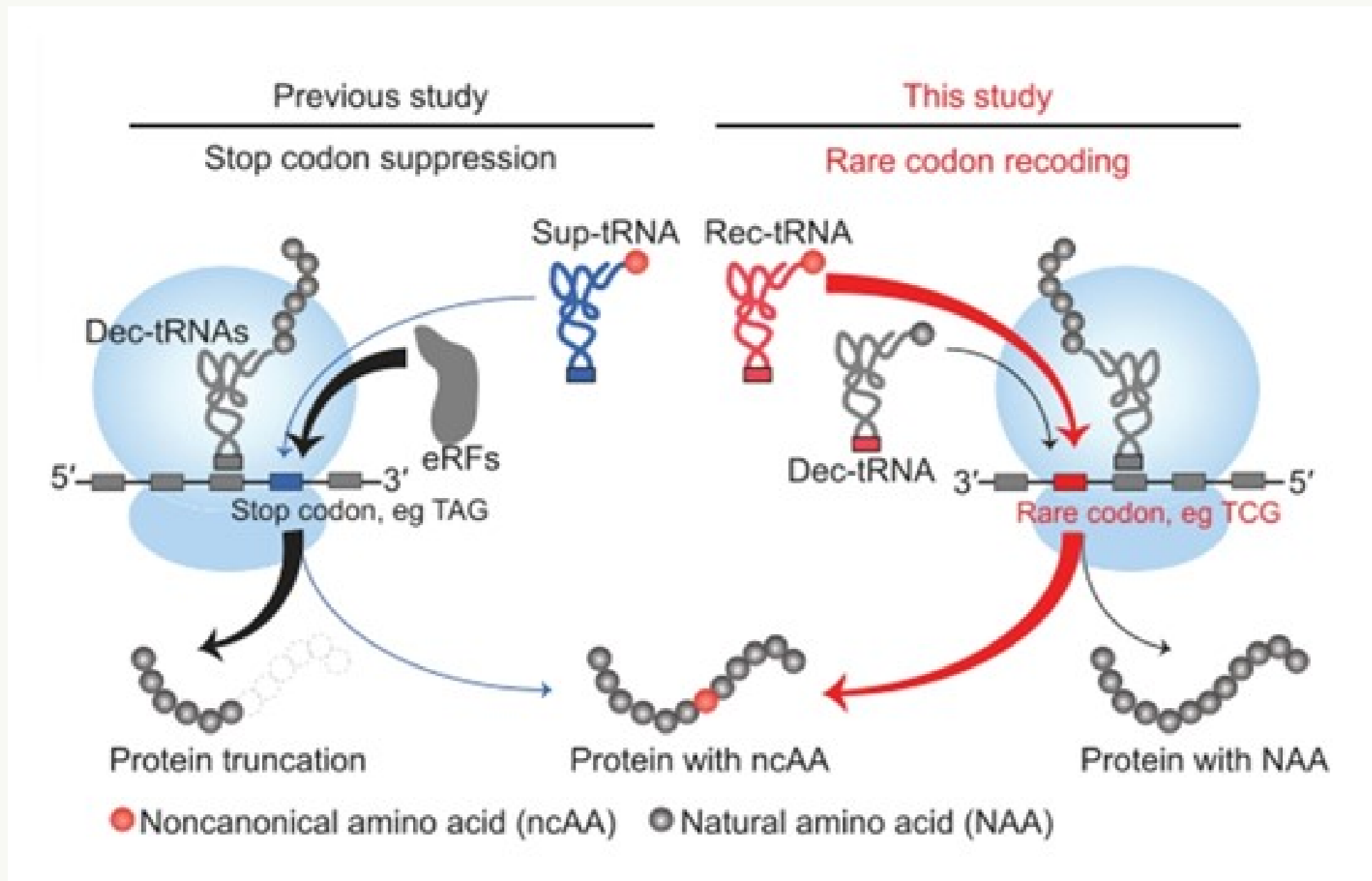


作者: 林世贤等 来源: 《科学》 发布时间: 2024/6/7 17:03:45 选择字号: 大 中 小

“冷门”密码子编码为非天然蛋白质制造提供新平台

仅仅用20种氨基酸“积木”就排列组合出千千万万种蛋白质,从而演绎出丰富多彩的生命图景,这正是大自然的“造化”。日前,浙江大学生命科学研究院研究员林世贤团队发明了“稀有密码子重编码技术”,尝试让细胞调用20种以外的非天然氨基酸来制造蛋白质。



“稀有密码子重编码技术”(RCR)与“基因密码子拓展技术”(GCE)的原理差异。(浙大供图)

研究论文于6月7日发表于《科学》杂志。这项突破引起了学术界的广泛关注。“这一技术为人们更加自由、更高效地设计蛋白质药物奠定了基础;同时,也为研究非天然氨基酸的生命机制提供了平台与工具。”论文通讯作者林世贤认为。

做仅靠20种天然氨基酸做不了的事

细胞中组装蛋白质的“工厂”在核糖体,其中的生产过程被称为“蛋白质翻译”。它有点类似于人类的语言系统:携带遗传信息的mRNA(信使RNA)上排列的碱基像一个个“字母”,每3个碱基形成一个密码子“单词”,它们由tRNA(转运RNA)和合成酶“翻译”成氨基酸“单词”,一个个氨基酸连接起来就形成了蛋白质“句子”。

经过数十亿年的演化,地球上的几乎所有生物都“参照”同一张密码子表。从细菌到大象,从爬虫到人类,表上的氨基酸“单词”就这固定的20种。密码表上的谷氨酸等天然氨基酸可能被细胞捕获进入翻译过程,组成蛋白质的一级结构;而非天然氨基酸则可能在翻译后“修饰”到蛋白质分子上。

“蛋白质的多样性是生物功能多样性的基础。”林世贤说,人和小鼠在基因组规模上差别不大,但是人类的蛋白质的修饰和种类远比小鼠复杂,这可能是人类具有学习、思考、情感等更复杂功能与行为的原因。

“我们在想,能否在蛋白质翻译过程中就‘收编’非天然氨基酸,做仅靠20种天然氨基酸做不了的事。”林世贤说,“在翻译阶段增加一点点化学复杂度,可能会产生海量的生物学可能性,带来新的性状和功能,我们可以据此创造新的功能型蛋白质……甚至生命形式。”

瞄准最“冷门”的密码子

怎么把“编外”氨基酸放到蛋白质主链上去呢?当林世贤像黑客一样打量这张密码子表时,他有了不一样的想法:“找一处新的漏洞‘黑’进去。”在林世贤的眼中,稀有密码子TCG可以作为“黑”入蛋白质翻译系统的“软肋”。他的设想是:“让‘闲置’的密码子发挥点其他作用,在严密的‘工厂’内干点‘私活’。”林世贤称这一方案为“稀有密码子重编码技术”。

“黑客”系统的布设情况是,首先通过遗传手段,让细胞内源性产生重编码tRNA和与之协同的合成酶,它们的任务是结合并催化转化外源非天然氨基酸;然后,在细胞的外部环境中加入“待入编”的非天然氨基酸。

林世贤说,核糖体是一个开放的系统,成千上万的氨基酸在等待被tRNA和合成酶识别后编码,这时要确保当核糖体遇到TCG这一密码子时,非天然氨基酸的竞争力量要超过丝氨酸,“在质量和数量上都要占优势。”为此,研究人员通过大数据模型预测和系统工程改造,得到了高质量的重编码tRNA和合成酶;而数量的优势则通过大量添加外源的非天然氨基酸达成。

在这项研究中,曾经的“冷门”密码子表现出令人惊叹的效率,对于大多数测试的模型和功能蛋白质,其编码非天然氨基酸的效率达到80-90%,接近于天然氨基酸。此外,这一技术还强调了过程的“正交性”,也就是说,“这种操作绕过了翻译系统自带的纠错机制,以一种悄无声息的方式进入,并不会引起整个翻译系统的混乱。”林世贤说。

“‘漏洞’、‘接口’和‘软件’都是我们发现和设计的。”林世贤对他设计的“黑客”系统感到自豪。在论文中,研究人员展示了在哺乳动物细胞中编码含有6个非天然氨基酸的蛋白质,或者编码4种不同非天然氨基酸的蛋白质,并且,编码的位置可以精确地设定。

蛋白质设计迎来“爆点”

“设计药物、研究机理、探索新的生命形式。”谈及稀有密码子重编码技术的应用场景,林世贤不假思索地回答。

当非天然氨基酸可以高效地进入蛋白质一级结构,这意味着我们在设计蛋白质分子时获得了一个崭新的维度。让我们可以更加自由地引入特定功能的氨基酸,设计更多的非天然氨基酸药物。“这是我未来几年最感兴趣的方向。”林世贤说,“我们或许可以把一些蛋白质的功能推到极致。”

同时,该项技术还为研究蛋白质修饰提供新的“生物元件”和工具。更为久远的,就是探索新的生命形式。“我们也可以大胆想象,非天然氨基酸能促成新的生命形式,比如,一种特别抗冻的细胞?一种特别长寿的细胞?”当然,这还是一件比较遥远的事。(来源:中国科学报 崔雪芹 周伟)

相关论文信息: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adm8143>

打印 发E-mail给: GO

- #### 相关新闻
- 1 科学家首次发现线粒体基因编码第14个蛋白质
 - 2 内源性相分离蛋白质鉴定新策略
 - 3 川大华西医院研究者破译蛋白质测序难题
 - 4 预测蛋白质“糖衣”形态有了新方法 有助于药物研发
 - 5 大脑“排污系统”可清除有毒蛋白质
 - 6 新方法为蛋白质疏水作用位点功能研究提供手段
 - 7 为何所有蛋白质都是“左旋”?
 - 8 FCS | 文章解读: FragPFI—基于片段理解和统一编码的新型药物-蛋白质相互作用预测模型



- #### 一周新闻排行
- 1 刘莹任大连医科大学党委副书记、校长
 - 2 李蔚: 对抗本能
 - 3 在菲律宾上空,小行星撞地球!
 - 4 俄罗斯计划削减25%的研究支出
 - 5 3颗火山玻璃珠证明月球1.2亿年前仍活著
 - 6 跨性别男性免疫反应差异需关注
 - 7 复旦博士当民办高校老师,活成别人羡慕的样子
 - 8 每年5210万吨塑料废物无处安放
 - 9 青年科学家李海熠突发心脏病逝世,终年34岁
 - 10 红外探测器自主创新之路: 提前布局 突破封锁
- 更多>>

- #### 编辑部推荐博文
- 科学网2024年8月十佳博文榜单公布!
 - 新生开学,导师们分享了8点要做和3点不要做
 - 科学网博主张军平力作,揭开读研“神秘面纱”
 - 张海霞 | 啥样的才是创业头狼?
 - 在大学如何培养优秀的研究生?
 - 机器智能的基础是数学,而人类智能的基础不仅是数学
- 更多>>