

整合酶

2011_03

译者：刘贝贝（农科院植保所）

简介

反转录病毒，如 HIV，它们极其的聪明。大部分病毒侵染细胞，迫使细胞拷贝出新的病毒，当细胞被耗尽时病毒脱离细胞。然而反转录病毒采取一种长期的策略来侵染细胞。反转录病毒进入到细胞，以其核酸为模板合成 DNA 的拷贝，然后将这种拷贝的 DNA 插入到宿主细胞的 DNA 上。这种整合 DNA 可以直接被用来复制合成新的病毒，或者保持沉默状态，等待最佳时机来开始病毒的复制。这也是 HIV 难以对抗的原因之一：它们可以在这些长期存活的细胞内潜伏多年。

DNA 整合

整合酶是一种将病毒 DNA 拼接到细胞染色体的酶。整合酶的四个完全相同拷贝结合病毒 DNA 的两个末端，形成一个稳定的复合体，这个复合体叫做整合体。整合体结合细胞内的 DNA，之后进行链式的转移反应，使病毒 DNA 进入到细胞 DNA 内。这种结构包括四个整合亚基（蓝色）、与两个 DNA 末端互作的三个 DNA 短片（红色）和细胞 DNA（橘色）。如图 1 所示。

针对 HIV 的药物：

研究人员研究 HIV 整合酶已经很多年了，试图了解其是如何发挥作用，以便于研究人员可以研发出治疗艾滋病的药物。这项工作已经促进了一些有效药物的发展，包括雷特格韦——目前被用于治疗 HIV 侵染。到目前为止，要得到全长 HIV 整合酶和其与 DNA 形成的复合物是很困难的。在此文中展示的结构是来源于一个相关反转录病毒原型泡沫病毒（PFV）。尽管 PFV 是没有危害的，但是其与 HIV 整合酶非常相似，为反转录整合酶的研究提供了非常好的模式。

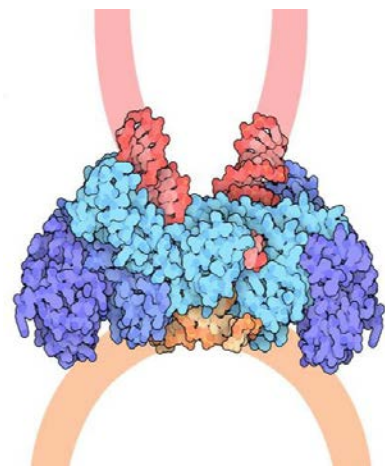


图 1

结构分析：

目前揭示结合了 DNA 的 PFV 整合酶是整合反应过程中的关键步骤。图 2 和图 3 所示的为结合了 DNA 的 PFV 整合酶的不同方位图。图 2 所示的为两个结构：整合体刚捕获靶标 DNA 后形成的复合体和经过链式转移反应后的复合体。图 3 所示的为执行转移反应的活性位点上结合了雷特格韦（品红色）后的近摄图，雷特格韦结合在两个镁离子上（绿色）。这个结构揭示了像雷特格韦的抑制剂结合在活性中心，并代替了 DNA 链的一个末端。

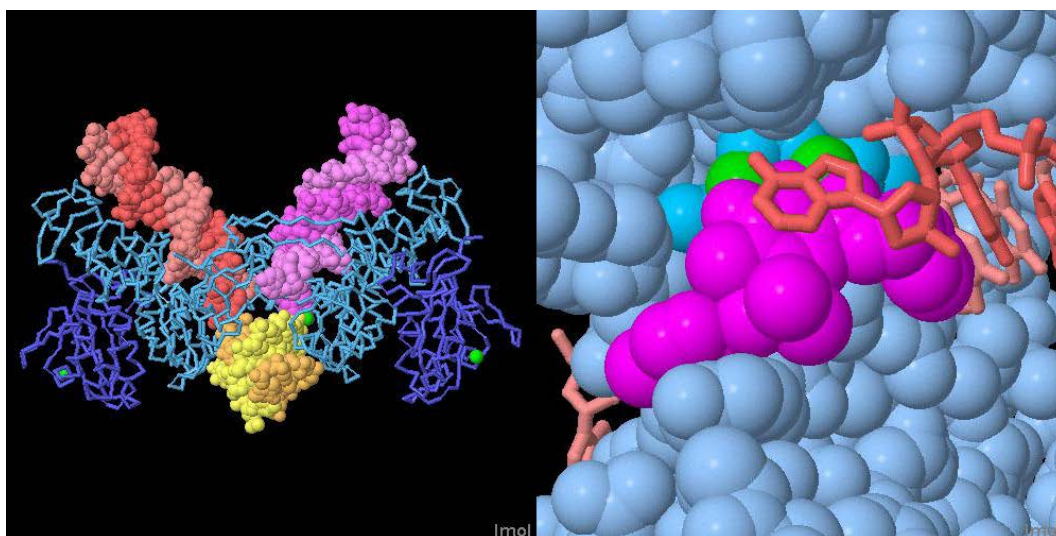


图 2

图 3

进一步研究的问题:

1. 你可利用结构比对工具来比对 PFV 整合酶结构和 HIV 整合酶不同结构域结构进行比对分析。
2. PDB 中有一些 PFV 和 HIV 整合酶抑制剂的结构。你可以利用 Ligand Explorer (可在不对称单元视图找到) 来了解这些抑制剂与整合酶活性中心的互动。

参考文献:

1. G. N. Maertens, S. Hare and P. Cherepanov (2010) The mechanism of retroviral integration from X-ray structures of its key intermediates. *Nature* 468, 326-329.
2. S. Hare, A. M. Vos, R. F. Clayton, J. W. Thuring, M. D. Cummings and P. Cherepanov (2010) Molecular mechanisms of retroviral integrase inhibition and the evolution of viral resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 107, 20057-20062.
3. M. Jackolski, J. N. Alexandratos, G. Bujacz and A. Wlodawer (2009) Piecing together the structure of retroviral integrase, and important target in AIDS therapy. *FEBS Journal* 276, 2926-2946.