PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2014, 41(8): 723~730
www.pibb.ac.cn

长链非编码 RNA 与表观遗传调控 *

陈宇宁 [1, 2, 3] 熊兴东 [1, 2, 3]**
([1] 广东医学院衰老研究所，东莞 523808；[2] 广东医学院生物化学与分子生物学研究所，湛江 524023；
[3] 广东省医学分子诊断重点实验室，东莞 523808)

摘要 近年来，表观遗传学(epigenetics)备受关注．表观遗传调控的方式主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑等．ENCODE 计划及随后的研究发现，人类基因组中仅有很小一部分 DNA 序列负责编码蛋白质，而其余大部分被转录为非编码 RNA(non-coding RNA，ncRNA)．其中长链非编码 RNA(long non-coding RNA，lncRNA)是一类长度大于 200nt 并且缺乏蛋白质编码能力的 RNA 分子．越来越多的研究表明，lncRNAs 能够通过表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等多个层面调节基因的表达，从而参与细胞增殖、分化和凋亡等多种生物学过程．本文将着重综述 lncRNAs 在表观遗传调控中的作用及其最新的研究进展．

关键词 lncRNA，表观遗传调控，DNA 甲基化，组蛋白修饰，染色质重塑
学科分类号 Q341，Q752 **DOI**: 10.3724/SP.J.1206.2014.00024

最近，ENCODE 研究计划揭示了真核生物基因组中存在大量的非编码 RNA(non-coding RNA，ncRNA)，这些 ncRNA 不具备蛋白质编码的能力，却能在不同的细胞或细胞发育阶段中扮演关键的角色[1–2]．ncRNA 从长度上可分为小 ncRNA(如 siRNA、miRNA、piRNA)和长链非编码 RNA(long non-coding RNA，lncRNA)，其中小 ncRNA 的初级序列高度保守，主要以特异的碱基互补配对方式在转录和转录后水平调节基因的表达，而 lncRNAs 序列的保守性普遍较低，其生物学功能却丰富多样[3–4]．lncRNAs 的功能涉及基因表达的多个层面，包括表观遗传修饰、转录调控以及转录后的 RNA 加工等[5]．目前，lncRNAs 已经成为分子生物学领域新兴的研究热点．本文将着重综述 lncRNAs 在表观遗传调控中的作用及其最新研究进展．

1 lncRNA 的概述

lncRNAs 通常是一类转录本长度大于 200nt，缺乏蛋白质编码能力的功能性 RNA 分子[5–6]．与 mRNA 类似，大多数 lncRNAs 由 RNA 聚合酶Ⅱ(RNA polymeraseⅡ，RNA polⅡ)转录，经过剪接加工而成熟[6]．一些成熟的 lncRNAs 与 mRNA 一样也具有 5′帽子结构和 3′多聚腺苷酸尾[6–7]．根据 lncRNAs 相对于蛋白质编码基因的位置，可将其分为 5 种类型，包括正义型、反义型、基因内型、基因间型和双向型 lncRNAs[8–9]．大多数 lncRNAs 在结构和功能上具有一些共同的特征：a．lncRNAs 缺乏有意义的开放阅读框架，无蛋白质编码能力；b．lncRNAs 的一级结构保守性较差，而在二级结构和剪接模式等方面表现出功能上的保守性；c．lncRNAs 具有较高的组织或细胞特异性[10–11]．然而，越来越多的研究表明，lncRNAs 能以更加敏感与快速的方式为机体提供精细而微妙的调节[11]．相比于小 ncRNA 而言，lncRNAs 有着更加长的核苷酸序列以及更加复杂的二级结构，可以通过与 DNA、RNA 或蛋白质相互作用来行使信号、诱饵、引导和支架等多种分子功能[12–13]．

2 lncRNA 在表观遗传调控中的作用

表观遗传是指遗传表型和基因表达发生了可遗

* 国家自然科学基金(81000143, 81370456)，广东省自然科学基金(S2012010008219)和广东省高等学校人才引进专项资金(2050205)资助项目．
** 通讯联系人．
Tel: 0769-22896246, E-mail: xiongxingdong@126.com
收稿日期：2014-01-24，接受日期：2014-06-13

传的改变，而不涉及 DNA 序列的变化，主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑等修饰形式[11]. 近年来研究表明，lncRNAs 在表观遗传调控中起到至关重要的作用[14-15].

2.1 lncRNA 与 DNA 甲基化

在哺乳动物中，DNA 甲基化(DNA methylation)是一种关键的表观遗传修饰形式[16]. DNA 甲基化修饰主要发生于 CpG 岛中的胞嘧啶[15]. 研究显示，DNA 甲基化主要由 DNA 甲基化转移酶(DNA methyltransferase，DNMT)介导，后者主要包括 DNMT3 (DNMT3a、DNMT3b) 和 DNMT1 两大类，它们分别扮演着催化和维持 DNA 甲基化的角色[16]. 研究表明，lncRNAs 在 DNA 甲基化与去甲基化引起的基因表达变化中均扮演重要的角色(表 1).

lncRNAs 可以参与由 DNA 甲基化介导的基因转录失活过程. 研究表明，肝内 *DHRS4* 基因能够编码重要的代谢酶[17]. *DHRS4* 基因反义转录产生的 lncRNA AS1DHRS4 可以招募 DNA 甲基化转移酶，催化 *DHRS4L2* 基因启动子区的 CpG 岛甲基化，使得 *DHRS4L2* 基因的转录失活[17]. 在哺乳动物的 X 染色体失活(X chromosome inactivation，XCI)过程中，需活化的 X 染色体可以生成 lncRNA Tsix，后者募集 DNMT3a 到 *Xist* 基因的启动子区，使其发生 DNA 甲基化，起到拮抗 lncRNA Xist 的作用，最终阻止 lncRNA Xist 在需活化的 X 染色体中累积[18-20]. 也有证据表明，lncRNA Tsix 和 lncRNA Xist 退火后形成 RNA 二聚体，并经过加工产生 siRNA，进一步通过 RNAi 通路介导 DNA 甲基化，使得 *Xist* 基因的表达受到抑制[21]. 在基因组印记中，*Kcnq1* 基因中的差异性甲基化区域(differentially methylated region，DMR) 是调节 *Kcnq1* 基因簇印记状态的关键元件[22-23]. lncRNA *Kcnq1ot1* 基因的启动子位于 *Kcnq1* 基因第 10 内含子内，并且与母源高甲基化的 DMR 重叠，这是 lncRNA Kcnq1ot1 只在父源中表达的缘由[22]. 研究表明，lncRNA Kcnq1ot1 能够募集 DNMT1 到 *Cdkn1c* 和 *Slc22a18* 基因，通过维持相关 DMR 的 DNA 甲基化作用，从而抑制两者的转录[24]. 关于 lncRNA Kcnq1ot1 的研究仍存在一些重要的问题尚未解决，如它通过什么机制维持多个印记基因的沉默状态？这些沉默机制受细胞内哪些因素的影响？

另外，lncRNAs 在 DNA 去甲基化介导的基因活化中也起着重要的作用. Imamura 等[25]研究发现，lncRNA Khps1a 由 *Sphk1* 基因的 CpG 岛反义转录生成. lncRNA Khps1a 可与 *Sphk1* 基因中的组织特异性依赖的差异甲基化区(tissue-dependent differentially methylated region，T-DMR)相互作用，使得 *Sphk1* 基因 CpG 岛的甲基化水平下降，进而激活了 *Sphk1* 基因的转录和促进肿瘤的发生[25-26]. 这一过程与 T-DMR 中 3 个 CC(A/T)GG 位点的 DNA 甲基化修饰密切相关[26]. 此外，在小鼠的研究中发现，母源 *Dlk1* 与 *Gtl2* 基因间差异甲基化区域 (intergenic differentially methylated region，IG-DMR)发生去甲基化，可促进 lncRNA Gtl2 的转录[27]. 而 lncRNA Gtl2 可通过一些潜在的机制，如抑制 DNA 甲基化转移酶的作用或招募 DNA 去甲基化因子(如 Tet 蛋白)等，使得 IG-DMR 处于非甲基化的状态，导致 *Dlk1* 与 *Gtl2* 基因在不同亲本中差异性表达，从而参与基因组印记的调节[27-29].

Table 1 lncRNA and DNA methylation

表 1 lncRNA 与 DNA 甲基化

lncRNA	功能	参考文献
Khps1a	促进 *Sphk1* 基因 CpG 岛去甲基化，与 T-DMR 中 3 个 CC(A/T)GG 位点的 DNA 甲基化修饰密切相关	[25-26]
Kcnq1ot1	募集 DNMT1 到 *Cdkn1c* 和 *Slc22a18* 基因的差异甲基化区域，使其发生 DNA 甲基化而沉默	[22-24]
AS1DHRS4	招募 DNMT 到 *DHRS4L2* 基因的启动子区，诱导 DNA 甲基化的形成，抑制 *DHRS4L2* 基因的转录	[17]
Gtl2	维持 *Dlk1* 与 *Gtl2* 基因间的差异甲基化区域的非甲基化状态，使得 *Dlk1* 与 *Gtl2* 基因在亲本中存在不同的印记状态，参与基因组印记的调节	[27-29]
Tsix	在将要活化的 X 染色体中募集 Dnmt3a，催化 Xist 启动子区甲基化，起到拮抗 lncRNA Xist 的作用. 退火后可与 Xist 相互作用加工成 siRNA，通过 RNAi 通路介导 DNA 甲基化，参与 X 染色体失活过程	[18-21]

2.2 lncRNA 与组蛋白修饰

组蛋白修饰(histone modification)是另一种重要的表观遗传修饰形式. 一般来说，组蛋白可经多种组蛋白修饰酶的作用而发生不同类型的共价修饰(如甲基化、乙酰化)[15]. 研究发现，lncRNAs 参与了多种组蛋白修饰的调节过程，从而抑制或激活基因的表达(表 2).

lncRNAs 可以通过组蛋白修饰抑制基因的表

达．van Werven 等[30]在酵母中研究发现，lncRNA IRT1可以招募组蛋白甲基化转移酶 Set2 和组蛋白去乙酰化酶 Set3 到 *IME1* 基因的启动子区，并占据转录因子与 *IME1* 基因的结合位点，主要通过组蛋白去乙酰化作用介导 *IME1* 基因的转录沉默，最终使得 MATa 或 MATα 单倍体细胞无法形成芽孢．同样地，酵母中的 lncRNA GAL10 在 Set2 和组蛋白去乙酰化复合物 RPD3S 的参与下，干扰转录因子的作用，催化组蛋白发生 H3K36 三甲基化和去乙酰化修饰，从而抑制 *GAL1* 和 *GAL10* 基因的表达[31-32]．在植物拟南芥中，春化作用诱导产生的 lncRNA COLDAIR 能够参与控制拟南芥的开花时间．其关键的环节是 lncRNA COLDAIR 与 PRC2 (polycome repress complex 2)的结合引起 H3K27 三甲基化， 使得与拟南芥开花相关的 *FLC* 基因的表达受到抑制[33-34]．

lncRNAs 广泛参与机体的生长发育、DNA 损伤修复以及肿瘤的发生发展等生理或病理过程．lncRNA Air 由 *Igf2r* 基因转录产生[35-36]．lncRNA Air 募集组蛋白甲基化转移酶 G9a 后，促进 H3K9 三甲基化的形成，从而抑制 *Slc22a3* 基因的表达[36]．与机体生长发育相关的 *HOXC* 基因簇可以转录生成 lncRNA HOTAIR，后者通过其 5′端和 3′端区域分别连接 PRC2 和 LSD1/CoREST/REST 复合体，并将它们招募到 *HOXD* 基因簇，诱发 H3K27 三甲基化和 H3K4 去甲基化，导致 *HOXD* 基因簇中长达 40 kb 范围的基因发生表观遗传沉默[37-38]．lncRNA ANRIL 由 *INK4A-ARF-INK4B* 抑癌基因簇转录产生[39-40]．ANRIL 结合 PRC2 的 SUZ12 组分，将 PRC2 招募到 *INK4A-ARF-INK4B* 抑癌基因簇，催化 H3K27的三甲基化，使 $p15^{INK4B}$ 基因沉默[39-40]．而 PRC1 的 CBX7 组分可通过其染色质结合结构域识别并结合 ANRIL 以及甲基化修饰的 H3K27，最终抑制 $p16^{INK4A}$ 基因的转录并延缓衰老的发生[41]．另一个抑癌基因 *RASST1* 的反义转录本 lncRNA ANRASSF1 可与自身的转录位点形成 RNA/DNA 杂交分子，随后募集 PRC2 并引起 H3K27 三甲基化，抑制 *RASST1A* 基因的表达[42]．在 DNA 损伤的刺激下，细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)基因上游的调控区域可转录产生 lncRNA CCND1ncRNA，后者可与 RNA 结合蛋白 TLS 结合，诱导 TLS 的变构激活，进而抑制 CBP(CREB-binding protein)和组蛋白乙酰化转移酶 p300 的活性，导致 cyclin D1 的转录失活[43-44]．

值得关注的是，AS1DHRS4 和 Kcnq1ot1 除了影响 DNA 甲基化外，它们在组蛋白修饰中也扮演重要的角色．AS1DHRS4 可以募集 PRC2 和组蛋白甲基化转移酶 G9a，分别引起 H3K27 三甲基化和 H3K9 二甲基化，导致 *DHRS4L2* 和 *DHRS4L1* 基因转录失活[17]．进一步研究显示，AS1DHRS4 还可参与 *DHRS4* 基因相关的组蛋白 H3 去乙酰化和 H3K4 去甲基化修饰的形成[17]．同样地，Kcnq1ot1 也可招募 PRC2 和 G9a，诱发 H3K27 三甲基化和 H3K9 三甲基化，使得 *Kcnq1* 基因簇中部分区域发生转录抑制作用[45]．

另外，lncRNAs 还可通过组蛋白修饰激活基因的表达．*HOXA* 基因簇 5′端转录可以生成 lncRNA HOTTIP，后者募集 WDR5/MLL 复合物并诱导组蛋白 H3K4 三甲基化，从而激活 *HOXA* 基因簇 5′端多个基因的表达[46-47]．在小鼠中，lncRNA NeST 也可与 WDR5 相互作用，催化 H3K4 三甲基化并激活 *Ifng* 基因的表达[48]．研究表明，当位于染色体 4q35 区域上的 D4Z4 重复序列数量减少时，可促进

Table 2 lncRNA and Histone modification

表 2 lncRNA 与组蛋白修饰

lncRNA	功能	参考文献
HOTTIP	募集 WDR5/MLL 复合物诱导组蛋白 H3K4 三甲基化，激活 *HOXA* 基因簇 5′端多个基因的表达	[46-47]
ANRASSF1	通过 PRC2 介导 H3K27 三甲基化的形成，使 *RASSF1A* 基因发生转录失活	[42]
AS1DHRS4	与 PRC2 和 G9a 结合介导 H3K27 三甲基化和 H3K9 二甲基化，使 *DHRS4L2* 和 *DHRS4L3* 基因发生表观遗传沉默，并促进 *DHRS4* 基因附近的组蛋白发生 H3 去乙酰化和 H3K4 去甲基化修饰	[17]
CCND1ncRNA	募集 TLS 并使其发生变构激活，抑制 CBP/p300 的活性，影响细胞周期蛋白 D1 基因的表达	[43-44]
DBE-T	通过连接 ASH1L 募集 TrxG 复合物，激活 PRC2 靶基因的表达，如 *DUX4* 基因	[49-50]
GAL10	通过 SET2 依赖的组蛋白甲基化作用和 RPD3S 依赖的去乙酰化作用，抑制 *GAL1* 和 *GAL10* 基因的转录	[31-32]
NeST	募集 WDR5 并催化组蛋白 H3K4 三甲基化，激活 *Ifng* 基因的表达	[48]
Fenderr	分别与 PRC2 和 WDR5 相互作用，形成抑制性和激活性的组蛋白标记，参与心脏的发育进程	[51]
COLDAIR	结合 PRC2，诱导 H3K27 三甲基化，使得 *FLC* 基因形成抑制性的染色质状态，调节拟南芥的开花时间	[33-34]

lncRNA DBE-T 的转录[49-50]. 后者可通过 ASH1L 募集 TrxG(trithorax group)，诱导组蛋白发生 H3K36 二甲基化和 H3K4三甲基化的修饰，最终激活 *ANT1*、*DUX4* 等基因的表达[49]. 另有研究表明，lncRNA Fenderr 可以募集 PRC2 使组蛋白发生抑制性修饰，或者募集 TrxG/MLL 诱导组蛋白形成激活性的修饰，最终在表观遗传水平调节与小鼠心脏发育相关转录因子(如 GATA-6)的表达[51]. 有趣的是，在人类细胞中约有 20%的 lncRNAs 可以与 PRC2 结合，提示这可能是 lncRNAs 参与组蛋白修饰的一种普遍机制[52].

2.3 lncRNA 与染色质重塑

染色质重塑(chromatin remodeling)主要涉及核小体转位、重组以及稳定性降低等改变[15]. 核小体的转位与重组能够改变 DNA 的调控序列与转录因子的亲和性，进而影响相关基因的表达[15]. lncRNAs 在染色质重塑过程中也发挥着关键的调控作用(表 3).

在拟南芥中，RNA 聚合酶Ⅴ产生的 lncRNAs (如 IGN22 等)可以与 IDN2 二聚体、AGO4-siRNA 以及 SPT5L 形成复合物，进一步通过 IDN2 结合 SWI3B 蛋白并募集 SWI/SNF 染色质重塑复合体，使得核小体发生转位，并通过诱导 DNA 甲基化作用干扰 RNA polⅡ的结合，最终抑制基因的转录[53]. 在酵母中，与下游 *SER3* 基因重叠的 *SRG1* 基因可以编码产生 lncRNA SRG1，后者转录时可干扰转录因子结合到 *SER3* 基因启动子区，并诱导染色质结构的改变，促进核小体在该基因启动子区聚集，最终抑制 *SER3* 基因的转录[54-55]. 研究表明，lncRNA IRT1 与 Set2 和 Set3 相互作用，并诱导 *IME1* 基因的沉默，这种沉默作用与 *IME1* 基因启动子区核小体密度的增加以及转录因子的解离相关[30].

另外，lncRNA HOTAIR 能够招募 PRC2诱导染色质形成抑制性的状态，通过染色质重塑实现对 *HOXD* 基因簇的远程调控[37-38]. lncRNA ANRIL 可与 PRC1 和 PRC2 相互作用，分别抑制 $p16^{INK4A}$ 和 $p15^{INK4B}$ 的表达，由 PRC 介导的 *INK4A-ARF-INK4B* 基因簇异染色质的形成是其主要的机制[39-41]. 同样，lncRNA Air 和 lncRNA Kcnqlot1 均能与 PRC 和 G9a 结合，分别引起 *Igf2r* 和 *Kcnq1* 基因簇中的相应染色体位置发生异染色质化，最终使它们发生基因沉默[36, 56]. 在真核生物的发育过程中，端粒的转录是一种普遍保守的现象[57]. 端粒转录生成的 lncRNA TERRA 可通过 5′ UUAGGG 3′重复序列与端粒酶连接，并将其定位到端粒 3′端附近的区域，使得端粒酶无法与端粒结合，然后再通过诱导端粒 DNA 异染色质化的形成导致端粒缩短[57]. 有趣的是，当 X 染色体被选择失活时，X 失活中心(X inactive center，Xic)持续表达 lncRNA Xist，对于启动 X 染色体失活起着关键性的调节作用[58-59]. lncRNA Xist 可广泛地覆盖在 X 染色体上，使得 RNA polⅡ与 X染色体解离，同时招募 PRC2 到 X 染色体的相关区域并引起 H3K27 三甲基化，进一步诱导异染色质的形成. 随后组蛋白类似物 macroH2A 诱导 X 染色体相关基因的 CpG 岛发生甲基化，最终导致 X 染色体失活[58-60].

Table 3 lncRNA and Chromatin remodeling

表 3 lncRNA 与染色质重塑

lncRNA	功能	参考文献
HOTAIR	作为支架分子募集 PRC2 以及 LSD1/CoREST/REST 复合物，引起 H3K27 三甲基化和 H3K4 去甲基化，导致染色质结构的改变，沉默 *HOXD* 基因簇的表达	[37-38]
Air	募集 PRC 和 G9a 诱导异染色质的形成，抑制 *Igf2r* 基因簇的转录	[35-36]
Kcnqlot1	通过 PRC 和 G9a 引起 H3K27 三甲基化和 H3K9 三甲基化，介导染色质的异染色质化，抑制 *kcnq1* 基因簇的转录	[45-56]
TERRA	结合端粒酶并抑制其活性，在端粒中造成异染色质状态，使端粒缩短	[57]
ANRIL	招募 PRC2 诱导组蛋白发生 H3K27 三甲基化，抑制 $p15^{INK4B}$ 基因的表达；PRC1 识别并结合甲基化修饰的 H3K27，引起染色质凝聚，使 $p16^{INK4A}$ 基因沉默	[39-41]
SRG1	干扰转录因子与 *SER3* 基因启动子区结合，并诱导染色质的结构发生改变，促进核小体在 *SER3* 基因启动子区聚集，最终抑制 *SER3* 基因的转录	[54-55]
IRT1	与组蛋白甲基化转移酶 Set2 和组蛋白乙酰化转移酶 Set3 相互作用，并提高 IME1 基因启动子区核小体的密度，主要通过组蛋白去乙酰化作用介导 IME1 基因的转录沉默	[30]
Xist	广泛地覆盖在 X 染色体上，占据 RNA polⅡ的结合位点，募集 PRC2 诱导异染色质化的形成，通过组蛋白类似物 macroH2A 催化 CpG 岛甲基化，导致 X 染色体失活	[58-60]

3 lncRNA 与其他调控

lncRNAs 除了在表观遗传层面发挥作用外，还可参与转录和转录后的调节．a．lncRNAs 可结合转录延长因子或 RNA 聚合酶参与转录调控[4-5]．研究表明，由 *Dlx5* 和 *Dlx6* 基因远端超保守的增强子区转录而来的 lncRNA Evf2，可招募转录因子 Dlx2 作用于增强子，结果促进 *Dlx5* 和 *Dlx6* 基因的转录[61]．此外，lncRNA 7SK 可以与延伸因子 P-TEFb 结合并降低其活性，使其不能磷酸化 RNA polⅡ羧基末端，从而抑制基因表达[62]．b．lncRNAs 可在转录后水平影响 mRNA 的剪接、转运和降解等过程[4-5]．如 lncRNA MALAT1 通过调节丝氨酸 / 精氨酸剪接因子的磷酸化，使 pre-mRNA 发生选择性剪接[63]．lncRNA NEAT1 能够在分化的细胞中调节相关 mRNA 的核质转运过程[64]．lncRNA 1/2-sbsRNA 可与 mRNA 3′UTR 的 Alu 元件不完全配对结合，通过 STAU1 途径介导 mRNA 的降解[65]．c．最近还有研究发现，lncRNA GHET1 与 IGF2BP1 结合后，可增强 c-Myc mRNA 与 IGF2BP1 的连接作用，最终提高 c-Myc mRNA 的稳定性以利于其表达[66]．d．Salmena 等[67]提出了一个新的假说，多种 RNA 分子可以通过相同的 miRNA 反应元件(miRNA reaction element，MRE)与 miRNA 结合，这些 RNA 被称为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA，ceRNA)，它们构成了一个庞大且复杂的转录后调控网络．如 linc-MD1 可以作为 ceRNA 结合 miR-133 及 miR-135，抑制后者的靶向调控作用，调节相关转录因子的表达，从而参与肌纤维母细胞的分化进程[68]．HOTAIR 可与 miR-331-3p 结合，使得 miR-331-3p 丧失对癌基因 HER2 的抑制作用，促进胃癌的发生发展[69]．

4 总结与展望

由于 lncRNAs 在基因表达调控功能的发现，对 lncRNAs 的研究日益成为功能基因组学研究的热点．综上所述，lncRNAs 可以通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑等表观遗传调控机制行使其复杂的生物学功能，但其详细的调控机制仍有待深入研究(图 1)．

值得提出的是，AS1DHRS4、HOTAIR、Air、ANRIL 和 Kcnq1ot1 等 lncRNAs 均参与了两种或两种以上的表观遗传调控形式．那么，这些 lncRNAs 是通过什么方式去协调其不同的调节功能？

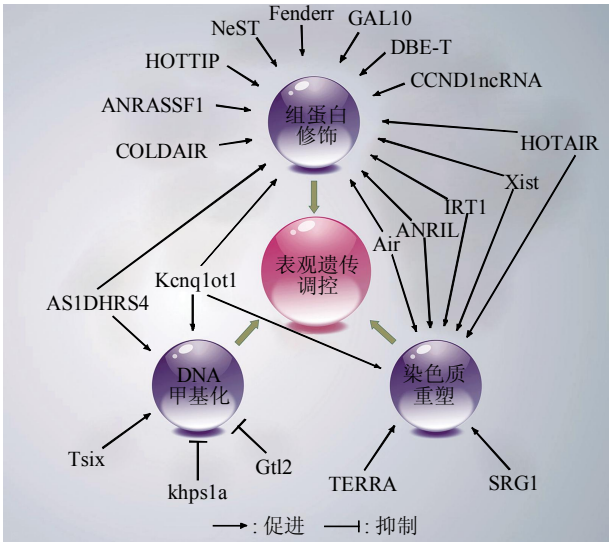

Fig. 1 lncRNA and epigenetic regulation

图 1 lncRNA 与表观遗传调控

lncRNAs 又是如何能够确保其在行使功能时不被降解？这些问题仍有待深入探讨．

纵观 lncRNAs 在不同物种间所呈现的表观遗传调控作用，提示其调控方式的多样性与复杂性．由于 lncRNAs 在进化上保守性普遍较低，在不同物种之间存在较大差异，相对于低等物种而言，lncRNAs 在人体中更为复杂和多样，许多 lncRNAs 在小鼠等动物模型中的功能难以在人体中复制．然而，少数 lncRNAs 具有保守性较高的序列，这些特异的序列大多是 lncRNAs 维持其结构和特征的关键元件．有趣的是，某些序列相似性较低的 lncRNAs，却有着相似的功能模式或作用机制．多数 lncRNAs 很有可能是通过形成二级结构或更加高级的结构来行使功能，这较为合理地解释了许多不同的 lncRNAs 却能够与相同的蛋白质复合物结合．目前，lncRNAs 的确切数量及功能尚待挖掘．随着高通量测序、生物信息学等技术与方法的不断发展，研究者可在序列、结构、同源性等多个属性对 lncRNAs 进行更加准确的鉴定，并从多个角度去探索 lncRNAs 与 DNA、RNA 和蛋白质之间的相互作用，进一步构建出这些分子间的交互调控网络，使得 lncRNAs 的结构与功能特征得到更加清晰的阐明．

另外值得关注的是，lncRNAs 研究正在渗入到医学研究的各个领域．越来越多的研究发现，

lncRNAs 在心脑血管疾病、神经退行性疾病、恶性肿瘤等疾病的发生发展过程中扮演重要的角色，它的表达水平或者亚细胞定位异常与这些疾病的发生发展紧密相关[70-73]．由于 lncRNAs 具有明显的组织特异性，因此它也有望成为心脑血管疾病、癌症等疾病的新型分子诊断特异性标志物或药物治疗的靶点．虽然 lncRNAs 在人类疾病中的研究越来越受到重视，但其在细胞衰老中的作用尚待挖掘．显然，通过对衰老相关 lncRNAs 的研究，将进一步深化对细胞衰老分子机制的认识，并可能为预防和延缓衰老提供新的思路和应对策略．

参 考 文 献

[1] Ecker J R, Bickmore W A, Barroso I, *et al*. Genomics: ENCODE explained. Nature, 2012, **489**(7414): 52−55

[2] Djebali S, Davis C A, Merkel A, *et al*. Landscape of transcription in human cells. Nature, 2012, **489**(7414): 101−108

[3] Wilusz J E, Sunwoo H, Spector D L. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. Genes Dev, 2009, **23**(13): 1494−1504

[4] Zhou H, Hu H, Lai M. Non-coding RNAs and their epigenetic regulatory mechanisms. Biol Cell, 2010, **102**(12): 645−655

[5] 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

[6] Wang K C, Chang H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Mol Cell, 2011, **43**(6): 904−914

[7] Novikova I V, Hennelly S P, Tung C S, *et al*. Rise of the RNA machines: exploring the structure of long non-coding RNAs. J Mol Biol, 2013, **425**(19): 3731−3746

[8] 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 Res, 2012, **22**(9): 1775−1789

[9] Papait R, Kunderfranco P, Stirparo G G, *et al*. Long noncoding RNA: a new player of heart failure. J Cardiovasc Transl Res, 2013, **6**(6): 876−883

[10] Zhu S S, Zhang X O, Yang L. Panning for long noncoding RNAs. Biomolecules, 2013, **3**(1): 226−241

[11] Kaikkonen M U, Lam M T, Glass C K. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. Cardiovasc Res, 2011, **90**(3): 430−440

[12] Guttman M, Rinn J L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. Nature, 2012, **482**(7385): 339−346

[13] Ma L, Bajic V B, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs. RNA Biol, 2013, **10**(6): 925−933

[14] Chen L L, Carmichael G G. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs. Curr Opin Cell Biol, 2010, **22**(3): 357−364

[15] Beckedorff F C, Amaral M S, Deocesano-Pereira C, *et al*. Long non-coding RNAs and their implications in cancer epigenetics. Biosci Rep, 2013, **33**(4): 667−675

[16] Kanduri C. Kcnq1ot1: a chromatin regulatory RNA. Semin Cell Dev Biol, 2011, **22**(4): 343−350

[17] Li Q, Su Z J, Xu X Y, *et al*. AS1DHRS4, a head-to-head natural antisense transcript, silences the DHRS4 gene cluster in cis and trans. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, **109**(35): 14110−14115

[18] Sun B K, Deaton A M, Lee J T. A transient heterochromatic state in Xist preempts X inactivation choice without RNA stabilization. Mol Cell, 2006, **21**(5): 617−628

[19] Nesterova T B, Popova B C, Cobb B S, *et al*. Dicer regulates Xist promoter methylation in ES cells indirectly through transcriptional control of Dnmt3a. Epigenet Chromatin, 2008, **1**(1): 2

[20] Sado T, Wang Z, Sasaki H, *et al*. Regulation of imprinted X-chromosome inactivation in mice by Tsix. Development, 2001, **128**(8): 1275−1286

[21] Ogawa Y, Sun B, Lee J. Intersection of the RNA interference and X-inactivation pathways. Science, 2008, **320**(5881): 1336− 1341

[22] Smilinich N J, Day C D, Fitzpatrick G V, *et al*. A maternally methylated CpG island in KvLQT1 is associated with an antisense paternal transcript and loss of imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, **96**(14): 8064−8069

[23] Mancini-DiNardo D, Steele S J, Ingram R S, *et al*. A differentially methylated region within the gene Kcnq1 functions as an imprinted promoter and silencer. Hum Mol Genet, 2003, **12**(3): 283−294

[24] Mohammad F, Mondal T, Guseva N, *et al*. Kcnq1ot1 noncoding RNA mediates transcriptional gene silencing by interacting with Dnmt1. Development, 2010, **137**(15): 2493−2499

[25] Imamura T, Ohgane J, Ito S, *et al*. CpG island of rat sphingosine kinase-1 gene: tissuedependent DNA methylation status and multiple alternative first exons. Genomics, 2001, **76**(1−3): 117−125

[26] Imamura T, Yamamoto S, Ohgane J, *et al*. Non-coding RNA directed DNA demethylation of Sphk1 CpG island. Biochem Biophys Res Commun, 2004, **322**(2): 593−600

[27] Zhou Y, Cheunsuchon P, Nakayama Y, *et al*. Activation of paternally expressed genes and perinatal death caused by deletion of the gtl2 gene. Development, 2010, **137**(16): 2643−2652

[28] Geuns E, Temmerman N D, Hilven P, *et al*. Methylation analysis of the intergenic differentially methylated region of dlk1-gtl2 in human. Eur J Hum Genet, 2007, **15**(3): 352−361

[29] Takahashi N, Okamoto A, Kobayashi R, *et al*. Deletion of Gtl2, imprinted non-coding RNA, with its differentially methylated region induces lethal parent-origin-dependent defects in mice. Hum Mol Genet, 2009, **18**(10): 1879−1888

[30] van Werven F J, Neuert G, Hendrick N, *et al*. Transcription of two long noncoding RNAs mediates mating-type control of gametogenesis in budding yeast. Cell, 2012, **150**(6): 1170−1181

[31] Geisler S, Lojek L, Khalil A M, *et al*. Decapping of long noncoding RNAs regulates inducible genes. Mol Cell, 2012, **45**(3): 279−291

[32] Houseley J, Rubbi L, Grunstein M, *et al*. A ncRNA modulates histone modification and mRNA induction in the yeast GAL gene cluster. Mol Cell, 2008, **32**(5): 685−695

[33] Heo J B, Sung S. Vernalization-mediated epigenetic silencing by a long intronic noncoding RNA. Science, 2011, **331**(6013): 76−79

[34] Swiezewski S, Liu F, Magusin A, *et al*. Cold-induced silencing by long antisense transcripts of an Arabidopsis Polycomb target. Nature, 2009, **462**(7274): 799−802

[35] Fedoriw A, Mugford J, Magnuson T. Genomic imprinting and epigenetic control of development. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, **4**(7): a008136

[36] Nagano T, Mitchell J A, Sanz L A, *et al*. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. Science, 2008, **322**(5908): 1717−1720

[37] Tsai M C, Manor O, Wan Y, *et al*. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. Science, 2010, **329**(5992): 689−693

[38] Gupta R A, Shah N, Wang K C, *et al*. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature, 2010, **464**(7291):1071−1076

[39] Kotake Y, Nakagawa T, Kitagawa K, *et al*. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15 (INK4B) tumor suppressor gene. Oncogene, 2011, **30** (16): 1956−1962

[40] Yu W, Gius D, Onyango P, *et al*. Epigenetic silencing of tumour suppressor gene p15 by its antisense RNA. Nature, 2008, **451**(7175): 202−207

[41] Yap K L, Li S, Munoz-Cabello A M, *et al*. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. Mol Cell, 2010, **38**(5): 662−674

[42] Beckedorff F C, Ayupe A C, Crocci-Souza R, *et al*. The intronic long noncoding RNA ANRASSF1 recruits PRC2 to the RASSF1A promoter, reducing the expression of RASSF1A and increasing cell proliferation. PLoS Genet, 2013, **9**(8): e1003705

[43] Wang X, Arai S, Song X, *et al*. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription. Nature, 2008, **454**(7200): 126−130

[44] Liu Y H, Lu X B. Non-coding RNAs in DNA damage response. Am J Cancer Res, 2012, **2**(6): 658−675

[45]Pandey R R, Mondal T, Mohammad F, *et al*. Kcnq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation. Mol Cell, 2008, **32** (2): 232−246

[46] Wang K C, Yang Y W, Liu B, *et al*. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. Nature, 2011, **472**(7341): 120−124

[47] Ferraiuolo M A, Rousseau M, Miyamoto C, *et al*. The three-dimensional architecture of Hox cluster silencing. Nucleic Acids Res, 2010, **38**(21): 7472−7484

[48] Gomez J A, Wapinski O L, Yang Y W, *et al*. The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon-gammalocus. Cell, 2013, **152**(2): 743−754

[49] Cabianca D S, Casa V, Bodega B, *et al*. A long ncRNA links copy number variation to a polycomb/ trithorax epigenetic switch in FSHD muscular dystrophy. Cell, 2012, **149**(4): 819−831

[50] Vizoso M, Esteller M. The activatory long non-coding RNA DBE-T reveals the epigenetic etiology of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Cell Res, 2012, **22**(10): 1413−1415

[51] 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. Developmental Cell, 2013, **24**(2): 206−214

[52] Khalil A M, Guttman M, Huarte M, *et al*. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, **106**(28): 11667−11672

[53] Zhu Y, Rowley M J, Bohmdorfer G, *et al*. A SWI/SNF chromatin-remodeling complex acts in noncoding RNA-mediated transcriptional silencing. Mol Cell, 2013, **49**(2): 298−309

[54] Radman-Livaja M, Rando O J. Nucleosome positioning: how is it established, and why does it matter Dev Biol, 2010, **339**(2): 258−266

[55] Martens J A, Laprade L, Winston F. Intergenic transcription is required to repress the Saccharomyces cerevisiae SER3 gene. Nature, 2004, **429**(6991): 571−574

[56] Korostowski L, Sedlak N, Engel N. The Kcnq1ot1 long non-coding RNA affects chromatin conformation and expression of Kcnq1, but does not regulate its imprinting in the developing heart. PloS Genet, 2012, **8**(9): e1002956

[57] Redon S, Reichenbach P, Lingner J. The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase. Nucleic Acids Res, 2010, **38**(17): 5797−5806

[58] Costanzi C, Stein P, Worrad D M, *et al*. Histone macroH2A1 is concentrated in the inactive X chromosome of female mammals. Nature, 1998, **393**(6685): 599−601

[59] Zhao J, Sun B K, Erwin J A, *et al*. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. Science, 2008, **322**(5902): 750−756

[60] Okamoto I, Patrat C, Thepot D, *et al*. Eutherian mammals use diverse strategies to initiate X-chromosome inactivation during development. Nature, 2011, **472**(7343): 370−374

[61] Feng J, Bi C, Clark B S, *et al*. The Evf-2 noncoding RNA is transcribed from the Dlx-5/6 ultraconserved region and functions as a Dlx-2 transcriptional coactivator. Genes Dev, 2006, **20** (11): 1470−1484

[62] Yang Z Y, Zhu Q W, Luo K X, *et al*. The 7SK small nuclear RNA inhibits the CDK9/cyclin T1 kinase to control transcription. Nature, 2001, **414**(6861): 317−322

[63] Tripathi V, Ellis J D, Shen Z, *et al*. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. Mol Cell, 2010, **39**(6): 925−938

[64] Chen L L, Carmichael G G. Altered nuclear retention of mRNAs containing inverted repeats in human embryonic stem cells: functional role of a nuclear noncoding RNA. Mol Cell, 2009, **35**(4): 467−478

[65] Gong C, Maquat L E. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs *via* Alu elements. Nature, 2011, **470**(7333): 284−288

[66] Yang F, Xue X C, Zheng L M, *et al*. Long non-coding RNA GHET1

promotes gastric carcinoma cell proliferation by increasing c-Myc mRNA stability. FEBS J, 2014, **281**(3): 802-813

[67] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, *et al*. A ceRNA hypothesis: the Rosetta stone of a hidden RNA language. Cell, 2011, **146** (3): 353-358

[68] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, *et al*. A long noncoding RNA controls muscle differentiation byfunctioning as a competing endogenous RNA. Cell, 2011, **147**(2): 358-369

[69] Liu X H, Sun M, Nie F Q, *et al*. LncRNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. Mol Cancer, 2014, **13**(1): 92

[70] Scheuermann J C, Boyer L A. Getting to the heart of the matter: long non-coding RNAs in cardiac development and disease. EMBO J, 2013, **32**(13): 1805-1816

[71] Shi X, Sun M, Liu H B, *et al*. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. Cancer Lett, 2013, **339**(2): 159-166

[72] Wu P, Zuo X L, Deng H L, *et al*. Roles of long noncoding RNAs in brain development, functional diversification and neurodegenerative diseases. Brain Res Bull, 2013, **97**: 69-80

[73] Yang F, Yi F, Zheng Z, *et al*. Characterization of a carcinogenesis-associated long non-coding RNA. RNA Biol, 2012, **9**(1): 110-116

Long Noncoding RNA and Epigenetic Regulation*

CHEN Yu-Ning[1,2,3], XIONG Xing-Dong[1,2,3]**

([1]) *Institute of Aging Research, Guangdong Medical College, Dongguan* 523808, China;

[2]) *Institute of Biochemistry & Molecular Biology, Guangdong Medical College, Zhanjiang* 524023, China;

[3]) *Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, Dongguan* 523808, China)

Abstract There is a growing interest for epigenetics in recent years. The main patterns of epigenetic regulation include DNA methylation, histone modification and chromatin remodeling, *etc*. The outcome of ENCODE project and subsequent studies have revealed that only a small portion of human genome encodes proteins, while the vast majority are transcribed as non-coding RNA (ncRNA). Long non-coding RNA (lncRNA) is commonly defined as an RNA molecule which is larger than 200 nucleotides (nt) and not translated into proteins. Growing evidences have suggested that lncRNAs can regulate gene expression at various levels including epigenetic regulation, transcriptional regulation and post-transcriptional regulation, and are involved in a wide variety of biological processes, such as cell proliferation, differentiation and apoptosis. In this review, we highlight the recent advances of how lncRNAs function in the epigenetic regulation.

Key words lncRNA, epigenetic regulation, DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00024

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81000143, 81370456), The Natural Science Foundation of Guangdong Province (S2012010008219) and The Foundation for High-level Talents in Higher Education of Guangdong (2050205).

**Corresponding author.

Tel: 86-769-22896246, E-mail: xiongxingdong@126.com

Received: January 24, 2014 Accepted: June 13, 2014