



杨宝峰,吉林松原人,药理学家,中国工程院院士。现任哈尔滨医科大学校长,兼任中华医学会副会长,教育部科学技术委员会委员,中国药理学学会副理事长,黑龙江省科协副主席等职。研究方向为抗心律失常和离子通道领域,关于心律失常与 miRNA 关系的研究成果被 *Nature Medicine* 评为“2007 年生命科学十大进展之一”。

## 卷首语 Foreword

科技导报 2014, 32(14)

# 冉冉升起的新星: lncRNA 开启心脏发育和疾病的研究防治新时代

人类基因组计划研究结果表明,在人类基因组(包括其他高等真核生物基因组)中编码基因的比例小于2%,其余均为非编码的转录产物。同时通过对不同物种间完整基因组的比较发现,相对于低等生物而言,高等的动植物含有大量的“非编码”基因,这意味着非编码基因及其转录产物可能蕴涵着生物体复杂性的重要信息。生命科学近10年来从获得诺贝尔奖的 siRNA 到评为十大生命科技进展的 miRNA 的相关深入研究,充分揭示了非编码 RNA 是生命过程中富有活力的信息载体,在机体发育、疾病进展过程中发挥着重要作用。

长链非编码 RNA(lncRNA)作为一类长度超过 200 nt、不具有编码蛋白质功能的 RNA 分子,广泛存在于各个物种中,以哺乳动物为例,基因组序列中 4%~9% 的序列产生的转录本是 lncRNA,这远远高于编码蛋白质的 RNA 比例(1%),因此,lncRNA 在多种层面上(表现遗传调控、转录调控以及转录后调控等)具有调控基因表达的巨大潜力。在转录组学和蛋白质组学研究不断深入的同时,lncRNAs 必将是继 miRNAs 之后的又一新的研究热点,对其结构和功能的深入研究将对目前关于细胞的结构网络和调控网络的认识带来革命性的变化,也为未来人类疾病的诊断和治疗提供非常有价值的科学依据。

由于 lncRNA 序列保守性相对较差,因此在进化过程中承担压力较小,其中的一些相对高度保守的局部区域对于特定 lncRNA 功能发挥和维持具有重要作用。与蛋白质相比,lncRNA 空间结构稳定性较差,因此可快速产生和分解,对有机体的调节更加敏感。因此,lncRNA 是一个数目众多、意义重大、潜力巨大而未开发的“宝藏”,研究 lncRNA 对于认识生命体复杂而多层次的调控体系、提高人类预防和治疗疾病的能力以及探索生物进化规律等都具有巨大的生物学意义。

近年来越来越多的研究证明,lncRNA 在一些复杂疾病(如肿瘤、神经系统疾病等)的发生过程中异常表达,具有促使或抑制疾病发生的作用。但是 lncRNA 在心脏的发育、心脏功能的维持和心脏疾病的发生和发展的调控中还处于起步阶段,因此,深入研究 lncRNA 在心脏疾病中的调控作用具有重要意义。

在心脏发育和功能维持方面,美国麻省理工学院的生物学家率先发现一种 lncRNA 能够在小鼠胚胎干细胞分化期间刺激干细胞转变为心脏细胞,并将之命名为“Braveheart(勇敢的心, Bvht)”。进一步研究发现 Bvht 能够与 PRC2 蛋白复合物相互作用,从而解除位于 DNA 顶端的 PRC2 对 *Mesp1* 等基因的锁定作用,启动 *Mesp1* 的表达,启动心脏发育。这一重要发现有助于揭示先天性心脏缺陷的发生机制、促进人工心脏组织的构建。德国马普分子遗传学研究所的科学家首次证明一种 lncRNA-Fendrr 是继转录因子之后的胚胎发育过程必不可少的调节子,Fendrr 特异性出现在心脏和腹侧体壁祖细胞中,通过下调小鼠胚胎中的 Fendrr 能够使小鼠心脏和腹侧体壁会发生畸形,从而引起小鼠胚胎死亡。美国坦普尔大学的科学家发现一种 lncRNA-Kcnq1ot1 通过调节染色质的灵活性、增强反义非编码 RNA 的转录这一机制在心脏发育的过程中调控 *KCNQ1* 的表达。

现有研究报道有多个 lncRNA 参与到心脏疾病的发生和发展过程中。例如在人类基因组中对冠心病最敏感的位点存在于染色体 9p21,同样也位于该区域的一个 lncRNA ANRIL 的 2 个常见 SNPs 变异是早期冠脉损伤疾病的决定性因素。同时 ANRIL 在动脉粥样硬化患者的血浆及动脉粥样硬化斑块中表达水平显著升高,并且其转录水平与粥样硬化的严重程度密切相关。另一种 lncRNA-SRA 被发现与人的扩张性心肌病的发生密切相关。本实验前期研究也发现在小鼠心衰模型中心肌组织中 lncRNA-B130042P05 的表达水平显著下降,提示其在心衰的发生和发展过程中发挥潜在的调控作用。同时研究人员发现 lncRNA 在心衰小鼠的心肌组织、全血和血浆中存在特征性的表达谱,具有成为心衰生物标志物的巨大可能性。德国科学家 Thomas Thum 率先发现在心梗早期和后期 2 个时间点中外周血 lncRNA-LIPCAR 的表达水平呈现先降低后升高的趋势,是心脏重构和预测心衰病人远期死亡率的一种新型生物标志物。

目前 lncRNA 在心脏疾病中的调控作用仅仅显出冰山一角,继续深入对其致病机制的研究将有助于我们发现更多的心脏疾病预警分子,有助于我们寻找更直接、快速的外周血诊断标志物,有助于我们进行更有效、更有针对性的心脏疾病治疗。

## 杨宝峰

(哈尔滨医科大学,哈尔滨市 150081)

(责任编辑 李娜)