

长链非编码 RNA 对动脉粥样硬化等疾病影响的研究新进展*

赵晶晶 胡炎伟 王 前 郑 磊**

(南方医科大学南方医院, 广州 510515)

摘要 动脉粥样硬化是一种以胆固醇等脂质代谢紊乱为主要特征的病理过程, 严重影响人类健康。随着遗传学和生物信息学研究的发展, 曾被认为无作用的非编码基因序列逐步受到研究者的关注。长链非编码 RNA(lncRNA)通过表观遗传调控、转录调控和转录后调控等途径参与剂量补偿效应、基因组印记、细胞发育分化等重要生物学过程, 从而影响人类的生长发育、代谢、衰老及疾病等进程。最新研究发现, lncRNA 可参与血管内皮细胞的损伤与修复、血管平滑肌细胞的增殖与迁移、巨噬细胞胆固醇的流出与炎症反应、脂质的沉积与斑块的形成等过程, 从而影响动脉粥样硬化及其他心血管疾病的发生与发展。

关键词 长链非编码 RNA, 动脉粥样硬化, 心血管疾病

学科分类号 Q7, R394

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0116

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种严重危害人类健康的常见病, 是冠心病、脑血管病和血栓栓塞性疾病等心脑血管疾病发生的共同基础, 是引起心脑血管疾病死亡的重要因素。As 发病机制非常复杂, 受多种因素共同作用。尽管有关长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)的功能和作用机制的研究仍处于起步阶段, 特别是 lncRNA 与心血管疾病相关性的研究较少, 但已有研究表明 lncRNA 与动脉粥样硬化及其他心血管疾病的发生发展存在着紧密的联系。

1 lncRNA 概述

非编码 RNA 根据长度被分为两大类, 包括短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA。美国人类基因组研究所和欧洲生物信息研究所公布了 DNA 元件百科全书(ENCODE), 解码了占人类 98% 的 DNA 非编码序列, 确定了 8 800 个 microRNA、9 640 个长链非编码 RNA 和 400 万个基因调节开关^[1]。目前针对短链非编码 RNA 如 microRNA 的生物合成和生物学活性等方面研究已相当深入, 而针对 lncRNA 的研究仍然处于初始阶段。LncRNA 是一

类转录本超过 200 个核苷酸单位(nt)的功能性 RNA 分子, 位于细胞核或细胞质中, 缺乏编码蛋白质的能力, 在哺乳动物基因组中被普遍转录。

1.1 lncRNA 的结构

LncRNA 具有 mRNA 样结构, 位于细胞核或细胞质中, 由 RNA 聚合酶 II 转录并经过剪切形成不同的剪接变体。LncRNA 的分类尚不统一, 通常被分为 5 类: a. 正义 lncRNA(sense), 其转录方向与邻近蛋白编码基因转录方向相同; b. 反义 lncRNA(antisense), 其转录方向与邻近蛋白编码基因转录方向相反; c. 双向 lncRNA(bidirectional), lncRNA 同时从邻近的蛋白编码基因分别向相同和相反 2 个方向进行转录; d. 基因间 lncRNA(intergenic), lncRNA 从 2 个基因间转录得到; e. 基因内 lncRNA(intronic), lncRNA 从基因的内含子区转录得到^[2]。目前认为 lncRNA 有以下几种

* 国家自然科学基金资助项目(81301489, 81472009)。

** 通讯联系人。

Tel: 020-61642147, E-mail: nfyzyz@163.com

收稿日期: 2015-04-23, 接受日期: 2015-07-20

来源: a. 由编码蛋白的基因结构中断而成, 转变为有功能的 lncRNA; b. 染色质重组的结果, 即 2 个未转录的基因与另 1 个独立的基因并列从而形成具有多个外显子的 lncRNA; c. 非编码基因复制过程中的反移位产物; d. 局部的串联复制子产生临近的 lncRNA; e. 基因中间插入一个转座成分而产生有功能的 lncRNA^[2].

1.2 lncRNA 的功能及作用方式

研究发现, lncRNA 在染色质重构、转录调控、转录后调控及蛋白质代谢等方面均发挥重要的作用, 参与剂量补偿效应、基因组印记、细胞发育分化等重要生物学过程, 从而影响人类的生长发育、代谢、衰老及疾病进程. lncRNA 主要从以下 3 个方面对基因表达进行调控: a. 参与表观遗传调控. 表观遗传是指在 DNA 序列不发生改变的情况下基因表达却发生了可遗传的改变, 即基因型未发生变化而表型却发生了改变. lncRNA 既能与染色质修饰复合物结合并募集作用因子到特定位点发挥作用^[3], 又可以通过组蛋白修饰达到基因沉默的目的, 还能通过募集染色质修饰抑制因子来参与等位基因的特异性沉默^[4], 此外, 还可以通过改变染色质结构来调节基因的表达, 通过顺式或反式方式来激活或沉默单个基因^[5]. b. 参与转录调控. lncRNA 可以通过多种方式来参与转录调控. 一方

面, lncRNA 可以通过激活转录因子来激活靶基因, 增强靶基因的转录^[6]; 另一方面, lncRNA 可以通过转录干扰、改变转录因子的亚细胞定位、与转录因子竞争底物来抑制基因转录. c. 参与转录后调控. lncRNA 可以通过参与 mRNA 前体剪接、mRNA 盖帽、甲基化、向细胞输出等过程来进行基因的转录后调控^[7].

lncRNA 具体作用方式尚不明确, 目前研究发现有如图 1 所示 8 种方式: a. 通过在蛋白编码基因的上游启动子区(橙色)转录, 干扰邻近蛋白编码基因(蓝色)的表达; b. 通过抑制 RNA 聚合酶, 或介导染色质重构和组蛋白修饰, 从而影响下游基因(蓝色)表达; c. 通过与蛋白编码基因的转录本形成互补双链(紫色), 进而干扰 mRNA 的剪切, 产生不同的剪切形式; d. 通过与蛋白编码基因的转录本形成互补双链(紫色), 在 Dicer 酶作用下产生内源性的 siRNA(小干扰 RNA), 进而调控基因的表达水平; e. lncRNA 转录本(绿色)通过结合在特定蛋白质上, 调节相应蛋白的活性; f. 作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合体; g. 通过与特定蛋白结合改变该蛋白的胞质定位; h. 作为小分子 RNA(红色)如 miRNA、piRNA、mascRNA 的前体分子^[8].

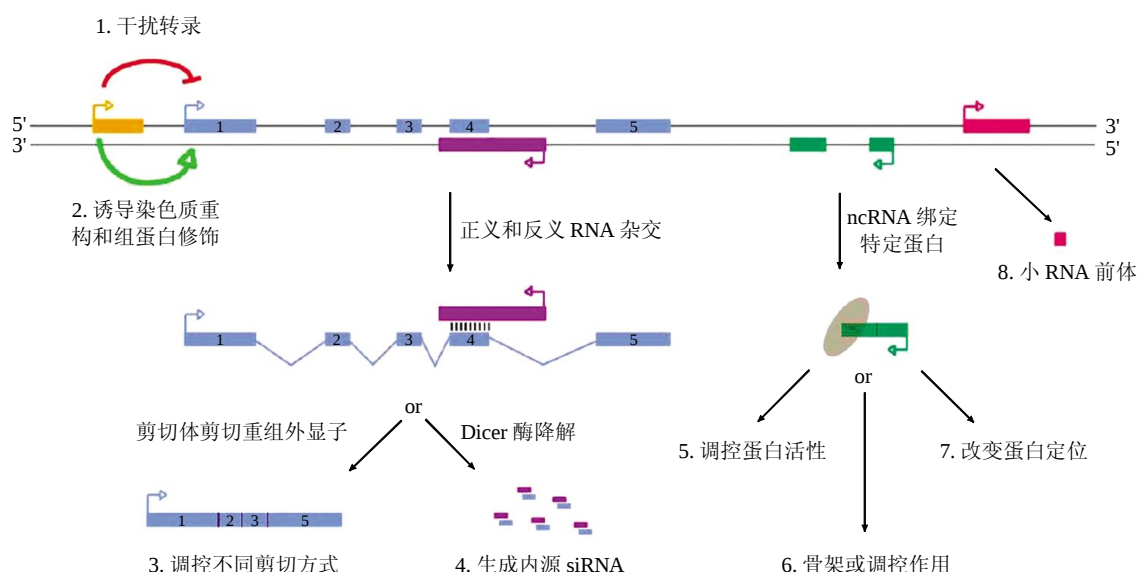


Fig. 1 Action mode of lncRNA^[8]

图 1 lncRNA 作用机制示意图^[8]

2 lncRNA 与 As

As 是心脑血管事件发生的共同基础, 目前研究显示, 多种 lncRNA 参与到 As 的发生发展过程

中, 包括血管内皮细胞的损伤与修复、调节血管平滑肌细胞的增殖与迁移、巨噬细胞胆固醇流出、炎症反应、脂质的沉积与斑块的形成等(表 1).

Table 1 Summary of lncRNAs involved in this paper
表 1 本文中所涉及的部分 lncRNA 总结

相关疾病	名称	基因位点	生物学功能	参考文献
动脉粥样硬化	ANRIL	9p21.3	抑制 P15 ^{INK4b} , 降低其对心血管的保护作用, 发挥促 As 作用	[11-12]
动脉粥样硬化	LncRNAp21	6p21.2	增强 p53 的活性来调控新生内皮细胞的形成、平滑肌细胞的增殖、凋亡, 发挥抗 As 作用	[15]
动脉粥样硬化	RP5-833A20.1	1p31.3	通过诱导 miR-382-5p 表达从而抑制 NFIA 的表达和功能, 进而通过抑制巨噬细胞胆固醇流出和促进炎症因子分泌发挥促 As 作用	[17]
动脉粥样硬化	LincRNA-DYNLRB2-2	16q23.2	通过 GPR119 依赖的信号途径上调 ABCA1 的表达, 促进巨噬细胞胆固醇流出, 发挥抗 As 作用	[19]
动脉粥样硬化	LncAng362	Xp11.3	调节血管平滑肌细胞对血管紧张素 II 的敏感性; 促进了细胞周期关键蛋白微小染色体维持蛋白 7(Mcm7)的表达	[20]
动脉粥样硬化	Tie-1 AS	Xp11.3	选择性地结合 Tie-1 mRNA 形成杂化双链, 引起 Tie-1 表达水平下调和血管内皮细胞间的连接受损	[21]
心肌肥厚	LncRNA CHRF	-	下调 miR-489, 增加心肌肥厚风险	[23]
心肌梗死	LncRNA CARL	-	结合 miR-539, 下调 PHB2 抑制心肌细胞中线粒体的分裂和凋亡	[24]
心肌梗死 / 糖尿病	MIAT	22q12.1	遗传变异体(rs2301523)增加心肌梗死易感性; 促进糖尿病诱导的微血管功能紊乱	[25, 34]
肥胖	SlincRAD	-	参与脂肪分化过程中脂质的积累	[29]
糖尿病	LncRNA-HI-lnc25	Chromosome: 20	参与调控 β 细胞发育和胰岛基因表达调节的关键转录因子 GLIS3 基因的表达	[30]
糖尿病	LncRNA H19	11p15.5	通过加工生成 miR-675 抑制胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R)mRNA 的翻译	[32]

2.1 ANRIL 通过抑制 P15^{INK4b} 的表达发挥促 As 作用

ANRIL (antisense noncoding RNA in the INK4 locus)是一条由 19 个外显子组成的 lncRNA, 定位于染色体 9p21.3 位点. ANRIL 也称为 CDKN2B 反义 RNA(CDK2BAS)或 P15 反义 RNA(P15AS), 与肿瘤抑制基因 CDKN2B(编码 p15)5'端重叠并互为反义^[9]. ANRIL 主要表达于内皮细胞、平滑肌细胞和炎症性细胞中, 其表达与冠状动脉粥样硬化、颈动脉硬化、外周动脉疾病和其他血管疾病均相

关^[10], 有危险单体型的人外周血单核细胞和 As 斑块 ANRIL 表达有所升高^[1]. Jarinova 等^[11]研究发现, ANRIL 与肿瘤抑制因子 P15^{INK4b} 具有一定相关性, P15^{INK4b} 通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent protein kinase 4, CDK4)阻碍血管平滑肌细胞由 G 期进入 S 期, 促进血管重塑, 抑制病理性血管内膜的增生, 从而抑制 As 的形成. 而 ANRIL 可以通过抑制 P15^{INK4b} 的表达来减少 P15^{INK4b} 对心血管的保护作用从而促进 As 的发生发展. Kotake 等^[12]针对 ANRIL 对 P15^{INK4b} 产生抑制作

用的机制进行了研究,发现 ANRIL 与 polycomb 抑制复合物 2(polycomb repressive complex2, PCR2)的蛋白复合体成分 SUZ12 蛋白结合,将其定位于 P15^{INK4b} 基因区,从而抑制 P15^{INK4b} 的表达,降低其对心血管的保护作用.同时, Holdt 等^[13]发现, INK4 位点产生的 3 种 ANRIL 转录物(NR003529、DQ485454、EU741058)中, EU741058 和 NR003529 在颈动脉粥样硬化斑块中的表达显著增加,其表达量与 As 的严重程度直接相关,而 DQ485454 的表达不增加,这提示 ANRIL 在染色体 9p21 的差异表达与动脉硬化相关.此外,研究还发现 ANRIL 还可以增加细胞增殖、增强细胞的黏附作用、降低细胞凋亡,从而影响 As 进程^[14].

2.2 lincRNAp21 通过增强 p53 活性发挥抗 As 作用

长链基因间非编码 RNAp21 (long intergenic ncRNA p21, lincRNA-p21) 是最新发现的又一影响 As 的 lincRNA. 在 apoE^{-/-} 小鼠 As 斑块中, lincRNA-P21 的表达明显低于野生型; 体外实验中, lincRNA-p21 抑制了平滑肌细胞和单核-巨噬细胞的增殖并诱导了细胞的凋亡; 在颈动脉损伤模型中发现, 抑制 lincRNA-p21 会导致新生内膜的增生; 在冠状动脉疾病患者体内, lincRNA-p21 的表达与正常对照组相比也有所下降^[15]. Wu 等^[15]发现, lincRNA-p21 通过增强 p53 的活性来调控新生内皮细胞的形成、平滑肌细胞的增殖、凋亡以及 As 的发生发展. P53 受乙酰转移酶 P300 和 E3 泛素蛋白连接酶 MDM2 所调控: P300 通过乙酰化 p53 从而增强其活性; MDM2 一方面通过泛素-蛋白酶体途径降解 p53, 另一方面, 通过阻碍 p300 与 p53 之间的相互作用降低 p53 的乙酰化及活性. 而 lincRNA-p21 可以直接结合于 MDM2, 降低 MDM2 对 p53 的抑制作用, 增强 p53 与 p300 之间的相互作用, 从而增强 p53 的活性. Huarte 等^[16]发现, p53 也直接诱导 lincRNA-p21 的表达, lincRNA-p21 还可以通过与核不均一核糖核蛋白 K (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-K, hnRNP-K) 相互作用来调控 p53 信号通路下游基因的表达. 但 lincRNA-p21 与 MDM2 和 hnRNP-K 两种蛋白的结合区域是不同的, 两种蛋白与 lincRNA-p21 的结合是否同时, 两种蛋白间是否具有相互调控作用, 目前尚无相关报道.

2.3 RP5-833A20.1 通过抑制 NFIA 发挥促 As 作用

本课题组最新研究发现, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 能够明显抑制核因子 IA (nuclear factor IA, NFIA) 的表达. 体外实验证实, NFIA 能够促进巨噬细胞中胆固醇的流出, 降低炎症细胞因子如白介素 β 、白介素 6、肿瘤坏死因子 α 、C 反应蛋白的含量. 体内实验发现, 过表达 NFIA 后, 小鼠体内高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇水平升高, 而低密度脂蛋白 (LDL) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 胆固醇的含量下调, 胆固醇逆向转运增强, 炎症反应减弱, 从而抑制了 apoE^{-/-} 小鼠 As 进程. 另外, 我们还发现 ox-LDL 能够诱导 THP-1 巨噬细胞中 lincRNA RP5-833A20.1 的表达, lincRNA RP5-833A20.1 能够上调 microRNA has-miR-382-5P 表达, has-miR-382-5P 能靶向抑制 NFIA 表达. 这些结果表明, lincRNA RP5-833A20.1 能够通过诱导 has-miR-382-5p 表达抑制 NFIA, 进而抑制巨噬细胞胆固醇流出, 促进炎症因子的分泌, 从而发挥促 As 作用^[17].

2.4 lincRNA-DYNLRB2-2 通过上调 ABCA1 发挥抗 As 作用

ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP binding cassette transport protein A1, ABCA1) 是一种高度保守的跨膜转运蛋白, 能够通过促进胆固醇逆转运发挥抗 As 作用^[18]. 本课题组发现, 氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 能够上调 THP-1 巨噬细胞中 lincRNA-DYNLRB2-2 表达, 从而诱导 G 蛋白偶联受体 119 (G protein-coupled receptor, GPR119) 的表达. 而 GPR119 可以促进胰高血糖素样肽 1 受体 (glucagon-like peptide 1 receptor, GLP-1R) 表达, 从而进一步促进下游 CaMK、cAMP/PKA、PI-3K/AKT/PKB 通路并抑制 MAPK-ERK1/2 和 PKC- ζ 通路, 最终上调 ABCA1 表达, 促进了 ABCA1 介导的细胞内胆固醇的流出. 这些结果表明, lincRNA DYNLRB2-2 能够通过 GPR119 依赖的信号途径上调 ABCA1 的表达, 促进巨噬细胞胆固醇流出, 从而发挥抗 As 作用^[19].

2.5 其他与 As 相关 lincRNA

血管紧张素 II 可以通过调控血管收缩、炎症反应、纤维化及细胞增殖等方面影响 As 进程. 与血管紧张素 II 相关的 lincAng362 可以调节血管平滑肌

细胞对血管紧张素 II 的敏感性, 该 lncRNA 与参与血管平滑肌细胞增殖的 miR-221 和 miR-222 位置临近并影响其转录^[20]. lncAng362 还促进了细胞周期关键蛋白微小染色体维持蛋白 7(minichromosome maintenance complex component 7, Mcm7)的表达, 从而对平滑肌增殖活动产生调控作用. 另外, Li 等^[21]发现 Tie-1 (一种细胞表面酪氨酸激酶受体) 反义 lncRNA (antisense lncRNA, As lncRNA) 是酪氨酸激酶的天然反义转录物, 它能选择性地结合 Tie-1 mRNA 形成杂化双链, 引起 Tie-1 表达水平下调和血管内皮细胞间的连接受损, 发挥促 As 作用.

3 lncRNA 与其他心血管疾病

通过全基因组关联研究, Friedrichs 等^[22]发现, 转录非编码 RNA SRA(类固醇受体 RNA 活化剂)基因群的变异是扩张型心肌病的一个易感位点; α 肌球蛋白重链 6(myosin heavy chain 6, MYH6)和 β 肌球蛋白重链 7(myosin heavy chain 7, MYH7)分别促进和抑制心肌的收缩, 反义 β -RNA 的异常表达导致病理性心肌肥厚; Wang 等^[23]研究发现, lncRNA CHRF(cardiac apoptosis-related lncRNA)作为内源性海绵吸附 miR-489, 从而下调 miR-489 水平, 增加心肌肥厚的风险; Wang 等^[24]还发现, 心脏细胞凋亡相关 lncRNA (cardiac apoptosis-related lncRNA, CARL)可以直接与 miR-539 结合导致抗增殖蛋白 2 (prohibitin 2, PHB2)表达水平下调, 进而抑制缺氧诱导的心肌细胞中线粒体的分裂和凋亡. MIAT (myocardial infarction associated translation) 是位于 22.q12.1 号染色体上的基因转录产生的 lncRNA, 与心肌梗死的发生相关, 基因组水平的 SNP 分析发现 MIAT 中的遗传变异体(rs2301523)可以增加心肌梗死的易感性^[25]. Schonrock 等^[26]的文章提到, 敲除 lncRNA AK143260 会导致胚胎干细胞分化中的心肌细胞失去搏动能力, 并使心脏关键转录因子, 如 Hand2、Myocardin、Nkx2-5、Gata4 和 Mef2c 失活. Gu 等^[27]利用微阵列分析发现, 血栓栓塞性肺动脉高压患者和正常对照组织中有 185 种 lncRNA 具有差异性表达; 虽然尚没有 lncRNA 与盐敏感性高血压直接相关的证据, 但 lncRNAs 所调控的靶基因生物学功能分析提示, 可能有 HOTAIR、NOS3AS、aHIF 和 tie1AS 参与了盐敏感高血压的发生并在其中发挥了调控作用.

4 lncRNA 与肥胖

肥胖是最常见的慢性代谢疾病之一, 也是心血管疾病的一个重要危险因素. Prader-Willi 综合征 (Prader-Will syndrome, PWS) 是人类发现的第一例由于非编码 RNA 缺失而产生的疾病, 是引起儿童肥胖最常见的遗传综合征. lncRNA 在脂肪细胞的形成中发挥了重要作用, Sun 等^[28]运用高通量测序技术发现, 前脂肪细胞与成熟脂肪细胞相比, 有上百个 lncRNA 的差异表达, 多种 lncRNA 参与了脂肪细胞的成熟过程, 在前脂肪细胞中高度表达的一些 lncRNA 基因启动子区, 具有过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的结合位点, 该位点与脂肪细胞的形成相关. 对这些 lncRNA 进行干扰后, 发现前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化过程明显受阻, 成熟脂肪细胞几乎完全可以去分化为前体细胞, 油红 O 染色发现脂肪细胞内脂质积累也表现为显著下降. 同样, Yi 等^[29]利用高通量测序技术发现了一类长度约为 136 kb 的超长链基因间非编码 RNA slincRAD, 用 slincRAD 特异性的小干扰 RNA (siRNA) 干扰前脂肪细胞中的 slincRAD 后, 发现脂肪分化时脂质积累减少, 同时 PPAR γ 水平降低, 从而证实 slincRAD 参与了脂肪分化中脂质积累的过程. 但关于 lncRNA 参与脂肪前体细胞向成熟细胞的分化及脂质积累的具体机制, 目前尚无相关文献阐明.

5 lncRNA 与糖尿病

糖尿病与 As 密切相关, 糖尿病患者具有很强的致 As 趋势, 伴糖尿病的冠心病患者心梗和死亡率也较普通冠心病患者高. 目前已有研究指出, lncRNA 参与维持 β 细胞的功能和胰岛素信号的传导, 可能影响糖尿病的发生发展. 在胰岛 β 细胞功能方面, Moran 等^[30]发现, lncRNA 是 β 细胞分化成熟必不可少的一部分, 一些胰岛组织特异性表达的 lncRNA 在 β 细胞成熟过程中被阶段性激活. 胰岛细胞特异性的 lncRNA-HI-lnc25 异常可导致 2 型糖尿病的发生, GLIS3(Gil-similar3)是调控 β 细胞发育和胰岛基因表达调节的关键转录因子, 对 lncRNA HI-LNC25 的表达进行抑制后, 编码 GLIS3 的 mRNA 呈现出持续性减少现象. Voight 等^[31]通过全基因组关联研究数据 Meta 分析发现了糖尿病

易感基因位点 KCNQ1/KCNQ10T1S. Moran 等^[30]也证实了 KCNQ10T1 在 2 型糖尿病患者及正常人 β 细胞内具有差异性表达. 胰岛素信号传导方面, 胞内胰岛素信号通路受阻是导致外周胰岛素敏感性降低的关键原因, lncRNA 能够通过胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IFGR)参与调控胰岛素信号通路. Keniry 等^[32]发现 lncRNA H19 能够通过加工生成 miR-675 抑制胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) mRNA 的翻译, 从而间接减少 IGF-1R 的表达; Ellis 等^[33]发现直肠癌差异表达转录物 lncRNA CRNDE 可受到胰岛素 / 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 的调节, 同时可反作用于胰岛素 / IGF 信号通路. 另外, 在糖尿病并发症方面, lncRNA MIAT 与糖尿病诱导的微血管功能紊乱具有一定相关性. 敲除 MIAT 改善了糖尿病诱导的体内视网膜功能损伤, 并作为 ceRNA (competing endogenous RNA) 与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 miR-150-5P 形成反馈调节链调节内皮细胞的增殖、迁移和小管形成^[34].

6 结 语

LncRNA 作为疾病发生过程中复杂分子网络相互作用的一部分, 在 As 等心血管疾病和其他慢性病发生发展中起着不可忽视的作用, 越来越多的证据表明, 它在基因表达的各个时期都发挥重要作用, 包括转录起始、延长、RNA 加工、RNA 稳定和翻译等, 但关于 lncRNA 的研究仍处于起步阶段, 其参与 As 等心血管疾病及其他慢性病发病的复杂机制, 还有待进一步阐明. 随着 lncRNA 研究的逐渐深入, 其相关功能和作用定会被人们所熟知, 并成为疾病诊断和治疗的新靶点.

参 考 文 献

- [1] 王楠, 罗雨虹, 邓嘉成, 等. 长非编码 RNA(lncRNA)与心血管疾病. 生理科学进展, 2014, **45**(03): 172-176
Wang N, Luo Y H, Deng J C, *et al.* Progress in Physiological Sciences, 2014, **45**(03): 172-176
- [2] Ponting C P, Oliver P L, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. Cell, 2009, **136**(4): 629-641
- [3] Rinn J L, Kertesz M, Wang J K, *et al.* Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. Cell, 2007, **129**(7): 1311-1323
- [4] 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
- [5] Sanchez-Elsner T, Gou D, Kremmer E, *et al.* Noncoding RNAs of trithorax response elements recruit *Drosophila* Ash1 to *Ultrabithorax*. Science, 2006, **311**(5764): 1118-1123
- [6] Orom U A, Derrien T, Beringer M, *et al.* Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells. Cell, 2010, **143**(1): 46-58
- [7] 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
- [8] Wilusz J E, Sunwoo H, Spector D L. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. Genes Dev, 2009, **23**(13): 1494-1504
- [9] Yu W, Gius D, Onyango P, *et al.* Epigenetic silencing of tumour suppressor gene p15 by its antisense RNA. Nature, 2008, **451**(7175): 202-206
- [10] Gopalakrishnan K, Kumarasamy S, Mell B, *et al.* Genome-wide identification of long noncoding RNAs in rat models of cardiovascular and renal disease. Hypertension, 2015, **65**(1): 200-210
- [11] Jarinova O, Stewart A F, Roberts R, *et al.* Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, **29**(10): 1671-1677
- [12] 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
- [13] Holdt L M, Beutner F, Scholz M, *et al.* ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, **30**(3): 620-627
- [14] Holdt L M, Hoffmann S, Sass K, *et al.* Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks. Plos Genet, 2013, **9**(7): e1003588
- [15] Wu G, Cai J, Han Y, *et al.* LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. Circulation, 2014, **130**(17): 1452-1465
- [16] Huarte M, Guttman M, Feldser D, *et al.* A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. Cell, 2010, **142**(3): 409-419
- [17] Hu Y W, Zhao J Y, Li S F, *et al.* RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA-dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory reaction. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, **35**(1): 87-101
- [18] Ye D, Lammers B, Zhao Y, *et al.* ATP-binding cassette transporters A1 and G1, HDL metabolism, cholesterol efflux, and inflammation: important targets for the treatment of atherosclerosis. Curr Drug Targets, 2011, **12**(5): 647-660
- [19] Hu Y W, Yang J Y, Ma X, *et al.* A lincRNA-DYNLRB2-2/

- GPR119/GLP-1R/ABCA1-dependent signal transduction pathway is essential for the regulation of cholesterol homeostasis. *J Lipid Res*, 2014, **55**(4): 681–697
- [20] Leung A, Trac C, Jin W, *et al.* Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 2013, **113**(3): 266–278
- [21] Li K, Blum Y, Verma A, *et al.* A noncoding antisense RNA in tie-1 locus regulates tie-1 function *in vivo*. *Blood*, 2010, **115**(1): 133–139
- [22] Friedrichs F, Zugck C, Rauch G J, *et al.* HBEGF, SRA1, and IK: Three cosegregating genes as determinants of cardiomyopathy. *Genome Res*, 2009, **19**(3): 395–403
- [23] Wang K, Liu F, Zhou L, *et al.* The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489. *Circ Res*, 2014, **114**(9): 1377–1388
- [24] Wang K, Long B, Zhou L, *et al.* CARL lncRNA inhibits anoxia-induced mitochondrial fission and apoptosis in cardiomyocytes by impairing miR-539-dependent PHB2 downregulation. *Nat Commun*, 2014, 5: 3596. <http://www.nature.com/ncomms/2014/140407/ncomms4596/full/ncomms4596.html>
- [25] Ishii N, Ozaki K, Sato H, *et al.* Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction. *J Hum Genet*, 2006, **51**(12): 1087–1099
- [26] Schonrock N, Harvey R P, Mattick J S. Long noncoding RNAs in cardiac development and pathophysiology. *Circ Res*, 2012, **111**(10): 1349–1362
- [27] Gu S, Li G, Zhang X, *et al.* Aberrant expression of long noncoding RNAs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Mol Med Rep*, 2015, **11**(4): 2631–2643
- [28] Sun L, Goff L A, Trapnell C, *et al.* Long noncoding RNAs regulate adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(9): 3387–3392
- [29] Yi F, Yang F, Liu X, *et al.* RNA-seq identified a super-long intergenic transcript functioning in adipogenesis. *RNA Biol*, 2013, **10**(6): 991–1001
- [30] Moran I, Akerman I, van de Bunt M, *et al.* Human beta cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes. *Cell Metab*, 2012, **16**(4): 435–448
- [31] Voight B F, Scott L J, Steinthorsdottir V, *et al.* Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*, 2010, **42**(7): 579–589
- [32] Keniry A, Oxley D, Monnier P, *et al.* The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r. *Nat Cell Biol*, 2012, **14**(7): 659–665
- [33] Ellis B C, Graham L D, Molloy P L. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1843** (2): 372–386
- [34] Yan B, Yao J, Liu J Y, *et al.* lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA. *Circ Res*, 2015, **116**(7): 1143–1156

Research Progresses of The Effects of Long Non-coding RNA on Atherosclerosis and Other Diseases*

ZHAO Jing-Jing, HU Yan-Wei, WANG Qian, ZHENG Lei**

(Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract Atherosclerosis is a kind of pathological process characterised by lipid metabolic disorder, which is one of the greatest threats to public health. With the development of genetics and bioinformatics research, non-coding sequences, once considered useless, gradually are getting the attention of the researchers. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are involved in biological processes, such as dosage compensation, genetic imprinting and cell cycle control. lncRNAs have effects on growth, metabolism and aging through epigenetic regulation, transcriptional regulation and posttranscriptional. Accumulating studies indicate that lncRNAs are involved in the progresses of injury and repair of endothelial cell, migration and invasion of smooth muscle cell, lipid loading and inflammatory response in macrophages, lipid deposition and the formation of plaques, which affect the progression of atherosclerosis and other cardiovascular diseases.

Key words long non-coding RNA, atherosclerosis, cardiovascular disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0116

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81301489, 81472009).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-61642147, E-mail: nfyyl@163.com

Received: April 23, 2015 Accepted: July 20, 2015