

长非编码RNA与造血谱系分化

王凤娇 石莉红* 程涛*

(中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院, 实验血液学国家重点实验室, 天津 300020)

摘要 全基因组测序分析显示, 人类基因组中蛋白质编码基因所占比例不足2%, 但高达80%的基因位点可以转录出RNA。在这些非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)中, 长度超过200个核苷酸的RNA分子被称为长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)。在血液系统中, 基于造血不同分化阶段的转录组测序和分析发现, 几乎在造血分化各个阶段都有lncRNA参与。lncRNA在维持造血干细胞未分化状态、诱导红细胞脱核成熟、粒细胞定向分化以及淋巴细胞迁移等谱系分化过程中均发挥了不可或缺的作用。lncRNA作为调控因子在转录、转录后以及翻译等多个水平参与造血谱系分化调控。该文综述了近年来lncRNA在造血分化领域的研究现状, 为后续进一步揭示lncRNA介导的造血调控网络奠定基础。

关键词 长非编码RNA; 造血谱系分化; 表观遗传修饰

The Roles of Long Non-Coding RNA in Hematopoiesis

Wang Fengjiao, Shi Lihong*, Cheng Tao*

(Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC,
The State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China)

Abstract Genomic studies have uncovered that less than 2% of human genome encode proteins, while greater than 80% of the genome can be transcribed into RNA, namely non-coding RNA (ncRNA). Recently, the long non-coding RNA (lncRNA), whose length is longer than 200 nucleotides, has been emerging as important regulator of cellular functions. The deep transcriptome sequencing data indicate that lncRNA is almost involved in all hematopoietic differentiation stages, such as maintaining the adult hematopoietic stem cell quiescence, regulating the enucleation of erythroblasts, modulating differentiation and immune response of lymphocytes, and so on. Further analyses reveal that lncRNA regulates the hematopoiesis mostly via transcription or post-transcription mechanism. Here, in this review, we will discuss recent advances and future perspectives of lncRNA in hematopoietic development.

Keywords long non-coding RNA; hematopoiesis; epigenetic modification

“DNA元件百科全书(the encyclopedia of DNA elements, ENCODE)”计划研究显示, 在人类基因组中至少80%的基因位点可以转录出RNA, 但其中蛋

白质编码基因所占比例不足2%^[1]。在这些非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)中, 长度超过200个核苷酸的RNA被称为长非编码RNA(long non-coding

收稿日期: 2016-04-13 接受日期: 2016-07-15

国家重大科学计划(973计划)(批准号: 2013CB966902、2015CB964902、2015CB964400)、国家自然科学基金(批准号: 81421002、81430004、81330015、31471291)和天津市应用基础与前沿技术研究计划(批准号: 15JCYBJC54500)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909448, E-mail: shilihongxys@ihcams.ac.cn; Tel: 022-83336930, E-mail: chengtiao@ihcams.ac.cn

Received: April 13, 2016 Accepted: July 15, 2016

This work was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (Grant No.2013CB966902, 2015CB964902, 2015CB964400), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81421002, 81430004, 81330015, 31471291) and the Application Foundation and Advanced Technology Research Program of Tianjin (Grant No.15JCYBJC54500)

*Corresponding authors. Tel: +86-22-23909448, E-mail: shilihongxys@ihcams.ac.cn; Tel: +86-22-83336930, E-mail: chengtiao@ihcams.ac.cn

网络出版时间: 2016-10-31 16:21:03

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20161031.1621.010.html>

RNA, lncRNA)。针对lncRNA的功能研究发现, lncRNA可影响多种生理病理过程, 例如, 它们能够维持胚胎干细胞全能性和组织干细胞的多能性、决定谱系分化命运、调控基因印记和染色体失活等多种生理过程^[2-3]。而lncRNA在造血分化中的功能研究表明, 它们可通过转录、转录后以及翻译等多个水平调控造血干细胞自我更新及各谱系前体细胞的分化和成熟。lncRNA是基因表达调控网络的精细化调控元件和重要新成员。为此, 本文综述了最近几年lncRNA在正常造血分化中的研究进展。

1 lncRNA的基本特征

lncRNA大部分定位于细胞核内, 但在胞质中也有分布^[4]; 其种类繁多, 数量庞大, 表达量较低, 平均表达丰度约为蛋白质编码基因的十分之一^[4]; 与蛋白质编码基因相比, 大部分lncRNA的物种间保守性较差^[5]; lncRNA还具有显著的组织细胞表达特异性^[6]。

2 造血分化过程中的lncRNA

造血过程是造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)逐级分化成熟为各类功能性血细胞的过程。HSC是具有自我更新和多向分化潜能的一类经典组织干细胞。在经典的造血分化过程中, HSC先分化产生多潜能祖细胞(multipotent progenitor cell, MPP), 进一步分化为髓系和淋巴系祖细胞, 最终形成各系成熟细胞^[7]。lncRNA作为调控因子在造血分化各阶段的基因表达和细胞命运决定方面发挥重要功能。

2.1 调控造血干细胞和多潜能祖细胞的lncRNA

Cabezas-Wallscheid等^[8]在小鼠HSC及MPP中建立了转录谱, 发现有682种lncRNA在HSC和MPP细胞中特异表达, 其中79种差异表达。但该研究并没有具体阐明这些lncRNA在HSC及MPP分化中的功能及机制。随后, Luo等^[9]利用流式分选技术分离造血干细胞后进行转录组深度测序分析, 发现了323个从未报道过的lncRNA。对比它们在谱系分化中的表达情况, 证实有159个lncRNA在HSC中表达水平较高, 其中一些具有HSC表达特异性。这些lncRNA基因与蛋白质编码基因具有类似的表现遗传修饰特征, 例如, DNA甲基化对其表达的调控过程等。通过对在HSC中特异性表达的2个lncRNA(lncHSC-1和lncHSC-2)进行敲低实验, 发现lncHSC-1和lncHSC-2对HSC自我更新和谱系分化均具有重要调控作用。

lncHSC-2 ChIRP-seq结果显示, lncHSC-2结合在造血转录因子E2A结合位点(bHLH位点), 其周围富集了其他造血转录因子(Erg/Fli1/Meis1/Pu.1等), 并且lncHSC-2结合位点附近富有H3K4me3/H3K27ac组蛋白修饰, 提示lncHSC-2有可能通过改变靶基因的表现遗传状态募集关键转录因子来调控其表达。这两项研究都是基于转录组学分析, 挖掘潜在可调控HSC静息和分化状态的lncRNA, 为后续研究提供了重要的信息资源库。

除了利用转录组大数据来筛选潜在调控HSC静息及分化的lncRNA外, 还有研究在其他组织器官中起重要作用的lncRNA在造血分化中的功能。例如基因印迹调控基因lncRNA H19, 除了调控胚胎发育^[10], 其在维持小鼠HSC处于静息期中也发挥了重要作用。条件性敲除母源H19上游的印迹调控区, 也称差异甲基化区(H19 differentially methylated region, H19-DMR), 激活了Igf2-Igf1r通路, 解除FoxO3(forkhead box O3)介导的细胞周期阻滞, 迫使处于静止期的HSC进入细胞分裂周期, 造成HSC耗竭。而在生理条件下, 该通路被H19基因外显子所编码miR-675抑制^[11]。肺癌转移相关转录本1(the metastasis-associated lung adenocarcinoma transcription 1, Malat1)是物种间高度保守的lncRNA, 它在小鼠骨髓早期造血干祖细胞(Lin⁻Rhodamine^{low}Hoechst^{low})中高表达, 而在分化较成熟的前体细胞(Lin⁻Rhodamine^{bright}Hoechst^{low})中表达降低, 提示Malat1有可能维持造血干祖细胞的未分化状态。利用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)诱导红髓淋巴样细胞(erythroid myeloid lymphoid cells, EML细胞)分化过程中, 除了重要转录因子GATA结合蛋白2(GATA-binding protein 2, GATA2)和红系kruppel样因子1(erythroid kruppel like factor 1, EKLF1)表达上调诱导分化以外, ATRA还可以上调P53的表达; P53结合于Malat1的启动子区, 抑制Malat1表达, 进而抑制细胞增殖, 间接促进EML细胞分化^[12]。但是, Malat1在造血干祖细胞中的作用以及其调节造血干祖细胞增殖的机制尚不清楚。

2.2 髓系分化相关的lncRNA

髓系细胞包括髓系祖细胞以及它分化产生的红系、巨核系和粒-单核系细胞。已报道多种lncRNA参与调节该分化过程。

2.2.1 红系分化相关的lncRNA 红细胞是机体的

携氧细胞。从HSC分化为红细胞首先经历红系祖细胞(BFU-E、CFU-E)的急剧增殖,随后在原始红细胞向早、中、晚幼红细胞及网织红细胞的分化过程中,细胞体积逐渐变小,胞核浓缩,血红蛋白富集,最终脱核成熟为红细胞,但是该过程的调控机制仍不清楚。lncRNA作为新的转录调控因子,对于它的研究必将丰富现有的转录调控网络,有助于阐明红系增殖、脱核、血红蛋白合成等调控机制,也为红细胞疾病及红细胞体外生成提供一些理论基础。

在造血谱系分化的研究中,lncRNA表达谱在红系分化中建立地最为系统。Hu等^[13]在小鼠胎肝不同分化阶段的细胞(BFU-E、CFU-E和Ter119+群体)中利用富集带有polyA mRNA的RNA-seq技术,发现427个lncRNA在红系分化中差异表达。其中,lncRNA-EPS(lncRNA erythroid prosurvival)通过抑制促凋亡基因*Pycard*的表达来抑制小鼠红细胞发生凋亡。lncRNA-EPS是第一个在红系分化中阐明功能的lncRNA,但是lncRNA-EPS调控*Pycard*基因表达的机制仍不清楚。

随后,Alvarez-Dominguez等^[14]利用全转录组测序技术(poly A和非poly A RNA-seq技术)在小鼠胎肝不同分化阶段红细胞中全面建立了lncRNA的表达谱,发现了132个未曾报道的红系特异lncRNA,对其中12个进行了简单的功能验证,发现它们在不同程度上均影响红细胞分化成熟,目前仅有shlnc-EC6的作用机制得以阐明。敲低shlnc-EC6使得Ras相关C3肉毒杆菌毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, *Rac1*)的mRNA和蛋白质水平均上调,*Rac1*表达诱导下游PIP5K蛋白质的上调,最终抑制小鼠胎肝红细胞脱核。研究发现,shlnc-EC6能特异性结合*Rac1* mRNA 3'UTR区(3' untranslated regions),在转录后水平调控下游基因*Rac1*表达^[15]。Shlnc-EC6也是迄今为止唯一在红系分化中阐明作用机制的lncRNA。

Paralkar等^[16]在小鼠胎肝中比较了红系巨核系祖细胞(megakaryocyte-erythroid precursor, MEP)、巨核前体细胞以及红系前体细胞,从谱系分化的角度发现了300多个未曾报道的红系特异的lncRNA,其中7个(共验证21个)lncRNA有抑制小鼠红细胞终末分化成熟的作用,使红细胞脱核率降低约25%。这些研究都表明,lncRNA在红系分化中起重要的调控作用。

由于lncRNA的物种间保守性差,在小鼠中起重要调控作用的lncRNA在人红细胞中不表达或者不起作用^[16],因此,建立人红系分化的lncRNA表达谱尤为重要。An等^[17]在体外诱导人脐带血CD34⁺细胞向红系分化过程中,利用流式分选富集了不同分化阶段的红细胞,进行了RNA-seq。而Shi等^[18]在体外诱导成人外周血CD34⁺细胞向红系分化,也针对不同分化时期的细胞进行了RNA-seq,建立了lncRNA在红系分化中的表达谱。这些研究为后续深入研究人红细胞中lncRNA的功能和机制奠定了基础。总之,无论是人还是小鼠红细胞中lncRNA的研究都处于起步阶段,绝大多数的功能不明,作用机制也不清楚。

2.2.2 粒-单核巨噬细胞系相关的lncRNA

粒-单核巨噬细胞系细胞是自然免疫的重要组成部分,在机体受到感染时它们能快速、广泛地做出反应,研究调控该谱系的lncRNA对生理病理过程都有重要的意义。lncRNA EGO(eosinophil granule ontogeny)是第一个被发现在造血谱系分化过程中起作用的lncRNA,它位于*ITPRI*(inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1)基因内含子区,在嗜酸性粒细胞分化过程中通过调控粒细胞主要碱性蛋白(major basic protein, *MBP*)和嗜酸性粒细胞衍生神经毒素(eosinophil derived neurotoxin, *EDN*)基因来诱导嗜酸性粒细胞分化^[19],但是EGO调控*MBP*、*EDN*的机制仍不清楚。HOTAIRM1(*HOX antisense intergenic RNA myeloid 1*),是存在于*HOXA1*和*HOXA2*基因间反义lncRNA,在粒细胞分化过程中表达上调。敲低HOTAIRM1后,*HOXA1*、*HOXA4*的表达下降,引起CD11b和CD18下调,使粒系分化受阻^[20]。但是,*HOXA1*和*HOXA4*如何下调CD11b和CD18仍然不明。

在单核/巨噬细胞分化过程中也发现lncRNA起调控作用。转录因子PU.1是调控单核巨噬系分化的核心转录因子。Chen等^[21]研究发现,PU.1下游的lnc-MC(long noncoding monocytic RNA)和miR-199a-5p在调控单核/巨噬细胞分化中起相互拮抗作用,lnc-MC作为内源性竞争RNA分子(competing endogenous RNA, ceRNA)能与miR-199a-5p竞争结合下游靶基因*ACVR1B*(activin A receptor type 1B gene),lnc-MC一旦结合将解除miR-199a-5p对*ACVR1B*的抑制。PU.1通过上调lnc-MC的表达,影响miR-199a-5p发挥功能,促进单核/巨噬前体细胞分化。

在诱导单核细胞向树突状细胞分化过程中, 转录因子STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)磷酸化后激活其下游信号通路来调控该分化过程。研究发现, 胞质中lnc-DC(在人类树突状细胞中特异表达的lncRNA)与STAT3结合能够阻遏STAT3与去磷酸化酶SHP-1(包含SH2结构域的蛋白质酪氨酸磷酸酶1)结合, 从而维持了STAT3的磷酸化状态, 促使单核细胞向树突状细胞分化^[22]。总之, 在粒-单核巨噬细胞谱系分化中缺乏较为系统的lncRNA表达谱, 研究相对较少。

2.3 淋巴系相关的lncRNA

T细胞参与细胞免疫而B细胞参与体液免疫, 两者都属于获得性免疫, 是机体抵御细菌病毒侵袭的重要防线。Hu等^[23]首先通过对42种处于不同分化阶段的T淋巴细胞株进行转录组分析, 发现1 542种T细胞特异、并随着细胞分化呈动态表达的lncRNA。他们的分析显示, 在T细胞分化过程中, lncRNA展示出高度动态和细胞特异性的表达模式, 通过定位于有免疫功能的蛋白质编码基因富集区, 影响成熟淋巴细胞的免疫功能。其中, lincR-Ccr2-5'AS是GATA3调控通路的必要组分, 协同GATA3来调控II型辅助T细胞(T helper 2, T_H2)特异基因表达及T_H2细胞迁移。lincR-Ccr2-5'AS的表达与T_H2趋化信号通路蛋白质编码基因的表达有很高的相关性, 敲低lincR-Ccr2-5'AS会减少与其相邻的编码趋化因子受体的基因表达, 并影响T_H2细胞迁移。但lincR-Ccr2-5'AS调节相邻蛋白质编码基因表达的机制尚不清楚。

除了利用不同分化阶段的细胞系外, Ranzani等^[24]最近从健康人外周血中直接分选了13个处于不同分化阶段的T、B淋巴细胞群, 通过高通量转录组学测序分析, 在生理水平全面建立lncRNA的表达谱。该研究首次发现了500多个未曾报道的lncRNA, 它们在不同淋巴细胞群中有特异表达谱, 可以作为鉴别不同分化阶段T、B细胞的潜在标识分子。在CD4⁺-T细胞向T_H1分化时关键转录因子MAF(MAF bZIP transcription factor)短暂性(3 d)高表达后维持低表达状态, 而在CD4⁺-T细胞向T_H2分化时MAF始终维持高表达状态, 该研究发现, lincRNA-MAF-4与MAF的表达呈负相关, 提示lincRNA-MAF-4是MAF的负调控因子。利用染色体构象捕获技术(chromosome conformation capture, 3C)分析发现, lincRNA-MAF-4能够与MAF形成远程染色体环(chromatin-

looping), 同时, lincRNA-MAF-4作为分子支架募集染色质表观遗传修饰酶LSD1(lysine-specific demethylase 1)、EZH2(enhancer of zeste homolog 2)等形成功能复合物, 使得这些表观遗传修饰复合物与MAF在空间上靠拢。EZH2等通过促进MAF启动子区的H3K27的甲基化修饰, 负性调控MAF的表达, 影响CD4⁺-T向T_H1和T_H2分化命运。这些筛选鉴定出的lncRNA为将来研究其在免疫系统中的功能和机制奠定了基础。

NeST(又名Tmevpg1)是研究较早的可调节免疫的lncRNA^[25], 它位于干扰素- γ (interferon-gamma, IFNG)基因附近。在T_H1细胞中, NeST与T_H1特异转录因子T-bet协同来诱导IFNG的表达^[26]。最近研究揭示, NeST在T细胞中可直接结合WDR5(H3K4甲基转移酶的核心亚基)。上调NeST表达能诱导IFNG基因多个组蛋白位点的H3K4me3甲基化修饰, 诱导IFNG表达, 影响机体免疫炎症应答反应^[27]。Thy-ncR1在T细胞白血病细胞系(T-cell leukemia cell lines, 来源于stage III的未成熟T细胞)中特异表达, 并激活临近CD1基因簇。该基因的两种主要转录本可通过调节Hupf1依赖性通路促进MFAP4 mRNA降解。因此, Hupf1通过调控MFAP4来影响T细胞成熟和选择(T-cell selection)^[28]。但是, Thy-ncR1是如何调控Hupf1通路的仍不清楚。在T细胞胞质中, lncRNA NRON(non-coding RNA repressor of NFAT)作为分子支架与IQGAP(IQ motif containing GTPase activating protein)、钙调蛋白以及NFAT激酶形成RNA-蛋白质复合物维持NFAT(nuclear factor of activated T cells)的磷酸化状态。NFAT蛋白质失活, 维持细胞的静息状态。基因敲除NRON使NFAT去磷酸化, 入核, 激活NFAT的下游因子, 促进T细胞分化^[29]。

与T细胞相比, 只有少量的lncRNA在B细胞中的功能得以阐明。lncRNA BIC(B-cell integration cluster)在活化B细胞中表达上调, 是调控B细胞分化、免疫的miR-155-5p和miR-155-3p的前体, 但是BIC是否直接参与了B细胞的分化及免疫反应仍有待阐明^[30-31]。

病毒等微生物侵入人体时, 会引起机体特异性而非特异性免疫应答。但在人体中, 病毒等微生物的感染和繁殖一般会导致某些特定器官或系统受累, 因此, 在免疫反应中发现的lncRNA大多与原发病灶的内稳态有关。如SARS-CoV病毒侵袭呼吸系

统, 通过高通量测序发现的5 329种差异表达的lncRNA与病毒累及呼吸系统时所作出的免疫应答密切相关^[32]。类似相关的lncRNA将不在此进行阐述。本文主要总结了正常造血分化过程中的lncRNA(表1)。

3 lncRNA在造血分化中的作用机制

3.1 lncRNA在转录水平的调控机制

lncRNA在转录水平调控机制^[33]包括: (1)向导作用(guide): lncRNA作为转录向导, 募集表观遗传修饰酶或蛋白质复合物等分子到靶基因位点发挥功能, 如lncRNA NeST募集WDR5到*IFNG*基因位点^[27]。(2)支架作用(scaffold): lncRNA作为分子支架, 将多个生物分子聚在一起, 组配成一个功能复合物。如lincRNA-MAF-4^[24]、lncRNA NRON^[29]。(3)信号作用(signal): 是指lncRNA可作为细胞信号调控分子或指示分子。(4)诱捕作用(decoy): 指lncRNA直接与相关生物分子结合(例如抑制蛋白因子等), 使后者远离作用靶点而不能发挥功能。目前, 后两种机制在造血分化过程中尚无明确报道。

3.2 lncRNA在转录后以及翻译水平的调控机制

lncRNA在转录后以及翻译水平的调控机制^[34]主要归纳为两大类。一类是lncRNA直接与mRNA或

核内不均一RNA(heterogeneous nuclear RNA, hnRNA)结合, 具体如下: (1)含有Alu序列的lncRNA可以与mRNA的3'UTR区形成互补双链, 影响mRNA的稳定性, 如调节红细胞脱核的shlnc-EC6^[15]; (2)lncRNA结合于hnRNA外显子与内含子交界区, 影响选择性剪接; (3)lncRNA作为反义RNA与mRNA形成互补双链, 调节mRNA的编辑过程, 例如形成双链募集腺苷脱氨酶, 对mRNA进行编辑。(2)和(3)两种机制在造血分化过程中尚未报道。另外一类是, lncRNA通过与miRNA及pre-miRNA相互作用间接影响mRNA功能, 具体如下: (1)lncRNA可保护pre-miRNA的发卡结构, 成为产生miRNA的来源, 例如可维持HSC处于静息期的lncRNA H19^[11]; (2)作为miRNA直接结合的靶分子诱捕miRNA, 或者作为内源性竞争RNA分子(ceRNA)与miRNA竞争mRNA上的靶点, 抑制miRNA形成沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC), 如调节单核/巨噬细胞分化的lnc-MC^[21]。此外还有一种特殊机制, lncRNA可在胞质中与TF结合, 维持TF的磷酸化状态, 如调节单核细胞分化的lnc-DC^[22]。lnc-RNA与mRNA或者miRNA的结合也可直接或间接影响翻译效率。

lncRNA通过与DNA、RNA以及蛋白质相互作用, 在转录、转录后、翻译等不同水平的多种调控

表1 正常造血分化过程中的lncRNA

Table 1 Examples of lncRNA with roles in normal hematopoiesis

lncRNA特异表达细胞系 lncRNA specific expressed lineage	名称 Name	基因敲除后的表型 Loss of function phenotype	参考文献 Reference
HSC and MPP	lncHSC-1	Impaired myeloid differentiation	[9]
	lncHSC-2	Decrease the capability of HSC self-renew	[9]
	lncRNA-H19	Increased activation and proliferation of HSC	[11]
	Malat1	Inhibition of the myeloid and lymphoid proliferation	[12]
Myeloid lineage	lncRNA-EPS	Elevated apoptosis; compromised differentiation	[13]
	Shlnc-EC6	Impaired erythrocyte maturation	[15]
	EGO	Impaired expression of granulocytic differentiation genes Impaired granulocytic differentiation	[19]
	HOTAIRM1	Inhibit the differentiation of monocytes/macrophages	[20]
	lnc-MC	Inhibit the differentiation of monocytes into dendritic cells	[21]
	lnc-DC		[22]
Lymphoid lineage	lincR-Ccr2-5'AS	Downregulation of the T _H 2 differentiation genes	[23]
	lincRNA-MAF-4	Impaired the differentiation of T _H 2 cells	[24]
	NeST(Tmevpg1)	Imbalanced sensitivity to viral and bacterial infection	[27]
	Thy-ncR1	Impaired T cells maturation	[28]
	NRON	Impaired the differentiation of T cells	[29]
	BIC	Impaired the differentiation of B lymphocytes	[30]

机制中发挥复杂的功能。同一lncRNA在不同组织细胞中可通过相同或不同的机制影响生理、病理过程。在造血分化过程中,关于lncRNA的机制报道尚少,目前研究主要关注了lncRNA与表观遗传修饰复合物以及与microRNA的相互作用。总之,通过高通量转录组测序已经建立了lncRNA在造血干祖细胞以及不同谱系分化的表达谱,现有的研究已经充分证明了lncRNA的调控作用,但是仅有少数几个lncRNA进行了机制的阐明,大量lncRNA的功能和作用机制还有待于进一步研究。

4 结语与展望

综上所述,越来越多的研究表明,lncRNA在造血分化各阶段中均发挥重要作用。lncRNA作为转录、转录后以及翻译水平的调控因子维持HSC的自我更新和多向分化潜能,调控红系增殖、脱核、粒单核系分化以及T、B淋巴细胞迁移和成熟等。到目前为止,lncRNA的研究仍处于起始阶段。随着RNA-seq等一系列基因研究新技术的发展^[35],越来越多的lncRNA被发现和认识,人们也逐渐意识到lncRNA是一个全新的家族,不同于miRNA,它们大多在物种间具有低保守性^[36],作用方式多样。这使得lncRNA研究具有较大挑战性,应更加注重新方法新技术的建立,以深入阐明lncRNA的生理功能及作用机制,特别是在造血谱系分化中的调控机理,进而挖掘lncRNA在血液相关疾病诊断、治疗和预后中的潜在价值。

参考文献 (References)

- Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, *et al.* Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012; 489(7414): 101-8.
- Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: Cellular address codes in development and disease. *Cell* 2013; 152(6): 1298-307.
- Paralkar VR, Weiss MJ. Long noncoding RNAs in biology and hematopoiesis. *Blood* 2013; 121(24): 4842-6.
- Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, *et al.* The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: Analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22(9): 1775-89.
- Kelley D, John R. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol* 2012; 13(11): R107.
- Moran NC, Cole T, Loyal G, Magdalena K, Barbara TV, Aviv R, *et al.* Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses *Genes Dev* 2011; 25: 1915-27.
- Morceau F, Chateavieux S, Gaigneaux A, Dicato M, Diederich M. Long and short non-coding RNAs as regulators of hematopoietic differentiation. *Int J Mol Sci* 2013; 14(7): 14744-70.
- Cabezas-Wallscheid N, Klimmeck D, Hansson J, Lipka DB, Reyes A, Wang Q, *et al.* Identification of regulatory networks in HSCs and their immediate progeny via integrated proteome, transcriptome, and DNA methylome analysis. *Cell Stem Cell* 2014; 15(4): 505-22.
- Luo M, Jeong M, Sun D, Park HJ, Rodriguez BA, Xia Z, *et al.* Long non-coding RNAs control hematopoietic stem cell function. *Cell Stem Cell* 2015; 16(4): 426-38.
- Keniry A, Oxley D, Monnier P, Kyba M, Dandolo L, Smits G, *et al.* The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r. *Nat Cell Biol* 2012; 14(7): 659-65.
- Venkatraman A, He XC, Thorvaldsen JL, Sugimura R, Perry JM, Tao F, *et al.* Maternal imprinting at the H19-Igf2 locus maintains adult haematopoietic stem cell quiescence. *Nature* 2013; 500(7462): 345-9.
- Ma XY, Wang JH, Wang JL, Ma CX, Wang XC, Liu FS. Malat1 as an evolutionarily conserved lncRNA, plays a positive role in regulating proliferation and maintaining undifferentiated status of early-stage hematopoietic cells. *BMC Genomics* 2015; 16: 676.
- Hu W, Yuan B, Flygare J, Lodish HF. Long noncoding RNA-mediated anti-apoptotic activity in murine erythroid terminal differentiation. *Genes Dev* 2011; 25(24): 2573-8.
- Alvarez-Dominguez JR, Hu W, Gromatzky AA, Lodish HF. Long noncoding RNAs during normal and malignant hematopoiesis. *Int J Hematol* 2014; 99(5): 531-41.
- Wang C, Wu X, Shen F, Li Y, Zhang Y, Yu D. Shlnc-EC6 regulates murine erythroid enucleation by Rac1-PIP5K pathway. *Dev Growth Differ* 2015; 57(6): 466-73.
- Paralkar VR, Mishra T, Luan J, Yao Y, Kossenkov AV, Anderson SM, *et al.* Lineage and species-specific long noncoding RNAs during erythro-megakaryocytic development. *Blood* 2014; 123(12): 1927-37.
- An X, Schulz VP, Li J, Wu K, Liu J, Xue F, *et al.* Global transcriptome analyses of human and murine terminal erythroid differentiation. *Blood* 2014; 123(22): 3466-77.
- Shi L, Lin YH, Sierant MC, Zhu F, Cui S, Guan Y, *et al.* Developmental transcriptome analysis of human erythropoiesis. *Human Mol Genet* 2014; 23(17): 4528-42.
- Wagner LA, Christensen CJ, Dunn DM, Spangrude GJ, Georgelas A, Kelley L, *et al.* EGO, a novel, noncoding RNA gene, regulates eosinophil granule protein transcript expression. *Blood* 2007; 109(12): 5191-8.
- Zhang X, Lian Z, Padden C, Gerstein MB, Rozowsky J, Snyder M, *et al.* A myelopoiesis-associated regulatory intergenic noncoding RNA transcript within the human HOXA cluster. *Blood* 2009; 113(11): 2526-34.
- Chen MT, Lin HS, Shen C, Ma YN, Wang F, Zhao HL, *et al.* PU.1-regulated long noncoding RNA lnc-MC controls human monocyte/macrophage differentiation through interaction with microRNA 199a-5p. *Mol Cell Biol* 2015; 35(18): 3212-24.
- Wang P, Xue Y, Han Y, Lin L, Wu C, Xu S, *et al.* The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science* 2014; 344(6181): 310-3.
- Hu G, Tang Q, Sharma S, Yu F, Escobar TM, Muljo SA, *et al.*

- Expression and regulation of intergenic long noncoding RNAs during T cell development and differentiation. *Nat Immunol* 2013; 14(11): 1190-8.
- 24 Ranzani V, Rossetti G, Panzeri I, Arrigoni A, Bonnal RJ, Curti S, *et al.* The long intergenic noncoding RNA landscape of human lymphocytes highlights the regulation of T cell differentiation by linc-MAF-4. *Nat Immunol* 2015; 16(3): 318-25.
- 25 Vigneau S, Rohrlach PS, Brahic M, Bureau JF. Tmevpg1, a candidate gene for the control of Theiler's virus persistence, could be implicated in the regulation of gamma interferon. *J Virol* 2003; 77(10): 5632-8.
- 26 Collier SP, Collins PL, Williams CL, Boothby MR, Aune TM. Cutting edge: Influence of Tmevpg1, a long intergenic noncoding RNA, on the expression of Ifng by Th1 cells. *J Immunol* 2012; 189(5): 2084-8.
- 27 Gomez JA, Wapinski OL, Yang YW, Bureau JF, Gopinath S, Monack DM, *et al.* The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon-gamma locus. *Cell* 2013; 152(4): 743-54.
- 28 Aoki K, Harashima A, Sano M, Yokoi T, Nakamura S, Kibata M, *et al.* A thymus-specific noncoding RNA, Thy-ncR1, is a cytoplasmic riboregulator of MFAP4 mRNA in immature T-cell lines. *BMC Mol Biol* 2010; 11: 99.
- 29 Sharma S, Findlay GM, Bandukwala HS, Oberdoerffer S, Baust B, Li Z, *et al.* Dephosphorylation of the nuclear factor of activated T cells (NFAT) transcription factor is regulated by an RNA-protein scaffold complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(28): 11381-6.
- 30 Eis PS, Tam W, Sun L, Chadburn A, Li Z, Gomez MF, *et al.* Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(10): 3627-32.
- 31 Elton TS, Selemon H, Elton SM, Parinandi NL. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes. *Gene* 2013; 532(1): 1-12.
- 32 Josset L, Tchitchek N, Gralinski LE, Ferris MT, Eisfeld AJ, Green RR, *et al.* Annotation of long non-coding RNAs expressed in collaborative cross founder mice in response to respiratory virus infection reveals a new class of interferon-stimulated transcripts. *RNA Biol* 2014; 11: 875-90.
- 33 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43(6): 904-14.
- 34 Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. *Science* 2012; 338(6113): 1435-9.
- 35 Zhao J, Ohsumi TK, Kung JT, Ogawa Y, Grau DJ, Sarma K, *et al.* Genome-wide identification of polycomb-associated RNAs by RIP-seq. *Mol Cell* 2010; 40(6): 939-53.
- 36 Orom UA, Derrien T, Beringer M, Gumireddy K, Gardini A, Bussotti G, *et al.* Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells. *Cell* 2010; 143(1): 46-58.