

Poly(A)聚合酶

大卫·古德赛尔 2008 年 10 月 分子月报

译者：齐东霞（蔬菜所）

周全（水稻所）

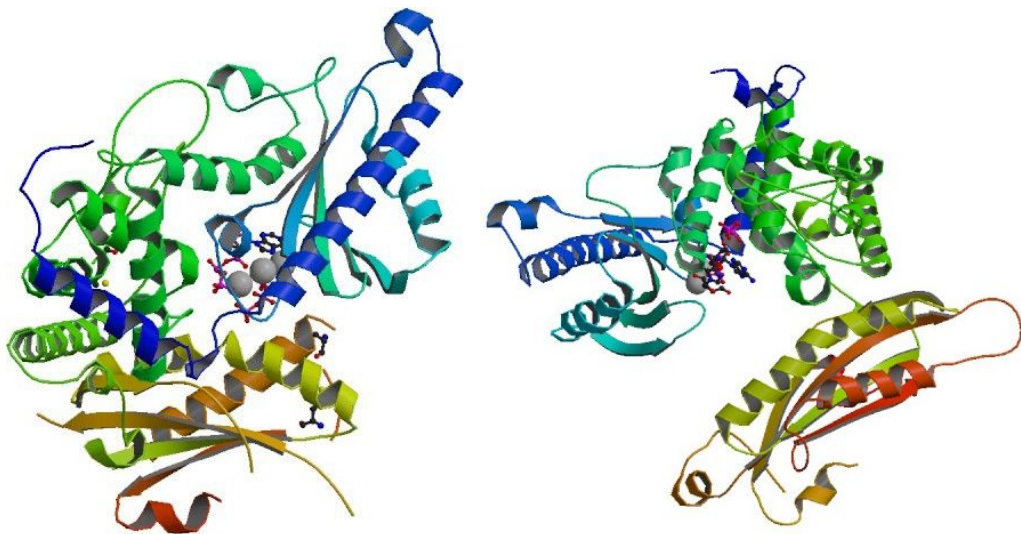
关键词：多聚核苷酸腺苷酰转移酶活性；RNA 多聚腺苷酸化；mRNA 的加工；poly(A) 与 RNA 结合

一、引言

细胞中的大部分 RNA 是以基因组 DNA 为模板合成的。但是，在特殊情况下没有模板细胞也能合成 RNA。例如，几乎每个信使 RNA 末端都有一个多聚腺苷酸链。这些长长的 poly (A) 尾巴不是基因组编码的，而是在 RNA 聚合酶完成转录过程后加上去的。RNA 聚合酶释放 RNA 链后，其他酶添加收尾工作，编辑内含子，添加 3'-端帽子结构和 5'-端的 poly (A) 尾巴。

二、尾末端

有超过 12 种酶组成的复合体共同参与 mRNA 分子的 Poly(A) 尾巴的加工。在 RNA 的尾部有一些特殊序列吸引酶复合体到合适的部位。然后 RNA 链的尾部被切割，并且有大约 250 个腺苷酸加到了新形成的尾部。从 PDB 条目中可知，Poly(A) 聚合酶 1f5a（牛）和 1fa0（酵母菌，如下图）主要负责 Poly(A) 尾巴的形成。经 Mg²⁺ 催化，Poly(A) 聚合酶结合到 mRNA 上，并且同时在末端添加腺苷酸。

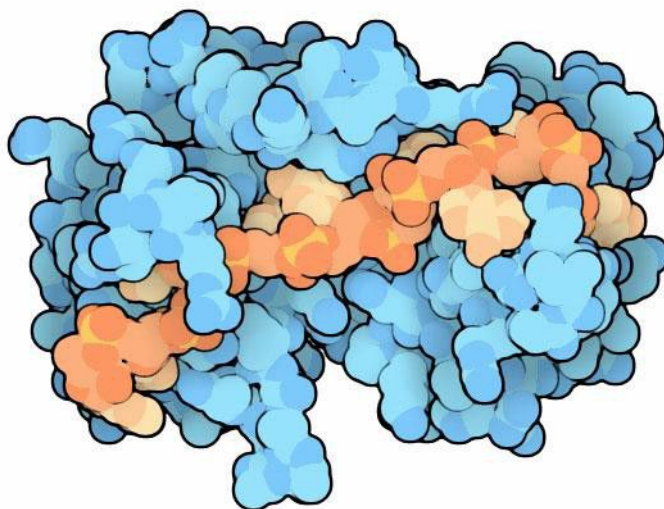
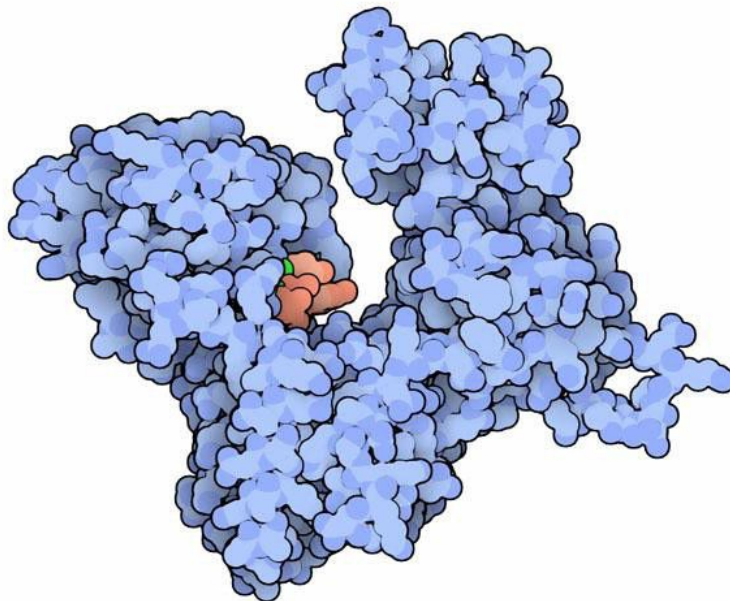


1f5a牛

1fa0酵母菌

三、头部和尾部

poly(A)尾巴对信使RNA分子功能的发挥起着很重要的作用。与poly(A)结合蛋白作用(如下图所示)保护了RNA链的末端,从而阻止了RNA核酸酶的作用。同时,poly(A)尾巴协助信使RNA通过核孔运出细胞核。令人惊讶的是,位于信使RNA末端的poly(A)尾巴,通过引导RNA前端的翻译起始因子,从而促进蛋白质合成的起始。一些研究人员甚至认为poly(A)结合蛋白和RNA链连接成一个大圈,这个的假设会产生一个非常有用的结果:由于信使RNA的头部和尾部非常接近,那些在尾部合成蛋白质后的核糖体可以立即跳转到头部并重新开始作用。

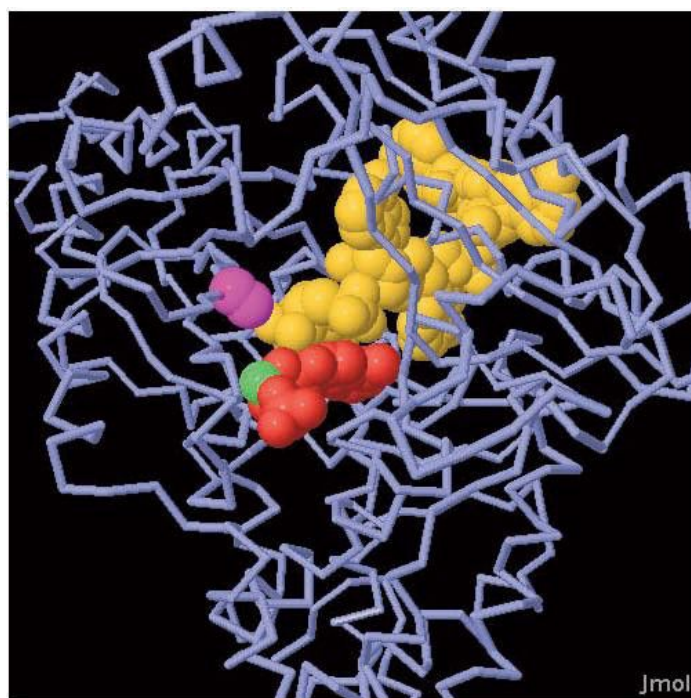


四、poly(A)结合蛋白

poly (A) 结合蛋白结合在 poly (A) 尾巴上，在细胞核中一旦合成，就会一直作为伴侣分子结合在信使 RNA 上。蛋白质由四个相似的结构域组成，结构域结合在拉伸约 27 个核苷酸的 RNA 上。如上图所示 PDB 的 1cvj 结构中，仅包含前两个结构域和一小段 RNA（橙色）。

五、结构探索

虽然，poly (A) 聚合酶对 ATP 具有高度特异性，但是几乎所有的 RNA 链 poly (A) 尾巴合成时都会消耗 ATP。PDB 中收录的 2q66 在构建尾巴过程中会捕获一种酶，这种酶在图中用黄色表示，被围绕在一小段 poly (A) RNA 中。用红色表示的 ATP 分子完全由用绿色表示的镁离子定位。但是，在这样一个结构中的酶也发生了突变，使其不能进行该反应。154 位置通常是一个天冬氨酸，这个天冬氨酸协调另一个镁离子执行这一反应。在这种结构中，天门冬氨酸变为丙氨酸，用品红色表示，所以可以催化缺失的镁。



六、进一步探索

1、poly (A) 聚合酶在反应过程中，开闭具有高度的灵活性。例如，比较分子月报第一页上的打开形式和本页的闭合形式。为什么灵活性这样重要，以及什么样的蛋白质结构特点能使其灵活？

2、在这种依赖模板的聚合酶和不使用模板的聚合酶之间，你能发现任何结构或功能的相似性吗？如 DNA 聚合酶和 RNA 聚合酶？

七、poly (A) 聚合酶的扩展阅读

- G. M. Gilmartin (2005) Eukaryotic mRNA 3' processing: a common means to different ends. *Genes and Development* 19, 2517-2521.
- M. Edmonds (2002) A history of poly A sequences: from formation to factors to function. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* 71, 285-389.
- J. Zhao, L. Hyman and C. Moore (1999) Formation of mRNA 3' ends in eukaryotes: mechanism, regulation, and interrelationships with other steps in mRNA synthesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 63, 405-445.

八、参考文献

1fa0: J. Bard, A.M. Zhelkovsky, S. Helmling, T.N. Earnest, C.L. Moore, A. Bohm (2000) Structure of yeast poly(A) polymerase alone and in complex with 3'-dATP. *Science* 289: 1346-1349.

1cvj: R.C. Deo, J.B. Bonanno, N. Sonenberg, S.K. Burley (1999) Recognition of polyadenylate RNA by the poly(A)-binding protein. *Cell* 98: 835-845.

2q66: P.B. Balbo, A. Bohm (2007) Mechanism of poly(A) polymerase: structure of the enzyme-MgATP-RNA ternary complex and kinetic analysis. *Structure* 15: 1117-1131.

九、结构讨论



Poly(A)聚合酶
RNA



Poly(A)聚合酶和 RNA



Poly(A)结合蛋白和 RNA