

## 长链非编码 RNA 的免疫调节机制研究进展\*

夏莉<sup>1)</sup> 周玉峰<sup>1,2,3)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 复旦大学附属儿科医院, 上海 201102; (<sup>2)</sup> 复旦大学生物医学研究院, 上海 200032; (<sup>3)</sup> 卫生部新生儿疾病重点实验室, 上海 201102)

**摘要** 真核生物的基因表达受多个层面调控, 包括染色体水平、DNA 水平、转录水平和转录后水平的调控等。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类转录本超过 200 nt 的非编码 RNA, 其对基因表达的调控涉及上述各个层面, 如组蛋白修饰、DNA 甲基化的调控、转录的促进和抑制、mRNA 的剪辑及对转录因子的调控等。其作用方式复杂多样, 可与 DNA、mRNA 和蛋白质等相互作用而发挥调节作用。LncRNA 保守性较差, 但其表达却有较高的细胞、组织和分化阶段特异性。免疫系统的发育和分化受到精密的调控, 且具有较高的阶段性和特异性。因此研究 lncRNA 的功能及作用机制, 免疫系统是较好的选择, 这能促进我们对免疫调控的理解, 为免疫性疾病的治疗提供新的思路和方法。本文主要介绍 lncRNA 的分类和 lncRNA 作用的一般分子机制, 及其对 T 细胞、B 细胞、固有免疫细胞和炎症因子的分子调控机制及其进展。

**关键词** 长链非编码 RNA, 免疫调控, T 细胞, B 细胞, 固有免疫

**学科分类号** R392, R34

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2017.0106

免疫系统的主要功能有抵抗病原微生物的感染、清除体内发生突变的肿瘤细胞、通过免疫耐受维持机体内环境的稳态等。免疫系统功能受一系列高度动态和精确表达的基因所调控。其基因表达调控的紊乱会导致一系列免疫相关疾病的发生; 通过干预某些免疫相关性疾病的基因表达能够控制疾病的发生发展过程。近年来, 转录谱分析技术的快速发展使得人们对长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)有了新的认识<sup>[1]</sup>, 其作为基因表达调控的新手段而备受关注。lncRNA 的生物学作用较广泛, 其在免疫系统中的作用主要有调节免疫细胞的分化和发育、抑制或促进炎症介质的产生等。本文主要介绍 lncRNA 的分类和 lncRNA 作用的一般分子机制, 及其对 T 细胞、B 细胞、固有免疫细胞和炎症因子的分子调控机制及其进展。

### 1 非编码 RNA 简介

#### 1.1 非编码 RNA 的发现、分类

人类基因组研究计划的成果揭示了在人类 30 亿个碱基对组成的基因组中, 仅 1.5% 碱基序列能够编码蛋白质, 其余的 98.5% 由于不知道其在遗传信息中的角色和功能, 曾一度被称为“垃圾

DNA”。在人类基因组计划之后, 数百位科学家历时 9 年完成了 DNA 组件百科全书(encyclopedia of DNA elements, ENCODE)计划。该计划对各基因之间的 DNA 序列进行了全面的研究, 分析了占据人类基因组 98% 以上的非编码区调控组件的分布、功能、与组蛋白修饰和转录因子结合的关系、对染色质空间结构的影响等。新的研究发现, 过去所谓的垃圾 DNA 并非是垃圾, 而是有着极其重要的功能, “垃圾 DNA”从此不再是垃圾。由 DNA 转录而来的不能编码蛋白质的 RNA, 称为非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)。高等生物多达 50% 以上的 DNA 可转录为 RNA, 其中绝大多数为 ncRNA。非编码 RNA 能在多个层面调控细胞的分化和个体发育等重要生命过程, 且与疾病的发病过程密切相关<sup>[2]</sup>。

非编码 RNA 根据功能可分为管家非编码 RNA

\* 国家自然科学基金面上项目(81671561)和科技部国家重点研发计划(2016YFC1305102)资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 021-64932907, E-mail: yfzhou1@fudan.edu.cn

收稿日期: 2017-03-21, 接受日期: 2017-06-27

和调控性非编码 RNA. 前者包括核糖体 RNA (rRNA)、转运 RNA (tRNA)、小核 RNA (snRNA)、小核仁 RNA (snoRNA)、引导 RNA (gRNA) 和端粒酶 RNA<sup>[2-3]</sup>; 后者包括小干扰 RNA (siRNA)、微小 RNA (microRNA)、与 Piwi 蛋白相互作用的 piRNA 和长链非编码 RNA (lncRNA). LncRNA 是指转录本长度超过 200 nt 的非编码 RNA. 进一步根据长链非编码 RNA 基因在基因组上的位置, 又可分为 3 类(图 1): a. 内含子区长链非编码 RNA, 非编码 RNA 位于蛋白质编码基因的内含子区域<sup>[4]</sup>;

b. 基因间区长链非编码 RNA, 非编码 RNA 位于 2 个蛋白编码基因间; c. 天然反义链长链非编码 RNA (anti sense lncRNA), 非编码 RNA 的转录方向与蛋白质编码基因的转录方向相反. 根据亚细胞定位可将非编码 RNA 分为细胞核非编码 RNA 与细胞质非编码 RNA. 根据是否具有 polyA 尾结构可将非编码 RNA 分为具有 polyA 尾的非编码 RNA (polyA-plus ncRNAs) 和不具有 polyA 尾的非编码 RNA (polyA-minus ncRNAs).

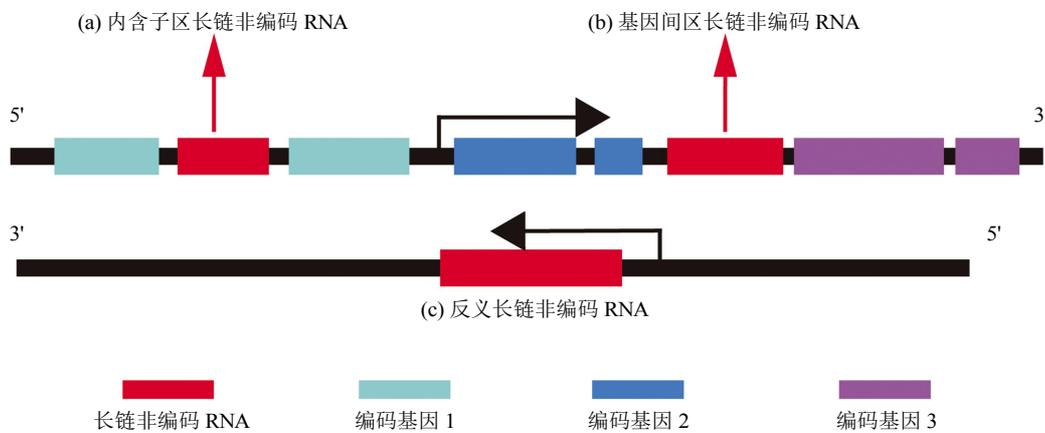


Fig. 1 Classification of lncRNA

图 1 长链非编码 RNA 的分类

(a) 内含子区长链非编码 RNA 位于蛋白编码基因的内含子区. (b) 基因间区长链非编码 RNA 位于 2 个蛋白编码基因之间. (c) 反义长链非编码 RNA 位于对应蛋白编码基因的反义链.

### 1.2 LncRNA 的功能、特点

LncRNA 在发挥其功能时扮演的角色有: a. 信号分子, 转录后作为信号分子调节其他基因的表达; b. 诱饵分子, 直接与转录因子、蛋白质分子等相关物质结合, 间接调控目标基因的转录; c. 引导分子, 当 lncRNA 结合到染色质修饰蛋白, 可招募染色质修饰相关酶, 并指导该蛋白复合物以顺式或反式定位到调控位点, 使染色质状态和临近基因的表达发生改变; d. 支架分子, lncRNA 含有可结合不同蛋白或其他效应分子的多个结构域, 因而可以作为复合体装配的中心平台, 且可以在同一位置同时结合多个效应组件而发挥调节作用. lncRNA 主要根据其调节基因的名称或其在基因座上与之相邻的基因来命名.

MicroRNA 属于长度较短的非编码 RNA, 在物种进化过程中具有较高的序列保守性. 与之相比

lncRNA 的序列保守性较低. 过去也因 lncRNA 在不同物种间的序列保守性较低而被当做是转录中的噪音部分. 但 lncRNA 的一些局部序列, 如启动子区域附近和剪切位点序列保守性却很强<sup>[5]</sup>, 使得大量 lncRNA 拥有高度保守的二级、三级结构, 这些高度保守的结构对其生物学功能的发挥起着决定性作用. 长链非编码 RNA 的保守性虽然较低, 但其却有着较高的细胞和组织特异性.

### 2 LncRNA 对 T、B 淋巴细胞的调节

淋巴细胞的发育和分化具有较高的特异性及阶段性. 其发育和分化过程中有着严密的调控网络, 除了受细胞因子及关键转录因子的调控外, 还受到 microRNA、lncRNA 等非编码 RNA 的调控<sup>[6]</sup>. 表 1 中列举了参与调节 T、B 淋巴细胞相关功能的 lncRNA.

## 2.1 长链非编码 RNA 对 T 细胞功能的调节

T 淋巴细胞按功能可分为 Th1、Th2、Th17、Th21、Th22 和 Treg 等。然而这些 T 细胞的功能不是固定不变的, 在一定条件下可相互发生转化, 即具有一定的可塑性。在 CD4<sup>+</sup>T 细胞尚未完全分化的特异性亚群中, 当外界信号发生改变时, 细胞可通过非编码 RNA 的诱导效应使细胞表型发生改变, 影响 T 细胞极化和可塑性<sup>[7]</sup>。现有研究表明, 人类 T 细胞的 lncRNA 表达数大于 2 000, 且这些 lncRNA 具有相应 Th 细胞谱系特异性, 不同的 T 细胞亚群在其分化发育的不同阶段表达不同的谱系特异性 lncRNA。下面详细介绍上述表格中调节 Th1、Th2 和 Th17 细胞相关功能的 lncRNA。

Tmevpg1 也叫 NeST (Nettoie Salmonella pas Theilers's, 能清除 Nettoie 沙门螺杆菌的感染, 而不能清除 Theilers 病毒感染) 或者 IFNG-AS1, 是 Th1 亚型中通过 T-bet 依赖性机制特异性地表达的 lncRNA, 也是第一个被发现能影响细胞因子 IFN- $\gamma$  的表达的增强子 RNA<sup>[8]</sup>。在人和小鼠中, Tmevpg1 基因的位置均与 IFN- $\gamma$  基因的位置相邻, 位于其下游。长链非编码 RNA Tmevpg1 可通过结合甲基转移酶 WDR5, 而使 IFN- $\gamma$  启动子组蛋白 3 甲基化而促进 Th1 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤细胞中 IFN- $\gamma$  基因的转录<sup>[9]</sup>。

lnc-MAF-4 是 Th1 特异性非编码 RNA, 其表达仅限于 Th1 细胞。lnc-MAF-4 位于 MAF 基因上游。MAF 是一种调控初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞朝 Th2<sup>[10]</sup> 和 Th17<sup>[11]</sup> 方向分化的转录因子。lnc-MAF-4 的作用机制主要是通过染色体重塑抑制 MAF 的转录。lnc-MAF-4 被认为与多梳抑制复合物 (PRC2 complex) 的一个核心酶促亚基 EZH2 和组蛋白脱甲基化酶 LSD1 有关联。PRC2 复合体和 LSD1 能分别使 H3K27 和 H3K4 甲基化和去甲基化。H3K27 和 H3K4 的甲基化和去甲基化均能抑制转录, 从而抑制 MAF 在 Th1 细胞中的表达<sup>[10]</sup>。体外实验也表明, Th1 和 Th2 中 lnc-MAF-4 和 MAF 的表达成负相关。在初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞中, lnc-MAF-4 的缺失可通过增强 MAF 的表达来使其朝 Th2 细胞的方向分化, 因而 lnc-MAF-4 在辅助性 T 细胞分化过程中具有调控作用<sup>[12]</sup>。

LCR lncRNA (locus control region lncRNA) 是 Th2 细胞中新发现的 lncRNA 群, 能转录产生 4 种不同的转录子, 特异调控 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 细胞因子的表达<sup>[13]</sup>。

NRON 全称是活化 T 细胞核因子的非编码阻遏物 (noncoding repressor of Nuclear Factor of Activated T cells [NFAT]), 是一种在机体稳态情况下通过使活化 T 细胞的核因子 (NFAT) 失活而抑制 T 细胞活化的 lncRNA<sup>[14]</sup>。NFAT 是 T 细胞活化和 IL-2 诱导表达过程中一种重要的钙激活性转录因子。在细胞静止状态下 NFAT 处于磷酸化的无活性状态<sup>[12]</sup>, 在细胞受到刺激时, 胞内钙浓度上升, 使 NFAT 去磷酸化, 并进入胞核, 调节 NFAT 靶基因的转录<sup>[15]</sup>。lncRNA NRON 能与多种蛋白质如钙调结合蛋白 IQGAP1 和核转录蛋白 KPNB1 结合形成 RNA 蛋白质复合物, 阻止 NFAT 的核转位, 从而抑制 T 细胞的活化<sup>[12]</sup>, 因而 lncRNA NRON 通过限制细胞活化的关键信号蛋白的活性, 从而使细胞在未受刺激时能保持静息状态。

RMRP 主要位于线粒体和细胞核内, 是参与线粒体 RNA 加工的 RNA 酶复合体的 RNA 成分, 也参与细胞核中前 5.8 S rRNA 向成熟 5 S rRNA 加工的过程<sup>[12]</sup>。Th17 细胞的分化依赖 IL-6、TGF- $\beta$  及关键的核转录因子 ROR- $\gamma$ t 的调控。DEAD 盒 RNA 解旋酶 DDX5 是 Th17 细胞 ROR- $\gamma$ t 依赖性转录反应的重要活化剂<sup>[16]</sup>。DDX5 主要以一种依赖 lncRNA RMRP 的方式和 ROR- $\gamma$ t 相互作用, 所形成的复合物作用于 ROR- $\gamma$ t 靶基因的启动子区域从而促进靶基因的表达<sup>[17]</sup>。实验表明 lncRNA RMRP 基因突变的小鼠 DDX5:ROR- $\gamma$ t 依赖性 Th17 细胞的功能会有所缺陷, 因此 DDX5:RMRP 复合物对 ROR- $\gamma$ t 介导的 Th17 细胞效应功能的发挥有比较重要的意义<sup>[12]</sup>。

lnc-EGFR (lnc-epidermal growth factor receptor) 能够调节肝肿瘤组织中 Treg 细胞的分化和发育。Jiang 等<sup>[18]</sup>通过高通量筛查技术分析肝细胞癌肿瘤浸润淋巴细胞 (tumour-infiltrating lymphocytes, TILs) lncRNA 转录组, 发现 Treg 细胞中存在 lnc-EGFR 的高表达, 并且 lnc-EGFR 和 EGFR mRNA 在肿瘤浸润性淋巴细胞中的表达量高于肿瘤病人外周血淋巴细胞及健康者外周血淋巴细胞。EGFR 通过与 c-CBL 相互作用来调节 EGFR 泛素化从而抑制其功能, 阻断 EGFR 与 c-CBL 之间的相互作用可稳定 EGFR 并维持其激活状态。lnc-EGFR 能特异性结合 EGFR, 通过阻断其与 c-CBL 的相互作用和随后的泛素化来稳定 EGFR, 并维持其活性, 介导下游级联反应。激活的 EGFR 又通过激活 ERK1/2 (extracellular signal-regulated

kinases 1/2)和 AP-1(activator protein 1), 触发 AP1 依赖性 lnc-EGFR 和 Foxp3 表达活化从而进一步促进 TILs 中 Treg 的表达. 打破 lnc-EGFR 介导的 Treg 分化的正反馈作用, 有望为肿瘤性疾病的治疗提供新的方法<sup>[18]</sup>.

### 2.2 长链非编码 RNA 对 B 细胞的调节

PAX5 是一种持续表达在 B 细胞的全部发育过程并在谱系分化起作用的转录因子. 研究指出, 在前 B 细胞和成熟 B 细胞中已分别鉴定出 784 个和 717 个 lncRNA 的位点与 PAX5 结合的靶位点相重合或位于其下游. 与 T 细胞相比, 在 B 细胞发育过程中有功能的 lncRNA 数虽较多, 但被报道的 lncRNA 较少<sup>[19]</sup>.

lncRNA FAS-AS1 在调控 B 细胞功能的

lncRNA 中, 目前认识较明确的是 lncRNA FAS-AS1. lncRNA FAS-AS1 能调控 B 细胞淋巴瘤 FAS 受体的信号通路<sup>[20]</sup>. 当 FAS 受体与配体 FAS-L 结合后能介导细胞的凋亡, 而可溶型受体 sFAS 和 FAS-L 结合后能抑制细胞的凋亡. FAS 前体 mRNA 的选择性剪接是生产 sFAS 的原因, 这一过程受到其对应的反义转录物 lncRNA FAS-AS1 的严格调控. lncRNA FAS-AS1 结合 RBM5 能阻断 FAS 前体 mRNA 的选择性剪接<sup>[20]</sup>, 因而 lncRNA FAS-AS1 可能成为 B 淋巴瘤的潜在治疗靶点.

另外, lncRNA 也被认为在调节活化诱导的脱氨酶(activation-induced deaminase, AID)介导的体细胞超突变和免疫球蛋白类别转换中也发挥重要作用<sup>[21-22]</sup>.

Table 1 The summary of lncRNA in regulation of T and B cells function

表 1 参与调节 T、B 淋巴细胞相关功能的 lncRNA

LncRNA 分子	调节细胞类型	调节靶位点	调节机制	参考文献
Tmevpg1	Th1、CD8 <sup>+</sup> T、NK 细胞	IFN- $\gamma$	结合甲基转移酶 WDR5,使 IFN- $\gamma$ 启动子区组蛋白 3 甲基化而促进 IFN- $\gamma$ 的转录	[8]
lnc-MAF-4	Th1 细胞	MAF	lnc-MAF-4 与 PRC2 复合物中的 1 个核心酶促亚基 EZH2 和组蛋白脱甲基化酶 LSD1 有关联而抑制 MAF 在 Th1 细胞中的表达	[9]
LCR lncRNA	Th2 细胞	IL-4、IL-5、IL-13	LCR lncRNA 能转录产生 4 种不同的转录子, 特异调控 Th2 细胞因子的表达	[12]
NRON	静止 T 细胞	NFAT	NRON 能与 IQGAP1 和 KPNB1 结合形成 RNA 蛋白质复合体, 阻止 NFAT 的核转位, 从而抑制 T 细胞的活化	[11]
RMRP	Th17 细胞	ROR $\gamma$ t	DEAD 盒 RNA 解旋酶 DDX5 以一种依赖 RMRP 的方式和 ROR $\gamma$ t 相互作用而促进 ROR $\gamma$ t 靶基因的表达	[16]
lnc-EGFR	Treg 细胞	EGFR	与 EGFR 结合, 阻止 EGFR 与 c-CBL 之间的相互作用从而维持 EGFR 的持续活化状态, 促进 Treg 的分化	[18]
lncRNA FAS-AS1	B 细胞	FAS	FAS-AS1 结合 RBM5 能阻断 FAS 前体 mRNA 的选择性剪接	[20]

### 3 长链非编码 RNA 对固有免疫细胞及炎症因子的调节

固有免疫是机体抵抗病原体的第一道防线, 在维护机体健康中发挥着举足轻重的作用. 当其功能不足时, 机体易患上各类感染性疾病, 削弱适应性免疫的功能, 甚至威胁生命. 固有免疫过度激活也会对组织、器官造成严重损伤. 因此, 只有当固有免疫在受到适当的调节时, 才能在增强其防御功能

的同时, 降低其对机体的损伤. 越来越多的研究表明, lncRNA 在固有免疫基因表达及固有免疫细胞的发育和分化中发挥重要调节作用<sup>[23]</sup>. 下面将介绍参与调节固有免疫细胞和炎症介质基因表达的 lncRNA, 如表 2.

lnc-DC 是固有免疫中第一个被发现的能调节免疫细胞分化的 lncRNA, 且只表达于常规树突细胞中. 在人体外和小鼠体内 lnc-DC 的基因敲除能影响树突细胞的分化及降低其刺激 T 细胞活化的

能力. 在胞质中 lnc-DC 能直接结合于 STAT3, 促进 STAT3 的磷酸化, 防止其结合于 SHP1 磷酸化酶而去磷酸化, 从而调节单核细胞向树突状细胞方向分化<sup>[24]</sup>.

LncRNA-COX2 炎症基因的诱导表达在机体抵抗病原微生物过程中起着核心的作用. 模式识别受体如 toll-like receptor(TLR4)受体的激活能诱导产生大量的 lncRNA, 其中 lncRNA-COX2 的表达量最大. LncRNA-COX2 的作用较为广泛, 不仅能活化相关的免疫调控基因也能抑制某些类别的免疫基因的表达<sup>[25]</sup>. LncRNA-COX2 位于环氧合酶 2 基因(*cox-2*, 也称 *PtgS2* 基因)的下游, 但 lncRNA-COX2 不调节 *Cox2* 基因的转录, 而是通过直接或间接的方式上调或下调一系列编码趋化因子及其受体、TLR1、IL-6 和 IL-23 等基因及 IFN 所诱导的基因表达<sup>[26]</sup>. LncRNA-COX2 发挥其抑制功能主要是通过与其异质 RNA 核糖核蛋白(hnRNP-A/B)相互作用而完成的<sup>[27]</sup>. 最近研究发现 lncRNA-COX2 与交配型 / 蔗糖不发酵染色质重塑复合体相互作用, 控制 NF- $\kappa$ B 晚期固有基因的表达<sup>[28]</sup>. 在上皮细胞, lncRNA-COX2 能抑制 IL-12 $\beta$  基因的表达<sup>[29]</sup>.

PACER (p50 associated COX-2 extragenic RNA, 位于 COX-2 基因外与 p50 相关的 RNA)是 COX-2 基因的一个反义 lncRNA, 在人类, 乳腺上皮细胞受到 LPS 的刺激时, PACER 顺式作用于 COX-2 基因上游的启动子序列而诱导 COX-2 基因的表达. PACER 能够结合 COX2 基因的启动子区 NF- $\kappa$ B 的抑制性亚基 p50-p50, 从而以有活性的

NF- $\kappa$ B 复合体作用于 COX-2 基因的转录区, 促进 COX-2 基因转录<sup>[30]</sup>.

Lethe 是由功能性假基因编码产生的 lncRNA, 其命名来源于希腊神话中的忘却河(Lethe), 因为其在炎症反应中具有负反馈调控作用<sup>[31]</sup>. 研究表明, 当细胞内 TNF $\alpha$  的表达量增高时, Lethe 的表达也增高. Lethe 通过结合炎症通路中转录因子 NF- $\kappa$ B 的亚基 RelA, 从而阻止 RelA 亚基和 DNA 的结合并抑制 RelA- 靶基因的活性, 从而减弱炎症反应<sup>[31]</sup>. 随着机体年龄的升高, Lethe 的表达量降低<sup>[32]</sup>.

THRIL 全称是 TNF- $\alpha$  和异质核糖核蛋白相关的免疫调节性 lncRNA(TNF- $\alpha$  and hnRNPL related immunoregulatory lincRNA), 也称 Linc1992. 研究表明 THRIL 在机体中广泛表达, 且是诱导产生 TNF- $\alpha$  所必需的<sup>[33]</sup>. THRIL 通过结合异质核糖核蛋白 L(hnRNPL), 形成功能性复合物, 结合于 TNF- $\alpha$  启动子来调节 TNF- $\alpha$  基因的转录. 转录组分析显示 THRIL 是许多免疫应答基因表达所必需的, 敲除 THRIL 导致在 THP1 巨噬细胞激活时炎症基因的表达下降<sup>[33]</sup>. THRIL 的表达也与川崎病(儿童急性炎症性疾病)患者症状的严重程度相关<sup>[33]</sup>.

NEAT1 核旁斑组装转录子 1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1)是形成核旁小体结构所必需的 lncRNA<sup>[34]</sup>. SFPQ 是核旁小体中的一个蛋白, 在细胞未受刺激时结合于趋化因子 IL-8(CXCL8)的启动子区而抑制 IL-8 的表达<sup>[35]</sup>. 使用多聚 IC 或流感病毒、单纯疱疹病毒感染而激活 Toll 样受体 3 时能刺激 NEAT1 的表达. NEAT1 能诱导 SFPQ 的核转

Table 2 The summary of lncRNA in regulation of innate immunity and inflammation mediators

表 2 参与调节固有免疫和炎症介质表达的 lncRNA

lncRNA 分子	作用靶点	调节机制	参考文献
Lnc-DC	STAT3	Lnc-DC 通过促进 STAT3 的磷酸化而调节单核细胞向树突状细胞方向分化	[22]
LncRNA-COX2	hnRNP-A/B	可促进或抑制一系列编码趋化因子及其受体、TLR1、IL-6 和 IL-23 等基因及 IFN 所诱导的基因的表达	[24]
PACER	COX-2 基因	PACER 能够使有活性的 NF- $\kappa$ B 亚基代替 COX2 启动子区的抑制性亚基 p50-p50 而促进 COX-2 基因转录	[28]
Lethe	NF- $\kappa$ B 亚基 RelA	Lethe 结合亚基 RelA 从而阻止其与 DNA 的结合及抑制 RelA- 靶基因的活性, 从而减弱炎症反应	[29]
THRIL	hnRNPL	THRIL 与 hnRNPL 的结合, 作用于 TNF- $\alpha$ 及一系列炎症因子的启动子区而调节炎症因子的表达	[31]
NEAT1	SFPQ	NEAT1 能诱导 SFPQ 的核转位, 使其离开 IL-8 的启动子结合区, 进入核旁小体, 从而使激活 IL-8 基因的转录	[34]
lnc-IL7R	组蛋白的甲基化位点	lnc-IL7R 能调节组蛋白 3 第 27 位赖氨酸的三甲基化而负调控炎症反应	[35]

位, 使 SFPQ 离开 IL-8 的启动子结合区而进入核旁小体, 从而激活 IL-8 基因的转录, 同时 NEAT1 依赖性核旁小体的形成会有增加<sup>[36]</sup>. 在受病毒刺激时, NEAT1 通过上调致炎因子的表达而在固有免疫中发挥重要作用. 最近的研究发现 NEAT1 是 p53 直接的转录靶标<sup>[37]</sup>. NEAT1 基因的敲除能影响 p53 基因的转录及促进癌细胞的生长<sup>[37]</sup>. p53 所诱导的 NEAT1 的表达能够促进其他 p53 相关靶基因的表达, 且 NEAT1 的低水平表达与肿瘤的不良预后有关<sup>[37]</sup>.

lnc-IL7R 在受到细菌感染时, LPS 能诱导 lnc-IL7R 的产生. Cui 等<sup>[38]</sup>的研究表明, 在 lnc-IL7R 基因敲除时, LPS 诱导产生的 E-选择蛋白、VCAM-1、IL-6 和 IL-8 等炎症介质的表达增高, 同时组蛋白 3 第 27 位赖氨酸的三甲基化 (H3K27me3) 降低, H3K27me3 的降低可促进炎症介质的表达, 因此 lnc-IL7R 具有负调控 LPS 诱导炎症反应的作用.

其他参与固有免疫调节的 lncRNA 如 IL-1b-eRNA 和 IL-1b-RBT46, 位于细胞核内, 受 NF- $\kappa$ B 的调节, 并有利于 LPS 诱导的促炎介质 IL-1 $\beta$  和 CXCL8 的释放; NKILA 为与 NF- $\kappa$ B 相互作用的 lncRNA, 能被 LPS、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等炎症因子诱导而表达. NKILA 通过结合 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B 复合体而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路和肿瘤相关的炎症反应<sup>[39]</sup>. lncRNA-CMPK2 在 IFN 应答反应中具有负调节作用, 在人类肝脏中, HCV 的感染能大幅度上调 lncRNA-CMPK2 的表达<sup>[40]</sup>.

#### 4 总结与展望

lncRNA 的功能较广泛, 其在调节基因组活性、蛋白质编码基因的表达、染色体剂量补偿、基因组印迹、mRNA 加工和细胞发育中均发挥重要作用<sup>[30]</sup>. 其免疫调节机制主要有: a. 表观调控, 通过影响组蛋白的甲基化或乙酰化来抑制或促进基因的表达, 分别如 NeST/Tmevpg1 和 lnc-IL7R; b. 转录调控, 通过与异质核糖核蛋白结合于炎症基因的启动子区域而抑制或促进基因的表达, 如 THRIL、lincRNA-COX2; c. 使转录因子发生核转位而启动转录, 如 NEAT1 或 NEAT2.

lncRNA 在免疫系统中的作用有: a. 调节免疫细胞的分化和发育, lncRNA 可通过与免疫细胞分化过程中的关键转录因子相互作用从而使细胞定向分化; b. 调节免疫细胞的活化状态, 通过调节细

胞活化过程中的关键信号蛋白, 从而维持细胞的稳态; c. 促进或抑制炎症基因的转录, 通过正反馈或负反馈机制调节炎症基因的表达; d. 参与调控疾病的应答, 通过调控病原体 and 免疫细胞之间的相对平衡<sup>[41]</sup>、细胞的凋亡等途径而参与一系列疾病的发生发展.

然而 lncRNA 更确切的作用机制仍有待充分研究, 目前, 大部分的研究多采用 RNA 测序技术去发现新的 lncRNA. 已发现的 lncRNA 数量较庞大, 如何从中找出具有功能的 lncRNA 及阐明其调节机制是 lncRNA 研究的难点. 另外由于 lncRNA 的序列在不同物种之间的保守性较差, 传统动物实验得到的结果不能很好地被推广. 相信随着研究的深入, 定会有越来越多参与免疫调节的 lncRNA 被发现, 在更进一步阐明其作用机制的同时, 也为免疫性疾病的发病机制提供新的认识, 并为治疗自身免疫性疾病和炎症性疾病提供药物治疗的新靶点.

#### 参 考 文 献

- [1] Geng H, Tan X D. Functional diversity of long non-coding RNAs in immune regulation. *Genes Dis*, 2016, **3**(1): 72-81
- [2] 杨 峰, 易 凡, 曹慧青, 等. 长链非编码 RNA 研究进展. *遗传*, 2014, (05): 456-468  
Yang F, Yi F, Cao H Q, *et al.* HEREDITAS, 2014, (05): 456-468
- [3] Koslowsky D J, Bhat G J, Read L K, *et al.* Cycles of progressive realignment of gRNA with mRNA in RNA editing. *Cell*, 1991, **67**(3): 537-546
- [4] Moran V A, Perera R J, Khalil A M. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res*, 2012, **40**(14): 6391-6400
- [5] Johnsson P, Lipovich L, Grander D, *et al.* Evolutionary conservation of long non-coding RNAs; sequence, structure, function. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1840**(3): 1063-1071
- [6] Pagani M, Rossetti G, Panzeri I, *et al.* Role of microRNAs and long-non-coding RNAs in CD4(+) T-cell differentiation. *Immunol Rev*, 2013, **253**(1): 82-96
- [7] Pagani M, Rossetti G, Panzeri I, *et al.* Role of microRNAs and long-non-coding RNAs in CD4(+) T-cell differentiation. *Immunol Rev*, 2013, **253**(1): 82-96
- [8] Collier S P, Collins P L, Williams C L, *et al.* Cutting edge: influence of Tmevpg1, a long intergenic noncoding RNA, on the expression of Ifng by Th1 cells. *J Immunol*, 2012, **189**(5): 2084-2088
- [9] Gomez J A, Wapinski O L, Yang Y W, *et al.* The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon-gamma locus. *Cell*, 2013, **152**(4): 743-754
- [10] Ho I C, Lo D, Glimcher L H. c-maf promotes T helper cell type 2 (Th2) and attenuates Th1 differentiation by both interleukin 4-dependent and -independent mechanisms. *J Exp Med*, 1998,

- 188**(10): 1859–1866
- [11] Sato K, Miyoshi F, Yokota K, *et al.* Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development. *J Biol Chem*, 2011, **286**(17): 14963–14971
- [12] Atianand M K, Caffrey D R, Fitzgerald K A. Immunobiology of long noncoding RNAs. *Annu Rev Immunol*, 2017, **35**(1): 77–98
- [13] Spurlock C R, Tossberg J T, Guo Y, *et al.* Expression and functions of long noncoding RNAs during human T helper cell differentiation. *Nat Commun*, 2015, **6**: 6932
- [14] Willingham A T, Orth A P, Batalov S, *et al.* A strategy for probing the function of noncoding RNAs finds a repressor of NFAT. *Science*, 2005, **309**(5740): 1570–1573
- [15] Spurlock C R, Crooke P R, Aune T M. Biogenesis and transcriptional regulation of long noncoding RNAs in the human immune system. *J Immunol*, 2016, **197**(12): 4509–4517
- [16] Huang W, Thomas B, Flynn R A, *et al.* DDX5 and its associated lncRNA Rmrp modulate TH17 cell effector functions. *Nature*, 2015, **528**(7583): 517–522
- [17] Huang W, Thomas B, Flynn R A, *et al.* DDX5 and its associated lncRNA Rmrp modulate TH17 cell effector functions. *Nature*, 2015, **528**(7583): 517–522
- [18] Jiang R, Tang J, Chen Y, *et al.* The long noncoding RNA lnc-EGFR stimulates T-regulatory cells differentiation thus promoting hepatocellular carcinoma immune evasion. *Nat Commun*, 2017, **8**: 15129
- [19] Brazao T F, Johnson J S, Muller J, *et al.* Long noncoding RNAs in B-cell development and activation. *Blood*, 2016, **128**(7): e10–e19
- [20] Sehgal L, Mathur R, Braun F K, *et al.* FAS-antisense 1 lncRNA and production of soluble versus membrane Fas in B-cell lymphoma. *Leukemia*, 2014, **28**(12): 2376–2387
- [21] Bolland D J, Wood A L, Johnston C M, *et al.* Antisense intergenic transcription in V(D)J recombination. *Nat Immunol*, 2004, **5**(6): 630–637
- [22] Verma-Gaur J, Torkamani A, Schaffer L, *et al.* Noncoding transcription within the Igh distal V(H) region at PAIR elements affects the 3D structure of the Igh locus in pro-B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(42): 17004–17009
- [23] Li Z, Rana T M. Decoding the noncoding: prospective of lncRNA-mediated innate immune regulation. *RNA Biol*, 2014, **11**(8): 979–985
- [24] Wang P, Xue Y, Han Y, *et al.* The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*, 2014, **344**(6181): 310–313
- [25] Carpenter S, Aiello D, Atianand M K, *et al.* A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. *Science*, 2013, **341**(6147): 789–792
- [26] Aune T M, Spurlock C R. Long non-coding RNAs in innate and adaptive immunity. *Virus Res*, 2016, **212**: 146–160
- [27] Carpenter S. Long noncoding RNA: Novel links between gene expression and innate immunity. *Virus Res*, 2016, **212**: 137–145
- [28] Hu G, Gong A Y, Wang Y, *et al.* LincRNA-Cox2 promotes late inflammatory gene transcription in macrophages through modulating SWI/SNF-mediated chromatin remodeling. *J Immunol*, 2016, **196**(6): 2799–2808
- [29] Tong Q, Gong A Y, Zhang X T, *et al.* LincRNA-Cox2 modulates TNF-alpha-induced transcription of Il12b gene in intestinal epithelial cells through regulation of Mi-2/NuRD-mediated epigenetic histone modifications. *FASEB J*, 2016, **30**(3): 1187–1197
- [30] Zhang Y, Cao X. Long noncoding RNAs in innate immunity. *Cell Mol Immunol*, 2016, **13**(2): 138–147
- [31] Rapicavoli N A, Qu K, Zhang J, *et al.* A mammalian pseudogene lncRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics. *Elife*, 2013, **2**: e762
- [32] Adler A S, Sinha S, Kawahara T L, *et al.* Motif module map reveals enforcement of aging by continual NF-kappaB activity. *Genes Dev*, 2007, **21**(24): 3244–3257
- [33] Li Z, Chao T C, Chang K Y, *et al.* The long noncoding RNA THRIL regulates TNFalpha expression through its interaction with hnRNPL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(3): 1002–1007
- [34] Clemson C M, Hutchinson J N, Sara S A, *et al.* An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles. *Mol Cell*, 2009, **33**(6): 717–726
- [35] Heward J A, Lindsay M A. Long non-coding RNAs in the regulation of the immune response. *Trends Immunol*, 2014, **35**(9): 408–419
- [36] 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. *Mol Cell*, 2014, **53**(3): 393–406
- [37] Idogawa M, Ohashi T, Sasaki Y, *et al.* Long non-coding RNA NEAT1 is a transcriptional target of p53 and modulates p53-induced transactivation and tumor-suppressor function. *Int J Cancer*, 2017, **140**(12): 2785–2791
- [38] Cui H, Xie N, Tan Z, *et al.* The human long noncoding RNA lnc-IL7R regulates the inflammatory response. *Eur J Immunol*, 2014, **44**(7): 2085–2095
- [39] Liu B, Sun L, Liu Q, *et al.* A cytoplasmic NF-kappaB interacting long noncoding RNA blocks IkappaB phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2015, **27**(3): 370–381
- [40] Kambara H, Niazi F, Kostadinova L, *et al.* Negative regulation of the interferon response by an interferon-induced long non-coding RNA. *Nucleic Acids Res*, 2014, **42**(16): 10668–10680
- [41] Imam H, Bano A S, Patel P, *et al.* The lncRNA NRON modulates HIV-1 replication in a NFAT-dependent manner and is differentially regulated by early and late viral proteins. *Sci Rep*, 2015, **5**: 8639

## Advance of Immunoregulatory Mechanisms of Long Non-coding RNA\*

XIA Li<sup>1)</sup>, ZHOU Yu-Feng<sup>1,2,3)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; <sup>2)</sup>Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China;

<sup>3)</sup>Key Laboratory of Neonatal Diseases, Ministry of Health, Shanghai 201102, China)

**Abstract** The expression of eukaryotic genes are regulated at multiple levels, including transcription, translation, post-translational modification. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are defined as non-protein coding transcripts longer than 200 nucleotides that play extensive roles in regulation of gene expression. They usually interact with DNA, mRNA and protein to regulate histone modification, DNA methylation, transcription activation or inhibition, mRNA splicing. lncRNAs are poorly conserved throughout evolution between widely divergent species, while also express specifically in different cells, tissues and differential stages. It is preferred to conduct research on lncRNAs expressed in cells of immune system because the development and differentiation of immune cells are controlled by delicate and specified gene regulation. In addition, the research focused on the lncRNAs in immune system can provide more comprehensive understanding of the mechanisms of regulation on immune system and thus contribute to developing new treatment of immune related diseases. The topics of this article are the classification of non-coding RNA, their general molecular mechanisms, and the specific regulation mechanisms involved in T cells, B cells and innate immune cells and cytokines.

**Key words** long non-coding RNA, immune regulation, T cells, B cells, innate immunity

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2017.0106

---

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81671561) and the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1305102).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-21-64932907, E-mail: yfzhou1@fudan.edu.cn

Received: March 21, 2017 Accepted: June 27, 2017