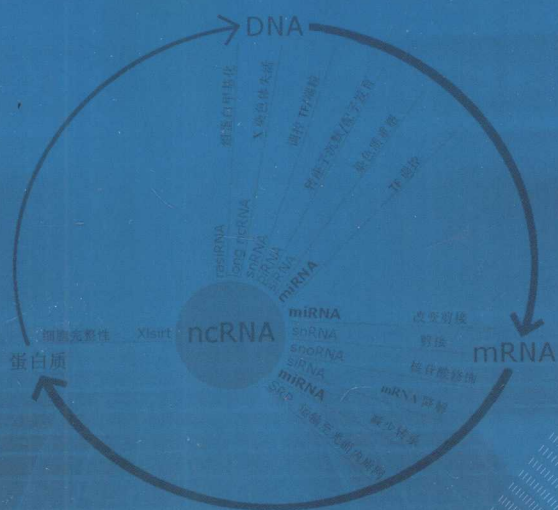




非编码RNA 与肿瘤

主编 郭俊明 汤 华

非编码 RNA 与肿瘤

主 编 郭俊明 汤 华

副主编 龚朝辉

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 芳 (天津医科大学)

汤 华 (天津医科大学)

杜艳涛 (宁波市医学科学研究所)

李庆宁 (宁波大学)

李怡璇 (天津医科大学)

肖丙秀 (宁波大学)

季林丹 (宁波大学)

夏 天 (宁波大学)

郭俊明 (宁波大学)

龚朝辉 (宁波大学)

人民卫生出版社

Q522
16

图书在版编目(CIP)数据

非编码 RNA 与肿瘤/郭俊明,汤华主编. —北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-18487-8

I. ①非… II. ①郭…②汤… III. ①核糖核酸-关系-肿瘤-研究 IV. ①Q552②R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 036368 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

非编码 RNA 与肿瘤

主 编:郭俊明 汤 华

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:中国农业出版社印刷厂

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:25

字 数:608 千字

版 次:2014 年 4 月第 1 版 2014 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-18487-8/R·18488

定 价:120.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

随着人类基因组计划的不断拓展、后基因组时代的来临,人们对人类基因组结构和功能的认识不断深化。近些年来,新一代高通量基因测序技术和大规模转录组学研究的成果层出不穷,为我们揭示基因的奥秘提供了新思路。

目前,以“DNA-RNA-蛋白质”为中心的遗传学法则和传统基因表达调控模式等经典理论受到前所未有的挑战。人们发现,在人类基因组中约93%的序列可被转录,其中具有蛋白质编码功能的转录物不超过2%,而占转录组90%以上的是无蛋白质编码功能的非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA)。

非编码RNA种类繁多、数量庞大、功能丰厚。非编码RNA已不再是早先人们认为的基因转录“副产品”或“暗物质”,它们广泛参与生命现象的各个环节,包括生长、分化、发育、免疫和凋亡等。“非编码”RNA并不是“非功能”RNA,“小RNA”同样有大作为。

肿瘤是严重危害人类健康和生命的常见疾病,是多因素引起、多基因参与、多阶段形成的异质性疾病。最近,研究者们发现,非编码RNA在肿瘤发生、发展过程中起着非常重要的作用。非编码RNA是基因表达的重要调控分子,研究其生物合成过程、生物学功能及其与肿瘤的关系有利于我们进一步理解恶性肿瘤的异质性,并为建立有效诊治新技术提供新线索。

参加本书编写的专家学者为宁波、天津等地从事非编码RNA与肿瘤相关的科研、临床专家学者,各章编写分工为:第一章和第五章第二节(郭俊明);第二章(肖丙秀);第三章(汤华);第四章(夏天);第五章第一、三节和第九章第一节(季林丹);第五章第四、五节和第九章第三节(李庆宁);第六章(龚朝辉);第七章(李怡璇);第八章(王芳);第九章第二节(杜艳涛)。“非编码RNA与肿瘤”是一个全新的领域,其中包含着众多未知事物,若想在一本书中对它作出全面概括是完全不可能的;况且由于编者水平有限,本书难免有错误或不足之处,恳请同行和读者批评指正。

本书可作为内科医师、外科医师、肿瘤科医师及其他相关科室医师、科研人员、医学院校师生的参考书;也可作为相关学科研究生、继续教育的教材。

本书是在人民卫生出版社的关心和支持下完成的,并受到国家、省市相关科研基金的资助,在此一并致谢。

郭俊明 汤 华

2014年3月

目 录

第一篇 总 论

第一章 非编码 RNA 概述	3
第一节 非编码 RNA 的基本概念	3
第二节 非编码 RNA 的分类	4
一、根据功能不同区分非编码 RNA	4
二、根据长短不同区分非编码 RNA	5
第三节 非编码 RNA 的生物合成	9
一、短链 ncRNA 的生物合成	9
二、中链 ncRNA 的生物合成	11
三、长链 ncRNA 的生物合成	12
第四节 非编码 RNA 的主要功能	13
一、短链 ncRNA 的生物学功能	14
二、lncRNA 的主要功能	17
第二章 非编码 RNA 研究的基本技术	25
第一节 RNA 提取技术	25
一、组织 RNA 的提取	26
二、血液 RNA 的提取	28
三、培养细胞总 RNA 的提取	28
四、胃液总 RNA 的提取	29
第二节 芯片检测技术	30
一、芯片技术简介	30
二、基因芯片检测的原理	30
三、基因芯片的研究方向	32
四、基因芯片的相关技术	33
五、芯片技术在 ncRNA 研究中的应用	34
第三节 Northern 印迹技术	37
第四节 定量 RT-PCR 技术	39
一、实时荧光定量 PCR 的原理	39
二、实时荧光定量 PCR 技术的应用	42
三、实时定量 RT-PCR 技术检测 miRNA 的表达	42

第五节 脂质体转染技术	44
一、脂质体转染方法	44
二、脂质体转染注意事项	45
第六节 载体技术	45
一、质粒	45
二、慢病毒载体	49
第七节 动物实验技术	51
一、动物模型的分类	51
二、动物实验研究致瘤性 miRNA	56
 第三章 非编码 RNA 与肿瘤的发生和诊治	59
第一节 非编码 RNA 与肿瘤发生	59
一、非编码 RNA 与细胞转化	59
二、非编码 RNA 与肿瘤的生长、侵袭与转移	74
三、非编码 RNA 与肿瘤的血管形成	80
四、其他非编码 RNA 与肿瘤发生	85
第二节 非编码 RNA 与肿瘤诊断	89
一、miRNA 在肿瘤组织中的差异性表达	89
二、miRNA 作为肿瘤标志物	92
三、循环 miRNA	95
四、肿瘤诊断中 miRNA 的检测方法	99
五、其他非编码 RNA 与肿瘤的诊断	104
第三节 非编码 RNA 与肿瘤治疗	107
一、miRNA 作为肿瘤治疗的靶位点	107
二、miRNA 用于肿瘤治疗的方法学研究	111
三、非编码 RNA 与肿瘤化疗耐药	118
四、其他非编码 RNA 在肿瘤治疗中的发展	123
五、展望	124
 第四章 非编码 RNA 数据库简介与应用	128
第一节 非编码 RNA 数据库概述	128
第二节 ncRNA 综合数据库	129
一、NONCODE 数据库	129
二、fRNAdb	130
第三节 miRNA 数据库	131
一、miRBase	131
二、miRNA 靶标预测	131
三、TarBase	134
第四节 lncRNA 数据库	134

一、lncRNAdb	134
二、LNCipedia	134
三、LncRNADisease	136
四、miRcode	136
第五节 其他 ncRNA 数据库	137
一、piRNABank	137
二、snoRNABase	137
三、SILVA	138
四、tRNAdb	138

第二篇 各 论

第五章 非编码 RNA 与消化系统肿瘤	145
第一节 非编码 RNA 与食管癌	145
一、食管癌概述	145
二、非编码 RNA 与食管癌	149
第二节 非编码 RNA 与胃癌	155
一、胃癌概述	155
二、非编码 RNA 与胃癌	158
第三节 非编码 RNA 与大肠癌	180
一、大肠癌概述	180
二、非编码 RNA 与大肠癌	186
第四节 非编码 RNA 与原发性肝癌	190
一、原发性肝癌概述	190
二、非编码 RNA 与原发性肝癌	194
第五节 非编码 RNA 与胰腺癌	203
一、胰腺癌概述	203
二、非编码 RNA 与胰腺癌	208
第六章 非编码 RNA 与呼吸系统肿瘤	216
第一节 非编码 RNA 与鼻咽癌	216
一、鼻咽癌概述	216
二、非编码 RNA 与鼻咽癌	218
第二节 非编码 RNA 与喉癌	221
一、喉癌概述	221
二、非编码 RNA 与喉癌	224
第三节 非编码 RNA 与肺癌	227
一、肺癌概述	227
二、非编码 RNA 与肺癌	232

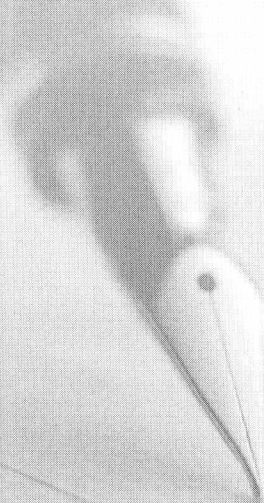
第七章 非编码 RNA 与泌尿生殖系统肿瘤	248
第一节 非编码 RNA 与前列腺癌	248
一、前列腺癌概述	248
二、miRNA 与前列腺癌	248
三、其他非编码 RNA 与前列腺癌	266
第二节 非编码 RNA 与膀胱癌	267
一、膀胱癌概述	267
二、miRNA 与膀胱癌	268
三、长链非编码 RNA 与膀胱癌	273
第三节 非编码 RNA 与肾癌	274
一、肾癌概述	274
二、miRNA 与肾癌	274
第四节 非编码 RNA 与宫颈癌	279
一、宫颈癌概述	279
二、miRNA 与宫颈癌	280
三、长链非编码 RNA 与宫颈癌	285
第五节 非编码 RNA 与卵巢癌	285
一、卵巢癌概述	285
二、miRNA 与卵巢癌	286
三、长链非编码 RNA 与卵巢癌	292
第八章 非编码 RNA 与淋巴造血系统肿瘤	295
第一节 miRNA 参与了正常造血过程	295
一、miRNA 参与淋巴细胞的发育	297
二、miRNA 参与粒细胞及单核细胞分化过程	299
三、miRNA 参与红系发育过程	301
四、miRNA 参与巨核细胞的发育过程	301
五、小结	302
第二节 miRNA 与白血病	302
一、miRNA 与 ALL	303
二、miRNA 与急性髓细胞白血病	312
三、miRNA 与慢性淋巴细胞性白血病	322
四、miRNA 与慢性髓细胞白血病	326
五、小结	327
第三节 miRNA 与淋巴瘤	327
一、淋巴瘤简介	327
二、miRNA 与淋巴瘤	329
第四节 miRNA 与多发性骨髓瘤	338
一、多发性骨髓瘤简介	338

二、miRNA 与多发性骨髓瘤	338
第五节 miRNA 与骨髓异常增生综合征	342
一、骨髓异常增生综合征简介	342
二、miRNA 与 MDS 分型与发病	342
三、MDS 中导致 miRNA 表达异常的机制	345
四、MDS 中 miRNA 表达差异的临床意义	346
第六节 其他非编码 RNA 与淋巴造血系统肿瘤	346
一、长链非编码 RNA 简介	346
二、lncRNA 与淋巴造血系统肿瘤	346
三、lncRNA 的表达调控	347
第九章 非编码 RNA 与其他常见肿瘤	351
第一节 非编码 RNA 与乳腺癌	351
一、乳腺癌概述	351
二、非编码 RNA 与乳腺癌	356
第二节 非编码 RNA 与神经系统肿瘤	361
一、神经系统肿瘤概述	361
二、非编码 RNA 与神经系统肿瘤	364
第三节 非编码 RNA 与甲状腺癌	366
一、甲状腺癌概述	366
二、非编码 RNA 与甲状腺癌	373
中英文索引	383



第一篇

总论



第一卷

卷一

第一章

非编码 RNA 概述

第一节 非编码 RNA 的基本概念

人类基因组计划的完成,特别是近年来大规模转录组研究的日益深入,使传统的遗传学中心法则和经典的基因表达调控模式受到了严重的挑战。尽管编码蛋白质的基因仅占人类基因组中不到 2% 的序列,但是人们发现基因组中绝大多数序列是被转录的。在人类基因组中不到 2% 的序列编码了约 2 万个蛋白质,其他 98% 的人类基因组序列不编码蛋白质。然而,基因组叠瓦式芯片(tiling array)等技术的研究结果说明,转录不仅仅局限于蛋白质编码基因,超过 90% 的人类基因组序列可以转录。

随着 RNA 研究的逐步深入,人们对其功能的了解逐渐加深。为便于理解 RNA 的功能,可以把它们分成不同的类别(图 1-1)。

根据基因表达的最终产物是否为蛋白质,可以把 RNA 分为两大类:编码 RNA(coding RNA)和非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA)。顾名思义,编码 RNA 是指能指导蛋白质合成的 RNA,即信使 RNA(messenger RNA, mRNA);而 ncRNA 则是指不编码蛋白质的 RNA。

与 mRNA 相似,ncRNA 也是单链的 RNA。长期以来,这些 ncRNA 以及它们所对应的 DNA 被认为是垃圾或“暗物质”。随着人类基因组计划的完成,科学家们惊奇地发现人类基因组中能编码蛋白质的 DNA 只占整个基因组序列的极少数,而 ncRNA 及其所对应的 DNA 的数量远远多于编码蛋白质的 mRNA 及其所对应的 DNA 的数量。

根据生物进化遵循的“用进废退”原则,ncRNA 如果是垃圾,它们应该会随着生物进化而逐渐被淘汰,然而人们却发现 mRNA 的比例随着物种进化呈明显下降的趋势;相反的,ncRNA 的比例则随着物种进化呈上升的趋势。这种现象告诉我们,生物进化得越高等,其基因组中 ncRNA 所对应的 DNA 的比例越高。在进化上处于金字塔顶端的人类,基因组中的 ncRNA 的比例竟达到 98%。

研究发现,ncRNA 不仅不是垃圾,而且广泛参与生命现象的各个环节,包括生长、分化、发育、免疫等,甚至在肿瘤的形成中也具有重要的调控作用。

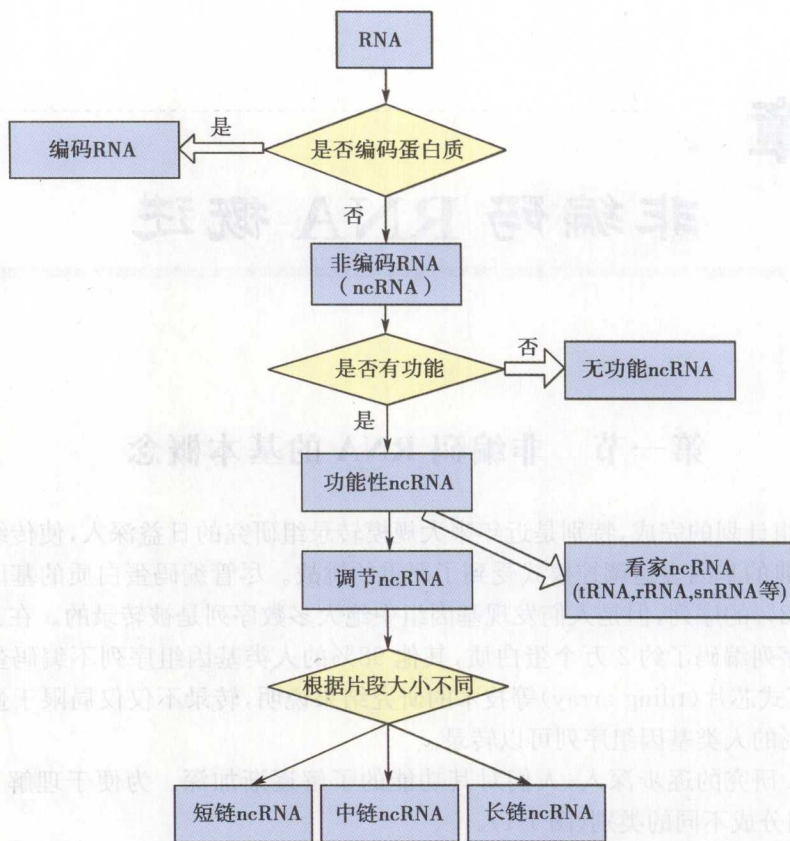


图 1-1 RNA 的分类

第二节 非编码 RNA 的分类

一、根据功能不同区分非编码 RNA

ncRNA 种类繁多,分类方法有多种。可根据其是否具有功能,分成无功能 ncRNA 和功能性 ncRNA。功能性 ncRNA 又可以根据功能不同分为看家 ncRNA(house-keeping non-coding RNA)和调节 ncRNA(regulatory noncoding RNA)两大类。

1. 看家 ncRNA 这是组成性表达的 RNA,它们具有与细胞存活至关重要的一系列功能。它们通常稳定表达,其表达水平受体内环境变化的影响不明显。看家 ncRNA 包括:转运 RNA(transfer RNA, tRNA)、核糖体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)和核小 RNA(small nuclear RNA, snRNA)等。这类 ncRNA 大多数与蛋白质的合成过程有关,如:参与蛋白质生物合成的 ncRNA 有 tRNA 和 rRNA;与转录后加工有关的 RNA 有 snRNA 等。tRNA 是 mRNA 上碱基序列(即遗传密码子)的识别者和氨基酸的转运者;rRNA 是组成核糖体的组分,后者是蛋白质合成的场所。snRNA 是真核生物转录后加工过程中 RNA 剪接体(spliceosome)的主要成分。现在发现有 5 种 snRNA,在哺乳动物中其长度约为 100~215 个核苷酸(nucleotide, nt)。snRNA 一直存在于细胞核中,与 40 种左右的核内蛋白质共同组

成 RNA 剪接体,在 RNA 转录后加工中起重要作用。

另外,看家 ncRNA 还有端粒酶 RNA(telomerase RNA),它与染色体末端的复制有关,参与维持真核生物染色体的完整性。

2. 调节 ncRNA 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。它们在转录和(或)翻译水平等层次影响其他基因的表达。这是目前研究最为热点的 ncRNA,它们与疾病的关系也最为密切,将在下面章节中详细描述。

3. 兼有看家功能和调节功能的 ncRNA 既有看家功能又有调控功能的 ncRNA 主要有核仁小 RNA(small nucleolar RNA,snoRNA)。snoRNA 是一类种类非常丰富的 ncRNA,主要参与 rRNA 及其他 RNA 的修饰、加工及成熟过程。所以说,snoRNA 就像理发师和美容师一样,参与 RNA 剪接和 RNA 修饰。

二、根据长短不同区分非编码 RNA

根据链的长短不同,调节 ncRNA 分为短链 ncRNA、中链 ncRNA 和长链 ncRNA。这些 ncRNA 又可进一步细分成若干个亚类(表 1-1)。

表 1-1 非编码 RNA 的分类

名称	大小(nt)	分布	人类中的数量	主要功能
短链 ncRNA				
miRNA	19~24	广泛	>1 424	靶向调控 mRNA 和其他分子
piRNA	26~31	成簇,基因内	23 439	抑制转座、DNA 甲基化
tiRNA	17~18	TSS 的下游	>5 000	调控转录?
中链 ncRNA				
snoRNA	60~300	基因内	>300	rRNA 修饰
PASR	22~200	蛋白质编码基因的 5'区	>10 000	不详
TSSa-RNA	20~90	TSS 的 - 250 至 + 50bp 之间	>10 000	维持转录?
PROMPT	<200	TSS 的 - 205bp 至 - 5kb 之间	不详	激活转录?
长链 ncRNA				
lincRNA	>200	广泛	>1 000	DNA 支架-染色质复合物
T-UCR	>200	广泛	>350	调控 miRNA 和 mRNA 水平?
其他 lincRNA	>200	广泛	>3000	X 染色体失活、端粒调节、基因印迹等

注:在分布档中“-”和“+”分别表示转录起始点(transcription start site,TSS)上游和下游碱基对的位置。
lincRNA:长链基因间非编码 RNA(long intergenic noncoding RNA,lincRNA);lncRNA:长链非编码 RNA(long non-coding RNA);miRNA:微 RNA(microRNA);piRNA:Piwi 相互作用 RNA(Piwi-interacting RNA);PASR:启动子相关小 RNA(promoter-associated small RNA);PROMPT:启动子上游转录本(promoter upstream transcript);snoRNA:核仁小 RNA(small nucleolar RNA);tiRNA:转录起始 RNA(transcription initiation RNA);TSSa-RNA:转录起始点相关 RNA(TSS-associated RNA);T-UCR:转录超保守区(transcribed ultraconserved region)

(一) 短链 ncRNA

短链 ncRNA 是指长度在 50nt 之内的 ncRNA, 包括微 RNA (microRNA, miRNA)、Piwi 相互作用 RNA (Piwi-interacting RNA, piRNA) 和转录起始 RNA (transcription initiation RNA, tiRNA) 等。它们具有重要的基因表达调控功能, 可诱导染色质结构的变化、介导 mRNA 的降解等, 或者具有降解外源核酸序列的作用以保护本身的基因组。

1. miRNA miRNA 是一类 19~24nt 左右的 ncRNA, 是目前研究得最清楚的一类 ncRNA。miRNA 首先由 Lee 等于 1993 年在秀丽线虫中发现。Reinhart 等于 2000 年发现 miRNA 具有控制线虫发育的重要功能。随后, miRNA 成为生命科学和医学研究的热点之一。miRNA 已经成为人们阐明一些重要疾病的发生机制和进行疾病诊断与治疗的新切入点。

据估计, miRNA 调节超过 60% 的蛋白质编码基因的表达。它们的功能很广泛, 包括调节细胞增殖、分化、凋亡和发育等过程。

目前发现, 成熟 miRNA 一般具有如下特点:

(1) 在进化过程中呈现高度保守性: 约有 12% 的 miRNA 在脊椎动物和非脊椎动物中呈现高度的保守性。这些保守片段只有 1~2 个碱基的差别, 而在脊椎动物已经发现的 miRNA 中近一半具有同源性。

(2) miRNA 基因呈簇集性出现: 许多 miRNA 不呈分散分布, 由单一前体 miRNA 加工而来的成熟 miRNA 具有基因簇集现象。Calin 等对 186 种 miRNA 的基因研究发现, 52.5% (98/186) 的基因常常位于染色体的脆性位点。

(3) miRNA 在生物体呈现时间特异性和空间特异性表达: 某些 miRNA 可以在某一生物体的某种细胞中表达但在同一生物体中的其他细胞中不表达, 甚至同种组织在不同发育时期检测的结果也不同。

2. piRNA piRNA 的长度大约是 26~31nt, 比 miRNA 稍长。它们最初在哺乳动物的睾丸中被发现, 并且可以和 Piwi 蛋白结合形成 piRNA 复合物, 然后发挥作用。目前已发现的 piRNA 主要存在于基因间隔区, 而很少存在于基因区和重复序列区。

piRNA 与 miRNA 的主要区别在于:

(1) 形成过程中不依赖 Dicer 酶。

(2) 通过结合 Ago 蛋白的 Piwi 亚族发挥作用: 这一特点也是它被命名的依据。其他物种中的 Piwi 同源蛋白则根据其物种名称的首字母来依次命名, 如人类的 Piwi 同源蛋白为 Hiwi。在果蝇、鼠类和斑马鱼等的研究中显示, piRNA 在生殖干细胞分化、胚胎发育、维持 DNA 的完整性和表观遗传学调控等方面具有十分重要的生物学作用。

(二) 中链 ncRNA

中链 ncRNA 的长度一般在 50~200nt 之间, 主要包括 snoRNA、启动子相关小 RNA (promoter-associated small RNA, PASR)、转录起始点相关 RNA (transcription start site-associated RNA, TSSa-RNA) 和启动子上游转录本 (promoter upstream transcript, PROMPT)。在这些 ncRNA 中研究得最多的是 snoRNA。

snoRNA 是真核细胞核仁中的小分子非编码 RNA, 链长在 60~300nt 之间。它们的主要功能是参与细胞质中 rRNA 和其他 RNA 转录后的加工过程, 如假尿苷化和 2'-甲基化等。

根据结构元件的不同,人们常把 snoRNA 分为 3 大类:C/D box snoRNA、H/ACA box snoRNA 和 MRP RNA。MRP RNA 是极为特殊的 snoRNA,在数量和功能上都迥异于其他两类 snoRNA,它们参与 5.8S rRNA 的加工和线粒体 DNA 的复制。细胞中主要的 snoRNA 是 C/D box snoRNA 和 H/ACA box snoRNA。

C/D box snoRNA 包含有两个短的特征性序列元件,即位于 5' 末端的 C box(RUGAUGA,R 代表嘌呤核苷酸)和 3' 末端的 D box(CUGA)。大部分 C/D box snoRNA 分子的中部还具有类似于 C box 和 D box 的结构,分别被称为 C' box 和 D' box(图 1-2A)。C/D box snoRNA 通过碱基互补作用行使功能,即:参与 rRNA 特定位置的 2'-O-甲基化修饰。

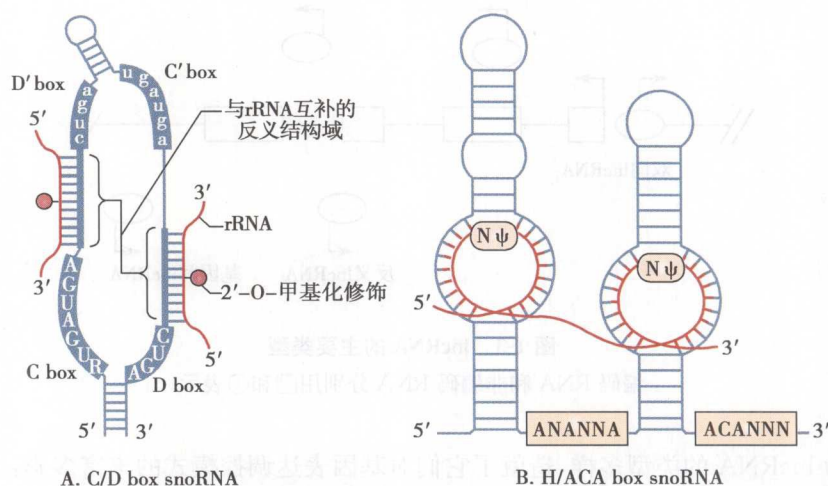


图 1-2 两类主要 snoRNA 的结构

H/ACA box snoRNA 具有保守的“发夹-铰链-发夹-尾(hairpin-hinge-hairpin-tail)”的二级结构。H box(ANANNA,N 代表任一核苷酸)位于单链形式的铰链区,而 ACA box 则一般位于 3' 末端上游 3 个核苷酸处(图 1-2B)。H box 和 ACA box 不仅是 snoRNA 正确行使功能的必需结构,而且与 snoRNA 的稳定性密切相关。H/ACA box snoRNA 的主要功能是参与 rRNA 的假尿嘧啶化修饰。

经 snoRNA 加工成熟的 rRNA 先在核仁中与核糖体蛋白结合,再经过复杂的进一步成熟过程和转运过程出核,最终在细胞质中形成功能成熟的核糖体。核糖体是蛋白质合成的场所,几乎控制着细胞内所有蛋白质的合成。由此不难看出,snoRNA 对于细胞生长乃至生命活动的重要性。

上述两类主要的 snoRNA 均需与特异性蛋白质结合形成核仁小核糖核蛋白复合体(small nucleolar ribonucleoprotein complexe,snoRNP)后才能发挥作用。研究发现,不仅 C/D box 和 H/ACA box snoRNA 在进化过程中是高度保守的,而且 snoRNP 中的核心蛋白质也是高度保守的。这说明,snoRNA 和 snoRNP 在细胞内行使的功能是古老而基础性的。

(三) 长链 ncRNA

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)一般是指大于 200nt 的 ncRNA。这一类 ncRNA 在人类基因组中分布非常广泛,也是最近几年才发现并被重视的 ncRNA,其中最先发现的 lncRNA 为长链基因间非编码 RNA(long intergenic noncoding RNA, lincRNA)。

与其他 ncRNA 相比较,lncRNA 具有“三多”的特点,即:类型多、作用模式多和数量多。lncRNA 可分为正义(sense)、反义(antisense)、双向(bidirectional)、基因内(intronic)及基因间(intergenic)等 5 种类型(图 1-3),lncRNA 所在的位置与其功能有一定的相关性。

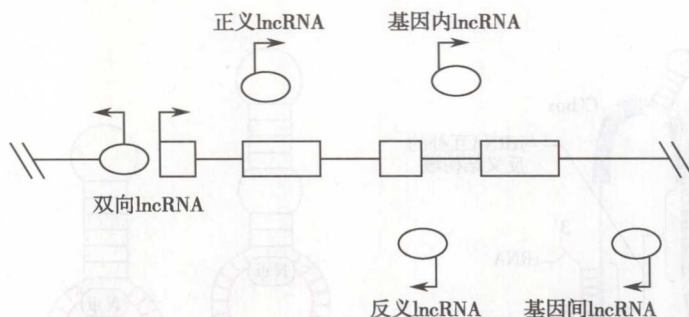


图 1-3 lncRNA 的主要类型

编码 RNA 和非编码 RNA 分别用□和○表示

正因为 lncRNA 的类型多样,造就了它们对基因表达调控模式的丰富多彩:

(1)通过在蛋白质编码基因的上游启动子区转录而干扰下游基因的表达。

(2)通过抑制 RNA 聚合酶 II 的活性或者介导染色质重构和组蛋白修饰而影响下游基因的表达。

(3)通过与蛋白质编码基因的转录本形成互补双链,然后干扰 mRNA 的剪切,从而产生不同的剪切体。

(4)通过与蛋白质编码基因的转录本形成互补双链,然后在 Dicer 酶的作用下产生内源性的 siRNA,进而抑制基因的表达。

(5)通过与特定蛋白质结合从而调节其活性。

(6)作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合体。

(7)通过结合到特定蛋白上改变其在胞质中的定位。

(8)作为短链非编码 RNA(如 miRNA 或 piRNA)的前体进行转录。

总之,lncRNA 可以通过改变染色质的结构来调节基因的表达,也可以通过顺式或反式方法来沉默或激活一个基因或一个基因家族,甚至整条染色体(图 1-4)。