

长链非编码 RNA 在神经系统疾病中的研究进展

Research progress on long non - coding RNA in nervous system diseases

陈 瑞, 孙丽华

(哈尔滨医科大学 药学院 药理教研室, 哈尔滨
150086)

CHEN Rui, SUN Li - hua

(Department of Pharmacology, College
of Pharmacy, Harbin Medical
University, Harbin 150086, China)

摘要: 神经系统疾病的病因复杂,严重影响人类的健康。近年来,长链非编码 RNA(lncRNAs)已成为神经系统的研究热点。lncRNAs 广泛参与人类神经系统疾病的病理生理进程。本文主要讨论 lncRNAs 在神经系统疾病中的研究进展,重点阐述 lncRNAs 在神经退行性疾病、神经胶质瘤、中风和精神分裂症中的研究进展。

关键词: 长链非编码 RNA;神经退行性疾病;神经胶质瘤;中风;精神分裂症

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.01.029

中图分类号: R971;R363.25 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2016)01-0091-04

Abstract: The etiologies of neurological diseases are complex, which seriously affect human health. Recently, long non - coding RNAs (lncRNAs) have become a hot research topic in the nervous system. Many research results show that lncRNAs are involved in the pathophysiological processes of human neurological diseases. In this review, we discuss the research progress on lncRNAs in neurological diseases and mainly illustrate the research progress of lncRNAs in neurodegenerative disease, gliomas, stroke and schizophrenia.

Key words: long non - coding RNAs; neurodegenerative diseases; gliomas; stroke; schizophrenia

长链非编码 RNA (Long non - coding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸、缺乏显著开放阅读框架的非编码 RNA,主要存在于细胞核内,参与基因调控、蛋白质剪接调控、与其他 RNA 相互作用等多种重要功能调控^[1]。lncRNAs 广泛参与人类神经系统疾病的病理生理进程,其相关研究可以阐明神经系统疾病一些潜在的发病机制。本文就 lncRNAs 在神经退行性疾病、神经胶质瘤、中风和精神分裂症中的研究进展做重点阐述。

1 lncRNA 与神经退行性疾病的相关性

神经退行性疾病是一种大脑和脊髓的神经元丧失的疾病状态,主要由神经元或其髓鞘的丧失所致^[2]。

1.1 lncRNA 与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是引起痴呆最常见的原因。lncRNAs 能与氧化应激、丝氨酸 - 苏氨酸激酶及蛋白激酶等 AD 易感基因相关,通过分子调节机制改变神经系统功能。 β 分泌酶 (β - site of APP cleaving enzyme 1, BACE1) 基因的反义转录物 lncRNA BACE1 - AS (BACE1 - antisense, BACE1 - AS) 在各种细胞应激的诱导

收稿日期: 2015 - 08 - 28

修回日期: 2015 - 10 - 26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81000499, 81371211); 哈尔滨医
科大学药学院大学生创新创业训
练计划基金资助项目 (yxy2014019)

作者简介: 陈瑞 (1993 -), 男, 主要从事临床药
学研究

通信作者: 孙丽华, 副教授

Tel: (0451) 86671354

E - mail: sunlihua0219@163.com

下表达上调,通过增加 BACE1 mRNA 的稳定性造成 BACE1 蛋白表达上调,导致有毒性的 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 不断累积,使 AD 患者病情进行性加重^[3]。LncRNA 51A 是分拣蛋白相关受体 1 (sorting protein-related receptor 1, SORL1) 基因内含子 1 的反义转录产物,通过改变 SORL1 mRNA 的剪接形式,导致 A β 42 聚积^[4]。

LncRNA HAR1A 和 HAR1B 是第一号人类加速区 (human accelerated region 1, HAR1) 基因的反义转录产物,在成熟大脑中与神经传递、记忆结构和突触可塑性有关,它们的异常表达也与 AD 存在相关性^[5]。Roberts 等^[6]通过实验发现,AD 患者脑组织中 lncRNA BC200 表达显著上调,BC200 选择性调节突触后树突结构的变化,导致突触树突损伤退化,进而导致 AD 形成。LncRNA CRNDE 是结直肠癌差异表达基因 (colorectal neoplasia differentially expressed, CRNDE) 的转录产物,在 AD 患者的大脑皮质中表达异常,导致 AD 早期的脑海马细胞变性^[7]。

1.2 LncRNA 与亨廷顿病

亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 是一种具有进行性运动障碍、智力衰退等临床特征的神经退行性疾病。在 HD 中,毒性亨廷顿蛋白 (Huntingtin, Htt) 会造成纹状体和皮质神经细胞的进行性死亡。LncRNA HttAS-v1 是 Htt 基因的反义转录产物,在 HD 患者的额叶皮质中的低表达,导致 Htt mRNA 高表达,推动了 HD 的发病过程^[8]。

LncRNA BDNF-AS 是脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 保守的反义转录产物,在 HD 中表达上调,负性调节 BDNF 的转录和 BDNF-mRNA 的翻译。有实验证明,通过 siRNA 技术处理 BDNF-AS,可以诱导神经元的生长,对神经元有保护作用,改善 HD 的表型^[9]。这对 HD 的预防、治疗有一定的积极意义。LncRNA GDNFOS 是胶质细胞源性神经营养因子相反链 (Glial cell line-derived neurotrophic factor opposite strand, GDNFOS) 的转录产物,在 HD 中也可以负性调节 BDNF 的表达^[10]。

LncRNA HAR1 (HAR1F and HAR1R) 的表达被抑制,元素 1 沉默转录因子 (repressor element-1-silencing transcription factor, REST) 抑制,HD 患者纹状体中出现异常的 REST 核浆交换, HAR1F 明显下降,大脑功能异常^[11]。LncRNA DGCR5 是迪乔治临界区 5 (DiGeorge critical region 5, DGCR5) 的转录物,也存在着 REST 的基因组结合位点,在 HD 中起到重要的转录调节作用。母系表达基因 3 (maternally expressed genes,

MEG3) 编码的 lncRNA MEG3 在 HD 脑组织中表达明显下调,其表达下调同样也受到了 REST 的抑制^[12]。

Liu 等^[13]研究表明,Paraspeckles 结构是一种 RNA 依赖的亚核结构。核富含丰富的转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 的转录对于新生 paraspeckles 的组装至关重要。LncRNA NEAT1 和 paraspeckles 介导的 3' 非翻译区含有 IRAlus 元件 (是灵长类动物所特有的序列) 的 mRNA 核滞留广泛存在于人源细胞中,而且 NEAT1 在 HD 患者中表达量上调^[14]。

在 HD 的鼠模型中, lncRNA Abhd11os (在人体内为 ABHD11-AS1) 过表达可防止 Htt mRNA 毒性。研究表明,在 HD 鼠模型中敲除 Abhd11os 会产生毒性,而过表达的 Abhd11os 会产生神经保护作用^[15]。牛磺酸上调基因 1 (taurine-upregulated gene 1, TUG1) 编码的 lncRNA TUG1 在 HD 中表达上调,通过 polycomb 抑制性复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 介导的染色质修饰,影响细胞周期调控^[16]。LncRNA TUNA (Tcl1 上游神经元相关, Tcl1 upstream neuron-associated, TUNA) 在脊椎动物中是高度保守的,在神经系统的发育过程中起调节作用,且与 HD 的预后有关^[17]。

1.3 LncRNA 与帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是中老年人中常见的神经退行性疾病,表现为禁止性震颤、肌张力不稳、姿势不稳等。LncRNA PINK-AS 是源性磷酸酶张力蛋白诱导的激酶 1 (phosphatase and tensin homologue induced kinase 1, PINK1) 基因的反义转录物,可通过加强其靶基因的正义转录产物 svPINK1 的稳定性,干扰正常线粒体呼吸链功能,提高神经细胞对凋亡信号的敏感性,从而参与 PD 的发病进程^[18]。

2 LncRNA 与中风的相关性

中风是以脑部缺血及出血性损伤症状为主要临床表现的疾病,以缺血性脑中风最为常见,是世界上最重要的致死性疾病之一。在缺血性脑中风患者的脑组织中发现了多种 lncRNA 的异常表达。LncRNA ANRIL 是 INK4 基因座中反义非编码 RNA (antisense noncoding RNA in the INK4 locus, ANRIL), 可能通过胱天蛋白酶募集结构域的含蛋白 8 (caspase recruitment domain-containing protein 8, CARD8) 调节通路增加缺血性中风的风险^[19]。研究结果表明, lncRNA piRNA (Piwi-interacting RNA, piRNA) 在中风后会发生改变,而一些以 piRNA 为靶点的反转录转座

子可有效防止 piRNA 在中风后的突变,这为中风的预防和治疗提供了新的策略^[20]。

LncRNA AF030089 和 MRAK135044 分别由 Doublecortin 样激酶 1 (Doublecortin - like kinase 1, Dclk1) 基因的外显子和内含子转录而来,在缺血性中风患者大脑皮层中,这两个 lncRNA 可能通过成对两亲性螺旋蛋白 Sin3A (Paired amphipathic helix protein Sin3A, Sin3A) 控制 Dclk1 功能^[21]。LncRNA MRAK159688 在缺血性脑中中风患者的脑组织中表达显著改变,可能与 Sin3A、阻遏元件 - 1 沉默转录因子辅阻遏物 (corepressor for repressor element - 1 silencing transcription factor, CoREST) 相互作用有关^[22]。

3 LncRNA 与神经胶质瘤的相关性

神经胶质瘤 (glioma) 是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,约占所有颅内原发肿瘤的一半。LncRNAs 具有抑癌或致癌的作用,为开发癌症新疗法打下基础。LncRNA MEG3 在神经胶质瘤细胞中表达水平降低。有实验证明,MEG3 的过度表达会抑制神经胶质瘤细胞的体外增殖,可能的机制是和 p53 抑癌基因相互作用^[23]。肺腺癌转移相关转录子 1 (Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 是 lncRNA 家族重要成员,在神经胶质瘤细胞中高表达,癌细胞中 MALAT1 表达量与癌转移恶化的机率成正相关^[24]。Lnc - POU3F3 可能会通过改变 POU3F3 基因 (POU 同源域蛋白基因家族一员) 的表达水平,影响神经胶质瘤的发展^[25]。LncRNA XIST (X 染色体失活特异转录本, X chromosome inactivation specific transcription) 通过 lncRNA - miRNA 的功能性网络在神经胶质瘤中起作用^[26]。最新研究发现了 lncRNA ATB 在神经胶质瘤组织中高表达,它可以被转化生长因子 β (transforming growth factor - β , TGF - β) 活化,促进神经胶质瘤细胞的侵袭和转移^[27]。LncRNA CRNDE 通过哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路,促进神经胶质瘤细胞的生长和侵袭^[28]。

4 LncRNA 与精神分裂症的相关性

精神分裂症 (schizophrenia) 是一种多因素的疾病,个体之间症状差异很大,目前发病机制并不是很清楚。有研究揭示,lncRNA DAOA - AS1 调控精神分裂症的相关基因——D - 氨基酸氧化酶激动子基因 (D - amino acid oxidase gene promoter, DAOA 或 G72/G30) 的表达^[29]。人类染色体 1q42 上精神分裂症断裂基因 1 (disrupted in schizophrenia 1, DISC1) 被认为是精神分裂症的易感位点,DISC1 受它的 lncRNA

DISC2 调控。DISC2 与精神分裂症密切相关,但具体机制不清楚^[30]。另外,TRAF3IP2 - AS1、Linc00271、BDNF - AS 及 DISC2 等 lncRNAs 也参与到精神分裂症的发展历程中。

5 讨论

目前 lncRNA 在神经系统疾病中的研究已取得一些成果,提示其可以作为相关疾病的 RNA 分子标记物,进行疾病诊断和新药设计。但 lncRNAs 与神经系统疾病相关性的证据主要来源于其表达上的差异,仅有少数 lncRNAs 的功能是清楚的,而且解析其在体内的动态变化还受相关分析技术的牵制。因此 lncRNAs 在神经系统疾病中的研究还有待探寻。

参考文献:

- [1] Cao J. The functional role of long non - coding RNAs and epigenetics[J]. *Biol Proced Online*, 2014, 16:11.
- [2] Ng SY, Lin L, Soh BS, et al. Long noncoding RNAs in development and disease of the central nervous system[J]. *Trends Genet*, 2013, 29:461 - 468.
- [3] Lee DY, Moon J, Lee ST, et al. Distinct expression of long non - coding RNAs in an Alzheimer's disease model[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45:837 - 849.
- [4] Guennewig B, Cooper AA. The central role of noncoding RNA in the brain[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2014, 116:153 - 194.
- [5] Li X, Wu Z, Fu X, et al. LncRNAs: insights into their function and mechanics in underlying disorders[J]. *Mutat Res Rev*, 2014, 762:1 - 21.
- [6] Roberts TC, Morris KV, Wood MJ. The role of long non - coding RNAs in neurodevelopment, brain function and neurological disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369:20130507.
- [7] Ellis BC, Molloy PL, Graham LD. CRNDE: a long non - coding RNA involved in cancer, neurobiology, and development[J]. *Front Genet*, 2012, 3:270.
- [8] Di Gesualdo F, Capaccioli S, Lulli M. A pathophysiological view of the long non - coding RNA world[J]. *Oncotarget*, 2014, 5:10976 - 10996.
- [9] Chung DW, Rudnicki DD, Yu L, et al. A natural antisense transcript at the Huntington's disease repeat locus regulates HTT expression[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20:3467 - 3477.
- [10] Bhan A, Mandal SS. Long noncoding RNAs: emerging stars in gene regulation, epigenetics and human disease[J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9:1932 - 1956.
- [11] Clark BS, Blackshaw S. Long non - coding RNA - dependent transcriptional regulation in neuronal development and disease[J]. *Front Genet*, 2014, 5:164.
- [12] Johnson R, Richter N, Jauch R, et al. Human accelerated region 1 noncoding RNA is repressed by REST in Huntington's disease[J]. *Physiol Genomics*, 2010, 41:269 - 274.
- [13] Liu Q, Sun S, Yu W, et al. Altered expression of long non - coding RNAs during genotoxic stress - induced cell death in human glioma

- cells[J]. *J Neurooncol*,2015,122:283-292.
- [14] Ohnson R. Long non-coding RNAs in Huntington's disease neurodegeneration[J]. *Neurobiol Dis*,2012,46:245-254.
- [15] Szafranski K, Abraham KJ, Mekhail K. Non-coding RNA in neural function, disease, and aging[J]. *Front Genet*,2015,6:87.
- [16] Francelle L, Galvan L, Gaillard MC, et al. The striatal long non-coding RNA Abhd11 is neuroprotective against an N-terminal fragment of mutant huntingtin *in vivo* [J]. *Neurobiol Aging*,2015,36:e1601-e1607,e1616.
- [17] Wu P, Zuo X, Deng H, et al. Roles of long noncoding RNAs in brain development, functional diversification and neurodegenerative diseases[J]. *Brain Res Bull*,2013,97:69-80.
- [18] Lin N, Chang KY, Li Z, et al. An evolutionarily conserved long noncoding RNA TUNA controls pluripotency and neural lineage commitment[J]. *Mol Cell*,2014,53:1005-1019.
- [19] Soreq L, Guffanti A, Salomonis N, et al. Long non-coding RNA and alternative splicing modulations in Parkinson's leukocytes identified by RNA sequencing [J]. *PLoS Comput Biol*, 2014, 10: e1003517.
- [20] Bai Y, Nie S, Jiang G et al. Regulation of CARD8 expression by ANRIL and association of CARD8 single nucleotide polymorphism rs2043211 (p. C10X) with ischemic stroke[J]. *Stroke*,2014,45:383-388.
- [21] Huang Y, Wang JP, Yu XL, et al. Non-coding RNAs and diseases[J]. *Mol Biol*,2013,47:531-543.
- [22] Dharap A, Pokrzywa C, Vemuganti R. Increased binding of stroke-induced long non-coding RNAs to the transcriptional corepressors Sin3A and coREST[J]. *ASN Neuro*,2013,5:283-289.
- [23] Zhang Y, Zou Y, Wang W, et al. Down-regulated long non-coding RNA MEG3 and its effect on promoting apoptosis and suppressing migration of trophoblast cells [J]. *J Cell Biochem*, 2015,116:542-550.
- [24] Kiang KMY, Zhang XQ, Leung GKK. Long non-coding RNAs: the key players in glioma pathogenesis[J]. *Cancers*,2015,7:1406-1424.
- [25] Guo H, Wu L, Yang Q, et al. Functional linc-POU3F3 is overexpressed and contributes to tumorigenesis in glioma[J]. *Gene*,2015,554:114-119.
- [26] Yao Y, Ma J, Xue Y, et al. Knockdown of long non-coding RNA XIST exerts tumor-suppressive functions in human glioblastoma stem cells by up-regulating miR-152 [J]. *Cancer Lett*,2015,359:75-86.
- [27] Li W, Kang Y. A new LncRNA in metastasis: long noncoding RNA mediates the prometastatic functions of TGF-beta [J]. *Cancer Cell*,2014,25:557-559.
- [28] Wang Y, Wang Y, Li J, et al. CRNDE, a long-noncoding RNA promotes glioma cell growth and invasion through mTOR signaling [J]. *Cancer Lett*,2015,367:122-128.
- [29] Cheng L, Hattori E, Nakajima A, et al. Expression of the G72/G30 gene in transgenic mice induces behavioral changes [J]. *Mol Psychiat*,2014,19:175-183.
- [30] Harries LW. Long non-coding RNAs and human disease [J]. *Biochem Soc Trans*,2012,40:902-906.

(本文编辑 权菊香)

(上接第77页)

- [4] 刘长安. 职业照射个人剂量限值的理解和应用[J]. 中国工业医学杂志, 2009, 22:387-389.
- [5] Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, et al. Absorption, metabolism and excretion of [¹⁴C]pomalidomide in humans following oral administration [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2013,71:489-501.
- [6] Stopfer P, Marzin K, Narjes H, et al. Afatinib pharmacokinetics and metabolism after oral administration to healthy male volunteers [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2012,69:1051-1061.
- [7] Bello CL, Smith E, Ruiz-Garcia A, et al. A phase I, open-label, mass balance study of [(14)C] dacomitinib (PF-00299804) in healthy male volunteers[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72:379-385.
- [8] Ling J, Johnson KA, Miao Z, et al. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34:420-426.
- [9] Blight AR, Henney HR 3rd. Pharmacokinetics of 14C-radioactivity after oral intake of a single dose of 14C-labeled fampridine (4-aminopyridine) in healthy volunteers[J]. *Clin Ther*,2009,31:328-335.
- [10] Chen N, Wen L, Lau H, et al. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of [(14)C]-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects[J]. *Cancer Chmother Pharmacol*,2012,69:789-797.

(本文编辑 王超群)