

·综述·

长链非编码 RNA 的研究进展

刘名倬 朱峰

长链非编码 RNA(long noncoding RNAs, lncRNAs)是被确认为在控制基因表达的各种生理过程的一类新非编码 RNA(noncoding RNAs, ncRNAs),在各种组织器官肿瘤的发生发展中被认为是重要的启动因素^[1],在神经精神疾病、代谢性疾病等疾病中也发挥着重要的作用,越来越受研究者的重视。本文就 lncRNAs 的结构功能及其在临床疾病诊治方面的研究进展进行综述。

1 lncRNAs 的结构与功能

80.4%的人类基因参与了与 RNA 和染色质有关的编码事件,然而其中只有 2%的基因可以翻译为蛋白,其他的则为 ncRNAs^[2]。在之前的研究中,人们认为 ncRNAs 是翻译中无用的副产物,但事实上近些年的研究证实它们有多种生物功能,例如 ncRNAs 中核糖体 RNA、转运 RNA 和细胞核中的小 RNA 在蛋白翻译过程中发挥染色体修饰、转录及转录后的调节作用^[3]。按照 RNA 翻译的大小,可以将 ncRNAs 分为小 ncRNAs(<200 bp)和 lncRNAs(>200 bp)。

lncRNAs 是内源性转录 RNA 分子,含 200~100 000 个核苷酸,体内数量为 7 000~23 000 个,且远远超过蛋白编码基因的数量,位于细胞核或细胞质内;其缺乏明显的开放阅读框和蛋白编码功能,以 RNA 的形式在表观遗传学、转录和转录后等多种层面调控基因的表达水平^[4-5]。lncRNAs 具有 mRNA 样结构,有些具有 poly(A)尾巴,有些没有;分化过程中有动态的表达与不同的剪接方式。与编码基因相比, lncRNAs 表达量更低。lncRNAs 启动子同样可以结合转录因子,如 Oct3/4、Nanog 等,局部染色质组蛋白同样具有特征性的修饰方式与结构特征。lncRNAs 在亚细胞位置上也呈多样化,在细胞核、细胞质和细胞器均有分布,某些 lncRNAs 甚至具有独特的亚细胞位置,有可能是由全新的亚细胞构成。

目前关于 lncRNAs 的来源主要有 5 种理论:① 编码蛋白的基因结构中中断转变而来;② 染色质重组产生含有多个外显子的 lncRNAs;③ 非编码基因复制产生的反移位产物;④ 局部临近的串联复制子产生的 ncRNAs;⑤ 在基因中插入一个转座因子而产生具有功能的 ncRNAs。尽管 lncRNAs 没有共同的起源,但研究表明他们在基因表达调控中发挥着相似的作用^[6]。通过与蛋白编码基因的毗邻关系, lncRNAs 可分为:① 基因间 lncRNAs:从两个蛋白编码基因之间转录;② 基因

内 lncRNAs:从蛋白编码基因的内含子转录;③ 外显性 lncRNAs:与蛋白编码基因共用外显子的非编码转录;④ 重叠型 lncRNAs:同一条链上,转录包括内含子的编码基因;⑤ 反义 lncRNAs:从蛋白编码相反的链转录^[7]。

正因为 lncRNAs 数目及种类繁多,也就造成了它对基因表达调控模式的多种多样。与短链 RNA 相比, lncRNAs 能持续连接在转录位点上并特异调节等位基因的表达,而且由于其长链的独特性,能对跨度较长的片段进行调控。这说明 lncRNAs 比短链 RNA 和蛋白质能更好地控制基因特性。lncRNAs 对基因表达和染色质结构的调节功能有:① 诱饵效应(decoy effect):结合其他 RNA 和蛋白质可改变其作用;② 支架效应(scaffold effect):连接染色质修饰蛋白与 DNA 区域,引导信号连接;③ 转录后效应(posttranscriptional effects):与 mRNA 序列形成 RNA 二聚体,掩蔽转录相关位点,以此来调节 mRNA 在转录后蛋白编码基因的稳定性、剪切和翻译作用^[7]。lncRNAs 具体主要表现为:① 通过在蛋白质编码基因的上游启动子区转录而干扰下游基因的表达;② 通过抑制 RNA 聚合酶 II 的活性或者介导染色质重构、组蛋白修饰而影响下游基因的表达;③ 通过与蛋白质编码基因的转录物形成互补双链,然后干扰 mRNA 的剪切,从而产生不同的剪切体或者在酶作用下产生内源性的小干扰 RNA(small interference RNAs, siRNAs),调控基因的表达水平;④ 通过与特定蛋白质结合从而调节相应蛋白活性;⑤ 作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合体;⑥ 通过结合到特定蛋白质上从而改变其在细胞质中的定位;⑦ 作为小分子 RNA 的前体分子转录,如微小 RNA(microRNAs, miRNAs)、piRNA(与 Piwi 蛋白相作用的 RNA)。总之, lncRNAs 可以通过改变染色质的结构来调节基因的表达,也可以通过顺式或反式方法来沉默或激活一个基因或一个基因家族,甚至整条染色体^[8]。

lncRNAs 在生理病理状态下起着重要的作用,如细胞分化、干细胞重编程和相关疾病,其功能调节由在转录水平的基因调节和表观遗传机制控制:转录因子或染色质修饰复合物募集至特定核区域和基因位点,通过包含 RNA 启动因子的核靶点的富集,选择性剪切和翻译后 RNA 修饰;细胞核和细胞质的相互交换;翻译控制^[9]。所以这些特征对它的 x 染色体沉默、染色质修饰、干扰转录等功能的分析至关重要。

2 lncRNAs 与疾病

2.1 肿瘤:目前有关 lncRNAs 与肿瘤的研究较多。在肿瘤发生发展的基因调节网络中,蛋白编码基因和 miRNAs 及 lncRNAs 的异常调节已经是不可或缺的成分^[10]。许多 lncRNAs 因过表达表现出致癌作用而被称为“Onco-lncRNAs”,只有少部分 lncRNAs 因抑制肿瘤细胞的增殖和诱导其凋亡而被称

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.020

基金项目:国家自然科学基金(81360292);江西省自然科学基金(20132BAB205058)

作者单位:330006 江西,南昌大学第一附属医院烧伤科(刘名倬),重症医学科(朱峰)

通信作者:朱峰,Email:alexzhujunchi@hotmail.com

为“TS-lncRNAs”。

早在 1999 年就有研究显示,在前列腺癌根治术患者的标本中发现,与癌旁非癌组织比较,癌组织 lncRNAs 的 cDNA 文库就有差异性表达,其中一个 cDNA 的克隆——DD3[之后命名为 PCA3(prostate cancer antigen 3)]明显过量表达。进一步分析表明 DD3/PCA3 没有开放阅读区,意味着 DD3/PCA3 是非编码 RNA 翻译,并且定位于染色体 Chr9 q21-22^[11]。DD3/PCA3 的发现预示着在前列腺癌诊断中它可以成为一个重要的生物标志物。从目前的研究看来,DD3/PCA3 要比前列腺癌特异抗原(prostate specific antigen, PSA)的特异性和灵敏度还要好,而且可以在除了肿瘤组织之外的尿液和尿沉渣中检测到^[12]。最早在非小细胞癌中发现的肺腺癌转移相关的转录本 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT-1)在多种瘤组织中表达上调,而 MALAT-1 也属于 lncRNAs。通过对肝癌样本和细胞株进行实时定量聚合酶链反应(RTQ-PCR)分析发现,MALAT-1 在细胞株和组织样本中均表达上调,且肝移植后 MALAT-1 高表达水平的患者肿瘤复发的风险显著增加,可以认为 MALAT-1 是肝癌预后复发的一个独立因素^[13]。可见对 MALAT-1 的肝癌术前检测和术后追踪有助于治疗的选择和效果的判断。

当然,也有 lncRNAs 是可以抑制肿瘤生长的,例如母系表达基因 3(maternally expressed gene 3, MEG3)在正常组织中高表达,但是在一些肿瘤细胞中就不表达,说明它有抑制肿瘤生长的能力。研究表明 MEG3 有可能通过调节 p53 信号途径诱导肿瘤细胞凋亡来抑制肿瘤^[14]。主要的 lncRNA 与肿瘤的关系见表 1。

2.2 代谢性疾病: 目前关于代谢性疾病的 lncRNA 的作用

研究较少,但已有一些报道。naPINK1(non-coding antisense phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10-induced putative kinase 1)是一种具有抑制胰岛素信号途径的反义转录物。当 naPINK1 缺失时,神经细胞和脂肪细胞就会因为线粒体基因表达受阻,而导致糖摄取受到损害,因此 PINK1 的异常对糖代谢有重要影响^[15]。 Δ^5 -去饱和酶(FADS1)和类固醇急性生成蛋白基因也有 lncRNAs 的参与^[16-17]。REV Δ^5 ASE(reverse Δ^5 -desaturase)是脂肪酸去饱和酶(FADS)基因家族的转录物,其产生的 lncRNAs 可以抑制 Δ^5 -去饱和酶,以此调节脂肪酸去饱和酶的代谢途径,进而影响脂质代谢^[16]。也有实验证明 lncRNAs 促进了摄食行为,这说明 lncRNAs 的异常表达在肥胖症中具有重要意义^[18]。

2.3 神经退化与精神疾病:阿尔兹海默症(AD)的重要特征是 β 淀粉样蛋白斑在大脑中沉积,而淀粉样蛋白的产生是由 β -分泌酶(beta-secretase-1, BACE1)和 γ -分泌酶切割 β 淀粉样前体蛋白(beta-amyloid precursor protein, APP)产生的,其中 BACE1 的反义转录物(beta-secretase-1 antisense transcript, BACE1-AS)参与了 AD 的发生。BACE1-AS 与正义 BACE1 mRNA 相结合,可以调节 BACE1 mRNA 及其蛋白的表达。当把人的大脑细胞置于 β 淀粉样肽前体刺激环境中,BACE1 mRNA 稳定性升高,并且因 BACE1 蛋白的产量增加,通过剪切 β 淀粉样肽前体得到了更多的 β 淀粉样肽,以致 β 淀粉样肽在大脑中沉积,所形成的正反馈循环最终加速了 AD 的发展。而且在 AD 及 APP 转基因小鼠中,BACE1-AS 也是升高的^[19]。在精神疾病中,通过非编码反义 RNA 基因精神分裂症断裂基因 2(disrupted in schizophrenia-2, DISC2)对 DISC1 的抑制,发现其也与精神分裂症、情感分裂型精神障碍和双向

表 1 主要 lncRNAs 与肿瘤的关系

lncRNAs	长度	染色体区段	癌症类型
HOTAIR	2 158nt	12q13.13	乳腺癌
MALAT1/a/NEAT2	7.5 kb	11q13.1	乳腺癌、肺癌、子宫癌、胰腺癌、宫颈癌、前列腺癌、结直肠癌、肝癌、神经胶质瘤、骨肉瘤
HULC	500 nt	6p24.3	肝癌、肝结直肠癌转移
BC200	200 nt	2p21	乳腺癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、食管癌、舌癌、腮腺癌
H19	2.3 kb	11p15.5	膀胱癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、子宫内膜癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、食管癌
BIC/MIRHG155/MIRHG2	1.6 kb	21q11.2	B 细胞淋巴瘤
PRNCR1	13 kb	8q24.2	前列腺癌
LOC285194	2 105 nt	3q13.31	骨肉瘤
PCGEM1	1 643 nt	2q32.2	前列腺癌
UCA1/CUDR	1.4 kb, 2.2 kb, 2.7 kb	19p13.12	膀胱癌、结直肠癌、胰腺癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、甲状腺癌
DD3/PCA3	0.6 kb, 2 kb, 4 kb	9q21.22	前列腺癌
anti-NOS2A	~ 1.9 kb	17q23.2	脑癌
uc.73A	201 nt	2q22.3	结肠癌
TUC338 (encodes uc.338)	590 nt	12q13.13	肝癌
ANRIL/p15AS/CDK2BAS	34.8 kb 及剪切变异体	9p21.3	前列腺癌、白血病
MEG3	1.6 kb 及剪切异构体	14q32.2	脑癌(下调)
GASS/SNHG2	多种异构体	1q25.1	乳腺癌(下调)
SRA-1/SRA(双向功能)	1 965 nt	5q31.3	乳腺癌、卵巢癌、子宫癌
PTENP1	3.9 kb	9p13.3	前列腺癌
ncRAN	2 186 nt, 2 087 nt	17q25.1	膀胱癌、神经胶质瘤

注:lncRNAs 为长链非编码 RNA

障碍等精神疾病有关^[20]。主要 lncRNAs 与精神神经疾病的关系见表 2。

表 2 主要 lncRNAs 与精神神经疾病

lncRNAs	疾病
BC200	阿尔兹海默症
DISC2	精神分裂症
IPW、ZNF127AS	Prader-Willi 综合征
PSA11q14	精神分裂症
RAY1/ST7	自闭症
T-UCR uc.195, uc.392, uc.46 和 uc.222	特发性神经发育疾病

注:lncRNAs 为长链非编码 RNA

2.4 心脑血管疾病:lncRNAs 表达的变化可以影响心血管疾病及高血压。表皮生长因子等位基因 1(Tie-1)是一种细胞表面酪氨酸激酶受体,其功能对于胚胎发育中内皮细胞的生存和血管网络的延展是必须的。Tie-1 反义 lncRNAs(antisense long noncoding RNAs, ASlncRNAs) 是酪氨酸激酶的天然反义转录物,能选择性地结合 Tie-1 mRNA 形成杂化双链,进而导致 Tie-1 转录物下调^[21]。在一项对中国汉族人群的前瞻性研究中发现,INK4 基因座上的反义非编码 RNA (antisense noncoding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 表达产生的基因突变体与脑卒中发生的危险性有密切联系^[22]。在高血压疾病中,有 7 个潜在的顺式 lncRNAs 转录物,即内收蛋白 3 (adducin 3, ADD3)、钠尿肽前体 (natriuretic peptide precursor A, NPPA)、钠钾 ATP 酶 α -1 亚单位 (Na^+/K^+ -ATPase α 1 subunit, ATP1A1)、钠尿肽受体 B (natriuretic peptide receptor B, NPRB)、细胞色素 P450 家族 17 (cytochrome P450 family 17, CYP17A1)、脂酰辅酶 A 合成酶 3 (acyl-coenzyme A synthetase, ACSM3) 和溶质载体家族 14-2 (solute carrier family 14, member 2, SLC14A2) 可能与之有关,其中 NPPA 基因产物通常只出现在胎儿心房心室的心肌中,但现已证实心肌肥大和心力衰竭患者的心室肌中可被激活,因此该产物可考虑作为心脏疾病的一个标志^[23-24]。血管紧张素 II (Ang II) 是高血压发生发展的一个重要因素。有实验证实,2 个 miRNAs (miR-221 和 miR-222) 可以促进血管平滑肌细胞 (VSMC) 的增殖,可采用干扰 RNA 技术沉默其前体 lnc-Ang362 的表达,从而减少 VSMCs 的增殖^[25]。

2.5 自身免疫性疾病:针对来自 4 个不同小鼠系的研究发现,在自身免疫信号途径中,大约有 500 个 lncRNAs 在对病毒感染反应中表达异常^[26]。在小鼠模型中,生长阻滞特异性基因 5 (growth-arrest-specific 5, Gas5) 转录物与系统性红斑狼疮 (SLE) 易感性有密切联系,推测可能是糖皮质激素的免疫抑制的结果^[27]。在未治疗的毒性弥漫性甲状腺肿 (Graves 病) 患者中,反义 RNA Heg 的 CD14 水平与甲状腺自身抗体有一定联系^[28]。采用全基因组表达谱芯片技术筛选 SLE 差异 lncRNAs 表达,在全基因组的水平上纵览了 SLE 发生相关 lncRNAs 表达的情况^[29]。从相关热点区域结合芯片数据挑选出 32 个可能与 SLE 发生相关的 lncRNAs,同时挑选出 30 个可能与 SLE 活动性有关的 lncRNAs,提示这些表达变化的

lncRNAs 参与了 SLE 疾病发生发展的分子调节过程,今后可再进一步从这些 SLE 相关的 lncRNAs 中挑选出部分 lncRNAs 作为后续实验的候选基因。至于这些 lncRNAs 在 SLE 的发病及进程中的作用和机制还有待于进一步探索,并且通过基因芯片技术为可能的致病基因位点及药物靶点提供更进一步的筛选。

2.6 其他疾病:包括 DiGeorge 综合征、Russell-Silver 综合征、Beckwith-Wiedemann 综合征、Silver-Russell 综合征、暂时性新生儿糖尿病、McCune-Albright 综合征、假性甲状旁腺功能减退症等疾病。目前人们对这些疾病与 lncRNAs 关系的研究非常有限。

3 lncRNAs 与干细胞

干细胞具有自我更新和多项分化的潜能,这些功能由其复杂的基因调控网络来维持,包含了可以影响基因表达的转录因子、染色体位点和表观遗传过程。而 lncRNAs 参与干细胞多能性的维持和诱导,并发挥了重要的作用。通过功能缺失实验,从 226 个 lncRNAs 中筛选了 26 个 lncRNAs,证实其抑制分化程序对小鼠胚胎干细胞的分化产生了影响;同时,在人胚胎多能干细胞中, lncRNAs 也对诱导和维持其多能性具有关键作用;通过一系列的 RNA 免疫沉淀实验分析发现, lncRNAs 与 28 个染色质复合物有关,74% 的 lncRNAs 至少与一条染色质复合物有关^[30]。更新因子 Oct4、Nanog 和 Sox2 在保持干细胞多能性的翻译网络中起到核心关键的作用。进一步发现 lncRNAs 是通过启动子占据 Oct4、Nanog 和 Sox2 的染色体翻译位点,抑制诱导多能干细胞 (iPSCs) 的多能分化特性并确定有 3 个 lncRNAs (lincRNA-SFMBT2、lncRNA-VLDLR 和 lncRNA-RoR) 参与其中。其中,在补充了 Yamanaka 因子后 lncRNA-RoR 提高了干细胞重编的效率,并且抑制了 p53 基因,说明 lncRNAs 具有促进 iPSCs 存活的能力^[31]。在转录因子方面,Sox2 结合的 lncRNAs 的发现使得一些多能 lncRNAs 作为翻译共调节因子成为可能^[32]。而且作为干细胞存活的重要调节因子,Sox2 可以与共调节促进因子和抑制因子结合,精密调节靶点基因^[33]。miRNAs 在干细胞多能性的维持中扮演着重要角色,而 lncRNAs 可以调节 miRNAs 多能干细胞多能性维持的靶点,以发挥 miRNAs 诱饵的作用。可见,在干细胞多能性的维持方面, lncRNAs 主要是通过染色质修饰、转录调节因子和阻止 miRNAs 来发挥作用。这也提示我们可以通过调控 lncRNAs 的作用机制重编程细胞,提高干细胞的存活及分化诱导能力。

4 结 语

lncRNAs 具有类型多、作用方式多和数量多的特点,涉及人类疾病的方方面面,在表观遗传、染色体重塑和 mRNA 的整装过程中都具有重大作用,这也意味着在未来的疾病诊治中 lncRNAs 可以发挥较大作用。但 lncRNAs 研究当前面临的一个主要挑战是研究工具还在不断开发和改进中,现阶段,基因芯片技术发展趋于成熟稳定,在此平台上,通过设计不同检测 lncRNAs 探针筛选 lncRNAs 是一种准确快捷的方法。目前尽管检测技术手段和研究方法较为单一,对 lncRNAs 作

用的分子机制的了解还有限,但是随着对 lncRNAs 的深入研究和研究新方法的发明,各种新的 lncRNAs 会随之发现,相应的作用机制也会一一破解,让遗传表达网络更加丰富,也为新的药物研发提供新的可能靶点。

参考文献

- [1] Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view [J]. RNA Biol, 2012, 9 (6): 703-719.
- [2] Bernstein BE, Birney E, Dunham I, et al. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome [J]. Nature, 2012, 489(7414): 57-74.
- [3] Costa FF. Non-coding RNAs: Meet thy masters [J]. Bioessays, 2010, 32(7): 599-608.
- [4] Chen LL, Carmichael GG. Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why? [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2010, 1(1): 2-21.
- [5] Jia H, Osak M, Bogu GK, et al. Genome-wide computational identification and manual annotation of human long noncoding RNA genes [J]. RNA, 2010, 16(8): 1478-1487.
- [6] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(28): 11667-11672.
- [7] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression [J]. Genome Res, 2012, 22(9): 1775-1789.
- [8] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world [J]. Genes Dev, 2009, 23(13): 1494-1504.
- [9] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [J]. Nature, 2012, 482(7385): 339-346.
- [10] Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer [J]. Nature, 2012, 487(7406): 239-243.
- [11] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer [J]. Cancer Res, 1999, 59(23): 5975-5979.
- [12] Roobol MJ, Schröder FH, van Leenders GL, et al. Performance of prostate cancer antigen 3 (PCA3) and prostate-specific antigen in Prescreened men: reproducibility and detection characteristics for prostate cancer patients with high PCA3 scores (≥ 100) [J]. Eur Urol, 2010, 58(6): 893-899.
- [13] Lai MC, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. Med Oncol, 2012, 29(3): 1810-1816.
- [14] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor [J]. J Mol Endocrinol, 2012, 48(3): R45-53.
- [15] Scheele C, Nielsen AR, Walden TB, et al. Altered regulation of the PINK1 locus: a link between type 2 diabetes and neurodegeneration? [J]. FASEB J, 2007, 21(13): 3653-3665.
- [16] Dreesen TD, Adamson AW, Tekle M, et al. A newly discovered member of the fatty acid desaturase gene family: a non-coding, antisense RNA gene to delta5-desaturase [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2006, 75(2): 97-106.
- [17] Castillo AF, Fan J, Papadopoulos V, et al. Hormone-dependent expression of a steroidogenic acute regulatory protein natural antisense transcript in MA-10 mouse tumor Leydig cells [J]. PLoS One, 2011, 6(8): e22822.
- [18] Seim I, Collet C, Herington AC, et al. Revised genomic structure of the human ghrelin gene and identification of novel exons, alternative splice variants and natural antisense transcripts [J]. BMC Genomics, 2007, 8: 298.
- [19] Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase [J]. Nat Med, 2008, 14(7): 723-730.
- [20] Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, et al. The DISC locus in psychiatric illness [J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(1): 36-64.
- [21] Li K, Blum Y, Verma A, et al. A noncoding antisense RNA in tie-1 locus regulates tie-1 function in vivo [J]. Blood, 2010, 115(1): 133-139.
- [22] Zhang W, Chen Y, Liu P, et al. Variants on chromosome 9p21.3 correlated with ANRIL expression contribute to stroke risk and recurrence in a large prospective stroke population [J]. Stroke, 2012, 43(1): 14-21.
- [23] Horsthuis T, Houweling AC, Habets PE, et al. Distinct regulation of developmental and heart disease-induced atrial natriuretic factor expression by two separate distal sequences [J]. Circ Res, 2008, 102(7): 849-859.
- [24] Annilo T, Kepp K, Laan M. Natural antisense transcript of natriuretic peptide precursor A (NPPA): structural organization and modulation of NPPA expression [J]. BMC Mol Biol, 2009, 10: 81.
- [25] Leung A, Trac C, Jin W, et al. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells [J]. Circ Res, 2013, 113(3): 266-278.
- [26] Peng X, Gralinski L, Armour CD, et al. Unique signatures of long noncoding RNA expression in response to virus infection and altered innate immune signaling [J]. MBio, 2010, 1(5): e00206-00210.
- [27] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. Mol Cell, 2011, 43(6): 904-914.
- [28] Christensen NJ, Habekost G, Bratholm P. A RNA transcript (Heg) in mononuclear cells is negatively correlated with CD14 mRNA and TSH receptor autoantibodies [J]. Clin Exp Immunol, 2008, 154(2): 209-215.
- [29] 彭武建, 王红蕾, 欧阳昕, 等. 系统性红斑狼疮患者长链非编码 RNA 差异性表达研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(11): 42-47.
- [30] Guttman M, Donaghey J, Carey BW, et al. lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation [J]. Nature, 2011, 477(7364): 295-300.
- [31] Loewer S, Cabili MN, Guttman M, et al. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells [J]. Nat Genet, 2010, 42(12): 1113-1117.
- [32] Ng SY, Johnson R, Stanton LW. Human long non-coding RNAs promote pluripotency and neuronal differentiation by association with chromatin modifiers and transcription factors [J]. EMBO J, 2012, 31(3): 522-533.
- [33] Mallanna SK, Ormsbee BD, Iacovino M, et al. Proteomic analysis of Sox2-associated proteins during early stages of mouse embryonic stem cell differentiation identifies Sox21 as a novel regulator of stem cell fate [J]. Stem Cells, 2010, 28(10): 1715-1727.

(收稿日期: 2014-01-08)

(本文编辑: 李银平)