

# 氨酰-tRNA 合成酶的进化差异

唐素妮<sup>1,2</sup>, 黄京飞<sup>1,3,\*</sup>

(1. 中国科学院昆明动物研究所 细胞与分子进化重点实验室, 云南 昆明 650223;

2. 中国科学院研究生院, 北京 100049; 3. 云南省畜禽分子生物学重点实验室, 云南 昆明 650223)

**摘要:** 大量研究显示, 细菌与真核生物中的许多氨酰-tRNA 合成酶(aaRS)在一些细菌与真核生物中的基因进化机制与模式、氨酰化途径和结构与功能的进化模式等方面往往有着明显的差异。通过对这些差异的深入研究, 对于理解蛋白质的结构与功能的进化将是非常有帮助的。虽然造成这些差异的机制目前仍不清楚, 但是, 所有的这些差异似乎提示, 在细菌与真核生物的一些基本生命活动过程中的某些方面, 可能还存在着目前尚未被人们所认识到的较大差异。

**关键词:** 氨酰-tRNA 合成酶; 结构域; 分子进化; 差异

中图分类号: Q523; Q349.5 文献标识码: A 文章编号: 0254-5853-(2007)05-0563-05

## Evolutionary Diversities of Aminoacyl-tRNA Synthetases

TANG Su-ni<sup>1,2</sup>, HUANG Jing-fei<sup>1,3,\*</sup>

(1. Key Laboratory of Cellular and Molecular Evolution, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223,

China; 2. Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3. Yunnan Key Laboratory of Molecular Biology of Domestic Animals, Kunming 650223, China)

**Abstract:** Studies show that the gene evolutionary mechanisms and modes, aminoacylation routes, and evolutionary mechanisms in structure and function of many aminoacyl-tRNA synthetases (aaRS), are diverse in some bacteria and eukaryotes. Thus, further studies on these diversities will be useful in understanding protein structural and functional evolution. Although the essential mechanism responsible for these diversities is not understood, these diversities suggest that certain aspects of the biological processes between bacteria and eukaryotes require further study.

**Key words:** Aminoacyl-tRNA synthetase; Domain; Molecular evolution; Diversity

蛋白质结构与功能的关系是分子生物学的基本问题之一, 从细菌到真核生物的进化过程中, 蛋白质的序列和结构都会有不同程度的变化, 随着这些变化, 蛋白质的功能也会发生程度不同的变化。然而, 蛋白质结构与功能在其分子进化中的这种变化关系是非常复杂的, 并非一成不变。研究表明, 蛋白质往往是以结构域为单位而独立进行演化和执行功能的, 但是, 许多天然蛋白质是由多个结构域所组成, 因此, 在多结构域蛋白质中的各个结构域既可具有独立的功能, 也可与其它结构域共同执行某种功能。通常, 具有类似结构和功能的同源结构域具有类似的进化机制, 而由同源的结构域组合

而成的蛋白质往往被认为是由功能类似或相同的“祖先”分子演化而来。

氨酰-tRNA 合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase, aaRS)是蛋白质合成过程中的一类重要蛋白, 通常 aaRS 至少包含一个催化核心结构域(catalytic central domain, CCD)和一个结合反密码子的结构域(anticodon-binding domain, ABD)(图 1)。根据 CCD 结构的不同, 存在于所有生命有机体中的 20 种常见 aaRS 被分为 I 类(aaRS-I)和 II 类(aaRS-II)(Martinis et al, 1999)。此外, 有的 aaRS 还具有结合 Zn 的结构域(Zn-domain)、插入结构域(insert domain)或校正结构域(editing domain)等。由于 aaRS 通常由多种不

收稿日期: 2007-05-16; 接受日期: 2007-08-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30470939; 30021004; 30623007)

\*通讯作者 (Corresponding author), E-mail: huangjf@mail.kiz.ac.cn

同的结构域构成,因此,各结构域的不同进化机制和模式导致了细菌和真核生物中 aaRS 进化的差异。目前,许多有关 aaRS 结构特点、作用机制及其进化规律的研究结果已被相继报道。本文通过综述细菌与真核生物 aaRS 基因进化机制与模式、氨酰化途径以及结构和功能进化方面的一些研究进展,就有关 aaRS 进化多样性的意义和目前研究所存在的问题进行了讨论,以期能对更进一步理解和认识蛋白质的结构、功能与进化之间的复杂关系有所启迪。

## 1 基因的进化机制与模式

通常认为,基因的复制、融合与交换(或基因水平转移)是改变基因组遗传信息的三种主要因素。在进化过程中,编码 aaRS 的基因同样经历了基因的复制、融合以及基因的转移等事件,这些事件在不同物种中甚至同一物种的不同 aaRS 之间频繁发生、交错进行,导致了细菌与真核生物中编码 aaRS 基因进化机制的差异。aaRS 基因的转移主要体现为结构域之间的转移,例如, I 类 LysRS(即 LysRS-I,存在于大多数古细菌及少数细菌中)与 GluRS 拥有由两个全  $\alpha$  螺旋结构域组成的结构类似的 ABD(图 1A);而 OB-fold 类型的 ABD(图 1B)则存在于 AsnRS、AspRS 和 II 类 LysRS(即 LysRS-II,存在于大多数细菌及所有真核生物中)中;在 II 类 aaRS 中,HisRS、ThrRS、ProRS 以及古细菌和真核生物 GlyRS 也都具有一个类似  $\alpha/\beta$  结构的 ABD,位于 CCD 之后,而大多数细菌 GlyRS 的 ABD 仍未确定(Siatecka et al,1998)。基因复制导致了细菌和真核生物中具有不同催化专一性的 aaRS 的形成,如,真核生物中的 AsnRS 可能是由古细菌 AspRS 基因复制的结果;而某些细菌的 GlnRS 则被认为是由真核生物 GluRS 通过基因复制和水平基因转移而来(Woese et al,2000)。通常真核生物拥有两套起源不同的 aaRS 核基因(*aarS*),分别编码线粒体和细胞质 aaRS,根据内共生理论,线粒体 aaRS 可能来源于  $\alpha$ -蛋白菌,然而最近的研究表明,除了来源于  $\alpha$ -蛋白菌之外,线粒体 aaRS 可能存在其它进化途径 (Brindefalk et al,2007)。在古老的线粒体基因组中,aaRS 的编码基因可能经历了基因丢失过程,少数 *aarS* 基因转移到了核内,而大多数则发生了丢失,其功能被古细菌起源的 *aarS* 基因所取代(Ribas de Pouplana &

Schimmel,2000)。例如,所有真核生物的 ValRS 都起源于细菌,但其线粒体中的 *valS* 基因很可能就是被古细菌的 *valS* 基因所取代(Hashimoto et al,1998)。与 ValRS 的进化模式不同,细胞质中的 AlaRS 是由真核生物线粒体中 *alaS* 基因进化而来的(Chihade et al,2000)。由于现今 aaRS 的编码基因是由其“祖先”基因通过多种进化方式交错而产生的,因此,如何从纷繁复杂的基因组信息中寻找能清晰解释这些进化事件的线索,仍是一个极具挑战性的课题。而通过分析细菌与真核生物中 aaRS 的进化事件,认识其基因的不同进化模式,对于理解 aaRS 结构与专一性将是非常有帮助的。

## 2 氨酰化途径

细菌和古细菌功能基因组的研究表明,并不是每一种生物中都需要全套的 20 种常见 aaRS 来合成氨酰-tRNA。虽然,某些细菌或古细菌的 aaRS 少于 20 种,但其中某些 aaRS 可具有多重功能,它们能够通过间接的途径合成氨酰-tRNA,从而使得细菌和古细菌中氨酰化途径变得多种多样(Ibba et al,2000)(图 2),而在真核生物中至今仍未发现有间接的氨酰化途径。例如,Gln 和 Asn 的合成可存在两种途径,间接的氨基酸合成途径可以弥补古细菌中 GlnRS 和 AsnRS 的缺乏。在抗辐射菌 *Deinococcus radiodurans* 中包含有两种 AspRS,其中 AspRS1 只能氨酰化 tRNA<sup>Asp</sup>,而 AspRS2 可氨酰化 tRNA<sup>Asp</sup> 和 tRNA<sup>Asn</sup>,并在 Asp-tRNA<sup>Asn</sup> 氨基转移酶(Asp-AdT)的催化下形成 Asn-tRNA<sup>Asn</sup>(Min et al,2002);Gln-tRNA<sup>Gln</sup> 的形成可由 GluRS 和 Glu-tRNA<sup>Gln</sup> 氨基转移酶(Glu-AdT)催化(Curnow et al,1998)。Asn 的直接生物合成由 AsnRS 与 AsnA 或 AsnB 负责,而 AsnA、AsnB 分别由 *asnA*、*asnB* 编码,*asnA* 基因最初是在某些致病菌中被发现,它们中的大多数也拥有 *asnB* 基因;大肠杆菌 AsnA 结构及其与古细菌/真核生物 AspRS 的序列相似性表明,*asnA* 是从 AspRS 基因(*aspS*)进化而来的;*asnB* 基因在某些蛋白菌和古细菌基因组中被发现,而在这些物种中未发现 AsnRS,此外,AsnB 与 AsnA 和 aaRS 之间的序列相似性都很低,它可能是在有机体分化为现代细胞类型之前就存在了(Min et al,2002)。在古细菌 *Methanococcus jannaschii* 和 *Methanobacterium thermoautotrophicum* 的基因组序列中并没有发现编

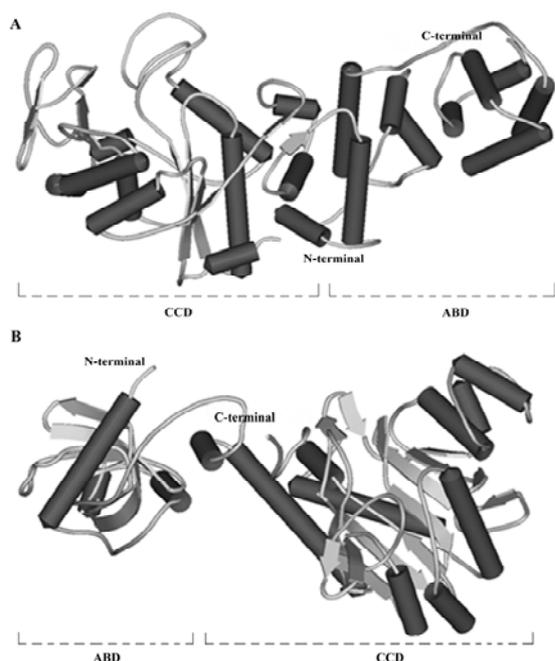


图 1 aaRS 的结构

Fig. 1 The structures of aaRS

(A): LysRS- I (LysRS- I); (B): LysRS- II (LysRS- II); CCD: 催化核心结构域(Catalytic central domain); ABD: 结合反密码子的结构域(Anticodon-binding domain)。

码 CysRS 的基因, 虽然 Cys-tRNA<sup>Cys</sup> 的整个形成机制仍不清楚, 但已有研究发现, Cys-tRNA<sup>Cys</sup> 的形成可由 ProRS 催化, 因此在这两种生物中, ProRS(即 ProCysRS)是一个具有双重功能的酶, 催化合成 Cys-tRNA<sup>Cys</sup> 和 Pro-tRNA<sup>Pro</sup>, 但不形成 Cys-tRNA<sup>Pro</sup> 或 Pro-tRNA<sup>Cys</sup>; 虽然 ProCysRS 具有双重底物特异性, 但是这两种氨酰-tRNA 的合成机制是不同的, 当 Pro 被活化并与 tRNA<sup>Pro</sup> 结合时, tRNA<sup>Cys</sup> 的结合可能由于硬脂酸障碍而被阻断, 而当 tRNA<sup>Cys</sup> 结合到酶上时, 只有 Cys 被活化, Pro 的活化则被阻断(Ruan et al, 2001)。第 21 种天然氨基酸——硒胱氨酸(selenocysteine, Sec)、第 22 种——吡咯赖氨酸(pyrrolysine, Pyl)与相应 tRNA 的结合也是通过一种相似的间接合成途径来完成的。Sec 合成的密码是 UGA, 所用的 tRNA 是与 Ser 所共用, Sec 能够插入到蛋白质序列中是靠 L-SerRS 的辅助, 先催化 L-Ser 与 tRNA 结合, 再将酯化后的 Sec 转移到 tRNA 上(Jameson & Diamond, 2004)。在某些古细菌中同时存在两种类型的 LysRS, 即 LysRS- I 和 LysRS- II, 这与吡咯赖氨酸的合成有关, 吡咯赖氨酸由终

止密码 UAG 编码, 在 tRNA<sup>Pyl</sup> 的氨酰化过程中, 只有 LysRS- I、LysRS- II 都与 tRNA<sup>Pyl</sup> 结合, 形成一个三聚体后, 才能有效的氨酰化 tRNA<sup>Pyl</sup>(Polycarpo et al, 2003)。值得注意的是, Sec-tRNA<sup>Sec</sup> 和 Pyl-tRNA<sup>Pyl</sup> 的间接合成过程中并没有发现氨基转移酶的作用, 或许这一过程本身就不需要氨基转移酶, 也可能是催化这一过程的酶仍未被发现。最新的研究又表明, Pyl-tRNA<sup>Pyl</sup> 的合成也存在直接途径, 由吡咯赖氨酰-tRNA 合成酶 (pyrrolysyl-tRNA synthetase, PylRS)催化(Polycarpo et al, 2004)。由于在细菌和真核生物中, 直接的氨酰化途径仍居主导地位, 而只有少数细菌或古细菌中 tRNA 的氨酰化可采用间接途径, 因此, 这可能是在细菌和古细菌复杂代谢途径的进化过程中, 催化直接途径的酶发生丢失或失去了功能, 只有间接途径保留下来。也有观点认为进化的趋势可能是基因的水平转移导致某些间接途径取代了直接途径(Min et al, 2002), 由于在细菌与真核生物 aaRS 基因的进化过程中存在着频繁的基因水平转移, 因此, 也应该存在着大量的间接途径, 而现在发现的可能只是其中的一小部分, 也许还有更多复杂的过程有待发现。

### 3 结构与功能的进化模式

aaRS 在蛋白质的生物合成中具有重要作用, 它可活化氨基酸并与相应的 tRNA 相结合。有观点认为, 早期的 aaRS 只具有一个结构域, 即 CCD, 而 ABD 是后来才附加到 CCD 的 N-末端或 C-末端上, 在新的结构域的辅助下, aaRS 的结构与功能变得多样化(Brevet et al, 2003)。在不同的物种中, 某一特定 aaRS 的结构和进化机制既可能相似, 也可能不同, 额外结构域的插入或缺失往往会使得一些 aaRS 的结构在细菌和真核生物中存在较大差异, 但它们仍可具有相同的功能和专一性。我们的研究显示, 在 PheRS 的进化过程中,  $\alpha$  亚基上的 CCD 基因 N-或 C-末端发生了基因融合, 而在真核生物  $\beta$  亚基中, 一些原先在细菌中编码 PheRS 结构域的基因已丢失, 而这种结构域的丢失并不影响 PheRS 的功能或活性(Lin & Huang, 2003)。我们通过对 GlyRS 的结构域与亚基的比较后发现, 二聚体和四聚体 GlyRS 具有结构类似的同源 CCD, 但是它们的 ABD 结构明显不同; 不过, 在从细菌到真核生物的进化中, 它们仍具有相同的功能, 但是酶的结构和催化机制

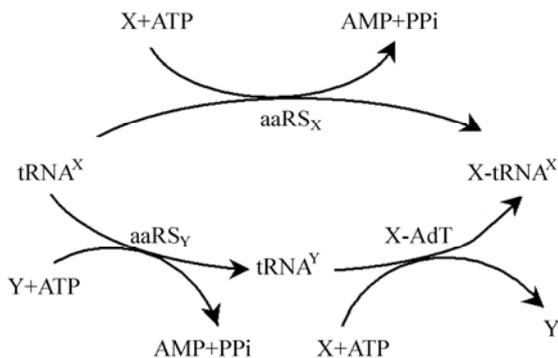


图2 tRNA 氨酰化过程中的直接途径与间接途径示意图  
Fig. 2 The direct and indirect routes of tRNA aminoacylation  
上方: 直接途径(The direct route); 下方: 间接途径(The indirect route);  
X,Y: 氨基酸(Amino acids); X-AdT: 氨基转移酶(Aminotransferase)。

已经发生了变化(Tang & Huang, 2005)。LysRS 不同于 PheRS 和 GlyRS, 它是由两类结构完全不同的酶组成(图 1), 即 LysRS-I 和 LysRS-II, LysRS-I 存在于大多数古细菌和少数细菌中, 而 LysRS-II 则存在于真核生物、大多数细菌及一些古细菌中; 虽然这两类 LysRS 缺乏结构和序列的相似性, 但它们都能识别相同的氨基酸和 tRNA(Ibba et al, 1999)。PheRS、GlyRS、LysRS 这三种酶体现了细菌与真核生物中 aaRS 结构差异与功能进化之间的复杂关系: 相同功能的蛋白质在细菌与真核生物中的结构可存在不同程度的差异, 既可能只有部分结构域同源, 也可能完全不同源, 但在细菌与真核生物中它们可以具有完全相同的功能和活性。此外, 在高等真核生物中有关 aaRS 间的相互作用和多酶复合体系的功能等方面的研究表明, 从昆虫到人类等的某些高等真核生物都具有一个多酶复合体 (multisynthetase complex, MSC), 其中包含有 9 种 aaRS: Glu-ProRS(融合的)、IleRS、LeuRS、MetRS、GlnRS、LysRS、ArgRS、AspRS 以及 3 种辅助蛋白 P43、P38、P18; 在 MSC 中, 真核生物中 aaRS 间的相互作用由专门的结构域调节, 包括富含 Lys 的 K 结构域、富含 Leu 的 L 结构域、重复的 R 结构域等(Francklyn et al, 2002), 但这些酶如何有效地协同氨酰化 tRNA, 目前仍不清楚。另外, aaRS 不仅与蛋白质的合成密切相关, 还参与多种生命活动, 包括 tRNA 的加工、RNA 的剪接、凋亡、转录及翻译调控等。在脉孢菌 *Neurospora crassa* 中, 线粒体 TyrRS 除了氨酰化 tRNA<sup>Tyr</sup> 外, 还可剪接蛋白质 I 类内含子, 这提示, RNA 剪接因子可能是由细胞内的 RNA 结合蛋白进

化而来的(Caprara et al, 1996)。AlaRS 可通过与其自身基因的转录起始位点的特异性结合来抑制其基因的转录, 而这种抑制作用又可通过提高氨基酸的浓度得到增强, 同时也调节了酶与 DNA 结合的紧密度(Putney & Schimmel, 1981)。人的 TyrRS 可分成具有不同细胞活性的两个结构域, C-端结构域可刺激产生肿瘤坏死因子  $\alpha$ , 而 N-端结构域可与内白细胞素 8A 型受体结合; 在细胞凋亡的早期, 分泌的 TyrRS 可作为细胞内信号转导器, 阻断转录并产生某些必需的细胞因子, 从而加速细胞的凋亡(Wakasugi & Schimmel, 1999)。由于细菌与真核生物中 aaRS 的编码基因经历了频繁的基因复制、融合以及基因转移等过程, 因此, 一旦其中某个结构域发生复制、转移或与其它结构域融合, 就有可能导致该结构域功能的改变。aaRS 除了基本的两个结构域(即 CCD 与 ABD)之外, 还包含有其它的结构域, 而这些结构域的组合共同决定着 aaRS 的功能, 于是, 多种结构域之间的不同组合可能是导致 aaRS 功能多样化的一个重要原因。

#### 4 展 望

目前, 对于 CCD 和 ABD 虽然已有较深入的研究, 但对其它结构域的研究较为缺乏, 而要真正理解 aaRS 的功能, 无疑还需要对 CCD 和 ABD 以外的其它结构域进行系统地研究。随着大量基因组测序的完成和蛋白质组学研究的开展, 深入理解和认识生命活动过程中蛋白质是如何行使其全部的生物学功能以及蛋白质结构与功能的关系, 将是一个更为严峻的挑战。通过对细菌与真核生物中 aaRS 在结构、功能及其进化方面差异的深入研究, 无疑对于理解蛋白质结构与功能的进化关系是有实质性帮助的。尽管目前对于 aaRS 的研究取得了一些较大的进展, 然而, 仍有许多疑问有待解决。其中一个关键问题是, 为什么细菌与真核生物中的某些 aaRS 在结构、进化机制以及氨酰化途径等方面均有较大的差异? 造成这种差异的本质是什么? 依据现有的研究方法和结果似乎还很难解释清楚, 因此, 除了需要引进其它学科的手段和技术外, 更为重要的可能是需要在有关蛋白质生物合成的基础理论和观念上有所突破。细菌与真核生物中的 aaRS 这些方面的差异, 似乎提示, 在细菌与真核生物的一些基本生命活动过程中的某些方面, 可能还存在

着目前尚未被人们所认识到的较大差异。

### 参考文献:

- Brevet A, Chen J, Commans S, Lazennec C, Blanquet S, Plateau P. 2003. Anticodon recognition in evolution: switching tRNA specificity of an aminoacyl-tRNA synthetase by site-directed peptide transplantation [J]. *J Biol Chem*, **278** (33): 30927-30935.
- Brindefalk B, Viklund J, Larsson D, Thollesson M, Andersson SG. 2007. Origin and evolution of the mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases [J]. *Mol Biol Evol*, **24**(3): 743-756.
- Caprara MG, Lehnert V, Lambowitz AM, Westhof E. 1996. A tyrosyl-tRNA synthetase recognizes a conserved tRNA-like structural motif in the group I intron catalytic core [J]. *Cell*, **87** (6): 1135-1145.
- Chihade JW, Brown JR, Schimmel PR, Ribas De Pouplana L. 2000. Origin of mitochondria in relation to evolutionary history of eukaryotic alanyl-tRNA synthetase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **97** (22): 12153-12157.
- Curnow AW, Tumbula DL, Pelaschier JT, Min B, Soll D. 1998. Glutamyl-tRNA(Gln) amidotransferase in *Deinococcus radiodurans* may be confined to asparagine biosynthesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **95** (22): 12838-12843.
- Francklyn C, Perona JJ, Puetz J, Hou YM. 2002. Aminoacyl-tRNA synthetases: versatile players in the changing theater of translation [J]. *RNA*, **8** (11): 1363-1372.
- Hashimoto T, Sanchez LB, Shirakura T, Muller M, Hasegawa M. 1998. Secondary absence of mitochondria in *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis* revealed by valyl-tRNA synthetase phylogeny [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **95** (12): 6860-6865.
- Ibba M, Becker HD, Stathopoulos C, Tumbula DL, Soll D. 2000. The adaptor hypothesis revisited [J]. *Trends Biochem Sci*, **25** (7): 311-316.
- Ibba M, Losey HC, Kawarabayasi Y, Kikuchi H, Bunjun S, Soll D. 1999. Substrate recognition by class I lysyl-tRNA synthetases: a molecular basis for gene displacement [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96** (2): 418-423.
- Jameson RR, Diamond AM. 2004. A regulatory role for Sec tRNA[Ser]Sec in selenoprotein synthesis [J]. *RNA*, **10** (7): 1142-1152.
- Lin J, Huang JF. 2003. Evolution of phenylalanyl-tRNA synthetase by domain losing [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **35** (12): 1061-1065. [林 军, 黄京飞. 2003. 苯丙氨酰-tRNA 合成酶的进化与结构域丢失. *生物化学与生物物理学报*, **35** (12): 1061-1065.]
- Martinis SA, Plateau P, Cavarelli J, Florentz C. 1999. Aminoacyl-tRNA synthetases: a new image for a classical family [J]. *Biochimie*, **81** (7): 683-700.
- Min B, Pelaschier JT, Graham DE, Tumbula-Hansen D, Soll D. 2002. Transfer RNA-dependent amino acid biosynthesis: an essential route to asparagine formation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **99** (5): 2678-2683.
- Polycarpo C, Ambrogelly A, Berube A, Winbush SM, McCloskey JA, Crain PF, Wood JL, Soll D. 2004. An aminoacyl-tRNA synthetase that specifically activates pyrrolysine [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **101** (34):12450-12454.
- Polycarpo C, Ambrogelly A, Ruan B, Tumbula-Hansen D, Ataide SF, Ishitani R, Yokoyama S, Nureki O, Ibba M, Soll D. 2003. Activation of the pyrrolysine suppressor tRNA requires formation of a ternary complex with class I and class II lysyl-tRNA synthetases [J]. *Mol Cell*, **12** (2): 287-294.
- Putney SD, Schimmel P. 1981. An aminoacyl tRNA synthetase binds to a specific DNA sequence and regulates its gene transcription [J]. *Nature*, **291** (5817): 632-635.
- Ribas de Pouplana L, Schimmel P. 2000. A view into the origin of life: aminoacyl-tRNA synthetases [J]. *Cell Mol Life Sci*, **57** (6): 865-870.
- Ruan B, Ahel I, Ambrogelly A, Becker HD, Bunjun S, Feng L, Tumbula-Hansen D, Ibba M, Korencic D, Kobayashi H, Jacquin-Becker C, Mejlhede N, Min B, Racznik G, Rinehart J, Stathopoulos C, Li T, Soll D. 2001. Genomics and the evolution of aminoacyl-tRNA synthesis [J]. *Acta Biochim Pol*, **48** (2): 313-321.
- Siatecka M, Rozek M, Barciszewski J, Mirande M. 1998. Modular evolution of the Glx-tRNA synthetase family—rooting of the evolutionary tree between the bacteria and archaea/eukarya branches[J]. *Eur J Biochem*, **256** (1): 80-87.
- Tang SN, Huang JF. 2005. Evolution of different oligomeric glycyl-tRNA synthetases [J]. *FEBS Lett*, **579** (6):1441-1445.
- Wakasugi K, Schimmel P. 1999. Two distinct cytokines released from a human aminoacyl-tRNA synthetase [J]. *Science*, **284** (5411): 147-151.
- Woese CR, Olsen GJ, Ibba M, Soll D. 2000. Aminoacyl-tRNA synthetases, the genetic code, and the evolutionary process [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, **64** (1): 202-236.