分子细胞卓越中心等发现长非编码RNA种属特异性加工决定其功能差异

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9039.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！

北京时间4月6日，国际学术期刊《细胞》（*Cell*）在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）陈玲玲研究组关于长非编码RNA的最新研究成果“ *Distinct processing of lncRNAs contributes to non-conserved functions in stem cells* ”。该研究首次发现长非编码RNA在不同物种来源干细胞中的特异性加工是其发生适应性功能变化的重要机制，为深入理解长非编码RNA的功能及进化提供了新思路。

人类基因组中超过98%的区域都是非编码区域。长非编码RNA是一类广泛转录但不翻译产生功能性蛋白质的核糖核酸大分子。越来越多的研究表明它们在基因表达调控过程中发挥着重要功能(*Nat Cell Biol*, 2019:10.1038/s41556-019-0311-8)。

陈玲玲研究组长期从事长非编码RNA生物学研究。2016年作者曾提出长非编码RNA功能与其加工和定位息息相关，而解析它们的加工代谢等生物学过程有助于深入认识其功能 (*Trends Biochem Sci*, 2016:10.1016/j.tibs.2016.07.003; Trends Talk with Ling-Ling Chen: 10.1016/j.tibs.2016.07.006)。近年来通过研究不同类型长非编码RNA分子家族的加工、代谢、定位与功能的偶联，陈玲玲组发现了一系列长非编码RNA的新功能(http://www.chenlab-ncrna.com/publications)，对认识它们的生物学意义具有重要推动作用(*Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2020: 10.1101/sqb.2019.84.039495；A Conversation with Ling-Ling Chen: 10.1101/sqb.2019.84.039032)。

与信使RNA在物种进化过程中的序列和功能都高度保守不同，长非编码RNA在不同物种之间缺乏严格的序列保守性，但在序列、RNA结构、基因组的位置和作用机制等多个层次上体现保守性。其中，不同物种之间序列和基因组位置保守的长非编码RNA的加工是否保守，以及其相应的生物学功能是否保守是一个重要问题。

这项最新研究通过分离人、鼠胚胎干细胞细胞核和细胞质来源的RNA结合高通量测序分析，首次发现人、鼠胚胎干细胞中长非编码RNA的加工及亚细胞定位存在显著差异。序列及基因组位置保守的长非编码RNA在人胚胎干细胞中更多地定位在细胞质内，而在鼠胚胎干细胞中则更多地滞留在细胞核内。值得一提的是，多个定位在人胚胎干细胞细胞质中的长非编码RNA参与维持人干细胞自我更新，而相应的基因组位置保守的长非编码RNA则更趋向于定位在鼠胚胎干细

胞核内，对干细胞维持没有明显作用。这些长非编码RNA在不同物种来源的干细胞内的亚细胞定位的不同，提示它们在人、鼠的胚胎干细胞中可能具有不同的加工方式和生物学功能。

研究详细解析了其中一个新型的长非编码RN
A——*hFAST*维持人胚胎干细胞自我更新的分子机制。*FAST*

FAST
定位在细胞质内，维持胚胎干细胞的自我更新。机制研究表明，在人胚胎干细胞中，细胞质定位的*hFAST*结合β-TrCP蛋白，使β-TrCP不能降解重要信号通路WNT中关键蛋白β-
catenin，从
而维持WNT信号通路
持续激活和干细胞的自我更新。在鼠胚胎干
细胞中，*mFast*定位在细胞核内，不能结合β-TrCP，也不影响WNT信号通路和干细胞多能性。

为了进一步探究长非编码RNA在不同物种间加工定位差异的分子机制，研究人员结合生物信息学分析预测和实验验证筛选到了调控它们不同定位的关键因子PPIE。在鼠胚胎干细胞中，PPIE蛋白高表达并抑制长非编码RNA (包括m*Fast*) 的剪接加工而使其滞留在细胞核内；在人胚胎干细胞中，PPIE蛋白低表达，使得更多的长非编码RNA被剪接加工并得以运输到细胞质内发挥功能；而在猴胚胎干细胞中PPIE蛋白的表达、*FAST*
以及其它长非编码RNA在细胞内的定位和功能则更趋向于人胚胎干细胞。

该工作首次发现非保守的RNA加工和定位在长非编码RNA发挥功能过程中具有重要作用，从而提示长非编码RNA的姿态万千可能是物种特异性的调控和适应的一个重要机理。

分子细胞卓越中心陈玲玲研究组博士研究生郭纯洁和中国科学院-德国马普计算生物学伙伴研究所杨力研究组博士研究生马旭凯为该论文的共同第一作者，研究员陈玲玲为该论文通讯作者。研究员杨力、美国康涅狄格大学教授Gordon G.Carmichael、北京大学教授汪阳明及其团队成员参与了该项研究。该项工作也得到分子细胞卓越中心研究员李劲松、景乃禾，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、基金委和HHMI国际研究员项目的经费支持。

文章链接

图示：长非编码RNA非保守的加工和定位决定其在不同物种来源干细胞中的不同功能。该发现提示长非编码RNA的姿态万千可能是物种特异性的调控和适应的一个重要机理。

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所

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