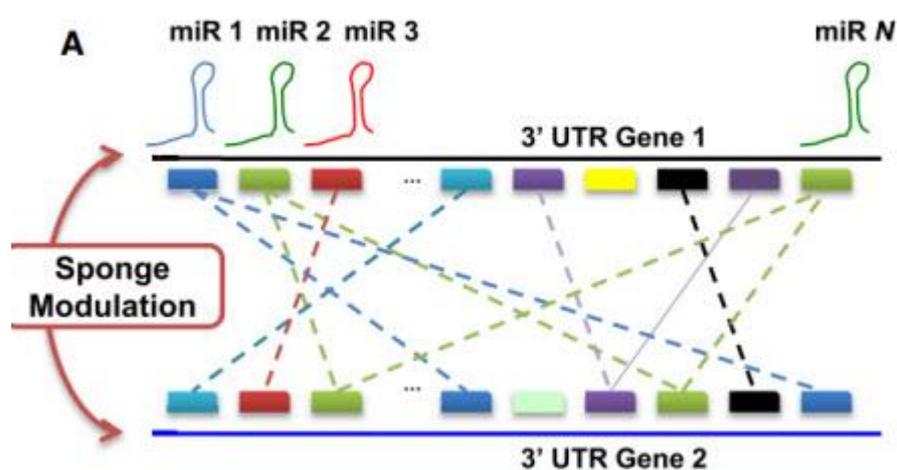


竞争性内源 RNA (ceRNA) 是近几年来备受学术界关注的对象, 它代表了一种全新的基因表达调控模式, 相比 miRNA 调控网络, ceRNA 调控网络更为精细和复杂, 涉及更多的 RNA 分子, 包括 mRNA、编码基因的假基因、长链非编码 RNA 和 miRNA 等, 它为科研工作者提供一个全新的视角进行转录组研究, 有助于更全面、深入地解释一些生物学现象。

Duang 的一声, 2015 年 4 月份在国际顶尖学术期刊 CELL 上又重磅推出题为 “The BRAF Pseudogene Functions as a Competitive Endogenous RNA and Induces Lymphoma In Vivo” 一文, 该文作者 Pier Paolo Pandolfi 等通过研究发现 Braf 假基因可作为原癌基因 Braf 的 ceRNA, 其过表达可在体内诱导淋巴瘤的产生。今天小编就为大家介绍一下目前在科研领域炙手可热的新星----CeRNA 分子及其调控网络。



### 何为竞争性内源 RNA?

早在 2011 年,同样是在 CELL 上, Pier Paolo Pandolfi 等发表了具有里程碑意义的一文 “A ceRNA Hypothesis: The Rosseta Stone of a hidden RNA language?” ,作者第一次提出了 “ceRNA 假说”, 认为 ceRNA 转录组中各 RNA 分子相互作用的一门 “新语言”, 该假说的理论核心为:细胞内存在竞争性内源 RNA(Competitive endogenous RNA, ceRNA),

这些 ceRNA 分子 (mRNA, lncRNA、假基因等) 能够通过 miRNA 应答元件 (MicroRNA Response Element, MRE) 竞争结合相同的 miRNA 以达到调节彼此表达水平。该假说的提出, 开启了一扇转录组研究的新大门。

### ceRNA 作用原理?

图 1: miRNA, ceRNA 调控示意图

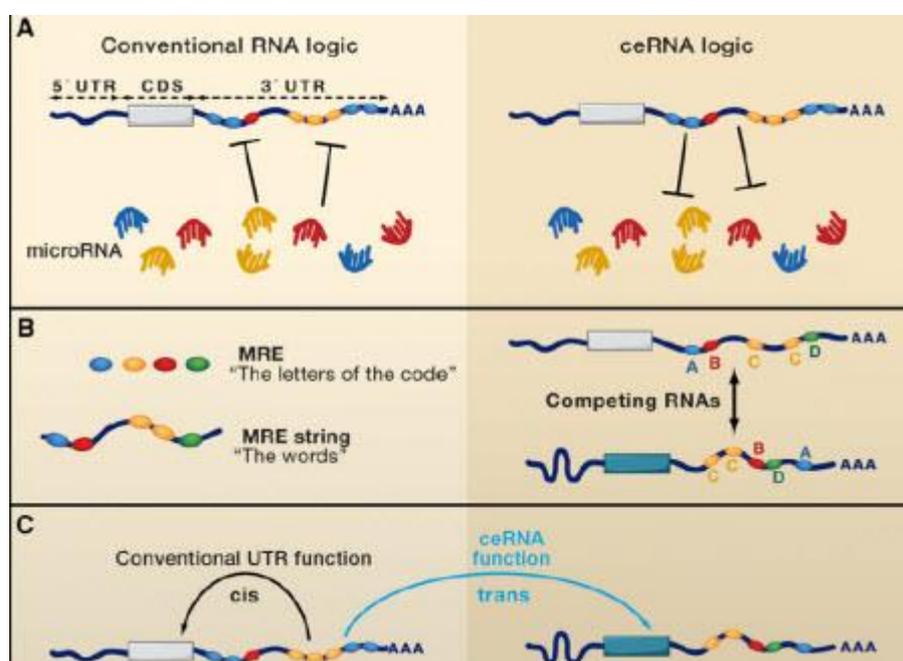


图 1: miRNA, ceRNA 调控示意图

在介绍 ceRNA 作用原理之前, 我们先来回顾一下细胞中非常重要的一类非编码 RNA——miRNA 的调控机制。miRNA 是细胞内长度约为 22bp 的非编码小 RNA, 其在细胞内发挥着非常重要的调控作用。关于 miRNA 的调控机制目前已经研究的较为成熟, 调控机制如图 1 左侧示意图 (conventional RNA logic) : 在编码基因的转录本上 (mRNA) 存在多种 miRNA 的应答元件 MRE, miRNA 可通过 MRE 与 mRNA 结合, 导致 mRNA 降

解或者抑制其翻译，所以说，miRNA 在细胞内的调控功能主要是以负调控方式来调节基因的表达水平。

根据 Pier Paolo Pandolfi 教授的 ceRNA 假说 (如图 1 右侧示意图)，细胞内除 mRNA 之外，还存在另外一些 RNA 分子，比如长链非编码 RNA (lncRNA) 也存在 miRNA 应答元件 (MRE)，当 lncRNA 与 mRNA 存在相同的 MRE 时，他们之间构成了竞争相同种类 miRNA 的关系，换句话说，细胞内 lncRNA 表达水平的高低，直接影响了可被相应 mRNA 结合的 miRNA 数量的多少，也就是说，lncRNA 通过 MRE 这个桥梁，间接地调控了 mRNA 的表达水平，从而调控细胞功能。

### ceRNA 有何特点？

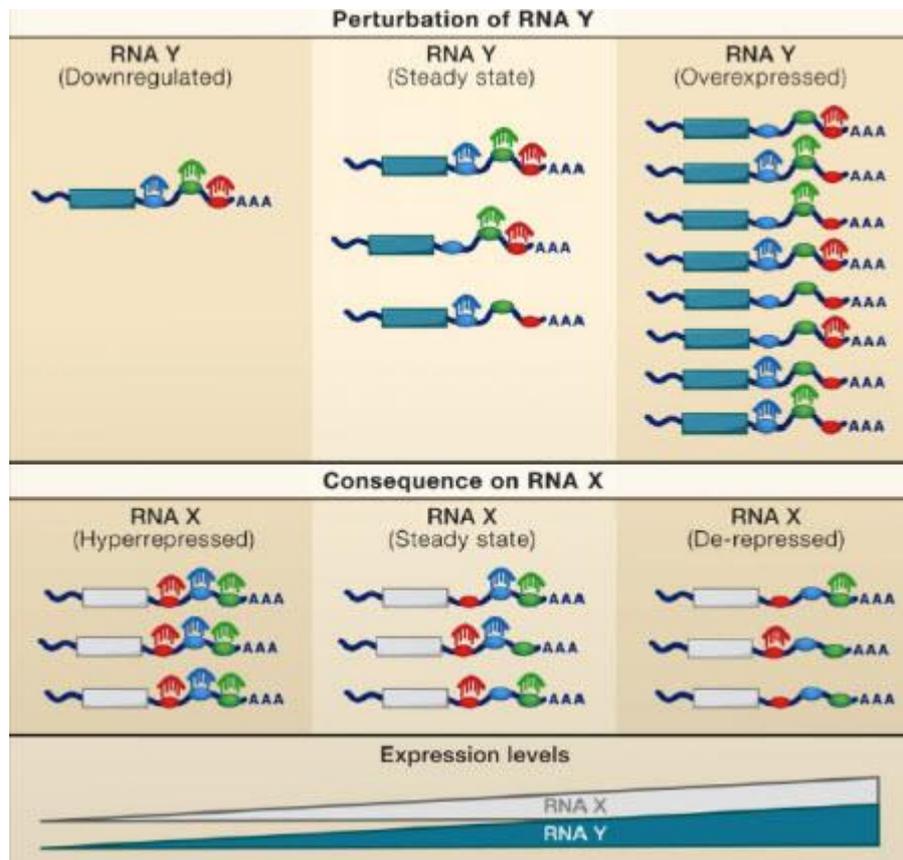


图 2: ceRNA 表达水平的关系

关于 ceRNA 的特点，小编仅用一张图来说明，相信大家就会非常清楚。如图 2 所示，假设 RNA X 与 Y 是一对 ceRNA 分子，X 和 Y 转录本上有三种 MRE，细胞内可被利用的 miRNA 有三种，共 12 个 miRNA 分子，在细胞稳态下，X 和 Y 分别结合 6 个 miRNA，我们分别来分析下 Y 基因发生高表达、低表达两种情况下，对 X 基因表达有何影响：1) 当 Y 发生高表达时，细胞内 Y 转录本升高，它会竞争结合更多的 miRNA 分子（图示 9 个），而仅剩 3 个 miRNA 与 X 结合，前面小编给大家介绍过，miRNA 对靶基因表达水平起负调控作用，此时相当于 Y 基因高表达后，削弱了 miRNA 对 X 表达的抑制，因此导致 X 随着 Y 表达水平升高而升高；2) 当 Y 发生低表达时，细胞内转录本数量减少，它仅结合少量的 miRNA（图示为 3 个），而剩余的 9 个 miRNA 与 X 结合，在此情况下，Y 表达水平下调，使更多的 miRNA 来抑制 X 的表达，所以，X 随着 Y 表达水平降低而降低。因此，通过分析可知，ceRNA 之间的表达水平变化趋势是一致的。

根据 ceRNA 的概念和作用机制，不难总结出 ceRNA 的特点：

- a) ceRNA 存在相同的 miRNA 结合位点
- b) ceRNA 都受 miRNA 调控
- c) ceRNA 之间存在相互调控关系，且表达水平变化趋势一致

### **ceRNA 研究意义？**

ceRNA 是除 miRNA 调控网络之外的另一个涉及基因种类更多，调控网络更庞大 RNA 分子间调控模式。有助于从更深层面上挖掘基因功能和调控机制，便于更深入全面地了解很多生物学现象，比如 ceRNA 在生理/病理条件下发挥了非常重要的角色，有助于细胞发育、疾病的分子机理等很多重要的生物学现象进行深入、全面地解析。

eg. 已有多项研究发现, 关键抑癌基因 PTEN 受 ceRNA (如 PTEN 假基因、VAPA, BCL11B 等) 的调控发生低表达, 导致脑胶质瘤、甲状腺癌、黑色素瘤的发生。

## ceRNA 研究思路

自 ceRNA 假说提出之后, 越来越多的科研工作者开始意识到该调控网络在生物学功能中的重要性。ceRNA 继 miRNA 调控网络之后, 开辟了转录组研究的另一个新领域, 越来越多关于 ceRNA 研究的 paper 出现在 Nature、Science、Cell 等顶级学术期刊上, 研究内容涉及多个领域, 如胚胎干细胞发育、病毒与宿主互作、癌症发生和发展等。小编通过对若干 ceRNA 典型 paper 的研读, 总结了一套 ceRNA 研究的大体思路, 如下图:

