], 目前它们的致病机理也没有被阐明。GlyRS-P234KY 分泌后结合神经受体, 引发神经细胞功能障碍, 导致 CMT 病^[23]。这 4 个 aaRS 的致病机理是否也与 GlyRS 突变体类似, 通过结合细胞膜表面的神经受体来影响神经细胞的功能? 分泌型 GlyRS 参与神经疾病的发生, 说明未来研究 aaRS 的致病机理也应该关注 aaRS 的胞外功能是否参与疾病发生。

目前分泌型 aaRS 的研究还有一些问题尚未解决, 例如: aaRS 受体是什么, 人细胞质中的 19 种 aaRS 和 3 种 MSC 蛋白质辅助因子是否均可被分泌, aaRS 通过何种信号通路调控细胞功能。但是不论如何, 已有的研究结果足以表明, aaRS 的细胞外功能与 aaRS 的细胞内的经典和非经典功能相同, 对于维持高等生物的细胞稳态平衡和生理代谢是不可或缺的。随着对 aaRS 细胞外功能的深入研究, 发现新的分泌型 aaRS 及其受体必将加深我们对分泌型 aaRS 产生的规律及其生理和病理功能的认识, 为寻找新的药物靶点和设计新的药物提供思路。

[参 考 文 献]

- [1] Ibba M, Söll D. Aminoacyl-tRNA synthesis. *Annu Rev Biochem*, 2000, 69: 617-50
- [2] Ling J, Reynolds N, Ibba M. Aminoacyl-tRNA synthesis and translational quality control. *Annu Rev Microbiol*, 2009, 63: 61-78
- [3] Mirande M, Le Corre D, Waller JP. A complex from cultured Chinese hamster ovary cells containing nine aminoacyl-tRNA synthetases. Thermolabile leucyl-tRNA synthetase from the tsH1 mutant cell line is an integral component of this complex. *Eur J Biochem*, 1985, 147: 281-9
- [4] Guo M, Schimmel P, Yang XL. Functional expansion of human tRNA synthetases achieved by structural inventions. *FEBS Lett*, 2010, 584: 434-42
- [5] Guo M, Yang XL, Schimmel P. New functions of aminoacyl-tRNA synthetases beyond translation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11: 668-74
- [6] Wakasugi K, Schimmel P. Two distinct cytokines released from a human aminoacyl-tRNA synthetase. *Science*, 1999, 284: 147-51
- [7] Williams TF, Miranda AC, Wilkinson B, et al. Secreted threonyl-tRNA synthetase stimulates endothelial cell migration and angiogenesis. *Sci Rep*, 2013, 3: 1317
- [8] Otani A, Slike BM, Dorrell MI, et al. A fragment of human TrpRS as a potent antagonist of ocular angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 178-83
- [9] Park MC, Kang T, Jin D, et al. Secreted human glycyl-tRNA synthetase implicated in defense against ERK-activated tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 640-7
- [10] Park SG, Kim HJ, Min YH, et al. Human lysyl-tRNA synthetase is secreted to trigger proinflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 6356-61
- [11] Ko YG, Park H, Kim T, et al. A cofactor of tRNA synthetase, p43, is secreted to up-regulate proinflammatory genes. *J Biol Chem*, 2001, 276: 23028-33
- [12] Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*, 2001, 357: 1777-89
- [13] Wakasugi K, Schimmel P. Highly differentiated motifs responsible for two cytokine activities of a split human tRNA synthetase. *J Biol Chem*, 1999, 274: 23155-9
- [14] Greenberg Y, King M, Kiosses WB, et al. The novel fragment of tyrosyl tRNA synthetase, mini-TyrRS, is secreted to induce an angiogenic response in endothelial cells. *FASEB J*, 2008, 22: 1597-605
- [15] Casas-Tinto S, Lolo FN, Moreno E. Active JNK-dependent secretion of *Drosophila* tyrosyl-tRNA synthetase by loser cells recruits haemocytes during cell competition. *Nat Commun*, 2015, 6: 10022
- [16] Tzima E, Reader JS, Irani-Tehrani M, et al. VE-cadherin links tRNA synthetase cytokine to anti-angiogenic function. *J Biol Chem*, 2005, 280: 2405-8
- [17] Yang XL, Guo M, Kapoor M, et al. Functional and crystal structure analysis of active site adaptations of a potent anti-angiogenic human tRNA synthetase. *Structure*, 2007, 15: 793-805
- [18] Zhou Q, Kapoor M, Guo M, et al. Orthogonal use of a human tRNA synthetase active site to achieve multifunctionality. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17: 57-61
- [19] Igney FH, Krammer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol*, 2002, 71: 907-20
- [20] Park SG, Schimmel P, Kim S. Aminoacyl tRNA synthetases and their connections to disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 11043-9
- [21] Seburn KL, Nangle LA, Cox GA, et al. An active dominant mutation of glycyl-tRNA synthetase causes neuropathy in a Charcot-Marie-Tooth 2D mouse model. *Neuron*, 2006, 51: 715-26
- [22] Grice SJ, Sleigh JN, Motley WW, et al. Dominant, toxic gain-of-function mutations in gars lead to non-cell autonomous neuropathology. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 4397-406
- [23] He W, Bai G, Zhou H, et al. CMT2D neuropathy is linked to the neomorphic binding activity of glycyl-tRNA synthetase. *Nature*, 2015, 526: 710-4
- [24] Kao J, Ryan J, Brett G, et al. Endothelial monocyte-activating polypeptide II. A novel tumor-derived polypeptide that activates host-response mechanisms. *J Biol Chem*, 1992, 267: 20239-47
- [25] Kao J, Houck K, Fan Y, et al. Characterization of a novel

- tumor-derived cytokine. Endothelial-monocyte activating polypeptide II. *J Biol Chem*, 1994, 269: 25106-19
- [26] Schwarz MA, Zheng H, Liu J, et al. Endothelial-monocyte activating polypeptide II alters fibronectin based endothelial cell adhesion and matrix assembly via alpha5 beta1 integrin. *Exp Cell Res*, 2005, 311: 229-39
- [27] Berger AC, Alexander HR, Wu PC, et al. Tumour necrosis factor receptor I (p55) is upregulated on endothelial cells by exposure to the tumour-derived cytokine endothelial monocyte-activating polypeptide II (EMAP-II). *Cytokine*, 2000, 12: 992-1000
- [28] Berger AC, Alexander HR, Tang G, et al. Endothelial monocyte activating polypeptide II induces endothelial cell apoptosis and may inhibit tumor angiogenesis. *Microvasc Res*, 2000, 60: 70-80
- [29] Kim Y, Shin J, Li R, et al. A novel anti-tumor cytokine contains an RNA binding motif present in aminoacyl-tRNA synthetases. *J Biol Chem*, 2000, 275: 27062-8
- [30] Park H, Park SG, Lee JW, et al. Monocyte cell adhesion induced by a human aminoacyl-tRNA synthetase-associated factor, p43: identification of the related adhesion molecules and signal pathways. *J Leukoc Biol*, 2002, 71: 223-30
- [31] Kim E, Kim SH, Kim S, et al. AIMP1/p43 protein induces the maturation of bone marrow-derived dendritic cells with T helper type 1-polarizing ability. *J Immunol*, 2008, 180: 2894-902
- [32] Kim TS, Lee BC, Kim E, et al. Gene transfer of AIMP1 and B7.1 into epitope-loaded, fibroblasts induces tumor-specific CTL immunity, and prolongs the survival period of tumor-bearing mice. *Vaccine*, 2008, 26: 5928-34
- [33] Han JM, Myung H, Kim S. Antitumor activity and pharmacokinetic properties of ARS-interacting multifunctional protein 1 (AIMP1/p43). *Cancer Lett*, 2010, 287: 157-64
- [34] Lee SW, Cho BH, Park SG, et al. Aminoacyl-tRNA synthetase complexes: beyond translation. *J Cell Sci*, 2004, 117: 3725-34
- [35] Yao P, Fox PL. Aminoacyl-tRNA synthetases in medicine and disease. *EMBO Mol Med*, 2013, 5: 332-43
- [36] Vester A, Velez-Ruiz G, McLaughlin HM, et al. A loss-of-function variant in the human histidyl-tRNA synthetase (HARS) gene is neurotoxic *in vivo*. *Hum Mutat*, 2013, 34: 191-9