



非编码RNA在哺乳动物中介导环境暴露信息的研究进展

王琿璁, 胡婧, 张佳, 董森, 张莹*

北京师范大学生命科学院, 北京 100875

* 联系人, E-mail: zhangyinglab@bnu.edu.cn

收稿日期: 2022-05-22; 接受日期: 2022-06-10; 网络版发表日期: 2022-08-12

摘要 研究表明, 环境暴露(如饮食改变、精神压力、化学物接触等)会对机体的表型造成影响, 导致多种疾病的发生. 有意思的是, 这种环境暴露导致的表型能通过不依赖DNA序列的方式传递到下一代. 前期研究发现, 获得性表观遗传在这个过程中发挥了重要的作用. 非编码RNA作为一种种类繁多、功能灵活的新型表观修饰载体, 不仅对环境暴露敏感响应, 调控基因表达, 还能通过生殖细胞将亲代的获得性表型传递到子代. 本文对哺乳动物中可能介导环境暴露信息的非编码RNA及其变化进行了总结, 并讨论了精子非编码RNA介导获得性表型的研究进展.

关键词 获得性遗传, 非编码RNA, tsRNA, 环境暴露

哺乳动物物种维持的基本要求是通过繁殖将遗传物质传递到下一代. 20世纪分子生物学的快速发展带动了DNA序列作为遗传物质的中心法则的发现, 同时也解释了达尔文的进化论和孟德尔的遗传规律. 然而人们发现仅用DNA突变频率并不能完全解释物种在不同环境下的表型, 尤其是在一些短期变化的环境中产生的性状改变的现象. 比如环境变化发生在一代或几代中, 则很难在DNA序列中产生稳定的可遗传的变异. 在这种情况下, 基因调控与表观遗传起着关键作用. 近年来, 越来越多的研究发现了不依赖于DNA序列的遗传现象. 一些环境刺激(如饮食暴露、化学物接触等)引起的后天获得性性状能以不改变DNA序列的方式传递到下一代或者多代. 这种现象与表观遗传修

饰密切相关, 其中非编码RNA被看作一种灵活的表观修饰的载体在其中发挥了重要的作用.

非编码RNA指的是不编码蛋白质的RNA. 在基因组序列上有大约2/3的位点发生活性转录, 然而只有约1.9%的DNA最终编码蛋白质^[1]. 因此, 细胞内存在大量的非编码RNA. 20世纪60年代, 人们发现转运RNA(tRNA)和核糖体RNA(rRNA), 之后伴随着测序技术的发展, 越来越多的非编码RNA被发现. 这些非编码RNA在生命活动中发挥了重要的功能, 大量的研究发现它们能介导亲代的环境暴露信息, 不仅影响亲代的表型, 还能将这些获得性性状传递到子代. 本文基于近期的发现对哺乳动物非编码RNA传递环境暴露信息的研究进行综述.

引用格式: 王琿璁, 胡婧, 张佳, 等. 非编码RNA在哺乳动物中介导环境暴露信息的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1137–1147
Wang L M, Hu J, Zhang J, et al. Role of non-coding RNAs in response to environmental exposure and mediating epigenetic inheritance in mammals (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1137–1147, doi: [10.1360/SSV-2022-0123](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0123)

1 可能传递环境暴露信息的非编码RNA种类介绍

非编码RNA种类繁多, 如今越来越多种类的非编码RNA被发现, 这里仅就已经发现可能作为载体传递环境暴露信息的非编码RNA进行简要介绍。

1.1 MicroRNA(miRNA)

miRNA是一类由19~24个核苷酸组成的单链RNA序列, 在植物、动物和一些病毒中广泛存在^[2]。细胞内miRNA主要通过基因沉默和转录后调控来调节基因的表达。从分子机制上来看miRNA能直接与位于靶mRNA 3'非翻译区(untranslated region, UTR)的部分互补靶位点结合, 抑制其表达。据估计, 人类基因组中编码超过1900种miRNA, 超过60%的mRNA在其3'UTR区域含有miRNA靶点^[3,4]。

miRNA的生成过程现在研究得比较清楚。一般而言, 哺乳动物miRNA基因在细胞核内转录生成初级miRNA(pri-miRNA)后, 再由DGCR8蛋白(DiGeorge syndrome critical region gene 8)和RNase III酶-Drosha组成的微处理器蛋白质复合体作用形成一个约85 nt的茎环结构, 称为前体miRNA(pre-miRNA)。前体miRNA转运到细胞质后被进一步加工形成20~22 nt的成熟miRNA。成熟的miRNA通过与AGO(Argonaute)蛋白结合产生沉默复合体(miRISC), 作用于靶mRNA的3'-UTR区域, 对靶mRNA的翻译起到相应的抑制或者促进作用^[5]。

miRNA在不同细胞类型中广泛存在, 同时在细胞外系统中也大量富集。已经在血液^[6]、尿液^[7]、脑脊液^[8]、乳汁^[9]等循环系统中发现大量miRNA的存在, 提示miRNA可能参与体内信息传递作用。

1.2 Long non-coding RNA(lncRNA)

lncRNA是一类长链非编码RNA, 一般大于200 nt, 其来源包括基因间lncRNA、内含子产生的lncRNA, 以及正义或反义链lncRNA。通过对人类基因组数据分析发现, 可能存在超过16000个lncRNA基因^[1]。大部分lncRNA通过RNA聚合酶II进行转录, 其5'端有m⁷G帽子, 3'端有polyA尾巴^[10]。然而与mRNA不同的是, 绝大多数的lncRNA定位在细胞核, 并通过形成旁斑(para-speckle)和核小体(nuclear body)等核内小体形式调控

基因转录、mRNA形成以及表观遗传等过程^[11]。

虽然lncRNA具体功能和作用还未全部解析, 但是已经发现其在大量生理病理情况下差异性表达, 并调控细胞分化、生长发育^[12]、基因印记、X染色体失活^[13,14]等生物学过程。并在癌症、神经疾病、免疫疾病、衰老等发生过程中发挥了重要的作用^[15]。

1.3 PIWI-interacting RNA(piRNA)

piRNA是一类长度约为26~31 nt的RNA分子, 与miRNA不同的是, piRNA不是被RNase III酶Dicer加工, 而是被整合到AGO蛋白的PIWI亚家族中。哺乳动物中的piRNA主要在生殖系中表达并发挥作用, 主要参与表观调控以及转录后调控^[16,17]。piRNA序列位于富含可移动重复元件的基因簇中, 并被转录为长的初级RNA, 这些初级RNA被进一步加工成初级piRNA, 而初级piRNA反过来又充当生成次级piRNA的模板, piRNA的这种产生模式称为“乒乓信号通路”^[18]。脊椎动物和非脊椎动物成熟的piRNA在5'端带有尿苷修饰。线虫piRNA在5'端有磷酸修饰, 3'端带有2'-O-甲基化修饰。这些修饰的存在可能对于piRNA稳定性维持有重要的作用。

piRNA通过与PIWI蛋白结合, 调控基因沉默。由于大部分的piRNA序列与转座子反义链匹配, 因此其在转座子沉默中发挥了重要的作用, 它能通过靶向并抑制转座子和重复元件的表达以维持基因组稳定性。

piRNA在生理或病理情况下也有重要的作用。piRNA最主要的功能是参与调控精子的形成和成熟, 因此在调控生殖过程, 如男性精子质量等方面有重要的作用^[19]。近期在动物中的研究发现, piRNA可能在功能性卵子形成过程中有重要作用^[20,21]。除此之外, 在循环系统, 如血液等中存在大量piRNA, 可能与miRNA一样可以作为疾病的检测分子标志物。

1.4 tRNA-derived small RNA(tsRNA)

近年来, tsRNA的研究受到人们的广泛关注。tsRNA是由tRNA及其前体切割而来。成熟tRNA有特殊的L形三级结构, 虽然其结构相对紧密浓缩, 但是也存在两个相对暴露的部位: 反密码子环区域以及D环与T环相互作用的tRNA肘部区域。这两个相对暴露的部位可能成为了活性氧等应激信号以及各种酶的特异结合切割位点。与之对应的结果是, 最丰富的tsRNA来

自于对tRNA反密码子环、D环和T环的切割^[22]。根据切割的部位不同, tsRNA的大小不一。在成熟tRNA的D环和T环切割形成大小为14~30 nt的小RNA, 这部分tsRNA与miRNA类似, 5'端有磷酸根修饰, 3'端有羟基基团, 称为tRF-5, tRF-3^[23]。D环和T环切割后中间的部分称为中间tsRNA, 即Internal tRF^[23]。另一大类tsRNA是在成熟tRNA的反密码子环附近被切割, 长度为31~40 nt。这部分tsRNA又称为tiR, tRNA halves等^[24]。这类tsRNA分为5'端来源的tsRNA和3'端来源的tsRNA。其中5'端来源的tsRNA最早在细胞遭受紧张刺激的情况下被发现, 参与应激小体的形成。近期研究发现, 这种tsRNA在生理状态下也存在, 提示可能在生理过程中存在重要的功能。

tsRNA种类多样, 其功能也多种多样。一方面tsRNA从tRNA切割而来, 因此tsRNA能参与调控转录过程。研究表明, tsRNA可能通过与转录起始复合物等蛋白结合抑制蛋白转录^[25~27]; 还有部分tsRNA能通过与核糖体RNA蛋白结合促进转录^[28]。另一方面, 部分tsRNA功能与miRNA相似, 能与Argonaute家族蛋白(如AGO, PIWI)结合, 沉默靶基因^[29~33]。此外, tsRNA还可以通过结合逆转录转座子的引物结合位点的方式, 影响逆转座子的表达^[34]。另外, tsRNA也被发现在跨物种传递信息^[35]及生殖细胞传递获得性遗传信息过程中有重要的功能^[36,37]。从分布上看, tsRNA存在于哺乳动物大部分的组织和细胞中。近期由于小RNA测序技术的发展, 人们发现tsRNA在细胞中的含量大于miRNA, 因此对tsRNA的研究才刚刚起步^[38]。

1.5 YRNA-derived small RNA(YsRNA)

YsRNA来源于YRNA。研究表明, 所有的哺乳动物中都存在YRNA。对于人类而言, 一共有4种非编码YRNA: hY1, hY3, hY4, hY5。单个的YRNA基因由RNA聚合酶III从不同的启动子转录^[39,40]。YRNA相对较小, 大小为(100±20)个核苷酸, 化学和酶结构探测实验表明, YRNA的5'和3'末端杂交, 形成具有环状结构域、上部茎、下部茎和一个多聚尿苷尾巴的特征茎环二级结构^[41,42]。下茎和上茎的核苷酸序列高度保守, 而环状结构域的序列在不同的YRNA之间有很大差异。

YsRNA是在细胞凋亡过程中YRNA被切割产生的。起初它被认为是miRNA的一种, 随后的研究证明了它是具有特定功能的一类新的sncRNA。Ro60(RNA-

binding protein RO60)与La(Lupus La protein)蛋白的结合决定了YsRNA的大小。与Ro60结合的YRNA区域产生了两个大小为31~36和22~25 nt的片段, 而与La蛋白结合的YRNA区域产生26~32 nt的单个片段^[43]。近年来, 研究发现YsRNA在血清^[44]、血浆^[45]以及细胞外囊泡^[46]中大量存在, 并且其表达与机体的疾病状态密切相关, 提示YsRNA可能在疾病发生发展中有重要的作用。

1.6 rRNA-derived small RNA(rsRNA)

rsRNA最初被认为是rRNA降解的产物, 但最近的研究表明rsRNA是rRNA经历应激诱导切割产生的稳定的小RNA产物^[47~49], 并且这种机制从酵母到哺乳动物细胞中都是高度保守的^[50,51]。由于rRNA是生物体内含量最多的RNA, 在常规测序过程中都首先将rRNA过滤后再进行比对分析, 因此rsRNA一直未进入人们的研究视野。随着非编码RNA的测序和研究深入, 人们在多种细胞和组织中都发现了rsRNA的存在^[52,53]。通过分析发现, rsRNA从rRNA的特定位点切割而来, 并且在外界环境刺激的情况下表达量显著上升。大量的证据表明rsRNA不是随机降解产物^[50], 在不同性别和来源上存在特异性^[54]。然而rsRNA的研究处于刚起步阶段, 其形成机制和功能发挥还有待进一步研究。

2 哺乳动物非编码RNA对环境刺激响应

环境刺激(如饮食暴露、精神压力和化学物污染等)会导致机体非编码RNA产生不同的响应(图1), 在调控基因表达、介导机体表型产生和传递环境暴露信息中发挥了重要的作用。

2.1 饮食暴露

现代社会的高脂高糖饮食带来肥胖、胰岛素代谢异常、糖尿病等多种代谢疾病, 严重危害了人类的健康, 同时也给生殖健康、衰老等各生理过程带来了不同程度的负面影响。在这个过程中, 不同组织和细胞中非编码RNA的表达和功能发生了相应的改变。

高脂饮食不仅引起肠道菌群的变化, 还造成肝脏^[55]、脂肪^[56]、心脏^[57]等多种组织器官中非编码RNA, 如miRNA的表达改变。此外, lncRNA等也发现受高糖高脂饮食的影响, 在脂肪^[58]等代谢组织中表达

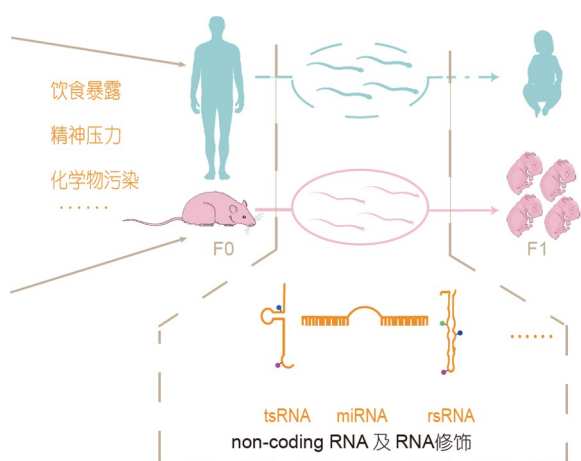


图1 亲代(F0)环境暴露信息通过非编码RNA(如tsRNA, miRNA, rsRNA等)及RNA修饰传递到子代(F1)

Figure 1 Non-coding RNAs (such as tsRNA, miRNA, and rsRNA) and modified RNAs transfer parental (F0) environmental exposure information to the filial generation (F1)

发生显著的变化。这些非编码RNA的表达改变一方面调控了组织器官细胞中基因的表达,与代谢疾病的产生密切相关;另一方面,还与循环系统非编码RNA谱的表达密切相关。在大鼠(*Rattus norvegicus*)和小鼠(*Mus musculus*)模式动物中研究发现,高糖高脂饮食导致血浆中miRNA表达谱的异常表达^[59],并且这种现象在人类中也被发现^[60]。研究发现,循环系统非编码RNA的改变可能来自不同组织,并能作为信息传递载体与其他组织和器官进行交流。比如脂肪细胞特异性来源的miRNA能被传递到胰岛素靶细胞,通过调节胰岛素功能,造成胰岛素抵抗的代谢紊乱表型^[61]。如果敲除脂肪细胞中miRNA生成关键酶-Dicer,会导致循环外泌体miRNA的降低,进而影响肝脏*Fgf21*基因的表达,造成代谢异常^[62]。此外,这些循环系统miRNA还能通过直接或者间接作用,改变机体免疫系统蛋白的表达,影响免疫系统功能^[63]。因此,高脂高糖饮食不仅仅影响局部代谢组织中非编码RNA的表达,同时通过影响循环系统非编码RNA,影响多种器官的功能。另一方面,从应用上来说,这些循环系统非编码RNA的改变可以作为糖尿病等代谢疾病诊断的分子标志物。

除了在体组织外,高糖高脂饮食还会影响生殖细胞中非编码RNA的表达。早期研究发现,给雄鼠喂养一段时间的高糖高脂饮食,不仅影响精子的数量和质量^[64],还会造成精子非编码RNA表达的改变。已经发现高糖高脂饮食造成了小鼠精子miRNA^[65], piRNA^[66],

tsRNA^[36], rsRNA^[67]的表达变化,并且其中一些小RNA能将高糖高脂导致的获得性代谢紊乱性状传递到下一代。在人类中,也发现饮食会影响精子小RNA的表达。给予正常健康男性1周的高糖饮食,将导致精子tsRNA表达谱的变化,其中tRNA T-loop来源的tsRNA和线粒体tsRNA的表达显著上升,同时伴随着精子运动能力的提高^[68]。这些结果提示,精子非编码RNA对高糖高脂饮食敏感反应。然而机体高糖高脂饮食如何影响精子非编码RNA的表达,其中的机制尚不清楚。现在的研究发现,可能与细胞外非编码RNA相关,比如附睾中tsRNA可能传递到精子中,导致精子非编码RNA表达的改变^[37]。然而附睾如何响应饮食变化?哪些非编码RNA发生改变?又有哪些能被运输到精子中?这些都是亟待解答的问题。

高脂饮食也会影响卵子质量,导致卵子在减数分裂中易形成非整倍体,造成胚胎发育失败,以及胎儿生长受限、大脑发育障碍等疾病^[69]。研究发现,高脂饮食所致的肥胖小鼠中成熟卵母细胞母源Stella蛋白会显著减少,导致早期胚胎发育迟缓^[70]。然而其中是否涉及非编码RNA的改变和调控,还需进一步的研究。除此之外,妊娠期间的高糖高脂饮食会导致妊娠糖尿病^[71],也是造成子痫前期的重要原因之一^[72]。在小鼠模型中,妊娠高糖高脂饮食会导致胎盘lncRNA的表达改变^[71],近期发现tsRNA也在胎盘中高表达^[73],提示胎盘tsRNA可能对母体环境暴露敏感反应,通过调节胎盘功能,影响胎儿的发育。因此,高糖高脂饮食对雌性生殖细胞及妊娠过程也有重要的影响,其中非编码RNA的具体功能还需进一步研究。

除了高糖高脂饮食外,低蛋白饮食也通过影响miRNA在精子^[37]、胰腺^[74]、肝脏^[75]、骨骼肌^[76]等的表达,导致亲代和子代代代谢障碍。

2.2 精神压力

现代快节奏社会以及巨大的社会压力导致大量的抑郁症、焦虑、自闭症的发生。其中的分子机制依旧是一个巨大的黑盒子。近期的研究显示机体的精神压力会通过非编码RNA影响机体健康。

来自啮齿类动物和人类研究结果提示,miRNA和lncRNA在抑郁症、精神分裂、自闭症等发生和检测中可能有重要的作用。研究表明,在抑郁症发病期间无序表达的miRNA参与了疾病的形成,并且miRNA还在

抑郁症的心理治疗和药物治疗机制中发挥了重要的作用^[77]。而在精神分裂症、自闭症等疾病中, lncRNA可能通过调节神经干细胞的命运参与疾病的发生^[78], 相关的研究已经在其他综述中总结^[77]。此外, 非编码RNA在抗压和精神疾病的预防治疗中也有重要的作用。对小鼠的研究发现, miR-30a对BDNF(脑源性神经营养因子)具有负调节作用, 参与了为遭受社会失败压力的雄性小鼠提供社会保护效应^[79]。天然化合物尼泊昔(Geniposide)对抑郁症具有神经保护作用, 其中的机制不明。研究人员通过建立小鼠抑郁样行为的模型证实, 尼泊昔通过下调脑组织miR-298-5p靶向Nox1从而对抑郁样行为小鼠产生抗抑郁的作用^[80]。

除了影响神经系统外, 精神压力还会影响生殖和对后代的抚养。有实验证明了胚胎植入前紧张压力激活beta2肾上腺素受体通路会导致胚胎定位紊乱, 导致妊娠失败^[81]。通过后代与母体分离的方法构建早期生活中存在创伤性应激的小鼠模型, 发现小鼠后代精子的miRNA发生了显著变化^[82], 并且通过给受精卵注射这些变化的精子miRNA, 发现能将这种影响传递到下一代^[83]。为了研究紧张焦虑导致下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴紊乱, 科研人员给交配前的雄鼠连续4周注射肾上腺皮质酮, 发现这些雄鼠交配后产生的F1代小鼠表现为极度活跃等行为异常, 同时这种影响还会持续到F2代。F2代雌鼠和雄鼠均表现为低焦虑水平, 其中F2代雄鼠有抑郁症类似表型^[84]。进一步分析F0代激素暴露雄鼠精子发现, miRNA-98, miRNA-144和miRNA-190b的表达水平显著上升。这些miRNA可能与关键生长因子, 如Igf2和Bdnf等结合, 调控子代的表型。因此紧张焦虑激活的过量肾上腺激素暴露不仅影响亲代性状, 还导致精子中miRNA表达异常, 并将异常性状传递到后代^[84]。

除miRNA外, 近期研究发现精子中的lncRNA也能将雄性亲本早期受到的母体分离及不可预测的母体压力(unpredictable maternal stress, MSUS)带来的影响传递给子代。并且这一传递过程需要lncRNA与小RNA的协同作用^[85]。然而在这些研究中, 机体精神压力如何影响生殖细胞非编码RNA的机制依然不清楚。

2.3 化学物污染

空气、土壤、水等环境中大量化学物的污染也对机体表型和性状造成影响。空气污染会改变基因表达

谱^[86], 同时影响mRNA上m⁶A等RNA修饰的表达^[87]。在这个过程中, 非编码RNA的表达也发生改变。对人肺A549细胞进行空气污染暴露, 发现不同的污染物暴露下肺特异性高表达的miRNA-10b发生不同的变化, 显示了其对不同污染物的敏感性不同^[86]。母体生产前生活中空气污染环境中会影响胎盘非编码RNA表达。研究结果显示, 暴露在PM2.5污染下子宫miRNA的表达及其下游靶蛋白PTEN(Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase)的表达均会受到影响, 并且这种影响可能通过调控胎盘的营养物质运输、免疫屏障等功能对胎儿健康造成影响, 造成子代疾病^[82]。

环境污染中还有一类不能被忽视的污染物是类激素化学物, 比如激素类杀虫剂、环境雌激素等。其中环境污染影响生殖最有名的例子之一是对杀虫剂DDT使用的研究。DDT是20世纪北美为消灭疟疾而在农业和人口中开发和使用的第一种主要杀虫剂。它是一种雌激素化合物, 极易被植物吸收, 随着物质循环和食物链的富集, DDT在自然界中的存在越来越广泛, 在食物链中的含量也越来越高, 因此在人类中富集了最多的DDT。然而随着DDT的大量使用, 男性精子数量急剧减少, 精子质量下降, 新生儿早产、鸟类生软壳蛋等现象越来越严重。科学家研究发现雌性胎儿性腺发育过程中短暂暴露于DDT后, 其F1代至F3代即使在正常饲养情况下精子DNA甲基化和非编码RNA的表达都发生了显著的变化。其中piRNA和tsRNA的变化最明显, 提示DDT暴露可能通过影响精子小RNA对后代表型有重要的调控作用^[88]。

此外, 大量的研究证明环境雌激素如BPA(Bisphenol A)暴露也会影响男性生殖, 并且与前列腺癌、代谢紊乱等疾病的发生密切相关, 同时BPA暴露的影响也能传递到后代中^[89]。前期在动物模型中的研究发现BPA暴露会引起雄性大鼠睾丸中非编码RNA的异常表达^[90], 提示生殖细胞非编码RNA可能随之改变。近期在人类中的研究发现BPA暴露会造成男性精液中miR-let-7a, miR-let-7b, miR-let-7c的表达上升, miR-518f表达下降^[91]。这不仅与男性生育力下降有密切的关系, 还可能将BPA暴露的影响传递到下一代。

除了上述环境暴露外, 乙醇、尼古丁暴露、塑料、重金属等污染都能不同程度地改变生物体内非编码RNA的表达, 不仅造成癌症、代谢等疾病, 还可能

影响生殖细胞的非编码RNA表达, 提示它们可能对于后代的健康也有深远的影响。

3 哺乳动物非编码RNA介导的获得性性状代际/跨代传递

环境暴露不仅影响生殖细胞非编码RNA的表达, 近期的研究发现, 生殖细胞非编码RNA能将亲代环境刺激导致的获得性性状传递到后代(图1)^[36,37,82,92]。其中雄性通过精子传递到F1称为代际遗传, 传递到F2及后代称为跨代遗传。由于雌性环境暴露对子代影响更为复杂, 不仅卵子能传递获得性性状, 妊娠期暴露、哺乳等过程均会影响子代健康, 在这里主要就哺乳动物雄性精子非编码RNA介导的获得性性状的传递进行讨论。

最早发现精子能介导获得性性状的传递来自于对杀虫剂vinclozolin的研究。如果怀孕的雌鼠暴露在vinclozolin下, 她们的雄性后代精子活力、数量会显著下降, 并且能传递4代^[93,94]。随后人们在大鼠^[95]和小鼠^[96]模型中都观察到父代高糖高脂饮食导致的获得性代谢紊乱性状能传递到下一代, 并且通过精子头注射实验证实精子头能将这种表型传递到下一代^[97]。随后两个独立的实验室通过显微注射分别证实精子总RNA能将父代高脂饮食或者高脂高糖饮食导致的代谢紊乱性状传递到下一代^[36,37]。这就引起人们思考到底精子中什么类型的RNA能介导获得性性状的传递?

通过非编码RNA测序发现, 小鼠精子中除了mRNA外还有大量的miRNA, piRNA, lncRNA以及最近发现的tsRNA和rsRNA。在不同的环境刺激下, 精子miRNA表达谱发生了显著的变化。并且精子中9个miRNA组成的分子载体能将父代小鼠遭受长期精神压力导致的表型传递到子代中^[82]。另一个研究证实小鼠高糖高脂饮食导致精子中miRNA-19b表达量上升, 给正常合子中注射miRNA-19b能引起子代肥胖和葡萄糖抵抗的表型, 证实精子miRNA具有传递获得性性状的能力^[92]。

另一方面, 精子中tsRNA作为新型的获得性性状遗传载体, 近几年来引起人们的广泛关注。2016年两个实验室在*Science*上背靠背发表文章, 在小鼠高脂饮食和低蛋白饮食模型中, 精子tsRNA能将父代饮食暴露导致的获得性代谢紊乱性状传递到F1代^[36,37]。两个实验室都通过显微注射的方法证实向正常的受精卵注

射高脂/低蛋白父亲的精子tsRNA, 产生的F1在正常饮食下表现出与亲代相似的代谢紊乱的表型。并且通过对早期胚胎的测序发现, 精子tsRNA可能通过影响早期胚胎代谢和发育相关基因的表达, 进而造成后代的成年疾病。随后Chen实验室^[67]发现, 精子tsRNA上携带的RNA修饰对于tsRNA传递获得性性状有重要的作用, 并且在高脂饮食下精子tsRNA区段的m⁵C和m²G修饰表达量发生显著的变化。通过tRNA甲基酶DNMT2的基因敲除鼠, 他们随后证明在DNMT2缺少的情况下, 精子tsRNA无法传递获得性代谢紊乱的性状, 证实了RNA修饰对于tsRNA功能的重要性。人精子中也观察到一周的高糖饮食导致精子tsRNA表达的改变^[68], 因此tsRNA及其RNA修饰可能在人类生殖细胞响应饮食刺激、传递获得性信息中也有重要的作用^[98]。近期研究还发现, 模拟高原缺氧环境会导致雄性小鼠生殖系统受损、精子数量减少、成熟的精子畸形率上升, 此外多种类型的精子RNA修饰在缺氧条件下存在有明显的调节作用, Am, Gm, m⁷G和M²G等4种RNA修饰在缺氧条件下的睾丸和成熟精子中表达都存在上调, 提示精子RNA和RNA修饰可能在其他环境暴露信息传递中也有重要的作用^[99]。

母体饮食暴露信息也能通过子代雄鼠的精子向后代传递。雌性小鼠在妊娠前和妊娠期持续9周的高脂饮食后得到雄性F1代具有代谢紊乱的表型, 将这种雄鼠的精子tsRNA区段分离出后注射到正常的受精卵中, 产生的F2代表现出肥胖并且对垃圾食物更偏好的表型^[100]。有趣的是, 如果敲除切割产生tsRNA的酶Angiogenin, 精子tsRNA区段的小RNA就丧失了传递父代获得性性状的能力^[101]。

除了miRNA和tsRNA, 小鼠精子lncRNA也被证实能传递亲代精神创伤的获得性性状。Eric Miska实验室^[85]发现向刚出生的小鼠进行不可预见的应激刺激, 这些小鼠成年后更不敢去尝试冒险行为, 并且在困难面前表现得更易沮丧。他们收集这些小鼠精子中的lncRNA并注射到正常受精卵中发现产生的后代也表现出类似亲代雄鼠的应激表型, 证实精子中的lncRNA也能传递获得性性状。

4 展望

虽然哺乳动物非编码RNA在介导环境暴露信息

以及传递环境暴露导致的获得性性状中有很多的重要发现, 然而由于哺乳动物个体差异较大、实验周期长、机制难研究等原因, 这方面的研究才刚刚起步. 比如piRNA已经在果蝇和线虫中证实能介导亲代的获得性性状传递数代, 然而在哺乳动物中研究和证据还较少. 其中一个重要的原因是果蝇和线虫中都存在RDRP(RNA-dependent RNA polymerase)系统, 即小RNA的自我复制系统, 而在哺乳动物中非编码RNA的产生和作用机制研究还有大量未解之谜. 因此各种非编码RNA如何响应并介导环境暴露信息? 这些信息如何记录在生殖细胞中? 生殖细胞非编码RNA如何将这信息传递到后代? 这些问题都需要大量的研究才能得到解答. 另一个重要的问题是, 在人类中是否也存在非编码RNA能介导环境暴露信息, 是否对后代造成影响?

要解决这些问题, 首先要对不同细胞、组织和体系下哺乳动物非编码RNA的表达谱进行系统的剖析. 近两年来人们认识到RNA修饰对传统非编码RNA的测序检测有重要的影响, 基于此开发的新型非编码RNA测序技术将为人们展示更全面和准确的RNA表达谱^[102-104]; 另一方面, 需要对哺乳动物非编码RNA的调控和功能进一步深入的研究. 随着科研人员对非编码RNA的重视, 越来越多的研究关注到其在进化、发育、疾病等方面的调控和功能^[22,105], 也为后续揭示非编码RNA响应、传递环境暴露信息机制奠定了基础; 此外, 为了揭示非编码RNA在获得性代际/跨代遗传中的功能, 在生殖细胞、早期胚胎等单细胞水平对这些非编码RNA进行研究势在必行, 也将会是今后的一个重要研究方向. 因此, 对于哺乳动物非编码RNA及环境暴露信息传递的研究任重道远.

参考文献

- 1 Djebali S, Davis C A, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature*, 2012, 489: 101–108
- 2 Wei J W, Huang K, Yang C, et al. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics. *Oncol Rep*, 2017, 37: 3–9
- 3 Alles J, Fehlmann T, Fischer U, et al. An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 3353–3364
- 4 Friedman R C, Farh K K H, Burge C B, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*, 2009, 19: 92–105
- 5 Ha M, Kim V N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 509–524
- 6 Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 10513–10518
- 7 Armstrong D A, Dessaint J A, Ringelberg C S, et al. Pre-analytical handling conditions and small RNA recovery from urine for miRNA profiling. *J Mol Diagn*, 2018, 20: 565–571
- 8 Dhawan A. Extracellular miRNA biomarkers in neurologic disease: is cerebrospinal fluid helpful? *Biomark Med*, 2021, 15: 1377–1388
- 9 Le Doare K, Holder B, Bassett A, et al. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol*, 2018, 9: 361
- 10 Sun Q, Hao Q, Prasanth K V. Nuclear long noncoding RNAs: key regulators of gene expression. *Trends Genet*, 2018, 34: 142–157
- 11 Batista P J, Chang H Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell*, 2013, 152: 1298–1307
- 12 Grote P, Wittler L, Hendrix D, et al. The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse. *Dev Cell*, 2013, 24: 206–214
- 13 Yang F, Deng X, Ma W, et al. The lncRNA Firre anchors the inactive X chromosome to the nucleolus by binding CTCF and maintains H3K27me3 methylation. *Genome Biol*, 2015, 16: 52
- 14 Zhao J, Sun B K, Erwin J A, et al. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science*, 2008, 322: 750–756
- 15 Grote P, Herrmann B G. The long non-coding RNA *Fendrr* links epigenetic control mechanisms to gene regulatory networks in mammalian embryogenesis. *RNA Biol*, 2013, 10: 1579–1585
- 16 Ng K W, Anderson C, Marshall E A, et al. PIWI-interacting RNAs in cancer: emerging functions and clinical utility. *Mol Cancer*, 2016, 15: 5
- 17 Luteijn M J, Ketting R F. PIWI-interacting RNAs: from generation to transgenerational epigenetics. *Nat Rev Genet*, 2013, 14: 523–534
- 18 Czech B, Hannon G J. One loop to rule them all: the Ping-Pong cycle and piRNA-guided silencing. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 324–337
- 19 Dai P, Wang X, Gou L T, et al. A translation-activating function of MIWI/piRNA during mouse spermiogenesis. *Cell*, 2019, 179: 1566–1581.

- 20 Hasuwa H, Iwasaki Y W, Au Yeung W K, et al. Production of functional oocytes requires maternally expressed PIWI genes and piRNAs in golden hamsters. *Nat Cell Biol*, 2021, 23: 1002–1012
- 21 Zhang H, Zhang F, Chen Q, et al. The piRNA pathway is essential for generating functional oocytes in golden hamsters. *Nat Cell Biol*, 2021, 23: 1013–1022
- 22 Chen Q, Zhang X, Shi J, et al. Origins and evolving functionalities of tRNA-derived small RNAs. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46: 790–804
- 23 Su Z, Wilson B, Kumar P, et al. Noncanonical roles of tRNAs: tRNA fragments and beyond. *Annu Rev Genet*, 2020, 54: 47–69
- 24 Xie Y, Yao L, Yu X, et al. Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5: 109
- 25 Ivanov P, Emara M M, Villen J, et al. Angiogenin-induced tRNA fragments inhibit translation initiation. *Mol Cell*, 2011, 43: 613–623
- 26 Guzzi N, Cieřla M, Ngoc P C T, et al. Pseudouridylation of tRNA-derived fragments steers translational control in stem cells. *Cell*, 2018, 173: 1204–1216.e26
- 27 Chen L, Xu W, Liu K, et al. 5' half of specific tRNAs feeds back to promote corresponding tRNA gene transcription in vertebrate embryos. *Sci Adv*, 2021, 7: eabh0494
- 28 Kim H K, Fuchs G, Wang S, et al. A transfer-RNA-derived small RNA regulates ribosome biogenesis. *Nature*, 2017, 552: 57–62
- 29 Kumar P, Anaya J, Mudunuri S B, et al. Meta-analysis of tRNA derived RNA fragments reveals that they are evolutionarily conserved and associate with AGO proteins to recognize specific RNA targets. *BMC Biol*, 2014, 12: 78
- 30 Kuscı C, Kumar P, Kiran M, et al. tRNA fragments (tRFs) guide Ago to regulate gene expression post-transcriptionally in a Dicer-independent manner. *RNA*, 2018, 24: 1093–1105
- 31 Maute R L, Schneider C, Sumazin P, et al. tRNA-derived microRNA modulates proliferation and the DNA damage response and is down-regulated in B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 1404–1409
- 32 Zhang X, He X, Liu C, et al. IL-4 inhibits the biogenesis of an epigenetically suppressive PIWI-interacting RNA to upregulate CD1a molecules on monocytes/dendritic cells. *J Immunol*, 2016, 196: 1591–1603
- 33 Keam S P, Young P E, McCorkindale A L, et al. The human Piwi protein Hiwi2 associates with tRNA-derived piRNAs in somatic cells. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: 8984–8995
- 34 Schorn A J, Gutbrod M J, LeBlanc C, et al. LTR-retrotransposon control by tRNA-derived small RNAs. *Cell*, 2017, 170: 61–71.e11
- 35 Ren B, Wang X, Duan J, et al. Rhizobial tRNA-derived small RNAs are signal molecules regulating plant nodulation. *Science*, 2019, 365: 919–922
- 36 Chen Q, Yan M, Cao Z, et al. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science*, 2016, 351: 397–400
- 37 Sharma U, Conine C C, Shea J M, et al. Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science*, 2016, 351: 391–396
- 38 Shi J, Zhang Y, Zhou T, et al. tsRNAs: the Swiss Army Knife for translational regulation. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44: 185–189
- 39 Hendrick J P, Wolin S L, Rinke J, et al. Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins are a subclass of La ribonucleoproteins: further characterization of the Ro and La small ribonucleoproteins from uninfected mammalian cells. *Mol Cell Biol*, 1981, 1: 1138–1149
- 40 Kowalski M P, Krude T. Functional roles of non-coding Y RNAs. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 66: 20–29
- 41 van Gelder C W G, Thijssen J P H M, Klaassen E C J, et al. Common structural features of the Ro RNP associated hY1 and hY5 RNAs. *Nucleic Acids Res*, 1994, 22: 2498–2506
- 42 Teunissen S W, Kruithof M J, Farris A D, et al. Conserved features of Y RNAs: a comparison of experimentally derived secondary structures. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28: 610–619
- 43 Nicolas F E, Hall A E, Csorba T, et al. Biogenesis of Y RNA-derived small RNAs is independent of the microRNA pathway. *FEBS Lett*, 2012, 586: 1226–1230
- 44 Dhahbi J M, Spindler S R, Atamna H, et al. 5'-YRNA fragments derived by processing of transcripts from specific YRNA genes and pseudogenes are abundant in human serum and plasma. *Physiol Genomics*, 2013, 45: 990–998
- 45 Solé C, Tramonti D, Schramm M, et al. The circulating transcriptome as a source of biomarkers for melanoma. *Cancers*, 2019, 11: 70
- 46 Chen W, Li L, Wang J, et al. Extracellular vesicle YRNA in atherosclerosis. *Clinica Chim Acta*, 2021, 517: 15–22
- 47 Zhang X, Trebak F, Souza L A C, et al. Small RNA modifications in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2020, 145: 105058
- 48 Zheng X, Li Z, Wang G, et al. Sperm epigenetic alterations contribute to inter- and transgenerational effects of paternal exposure to long-term

- psychological stress via evading offspring embryonic reprogramming. *Cell Discov*, 2021, 7: 101
- 49 Gu W, Shi J, Liu H, et al. Peripheral blood non-canonical small non-coding RNAs as novel biomarkers in lung cancer. *Mol Cancer*, 2020, 19: 159
 - 50 Lambert M, Benmoussa A, Provost P. Small non-coding RNAs derived from eukaryotic ribosomal RNA. *ncRNA*, 2019, 5: 16
 - 51 Li Z, Ender C, Meister G, et al. Extensive terminal and asymmetric processing of small RNAs from rRNAs, snoRNAs, snRNAs, and tRNAs. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 6787–6799
 - 52 Guan L, Grigoriev A. Computational meta-analysis of ribosomal RNA fragments: potential targets and interaction mechanisms. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 4085–4103
 - 53 Chen Z, Sun Y, Yang X, et al. Two featured series of rRNA-derived RNA fragments (rRFs) constitute a novel class of small RNAs. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0176458
 - 54 Cherlin T, Magee R, Jing Y, et al. Ribosomal RNA fragmentation into short RNAs (rRFs) is modulated in a sex- and population of origin-specific manner. *BMC Biol*, 2020, 18: 38
 - 55 Blasco-Baque V, Coupé B, Fabre A, et al. Associations between hepatic miRNA expression, liver triacylglycerols and gut microbiota during metabolic adaptation to high-fat diet in mice. *Diabetologia*, 2017, 60: 690–700
 - 56 Link J C, Hasin-Brumshtein Y, Cantor R M, et al. Diet, gonadal sex, and sex chromosome complement influence white adipose tissue miRNA expression. *BMC Genomics*, 2017, 18: 89
 - 57 Guedes E C, da Silva I B, Lima V M, et al. High fat diet reduces the expression of miRNA-29b in heart and increases susceptibility of myocardium to ischemia/reperfusion injury. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 9399–9407
 - 58 Wu C, Fang S, Zhang H, et al. Long noncoding RNA XIST regulates brown preadipocytes differentiation and combats high-fat diet induced obesity by targeting C/EBP α . *Mol Med*, 2022, 28: 6
 - 59 Ji C, Guo X. The clinical potential of circulating microRNAs in obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15: 731–743
 - 60 Quintanilha B J, Pinto Ferreira L R, Ferreira F M, et al. Circulating plasma microRNAs dysregulation and metabolic endotoxemia induced by a high-fat high-saturated diet. *Clin Nutr*, 2020, 39: 554–562
 - 61 Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity. *Cell*, 2017, 171: 372–384.e12
 - 62 Thomou T, Mori M A, Dreyfuss J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 2017, 542: 450–455
 - 63 Arner P, Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11: 276–288
 - 64 Olsen J, Ramlau-Hansen C H. Dietary fats may impact semen quantity and quality. *Asian J Androl*, 2012, 14: 511–512
 - 65 Fullston T, Ohlsson Teague E M C, Palmer N O, et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB J*, 2013, 27: 4226–4243
 - 66 Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev L R, et al. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metab*, 2016, 23: 369–378
 - 67 Zhang Y, Zhang X, Shi J, et al. Dnmt2 mediates intergenerational transmission of paternally acquired metabolic disorders through sperm small non-coding RNAs. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 535–540
 - 68 Nätt D, Kugelberg U, Casas E, et al. Human sperm displays rapid responses to diet. *PLoS Biol*, 2019, 17: e3000559
 - 69 Luzzo K M, Wang Q, Purcell S H, et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS ONE*, 2012, 7: e49217
 - 70 Han L, Ren C, Li L, et al. Embryonic defects induced by maternal obesity in mice derive from Stella insufficiency in oocytes. *Nat Genet*, 2018, 50: 432–442
 - 71 Huang C, Huang B B, Niu J M, et al. Global mRNA and long non-coding RNA expression in the placenta and white adipose tissue of mice fed a high-fat diet during pregnancy. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50: 2260–2271
 - 72 Bodnar L M, Catov J M, Klebanoff M A, et al. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology*, 2007, 18: 234–239
 - 73 Su Z, Frost E L, Lammert C R, et al. tRNA-derived fragments and microRNAs in the maternal-fetal interface of a mouse maternal-immune-

- activation autism model. *RNA Biol*, 2020, 17: 1183–1195
- 74 Su Y, Jiang X, Li Y, et al. Maternal low protein isocaloric diet suppresses pancreatic β -cell proliferation in mouse offspring via miR-15b. *Endocrinology*, 2016, 157: 4782–4793
- 75 Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al. Maternal low-protein diet modulates glucose metabolism and hepatic microRNAs expression in the early life of offspring. *Nutrients*, 2017, 9: 205
- 76 Kanakis I, Alameddine M, Folkes L, et al. Small-RNA sequencing reveals altered skeletal muscle microRNAs and snoRNAs signatures in weanling male offspring from mouse dams fed a low protein diet during lactation. *Cells*, 2021, 10: 1166
- 77 Miao C, Chang J. The important roles of microRNAs in depression: new research progress and future prospects. *J Mol Med*, 2021, 99: 619–636
- 78 Rusconi F, Battaglioli E, Venturin M. Psychiatric disorders and lncRNAs: a synaptic match. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3030
- 79 Miao Z, Zhang J, Li Y, et al. Presence of the pregnant partner regulates microRNA-30a and BDNF levels and protects male mice from social defeat-induced abnormal behaviors. *Neuropharmacology*, 2019, 159: 107589
- 80 Zou T, Zhang J, Liu Y, et al. Antidepressant-like effect of geniposide in mice exposed to a chronic mild stress involves the microRNA-298-5p-mediated Nox1. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 131
- 81 Chen Q, Zhang Y, Peng H, et al. Transient β 2-adrenoceptor activation confers pregnancy loss by disrupting embryo spacing at implantation. *J Biol Chem*, 2011, 286: 4349–4356
- 82 Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 667–669
- 83 Rodgers A B, Morgan C P, Leu N A, et al. Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13699–13704
- 84 Short A K, Fennell K A, Perreau V M, et al. Elevated paternal glucocorticoid exposure alters the small noncoding RNA profile in sperm and modifies anxiety and depressive phenotypes in the offspring. *Transl Psychiatry*, 2016, 6: e837
- 85 Gapp K, van Steenwyk G, Germain P L, et al. Alterations in sperm long RNA contribute to the epigenetic inheritance of the effects of postnatal trauma. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 2162–2174
- 86 Baldrige K C, Zavala J, Surratt J, et al. Cellular RNA is chemically modified by exposure to air pollution mixtures. *Inhal Toxicol*, 2015, 27: 74–82
- 87 Kupsco A, Gonzalez G, Baker B H, et al. Associations of smoking and air pollution with peripheral blood RNA N6-methyladenosine in the Beijing truck driver air pollution study. *Environ Int*, 2020, 144: 106021
- 88 Skinner M K, Ben Maamar M, Sadler-Riggelman I, et al. Alterations in sperm DNA methylation, non-coding RNA and histone retention associate with DDT-induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Epigenet Chromatin*, 2018, 11: 8
- 89 Alonso-Magdalena P, Rivera F J, Guerrero-Bosagna C. Bisphenol-A and metabolic diseases: epigenetic, developmental and transgenerational basis. *Environ Epigenet*, 2016, 2: dvw022
- 90 Ma L, Yu H, Wang X, et al. The effects of maternal exposure to BPA during pregnancy on the male reproductive system and the testicular microRNA expression profile. *Environ Sci Pollut Res*, 2020, 27: 17290–17302
- 91 Palak E, Lebedzińska W, Anisimowicz S, et al. The association between bisphenol A, steroid hormones, and selected microRNAs levels in seminal plasma of men with infertility. *J Clin Med*, 2021, 10: 5945
- 92 Grandjean V, Fourné S, De Abreu D A F, et al. RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders. *Sci Rep*, 2015, 5: 18193
- 93 Anway M D, Memon M A, Uzumcu M, et al. Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis. *J Andrology*, 2006, 27: 868–879
- 94 Anway M D, Cupp A S, Uzumcu M, et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, 2005, 308: 1466–1469
- 95 Ng S F, Lin R C Y, Laybutt D R, et al. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*, 2010, 467: 963–966
- 96 Wei Y, Yang C R, Wei Y P, et al. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 1873–1878
- 97 Huypens P, Sass S, Wu M, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*, 2016, 48: 497–499

- 98 Zhang Y, Chen Q. Human sperm RNA code senses dietary sugar. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16: 200–201
- 99 He T, Guo H, Shen X, et al. Hypoxia-induced alteration of RNA modifications in the mouse testis and sperm. *Biol Reprod*, 2021, 105: 1171–1178
- 100 Sarker G, Sun W, Rosenkranz D, et al. Maternal overnutrition programs hedonic and metabolic phenotypes across generations through sperm tsRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 10547–10556
- 101 Zhang Y, Ren L, Sun X, et al. Angiogenin mediates paternal inflammation-induced metabolic disorders in offspring through sperm tsRNAs. *Nat Commun*, 2021, 12: 6673
- 102 Shi J, Zhang Y, Tan D, et al. PANDORA-seq expands the repertoire of regulatory small RNAs by overcoming RNA modifications. *Nat Cell Biol*, 2021, 23: 424–436
- 103 Wang H, Huang R, Li L, et al. CPA-seq reveals small ncRNAs with methylated nucleosides and diverse termini. *Cell Discov*, 2021, 7: 25
- 104 Shi J, Zhou T, Chen Q. Exploring the expanding universe of small RNAs. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 415–423
- 105 Statello L, Guo C J, Chen L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 96–118

Role of non-coding RNAs in response to environmental exposure and mediating epigenetic inheritance in mammals

WANG LuMen, HU Jing, ZHANG Jia, DONG Sen & ZHANG Ying

College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Environmental exposure to dietary change, mental stress, and contaminants, as well as the influence of body phenotype, can lead to severe disease in humans. Recent studies have revealed that environmental exposure information induces parentally acquired traits, which can be transferred to the next generation and affect the health of offspring. This process is independent of changes in the DNA sequence and is known as epigenetic inheritance. Epigenetic markers, such as DNA methylation, histone modification, and non-coding RNAs, are bioinformatics carriers that are responsible for transferring environmental information. Multiple types of non-coding RNAs with various functions are important mobile carriers that are sensitive to exposure to different environmental information but can also be found in germ cells that can transfer parental information to offspring. Here, we summarized the changes in the non-coding RNAs under different environmental exposure parameters and discussed the progress of sperm non-coding RNA-mediated epigenetic inheritance.

epigenetic inheritance, non-coding RNA, tsRNA, environmental exposure

doi: [10.1360/SSV-2022-0123](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0123)