

# 小干扰 RNA(siRNA)

Feb, 2008 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：李可（农科院郑果所）

张宏波（农科院植保所）

**关键词：** dicer 酶， argonaute 蛋白， 小干扰 RNA， RNA 沉默， RNA 干扰

## 引言

双链 RNA 通常是一种故障信号。我们的转移 RNA 和核糖体 RNA 确实包含少数的呈发夹结构的双链 RNA，但是大多数的游离的 RNA，特别是信使 RNA，都是单链的。然而，许多的病毒在复制它们基因组时会形成长的延伸双链 RNA 分子。因此，双链 RNA 的出现往往意味病毒的侵染。这种侵染会引起细胞的激烈反应，并最终导致整个细胞的死亡。然而，动植物细胞通常会有更具特异性的防御机制，即直接攻击病毒的 RNA 分子，叫做 RNA 干扰。

## 干扰的形成

RNA 干扰起始于一段长的双链 RNA，例如，由病毒 RNA 分子的复制产生的双链 RNA。切丁酶（Dicer 蛋白）（如图 1 上部右边的蓝色部分）将长的双链 RNA 剪切成小分子量的特异 RNA 片 DUA 片段叫做小干扰 RNA（如图 1 上部左边的红色部分）。小干扰 RNA 长度约为 21 个碱基对且 3'端有两个突出的特异碱基，5'端为一个磷酸集团。这样的结构使它们很容易识别。关于 dicer 蛋白我们应该注意一下分子内部四个 Mn<sup>2+</sup>的排布。通常认为它们与 RNA 的突出末端形成有关。

## 寻标酶（ Argonaute）

由 dicer 酶切割产生的小干扰 RNA 分子可以与 argonaute 蛋白结合，该蛋白会识别并降解其周围游离的病毒 RNA 分子。Argonaute 蛋白（如图 1 下部的蓝色部分）解离掉 siRNA 分子的一条链，然后开始寻找与其互补的 mRNA 分子，一旦找到与它互补的 RNA 分子，该蛋白就会对目标 RNA 分子进行切割，而将其破坏掉。利用这种方式，细胞可以将所有与被 dicer 蛋白发现的双链 RNA 片段同源的 mRNA 分子清除掉。（argonaute 蛋白是在一种植物突变体中发现的，形状类似于海洋虹鱼贝壳的螺旋状蛋白。）

## 小 RNA 分子的海洋

自 RNA 干扰发现以来，研究者们发现小片段的 RNA 分子的功能作用远比我们想象的要广泛的多。微小 RNA 便是其中一种，它是由细胞核内正常的 RNA 分子产生的。它们也是由 dicer 蛋白加工产生的，通过与目标 RNA 分子互补配对阻遏其表达，从而起到调控生物体内 RNA 表达的作用。研究人员还发现，miRNA 还能识别 DNA 基因组中的互补序列，通过改变其甲基化水平和组蛋白结合程度，改变染色体的性质。

## RNA 干扰的科研应用

目前，科学家已经将这种植物和动物体内降解特异 RNA 的天然机制充分利用起来。现在已经可以合成非天然的的干扰 RNA 分子，然后将其注入到细胞内来降解任意一个我们想沉默的 mRNA 分子。这是一种简单快速判断基因功能的方法：你可以利用特定的干扰 RNA 分子降解大部分的 mRNA 分子，从而降低相应的蛋白质产物的量并观察供试体是否出现异样。医学研究人员也正在研究利用这些小的 RNA 分子来抵抗疾病。例如利用他们来沉默癌症基

因。

## 病毒的抵抗

病毒是很狡猾的，几乎不会坐以待毙。它们已经找到了抵抗 RNA 干扰的方法。一种由西红柿丛矮病毒产生的特殊蛋白(如图 2 所示)，是一种蛋白抑制因子，它就像一把尺子一样，与 siRNA 的两端结合，利用这种方式，这种蛋白可以特异性识别并抑制正确片段长度的 siRNA 分子的干扰作用。

## 结构分析

由 dicer 蛋白切割产生的 siRNA 分子很容易识别：它们长度一致，每条链的末端有特异的突出碱基。这里所展示的结构(如图 3 蓝色部分所示)是许多蛋白用来识别 siRNA 末端的"PAZ"结构域。(小的 siRNA 由图 3 中的橘红色部分标出)注意链一端突出的碱基是如何与蛋白上的小口袋结合的，而较短的末端暴露的碱基被平板状的蛋白覆盖。

## 参考文献:

- 2ffl: I. J. MacRae, K. Zhou, F. Li, A. Repic, A. N. Brooks, W. Z. Cande, P. D. Adams, J. A. Doudna, (2006) Structural basis for double-stranded RNA processing by Dicer. *Science* 311, 195-198.
- 2f8s: Y. R. Yuan, Y. Pei, H. Y. Chen, T. Tuschl, D. J. Patel, (2006) A potential protein-RNA recognition event along the RISC-loading pathway from the structure of *A. aeolicus* Argonaute with externally bound siRNA. *Structure* 14, 1557-1565.
- 1u04: J. J. Song, S. K. Smith, G. J. Hannon, L. Joshua-Tor, (2004) Crystal structure of Argonaute and its implications for RISC slicer activity. *Science* 305, 1434-1437
- 1r9f: K. Ye, L. Malinina, D. J. Patel, (2003) Recognition of small interfering RNA by a viral suppressor of RNA silencing. *Nature* 426, 874-878.
- 1si3: J. B. Ma, K. Ye, D. J. Patel (2004) Structural basis for overhang-specific small interfering RNA recognition by the PAZ domain. *Nature* 429, 318-322.
- L. Peters and G. Meister (2007) Argonaute proteins: mediators of RNA silencing. *Molecular Cell* 26, 611-623.
- L. Agaard and J. L. Rossi (2007) RNAi therapeutics: principles, prospects and challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59, 75-86.
- D. J. Patel, J. B. Ma, Y. R. Yan, K. Ye, Y. Pei, V. Kuryavyi, L. Malinina, G. Meister and T. Tuschl (2006) Structure biology of RNA silencing and its functional implications. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 71, 81-93.



图 1

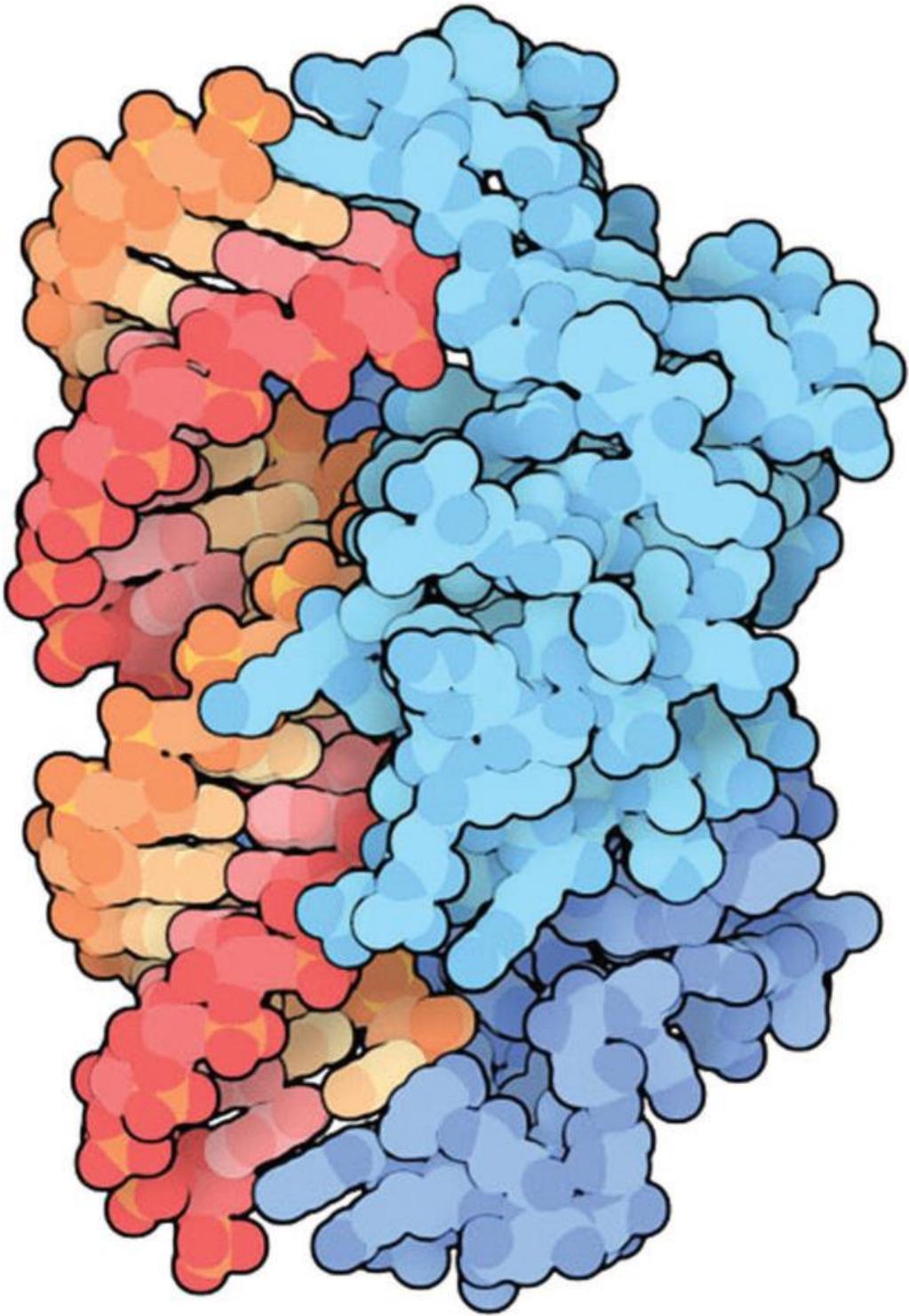


图 2

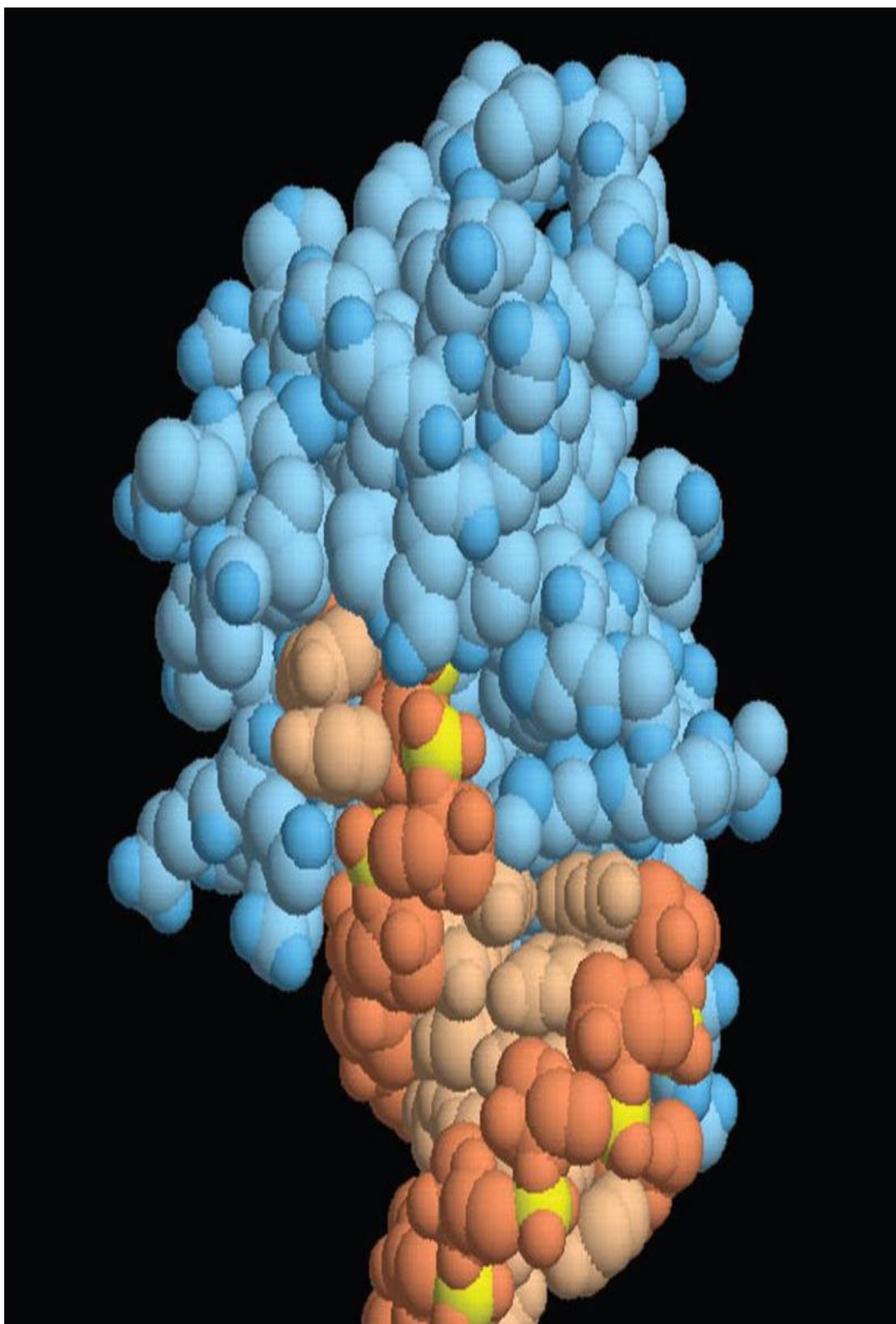


图 3