

## 环腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶（蛋白激酶 A） August 2012 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：

王文乐 生物技术所

贾聪俊 北京畜牧兽医研究所

关键词：激酶，能量代谢，PKA，蛋白激酶 A，信号转导，cAMP

### 简介

磷酸化对蛋白质功能有很大影响。磷酸基团带有较多的负电荷，并可形成很多氢键，是一个相对比较大的基团。当某个蛋白质或多肽被磷酸化以后，会影响其结构或活性，也可能会提供一个更易于其他蛋白质结合的位点。磷酸化现象在生物有机体中十分广泛，通常，细胞中三分之一的蛋白质都是靠磷酸化调控的。

### 磷酸化

蛋白激酶催化磷酸基团添加到蛋白质分子上。此文重点介绍环腺苷一磷酸（cAMP）依赖的蛋白激酶，又称蛋白激酶 A 或 PKA。蛋白激酶 A 由两种类型的亚基组成。图 1 中粉红色的为催化亚基，能使蛋白质磷酸化，蓝色的为调节亚基，具有分子开关的功能，它能感受 cAMP 的水平，并根据 cAMP 的水平激活或抑制催化亚基的活性。当 cAMP 水平处于较低水平时，两个调节亚基分别与催化亚基结合形成二聚体，两个二聚体结合形成无活性的四聚体。当 cAMP 水平升高时，cAMP 与调节亚基结合，导致构象变化，四聚体解离释放出有活性的催化亚基。

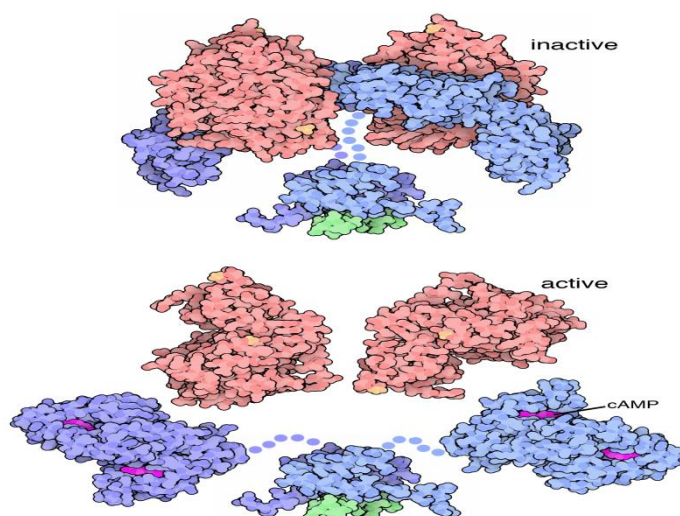


图 1

### 第二信使

PKA 在细胞能量利用信号转导途径中起着关键作用。 $\beta$ -肾上腺素受体和胰高血糖素受体能使促使 cAMP 的产生。cAMP 的浓度达到一定阈值后激活 PKA，进而使胞内众多参与能量代谢的蛋白质发生磷酸化反应，比如糖原合酶和丙酮酸激酶的磷酸化。同时，该酶也会磷酸化特定转录因子而调节参与能量代谢的蛋白质的合成。

### 激酶的调节

众所周知，蛋白激酶只有在适当的时间和适当的部位催化蛋白磷酸化才能保证生命体的正常运转。我们的细胞由于进化产生了几种不同类型的调节亚基。不同的细胞通过挑选和

装配不同类型的亚基来组成适应它们生理功能的 PKA。此外，调节亚基还可以与支架蛋白结合形成复合物，称之为 AKAP 蛋白。这些支架蛋白使蛋白激酶 A 更易传递信息，从而调节蛋白激酶 A 的功能。图 1 中绿色部分为 AKAP 蛋白的短肽。

### 信号终止

当然，细胞需要一种策略来终止这一信号的持续传递。磷酸二酯酶能打开 cAMP 内部的磷酸二酯键，使其成为 AMP，进而失去了作为信号分子的功能。对于不同的细胞，磷酸二酯酶的类型也不相同。咖啡因和茶碱能抑制这些磷酸酶的活性，延长了该信号的衰减周期。艾力达和万艾可两种药物只能抑制一种类型的磷酸酶（图 2），更具靶向性。

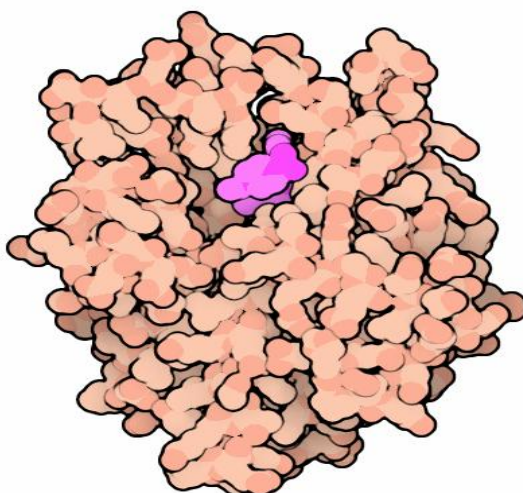


图 2

### 结构探索

蛋白激酶 A 的催化亚基在磷酸化反应中结构变化十分灵活。像其他利用 ATP 的酶一样，其活性位点包埋在分子内部，其中的若干金属离子参与 ATP 的结合。晶体学专家已经明确了磷酸化反应不同阶段催化亚基的结构变化。想了解这些结构，点击图 3（会链接到蛋白质三维结构数据库 PDB）。

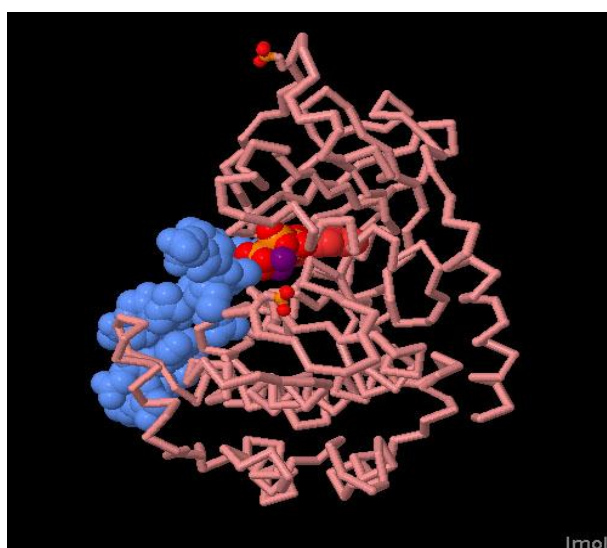


图 3

### 进一步搜索学习

- 1、搜索与蛋白激酶 A 活性位点相似的分子与 ATP 的相互作用。
- 2、在 PDB 数据库中还可以找到几种不同类型的蛋白激酶 A 调节亚基的结构，可以应用“结构比对”这一工具对这些亚基结构进行对比，找出它们的相似性与不同点。

### 参考文献

1. D. A. Johnson, P. Akamine, E. Radzio-Andzelm, Madhusudan & S. S. Taylor (2001) Dynamics of cAMP-dependent protein kinase. *Chemical Reviews* 101, 2243-2270.
2. S. S. Taylor, C. Kim, D. Vigil, N. M. Haste, J. Yang, J. Wu & G. S. Anand (2005) Dynamics of signaling by PKA. *Biochimica et Biophysica Acta* 1754, 25-37.
3. S. H. Francis, M. A. Blount & J. D. Corbin (2011) Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular mechanisms and physiological functions. *Physiological Reviews* 91. 651-690.
4. S. S. Taylor, R. Ilouz, P. Zhang and A. P. Kornev (2012) Assembly of allosteric macromolecular switches: lessons from PKA. *Nature Reviews Molecular and Cellular Biology* 13, 646-658.