

DOI: 10.13376/j.cbls/2016072

文章编号: 1004-0374(2016)05-0557-05



郑晓飞, 博士, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员, 博士生导师, 现任生物化学与分子生物学研究室主任。兼任 *Biology of the Cell*、*World Journal of Biological Chemistry* 和《中国生物化学与分子生物学报》编委, 中国生物化学与分子生物学会医学生化与分子生物学会常务理事、中国生物化学与分子生物学会核糖核酸专业委员会委员、北京市生物化学与分子生物学会常务理事等职。实验室从事生物化学与分子生物学等方面研究, 现科研方向为非编码 RNA 结构与功能研究, 探索非编码 RNA 在细胞辐射损伤修复和肿瘤发生发展中的作用机制。

RNA结构与生物信息和记忆

郑晓飞

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 放射生物学北京市重点实验室, 北京 100850)

摘要: RNA 结构具有多样性, RNA 功能依赖于 RNA 结构, RNA 结构承载着重要的生物信息。在人脑中, RNA 结构可能承载着记忆信息编码的重要功能。对 RNA 结构作为生物信息的载体和人脑中记忆信息的载体, 特别是瞬时记忆信息编码的载体进行了探讨。该假说的提出对阐释记忆的分子机制具有重要意义。

关键词: RNA 结构; RNA 空间编码; 生物信息; 记忆; 瞬时记忆

中图分类号: Q522; Q811.4; B842.4 **文献标志码:** A

RNA structure is associated with biological information and memory

ZHENG Xiao-Fei

(Beijing Key Laboratory for Radiobiology, Institute of Radiation Medicine,
Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: RNA has the characteristics of forming a variety of structures. RNA structure is fundamental to RNA function. RNA structure carries the important biological information on function. In the brain, RNA structure has a bearing on the important functions of memory information code. This review briefly discussed the RNA structure as a carrier of biological information and memory information code in the human brain, especially the carrier of immediate memory information code. This hypothesis offers a new perspective for the interpretation of the molecular mechanism of memory.

Key words: RNA structure; RNA spatial code; biological information; memory; immediate memory

生物大分子是生命体的重要组成分子, 中心法则的建立阐明了遗传信息从 DNA 到 RNA 到蛋白质的信息传递路径^[1]。尽管中心法则的内涵在不断丰富和完善, 但是中心法则解决了的仍然主要是生命的信息线性编码问题。在中心法则中, 蛋白质对 RNA 和 DNA 的作用当然是与蛋白质的结构密切相

关的, 蛋白质一级结构决定高级结构, 蛋白质的结

收稿日期: 2016-02-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(91540202, 3127-0836, 31470782); 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2010CB902801)

通信作者: E-mail: zhengxf@nic.bmi.ac.cn

构是其功能的基础。但是对于 RNA 和 DNA, 信息流主要还是线性的范围。对于分子结构的重视程度, 或者说是对其生物学作用机制和生物学意义的了解甚少。近年来对染色质结构的研究和长链非编码 RNA 结构与功能的研究日益受到关注, 对 DNA 和 RNA 结构的生物学重要性的认识有了提高^[2-3]。遗传信息、功能信息本质上还是一级结构决定高级结构, 但是高级结构的形成在信息量上将是一个质变, 无论是从信息的载量上, 还是信息承载方式上, 以及信息的释放和传递上必定会与一级结构的线性编码信息不同, 具有新的特点和优势。在信息的层次上更有所不同, 就像一维空间、二维空间和三维空间不同, 多维空间的性质会发生质变, 完全具有全新的特征和新的信息传递和功能发挥的作用方式。

DNA 贮存遗传信息, 蛋白质分子以其形成的特定分子结构发挥生物学功能已成为广泛认可的事实, 非编码 RNA 具有广泛的调控功能也已达成共识^[4-5]。研究表明, RNA 功能的多样性是由于 RNA 分子可以形成独特多样的三级结构, RNA 构象变化和变构现象在包含 RNA 的生物学过程中普遍存在, 如在蛋白质合成、蛋白质翻译、mRNA 剪接、病毒和细胞的基因表达、病毒 RNA 复制和包装等过程中, 在某些情况下, 构象的改变是 RNA 功能整体调整的组成部分^[6]。但是, 对于 RNA 结构是如何在 RNA 生物学功能中发挥作用的规律了解甚少, 特别是对 RNA 结构中所蕴含的丰富生物信息的认知尚处于起步阶段, 更不用说 RNA 结构作为记忆的信息编码的载体。因此, 全面阐明 RNA 结构中所蕴含的生物信息、功能及其作用对认识生命本质具有十分重要的意义。

1 RNA结构多样性

在 RNA 世界学说中, RNA 是一种既具有催化功能又负责遗传信息传递的功能分子^[7]。RNA 主要由 4 种碱基构成, 单链 RNA 通过碱基配对, 折叠形成二级结构。RNA 单链较 DNA 双链更具有柔性, 对 RNA 结构预测分析表明, RNA 分子具有形成多种不同结构形式的能力, 这也是目前 RNA 结构预测研究的难点。在 RNA 结构形成的过程中, 允许碱基错配, 而且在 RNA 分子中存在近百种修饰碱基, 进一步增加了碱基配对的复杂性, RNA 碱基的配对方式有多达 12 类 100 多种形式, 这也增加了 RNA 结构的多样性^[8-9]。RNA 可以形成的二级结构元件包括单链、双链、错配、发夹、内部环、

突环、两茎连接和四茎连接等多种形式, RNA 二级结构进一步折叠可形成由假结结构、环-环结构、三链结构和螺旋-环结合等结构元件构成的三级结构^[8]。在细胞中, RNA 处于复杂环境中, 与水分子、各种离子和小分子, 以及包括蛋白质在内的多种生物大分子作用。RNA 结构会随着环境的改变而发生变化, 同一 RNA 分子在不同环境因素作用下可以形成不同的碱基间的配对方式和不同的结构形式。此外, 细胞内存在多种 RNA 解旋酶, 相应地, 也存在 RNA 折叠的“伴侣分子”, 虽然目前明确的并不多。实际上, 细胞中 RNA 通常是与蛋白质结合而存在的, 其中的一些蛋白质将参与 RNA 的折叠^[10], 不同的“伴侣分子”的参与可能产生不同的 RNA 结构形式。细胞中还存在多种核酸酶, 一方面这些核酸酶在 RNA 降解过程中发挥作用, 产生多种长短不一的 RNA 降解的中间产物, 这些中间产物有些同样可以形成有结构的 RNA 分子发挥生物学功能。另一方面, 在应激等条件下, 一些 RNA 酶, 如血管生成素 (angiogenin) 也可以将长 RNA 分子切割为短 RNA 分子, 形成新的 RNA 结构发挥生物学功能。这也导致了同一基因转录本来源的 RNA 会形成多种多样的具有不同结构形式的 RNA 分子。目前对 RNA 结构的认识基本是通过体外实验和计算机软件预测获得的, 对细胞内真实的 RNA 结构知之甚少。有研究认为, 在细胞中长链 RNA 的折叠速度比体外实验中的折叠速度快 10~100 倍, 这表明对 RNA 的真实结构的认知还很薄弱。在细胞内环境中, RNA 结构的形成不仅取决于 RNA 的自身的一级结构, 环境因素也起着重要的作用^[11]。

RNA 分子自身的组成特点, 以及其与所处细胞环境因子的相互作用, 就决定了 RNA 结构的多样性, RNA 结构多样性是 RNA 功能多样性的基础, 同时也是 RNA 具有承载丰富的生物信息能力的前提。

2 RNA结构与生物信息

RNA 病毒中的 RNA 和 mRNA 的一级结构承载着遗传信息, 然而占真核生物细胞中绝大多数的转录本 RNA 是以非编码 RNA 形式存在的, 并且是以 RNA 分子的形式发挥生物学功能。因此, RNA 结构本身必然携带有指导其功能作用的生物信息。张德安和张今^[12]曾提出了核酸空间编码的概念:“空间编码, 指的是核酸与蛋白质的特异相互作用中, 核酸的控制位点与其相应的蛋白质立体特异位点之间的直接结构互补性。”对于 RNA 分子, 我们对空

间编码的概念进行了扩展,“RNA 空间编码 (RNA spatial code) 是指, RNA 与其他分子特异相互作用中, RNA 的控制位点与其相应的作用分子立体特异位点之间的直接结构互补性”,并提出了 RNA 空间编码具有简并性、通用性、动态性、重叠性、间隔性和方向性等性质^[12-13]。为了阐释长链非编码 RNA 的功能, Guttman 等^[14]也提出了一种假说,认为长非编码 RNA 是柔性的模块化支架。在这个模型中, RNA 是由与特定蛋白质复合体结合的独立的结构域构成,通过结构域的组合,这些 RNA 的调控元件互相接近,形成独特的功能复合体,这些 RNA 调控复合体可以与蛋白质、RNA 和 DNA 作用。事实上,无论短链非编码 RNA,还是长链非编码 RNA 的生物学功能的发挥均是通过在特定条件下形成的特定结构形式实现的。结构是功能的基础,种类、功能不同的 RNA 的结构是不同的,功能相同或相近的 RNA 在结构上也是相同或相近的。例如,熟知的 tRNA、tmRNA、rRNA、snoRNA、snRNA、端粒酶 RNA、Y-RNA 等都是通过形成特定的结构与其他分子相互作用来实现其生物学功能。近年来对长链 RNA 结构与功能研究表明, RNA 结构在长链非编码 RNA 的功能发挥中起着决定性的作用。2015 年, Colussi 等^[15]发现, PSIV (*Plautia stali* intestine virus) 病毒感染真核细胞时,使用的翻译起始结构核糖体内部进入位点 (IRES) 也能在细菌中起始蛋白质的合成。这首次证明了 RNA 结构所蕴含的信号能够跨生物域发挥作用^[16]。上述发现进一步确证了 RNA 结构具有编码生物信息的能力。Liu 等^[17]最新研究发现, mRNA 上特殊位点 m⁶A 的修饰影响 RNA 结构的形成,进而增强或减弱 RNA 与蛋白质的相互作用, m⁶A 的修饰是调控 RNA-蛋白质相互作用的 RNA 结构转换开关。RNA 中碱基的修饰很可能是调控 RNA 结构和承载信息的一种新的重要方式。随着对非编码 RNA 结构与功能研究的不断深入,将有更多的隐藏在 RNA 结构中的“宝藏”被发现。

事实上,人们对细胞内真实的 RNA 的二级结构尚知之甚少,对 RNA 与蛋白质、DNA 等其他分子间的相互作用规律更不清楚,相互作用的精确调控更不了解。此外,由于 RNA 可以形成假结、三链、四链等结构,使 RNA 高级结构极其复杂,但这在另一方面也赋予了 RNA 结构具有承载复杂信息的能力。RNA 研究领域的下一个重大突破将是对 RNA 结构和 RNA 结构所蕴含的生物信息的解析,

对 RNA 空间编码的破译将是 RNA 研究领域的又一个热点。

3 RNA结构与记忆信息编码

记忆可以分为瞬时记忆 (immediate memory)、短时记忆和长时记忆。记忆的分子机制是十分复杂的,记忆过程包括编码、存储和提取三个阶段,但其机制都依赖于神经元突触连接水平的改变。不同记忆形式的分子载体是多样的,蛋白质分子无疑发挥着重要的作用,但是记忆编码的确切分子机制仍是待解之谜。记忆的第一个阶段是瞬时记忆,瞬时记忆的特点是记忆容量大、保持时间短。人脑瞬间感知接收的信息量巨大,这些由视觉、听觉等感觉器官获取的巨量信息是如何在脑中瞬间“成像”,又瞬间“消失”的呢?神经元突触连接改变的表述尚不能清晰描述其分子机制,那么承载瞬时记忆信息的分子基础是什么?我们提出一个假说:RNA 结构是记忆信息编码的重要载体,特别是瞬时记忆的信息编码载体。

早在 20 世纪 60 年代, McConnell^[18]在真涡虫中发现 RNA 分子可以在个体间传递记忆信息;Hydén 和 Edyházi^[19]发现学习导致神经细胞核中 RNA 发生改变。Puthanveetil^[20]发现驱动蛋白介导的 RNA 转运与长时记忆有关。一些 RNA 在脑中普遍表达,一些在特定的神经元中表达,非编码 RNA 在调节神经元的过程中起着重要作用,包括脑形态发生、神经元细胞的命运、分化和神经元特异基因的转录等^[20]。事实上,在脑内表达了许多脑特异、甚至神经元特异的非编码 RNA, RNA 是促进中枢神经系统特殊反应功能的重要物质^[6]。近年来的对脑表达 RNA 的大规模测序和分析也得到了相同的结果^[22-23]。

RNA 结构由于其自身的特点,决定了 RNA 分子可以作为记忆信息编码的载体,特别是 RNA 结构作为瞬时记忆的载体具有先天的优势。RNA 结构的多样性是 RNA 结构作为瞬时记忆信息编码载体的充分条件, RNA 结构的快速变构是 RNA 结构作为瞬时记忆信息编码载体的必要条件。由于瞬时记忆信息量巨大,线性编码已不足以承担此功能。然而, RNA 本身除了种类多、数量大和 RNA 结构具有多样性外, RNA 三维结构与线性结构相比具有承载更多信息的能力。在工业自动化领域,三维视觉传感技术已经得到了广泛的应用。其基本原理是:由摄像机摄取三维场景中的三维物体图像,经过视觉处理、计算机处理获取该物体三维坐标数据,

将物体的结构信息转换为计算机编码信息^[24-25]。如果将 RNA 结构编码瞬时记忆的过程与三维视觉传感技术进行类比, 三维视觉传感技术是将摄像机摄取的图像转换为计算机的编码信息, 而 RNA 结构编码瞬时记忆信息则是大脑将人感觉器官获得的视觉、听觉等信息的“图像”转换到 RNA 三维结构上, 类似于三维视觉成像的逆过程。瞬时记忆除了信息量大外, 另一特点是保持时间短。RNA 结构的最大特点是动态性, 且与环境密切相关。无论 RNA 的生成、修饰、转运和降解在速度上均比蛋白质有明显优势, RNA 修饰、降解均可导致 RNA 结构的快速变构和转换。RNA 在细胞环境中带有电荷, 因此可以受到电场和磁场的影响, 神经传导产生的生物电信号对 RNA 结构会产生扰动和改变, 将导致其携带的信息发生写入、改变和输出。RNA 结构的变构也是物质、能量消耗最小的方式, 因此, RNA 结构作为瞬时记忆信息编码的载体适于快速记忆, 也适于记忆信息的快速丧失和快速提取。

DNA、RNA 一级结构包含生物信息, DNA、RNA 和蛋白质的空间结构同样包含生物信息。RNA 不仅形成自身的结构, RNA 分子间、RNA 与蛋白质、RNA 与 DNA 分子等其他分子相互作用形成复合体, 复合体还可以作为一个整体构成新的结构形式并形成新的基序和结构域, 这些新的结构单元同样包含着生物信息。这种新的结构同样具有动态性、多样性, 这种空间结构所包含的信息也具有动态性、多样性, 这进一步增加了 RNA 分子空间结构所携带的信息量, 为 RNA 分子作为记忆的载体提供无尽的空间和可能。当然, 蛋白质分子同样可以承担这个任务, 但是, 蛋白质分子更适合于作为长时记忆信息的载体。RNA 分子结构的改变可以受到金属离子、蛋白质分子的诱导, RNA 分子很可能在记忆信息提取过程中还起到了信息提取的作用。这就像唱片上的“针”一样从承载有记忆信息的蛋白质“唱片”上读出储存的长时记忆信息。

如果 RNA 作为记忆信息的载体, 那么还有一系列的问题有待阐明, RNA 结构与记忆信息编码的对应关系是什么? 记忆信息如何写入 RNA 结构中的? 记载在 RNA 结构中的记忆信息是如何读取和转换的? 记载在 RNA 结构中的记忆信息是如何“擦除”的? 瞬时记忆是如何转化为短时记忆、长时记忆的? 距离真正解开记忆之谜还有很长的路。

RNA 分子结构是多样的、动态的, 适于短时记忆; RNA 分子结构自身也是稳定的, 或者与蛋

白质等分子结合更加稳定, 同样适于长期记忆信息的存储。但是, RNA 更适用于作为瞬时记忆信息的载体。RNA 结构很可能是瞬时记忆编码载体的主体, 通过同包括蛋白质在内的其他分子的协同作用实现瞬时记忆, 以及瞬时记忆向短时记忆和长时记忆的转变。RNA 结构作为瞬时记忆信息编码载体的阐明, 将有赖于对 RNA 空间编码密码子的破译。

[参 考 文 献]

- [1] Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature*, 1970, 227: 561-63
- [2] Chu C, Spitale RC, Chang HY. Technologies to probe functions and mechanisms of long noncoding RNAs. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22: 29-35
- [3] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-66
- [4] Yang L, Froberg JE, Lee JT. Long noncoding RNAs: fresh perspectives into the RNA world. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39: 35-43
- [5] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell*, 2013, 152: 1298-307
- [6] J.巴奇斯伊斯基, V.A.埃德曼. 非编码RNA [M]. 郑晓飞, 等译. 北京: 化学工业出版社, 2008: 前言
- [7] 雷蒙德.F.格斯特兰德, 托马斯.R.切赫, 约翰.F.阿特金斯. RNA世界[M]. 郑晓飞, 等译. 北京: 科学出版社, 2007: 424
- [8] 金由辛. 核糖核酸与核糖核酸组学[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 8-49
- [9] 金由辛. 面向21世纪的RNA研究. *自然科学进展*, 2000, 10: 600-6
- [10] Karaduman R, Fabrizio P, Hartmuth K, et al. RNA structure and RNA-protein interactions in purified yeast U6 snRNPs. *J Mol Biol*, 2006, 356: 1248-62
- [11] Nikolcheva T, Woodson SA. Facilitation of group I splicing *in vivo*: misfolding of the *Tetrahymena* IVS and the role of ribosomal RNA exons. *J Mol Biol*, 1999, 292: 557-67
- [12] 张德安, 张今. 试论空间编码. *生物化学与生物物理进展*, 1980, 6: 8-13
- [13] 郑晓飞. RNA空间编码探析. *生命的化学*, 2014, 34: 479-83
- [14] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature*, 2012, 482: 339-46
- [15] Colussi TM, Costantino DA, Zhu J, et al. Initiation of translation in bacteria by a structured eukaryotic IRES RNA. *Nature*, 2015, 519: 110-3
- [16] Jan E. *Molecular biology: signals across domains of life*. *Nature*, 2015, 19: 40-1
- [17] Liu N, Dai Q, Zheng G, et al. N⁶-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions. *Nature*, 2015, 518: 560-4
- [18] McConnell JV. Memory transfer through cannibalism in planarians. *J Neuropsychiat*, 1962, 3: 532-48
- [19] Hydén H, Edyházi E. Nuclear RNA changes of nerve cells

- during a learning experiment in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1962, 48: 1366-73
- [20] Puthanveetil SV. RNA transport and long-term memory storage. *RNA Biol*, 2013, 10: 1765-70
- [21] Satterlee JS, Barbee S, Jin P, et al. Noncoding RNAs in the brain. *J Neurosci*, 2007, 27: 11856-59
- [22] Chen G, Yin K, Shi L, et al. Comparative analysis of human protein-coding and noncoding RNAs between brain and 10 mixed cell lines by RNA-Seq. *PLoS One*, 2011, 6: e28318
- [23] Francescato M, Vitezic M, Heutink P, et al. Brain-specific noncoding RNAs are likely to originate in repeats and may play a role in up-regulating genes in cis. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 54: 331-7
- [24] 刘晨, 费业泰, 卢荣胜, 等. 主动三维视觉传感技术的研究. *半导体光电*, 2006, 27: 618-20
- [25] 庞云亭, 黄强, 郑娟, 等. 仿机器人的视觉伺服控制系统. *伺服控制*, 2006, 1: 32-5