

## 科技政策资讯

**编者按** “双清论坛”是国家自然科学基金委员会组织的高层次战略性学术研讨会议。该文综述了第337期“双清论坛”研讨成果, 紧密结合国家重大战略需求和学科发展前沿, 分析了RNA研究的战略地位和发展趋势, 尤其是我国科学家在该领域的前沿进展, 凝练和提出了亟需关注和解决的核心基础科学问题, 以及自然科学基金委未来5~10年在该领域将重点部署的研究方向, 为积极推动“RNA调控细胞生命活动规律”这一重要前沿研究领域的快速发展提供政策支撑。

## RNA研究的前沿与挑战

王璞玥<sup>1\*</sup> 汪阳明<sup>2</sup> 黄艳<sup>3</sup> 李铭禄<sup>4</sup> 田艳艳<sup>1</sup> 吕群燕<sup>1</sup> 徐岩英<sup>1</sup> 谷瑞升<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085; <sup>2</sup>北京大学未来技术学院, 北京 100871;

<sup>3</sup>国家自然科学基金委员会化学科学部, 北京 100085; <sup>4</sup>国家自然科学基金委员会计划与政策局, 北京 100085)

**摘要** 核糖核酸(RNA)是生命科学“中心法则”的三大核心分子之一, RNA调控细胞生命活动规律的机制研究已成为生命科学最为迅速的前沿领域之一, 是未来生物技术革命的重要驱动力。加强RNA领域原创理论、原创技术和转化应用的突破, 促进学科交叉, 符合当前生物医学与农业科学发展的需求, 也是实现高水平科技自立自强、促进经济社会发展和确保国家安全的必要之举。该文基于国家自然科学基金委员会(简称自然科学基金委)第337期双清论坛“RNA研究的前沿与挑战”研讨, 结合RNA研究领域的历史、RNA研究在生物技术革命中的重要地位, 阐述了RNA研究的科学价值与战略意义、中国RNA研究的主要进展和重要成果, 提出了自然科学基金委未来5~10年在该领域亟需解决的关键科学问题与部署的研究方向, 并对促进RNA基础研究与应用基础研究的变革性发展提出了政策建议。

**关键词** RNA; 细胞生命活动; 未来生物技术; 变革性发展

## Frontiers and Challenges in RNA Research

WANG Puyue<sup>1\*</sup>, WANG Yangming<sup>2</sup>, HUANG Yan<sup>3</sup>, LI Minglu<sup>4</sup>, TIAN Yanyan<sup>1</sup>,

LÜ Qunyan<sup>1</sup>, XU Yanying<sup>1</sup>, GU Ruisheng<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Life Science, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China; <sup>2</sup>College of Future Technology, Peking University, Beijing 100871, China; <sup>3</sup>Department of Chemistry, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China; <sup>4</sup>Bureau of Planning and Policy, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China)

**Abstract** RNA (ribonucleic acid) is one of the three core molecules of the “Central Dogma” in life sciences. Studies on how RNA molecules regulate cell activities have become one of the most rapidly developing frontiers in life science and an important driving force for the future biotechnology revolution. It is in line with the current needs of biomedical and agricultural science development to promote interdisciplinary integration as well as to further strengthen breakthroughs in original theories, technologies, and transformation applications in the

收稿日期: 2023-09-12 接受日期: 2023-09-28

\*通讯作者。Tel: 010-62329240, E-mail: wangpy@nsfc.gov.cn

Received: September 12, 2023 Accepted: September 28, 2023

\*Corresponding author. Tel: +86-10-62329240, E-mail: wangpy@nsfc.gov.cn

RNA field. Based on the discussion of the “Frontiers and Challenges of RNA Research” at the 337th Shuang Qing Forum of the National Natural Science Foundation of China, this review analyses the history of RNA research and the important position of RNA study in the biotechnology revolution, elaborates on the scientific value and strategic significance of RNA research, as well as the main progress and important achievements of RNA research in China. Finally, key scientific issues and research directions that need to be urgently addressed and deployed by the Natural Science Foundation of China in this field over the next 5-10 years are proposed, as well as policy recommendations for promoting the revolutionary development of RNA basic and applied basic research.

**Keywords** RNA; cell activities; future biotechnology; revolutionary development

国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)面向世界科技前沿和国家战略需求,于2014年启动了“基因信息传递过程中非编码RNA的调控作用机制”重大研究计划,在2014—2022年间对RNA调控领域中的非编码RNA研究进行了系统的资助布局,相关成果揭示了非编码RNA在动植物生长发育与疾病发生发展中的新功能和作用机制,建立了一系列非编码RNA相关的引领性新技术,培养了大批优秀的中青年科研人才,极大地推动了我国RNA领域的发展。

为了进一步加强有组织的科研和顶层设计,探讨RNA研究战略前沿,促进交叉融合,自然科学基金委生命科学部、化学科学部、信息科学部和计划与政策局于2023年4月29—30日在北京联合主办了主题为“RNA研究的前沿与挑战”的“双清论坛”,50余名生物化学、遗传学、细胞生物学、生物信息学、化学生物学等相关领域的专家应邀参加了论坛。与会专家围绕“RNA研究的前沿与挑战”主题,紧密结合学科发展的最新前沿成果和诸多挑战,立足多学科交叉,面向国家重大需求、人民生命健康和经济主战场,凝练并提出了RNA研究领域亟需关注和解决的重要科学问题。

本文在论坛研讨成果的基础上,结合RNA研究在生物技术革命中的重要地位,阐述了RNA研究的科学价值与战略意义,回顾了我国近年来RNA研究的主要进展和重要成果,提出了生命科学部未来5~10年RNA研究领域亟需聚焦的关键科学问题与研究方向。此外,本文对促进RNA基础研究与应用基础研究的变革性发展提出了若干政策建议。

## 1 RNA研究的科学价值与战略意义

### 1.1 RNA调控蕴含生命活动的基本规律

1968年,克里克(Crick)等提出了RNA是原始

生命分子的观点,在此基础上,后人进一步完善了“原始RNA世界”(primordial RNA world)的假说,提出了RNA是生命的最初分子形式<sup>[1]</sup>。自上个世纪80年代以来,多种具有催化活性的核酶(ribozyme)的发现,特别是“核糖体合成蛋白质时由核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)催化多肽的形成”这一发现,强有力地支持了“原始RNA世界”假说。

经过30亿年的演化,原始生命已演化为从简单到复杂、从低等到高等的现代生命,而RNA仍然是遗传信息表达和调控的中心分子。在现代生命体中,除了负责蛋白质合成的信使RNA(messenger RNA, mRNA)、rRNA、转运RNA(transfer RNA, tRNA)等外,还存在众多具有重要调控功能的其他种类RNA,其中包括参与前体mRNA剪接的snRNA(small nuclear RNA)、参与rRNA修饰的snoRNA(small nucleolar RNA)、调控靶标基因表达的小RNA(small RNA, sRNA)、CRISPR系统中的向导RNA(guide RNA, gRNA)、功能和作用机制多样的长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)以及致病性RNA(包括冠状病毒在内的RNA病毒)和人工设计合成的治疗性RNA(如mRNA、siRNA、反义RNA药物)等。这些种类繁多、功能各异的RNA构成了丰富的“现代RNA世界”(modern RNA world)。

研究“现代RNA世界”的功能和机制对于我们理解生命活动的基本规律有着至关重要的作用。《科学》期刊在建刊125周年时,曾提出人类面临的125个重大科学问题<sup>[2]</sup>,其中6个与RNA直接相关。为什么人类基因组中的基因数目这么少?什么决定了物种的多样性?地球上的生命是从何处以及如何起源的?基因组中不同类型RNA的生物学功能是什么?为什么一些物种的基因组很大,而另一些又相当紧凑?基因组中的“垃圾”序列有何作用?近20年

来,新型的RNA、RNA的新作用机制以及传统RNA的新功能不断被发现,为上述问题的解答提供了重要洞见,同时开辟了生命科学研究的新领域。例如,mRNA通过选择性剪接(splicing)、RNA编辑(editing)和上游开放阅读框(open reading frame)等机制极大地提高了基因组编码蛋白的潜能,部分解释了为什么人类基因组中的基因数目远低于预期;基因间区产生的lncRNA在转录、翻译、蛋白质复合体组装、介导亚细胞器形成等方面发挥重要作用,部分解答了基因组中的“垃圾”序列有何作用这一问题;生物的进化程度和编码蛋白质的基因数量并没有直接的关系,但与基因组中非编码序列的比例和复杂程度相关,说明非编码序列可能在生物进化中发挥重要作用。

## 1.2 RNA调控细胞生命活动研究的应用价值

RNA调控的功能和机制研究不仅可以革新我们对细胞生命活动基本规律的认识,而且相关研究成果在临床诊断、疾病治疗和新型疫苗研发等生物医学领域和以创制高产、优质、绿色、高效的农作物新品种为核心的现代农业领域,都具有巨大的潜在应用价值。

研究发现,不同类型的RNA在干细胞维持、胚胎发育、细胞分化与死亡、代谢、病原感染和免疫应答以及植物重要农艺性状形成等诸多生物学过程中发挥重要调控作用。功能性RNA的突变或表达异常已被证明是造成肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病和生殖障碍等人类重大疾病的关键因素<sup>[3-4]</sup>。深入研究人类重大疾病中各类RNA的功能及其调控,不仅将为阐明人类重大疾病的致病机理提供新理论,而且可能为疾病防治提供新的药物靶标和手段。例如,血液或体液中各种RNA(如miRNA)可作为临床无创检测的分子标志物,为癌症等疾病诊断提供重要手段。此外,非编码RNA作为新的基因资源与技术,在农业和生物技术中有重大的应用价值。近年来的研究表明,miRNA等非编码RNA在植物的生长、发育、生物和非生物的逆境生理、表观遗传等方面起着非常重要的作用,参与作物重要农艺性状的形成。挖掘作物重要农艺性状相关的功能性RNA,阐明它们在作物性状决定中所起的调控作用,可为高产、高质、抗逆作物新品种的培育提供丰富的遗传资源。同时,外源sRNA介导的RNAi技术已成为人为调控基因表达的新手段,在提高作物的抗病、抗虫和抗逆

能力等方面有着良好的应用前景。

人类、动物和植物的许多严重疾病是由RNA病毒引起的,如人流感、艾滋病、出血热以及目前仍在全球肆虐的新型冠状病毒肺炎(COVID-19),动物口蹄疫、猪流感、禽流感引起的动物疫病,以及黄瓜花叶病毒、水稻簇矮病毒等引起的植物病毒病害。阐明这些RNA病毒的侵入、复制和传播机制,将为病毒的预防和治疗提供新靶标、新策略。植物病毒病害素有“植物的癌症”之称,每年引起的经济损失高达数千亿元。具有重要经济地位和食用价值的木瓜曾经因为番木瓜黄斑病毒的肆虐濒临灭绝,最终科学家们利用RNA干扰技术才成功结束了木瓜业的危机。

在细胞治疗领域, RNA分子已被用于细胞转分化从而产生神经和心肌细胞,在再生医学中展现了广阔的应用前景。备受关注的RNA靶向药物Nusinersen(商品名为Spinraza)已在美国和欧洲多国批准上市,在治疗遗传疾病脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)方面有极好的疗效。此外,基于RNA干扰的siRNA药物研发如火如荼,如用于罕见病家族性淀粉样多发性神经病变(familial amyloid polyneuropathy, FAP)治疗的siRNA药物Patisiran,用于急性肝叶淋症治疗的Givosiran,以及治疗高血脂症的Inclisiran已在美国和欧洲多国上市。mRNA生物医药彻底颠覆了传统生物医药领域的格局,已然成为生物医药的制高点。特别是新冠疫情爆发后, BioNTech/Pfizer和Moderna公司开发的新冠病毒mRNA疫苗获得了美国FDA紧急授权使用许可,在应对突发传染病中绽放异彩。截止到目前已有100多项mRNA疫苗在研临床试验(clinicaltrials.gov, 临床I~III期数据),覆盖传染病、肿瘤、遗传病等。例如, Moderna开发的巨细胞病毒疫苗(cytomegalovirus vaccine, CMV)(mRNA-1647)在I期临床研究中获得了积极的安全性和免疫原性结果。这是过去50年来唯一进入II期临床试验的预防CMV感染的疫苗。mRNA药物优势逐步凸显,彰显出了超越传统药物的效果。这些RNA药物的成功,都源于RNA领域基础研究的不断积累和突破。

## 1.3 RNA调控研究是生命科学研究的发展前沿

RNA研究是目前国际上发展最为迅速的生命科学研究热点和前沿领域。早在2003年,“应用RNA进行肝炎治疗”入选《科学》年度十大科学突破。

在过去5年内,先后又有4项RNA相关研究入选《科学》年度十大科学突破,包括“新型测序技术”(2016年)、“单细胞表达谱系”(2018年)、“相分离与RNA调控”(2018年)和“新冠疫苗研发”(2020年)。在过去10年《自然·方法》杂志评选的“年度方法”中,有4项和RNA直接相关,包括“单细胞测序”(2013年)、“表观组学分析”(2016年)、“单细胞多模式组学”(2019年)和“空间转录组学”(2020年)。这充分说明了RNA相关研究和技术突破已经成为现代生命科学迅猛发展的前沿,对生命科学的发展起到极为重要的推动作用。

以高通量测序为代表的新技术和新方法的应用,使许多以前无法研究的科学难题得以被重新发现和阐明。尽管国内外对RNA生成、加工、降解和调控机制的研究已有长期的积累,但新功能、新机制和新理论仍然不断涌现。如mRNA、tRNA和rRNA通过产生circRNA和sRNA等新型RNA发挥新的功能。另外,人和动植物的基因组的绝大部分序列可转录产生大量非编码RNA,但目前我们对非编码RNA功能和机制的认识还只是“冰山一角”,亟需系统阐明非编码RNA的功能、代谢和作用机制。

RNA转录组测序使我们全面破译了mRNA和非编码RNA的一级序列,但这些RNA的二级结构和高级结构是什么,其化学修饰如何,在生命活动过程中RNA结构与修饰如何动态变化以及如何发挥调控功能,都是有待解决的重要科学问题。作为21世纪最重要的科学突破之一,蛋白质的结构已经可以利用基于深度学习算法的人工智能系统AlphaFold2等进行准确预测。与蛋白质不同,RNA由于其固有的柔性及其在细胞内的动态、多变特征,其高级结构预测尚存在极大挑战。如何结合细胞内的RNA空间邻近信息大数据和人工智能得到高精度的RNA结构信息,深入解析从序列到结构的多维调控关系,开发调控RNA结构和功能的新的工具和药物,是未来RNA研究的重要挑战之一。目前已经发现RNA上存在100余种化学修饰,其中m<sup>6</sup>A修饰的系统鉴定、功能和机制研究已取得重要进展,但仍然是国际研究前沿和竞争焦点;而其他修饰如假尿嘧啶等的位点、调控、生理和病理功能基本未知。在应用方面, RNA修饰的研究成功促进了mRNA疫苗和药物的安全使用。

RNA不但在细胞内起作用,它们还可以被分泌

至胞外,在动植物细胞、组织和器官间乃至在不同物种间移动,调控同种或异种基因表达;阐明RNA在细胞间和物种间移动的功能与机制将为理解细胞间的信号通讯和物种间的共进化机制、RNA如何调控疾病发生发展的微生态及宏生态提供全新视角。目前,对细胞间和物种间RNA传递的机制和功能的理解仍然十分有限,亟需发展新的工具和提出新的理论。

鉴于RNA调控研究的重要科学价值和应用价值, RNA调控相关研究得到了各国政府和企业界的高度重视。在人类基因组计划完成后,欧盟提出“RNA调控网络与健康与疾病”计划,对欧盟成员国的RNA基础与应用研究进行分工和协调,并通过欧洲框架计划与地平线2020计划展开对该领域的资助,以确立欧洲在RNA研究领域的领导地位。美国牵头启动了ENCODE计划,以迎接后基因组时代的到来,并以其国家科学基金会(National Science Foundation, NSF)和国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)为主导机构进行资助;之后又启动人类细胞图谱(Human Cell Atlas)计划,致力于从单细胞水平探明人类各种细胞类型中RNA的表达情况及特征。另外, NIH在2013年启动了胞外RNA通讯联盟计划,专门针对胞外RNA的功能和机制进行研究,并于2019年延续了该计划。瑞士国家科学基金会(Swiss National Science Foundation, SNSF)启动了“NCCR: RNA & Disease”研究计划,在2014—2017年投入约4 300万瑞士法郎(约3亿人民币)后,又于2018—2021年投入约4 300万瑞士法郎的经费,用于研究RNA调控在生理病理状态下的作用机制。日本也启动了功能RNA研究项目、哺乳动物基因组功能注释计划,通过文部科学省(Ministry of Elementary and Secondary Education, MEXT)指导的日本学术振兴会(Japan Society for the Promotion of Science, JSPS)、日本科技振兴机构(Japan Science and Technology Agency, JST)等部门资助理化学研究所(Rikagaku Kenkyusho/Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN)和国立遗传学研究所(National Institute of Genetics, NIG)等研究机构的RNA相关研究。

## 2 我国RNA研究的主要进展与重要成果

### 2.1 我国早期RNA研究

我国RNA研究开展较早。研究初期,我国科

学家对RNA的研究主要集中在tRNA和rRNA的结构与功能方面。在tRNA的人工合成(人工合成酵母丙氨酸转运核糖核酸)方面有辉煌的成就。上世纪90年代末以来,科学技术部先后启动了一批RNA研究相关的项目,有力推动了国内RNA基础研究的发展。“非编码核糖核酸的表达调控与功能”作为科学前沿被列为《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020)》的主要研究方向之一。

进入21世纪,我国率先在新型非编码RNA的系统发现方面取得了突破。研究人员在线虫中成功克隆了161个非编码RNA,包括新型sbRNAs(stem-bulge RNA)和snRNAs(snRNA-like RNAs)等<sup>[5]</sup>;在其他多种动植物中也发现了数百个snoRNA基因<sup>[6]</sup>,这些代表了我国早期在“非编码RNA大规模分析和基因组注释”这一科学前沿取得的重要成果。科学家们在贾第虫中发现了一类压力诱发的由tRNA所衍生的小RNA分子,并将其命名为sitRNA(stress-induced tRNA-derived RNA);这一类RNA分子也被称作tdRNA(tRNA derived small RNA)或者tRF(tRNA fragment),在癌症、压力应激以及跨代遗传中都可能扮演着重要角色。在拟南芥和人类细胞中,近年来科学家们首次鉴定了一类双链DNA断裂位点产生的、并在DNA的损伤修复中起关键作用的小RNA,将其命名为diRNAs(DSB-induced small RNAs),揭示了小RNA的全新功能,开辟了DNA损伤修复研究的新方向<sup>[7]</sup>。

## 2.2 近10年我国RNA研究迅速发展

2012年,以“非编码RNA在重大生物学过程中的功能和机制”为主题的香山科学会议,进一步激发了我国科学家对“RNA世界”的重视和兴趣,参与RNA研究的团队持续壮大。自然科学基金委于2014年启动了“基因信息传递过程中非编码RNA的调控作用机制”重大研究计划,极大地推动了我国RNA研究的发展。过去10年来,我国科学家在新型非编码RNA鉴定与功能研究、非编码RNA新技术和新方法、非编码RNA在生命健康和农艺性状的调控等方向取得了重要成果。

非编码RNA是基因组中的“暗物质”,对新型非编码RNA分子的鉴定和功能解析是深入认识生命过程的重要基础。我国科学家发现了大量新型非编码RNA分子,包括首尾相连的环形RNA,带有特殊K-turn结构的bktRNA<sup>[8]</sup>,受紫外辐射、低温等胁迫刺激诱导的、调控rRNA的risiRNA<sup>[9]</sup>。尤其值得一提的

是,在环形RNA的鉴定、功能解析和机制研究乃至应用方面<sup>[10]</sup>,我国科学家均取得了系列原创成果,奠定了我国在该研究方向的国际领先地位。我国科学家建立了鉴定环形RNA的系列新方法<sup>[11]</sup>,发现人类基因组中蕴含的大量Alu序列通过互补配对促进环形RNA生成<sup>[12]</sup>,证明环形RNA通过结合PKR调控天然免疫应答,并与自身免疫疾病相关<sup>[13]</sup>;发现了调控环形RNA翻译的重要元件,这为理解环形RNA的生理功能提供了新思路,为环形RNA作为RNA药物或疫苗提供了理论支持<sup>[14-15]</sup>。最近,我国科学家受邀作为主要通讯作者制定了环形RNA命名规则,充分体现了我国环形RNA研究在国际上的领先地位<sup>[16]</sup>。

RNA研究的突破性进展离不开底层关键方法和技术的创新,我国科学家近年来在新技术、新方法研发方面取得了可喜的成绩。在表观转录组检测方面,开发了系列单碱基分辨率、单细胞或低起始量的新技术<sup>[17-18]</sup>,为绘制RNA修饰的全转录组图谱以及探索RNA修饰的生物学功能奠定了基础。在RNA表达和活性监测方面,基于CRISPR和适配体的平台,开发出了多种活细胞水平的监测工具<sup>[19-20]</sup>。在RNA-蛋白互作方面,基于化学生物学方法开发了RICK技术<sup>[21]</sup>,用于鉴定与RNA互作的RNA结合蛋白,并开发了预测RBP-RNA互作的深度学习模型PrismNet,实现了RBP结合位点的准确预测<sup>[22]</sup>。特别值得一提的是,我国科学家创建了RNA原位构象测序新技术RIC-seq,全景式解析了细胞内RNA的原位高级结构和作用靶标<sup>[23]</sup>,并且揭示了非编码RNA调控转录的新机制,阐明了非编码突变的分子功能和致病机制<sup>[24]</sup>。

在RNA调控生命健康和重要作物农艺性状的研究方面,我国科学家也取得了一系列国际瞩目的研究成果。通过大规模测序筛查非梗阻性无精/少弱精症患者的*Piwi*基因,结合动物模型研究,发现了PIWI蛋白和piRNA通路在哺乳动物精子形成及男性不育中的功能机制,实现了男性精子发生障碍的基础研究与临床医学的跨越性突破<sup>[25-26]</sup>。在癌症中,发现了多个lncRNA在乳腺癌、肠癌和肝癌中起重要调控作用<sup>[27-28]</sup>,并解析了相关分子机制,为相关癌症治疗提供了潜在的新靶点。“两系法”杂交水稻的光敏不育机制是30多年来困扰水稻育种学科的一个关键科学问题。我国科学家发现是由lncRNA通过产生phasiRNA(phased siRNA)调控水稻光敏雄性不

育的<sup>[29]</sup>,这一成果为我国“两系法”杂交水稻的进一步技术改良提供了理论基础。最近中美合作研究发现, RNA去甲基化酶FTO可以将水稻和马铃薯单株产量提高约50%,为RNA研究在农业科学领域的创新性应用提供了极佳范例<sup>[30]</sup>。

### 2.3 我国RNA研究的不足与挑战

目前,我国在新型非编码RNA的发现和功能鉴定、非编码RNA的生理和病理功能研究、RNA研究新技术与新方法开发以及RNA对重要农艺性状的调控等方面,均已取得重要科学进展。但是,也需清醒地认识到,我国当前的RNA基础研究仍然以对国际热点领域的“跟跑”为主,领域开创性的工作尚较欠缺,在RNA研究的原创技术、原创理论以及转化应用方面与美国等先进国家还存在差距,这些方面的突破是我国生物科技创新的紧迫需求。另外,我国科学家虽然揭示了大量与疾病发生、作物重要农艺性状密切相关的关键RNA分子,但这些成果的转化应用还明显滞后。

## 3 RNA研究的新趋势与新挑战

### 3.1 未来RNA领域原创技术突破

继人类基因组测序完成之后,以高通量测序和CRISPR基因编辑为代表的颠覆性技术正在掀起新一轮生物技术革命。利用第二代或第三代高通量测序技术捕获样本中的RNA序列已经成为一种常规研究手段。而随着RNA高级结构测定技术和RNA表观修饰技术的飞速发展,细胞内RNA二级结构、高级结构及其表观修饰的解析也取得了重大突破。以RNA技术为代表的生物医学技术,在广度和深度上不断革新着我们对生命健康及其本质的理解,它已成为生命科学最为迅速和最具潜力的前沿技术领域。如何实现RNA领域原创技术突破已成为生物科技创新的关键问题。

面向RNA多维度调控的前沿技术强调对细胞的功能表征、细胞活性调控及命运决定。其中, RNA表征技术将为细胞鉴定、分类与谱系的鉴定提供关键支持,而RNA调控技术将基于RNA实现生理、病理条件下重要生物学过程的精准操控。RNA技术方面需要重点开展以下四个方向。第一, RNA多组学技术。多组学技术是研究RNA多维度调控的技术基础,包括单细胞组学、空间转录组学等RNA表征技术;高效率、高精度和超微量的RNA高级结

构解析技术;单碱基分辨率、单细胞和多修饰协同监测的RNA修饰检测技术;RNA-RNA、RNA-蛋白质和RNA-DNA等以RNA为中心的生物大分子互作表征技术。第二, RNA标记技术。RNA标记技术将对RNA功能的时空监测,为细胞的鉴定提供技术支撑,具体包括活细胞在体标记、实时超高分辨RNA单分子成像技术;超灵敏、精准的活细胞内RNA的化学小分子标记技术等。第三, 新型RNA编辑技术。建立高效、高精度和低脱靶率的RNA编辑技术,实现对多种RNA碱基的精准编辑,以及对大片段RNA序列的编辑,将为从RNA角度精准操控重要的生理、病理学过程奠定技术基础。第四, 全角度RNA建模的人工智能体系。结合细胞内的RNA空间邻近信息大数据和人工智能得到高精度的RNA结构信息,深入解析从序列到结构的多维调控关系,提出基于人工智能的多元、多层次RNA大数据的整合分析及创新算法,发展RNA序列、修饰、结构、功能相关的人工智能研究,将极大助力RNA多维度调控机制与功能的研究。

### 3.2 未来RNA研究成果的转化利用

我国RNA领域基础研究在近年来取得了极大的进步,部分方向达到了国际领跑水平。如何将这些研究成果转化应用,需要在以下几个研究方向进行布局。第一, RNA药物治疗的应用研究。RNA药物治疗疾病需要克服递送和表达两重障碍。目前核酸递送的试剂主要靶向肝脏,未来需要积极开展可递送RNA至神经、肺和肾脏等其他器官的递送试剂的研发,确保RNA药物能应用到更多脏器和疾病的治疗;另外, RNA结构是设计高效表达RNA药物的前提,目前RNA结构的测定仍然面临很多技术障碍,未来需要发展多尺度、多角度整合的手段进行RNA三维结构精准测定、计算和预测。第二, 靶向RNA的治疗研究。与DNA编辑相比, RNA编辑在治疗发育性疾病等方面更有优势,具有可逆性与瞬时性。目前在RNA编辑底层技术方面,我们与欧美国家都是刚刚起步,靶向RNA结构的小分子药物是另外一个在全球刚刚起步的研发方向,我们需要在相关领域尽早布局,实现RNA编辑底层技术及小分子靶向RNA药物研发技术自主并实现领先,建立开放共享的疾病模型、公共临床数据库和人群队列。第三, RNA疫苗的稳定性和有效性研究。目前mRNA和环形RNA疫苗具有开发设计程序化、合

成简便、生产成本低、可同时表达多种蛋白等优势,但是也面临着如何提高翻译效率、降低免疫原性、增强稳定性和精准递送等挑战。因此,通过序列、结构和RNA修饰等要素的优化,大力发展各类新型RNA疫苗应该作为未来研究重点。第四,非编码RNA在农作物高产、高质、抗逆等优异性状中的作用机制研究。农作物的高产优质和抗逆的性状往往是互斥的,如何平衡两者之间的关系是关键的科学问题。非编码RNA是一类新的遗传资源,在调控上主要发挥微调的功能,并且能够同时调控多个靶标。作物需要高产、优质、高抗等性状的协同,非编码RNA在调控作物上述性状方面有潜在优势。研究RNA与农业生物发育、代谢、产量和品质等重要农艺性状的关系,发掘农业生物重要遗传性状的RNA遗传资源是未来需要重视的方向。上述四个方向涉及RNA在疾病预防、诊断、治疗以及作物育种中的作用,覆盖了与人民生命健康和国家安全相关的重要行业。特别需要指出的是,药物疫苗研发和作物品种选育是一个系统工程,任何环节存在问题都会导致失败,需统筹设计,不仅要考虑各个环节相关基础科学问题的深入机制的解析,还需加强顶层设计,积极开展有组织的科研,才能保证全链条有效衔接和各系统耦合增效。

### 3.3 促进RNA研究变革性发展的政策建议

RNA研究在我国发展多年,积累深厚,已经形成了人数可观的充分合作、传承科学精神的学术团体,成果可喜,目前正是蓄势待发之时,应为全球的RNA领域和我国原创基础研究及应用基础研究作出更大贡献。建议在如下方面进行政策布局。

RNA研究已由单一序列向多层次多维度调控的新范式转变,需要在分子、细胞、组织器官和个体水平,对各类RNA序列、结构、修饰、定位、互作蛋白和作用靶标进行深度解析,发展人工智能体系,充分利用多学科交叉优势,绘制多维度RNA调控图谱,揭示以RNA为中心的生命活动基本规律,积极产出我国基础科学重大标志性原创成果。

RNA研究集中凸显了科技创新的“四个面向”,也是国际科技与经济竞争焦点,面临严峻挑战和巨大发展机遇,应汇聚物理、化学、计算机科学等多学科的理论和技术,开发更系统、更精准、更智能的新技术和新方法,为生命科学研究、生物医药和现代农业带来变革性发展。

鼓励医学与农学领域专家同RNA领域专家紧密合作,引领RNA生物学研究与其他学科深度融合,加强对RNA药物/疫苗和基于RNA的农作物农艺性状改良技术的研究,助力提升我国RNA应用研究的原始创新能力,为人民生命健康和国家安全保驾护航。

### ——致谢

第337期“双清论坛”共同主席陈润生研究员、曹晓风研究员、戚益军教授,以及王秀杰、王泽峰、方显杨、方晓峰、尹亚飞、付向东、光寿红、伊成器、庄诗美、刘如娟、刘君、刘珈泉、刘俊杰、刘默芳、李伯良、李幸、杨运桂、杨建华、汪阳明、沈晓骅、张云芳、张启发、张凯铭、张强锋、陆发隆、陈月琴、陈玲玲、陈雪梅、季雄、金勇丰、周小龙、周天华、周宇、周翔、屈良鹄、施蕴渝、娄智勇、贾桂芳、晁彦杰、翁小成、郭红卫、蒋澄宇、韩大力、韩硕、程红、熊旭深、薛愿超、魏文胜、魏伟等所有出席论坛的专家学者,共同凝炼了“RNA生物学”领域未来5~10年的前沿研究方向和亟待重点关注的科学问题,深表谢忱。

### 参考文献 (References)

- [1] CECH T R. The RNA worlds in context [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(7): a006742.
- [2] KENNEDY D, NORMAN C. What don't we know [J]? *Science*, 2005, 309(5731): 75.
- [3] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 96-118.
- [4] ZHAO L, WANG J, LI Y, et al. NONCODEV6: an updated database dedicated to long non-coding RNA annotation in both animals and plants [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D165-D171.
- [5] DEND W, ZHU X, SKOGERBO G, et al. Organization of the *Caenorhabditis elegans* small non-coding transcriptome: genomic features, biogenesis, and expression [J]. *Genome Res*, 2006, 16(1): 20-9.
- [6] ZHANG Y, QU L. Non-coding RNAs and the acquisition of genomic imprinting in mammals [J]. *Sci China C Life Sci*, 2009, 52(3): 195-204.
- [7] WEI W, BA Z, GAO M, et al. A role for small RNAs in DNA double-strand break repair [J]. *Cell*, 2012, 149(1): 101-12.
- [8] LI B, LIU S, ZHENG W, et al. RIP-PEN-seq identifies a class of kink-turn RNAs as splicing regulators [J]. *Nat Biotechnol*, 2023, doi: 10.1038/s41587-023-01749-0.
- [9] ZHOU X, FENG X, MAO H, et al. RdRP-synthesized antisense ribosomal siRNAs silence pre-rRNA via the nuclear RNAi pathway [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(3): 258-69.

- [10] LIU C X, CHEN L L. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications [J]. *Cell*, 2022, 185(12): 2016-34.
- [11] ZHANG J, HOU L, ZUO Z, et al. Comprehensive profiling of circular RNAs with nanopore sequencing and CIRI-long [J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(7): 836-45.
- [12] ZHANG X O, WANG H B, ZHANG Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization [J]. *Cell*, 2014, 159(1): 134-47.
- [13] LIU C X, LI X, NAN F, et al. Structure and degradation of circular RNAs Regulate PKR Activation in innate immunity [J]. *Cell*, 2019, 177(4): 865-80, e21.
- [14] FAN X, YANG Y, CHEN C, et al. Pervasive translation of circular RNAs driven by short IRES-like elements [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3751.
- [15] YANG Y, FAN X, MAO M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N<sup>6</sup>-methyladenosine [J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626-41.
- [16] CHEN L L, BINDEREIF A, BOZZONI I, et al. A guide to naming eukaryotic circular RNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(1): 1-5.
- [17] MALBEC L, ZHANG T, CHEN Y S, et al. Dynamic methylome of internal mRNA N<sup>7</sup>-methylguanosine and its regulatory role in translation [J]. *Cell Res*, 2019, 29(11): 927-41.
- [18] LIU C, SUN H, YI Y, et al. Absolute quantification of single-base m<sup>6</sup>A methylation in the mammalian transcriptome using GLORI [J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(3): 355-66.
- [19] WANG X W, HU L F, HAO J, et al. A microRNA-inducible CRISPR-Cas9 platform serves as a microRNA sensor and cell-type-specific genome regulation tool [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(4): 522-30.
- [20] CHEN X, ZHANG D, SU N, et al. Visualizing RNA dynamics in live cells with bright and stable fluorescent RNAs [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(11): 1287-93.
- [21] BAO X, GUO X, YIN M, et al. Capturing the interactome of newly transcribed RNA [J]. *Nat Methods*, 2018, 15(3): 213-20.
- [22] SUN L, XU K, HUANG W, et al. Predicting dynamic cellular protein-RNA interactions by deep learning using *in vivo* RNA structures [J]. *Cell Res*, 2021, 31(5): 495-516.
- [23] CAI Z, CAO C, JI L, et al. RIC-seq for global *in situ* profiling of RNA-RNA spatial interactions [J]. *Nature*, 2020, 582(7812): 432-7.
- [24] LIANG L, CAO C, JI L, et al. Complementary Alu sequences mediate enhancer-promoter selectivity [J]. *Nature*, 2023, 619(7971): 868-75.
- [25] WANG X, TAN Y Q, LIU M F. Defective piRNA processing and azoospermia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(17): 1674-5.
- [26] GOU L T, KANG J Y, DAI P, et al. Ubiquitination-deficient mutations in human Piwi cause male infertility by impairing histone-to-protamine exchange during spermiogenesis [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1090-104, e13.
- [27] WANG Y, HE L, DU Y, et al. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4): 413-25.
- [28] LIU J, LAO L, CHEN J, et al. The IRENA lncRNA converts chemotherapy-polarized tumor-suppressing macrophages to tumor-promoting phenotypes in breast cancer [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(4): 457-73.
- [29] FAN Y, YANG J, MATHIONI S M, et al. PMS1T, producing phased small-interfering RNAs, regulates photoperiod-sensitive male sterility in rice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(52): 15144-9.
- [30] YU Q, LIU S, YU L, et al. RNA demethylation increases the yield and biomass of rice and potato plants in field trials [J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(12): 1581-8.