



第二节

RNA的空间结构和功能

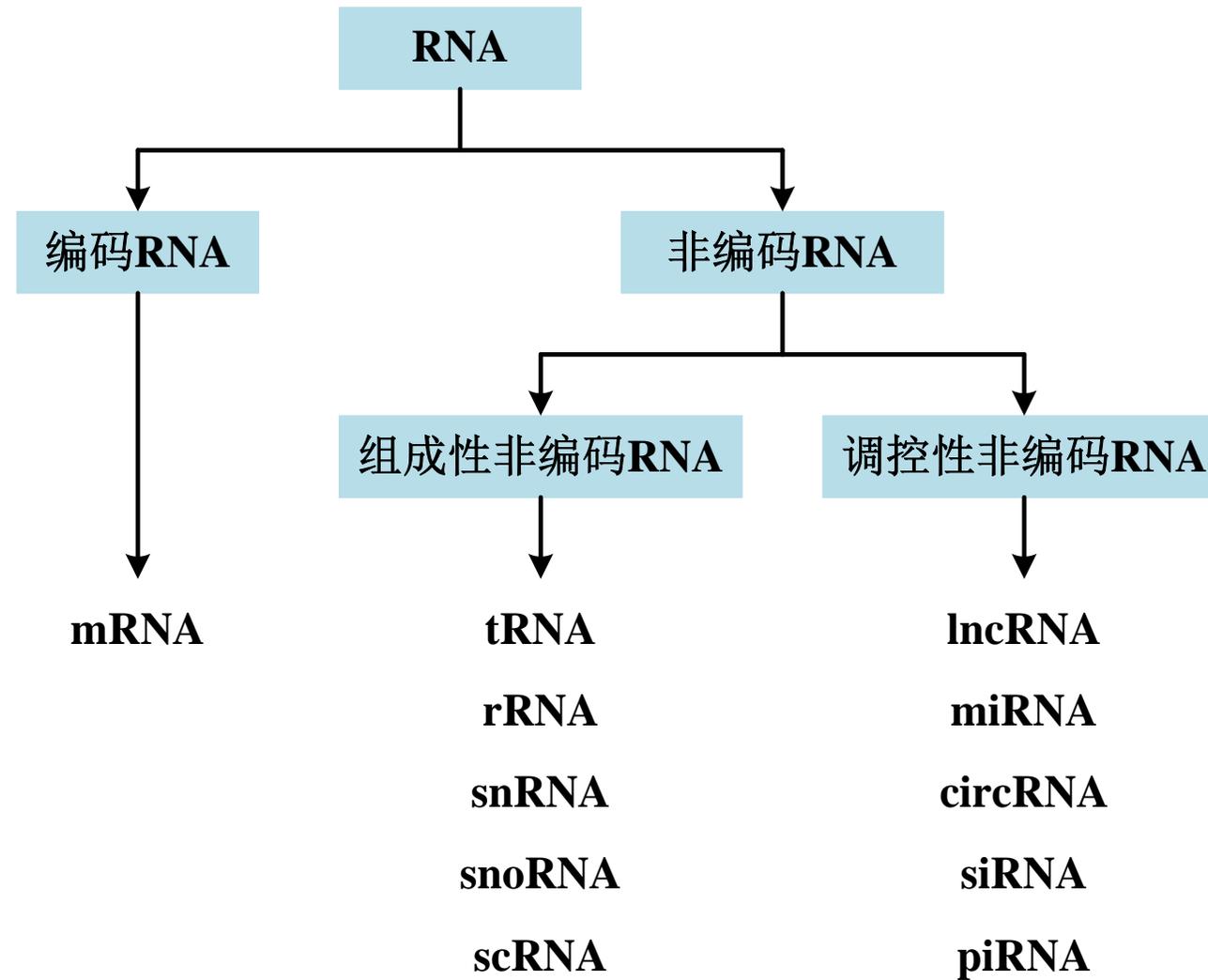


人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE





- RNA 是 DNA的转录产物。
- 编码RNA：核苷酸序列可以翻译成蛋白质
- 非编码RNA：不编码蛋白质
 - 组成性非编码RNA: 确保实现基本生物学功能，丰度基本恒定
 - 调控性非编码RNA: 具有调控基因表达的作用，其丰度随外界环境和细胞性状发生改变





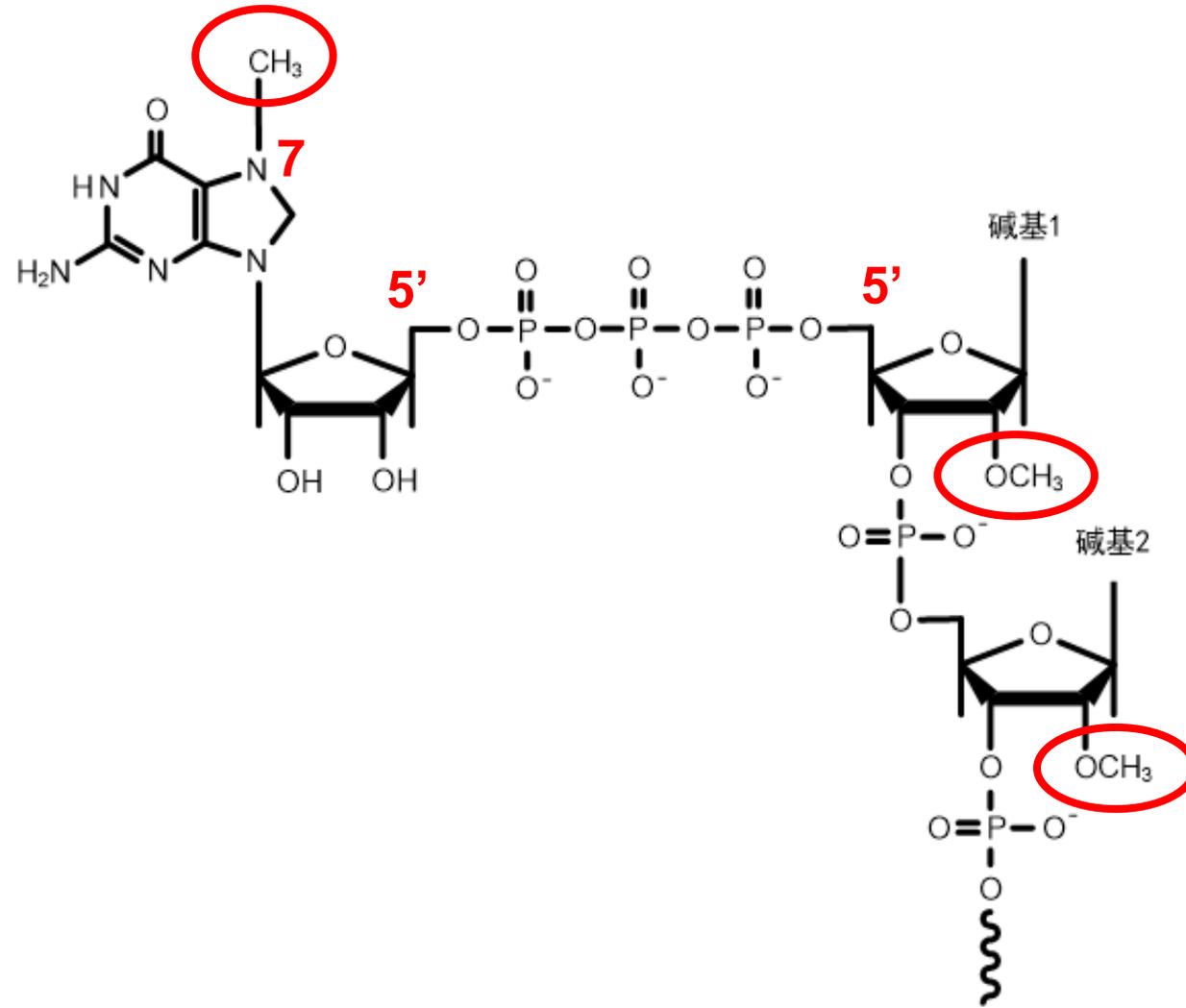
一、mRNA是蛋白质合成的模板

- 信使RNA (messenger RNA, mRNA): 蛋白质生物合成的模板
- 仅占细胞RNA总重量的2 ~ 5%
- 约有 10^5 个不同种类
- 大小、丰度和稳定性差异巨大。
- 真核生物mRNA比原核生物mRNA更复杂。



(一) 真核细胞mRNA的5'-端有帽结构

- 真核生物mRNA的5'-端是一个通过5'-5'连接、在N7位甲基化的鸟嘌呤，称为5'-帽结构 (5'-cap)。
- 5'-帽结构可以与帽结合蛋白 (cap binding protein) 结合。
- 5'-帽结构与蛋白质的翻译起始和mRNA的稳定性密切相关。





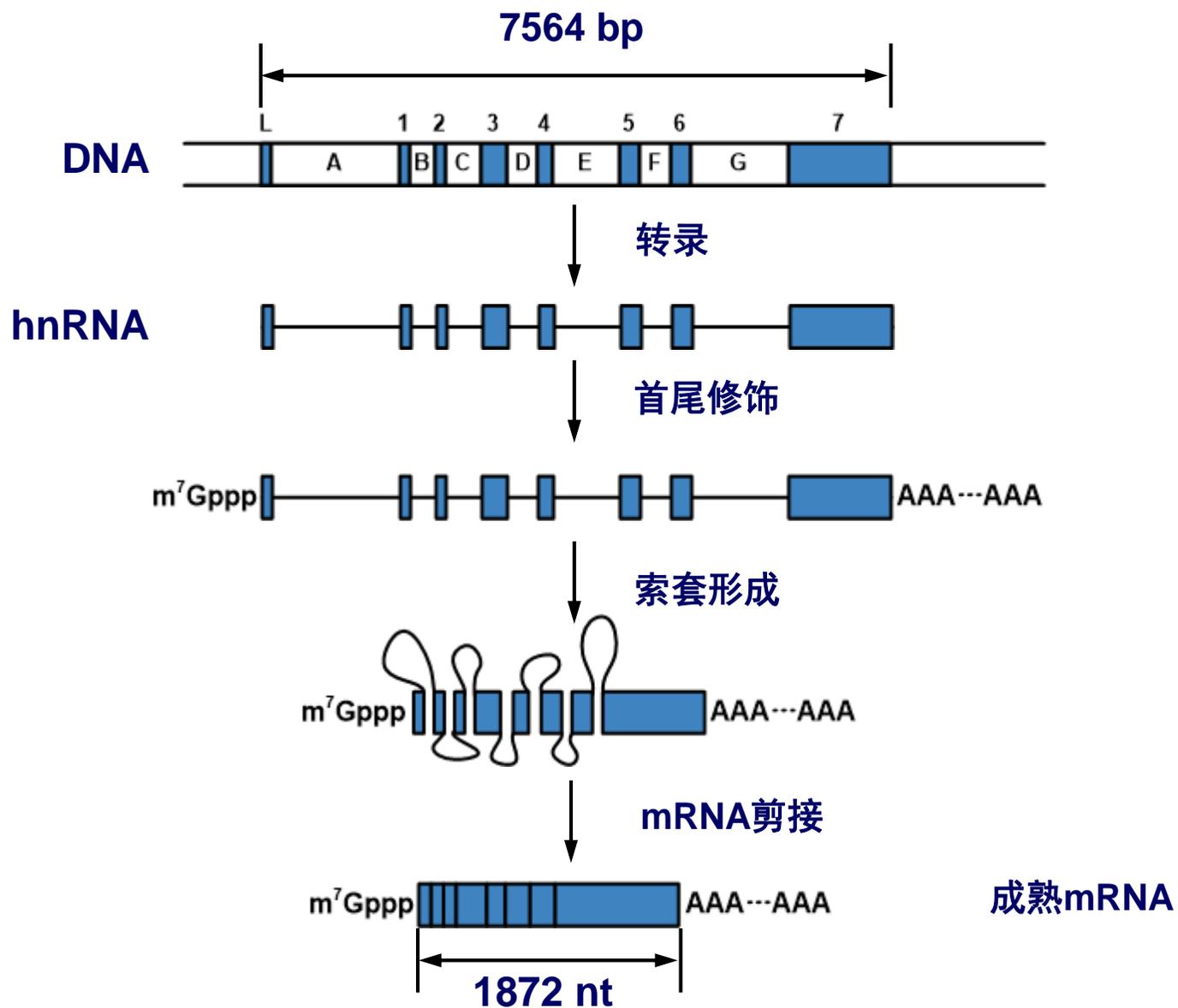
(二) 真核生物mRNA的3'-端有多聚腺苷酸尾的结构

- 真核生物mRNA的3'-端有一段长度约为20-250腺苷酸，称为多聚腺苷酸尾 (poly-A tail)。
- 多聚A尾结构可以与多聚A结合蛋白 (polyA tail binding protein) 结合。
- 该结构与 mRNA 从核内向胞质的转移以及mRNA的稳定性有关。



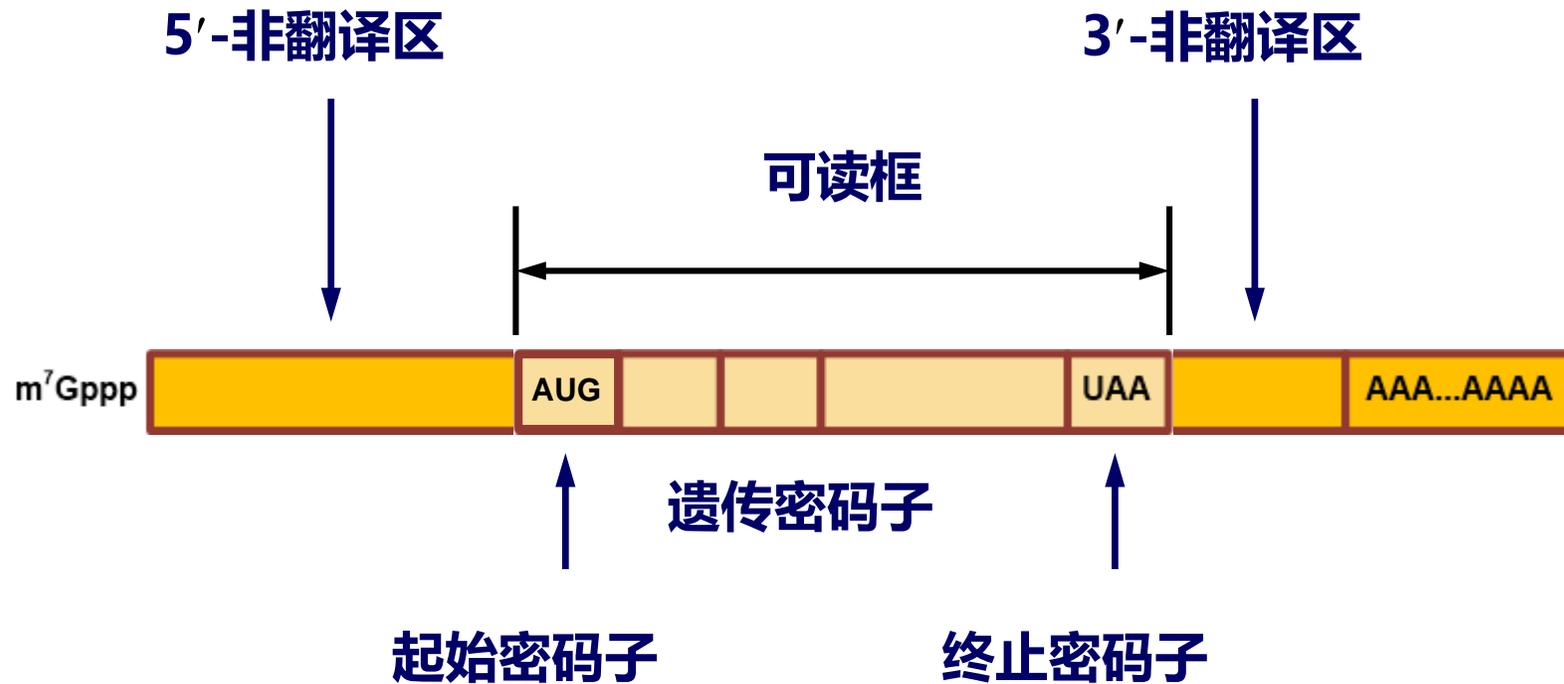
(三) hnRNA经过修饰成为成熟mRNA

- 细胞核内新生成的mRNA初级产物被称为不均一核RNA (heterogeneous mRNA, 简称hnRNA)。
- hnRNA有外显子 (exon) 和内含子 (intron) 。
- 外显子是编码氨基酸的序列, 内含子是非编码序列。
- hnRNA经过剪接和加工过程, 剔除内含子, 连接外显子, 成为成熟mRNA。



■ A - G 为内含子。

成熟mRNA的结构特征



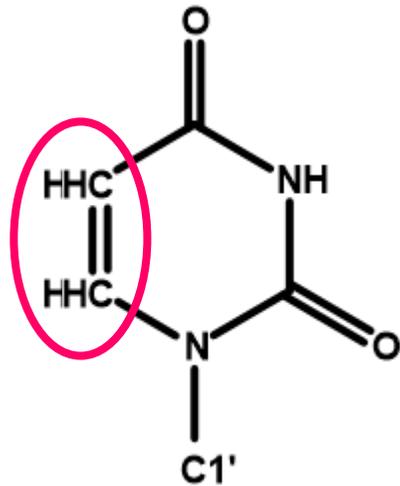


二、tRNA是蛋白质合成中氨基酸的载体

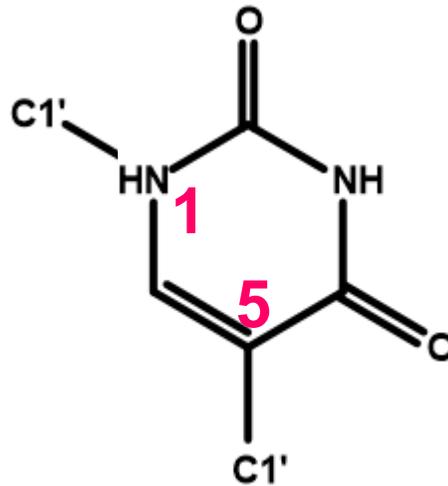
- 转运RNA (transfer RNA, tRNA): 氨基酸的载体参与多肽链合成
- 约占RNA总量的15%
- 100多种 tRNA
- 长度为70 ~ 95 nt
- 结构非常稳定

(一) tRNA含有多种稀有碱基

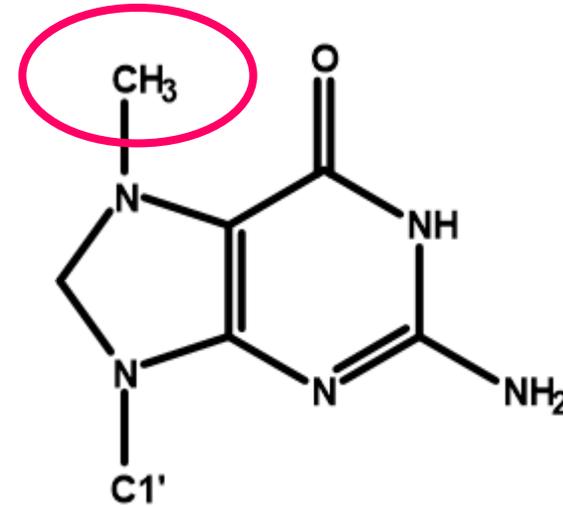
- 10% - 20% 稀有碱基； 在转录后修饰而成



双氢尿嘧啶
(DHU)



假尿嘧啶
(ψ)

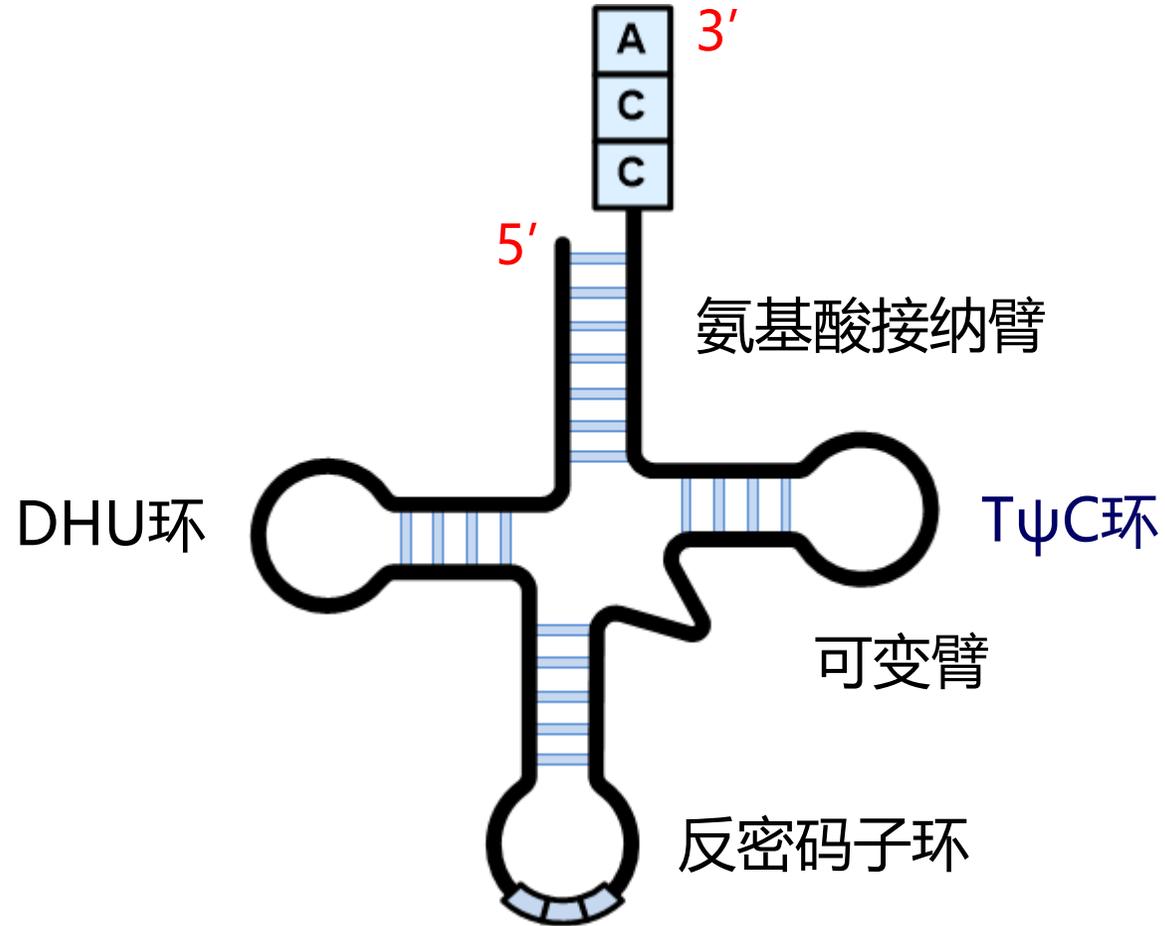


7甲基鸟嘌呤
(m⁷G)

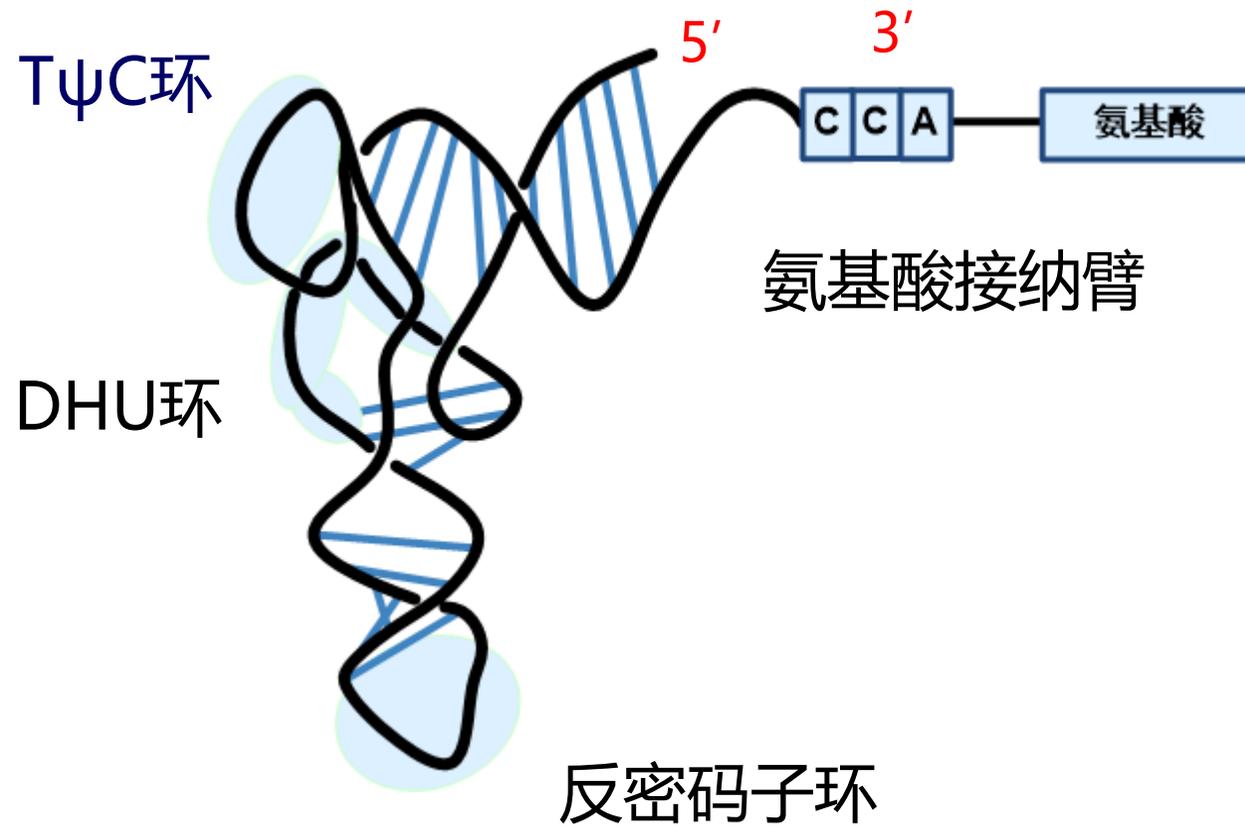


(二) tRNA具有特定的空间结构

- tRNA的3'-端永远是CCA。
- 局部的核苷酸碱基互补形成了茎环 (stem-loop) 结构或发卡 (hairpin) 结构。
- DHU环; T ψ C环; 反密码子环
- 氨基酸接纳臂
- 二级结构酷似三叶草形状。



tRNA的倒L形空间结构





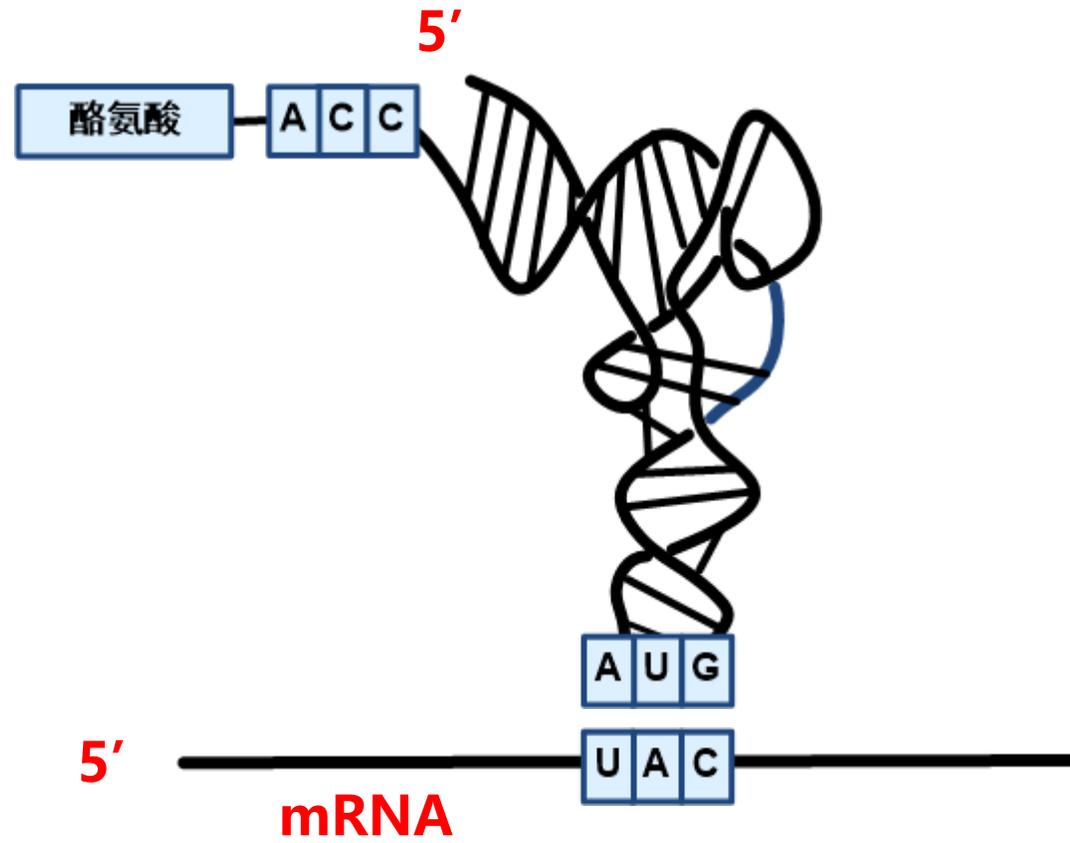
(三) tRNA的3'-端连接着氨基酸

- 氨基酸在相对应的氨基酰合成酶催化下连接在3'-端A的C3'-OH上。
- 一种tRNA只能携载一种氨基酸; 一种氨基酸可以被多种tRNA所携载。
- 连接在tRNA上的氨基酸才可以用来进行蛋白质的生物合成。
- 酪氨酸-tRNA: Tyr-tRNA^{Tyr}



(四) tRNA的反密码子能够识别mRNA的密码子

- 反密码子环中的三个核苷酸构成了一个反密码子 (anti-codon) 。
- 反密码子与mRNA的密码子通过Watson-Crick碱基互补配对识别。





三、以rRNA为主要成分的核糖体是蛋白质合成的场所

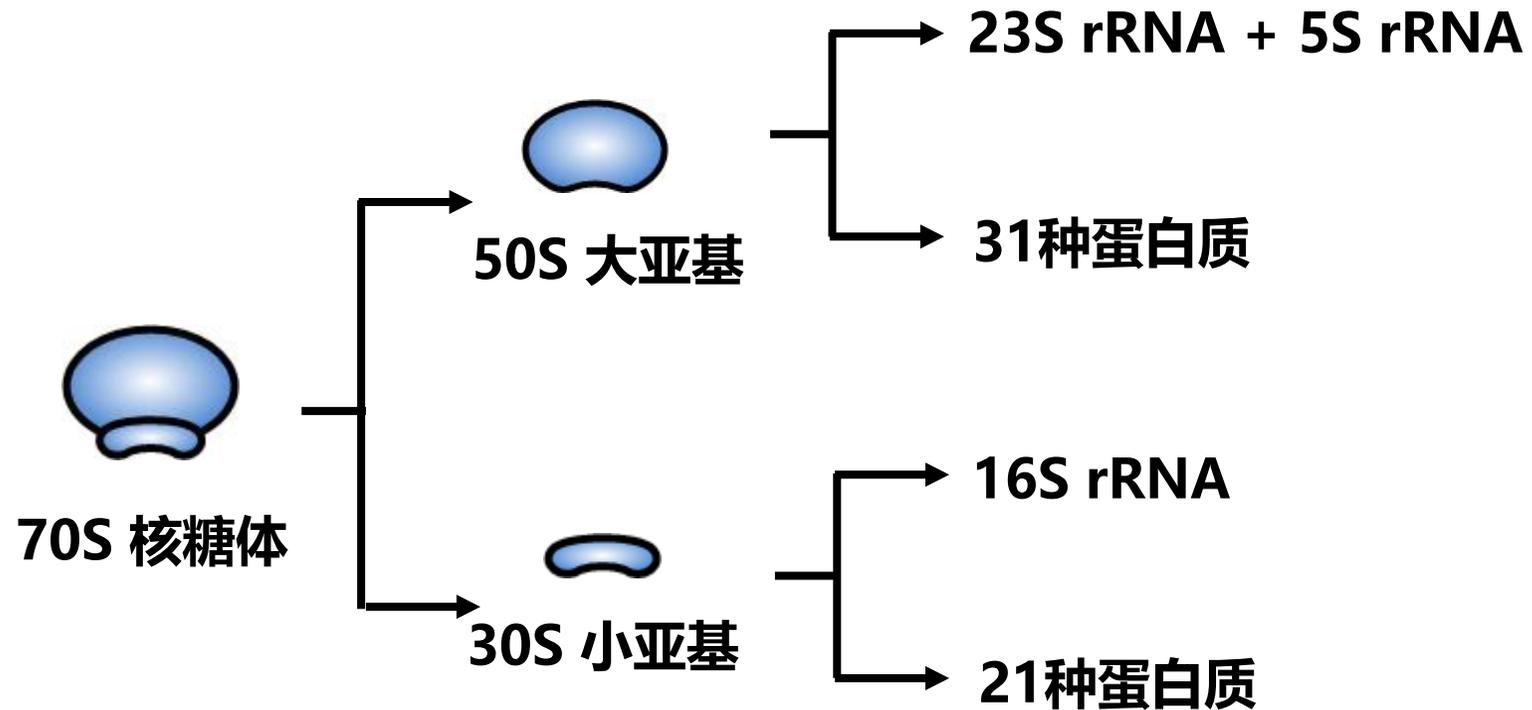
- 核糖体RNA (ribosomal RNA, rRNA): 与核糖体蛋白共同组成了蛋白质生物合成的场所 - 核糖体 (ribosome)。
- 细胞内含量最多的RNA: ~80%
- 稳定的结构
- 保守的核苷酸序列



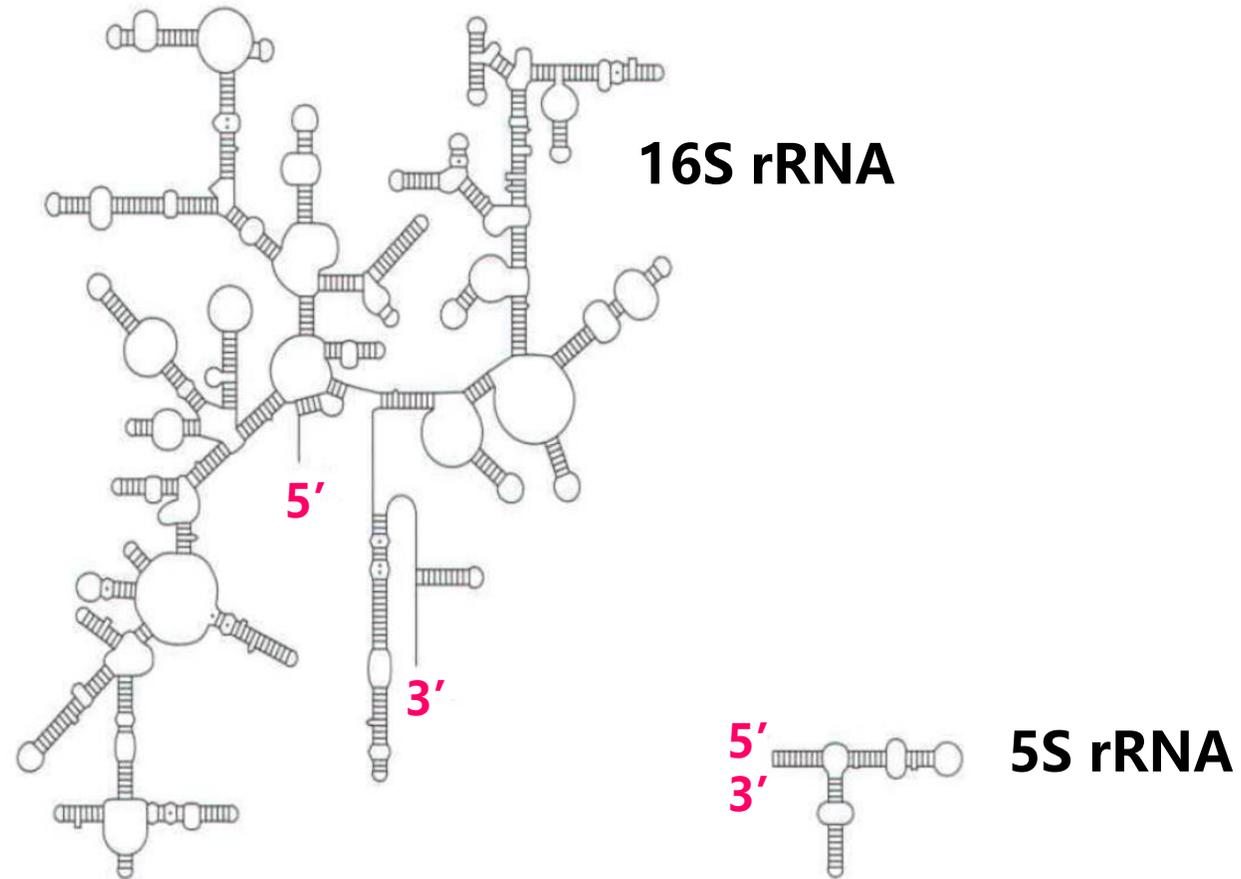
核糖体的分子组成

	原核生物		真核生物	
小亚基	30S		40S	
rRNA	16S	1542个核苷酸	18S	1874个核苷酸
蛋白质	21种	占总重的40%	33种	占总重的50%
大亚基	50S		60S	
rRNA	23S	2490个核苷酸	28S	4718个核苷酸
	5S	120个核苷酸	5.8S	160个核苷酸
			5S	120个核苷酸
蛋白质	31种	占总重的30%	49种	占总重的35%

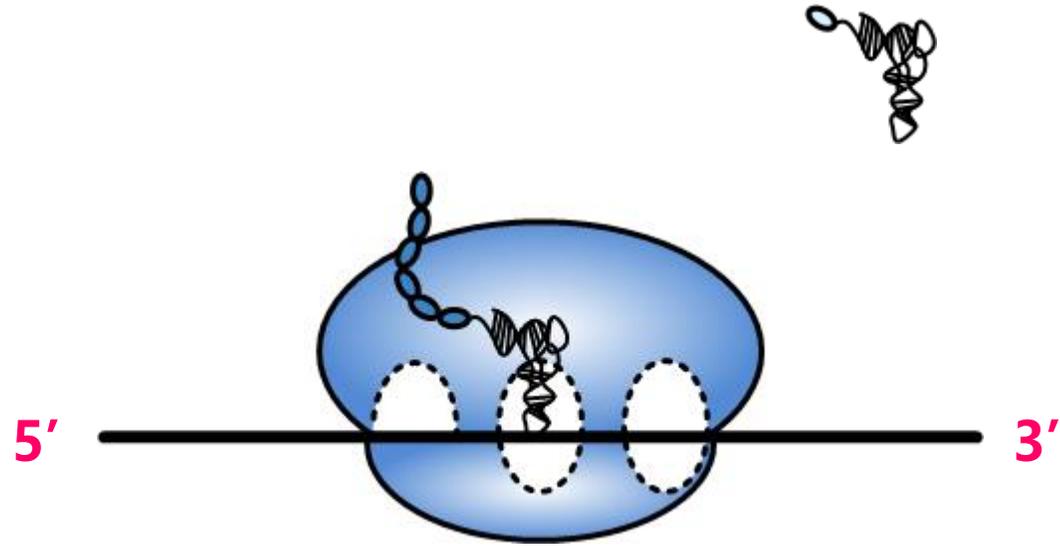
原核生物核糖体的分子组成



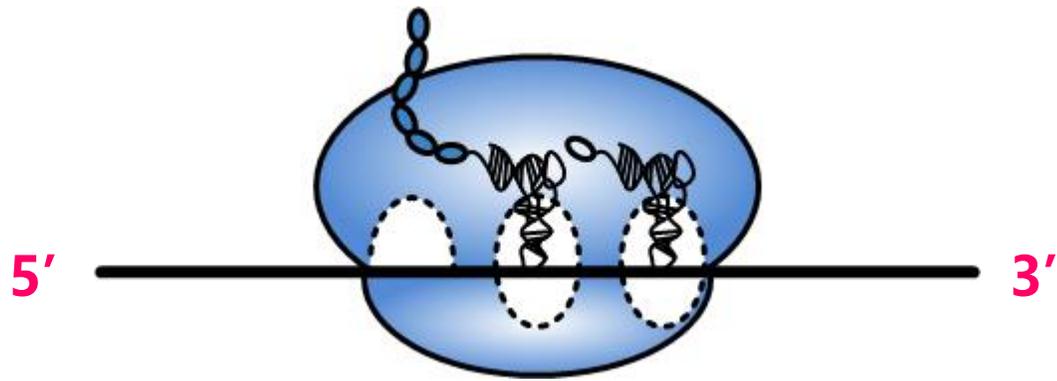
原核生物rRNA的二级结构



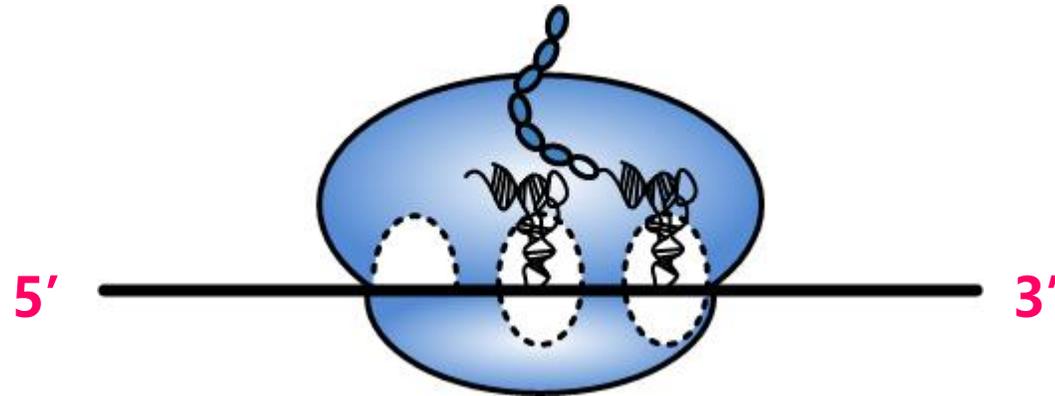
原核生物肽链合成的示意图



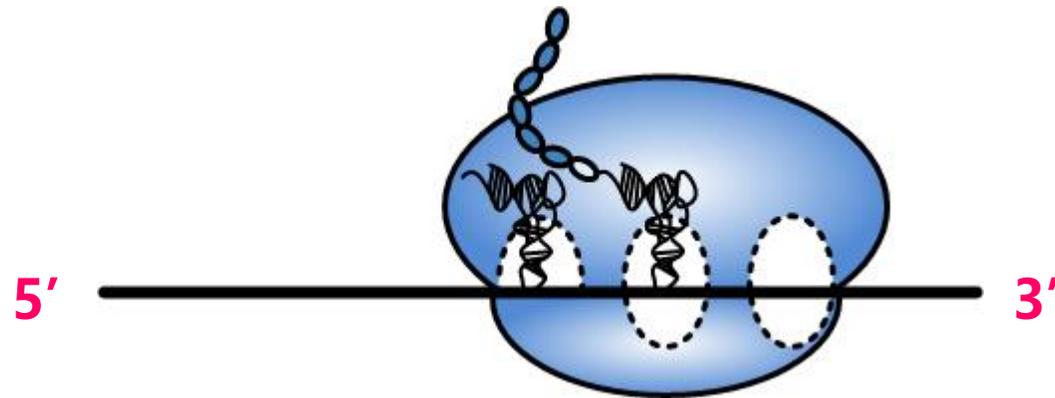
氨基酰-tRNA进位



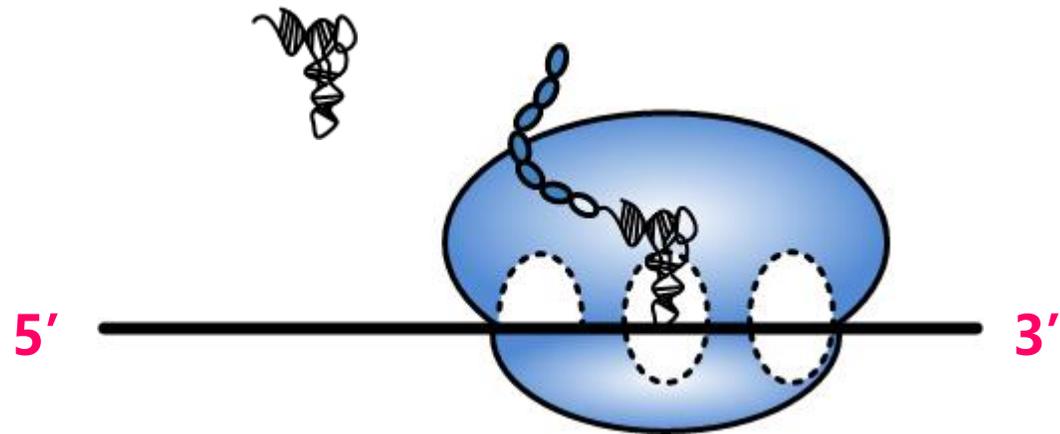
肽链延长



核糖体转位



tRNA退位





四、组成性非编码RNA是基因表达中不可缺少的因子

- 真核细胞中还有其他类型的组成性非编码RNA。
- 这些RNA作为关键因子参与了RNA的剪接和修饰、蛋白质的转运以及调控基因表达。



组成性非编码RNA种类

- **催化小RNA**：也称为核酶（ribozyme）；具有催化特定RNA降解的活性；在RNA合成后的剪接修饰中具有重要作用。
- **核仁内RNA**（small nucleolar RNA, 简称snoRNA）：
snoRNA定位于核仁；参与rRNA的加工，如tRNA的核糖C2'的甲基化和假尿嘧啶化修饰。



- **核内小RNA (small nuclear RNA, 简称snRNA) :** snRNA富含尿嘧啶, 故命名为U-snRNA。
 - 参与真核细胞mRNA的成熟过程, 如U1、U2、U4、U5、U6和U7。它们的作用是识别hnRNA上的外显子和内含子的结点, 切除内含子。
 - 这些snRNA的5'-端有一个与mRNA相类似的5'-帽结构。



- **胞质小RNA (small cytoplasmic RNA, 简称scRNA) :**
scRNA存在细胞质中; 与蛋白质结合形成复合体后发挥生物学功能, 如SRP-RNA与六种蛋白质共同形成信号识别颗粒, 引导含有信号肽的蛋白质进入内质网进行合成。



五、调控性非编码RNA参与了基因表达调控

- 调控性非编码RNA不编码蛋白质
- 具有重要的生物学功能：转录调控、RNA剪切和修饰、mRNA的翻译、蛋白质的稳定和转运、染色体的形成和结构稳定等
- 参与了胚胎发育、组织分化、信号转导、器官形成等基本生命活动中以及疾病（如肿瘤、神经性疾病等）的发生和发展



调控性非编码RNA种类

- 短链非编码RNA (small non-coding RNA, 简称 sncRNA)
- 长链非编码RNA (long non-coding RNA, 简称 lncRNA)
- 环状RNA (circular RNA, 简称 circRNA)



(一) 短链非编码RNA种类

- 微小RNA (microRNA, 简称miRNA)
- 小干扰RNA (small interfering RNA, 简称siRNA)
- 与PIWI蛋白家族成员结合的小RNA (piwi-interacting RNA, 简称piRNA)



微小RNA

- 编码miRNA的基因转录生成长度为几千个碱基的初级转录本 pri-miRNA。
- 细胞核内，pri-miRNA在蛋白复合体Drosha的作用下生成60~70 nt、具有发夹结构的miRNA前体（pre-miRNA）。
- 细胞质中，RNase III酶家族成员Dicer对pre-miRNA的茎环结构进行剪切，在细胞质内形成大约20碱基对长的 miRNA:miRNA*双链。



微小RNA

- miRNA与靶基因mRNA的开放阅读框中的序列形成完全互补的RNA双链，miRNA将双链中的mRNA降解，沉默基因表达。
- miRNA与靶基因mRNA的3'-UTR形成非完全互补的杂交双链，miRNA结合在杂交双链上，抑制基因表达。
- miRNA参与细胞的生长、分化、衰老、凋亡、自噬、迁移、侵袭等多种过程。



小干扰RNA

- 内源性siRNA是由细胞自身产生的。
- 外源性siRNA是外源入侵的双链RNA，经Dicer切割所产生的具有特定长度（21-23bp）和特定序列的小片段RNA。
- 这些siRNA可以与AGO蛋白结合，诱导靶mRNA的降解。



piRNA

- 哺乳动物生殖细胞中分离得到的~30nt的小RNA。
- 5'端具有强烈的尿嘧啶倾向性（约86%）。
- piRNA与PIWI蛋白家族成员相结合才能发挥调控作用。
- piRNA在染色体上的分布不均匀，piRNA的表达具有组织特异性，调控着生殖细胞和干细胞的生长发育。
- 对piRNA的研究尚处于初级阶段，具体的功能尚在研究当中。



(二) 长链非编码RNA

- 长度为200-100000 核苷酸的RNA分子;
- 具有类似于mRNA的结构: polyA尾巴和启动子, 但不存在开放阅读框;
- 来源于蛋白质编码基因、假基因或编码基因间的DNA序列;
- 由RNA聚合酶II转录, 经剪切加工后生成;
- 具有强烈的组织特异性与时空特异性。



lncRNA作用机制

- 结合在编码基因启动子区，干扰下游基因的表达；
- 与编码基因的转录本形成互补双链，形成不同的剪切形式；
- 与编码基因的转录本形成互补双链，产生内源性siRNA；
- 与特定蛋白质结合，lncRNA转录本可调节相应蛋白的活性；
- 结合到特定蛋白质上，改变该蛋白质的细胞定位；
- 抑制RNA聚合酶或介导染色质重构，影响下游基因的表达。



(三) 环状RNA

- 几乎完全定位于细胞核中
- 不受RNA外切酶的影响，表达更稳定，不易降解
- 或来自外显子，或兼有外显子和内含子的部分
- 具有序列的高度保守性；具有一定的组织、时序和疾病特异性。



环状RNA

- circRNA分子富含miRNA的结合位点，在细胞中起到miRNA海绵（miRNA sponge）的作用；
- 通过结合miRNA，解除miRNA对其靶基因的抑制作用，上调靶基因的表达，产生相应的生物学效应。