

DOI: 10.13376/j.cblls/2022066

文章编号: 1004-0374(2022)05-0573-08

# tsRNAs的生物学功能及与疾病关系的研究进展

任峻松, 柏文, 姚牧笛, 赵雅, 蒋沁\*

(南京医科大学附属眼科医院, 南京 210029)

**摘要:** tRNA 衍生的小 RNA (tRNA-derived small RNAs, tsRNAs) 是一种来源于成熟 tRNA 或前体 tRNA 的非编码小 RNA, 广泛存在于多种物种中, 主要分为 tRNA 衍生片段 (tRNA-derived RNA fragments, tRFs) 和 tRNA 半分子 (tRNA halves, tiRNAs) 两大类。近年来, 随着生物信息学工具及 RNA 高通量测序技术的快速发展, tsRNAs 的生物学功能以及在不同疾病病理生理中的作用被广泛研究, 已成为非编码 RNA 领域的前沿热点。该文就 tsRNAs 的产生与分类、生物学功能, 以及与疾病的关系和其潜在应用进行综述。

**关键词:** tsRNAs; tRFs; tiRNAs; 生物学功能; 疾病

**中图分类号:** Q52 **文献标志码:** A

## Advances in the biological function of tsRNAs and its relationship with diseases

REN Jun-Song, BAI Wen, YAO Mu-Di, ZHAO Ya, JIANG Qin\*

(The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**Abstract:** tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) is a kind of non-coding small RNAs derived from mature tRNA or pre-tRNA, and exists widely in many species. It is mainly divided into two categories: tRNA-derived fragments (tRFs) and tRNA halves (tiRNAs). In recent years, with the rapid development of bioinformatics tools and RNA high-throughput sequencing technology, the biological function of tsRNAs and its role in the pathophysiology of different diseases have been widely studied, which has become a research frontier hotspot in the field of non-coding RNA. This review focuses on the generation and classification of tsRNAs, the biological functions, the relationship with diseases and their potential application.

**Key words:** tsRNAs; tRFs; tiRNAs; biological function; disease

### 1 tsRNAs的产生与分类

tsRNAs 起源于前体 tRNA 或成熟 tRNA, 由多种核酸酶切割形成。目前 tsRNAs 的分类尚没有统一的规则和标准。本文主要根据 tsRNAs 的长度以及核酸酶的作用位点不同将其大致分为 tRNA 衍生片段 (tRNA-derived RNA fragments, tRFs) 和 tRNA 半分子 (tRNA halves, tiRNAs) 两类 (图 1)。

tRFs 长度多为 14~30 nt, 根据酶的作用位点的不同还可细分为 5 个亚类: TRF-1s、TRF-2s、TRF-3s、TRF-5s 和 i-TRFs。TRF-1s<sup>[1]</sup> (16~48 nt) 是前体 tRNA 在成熟过程中于 3' 末端由 RNaseZ 或 ELAC2 特异切割产生, 其 3' 末端由多聚 U 序列组成,

又称为 3'UtRF。TRF-3s<sup>[2]</sup> (18~22 nt) 是在成熟 tRNA 的 T 环处由 Dicer 酶和血管生成素 (Angiogenin, Ang) 切割产生, 它们的 3' 末端对应 CCA 序列, 根据长度不同可分为 TRF-3a (18 nt) 和 TRF-3b (22 nt)<sup>[3]</sup>。TRF-5s<sup>[2]</sup> (14~30 nt) 是在成熟 tRNA 的 D- 环或 D- 环和反密码子环之间的杆位置由 Dicer 酶裂解产生 (但 2019 年的一项研究表明 TRF-3s 和 TRF-5s 的产生可能不依赖于 Dicer<sup>[4]</sup>), 它的 5' 端对应成熟 tRNA 的 5' 端序列。根据长度的不同, TRF-5s 还可细分

收稿日期: 2021-12-20; 修回日期: 2022-01-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(81870679)

\*通信作者: E-mail: jqin710@vip.sina.com

为3个亚类: TRF-5a (14~16 nt)、TRF-5b (22~24 nt) 和 TRF-5c (28~30 nt)<sup>[3]</sup>。TRF-2s 和 i-TRFs 的长度没有固定的范围, 由相关核酸酶在成熟 tRNA 或前体 tRNA 的其他区域切割产生。TRF-2s<sup>[5]</sup> 包括反密码子环和茎序列, 但不包括 5' 端和 3' 端结构; i-TRFs<sup>[6]</sup> 包括反密码子环以及除 5' 端和 3' 端以外的 D 环和 T 环片段, 其中又可细分为 D-TRF、A-TRF 和 V-tRF 3 个亚类: D-TRF 是 D 环裂解后形成的片段, A-TRF 和 V-tRF 分别由反密码子环和可变区裂解形成。目前, TRF-2s 和 i-TRFs 形成所需的具体核糖核酸酶仍不清楚。

tiRNAs 长度多超过 31 nt, 主要是在氧化应激、热休克或紫外线照射等压力诱导下由 Ang 在成熟 tRNA 反密码子环上特异性切割产生<sup>[7]</sup>。根据包含成熟 tRNA 序列的不同, tiRNAs 可分为两种基本类型: 5'tiRNAs 和 3'tiRNAs。5'tiRNAs 包含成熟 tRNA 的 5' 末端到反密码子环的切割位点, 而 3'tiRNAs 从反密码子环切割位点延伸到成熟 tRNA 的 3' 末端<sup>[8]</sup>。此外, 还有一种特殊的 tiRNAs 仅被性激素诱

导, 因此被称为性激素依赖性 tiRNA (SHOT-RNA)<sup>[9]</sup>。

## 2 tsRNAs的生物学功能

### 2.1 表观遗传调控

表观遗传是指不改变 DNA 序列的染色质结构和功能的变化<sup>[10]</sup>, 其调控主要通过 DNA 修饰、蛋白质修饰、RNA 干扰、非编码 RNA 调控、转座子调控等多个层面影响基因表达。tsRNAs 作为一类新的表观遗传因子可通过以下过程参与基因调控。

#### 2.1.1 RNA干扰

研究人员在艾滋病病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 中第一次发现了 tsRNAs 介导的基因沉默功能。来源于 tRNA<sup>Lys</sup> 的 TRF-3 (TRF-3<sup>LysUUU</sup>) 在 HIV 感染的 MT4 T 细胞中异常表达, 它与 HIV 的引物结合位点 (primer binding site, PBS) 和 Ago2 (Argonaute 2) 蛋白结合, 可显著减少 HIV-1 RNA 的复制, 表明这种 tsRNA 可通过 RNAi 机制抑制 HIV-1 的复制, 并可能成为调控 HIV 复制的新分子<sup>[11]</sup>。

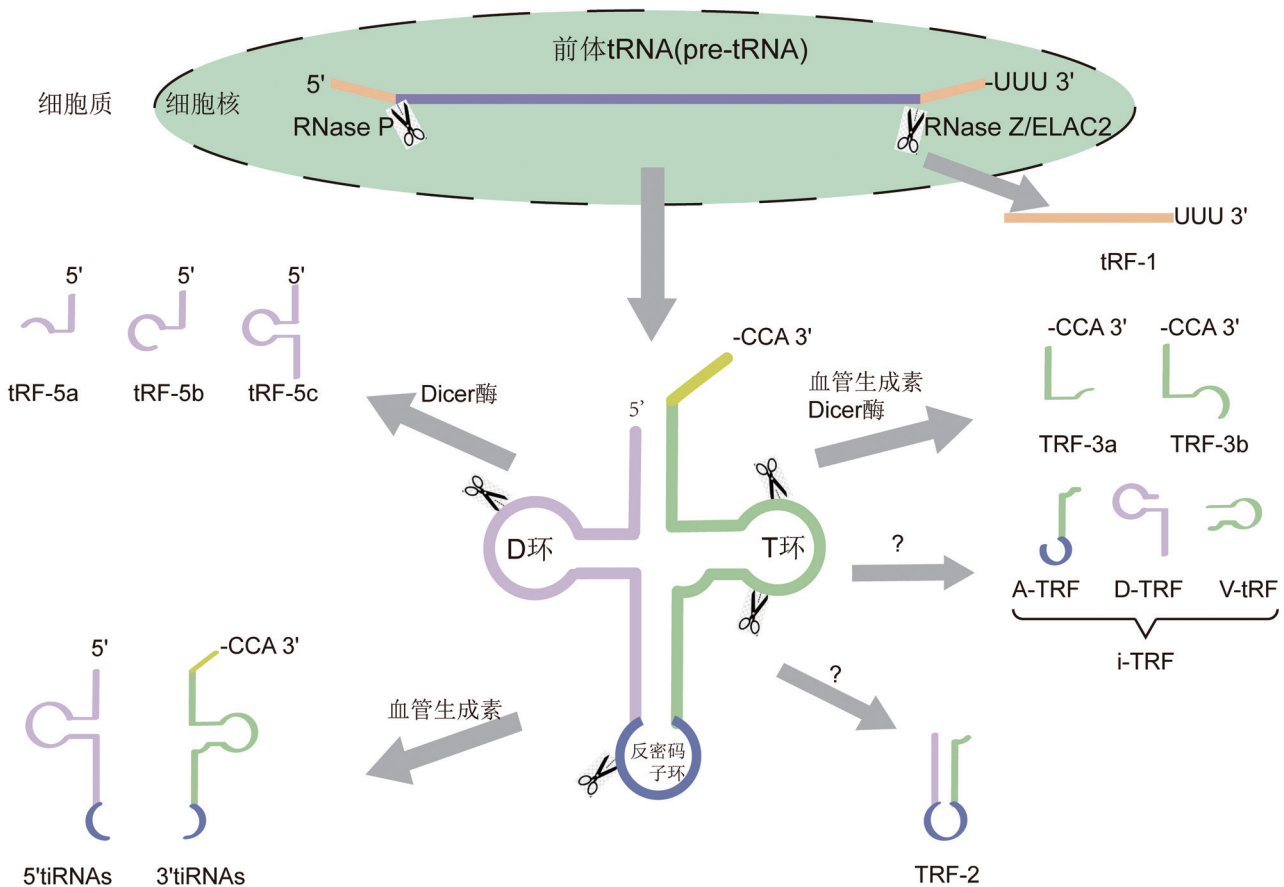


图1 tsRNAs的产生与分类

### 2.1.2 类piRNAs的表观遗传调控作用

piRNAs (Piwi-interacting RNA) 是一类能够与 Piwi 蛋白或 Piwi 样蛋白 (Piwil) 结合而发挥生物学作用的非编码小 RNA (small non-coding RNAs, sncRNAs), 长度多在 24~32 nt, 其主要通过影响转座子活性、组蛋白修饰或 DNA 甲基化等对基因组进行表观遗传调控。已有研究表明 tsRNAs 能够起到 piRNAs 的作用。在慢性淋巴细胞白血病和肺癌中, Pekarsky 等<sup>[12]</sup>发现 ts-4521 和 ts-3676 是一类 piRNAs, 可以与过表达的 Piwil2 结合, 参与转座子沉默。Zhang 等<sup>[13]</sup>发现另一种新型 piRNA——td-piRglu, 它来自 tRNA<sup>Glu</sup>的 5'端序列, 可以与 Piwil4 蛋白相互结合, 并将组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET 结构域分支型 1 (SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1, Setdb1)、SUV39H1 和异染色质蛋白 1 $\beta$  招募到 CD1a 启动子上, 促进组蛋白 H3K9 甲基化, 进一步抑制 CD1a 转录。研究 tRNA 衍生的 piRNAs 的产生和修饰可能有助于揭示 piRNAs 的生物发生和功能。

### 2.1.3 转座子调控

转座子的转座活性通常受到 DNA 甲基化和组蛋白修饰等表观遗传修饰的调控。一些研究表明, 转座子活性还受到 piRNAs 和 tsRNAs 等一些 sncRNAs 的调节<sup>[14]</sup>。按照转座方式的不同, 可将转座子分为三大类: DNA 转座子、逆转录转座子和 Helitrons 转座子。Schorn 等<sup>[15]</sup>最先发现 tsRNAs 与逆转录转座子的长末端重复序列中的 PBS 序列具有很好的序列互补性, 表明 tsRNAs 可能与转座子调控相关。随后, 他们在体外实验中发现 TRF-3<sup>LysUUU</sup> (18 nt) 可以通过与成熟 tRNA 竞争性结合 PBS 序列来抑制逆转录病毒 cDNA 的合成, 证实了上述猜想。此外, 他们还在小鼠胚胎干细胞的甲基转移酶 Setdb1 上发现了 TRF-3s (18~22 nt) 的大量积累, 进一步表明 TRF-3s (18~22 nt) 能够促进组蛋白 H3K9 甲基化, 从而抑制逆转录转座子活性。与上述 tsRNAs 对逆转录转座子的抑制作用不同, Ruggero 等<sup>[16]</sup>发现 TRF-3<sup>ProAGG</sup> (TRF-3019) 可以与 T 细胞白血病病毒 1 型 (HTLV-1) 的 PBS 序列结合, 激活逆转录酶并促进逆转录的启动。

## 2.2 翻译调控

tsRNAs 调控翻译的过程十分复杂, 可从多个层面影响翻译水平, 且每个层面并非完全独立, 很多时候会相互影响。本文总结出 tsRNAs 大致从以下三个方面调控翻译水平。

### 2.2.1 影响翻译起始因子及其复合物

tRFs 以及在压力条件下产生的 tiRNAs 可以通过影响翻译起始因子及其复合物来抑制整体翻译 (global translation)。Lyons 等<sup>[17-18]</sup>研究发现, 5'tiRNA<sup>Ala</sup> 和 5'tiRNA<sup>Cys</sup> 可以通过非 eIF2 磷酸化依赖性途径诱导细胞质应激颗粒 (stress granules, SGs) 形成以及和 YBX-1 (Y-box binding 1) 蛋白结合促进 SGs 组装, 生成的 SGs 可在翻译起始受阻时使 mRNA 免受降解机制的调控。5'tiRNA<sup>Ala</sup> 和 5'tiRNA<sup>Cys</sup> 5'末端的寡核苷酸 TOG 序列 (4~5 个鸟嘌呤残基) 可以形成 RNA G-四链体 (RNA G-quadruplexes, RG4), 以取代翻译起始因子 eIF4F 复合物, RG4 与复合物中 eIF4G 的结合可以破坏 mRNA 上 40S 核糖体的扫描。Guzzi 等<sup>[19]</sup>发现蛋白质翻译受到胚胎和造血干细胞中 tsRNAs 上伪尿嘧啶 ( $\Psi$ ) 的抑制。高表达的假尿苷合成酶 PUS7 可以与含 TOG 的 tsRNAs 结合, 使其第 8 位的 U 转变为  $\Psi$ 。进一步研究发现, 含有  $\Psi$  的 TOG-TRF-5 (18 nt) 与多聚腺苷酸结合蛋白 1 (polyadenylate-binding protein 1, PABPC1) 结合, 可以取代 mRNAs 中的翻译起始因子 eIF4A/G 复合物, 导致翻译整体水平受到抑制; 相反, 不含伪尿嘧啶的 tsRNAs 不会影响翻译。

### 2.2.2 调节核糖体蛋白mRNAs特异序列的翻译

tsRNA 还可通过与核糖体蛋白 mRNA 特异序列结合, 影响核糖体蛋白的翻译进而调控核糖体的生物发生。Kim 等<sup>[20]</sup>发现, TRF-3<sup>LeuCAG</sup> 可以选择性地增强特定核糖体蛋白 (RPS) mRNA 的翻译, 它以序列特异性的方式与 RPS28 和 RPS15 mRNA 的双链区结合, 并通过改变细胞靶区的二级结构来增强 RPS28 和 RPS15 mRNA 的翻译, 其中 RPS28 是 18S 核糖体 RNA 加工所必需的, 对其生物发生至关重要。

### 2.2.3 与核糖体相互作用

与核糖体相互作用也是 tsRNAs 调控翻译的重要途径。Fricker 等<sup>[21]</sup>对布氏锥虫中与核糖体结合的 sncRNAs 进行分析, 发现 3'tiRNA<sup>Thr</sup> 在饥饿条件下被显著诱导, 并且会在饥饿应激恢复过程中结合到核糖体和多聚核糖体上, 通过促进 mRNA 的装载来增强翻译。Gebetsberger 等<sup>[22]</sup>发现 tRF-5<sup>ValGAC</sup> (26 nt) 在高 pH 条件下可以与多聚核糖体和 30S 亚基结合, 并在体外通过抑制肽键的形成来抑制翻译。Keam 等<sup>[23]</sup>通过免疫沉淀和 SILAC 质谱研究发现 tRF-5<sup>Gln</sup> (19 nt) 可以与人类多合成酶复合物结合, 进而增加核糖体和聚 A 结合蛋白的翻译。



此外, Mleczko 等<sup>[24]</sup>在酵母中发现 tsRNAs 可以与氨酰 tRNA 合成酶结合, 并通过影响 tRNA 的氨基酰化来调控体外翻译。综上, tsRNAs 可以通过不同的机制从不同层面来调控翻译, 进而影响生物体功能。

### 3 tsRNAs与疾病关系及其潜在应用

#### 3.1 代际遗传与代谢性疾病

越来越多的遗传学研究证据表明, 父母所处的环境可以影响生殖系统以及通过表观遗传机制改变后代表型。父代的代谢和行为特征改变可通过 tsRNAs 引起后代相应基因表达的改变, 提示 tsRNAs 可能是一种父系表观遗传因子。Chen 等<sup>[25]</sup>在给予高脂饮食 (HFD) 的父系小鼠模型中发现, 其精子内 tiRNAs (30~34 nt) 表现出表达谱和 RNA 修饰的变化, 这些变化会导致代谢性疾病的代际遗传。他们将 HFD 雄性精子的 tiRNA 片段注射到正常受精卵中, 其 F1 代于 7 周后发生代谢紊乱, 表现出葡萄糖耐量受损和胰岛素抵抗。另一项研究将老年雄性小鼠的精子 tsRNAs 注射到受精卵后, 其 F1 代会出现焦虑样行为, 同时通过对 F1 代的大脑皮层和海马体进行 RNA 测序, 发现了多巴胺能突触和神经营养因子基因表达的改变<sup>[26]</sup>。这些预示着 tiRNAs 可以介导饮食诱导的代谢紊乱及衰老诱导的行为改变的代际遗传, 早期胚胎转录变化可能通过转录级联效应改变后代基因表达, 一定程度上丰富了传统的遗传中心法则。

体内脂质合成与代谢障碍会造成脂质代谢紊乱, 进而导致脂肪形成与分布异常, 是引起肥胖的主要因素。《中国居民营养与慢性病状况报告 (2020 年)》显示, 中国城乡各年龄组居民超重肥胖率继续上升, 且呈现出明显的低龄化趋势, 由肥胖引起的一系列并发症也占据了更多医疗卫生资源。Shen 等<sup>[27]</sup>的研究表明 tsRNAs 可能是一类调控脂肪形成的新型表观遗传分子, 他们发现沉积于肾周脂肪组织的 tRF<sup>GluTTC</sup> 对 3T3-L1 前脂肪细胞有抑制作用, 它还可以通过减少脂肪酸合成相关基因的表达、甘油三酯的含量和脂质的积累来抑制脂肪形成。进一步研究发现, tRF<sup>GluTTC</sup> 可通过降低细胞周期调节因子如细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)、Cyclin E 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 的表达来抑制前脂肪细胞的增殖。这些发现表明 tsRNAs 可能在肥胖治疗中成为新的治疗靶点, 同时这也为一系列并发症的治疗提供了新的思路。

#### 3.2 神经退行性疾病

tRNA 的代谢途径相关酶的突变和活性异常会引起多种神经系统疾病, 其中 tsRNAs 与神经退行性疾病的关系研究较多。神经退行性疾病是由神经元或其髓鞘的损伤所致的不可逆的功能障碍性疾病。tsRNAs 会对应激条件下的神经元产生一定的保护作用。据报道, 突变型 Ang 在肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 和帕金森病 (PD) 的发病机制中具有重要意义<sup>[28-30]</sup>, 其可以直接调节导致运动神经元和多巴胺能神经元退化的通路。在 ALS 及 PD 患者中, 突变型 Ang 切割 tRNA<sup>Ala</sup> 和 tRNA<sup>Cys</sup> 产生大量 5'tiRNAs, 这些 tiRNAs 组装了一个 G- 四链体结构, 该结构介导 tRNA 进入运动神经元, 并拮抗 ALS 的主要致病基因 *C9ORF72* 形成的 G- 四链体结构, 实现神经保护。在阿尔茨海默病患者的海马区中发现 Ang 过度表达, 导致多种 TRFs 大量增加, 其中 tRF5<sup>CysGCA</sup> 被认为可以延缓海马神经元萎缩<sup>[31]</sup>。

此外, tsRNAs 的异常剪切和积累也会对神经元产生一定的损伤。一些研究在脑桥小脑发育不全中发现了 CLP1 突变, 突变的 CLP1 使得未剪接的前体 tRNAs 积累以及剪接的 tRNAs 不能被连接起来, 使 tiRNAs 积累, 进一步导致蛋白质翻译减少和神经元细胞死亡。突变的 CLP1 还会导致 tRNA 剪接核酸内切酶复合物缺陷, 据报道, 该复合物的改变与下运动神经元疾病密切相关。在严重的运动感觉障碍、皮质发育不全、小头畸形和进行性脑萎缩等疾病中也发现了 CLP1 的突变, 预示这些疾病与 tRNA 剪接的失调有关<sup>[30]</sup>。另一项研究表明 OP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2 (OP2/Sun RNA methyltransferase family member 2, NSun2) 和 DNA 甲基转移酶 2 (DNA methyltransferase 2, DNMT2) 的缺乏会诱导 Ang 核糖核酸酶活性增强, 导致 TRF-5s 大量积累, 这类 tsRNAs 激活了皮层、海马和纹状体神经元中的应激通路, 进而引起小头畸形等神经系统疾病<sup>[32]</sup>。综上, tsRNAs 对于神经元的作用是一把双刃剑, 通过识别保护性和致病性的 tsRNAs, 能够为神经退行性疾病的治疗提供新的靶点。

#### 3.3 感染与免疫

在一些由细菌和病毒等病原体引起的感染中, tsRNAs 可以介导潜在免疫反应以及产生免疫调节作用, 如调控免疫细胞、促进细胞因子分泌、激活细胞因子受体等。Obregón-Henao 等<sup>[33]</sup>已经证明, tsRNAs 可以通过调节 caspase-8 依赖性途径来诱导宿主单核细胞早期凋亡, 从而减弱宿主对分枝杆菌

的免疫反应。还有研究报道, tsRNAs 可以激活表面模式识别受体 (PRR), 如在哺乳动物宿主免疫反应中起关键作用的 Toll 样受体 (TLRs)<sup>[34]</sup>。TRF-3<sup>AlaUGC</sup> 可以通过刺激 TLR3 来诱导辅助性 T 细胞 1 (Th1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 产生免疫反应, 这使它可能成为针对联合注射的亚单位疫苗抗原 (如针对结核杆菌的卡介苗) 的有效佐剂<sup>[35]</sup>。除了 TLR3, Pawar 等<sup>[36]</sup> 揭示了 5'tiRNA<sup>HisUGC</sup> 可以激活

由结核分枝杆菌感染产生的 TLR7。除细菌感染外, 一些研究也讨论了 tsRNAs 在病毒感染中的作用。Wang 等<sup>[35]</sup> 证明在呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染时, 5'tiRNA<sup>GluCTC</sup> 特异性地以依赖 Ang 的方式产生, 并与同源 mRNA 的 3' 端相互结合来抑制载脂蛋白 E 受体 2 (ApoER2) 的翻译, 进而促进病毒的复制。Zhou 等<sup>[37]</sup> 发现 RSV 诱导的 tRF5<sup>GlyCCC</sup> 和 tRF5<sup>LysCTT</sup> 能够促进促炎细胞因子的产生, 如 IL-6、IL-8 和

表1 tsRNAs与肿瘤

肿瘤类型	tsRNA名称	功能	文献
肺癌	ts-46、ts-47	抑制肺癌细胞集落形成, 抑制癌细胞增殖和自我更新	[38]
	ts-3676、ts-4521	抑癌, 与Piwil2结合, 参与转座子沉默	[39]
	TRF-3 <sup>LeuCAG</sup>	抑制AURKA以促进癌细胞增殖和细胞周期进展, 通过Wnt/ $\beta$ -catenin和PI3K/Akt通路调节组蛋白, 诱导上皮向间质转化	[40]
结肠癌	tRF/miR-1280	抑癌, 通过抑制支持CSC表型的 Notch 信号通路来抑制CRC的生长和转移	[41]
	5'tiRNA <sup>Val</sup> 、5'tiRNA <sup>Cys</sup> 、5'tiRNA <sup>Ala</sup>	增强细胞迁移和侵袭, 但不增强增殖	[42]
	TRF-20-M0NK5Y93	通过Claudin-1破坏上皮间质转化, 从而抑制结肠癌细胞的转移和侵袭	[43]
	5'tiRNA <sup>HisGTG</sup>	HIF1 $\alpha$ /Ang轴调控下产生的5'tiRNA <sup>HisGTG</sup> 通过沉默LATS2来抑制Hippo信号通路, 从而驱动肿瘤的发生发展	[44]
肝细胞癌	tRF_U3_1	可抑制肝炎病毒基因表达	[45]
胃癌	tRF-3019a	直接调节肿瘤抑制基因 FBXO47来增强癌细胞的增殖、迁移和侵袭	[46]
	tRF-3017A	通过沉默抑癌基因 NELL2 来促进胃癌细胞的迁移和侵袭	[47]
胰腺导管腺癌	tsRNA <sup>ValTAC</sup> -41	在肿瘤组织中高表达, 与其AJCC分期呈正相关, 可辅助提高CA19-9在胰腺导管腺癌诊断中的准确率	[48]
	ts-112	致癌, 在RUNX1低表达时促进侵袭性乳腺癌细胞的增殖能力	[49]
乳腺癌	tDR-0009、tDR-7336	缺氧诱导产生的tDRs主要参与维持干细胞群和细胞对白细胞介素6的反应, 提高癌细胞对多柔比星的抗性	[50]
	5'tiRNA <sup>Val</sup>	抑癌, 抑制乳腺癌细胞中FZD3介导的Wnt/ $\beta$ -Catenin信号通路	[51]
	tRF3E	可通过与 NCL 竞争性结合促进 p53 翻译, 从而抑制癌细胞增殖	[52]
	5'-SHOT-RNA	促进癌细胞增殖	[9]
	tRF <sup>Gly</sup> 、tRF <sup>Tyr</sup> 、tRF <sup>Asp</sup> 、tRF <sup>Glu</sup>	抑癌, 通过与YBX1结合破坏致癌转录物的稳定性	[53]
卵巢癌	tsRNA-26576	致癌, 促进细胞增殖和迁移, 同时抑制细胞凋亡	[54]
	tRF-03357	可能部分通过下调HMBOX1 来促进细胞增殖、迁移和侵袭	[55]
	tRF-5 <sup>Glu</sup>	抑癌, 通过下调乳腺癌抗雌激素抵抗3 (BCAR3)的表达从而抑制卵巢癌细胞的增殖	[56]
前列腺癌	5'-SHOT-RNA、tRF-1001	促进前列腺癌细胞的增殖	[9]
	tRF-315	在顺铂诱导的线粒体依赖性细胞凋亡过程中通过抑制GADD45A的表达来保护前列腺癌细胞	[57]
慢性淋巴细胞白血病	ts53、ts-43、ts-44	可能作为潜在的肿瘤抑制因子	[38]
B 细胞淋巴瘤	CU1276	抑制内源性RPA1以抑制细胞增殖并调节癌细胞对DNA损伤的分子反应	[58]
甲状腺乳头状癌	tiRNA <sup>Gly</sup>	通过与RBM17结合并选择性剪接MAP4K4 mRNA致使下游信号通路磷酸化, 进而促进细胞增殖与迁移	[59]

RANTES。以上研究预示了 tsRNAs 在感染应激条件下有着调节免疫反应的潜能,可作为感染应激的信号分子,并可能成为抗感染治疗的新的药物靶标。

### 3.4 肿瘤

研究发现, tsRNAs 在多种癌症中表达失调,如肺癌、肝癌、结肠癌、胰腺癌、慢性淋巴细胞白血病、乳腺癌和前列腺癌等(表 1)<sup>[9, 38-59]</sup>,提示 tsRNAs 可能在肿瘤发生中发挥重要作用,同时多项研究认为特异的 tsRNAs 可作为肿瘤的生物标志物,有利于肿瘤诊断、分期和预后监测。

### 3.5 其他疾病

除了上述疾病,在糖尿病足、急性胰腺炎、口腔黏膜纤维化、腹泻型肠易激综合征、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮、股骨头坏死、新生血管类病变(烟雾病、湿性老年性黄斑变性)等疾病<sup>[60-69]</sup>中都可可见 tsRNAs 表达谱的改变,预示着其在多种疾病中的潜在作用,但 tsRNAs 是否可以作为特异性标志物或治疗靶点还需深入研究。

## 4 小结与展望

tsRNAs 作为一种新兴的 sncRNAs,由于其序列异质性极高,现仍缺乏一种准确统一的命名和分类方法,在其生物发生过程中尚有很多未知或存在争议的酶,如 2020 年的一项研究表明 TRF-3s 和 TRF-5s 的产生可能不依赖于 Dicer 酶<sup>[6]</sup>。除了上述生物学功能,tsRNAs 还具有抑制细胞凋亡<sup>[70]</sup>、维持干细胞多能性<sup>[19, 71]</sup>、调控转录本稳定<sup>[53]</sup>等功能,但其分子机制十分复杂,仍有许多问题亟待解决。此外,tsRNAs 的修饰异常及复杂性也为阐明其生物学功能增加了难度。在不同的癌症或疾病条件下,特异的 tsRNAs 会在血清、尿液和精子等生物体液中增加或者失调,因此有望成为新的生物标志物<sup>[72]</sup>。已有大量研究报道 tsRNAs 在肿瘤中发挥重要作用并可能成为有效的治疗靶点,但在其他疾病中的应用相对较少,需要进一步研究其在疾病中的作用机制,分析其上下游分子间的调控关系。另外,在疾病的发生发展中很难对特异的 tsRNAs 进行精准定量分析,需要开发一种能够灵敏、准确量化 tsRNAs 丰度的方法,并与高通量 RNA 测序技术联合应用,早日实现 tsRNAs 的临床转化。目前,针对 tsRNAs 的研究广度已经铺开,但深度仍远远不够,仍需研究人员长期深入探索,为疾病的诊断、治疗及预防开辟新的方向。

## [参 考 文 献]

- [1] Veneziano D, Di Bella S, Nigita G, et al. Noncoding RNA: current deep sequencing data analysis approaches and challenges. *Hum Mutat*, 2016, 37: 1283-98
- [2] 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
- [3] Kumar P, Anaya J, Mudunuri SB, et al. Meta-analysis of tRNA derived RNA fragments reveals that they are evolutionarily conserved and associate with AGO proteins to recognize specific RNA targets. *BMC Biol*, 2014, 12: 78
- [4] Megel C, Hummel G, Lalande S, et al. Plant RNases T2, but not Dicer-like proteins, are major players of tRNA-derived fragments biogenesis. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 941-52
- [5] Kumar P, Kuscu C, Dutta A. Biogenesis and function of transfer RNA-related fragments (tRFs). *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 679-89
- [6] Xie Y, Yao L, Yu X, et al. Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 109
- [7] Li S, Xu Z, Sheng J. tRNA-derived small RNA: a novel regulatory small non-coding RNA. *Genes (Basel)*, 2018, 9: 246
- [8] Li S, Hu GF. Emerging role of angiogenin in stress response and cell survival under adverse conditions. *J Cell Physiol*, 2012, 227: 2822-6
- [9] Honda S, Loher P, Shigematsu M, et al. Sex hormone-dependent tRNA halves enhance cell proliferation in breast and prostate cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: E3816-25
- [10] Rosen ED, Kaestner KH, Natarajan R, et al. Epigenetics and epigenomics: implications for diabetes and obesity. *Diabetes*, 2018, 67: 1923-31
- [11] Yeung ML, Bennis Y, Watashi K, et al. Pyrosequencing of small non-coding RNAs in HIV-1 infected cells: evidence for the processing of a viral-cellular double-stranded RNA hybrid. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: 6575-86
- [12] Pekarsky Y, Balatti V, Palamarchuk A, et al. Dysregulation of a family of short noncoding RNAs, tsRNAs, in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: 5071-6
- [13] Zhang X, He X, Liu C, et al. IL-4 inhibits the biogenesis of an epigenetically suppressive PIWI-interacting RNA to upregulate CD1a molecules on monocytes/dendritic cells. *J Immunol*, 2016, 196: 1591-603
- [14] Siomi MC, Sato K, Pezic D, et al. PIWI-interacting small RNAs: the vanguard of genome defence. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12: 246-58
- [15] Schorn AJ, Gutbrod MJ, LeBlanc C, et al. LTR-retrotransposon control by tRNA-derived small RNAs. *Cell*, 2017, 170: 61-71.e11
- [16] Ruggiero K, Guffanti A, Corradin A, et al. Small noncoding RNAs in cells transformed by human T-cell leukemia virus type 1: a role for a tRNA fragment as a



- primer for reverse transcriptase. *J Virol*, 2014, 88: 3612-22
- [17] Lyons SM, Gudanis D, Coyne SM, et al. Identification of functional tetramolecular RNA G-quadruplexes derived from transfer RNAs. *Nat Commun*, 2017, 8: 1127
- [18] Lyons SM, Kharel P, Akiyama Y, et al. eIF4G has intrinsic G-quadruplex binding activity that is required for tRNA function. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48: 6223-33
- [19] Guzzi N, Ciesla M, Ngoc PCT, et al. Pseudouridylation of tRNA-derived fragments steers translational control in stem cells. *Cell*, 2018, 173: 1204-16.e26
- [20] Kim HK, Xu J, Chu K, et al. A tRNA-derived small RNA regulates ribosomal protein S28 protein levels after translation initiation in humans and mice. *Cell Rep*, 2019, 29: 3816-24.e4
- [21] Fricker R, Brogli R, Luidalepp H, et al. A tRNA half modulates translation as stress response in *Trypanosoma brucei*. *Nat Commun*, 2019, 10: 118
- [22] Gebetsberger J, Wyss L, Mleczko AM, et al. A tRNA-derived fragment competes with mRNA for ribosome binding and regulates translation during stress. *RNA Biol*, 2017, 14: 1364-73
- [23] Keam SP, Sobala A, Ten Have S, et al. tRNA-derived RNA fragments associate with human multisynthetase complex (MSC) and modulate ribosomal protein translation. *J Proteome Res*, 2017, 16: 413-20
- [24] Mleczko AM, Celichowski P, Bakowska-Zywicka K. Transfer RNA-derived fragments target and regulate ribosome-associated aminoacyl-transfer RNA synthetases. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018, 1861: 647-56
- [25] Chen Q, Yan M, Cao Z, et al. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science*, 2016, 351: 397-400
- [26] Guo Y, Bai D, Liu W, et al. Altered sperm tsRNAs in aged male contribute to anxiety-like behavior in offspring. *Aging Cell*, 2021, 20: e13466
- [27] Shen L, Tan Z, Gan M, et al. tRNA-derived small non-coding RNAs as novel epigenetic molecules regulating adipogenesis. *Biomolecules*, 2019, 9: 274
- [28] Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, et al. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*, 2006, 38: 411-3
- [29] van Es MA, Schelhaas HJ, van Vught PW, et al. Angiogenin variants in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2011, 70: 964-73
- [30] Qin C, Xu PP, Zhang X, et al. Pathological significance of tRNA-derived small RNAs in neurological disorders. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 212-21
- [31] Wu W, Lee I, Spratt H, et al. tRNA-derived fragments in Alzheimer's disease: implications for new disease biomarkers and neuropathological mechanisms. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79: 793-806
- [32] Blanco S, Dietmann S, Flores JV, et al. Aberrant methylation of tRNAs links cellular stress to neuro-developmental disorders. *EMBO J*, 2014, 33: 2020-39
- [33] Obregon-Henao A, Duque-Correa MA, Rojas M, et al. Stable extracellular RNA fragments of *Mycobacterium tuberculosis* induce early apoptosis in human monocytes via a caspase-8 dependent mechanism. *PLoS One*, 2012, 7: e29970
- [34] Keegan C, Krutzik S, Schenk M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* transfer RNA induces IL-12p70 via synergistic activation of pattern recognition receptors within a cell network. *J Immunol*, 2018, 200: 3244-58
- [35] Wang Z, Xiang L, Shao J, et al. The 3' CCACCA sequence of tRNA<sup>A</sup> (UGC) is the motif that is important in inducing Th1-like immune response, and this motif can be recognized by Toll-like receptor 3. *Clin Vaccine Immunol*, 2006, 13: 733-9
- [36] Pawar K, Shigematsu M, Sharbati S, et al. Infection-induced 5'-half molecules of tRNA<sup>His</sup>GUG activate Toll-like receptor 7. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000982
- [37] Zhou J, Liu S, Chen Y, et al. Identification of two novel functional tRNA-derived fragments induced in response to respiratory syncytial virus infection. *J Gen Virol*, 2017, 98: 1600-10
- [38] Balatti V, Nigita G, Veneziano D, et al. tsRNA signatures in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: 8071-6
- [39] Braicu C, Zimta AA, Harangus A, et al. The function of non-coding RNAs in lung cancer tumorigenesis. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 605
- [40] Shao Y, Sun Q, Liu X, et al. tRF-Leu-CAG promotes cell proliferation and cell cycle in non-small cell lung cancer. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 90: 730-8
- [41] Huang B, Yang H, Cheng X, et al. tRF/miR-1280 suppresses stem cell-like cells and metastasis in colorectal cancer. *Cancer Res*, 2017, 77: 3194-206
- [42] Li S, Shi X, Chen M, et al. Angiogenin promotes colorectal cancer metastasis via tRNA production. *Int J Cancer*, 2019, 145: 1395-407
- [43] Luan N, Chen Y, Li Q, et al. TRF-20-M0NK5Y93 suppresses the metastasis of colon cancer cells by impairing the epithelial-to-mesenchymal transition through targeting Claudin-1. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 124-42
- [44] Tao EW, Wang HL, Cheng WY, et al. A specific tRNA half, 5'tiRNA-His-GTG, responds to hypoxia via the HIF1 $\alpha$ /ANG axis and promotes colorectal cancer progression by regulating LATS2. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40: 67
- [45] Cho H, Lee W, Kim GW, et al. Regulation of La/SSB-dependent viral gene expression by pre-tRNA 3' trailer-derived tRNA fragments. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 9888-901
- [46] Zhang F, Shi J, Wu Z, et al. A 3'-tRNA-derived fragment enhances cell proliferation, migration and invasion in gastric cancer by targeting FBXO47. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 690: 108467
- [47] Tong L, Zhang W, Qu B, et al. The tRNA-derived fragment-3017A promotes metastasis by inhibiting NELL2 in human gastric cancer. *Front Oncol*, 2020, 10: 570916
- [48] Xue M, Shi M, Xie J, et al. Serum tRNA-derived small RNAs as potential novel diagnostic biomarkers for

- pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Cancer Res*, 2021, 11: 837-48
- [49] Farina NH, Scalia S, Adams CE, et al. Identification of tRNA-derived small RNA (tsRNA) responsive to the tumor suppressor, RUNX1, in breast cancer. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 5318-27
- [50] Cui Y, Huang Y, Wu X, et al. Hypoxia-induced tRNA-derived fragments, novel regulatory factor for doxorubicin resistance in triple-negative breast cancer. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 8740-51
- [51] Mo D, Jiang P, Yang Y, et al. A tRNA fragment, 5'-tiRNA (Val), suppresses the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by targeting FZD3 in breast cancer. *Cancer Lett*, 2019, 457: 60-73
- [52] Falconi M, Giangrossi M, Zabaleta ME, et al. A novel 3'-tRNA (Glu)-derived fragment acts as a tumor suppressor in breast cancer by targeting nucleolin. *FASEB J*, 2019, 33: 13228-40
- [53] Goodarzi H, Liu X, Nguyen HC, et al. Endogenous tRNA-derived fragments suppress breast cancer progression via YBX1 displacement. *Cell*, 2015, 161: 790-802
- [54] Zhou J, Wan F, Wang Y, et al. Small RNA sequencing reveals a novel tsRNA-26576 mediating tumorigenesis of breast cancer. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 3945-56
- [55] Zhang M, Li F, Wang J, et al. tRNA-derived fragment tRF-03357 promotes cell proliferation, migration and invasion in high-grade serous ovarian cancer. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 6371-83
- [56] Zhou K, Diebel KW, Holy J, et al. A tRNA fragment, tRF5-Glu, regulates BCAR3 expression and proliferation in ovarian cancer cells. *Oncotarget*, 2017, 8: 95377-91
- [57] Yang C, Lee M, Song G, et al. tRNA(Lys)-derived fragment alleviates cisplatin-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 55
- [58] Maute RL, Schneider C, Sumazin P, et al. tRNA-derived microRNA modulates proliferation and the DNA damage response and is down-regulated in B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 1404-9
- [59] Han L, Lai H, Yang Y, et al. A 5'-tRNA halve, tiRNA-Gly promotes cell proliferation and migration via binding to RBM17 and inducing alternative splicing in papillary thyroid cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40: 222
- [60] Xu H, Chen W, Zheng F, et al. The potential role of tRNAs and small RNAs derived from tRNAs in the occurrence and development of systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527: 561-7
- [61] Li L, Liu P, Wang R, et al. Pathophysiological significance of neutrophilic transfer RNA-derived small RNAs in asymptomatic moyamoya disease. *Cells*, 2021, 10: 1086
- [62] Zhang L, Liu S, Wang JH, et al. Differential expressions of microRNAs and transfer RNA-derived small RNAs: potential targets of choroidal neovascularization. *Curr Eye Res*, 2019, 44: 1226-35
- [63] Fang S, He T, Jiang J, et al. Osteogenic effect of tsRNA-10277-loaded exosome derived from bone mesenchymal stem cells on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4579-91
- [64] Yan Z, Cui X, Huang M, et al. Integrated analysis of tRNA-derived small RNAs reveals new therapeutic genes of hyperbaric oxygen in diabetic foot ulcers. *Epigenomics*, 2021, 13: 1817-29
- [65] Peng Y, Zou J, Wang JH, et al. Small RNA sequencing reveals transfer RNA-derived small RNA expression profiles in retinal neovascularization. *Int J Med Sci*, 2020, 17: 1713-22
- [66] He X, Yang Y, Wang Q, et al. Expression profiles and potential roles of transfer RNA-derived small RNAs in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 7052-65
- [67] Sun B, Chen Z, Chi Q, et al. Endogenous tRNA-derived small RNA (tRF3-Thr-AGT) inhibits ZBP1/NLRP3 pathway-mediated cell pyroptosis to attenuate acute pancreatitis (AP). *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 10441-53
- [68] Zeng L, Peng H, Yu H, et al. Expression profiles of tRNA-derived small RNA and their potential roles in oral submucous fibrosis. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50: 1057-66
- [69] Chai Y, Lu Y, Yang L, et al. Identification and potential functions of tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105881
- [70] Saikia M, Jobava R, Parisien M, et al. Angiogenin-cleaved tRNA halves interact with cytochrome c, protecting cells from apoptosis during osmotic stress. *Mol Cell Biol*, 2014, 34: 2450-63
- [71] Krishna S, Yim DG, Lakshmanan V, et al. Dynamic expression of tRNA-derived small RNAs define cellular states. *EMBO Rep*, 2019, 20: e47789
- [72] Krishna S, Raghavan S, DasGupta R, et al. tRNA-derived fragments (tRFs): establishing their turf in post-transcriptional gene regulation. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 2607-19