
改写细菌遗传密码 打开新药研究“闸门”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14155.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

改写细菌遗传密码 打开新药研究“闸门”。地球上所有的生物都是由20种不同的氨基酸组合构成蛋白质。为了给这一构成中添加新的氨基酸，科学家重新设计了基因和其他一些蛋白质构建机制，从而产生了具有独特化学性质的蛋白质，可用于制造药物。这项工作极为费力，且通常一次只能添加一个新氨基酸。

现在，研究人员打开了一道可以做更多事情的闸门：对一种细菌基因组的广泛重写可以在一种蛋白质中添加多个新的氨基酸。这项工作或为合成抗生素和抗肿瘤药物开辟新的途径。

这篇论文给我留下了深刻的印象。美国加州大学欧文分校的合成生物学家刘畅（音译）说，这是基因编码重组过程中的一个重要里程碑。

这一努力已经持续了数十年。制造设计蛋白的一种早期方法是霸占制造蛋白质的细胞成分，插入非自然的氨基酸。当细胞制造蛋白质时，DNA密码——A、C、G、T首先被复制到RNA（其中用U取代T）

RNA被解读为一系列三个字母的单词，称为密码子，其中大部分为插入蛋白质的20种天然氨基酸中的一种编码。但因为有64个三个字母的密码子，其中就会有重复。如，6个密码子氨基酸丝氨酸。三个密码子不编码氨基酸；相反，它们会指示细胞停止制造蛋白质。

最初，研究人员通过让细胞机器在看到特定的终止密码子时添加一个氨基酸来插入非天然氨基酸。美国医学研究委员会分子生物学实验室的合成生物学家Jason Chin表示，尽管这种方法已经变得更加复杂，但通常情况下，每个蛋白质仍只能插入一个氨基酸。

为了增加更多的密码子，Chin和同事试图重新利用通常为丝氨酸编码的6个密码子中的两个。在2019年的一项研究中，研究人员使用CRISPR-Cas9基因编辑工具创建了一种名为Syn61的大肠杆菌菌株。为此，他们替换了该细菌长达400万碱基的基因组中超过18000个丝氨酸密码子。研究人员将UCG、UCA和终止密码子UAG分别替换为它们的同义词：AGC、AGU和UAA。这意味着丝氨酸仍然会被整合到Syn61生长中的蛋白质的正确位置上。但是UCG、UCA和UAG密码子实际上是空白，不再编码蛋白质中的任何东西，因此可以被改变用途，重新利用。

这种重新利用正是Chin和同事现在所完成的。利用Syn61，科学家们删除了一种被称为转移RNA（tRNAs）的分子基因，这种分子可以识别UGC和UCA，并将丝氨酸插入生长的蛋白质中。他们还去除了对UAG终止密码子产生反应而关闭蛋白质合成的化学化合物。然后，研究人员在遇到UGC、UCA或UAG时，添加新的tRNA来插入非自然氨基酸。最后，他们将这

基因组中，在那里他们希望出现非自然氨基酸。研究人员6月4日在《科学》杂志上报告说，这使得他们可以在单个蛋白质中同时添加三种非天然氨基酸。他们也可以为每一份写多份副本。

波士顿学院的合成生物学者Abhishek Chatterjee说：它确实产生了影响。这些变化使得Chin和同事将新的氨基酸串成一系列环状结构，与现有的抗生素和抗肿瘤药物非常相似。因为有几十种不同的非自然氨基酸可供选择，无数的组合可以以这种方式插入。Chatterjee说，这为创建潜在大型新药图书馆打开了大门。

Chin补充说，研究人员还可以扩展这个策略，重新利用其他多余的密码子，在混合中添加更多新的氨基酸和更多的化学多样性。

也许同样有趣的是，刘畅说，大规模的基因组变化对通常感染大肠杆菌的病毒意味着什么。2013年，研究人员报告称，重组大肠杆菌的终止密码子可能会破坏病毒复制的能力。这是因为病毒依赖于大肠杆菌的天然密码子来制造功能性蛋白质。这种策略在阻止病毒感染方面并不是万无一失的，因为终止密码子并不经常出现，而且一些病毒能够围绕这些变化进化。

但病毒通常需要在每种蛋白质中含有更多的丝氨酸。由于修改后的Syn61在其蛋白构建机制读取UCG或UCA密码子时不再插入丝氨酸，病毒无法让Syn61构建有效的病毒蛋白，从而阻止它们在细菌细胞中复制。

这看起来比之前的方法更稳健。刘畅说。他补充说，这对希望保护生产药物或其他有价值化学品的工程生物的生物技术公司来说可能是一个福音。（来源：中国科学报冯维维）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.abg3029>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：Robertson 来源：《科学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发