

氨酰-tRNA合成酶在恶性肿瘤中的研究进展

赵冠军, 张毅芳*

山东第一医科大学第二附属医院妇科, 山东 泰安

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

氨酰-tRNA合成酶(aminoacyl-tRNA synthetases, ARSs)是一类在进化上高度保守、广泛表达的必需酶, 主要催化特定氨基酸与同源转运RNA(tRNA)的连接, 保证蛋白质翻译的准确性。近年来研究表明, 部分ARSs除经典氨酰化功能外, 还可通过结构域介导的蛋白相互作用、细胞外分泌、氨基酸感应与信号转导等“非经典功能”参与肿瘤增殖、侵袭转移、免疫微环境重塑及治疗反应调控。本文综述了ARSs的分类与非经典功能, 并聚焦于肿瘤关键生物学过程的主线, 梳理了其在各类恶性肿瘤中的研究进展。在此基础上, 进一步总结了ARSs作为肿瘤诊断及预后标志物的潜在价值, 分析了靶向ARSs的干预策略, 以期为肿瘤机制探索与转化应用提供新思路。

关键词

氨酰-tRNA合成酶, 恶性肿瘤, 非经典功能, 肿瘤微环境, 靶向治疗

Advances in the Study of Aminoacyl-tRNA Synthetases in Malignant Tumors

Guanjun Zhao, Yifang Zhang*

Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

Aminoacyl-tRNA synthetases (ARSs) are a family of evolutionarily highly conserved and ubiquitously expressed essential enzymes. Their canonical function is to catalyze the ligation of specific amino

*通讯作者。

acids to their cognate transfer RNAs (tRNAs), thereby ensuring the fidelity of protein translation. However, accumulating evidence in recent years has revealed that beyond this classical aminoacylation function, certain ARSs participate in tumor proliferation, invasion and metastasis, immune microenvironment remodeling, and the modulation of therapeutic responses through “non-canonical functions”. These functions are mediated by mechanisms such as domain-mediated protein-protein interactions, extracellular secretion, amino acid sensing, and signal transduction. This review summarizes the classification and non-canonical functions of ARSs. Focusing on the principal processes of tumor biology, it synthesizes the research progress on ARSs across various malignant tumors. Furthermore, it evaluates the potential value of ARSs as diagnostic and prognostic biomarkers and analyzes intervention strategies targeting ARSs, aiming to provide novel insights for both fundamental cancer research and translational applications.

Keywords

Aminoacyl-tRNA Synthetases, Malignant Tumors, Non-Canonical Functions, Tumor Microenvironment, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

全球癌症统计数据显示, 恶性肿瘤的发病与死亡人数逐年升高, 已成为严重威胁人类健康的重大公共卫生问题。因其导致的疾病负担沉重, 恶性肿瘤目前仍是导致人群, 尤其是中青年群体过早死亡的首要原因之一, 对全球人口寿命延长构成了严峻挑战[1]。氨酰-tRNA 合成酶是蛋白质合成过程中不可或缺的关键酶, 负责在翻译起始前为 tRNA “装载” 对应氨基酸。典型的氨基酰化反应包括氨基酸活化与 tRNA 3'端酯化两步, 从而保证遗传信息被准确、稳定地转译[2]-[4]。根据亚细胞定位, 人体 ARSs 可分为细胞质型、线粒体型及双功能型; 同时按结构与催化位点特征可分为 I 类与 II 类。此外, 部分细胞质型 ARSs 可与多功能蛋白形成多 tRNA 合成酶复合体(multi-synthetase complex, MSC), 其中 ARS 相互作用多功能蛋白(aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional proteins, AIMP)既参与复合体装配, 也与多种信号通路存在联系[5] [6]。不可忽视的是, 越来越多证据提示 ARSs 并非仅是“管家分子” [7]-[12], 其表达异常、结构修饰或亚细胞转位可重塑细胞信号网络, 进而影响肿瘤发生发展, 并呈现一定的肿瘤类型特异性[13] [14]。因此, 基于机制主线系统梳理 ARSs 在恶性肿瘤中的作用, 有助于从翻译调控、代谢-信号耦联及免疫微环境等方面发掘新的生物标志物与治疗靶点[15]-[19]。

2. 氨酰-tRNA 合成酶的分类与非经典功能概述

根据功能定位, ARSs 可分为细胞质型与线粒体型两大类。线粒体型 ARSs 主要参与线粒体蛋白翻译与能量代谢维持, 其表达异常往往与代谢重编程、氧化应激及线粒体稳态失衡相关; 相关综述亦提示线粒体型 ARSs 与遗传病及肿瘤代谢密切相关[20]。细胞质型 ARSs 除参与细胞质翻译外, 还可能通过 MSC 解离、核转位或细胞外分泌等方式获得非经典功能[5]。从结构上看, 部分 ARSs 含有额外结构域(如 WHEP 结构域等[15] [17] [21]), 可介导与 RNA 或蛋白的特异性结合, 从而参与翻译后调控或信号转导[22]。在肿瘤背景下, 上述“结构-定位-互作”特征为 ARSs 介入细胞周期推进、迁移侵袭、免疫调控与药物反应提供了分子基础[6] [14]。

3. 氨酰-tRNA 合成酶在肿瘤中的作用机制

3.1. 增殖与细胞周期推进

氨酰-tRNA 合成酶是多条生长信号通路的耦联点。多项研究提示, 部分 ARSs 可通过 PI3K/AKT、AKT/mTOR、ERK/c-Myc 等经典通路促进肿瘤细胞增殖。然而, 关于这些“必需合成酶”如何从基础翻译机器转变为促癌信号调控子的上游触发机制, 目前尚缺乏系统解析。近年来研究显示, 这一非经典功能的激活可能与其表达上调、特定结构域暴露、亚细胞定位改变或翻译后修饰有关。例如, 胃癌研究显示 YARS 在肿瘤组织中表达升高, 且可激活 PI3K/AKT 信号, 促进肿瘤进展, 并与预后不良相关[23]。该研究进一步通过分析 TCGA 及独立胃癌队列数据探索了 YARS 表达上调的上游调控机制, 发现 YARS 的 mRNA 及蛋白水平在 EGFR 扩增的患者中显著升高, 体外实验证实, 过表达 EGFR 可上调 YARS 蛋白水平, 而抑制 STAT1 则可下调 YARS 表达, 提示 EGFR-STAT1 信号轴可能作为上游调控因素驱动 YARS 的转录上调, 从而使其获得促癌功能。在另一项胃癌研究中, Fang 等探讨了异亮氨酰-tRNA 合成酶(IARS2)的功能。该研究通过慢病毒介导的 shRNA 在 AGS 细胞中敲低 IARS2 表达, 发现 IARS2 敲低可显著抑制细胞增殖与集落形成能力, 并诱导 G2/M 期细胞周期阻滞。为探索其机制, 研究者采用 PathScan 抗体阵列检测了细胞周期与凋亡相关蛋白的磷酸化及剪切水平变化, 结果显示, IARS2 敲低后, p-Smad2、p-SAPK/JNK、cleaved Caspase-7 及 p-TAK1 表达水平显著下降, 而 p-p53(Ser15)及 cleaved PARP 表达水平显著升高, 这些结果表明 IARS2 可能通过调控 TGF- β /Smad、SAPK/JNK 及 p53 等多条信号通路参与胃癌细胞周期进程与存活调控。然而, 该研究对 IARS2 本身如何获得促癌功能的上游机制探讨较为有限[24]。在非小细胞肺癌中, IARS2 的上调与肿瘤细胞活性增强相关, 沉默 IARS2 可降低 AKT 与 mTOR 磷酸化水平, 提示其可能通过 AKT/mTOR 轴推动肿瘤发生[25]。此外, 肺腺癌中 DARS2 上调可通过 ERK/c-Myc 通路促进细胞增殖、侵袭与转移[26]。另有研究报道线粒体 TARS2 在肺腺癌中高表达, 敲低 TARS2 可抑制细胞增殖并诱导凋亡, 提示线粒体翻译相关 ARSs 亦可能参与肿瘤生长调控[27]。由此可见, ARSs 在生长信号网络中可能承担“代谢-翻译-信号”耦联节点的角色, 值得进一步从肿瘤类型与分子背景层面加以分层验证。

3.2. 代谢重编程与线粒体稳态

线粒体型 ARSs 异常表达常伴随肿瘤细胞能量代谢改变与线粒体稳态失衡。已有综述对线粒体型 ARSs 与疾病、代谢适应及肿瘤进展的关联进行了系统总结[3] [20]。在胃癌中, DARS2 被筛选确定为候选靶点, 研究表明其可能通过影响 MAPK-ERK 相关信号抑制肿瘤生长, 提示线粒体相关 ARSs 具备转化潜力[28]。在肝细胞癌中, 乙型肝炎病毒相关研究提示 NFAT5 可直接调控 DARS2 转录, HBV 通过 miR-30e-5p/MAPK/NFAT5 轴上调 DARS2, 促进细胞周期进程并抑制凋亡, 从而推动肝癌发生[29]。值得注意的是, 近期研究揭示 AARS1 可作为乳酸“感受器”并具有乳酰基转移酶活性, 能够介导关键蛋白的乳酰化修饰, 从而将糖酵解产生的乳酸信号转化为促肿瘤效应[30]。在胃癌中, 亦有研究报道 AARS1 可通过影响 Hippo/YAP 相关信号形成正反馈, 促进肿瘤细胞生长[31]。上述证据揭示了 ARSs 在经典代谢功能之外的新功能, 其可能通过参与蛋白质翻译后修饰及信号级联反应, 架起代谢重编程、表观调控改变与肿瘤生物学行为之间的桥梁。

3.3. 肿瘤微环境与免疫调控

氨酰-tRNA 合成酶在肿瘤中可能参与外泌体分泌、免疫细胞极化与免疫逃逸过程。MSC 成员的解离与细胞外分泌是 ARSs 获得免疫相关非经典功能的重要形式。已有研究从“MSC 释放-定位重塑-信号转导”的角度对其机制进行总结概括[11] [12]。研究显示, Caspase-8 可通过切割使 KRS 暴露 PDZ 结合

基序, Syntenin 与其结合后促进 KRS 经外泌体分泌并从 MSC 中解离[32]。含 KRS 的肿瘤外泌体可诱导巨噬细胞迁移, 进而影响微环境[32]。进一步的结肠癌研究提示, KRS 在 S207 位点磷酸化后可发生核转位, 核内 KRS 通过激活 MiTF 诱导 GAS6 转录, 促进邻近巨噬细胞 M2 极化; M2 巨噬细胞及癌相关成纤维细胞随后分泌多种促转移因子与基质成分, 最终重塑肿瘤微环境并加剧转移[33]。此外, 免疫细胞自身的 ARSs 表达也可能参与免疫逃逸过程, 例如 LARS2 高表达的 B 细胞被报道与结直肠癌免疫逃逸相关[34]。在膀胱癌中, 亦有研究提示 DARS2 与免疫浸润相关并具有预后提示意义, 提示线粒体相关 ARSs 可能通过免疫微环境影响肿瘤结局[35]。因此, 从“肿瘤细胞 - 免疫细胞 - 基质细胞”互作视角解析 ARSs 的非经典功能, 有助于理解其在肿瘤细胞转移与免疫治疗反应差异中的潜在作用。

3.4. 侵袭转移与血管生成相关过程

除通过微环境间接促进转移外, 部分 ARSs 还可直接影响肿瘤细胞迁移侵袭。在胃癌中, EPRS 被证实可与 SCYL2 相互作用, 增强 WNT/GSK-3 β / β -catenin 信号通路活化, 从而促进肿瘤进展[36]。在肺腺癌中, DARS2 通过 ERK/c-Myc 轴促进侵袭与转移表型亦支持其参与转移相关通路[26]。同时, 外泌体 KRS 介导的 M2 极化与层粘连蛋白等基质成分增加, 提示“ARSs-免疫极化 - 基质重塑”可能是推动转移的关键[33]。在卵巢癌中, TARS 过表达与血管生成标志物及疾病进展相关, 提示 ARSs 亦可能通过影响血管生成参与肿瘤进展[37]。

3.5. 治疗反应与耐药

在结直肠癌中, 敲低线粒体 YARS2 可抑制肿瘤细胞增殖与迁移, 并提高对 5-氟尿嘧啶(5-FU)的敏感性, 提示其可能与化疗耐药相关[38]。在胃癌中, YARS 除促进肿瘤进展外, 还被报道与 PARP 抑制剂反应相关, 其机制可能与 PI3K/AKT 信号介导的存活优势有关[23]。在乳腺癌中, YARS 可用于预测新辅助化疗反应, 且靶向坏死体复合物的联合策略在 YARS 阳性人群中表现出潜在获益[39]。从代谢与表观调控角度看, 研究发现乳腺癌组织中 SerRS 乙酰化水平下降, 乙酰化模拟突变体的过表达可抑制肿瘤细胞增殖与异种移植瘤生长, 提示翻译相关酶的翻译后修饰可能参与肿瘤代谢与生长调控[40]。此外, LARS 被报道在乳腺癌中具有肿瘤抑制作用, 其缺失可影响富含亮氨酸蛋白的翻译并降低部分候选抑癌因子表达, 提示 ARSs 在密码子偏好与翻译动力学层面的作用值得关注[41]。另一方面, EPRS1 在乳腺癌中可在 AKT 驱动下发生核定位并结合 PARP1, 增强蛋白 ADP-核糖基化并促进肿瘤细胞存活, 提示 AKT-EPRS1-PARP1 轴可能成为新的联合治疗切入点[42]。综上所述, ARSs 不仅具备作为疗效预测分子的潜能, 还有望成为联合治疗策略的理想靶点。然而, 鉴于其作为“必需酶”在生理代谢中的核心地位, 针对 ARSs 的干预策略需在体内模型及后续临床研究中对其安全性边界进行系统而严格的评估。

4. 临床转化价值与靶向干预策略

首先, 在生物标志物层面, 胃癌研究提示 KRS 在肿瘤细胞与肿瘤相关炎症细胞中的表达模式与总生存期存在差异相关, 提示其可能反映肿瘤 - 炎症互作状态并用于预后分层[43]。其次, 在小分子或生物制剂干预方面, 亮氨酰-tRNA 合成酶(LARS1)作为细胞内氨基酸感应及 mTORC1 激活的重要调控因子, 其特异性小分子抑制剂 BC-LI-0186 通过结合 LARS1 的 RagD 互作位点, 阻断 LARS1 与 Rag GTP 酶的相互作用, 从而抑制 mTORC1 向溶酶体的定位与活化。该机制属于靶向蛋白 - 蛋白相互作用界面, 而非经典催化位点抑制。在临床前研究中, BC-LI-0186 在纳摩尔浓度下对非小细胞肺癌细胞系具有细胞毒性作用, 并在 K-ras G12D 小鼠肺癌模型中显示出与顺铂相当的抗肿瘤效果, 同时表现出选择性抑制 mTORC1 而不显著影响 mTORC2 的特征[44]。目前该药物尚处于临床前研发阶段, 已完成细胞水平及动物模型验证。在胃癌中, 研究人员通过计算机分子对接模型从包含 20, 000 种化合物的化学库中筛选出 EPRS 的

潜在抑制剂, 并经体外 pull-down、表面等离子体共振(SPR)及激酶实验证实, 来自明日叶(Ashitaba)的天然化合物黄当归醇(xanthoangelol, XA)和 4-羟基德德里辛(4-hydroxyderricin, 4-HD)能够直接结合 EPRS。机制研究表明, XA 结合于 EPRS 的 Asp-1096、Glu-1154、Ala-1217 和 Arg-1278 位点, 4-HD 结合于 Gln-1237 位点, 从而阻断 EPRS 与 SCYL2 的相互作用, 抑制 GSK-3 β Ser9 磷酸化及 β -catenin 核转位, 最终下调 c-MYC 表达。在细胞衍生异种移植模型(CDX)及多例患者来源异种移植模型(PDX)中, XA 和 4-HD (50~100 mg/kg/d 灌胃给药)均显著抑制肿瘤生长; 在幽门螺杆菌联合酒精诱导的胃癌发生模型中, 两者可有效预防萎缩性胃炎及胃癌形成, 且未观察到明显毒性[36]。目前上述两类抑制剂均处于临床前研发阶段, 已完成细胞水平及多种动物模型验证。总体而言, 靶向 ARSs 的蛋白-蛋白相互作用或其亚细胞定位的策略, 有望在规避传统催化位点抑制所致的系统性毒性的同时, 实现更为精准的抗肿瘤效应, 从而扩大治疗窗口[6]。现有综述围绕 ARSs 靶点, 系统总结了催化位点抑制、互作界面干预及生物制剂等多条药物开发策略, 这些工作为针对 ARSs 的靶向药物研发及转化应用奠定了重要的理论基础[45]。最后, 分泌型 ARSs 的发现为开发生物制剂提供了潜在方向, 例如, 分泌型甘氨酸-tRNA 合成酶(GRS)能够与 K-钙黏蛋白结合, 激活 ERK 信号介导的肿瘤细胞死亡, 动物实验已证实其具有抑瘤活性, 考虑到小肽类药物在体内代谢及研发成本方面的优势, 解析 GRS 的关键功能结构域, 对于研发靶向性更强的 GRS 衍生治疗肽具有重要意义[46] [47]。

5. 总结与展望

综上所述, ARSs 在恶性肿瘤中的功能认知已从经典的“翻译必需酶”拓展至“多功能信号调控因子”。现有研究表明, KRS、YARS、EPRS、IARS2、DARS2 等家族成员可通过调控细胞增殖信号、驱动代谢重编程、经外泌体介导免疫微环境重塑以及干预治疗应答等多种途径, 广泛参与肿瘤表型的调节[6] [14]。未来研究应聚焦于: ① 明确 ARSs 异常在不同肿瘤类型与分子亚型中的因果作用及特异性; ② 系统评估靶向“必需酶”的治疗安全窗与组织毒性; ③ 开发靶向互作界面、亚细胞转位或分泌过程的选择性干预策略; ④ 探索与免疫治疗、DNA 损伤修复抑制剂等的联合方案及优势人群筛选。立足于此, 随着机制阐释的深入与临床验证的推进, ARSs 有望成为衔接基础科学与临床转化的重要枢纽[3] [45] [48]。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Rubio Gomez, M.A. and Ibba, M. (2020) Aminoacyl-tRNA Synthetases. *RNA*, **26**, 910-936. <https://doi.org/10.1261/rna.071720.119>
- [3] Turvey, A.K., Horvath, G.A. and Cavalcanti, A.R.O. (2022) Aminoacyl-tRNA Synthetases in Human Health and Disease. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 1029218. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1029218>
- [4] 王耀锋, 宋自芳. 氨酰 tRNA 合成酶非经典作用的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(4): 564-568.
- [5] Rajendran, V., Kalita, P., Shukla, H., Kumar, A. and Tripathi, T. (2018) Aminoacyl-tRNA Synthetases: Structure, Function, and Drug Discovery. *International Journal of Biological Macromolecules*, **111**, 400-414. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.157>
- [6] Kwon, N.H., Fox, P.L. and Kim, S. (2019) Aminoacyl-tRNA Synthetases as Therapeutic Targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, **18**, 629-650. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0026-3>
- [7] Mirande, M. (2017) The Aminoacyl-tRNA Synthetase Complex. In: Harris, J.R. and Marles-Wright, J., Eds., *Macromolecular Protein Complexes*, Springer International Publishing, 505-522. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46503-6_18
- [8] Havrylenko, S. and Mirande, M. (2015) Aminoacyl-tRNA Synthetase Complexes in Evolution. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 6571-6594. <https://doi.org/10.3390/ijms16036571>
- [9] Laporte, D., Huot, J.L., Bader, G., Enkler, L., Senger, B. and Becker, H.D. (2014) Exploring the Evolutionary Diversity and Assembly Modes of Multi-Aminoacyl-tRNA Synthetase Complexes: Lessons from Unicellular Organisms. *FEBS*

- Letters*, **588**, 4268-4278. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.10.007>
- [10] Hyeon, D.Y., Kim, J.H., Ahn, T.J., Cho, Y., Hwang, D. and Kim, S. (2019) Evolution of the Multi-tRNA Synthetase Complex and Its Role in Cancer. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 5340-5351. <https://doi.org/10.1074/jbc.rev118.002958>
- [11] Cui, H., Kapur, M., Diedrich, J.K., Yates, J.R., Ackerman, S.L. and Schimmel, P. (2020) Regulation of Ex-Translational Activities Is the Primary Function of the Multi-tRNA Synthetase Complex. *Nucleic Acids Research*, **49**, 3603-3616. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1183>
- [12] Khan, K., Gogonea, V. and Fox, P.L. (2022) Aminoacyl-tRNA Synthetases of the Multi-tRNA Synthetase Complex and Their Role in Tumorigenesis. *Translational Oncology*, **19**, Article ID: 101392. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101392>
- [13] Zhou, Z., Sun, B., Nie, A., Yu, D. and Bian, M. (2020) Roles of Aminoacyl-tRNA Synthetases in Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 599765. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.599765>
- [14] Sung, Y., Yoon, I., Han, J.M. and Kim, S. (2022) Functional and Pathologic Association of Aminoacyl-tRNA Synthetases with Cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, **54**, 553-566. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00765-5>
- [15] Guo, M., Yang, X. and Schimmel, P. (2010) New Functions of Aminoacyl-tRNA Synthetases beyond Translation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 668-674. <https://doi.org/10.1038/nrm2956>
- [16] Park, S.G., Ewalt, K.L. and Kim, S. (2005) Functional Expansion of Aminoacyl-tRNA Synthetases and Their Interacting Factors: New Perspectives on Housekeepers. *Trends in Biochemical Sciences*, **30**, 569-574. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2005.08.004>
- [17] Yao, P. and Fox, P.L. (2013) Aminoacyl-tRNA Synthetases in Medicine and Disease. *EMBO Molecular Medicine*, **5**, 332-343. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100626>
- [18] Park, S.G., Schimmel, P. and Kim, S. (2008) Aminoacyl tRNA Synthetases and Their Connections to Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 11043-11049. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802862105>
- [19] Guo, M., Schimmel, P. and Yang, X. (2009) Functional Expansion of Human tRNA Synthetases Achieved by Structural Inventions. *FEBS Letters*, **584**, 434-442. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.11.064>
- [20] Sissler, M., González-Serrano, L.E. and Westhof, E. (2017) Recent Advances in Mitochondrial Aminoacyl-tRNA Synthetases and Disease. *Trends in Molecular Medicine*, **23**, 693-708. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.06.002>
- [21] Yakobov, N., Debard, S., Fischer, F., Senger, B. and Becker, H.D. (2018) Cytosolic Aminoacyl-tRNA Synthetases: Unanticipated Relocations for Unexpected Functions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Gene Regulatory Mechanisms*, **1861**, 387-400. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2017.11.004>
- [22] Jia, J., Arif, A., Ray, P.S. and Fox, P.L. (2008) WHEP Domains Direct Noncanonical Function of Glutamyl-Prolyl tRNA Synthetase in Translational Control of Gene Expression. *Molecular Cell*, **29**, 679-690. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.01.010>
- [23] Zhang, C., Lin, X., Zhao, Q., Wang, Y., Jiang, F., Ji, C., et al. (2020) YARS as an Oncogenic Protein That Promotes Gastric Cancer Progression through Activating PI3K-Akt Signaling. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 329-342. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03115-7>
- [24] Fang, Z., Wang, X., Yan, Q., Zhang, S. and Li, Y. (2017) Knockdown of IARS2 Suppressed Growth of Gastric Cancer Cells by Regulating the Phosphorylation of Cell Cycle-Related Proteins. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **443**, 93-100. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3213-8>
- [25] Di, X., Jin, X., Ma, H., Wang, R., Cong, S., Tian, C., et al. (2019) The Oncogene IARS2 Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Tumorigenesis by Activating the AKT/MTOR Pathway. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 393. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00393>
- [26] Fang, T., Jiang, J., Yu, W., Li, R. and Tian, H. (2023) DARS2 Promotes the Occurrence of Lung Adenocarcinoma via the ERK/c-Myc Signaling Pathway. *Thoracic Cancer*, **14**, 3511-3521. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15152>
- [27] Tian, H., Yan, H., Zhang, Y., Fu, Q., Li, C., He, J., et al. (2022) Knockdown of Mitochondrial Threonyl-tRNA Synthetase 2 Inhibits Lung Adenocarcinoma Cell Proliferation and Induces Apoptosis. *Bioengineered*, **13**, 5190-5204. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2037368>
- [28] Liu, B., Katoh, H., Komura, D., Yamamoto, A., Ochi, M., Onoyama, T., et al. (2022) Functional Genomics Screening Identifies Aspartyl-tRNA Synthetase as a Novel Prognostic Marker and a Therapeutic Target for Gastric Cancers. *The Journal of Pathology*, **258**, 106-120. <https://doi.org/10.1002/path.5980>
- [29] Qin, X., Li, C., Guo, T., Chen, J., Wang, H., Wang, Y., et al. (2017) Upregulation of DARS2 by HBV Promotes Hepatocarcinogenesis through the miR-30e-5p/MAPK/NFAT5 Pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0618-x>
- [30] Zong, Z., Xie, F., Wang, S., Wu, X., Zhang, Z., Yang, B., et al. (2024) Alanyl-tRNA Synthetase, AARS1, Is a Lactate

- Sensor and Lactyltransferase That Lactylates P53 and Contributes to Tumorigenesis. *Cell*, **187**, 2375-2392.e33. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.002>
- [31] Ju, J., Zhang, H., Lin, M., Yan, Z., An, L., Cao, Z., *et al.* (2024) The Alanyl-tRNA Synthetase AARS1 Moonlights as a Lactyltransferase to Promote YAP Signaling in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e174587. <https://doi.org/10.1172/jci174587>
- [32] Kim, S.B., Kim, H.R., Park, M.C., Cho, S., Goughnour, P.C., Han, D., *et al.* (2017) Caspase-8 Controls the Secretion of Inflammatory Lysyl-tRNA Synthetase in Exosomes from Cancer Cells. *Journal of Cell Biology*, **216**, 2201-2216. <https://doi.org/10.1083/jcb.201605118>
- [33] Nam, S.H., Kim, D., Lee, D., Lee, H., Song, D., Jung, J.W., *et al.* (2018) Lysyl-tRNA Synthetase-Expressing Colon Spheroids Induce M2 Macrophage Polarization to Promote Metastasis. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 5034-5055. <https://doi.org/10.1172/jci99806>
- [34] Wang, Z., Lu, Z., Lin, S., Xia, J., Zhong, Z., Xie, Z., *et al.* (2022) Leucine-tRNA-Synthetase-2-Expressing B Cells Contribute to Colorectal Cancer Immunevasion. *Immunity*, **55**, 1067-1081.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.04.017>
- [35] Yang, H., Ma, L., Deng, W., Fu, B., Nie, J. and Liu, X. (2024) Prognostic Biomarker DARS2 Correlated with Immune Infiltrates in Bladder Tumor. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1301945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1301945>
- [36] Liu, H., Fredimoses, M., Niu, P., Liu, T., Qiao, Y., Tian, X., *et al.* (2021) EPRS/GLURS Promotes Gastric Cancer Development via WNT/GSK-3 β /Catenin Signaling Pathway. *Gastric Cancer*, **24**, 1021-1036. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01180-x>
- [37] Wellman, T.L., Eckenstein, M., Wong, C., Rincon, M., Ashikaga, T., Mount, S.L., *et al.* (2014) Threonyl-tRNA Synthetase Overexpression Correlates with Angiogenic Markers and Progression of Human Ovarian Cancer. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 620. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-620>
- [38] Fang, Q., Lin, J., Gao, L., Pan, R. and Zheng, X. (2022) Targeting Mitochondrial Tyrosyl-tRNA Synthetase YARS2 Suppresses Colorectal Cancer Progression. *Cancer Biology & Therapy*, **23**, 1-8. <https://doi.org/10.1080/15384047.2022.2127603>
- [39] Lee, K., Lee, H., Han, D., Moon, W.K., Kim, K., Oh, H.J., *et al.* (2020) Combined the SMAC Mimetic and BCL2 Inhibitor Sensitizes Neoadjuvant Chemotherapy by Targeting Necrosome Complexes in Tyrosine Aminoacyl-tRNA Synthetase-Positive Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **22**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01367-7>
- [40] Zhao, J., Bai, H., Li, X., Yan, J., Zou, G., Wang, L., *et al.* (2021) Glucose-Sensitive Acetylation of Seryl tRNA Synthetase Regulates Lipid Synthesis in Breast Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00714-0>
- [41] Passarelli, M.C., Pinzaru, A.M., Asgharian, H., Liberti, M.V., Heissel, S., Molina, H., *et al.* (2022) Leucyl-tRNA Synthetase Is a Tumour Suppressor in Breast Cancer and Regulates Codon-Dependent Translation Dynamics. *Nature Cell Biology*, **24**, 307-315. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00856-5>
- [42] Zin, I., China, A., Khan, K., Nag, J.K., Vasu, K., Deshpande, G.M., *et al.* (2024) Akt-Dependent Nuclear Localization of EPRS1 Activates PARP1 in Breast Cancer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2303642121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2303642121>
- [43] Kim, B., Jung, W.Y., Lee, H., Kang, Y., Jang, Y., Hong, S.W., *et al.* (2014) Lysyl-tRNA Synthetase (KRS) Expression in Gastric Carcinoma and Tumor-Associated Inflammation. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 2020-2027. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3522-z>
- [44] Kim, E.Y., Lee, J.G., Lee, J.M., Kim, A., Yoo, H.C., Kim, K., *et al.* (2019) Therapeutic Effects of the Novel Leucyl-tRNA Synthetase Inhibitor BC-LI-0186 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **11**. <https://doi.org/10.1177/1758835919846798>
- [45] Yoon, I., Kim, U., Choi, J. and Kim, S. (2024) Disease Association and Therapeutic Routes of Aminoacyl-tRNA Synthetases. *Trends in Molecular Medicine*, **30**, 89-105. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.10.006>
- [46] Park, M.C., Kang, T., Jin, D., Han, J.M., Kim, S.B., Park, Y.J., *et al.* (2012) Secreted Human Glycyl-tRNA Synthetase Implicated in Defense against ERK-Activated Tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, E640-E647. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200194109>
- [47] Fosgerau, K. and Hoffmann, T. (2015) Peptide Therapeutics: Current Status and Future Directions. *Drug Discovery Today*, **20**, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>
- [48] Gupta, S., Jani, J., Vijayasurya, Mochi, J., Tabasum, S., Sabarwal, A., *et al.* (2023) Aminoacyl-tRNA Synthetase—A Molecular Multitasker. *The FASEB Journal*, **37**, e23219. <https://doi.org/10.1096/fj.202202024rr>