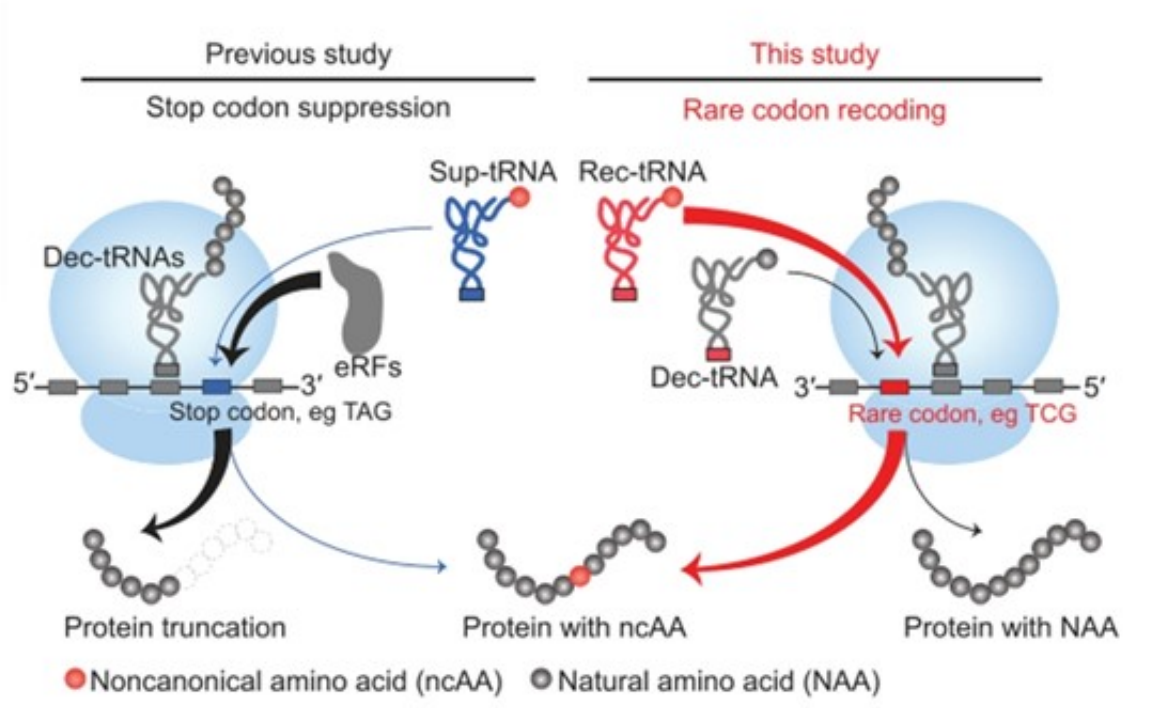
“冷门”密码子编码为非天然蛋白质制造提供新平台

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27612.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！

“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 周炜）

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

作者：林世贤等 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转发