我国科学家研发快速胰岛素调控开关

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16628.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！

我国科学家研发快速胰岛素调控开关。近日，北京大学药学院研究员刘涛课题组与华东师范大学生命科学学院研究员叶海峰课题组合作研发一种快速调控胰岛素表达的基因开关，为合成生物学和细胞治疗研究提供新的工具。相关研究成果于11月15日在线发表于《自然—化学生物学》。

全球有超过4.6亿糖尿病患者，注射胰岛素是许多患者每天不得不面对的生理或心理障碍。细胞治疗被认为是有望替代胰岛素注射的糖尿病治疗方式，通过装配胰岛素表达调控基因改造细胞，可以赋予细胞分泌胰岛素的能力。近年来，科学家利用合成生物学原理设计了一系列用于调控胰岛素表达的基因开关，可以通过口服化学小分子激活工程细胞表达胰岛素。然而，这些开关是基于转录因子介导的转录水平调控而设计的，激活过程复杂，起效时间慢，难以满足血糖精准控制的要求。

刘涛课题组与叶海峰课题组合作，将视线放在了蛋白质翻译过程，利用基因密码子扩展技术直接在蛋白质翻译水平设计开关，可以跨越转录过程，快速产生胰岛素。基因密码子扩展技术是利用氨酰tRNA合成酶和tRNA将非天然氨基酸（ncAA）定点插入蛋白质的技术。研究人员在胰岛素基因上引入琥珀密码子，并将氨酰tRNA合成酶和tRNA一同整合到哺乳动物细胞基因组中，构建了细胞治疗系统，命名为NATS系统。在ncAA刺激下，氨酰tRNA合成酶催化形成ncAA-tRNA，然后ncAA-tRNA识别琥珀密码子启动胰岛素的翻译。

研究人员比较了NATS系统和经典的转录水平调控开关的调控速度。结果证明，NATS系统接触ncAA刺激1分钟就足以激活蛋白翻译，在加入ncAA刺激2小时后就可以检测到目的蛋白表达。为了研究NATS系统在动物体内的降血糖效果，研究人员将NATS系统移植到糖尿病小鼠体内，小鼠口服ncAA后90分钟就可以明显降低血糖。这样快速的胰岛素表达效果，是转录水平调控开关无法达到的。

糖尿病是需要终身服药的慢性疾病，因此药物的安全性和患者的依从性是影响糖尿病治疗的重要因素。许多ncAA本身就是细胞的代谢物质，有些还被添加到食物或饮料中。研究人员将ncAA与小鼠饲料混合制作了ncAA饼干，喂食糖尿病小鼠，可以实现长达1个月的胰岛素表达和血糖控制，提高了给药的方便性。同时，研究人员还做了ncAA的长期毒性实验，结果并未观察到长期服用ncAA的小鼠有生理指标异常。

此外，研究人员还将NATS系统构建到多种哺乳动物细胞上，如干细胞等，调控不同目的蛋白的表达。还证明NATS系统可以与经典的转录调控系统兼容，利用不同化学小分子可以在翻译水平和转录水平同时调控目的蛋白表达。该研究表明，基于翻译水平调控的NATS系统拥有快速调控药物蛋白表达的优势，为细胞治疗领域提供了新的调控工具。

该研究获得北京市杰出青年基金、国家自然科学优秀青年基金、国家重大新药创制专项、科技部合成生物学重点专项、上海市科委合成生物学重大项目、深圳合成生物学创新研究院对外开放基金等项目的支持。（来源：中国科学报秦志伟）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41589-021-00899-z

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：刘涛等 来源：《自然—化学生物学》

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转发