

***研究灵感:**

APA 和细胞分化的关系。想了解具体请看[参考: Mechanisms and consequences of alternative polyadenylation](#)

APA 和组蛋白的关系。想了解具体请看[参考: Complex and dynamic landscape of RNA polyadenylation revealed by PAS-Seq](#)

(一) 转录本加工中的一个重要工序就是 3'端的加工。

• 该工序的**作用**是:

- (1) regulate terminal intron removal
- (2) regulate mRNA stability
- (3) regulate efficient nuclear export
- (4) regulate subsequent translation

(二) 3'端的生成有两个步骤:

- (1) 特异性位点的核裂解(cleavage)
- (2) 将 poly (A) tail 添加到 3'end

cleavage 和 polyadenylation 是两个紧密**耦合***的步骤

***耦合:** 有关联的步骤

(三) The **complexity of the 3' processing machinery** ensures where the cleavage reaction takes place and where is the poly(A) site

这种识别 poly (A) site 的 **processing machinery** 就是依靠 poly (A) site 两侧的顺式作用元件和反式作用因子。

顺式作用元件: 串联结构基因的一段非编码**序列**, 调节临近基因转录

反式作用因子: 结合在顺式作用元件的蛋白, 结合以后调控蛋白或 RNA

二者的结合影响了 3'加工机制的 cleavage 与 polyadenylation 的效率和 alternative poly (A) sites 的选择

哺乳动物主要依靠 3 组顺式作用元件识别 poly (A) site:

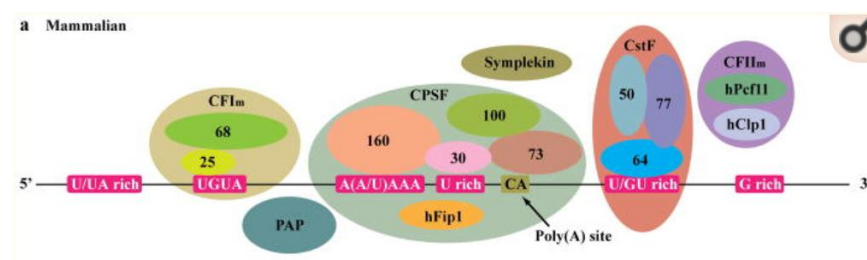
● AAUAAA hexamer【六聚体】——高度保守

AAUAAA (70%) 最常见的变异类型 AUUAAA (15%) 位于 **poly (A) sites 上游** 10~35nt 处
CPSF (cleavage and polyadenylation specificity factor) 是 cleavage and polyadenylation 所必须的。
CPSF 最重要的就是负责 cleavage reaction。包含了识别 AAUAAA 六聚体和 poly (A) sites 位点:

CPSF160 用来识别六聚体;

CPSF73 与 poly (A) site 结合; CPSF73 也是内切酶用来切开 poly (A) site

如图: CPSF 为 Symplekin 和 PAP 提供了一个锚定平台



- U/GU-rich elements

位于 **poly (A) sites** 下游 15~30nt 处，结合 CstF (cleavage stimulation factor)

- UGUA elements

位于 **poly (A) sites** 上游 40~100nt 处，结合 CFI_m (cleavage factors I_m)

CFI_m 可以结合 two UGUA

一旦结合上，就会提升 cleavage reaction 的效率

当然，CFI_m 也是几组元件中结合最早的

- U rich , UAUA repeats , G rich 是辅助元素

他们形成了一个平台 for binding additional 3'processing and regulatory factors to modulate 3'end formation

(四) APA 的分类:

如果 poly (A) site 位于 introns/exons 上，那这类 APA 称为 CR-APA 【coding region-APA】

如果 APA site 位于 3'UTR，这将编码不同长度的 3'UTR 称为 UTR-APA

3'UTR 上有与 miRNA 结合的 site，可以作为一个 signal

一个 mRNA 产生的蛋白质数量也取决于 3'UTR 的长度, with shorter 3'UTRs produce higher levels of protein

3'UTR 长度与增殖，去分化，疾病相关，当然疾病也会缩短 3'UTR。

原核生物的 3' processing machinery 虽然不同，但是个体亚基有高度同源性。想了解具体请看[参考](#): Structural biology of poly(A) site definition

原核生物的 3' processing machinery 虽然不同，但是个体亚基有高度同源性。想了解具体请看[参考](#): Structural biology of poly(A) site definition

为什么这些亚基之间的结合是那个样子的，要从分子结构角度解释。想了解具体请看[参考](#): Structural biology of poly(A) site definition