

# 长链非编码 RNA 与心血管疾病研究进展

王 铎 高 月 谢木金 徐亚伟

**【摘要】** 长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类新发现的可调节细胞转录过程的 RNA 分子,是哺乳动物心脏发育和心血管疾病发生、发展的重要调节因子。该文对 LncRNA 在心血管疾病中的作用及机制作一简介。

**【关键词】** 长链非编码 RNA;心脏发育;心血管疾病;综述

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.013

## 1 概述

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类位于细胞核或者细胞浆内长度 > 200 个核苷酸的功能性 RNA 分子,缺乏显著开放阅读框<sup>[1]</sup>。LncRNA 在基因组中被广泛转录,与经典的 mRNA 相比,它们主要是 RNA 聚合酶 II(RNAP2)的转录产物,可被选择性剪接或聚腺苷酸化<sup>[2]</sup>。根据 LncRNA 在基因网络中的位置,可将其分为:长链基因间非编码 RNA(LincRNA)、天然翻译转录本(NAT)、3'非翻译区 RNA 转录本、增强子 RNA、假基因、竞争性内源 RNA 等。按照效应机制的不同, LncRNA 可分为 4 种:信号分子、诱饵分子、引导分子、支架分子<sup>[3]</sup>。这些分子通过转录调控、转录后调控及表观遗传调控 3 个层面发挥重要作用,在基因复制、转录和翻译中发挥调控作用,参与机体的病理生理过程,与许多疾病的发生发展有密切关系。

## 2 LncRNA 与心脏发育

哺乳动物的心脏发育依赖于转录程序的精密调控。转录网络中断将导致先天性心脏病和某些成人心脏病。研究表明,许多 LncRNA 在心肌细胞分化过程中的特定发育阶段动态表达。下面将重点介绍几个与心脏发育相关的 LncRNA。

### 2.1 Linc-MD1

在肌肉发育过程中, Linc-MD1 是第一个被发现的 LncRNA。Linc-MD1 可以作为增强子 RNA 控制肌肉细胞的整个分化过程,通过整合 miR-135 和 miR-133,从而保护转录因子心肌细胞特异性增强因

子 2C(MEF2C)和策划样蛋白 1(MAML1)的表达,诱导肌肉特异性基因的表达,在肌肉发育中起重要作用。在人和鼠中 Linc-MD1 序列高度保守,在进行性肌营养不良患者体内表达显著下降。MEF2C 是老鼠心脏发育过程中不可缺少的调节器<sup>[4]</sup>,这表明 Linc-MD1 在心肌细胞的分化中是很重要的。

### 2.2 SRA1

肌分化辅因子 1(Myod)是重要的肌细胞分化转录因子,它被 LncRNA 类固醇受体 RNA 活化剂 1(SRA1)上调<sup>[5]</sup>。Friedrichs 等<sup>[6]</sup>发现,含有 SRA1 的基因组区位于调控心肌病发育的连锁不平衡区域,如敲除 SRA1 可导致斑马鱼心脏功能受损。SRA1 的非编码转录以配体依赖的方式在核受体信号发送中起共同活化剂作用,通过共同调节 Myod 来调控骨骼肌分化<sup>[5]</sup>。这说明 LncRNA 可能参与调节心脏发育和功能有关的基因。

### 2.3 Braveheart(Bvht)

2013 年,一种新型的 LncRNA 被命名为 Braveheart(Bvht),被证明是小鼠心肌细胞定向分化所必需的。MesP1 是心血管祖细胞及其他心脏特异性基因的标志物。Bvht 能促进 MesP1 的表达, Bvht 与多梳抑制复合物 2(PRC2)的重要组成成分 SUZ12 相互作用,通过修饰调控相关基因的表达<sup>[7]</sup>。Bvht 表达在小鼠胚胎干细胞的早期发育阶段。敲除 Bvht 会导致胚胎干细胞分化中的心肌细胞失去搏动能力,但若将 MesP1 表达,心肌细胞的搏动能力及失活的转录因子将会得到逆转<sup>[8]</sup>。但是, Bvht 只存在于小鼠,在人和兔中不表达,也没有发现功能同源序列。

### 2.4 Fendrr

Fendrr 又称为胎儿致命性非编码调控发育

作者单位:200072 上海,同济大学附属上海市第十人民医院心内科

通信作者:徐亚伟, Email: xuyawei@tongji.edu.cn

RNA,也被称为 FOXF1 相邻的非编码调控发育 RNA,是一个侧中胚层特异性的 LncRNA,Fendrr 是心脏壁和体壁正常发育的必要因子。Fendrr 缺失可导致小鼠胚胎死亡;通过 Fendrr 异位表达的恢复实验表明,FOXF1 水平正常化显著降低产前死亡率<sup>[9]</sup>。Fendrr 缺失还可导致心脏转录因子 Nkx2.5 和 GATA6 在心脏中表达增加,GATA6 基因突变可导致房间隔缺损<sup>[10]</sup>。

### 3 LncRNA 与心脏疾病

#### 3.1 LncRNA 与冠状动脉粥样硬化

INK4 位点反义非编码 RNA(ANRIL)位于染色体 9p21 位点,跨越与冠状动脉疾病有关的整个区域,与动脉粥样硬化的发生相关,机制可能是血液中 ANRIL 分解产物的增加与动脉粥样硬化相关<sup>[11-12]</sup>。全基因组关联研究(GWAS)发现,许多单核苷酸多态性(SNP)位点映射到这个基因组位点,特别是对编码 ANRIL 基因的映射,这些 SNP 位点被认为与冠状动脉疾病的易感性增加有关。GWAS 研究发现,LncRNA 心肌梗死相关转录物(MIAT),有 6 个 SNP 位点与心肌梗死相关<sup>[13]</sup>。Vausort 等<sup>[14]</sup>首先发表了心肌梗死患者全血 LncRNA 的分析。5 种不同类型和作用机制的 LncRNA 被评估。选择基于它们与心血管疾病的相关性:(1)反义缺氧诱导因子 1 $\alpha$  在心力衰竭时被缺氧诱导和上调;(2)ANRIL 是冠心病中最具有复制风险的等位基因;(3)KCNQ1 重复转录物 1 调节钾通道 KCNQ1 的表达,缺乏它会导致长 QT 间期综合征;(4)MIAT 位点 SNP 对心肌梗死具有易感性;(5)与肺腺癌转录物 1(MALAT1)相关的荟萃分析提示,MALAT1 在选择性剪切中富含 LncRNA。急性心肌梗死影响 LncRNA 在外周血细胞的表达,但目前没有一个 LncRNA 可作为特异性急性心肌梗死的生物标志物。

#### 3.2 LncRNA 与心力衰竭

$\alpha$  和  $\beta$  心肌肌球蛋白重链(MYH6 和 MYH7)是心肌的收缩机制的一部分。MYH6 对 MYH7 的表达比例可能是心脏发育调节开关,与心脏成熟和心功能有密切的关系<sup>[15-16]</sup>。此外,MYH6/MYH7 的突变与肥厚型心肌病有关<sup>[17]</sup>。一项研究发现,在 MYH7 基因位点的转录本中,存在肌球蛋白重链相关 RNA 转录本(Myheart 或 Mhrt)。Mhrt 表达抑制是肥厚型心肌病的关键环节,相反,恢复其表达水平则可避免心脏过度肥厚及心力衰竭<sup>[18]</sup>。

此外,LncRNA 还可作为预示心力衰竭患者生存

率的重要指标。最近发现的 LncRNA——uc022bqs.1,研究者将其命名为 LIPCAR。在早期心肌梗死后左室重构患者血浆 LncRNA-LIPCAR 被下调,在晚期时则被上调;在收缩期心力衰竭中,高水平的 LIPCAR 与心力衰竭心血管死亡率强相关;慢性心力衰竭的患者比左心室重构的患者 LIPCAR 水平更高<sup>[19]</sup>。这提示 LIPCAR 是一种新的心肌重构标志物,预测心力衰竭患者的生存率。

#### 3.3 LncRNA 与心肌纤维化

LncRNA 与肾脏纤维化及肺纤维化具有相关性<sup>[20-21]</sup>。Zhou 等<sup>[20]</sup>分别对纤维化和炎症肾病两种小鼠模型进行高通量 RNA 测序,发现数以千计的 LncRNA 差异表达。超过 100 种 LncRNA 的表达被 Smad3 调控,Smad3 是一种促炎症和促纤维化转录因子。纤维化和炎症性疾病模型显示,1 个重叠了 21 种 Smad3 依赖性 LncRNA 在器官的纤维化和炎症中发挥作用。这表明 LncRNA 的差异性表达对细胞外基质合成和心肌纤维化有影响。

#### 3.4 LncRNA 与心脏炎症

LNC-Ang362 是差异表达的转录本之一,敲除 LNC-Ang362 可导致 miR-221 和 miR-22 的水平降低<sup>[20]</sup>。这两个 miRNA 可以调节巨噬细胞黏附于内皮和导致白细胞增殖<sup>[23-24]</sup>。因此 LNC-Ang362 的差异性调节可能在心脏血管系统的促炎症信号转导中发挥作用。另外,假基因 LncRNA Lethe,被证明是控制炎症 NF- $\kappa$ B 信号传导中负反馈回路的一部分<sup>[25]</sup>。lincRNA-COX2 是多个炎症基因的正或负调节剂<sup>[26]</sup>。

#### 3.5 LncRNA 与先天性心脏病

心房肌球蛋白轻链(ALC1)反义 RNA 在法洛四联症患者心脏中的表达增加,这些患者需要更高水平的 ALC1 mRNA 实现 ALC1 正常水平的翻译<sup>[27]</sup>。然而,ALC1 反义转录直接调节 ALC1 的水平还需要进一步验证。室间隔缺损是常见的先天性心脏病,Song 等<sup>[28]</sup>发现一种 LncRNA(ENST 00000513542)在室间隔缺损心脏组织中表达显著下调,表明其可能参与调控 SMAD1 基因的表达。

### 4 展望

随着对 LncRNA 研究的深入,LncRNA 对心脏发育及心血管疾病的调控机制将被阐明。未来的研究方向主要包括:(1)LncRNA 单核苷酸多态性与心血管疾病之间的关系;(2)筛查人类心脏疾病中 LncRNA 的差异表达,从而进一步筛选出与心脏

疾病相关的 LncRNA;(3)深入研究 LncRNA 的功能;(4)LncRNA 研究工具及平台的开发;(5)研究 LncRNA 作为心血管疾病的生物标志物以及可能的治疗靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Branani CI, Dees EC, Ingram RS, et al. The product of the H19 gene may function as an RNA[J]. Mol Cell Biol, 2009, 10(1):28-36.
- [2] 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.
- [3] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2011, 43(6):904-914.
- [4] Lin Q, Schwarz J, Bucana C, et al. Control of mouse cardiac morphogenesis and myogenesis by transcription factor MEF2C[J]. Science, 1997, 276(5317):1404-1407.
- [5] Caretti G, Schiltz RL, Dilworth FJ, et al. The RNA helicases p68/p72 and the noncoding RNA SRA are coregulators of MyoD and skeletal muscle differentiation[J]. Dev Cell, 2006, 11(4):547-560.
- [6] Friedrichs F, Zugck C, Rauch GJ, et al. HBEGF, SRA1, and IK: three cosegregating genes as determinants of cardiomyopathy[J]. Genome Res, 2009, 19(3):395-403.
- [7] Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, et al. Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment[J]. Cell, 2013, 152(3):570-583.
- [8] Bondu A, Blanpain C. Mesp1: a key regulator of cardiovascular lineage commitment[J]. Circ Res, 2010, 107(12):1414-1427.
- [9] 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[J]. Developmental Cell, 2013, 24(2):206-214.
- [10] 田磊, 曹嘉添, 王长谦. 长链非编码 RNA 与冠状动脉粥样硬化性心脏病[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(4), 1673-6583.
- [11] He S, Gu W, Li Y, et al. ANRIL/CDKN2B-AS shows two-stage cladespecific evolution and becomes conserved after transposon insertions in simians[J]. BMC Evol Biol, 2013, 13:247.
- [12] 徐蕾, 袁方, 李若谷, 等. 先天性房间隔缺损相关 GATA6 基因新突变的识别[J]. 2014, 41(2), 1673-6583.
- [13] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction[J]. Journal of Human Genetics, 2006, 51(12), 1087-1099.
- [14] Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction[J]. Circ Res, 2014, 115(7):668-677.
- [15] Miyata S, Minobe W, Bristow MR, et al. Myosin heavy chain isoform expression in the failing and nonfailing human heart[J]. Circ Res, 2000, 86(4):386-390.
- [16] Pandya K, Smithies O.  $\beta$ -MyHC and cardiac hypertrophy: size does matter[J]. Circ Res, 2011, 109:609-610.
- [17] Granados-Riveron JT, Ghosh TK, Pope M, et al. Alpha-cardiac myosin heavy chain (MYH6) mutations affecting myofibril formation are associated with congenital heart defects[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(20):4007-4016.
- [18] Han P, Li W, Lin CH, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy[J]. Nature, 2014, 514(7520):102-106.
- [19] Regalla Kumarswamy, Christophe Bauters, Ingo Volkmann, et al. Circulating Long Noncoding RNA, LIPCAR, Predicts Survival in Patients With Heart Failure[J]. Circ Res, 2014, 114(10):1569-1575.
- [20] Zhou Q, Chung AC, Huang XR, et al. Identification of novel long noncoding RNAs associated with TGF beta/ Smad3-mediated renal inflammation and fibrosis by RNA sequencing[J]. Am J Pathol, 2014, 184(2):409-417.
- [21] Cao G, Zhang J, Wang M, et al. Differential expression of long non-coding RNAs in bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(2):355-364.
- [22] 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.
- [23] Duan M, Yao H, Hu G, et al. HIV Tat induces expression of ICAM-1 in HUVECs: implications for miR-221/-222 in HIV-associated cardiomyopathy[J]. PLoS ONE, 2013, 8(3):e60170.
- [24] Frenquelli M, Muzio M, Scielzo C, et al. MicroRNA and proliferation control in chronic lymphocytic leukemia: functional relationship between miR-221/222 cluster and p27[J]. Blood, 2010, 115(19):3949-3959.
- [25] Rapicavoli NA, Qu K, Zhang J, et al. A mammalian pseudogene lncRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics[J]. eLife, 2013, 2:e00762.
- [26] Carpenter S, Iello D, Atianand MK, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes[J]. Science, 2013, 341(6147):789-792.
- [27] Ritter O, Haase H, Schulte HD, et al. Remodeling of the hypertrophied human myocardium by cardiac bHLH transcription factors[J]. J Cell Biochem, 1999, 74(4):551-561.
- [28] Song G, Shen Y, Zhu J, et al. Integrated analysis of dysregulated lncRNA expression in fetal cardiac tissues with ventricular septal defect[J]. PLoS ONE, 2013, 8(10):e77492.

(收稿:2015-04-24 修回:2015-06-08)

(本文编辑:丁媛媛)