微生物所等发表无痕蛋白质酶法合成方法

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15785.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！

蛋白质是生命的物质基础，也是生物体行使功能的重要载体。蛋白质的获取与改造，一直是生命科学研究的核心问题之一。经典重组表达技术能够提供天然蛋白质，但其可利用的分子砌块受到20种天然氨基酸的限制。随着蛋白质组学研究和生物医药产业的发展，对于具有化学修饰与新型胺基单元的非天然蛋白质的需求与日俱增。因此，突破生物学中心法则的限制，创造出任意结构的蛋白质，可以拓展对蛋白质这一生命核心元件的理解，也是人工设计生命的重要基础，具有深刻的科学意义。

从化学本质分析，蛋白质是胺基单元通过碳氮成键反应形成的生物大分子。因此，蛋白质的人工合成关键在于碳氮成键反应的精准控制。近年来，以多肽固相合成与特异性拼接为核心的蛋白质合成和修饰技术蓬勃发展，打破了核糖体合成系统仅能使用天然及少数非天然氨基酸的瓶颈。蛋白质人工合成技术能实现各种类型的化学修饰，拓宽了人类在原子水平上人工构筑蛋白质的可能性。而目前主流的多肽拼接方法均需设计特殊的连接位点，在连接位点处留下相应的“ 疤痕 ”。

中国科学院微生物研究研究所研究员吴边团队致力于基于计算的微生物碳氮成键酶的机制解析与设计重构研究工作。近日，该研究团队与合作者，在*National Science Review*上，报道了关于无痕蛋白质酶法合成平台PALME的研究成果。该平台基于合成生物学理念，对微生物酶资源展开深度挖掘与大尺度计算重塑设计，围绕复杂体系下的碳氮成键反应，串联多个催化元件，可对不同来源的多肽链进行活化和无痕拼接，进而实现完整蛋白质的酶法合成。

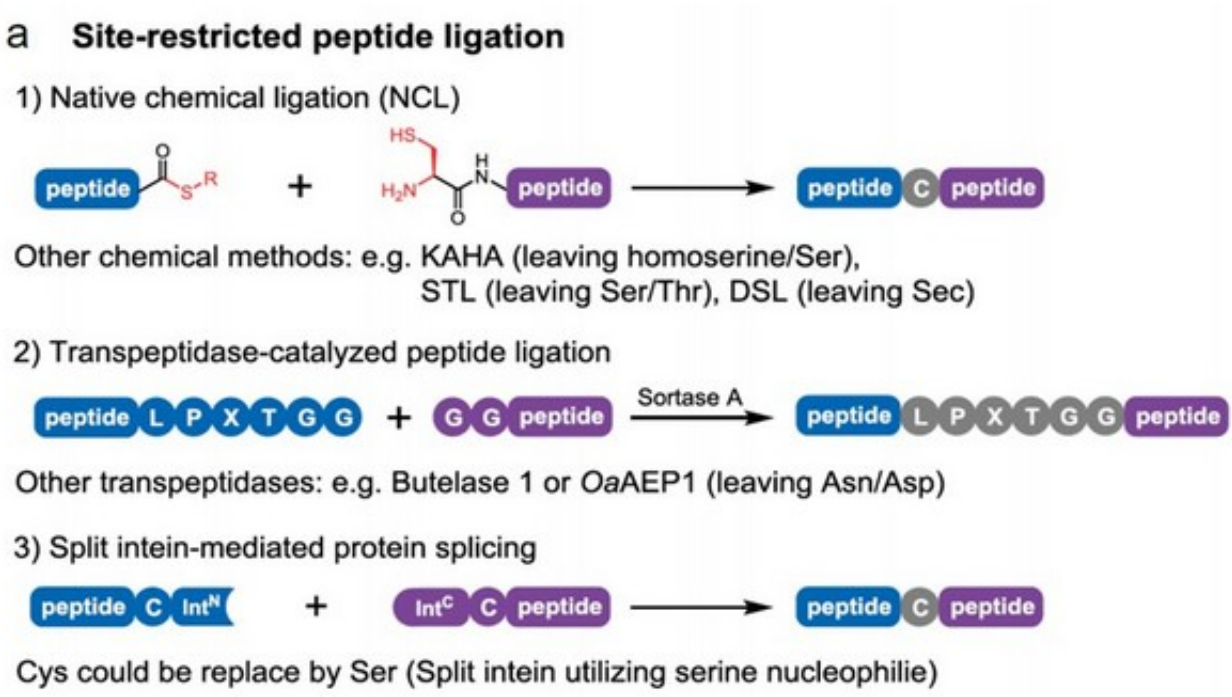
PALME平台由上游的活化模块和下游的连接模块组成。该平台对底物序列无特定限制，能够以固相合成多肽、重组表达的天然蛋白质等作为输入；仅需在C端引入一个额外甘氨酸，即可由多肽氧化酶、裂解酶和修饰酶共同组成的活化模块对C-端甘氨酸定向无痕活化；活化后的多肽随即被下游的连接模块所识别，在广谱人工多肽连接酶（Peptiligase系列酶）的催化作用下，与另一多肽完成拼接。该平台选用的催化元件具有高度的位置选择性，因此能够合成N/C端修饰蛋白质、中段修饰蛋白质、环状蛋白质等各种结构的蛋白质，为人工蛋白质合成提供全局解决方案。

为展示PALME平台的能力，该团队合成了一系列重要的药物多肽与非天然蛋白质。在新型糖尿病药物艾塞那肽的全合成案例中，首次实现了固相合成多肽的N-to-C酶法级联组装。在环化合成实验中，实现了无天然环化酶识别位点的SMAP抗菌肽环化。在功能蛋白的半合成实验中，该团队将化学合成片段与重组蛋白质拼装，所获得的半合成异构酶表现出与完整重组酶等效的催化活性。此外，该研究还展示了颇具挑战性的蛋白质双向连接，将化学合成的多肽的两端分别与其他重组蛋白质进行拼装，实现了无自然化学连接位点的乙酰化修饰蛋白质的合成，扩展了蛋白质人工合成的应用空间。

人工智能技术对蛋白质结构预测与功能设计领域产生了颠覆性的影响。合成生物学家开始突破天然氨基酸的限制，将高阶的化学变化引入到蛋白质的设计空间中。该平台为非天然功能蛋白质的构筑提供了工具，为扩展人类设计、合成生物大分子元件的能力提供了支撑。

研究工作得到国家重点研发计划“合成生物学”重点专项、国家自然科学基金优秀青年基金项目、中科院战略性先导科技专项、中科院战略生物资源服务网络计划生物资源衍生库、中科院基础前沿科学研究计划“从0到1”原始创新项目的支持。

论文链接



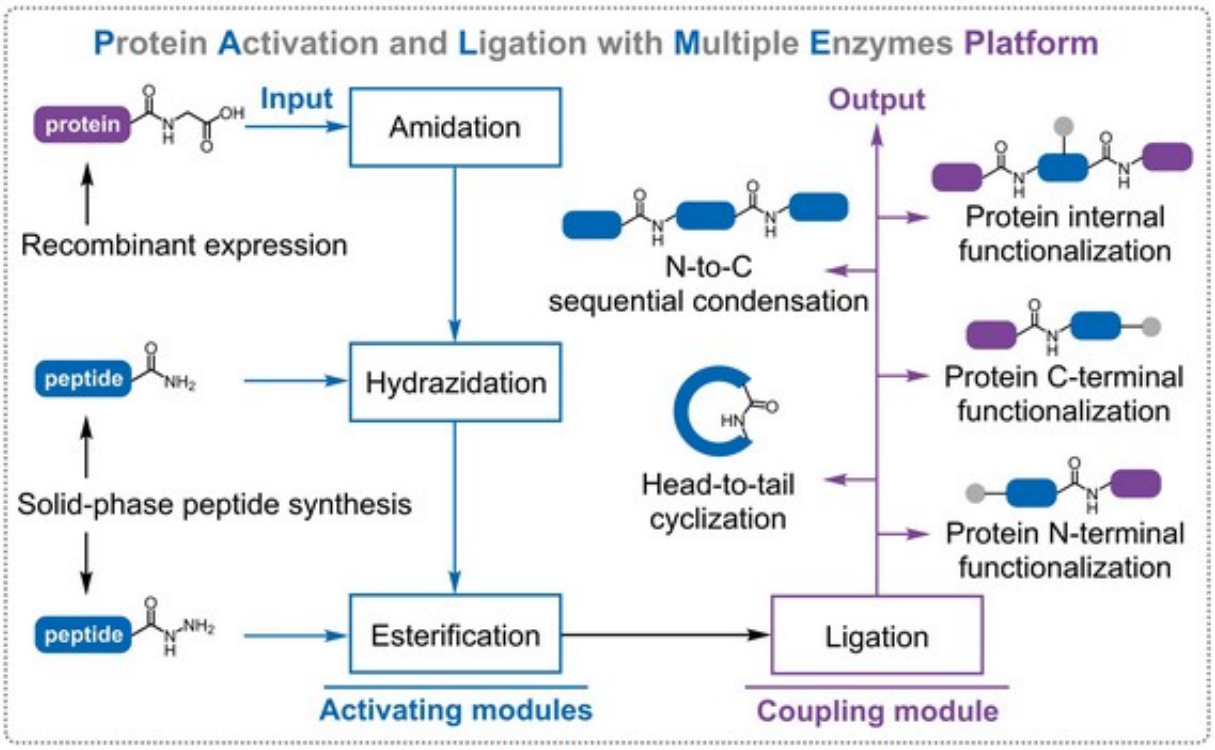


图2.多重输入、输出的PALME平台

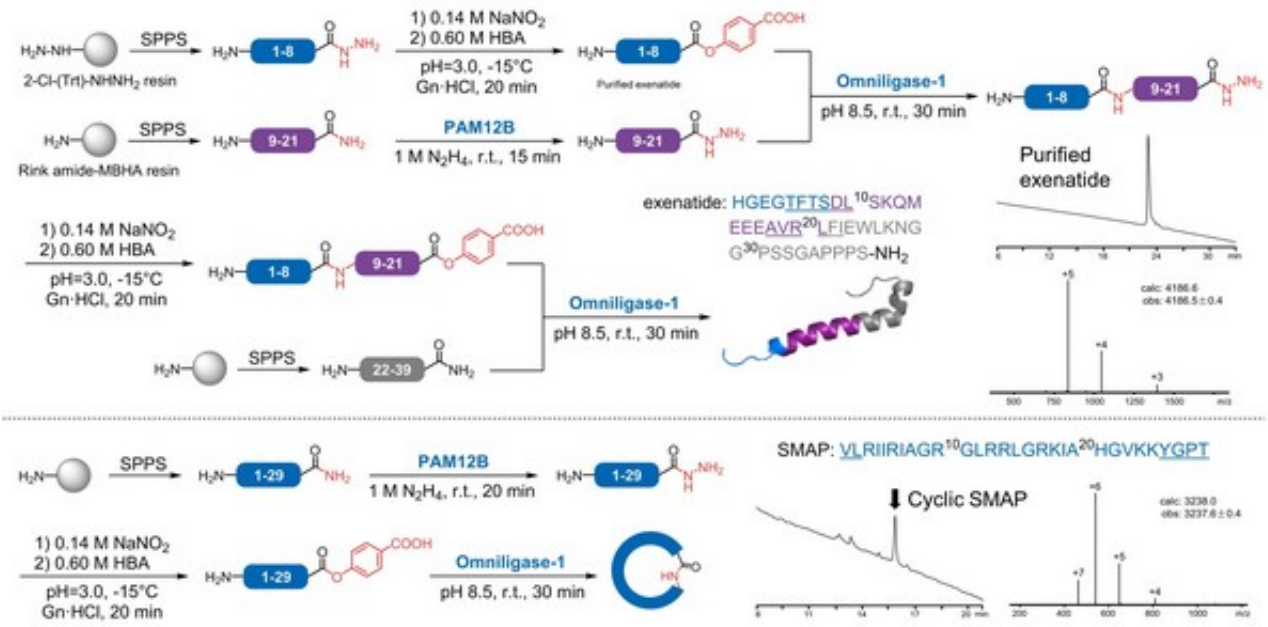


图3.全合成案例：（上）降血糖药物艾塞那肽、（下）环状SMAP抗菌肽

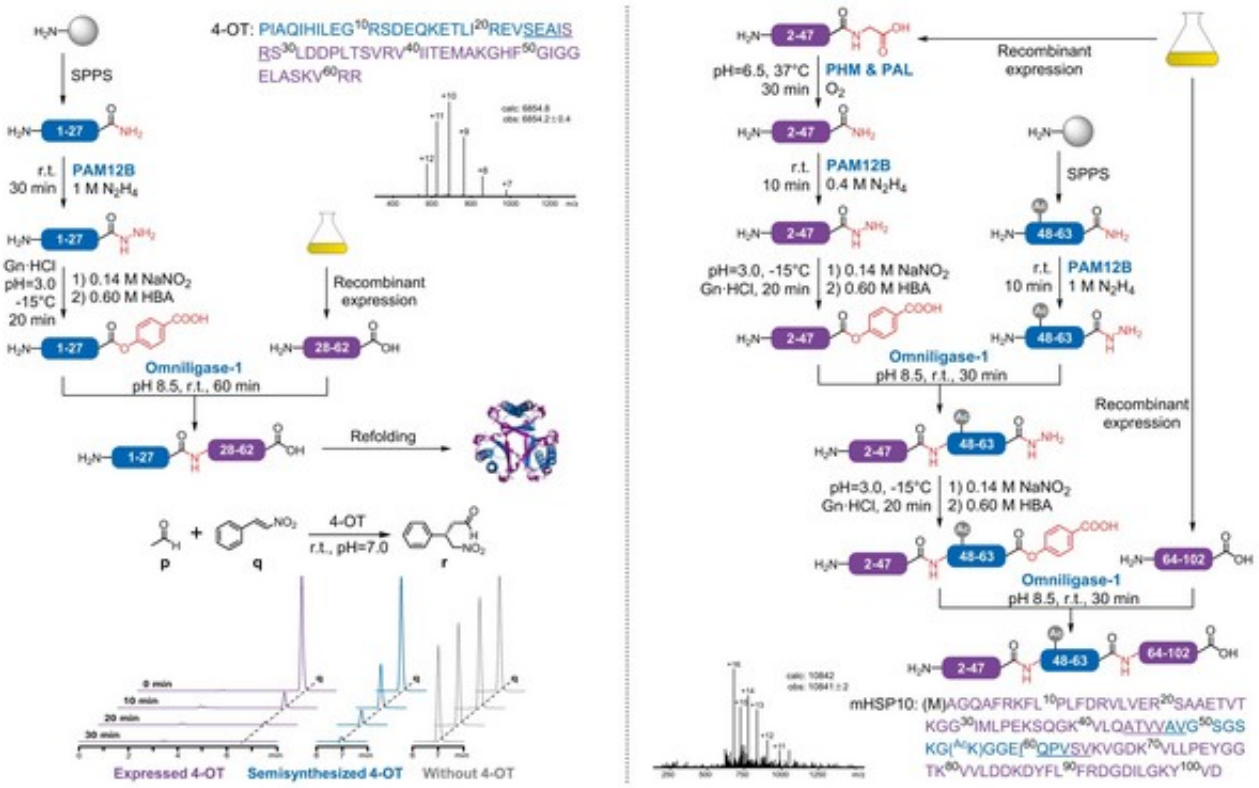


图4.半合成案例：（左）互变异构酶、（右）乙酰化热休克蛋白mHSP10

图1.目前，主流多肽拼接方法在连接位点处留下“ 疤痕 ”（图中灰色氨基酸）
研究团队单位：微生物研究所

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转发