
新技术解密非编码RNA

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9553.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！

新技术解密非编码RNA。人类基因组计划研究表明，人类基因组中只有不到2%的蛋白质编码序列，而剩余98%为非编码核酸序列。这些非编码序列可能有功能，也可能仅仅是副产物，曾被称为垃圾DNA或者暗物质。

随着认识的深入，人们发现，非编码序列经过广泛转录后生成的大量非编码RNA在个体生命中起着重要的生理调控功能。非编码RNA有着怎样的结构？如何发挥功能？认识这些，对于理解生命健康过程至关重要。

5月6日，《自然》杂志刊发了中国科学院生物物理所研究员薛愿超团队的最新成果。他们建立了能够捕获RNA原位高级结构和作用靶标的RIC-seq新技术，利用该技术首次在细胞内全景式的捕获RNA的高级结构以及各种类型非编码RNA的作用靶标，为RNA领域发展提供了全新的实验工具。

高级的RNA有魔力

非编码RNA在细胞中数量众多、无处不在。如今诸多研究表明，它不再是无用的垃圾，反而处处刷存在感。

已有相关研究表明，非编码RNA参与了胚胎发育、细胞增殖、分化、凋亡、感染以及免疫应答等几乎所有生理或病理过程的调控，并且与恶性肿瘤、心血管系统疾病、神经系统疾病、代谢疾病等相关的突变约90%定位在非编码区。认识非编码RNA的功能机制对于理解生命健康过程至关重要。

论文通讯作者薛愿超告诉《中国科学报》，虽然非编码RNA也携带遗传密码，但与编码蛋白质的mRNA不同的是，它们往往不具有蛋白质编码潜能。非编码RNA的调控功能主要是通过形成高级结构，并在RNA结合蛋白的介导下与其他mRNA或者非编码RNA相互作用而实现。因此，解析细胞内RNA的原位高级结构及相互作用靶标是探究非编码RNA功能机制的关键。

所谓高级结构，是指三级及以上的结构。过去，可能很多人认为RNA仅仅是由A/U/C/G四种碱基所组成的线性序列，它的外观是像意大利面一样的条状分子。薛愿超说。

事实上，RNA在细胞内通过A-U、C-G或G-U配对先形成二级结构，进而在RNA结合蛋白的协助下折叠成复杂的三级结构。而特定的RNA分子在形成复杂的三级结构后便具有了神奇的魔力，比如可以像蛋白质一样具有酶的催化活性。上世纪80年代初，美国科学家托马斯·切赫和西德尼

· 奥尔特曼正是因为发现具有催化活性的RNA分子而获得1989的诺贝尔化学奖。

然而，在整个转录组范围内研究RNA的三级结构或者说高级结构是RNA领域的世界性难题，难就难在利用现有的酶学和化学方法不能准确解析远距离的、非互补配对的RNA-RNA相互作用。

此外，非编码RNA发挥功能需要跟其他的RNA分子互作，这些互作被称为靶标。而只有准确地鉴定靶标才能推导非编码RNA跟其他RNA分子作用的规律，以及作用后如何影响靶标RNA的稳定性、翻译和定位等。

薛愿超表示，过去，我国在RNA结构及相互作用的技术研发原创性方面有所欠缺，现有技术也存在一定的局限性，比如得到的单链和双链信息不完整、在体外做近端连接假阳性率高等。

2015年，从美国加州大学圣地亚哥分校博士后出站，薛愿超入职中国科学院生物物理研究所并建立实验室。那时，他开始思考，是否能开发新技术来系统性研究非编码RNA的高级结构和作用靶标。

新技术实现一网打尽

2015年9月，薛愿超的第一位博士生、该研究的第一作者蔡兆奎进入课题组，年轻的师徒开始携手构建理想中的新技术。

考虑到RNA结构在细胞内和细胞外存在一定的差别，他们在对RIC-seq技术进行原理性设计时，重点突出了原位的概念。

原位是指在保持细胞完整性的前提下，对所有空间上邻近的RNA进行近端连接、筛选和测序。薛愿超说。

任何新技术诞生后都需要做大量验证以确定其准确度、可重复性和假阳性率，研究人员首先评估了RIC-seq技术的相关指标，通过比较和实验验证表明，与现有非编码RNA二级结构和三级结构相比，RIC-seq技术均表现得更好。此外，它还可一网打尽看清细胞内各种RNA-RNA空间相互作用，包括以前看不到的RNA三级空间邻近相互作用。

基于此，研究人员还构建了RNA三维作用图谱，通过解析发现了非编码RNA在细胞内的拓扑结构域和反式作用规律。

研究人员并未就此止步。

我们还想能否用RIC-seq技术来看看启动子RNA和增强子RNA之间是否存在互作。薛愿超说。

众所周知，基因什么时候表达，在什么组织里表达，均由增强子和启动子控制。在一个细胞里，大概有5万个启动子，而增强子至少有10万个，它们之间的对应调控关系是现代生物学研究的热点和难点。

同时，由于启动子和增强子区都可转录产生RNA，且增强子和启动子在空间上邻近配对后才能激活转录。这使得新开发的RIC-seq技术能够派上用场。

令他们意外的是，研究表明，启动子RNA和增强子RNA之间确实存在相互作用。而且90%左右都可以利用实验进行验证。有意思的是，我们进一步证明了增强子和启动子RNA之间的相互作用对于染色质构象的形成和基因的激活很重要。蔡兆奎说。

这也是在国际上率先证明了启动子和增强子非编码RNA之间的互作可用于推导其调控网络。RIC-seq技术被认为是RNA结构和靶标研究方面的一个飞跃，如果说RNA二级结构研究方面我们处于跟跑状态，那么这次在RNA高级结构和靶标研究方面，我们在国际上应该说算是处在领跑位置。薛愿超说。

诊疗病毒新利器

艾滋病病毒、埃博拉病毒、禽流感病毒……这些均属于RNA病毒，它们带来的疾病正在全球肆虐，威胁人类健康。

薛愿超指出，利用RIC-seq技术，我们能够在病毒侵入人体细胞的过程中解析病毒RNA的结构和靶标，这将有助于理解RNA病毒的致病机制。同时，根据解析的结构，还可设计出更为有效的小干扰RNA来切割病毒，达到治疗的效果。

此外，利用RIC-seq技术还可系统分析重大疾病相关突变对RNA高级结构和作用靶标的影响，这将有望揭示非编码区突变的致病机理，并为临床诊断和治疗奠定基础。

这一研究历时5年，蔡兆奎也在这个过程中完成了博士学业，逐步向一名科研工作者迈进。

蔡兆奎坦承，研究进展并不太顺利，用了2年时间对每个实验步骤进行反复优化，直到2018年3月才确定了最终的实验方案，并产生了高质量的测序数据。而此时，距离他博士毕业只剩下半年时间了。我对这一课题比较感兴趣，决定延期两年，想坚持把课题完成再毕业。

结果令人欣慰，今年6月，蔡兆奎也将迎来毕业答辩的时刻。在薛愿超看来，如果没有团队成员不放弃和不抛弃的精神，相信也很难有今天的成功。

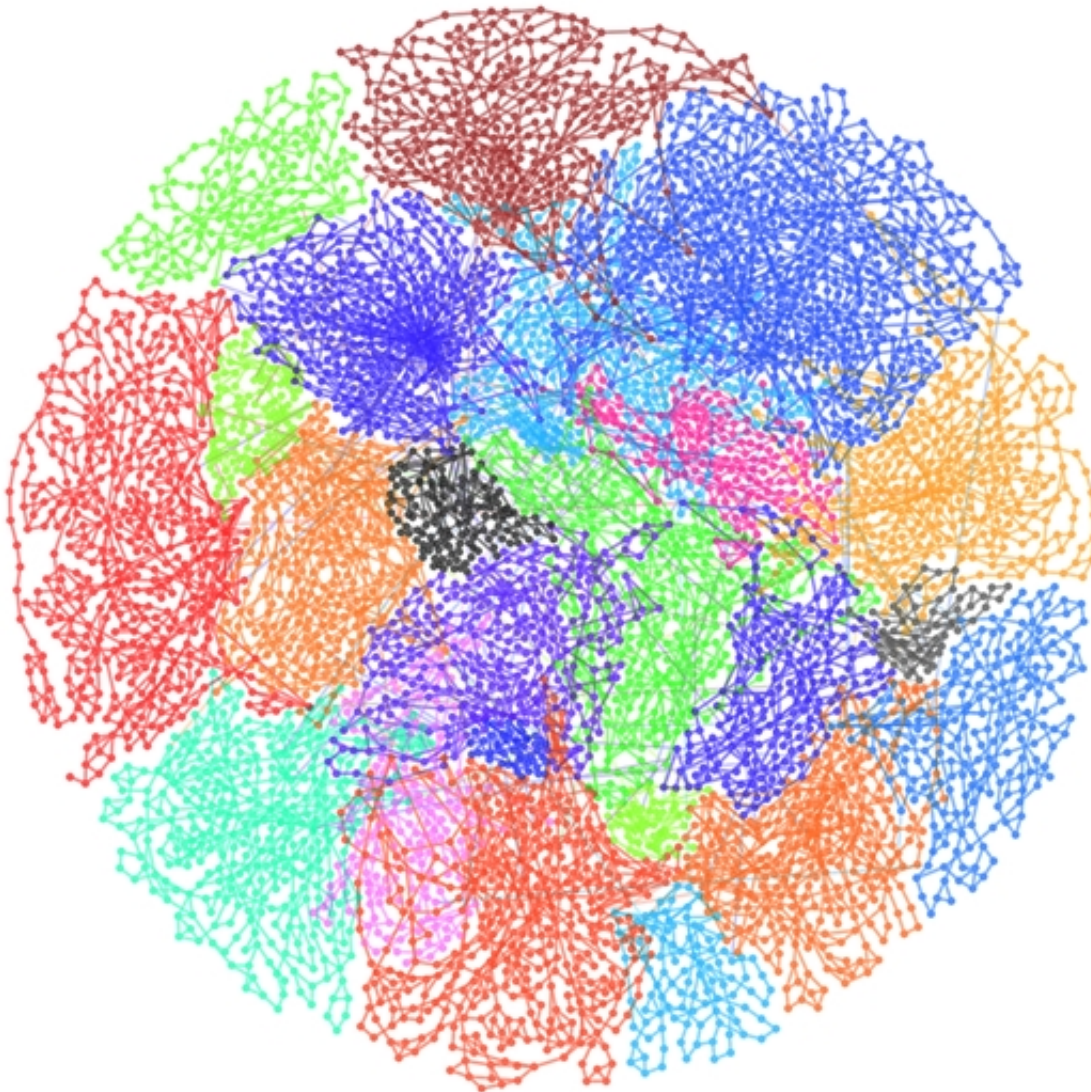
不过，新技术应用仍面临诸多挑战。

薛愿超表示，把RIC-seq技术得到的RNA空间位置信息转变为可视化的RNA高级结构，这是当前最大的挑战。

解决这一问题，需要与计算模拟和算法开发的专业团队合作，当然，我们自己也在做各种尝试，希望近几年会有成果出来。薛愿超说。

下一步，他们希望从RNA结构和相互作用的角度入手，探究非编码区的疾病相关突变的致病机理，以及对RNA拓扑结构域的功能机制等RIC-seq技术引申出的科学问题进行探索。（来源：中国科学报 韩扬眉）

相关论文信息：DOI：10.1038/s41586-020-2249-1



增强子-启动子RNA链接图



薛愿超团队

(图片来源：薛愿超)

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：薛愿超等 来源：《自然》

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](http://www.iikx.com)转发