



lncRNA NEAT1在中枢神经系统疾病中的研究进展*

张信远 李德珠 林 瑶 吴程芳 张俊芳**

(宁波大学医学院, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要 存在于人类基因组中的长链非编码RNA (lncRNA) 因其发挥着重要的调节作用而备受关注。越来越多的研究表明, lncRNAs在神经发育、神经可塑性以及中枢神经系统疾病中发挥着重要作用。lncRNA核富集转录体1 (NEAT1) 在阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、亨廷顿病 (HD) 和肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 等多种中枢神经系统疾病中表达异常, 并参与重要的病理生理过程。本文对lncRNA NEAT1在中枢神经系统疾病中的研究进展进行综述。

关键词 核富集转录体1, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 亨廷顿病, 肌萎缩侧索硬化症, 癫痫

中图分类号 Q752, R74

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0141

DNA元素百科全书 (ENCODE) 项目揭示, 至少75%的人类基因组被转录为RNA, 而蛋白质编码基因只占人类基因组的2%^[1], 众多的非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA) 在细胞生物事件中发挥着重要的作用^[2], 已然成为研究的热点^[3]。其中长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是长度为200~100 000个核苷酸的ncRNA, 它们大量存在于人类基因组中, 具有组织特异性并参与复杂的生理病理过程^[4]。与短链ncRNA不同, lncRNA出现在进化后期, 其中约1/3灵长类特有的lncRNA被认为是大脑进化的关键^[5]。lncRNA通过聚集在转录位点附近的特定区域并形成lncRNA-蛋白质复合物来组织核结构并修饰染色质状态^[6-7], 参与基因表达调控、稳定亚细胞结构和蛋白质复合物等^[8-9]。神经系统中丰富的lncRNA参与调节许多神经特异性过程, 包括神经发生、神经可塑性、脑发育和衰老等^[10-12]。lncRNA与中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 功能存在强烈的内在联系, 也在CNS疾病中发挥着重要的作用^[13-15]。

1 NEAT1简介

核富集转录体1 (nuclear enriched abundant

transcript 1, NEAT1) 是一种未拼接的多腺苷酸化非编码转录本^[16], 是由RNA聚合酶II转录自人类染色体11q13中称为多发性内分泌肿瘤I型的基因位点^[17]。NEAT1通过不同的RNA加工机制形成两种亚型, 分别为NEAT1_1 (3.7 kb) 和NEAT1_2 (23 kb), 它们的5'末端完全重叠^[18]。NEAT1_1是典型的多聚腺苷酸化; 对于NEAT1_2, 核糖核酸酶P识别初级NEAT1_2转录本3'端的tRNA样结构, 并将其切割成稳定的NEAT1_2三螺旋^[19-20]。与其他通常缺乏序列保守性的lncRNA不同, NEAT1在哺乳动物中相对保守^[16]。在检测的64种哺乳动物中, 与人类NEAT1_1的14个亚结构域中的12个亚结构域相同的至少有包括小鼠在内的40种, 具有显著的序列相似性^[21]。在成年小鼠中,

* 国家自然科学基金 (81371224)、浙江省自然科学基金 (LY19H090003)、宁波市自然科学基金 (2018A610288)、宁波市生命健康科技创新团队-重大精神疾病转化医学 (2015C110026)、浙江省病理生理学技术研究重点实验室开放基金 (201808)、浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划 (2020R405038)、宁波大学研究生科研创新基金项目 (IF2020165)、宁波大学大学生科技创新项目 (2020SRIP1912) 和宁波大学王宽诚幸福基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609586, E-mail: zhangjunfang@nbu.edu.cn

收稿日期: 2020-07-22, 接受日期: 2020-08-13

NEAT1_1广泛表达于大部分器官和组织,尤其在胃、肺、肾和心脏中表现出高表达,在脑组织中低表达,NEAT1_2在胃和肌肉的细胞亚群中大量存在.有报道称,NEAT1_2在成年小鼠大脑中几乎检测不到,而人和鼠的神经元在体外培养有丝分裂后有低表达^[22-25].在培养的神经元-少突胶质祖细胞中,NEAT1表达水平较低,而在分化过程中被上调^[26].

2011年最先报道 $Neat1$ 基因敲除($Neat1^{-/-}$)小鼠是活的和可育的,且与同窝野生型小鼠相比未表现出明显的表型变化^[22].但在随后的研究中发现,NEAT1_2介导的细胞核亚结构小体旁斑(paraspeckles)是黄体形成的基础, $Neat1^{-/-}$ 小鼠的怀孕率和生育力均有所下降^[27].最新研究报道, $Neat1^{-/-}$ 小鼠表现出应激异常行为,如过度活跃、焦虑降低和社交能力受损,但未表现出记忆或运动能力缺陷. $Neat1^{-/-}$ 小鼠皮层和海马组织未表现出神经元丢失、神经炎症和突触损伤,但海马神经元NEAT1的缺失通过增加 Na^{+} 电导而增加了神经元兴奋性^[28].近十年来,研究提示NEAT1与CNS疾病有着密切关系,NEAT1在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等脑组织中表达异常,并参与病理生理过程.

2 NEAT1与CNS疾病

2.1 NEAT1与AD

AD是一种以进行性记忆障碍、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征的神经系统退行性疾病. β 淀粉样蛋白(amyloid beta-protein, A β)聚积形成的胞外老年斑和tau蛋白过磷酸化聚积形成的胞内神经原纤维缠结,是AD的两个重要病理特征.在AD中,已经发现多种lncRNAs失调参与了A β 产生或积累、神经炎症、突触丢失、神经营养因子耗竭、线粒体功能障碍和应激反应等过程^[29].对23例AD患者和14例对照者6个脑区(内嗅皮质、海马、颞中回、后扣带回皮质、额上回和初级视觉皮层)共计161个样本的基因芯片数据进行分析,发现NEAT1在AD患者的5个脑区(内嗅皮质、海马、颞中回、后扣带回皮质和额上回)均显著上调^[30-32].随后Wu等^[33]对这组基因芯片数据的重新分析显示,

NEAT1在AD患者的6个脑区均显著上调. Annese等^[34]采用转录组测序对6例晚发性AD患者和6例对照者的海马CA1区进行检测,发现晚发性AD患者NEAT1上调约2.5倍. Spreafico等^[35]对10例AD患者和11例对照者的颞叶皮层、海马和小脑采用qRT-PCR检测发现,AD患者的颞叶皮层和海马NEAT1表达增加约3倍,而小脑中NEAT1表达显著下调. Cao等^[36]对AD患者和对照者的额叶皮层和额叶神经元的基因芯片数据再分析发现,NEAT1在AD患者中表达上调,且表达水平与年龄呈正相关. AD患者的海马和颞叶皮层中CDK5R1 mRNA水平显著上调而miR-15/107(CDK5R1负调节剂)显著下调,CDK5R1表达增加会导致CDK5过度活化^[37],从而磷酸化p53导致神经元细胞死亡^[38].最近证实p53可以激活NEAT1表达^[39],细胞水平的实验证明敲低NEAT1后CDK5R1表达上调和miR-15/107表达下调.由此作者推测,在AD中NEAT1的代偿性上调可降低CDK5R1的表达从而起到神经保护作用,此推测尚待实验证实.

在动物水平,采用qRT-PCR检测3、6和10月龄的APPswe/PS1dE9转基因小鼠和同窝3月龄野生型小鼠的海马组织发现,3月龄APPswe/PS1dE9小鼠海马NEAT1表达显著下调,6和10月龄APPswe/PS1dE9小鼠海马NEAT1表达无显著变化,表明NEAT1表达在AD早期阶段受抑制^[40].而Huang等^[41]报道3月龄APPswe/PS1dE9小鼠海马NEAT1表达与同窝野生型小鼠无显著差异,6、9和12月龄APPswe/PS1dE9小鼠海马NEAT1表达水平呈时间依赖性增加;敲低NEAT1使APPswe/PS1dE9小鼠认知障碍减轻和海马A β 含量减少.采用qRT-PCR检测链脲佐菌素诱导的AD模型小鼠脑组织发现:NEAT1表达显著上调,miR-124表达显著下调;敲低NEAT1或过表达miR-124可抑制A β 诱导的PC-12细胞凋亡;NEAT1可与miR-124结合并负调控miR-124表达,而miR-124可结合并负向调控 β 淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶1(beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1)表达.这项研究表明NEAT1可能通过调节miR-124/BACE1轴从而在AD的发展中发挥作用^[42].采用qRT-PCR检测A β 处理的神经元发现:NEAT1表达显著上调,miR107表达显著下调;敲低NEAT1和过表达miR107可抑制A β 处理的神经元凋亡,NEAT1可直接结合并负向调控miR-107的表达进而加重A β 诱导的神经元损伤^[43].敲低NEAT1可减弱

U251 细胞对 A β 的清除, NEAT1 通过改变基因启动子的组蛋白修饰状态来调节 CAV2、TGFB2 和 TGFBR1 的转录活性进而调节 A β 的内吞^[40]. 综上, 大多数报道表明在 AD 发病过程中 NEAT1 表达显著上调, 但也有相反报道. NEAT1 表达上调是加重 AD 病理的发生, 或是起到代偿性保护作用, 说法不一.

2.2 NEAT1与PD

PD 是一种以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍为主要临床表现的神经退行性疾病, 主要病理学特征为中脑黑质多巴胺能神经元变性死亡, 残存的多巴胺能神经元内形成由 α -synuclein 蛋白构成的路易小体. 与 PD 发病相关的基因包括 LRRK2、Parkin、PINK1 和 DJ-1 等, lncRNAs 如 MALAT1、NEAT1 和 SNHG1 等参与了 PD 的发病机制^[44-46]. Simchovitz 等^[47] 对 29 例 PD 患者和 24 例对照者的黑质采用 qRT-PCR 检测, 发现 PD 患者 NEAT1 上调约 1.7 倍, NEAT1_2 上调约 2.3 倍. 有趣的是, Boros 等^[48] 对 43 例 PD 患者和 36 例对照者的外周血采用 qRT-PCR 检测发现: PD 患者血样 NEAT1 表达显著上调; 进行性别匹配比较时, 男性患者 NEAT1 表达无显著差异, 而女性患者 NEAT1 表达显著上调; 且疾病持续时间较长的患者 NEAT1 上调最为明显.

采用 qRT-PCR 对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的 PD 模型小鼠的中脑组织和 1-甲基-4-苯基-吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium ions, MPP⁺) 诱导的 PD 模型细胞进行检测, 均发现 NEAT1 表达显著上调, 同时 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 蛋白表达水平显著上调, NEAT1 通过稳定 PINK1 进而促进了 MPTP 诱导的自噬, 敲低 NEAT1 会导致 MPTP 引发的多巴胺能神经元自噬减少, 由此推测 NEAT1 水平上调在 PD 进程中发挥着不利的作用^[49]. PD 模型小鼠中脑多巴胺能神经元 NEAT1 与 α -synuclein 的表达呈正相关, 在 PD 模型细胞中 NEAT1 表达与 MPP⁺ 的浓度呈正相关; 敲低 NEAT1 可显著降低 α -synuclein 水平和减轻 MPP⁺ 引起的细胞凋亡, 过表达 α -synuclein 显著抵消了敲低 NEAT1 对细胞的保护作用^[50]. 另一项体外实验表明在过表达 α -synuclein 的细胞中 NEAT1 表达上调约 1.8 倍^[47]. 上述报道均提示 NEAT1 与 α -synuclein 表达存在正相关性. 敲低 NEAT1 还可抑制 MPP⁺ 诱

导的神经炎症因子 (IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α) 的表达, 从而减轻 MPP⁺ 诱导的神经炎症、细胞活力的降低和细胞凋亡的增加. miR-124 作为 NEAT1 的靶标, 沉默 miR-124 可抵消 NEAT1 低表达对 PD 模型细胞神经炎症和细胞凋亡的保护作用, 表明 NEAT1 可能通过靶向 miR-124 来调节 MPP⁺ 诱导的神经元损伤^[51]. 氧化应激细胞模型中 NEAT1 和 NEAT1_2 表达显著上调, 然而敲低 NEAT1 会加重 LRRK2 介导的氧化应激诱导的细胞损伤^[47, 52]. 综上, PD 患者、动物及细胞模型水平的研究表明中脑黑质及外周血 NEAT1 表达显著上调, 并提示 NEAT1 参与神经元自噬、凋亡和神经炎症等过程.

2.3 NEAT1与HD

HD 是一种以舞蹈病、认知功能障碍和精神障碍为主要表现的常染色体显性遗传性神经退行性疾病, 由于 HTT 基因的第一个外显子中 CAG 三核苷酸重复扩增形成突变亨廷顿蛋白 (mutant huntingtin, mHTT), 引起神经元功能障碍和死亡. 对 44 例 HD 患者和 36 例对照者的尾状核、背侧前额叶皮层、初级运动皮层和小脑 4 个脑区进行基因芯片分析, 发现 HD 患者尾状核中 NEAT1 表达显著上调^[53-54]. Sunwoo 等^[55] 对 4 例 HD 患者和 4 例对照者尾状核的基因芯片分析也显示, HD 患者 NEAT1 表达显著上调. Cheng 等^[56] 对 40 例 HD 患者和 23 例对照者的背侧前额叶皮层采用 qRT-PCR 检测, 发现 HD 患者 NEAT1_2 表达显著上调.

在动物水平, 4 周龄 R6/2 HD 模型小鼠的纹状体和中等棘状神经元中 NEAT1_1 和 NEAT1_2 表达均显著下调^[57], 6 周龄 R6/2 HD 模型小鼠的大脑皮层 NEAT1 表达无显著差异, 8 和 12 周龄 NEAT1 表达显著上调^[55, 58]. 对转基因 BACHD 小鼠的纹状体和 HD Q111 细胞模型进行 qRT-PCR 检测, 显示 NEAT1_2 表达显著上调; 细胞实验提示过表达 NEAT1_2 可阻止 mHTT 诱导的细胞毒性; 另外, 甲基 CpG 结合蛋白 2 (methyl CpG binding protein 2, MeCP2) 表达下调可导致 NEAT1_2 的积累, 提示 NEAT1_2 表达水平可能受 mHTT 和 MeCP2 表达水平的影响^[56]. 过表达 NEAT1_1 可保护 H₂O₂ 诱导的细胞氧化毒性, 表明过表达 NEAT1_1 对神经元的氧化损伤有保护作用^[55]. 这些结果提示 NEAT1_1 和 NEAT1_2 在 HD 中发挥着一定的神经保护作用.

2.4 NEAT1与ALS

ALS 是一种致死性神经退行性疾病, 临床表

现为肌肉逐渐无力、萎缩、吞咽困难,直至呼吸衰竭而死亡,病理学特征主要是上运动神经元和下运动神经元的变性。50%的ALS患者在发病过程中会出现认知功能障碍,13%的ALS患者会伴随额颞叶痴呆^[59]。对一群小样本ALS患者和对照者脊髓组织进行qRT-PCR检测,发现ALS患者NEAT1表达水平无显著差异,对脊髓腹角神经元的检测显示ALS患者NEAT1_2表达显著上调^[25, 60]。Nishimoto等^[23]对6例散发性ALS患者和6例对照者的脊髓运动神经元进行荧光原位杂交检测,发现NEAT1_2在ALS早期阶段被上调。

TAR DNA结合蛋白43 (transactive response DNA-binding protein-43, TDP-43)是ALS中常见的异常调节蛋白^[61],研究发现NEAT1_2与TDP-43和肉瘤融合/脂肪肉瘤转蛋白存在共定位并相互作用,提示NEAT1_2可作为ALS运动神经元核中RNA结合蛋白的支架,从而在ALS早期调节RNA结合蛋白的功能^[23]。在不同的ALS病例中,运动神经元中NEAT1_2表达上调和paraspeckles过度组装^[62]。敲低TDP-43的细胞NEAT1表达水平无差异,而NEAT1_2显著上调,进而导致paraspeckles数目增加,提示ALS中paraspeckles形成的增加可能至少部分是由于TDP-43的核消耗引起的^[25, 60]。而最新研究提示,TDP-43表达水平增高可通过激活NEAT1启动子从而上调NEAT1的表达,并诱导神经毒性^[63]。

2.5 NEAT1与癫痫

难治性癫痫患者的大脑皮层NEAT1表达显著上调^[64],且皮质高活动区域较低活动区域NEAT1表达更为上调^[65]。Wan等^[66]近来对6例癫痫患者和6例对照者颞叶组织进行qRT-PCR检测,发现NEAT1表达显著上调。在毛果芸香碱和海藻酸(kainic acid, KA)诱导的大鼠癫痫模型中,qRT-PCR检测发现:急性处理一天和一周后,NEAT1表达显著下调;慢性处理一个月或10周后,NEAT1表达恢复至正常水平^[65]。另一研究采用基因芯片和原位杂交检测KA诱导的小鼠癫痫模型海马组织,发现KA诱导后1~4 h,NEAT1_1和NEAT1_2在齿状回高表达,随着时间的推移(KA诱导后8~24 h),NEAT1_1逐渐恢复至正常水平,NEAT1_2表达水平保持稳定并逐渐扩散至整个海马体^[24]。NEAT1在人类iPSC源皮质神经元分化过程中被上调,在去极化后急剧、短暂地下调;敲低NEAT1可显著增加神经元去极化诱导的钙内流。上

述研究提示,NEAT1可能有调节神经元兴奋性的作用,神经元中NEAT1在响应急性刺激后表达被短暂下调,但在慢性刺激时表达变化不敏感,导致神经元兴奋性异常进而增加癫痫发作的风险^[65]。NEAT1还可能通过调节miR-129-5p/Notch1轴影响神经炎症进而降低细胞活力,从而在癫痫的发展中发挥作用^[66]。

2.6 NEAT1与多发性硬化症

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种慢性自身免疫炎性神经系统疾病,其病理特征是轴突变性和神经胶质增生。Santoro等^[67]对12例复发缓解型MS(relapsing-remitting MS, RR-MS)患者和12例对照者的血清采用qRT-PCR检测,发现RR-MS患者NEAT1表达上调2.58倍。Dastmalchi等^[68]对50例RR-MS患者和50例对照者外周血采用qRT-PCR检测发现,RR-MS患者NEAT1上调2.9倍,性别匹配比较显示,男性患者NEAT1上调7.04倍,女性患者NEAT1上调2.4倍,但40岁以上女性患者NEAT1上调6.94倍,提示NEAT1在RR-MS中存在性别和年龄相关性。NEAT1可能通过结合脯氨酸、谷氨酰胺的剪接因子并将其从IL-8的启动子重新定位到paraspeckles,从而导致IL-8的转录激活,引起炎症反应^[69-70]。

2.7 NEAT1与其他CNS疾病

对创伤性脑损伤模型小鼠的大脑皮层进行转录组测序和qRT-PCR分析显示,NEAT1表达显著上调^[71]。体外实验进一步证实NEAT1具有抗凋亡和抗神经炎症作用,同时NEAT1显著改善了创伤性脑损伤模型小鼠的运动、学习和记忆能力^[72]。额颞叶变性患者的颞叶组织较对照者NEAT1表达显著上调^[60, 73]。对基因芯片数据的再分析和qRT-PCR验证了海洛因使用者的伏隔核NEAT1表达显著上调^[74]。

3 展 望

CNS中丰富的lncRNA参与调节大量的神经特异性过程。lncRNA NEAT1在哺乳动物中表达保守,是哺乳动物细胞核中最丰富的lncRNA之一。初步认为在神经元中主要是NEAT1_1发挥作用,NEAT1_2在神经元内几乎检测不到,或是在某些病理条件下表达上调。最新研究报道 $Neat1^{-/-}$ 小鼠在应激条件下情绪和社交行为等表现异常。总的来说,CNS中NEAT1表达的细胞特异性差异、NEAT1在神经功能和整体行为水平所发挥的作用

及机制, 均有待阐明. 近 10 年学者们关注到 NEAT1 与 CNS 疾病有着密切关系. 通过对患者和动物模型脑组织的基因芯片、转录组测序和 qRT-PCR 等分析, 发现在 AD、PD、HD 等 CNS 疾病中 NEAT1 的表达显著上调, 但也不乏相反的报道 (表 1). NEAT1 可通过调节细胞自噬、凋亡和神经

炎症等过程, 参与到疾病的发生发展中. 但过表达或敲减 NEAT1 所产生的作用报道不一, 甚至是截然相反. 这就提示我们, 需要更多地关注在不同疾病进程和不同脑区 NEAT1 的动态表达变化情况. 另外, 目前对 NEAT1 的机制研究主要集中在细胞水平, 应进一步结合动物实验进行功能和行为等方面

Table 1 The expression level of NEAT1 in different brain regions of CNS disease patients and animal models

表1 NEAT1在CNS疾病患者和动物模型不同脑区中的表达水平

样本来源	疾病	NEAT1水平	检测样本 (检测方法)	参考文献
患者	阿尔茨海默病 (AD)	上调	内嗅皮质、海马、颞中回、后扣带回皮质、额上回和初级视觉皮层 (microarrays)	[30-33]
			海马CA1区 (RNA-Sep)	[34]
			颞叶皮层和海马 (qRT-PCR)	[35]
			额叶皮层和额叶神经元 (microarrays)	[36]
			小脑 (qRT-PCR)	[35]
	帕金森病 (PD)	下调	黑质 (microarrays, qRT-PCR)	[46-47]
		上调	外周血 (qRT-PCR)	[48]
	亨廷顿病 (HD)	NEAT1_2上调	黑质 (qRT-PCR)	[47]
		上调	尾状核 (microarrays)	[53-55]
	肌萎缩侧索硬化症 (ALS)	NEAT1_2上调	背侧前额叶皮层 (qRT-PCR)	[56]
		无差异	脊髓 (qRT-PCR)	[25, 60]
		NEAT1_2上调	脊髓腹角神经元 (qRT-PCR)	[25]
	癫痫 (epilepsy)	上调	脊髓运动神经元 (FISH)	[23]
			大脑皮层 (qRT-PCR)	[64-65]
动物	阿尔茨海默病 (AD)	上调	颞叶组织 (qRT-PCR)	[66]
			血清 (qRT-PCR)	[67]
		上调	外周血 (qRT-PCR)	[68]
			额叶组织 (qRT-PCR)	[60, 73]
		上调	APP/PS1小鼠6、9和12月龄, 海马 (qRT-PCR)	[41]
			链脲佐菌素AD小鼠, 脑组织 (qRT-PCR)	[42]
			APP/PS1小鼠3月龄, 海马 (qRT-PCR)	[40]
			APP/PS1小鼠6和10月龄, 海马 (qRT-PCR)	[40]
		无差异	APP/PS1小鼠3月龄, 海马 (qRT-PCR)	[41]
			APP/PS1小鼠3月龄, 海马 (qRT-PCR)	[41]
	帕金森病 (PD)	上调	中脑 (qRT-PCR)	[49-50]
	亨廷顿病 (HD)	上调	R6/2HD小鼠12周龄, 脑组织 (qRT-PCR)	[55]
			R6/2HD小鼠8周龄, 大脑皮层 (qRT-PCR)	[58]
			BACHD小鼠纹状体 (qRT-PCR)	[56]
		NEAT1_1下调	R6/2HD小鼠4周龄, 纹状体和中等棘状神经元 (qRT-PCR)	[57]
		NEAT1_2下调	R6/2HD小鼠4周龄, 纹状体和中等棘状神经元 (qRT-PCR)	[57]
	癫痫 (epilepsy)	无差异	R6/2HD小鼠6周龄, 大脑皮层 (qRT-PCR)	[58]
		上调	海马 (qRT-PCR)	[24]
		NEAT1_2上调	海马 (microarrays, qRT-PCR)	[24]
	创伤性脑损伤 (TBI)	上调	大脑皮层 (RNA-Sep, qRT-PCR)	[71]

Microarrays: 基因芯片; RNA-Seq: 转录组测序; qRT-PCR: 实时荧光定量PCR; FISH: 荧光原位杂交.

的研究, 推动我们更深入地了解NEAT1在CNS生理和病理机制中发挥的作用。

参 考 文 献

- [1] Consortium E P. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*, 2012, **489**(7414): 57-74
- [2] Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, *et al.* The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science*, 2005, **309**(5740): 1559-1563
- [3] Ling H, Vincent K, Pichler M, *et al.* Junk DNA and the long non-coding RNA twist in cancer genetics. *Oncogene*, 2015, **34**(39): 5003-5011
- [4] 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. *Genome Research*, 2012, **22**(9): 1775-1789
- [5] Barry G. Integrating the roles of long and small non-coding RNA in brain function and disease. *Molecular Psychiatry*, 2014, **19**(4): 410-416
- [6] Chen L L, Carmichael G G. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs. *Current Opinion in Cell Biology*, 2010, **22**(3): 357-364
- [7] Quinodoz S, Guttman M. Long noncoding RNAs: an emerging link between gene regulation and nuclear organization. *Trends in Cell Biology*, 2014, **24**(11): 651-663
- [8] Kung J T, Colognori D, Lee J T. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics*, 2013, **193**(3): 651-669
- [9] Gutschner T, Richtig G, Haemmerle M, *et al.* From biomarkers to therapeutic targets-the promises and perils of long non-coding RNAs in cancer. *Cancer Metastasis Reviews*, 2018, **37**(1): 83-105
- [10] Ng S Y, Lin L, Soh B S, *et al.* Long noncoding RNAs in development and disease of the central nervous system. *Trends in Genetics*, 2013, **29**(8): 461-468
- [11] Briggs J A, Wolvetang E J, Mattick J S, *et al.* Mechanisms of long non-coding RNAs in mammalian nervous system development, plasticity, disease, and evolution. *Neuron*, 2015, **88**(5): 861-877
- [12] 许孟博, 崔名扬, 刘力, 等. 长链非编码RNA在神经系统中的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(7): 673-679
Xu M B, Cui M Y, Liu L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(7): 673-679
- [13] Pastori C, Wahlestedt C. Involvement of long noncoding RNAs in diseases affecting the central nervous system. *RNA Biology*, 2012, **9**(6): 860-870
- [14] Quan Z, Zheng D, Qing H. Regulatory roles of long non-coding RNAs in the central nervous system and associated neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*, 2017, **11**: 175
- [15] 郭晓成, 高强, 朱辉, 等. 长链非编码RNA在神经退行性疾病中的作用. *解剖科学进展*, 2020, **26**(3): 365-368
Guo X C, Gao Q, Zhu H, *et al.* *Progress of Anatomical Sciences*, 2020, **26**(3): 365-368
- [16] Hutchinson J N, Ensminger A W, Clemson C M, *et al.* A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. *BMC Genomics*, 2007, **8**: 39
- [17] Guru S C, Agarwal S K, Manickam P, *et al.* A transcript map for the 2.8-Mb region containing the multiple endocrine neoplasia type 1 locus. *Genome Research*, 1997, **7**(7): 725-735
- [18] Sasaki Y T, Ideue T, Sano M, *et al.* MENepsilon/beta noncoding RNAs are essential for structural integrity of nuclear paraspeckles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(8): 2525-2530
- [19] Sunwoo H, Dinger M E, Wilusz J E, *et al.* MEN epsilon/beta nuclear-retained non-coding RNAs are up-regulated upon muscle differentiation and are essential components of paraspeckles. *Genome Research*, 2009, **19**(3): 347-359
- [20] Wilusz J E, Jnbaptiste C K, Lu L Y, *et al.* A triple helix stabilizes the 3' ends of long noncoding RNAs that lack poly(A) tails. *Genes & Development*, 2012, **26**(21): 2392-2407
- [21] Lin Y, Schmidt B F, Bruchez M P, *et al.* Structural analyses of NEAT1 lncRNAs suggest long-range RNA interactions that may contribute to paraspeckle architecture. *Nucleic Acids Research*, 2018, **46**(7): 3742-3752
- [22] Nakagawa S, Naganuma T, Shioi G, *et al.* Paraspeckles are subpopulation-specific nuclear bodies that are not essential in mice. *The Journal of Cell Biology*, 2011, **193**(1): 31-39
- [23] Nishimoto Y, Nakagawa S, Hirose T, *et al.* The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Brain*, 2013, **6**: 31
- [24] Bluthgen N, Van Bentum M, Merz B, *et al.* Profiling the MAPK/ERK dependent and independent activity regulated transcriptional programs in the murine hippocampus *in vivo*. *Scientific Reports*, 2017, **7**: 45101
- [25] Shelkovnikova T A, Kukharsky M S, An H, *et al.* Protective paraspeckle hyper-assembly downstream of TDP-43 loss of function in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Neurodegeneration*, 2018, **13**(1): 30
- [26] Mercer T R, Qureshi I A, Gokhan S, *et al.* Long noncoding RNAs in neuronal-glial fate specification and oligodendrocyte lineage maturation. *BMC Neuroscience*, 2010, **11**: 14
- [27] Nakagawa S, Shimada M, Yanaka K, *et al.* The lncRNA Neat1 is required for corpus luteum formation and the establishment of pregnancy in a subpopulation of mice. *Development*, 2014, **141**(23): 4618-4627
- [28] Kukharsky M S, Ninkina N N, An H, *et al.* Long non-coding RNA Neat1 regulates adaptive behavioural response to stress in mice. *Transl Psychiatry*, 2020, **10**(1): 171
- [29] Luo Q, Chen Y. Long noncoding RNAs and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 2016, **11**: 867-872
- [30] Liang W S, Dunckley T, Beach T G, *et al.* Gene expression profiles in anatomically and functionally distinct regions of the normal aged human brain. *Physiological Genomics*, 2007, **28**(3): 311-322
- [31] Liang W S, Reiman E M, Valla J, *et al.* Alzheimer's disease is associated with reduced expression of energy metabolism genes in

- posterior cingulate neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(11): 4441-4446
- [32] Puthiyedth N, Riveros C, Berretta R, *et al.* Identification of differentially expressed genes through integrated study of Alzheimer's disease affected brain regions. *Plos One*, 2016, **11**(4): e0152342
- [33] Wu J, Chen L, Zheng C, *et al.* Co-expression network analysis revealing the potential regulatory roles of lncRNAs in Alzheimer's disease. *Interdisciplinary Sciences, Computational Life Sciences*, 2019, **11**(4): 645-654
- [34] Annese A, Manzari C, Lionetti C, *et al.* Whole transcriptome profiling of late-onset Alzheimer's disease patients provides insights into the molecular changes involved in the disease. *Scientific Reports*, 2018, **8**(1): 4282
- [35] Spreafico M, Grillo B, Rusconi F, *et al.* Multiple layers of CDK5R1 regulation in Alzheimer's disease implicate long non-coding RNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, **19**(7):2022
- [36] Cao M, Li H, Zhao J, *et al.* Identification of age- and gender-associated long noncoding RNAs in the human brain with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2019, **81**: 116-126
- [37] Moncini S, Lunghi M, Valmadre A, *et al.* The miR-15/107 family of microRNA genes regulates CDK5R1/p35 with implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *Molecular Neurobiology*, 2016, **54**(6): 4329-4342
- [38] Lee J H, Kim H S, Lee S J, *et al.* Stabilization and activation of p53 induced by Cdk5 contributes to neuronal cell death. *Journal of Cell Science*, 2007, **120**(Pt 13): 2259-2271
- [39] Mello S S, Sinow C, Raj N, *et al.* Neat1 is a p53-inducible lincRNA essential for transformation suppression. *Genes & Development*, 2017, **31**(11): 1095-1108
- [40] Wang Z, Zhao Y, Xu N, *et al.* NEAT1 regulates neuroglial cell mediating Abeta clearance *via* the epigenetic regulation of endocytosis-related genes expression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, **76**(15): 3005-3018
- [41] Huang Z, Zhao J, Wang W, *et al.* Depletion lncRNA of NEAT1 rescues mitochondrial dysfunction through NEDD4L-dependent PINK1 degradation in animal models of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, 2020, **14**: 28
- [42] Zhao M Y, Wang G Q, Wang N N, *et al.* The long-non-coding RNA NEAT1 is a novel target for Alzheimer's disease progression *via* miR-124/BACE1 axis. *Neurological Research*, 2019, **41**(6): 489-497
- [43] Ke S, Yang Z, Yang F, *et al.* Long noncoding RNA NEAT1 aggravates abeta-induced neuronal damage by targeting miR-107 in Alzheimer's disease. *Yonsei Medical Journal*, 2019, **60**(7): 640-650
- [44] Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, **2**(1): a008888
- [45] Majidinia M, Mihanfar A, Rahbarghazi R, *et al.* The roles of non-coding RNAs in Parkinson's disease. *Mol Biol Rep*, 2016, **43**(11): 1193-1204
- [46] Mariani E, Frabetti F, Tarozzi A, *et al.* Meta-analysis of Parkinson's disease transcriptome data using TRAM software: whole substantia nigra tissue and single dopamine neuron differential gene expression. *Plos One*, 2016, **11**(9): e0161567
- [47] Simchovitz A, Hanan M, Niederhoffer N, *et al.* NEAT1 is overexpressed in Parkinson's disease substantia nigra and confers drug-inducible neuroprotection from oxidative stress. *FASEB J*, 2019, **33**(10): 11223-11234
- [48] Boros F A, Maszlag-Török R, Vécsei L, *et al.* Increased level of NEAT1 long non-coding RNA is detectable in peripheral blood cells of patients with Parkinson's disease. *Brain Research*, 2020, **1730**: 146672
- [49] Yan W, Chen Z Y, Chen J Q, *et al.* LncRNA NEAT1 promotes autophagy in MPTP-induced Parkinson's disease through stabilizing PINK1 protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, **496**(4): 1019-1024
- [50] Liu Y, Lu Z. Long non-coding RNA NEAT1 mediates the toxic of Parkinson's disease induced by MPTP/MPP+ *via* regulation of gene expression. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2018, **45**(8): 841-848
- [51] Xie S-P, Zhou F, Li J, *et al.* NEAT1 regulates MPP+-induced neuronal injury by targeting miR-124 in neuroblastoma cells. *Neuroscience Letters*, 2019, **708**: 134340
- [52] Hirose T, Virnicchi G, Tanigawa A, *et al.* NEAT1 long noncoding RNA regulates transcription *via* protein sequestration within subnuclear bodies. *Mol Biol Cell*, 2014, **25**(1): 169-183
- [53] Hodges A, Strand A D, Aragaki A K, *et al.* Regional and cellular gene expression changes in human Huntington's disease brain. *Human Molecular Genetics*, 2006, **15**(6): 965-977
- [54] Johnson R. Long non-coding RNAs in Huntington's disease neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*, 2012, **46**(2): 245-254
- [55] Sunwoo J S, Lee S T, Im W, *et al.* Altered expression of the long noncoding RNA NEAT1 in Huntington's Disease. *Molecular Neurobiology*, 2017, **54**(2): 1577-1586
- [56] Cheng C, Spengler R M, Keiser M S, *et al.* The long non-coding RNA NEAT1 is elevated in polyglutamine repeat expansion diseases and protects from disease gene-dependent toxicities. *Human Molecular Genetics*, 2018, **27**(24): 4303-4314
- [57] Park H, Miyazaki H, Yamanaka T, *et al.* Non-coding RNA Neat1 and Abhd11os expressions are dysregulated in medium spiny neurons of Huntington disease model mice. *Neuroscience Research*, 2019, **147**: 58-63
- [58] Chanda K, Das S, Chakraborty J, *et al.* Altered levels of long ncRNAs Meg3 and Neat1 in cell and animal models of Huntington's disease. *RNA Biology*, 2018, **15**(10): 1348-1363
- [59] Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, **3**: 17071
- [60] Tsuiji H, Iguchi Y, Furuya A, *et al.* Spliceosome integrity is defective in the motor neuron diseases ALS and SMA. *EMBO Mol Med*, 2013, **5**(2): 221-234
- [61] Mackenzie I R, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in

- amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*, 2010, **9**(10): 995-1007
- [62] An H, Skelt L, Notaro A, *et al.* ALS-linked FUS mutations confer loss and gain of function in the nucleus by promoting excessive formation of dysfunctional paraspeckles. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, **7**(1): 7
- [63] Suzuki H, Shibagaki Y, Hattori S, *et al.* C9-ALS/FTD-linked proline-arginine dipeptide repeat protein associates with paraspeckle components and increases paraspeckle formation. *Cell Death & Disease*, 2019, **10**(10): 746
- [64] Lipovich L, Dachet F, Cai J, *et al.* Activity-dependent human brain coding/noncoding gene regulatory networks. *Genetics*, 2012, **192**(3): 1133-1148
- [65] Barry G, Briggs JA, Hwang D W, *et al.* The long non-coding RNA NEAT1 is responsive to neuronal activity and is associated with hyperexcitability states. *Scientific Reports*, 2017, **7**: 40127
- [66] Wan Y, Yang Z-Q. LncRNA NEAT1 affects inflammatory response by targeting miR-129-5p and regulating Notch signaling pathway in epilepsy. *Cell Cycle*, 2020, **19**(4): 419-431
- [67] Santoro M, Nociti V, Lucchini M, *et al.* Expression profile of long non-coding RNAs in serum of patients with multiple sclerosis. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2016, **59**(1): 18-23
- [68] Dastmalchi R, Ghafouri-Fard S, Omrani M D, *et al.* Dysregulation of long non-coding RNA profile in peripheral blood of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2018, **25**: 219-226
- [69] Lund B T, Ashikian N, Ta H Q, *et al.* Increased CXCL8 (IL-8) expression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2004, **155**(1-2): 161-171
- [70] Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, *et al.* Long noncoding RNA NEAT1-dependent SFPQ relocation from promoter region to paraspeckle mediates IL8 expression upon immune stimuli. *Molecular Cell*, 2014, **53**(3): 393-406
- [71] Zhong J, Jiang L, Cheng C, *et al.* Altered expression of long non-coding RNA and mRNA in mouse cortex after traumatic brain injury. *Brain Research*, 2016, **1646**: 589-600
- [72] Zhong J, Jiang L, Huang Z, *et al.* The long non-coding RNA Neat1 is an important mediator of the therapeutic effect of bexarotene on traumatic brain injury in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017, **65**: 183-194
- [73] Tollervey J R, Curk T, Rogelj B, *et al.* Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nature Neuroscience*, 2011, **14**(4): 452-458
- [74] Michelhaugh S K, Lipovich L, Blythe J, *et al.* Mining Affymetrix microarray data for long non-coding RNAs: altered expression in the nucleus accumbens of heroin abusers. *Journal of Neurochemistry*, 2011, **116**(3): 459-466

Research Progress of Long Non-coding RNA NEAT1 in The Central Nervous System Diseases*

ZHANG Xin-Yuan, LI De-Zhu, LIN Yao, WU Cheng-Fang, ZHANG Jun-Fang**

(School of Medicine, Ningbo University, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China)

Abstract The long non-coding RNA (lncRNA) existing in the human genome has attracted much attention because of its important regulatory role. More and more studies indicated that lncRNAs play significant roles in neurodevelopment, neuroplasticity and central nervous system diseases. lncRNA nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1) is abnormally expressed in the central nervous system diseases such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and is involved in important pathophysiological process. This article reviews the research progress of the NEAT1 in central nervous system diseases.

Key words nuclear enriched abundant transcript 1, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, epilepsy

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0141

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81371224), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY19H090003), the Natural Science Foundation of Ningbo (2018A610288), the Ningbo Municipal Innovation Team of Life Science and Health (2015C110026), Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology (201808), Xinniao Talents Program of Zhejiang(2020R405038), the Scientific Research Foundation of Graduate School of Ningbo University (IF2020165), the Student Research and Innovation Program (2020SRIP1912) and the K.C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609586, E-mail: zhangjunfang@nbu.edu.cn

Received: July 22, 2020 Accepted: August 13, 2020