

新研究用不常见氨基酸构建蛋白质

本报讯 生物教科书告诉人们,地球上所有生命体的蛋白质都是由20种氨基酸构成的。理论上说,氨基酸的种类是极其庞大的,但为什么生命体中只出现了这20种氨基酸?长久以来,科学家一直在探索这一问题,并试图使用其他氨基酸构建蛋白质。

近日,英国医学研究委员会分子生物学实验室(LMB)的研究团队在《自然》杂志报告说,他们开发出一种有效的方法来诱导细菌,可将非常见氨基酸添加到蛋白质中,目前已有4种氨基酸被加入其中。

从化学结构上说,生物体使用的20种常见氨基酸都被称为 α -氨基酸,此外还有 β -氨基酸和 γ -氨基酸。制造蛋白质最简单的方法是设计活细胞来生产蛋白质。化学家曾将数十种非标准的 α -氨基酸掺入蛋白质中,合成出一种新的生命形式,但还有大量结构更奇异的氨基酸没有成功合成过蛋白质。

蛋白质合成有两个关键步骤:转录和翻译。首先,短链的转运RNA

(tRNA)将氨基酸运送到细胞的蛋白质组装器——核糖体中,每个tRNA都能编码特定的氨基酸,通过氨酰tRNA合成酶将氨基酸连接到合适的tRNA上;其次,携带着氨基酸的tRNA与包含所有遗传信息的信使RNA(mRNA)长链结合,完成遗传信息的复制,随着核糖体的转移,把氨基酸不断输送到这个长链中。

瑞士苏黎世大学的化学家Alexandria Deliz Liang将蛋白质制造比作组装火车:首先必须装载火车车厢,然后将这些车厢连接在一起。为了生产新的蛋白质,研究人员必须让这两个步骤同时发挥作用。LMB的化学家Jason Chin补充道:“如果其中任何一个步骤不起作用,系统就会失败。”

在第一步中,生命体使用的20种氨基酸均有其相应的氨酰tRNA合成酶,能专一性地辨认氨基酸的侧链和tRNA。正是因为这种专一性酶的存在,mRNA的遗传信息才能准确无误地显示在蛋白质的氨基酸序列上。

研究人员以此为突破口,通过突变

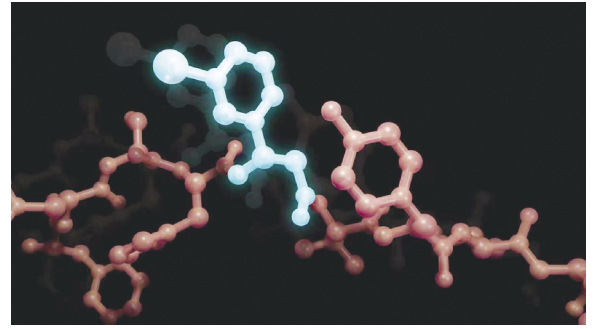
氨酰tRNA合成酶的基因,创造出数百万种可能与外来氨基酸结合的替代版本。然后,他们将这些酶插入大肠杆菌,观察核糖体是否能成功将这些外来氨基酸结合到

蛋白质中。最终研究人员发现了8种成功装载外来氨基酸的酶,其中4种能被大肠杆菌的天然核糖体结合到生长中的蛋白质链中,包括3种 β -氨基酸和1种 α -氨基酸。

“我们打破了僵局。”Chin说。

未参与此项研究的美国加州大学欧文分校化学家刘畅(音)表示:“将这些新类别的氨基酸转化为蛋白质是一项巨大的成就。”

美国威斯康星大学麦迪逊分校化学家Samuel Gellman表示,尽管这只是原理的证明,但很可能对未来产生重大影响。首先,这种方法有助于医药公司设计对体内酶具有耐药性的蛋白质



一种由大肠杆菌构建的蛋白质包含了一种 β -氨基酸,后者通常不被自然界所利用。

图片来源:英国医学研究委员会分子生物学实验室

类药物;其次,由于这些非常见氨基酸的形状与标准版本不同,这种方法还可以用于改进工业催化剂。

不过,这项研究仍然依赖于核糖体能否接受不寻常的氨基酸。因此,研究团队在努力改变核糖体本身,希望通过系统突变,使其能够识别自然界中没有的tRNA编码,并接受形状不寻常的氨基酸。Chin表示,随着研究的推进,相信团队能够对细菌进行改造,制造出完全由非常见氨基酸组成、拥有全新特性的蛋白质类聚合物材料。(陈欢欢)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06897-6>

研究发现人体内的“不老泉”

重新编程的T细胞可抗衰老

本报讯 研究者多年来一直无法找到生命的“不老泉”,殊不知,这种神奇的抗衰老“灵丹妙药”可能一直就在人体内。

美国冷泉港实验室(CSHL)助理教授Corina Amor Vegas和同事发现,T细胞可以被重新编程以抗衰老。如果进行正确的基因修饰,这些白细胞可以攻击另一组被称为衰老细胞的细胞。近日,相关成果发表于《自然-衰老》。

衰老细胞被认为是人类晚年许多疾病的成因。它们是那些停止复制的细胞,随着年龄增长,在人体内积聚,导致有害的炎症。虽然目前有几种药物可以消灭这些细胞,但许多药物必须长期服用。

作为替代方案,Amor Vegas和同事转向了一种名为CAR(嵌合抗原受体)-T细胞的“活”药物。他们发现CAR-T细胞可以被操纵用于消灭小鼠体内的衰老细胞。结果,小鼠最终过上了更健康的生活——体重较低,新陈代谢和糖耐量改善,体力活动也增加了,而且没有任何组织损伤或毒性。

“如果我们将它用于年老的小鼠,它们会恢复活力;如果把它用于年轻的小鼠,它们衰老得更慢。目前

没有其他治疗方法可以实现这一点。”Amor Vegas说。

也许CAR-T细胞最大的优势是它们的长效。研究小组发现,年轻时服用一剂就可能产生终生效果。这种单一的治疗方法可以预防人类晚年常见的疾病,比如肥胖症和糖尿病。

“T细胞有能力发展记忆,并在你的身体中持续很长一段时间,这与化学药物不同。”Amor Vegas解释说,“对于慢性疾病来说,这是一个巨大的优势。与那些每天需要多次治疗的患者相比,你只需要治疗一次,疗效就可以持续多年。”

CAR-T细胞已被用于治疗多种血癌,并于2017年获得美国食品药品监督管理局的批准。但Amor Vegas是最早证明CAR-T细胞有比治疗癌症更大的医学潜力的科学家之一。

Amor Vegas的实验室目前正在研究CAR-T细胞能否让小鼠不仅活得更健康而且更长久。如果真的如此,人们就离梦寐以求的青春不老又近了一步。

(文乐乐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s43587-023-00560-5>

本报讯 美国约翰斯·霍普金斯大学Fengyi Wan团队提出,母乳中的补体可通过改变子代肠道菌群来促进婴儿健康。相关研究近日在线发表于《细胞》。

母乳喂养通过提供营养和免疫保护以及塑造肠道共生微生物群,为新生儿和婴儿提供了明显的益处。尽管几十年来人们一直认为母乳中含有补体成分,但母乳中补体的生理相关性仍不明确。

研究人员发现,由补体缺乏母鼠培育的断奶小鼠在暴露于鼠病原体柠檬酸杆菌(CR)时会迅速死亡,而在母乳含有补体的乳汁中培育的幼崽则表现出这样的情况——通过C1依赖性、抗体非依赖性机制直接裂解革兰氏阳性肠道共生微生物群的特定成员,导致膜攻击复合物的沉积和随后的细菌裂解。

通过选择性地消除共生肠道群落的成员,母乳中的补体成分形成新生儿和婴儿肠道微生物组分,以保护其免受CR等环境病原体的侵害。(柯讯)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.019>

母乳补体可改变子代肠道菌群