

非编码 RNA 与 RNA 组学研究现状及发展态势

冷方伟*

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 人类基因组计划的完成(2001 年)宣告了后基因组时代的到来, 也掀起新一轮的 RNA 研究热潮。作为后基因组时代的科学前沿, RNA 组学近年来成为生命科学领域的研究热点, 各种新型 ncRNA 的发现, 让人们对于遗传信息表达调控网络有了新的认识。结合 RNA 领域的最新研究进展, 《中国科学 C 辑: 生命科学》(*Science in China Series C-Life Sciences*)2009 年第 3 期的 8 篇述评, 从动植物小分子非编码 RNA、miRNA 与细胞分化发育、miRNA 与肿瘤发生及诊断治疗的靶点、核酶的结构与功能、遗传印记起源、miRNA 基因簇的进化等多个方面进行了综述, 展现了 ncRNA 领域的研究现状和发展前景。

关键词 ncRNA, RNA 组学, miRNA, RNAi, 核酶, tRNA, mRNA 剪接

学科分类号 Q752

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00475

《中国科学 C 辑: 生命科学》(*Science in China Series C-Life Sciences*) 2009 年第 3 期发表了专题“RNomics: the new frontier in the post-genomic era”^[1], 综合评述了 RNA 组学的研究现状及其发展态势。该专题包括 8 篇综述, 内容涉及遗传印记起源, miRNA、siRNA、tRNA 等动植物小分子非编码 RNA, RNA 与细胞分化发育, RNA 与肿瘤发生及诊断治疗的靶点, 核酶的结构与功能, miRNA 基因簇进化等多个方面, 展示了一个宽广的 RNA 研究新领域。

“RNA 组学”是后基因组时代一个重要的科学前沿, 对非编码 RNA 的深入研究可能揭示一个全新的由 RNA 介导的遗传信息表达调控网络, 从而以不同于蛋白质编码基因的角度来注释和阐明人类基因组的结构与功能, 也将为人类疾病的研究和治疗提供新的技术和思路。2001 年人类基因组计划完成, 宣告了后基因组时代的开始, 也掀起了从非编码 RNA 基因角度解读遗传信息的新组成及其表达调控的高潮。非编码 RNA 是不参与蛋白质编码的 RNA 的总称, 除 rRNA、tRNA、snRNA、snoRNA 等 ncRNA 外, 近年来还发现了 miRNA、endo-siRNA 和 piRNA 等调控型的小分子非编码 RNA, 它们作为细胞的调控因子, 在调控细胞活动方面有着巨大潜力, 它们在基因的转录和翻译、

细胞分化和个体发育、遗传和表观遗传等生命活动中发挥着重要的组织和调控作用, 形成了细胞中高度复杂的 RNA 网络。目前, 非编码 RNA 研究领域主要包括以下几个方面: a. 非编码 RNA 的系统识别与鉴定; b. 细胞分化和发育中 miRNA 的结构与功能; c. 表观遗传中的 RNA 调控; d. RNA 与疾病发生; e. mRNA 可变剪接的调控; f. 非编码 RNA 基因资源与 RNA 技术及其应用。该专题的 8 篇述评围绕这些领域深入展开, 分析相关领域的研究现状, 并讨论其研究与应用前景。

第一篇述评“Non-coding RNAs and the acquisition of genomic imprinting in mammals”^[2] (Zhang 和 Qu)通过对相关领域研究工作的系统分析和总结, 评介了哺乳动物基因组印记的研究进展, 并详细论述了非编码 RNA 与基因组印记的密切关系。迄今为止, 人们对非编码 RNA 在哺乳动物基因组印记获得过程中所扮演的角色及作用机制的了解还很有限, 一般认为主要发挥印记基因沉默和调节染色质表观遗传修饰的功能, 更多细节有待后续

* 通讯联系人。

Tel: 15210555422, E-mail: fangweihaha7@gmail.com

收稿日期: 2010-09-12, 接受日期: 2010-09-15

研究. 该专题有 3 篇述评聚焦 miRNA^[3], 自 1993 年首次报道发现 miRNA 以来^[6], miRNA 迅速成为生物学领域的研究热点. 近年来, 国际生物学顶级杂志连续将 miRNA 的研究进展列入“十大科技突破”, 对 miRNA 的系统研究正在加深我们对 RNA 世界的了解和认知. 述评“MicroRNA in cell differentiation and development”^[3](Shi 和 Jin)总结了 miRNA 领域的研究进展, 重点评介了 miRNA 在胚胎早期发育、神经发育、肌肉发育和淋巴细胞发育中的作用, 有助于深入了解 miRNA 在细胞分化与发育过程中所扮演的角色. 这篇述评还对 miRNA 体内靶基因的鉴定提出了改进方案, 对解决这一具有挑战性的研究课题有着重要意义. 研究表明, miRNA 不仅在多种生理过程中发挥重要作用, 也与多种癌症的发生密切相关. 关于 miRNA 的第二篇述评“New insight into the role of miRNA in leukemia”^[4](Zhang 和 Chen)综述了近年来白血病相关 miRNA 的研究进展, 呈现了白血病发生过程中与分化、增殖和凋亡有关的 miRNA 介导的调控网络, 有助于更好地理解 miRNA 在白血病的发病机制、诊断和治疗中所发挥的重要作用及潜在应用价值. 另一篇述评“Diversity and evolution of MicroRNA gene clusters”^[5](Zhang Y, Zhang R 和 Su B)结合近年来 miRNA 基因簇的研究进展, 总结了 miRNA 基因簇在动物染色体上分布的多样性、表达与功能调控作用的协同性以及簇生排列的进化模式, 并通过实例具体分析了 miRNA 基因簇产生与消亡的适应性进化对调控基因表达网络和物种形成过程的重要意义.

近年来, 随着 RNAi 研究的深入, RNAi 的应用越来越广泛, 不仅成为研究基因功能的有效手段, 也开始更多地应用于疾病治疗和农业研究等领域, 述评“Are small RNAs a big help to plants?”^[7](Mao, Xue 和 Chen)对 RNAi 的发现历史进行了回顾, 简述了小 RNAs 的生成途径和 RNAi 的分子机制, 并重点评介了 RNAi 的生物学功能及其在农业中的应用. 述评“The structure and function of catalytic RNAs”^[8](Wu, Huang 和 Zhang)综述了核酶的相关研究. 自 1994 年解析出首个原子水平的核酶结构以来, 核酶催化结构基础方面的研究取得了巨大进展, 几乎所有类型核酶的晶体结构都已被解析^[9-11], 核糖体的高分辨率晶体结构也为 RNA 催化的结构机制提供了直接证据^[12-13]. 这篇述评结合该领域的最新进展, 总结了核酶催化活性的结构基

础, 并重点阐述了核昔水解核酶、RNase P 核酶、I 型内含子、II 型内含子的结构、功能以及催化机理. 现在有越来越多的实验证据表明, tRNA 除了在遗传信息的传递过程中发挥“适配器”的功能, 还可以作为独特的调控分子, 在各个水平上调控基因的表达, 参与细胞内重要的生命活动, 来自 Li 和 Zhou 的述评“tRNAs as regulators in gene expression”^[14]为我们展现了 tRNA 的调控功能这一新的生物学前沿领域, 文章结合该领域的最新研究进展, 详细论述了空载 tRNA、tRNA 逆行回核通路以及成熟 tRNA 内切形成的半分子和 sitRNA 所介导的基因表达调控, 有助于揭示 tRNA 结构与功能的多样性及其在遗传信息表达过程中的重要作用. 最后是由 Hui 撰写的“Regulation of mammalian pre-mRNA splicing”^[15], 总结了人们对前体 mRNA 剪接的认识和了解, 并重点论述了哺乳动物细胞中前体 mRNA 剪接调控的分子机制, 对于深入了解这一前沿领域有着重要意义.

近年来, 随着我国 RNA 组学的逐步开展和兴起, 非编码 RNA 领域涌现了一大批研究成果, 该期非编码 RNA 专题刊载的 8 篇述评的撰写者都是国内从事 RNA 研究的重要学者, 此外, 中国科学院生物物理研究所陈润生研究组以线虫为实验对象, 获得了大量非编码蛋白的转录产物并对其进行系统研究, 发现了 100 多个全新的 ncRNA 基因, 并在此基础上确定了两个新的 ncRNA 家族(stem-bulge RNA and small nuclear-like RNA)和三个归属于非编码基因的启动子序列, 他们的研究结果显示非编码 RNA 基因与蛋白质编码基因各自有一套独立的转录调控系统^[16-20]. 同时, 由他们参与的非编码 RNA 数据库的建设, 目前已有较成熟的线虫非编码 RNA 数据库.

相信发表在 *Science in China Series C-Life Sciences* 上的有关非编码 RNA 的专题论文将有助于我们对这一活跃研究领域现状与发展态势的了解, 对相关研究有所促进.

参 考 文 献

- [1] Qu L H. RNomics: the new frontier in the post-genomic era. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(3): 193-194
- [2] Zhang Y, Qu L. Non-coding RNAs and the acquisition of genomic imprinting in mammals. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(3): 195-204
- [3] Shi Y, Jin Y. MicroRNA in cell differentiation and development. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(3): 205-211
- [4] Zhang H, Chen Y. New insight into the role of miRNA in leukemia.

- Sci China Ser C, 2009, **52**(3): 224–231
- [5] Zhang Y, Zhang R, Su B. Diversity and evolution of MicroRNA gene clusters. Sci China Ser C, 2009, **52**(3): 261–266
- [6] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. Cell, 1993, **75**(5): 843–854
- [7] Mao Y, Xue X, Chen X. Are small RNAs a big help to plants?. Sci China Ser C, 2009, **52**(3): 212–223
- [8] Wu Q, Huang L, Zhang Y. The structure and function of catalytic RNAs. Sci China Ser C, 2009, **52**(3): 232–244
- [9] Pley H W, Flaherty K M, McKay D B. Three-dimensional structure of a hammerhead ribozyme. Nature, 1994, **372**(6501): 68–74
- [10] McKay D B. Structure and function of the hammerhead ribozyme: an unfinished story. RNA, 1996, **2**(5): 395–403
- [11] Rupert P B, Ferre-D'Amare A R. Crystal structure of a hairpin ribozyme-inhibitor complex with implications for catalysis. Nature, 2001, **410**(6830): 780–786
- [12] Sobolevsky A I, Rosconi M P, Gouaux E. X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-subtype glutamate receptor. Nature, 2009, **462**(7274): 745–756
- [13] Robertson M P, Scott W G. The structural basis of ribozyme-catalyzed RNA assembly. Science, 2007, **315**(5818): 1549–1553
- [14] Li Y, Zhou H. tRNAs as regulators in gene expression. Sci China Ser C, 2009, **52**(3): 245–252
- [15] Hui J. Regulation of mammalian pre-mRNA splicing. Sci China Ser C, 2009, **52**(3): 253–260
- [16] Deng W, Zhu X, Skogerbø G, *et al.* Organization of the *Caenorhabditis elegans* small non-coding transcriptome: genomic features, biogenesis, and expression. Genome Res, 2006, **16**(1): 20–29
- [17] He H, Cai L, Skogerbø G, *et al.* Profiling *Caenorhabditis elegans* non-coding RNA expression with a combined microarray. Nucleic Acids Res, 2006, **34**(10): 2976–2983
- [18] He H, Wang J, Liu T, *et al.* Mapping the *C. elegans* noncoding transcriptome with a whole-genome tiling microarray. Genome Res, 2007, **17**(10): 1471–1477
- [19] Li T, He H, Wang Y, *et al.* *In vivo* analysis of *Caenorhabditis elegans* noncoding RNA promoter motifs. BMC Mol Biol, 2008, **9**: 71
- [20] Shi B, Guo X, Wu T, *et al.* Genome-scale identification of *Caenorhabditis elegans* regulatory elements by tiling-array mapping of DNase I hypersensitive sites. BMC Genomics, 2009, **10**: 92

The Recent Progress of Non-coding RNA and RNomics

LENG Fang-Wei*

(Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract The completion of the Human Genome Project (HGP) in 2001 heralded the coming of the post-genomic era, and also set off a new wave of RNA research. As the new frontier in the post-genomic era, RNomics are now a highlight in the life science, the discovery of diverse ncRNA challenge the traditional understanding that proteins are the only effectors of gene function. To display the latest progress in RNA research, the third issue of *Science in China Series C-Life Sciences*(2009) focus on non-coding RNA and RNomics with 8 review notes, covering the sncRNAs in animals and plants, miRNA in oncogenesis, cell differentiation and development, RNA targets for diagnosis and therapy, mRNA splicing, RNAs involved in genomic imprinting and evolution of ncRNA genes. This special topic shows the latest advances and some perspective on the non-coding RNA research field.

Key words ncRNA, RNomics, miRNA, RNAi, ribozyme, tRNA, pre-mRNA splicing

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00475

*Corresponding author.

Tel: 15210555422, E-mail: fangweihaha7@gmail.com

Received: September 12, 2010 Accepted: September 15, 2010