

DOI: 10.13376/j.cblls/2018017

文章编号: 1004-0374(2018)02-0125-02

非编码RNA与医学

宋尔卫

(中山大学中山医学院, 中山大学孙逸仙纪念医院, 广州 510120)

20世纪50年代可谓是“基因元年”,发现了DNA双螺旋结构并提出遗传学中心法则。传统意义上的中心法则指的是遗传信息从DNA经由RNA流向蛋白质。该法则在一个时代里成为了细胞生物学最重要的基本法则,然而,过去10年对长短链非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)的广泛研究极大地补充和改变了该法则,提出RNA可以直接作为功能分子参与调控生命活动。基因组中非编码序列在真核生物细胞中所占的比例随着生物进化的程度而不断上升,在人类基因组中达到97%以上,而其中90%以上的非蛋白编码DNA可转录出缺乏蛋白质翻译功能的ncRNA。这些ncRNA曾经被认为是进化垃圾或转录噪声,近年却发现是许多生理和病理过程中的重要调节因子。由于ncRNA种类极为丰富,因而极大地增加了生命活动调控的复杂性,为整个基因、信号调控网络增加了一个全新的调控层次,使哺乳动物基因、信号调控研究进入了一个崭新的时代。

细胞内ncRNA的种类,包括rRNA(核糖体RNA, ribosomal RNA)、tRNA(转运RNA, transfer RNA)、snRNA(小核RNA, small nuclear RNA)、snoRNA(核仁小RNA, small nucleolar RNA)、microRNA(小非编码RNA, miRNA)和lncRNA(长非编码RNA, long non coding RNA)等。过去10年中,功能性RNA,尤其是18~22个核苷酸的microRNA和大于200个核苷酸的lncRNA在各种疾病发生和发展机制中的作用得到了广泛研究。在无创产前检测中,通过监测母体血浆中游离RNA,如母方印记的非编码基因H19,可进一步检测胎盘的等位基因特异表达模式^[1]。在感染性疾病中,如病毒感染,ncRNA发挥着关键的作用。EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)的ncRNA EBER(EBV编码小RNA, EBV-encoded small RNA)是病毒感染的关键标志,也被认为与EBV的致癌机理相关^[2]。癌症是研究

ncRNA与疾病关系最早的领域之一。其中,Calin等^[3]的研究表明,miR-15和miR-16基因位点在慢性淋巴细胞白血病中频繁缺失,这是第一个关于miRNA在癌症发病机制中起关键作用的证据。已有的研究表明,ncRNA可作为癌基因或抑癌基因对几乎所有肿瘤生物学行为起着不可或缺的调控作用,并决定肿瘤的发生和进展。我们课题组近期的研究表明,lncRNA NKILA通过调控NF- κ B炎症通路,在多种促肿瘤的炎症过程中发挥关键作用^[4]。近年来的研究还表明,存在于组织或血液中的ncRNA可作为肿瘤标志物,用于风险评估、诊断、预后和疗效监测等。更为重要的是,ncRNA还可以作为肿瘤治疗靶点和药物。这些发现使得ncRNA成为了癌症研究中最重要目标分子之一。miRNA在生物发育过程中存在组织特异性表达,参与形成并维持组织特异性,调控心脏正常发育。Wojciechowska等^[5]研究表明,miRNA与心率失常或心衰有关。除与肿瘤、心血管疾病相关外,已有的研究显示miRNA还与神经系统疾病以及一些综合征有关^[6]。ncRNA与生殖和干细胞的关系也极其密切。piRNA(piwi interacting RNA)是一种主要存在于哺乳动物的生殖细胞和干细胞中的ncRNA,通过与Piwi亚家族蛋白质结合形成piRNA复合物(piRC)来调控基因沉默途径。piRC在配子发生过程中起着关键的作用,对于维持生殖系和干细胞功能,调节翻译,调控mRNA的稳定性也极为重要^[7]。ncRNA也可以是环状的(circle RNA, circRNA)。这种ncRNA不是带有5'-帽和3'-尾末端的线性状态,而是形成没有5'-3'极性的共价闭环结构。circRNA的发现最早可追溯到1976年在植物病毒中找到的环状RNA。但实际上直到2013年鉴定出circRNA小脑变性蛋白1反义转录物(cerebellar degeneration-related protein 1 antisense, CDR1as)时,这类ncRNA的功能才得到充分的重视^[8]。circRNA被认为通过类似海绵的

吸附作用调控 miRNA 的丰度参与细胞信号调控,也可以调控基因转录和信使 RNA 前体 (pre-mRNA) 的剪接。2015 年,科学家首次报道了 circRNA 的丰度与结直肠癌和卵巢癌细胞的增殖呈负相关^[9]。之后,越来越多的研究显示, circRNA 广泛地参与到各种病理生理过程,调控多种疾病的发生发展。

过去的 10 年中,大量研究已经极大深化了我们对 ncRNA 调控细胞生物行为的认识。ncRNA 相关研究已经成为细胞生物学研究的重要组成部分,并已经在各种疾病的诊断和治疗中显现出重要价值。我们也期待着关于 ncRNA 的研究给我们带来更多惊喜。

近年来,在国家自然科学基金委生命科学部和医学科学部等相关部门的大力支持下,我国科学家在 ncRNA 的基础及临床转化研究中开展了卓有成效的工作,在包括 ncRNA 的调控机制,信号调控网络,ncRNA 与干细胞、各种病理生理过程的关系在内,ncRNA 作为疾病标志物及在药物研究等领域中取得了一系列国际领先的成果。本期邀请了国家自然科学基金委相关同仁介绍了国家自然科学基金委支持 ncRNA 研究的现状及规划;同时也邀请了国内活跃在 ncRNA 研究领域的专家对 ncRNA 与疾病研究的最新进展进行综述,探讨 ncRNA 转化研究的前景,以期为有兴趣于 ncRNA 研究的同道提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] Tsui NB, Jiang P, Wong YF, et al. Maternal plasma RNA sequencing for genome-wide transcriptomic profiling and identification of pregnancy-associated transcripts. *Clin Chem*, 2014, 60: 954-62
- [2] Komano J, Maruo S, Kurozumi K, et al. Oncogenic role of epstein-barr virus-encoded RNAs in burkitt's lymphoma cell line akata. *J Virol*, 1999, 73: 9827-31
- [3] Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, et al. Mir-15a and mir-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 5166-71
- [4] Liu B, Sun L, Liu Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2015, 27: 370-81
- [5] Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kaminska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26: 865-74
- [6] Obiols-Guardia A, Guil S. The role of noncoding RNAs in neurodevelopmental disorders: the case of rett syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 978: 23-7
- [7] Lau NC, Seto AG, Kim J, et al. Characterization of the piRNA complex from rat testes. *Science*, 2006, 313: 363-7
- [8] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 2013, 495: 333-8
- [9] Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation-exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep*, 2015, 5: 8057