

RNAa: 一种新型的反标准 ncRNA 调控基因表达模式

张立堂¹ 王毅刚¹ 刘新垣^{1,2*}

(¹浙江理工大学生命科学院, 新元医学与生物技术研究所, 杭州 310018; ²中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 RNA 激活(RNA activation, RNAa)是目前最新发现的一种反标准非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)调控模式, 它由双链 RNA(double-stranded RNA, dsRNA)分子介导, 在转录水平激活目的基因表达。有别于传统的 RNA 调控方式, RNAa 调控中既存在 dsRNA 与靶基因间的空间偶合作用, 又具有 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)样的序列互补依赖性, 在保持较高特异性的前提下, 能够人为地选择多个靶位点实现目的基因激活。RNAa 靶向于基因启动子的非 CpG 岛及 Alu 区, 并受组蛋白 H3 的甲基化及乙酰化状态影响, 和 RNAi 的沉默效果相比, RNAa 的激活作用更为持久, 为肿瘤、代谢及遗传性疾病的治疗提供了一个新的方法。现就 RNAa 的发现、作用机制以及应用前景进行了综述, 并比较了 RNAa 与传统 ncRNA 调控的联系与区别。

关键词 RNA 激活; 反标准调控; 非编码 RNA

在基因表达调控模式的早期研究中, 蛋白质以其空间构象的复杂性和结构的相对稳定性成为研究的主要对象。而 RNA 由于容易降解、存活时间短暂, 因此一直为研究人员所忽视。然而, 越来越多的研究显示 RNA 在多种调控中扮演着重要的角色, 尤其以非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNA)最有探讨价值。最近的研究表明, ncRNA 在胚胎发育、细胞或组织分化及癌症发生过程中均具有一定的调控作用^[1]。而小干扰 RNA(small interference RNA, siRNA)由于能够高效、特异的沉默目的基因, 从而成为 ncRNA 调控基因表达的典型代表。自首次提出 RNAi 概念以来, 根据美国 NCBI 数据库统计, 有超过 9 500 篇文章讨论并分析了 RNAi 的作用机制及应用, 使其成为目前最为热门的研究课题之一。然而, RNA 的调控方式并不局限于干扰作用, 目前的研究证实, 小分子 RNA 也能够激活目的基因表达 Kuwabara 等^[2]发现, 神经干细胞中分离出来的双链 RNA(double-stranded RNA, dsRNA)能够诱使含有序列 NRSE/RE1 的基因表达, 促使神经干细胞发生分化。而 Jopling 等^[3]的实验中, 肝特异性的微小 RNA(microRNA, miRNA)靶向病毒基因组 5' 端非编码区, 显著地增强了病毒的扩增能力。之后, Li 等^[4]利用 21 bp 的 dsRNA 靶向 E-钙黏素(E-cadherin)也实现了目的基因的表达上调。这些发现显然有悖于对 RNA 调控方式的传统认识, 同样长度的 dsRNA 使基因表达由沉默逆转为激活, 而其激活机制和先前所发现的 RNA 上

调蛋白质表达方式也有所不同, 在保证以空间结构为基础的配体/受体样诱导契合的同时, 可以凭借序列互补性针对基因启动子区人为设计多个位点而达到同一激活效果, 有学者将该现象称为反标准 ncRNA 调控。RNA 激活(RNA activation, RNAa)的发现丰富了人们对 ncRNA 调节功能的了解, 其独有的生物学特性倍受研究人员的青睐。作为一种新发现的 ncRNA 调控模式, RNAa 已初步应用于肿瘤的治疗中, 并表现出较好的治疗效果。本文就 RNAa 的发现、作用机制、应用前景及其与传统 ncRNA 调控模式的联系和区别进行了相关综述。

1 RNAa 的发现及机制

早在 1969 年, Britten 等^[5]即发现基因组非编码区转录出的 RNA 能够激活一大类基因的表达, 他将这些 RNA 称为激活 RNA(activator RNAs), 认为基因表达的激活依赖于碱基对之间的互补。然而, RNA 识别 DNA 只是激活的前提, 真正起到激活作用的是它结合的各种蛋白质。而这些蛋白质又具有细胞差异性, 可能在某些细胞内表达并具有活性, 在另外一些细胞内则不表达或者没有活性。这种差异性使得设

收稿日期: 2008-01-07 接受日期: 2008-03-13

国家重点基础研究发展规划(973 计划)(No.2004CB518804), 浙江省科技支撑与引导计划面上项目(No.2007C33027)资助

*通讯作者。Tel: 0571-86843186, Fax: 0571-86843185, E-mail: xylu@sibs.ac.cn

计具有普遍性激活效果的 RNA 分子非常困难, 每次只能针对某一种细胞, 难以广泛应用。因此, Britten 等的发现一直没有引起广泛的注意。

Li 等^[4]在应用 siRNA 靶向 E-钙黏素基因启动子区时意外发现, 目的基因没有发生预期的表达沉默, 反而出现了大于 2 倍的表达上调, 这种上调作用出现在 PC-3、MCF-7、HeLa、J82、LNCaP、T24 等肿瘤细胞及 HEK293 正常细胞中。Li 等还发现针对 E-钙黏素基因启动子进行测试的几种 dsRNA 分子 dsEcad-215、dsEcad-215-G5、dsEcad-215-G3 及对照 siRNA 转染 PC3 细胞后, 只有 dsEcad-215 和 dsEcad-215-G3 实现了 E-钙黏素 4 倍左右的表达上调, 实验结果证实该激活过程具有较强的序列依赖性, 而反义核酸链 5' 端的保守程度直接决定了激活与否。Janowski 等^[6]也发现, 一对碱基的改变即可使孕酮受体 (progesterone receptor, PR) 基因的靶向效应因子 PR11 失去激活作用, 进一步证实了用于激活的 dsRNA 具有较高的特异性。RNAa 的发现颠覆了人们以往对 ncRNA 的认识, 发现 RNA 的激活既具有序列特异性和靶向性, 还能够人为设计。并且, 由于 RNAa 存在于多种细胞内, 有人推测 RNAa 极有可能是生物进化过程中遗留下来的一种保守机制。

就作用方式而言, RNAa 有着许多独特的表征: ① RNAa 的特异性依赖于 dsRNA 的长度, 其功能长度不超过 30 bp, 目前用于激活的 dsRNA 均为 21 bp。② RNAa 具有靶位点依赖性。Ting 等^[7]靶向 E-钙黏素启动子 CpG 岛区, 设计 dsEcad-60、dsEcad-75、dsEcad-185 成功地实现目的基因沉默, 而 Li 等^[4]避开启动子 CpG 岛及 Alu 序列, 设计 dsEcad-215 则实现

了 E-钙黏素的大幅上调。③ dsRNA 序列内部不同区域对 RNAa 的作用也不完全相同, 和中部及 3' 端相比, 5' 端起着决定性作用。Li 等^[4]的实验中反义核酸链 5' 端替换掉 5 个碱基对后, E-钙黏素和 P21 的激活作用完全丧失, 而 3' 端和中部替换掉同样数目的碱基对后则无影响。④ 21 bp dsRNA 的活化依赖核酸酶 Ago2。Li 等^[4]针对 Ago 家族设计 siRN (siAgo1~siAgo4) 进行检测时发现: Ago1、Ago3、Ago4 沉默后, dsP21-322 依然能够上调 P21 的表达, 激活作用维持在原水平的 60%~70%。而 Ago2 沉默后, dsP21-322 的激活效果则完全消失, 证实 Ago2 在 dsRNA 的激活中起到决定性的作用。然而, Ago2 在该过程中并没有发挥它在 RNAi 中的作用, dsRNA 突变实验证实, 在 RNAa 中它没有参与目的基因的切除, 推测 Ago2 将 dsRNA 切割加工成具有活性的单链 RNA 后由其行使功能, 但是不能确定单链 RNA 是以互补方式激活基因, 还是结合未知效应因子共同启动基因表达。随后, Janowski 等^[6]发现 PR11 能够和 PR8 及 PR12 竞争同一位点而诱发不同的表达效果, 也就是说单纯的互补识别并不足以诱发激活, 还需要 dsRNA 与基因间的相互作用, PR11 通过改变启动子区结合蛋白的组成和空间定位, 将干扰逆转为激活 (图 1)。⑤ 组蛋白 H3 残基赖氨酸-9 (H3K9) 的去甲基化状态与 RNAa 密切相关。Li 等^[4]发现 HeLa 细胞中只有加入去甲基化试剂 5-氮杂胞苷后才能启动 RNAa, 不过实验中并未发现 H3 残基赖氨酸-4 (H3K4) 的去甲基化状态与 E-钙黏素的表达上调存在对应关系。这与 Janowski 等^[6]的结果不尽相同, MCF7 细胞中加入 5'-脱氧 5'-甲硫基腺苷酸后, 转染 PR11 时并不发生预期的表达

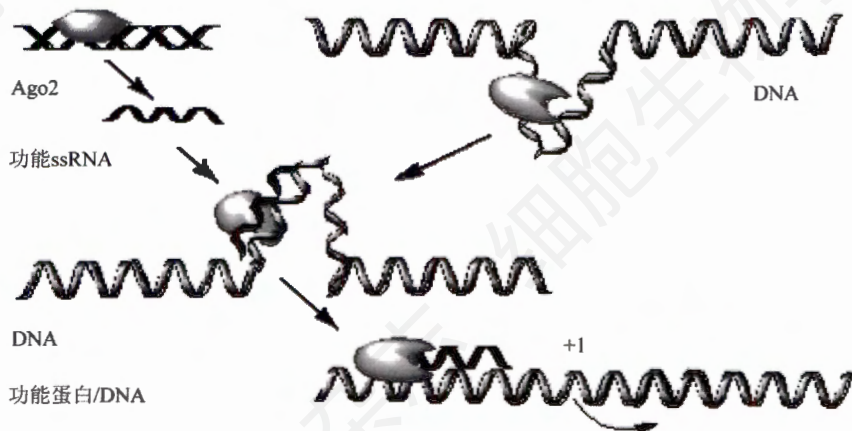


图1 RNAa作用机制

RNAa 作用过程中同时存在序列互补和空间偶合。Ago2 将 21 bp 的 ncRNA 加工成单链分子, 单链分子结合 DNA 后, 改变结合蛋白的空间构象, 诱导转录的起始^[4,6]。

激活。5'-脱氧 5'-甲巯基腺苷酸是一种典型的甲基化转移酶抑制剂,它维持了 H3K4 的去甲基化状态。事实上,不加入抑制剂,直接应用 PR11 激活后做染色质免疫共沉淀(chromatin immunoprecipitation assay, ChIP)分析发现, H3K4 的二甲基化及三甲基化水平提高了 5 倍以上。PR 的表达没有因为 H3K4 的甲基化发生沉默,反而表现为表达水平的全面上调,提示 RNAa 在不同细胞内的调控方式并不完全一致,在保持激活的普遍性下具有一定的个体差异。⑥ H3K9 和 H3 残基赖氨酸-14 (H3K14)的去乙酰化程度也和 RNAa 直接相关,加入去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A 后, PR11 的激活作用几乎完全消失。

在作用过程中, RNAa 和 RNAi 表现出很多相似之处①它们的效应分子长度相近。②激活或者沉默过程均依赖 Ago2。③ dsRNA 5' 端在识别过程中起决定作用。④特异性高,能够人为设计。但是,目前的实验结果显示, RNAa 和 RNAi 是两种截然不同的调控机制。无论是基因 DNA 上靶位点的选取,还是 ncRNA 与基因的结合方式,都存在着很大的差异(表 1)。

2 与传统 ncRNA 调控的联系与区别

行使 RNA 激活的效应分子为 21 bp 的 ncRNA,在调控方式上具有 ncRNA 家族的一些典型特征,如微调基因表达、负反馈相关性。不过区别于传统的 ncRNA 调控, dsRNA 在与受调控基因的结合方式上表现出许多独有的特性,充分体现了 RNAa 与传统 ncRNA 的联系和区别。

对基因表达具有调节功能的 ncRNA 种类繁多,包括: siRNA、miRNA、riboswitches/ribo regulators、反义 RNA (antisense RNA)、expressed pseudogenes

等,这些 ncRNA 对目的基因的调控方式不尽相同。Mattick 等^[8]认为, ncRNA 与 DNA/RNA 既可以通过数字化方式(digital function)结合,也可以通过相似化方式(analog function)结合,或者两者兼而有之。数字化是指 ncRNA 通过核酸序列互补直接结合 DNA/RNA;相似化则指 ncRNA 利用特定的空间结构结合功能蛋白,之后由复合物调控转录或行使催化功能(图 2)。目前的研究显示, RNAa 调控就是这两种方式共同作用的过程。

2.1 形成 ncRNA/蛋白质复合物

早期发现的 RNA 调控主要是通过偶合蛋白质来行使功能的。蛋白质依靠各种不同的保守模体(motif)识别 mRNA,这些模体包括: RNA 识别模体(RNA recognition motif, RRM)、KH 结构域、锌指结构(zinc finger)、RGG 框、DEAD/DEAH 框、pumilio/FBF(PUF)、双链 RNA 结合模体(double-stranded RNA binding motif, dsRBD)、富含精氨酸模体(arginine rich motif, ARM)、Piwi/argonaute/PAZ 等。与 mRNA 相比, ncRNA 的序列相对较短,其长度一般不会超过 500 nt^[13,14],空间复杂性也远远小于 mRNA,但这并不影响 ncRNA 与蛋白质的结合,作为一种独特的效应因子, ncRNA 以其高级结构为基础选择性地结合特异蛋白模体,形成 ncRNA-蛋白质复合物,在 mRNA 的转录、拼接、翻译中发挥重要作用。值得注意的是,值得注意的是,该结合方式并非“锁-钥匙”状的刚性契合,而是类似于蛋白质间的空间诱导^[15]。例如,长度超过 30 bp dsRNA 中,多聚肌苷胞苷酸(聚肌胞) poly(I)-poly(C) (polyinosinic acid: polycytidylic acid)形成棒状结构,特异地结合双链 RNA 依赖性蛋白激酶(protein kinase RNA-dependent, PKR)。PKR 一旦活化即触发干扰素 JAK/

表 1 RNAa 与 RNAi 的比较

调控模式	RNAa	RNAi
效应因子	dsRNA	siRNA/miRNA
功能长度	21 bp	21~23 bp/18~25 bp
作用方式	序列互补与空间诱导	序列互补方式
涉及蛋白质	Ago2, ?	Dicer, RISC (包含 Ago1~Ago4)
靶向位点	启动子非 CpG 岛及 Alu 序列	基因编码序列
影响因素	受控于组蛋白 H3 的甲基/乙酰化	反义链 5' 端核酸的磷酸化必须发生
关键位点	dsRNA 5' 端的完整性至关重要	决定于 dsRNA 5' 端,不对称识别
来源	目前主要是人工合成	外源合成;体内前体加工
启动子影响	甲基化变化不具有统计学意义	植物内甲基化,动物内尚未发现
作用效果	激活时间持久,可长达 13 天	基因沉默一般维持 5~7 天,最长 10 天
特异性	特异性高,可人为设计	特异性高,可人为设计

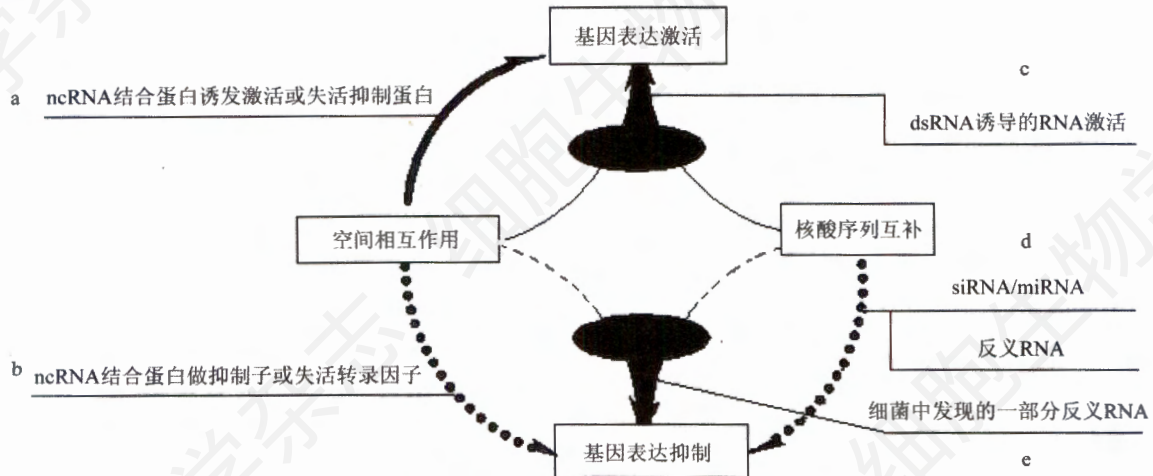


图2 ncRNA 调控基因表达模式

a: 结合激活蛋白或拮抗抑制蛋白进而激活基因表达; b: 结合蛋白作为抑制子或拮抗转录因子从而阻止基因转录; c: 通过空间诱导及序列互补激活靶基因。主要是诱发 RNA 激活的 dsRNA^[4,6]; d: 利用序列互补沉默目的基因。包括 siRNA、miRNA、反义 RNA^[9,10]; e: 通过空间诱导及序列互补沉默靶基因。一部分反义 RNA 按此方式进行调节^[11, 12]。

STAT 信号通路, 启动干扰素的活化程序, 产生一系列干扰素效应因子, 最终磷酸化转录因子 eIF-2 α , 导致细胞内蛋白质翻译的全面抑制^[16]。McNair 等^[17]在 δ 肝炎病毒(hepatitis delta virus, HDV)中发现一种环状单链 RNA(single strand RNA, ssRNA)。该 ssRNA 能够形成 dsRNA 样杆状结构, 随后偶合 PKR 及 2'-5' 寡聚腺苷酸合成酶(2'-5' oligoadenylate synthetase, 2'-5' OAS), 进而诱发机体的全面调控。除了三级结构外, RNA 的二级结构也具有蛋白质结合能力, Hartmann 等^[18]发现 103 bp 的单链小 RNA 分子和 dsRNA 一样, 能够利用 poly(I)-poly(C) 结合 2'-5' OAS, 该结合以二级结构为基础, 不涉及三级结构, 也不存在严格的序列互补作用。因此, 只要 dsRNA 的长度大于 30 bp^[19,20]或是 ssRNA 的长度足以形成 poly(I)-poly(C), 即可诱导一系列基因的级联表达而不表现出序列对应关系。

2.2 ncRNA-DNA/RNA 数字化识别

ncRNA 利用空间结构结合功能蛋白表现为间接调控, 而利用序列互补性结合 mRNA 则表现为直接调控。目前的研究显示, 以核酸序列互补性为基础的直接调控更多地体现在基因沉默上。典型地利用 RNA-DNA/RNA 结合方式进行调控的 ncRNA 包括: 反义 RNA、siRNA、miRNA。

目前, 人们对反义 RNA 的调控方式研究得较为深入。研究人员发现反义 RNA 能够结合 mRNA 的 5' 末端阻止帽子结构的生成^[9]; 结合前体 mRNA 内含子及外显子接头部位阻止拼接发生^[10]; 靶向 polyA 尾阻碍 mRNA 的成熟及胞浆转运; 结合 mRNA 的 SD 序

列或者编码起始区阻抑核糖体的结合^[11]。大量的实验证据表明, 反义 RNA 调控具有极高的序列特异性, 以靶标基因为参照可以设计多个效应分子。然而, 反义 RNA 的实际治疗效果并不十分理想, 转染效率不高和特异性较弱成为其应用的主要问题。此外, 为了达到理想的治疗效果, 反义 RNA 必须保持较高的稳定性及较长的胞内存活时间, 而反义 RNA 本身不具有这样的特性, 决定了它天然不适用于临床治疗。

最近, 人们发现了作用效果更为持久、特异性更为专一的 dsRNA 调控系统, 包括 siRNA 和 miRNA。行使沉默功能的 siRNA 和 miRNA 的长度均小于 30 bp, 研究表明 21~23 bp 的 siRNA, 18~25 bp 的 miRNA 在 RNAi 中发挥了核心作用^[21,22]。siRNA 和 miRNA 的活化依赖 III 型核糖核酸酶 Dicer, Dicer 将它们切割成 21~23 bp 长度的效应分子。随后, 新生成的 siRNA/miRNA 为 RNA 诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)识别并激活, 并在解螺旋酶的作用下无损伤地解螺旋形成 ssRNA。一旦 ssRNA 同目的 mRNA 配对形成 ssRNA/mRNA 复合物后, 细胞中的核酸酶 Argonaute2 即被活化, 并在复合物内部降解目的 mRNA^[23-25]。这种沉默效果是通过降解 mRNA 来实现的, 除了这种转录后的调控方式外, RNAi 还可以通过诱发基因启动子上 CpG 岛的甲基化来抑制目的基因的转录。RNAi 的基因沉默及转录阻断作用广泛地存在于拟南芥、矮牵牛、锥虫、斑马鱼, 乃至大鼠等真核生物中。生物体利用它来抵抗分子寄生虫, 防御病毒感染, 阻断转座子转座, 是生物进化

过程中一种保守的基因调控模式^[26]。在保证较高特异性的前提下, RNAi还具有显著的沉默效果,这也为肿瘤、传染性疾病以及其他一些分子疾病的治疗提供了一种新方法。最近我们课题组利用溶瘤腺病毒 ZD55 系统携带 XIAP-shRNA 和 TRAIL 协同治疗肝癌,在细胞实验和动物实验中都取得了很好的疗效。

2.3 空间诱导结合序列互补

事实上,许多 ncRNA 在基因表达的调控中既存在序列互补又存在空间诱导。细菌质粒 R1 上 *Sok* 反义 RNA 对翻译杀伤蛋白的 *hok* mRNA 的调控成为此类调控的典型代表,*hok* mRNA 的 5' 端存在一个 YUNR 模体(Y-嘧啶, R-嘌呤),该模体环内两个氢键弯曲形成 U 型结构,导致 RNA 磷酸骨架严重扭曲,原本位于核酸结构内部的三、四个亲水碱基暴露在外。*Sok* 反义 RNA 以序列互补为基础,在空间结构上实现快速识别,识别速度的二极反应常数高达 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ^[11]。除了 *hok/sok* 调控系统外,质粒 R483 上的 *pnd/pndB* 调控系统中也存在着反义 RNA 与 mRNA 间的相互作用。该作用依赖于 *pnd* mRNA 上一种名为 *tac* 的转录激活元件,它由 58 个核苷酸组成,研究显示,*tac* 的形成完全由 RNA 单独执行,蛋白质和 RNA 分子伴侣并不参与其中^[12]。*tac* 能够为 *pndB* 反义 RNA 特异地识别,形成反义 RNA-mRNA 复合物,进而激活 RNase III,迅速分解促核酸降解基因 *pnd* 的 mRNA。目前最新发现的 RNAa 调控也属于这一类型(图 2c),该调控过程中既存在 dsRNA 与目的基因间的核酸序列互补又存在空间诱导结合。不过区别于上述两种调控方式,ncRNA 与基因 DNA 间的诱导契合并不表现在结合速度的提高上,而是体现在转录激活的特异性启动上。在 Jawosky 等^[6]的研究中,用于激活的 PR11 能够和 PR8 及 PR12 竞争同一位点而诱发目的基因不同程度的表达水平上调,也就是说单纯的互补识别并不能完全满足激活需要,还需要 dsRNA 与 mRNA 间的相互作用,由于 PR11 改变了启动子区结合蛋白的组成和空间定位,使得转录迅速激活,目的基因的表达水平显著上升。

3 存在问题及前景展望

RNAa 是研究 RNAi 时偶然发现的。尽管 Li 等^[4]已经证实 RNAa 对肿瘤具有一定的杀灭效果,但是由于 RNAa 本身存在着许多问题,使其距离实际应用还有很长一段道路:①长度超过 30 bp 的 dsRNA 会诱发非靶免疫副作用。②筛选合适的靶位点困难。RNAa 将靶位点限定在基因启动子的特定区域,设计

好的 dsRNA 既要回避 CpG 岛及 *Alu* 序列,又必须保证 5' 端具有较高的保守性,同时对 A/U、G/C 的含量也有着严格要求。即便如此仍不能完全保证设计好的 dsRNA 具有预期的激活效果,通常需要设计几个 dsRNA 分子用于筛选。Janowski 等^[6]的实验中设计了 22 个 dsRNA 靶向 PR,发现只有 PR11 的激活效果最好。③可能存在非特异性激活作用。Janowski 等^[6]设计的 22 个 dsRNA 表现出不同的激活效果,提示基因的激活并不存在阈值,dsRNA 能够容忍一定数目的碱基错配,而依然诱导基因表达。④具有潜在的细胞毒性。用于激活的 dsRNA 和其他核酸分子一样,在临床应用上具有本身难以克服的缺陷。研究表明,dsRNA 能够不依赖 mRNA 影响细胞的生存状态,高浓度应用 dsRNA 时会改变整个细胞的基因表达谱^[27,28]。随后, Tschaharganeh 等^[29]研究发现,非靶向无意义 dsRNA 能够显著地降低细胞存活度、延缓有丝分裂、阻滞细胞运动,并使细胞的程序性凋亡大幅提升,细胞周期各时相维持时间发生适时改变。该过程不依赖干扰素,也不诱发免疫识别和应答。这提示 dsRNA 本身对细胞即具有一定的调控作用,在利用 dsRNA 激活或沉默基因表达时必须慎重加以考虑,以减少对细胞和机体的毒害。

RNAa 的发现丰富了人们对 RNA 调控方式的理解,并提供了检测某些蛋白质在生理或病理中作用的新手段。Janowski 等^[6]应用 PR 的激活分子 PR11 证实,PR 能够下调环氧酶 2 的表达而不影响雌激素受体水平。RNAa 激活的特异性和长效性也被应用于基因治疗中,在 PC-3 和 HeLa 细胞中, Li 等^[4]成功地实现抑癌基因 p21 12.5 倍和 10.1 倍的表达上调,并使 E-钙黏素的表达维持 13 天之久^[4],与 RNAi 5~7 天的作用时间相比, RNAa 显然更具有优越性。

此外,与 RNAi 相比, RNAa 具有更为广泛的肿瘤治疗范围。研究表明,一半以上的肿瘤中均存在抑癌基因失活, RNAa 可以通过激活特定的抑癌基因实现肿瘤杀灭效果,而不必特意地去筛选发生突变的原癌基因。作为一种有前景的基因调控手段, RNAa 为肿瘤、代谢及遗传性疾病的治疗提供了一个新的方法。尽管其作用机制仍有待于进一步深入研究,但种种迹象表明 RNAa 有望成为一种新型的基因治疗手段。

参考文献(References)

- [1] Costa FF. *Gene*, 2005, 357: 83

- [2] Kuwabara T *et al.* *Cell*, 2004, **116**: 779
- [3] Jopling CL *et al.* *Science*, 2005, **309**: 1577
- [4] Li LC *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**: 17337
- [5] Britten RJ *et al.* *Science*, 1969, **165**: 349
- [6] Janowski BA *et al.* *Nat Chem Biol*, 2007, **3**: 166
- [7] Ting AH *et al.* *Nat Genet*, 2005, **37**: 906
- [8] Mattick JS *et al.* *Hum Mol Genet*, 2006, **15 Spec No 1**: R17
- [9] Bacon TA *et al.* *Oncogene Res*, 1991, **6**: 13
- [10] Volloch V *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, **179**: 1593
- [11] Franch T *et al.* *J Mol Biol*, 1999, **294**: 1115
- [12] Gerdes K *et al.* *Annu Rev Genet*, 1997, **31**: 1
- [13] Huttenhofer A *et al.* *Nucleic Acids Res*, 2006, **34**: 635
- [14] Huttenhofer A *et al.* *Methods Mol Biol*, 2004, **265**: 409
- [15] Filipowicz W *et al.* *Curr Opin Cell Biol*, 2002, **14**: 319
- [16] Sledz CA *et al.* *Biochem Soc Trans*, 2004, **32**: 952
- [17] McNair AN *et al.* *J Gen Virol*, 1994, **75**: 1371
- [18] Hartmann R *et al.* *J Biol Chem*, 1998, **273**: 3236
- [19] Reynolds A *et al.* *RNA*, 2006, **12**: 988
- [20] Kumar A *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 6288
- [21] Mello CC *et al.* *Nature*, 2004, **431**: 338
- [22] Kalavrizioti D *et al.* *Curr Top Med Chem*, 2006, **6**: 1737
- [23] Hutvagner G. *FEBS Lett*, 2005, **579**: 5850
- [24] 宋雪梅等. *遗传*, 2006, **28**: 761
- [25] Agrawal N *et al.* *Microbiol Mol Biol Rev*, 2003, **67**: 657
- [26] Cerutti H *et al.* *Curr Genet*, 2006, **50**: 81
- [27] Scacheri PC *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 1892
- [28] Fedorov Y *et al.* *Rna*, 2006, **12**: 1188
- [29] Tschaharganeh D *et al.* *Pathol Oncol Res*, 2007, **13**: 84

RNAa: A New Contra-standard Model for ncRNA Regulating Gene Expression

Li-Tang Zhang¹, Yi-Gang Wang¹, Xin-Yuan Liu^{1,2*}

(¹Xin Yuan Institute of Medicine and Biotechnology, College of Life Science, Zhejiang Science and Technology University, Hangzhou 310018, China; ²Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Science, Chinese Academy of Science, Shanghai 200031, China)

Abstract RNA activation (RNAa) is a newly discovered model for non-coding RNA (ncRNA) regulating gene expression in contra-standard manner. The process is mediated by double-stranded RNA (dsRNA) which promotes the expression of homologous genes in a transcriptional level. As a newly discovered mechanism, RNAa differs greatly with traditional means in gene regulation, in which not only spatial interaction between dsRNA and its target gene is involved, but also RNA interference (RNAi)-like sequence complement is dependent, that numerous targeting sites can be artificially selected to activate gene expression with comparatively high specificity. RNAa makes its targets beyond CpG islands and *Alu* sequences of promoter under control of methylation and acetylation state of histone H3 with long lasting activation than RNAi, which provides a new tool to treat cancer, metabolization and heredity diseases. Thereby, this article compared traditional ncRNA regulations with RNAa. Whereafter, reviewed relatively on RNAa's discovery, mechanism and its future applications.

Key words RNA activation; contra-standard regulation; non-coding RNA

Received: January 7, 2008 Accepted: March 13, 2008

The work was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (No.2004CB518804) and the Zhejiang Science & Technology Support Plan (No.2007C33027)

*Corresponding author. Tel: 86-571-86843186, Fax: 86-571-86843185, E-mail: xyliu@sibs.ac.cn