科学家揭示环形RNA在天然免疫过程中的重要功能

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4890.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

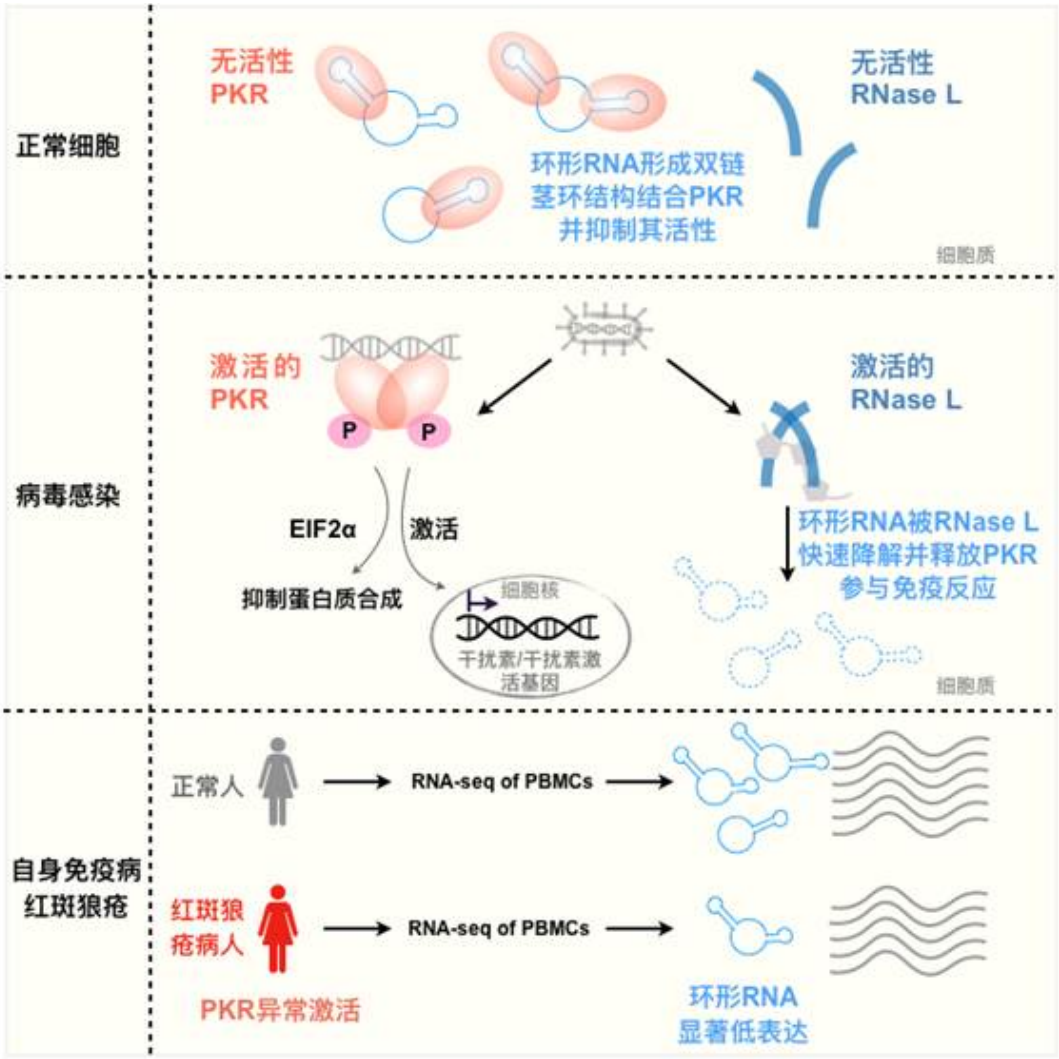
科学家揭示环形RNA在天然免疫过程中的重要功能。4月25日，国际学术期刊《细胞》(Cell)在线发表了中国科学院生物化学与细胞生物学研究所陈玲玲研究组关于环形RNA的最新研究进展：Structure and degradation of circular RNAs regulate PKR activation in innate immunity。首次阐述了环形RNA在细胞受病毒感染时的降解机制，及其通过形成分子内双链结构结合天然免疫因子参与天然免疫应答调控的重要新功能，并揭示环形RNA低表达与炎症性自身免疫性病——系统性红斑狼疮(SLE)密切相关。该工作为环形RNA在天然免疫中的重要功能研究奠定基础，并为炎症性自身免疫病的发病机制及未来的干预治疗提出了新的思路与潜在靶点。

陈玲玲研究组长期从事长非编码RNA(lncRNA)研究。前期创建并利用RNA研究的新技术手段(Genome Biol 2011)，相继发现几类具有特殊结构的新型RNA家族，包括以snoRNA结尾的sno-lncRNAs、SPAs家族 (Mol Cell, 2012; Mol Cell 2016)和两类环形RNA家族(Mol Cell 2013; Cell 2014)，并揭示它们全新的生成加工过程、在基因表达调控中的功能以及与人类疾病密切关联(Genes Dev, 2015; Cell Rep 2016; Mol Cell 2017; Cell 2017; Nat Cell Biol, 2018)。这一系列原创性工作揭示了哺乳动物转录组的复杂性和lncRNA的多样性及重要功能，开拓了非编码RNA研究的新方向
(详见陈玲玲研究组lncRNA综述论文Trends Biochem Sci, 2016; Trends Genet, 2017; Nat Cell Biol, 2019)。

其中一类环形RNA来自外显子反向剪接，以共价键形成闭环结构。科学家在真核生物中发现了多达几十万条环形RNA。研究组前期系统阐明了环形RNA生成加工的分子机制，但大部分环形RNA的功能至今不详。需要指出的是，环形RNA分子的特殊结构使得研究存在很多难点，例如它们是如何在体内被降解的?它们的闭环结构可否使其作为一个整体发挥某种特殊的生物学功能?这些研究难点的突破将为深入理解环形RNA的生物学意义奠定基础
(详见陈玲玲研究组环形RNA综述Nat Rev Mol Cell Biol, 2016; Mol Cell, 2018)。

在这项最新的研究中，科研人员首次发现环形RNA在细胞受病毒感染时被核糖核酸酶RNase L降解的过程，并解析了环形RNA形成16-26 bp的双链RNA茎环结构，并以此为基础结合天然免疫因子PKR的特性。深入研究发现，在正常细胞状态下，环形RNA通过结合PKR并抑制其活性，避免了PKR过度激活引起免疫反应;而当细胞被病毒感染时，环形RNA被RNase L快速降解进而释放PKR参与细胞的天然免疫炎症反应。进一步通过对系统性红斑狼疮病人来源的外周血单核细胞分析表明，在病人体内环形RNA普遍低表达且PKR异常激活;而增加环形RNA则可以显著抑制病人来源外周血单核细胞和T细胞中的PKR及其下游免疫信号通路的过度激活。这些发现不仅首次揭示了环形RNA的降解途径及其特殊二级结构特征，并发现环形RNA发挥天然免疫炎症反应调控的全新功能。相关研究进展为环形RNA代谢和功能研究奠定了重要基础，也为炎症性自身免疫病系统性红斑狼疮的发病机制提出了环形RNA参与的新型机制。

生化与细胞所博士后刘楚霄、博士研究生李响和中国科学院-马普学会计算生物学伙伴研究所博士研究生南芳为该论文的共同第一作者，陈玲玲为该论文的首要通讯作者，中科院-马普学会计算生物学伙伴研究所研究员杨力和上海交通大学医学院附属仁济医院研究员沈南为该论文的共同通讯作者。该项工作得到生化与细胞所研究员周兆才、分子生物学技术平台和细胞分析技术平台的大力支持，并得到来自中科院、科技部和基金委的经费支持。



环形RNA参与抗病毒免疫反应

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发