非编码RNA功能与功能机理研究

陈亮, 单革*

中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027

联系人, E-mail: shange@ustc.edu.cn

收稿日期: 2016-10-30; 接受日期: 2016-11-15; 网络版发表日期: 2017-01-18

国家自然科学基金(批准号: 31471225, 91519333)和国家重点基础研究发展计划(批准号: 2015CB943000)资助

摘要 真核生物基因组具有广泛转录的特性, 其中绝大部分转录产物为不编码蛋白质的非编码RNA. 这些非编码RNA又可分为长链非编码RNA和小非编码RNA, 并且两者都行使重要的调控功能. 同时, 非编码RNA也被用作生物技术及应用于生物医学. 本文就非编码RNA在动物细胞基因表达等重要生命事件中的功能及功能机理进行综述, 并简要介绍非编码RNA相关的生物技术、生物医学应用.

关键词 长链非编码RNA, 外显子-内含子环RNA, 5S重叠RNA, 小非编码RNA, 基因表达

RNA酶的发现者之一、诺贝尔化学奖得主Thomas Cech博士在2012年发表的The RNA Worlds in Context一文中^[1], 提出了3个RNA世界. 首先是原始RNA世界(primordial RNA world). 这是一个假想的早期生命起源时代, RNA在其中既携带遗传信息有承担生理功能, 对基因型和表型负责. 一系列的证据说明原始RNA世界是真实存在过的. 接下来是当代RNA世界(contemporary RNA world), RNA在目前生命世界中发挥着传递遗传信息、催化生化反应、调控基因表达、抵御外部物质的侵袭等一系列作用. 当代RNA世界是原始RNA世界的留存及演化结果. 第3个RNA世界是RNA技术和生物医学应用的世界, 人类可以利用RNA来开发各种各样的应用. 在这3个RNA世界当中, 非编码RNA, 即那些不作为蛋白翻译模板(mRNA)的各种RNA起着重要的作用.

1 哺乳动物细胞中的非编码RNA调控

非编码RNA的一个核心功能就是调控基因表达^[2~10]. 例如, U1 snRNA和7SK RNA则是通过与RNA聚合酶II复合体相互作用来调控转录^[11~14]. 一般除非特定说明, 长链非编码RNA(long noncoding RNAs, LncRNAs)指的是长度大于200 nt的, 由pol II或pol III转录产生的线性非编码RNA分子. 近年来的研究表明, 大量的、各种各样的LncRNAs存在于真核细胞当中; 已经发现其中一些行使着重要的调控或生理功能^[8~10]. 很多长链非编码RNA, 如XIST, HOTAIR等都可以通过对染色质的表观修饰进行基因表达调控^[9,10]. 相当数目的非编码RNA调控转录都是别位作用(trans effect)的, 即调控离此非编码RNA转录产生处距离较远位点的基因表达或染色质表观遗传状态,

引用格式: 陈亮, 单革. 非编码RNA功能与功能机理研究. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 36–42

Chen L, Shan G. Functions and functional mechanisms of noncoding RNAs. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 36–42, doi: [10.1360/N052016-00339](https://doi.org/10.1360/N052016-00339)

如roX1, roX2, HOTAIR^[15]. 原位作用(*cis effect*)方面, linc-HOXA1和AIR都调控其转录产生处及附近的一些相邻基因的表达^[16,17]. 有的非编码RNA, 能够同时参与原位与别位作用调节^[18].

1.1 环形RNA参与转录调控

早在30多年前, 研究者们发现一些植物的类病毒RNA能够通过共价连接形成单链的环状分子; 这种环状分子不存在5'或者3'端^[19]. 在此之后, 又陆续发现一些植物的类病毒RNA、肝炎δ病毒基因组RNA等以环状形式存在^[20]. 1979年, 通过电子显微镜观察到在一些真核生物的细胞质中也存在共价连接的环形RNA(circular RNA, circRNAs)^[21]. 但是由于电子显微镜无法将RNA剪切过程中产生的套索环与真正的circRNAs区别开来^[22], 所以直到1991年, 抑癌基因*DCC*环状转录本的发现, 才首次证实了人类细胞中存在内源性的、由外显子形成的circRNAs^[23]. 随着高通量测序(deep sequencing, deep-seq)和生物信息学的发展, 研究者发现circRNAs在人类(*Homo sapiens*)、小鼠(*Mus musculus*)、果蝇(*Drosophila melanogaster*)、秀丽线虫(*Caenorhabditis elegans*)、斑马鱼(*Danio rerio*)、水稻(*Oryza sativa*)等多细胞真核生物中广泛存在. 2012年, Salzman等人^[24]率先通过对人类细胞RNA deep-seq数据的分析, 发现人类基因转录本中存在数以千计的circRNAs. Jeck等人^[25]在人类成纤维细胞中, 通过提取ribosome-depleted RNA, 然后用RNase R消化(或不用RNase R处理. RNase R是一种RNA外切酶, 能特异降解线性RNA, 而环形RNA对其不敏感), 分析RNA-seq数据, 检测出了高达2.5万多种的circRNA. Memczak等人^[26]通过RNA-seq数据结合人白细胞RNA测序数据库鉴定出1950种人类circRNA, 1903种小鼠circRNA(其中81种与人类circRNA相同), 以及724种秀丽线虫circRNA. 在植物中2015年Lu等人^[27]对水稻RNA进行深度测序, 分析ssRNA-seq数据, 发现了2354个circRNAs.

至今发现的上千种环形RNA, 有很多已经被发现具有发育特异和组织特异的表达^[28,29], 暗示环形RNA有着潜在的调控功能. 目前就环形RNA是否、或者其中多少是非编码的还有待进一步研究^[29-31]. 已知至少有两种环形RNA分布在细胞质中, 以非编码RNA形式作为miRNA的sponge发挥作用^[29,32]. 生物信息学分析暗示, 环形RNA作为miRNA的sponge发挥作用可能并

不是一个普遍现象, 而很可能只是特例^[31].

广义上, 环RNA的概念包含像植物类病毒RNA, 一些病毒的环形基因组RNA等所有以共价键形成闭合环形结构的RNA分子; 但是目前领域内约定俗成的、狭义的circRNAs概念是指真核生物细胞中所具有的大量的、由外显子向后剪切(back splicing)形成的环形RNA. 目前这类环形RNA可以分为两大类, (i) 完全由外显子序列组成的外显子环形RNAs(exonic circular RNA, ecircRNA), 分布于细胞质中, 以及由本研究组发现的分布于细胞核的、既有外显子又有内含子序列组成的外显子-内含子环形RNAs(exon-intron circular RNA, EIciRNAs)^[33]. (ii) 本研究组在对于非编码RNA调控pol II转录时发现了EIciRNA, 不同于之前已知的环形RNA, 它们完全定位在细胞核中. 进一步的研究证实这类环形RNA在序列上也十分特殊, 区别于之前的环形RNA. 包含在两个外显子中的内含子在环化过程中被保留了下来, 于是定义这一类环形RNA外显子-内含子环形RNA. 这一发现使人们意识到环形RNA既存在于细胞质也存在于细胞核. 随后本研究组以两个外显子-内含子环形RNA, EIciEIF3J和EIciPAIP2为例, 发现它们都与其对应的母本基因(parent gene)和U1 snRNP共定位. EIciRNA与U1 snRNA相互作用, 并且原位促进其母本基因的转录. 这一发现揭示了环形RNA在细胞核中调控基因表达的重要功能, 并证实了EIciRNA与U1 snRNA相互作用的调控机制^[33].

EIciRNAs的发现暗示了环形RNA可能具有的种类及功能的多样性. 另外, 编码基因外显子作为诸如EIciRNAs这样的非编码RNA的序列, 实际上某种意义上打破了编码与非编码序列的界限. 形成EIciRNAs的基因组序列, 可以看作是基因组中预设的正反馈机制; 一旦能形成EIciRNAs的基因被打开, 可以通过形成EIciRNAs来进一步增强其转录.

1.2 长链非编码RNA 5S-OT的调控功能及机理

长链非编码RNA可以是EIciRNA一样环形的, 但还有大量的是具有5'和3'末端的线性分子. 本研究组近期发现了一个从裂殖酵母到人都具有的长链非编码RNA, 5S-OT(5S overlapped transcript)^[34,35]. 在各个物种当中, 5S-OT均由pol II以5S rDNA区域为模板转录产生, 其序列包含整个5S rRNA正义序列以及此外的5'和3'序列. 进一步的研究发现, 至少在哺乳动物(人

和小鼠)细胞当中, 5S-OT可以原位(*in cis*)调控pol III对5S rRNA的转录活性. 这说明, 在5S rDNA基因组位点上, 5S-OT lncRNA可能是 pol II 和pol III转录活性协同机制的一部分.

在人和小鼠细胞中, 5S-OT均只分布于细胞核内; 但是一个有意思的现象是: 和小鼠中不同, 人5S-OT lncRNA不仅共定位于5S rDNA基因组位点处, 还会定位于细胞核中其他区域^[34]. 人细胞一般也具有较小鼠细胞高得多的5S-OT表达水平. 这些都暗示人5S-OT可能具有原位调控以外的别位作用(*trans effect*). 随后的一系列实验发现, 人5S-OT可以通过招募U2AF65蛋白来调控数以百计编码基因的可变剪切. 人类而非小鼠5S-OT具有一个py(polypurimidine tract)位点, U2AF65蛋白正是通过此py位点与人5S-OT结合的. 序列分析表明, 在包括人在内的高级灵长类中, 5S-OT 3'端具有一段反义Alu序列. Alu是灵长类特异的重复序列, 而已经知道反向Alu的插入经常会造成py位点的产生^[36]. 人5S-OT正是通过其反义Alu序列与其一些基因pre-mRNA内含子中的正向Alu互补, 从而将与5S-OT上py位点结合的U2AF65带至其靶标基因, 来调控可变剪切的.

5S-OT很可能是目前已知由pol II转录产生的最古老的lncRNA. 5S-OT的发现暗示, pol II可能在真核生物中负责转录编码基因而产生mRNA以外, 还产生大量的转录产物(*pervasive transcription*), 而当其中某些转录产物在特定物种或进化过程中获得某些调控功能, 则该转录产物就成为具有调控功能的非编码RNA.

人5S-OT的别为作用可以用作生物技术来调控基因的可变剪切^[34]. 很多人类疾病与基因的剪切异常相关. 把人5S-OT中的反义Alu替换为与特异基因内含子互补的序列, 则有可能用于特异调控该基因可变剪切^[34].

2 环境中的非编码RNA对秀丽线虫基因表达的调控

秀丽线虫是重要的研究非编码RNA的模式动物. 第一个microRNA及双链RNA特异触发RNA干扰现象都是在秀丽线虫中发现的^[37-39]. RNA干扰(RNA interference, RNAi)是一种在植物、真菌、多细胞动物中都存在的保守机制. 自1998年Fire等人^[39]利用模式

生物秀丽线虫发现RNA干扰机制以来, 在许多生物中都发现了这一调节机制.

针对于特定基因序列的双链RNA(dsRNA)被注入秀丽线虫(以下简称为线虫)的实验奠定了RNA干扰的工作基础^[39]. 之后, Mello研究组^[40]和Fire研究组^[41]分别发明出了使用外源双链RNA触发RNA干扰的替代方法, 即将线虫放于含有dsRNA的溶液中, 或是给线虫喂食能够表达特定dsRNA的大肠杆菌(*feeding RNAi*). 以上的案例均表明, 外源RNA, 尤其是dsRNA, 能够进入到线虫细胞内并启动下游的RNA干扰效应. 这种通过外部环境使得外源RNA进入生物体及细胞内, 并且产生基因表达调控作用的现象称为环境RNA干扰(*environmental RNAi*). 目前研究环境RNA干扰的作用及其机理时, 绝大多数实验都是在实验室条件下利用人工合成或是重组表达的双链RNA方式进行的. 本研究组^[42]在2012年的工作证实了自然状态下通过食物摄取而引起的RNA干扰现象. 本研究组鉴定出两个大肠杆菌非编码RNA, OxyS和DsrA. 这两者均被证实可以引发*feeding RNAi*. OxyS是一个在缺氧状态下表达的非编码RNA, 它可以通过下调化学感知基因*che-2*来损坏线虫的嗅觉功能. DsrA是一个在25℃或更低的温度下表达的非编码RNA, 它可以通过抑制*F42G9.6*基因达到降低线虫寿命的作用. 其他的细菌, 如分支杆菌也有可能利用非编码RNA影响基因表达^[42]. 秀丽线虫食物中的非编码RNA会被加工为17-18nt的tiny RNA, 然后通过一个依赖于线虫中RDE-4的通路来抑制线虫中靶基因的表达^[42,43].

本研究组工作及其他一些相应研究也表明, 非编码RNA可以具有物种间的调控功能. 进一步地, 非编码RNA可能具有生态调控意义, 并且参与了物种间共进化关系的形成.

3 非编码RNA技术和生物医学应用

非编码RNA不仅在生物中起到重要的调控功能, 而且还可以作为生物技术、疾病诊断、临床治疗的手段.

本研究组筛选出了特异针对突变蛋白的RNA适配体. 核酸适配体(*aptamer*)是一段短的单链核酸分子, 其特点是能够根据结构特异性针对性地结合多种靶标分子, 如蛋白质、小分子、糖、脂肪等. 它是由

一个叫SELEX(systematic evolution of ligand exponential enrichment)的体外筛选进程得到的. SELEX技术自从1990年由几个研究组同时发明并已广泛地运用到诸如核糖体开关、靶向治疗等生物及医学应用^[44,45].

作为以研究基因表达调控为主的研究组,本研究组选取p53蛋白这一转录因子为研究对象. p53蛋白是著名的肿瘤抑制蛋白,其参与细胞周期调控、激活DNA修复、维持基因组稳定及促进细胞凋亡. 在超过50%的人类的癌症中都出现p53功能缺失,其中就包括单位点和多位点的突变及结构的改变. 越来越多的研究证实, p53蛋白的突变往往使得其空间构象发生变化,从而失去对细胞周期调控与促进细胞凋亡的重要生物学功能. 而与此同时,突变往往还会得到新的功能(gain-of-function, GOF),如促进细胞转移、侵袭等,使得p53由抑癌变为促癌. 促进p53突变体的回复突变或者抑制其生物学功能的研究对于癌症的靶点治疗具有重要的研究与医学价值.

本研究组^[46]在2015年第一个报道筛选出能够专门针对单氨基酸突变蛋白的RNA适配体. 该研究设置p53的一个热点突变p53R175H为适配体筛选的靶标蛋白. 由于此突变型与野生型的唯一区别只在于第175位的氨基酸突变,所以对传统的SELEX筛选过程进行了改进,发明了差别竞争SELEX筛选(contrast screening). 此方法将p53野生型与突变型蛋白质分别经过固相偶联,同时投入缓冲体系中,竞争性地结合RNA分子,最大限度地增加筛选特异性与差异性. 经过数轮的差别竞争SELEX筛选及随后的亲和力检测,得到的适配体p53R175H-APT与p53R175H蛋白具有强的、特异的结合.

随后的细胞内检测发现, p53R175H-APT对只表达野生型p53蛋白或p53R273H的细胞没有作用,而只对表达p53R175H突变蛋白的细胞具有显著的作用. 该适配体RNA抑制了表达p53R175H突变蛋白的细胞的细胞增殖,促进了细胞凋亡. 同样地,该适配体RNA抑制了表达p53R175H突变蛋白肿瘤细胞克隆形成和迁移. 在分子水平上, p53R175H-APT部分回复(rescue)了p53R175H蛋白的结构,使得其结构接近于野生型p53蛋白,并且在功能上增强了其结合受p53调控的靶基因启动子的能力^[46].

在裸鼠肿瘤模型中,将RNA适配体通过实体瘤注射或静脉注射两种方法进行治疗. 相对于对照组,适配体组的裸鼠肿瘤明显减小并维持较低水平,甚至消失. 通过对实体瘤切片的分析发现,在适配体治疗组中的凋亡细胞明显多于对照组. 更加证实了p53R175H-APT可以通过p53R175H作用于肿瘤细胞,促进肿瘤细胞的凋亡,降低细胞生长能力,限制肿瘤细胞的迁移,因而具有一定程度的临床应用潜力.

研究中利用一个创新方法contrast screening,筛选得到特异识别p53R175H的RNA适配体. 此RNA适配体可以部分回复p53突变体功能,并可在活体内抑制肿瘤生长. 这也是首次报道筛选出能够特异识别单氨基酸突变的RNA适配体(proof-of-concept)^[46,47].

4 展望

过去数年里本研究组发现并命名了EicRNA, 5S-OT RNA, tiny RNA, ASAT siRNA等非编码RNA对动物细胞中非编码RNA的种类、调控及机理有了一些深入的了解^[33,34,42,43,48];在非编码RNA生物医学应用方面也做出了一些工作^[34,46]. 此外,中国科学技术大学生命科学学院吴缅研究组^[49]也阐明了长片段非编码RNA在调控肿瘤细胞Warburg效应中的重要作用. 在秀丽线虫中,光寿红研究组及其他研究^[50-53]中发现导入外源的双链RNA可以诱导对应靶基因的H3K9的三甲基化修饰. 国内外非编码RNA研究领域的同行在近几年中也取得了长足的进展^[54-65]. 然而非编码RNA研究还存在大量的问题有待研究. 例如,研究者们并不清楚细胞核RNA干扰造成H3K9甲基化、H3K27甲基化和RNA聚合酶II的转录延伸暂停具体的分子机制是什么;长链及小非编码RNA如何调控基因表达的各个过程,如转录起始、延伸、终止或RNA剪切;小RNA和长链非编码RNA在多大程度上参与染色体的配对分离;小RNA和长链非编码RNA在常染色质、异染色质形成及功能调控中的作用;小RNA和长链非编码RNA在细胞质中的各种功能等. 阐明这些问题不仅会加深对遗传和进化过程的理解,而且将给对真核基因组遗传及表观遗传调控研究带来新的启示,给非编码RNA的生物技术及生物医学应用奠定更加坚实的基础.

参考文献

- 1 Cech T R. The RNA worlds in context. *Cold Spring Harbor Perspectives Biol*, 2012, 4: a006742
- 2 Lee J T. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. *Science*, 2012, 338: 1435–1439
- 3 Castel S E, Martienssen R A. RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. *Nat Rev Genet*, 2013, 14: 100–112
- 4 Ulitsky I, Bartel D P. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. *Cell*, 2013, 154: 26–46
- 5 Hu S, Wu J, Chen L, et al. Signals from noncoding RNAs: unconventional roles for conventional pol III transcripts. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44: 1847–1851
- 6 Gottesman S, Storz G. RNA reflections: converging on Hfq. *RNA*, 2015, 21: 511–512
- 7 Meng L F, Chen L, Li Z Y, et al. Environmental RNA interference in animals. *Sci Bull*, 2013, 58: 4418–4425
- 8 Fu X D. Non-coding RNA: a new frontier in regulatory biology. *Natl Sci Rev*, 2014, 1: 190–204
- 9 Wutz A. Gene silencing in X-chromosome inactivation: advances in understanding facultative heterochromatin formation. *Nat Rev Genet*, 2011, 12: 542–553
- 10 Rinn J L, Kertesz M, Wang J K, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human *HOX* loci by noncoding RNAs. *Cell*, 2007, 129: 1311–1323
- 11 Kwek K Y, Murphy S, Furger A, et al. U1 snRNA associates with TFIIF and regulates transcriptional initiation. *Nat Struct Biol*, 2002, 9: 800–805
- 12 Yang Z, Zhu Q, Luo K, et al. The 7SK small nuclear RNA inhibits the CDK9/cyclin T1 kinase to control transcription. *Nature*, 2001, 414: 317–322
- 13 Nguyen V T, Kiss T, Michels A A, et al. 7SK small nuclear RNA binds to and inhibits the activity of CDK9/cyclin T complexes. *Nature*, 2001, 414: 322–325
- 14 Ji X, Zhou Y, Pandit S, et al. SR proteins collaborate with 7SK and promoter-associated nascent RNA to release paused polymerase. *Cell*, 2013, 153: 855–868
- 15 Názer E, Lei E P. Modulation of chromatin modifying complexes by noncoding RNAs *in trans*. *Curr Opin Genet Dev*, 2014, 25: 68–73
- 16 Maamar H, Cabili M N, Rinn J, et al. linc-HOXA1 is a noncoding RNA that represses Hoxa1 transcription *in cis*. *Genes Dev*, 2013, 27: 1260–1271
- 17 Nagano T, Mitchell J A, Sanz L A, et al. The air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. *Science*, 2008, 322: 1717–1720
- 18 Lai F, Orom U A, Cesaroni M, et al. Activating RNAs associate with mediator to enhance chromatin architecture and transcription. *Nature*, 2013, 494: 497–501
- 19 Sanger H L, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73: 3852–3856
- 20 Kos A, Dijkema R, Arnberg A C, et al. The hepatitis delta (δ) virus possesses a circular RNA. *Nature*, 1986, 323: 558–560
- 21 Hsu M T, Coca-Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells. *Nature*, 1979, 280: 339–340
- 22 Arnberg A C, Van Ommen G J B, Grivell L A, et al. Some yeast mitochondrial RNAs are circular. *Cell*, 1980, 19: 313–319
- 23 Nigro J M, Cho K R, Fearon E R, et al. Scrambled exons. *Cell*, 1991, 64: 607–613
- 24 Salzman J, Gawad C, Wang P L, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS ONE*, 2012, 7: e30733
- 25 Jeck W R, Sorrentino J A, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA*, 2013, 19: 141–157
- 26 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 2013, 495: 333–338
- 27 Lu T, Cui L, Zhou Y, et al. Transcriptome-wide investigation of circular RNAs in rice. *RNA*, 2015, 21: 2076–2087
- 28 Salzman J, Chen R E, Olsen M N, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003777
- 29 Memczak S, Papavasileiou P, Peters O, et al. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in human blood. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0141214
- 30 Capel B, Swain A, Nicolis S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell*, 1993, 73: 1019–1030
- 31 Guo J U, Agarwal V, Guo H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol*, 2014, 15: 409
- 32 Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, 495: 384–388
- 33 Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22: 256–264
- 34 Hu S, Wang X, Shan G. Insertion of an Alu element in a lincRNA leads to primate-specific modulation of alternative splicing. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23: 1011–1019

- 35 Luco R F. Retrotransposons jump into alternative-splicing regulation via a long noncoding RNA. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23: 952–954
- 36 Batzer M A, Deininger P L. Alu repeats and human genomic diversity. *Nat Rev Genet*, 2002, 3: 370–379
- 37 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: 843–854
- 38 Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*, 1993, 75: 855–862
- 39 Fire A, Xu S Q, Montgomery M K, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998, 391: 806–811
- 40 Tabara H, Grishok A, Mello C C. RNAi in *C. elegans*: soaking in the genome sequence. *Science*, 1998, 282: 430–431
- 41 Timmons L, Fire A. Specific interference by ingested dsRNA. *Nature*, 1998, 395: 854–854
- 42 Liu H, Wang X, Wang H D, et al. *Escherichia coli* noncoding RNAs can affect gene expression and physiology of *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun*, 2012, 3: 1073
- 43 Waqas A, Shan G. Uptake and reaction of *C. elegans* to environmental RNAs. Leitão A.L., Enguita F.J., eds. Non-coding RNAs and Inter-kingdom Communication. Cham: Springer International Publishing Switzerland, 2016. 117–124
- 44 Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science*, 1990, 249: 505–510
- 45 Ellington A D, Szostak J W. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature*, 1990, 346: 818–822
- 46 Chen L, Rashid F, Shah A, et al. The isolation of an RNA aptamer targeting to p53 protein with single amino acid mutation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 10002–10007
- 47 Zhou J, Rossi J. Aptamers as targeted therapeutics: Current potential and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, in press, doi: 10.1038/nrd.2016.199
- 48 Huang C, Wang X, Liu X, et al. RNAi pathway participates in chromosome segregation in mammalian cells. *Cell Discov*, 2015, 1: 15029
- 49 Yang F, Zhang H, Mei Y, et al. Reciprocal regulation of HIF-1 α and lincRNA-p21 modulates the warburg effect. *Mol Cell*, 2014, 53: 88–100
- 50 Guang S, Bochner A F, Burkhardt K B, et al. Small regulatory RNAs inhibit RNA polymerase II during the elongation phase of transcription. *Nature*, 2010, 465: 1097–1101
- 51 Gu S G, Pak J, Guang S, et al. Amplification of siRNA in *Caenorhabditis elegans* generates a transgenerational sequence-targeted histone H3 lysine 9 methylation footprint. *Nat Genet*, 2012, 44: 157–164
- 52 Holloch D, Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet*, 2015, 16: 71–84
- 53 Mao H, Zhu C, Zong D, et al. The Nrde pathway mediates small-RNA-directed histone H3 Lysine 27 trimethylation in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Biol*, 2015, 25: 2398–2403
- 54 Xing Y H, Bai Z, Liu C X, et al. Research progress of long noncoding RNA in China. *IUBMB Life*, 2016, 68: 887–893
- 55 Chen J, Xue Y. Emerging roles of non-coding RNAs in epigenetic regulation. *Sci China Life Sci*, 2016, 59: 227–235
- 56 Quinn J J, Chang H Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 2015, 17: 47–62
- 57 Zhang Y, Xie S J, Xu H, et al. CLIP: viewing the RNA world from an RNA-protein interactome perspective. *Sci China Life Sci*, 2015, 58: 75–88
- 58 Ku H Y, Lin H. PIWI proteins and their interactors in piRNA biogenesis, germline development and gene expression. *Natl Sci Rev*, 2014, 1: 205–218
- 59 Davidovich C, Cech T R. The recruitment of chromatin modifiers by long noncoding RNAs: lessons from PRC2. *RNA*, 2015, 21: 2007–2022
- 60 Rashid F, Shah A, Shan G. Long non-coding RNAs in the cytoplasm. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14: 73–80
- 61 Yu B, Shan G. Functions of long noncoding RNAs in the nucleus. *Nucleus*, 2016, 7: 155–166
- 62 Chen L, Huang C, Wang X, et al. Circular RNAs in eukaryotic cells. *Curr Genomics*, 2015, 16: 312–318
- 63 Hu S, Shan G. LncRNAs in stem cells. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 2681925
- 64 Huang C, Shan G. What happens at or after transcription: insights into circRNA biogenesis and function. *Transcription*, 2015, 6: 61–64
- 65 Chen L, Shan G. Circular RNAs remain peculiarly unclear in biogenesis and function. *Sci China Life Sci*, 2015, 58: 616–618

Functions and functional mechanisms of noncoding RNAs

CHEN Liang & SHAN Ge

School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

Eukaryotic genomes are pervasively transcribed, which results in the production of large amounts of noncoding RNAs without the ability to serve as template for protein translation. These noncoding RNAs can be divided arbitrarily into long noncoding RNAs and small noncoding RNAs, and both classes have vital regulatory roles in cells. Noncoding RNAs can also be harnessed as biotechnological tools and are suitable for utilization in biomedical applications. We summarize some of the discoveries of the functions and functional mechanisms of noncoding RNAs in critical life events, such as gene expression in animal cells, and provide a brief introduction to noncoding RNA-related biotechnologies and biomedicines.

long noncoding RNA, exon-intron circular RNAs, 5S-OT, small noncoding RNAs, gene expression

doi: [10.1360/N052016-00339](https://doi.org/10.1360/N052016-00339)