

DOI: 10.13376/j.cblls/2016073

文章编号: 1004-0374(2016)05-0562-07



邵宁生, 军事医学科学院基础医学研究所研究员, 博士研究生导师。现兼任北京市生物化学与分子生物学会副理事长, 中国生物化学与分子生物学会 RNA 专业委员会委员, 中国药学会生物制品质量与研究专业委员会委员; 《生物化学与生物物理进展》、《中国生物化学与分子生物学报》、《生理科学进展》等杂志编委。主要研究方向为小核酸生物学功能研究。课题组近年来的主要研究工作包括: (1) miRNA 结构与功能研究; (2) 核酸适配体筛选技术研究与应用。

## 哺乳动物细胞中不同长度非编码RNA 识别靶分子的方式及生物学功能特性

李 洁, 黄皑雪, 邵宁生\*

(军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850)

**摘 要:** 非编码 RNA (ncRNA) 是指非蛋白质编码的其他所有 RNA, 大小为 20~10 000 nt, 广泛存在于各种生物尤其是哺乳动物细胞中。ncRNA 在细胞的各种生命活动中发挥重要生物学功能。ncRNA 按生物学功能特性可以分为看家 ncRNA 和调节性 ncRNA 两类, 按大小可以分为小 ncRNA (< 50 nt)、中等长度 ncRNA (50~200 nt) 和长 ncRNA (> 200 nt) 三类。不同长度的 ncRNA 与靶分子的作用方式有各自特点, 从而也决定了各自具有相对独特的生物学作用。以哺乳动物细胞中常见的不同长度非编码 RNA 为例, 对各类长度 ncRNA 识别靶分子的方式及生物学作用特点做一综述, 以期为全面认识 ncRNA 的结构及生物学功能多样性提供帮助。

**关键词:** 非编码 RNA; 小 ncRNA; 中等长度 ncRNA; lncRNA; 看家性 RNA; 调节性 RNA

**中图分类号:** Q522      **文献标志码:** A

## Target recognition types and biological function characteristics of ncRNAs in different length in mammalian cells

LI Jie, HUANG Ai-Xue, SHAO Ning-Sheng\*

(Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**Abstract:** Non-coding RNA (ncRNA) is RNA that does not encode a protein, range 20-10000 nt in size, widespreadly existing in all species especially in mammalian cells. NcRNAs play important roles in all kinds of cellular processes. NcRNAs can be classed as regulatory RNAs and housekeeping RNAs by function. According to

收稿日期: 2016-03-23

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2011CB811300, 2010CB912801); 国家自然科学基金项目(31100569, 30971630)

\*通信作者: E-mail: shaonsh@hotmail.com

the sizes, ncRNAs can also be roughly divided into three categories: small ncRNAs (< 50 nt), middle size ncRNAs (50-200 nt) and lncRNAs (> 200 nt). NcRNAs in different lengths have different target recognition types which determine their specific functional characteristics. In this paper, we reviewed the target recognition types and biological function characteristics of ncRNAs in different length in mammalian cells. We hope our thinking about ncRNAs will be help to understand the mutiple structure and function of ncRNAs.

**Key words:** ncRNA; small ncRNA; middle size ncRNA; lncRNA; regulatory RNA; housekeeping RNA

目前, RNA 的研究已成为生命科学最为重要的研究领域之一, 其发展之快、覆盖面之广令人们始料不及。特别是各种形式非编码 RNA (noding RNA, ncRNA) 的发现及其多样性生物学功能的揭示, 引起了生命科学领域理念上革命性的变化。ncRNA 是除开放阅读框架外的其他所有 RNA, 大小为 20~10 000 nt, 广泛存在于各种生物尤其是高等生物如人类细胞中。人类基因组计划研究发现, 超过 95% 的人类基因组是由不编码蛋白质的非编码 RNA 组成, 也即所谓基因组“暗物质”。之前的研究认为, 这些“暗物质”属于没有功能的“垃圾 RNA”。而随着研究的深入, 科学家发现 ncRNA 含有丰富的信息, 与所有的生命过程及疾病的发生发展有着密切的关系, 是生命体中有待探索的宝藏<sup>[1]</sup>。

ncRNA 按生物学功能特性分类, 可以分为看家 ncRNA (house keeping ncRNA) 和调节性 ncRNA (regulatory ncRNA) 两类。看家 ncRNA 在细胞中的表达及分布相对恒定; 调节性 ncRNA 的表达及分布在不同组织、细胞相对变化较大, 具有时空特异性。ncRNA 按大小分类, 可以分为小 ncRNA (small ncRNA, 小于 50 nt)、中等长度 ncRNA (medium size ncRNA, 50~200 nt) 和长 ncRNA (long non-coding RNA, lncRNA; 大于 200 nt) 三类。也有人把小于 200 nt 的 ncRNA 都称作小 ncRNA。由于 50~200 nt 的 ncRNA 和小于 50 nt 的 ncRNA 作用方式上有可能不尽相同, 因此最好还是区分开研究更加科学。

目前, 在哺乳动物细胞中人们已经发现各种大小的 ncRNA: 如 microRNA (miRNA)、Piwi-interacting (pi) RNAs, 它们多为调节性小 ncRNA; 经典的中等长度 ncRNA 如转运 RNA (transfer RNA, tRNA)、核小分子 RNA (small nuclear RNA, snRNA)、核仁小分子 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA), 它们都属于看家 ncRNA; 长 ncRNA, 如经典的看家 rRNA, 还有目前待研究发现的 23 000 多种 lncRNA 以及 ceRNA 和环 RNA 等。仔细分析 ncRNA 与其靶分子的相互作用不难发现, 不同长度的 ncRNA 与靶分子的作用方式有各自特点, 这也从某种意义上决

定了各自具有相对独特的生物学作用, 这一点对全面认识 ncRNA 的结构及生物学功能多样性具有重要意义。本文就以哺乳动物细胞中常见的不同长度非编码 RNA 为例, 对各类长度 ncRNA 识别靶分子的方式及生物学作用特点做一综述。

## 1 哺乳动物细胞小ncRNA识别靶分子的方式及生物学作用特点

哺乳动物细胞中小 ncRNA 的靶分子主要是 mRNA, 与靶分子作用的共同方式是通过特异碱基配对 (base-pairing) 发挥导引 (guider) 作用。

### 1.1 miRNA

miRNA 是一类非编码小 RNA, 长度为 17~25 nt。由于成熟的 miRNA 片段很小, 没有特异的空间结构, 因此只能通过碱基完全配对或不完全配对靶向信使 RNA (mRNA) 的 3'-非转录区 (3'-UTR), 直接降解 mRNA 或者抑制翻译, 从而完成对靶基因的转录后调控。miRNA 对靶标的特异性主要取决于碱基配对的程度。公认的是至少具有种子区 (2~7 nt) 长度的 miRNA 才能发挥作用, 匹配度越高, 对靶标作用特异性越强<sup>[1-2]</sup>。而且靶 mRNA 的降解并不是 miRNA 的直接作用, miRNA 只是作为 guider 与靶 mRNA 形成互补双链, 引导 Ago 蛋白与互补双链片段形成 RISC 复合物, 进一步由 RNA 酶完成 mRNA 切割或通过形成的蛋白质复合物抑制翻译。

由于 miRNA 片段很小, 在进化中高度保守, 有一定长度的种子区序列匹配即可发挥作用, 所以基因组中能够被某一 miRNA 调节的潜在靶基因非常多, 甚至上千条。但是 miRNA 在细胞内真正发挥作用的靶基因却十分有限, 为此本课题组提出过功能性靶标的概念<sup>[3]</sup>。尽管如此, 某一条 miRNA 仍然可以影响多个靶基因, 这是其本身作用特点决定的, 也决定了 miRNA 不可能成为看家性的 ncRNA。目前对 miRNA 功能的研究也证明了这一点。已经鉴定的成熟 miRNA 和 miRNA\* 产物共 35 828 条, 它们能够选择性调节各种靶标 mRNA, 对生物体的整体表达模式有着巨大影响, 并与许多生

理病理过程密切相关,如生长发育、细胞分化、细胞凋亡、脂类代谢、激素分泌、肿瘤形成、免疫调节和病毒感染等<sup>[2,4-11]</sup>。

## 1.2 piRNA

piRNA 是在生殖系细胞中发现的一类小 RNA, 长度为 24~31 nt。因它们特异性地与 Piwi 蛋白相互作用, 被命名为 Piwi-interacting RNA, 简称 piRNA<sup>[12-13]</sup>。piRNA 也是首先以长度从数百到数千个核苷酸的 RNA 为前体转录生成, 然后再被加工为成熟的 piRNA。目前在小鼠体内发现了数千种 piRNA, 它们负责引导 Piwi 蛋白至转座子特定靶序列, 以调节哺乳动物配子发生过程相关基因的表达, 从而影响哺乳动物配子的发生。研究表明, piRNA 除了抵御转座子以外, 还可能具有更多功能。有科学家认为它们也能够调节基因的表达, 许多线虫 piRNA 的作用目标是自身基因而非转座子<sup>[14]</sup>。piRNA 与靶分子的作用方式决定了它们也是一类小的调节性 ncRNA。

目前, 已经发现的小片段 ncRNA 发挥的生物学功能多为调节性作用, 还没有发现具有看家功能的小 ncRNA。从理论上讲, 由于小 ncRNA 片段很短, 在基因组水平上容易与多种基因形成局部配对, 有可能发挥 miRNA 样作用, 加之没有相对保守的空间结构, 所以很难成为看家 ncRNA。

## 2 哺乳动物细胞中等长度 ncRNA 识别靶分子的方式及生物学作用特点

目前常见的哺乳动物细胞中等长度 ncRNA 包括 tRNA、snRNA、snoRNA, 核酸是这类 ncRNA 的主要靶分子, 它们通过特异碱基配对 (base-pairing), 发挥导引作用, 再利用其相对保守的特定空间结构, 招募特定蛋白质发挥生物学作用。

### 2.1 tRNA

tRNA 是哺乳动物细胞内含量最多的中等长度 ncRNA, 长度为 75~100 nt。tRNA 最主要也是其经典的看家功能是参与蛋白质的合成。细胞内 tRNA 种类很多, 每一种氨基酸都有其相应的一种或几种 tRNA, 通过反密码环与 mRNA 上特定密码子配对, 将特定氨基酸携带到核糖体上翻译成蛋白质肽链<sup>[15]</sup>。

最近研究表明, tRNA 除了经典的转运氨基酸功能, 还具有调节功能, 后者的作用可以通过降解成小 RNA 片段实现。研究发现, 这种来源于 tRNA 的小分子 RNA——tsRNA (tRNA-derived small RNA) 具有类似 miRNA 的功能<sup>[16-21]</sup>。另外, 部分氨酰化

或未氨酰化的 tRNA, 如 tRNA<sup>Asp7</sup>, 可以结合编码天冬氨酰 tRNA 合成酶 (aspartyl-tRNA synthetases, AspRS) 的 mRNA 的 3'-UTR 而调节该基因的表达<sup>[22]</sup>。最近, 我国学者发现, 精子来源的 tRNA 降解片段 (30~34 nt) 与获得性代谢失调的代系传承有密切关系, 其作用机制是改变早期胚胎代谢途径的基因表达, 而非传统的类 miRNA 抑制作用<sup>[23]</sup>, 为 tRNA 的生物学功能研究开辟了新的领域。

### 2.2 snoRNA

snoRNA 是细胞核内一类高丰度 ncRNA, 长度为 60~300 nt。目前已发现人类细胞有 300 多个 snoRNA 基因, 主要包括两个家族, box C/D snoRNA 和 box H/ACA snoRNA。两个家族均具有保守的特征二级结构, 是与蛋白质相互作用的重要结构基础。box C/D snoRNA 和 box H/ACA snoRNA 通过特异碱基配对分别引导 rRNA、snRNA 或 tRNA 前体发生特定核苷 2'-O-核糖甲基化 (2'-O-ribose-methylation) 和假尿嘧啶化 (seudouridylation) 修饰<sup>[24-26]</sup>。

除参与上述核糖体生成的看家功能以外, 人们发现一些孤儿 snoRNA 在脑组织中特异表达, 发挥发育调节功能<sup>[27-29]</sup>。有研究报道, snoRNA U50 在前列腺癌和乳腺癌中发生突变或表达下调, 可能以肿瘤抑制基因的功能参与前列腺癌、乳腺癌、脑肿瘤及肝癌的发生发展<sup>[30-32]</sup>。另外, snoRNA 也能通过降解产生小的 ncRNA, 如 H/ACA box snoRNA 降解产生的 miRNA50、miR-605 (又叫 sno-miRNA) 在应激诱导的 P53 聚集方面发挥关键作用<sup>[33-34]</sup>。最近发现, snoRNA 降解产生的 piRNA 通过与人白介素-4 pre-mRNA 结合诱导后者降解, 显示 snoRNA 具有多功能性<sup>[35]</sup>。

### 2.3 snRNA

snRNA 是一类长度在 150 nt 左右的中等长度 ncRNA, 主要分布在真核细胞细胞核中, 参与 pre-mRNA (hnRNA) 的加工。snRNA 有 5 种, 分别命名为 U1、U2、U4、U5 和 U6 snRNA, 它们与近 300 个小核核糖体蛋白 (small nuclear ribonucleoproteins, snRNP) 一起形成复杂的剪接体复合物 (spliceosome), 共同完成内含子的剪接。其中, snRNA 通过与 pre-mRNA 底物形成 RNA-RNA 碱基配对, 发挥特异引导作用<sup>[36]</sup>, 而且这种作用是保守的、看家性质的。

snRNA 除了看家的帮助内含子剪接的功能以外, 还具有调节作用。U1 和 U2 snRNA 与转录过程中转录起始、多聚腺苷酸加尾的调控有关<sup>[37]</sup>。U1 RNA 还能与 cyclin H 结合, 参与细胞周期调控<sup>[38]</sup>,



表明 snRNA 的靶分子也可以是蛋白质, 也许存在 RNA-蛋白质相互作用的特异识别空间结构。

目前, 尚未发现 snRNA 来源的具有 miRNA 样作用的降解小 snRNA。最近, 人血浆来源 RNA 大规模测序发现, snRNA 也存在其中 (0.18%), 其生物学意义还不十分清楚, 也许与调节作用相关<sup>[39]</sup>。最新研究表明, 肺癌患者血清中循环 U2 的降解片段有可能作为肿瘤标志物<sup>[40]</sup>。

目前证实, 哺乳动物细胞中等长度 ncRNA 主要发挥看家功能。从其结构上看, 看家 RNA 都有相对特异的空间结构, RNA 碱基多被甲基化或假尿嘧啶化修饰, 这对增强 RNA 的稳定性和发挥生物学作用十分重要<sup>[36]</sup>, 这是否是这些 RNA 能够成为看家 ncRNA 的主要原因还不得而知。虽然部分中等长度 ncRNA 可以降解成小的 ncRNA, 发挥类似 miRNA 样的基因表达调控作用, 但是其主要生物学功能还是以看家为主, 这与在细菌中发现的以调节作用为主的中等长度 ncRNA<sup>[41]</sup>和在植物中发现的具有调节拟南芥幼苗光形态建成作用的中等长度 ncRNA——HID1 (hidden treasure 1)<sup>[42]</sup>还是有明显不同。分析原因有以下两点: 一是研究手段上存在一些技术瓶颈, 很难排除海量天然 tRNA、snoRNA、snRNA 等的干扰; 二是认识理念上还不够, 许多研究者将中等长度 ncRNA 归为小 ncRNA, 忽视了它们特定空间结构的存在可能还会带来新的调节功能。

### 3 哺乳动物细胞 lncRNA 识别靶分子的方式及生物学作用特点

lncRNA 是在真核生物中发现的一类长度大于 200 nt 的 ncRNA。根据分子组成也可以大致分为两类。一类是由 RNA 聚合酶 II 转录产生的 mRNA 样 lncRNA, 也是目前通常所指的 lncRNA, 它们没有长阅读框架, 但往往具有 mRNA 结构特征的 RNA, 如具有 5' 帽子和 3' 多聚腺苷酸尾结构, 可以发生剪接。这类 lncRNA 主要起调节作用, 自身的表达水平也受到转录及转录后调控机制的严密调节<sup>[43]</sup>。目前已经鉴定的这类 lncRNA 多达数十个, 并且有不同存在形式, 如线性的 (linear RNA, 含 5' 和 3' 末端) 和环状的 (circRNA, 分子呈封闭环状结构)。基因组学和转录组学预测这类 lncRNA 超过 23 000 个, 接近编码蛋白质的 RNA 数量。另一类是不具备 3' 多聚腺苷酸尾结构的 lncRNA, 包括哺乳动物细胞中含量最多的由 RNA 聚合酶 I 转录产生的大多

数核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 和 RNA 聚合酶 III 转录产生的 5S rRNA。本文所指的 lncRNA 是指包含 rRNA 的广义长非编码 RNA。

当前, 有关 lncRNA 的研究已经形成了 ncRNA 领域研究的一个新的高潮, 特别是那些具有 mRNA 样结构的 lncRNA 与机体重要生理和病理过程有十分密切的关系, 引起了人们极大关注。

研究表明, lncRNA 的靶分子既可以是核酸, 也可以是蛋白质。因此其与靶分子作用的方式也是多样性的, 可以通过特异的局部碱基配对与 RNA 或 DNA 结合发挥引导作用或诱骗作用 (decoy), 也可以作为骨架分子通过特定空间结构招募蛋白质形成生物大分子复合物发挥作用。另外, lncRNA 还可以通过降解形成小的 miRNA 样分子发挥调节作用。除了以看家功能为主的经典 rRNA 以外, 目前发现的 lncRNA 大多发挥真核细胞基因表达调节作用。

#### 3.1 rRNA

哺乳动物细胞中 80% 的细胞 RNA 是 rRNA, 分别由 28S、18S、5.8S 和 5S rRNA 与近百种蛋白质组成核糖体, 参与蛋白质的合成。rRNA 是经典的看家 RNA, 其最重要的作用是在核糖体中发挥核酶样作用, 指导肽链的合成<sup>[44]</sup>。另外, rRNA 分子本身稳定的空间结构还能够作为骨架 (scaffold) 结合核糖体蛋白, 其中 T-loop 结构在维持 rRNA 空间结构方面具有重要作用<sup>[45]</sup>。

目前, 有关 rRNA 的调节作用报道不多。有研究表明, 来自 rDNA 基因间区 (intergenic spacers, IGS) 的非编码 RNA 可以通过招募 NoRC (nucleolar remodeling complex) 调节 rRNA 基因 DNA 修饰<sup>[46]</sup>。来自 rDNA 反义链的 RNA 转录本也能够参与 rRNA 的生物合成<sup>[47]</sup>。目前为止, 有报道证实果蝇来源的 rRNA 可以产生比较保守的 miR-10404/miR-ITS1 参与其发育, 尚未见哺乳动物细胞 rRNA 来源的 miRNA 研究报道<sup>[48]</sup>。

#### 3.2 几种重要的调节性 lncRNA

目前发现的调节性 lncRNA 大多能够在转录及转录后水平调节基因的表达。Xist RNA 是其中研究的比较早也是比较深入的一种调节性 lncRNA, 转录自失活的 X 染色体, 长约 17 kb<sup>[49]</sup>。尽管 Xist RNA 有 5' 帽子和 3' 多聚腺苷酸尾结构, 但是其主要作为 cis 作用元件招募多梳抑制复合物 (polycomb repressive complex, PRC2) 沉默雌性 X 染色体<sup>[50-53]</sup>。HOTAIR 是另一种研究比较多的 lncRNA, 长约 2.2 kb。HOTAIR 更像是一种分子骨架 (scaffold) 协调多

种染色质蛋白完成染色质的重构 (remodeling), 与肿瘤的发生发展有密切关系<sup>[54-57]</sup>。MALAT1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1) ncRNA 来源于细胞核斑, 长约 6.7 kb, 在多种肿瘤中过表达<sup>[58-61]</sup>, 并参与神经元突触基因的表达调控, 其更像一种分子海绵 (molecular sponge) 通过调节丝氨酸 / 精氨酸 SR (serine/arginine) 剪接因子磷酸化来调节 pre mRNA 的选择性剪接<sup>[62-63]</sup>。

最近, 人们又发现一类 lncRNA, 其作用就是通过特异的局部碱基配对与 miRNA 结合发挥内源性竞争作用。这类 lncRNA 也称为内源性竞争 ncRNA (competing endogenous RNA, ceRNA)。如 linc-MD1 可以作为 miR-133 和 miR-135 分子海绵, 抑制后者生物学作用的发挥, 调节特异骨骼肌相关基因的表达<sup>[64-66]</sup>。MALAT1 也能够像 ceRNA 一样通过竞争内源 miR-101b 调节 Rac1 蛋白的表达, 从而影响肝纤维化的进程<sup>[67]</sup>。在前列腺癌中, lncRNA ROR 通过发挥 ceRNA 的作用竞争内源 miR-145 调节 Nanog 的表达<sup>[68]</sup>。

类似的还有环状 lncRNA (circular lncRNA), 它们是 pre-mRNA 剪接中间体的副产物, 耐核酸外切酶及 miRNA 介导的降解, 结构中富含 miRNA 靶标位点, 通过诱骗 miRNA 靶分子, 竞争性地抑制 miRNA 的功能, 起到 miRNA 海绵的作用。如环状 lncRNA ciRS-7 结构中含有超过 70 个保守的 miRNA-7 靶标位点, 可以通过与 miR-7 竞争结合, 从而抑制 miR-7 的作用, 提高 miR-7 靶标的水平<sup>[69]</sup>。中国科学院陈玲玲课题组发现另外一种细胞核环状 lncRNA——circular intronic RNAs (ciRNA), 其结构中 miRNA 靶标位点很少, 主要作用是调控其祖基因的表达<sup>[70]</sup>。

#### 4 总结与展望

仔细分析哺乳动物细胞中不同长度的 ncRNA 的生物学作用会发现, 随着分子长度增加, 作用从单纯调节性作用变得越来越多样, 许多已成为看家功能。在看家功能与调节功能之间是否有什么联系或时空环境限制还是今后值得关注的问题。目前, 有关调节性中等长度的 ncRNA 研究尚不多, 哺乳动物细胞中是否还有新的未知的调节性中等长度 ncRNA 还不得而知。

尽管小 ncRNA 与中等长度 ncRNA 以及 lncRNA 各自发挥不同的生物学作用, 但是三者之间也有紧密的联系。首先, 中等长度的 ncRNA 和长的

lncRNA 可以产生 miRNA, 如上述 tRNA 和 snoRNA 可以分别产生小 ncRNA 或 miRNA, lncRNA 也可加工生成 miRNA。如 linc-MD1 可加工成 miR-206 和 miR-133b<sup>[66]</sup>, lncRNA H19 可以生成 miR-675<sup>[71]</sup>。其次, miRNA 可以调节 lncRNA 的丰度。如 miR675 在肝癌细胞中通过激活 EGR1 上调 lncRNA H19 的表达<sup>[72]</sup>, *let-7b* 过表达可以促进 lincRNA-p21 和 HOTAIR 的降解<sup>[73-74]</sup>, miR-9 过表达可以降低 MALAT1 的稳定性<sup>[75]</sup>。另外, ceRNA 与 miRNA 也有密切相互作用。如上所述, ceRNA 可以作为 miRNA 的分子海绵抑制 miRNA 的作用, 同时细胞内 miRNA: 靶标比例或浓度也能影响 ceRNA 作用的敏感度<sup>[76]</sup>。因此, 不同长度 ncRNA 之间的相互调控也是今后需要重视的研究方向

#### [参 考 文 献]

- [1] Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science*, 2005, 309: 1559-63
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, 136: 215-33
- [3] Li J, Xia W, Huang B, et al. A strategy to rapidly identify the functional targets of microRNAs by combining bioinformatics and mRNA cytoplasmic/nucleic ratios in culture cells. *FEBS Lett*, 2010, 584: 3198-202
- [4] Grimson A, Srivastava M, Fahey B, et al. Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals. *Nature*, 2008, 455: 1193-7
- [5] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*, 2009, 19: 92-105
- [6] Technau U. Evolutionary biology: small regulatory RNAs pitch in. *Nature*, 2008, 455: 1184-5
- [7] Montserrat E, Moreno C. Genetic lesions in chronic lymphocytic leukemia: clinical implications. *Curr Opin Oncol*, 2009, 21: 609-14
- [8] Davalos V, Esteller M. MicroRNAs and cancer epigenetics: a macroevolution. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22: 35-45
- [9] Bushati N, Cohen SM. MicroRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 175-205
- [10] Liu Y, Li J, Xia W, et al. MiR-200b modulates the properties of human monocyte-derived dendritic cells by targeting WASF3. *Life Sci*, 2015, 122: 26-36
- [11] Zou L, Feng Y, Xu G, et al. Splenic RNA and microRNA mimics promote complement factor B production and alternative pathway activation via innate immune signaling. *J Immunol*, 2016, 196: 2788-98
- [12] Aravin A, Gaidatzis D, Pfeffer S, et al. A novel class of small RNAs bind to MILI protein in mouse testes. *Nature*, 2006, 442: 203-7
- [13] Aravin AA, Sachidanandam R, Girard A, et al.

- Developmentally regulated piRNA clusters implicate MILI in transposon control. *Science*, 2007, 316: 744-7
- [14] Gu W, Lee HC, Chaves D, et al. CapSeq and CIP-TAP identify Pol II start sites and reveal capped small RNAs as *C. elegans* piRNA precursors. *Cell*, 2012, 151: 1488-500
- [15] Hoagland M. Enter transfer RNA. *Nature*, 2004, 431: 249
- [16] Lee YS, Shibata Y, Malhotra A, et al. A novel class of small RNAs: tRNA-derived RNA fragments (tRFs). *Genes Dev*, 2009, 23: 2639-49
- [17] Cole C, Sobala A, Lu C, et al. Filtering of deep sequencing data reveals the existence of abundant Dicer-dependent small RNAs derived from tRNAs. *RNA*, 2009, 15: 2147-60
- [18] 陈鑫, 王恩多. 来源于tRNA的小分子RNA——降解碎片还是新的调控分子. *生物化学与生物物理进展*, 2011, 8: 681-7
- [19] Ivanov P, O'Day E, Emara MM, et al. G-quadruplex structures contribute to the neuroprotective effects of angiogenin-induced tRNA fragments. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 18201-6
- [20] Goodarzi H, Liu X, Nguyen HC, et al. Endogenous tRNA-derived fragments suppress breast cancer progression via YBX1 displacement. *Cell*, 2015, 161: 790-802
- [21] Li Q, Hu B, Hu GW, et al. tRNA-derived small non-coding RNAs in response to ischemia inhibit angiogenesis. *Sci Rep*, 2016, 6: 20850
- [22] Rudinger-Thirion J, Lescure A, Paulus C, et al. Misfolded human tRNA isodecoder binds and neutralizes a 3' UTR-embedded Alu element. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: E794-802
- [23] Chen Q, Yan M, Cao Z, et al. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science*, 2016, 351: 397-400
- [24] Bachellerie JP, Cavaille J, Huttenhofer A. The expanding snoRNA world. *Biochimie*, 2002, 84: 775-90
- [25] Henras AK, Dez C, Henry Y. RNA structure and function in C/D and H/ACA s(no)RNPs. *Curr Opin Struct Biol*, 2004, 14: 335-43
- [26] Kiss AM, Jady BE, Bertrand E, et al. Human box H/ACA pseudouridylation guide RNA machinery. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 5797-807
- [27] Cavaille J, Buiting K, Kieffmann M, et al. Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 14311-6
- [28] Cavaille J, Vitali P, Basyuk E, et al. A novel brain-specific box C/D small nucleolar RNA processed from tandemly repeated introns of a noncoding RNA gene in rats. *J Biol Chem*, 2001, 276: 26374-83
- [29] Rogelj B, Giese KP. Expression and function of brain specific small RNAs. *Rev Neurosci*, 2004, 15: 185-98
- [30] Mannoor K, Liao J, Jiang F. Small nucleolar RNAs in cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826: 121-8
- [31] Dong XY, Guo P, Boyd J, et al. Implication of snoRNA U50 in human breast cancer. *J Genet Genomics*, 2009, 36: 447-54
- [32] Xu G, Yang F, Ding CL, et al. Small nucleolar RNA 113-1 suppresses tumorigenesis in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2014, 13: 216
- [33] Xiao J, Lin H, Luo X, et al. MiR-605 joins p53 network to form a p53:miR-605:Mdm2 positive feedback loop in response to stress. *EMBO J*, 2011, 30: 524-32
- [34] Yu F, Bracken CP, Pillman KA, et al. p53 represses the oncogenic sno-miR-28 derived from a snoRNA. *PLoS One*, 2015, 10: e0129190
- [35] Zhong F, Zhou N, Wu K, et al. A SnoRNA-derived piRNA interacts with human interleukin-4 pre-mRNA and induces its decay in nuclear exosomes. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: 10474-91
- [36] Adachi H, Yu YT. Insight into the mechanisms and functions of spliceosomal snRNA pseudouridylation. *World J Biol Chem*, 2014, 5: 398-408
- [37] Buratti E, Baralle D. Novel roles of U1 snRNP in alternative splicing regulation. *RNA Biol*, 2010, 7: 412-9
- [38] O'Gorman W, Thomas B, Kwek KY, et al. Analysis of U1 small nuclear RNA interaction with cyclin H. *J Biol Chem*, 2005, 280: 36920-5
- [39] Huang X, Yuan T, Tschannen M, et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing. *BMC Genomics*, 2013, 14: 319
- [40] Kohler J, Schuler M, Gauler TC, et al. Circulating U2 small nuclear RNA fragments as a diagnostic and prognostic biomarker in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142: 795-805
- [41] Wassarman KM, Zhang A, Storz G. Small RNAs in *Escherichia coli*. *Trends Microbiol*, 1999, 7: 37-45
- [42] Wang Y, Fan X, Lin F, et al. *Arabidopsis* noncoding RNA mediates control of photomorphogenesis by red light. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 10359-64
- [43] Orom UA, Shiekhattar R. Long noncoding RNAs usher in a new era in the biology of enhancers. *Cell*, 2013, 154: 1190-3
- [44] Moore PB, Steitz TA. The roles of RNA in the synthesis of protein. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3: a003780
- [45] Nagaswamy U, Fox GE. Frequent occurrence of the T-loop RNA folding motif in ribosomal RNAs. *RNA*, 2002, 8: 1112-9
- [46] Salminen A, Kaarniranta K. SIRT1 regulates the ribosomal DNA locus: epigenetic candles twinkle longevity in the Christmas tree. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378: 6-9
- [47] Bierhoff H, Schmitz K, Maass F, et al. Noncoding transcripts in sense and antisense orientation regulate the epigenetic state of ribosomal RNA genes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2010, 75: 357-64
- [48] Chak LL, Mohammed J, Lai EC, et al. A deeply conserved, noncanonical miRNA hosted by ribosomal DNA. *RNA*, 2015, 21: 375-84
- [49] Brown CJ, Hendrich BD, Rupert JL, et al. The human XIST gene: analysis of a 17 kb inactive X-specific RNA that contains conserved repeats and is highly localized within the nucleus. *Cell*, 1992, 71: 527-42
- [50] Brockdorff N. Noncoding RNA and polycomb



- recruitment. *RNA*, 2013, 19: 429-42
- [51] Chu C, Zhang QC, da Rocha ST, et al. Systematic discovery of Xist RNA binding proteins. *Cell*, 2015, 161: 404-16
- [52] McHugh CA, Chen CK, Chow A, et al. The Xist lncRNA interacts directly with SHARP to silence transcription through HDAC3. *Nature*, 2015, 521: 232-6
- [53] Gayen S, Maclary E, Hinten M, et al. Sex-specific silencing of X-linked genes by Xist RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E309-18
- [54] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689-93
- [55] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, 464: 1071-6
- [56] Wang B, Su Y, Yang Q, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR promotes tumor growth and metastasis in human osteosarcoma. *Mol Cells*, 2015, 38: 432-40
- [57] Li Y, Wang Z, Shi H, et al. HBXIP and LSD1 scaffolded by lncRNA hotair mediate transcriptional activation by c-Myc. *Cancer Res*, 2016, 76: 293-304
- [58] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin  $\beta_4$  predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 2003, 22: 8031-41
- [59] Lin R, Maeda S, Liu C, et al. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene*, 2007, 26: 851-8
- [60] Wang X, Li M, Wang Z, et al. Silencing of long noncoding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells. *J Biol Chem*, 2015, 290: 3925-35
- [61] Zhou X, Liu S, Cai G, et al. Long non coding RNA MALAT1 promotes tumor growth and metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*, 2015, 5: 15972
- [62] Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, et al. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. *EMBO J*, 2010, 29: 3082-93
- [63] Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell*, 2010, 39: 925-38
- [64] Poliseno L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*, 2010, 465: 1033-8
- [65] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language. *Cell*, 2011, 146: 353-8
- [66] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell*, 2011, 147: 358-69
- [67] Yu F, Lu Z, Cai J, et al. MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to mediate Rac1 expression by sequestering miR-101b in liver fibrosis. *Cell Cycle*, 2015, 14: 3885-96
- [68] Gao S, Wang P, Hua Y, et al. ROR functions as a ceRNA to regulate Nanog expression by sponging miR-145 and predicts poor prognosis in pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 1608-18
- [69] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, 495: 384-8
- [70] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2013, 51: 792-806
- [71] Kallen AN, Zhou XB, Xu J, et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes *let-7* microRNAs. *Mol Cell*, 2013, 52: 101-12
- [72] Li H, Li J, Jia S, et al. miR675 upregulates long noncoding RNA H19 through activating EGR1 in human liver cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 31958-84
- [73] Yoon JH, Abdelmohsen K, Srikantan S, et al. LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation. *Mol Cell*, 2012, 47: 648-55
- [74] Yoon JH, Abdelmohsen K, Kim J, et al. Scaffold function of long non-coding RNA HOTAIR in protein ubiquitination. *Nat Commun*, 2013, 4: 2939
- [75] Leucci E, Patella F, Waage J, et al. microRNA-9 targets the long non-coding RNA MALAT1 for degradation in the nucleus. *Sci Rep*, 2013, 3: 2535
- [76] Bosson AD, Zamudio JR, Sharp PA. Endogenous miRNA and target concentrations determine susceptibility to potential ceRNA competition. *Mol Cell*, 2014, 56: 347-59