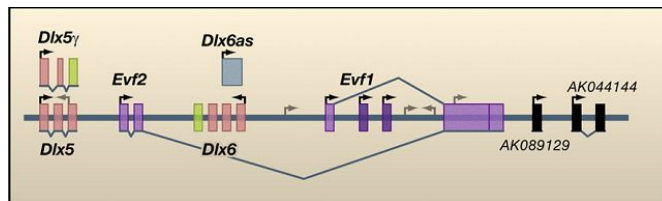


## Long Noncoding RNA 简介

人类基因组测序完成后的分析结果表明，编码蛋白质 (protein-coding) 的 DNA 只占人类基因组全部 DNA 的极少一部分，而绝大部分是不编码蛋白质的 DNA，这部分 DNA 曾经一度被人们认为是“垃圾 DNA”。近年来研究表明，很多所谓的垃圾 DNA 也有转录产物 (RNA)，很多这种 RNA 并不仅仅是所谓的“转录噪声 (transcriptional noise)”，重要的是很多这些 RNA 虽然不直接参与基因编码和蛋白质合成，但是在基因转录后调控、剪切和修饰具有十分重要的功能，在很多生命活动中均起着举足轻重的作用，和疾病的发生、发展、诊断和治疗有密切的关系，迅速成为当今分子生物学最热门的前沿研究领域之一。

近年来关于非编码 RNA 的研究取得了不少成果，但大部分研究都集中在小 RNA，关于小 RNA 的研究结果也屡屡被评选为世界科技获世界医学突破性进展。然而，对于长非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 的研究相对来说还很少，属于目前研究最不清楚的转录产物之一。lncRNA 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子的总称。lncRNA 的表达水平相对于编码蛋白的基因一般比较低，说明 lncRNA 可能主要起调控作用。根据 lncRNA 在基因组上的位置，一个 lncRNA 可以归于以下五类中的一种或五种：(1) sense (2) antisense (3) bidirectional (4) intronic (5) intergenic，如下图所示：

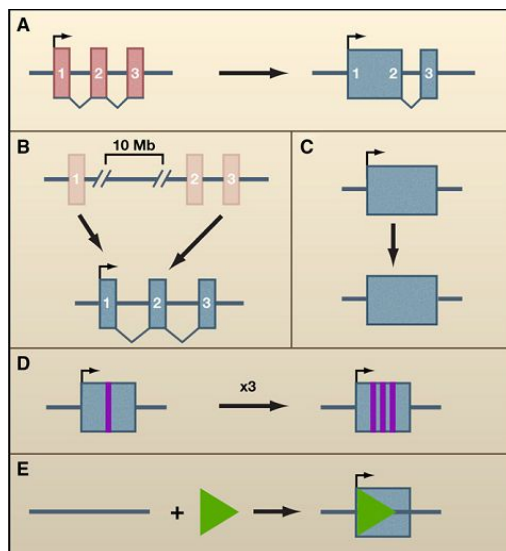


### Pervasive Transcription from the Dlx5/6 Locus

在基因组上，一般 lncRNA 附近会有编码蛋白基因，即使是 intergenic (基因间) lncRNA，也大概有一半左右位于编码蛋白基因 10kb 范围内。

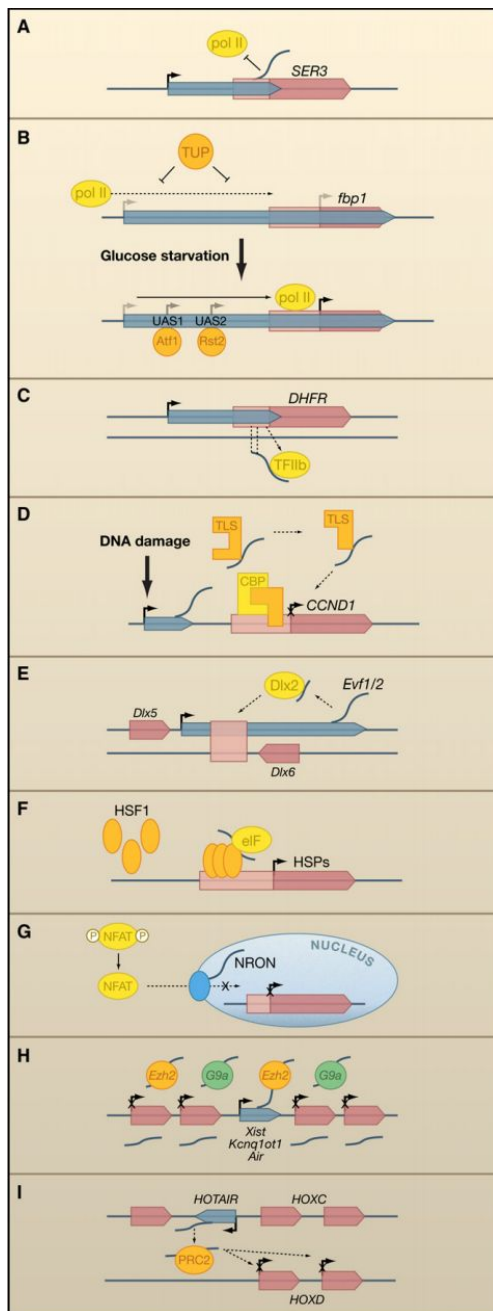
最初，人们普遍认为 lncRNA 仅仅是基因的“转录噪声 (transcriptional noise)”，然后近年来越来越多具有功能的非编码 RNA 被发现，当然，也有一些非编码 RNA 确实是转录噪声。判断一个 lncRNA 是否是转录噪声，一个简单的方法就是调查该 lncRNA 的表达谱，如果一个 lncRNA 没有功能，是转录噪声，那么该 lncRNA 的表达没有组织差异，在同一种组织的不同发育阶段也没有差异。另一个办法是调查该 lncRNA 序列的变异情况，如果一个 lncRNA 没有功能，则其核苷酸替换将没有自然选择的压力，将表现为“中性”。

目前已知的 lncRNA 起源主要有五种，如下图所示：



### Possible Origins of lncRNAs

和蛋白质一样，lncRNA 表达广泛，在很多组织中都有表达，但目前的研究表明，大多数 lncRNA 在大脑中都有表达。另外，lncRNA 的亚细胞位置上也呈多样化，在细胞核、细胞质和细胞器均有分布，甚至某些 lncRNA 具有独特的亚细胞位置，有可能是全新的亚细胞构成。目前已经报道的 lncRNA 功能也多种多样，但主要体现在调控功能上，lncRNA 可以通过各种方式来调控基因表达和表观遗传，lncRNA 可以直接结合 DNA，可以结合基因的 promoter 区域影响其转录，还可以结合蛋白质，比如转录因子，从而影响基因转录，另外，lncRNA 自身还可以嵌入基因的 promoter 区域影响基因转录。总之，lncRNA 影响转录调控的方式十分多样化和复杂，常见方式如下图示：



### Mechanisms of lncRNA Function in Transcriptional Regulation

虽然研究甚少，但是人们逐渐认识到 lncRNA 具有重要的功能，因此，和 lncRNA 有关的异常和疾病关系密切，将成为理解疾病、寻找疾病分子标记物、药物靶点的新的研究方向。

我们有理由相信，随着对 lncRNA 研究的深入，更多关于 lncRNA 的秘密将被揭开。总结起来，当前 lncRNA 的研究重点主要有：

1、lncRNA 的分类。目前定义 lncRNA 仅仅是靠非编码 RNA 的长度 (>200bp)，这种定义显然十分粗糙。目前研究表明 lncRNA 功能繁多，多种多样，因此，准确的对 lncRNA 进行分类对于理解 lncRNA 具有重要意义。

2、lncRNA 的识别和鉴定。人类基因组有多少 lncRNA？他们都在什么位置？序列为什么？这些问题的解答是我们深入研究 lncRNA 的基础。

3、lncRNA 和其他生物元素的相互作用的系统生物学研究。任何事物都不是孤立的，lncRNA 也一样，其发挥作用，一定会和其他生物元素相互作用，比如蛋白质，比如 DNA，比如 microRNA。这些分子之间如何协调作用也将是研究的重点。

4、lncRNA 在重大疾病发生发展中的作用，lncRNA 作为疾病分子标记物和药物靶点的潜力研究。