

作者: 韩扬眉 来源: 中国科学报 发布时间: 2020/5/7 21:25:52

选择字号: 小 中 大

## 新技术解密非编码RNA

科学家开发RIC-seq新技术全景式捕获RNA原位高级结构及作用靶标

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年的诺贝尔化学奖。

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。

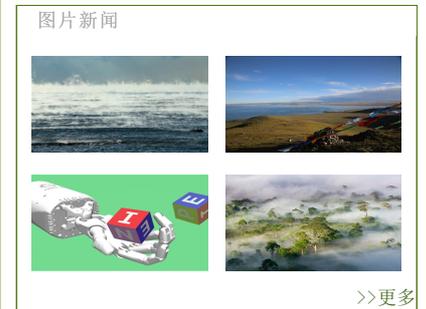
2015年,从美国加州大学圣地亚哥分校博士后出站,薛愿超入职中国科学院生物物理研究所并建立实验室。那时,他开始思考,是否能开发新技术来系统性研究非编码RNA的高级结构和作用靶标。

### 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。



相关新闻	相关论文
1 港大研究:眼睛可能是人类感染新冠的重要途径	
2 专家解读测绘与日常生活的关联	
3 中国“天眼”首次发现新快速射电暴	
4 我国新一代载人飞船试验船返回舱成功着陆	
5 上海药物所开发抗新冠肺炎药物靶标预测网络平台	
6 中国科协关于申报科普教育基地相关研究课题通知	
7 基层科普区域性交流项目项目申报期限延长	
8 东风着陆场准备好迎接载人飞船试验船返回舱归来	


[>>更多](#)

一周新闻排行	一周新闻评论排行
1 突发! MIT知名华人教授陈刚被捕	
2 2020年度中国生命科学十大进展公布	
3 基金委发布2020年不端行为案件处理决定	
4 2021年国家自然科学基金项目指南发布	
5 光子如雪也能崩塌	
6 青年人才托举工程拟立项单位名单及资助名额公示	
7 世卫组织:可能永远不会发现零号病例	
8 国际专家组抵武汉 两人抗体呈阳性未成行	
9 扎根寄生虫研究的“父女双院士”	
10 20亿天体!请查收这张巨幅宇宙“天图”	

[更多>>](#)

编辑部推荐博文
▪ 了解知识论,这本书可入门
▪ 美国西北大学团队揭示恐惧抑制饮食的神经学机制
▪ 昨日像那水东流
▪ 喀拉扎山发现成排的U形谷

- 科研大牛们关于自然科学基金申请和评审方面的建议
  - 10招教您吸引期刊编辑注意、成为期刊审稿人
- [更多>>](#)

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。

“我们还想知道用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。

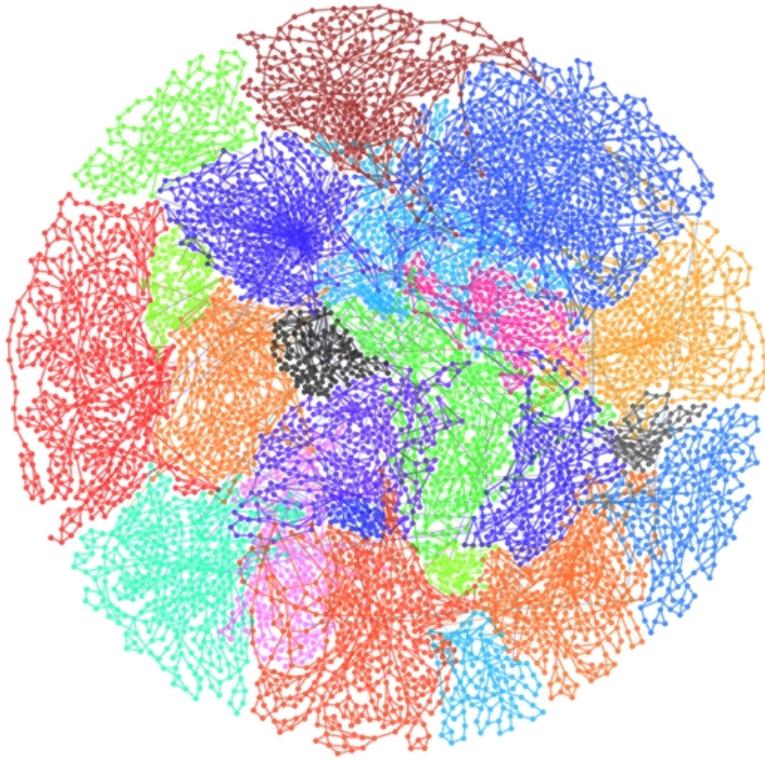
不过，新技术应用仍面临诸多挑战。

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。

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。

打印 发E-mail给:

关于我们 | 网站声明 | 服务条款 | 联系方式 | 中国科学报社 京ICP备07017567号-12 京公网安备 11010802032783

Copyright © 2007-2021 中国科学报社 All Rights Reserved

地址: 北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话: 010-62580783