

MicroRNA, lncRNA 与神经退行性疾病*

黄文涛^{1, 2)} 郭向前³⁾ 戴甲培^{1, 2)} 陈润生^{3)**}

¹⁾中南民族大学电子信息工程学院, 武汉 430074; ²⁾中南民族大学, 武汉神经科学和神经工程研究所, 武汉 430074;

³⁾中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 综述了 microRNA 和 lncRNA 在一些神经退行性疾病病理生理中的作用机制。随着社会生产的发展, 人类文明的进步, 人口日益老年化, 神经退行性疾病正在全球范围内流行, 严重地危害着人类的健康。尽管长期的研究使人们对神经退行性疾病有了比较全面和深入的了解, 但是其背后隐藏的发病机制仍然是个谜。人类基因组约 98% 的转录产物为非编码 RNA (ncRNA), 在生命活动中有着许多鲜为人知的广泛而多样性的生物功能。小分子 RNA (microRNA) 是研究得相对比较深入的一类小 ncRNA, 最近 2~3 年, 长非编码 RNA (lncRNA) 受到人们的重视, 已积累了一些相关研究成果。

关键词 神经退行性疾病, microRNA, 长非编码 RNA

学科分类号 R741, Q752

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00104

神经退行性疾病, 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (spinal muscular atrophy lateral sclerosis, ALS) 等, 是进行性发展的致死性复杂疾病 (complex diseases)。这些复杂疾病不遵行孟德尔遗传模式, 单个基因的作用很微弱, 遗传和环境等多因素参与疾病的进程^[1]。有鉴于此, 尽管人们对其进行了长时间和高投入的密集研究, 目前这些复杂疾病的病因仍然是个谜。这类疾病在世界范围内广泛流行, 病期长, 缺乏有效的治疗手段, 给个人、家庭和社会带来沉重的负担。最近, 高通量实验揭示, 至少 93% 以上的人类基因组都转录^[2], 人类基因组很小一部分 (约 5%~10%) 在细胞系中稳定转录为 mRNA 和剪接后的非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA)^[3], 或者说小于 2% 的人类基因组编码大约 20 000 个蛋白质编码基因^[4-6], 其余约 4%~9% 的人类基因组为可稳定转录成 ncRNA 的序列, 剩下很大一部分人类基因组的作用还很少为人们所知。人们发现, 在各个物种中 ncRNA 不仅数量大, 种类多, 而且在基因的转录和翻译、细胞分化和个体发育、遗传和表观遗传等生命活动中发挥重要的调控作用, 形成了细胞中高

度复杂的 RNA 调控网络。人类基因组以很小比率来编码蛋白质, 很大一部分来参与表达调控, 拓宽了高等生物分子水平差异, 一定程度上解释了高等哺乳动物的复杂度^[7-9]。研究发现一些 ncRNA 还参与了人类癌症、心血管疾病和神经退行性疾病等疾病的病理进程。鉴于 ncRNA 相关研究的高速发展和大量成果不断地涌现^[10], 《细胞》(Cell) 和《中国科学 C 辑》都开专辑进行了广泛的总结和探讨 (见 Cell, 2009, 136(4); 中国科学 C 辑: 生命科学, 2009, 39(1))。本文着重探讨小分子 RNA (microRNA) 和长非编码 RNA (lncRNA) 在一些神经退行性疾病中的功能和作用。

1 microRNA 和 lncRNA 简介

ncRNA 按功能可以分为看家 ncRNA 和调节 ncRNA。看家 ncRNA 通常稳定表达, 发挥着一系列对细胞存活至关重要的功能, 包括端粒酶 RNA

* 中南民族大学自然科学基金 (YZ090004)、神经科学和神经工程重点实验室研究基金资助项目 (XJS09001)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64888543, E-mail: crs@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2010-03-09, 接受日期: 2010-05-06

等. 调节 ncRNA 在细胞分化和器官发育的特定阶段或应对外界刺激时表达, 在转录和翻译水平影响其他基因的表达, 包括 microRNA 和目前了解甚少的 lncRNA 等.

1.1 microRNA

microRNA(或 miRNA)是一类长度为 19~23 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 可以在转录水平或转录后水平调节基因的表达. 自最初的两个 microRNA(lin-4 和 let-7)先后被从线虫中发现以来, 目前在 microRNA 数据库中, 包含了 14 197 条各物种的 microRNA, 其中人类的有 940 条(miRBase^[11], Release 15), 与各种人类疾病相关的有 346 条记录(miR2Disease^[12], May.3, 2010).

microRNA 被 RNA 诱导沉默复合体(RISC, 由 Dicer, Argonaut 2 (Ago2)及其他蛋白质组成)载入后可以与靶 mRNA 的 3'非翻译区(UTR)配对来发挥功能: 完全配对(在植物中大多如此)可通过核酸内切的方式造成靶 mRNA 的降解; 不完全配对(在动物中常见)抑制 mRNA 的翻译^[13]. 除了负调控作用, 研究显示 microRNA 还具有激活翻译的功能^[14]. 生物信息学预测人类三分之一编码蛋白基因由 microRNA 调控^[15]. 研究还显示某些 microRNA 有很多靶 mRNA, 反过来也有很多 microRNA 都有共同的靶 mRNA. 这都表明, microRNA 是以复杂网络调控的方式参与生物体生理进程, 如果 microRNA 生成或其功能通路发生障碍将会导致复杂的级联反应, 导致由生理到病理的转变, 甚至一些疾病病程的启动^[13, 16-17]. 尽管具体的作用机制需要进一步探究, 但一些数据库收集的数据资料表明, 发生在 microRNA 基因上的或 microRNA 靶基因上的单核苷酸多态(SNP)或其他形式的变异与一些量化特性或疾病(包括一些神经退行性疾病)相关联^[12, 18-19].

1.2 lncRNA

现在大部分研究集中于短 RNA, 人们对 lncRNA 的认识还处在初级阶段. 目前为了方便, 笼统地根据剔除小 RNA 的实验阈值来对 lncRNA 进行约定: 一般认为大于 200 个核苷酸(nt)长度的转录本就是 lncRNA^[20]. 目前发现的 lncRNA 长度从几百个 nt 到十几万 nt 不等. 最近 Lander 和 Rinn 研究团队先后在小鼠和人的转录基因组中共发现有 3 289 个基因间保守 lncRNA, 考虑到实验的限制他们推测可能甚至有 4 500 个左右^[21-22]. NRED 数据库提供了一些哺乳动物 lncRNA 的表达谱和其他

相关信息^[23]. lncRNA 大概可以分为 5 类: 正义的, 反义的, 双向的, 内含子型的和基因间的^[24]. 随着研究的推进, lncRNA 的研究将是 RNA 基因组研究非常吸引人的一个方向^[3, 25].

综合显示 lncRNA 可以通过改变染色质的结构来调节基因的表达, 它们可以通过顺式的或反式的方式, 来激活或沉默单个基因, 或一个基因家族, 甚至整条染色体. 一些零星的个案研究显示, lncRNA 通过多样性的分子作用机制发挥不同的生物学功能, 如 X 染色体失活(Tsix^[26]), 维持失活(Xist^[27]), 印记(H19^[28-29], Air^[30], Kcnq1ot1^[31])和反式调控(HOTAIR^[32])等. 尽管如此, 考虑到与编码蛋白序列相比 lncRNA 序列普遍低保守, 人们以前怀疑总体上 lncRNA 是转录噪音. 但 Ponjavic 等^[33]对 FANTOM 转录组数据进行分析后发现, 一些 lncRNA 的进化并不吻合中性选择, 而从初级序列、启动子序列和剪接模式三个角度表现出负选择, 因此这些 lncRNA 具有不为人所知的功能. 最近 Lander 和 Rinn 研究团队发现的很多基因间保守 lncRNA 能够引导染色质修饰复合体定位于特定的基因组位点, 从而调节基因表达, 表明它们具有确定的生物学功能^[21-22]. lncRNA 还表现出亚细胞或组织的特异精确定位, 于特定的发育背景下表达, 于特定的发育分化时间内表达, 这也都表明 lncRNA 具有特定的生物学功能. 尽管这些大量新发现的 lncRNA 需要在实验中得到检验和确认其功能, 但根据目前已有的数据资料, 人们可以初步归纳一些作用模式: lncRNA 通过染色质修饰, 转录和转录后水平调节来影响基因的表达^[20]; lncRNA 通过不同模式发挥多种分子功能, 如调节转录模式, 调节蛋白质活力, 具有结构和组织功能, 改变 RNA 加工方式和作为一些小 RNA 的前体^[3].

2 MicroRNA 在神经退行性疾病中的作用

目前绝大部分关于 microRNA 与人类疾病的数据来自癌症相关的研究^[34-35]. 与癌症研究相比, 神经退行性疾病研究不容易从同一个病人那里同时取得疾病和健康组织. 在过去的几年里人们在探索 microRNA 在神经退行性疾病方面的作用只积累了一些有限的的数据. 尽管如此, 这些研究也为人们窥探 microRNA 在神经退行性等神经疾病方面的功能机制提供了契机.

2.1 阿尔茨海默病

作为老年性痴呆的主要类型, AD 是一种以认

知功能下降为特征的神经退行性疾病, 病理上表现为海马和脑皮层神经元退行性病变, 细胞内神经原纤维缠结和细胞外以 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -peptide, A β) 为核心的淀粉样老年斑沉淀. 通过对胎儿、成年人和 AD 患者海马组织内多种 microRNA 的表达水平进行检测和分析后, Lukiw 等^[36]首次报道了与年龄匹配的正常对照相比 AD 患者海马内特异性 microRNA 的丰度有差异: miR-9、miR-125b 和 miR-128 三种 microRNA 的表达含量显著性上调; miR-124a 表达下降, 但没有达到统计显著性. 与年龄匹配的正常对照相比后, 最近 Lukiw 小组又发现, 在死后短间隔时间内 AD 患者颞叶新皮质中的 miRNA-9, miRNA-125b 和 miRNA-146a 的表达丰度显著性上调, 而在 ALS、PD 或精神分裂症患者相同脑组织内并没有观察到同样的现象^[37]. 海马和颞叶新皮质内由神经元、胶质细胞和血管等多种细胞类型组成, 因此对以上的研究结果的进一步解释需要谨慎对待, 尽管如此, 这些 microRNA 只在 AD 受累的特定脑组织内表达上调, 强烈表明它们参与了 AD 发病进程的病理通路^[36-37].

最近, Boissonneault 等^[38]在 AD 小鼠模型中的研究表明, miR-298 和 miR-328 能识别淀粉样前体蛋白 β 位分解酶 1 (BACE1) mRNA 3' UTR 上的特异性结合位点, 从而调节 BACE1 的表达. 其中 BACE1 是 AD 病理通路中的一个关键酶, 是 A β 生成的限速酶, 其酶切位点位于 A β N 端第一个氨基酸, 作用于 APP 后产生 β -APP 和 C99 肽, C99 肽再经 γ 分泌酶作用产生不溶性 A β . A β 沉淀聚积构成老年斑的核心成分, 而老年斑是 AD 主要的病理特征之一. 早在 2007 年 Wang 等^[39]首次报道了一个 microRNA 能调节 BACE1 的表达, 从而影响淀粉样蛋白 (A β) 生成. 综合原位杂交、BACE1 mRNA 3' UTR 结合位点预测和生化证实等多种分析结果, Wang 等^[39]的研究显示在不同脑组织中 miR-107 的表达水平随 AD 患病严重程度的加深普遍显著性下调. 同时他们也发现, 随 AD 病情的发展, miR-107 的表达水平在下降, 但 BACE1 mRNA 水平升高. 在针对散发性 AD 的一项研究中, 除了观察到在体外实验中 miR-29a, miR-29b-1 和 miR-9 能调节 BACE1 的表达以外, Hebert 等^[40]还发现, 在 AD 患者前颞叶皮层和小脑内 miR-29a 和 miR-29b-1 的表达普遍显著性地下调, 而 BACE1 非正常上升. 最近, Shioya 等^[41]的研究

也证实 miR-29a 在 AD 患者的额叶皮质中显著性下调. 与 Wang 等结果不同的是, Hebert 等的结果显示在 AD 患者脑组织中 BACE1 mRNA 水平维持不变, 他们认为这是由于 microRNA 是在后转录阶段参与调节 mRNA 表达的缘故. 与 Lukiw 等研究中的 miR-9 表达上调相比, Hebert 等^[40]的结果还显示尽管没有达到统计学显著性, 在高 BACE1 表达的 AD 患者中 miR-9 表达下调, 他们认为这是一些 microRNA 在各组织中存在表达差异的体现. 最近 Hebert 等^[42]又报道, 属于 miR-20a 家族的三个 microRNA (miR-20a, miR-17-5p 和 miR-106b) 能调节 APP 蛋白的表达, 同时他们发现, 尽管没有与 APP 表达水平建立相关关系, 与对照相比 AD 患者脑内 miR-106b 表达水平显著性下调. 在针对额颞叶痴呆所作的一项遗传关联研究中, Rademakers 等^[43]报道一个位于 miR-659 与 GRN 基因 3' UTR 结合位点的 SNP rs5848 能显著性增加携带者患病风险. 但是在采用 358 个 AD 和 462 个健康对照样本针对 AD 所作的关联研究中, Bettens 等^[44]发现 APP 和 BACE1 基因 3' UTR 区遗传变异以及 miR-29 基因家族变异位点都没有显示与 AD 有显著性关联.

2.2 帕金森病

PD 是继 AD 后的第二大常见的与年龄相关的神经退行性疾病, 目前使全球大约 600 万人受累. 当中脑黑质纹状体多巴胺能神经元 (dopaminergic neurons, DN) 逐渐丧失功能并积累到一定程度才开始发病, 表现为运动障碍甚至发展成痴呆, 其病因目前仍不清楚^[45]. 当在体外干细胞实验中观察到 microRNA 对中脑 DN 最终分化和存活有重要作用后, Kim 等^[46]通过对其所创建在分裂期后的中脑特异缺乏 Dicer 小鼠的行为观察分析, 再次确认了 microRNA 的重要作用, 随后对病例 ($n=3$) 和对照 ($n=5$) 中脑 microRNA 表达水平进行比较后发现: miR-133b 在对照中脑 DN 中特异性表达, 但在 AD 中脑组织缺失. 紧接着的小鼠体内实验和结合位点预测使作者提出并随后证实 miR-133b 与中脑 DN 内的一个转录因子 (Pitx3) 之间存在一个负反馈调控回路, 即 Pitx3 激活中脑 DN 内基因表达, 并特异性诱导 miR-133b 转录, 反过来 miR-133b 又在后转录水平抑制 Pitx3 的表达, 从而有利于增强中脑 DN 在动态工作时的健壮性、稳定性和对变化的快速反应^[46]. 鉴于病例和对照样本过小, Kim 等的研究中 microRNA 差异表达的结果还需进一步确认; 同时鉴于 PD 发病机制的复杂性, Kim 等结果的适

用程度还需考察;与 PD 有关的 microRNA 和蛋白质所处染色体区域的多态位点需要在遗传关联研究中考察,特别是编码蛋白基因的 3'UTR 的多态需要筛查^[47]。Wang 等以前发现成纤维细胞生长因子 20 (fibroblast growth factor20, FGF20)基因中的一个 SNP rs1989754 是 PD 的易感位点。最近在一个大样本中再次进行遗传关联分析,Wang 等^[48]发现 FGF20 基因 3' UTR 上的多态 rs12720208 与 PD 统计关联最强,并且刚好位于 miR-433 与 FGF20 mRNA 的绑定位点上。随后体内和体外实验显示,rs12720208 的危险等位基因 T 干扰了 miR-433 绑定,继而更多的 FGF20 蛋白被翻译,而这又与 α -synuclein 表达上调相关,其中前人的研究表明 α -synuclein 的过表达和突变都能致 PD 发生。

2.3 亨廷顿氏症

HD 是由于 CAG 三核苷酸重复序列过度扩展导致非正常亨廷顿蛋白(Htt)的产生,从而造成纹状体和皮质神经细胞的进行性死亡,伴随表现出舞蹈症和痴呆的一种恶性常染色体显性神经退行性疾病^[49]。HD 是目前已知的由于位于编码区的 CAG 重复序列编码多聚谷氨酰胺(PolyQ)而导致的 9 种 PolyQ 疾病之一^[50]。Bilen 等^[51]在果蝇实验中证实,通过干扰 dicer 的生成使 microRNA ban 表达下调,继而能增强 polyQ 和 tau 蛋白神经毒性损害,表明 microRNA 在神经退行性病变中发挥着重要的神经保护功能。在另一项 polyQ 疾病研究中, Lee 等^[52]发现, miR-19、miR-101 和 miR-130 共同调节 ATXN1 表达水平,从而可能参与调控脊髓小脑共济失调 1 型(SCA1)病理产生。以前的研究显示,在健康个体 Htt 与转录抑制因子 REST 结合将后者扣压在神经元的细胞质内,变异的 Htt 则阻碍了抑制,造成 REST 的非正常高表达和细胞核内错误积聚,而 REST 能和人及小鼠基因组上 1 300 多个位点相互作用,其中很多靶位点基因所编码的蛋白质对神经元的功能、存活和分化有重要的调节功能。Conaco 等^[53]发现 REST 能调节包括脑特异性的 miR-124a 的一个 microRNA 基因家族的表达。因此 Johnson 等^[54]先将 REST 与人基因组绑定位点和数据库(即现在 miRBase 数据库的早期版本)中 microRNA 非编基因在基因组的位置进行比对,找出了 REST 的靶位置 microRNA。然后在小鼠和人的 HD 样本和对照中将 microRNA 和其靶 mRNA 的表达水平进行对比,Johnson 等发现:在 HD 小鼠中 miR-124a 表达下调,而其靶 mRNA 表达上

调;在 HD 患者脑皮层中 miR-132 表达下调,而其靶 mRNA(p250GAP mRNA)表达上调。这表明不仅 REST 可以直接抑制基因表达,而且也可以通过抑制 microRNA 基因的表达,从而间接影响 microRNA 靶基因的表达,因此,结合 miR-132 参与了神经突起生长通路,综合考虑认为 microRNA 是通过网络调控的方式参与 HD 病理进程的^[54]。类似的,将预测的 REST 靶位置 microRNA 在 HD 病例和对照脑皮层中的表达量进行比较后, Packer 等^[55]发现, miR-9 和 miR-9* 在 HD 患者中最为显著性下调,进一步分析后发现编码 REST 和其共抑制子 CoREST 基因的 3' UTR 分别存在 miR-9 和 miR-9* 的 microRNA 识别元件,表明 miR-9 和 miR-9* 与 REST 和 CoREST 组成双负反馈调控回路。为了深入了解 Htt 的功能, Savas 等^[56]通过生物化学的方法发现, Ago2 与 Htt 共纯化,并且它们共同定位于 P 体,还发现 Htt 被基因抑制后能破坏 si/miRNA 介导的基因沉默, PolyQ 扩展突变 Htt 能干扰 P 体的形成和维持以及 siRNA 介导的翻译抑制。他们的研究表明,正常 Htt 是 P 体的组成成分,作为 Ago2 的辅助因子在转录后抑制层次上发挥功能作用,HD 病理病程中转录失调部分归因于 Htt 的突变。

3 lncRNA 在神经退行性疾病中的作用

到目前为止,尽管人们对 lncRNA 的认识还不够全面和深入,但是人们发现 lncRNA 与一些复杂疾病有关^[8,57-58]。早在 20 世纪 90 年代 H19(~2.3 kb)就被发现与癌症有关^[59-60],它是第一个被发现与癌症相关的 RNA,也是第一个被发现的作为印痕基因的非编码转录本产物,它既有抑癌的作用又起促癌生成的作用^[28-29]。人们陆续发现与冠心病相关的 lncRNA(ANRIL^[61]),还发现其他一些与癌症有关的 lncRNA(如 PCGEM1^[62], MEG3^[63], p15AS^[64]和 HOTAIR^[65]等),甚至发现一些 lncRNA(如 PCA3^[66], MALAT1^[67])还是一些癌症特异性生物标记物。

人们也发现一些 ncRNA 与神经退行性疾病相关。BC1 (150nt)和 BC200 (200nt)被确认为分别在小鼠和人神经系统中表达的似 mRNA ncRNA。除了 BC1/BC200 的表达在各种癌症中误调节以外,人们还发现,如变异等一些原因造成的 BC1/BC200-FMRP 绑定功能障碍会导致树突触突后特异 mRNA 翻译抑制的丧失,从而导致脆性 X 综合征,BC1 敲除的小鼠与对照相比表现出行为改变和低

存活率^[68-69]。除此之外,一些研究还探讨了 BC200 在 AD 中的表达水平和作用。通过在一个小样本里实验,早在 1993 年 Lukiw 等^[70]发现 BC200 在正常和非 AD 痴呆的受累新皮质里都表达,但是在 AD 患者脑组织 BC200 表达下降达 70%。与之相反,最近 Mus 等^[71]报道,在正常老年人中随年龄的增大 BC200 在新皮质组织表达下降,但是与相似年龄的正常老年人相比在 AD 患者特别是其受累脑组织中 BC200 的表达显著性上调,并且病患的严重程度与 BC200 的表达水平成正相关。同时他们发现,在 AD 病程的高级阶段,BC200 的亚细胞定位也发生了变化。Mus 等认为,这是由于在 AD 退行性病变中会产生树突发芽和重塑,则伴随此过程就会启动一种应激-补偿机制;他们也认为 BC200 的非正常定位和分布可能是导致病程及其现象的原因。至于究竟 BC200 在 AD 患者脑组织的过表达是 AD 发病的原因还是 AD 病程中伴随的补偿反应需要进一步检验和确认^[72]。

最近 Faghihi 等^[73]发现,β 分泌酶(β-secretase 或 BACE1)的一保守的自然反义 lncRNA (BACE1AS, ~2 kb) 能通过一种前馈机制加速 AD 的发生,他们还表明 BACE1AS 还可以作为 AD 的生物诊断标记及 AD 治疗的潜在靶点。Faghihi 等^[73]研究了 BACE1AS 在人脑组织样本和 AD 小鼠模型中的表达和影响。他们报道,在各种细胞应激的诱导下,如双氧水、高糖和 Aβ 1~42 等, BACE1AS 的表达上调,通过增加 BACE1 mRNA 的稳定性也造成了 BACE1 蛋白表达的上调,继而造成更多 Aβ 的生成,反过来又造成 BACE1AS 的表达上调^[73]。以往的研究表明 BACE1 缺失也会造成很多生理缺陷,如记忆缺失,情感缺陷和外周神经髓鞘缺损。因此 Faghihi 等研究表明 lncRNA 在担负着调节基因于一很窄小范围内精确表达发挥着至关重要的作用。

4 讨论与展望

自 1958 年克里克提出所谓的“中心法则”以来,人们普遍接受并认为遗传信息一般按“由 DNA 到 RNA 到蛋白质”这样的标准流程进行传递,即总体来说蛋白质组在生命体中是起作用的主体, RNA 只起中间过渡的作用。尽管编码蛋白前 mRNA 的可变剪接和蛋白质的翻译后修饰机制能部分说明蛋白质组的多样性,但仍不能很好地解释基因组越复杂但编码蛋白占整个基因组的比率越小

的现象。各类 ncRNA 的大量发现,使人们逐渐认识到基因组存在人类知之甚少的“暗物质”^[74], RNA 不仅仅只承担遗传信息中间载体的辅助性角色,而是更多地承担了各种调控功能^[75]。ncRNA 在发育和基因表达中发挥的复杂精确的调控功能极大地解释了基因组复杂性之难题,同时也为人们从基因表达调控网络的维度来认识生命体的复杂性开启新的天地。尽管人们已经了解了如 microRNA, lncRNA 等一些 ncRNA 生物生成机制和调控通路,甚至在一些人类复杂疾病中的功能,但是这都只是冰山一角:一些新的 ncRNA 还在陆续地被发现(如 esiRNA^[76], tiRNA^[77], qiRNA^[78], lincRNA^[21-22]), 各类 ncRNA 的相互作用机制逐渐被阐明^[79]。鉴于目前还仍处在数据的初步积累阶段,对 ncRNA 介导的基因表达调控网络及其具体的功能机制人们还知之甚少:如它们是通过什么通路来应对环境的刺激和细胞内的信号,从而来精确调节基因表达;是什么原因导致其精确调控的失衡,从而导致由生理转化到病理的;全局 ncRNA 调控网络到底是什么样,用什么特征参量来进行描述等。

鉴于高通量技术大量的涌现和成熟,以及大规模数据管理和分析方法的逐步完善,过去的几年中致力于复杂疾病遗传定位的全基因组关联(GWA)研究经历了一波高速发展的浪潮^[80-82]。人们在不知道基因背景等先验性知识的情况下,采用数据驱动的方式运用 GWA 来对许多常见人类复杂疾病进行研究,得到了一系列的重要成果(<http://www.genome.gov/gwastudies/> 截止 2010 年 5 月 3 日,共有 549 项研究发表,对一些神经退行性疾病进行的 WGA 研究成果分类表也可见 Alzforum)。但同时面临着一些关联结果难以解释的困境,如一些关联位点并不是无义突变或不处在启动子等原来认为重要的关键区域,而处在内含子或基因间区域,这可能部分由于变异造成包括 microRNA 和 lncRNA 的一些 ncRNA 功能失调而得到解释^[83-84]。因此需要将大规模的 GWA 研究与微观的 ncRNA 功能研究联接起来,同时结合其他各层次的信息在网络水平进行整合,这样才能尽快地找到复杂疾病的病因。同时包括人脑库在内的各种样本资源积累建设也要相应地建立起来,以便为研究提供遗传和脑组织资源保障^[85]。

总之,随着对 microRNA 和 lncRNA 研究的推进,以及它们与一些神经退行性疾病关系的进一步阐明,将使人们前所未有地了解它们在生理病理情

况下的功能通路及调控网络的动态变化,从而有助于人们根据它们在神经退行性疾病中的作用机制来精确诊断预防以及个性化药物设计和治疗.

参 考 文 献

- [1] Lander E S, Schork N J. Genetic dissection of complex traits. *Science*, 1994, **265**(5181): 2037-2048
- [2] Birney E, Stamatoyannopoulos J A, Dutta A, *et al.* Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*, 2007, **447**(7146): 799-816
- [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] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004, **431**(7011): 931-945
- [5] Clamp M, Fry B, Kamal M, *et al.* Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(49): 19428-19433
- [6] Pruitt K D, Harrow J, Harte R A, *et al.* The consensus coding sequence (CCDS) project: Identifying a common protein-coding gene set for the human and mouse genomes. *Genome Res*, 2009, **19**(7): 1316-1323
- [7] Qu L H. RNomics: The new frontier in the post-genomic era. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(3): 193-194
- [8] Prasanth K V, Spector D L. Eukaryotic regulatory RNAs: an answer to the 'genome complexity' conundrum. *Genes Dev*, 2007, **21**(1): 11-42
- [9] Taft R J, Pheasant M, Mattick J S. The relationship between non-protein-coding DNA and eukaryotic complexity. *Bioessays*, 2007, **29**(3): 288-299
- [10] Mattick J S. The genetic signatures of noncoding RNAs. *PLoS Genet*, 2009, **5**(4): e1000459
- [11] Griffiths-Jones S, Saini H K, van Dongen S, *et al.* miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res*, 2008, **36** (Database issue): D154-158
- [12] Jiang Q, Wang Y, Hao Y, *et al.* miR2Disease: a manually curated database for microRNA deregulation in human disease. *Nucleic Acids Res*, 2009, **37**(Database issue): D98-104
- [13] Russo G, Giordano A. miRNAs: From biogenesis to networks. //Nikolsky Y, Bryant J. *Methods in Molecular Biology*: 563. Totowa NJ: Humana Press Inc., 2009. 303-352
- [14] Vasudevan S, Tong Y, Steitz J A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 2007, **318**(5858): 1931-1934
- [15] Lewis B P, Burge C B, Bartel D P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 2005, **120**(1): 15-20
- [16] Hebert S S, De Strooper B. Alterations of the microRNA network cause neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*, 2009, **32** (4): 199-206
- [17] Sotiropoulou G, Pampalakis G, Lianidou E, *et al.* Emerging roles of microRNAs as molecular switches in the integrated circuit of the cancer cell. *RNA*, 2009, **15**(8): 1443-1461
- [18] Bao L, Zhou M, Wu L, *et al.* PolymiRTS Database: linking polymorphisms in microRNA target sites with complex traits. *Nucleic Acids Res*, 2007, **35**(Database issue): D51-54
- [19] Lu M, Zhang Q, Deng M, *et al.* An analysis of human microRNA and disease associations. *PLoS One*, 2008, **3**(10): e3420
- [20] Mercer T R, Dinger M E, Mattick J S. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet*, 2009, **10**(3): 155-159
- [21] Guttman M, Amit I, Garber M, *et al.* Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature*, 2009, **458**(7235): 223-227
- [22] 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
- [23] Dinger M E, Pang K C, Mercer T R, *et al.* NRED: a database of long noncoding RNA expression. *Nucleic Acids Res*, 2009, **37**(Database issue): D122-126
- [24] Ponting C P, Oliver P L, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 2009, **136**(4): 629-641
- [25] 黄守均, 朱大海. 非编码 RNA 与动物发育. *中国科学 C 辑: 生命科学*, 2009, **39**(1) 21-30
Huang S J, Zhu D H. *Sci China C Life Sci*, 2009, **39**(1) 21-30
- [26] Lee J T, Davidow L S, Warshawsky D. Tsix, a gene antisense to Xist at the X-inactivation centre. *Nat Genet*, 1999, **21**(4): 400-404
- [27] Kalantry S, Purushothaman S, Bowen R B, *et al.* Evidence of Xist RNA-independent initiation of mouse imprinted X-chromosome inactivation. *Nature*, 2009, **460**(7255): 647-651
- [28] Matouk I J, DeGroot N, Mezan S, *et al.* The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth. *PLoS One*, 2007, **2**(9): e845
- [29] Yoshimizu T, Miroglio A, Ripoché M A, *et al.* The H19 locus acts *in vivo* as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(34): 12417-12422
- [30] Sotomaru Y, Katsuzawa Y, Hatada I, *et al.* Unregulated expression of the imprinted genes H19 and Igf2r in mouse uniparental fetuses. *J Biol Chem*, 2002, **277**(14): 12474-12478
- [31] Redrup L, Branco M R, Perdeaux E R, *et al.* The long noncoding RNA Kcnq1ot1 organises a lineage-specific nuclear domain for epigenetic gene silencing. *Development*, 2009, **136**(4): 525-530
- [32] 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
- [33] Ponjavic J, Ponting C P, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. *Genome Res*, 2007, **17**(5): 556-565
- [34] Croce C M. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*, 2008, **358**(5): 502-511
- [35] Esquela-Kerscher A, Slack F J. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(4): 259-269
- [36] Lukiw W J. Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroreport* 2007, **18**(3): 297-300

- [37] Sethi P, Lukiw W J. Micro-RNA abundance and stability in human brain: specific alterations in Alzheimer's disease temporal lobe neocortex. *Neurosci Lett*, 2009, **459**(2): 100–104
- [38] Boissonneault V, Plante I, Rivest S, *et al.* MicroRNA-298 and microRNA-328 regulate expression of mouse beta-amyloid precursor protein-converting enzyme 1. *J Biol Chem*, 2009, **284**(4): 1971–1981
- [39] Wang W X, Rajeev B W, Stromberg A J, *et al.* The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *J Neurosci*, 2008, **28**(5): 1213–1223
- [40] Hebert S S, Horre K, Nicolai L, *et al.* Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(17): 6415–6420
- [41] Shioya M, Obayashi S, Tabunoki H, *et al.* Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neuron navigator-3. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2010, **36**(4): 320–330
- [42] Hebert S S, Horre K, Nicolai L, *et al.* MicroRNA regulation of Alzheimer's Amyloid precursor protein expression. *Neurobiol Dis*, 2009, **33**(3): 422–428
- [43] Rademakers R, Eriksen J L, Baker M, *et al.* Common variation in the miR-659 binding-site of GRN is a major risk factor for TDP43-positive frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet*, 2008, **17**(23): 3631–3642
- [44] Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, *et al.* APP and BACE1 miRNA genetic variability has no major role in risk for Alzheimer disease. *Hum Mutat*, 2009, **30**(8): 1207–1213
- [45] Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*, 2009, **18**(R1): R48–59
- [46] Kim J, Inoue K, Ishii J, *et al.* A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science*, 2007, **317**(5842): 1220–1224
- [47] Hebert S S, De Strooper B. Molecular biology. miRNAs in neurodegeneration. *Science*, 2007, **317**(5842): 1179–1180
- [48] Wang G, van der Walt J M, Mayhew G, *et al.* Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for Parkinson disease by overexpression of alpha-synuclein. *Am J Hum Genet*, 2008, **82**(2): 283–289
- [49] Gil J M, Rego A C. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci*, 2008, **27**(11): 2803–2820
- [50] Ross C A. Polyglutamine pathogenesis: emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron*, 2002, **35**(5): 819–822
- [51] Bilén J, Liu N, Burnett B G, *et al.* MicroRNA pathways modulate polyglutamine-induced neurodegeneration. *Mol Cell*, 2006, **24**(1): 157–163
- [52] Lee Y, Samaco R C, Gatchel J R, *et al.* miR-19, miR-101 and miR-130 co-regulate ATXN1 levels to potentially modulate SCA1 pathogenesis. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(10): 1137–1139
- [53] Conaco C, Otto S, Han J J, *et al.* Reciprocal actions of REST and a microRNA promote neuronal identity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(7): 2422–2427
- [54] Johnson R, Zuccato C, Belyaev N D, *et al.* A microRNA-based gene dysregulation pathway in Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 2008, **29**(3): 438–445
- [55] Packer A N, Xing Y, Harper S Q, *et al.* The bifunctional microRNA miR-9/miR-9* regulates REST and CoREST and is downregulated in Huntington's disease. *J Neurosci*, 2008, **28**(53): 14341–14346
- [56] Savas J N, Makusky A, Ottosen S, *et al.* Huntington's disease protein contributes to RNA-mediated gene silencing through association with Argonaute and P bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(31): 10820–10825
- [57] Costa F F. Non-coding RNAs: new players in eukaryotic biology. *Gene*, 2005, **357**(2): 83–94
- [58] Szymanski M, Barciszewska M Z, Erdmann V A, *et al.* A new frontier for molecular medicine: noncoding RNAs. *Biochim Biophys Acta*, 2005, **1756**(1): 65–75
- [59] Hao Y, Crenshaw T, Moulton T, *et al.* Tumour-suppressor activity of H19 RNA. *Nature*, 1993, **365**(6448): 764–767
- [60] Brannan C I, Dees E C, Ingram R S, *et al.* The product of the H19 gene may function as an RNA. *Mol Cell Biol*, 1990, **10**(1): 28–36
- [61] Broadbent H M, Peden J F, Lorkowski S, *et al.* Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet*, 2008, **17**(6): 806–814
- [62] Srikantan V, Zou Z, Petrovics G, *et al.* PCGEM1, a prostate-specific gene, is overexpressed in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(22): 12216–12221
- [63] Zhou Y, Zhong Y, Wang Y, *et al.* Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA. *J Biol Chem*, 2007, **282**(34): 24731–24742
- [64] 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
- [65] Gupta R A, Shah N, Wang K C, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, **464**(7291): 1071–1076
- [66] de Kok J B, Verhaegh G W, Roelofs R W, *et al.* DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res*, 2002, **62**(9): 2695–2698
- [67] Lin R, Maeda S, Liu C, *et al.* A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene*, 2007, **26**(6): 851–858
- [68] Szell M, Bata-Csorgo Z, Kemeny L. The enigmatic world of mRNA-like ncRNAs: their role in human evolution and in human diseases. *Semin Cancer Biol*, 2008, **18**(2): 141–148
- [69] Xie W, Ted Brown W, Denman R B. Translational regulation by non-protein-coding RNAs: different targets, common themes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, **373**(4): 462–466
- [70] Lukiw W J, Handley P, Wong L, *et al.* BC200 RNA in normal human neocortex, non-Alzheimer dementia (NAD), and senile dementia of the Alzheimer type (AD). *Neurochem Res*, 1992,

- 17(6): 591-597
- [71] Mus E, Hof P R, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104** (25): 10679-10684
- [72] Dieci G, Fiorino G, Castelnovo M, *et al.* The expanding RNA polymerase III transcriptome. *Trends Genet*, 2007, **23**(12): 614-622
- [73] Faghihi M A, Modarresi F, Khalil A M, *et al.* Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase. *Nat Med*, 2008, **14**(7): 723-730
- [74] Johnson J M, Edwards S, Shoemaker D, *et al.* Dark matter in the genome: evidence of widespread transcription detected by microarray tiling experiments. *Trends Genet*, 2005, **21**(2): 93-102
- [75] Nelson P T, Keller J N. RNA in brain disease: no longer just "the messenger in the middle". *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, **66**(6): 461-468
- [76] Nilsen T W. Endo-siRNAs: yet another layer of complexity in RNA silencing. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, **15**(6): 546-548
- [77] Taft R J, Glazov E A, Cloonan N, *et al.* Tiny RNAs associated with transcription start sites in animals. *Nat Genet*, 2009, **41** (5): 572-578
- [78] Lee H C, Chang S S, Choudhary S, *et al.* qiRNA is a new type of small interfering RNA induced by DNA damage. *Nature*, 2009, **459**(7244): 274-277
- [79] Wang J, Liu X, Wu H, *et al.* CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer [J/OL]. *Nucleic Acids Res* 2010-04-27. <http://nar.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/gkq285v1>
- [80] Farrall M, Morris A P. Gearing up for genome-wide gene-association studies. *Hum Mol Genet*, 2005, **14**(2): R157-162
- [81] 黄文涛, 戴甲培, 陈润生. 复杂疾病全基因组关联研究: 进展, 问题和未来. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2009, **28**(3): 47-57
Huang W T, Dai J P, Chen R S. *J South-Central University for Nationalities(Nat. Sci. Edition)*, 2009, **28**(3): 47-57
- [82] Visscher P M, Montgomery G W. Genome-wide association studies and human disease: from trickle to flood. *JAMA*, 2009, **302**(18): 2028-2029
- [83] Sethupathy P, Collins F S. MicroRNA target site polymorphisms and human disease. *Trends Genet*, 2008, **24**(10): 489-497
- [84] Meola N, Gennarino V A, Banfi S. microRNAs and genetic diseases. *Pathogenetics*, 2009, **2**(1): 7
- [85] Kretzschmar H. Brain banking: opportunities, challenges and meaning for the future. *Nat Rev Neurosci*, 2009, **10**(1): 70-78

MicroRNA and lncRNA in Neurodegenerative Diseases*

HUANG Wen-Tao^{1,2}, GUO Xiang-Qian³, DAI Jia-Pei^{1,2}, CHEN Run-Sheng^{3**}

⁽¹⁾ College of Electronics and Information Engineering, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China;

⁽²⁾ Wuhan Institute for Neuroscience and Neuroengineering, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China;

⁽³⁾ Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract With the development of social production, the progress of human civilization, and the growing aging population, neurodegenerative diseases are a global epidemic, a serious hazard to human health. Despite more comprehensive and in-depth understanding has been gained due to the long-term study of neurodegenerative diseases, its pathogenesis behind remains a mystery. It is estimated that about 98% of the transcriptional output of human genomes is RNA that does not encode protein, so called non-coding RNA (ncRNA), which has hidden activities in life and has a broad diversity of biological functions. MicroRNA is a class of small ncRNA, which has been intensively studied; long noncoding RNA (lncRNA) has recently received much attention, with a number of accumulated research results. The role of microRNAs and lncRNAs in the pathophysiological mechanism in several neurodegenerative diseases was reviewed.

Key words neurodegenerative diseases, microRNA, long non-coding RNA

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00104

*This work was supported by grants from The Natural Science Foundation of Central-South University for Nationalities (YZZ09004) and The Major Laboratory Research Fund in Neuroscience and Neural Engineering of Central-South University for Nationalities (XJS09001).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64888543, E-mail: crs@sun5.ibp.ac.cn

Received: March 9, 2010 Accepted: May 6, 2010