

DOI: 10.13376/j.cblls/2022063

文章编号: 1004-0374(2022)05-0543-11

长链非编码RNA在mRNA加工过程中的作用

张 静^{1,2}, 金 倩^{2,3}, 曹鹏博², 周钢桥^{1,2*}

(1 河北大学生命科学学院, 保定 071002; 2 军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所, 国家蛋白质科学中心(北京), 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 100850; 3 徐州医科大学肿瘤研究所, 徐州 221002)

摘 要: 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA 分子, 几乎不具备蛋白质编码能力, 常以 RNA 形式直接行使功能。已有研究表明, lncRNA 参与调控细胞的分化、发育、衰老及疾病的发生和发展等多种生物学过程。lncRNA 可以与 DNA、RNA 和蛋白质分子等发生相互作用, 进而在表观遗传、转录、转录后修饰、翻译及翻译后修饰等多个水平行使功能。其中, 一些 lncRNA 已被证明参与介导 mRNA 的加工过程, 从而在转录后水平调控 mRNA 分子的命运。lncRNA 通过影响 mRNA 的可变剪接、多聚腺苷酸化、修饰、亚细胞定位、稳定性及翻译等过程, 从而调控 mRNA 的表达或功能。该文通过综述相关研究进展, 旨在为发现更多 lncRNA 的潜在功能提供借鉴。

关键词: 长链非编码 RNA; mRNA 加工; 转录后调控

中图分类号: Q522

文献标志码: A

The roles of long noncoding RNAs in mRNA processing

ZHANG Jing^{1,2}, JIN Qian^{2,3}, CAO Peng-Bo², ZHOU Gang-Qiao^{1,2*}

(1 School of Life Sciences, Hebei University, Baoding 071002, China; 2 State Key Lab of Proteomics, National Center for Protein Sciences at Beijing, Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China; 3 Cancer Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China)

Abstract: Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a class of RNAs with length greater than 200 nucleotides, which lack coding potential and functions in the form of RNAs. LncRNAs have been proved to play important roles in multiple biological processes, including cell differentiation, development, senescence, and the occurrence and progression of diseases. Accumulating studies have revealed that lncRNAs are able to interact with DNAs, RNAs, and/or proteins, and exert their functions at multi-layers, including epigenetic, transcriptional, post-transcriptional, translational and post-translational modulations. Among them, several lncRNAs have been demonstrated to involve in the post-transcriptional regulation of mRNA processing. In this review, we mainly summarize the action mechanisms of lncRNAs in regulation of mRNA processing, such as alternative splicing, polyadenylation, modification, subcellular localization, stability and translation, in order to provide references for the discovery of more potential functions of lncRNAs.

Key words: long noncoding RNAs; mRNA processing; post-transcriptional regulation

在过去很长一段时期内,非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA)曾被误认为是RNA聚合酶II转录的副产物,不具有重要的生物学功能^[1]。当2001年人类全基因组序列被公布时,人们才发现只有大约3%的基因组区域具有编码蛋白质的能力,其余为非编码区域,其中有相当一部分区域可以转录成各种类型的ncRNA^[2-3]。其中,长链非编码RNA(long

noncoding RNA, lncRNA)是一类长度大于200个核苷酸的ncRNA分子。绝大多数lncRNA具有与信

收稿日期: 2021-11-26; 修回日期: 2021-12-25

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFA0504301); 国家自然科学基金重大研究计划重点项目(91440206)

*通信作者: E-mail: zhougq114@126.com

使 RNA (messenger RNA, mRNA) 相似的结构, 存在多个可变剪接体, 并且已有一些工作揭示了 lncRNA 在剪接异构体水平发挥特异性调控作用^[4-8]。近年来, 随着研究的不断深入, 越来越多的 lncRNA 的生物学功能被揭示。许多 lncRNA 已被证明可以在转录后水平调控 mRNA 的加工过程, 影响 mRNA 的表达和 (或) 功能, 从而影响众多的细胞生物学过程^[5]。本文系统总结了 lncRNA 调控 mRNA 加工过程的模式及特征, 并讨论了 lncRNA 在这些加工事件中的独特功能和作用机制, 旨在为深入研究 lncRNA 及阐释相关未知生命现象奠定理论基础。

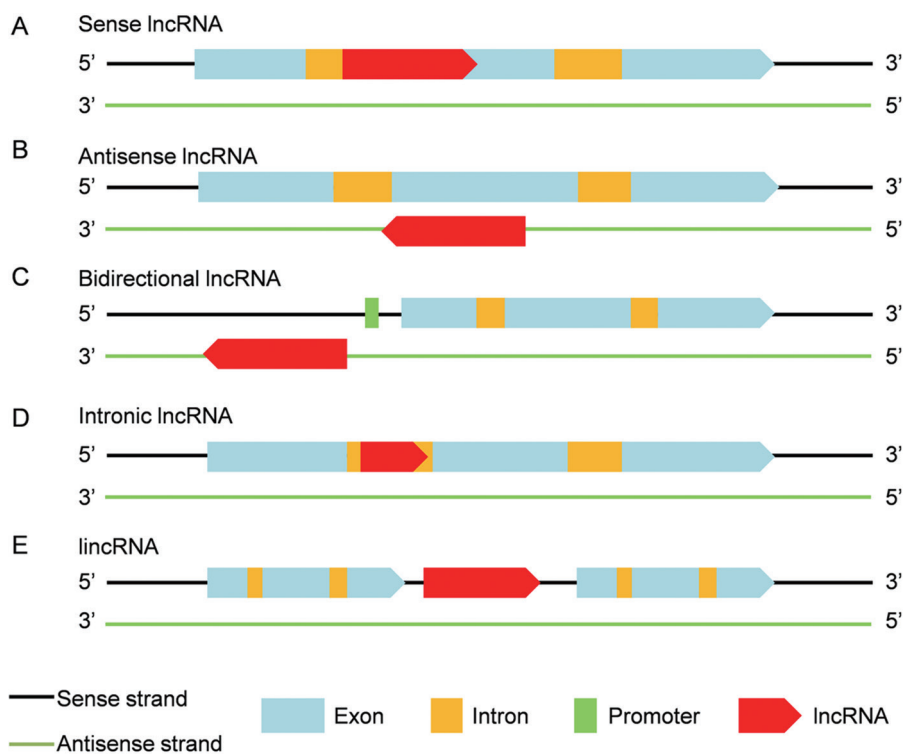
1 lncRNA的基本特征

lncRNA 具有种类多、数量多及作用模式复杂等特点^[5, 9]。根据基因组中 lncRNA 与编码基因的相对位置, 通常将 lncRNA 分为 5 种类型: (1) 正义型 lncRNA (sense lncRNA), 由所处基因的正义链转录产生, 与 mRNA 转录方向一致, 且至少与该正义链的一个外显子的序列相重叠 (图 1A); (2) 反义型 lncRNA (antisense lncRNA), 由所处基因的反义

链转录产生, 且与该基因的 mRNA 序列重叠, 其中包括天然反义转录本 (natural antisense transcript, NAT)(图 1B); (3) 双向型 lncRNA (bidirectional lncRNA), 与所处基因共享启动子, 但转录方向相反 (图 1C); (4) 内含子型 lncRNA (intronic lncRNA), 由所处基因的内含子转录产生 (图 1D); (5) 基因间型 lncRNA (long intergenic noncoding RNA, lincRNA), 由位于蛋白质编码基因之间的间隔序列独立转录产生 (图 1E)^[12-15]。虽然 lncRNA 的基因组序列不如蛋白质编码基因的外显子保守, 但是比内含子保守, 表明 lncRNA 是在适度约束下进化的^[16-17]。此外, lncRNA 的表达模式具有细胞类型、组织类型、发育阶段或疾病状态等时空特异性, 表明它们可能是促进物种特异性和器官复杂性的关键分子, 很可能参与了复杂生物体的进化过程^[18-19]。因此, 研究 lncRNA 的功能及其作用机制不仅有助于解析复杂的生物学过程, 还可能为生物进化研究提供线索。

2 lncRNA发挥生物学功能的作用机制

lncRNA 通常依赖于与其结合的同源 DNA 或 RNA 序列, 或通过折叠成复杂的二级结构与蛋白



A: 正义型lncRNA; B: 反义型lncRNA; C: 双向型lncRNA; D: 内含子型lncRNA; E: 基因间型lncRNA。此图依据参考文献^[10-11]修改绘制。

图1 lncRNA的分类

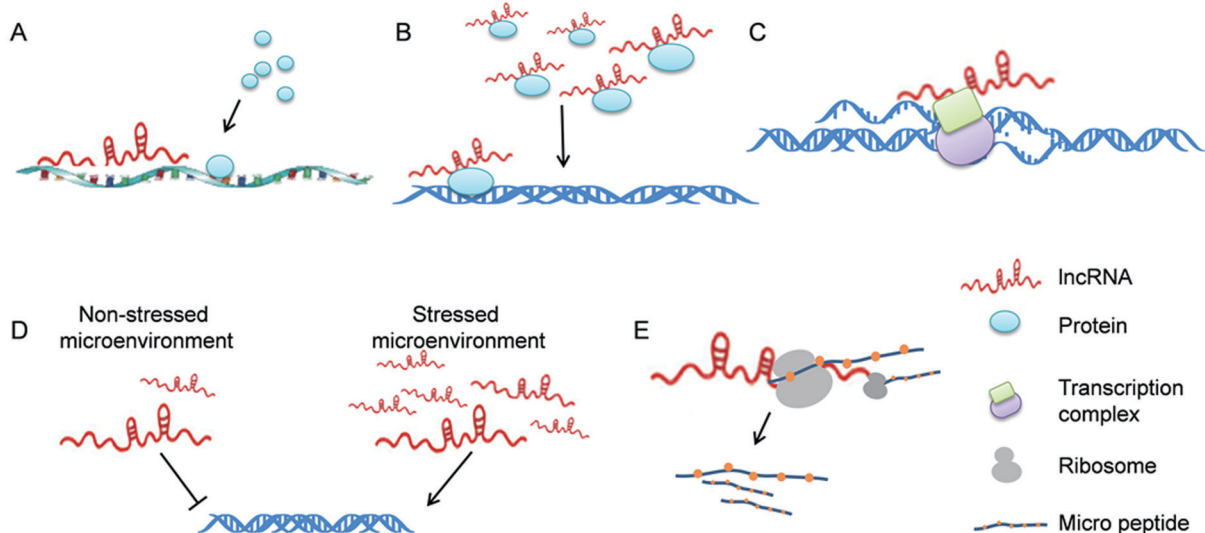
质结合来发挥功能^[20]。由于不同的 lncRNA 在长度、序列特征、亚细胞定位和分子作用方面都有很大的差异, 因此其发挥功能的方式也大不相同, 大致可分为以下 5 种类型。(1) lncRNA 作为分子诱饵, 与其靶基因结合, 并招募或诱导靶蛋白与靶基因结合 (图 2A)。例如, 在结直肠癌组织中表达上调的 lncRNA *SNHG6* 可以靶向 *PKM* mRNA, 诱导 hnRNP A1 特异性结合并剪接 *PKM* mRNA, 增加 *PKM2/PKM1* 的比例, 促进结直肠癌细胞的有氧糖酵解^[21]。(2) lncRNA 作为向导, 靶向结合相关蛋白 (通常是转录调控元件、RNA 聚合酶 II 或其他蛋白), 将其定位到基因组 DNA 的特定部位, 进而调节相关基因的表达 (图 2B)。例如, lncRNA *MeXis* 与转录共激活因子 DDX17 相互作用, 引导其定位到胆固醇外排关键基因 *ABCA1* 的启动子区域, 进而促进 *ABCA1* 的转录及表达^[22-23]。(3) lncRNA 作为分子支架, 与转录调控元件结合形成转录复合物 (图 2C)。例如, lncRNA *HOTAIR* 可作为组蛋白修饰复合物 PRC2 和 LSD1/COREST/REST 的分子支架, 通过形成两种不同的复合物参与表观遗传调控^[24]。(4) lncRNA 作为信号分子, 在不同的环境或应激条件下, 特异性调控靶基因的表达 (图 2D)。例如, *Hser* 是一种在肝细胞特异表达的 lncRNA, 不仅可以利用 C5AR1-Hippo-YAP 通路来抑制肝脏星形细

胞 (hepatic stellate cells, HSC) 的凋亡, 还可通过 Notch 信号途径来抑制 HSC 的上皮细胞间质转化^[25]。(5) lncRNA 通过其编码的蛋白质多肽发挥作用 (图 2E)。例如, 在结直肠癌组织中表达上调的 *LOC90024* 可编码含 130 个氨基酸的小蛋白 SRSP。SRSP 与剪接因子 SRSF3 相互作用, 促进 SRSF3 与 *Sp4* 前体 mRNA (pre-mRNA) 结合, 从而诱导 *Sp4* 促癌亚型的表达^[26]。

虽然目前关于 lncRNA 的调控作用已有众多研究, 但还有很多关键问题没有解决。例如, 细胞如何调控成千上万种 lncRNA 的时空特异性表达, lncRNA 如何捕获 RNA 结合蛋白 (RNA-binding protein, RBP) 的结合信号, lncRNA 的三维结构的解析及其与功能的联系等。因此, 对于 lncRNA 调控模式的深入研究是全面阐释生命现象、揭示未知研究领域所必需的。

3 lncRNA调控mRNA的加工过程

多数真核生物 pre-mRNA 需要经过一系列的加工才能成为成熟的 mRNA, 进而被翻译成蛋白质。调控 mRNA 加工过程是 lncRNA 发挥功能的主要途径之一。已有研究表明, 定位于细胞核中的 lncRNA 不仅能与剪接因子相互作用调控 mRNA 的剪接过程, 还能结合并调控核质穿梭 RBP 的转运出核, 进而影响其靶基因的表达。而定位于细胞质中的



A: lncRNA作为分子诱饵, 与其靶基因结合, 并招募或诱导靶蛋白与靶基因结合; B: lncRNA作为向导, 靶向结合相关蛋白(通常是转录调控元件、RNA聚合酶 II 或其他蛋白), 将其定位到基因组DNA的特定部位, 进而调节相关基因的表达; C: lncRNA作为分子支架, 与转录调控元件结合形成转录复合物; D: lncRNA作为信号分子, 在不同的环境或应激条件下, 特异性调控靶基因的表达; E: lncRNA通过其编码的多肽发挥功能。此图依据本文总结的5种lncRNA行使生物学功能的作用机制绘制。

图2 lncRNA发挥功能的方式

lncRNA 多数可通过直接或间接结合靶 mRNA, 从而影响其稳定性或翻译。研究由 lncRNA 参与调控的 mRNA 加工事件在一定程度上丰富了 lncRNA 调控网络。

3.1 lncRNA调控mRNA的可变剪接

3.1.1 lncRNA与剪接因子相互作用协同调控mRNA的可变剪接

可变剪接是一种普遍存在的真核基因表达调控机制。已有多个定位于细胞核的 lncRNA 被证明与剪接因子相互作用, 结合剪接位点, 参与调控 mRNA 的剪接过程。丝氨酸/精氨酸富集 (serine/arginine-rich, SR) 家族蛋白在 RNA 剪接体的组装和可变剪接调控过程中发挥重要作用。在肝癌中上调表达的 lncRNA *MALAT1* 可与 SRSF1 蛋白相互作用, 促进 *S6K1* 的促癌剪接, 激活 mTOR 信号通路, 从而促进癌症进展^[27]。与 *MALAT1* 为同一家族成员的 lncRNA *NEAT1* 与剪接因子 SRp40 相互作用, 参与调控 *PPARγ* pre-mRNA 的可变剪接过程, 促进

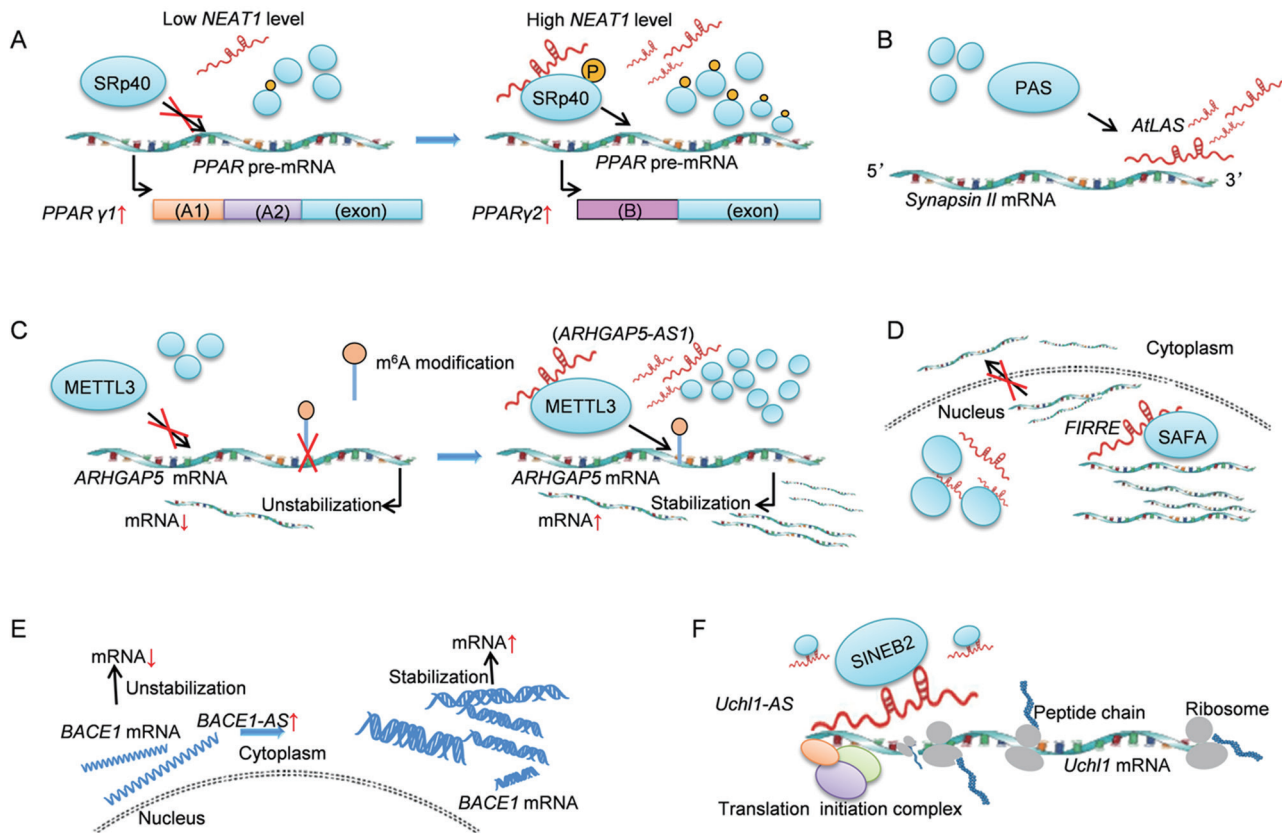
PPARγ2 亚型的表达, 从而驱动脂肪形成 (图 3A)^[28]。

3.1.2 lncRNA直接结合mRNA调控其可变剪接

lncRNA 被证明可以与 mRNA 结合形成 RNA 双链, 影响剪接体在剪接位点的募集, 从而参与调控 mRNA 的可变剪接过程。例如, 在乳腺癌组织中表达上调的 lncRNA *BC200* 含有 17 个与 *Bcl-x* pre-mRNA 互补的核苷酸序列。*BC200* 结合 *Bcl-x* pre-mRNA 后, 可以招募剪接因子 hnRNPA2/B1, 干扰 *Bcl-x* pre-mRNA 与 Sam68 的相互作用, 从而抑制 *Bcl-xS* 亚型的表达^[29]。此外, lncRNA *SAF* 与 *Fas* 基因的转录方向相反, 其在细胞核中富集, 可与 *Fas* pre-mRNA 相互作用, 调控 *Fas* 第 6 外显子的包含, 从而影响 *Fas* 剪接亚型的表达, 参与调控细胞凋亡过程^[30]。

3.1.3 lncRNA调控染色质介导的mRNA可变剪接

已有研究表明, 染色质结构和组蛋白修饰也是可变剪接的关键调节因子。lncRNA *asFGFR2* 是一种进化保守的定位于细胞核的反义 lncRNA, 由



A: lncRNA调控mRNA的可变剪接; B: lncRNA调控mRNA的多聚腺苷酸化; C: lncRNA调控mRNA的修饰; D: lncRNA调控mRNA的亚细胞定位; E: lncRNA调控mRNA的稳定性; F: lncRNA调控mRNA的翻译。此图依据本文总结的6种lncRNA调控mRNA加工过程的方式, 选择典型代表lncRNA绘制。

图3 lncRNA调控mRNA加工过程示意图

FGFR2 基因转录生成。已有研究显示, *asFGFR2* 被精确定位于 *FGFR2* 需要被剪除的内含子附近, 通过招募染色质修饰物 (如多梳蛋白和 H3K36 组蛋白去甲基化酶 KDM2A) 来重构染色质环境, 抑制剪接负调控因子与 *FGFR2* pre-mRNA 的结合, 从而诱导 *FGFR2* 的可变剪接, 促进外显子 III b 的包含^[31]。

3.2 lncRNA调控mRNA的多聚腺苷酸化

在成熟过程中, 真核生物的 pre-mRNA 3' 端在接收到多聚腺苷酸化信号 (polyadenylation signal, PAS) 后会发生多聚腺苷酸化反应。选择不同的 PAS 会发生选择性多聚腺苷酸化 (alternative cleavage and polyadenylation, APA), 导致产生出多个 3' UTR 长度和序列组成不同的转录异构体^[32]。*AtLAS* 为 *Synapsin II* 的反义 lncRNA, 可通过调节 *Synapsin II* 的 APA 来增加 *Syn2b* 的表达量, 进而抑制兴奋性突触的信号传递 (图 3B)^[33]。RBP TDP-43 被报道可调节 *Sox2* 等基因转录本的 APA 剪接, 增强细胞干性。lncRNA *NEAT1* 可与 TDP-43 相互调节, 通过影响干细胞多能性因子转录本的 APA 剪接来发挥功能^[34-35]。

3.3 lncRNA调控mRNA的修饰与编辑

RNA 的碱基修饰会影响其自身的活性、亚细胞定位和稳定性。迄今为止, 人们已经发现了上百种 RNA 修饰类型, 其中 *N*⁶-甲基腺嘌呤 (*N*⁶-methyladenosine, m⁶A) 修饰受到广泛的关注。研究表明, *ARHGAP5-AS1* 是一种在胃癌化疗耐药细胞中上调表达的 lncRNA, 可通过招募甲基转移酶 METTL3 激活 *ARHGAP5* mRNA 的 m⁶A 修饰, 进而增加 *ARHGAP5* 的稳定性和表达水平 (图 3C)^[36]。

RNA 编辑是指转录后水平 RNA 的特定核苷酸序列发生单碱基的改变。已有研究发现, lncRNA *Sas-10* 是 *Rnp4f* 的反义转录本, 二者结合后形成双链 RNA 结构, 在 RNA 腺苷脱氨酶 (adenosine deaminases acting on RNA, ADAR) 的作用下, 可促进 *Rnp4f* mRNA 中部分的腺嘌呤转换为次黄嘌呤, 从而导致 *Rnp4f* mRNA 表达水平降低^[37]。RNA 修饰及编辑方式的多样性为 lncRNA 发挥功能提供了更多的选择, 也为 lncRNA 作用机制的研究提供了更为广阔的方向。

3.4 lncRNA调控mRNA的亚细胞定位

成熟的 mRNA 转运出细胞核是基因翻译表达的关键步骤。Paraspeckle 是一种广泛存在于哺乳动物细胞核中的亚细胞核结构小体, 由 lncRNA *NEAT1*

和 40 余种蛋白质组装而成, 参与调控 mRNA 的可变剪接及运输等过程^[38]。当人类细胞中 *NEAT1* 被敲低后, Paraspeckle 发生缺陷, 导致 3' UTR 中包含反向 Alu 重复序列的成熟 mRNA 核-质输出增强^[39]。当细胞线粒体受损时, Paraspeckle 可将线粒体基因的 mRNA 滞留在细胞核中, 从而导致线粒体功能缺陷^[40]。此外, 在人类免疫缺陷病毒 (HIV-1) 感染的细胞中, *NEAT1* 可促进 *HIV-1* mRNA 从细胞核到细胞质的运输, 进而抑制 HIV-1 的复制^[41]。核基质蛋白 SAFA 可影响 mRNA 的细胞核定位, 而 lncRNA *FIRRE* 可通过结合 SAFA 将成熟的 mRNA 滞留在细胞核中 (图 3D)^[42]。以上报道提示 lncRNA 可以充当“RNA 定位信号”, 将 mRNA 定位于细胞中的特定位置, 通过调控蛋白质的合成位置来决定细胞命运。

3.5 lncRNA调控mRNA的稳定性

3.5.1 lncRNA调控mRNA的降解

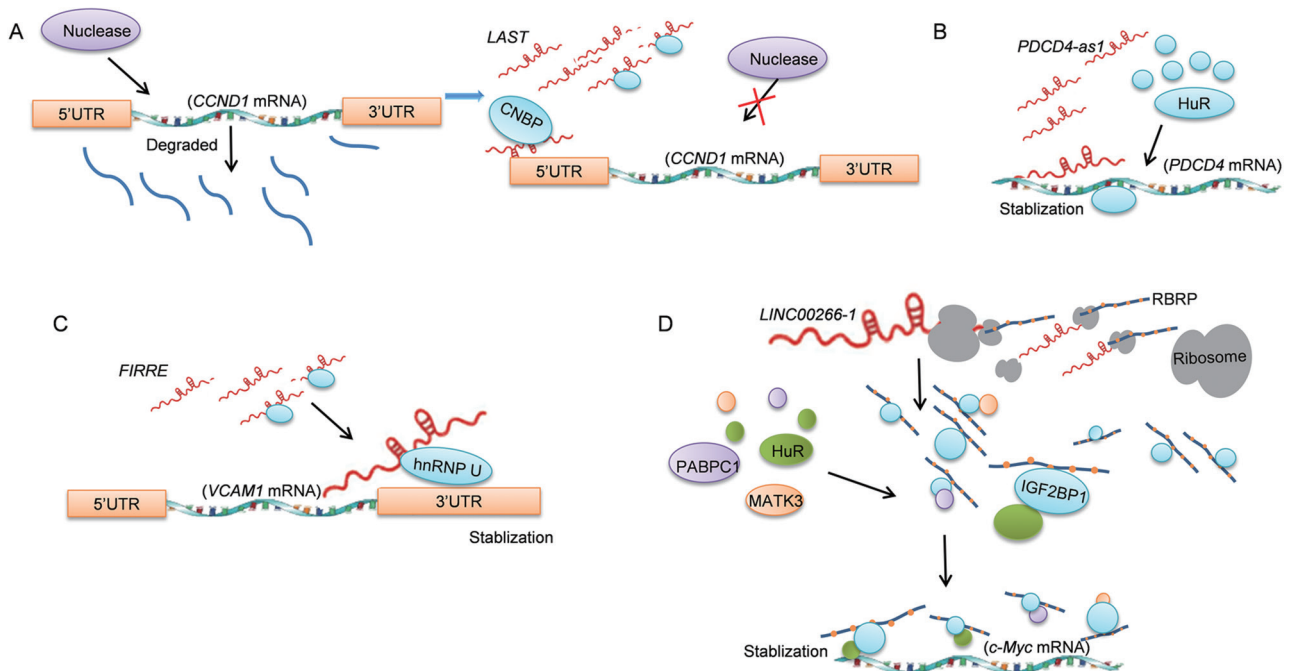
已知转录强度和降解速率是影响 mRNA 丰度的主要因素。已有研究显示, 一些 lncRNA 可参与调控 mRNA 的降解过程。例如, lncRNA *I/2-sbsRNA* 与其靶基因 mRNA 的 3' UTR Alu 元件发生不完全互补配对后, 可形成与 STAU1 的结合位点, 从而促进 STAU1 与靶基因 mRNA 的结合, 导致 mRNA 的降解^[43]。与之相反, lncRNA *SNHG20* 可以靶向 *FOXK1* mRNA 的 3' UTR, 抑制 STAU1 介导的 *FOXK1* mRNA 的降解过程, 从而上调 *FOXK1* 的表达^[44]。此外, 受 *c-Myc* 调控的 lncRNA *LAST* 被报道可与 CNBP 蛋白相互作用, 结合 *CCND1* mRNA 的 5' UTR, 避免其被核酸酶靶向降解, 从而维持细胞周期进程 (图 4A)^[45]。

3.5.2 lncRNA通过结合mRNA调控其稳定性

定位于细胞质的 lncRNA 在转录过程中可发生类似于 mRNA 的 3' 剪接和多聚腺苷酸化等生物学过程。这些 lncRNA 能够直接结合 mRNA 转录本并调控其稳定性。例如, lncRNA *BACE1-AS* 结合 *BACE1* mRNA, 形成稳定的 RNA 双螺旋结构, 从而增加 *BACE1* mRNA 的稳定性, 引起 A β 1-42 的沉积, 最终诱发阿尔茨海默病 (图 3E)^[46-47]。在三阴性乳腺癌细胞中, lncRNA *PDCD4-as1* 与 *PDCD4* mRNA 结合形成 RNA 双链, 促进 mRNA 稳定因子 HuR 与之结合, 从而增强 *PDCD4* mRNA 的稳定性 (图 4B)^[48]。

3.5.3 lncRNA通过结合RBP调控mRNA的稳定性

lncRNA 可以通过结合 RBP 来调控 mRNA 的稳定性。例如, IGF2BP2 是 2018 年被报道的 m⁶A



A: lncRNA调控mRNA的降解; B: lncRNA通过直接结合mRNA调控其稳定性; C: lncRNA通过结合RBP调控mRNA的稳定性; D: lncRNA通过编码的蛋白质/多肽调控mRNA的稳定性。此图依据本文总结的4种lncRNA调控mRNA稳定性的方式, 选择典型代表lncRNA绘制。

图4 lncRNA调控mRNA稳定性示意图

阅读器蛋白, 可识别发生 m^6A 修饰的 mRNA, 并通过招募 RNA 稳定因子来维持靶 mRNA 的稳定性^[49]。在结直肠癌组织中表达上调的 lncRNA *LINRIS* 可结合并抑制 IGF2BP2 蛋白的泛素化降解, 增强 IGF2BP2 靶基因 *c-Myc* mRNA 的稳定性, 促进由 *c-Myc* 介导的糖酵解过程^[50]。受 NF- κ B 调节的 lncRNA *FIRRE* 可与 hnRNP U 相互作用, 靶向炎症因子 *VCAM1* 和 *IL12p40* 基因 3' UTR 上的 AU 富含元件 (AU-rich element, ARE), 并增强它们的稳定性, 从而特异性地促进炎症因子的表达 (图 4C)^[51]。

3.5.4 lncRNA通过编码蛋白/多肽调控mRNA的稳定性

近来已有研究显示, 一些 lncRNA 含有较短的开放阅读框, 可以编码功能性小蛋白或微肽。例如, lncRNA *LINC00266-1* 可编码含 71 个氨基酸的小蛋白 RBRP。RBRP 与 m^6A 阅读器 IGF2BP1 相互作用, 促进 IGF2BP1 对 *c-Myc* 等基因的 mRNA 的识别, 并招募 RNA 稳定因子 HuR、MATK3 和 PABPC1 等, 从而增强 *c-Myc* mRNA 的稳定性, 促进肿瘤的进展 (图 4D)^[52]。

mRNA 的稳定性是决定基因表达水平的一个重要因素。上述研究中多数 lncRNA 调控 mRNA 稳定

性的机制并未被详细阐述。一般情况下, mRNA 稳定性的变化主要发生在细胞质中, 由特定 mRNA 序列 (顺式元件) 与主要反式作用因子 RBP 或微小 RNA (microRNA, miRNA) 相互作用所决定。HuR 是一种核质穿梭 RBP, 可移位至细胞质中识别靶 mRNA 3' UTR 中的 ARE, 以稳定这些 mRNA 并促进它们的翻译; 而 miRNA 则往往通过与 AGO2 蛋白构成 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), 从而发挥 RNA 内切酶的功能, 降解靶 mRNA。PTBP1 也是一种核质穿梭 RBP, lncRNA *H19*、*ANCR* 及 *MEG3* 可通过与之相互作用来调控靶 mRNA 的稳定性, 但其作用机制仍有待被发掘^[53-55]。虽然目前没有直接证据表明主要定位于细胞核中的 PTBP1 究竟是如何参与调控 mRNA 稳定性的, 但是有研究发现 PTBP1 可以结合并打开靶 mRNA 发卡结构, 从而有利于 RISC 复合物结合并降解 mRNA^[56]; 此外, 其同源家族蛋白 PTBP3 被发现可移位至细胞质, 结合 RISC 复合物, 从而避免由 RISC 介导的 mRNA 降解^[57]。基于上述研究线索, 本课题组推测 lncRNA 调控 mRNA 稳定性的机制存在两种可能性: (1) lncRNA 除了直接结合 mRNA、直接或间接结合 HuR 及 AGO2 等 RNA 稳

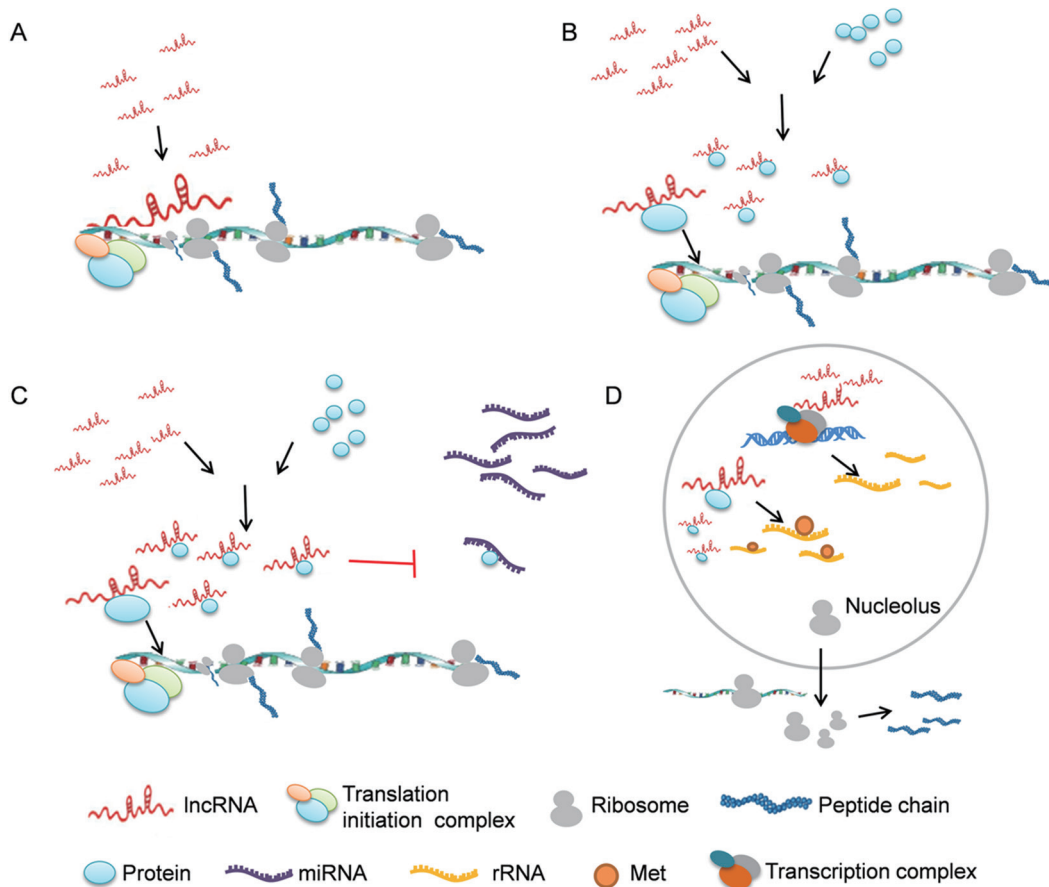
定 / 不稳定调控因子外, 还有可能通过调控其他非 RNA 稳定性调控蛋白 (如 PTBP1) 的亚细胞定位来间接调控 mRNA 的稳定性; (2) lncRNA 与 PTBP1 等 RBP 共定位于细胞核中, 调控靶 mRNA 的成熟及转运出核, 在胞质中与 mRNA 稳定 / 不稳定因子相互作用, 从而调控基因的表达。因此, lncRNA 调控 mRNA 稳定性仍有很多科学问题亟需解答。

3.6 lncRNA调控mRNA的翻译

已知 lncRNA 能以多种模式参与调控 mRNA 的翻译过程。(1) lncRNA 通过碱基互补配对结合靶 mRNA 并调控其翻译过程 (图 5A)。例如, 核富集的反义型 lncRNA *Uchl1-AS* 嵌入 SINEB2 元件, 通过序列互补结合到 *Uchl1* mRNA 的 5' 端, 从而启动 *Uchl1* 的翻译过程 (图 3F)^[58]。(2) lncRNA 与 RBP 相互作用调控 mRNA 的翻译 (图 5B)。例如, 翻译调节器 *lincRNA-p21* 主要通过结合 HuR 来发挥功能。当细胞中 HuR 表达降低时, *lincRNA-p21* 的表达升

高, 与 *JUNB* 及 *CTNNB1* 的 mRNA 结合增强, 从而特异性地降低它们的翻译效率; 反之, 随着 HuR 表达的升高及 *lincRNA-p21* 表达的下降, *JUNB* 及 *CTNNB1* 的翻译效率则显著增加^[59]。(3) lncRNA 作为竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 调控翻译过程 (图 5C)。例如, *MALAT1* 作为一种 ceRNA, 可通过吸附 *miR-1914-3p*, 促进其靶基因 *YAP* mRNA 的翻译, 进而促进非小细胞肺癌的转移和耐药^[60]。(4) lncRNA 通过调节核糖体生物合成影响 mRNA 的翻译过程 (图 5D)。例如, 核仁特异性 lncRNA *LoNA* 的 5' 端结合并隔离核仁素 NCL 以抑制 rRNA 转录, 其 3' 端招募并抑制纤维蛋白 FBL 活性以减少 rRNA 的甲基化, 最终通过抑制核糖体生成速率来调控 *PSD95* 等 mRNA 的翻译效率^[61]。

基于上述分类标准, 本课题组归纳总结了近年来国内外有关 lncRNA 调控 mRNA 加工过程的研究



A: lncRNA通过碱基互补配对结合靶mRNA并调控其翻译过程; B: lncRNA与RBP相互作用调控mRNA的翻译过程; C: lncRNA作为竞争性内源RNA调控翻译过程; D: lncRNA通过调节核糖体生物合成以影响mRNA的翻译过程。此图依据本文总结的lncRNA调控mRNA翻译过程的4种模式绘制。

图5 lncRNA调控mRNA翻译示意图

表1 lncRNA调控mRNA的加工过程

调控方式	lncRNA	相互作用分子	受调控的mRNA	生物学功能	参考文献
可变剪接	<i>NEAT1</i>	SRp40	<i>PPARγ</i>	参与脂肪形成过程	[28]
	<i>Spry1</i>	U2AF65	<i>FGFR</i>	调控EMT过程	[62]
	<i>PCGEM1</i>	hnRNP A1和U2AF65	<i>AR3</i>	前列腺癌促癌基因	[63]
	<i>BC200</i>	hnRNP A2/B1	<i>Bcl-x</i>	乳腺癌促癌基因	[29]
多聚腺苷酸化	<i>asFGFR2</i>	KDM2a	<i>FGFR2</i>	调节染色质信号	[31]
	<i>AtLAS</i>	CELF4	<i>Synapsin II</i>	介导兴奋性突触传递	[33]
修饰与编辑	<i>NEAT1</i>	TDP-43	<i>Sox2</i>	增强细胞多能性	[34-35]
	<i>ARHGAP5-AS1</i>	METTL3	<i>ARHGAP5</i>	促进胃癌化疗耐药性	[36]
亚细胞定位	<i>Sas-10-AS</i>	ADAR	<i>4f-rnp</i>	调控发育过程	[37]
	<i>FIRRE</i>	RRD	<i>Sox2</i>	调控染色体域拓扑结构	[42]
	<i>MALAT1</i>	SRSF1	<i>CAMK2B</i> 和 <i>CDK7</i> 等	肝癌促癌基因	[64-65]
稳定性	<i>SAF</i>	SPF45	<i>Fas</i>	抑制细胞凋亡	[30]
	<i>SNHG20</i>	STAU1	<i>FOXK1</i>	肝癌促癌基因	[44]
	<i>BDNF-AS</i>	STAU1	<i>RAX2</i>	胶质瘤抑癌基因	[66]
	<i>LAST</i>	CNBP	<i>CCND1</i>	多种肿瘤的促癌基因	[45]
	<i>BACE1-AS</i>	BACE1	<i>BACE1</i>	诱发阿尔茨海默病	[46-47]
	<i>PDCD4-AS1</i>	PDCD4	<i>PDCD4</i>	乳腺癌促癌基因	[48]
	<i>Safe</i>	Sfrp2	<i>Sfrp2</i>	促进心脏组织纤维化	[67]
	<i>iNOS-AS</i>	iNOS和HuR	<i>iNOS</i>	介导炎症性疾病	[68]
	<i>NR4A1-AS</i>	NR4A1	<i>NR4A1</i>	结直肠癌促癌基因	[69]
	<i>LINRIS</i>	IGF2BP2	<i>c-Myc</i>	结直肠癌促癌基因	[50]
翻译	<i>Linc-RoR</i>	hnRNP I和AUF1	<i>c-Myc</i>	多种肿瘤的促癌基因	[70]
	<i>FIRRE</i>	hnRNP U	<i>VCAM1</i> 和 <i>IL12p40</i>	促进炎症疾病的发生	[51]
	<i>LINC00266-1</i>	IGF2BP1	<i>c-Myc</i>	多种肿瘤的促癌基因	[52]
	<i>PXN-AS1</i>	PXN	<i>PXN</i>	肝癌促癌基因	[71]
	<i>Uchl1-AS</i>	SINEB2	<i>Uchl1</i>	与神经退行性疾病相关	[58]
	<i>lncRNA-p21</i>	HuR	<i>JUNB</i> 和 <i>CTNNB1</i>	前列腺癌促癌基因	[59]
	<i>LBCS</i>	hnRNPK	<i>AR</i>	前列腺癌抑癌基因	[72]
	<i>UCA1</i>	hnRNP I	<i>P27</i>	乳腺癌促癌基因	[73]
	<i>BGL3</i>	<i>miR-17</i> 和 <i>miR-93</i>	<i>PTEN</i>	多种肿瘤的抑癌基因	[74]
	<i>MALAT1</i>	<i>miR-1914-3p</i>	<i>YAP</i>	多种肿瘤的抑癌基因	[60]
<i>LoNA</i>	NCL和FBL	<i>PSD95</i>	引起长期记忆功能受损	[61]	

进展(表1)。其中,有近三分之二的研究与心血管疾病、神经退行性疾病及癌症等多种严重危害人类健康的疾病密切相关。因此,深入研究lncRNA调控的mRNA加工事件不仅对完善lncRNA的作用机制和生物学功能研究具有重要的意义,还具有不可估量的临床应用价值。

4 结语与展望

随着国内外研究人员对lncRNA领域关注度的日益增加,人们对lncRNA的认识也在逐渐加深。多数lncRNA主要作为基因表达调控因子发挥作用,而mRNA转录后加工是真核生物基因表达的重要环节。近年来,lncRNA参与调控mRNA加工事件

的研究已经取得了重大进展。本文归纳总结了国内外有关lncRNA调控mRNA加工过程的研究进展,以期为更多lncRNA潜在功能的研究提供参考。

事实上,相比较于编码蛋白质的基因,人们对lncRNA的功能和作用机制的了解并不透彻。这主要源于以下五个方面的限制因素。(1)需要建立高通量、高准确率的lncRNA测序技术。现有高通量测序技术仍存在分析不准确、不全面等问题。未来有必要发展新兴的高通量测序和lncRNA芯片等技术,通过结合三代测序和单细胞测序技术等来开展特定组织或细胞在特定发育阶段的lncRNA序列研究。(2)需要建立高效、系统的lncRNA结构解析技术。在lncRNA研究领域,仍缺少成熟的解析

lncRNA 高级结构的技术。未来需要不断创新发展解析 lncRNA 结构的生物信息学预测方法、低通量物理手段和高通量测序技术等。(3) 完善新的研究 lncRNA 相互作用的分子技术体系。在 lncRNA 相互作用分子研究中, 现有技术体系仍存在局限性。未来需要结合现有技术和正在发展的 RNA 原位构象测序技术 (RNA *in situ* conformation sequencing, RIC-seq) 和 cDNA 末端线性扩增及测序技术 (linear amplification of cDNA ends and sequencing, LACE-seq) 等, 全方位捕获 lncRNA 在与生物大分子相互作用时的动态变化。(4) 需要建立 lncRNA 生物学功能及调控机制研究的动物模型。由于 lncRNA 存在种属特异性或较低的物种保守性, 目前大部分的研究主要局限于体外实验。在动物模型中准确表达并模拟人类 lncRNA 及其相互作用分子之间的复杂相互作用是未来需要不断攻克的难关。(5) 推进 lncRNA 在临床中的应用。迄今为止, 还尚未有成熟的 lncRNA 相关临床应用。未来需要不断发展 lncRNA 体内靶向技术, 如目前用于治疗人类疾病的反义寡核苷酸技术等, 将 lncRNA 发展成为人类复杂疾病的诊断标志物和治疗靶点。随着相关研究的不断深入, lncRNA 在 mRNA 加工过程中的调控机制和相关理论体系将得到进一步的阐释和完善, 从而为疾病的临床预防、诊断和治疗等提供候选靶标。

[参 考 文 献]

- [1] Louro R, Smirnova AS, Verjovski-Almeida S. Long intronic noncoding RNA transcription: expression noise or expression choice? *Genomics*, 2009, 93: 291-98
- [2] Chan JJ, Tay Y. Noncoding RNA:RNA regulatory networks in cancer. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1310
- [3] Cao PB, Jin Q, Feng L, et al. Emerging roles and potential clinical applications of noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 136-52
- [4] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res*, 2012, 22: 1775-89
- [5] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long noncoding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 2016, 17: 47-62
- [6] Jin Y, Zhang B, Lu J, et al. Long noncoding RNA PM maintains cerebellar synaptic integrity and Cbln1 activation via Pax6/Mll1-mediated H3K4me3. *PLoS Biol*, 2021, 19: e3001297
- [7] Jiang Y, Peng J, Song J, et al. Loss of Hilnc prevents diet-induced hepatic steatosis through binding of IGF2BP2. *Nat Metab*, 2021, 3: 1569-84
- [8] Li YP, Duan FF, Zhao YT, et al. A TRIM71 binding long noncoding RNA Trincr1 represses FGF/ERK signaling in embryonic stem cells. *Nat Commun*, 2019, 10: 1368
- [9] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell*, 2013, 152: 1298-307
- [10] Joshi M, Rajender S. Long noncoding RNAs (lncRNAs) in spermatogenesis and male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18: 103
- [11] Aliperti V, Skonieczna J, Cerase A. Long noncoding RNA (lncRNA) roles in cell biology, neurodevelopment and neurological disorders. *Noncoding RNA*, 2021, 7: 36
- [12] Cheng J, Kapranov P, Drenkow J, et al. Transcriptional maps of 10 human chromosomes at 5-nucleotide resolution. *Science*, 2005, 308: 1149-54
- [13] Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long noncoding RNAs. *RNA Biol*, 2013, 10: 925-33
- [14] Marques AC, Hughes J, Graham B, et al. Chromatin signatures at transcriptional start sites separate two equally populated yet distinct classes of intergenic long noncoding RNAs. *Genome Biol*, 2013, 14: R131
- [15] Cao C, Sun J, Zhang D, et al. The long intergenic noncoding RNA UFC1, a target of microRNA 34a, interacts with the mRNA stabilizing protein HuR to increase levels of β -catenin in HCC cells. *Gastroenterology*, 2015, 148: 415-26
- [16] Haerty W, Ponting CP. Unexpected selection to retain high GC content and splicing enhancers within exons of multiexonic lncRNA loci. *RNA*, 2015, 21: 333-46
- [17] Nitsche A, Rose D, Fasold M, et al. Comparison of splice sites reveals that long noncoding RNAs are evolutionarily well conserved. *RNA*, 2015, 21: 801-12
- [18] Goff LA, Groff AF, Sauvageau M, et al. Spatiotemporal expression and transcriptional perturbations by long noncoding RNAs in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 6855-62
- [19] Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int J Stroke*, 2018, 13: 612-32
- [20] Ferrè F, Colantoni A, Helmer-Citterich M. Revealing protein-lncRNA interaction. *Brief Bioinform*, 2016, 17: 106-16
- [21] Lan Z, Yao X, Sun K, et al. The interaction between lncRNA SNHG6 and hnRNPA1 contributes to the growth of colorectal cancer by enhancing aerobic glycolysis through the regulation of alternative splicing of PKM. *Front Oncol*, 2020, 10: 363
- [22] Cao Q, Wang X, Zhao M, et al. The central role of EED in the orchestration of polycomb group complexes. *Nat Commun*, 2014, 5: 3127
- [23] Sallam T, Jones M, Thomas BJ, et al. Transcriptional regulation of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long noncoding RNA. *Nat Med*, 2018, 24: 304-12
- [24] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689-93

- [25] Zhang K, Zhang M, Yao Q, et al. The hepatocyte-specifically expressed lnc-HSER alleviates hepatic fibrosis by inhibiting hepatocyte apoptosis and epithelial-mesenchymal transition. *Theranostics*, 2019, 9: 7566-82
- [26] Meng N, Chen M, Chen D, et al. Small protein hidden in lncRNA LOC90024 promotes "Cancerous" RNA splicing and tumorigenesis. *Adv Sci*, 2020, 7: 1903233
- [27] Malakar P, Shilo A, Mogilevsky A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatocellular carcinoma development by SRSF1 upregulation and mTOR activation. *Cancer Res*, 2017, 77: 1155-67
- [28] Cooper DR, Carter G, Li P, et al. Long noncoding RNA NEAT1 associates with SRp40 to temporally regulate PPAR γ 2 splicing during adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Genes*, 2014, 5: 1050-63
- [29] Singh R, Gupta SC, Peng WX, et al. Regulation of alternative splicing of *Bcl-x* by BC200 contributes to breast cancer pathogenesis. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2262
- [30] Villamizar O, Chambers CB, Riberdy JM, et al. Long noncoding RNA Saf and splicing factor 45 increase soluble Fas and resistance to apoptosis. *Oncotarget*, 2016, 7: 13810-26
- [31] Gonzalez I, Munita R, Agirre E, et al. A lncRNA regulates alternative splicing via establishment of a splicing-specific chromatin signature. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22: 370-6
- [32] Elkon R, Ugalde AP, Agami R. Alternative cleavage and polyadenylation: extent, regulation and function. *Nat Rev Genet*, 2013, 14: 496-506
- [33] Ma M, Xiong W, Hu F, et al. A novel pathway regulates social hierarchy via lncRNA AtLAS and postsynaptic synapsin IIb. *Cell Res*, 2020, 30: 105-18
- [34] Modic M, Grosch M, Rot G, et al. Cross-regulation between TDP-43 and paraspeckles promotes pluripotency-differentiation transition. *Mol Cell*, 2019, 74: 951-65
- [35] Naganuma T, Nakagawa S, Tanigawa A, et al. Alternative 3'-end processing of long noncoding RNA initiates construction of nuclear paraspeckles. *EMBO J*, 2012, 31: 4020-34
- [36] Zhu L, Zhu Y, Han S, et al. Impaired autophagic degradation of lncRNA ARHGAP5-AS1 promotes chemoresistance in gastric cancer. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 383
- [37] Peters NT, Rohrbach JA, Zalewski BA, et al. RNA editing and regulation of *Drosophila 4f-rnp* expression by *sas-10* antisense readthrough mRNA transcripts. *RNA*, 2003, 9: 698-710
- [38] Tripathi V, Song DY, Zong X, et al. SRSF1 regulates the assembly of pre-mRNA processing factors in nuclear speckles. *Mol Biol Cell*, 2012, 23: 3694-706
- [39] Chen LL, Carmichael GG. Altered nuclear retention of mRNAs containing inverted repeats in human embryonic stem cells: functional role of a nuclear noncoding RNA. *Mol Cell*, 2009, 35: 467-78
- [40] Wang Y, Hu SB, Wang MR, et al. Genome-wide screening of NEAT1 regulators reveals cross-regulation between paraspeckles and mitochondria. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 1145-58
- [41] 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: 393-406
- [42] Hacisuleyman E, Shukla CJ, Weiner CL, et al. Function and evolution of local repeats in the *Firre* locus. *Nat Commun*, 2016, 7: 11021
- [43] Park E, Maquat LE. Staufen-mediated mRNA decay. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2013, 4: 423-35
- [44] Li X, Xue Y, Liu X, et al. ZRANB2/SNHG20/FOXK1 axis regulates vasculogenic mimicry formation in glioma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 68
- [45] Cao L, Zhang P, Li J, et al. LAST, a c-Myc-inducible long noncoding RNA, cooperates with CNBP to promote CCND1 mRNA stability in human cells. *eLife*, 2017, 6: e30433
- [46] Faghihi MA, Zhang M, Huang J, et al. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function. *Genome Biol*, 2010, 11: R56
- [47] Koelsch G. BACE1 function and inhibition: implications of intervention in the amyloid pathway of Alzheimer's disease pathology. *Molecules*, 2017, 22: 1723
- [48] Jadalaha M, Gholamalamdari O, Tang W, et al. A natural antisense lncRNA controls breast cancer progression by promoting tumor suppressor gene mRNA stability. *PLoS Genet*, 2018, 14: e1007802
- [49] Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 285-95
- [50] Wang Y, Lu JH, Wu QN, et al. LncRNA LINRIS stabilizes IGF2BP2 and promotes the aerobic glycolysis in colorectal cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18: 174
- [51] Lu Y, Liu X, Xie M, et al. The NF- κ B-responsive long noncoding RNA FIRRE regulates posttranscriptional regulation of inflammatory gene expression through interacting with hnRNPU. *J Immunol*, 2017, 199: 3571-82
- [52] Zhu S, Wang JZ, Chen D, et al. An oncopeptide regulates m⁶A recognition by the m⁶A reader IGF2BP1 and tumorigenesis. *Nat Commun*, 2020, 11: 1685
- [53] Liu C, Yang Z, Wu J, et al. Long noncoding RNA H19 interacts with polypyrimidine tract-binding protein 1 to reprogram hepatic lipid homeostasis. *Hepatology*, 2018, 67: 1768-83
- [54] Li J, Yang Y, Fan J, et al. Long noncoding RNA ANCR inhibits the differentiation of mesenchymal stem cells toward definitive endoderm by facilitating the association of PTBP1 with ID2. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 492
- [55] Zhang L, Yang Z, Trottier J, et al. Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate Shp mRNA decay. *Hepatology*, 2017, 65: 604-15
- [56] Xue YC, Ouyang K, Huang J, et al. Direct conversion of fibroblasts to neurons by reprogramming PTB-regulated microRNA circuits. *Cell*, 2013, 152: 82-96
- [57] Hou P, Li L, Chen F, et al. PTBP3-mediated regulation of ZEB1 mRNA stability promotes epithelial-mesenchymal

- transition in breast cancer. *Cancer Res*, 2018, 78: 387-98
- [58] Carrieri C, Cimatti L, Biagioli M, et al. Long noncoding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat. *Nature*, 2012, 491: 454-57
- [59] Yoon JH, Abdelmohsen K, Srikantan S, et al. LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation. *Mol Cell*, 2012, 47: 648-55
- [60] Jin D, Guo J, Wu Y, et al. m⁶A mRNA methylation initiated by METTL3 directly promotes YAP translation and increases YAP activity by regulating the MALAT1-miR-1914-3p-YAP axis to induce NSCLC drug resistance and metastasis. *J Hematol Oncol*, 2019, 12: 135
- [61] Li D, Zhang J, Wang M, et al. Activity dependent LoNA regulates translation by coordinating rRNA transcription and methylation. *Nat Commun*, 2018, 9: 1726
- [62] Rodríguez-Mateo C, Torres B, Gutiérrez G, et al. Downregulation of Lnc-Spry1 mediates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by transcriptional and posttranscriptional regulatory mechanisms. *Cell Death Differ*, 2017, 24: 785-97
- [63] Zhang Z, Zhou N, Huang J, et al. Regulation of androgen receptor splice variant AR3 by PCGEM1. *Oncotarget*, 2016, 7: 15481-91
- [64] Sanford JR, Wang X, Mort M, et al. Splicing factor SFRS1 recognizes a functionally diverse landscape of RNA transcripts. *Genome Res*, 2009, 19: 381-94
- [65] Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell*, 2010, 39: 925-38
- [66] Su R, Ma J, Zheng J, et al. PABPC1-induced stabilization of BDNF-AS inhibits malignant progression of glioblastoma cells through STAU1-mediated decay. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 81
- [67] Hao K, Lei W, Wu H, et al. LncRNA-Safe contributes to cardiac fibrosis through Safe-Sfrp2-HuR complex in mouse myocardial infarction. *Theranostics*, 2019, 9: 7282-97
- [68] Matsui K, Nishizawa M, Ozaki T, et al. Natural antisense transcript stabilizes inducible nitric oxide synthase messenger RNA in rat hepatocytes. *Hepatology*, 2008, 47: 686-97
- [69] Xie X, Lin J, Liu J, et al. A novel lncRNA NR4A1AS up-regulates orphan nuclear receptor NR4A1 expression by blocking UPF1-mediated mRNA destabilization in colorectal cancer. *Clin Sci*, 2019, 133: 1457-73
- [70] Huang J, Zhang A, Ho TT, et al. Linc-RoR promotes c-Myc expression through hnRNP I and AUF1. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44: 3059-69
- [71] Yuan JH, Liu XN, Wang TT, et al. The MBNL3 splicing factor promotes hepatocellular carcinoma by increasing PXN expression through the alternative splicing of lncRNA-PXN-AS1. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 820-32
- [72] Gu P, Chen X, Xie R, et al. A novel AR translational regulator lncRNA LBCS inhibits castration resistance of prostate cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18: 109
- [73] Huang J, Zhou N, Watabe K, et al. Long noncoding RNA UCA1 promotes breast tumor growth by suppression of p27 (Kip1). *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1008
- [74] Guo G, Kang Q, Zhu X, et al. A long noncoding RNA critically regulates Bcr-Abl-mediated cellular transformation by acting as a competitive endogenous RNA. *Oncogene*, 2015, 34: 1768-79