

微型述评

第 22 种氨基酸和无义密码子的重新诠释

明镇寰*

(浙江大学生命科学院, 杭州 310012)

钟立人

(杭州商学院食品、生物与环境工程学院, 杭州 310035)

摘要 遗传密码字典的破译, 通用性作为遗传密码的基本特点之一被人们认可. 近年来的研究发现了一些例外. 除线粒体使用一组密码子其含义有别于核基因之外, 原先被认为仅用作终止信号的无义密码子在某些情况下可重新诠释, 编码特定的氨基酸. 在揭示了硒代半胱氨酸由 UGA 编码后, 最近的研究表明, 在某些古细菌和真细菌中, 无义密码子 UAG 可重新诠释, 编码组成蛋白质的第 22 种天然氨基酸——吡咯赖氨酸.

关键词 第 22 种氨基酸, 吡咯赖氨酸, 无义密码子, 重新诠释

学科分类号 Q71

1961 年, Nirenberg 利用无细胞体系, 第一次用实验确定了 UUU 为编码苯丙氨酸的密码子. 经过 4 年的努力, 他领导的研究小组破译了编码组成蛋白质的 20 种氨基酸的所有三联体密码子, 从而确立了由 64 个密码子组成的遗传密码字典. 其中, UAA、UAG 和 UGA 三个密码子作为终止密码子, 不编码任何氨基酸, 被称为无义密码子. 遗传密码字典的确立无疑加深了人们对生命本质的认识, 极大地推动了分子生物学的发展. 密码子的通用性作为遗传密码的基本特点也被人们普遍认同. 但是, 正如人们对任何事物的认识都有一个逐渐深入的过程一样, 遗传密码字典确立以来近 40 年的科学研究, 使这部字典正在被不断地完善^[1]. 这个完善的过程包括对线粒体中密码子特殊性的认识, 更包括对所谓的无义密码子的重新诠释. 今年 5 月 24 日《Science》上同时发表的 2 篇研究论文^[2,3], 以令人信服的证据表明, 在某些古细菌和真细菌中, 通常作为终止密码子的 UAG 编码了第 22 种氨基酸: 吡咯赖氨酸. 这是继对终止密码子 UGA 重新诠释为第 21 种氨基酸——硒代半胱氨酸后, 遗传密码研究中的又一重大进展.

1 第 22 种氨基酸: 吡咯赖氨酸

美国 Ohio 州立大学的 Krzycki 等对古细菌甲烷八叠球菌 (*Methanosarcina barkeri*) 的 3 种甲基转移酶 (分别以三甲胺、二甲基胺和甲基胺作为底物) 及其基因的研究发现^[4], 其编码序列中都有一个在翻译时不是作为终止信号、而是被通读的

阅读框内的无义密码子 UAG (图 1a). 对蛋白质产物的化学分析和结构分析都表明, 在酶活性部位有一个与密码子 UAG 相对应的氨基酸——吡咯赖氨酸

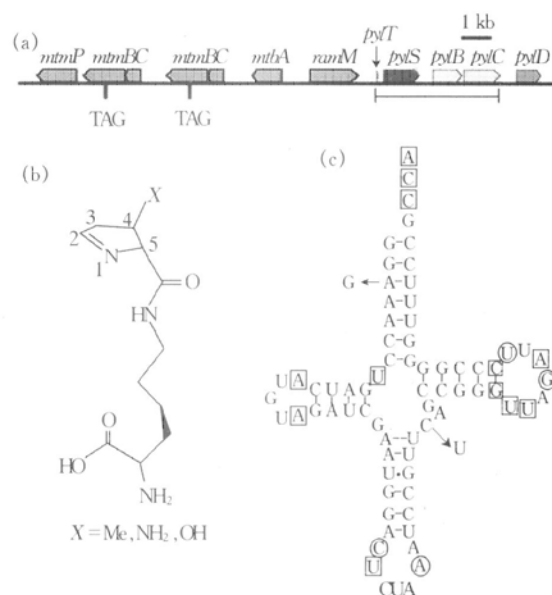


Fig 1 Diagram of pyrrolysine, related gene cluster for methyltransferase and tRNA_{CUA} structure

图 1 吡咯赖氨酸和相关甲基转移酶基因簇及 tRNA_{CUA} 结构示意图

(a) 八叠球菌甲基转移酶基因簇, 示编码吡咯赖氨酸的密码子 TAG; (b) 吡咯赖氨酸的分子结构; (c) tRNA_{CUA} 结构, 箭头示不同来源的分子中碱基的变化, 方框内的碱基高度保守, 圆圈内的碱基也较保守.

* 通讯联系人.

Tel: 0571-88273604, E-mail: zhming@mail.hz.zj.cn

收稿日期: 2002-06-11, 接受日期: 2002-08-01

酸残基。吡咯赖氨酸不是翻译后通过修饰形成的,而是与包括硒代半胱氨酸在内的 21 种天然氨基酸一样,由特定的 tRNA 携带,作为原料参与蛋白质生物合成的,是迄今为止发现的、构成蛋白质的第 22 种天然氨基酸。

吡咯赖氨酸是赖氨酸的衍生物,是赖氨酸的 ϵ 氨基与 (4R, 5R) -4-取代-吡咯啉-5-羧酸以酰胺键相连而形成的化合物(图 1b)。

2 吡咯赖氨酸的编码方式

吡咯赖氨酸被编码的方式与硒代半胱氨酸的情况具有惊人的相似性。硒代半胱氨酸是 1986 年发现的、直接由遗传密码确定,而非翻译后修饰所致的组成蛋白质的第 21 种氨基酸。在古细菌、真细菌和动物,包括哺乳动物中都有硒代半胱氨酸的存在。硒代半胱氨酸由无义密码子 UGA 编码。硒代半胱氨酸和吡咯赖氨酸两者的研究发现表明,生物体可以通过对无义密码子的重新诠释来扩展其遗传密码的内涵。

这种对无义密码子的重新诠释与通常蛋白质合成中氨基酸活化途径不同。它并不要求 tRNA 直接负载一种新的氨基酸,而是在 tRNA 接受一个氨基酸后,对与 tRNA 相连的氨基酸进行酶促修饰。这一过程与某些生物修饰天冬氨酸和谷氨酸为天冬酰胺和谷氨酰胺的情况类同。对硒代半胱氨酸的参与而言,运载硒代半胱氨酸的 tRNA, $tRNA^{Sec}$, 首先由丝氨酰-tRNA 合成酶催化生成丝氨酰-tRNA, 再在硒代半胱氨酸合成酶的作用下转变成硒代半胱氨酰-tRNA, 然后在阅读框内的 UGA 指导下,将硒代半胱氨酸加入新合成的肽链中^[5]。类似地,在吡咯赖氨酸的参与中,一种特殊的 tRNA, $tRNA_{CUA}$, 在一种特殊的赖氨酰-tRNA 合成酶的催化下,负载上赖氨酰;然后通过酶的修饰生成吡咯赖氨酰-tRNA_{CUA}, 与特定的 UAG 密码子配对,将吡咯赖氨酸加入正在合成的肽链。

3 $tRNA_{CUA}$ 的结构特点

编码参与 UAG 重新诠释的 $tRNA_{CUA}$ 和特殊的赖氨酰-tRNA 合成酶的基因 *pylT* 和 *pylS*, 在甲烷八叠球菌的基因组中,处于具有编码吡咯赖氨酸的 TAG 所在甲基转移酶基因簇的紧邻下游(图 1a)。 $tRNA_{CUA}$ 因具有一个 CUA 反密码子而得名。与典型的 tRNAs 相比, $tRNA_{CUA}$ 的二级结构具有非通常的特点(图 1c)。它的氨基酸接受臂、D 臂和 T

臂, D 环、T 环和反密码环与典型的 tRNA 类同,但其反密码臂由 6 个而不是 5 个碱基对组成,结果使可变环只有 3 个碱基而不是通常的 4 个。在 D 臂和反密码臂之间只有 1 个碱基。在氨基酸接受臂和 D 臂间也仅有 1 个碱基,而非典型的 2 个碱基。在 $tRNA_{CUA}$ 中也发现了很多在一般 tRNA 中出现的保守碱基,但没有最通常出现在 D 环中的 GG 序列和在 T 环中的 T ϕ C 序列。

4 无义密码子的重新诠释及展望

研究发现,在甲烷八叠球菌甲基转移酶的基因中,有 2 个无义密码子;UAG 和 UAA。前者处于第 202 个密码子的位置,而后者处于第 458 个密码子的位置。正常情况下,该基因表达中对 UAG 进行通读,而终止于 UAA,生成相对分子质量约为 50 ku 的甲基转移酶。

迄今的研究认为,无义密码子的重新诠释大体有 2 种方式:第一种方式是,在 mRNA 中具有特定信号标记的一组无义密码子被重新定义;第 2 种方式是,无义密码子的再定义与所处的 mRNA 状况无关。

对无义密码子的重新诠释最早见于线粒体。作为无义密码子的 UGA,在哺乳动物、果蝇、酵母等线粒体中成了编码色氨酸的密码子。UGA 在核基因中作为编码硒代半胱氨酸的情况与线粒体的有所不同,不是所有的 UGA 都以编码硒代半胱氨酸的密码子起作用,往往是其所处的 mRNA 中的特定信号决定了是否对其进行重新诠释。在细菌中,翻译延伸因子 SelB 能识别紧随 UGA 的一个茎环结构;而在真核生物中,延伸因子 eEFSec 识别的是处于 mRNA 3' 端非翻译区的一个特殊结构,通过能与这一结构相结合的特定蛋白质的介导,形成 Sec-tRNA^{Sec}-eEFSec-mRNA 复合物,以一种目前尚不清楚的机理,促使 UGA 重新诠释为硒代半胱氨酸。吡咯赖氨酸的情况与硒代半胱氨酸的类似,但在有关生物中,是 UAG 无论出现在哪里都解读为吡咯赖氨酸,还是需要有特定的信号存在的条件下才对它进行重新诠释?这一问题还有待新的研究。

吡咯赖氨酸作为第 22 种天然氨基酸的实验证明,扩展了遗传密码的内涵并加深了人们对无义密码子重新诠释的认识。这种对密码子的重新诠释是否会导致第 23 种天然氨基酸的发现,我们将拭目以待。

参 考 文 献

- 1 Wang L, Brock A, Herberich B, *et al.* Expanding the genetic code of *Escherichia coli*. *Science*, 2001, **292** (5516): 498~500
- 2 Hao B, Gong W, Ferguson T K, *et al.* A new UAG-encoded residue in the structure of a methanogen methyltransferase. *Science*, 2002, **296** (5572): 1462~1466
- 3 Srinivasan G, James C M, Krzycki J A. Pyrrolysine encoded by UAG in Archaea: charging of a UAG-decoding specialized tRNA. *Science*, 2002, **296** (5572): 1459~1462
- 4 James C M, Ferguson T K, Laykan J F, *et al.* The amber codon in the gene encoding the monomethylamine methyltransferase isolated from *Methanosarcina barkeri* is translated as a sense codon. *J Biol Chem*, 2001, **276** (36): 34252~34258
- 5 Ibba M, Soll D. The renaissance of aminoacyl-tRNA synthesis. *EMBO Reports*, 2001, **2** (5): 382~387

The 22nd Amino Acid and The Redefinition of Nonsense Codon

MING Zhen-Huan*

(College of Life Science, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

ZHONG Li Ren

(College of Food, Biology and Environmental Engineering, Hangzhou University of Commerce, Hangzhou 310035, China)

Abstract Universality as one of the fundamental features for genetic codes has been known since its proposal. But some extraordinary conditions have been discovered recently. Mitochondria use one set of genetic codes for different meaning and some nonsense codes which should have the meaning to stop translation may be redefined. UGA may be redefined as selenocysteine. Results of recent research showed that some amber codons are translated as a sense codon for the 22nd natural amino acid, pyrrolysine.

Key words the 22nd amino acid, pyrrolysine, nonsense codon, redefinition

* Corresponding author. Tel: 86-571-88273604, E-mail: zhming@mail.hz.zj.cn

Received: June 11, 2002 Accepted: August 1, 2002