

长链非编码 RNA 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

田 磊 曹嘉添 王长谦

【摘要】 长链非编码 RNA(lncRNA)广泛存在于各种生命体中,在基因复制、转录和翻译的各个环节中发挥调控作用,参与性别决定、胚胎发育和肿瘤发生等诸多生命活动。研究证实,lncRNA 是参与心血管疾病发生、发展的重要调控因子,与冠状动脉粥样硬化性心脏病密切相关。

【关键词】 长链非编码 RNA;冠状动脉粥样硬化性心脏病;研究进展

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.04.007

20 世纪 90 年代早期,Brannan 等^[1-2] 分别在小鼠和人体内发现了长链非编码 RNA(lncRNA) H19 和 Xist。至今,已发现的 lncRNA 有上千种,但人们对它的认识尚处于初级阶段。研究证实,lncRNA 在基因复制、转录和翻译的各个环节中发挥调控作用,参与性别决定、胚胎发育和心血管疾病发生、发展等诸多生命过程。本文就 lncRNA 在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发生、发展中的作用作一介绍。

1 lncRNA 的种类和功能

lncRNA 是由超过 200 个核苷酸组成,但不具有蛋白编码功能的 RNA 转录序列。目前 lncRNA 的分类标准尚未统一^[3]。Kung 等^[4] 将其分为 5 类:(1)独立 lncRNA(stand-alone lncRNA);(2)自然反义转录体(natural antisense transcripts,NAT);(3)假基因(pseudogenes);(4)长链固有 ncRNA(long intronic ncRNA);(5)其他 lncRNA(增强子 RNA 等)。

lncRNA 存在于细胞核或细胞质中,多层次调控基因表达水平,在细胞生命活动中发挥重要作用,如调控细胞周期、细胞分化和凋亡,并可作为微小 RNA(miRNA)的前体^[3]。由于 lncRNA 的结构缺乏 5'端的帽子和 3'端的多聚 A 尾,因此,为了维持结构稳定、不被降解,lncRNA 的两端存在核仁小 RNA(small nucleolar RNA,snoRNA)^[5]。RNA 聚合酶 II、IV 和 V 均可分别独立介导 lncRNA 生成,调控这些酶的活性可以影响 lncRNA 的活性,进而调节细胞的生命活动^[6]。

lncRNA 具有两大重要特性:(1)重复序列较少,一旦转录终止,lncRNA 会迅速降解。如 Tsix 的半衰期通常只有 30~60 min;Kcnq1ot1 半衰期也只有 1 h 左右^[7],这种特点造成其只能在特定部位发挥作用。(2)lncRNA 结合位点单一。例如,Tsix 和 RepA/Xist 均只有单一的靶点^[8]。lncRNA 只有一个内含子,转录活性较弱,并且在进化上保守性较差^[9-10]。

lncRNA 调控基因表达的方式千变万化,从细胞核到细胞质,从表观遗传调控、转录调控到转录后调控,效应涉及细胞生命活动的方方面面^[11-14]。

2 lncRNA 与冠心病

位于染色体 9p21.3 靠近 INK4/ARF(CDKN2a/b)位点的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)与动脉粥样硬化的发生相关,机制可能是该 SNP 可调节一种名为 ANRIL(antisense noncoding RNA in the INK4 locus)的 lncRNA 表达,血液中 ANRIL 分解产物的增加与动脉粥样硬化相关^[15-16]。Harismendy 等^[17-18] 也发现,9p21 染色体上的 SNP 与腹主动脉瘤和冠心病的发生、发展相关。对血管平滑肌细胞的研究发现,与血管紧张素 II 相关的 lncRNA 可以调节血管平滑肌细胞对血管紧张素 II 的敏感性,并且,该 lncRNA 可降解产生 miR-221 和 miR-222,这两种 miRNA 与血管平滑肌细胞的增殖密切相关^[19]。

lncRNA 不仅可以调节血管平滑肌细胞的增殖、迁移及表型变化,直接参与动脉粥样硬化的发生、发展;同时,lncRNA 亦与动脉粥样硬化的重要危险因素——脂肪的生成和沉积密切相关。Lei 等^[20] 对离体的小鼠幼稚和成熟脂肪细胞进行转录

组差异性表达分析,发现约有 175 种 lncRNA 可能与脂肪组织的形成、脂肪细胞的分化及表型转化有关;进一步运用定量 PCR 发现有 26 种 lncRNA 在棕色和白色脂肪组织中高表达,并有多种 lncRNA 可通过与相关转录因子结合,促进脂肪形成。Xu 等^[21]的研究也证实,一种名为 SRA 的 lncRNA 可与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)结合,参与调节脂肪的形成。具体分子调控机制仍有待研究。

研究发现,lncRNA 中的 NAT 在基因转录、mRNA 稳定性和翻译过程中发挥重要的调节作用^[4]。NAT 中的 ANRIL 在免疫细胞、平滑肌细胞和内皮组织中广泛表达,且与动脉粥样硬化、中风、2 型糖尿病及多种癌症均相关^[9,22]。Helgadottir 等^[23]发现,ANRIL 在动脉粥样硬化患者的血液中表达水平较高,且高水平 ANRIL 可导致心肌梗死的发生率增高。人心肌肌球蛋白重链(MHC)主要由 α -MHC 和 β -MHC 两种肌球蛋白组成,二者比例是决定心肌收缩和能量流动的重要因素。其中高 α -MHC 促进心肌收缩,而高 β -MHC 抑制心肌收缩。NAT 中反义 α -MHC 和反义 β -MHC 可分别负向调控 α -MHC 和 β -MHC,在心肌损伤或应激时,NAT 通过影响两者的比例以调节心肌的收缩功能和过度肥大^[3,24]。

此外,心肌组织内肌钙蛋白的含量同样可以被 NAT 调节^[25]。对巴基斯坦北部人群的大规模病例对照研究发现,ANRIL 的 rs1333049C/G 多态性与急性心肌梗死及家族性高胆固醇血症的发生率呈显著相关,其中携带 rs1333049 多态性的患者对他汀类药物降脂作用的反应不同^[26]。ANRIL 的 rs2383207 和 BRAP(BRCA-1 associated protein)的 rs11066001 均与低水平踝臂指数明显相关^[27]。大规模病例对照研究发现,位于 22q12.1 号染色体上的基因转录产生的 MIAT(myocardial infarction associated translation),是一种与心肌梗死发生相关的 lncRNA。MIAT 有 6 个 SNP,这些 SNP 会影响 MIAT 的转录过程,但其导致心肌梗死的具体机制尚未阐明^[28]。

3 小结与展望

众多研究证实,lncRNA 在脂肪生成中发挥重要的调节作用,但缺少 lncRNA 参与动脉粥样硬化中脂质斑块形成的直接证据;在冠心病方面,lncRNA 与心肌梗死的相关性得到初步证实,但该

相关性仍需大规模临床试验进一步验证。目前对 lncRNA 的研究尚处于初级阶段,其在治疗方面的作用需不断探索,仍有诸多问题亟需解决。首先,lncRNA 的来源及体内大部分 lncRNA 的功能仍未知;其次,lncRNA 结构与功能之间的关系和具体的作用机制尚未阐明,因此无法对 lncRNA 的作用进行干预^[9]。lncRNA 在生理状态和疾病中的功能和作用机制值得我们深入研究,可能为将来疾病的诊断和治疗提供新方法。

参 考 文 献

- [1] Brannan CI, Dees EC, Ingram RS, et al. The product of the H19 gene may function as an RNA [J]. Mol Cell Biol, 1990, 10(1): 28-36.
- [2] Brockdorff N, Ashworth A, Kay GF, et al. The product of the mouse Xist gene is a 15kb inactive X-specific transcript containing no conserved ORF and located in the nucleus [J]. Cell, 1992, 71(3): 515-526.
- [3] Schonrock N, Harvey RP, Mattick JS. Long noncoding RNAs in cardiac development and pathophysiology[J]. Circ Res, 2012, 111(10): 1349-1362.
- [4] Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future [J]. Genetics, 2013, 193(3): 651-669.
- [5] Yin QF, Yang L, Zhang Y, et al. Long noncoding RNAs with snoRNA ends[J]. Mol Cell, 2012, 48(2): 219-230.
- [6] Wierzbicki AT. The role of long non-coding RNA in transcriptional gene silencing [J]. Curr Opin Plant Biol, 2012, 15(5): 517-522.
- [7] Clark MB, Johnston RL, Inostroza-Ponta M, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA stability [J]. Genome Res, 2012, 22(5): 885-898.
- [8] Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs[J]. Science, 2012, 338(6113): 1435-1439.
- [9] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease [J]. Cell, 2013, 152(6): 1298-1307.
- [10] Srivastava D, Cordes Metzler KR. Fending for a Braveheart [J]. EMBO J, 2013, 32(9): 1211-1213.
- [11] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs [J]. Cell, 2007, 129(7): 1311-1323.
- [12] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 145-166.
- [13] Chu C, Qu K, Zhong FL, Artandi SE, et al. Genomic maps of long noncoding RNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions[J]. Mol Cell, 2011, 44(4): 667-678.
- [14] Zou Y, Jiang Z, Yu X, et al. Upregulation of long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates proliferation, migration, apoptosis, and network formation in trophoblast cells HTR-

- 8SV/neo[J]. PLoS One, 2013,8(11): e79598.
- [15] Burd CE, Jeck WR, Liu Y, et al. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk [J]. PLoS Genet, 2010,6(12): e1001233.
- [16] Jarinova O, Stewart AF, Roberts R, et al. Functional analysis of the chromosome 9p21. 3 coronary artery disease risk locus [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29 (10): 1671-1677.
- [17] Harismendy O, Notani D, Song X, et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon-gamma signalling response[J]. Nature, 2011, 470 (7333): 264-268.
- [18] Hinterseher I, Tromp G, Kuivaniemi H. Genes and abdominal aortic aneurysm[J]. Ann Vasc Surg, 2011,25(3): 388-412.
- [19] 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.
- [20] Sun L, Goff LA, Trapnell C, et al. Long noncoding RNAs regulate adipogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(9): 3387-3392.
- [21] Xu B, Gerin I, Miao H, et al. Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity [J]. PLoS One, 2010,5(12): e14199.
- [22] Troy A, Sharpless NE. Genetic “Inc”-age of noncoding RNAs to human disease[J]. J Clin Invest, 2012,122(11): 3837-3840.
- [23] Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction[J]. Science, 2007,316(5830): 1491-1493.
- [24] Scheuermann JC, Boyer LA. Getting to the heart of the matter: long non-coding RNAs in cardiac development and disease [J]. EMBO J, 2013,32(13): 1805-1816.
- [25] Podlowski S, Bramlage P, Baumann G, et al. Cardiac troponin I sense-antisense RNA duplexes in the myocardium[J]. J Cell Biochem, 2002,85(1): 198-207.
- [26] Ahmed W, Ali IS, Riaz M, et al. Association of ANRIL polymorphism (rs1333049;C>G) with myocardial infarction and its pharmacogenomic role in hypercholesterolemia [J]. Gene, 2013,515(2): 416-420.
- [27] Tsai PC, Liao YC, Lin TH, et al. Additive effect of ANRIL and BRAP polymorphisms on ankle-brachial index in a Taiwanese population[J]. Circ J, 2012,76(2): 446-452.
- [28] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction [J]. J Hum Genet, 2006,51(12): 1087-1099.

(收稿:2013-12-18 修回:2014-06-03)

(本文编辑:梁英超)

(上接第 222 页)

- [15] Wang Q, Feng H, Zheng P, et al. The intracellular transport and secretion of calumenin-1/2 in living cells [J]. PLoS One, 2012,7(4):e35344.
- [16] Hansen GA, Vorum H, Jacobsen C, et al. Calumenin but not reticulocalbin forms a Ca^{2+} -dependent complex with thrombospondin-1. A potential role in haemostasis and thrombosis[J]. Mol Cell Biochem, 2009,320(1-2):25-33.
- [17] Ostergaard M, Hansen GA, Vorum H, et al. Proteomic profiling of fibroblasts reveals a modulating effect of extracellular calumenin on the organization of the actin cytoskeleton[J]. Proteomics, 2006, 6(12):3509-3519.
- [18] Hernandez-Romero D, Ruiz-Nodar JM, Marin F, et al. CALU A29809G polymorphism in coronary atherothrombosis: Implications for coronary calcification and prognosis[J]. Ann Med, 2010, 42(6):439-446.
- [19] Gizard F, Heywood EB, Findeisen HM, et al. Telomerase activation in atherosclerosis and induction of telomerase reverse transcriptase expression by inflammatory stimuli in macrophages[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011,31 (2):245-252.
- [20] Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein [J]. Nature, 1997, 386(6620):78-81.
- [21] Krüger T, Oelenberg S, Kaesler N, et al. Warfarin induces cardiovascular damage in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(11): 2618-2624.
- [22] Grzeskowiak R, Witt H, Drungowski M, et al. Expression profiling of human idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Res, 2003, 59(2):400-411.
- [23] Wallin R, Hutson SM, Cain D, et al. A molecular mechanism for genetic warfarin resistance in the rat[J]. FASEB J, 2001,15 (13):2542-2544.
- [24] Gonzalez-Conejero R, Corral J, Roldan V, et al. The genetic interaction between VKORC1 c1173t and calumenin a29809g modulates the anticoagulant response of acenocoumarol[J]. J Thromb Haemost, 2007,5(8): 1701-1706.
- [25] Daly AK. Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms[J]. Arch Toxicol, 2013, 87(3):407-420.
- [26] Vecsler M, Loebstein R, Almog S, et al. Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin[J]. Thromb Haemost, 2006,95(2): 205-211.

(收稿:2014-02-25 修回:2014-05-22)

(本文编辑:金谷英)