

遺傳密碼的雙關語—代價與補償

林秀娟博士生、顏雪琪副研究員
(分子生物研究所)

前言

生物體的主要遺傳物質是DNA，是建構生命現象的藍圖。而細胞翻譯DNA上的遺傳密碼成各式蛋白質，組成生物體的主要成分及執行細胞生理功能，可說是沒有蛋白質就沒有我們所看到的各式生命現象。可想而知，細胞是否正確翻譯遺傳密碼對於生命現象的維持至關重要。然而你知道嗎？遺傳密碼裡其實也存在著「雙關語」，細胞解讀時可能誤解因而產生錯譯，導致嚴重的後果。細胞難道就放任這樣的風險存在嗎？或者有什麼相對應的策略能解決遺傳密碼錯譯所衍生的問題呢？

話說從頭-生物體的遺傳密碼

在深入探討這些問題以前，我們得先對遺傳訊息的傳遞及遺傳密碼的運作方式有更進一步的瞭解。針對遺傳訊息的傳遞，發現DNA雙股螺旋結構的諾貝爾獎得主Francis Crick在1958年曾提出「序列假說 (Sequence Hypothesis)」，表示「遺傳訊息由DNA 序列傳遞到RNA，再以此為依據組成蛋白質序列」；此假說後來則發展成為人廣知的「中心法則 (Central Dogma)」，詳述如下：遺傳物質DNA是一種長鏈聚合物，組成單位稱為核苷酸，而含有 T, C, A, G 四種含氮鹼基的核苷酸所排列而成的DNA序列即是遺傳訊息。DNA上的遺傳訊息藉由信使RNA帶出細胞核作為模板，在細胞質中以三個核苷酸為一組密碼子，翻譯至相對應的胺基酸，一個個胺基酸單元排列組成的長鏈即為蛋白質。這種密碼子與相對應胺基酸的關係就是遺傳密碼。由於一個密碼子是由三個核苷酸排列組成，四種核苷酸因此可排列組合出 $4 \times 4 \times 4 = 64$ 種密碼子，並可對應到二十種標準胺基酸及作為終止訊號的密碼子。幾乎所有生物都使用相同的遺傳密碼，而演化保留如此精巧的設計，是否表示密碼子與胺基酸之間的對應關係是牢不可破的呢？

遺傳密碼的雙關語：利大於弊？

關於遺傳密碼的起源，Francis Crick曾提出「凝固事件假說 (The Frozen Accident Hypothesis)」，認為密碼子與胺基酸之間的關係是在演化早期就已經固定，之後很難再被改變，否則生物體將因嚴重的基因突變而失去生存優勢。Crick解釋了生物共用遺傳密碼之謎，不過之後陸續發現的非標準遺傳密碼使得此假說不攻自破了：諸如細胞能量工廠的粒線體及單細胞的黴漿菌、纖毛蟲等，都有非標準編碼的例子。大部份的非標準編碼是徹底改變原有密碼子與相對應胺基酸之間的關係，不過有兩個例外：UGA和UAG這兩個密碼子具有雙重編碼的特性，除了原本作為終止密碼子的功能之外，還可分別對應到特殊胺基酸-硒半胱胺酸(Selenocysteine, Sec)及吡咯賴胺酸(Pyrrolysine, Pyl)。雙重編碼就好比雙關語，雙關語在日常對話中使用得當能豐富談話的質量，但也可能因會錯意而產生誤解，同樣的，雙重編碼也是一把雙面刃，它確實擴充了現有的遺傳密碼，不過也為細胞帶來可能的威脅：若遺傳密碼因此錯譯，所產生的錯誤蛋白質不但可能失去原有功能，更甚者將形成有害的聚集沈澱物。有害的蛋白質聚集沈澱物已知為許多神經退化性疾病的病徵，如阿茲海默症、帕金森式症、以及因冰桶挑戰而受到社會關注的漸凍人（肌萎縮性脊髓側索硬化症）等。如此一來，為了擴充遺傳密碼所付出的代價是否太過沉重？細胞又有什麼應對之策呢？

補償雙重編碼代價的秘密武器-CRL2蛋白質品質管系統

我們發現細胞不會如此坐以待斃，能藉由品質管系統將遺傳密碼錯譯產生的錯誤蛋白質清除。以UGA的雙重編碼為例：在製作特殊的硒蛋白時，細胞理應將信使RNA上編碼區的UGA翻譯為硒半胱胺酸，但在環境中的硒元素供應減少時，因為硒半胱胺酸原料的匱乏，細胞很有可能誤認編碼硒半胱胺酸的UGA為終止密碼子，過早結束蛋白質的製程，從而做出斷掉的硒蛋白。UGA錯譯的地方成為斷點，所產生的硒蛋白自然是半成品，像這樣缺陷的硒蛋白不僅沒有生理功能，更可能對細胞造成危害。幸好細胞內存在蛋白質品質管系統，能揪出有缺陷的蛋白質並加以清除。我們的研究指出硒蛋白的品質管在細胞內主要是由CRL2蛋白質複合體所負責，CRL2可說是補償雙重編碼代價的秘密武器：藉由區別正常硒蛋白或因UGA錯譯導致缺陷的硒蛋白，CRL2能選擇性的將有缺陷的硒蛋白標記上分解標籤，讓細胞能順利清除缺陷，維繫硒蛋白體的精確率。這令我們不禁好奇，缺陷的硒蛋白究竟有何特徵，使其難逃蛋白質品質管的法網呢？

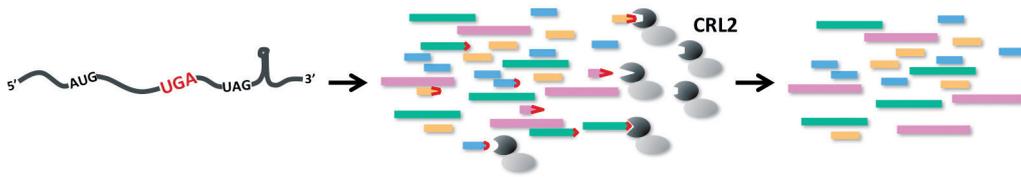


圖 CRL2幫助清除錯誤轉譯的硒蛋白，維繫正確的硒蛋白質體

硒半胱氨酸由硒蛋白信使RNA上的UGA密碼子（紅）所轉譯。硒半胱氨酸正確轉譯將產生完整的硒蛋白，如圖中完整的色條，一個顏色代表一種硒蛋白；但若轉譯發生誤解將產生斷掉的硒蛋白，如圖中具紅蓋的色條，表示轉譯到UGA密碼子即中斷。CRL2負責將斷掉的硒蛋白清除，留下完整的硒蛋白。

勿枉勿縱、明察秋毫—CRL2 的品管辨識機制

為了瞭解CRL2對缺陷硒蛋白的辨識機制，我們以UGA密碼子錯譯的斷點為中心，作出增減不同長度的缺陷硒蛋白，並檢視哪些長度缺陷會被CRL2所辨認。令我們訝異的是，CRL2只會辨認斷點在UGA密碼子附近的缺陷，而不是隨意長度缺陷的硒蛋白！我們更進一步發現，原來暴露在UGA錯譯斷點附近的胺基酸序列就是蛋白質降解訊號，CRL2據此辨識缺陷、將其標記上降解標籤，使缺陷硒蛋白被清除（如圖）。此缺陷特徵也解釋了為什麼CRL2不會標記正常的硒蛋白：原來正常硒蛋白的UGA密碼子被成功的翻譯成硒半胱氨酸，蛋白質製程因而持續進行、並未提前中斷，也就沒有所謂的錯譯「斷點」，蛋白質降解訊號因此被遮蔽了，使正常硒蛋白逃過一劫。這是目前已知準確度最高的品管辨認系統，即使缺陷與正常硒蛋白只相差一個胺基酸，CRL2品管系統也能正確區別。

不過，細胞內的硒蛋白不止一種，因UGA錯譯產生的斷點序列當然也不盡相同。CRL2到底有什麼特殊能力，能夠分辨不同硒蛋白的錯譯缺陷呢？原來CRL2蛋白質複合體是由一群蛋白質分工合作執行功能的，其中負責辨識需被降解的蛋白質（即「受質」，CRL2的作用對象）的受質接收蛋白（substrate receptor）有數十種，CRL2因而可藉由交換所使用的受質接受蛋白而改變受質的專一性；這暗示著這些受質接受蛋白裡，可能藏著CRL2得以分辨不同硒蛋白缺陷的秘密。順著這樣的思維，我們果真也發現CRL2是使用不同的受質接受蛋白辨認不同硒蛋白的錯譯缺陷。

結語

遺傳密碼的雙關語，讓生物體在有限的密碼子之下保有使用特殊胺基酸、執行特別生理功能的可能性，UGA的雙重編碼就是一個很好的例子：為了做出生化活性較高的硒半胱氨酸，細胞借用了原本做為終止密碼子的UGA，成功地擴充了遺傳密碼。但細胞在享受雙重編碼所帶來的便利時，其實也破壞了遺傳密碼翻譯的忠實度，是借用密碼子所需付出的代價。所幸有CRL2品管系統的救援、遏止了缺陷蛋白累積可能導致的危害。有賴這些相互配合的分子機制層層把關，我們所見到的複雜生命現象才得以維繫。

延伸閱讀

1. Lin, H.C., Ho, S.C., Chen, Y.Y., Khoo, K.H., Hsu, P.H., and Yen, H.C.S. (2015). CRL2 aids elimination of truncated selenoproteins produced by failed UGA/Sec decoding. *Science* 349 (6243), 91-95.
2. Lobanov, A.V., Turanov, A.A., Hatfield, D.L., and Gladyshev, V.N. (2010). Dual functions of codons in the genetic code. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 45(4), 257-265.
3. Driscoll, D.M., and Copeland, P.R. (2003). Mechanism and regulation of selenoprotein synthesis. *Annu Rev Nutr* 23,17-40.