武汉病毒所发现调控核酸聚合酶催化复合物稳定性的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7784.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

RNA病毒是一类独特的生命形式，其转录及基因组复制过程均不涉及DNA形式，因此需要由病毒自身编码的依赖RNA的RNA聚合酶（RdRP）来主导完成。和其他类别的持续合成聚合酶类似，病毒RdRP可准确而高效地实现多达数万个核苷酸的合成，因此需要将催化复合物的稳定性维持在较高的水平。在DNA复制过程中，某些DNA聚合酶可招募能嵌套在双链DNA上并沿双链滑动的环状复合物“ sliding clamp ”，从而提升聚合酶催化复合物的稳定性。但迄今为止尚未在病毒RdRP合成核酸的过程中发现类似机制。

中国科学院武汉病毒研究所/生物安全大科学研究中心研究员龚鹏课题组长期从事病毒RdRP的催化与调控机制研究，近期该团队解析了分辨率为1.8埃的肠道病毒（enterovirus, EV）RdRP（又称$3D^{pol}$）与RNA形成的延伸复合物的晶体结构（图A，PDB号：6KWQ），发现位于RdRP催化中心下游的5末端鸟嘌呤碱基与位于RdRP手指区的一个表面口袋形成了一组精细的相互作用，其中残基H44和R277从两侧与鸟嘌呤形成的类似“ 三明治 ”形式的疏水堆积作用尤为重要（图B）。通过基于凝胶电泳和停流荧光的多种酶学表征方法系统性比较野生型RdRP及其H44位和R277位突变体，发现这个碱基结合口袋可增强RdRP与RNA的结合并提升延伸复合物的稳定性，但并不影响RdRP催化的主要酶学参数k_{cat}和$K_{M,\ NTP}$。该团队通过与武汉病毒所研究员张波课题组合作，发现R277位对病毒增殖较为重要，而H44位则可发挥协同作用。此项研究发现的RdRP碱基结合口袋与RNA的相互作用与DNA复制过程中的“ sliding clamp ”与双链DNA的嵌套作用有异曲同工之妙，均可提升聚合酶催化复合物的稳定性。研究人员进一步提出类似的相互作用可能具有普遍性：聚合酶、解旋酶等核酸马达蛋白均有可能利用合适的表面口袋与核酸建立相互作用，从而调控其与核酸形成的复合物的稳定性（图C）。

此项研究受到国家重点研发计划项目“ 高致病性病毒转录复制过程关键蛋白质机器的功能和干预机制 ”（2018YFA0507200，项目首席科学家为武汉病毒所研究员陈新文）的支持。博士研究生石伟和副研究员叶寒青为论文的共同第一作者，相关论文近期于*Nucleic Acids Research*（《核酸研究》）上在线发表。

论文链接

图：在肠道病毒RdRP中发现的一个碱基结合口袋可调控聚合酶催化复合物稳定性。A）分辨率为1.8埃的肠道病毒RdRP延伸复合物晶体结构。B）复合物下游RNA的5端碱基与聚合酶手指区的一个表面口袋发生相互作用。C）类似的表面口袋与核酸的相互作用有可能在核酸马达蛋白中普遍存在并对蛋白核酸复合物的稳定性产生调控。

研究团队单位：武汉病毒研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发