

# 反转录酶（reverse transcriptase）

September 2002 Molecule of the Month by David Goodsell

Mom\_2002.09

译者：张玉杰 中国兽医药品监察所 2013 级 82101136004

关键词：艾滋病病毒 人类免疫识别病毒 获得性免疫缺陷综合症 反转录抑制物 叠氮胸苷 艾滋病防护药

依赖-RNA 的 DNA 复制 活性核糖核苷酸 H 奈韦拉平



## 引言

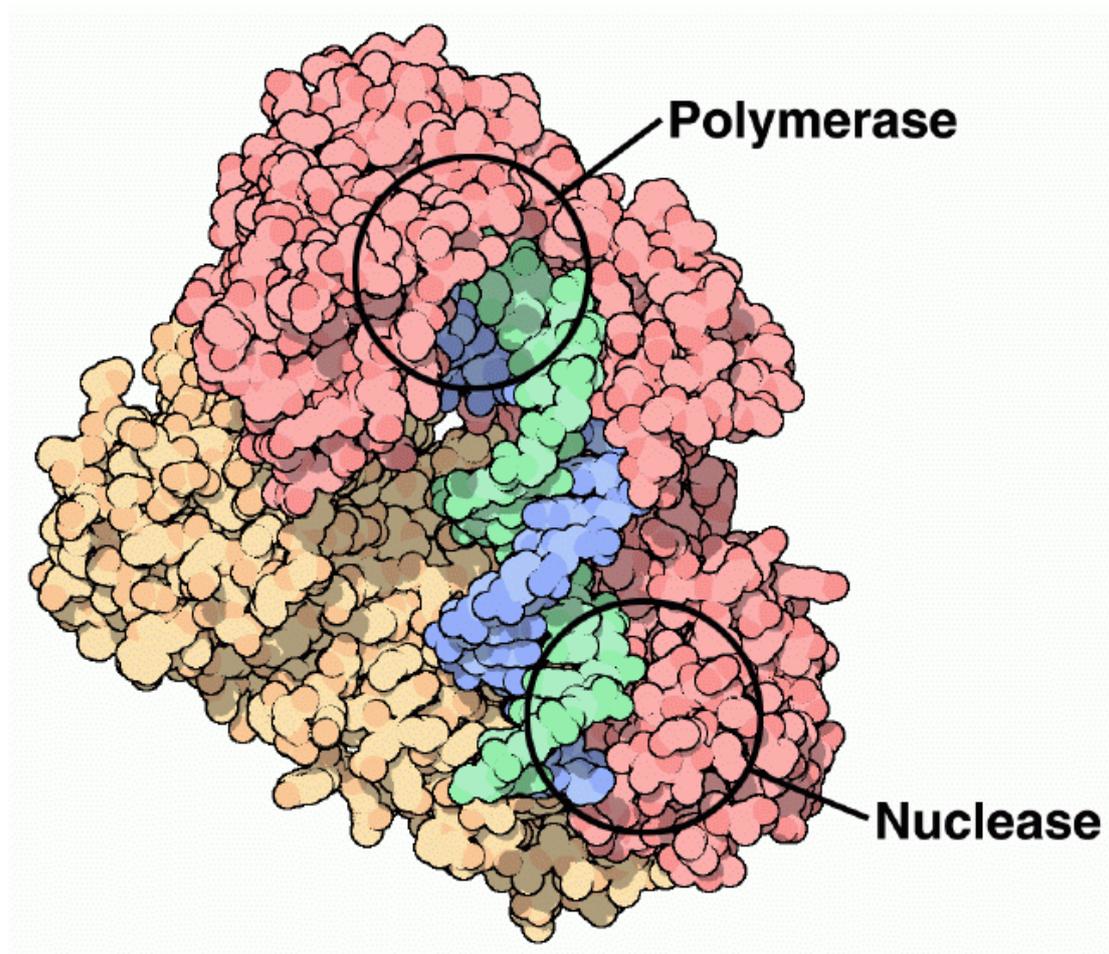
病毒是一个棘手的问题。它们会使用多种不平常的机制来吸附细胞，HIV 也不例外。它是反转录病毒，那就意味着它有能力将它的基因嵌入到被它感染的细胞的基因组中。但是感染 HIV 颗粒携带的是 RNA 链的基因组。在感染的过程中，它们需要把 RNA 反转录成 DNA 后再进行复制。这是非常奇怪的，因为所有正常的细胞机制都是从 DNA 到 RNA。通常 DNA 是用其它的 DNA 链作为模板来产生。这个反转录的进行是由反转录酶指导合成的。反转录酶很大，有活性位点。HIV 的 RNA 进行复制，反转录成病毒基因组的双链 DNA。之后整合到细胞的 DNA 中，之后在细胞中进行复制。

微小基因组

病毒非常小。它们只携带足够编码很小的蛋白的基因组。许多病毒，如脊髓灰质炎病毒和鼻病毒，它携带的基因组仅够用于自身结构所需和在细胞中合成。另一方面，HIV 基因组携带，指导合成少量酶的基因，其酶用于病毒再生。反转录酶是其中的一种，但是 HIV 基因组的空隙也是很有意义的，因此反转录酶以一种特殊的方式编码。它由两种不同的亚基组成，但是由相同的基因编码。形成蛋白之后，其中一个亚基变小，两个亚基会形成一个适当大小的亚基。

#### 不准确的酶

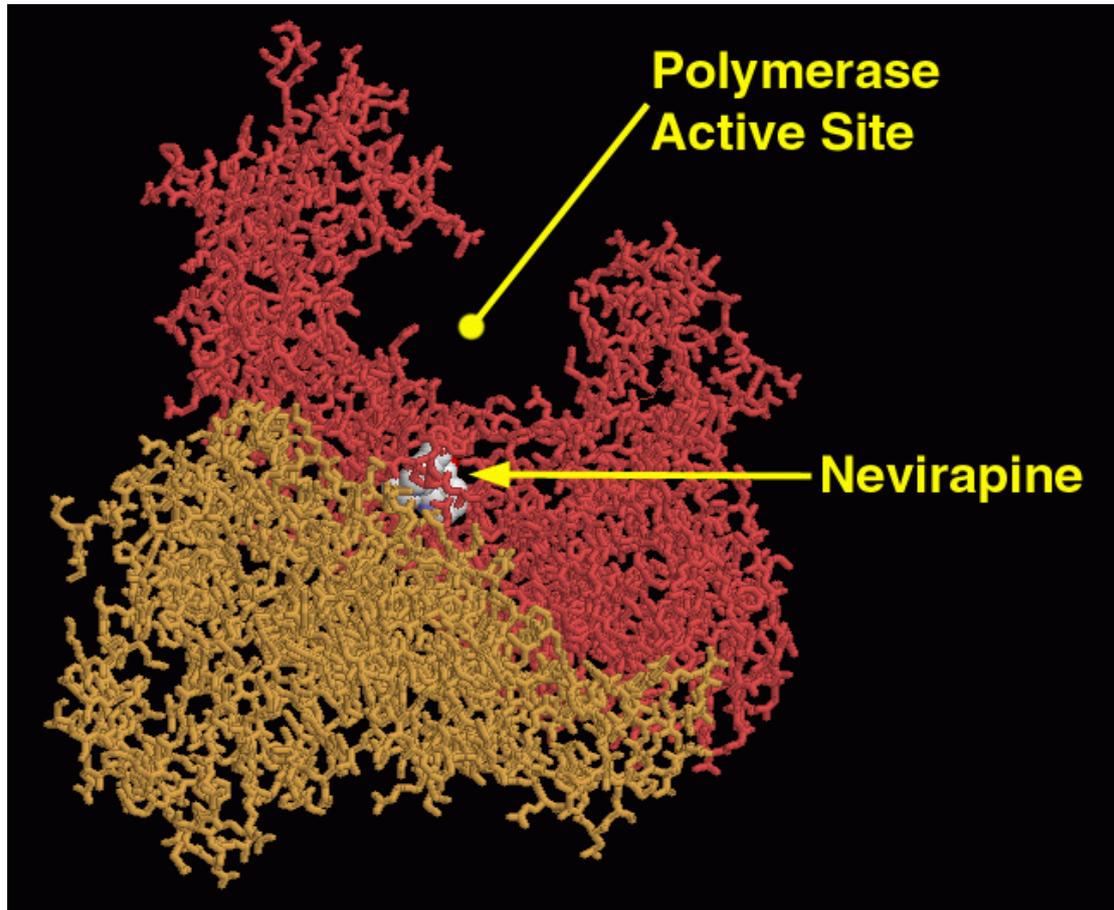
反转录酶有很大的作用。反转录正常的基因信息，但是它在执行功能时也会出现错误。聚合酶使细胞中的 RNA 和 DNA 复制非常准确且错误率很小，这是非常有必要的，因为它看着我们基因信息，使我们的后代不会出现错误信息。然而反转录酶会出现很多错误，错误率达 2000 个碱基中会出现一个。你也许会认为这会产生严重的问题。但事实上这种错误正是病毒用于药物治疗中的优势。这种错误使 HIV 迅速突变，在开始治疗的几周后找到药物的抑制株。幸运的是，最近的治疗研究中的结合药物在这种问题中起到了很好的效果。由于病毒同时被几种药物攻击，以至于病毒不能逃脱。



#### 一个酶多种功能

反转录酶执行几个不同的功能。它可以由 RNA 模板构建 DNA 链，这个功能在聚合酶位点进行，被 DNA 和 RNA 包围，聚合酶位点在这幅图的上部。DNA 链形成后，原来的 RNA 被酶通过酶解成碎片而被移除。

这个功能在核酸酶的活性位点完成，这个活性位点在酶的对面，最后形成第二个 DNA 链，并与第一个 DNA 链结合，形成最终的 DNA 螺旋。这个功能也在聚合酶活性位点完成。



#### 结构探索

目前得到的高效对抗 HIV 感染的药物是现代药物设计的成功点。两种药物用于阻断反转录酶的作用，进而阻止 HIV 感染。一个是经未知的连接器修饰后的核酸，例如 AZT 药物。这些用于类似正常核酸的酶并且用于链的延伸。但是由于它们丢失了连接下一个核苷酸的位置，因此 DNA 链的合成终止。在酶后的位置，其它药物的结合，改变活性位点的形状，进而阻断它的作用。奈韦拉平就是典型的药物。需要注意的是这种药物是怎样到达活性位点的下面，在大槽下面与 DNA 和 RNA 结合。