

- head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology*, 2008, 70: 2378-2385.
- [5] Norrving B, Magnusson M, Holtas S. Isolated acute vertigo in the elderly: Vestibular or vascular disease? *Acta Neurol Scand*, 1995, 91: 43-48.
- [6] Lee H, Kim JS, Chung EJ, et al. Infarction in the territory of anterior inferior cerebellar artery: spectrum of audiovestibular loss. *Stroke*, 2009, 40: 3745-3751.
- [7] Moon IS, Kim JS, Choi KD, et al. Isolated nodular infarction. *Stroke*, 2009, 40: 487-491.
- [8] Newman-Toker DE, Sharma P, Chowdhury M, et al. Penlight-cover test: a new bedside method to unmask nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 900-903.
- [9] Goebel JA. The Ten-Minute Examination of the Dizzy Patient. *Semin Neurol*, 2001, 21(4): 391-398.
- [10] Cnyrim CD, Newman-Toker D, Karch C, et al. Bedside differentiation of vestibular neuritis from central 'vestibular pseudo-neuritis'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79: 458-460.
- [11] Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*, 1988, 45: 737-739.
- [12] Lee H, Sohn SI, Cho YW, et al. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns. *Neurology*, 2006, 67: 1178-1183.
- [13] Halmagyi GM. Diagnosis and management of vertigo. *Clin Med*, 2005, 5: 159-165.
- [14] Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 951-964.
- [15] Lee H. Neuro-otological aspects of cerebellar stroke syndrome. *J Clin Neurol*, 2009, 5: 65-73.
- [16] Newman-Toker DE, Camargo CA Jr. "Cardiogenic vertigo"—true vertigo as the presenting manifestation of primary cardiac disease. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2: 167-172.
- [17] Zee DS, Fletcher WA. Bedside examination. In: Baloh RW, Halmagyi GM, editors. *Disorders of the vestibular system*. New York (NY): Oxford University Press, 1996, 178-190.
- [18] Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke*, 2006, 37: 2484-2487.
- [19] Newman-Toker DE, Sharma P, Chowdhury M, et al. Penlight-cover test: a new bedside method to unmask nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 900-903.
- [20] Chen L, Lee W, Chambers BR, et al. Diagnostic accuracy of acute vestibular syndrome at the bedside in a stroke unit. *J Neurol*, 2010, 258: 855-861.

载脂蛋白 E 在神经修复中作用机制的研究进展

云霞 欧吉兵 李凡 综述 姚黎清 审校

昆明医科大学第二附属医院康复科, 云南省昆明市 650031

摘要: 载脂蛋白 E (ApoE) 是人体血浆中广泛存在的重要载脂蛋白之一, 在脂质代谢、维持胆固醇平衡中起到关键作用, 同时也参与神经系统的正常生长发育过程及其损伤后修复, 此外对淀粉样蛋白沉积与清除、免疫调节、协调神经细胞间质因子抑制肿瘤细胞增殖等的病理过程亦有影响。本文将 ApoE 基因多态性及生物学特性对神经系统修复过程的作用机制作一综述。

关键词: 载脂蛋白 E; 多态性; 神经系统; 损伤与修复

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是一种直接参与胆固醇代谢的糖蛋白, 是脑脊液中的主要载脂蛋白, 是胆固醇、磷脂及硫脂运输的调节剂和突

触发生的促进剂; 是神经轴突获得合成膜或髓鞘所必需的脂质, 它参与调节神经组织的修复、塑形和保护并且具有亚型特异性。国内、外学者研究发现

基金项目: 国家自然科学基金 (81360298); 云南省应用基础研究计划项目

收稿日期: 2013-08-02; 修回日期: 2013-10-10

作者简介: 云霞 (1987-), 女, 在读研究生。

通讯作者: 姚黎清 (1968-), 女, 纳西族, 博士, 副主任医师, 主要从事干细胞治疗脊髓损伤的研究。Email: 2839334088@qq.com。

ApoE 参与神经系统许多病理、生理过程,与神经系统变性疾病、脑血管疾病、血管性痴呆等多种疾病相关。

1 APOE 基因的多态性

人的 ApoE 基因位于第 19 号染色体长臂 13 区 2 带(19q13.2)上,共有 3 个等位基因,分别为 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$,并由此产生 6 种基因型,即 ApoE2/2、E3/3、E4/4 三种纯合子型和 ApoE2/3、E2/4、E3/4 三种杂合子型。 $\epsilon 3$ 、ApoE3/3 分别是最常见的等位基因和基因型,但不同人种和地域中 ApoE 基因频率和表型分布存在差别,但无性别差异,亚洲人 $\epsilon 3$ 频率高于 80%,而欧美人低于 80%,欧洲人 $\epsilon 4$ 等位基因频率从北到南呈下降趋势分布;亚洲人 $\epsilon 4$ 频率低(4.9%~12.7%),而非洲人及巴布比亚和新几内亚人 $\epsilon 4$ 频率高(分别为 30% 和 36.8%)^[1],可能这正是欧美国家阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)发病率高的一个潜在因素。ApoE 氨基酸序列的 112 位和 158 位两种氨基酸残基即精氨酸(arginine, Arg)和半胱氨酸(cysteine, Cys)的交换决定了异构体的种类。ApoE $\epsilon 4$ 在这两个位置上都是 Arg, ApoE $\epsilon 2$ 都是 Cys, ApoE $\epsilon 3$ 的 112 位为 Cys 和 158 位是 Arg^[2]。由于这 2 个位点上的 Arg、Cys 的多态性,却引起了功能上的巨大差异。 $\epsilon 3$ 具有神经保护作用, $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 则是某些疾病的易感因素, $\epsilon 2$ 与淀粉样血管病的发病有密切联系^[3], $\epsilon 4$ 则是颅脑损伤病情加重的危险因素,还与脑卒中、AD 的发病存在相关性^[4]。ApoE 多态性具有重要的生物学特性,与多种中枢神经系统疾病的发生和预后相关。

2 ApoE 的生理功能及在神经系统修复中的作用

肝细胞是合成分泌 ApoE 的主要场所,脑组织中 ApoE 的含量仅次于肝脏, ApoE 富含于胶质细胞中,尤其是星形胶质细胞中。脑中的 ApoE 参与脑磷脂代谢,维持细胞间脂类的重新分布及胆固醇内环境的稳定,并参与神经的发育及神经细胞损伤后的修复、再生时的免疫调节和细胞调节。

中枢神经系统发生病变后通常会发生一系列的生理病理变化,主要机制为神经细胞坏死,轴索断裂及继发性损伤(如水肿、炎症反应、局部缺血、兴奋性氨基酸过度释放、钙离子超载等),同时伴有细胞骨架及微管蛋白结构的变化,轴突及髓鞘的再生。ApoE 通过调节脂质的转运及代谢发挥生物学作用,参与这些生理变化过程,同时在淀粉样蛋

白沉积与清除、细胞内信号传导、免疫调节等过程中发挥潜在作用。

2.1 参与神经损伤后的炎症反应

炎症反应在神经系统损伤后的病理进程中起着重要作用,在修复损伤组织的同时,由炎症介导释放的多种神经毒性物质导致继发性神经损伤。通过体内外研究均证实, ApoE 受体结合部位及脂质连接部位氨基酸残基序列的 ApoE 合成肽 C0G133 及 C0G112,有降低巨噬细胞表达促炎介质(IL-6、TNF- α)、NO 的作用,可改善多发性硬化症模型小鼠的临床症状^[5]。ApoE 的抗炎作用具有亚型特异性, $\epsilon 3$ 的免疫调节作用明显高于 $\epsilon 2$ 及 $\epsilon 4$ 。有研究报道, ApoE 合成肽 C0G112 可抑制枸橼酸杆菌诱导的成年小鼠结肠细胞炎症反应^[6]。动物体内试验发现 COG112 的结合域能抑制小胶质细胞和巨噬细胞的激活,抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞的增殖,阻止其炎症信号的传导,并减少其 TNF- α 、IL-6 和一氧化氮(NO)的分泌,起到抗炎作用^[7]。吴海涛等^[8]以 ApoE 亚型特异性与脑创伤后炎症损伤的关系为研究,通过检测不同亚型神经细胞内 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、核因子- κ B 丝裂原活化蛋白激酶(NF- κ B)信号通路表达情况,探讨 ApoE 影响继发性神经细胞损伤的作用机制。实验表明, ApoE4 型星形胶质细胞 p38 MAPK 的表达要显著强于其它两型;抑制 p38 MAPK 的表达后,三种基因型细胞 NF- κ B 的表达均降低,与其他两型无明显差异,说明损伤后早期, ApoE4 是通过高表达 p38 MAPK 参与影响脑损伤后炎症反应机制之一。也有研究表明 ApoE 有明显的脑保护作用,其机制可能是通过减低细胞色素 c 的释放减少 Caspase-3 途径的凋亡而发挥其脑保护作用^[9]。

2.2 影响神经元胞内钙浓度及兴奋性氨基酸的变化

Ca²⁺ 超载已被认为是导致细胞死亡的“最终共同通路”,神经细胞内 Ca²⁺ 超载是引起神经细胞凋亡的关键因素之一。有研究者在原代培养 10 d 的大鼠皮质神经元急性期加入 ApoE4,发现神经元内静息 Ca²⁺ 升高, N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体阻断剂 MK-801 可减弱但不能完全阻断 ApoE4 升高神经元内静息 Ca²⁺ 的效应^[10], NMDA 受体的激活可能参与了 ApoE4 所致的胞内钙变化的作用。李新毅等^[11]采用激光共聚焦

钙离子荧光成像技术观察了不同亚型 ApoE 对原代培养的大鼠皮质神经元胞内静息钙水平和 NMDA 诱发钙反应的影响。结果显示,急性给予 ApoE4 引起的胞内钙水平增高,并且可以被 NMDA 受体非竞争性拮抗剂 MK-801 部分阻断;给予 ApoE4 同样显著性增强 NMDA 诱发的钙反应。ApoE4 可导致胞内钙稳态失衡,该效应可能与 ApoE4 的神经毒效应直接相关。

中枢神经系统中主要的兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAAS)是谷氨酸(glutamate, Glu)、天门冬氨酸(aspartate, Asp), Glu 和 Asp 是中枢神经系统中兴奋性突触的主要神经递质, EAAS 大量释放导致神经细胞通透性改变, Na^+ 、 H_2O 内流导致细胞毒性水肿。有研究表明星形胶质细胞划伤后 Glu 和 Asp 的释放较快,且具有 ApoE 亚型特异性, ApoE4 型显著高于 ApoE2、ApoE3 型^[12]。Kerr 等^[13]研究了 91 例脑外伤病人,表明含 ApoE4 等位基因病人的脑脊液中有较高浓度的 Asp,且与病情的严重性呈正相关。大量的临床和基础研究表明,兴奋性氨基酸参与了许多中枢神经系统疾病(如创伤性脑损伤、脑出血、脑梗死、癫痫、阿尔茨海默病等)病理生理过程。这些结果不仅有助于解释 ApoE4 神经毒性作用的细胞和分子机制,也可以为神经系统损伤的伤情演变和预后的研究提供新的思路。

2.3 参与细胞骨架的构建,稳定微管蛋白结构

ApoE 还与微管蛋白的代谢相关,原位杂交发现神经纤维缠结中具有 ApoE。有人认为 tau 蛋白(神经原纤维缠结的主要成分)作为刺激因子促进体外的微管组装,具有诱导与促进微管蛋白聚合成微管,防止微管解聚、维持微管功能稳定的作用,而 tau 蛋白磷酸化程度的增加使 tau 结合微管的能力下降。ApoE 的 N 端区能够与 tau 蛋白结合,在神经元的生长中 ApoE 与 tau 蛋白的结合显现出亚型特异性, ApoE3 与 tau 亲和力较 ApoE4 高^[14]。ApoE4 与微管蛋白的解聚有关,抑制神经元细胞生长,而 ApoE2 和 ApoE3 则能阻止 tau 蛋白的去磷酸化,继而影响双螺旋丝形成,促进神经元的生长,从而保护神经细胞^[15]。体外研究发现细胞中 ApoE3 的聚积能促进神经元细胞的生长,维持微管的稳定性,而细胞中少量的 ApoE4 就可以抑制神经元细胞的生长,并破坏细胞的微管结构^[1]。这些提示了 ApoE 能够通过影响 tau 蛋白的磷酸化而影响

微管蛋白的结构。

2.4 影响髓鞘、生长锥的生长

在神经损伤修复过程中, ApoE 能以亚型特异的方式影响神经元的生长, ApoE 蛋白长期以来被认为与中枢和外周神经组织病变后轴索和髓鞘的再生有关。研究发现中枢神经系统脱髓鞘疾病——多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者和周围神经系统脱髓鞘性疾病患者脑脊液中 ApoE 的表达下降^[16]。Wei 等^[17]通过对自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠进行 ApoE 拟肽干预实验表明, EAE 治疗组的髓鞘碱性蛋白和神经丝轻链的表达比 EAE 组有所提高,说明 ApoE 拟肽的干预能减轻 EAE 的髓鞘脱失和轴突损伤。殷成等^[18]通过体外培养小鼠皮质神经块,关注不同 ApoE 亚型对轴突生长锥的影响发现,机械损伤后神经元合成 ApoE 增加,同时损伤的神经元从外界摄取更多外源性 ApoE,并且通过细胞外信号调节激酶途径诱导胶质细胞合成和分泌的 ApoE 增加;且 ApoE4 能负性影响生长锥的生长。在神经细胞中, ApoE3 能促进轴突的生长,而 ApoE4 则抑制轴突的生长,其原因与 ApoE4 影响轴突中细胞骨架蛋白的聚合相关。

2.5 APOE 与 β -淀粉样物质的关系

在日本老年人群的一项调查中发现,在日本人群中, ApoE ϵ 4 携带者 AD 的发病率较高, ApoE ϵ 4 等位基因是散发性 AD 的危险因素。AD 的病理学特征主要是广泛的细胞外淀粉样蛋白沉积的老年斑,神经元纤维缠结的形成及神经细胞的死亡。还发现 ApoE 和来源于淀粉样前体蛋白的 β 淀粉样蛋白($\text{A}\beta$)的亲和力很高^[19]。 $\text{A}\beta$ 是 β 淀粉样蛋白前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)的酶解产物, $\text{A}\beta$ 多肽结合于 ApoE,在细胞基质沉淀聚积后具有很强的神经毒性作用, $\text{A}\beta$ 主要毒性片段在机体的高级活动、信息存储、学习记忆等功能密切相关的大脑皮层沉积,引起海马区老年斑周边神经元变性和死亡^[20]。有研究证实 $\text{A}\beta$ 导致 AD 转基因果蝇模型认知功能下降,且引起认知功能下降的程度取决于 $\text{A}\beta$ 低聚体的形式^[21]。这些都可能是导致老年痴呆症的重要原因。神经元上的 ApoE 受体在 APP 运输、加工及 $\text{A}\beta$ 清理上起着一定的作用。体外实验表明, ApoE4 与可溶性的 $\text{A}\beta$ 多肽结合,可使其溶解度改变而形成淀粉样蛋白沉积,从而引起 AD^[22]。也有研究发现, ApoE4 携带者更易患 AD,而

ApoE2 却能降低携带者患该病的风险^[23]。ApoE4 是目前普遍认同的影响 AD、脑外伤、脑卒中等脑血管疾病预后的高风险因素,已经有一系列临床研究证实了其相关性但其相关机制尚未完全阐明。

2.6 协调神经细胞间质因子参与免疫调节和细胞凋亡

ApoE 能调节免疫系统细胞增殖,纯化的 ApoE 能抑制外周血单核细胞及 T 淋巴细胞的活化和增殖,其免疫调节机制是抑制白介素 II 依赖的淋巴细胞增殖。ApoE(主要为 ApoE3)的免疫调节作用主要通过低密度脂蛋白受体家族介导,其中 LDL 受体相关蛋白(LRP)及 2 型 ApoE 受体(ApoER2)是参与 ApoE 免疫调节的主要受体,单核细胞-巨噬细胞及淋巴细胞膜上都有 LRP 及 ApoE2 受体表达。

ApoE 被认为是一个潜在的细胞增殖抑制剂,有抗氧化剂作用,并能抑制肿瘤的生长和扩散,这种细胞增殖的抑制作用可能是通过延迟 G1/S 转换造成。有人认为等位基因 $\epsilon 2$ 的保护作用最强, $\epsilon 4$ 作用最差, $\epsilon 3$ 作用居中^[24]。有研究采用基因芯片分析不同亚型 AD 患者的基因表达情况,显示在表达 ApoE4 的 AD 患者脑中 BIN1、RASSF2、FYN、CDK11 等生长阻遏和凋亡相关的基因表达上调^[25]。也有研究表明 APOE 在乳腺癌、结肠癌、胃、胰腺肿瘤中发现高表达^[26]。众多研究表明载脂蛋白 E 的表达与肿瘤存在相关性,但结果尚存在争议,仍有待于进一步研究。

3 展望

ApoE 基因多态性与疾病的相关性已经成为近年研究热点,深入研究 ApoE 基因多态性与神经系统疾病的关系,尤其在分子及细胞水平研究 ApoE 结构及其作用机制,对预防、治疗及早期诊断神经系统疾病、探讨其发病机制、筛查高危人群、减少或避免疾病的进展、减少死亡率具有重要意义。将 ApoE 基因多态性作为基因分析应用于医学检验领域,协助诊断和判断预后的研究将是未来研究的一个方向。

参 考 文 献

- [1] 李会成,李玉新.载脂蛋白 E 研究进展.生物工程进展,2002,22(2):74-79.
- [2] 刘学春,汪青松.载脂蛋白 E 基因多态性与神经系统疾病关系的研究进展.中国中医药咨讯,2011,3(10):18-20.
- [3] Brouwers HB, Biffi A, Ayres AM, et al. Apolipoprotein E genotype predicts hematoma expansion in lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2012, 43(6):1490-1495.
- [4] 敬淮淞,陈礼刚.载脂蛋白 E 基因多肽性与脑血管病关系的研究进展.西南军医,2013,15(3):278-280.
- [5] Li FQ, Sempowski GD, McKenna SE, et al. Apolipoprotein E-derived peptides ameliorate clinical disability and inflammatory infiltrates into the spinal cord in a murine model of multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(3):956-965.
- [6] Stephens TA, Nikoospour E, Rider BJ, et al. Dendritic cell differentiation induced by a self-peptide derived from apolipoprotein E. *J Immunol*, 2008, 181(10):6861-6871.
- [7] Christensen DJ, Ohkubo N, Oddo J, et al. Apolipoprotein E and peptide mimetics modulate inflammation by binding the SET protein and activating protein phosphatase 2A. *J Immunol*, 2011, 186(4):2535-2542.
- [8] 吴海涛. APOE 基因多态性影响 p38MAPK 信号通路介导的星形胶质细胞创伤后炎症损伤的实验研究.重庆:重庆医科大学,2010,1-87.
- [9] TIAN YX, XU AJ, LIU H, et al. Investigation activation of ApoE on nerve cell apoptosis of Mice cortex following SAH. *Chin J Lab Diagn*, 2011, 15(7):1048-1050.
- [10] LIU XA, LI XY. Acute application of ApoE4 increases the neuronal resting $[Ca^{2+}]_i$ in rat cortex. *Basic Clin Med*, 2010, 30(1):71-74.
- [11] 李新毅.载脂蛋白 E4 神经毒作用及其可能的 NMDA 受体机制:电生理和胞内钙成像研究.山西:山西医科大学基础医学院,2008,3-5.
- [12] Wu MM, Sun XC, Wu HT, et al. In vitro relationship of apolipoprotein E polymorphisms and excitatory amino acids in astrocyte injury. *J Third Mil Med Univ*, 2011, 33(9):928-931.
- [13] Kerr M E, Ilyas-Kamboh M, Yookyoung K, et al. Relationship between apoE4 allele and excitatory amino acid levels after traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 2003, 31(9):2371-2379.
- [14] Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, et al. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6):2892-2897.
- [15] Harris FM, Brecht WJ, Xu Q, et al. Carboxyl-terminal-truncated apolipoprotein E4 causes Alzheimer's disease-like neurodegeneration and behavioral deficits in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19):10966-10971.
- [16] 周正艳.载脂蛋白 E 基因多态性与神经系统疾病.海南医学院学报,2009,15(7):815-817.
- [17] Wei JJ, Zheng MH, Liang PX, et al. Effect of apolipoprotein E

- tein E-mimetic peptides on demyelination and axonal injury in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Apo-plexy Nervous Dis*, 2012, 29(10): 872-875.
- [18] 殷成. 载脂蛋白 E 与神经元损伤和轴突再生相关机制研究. 重庆: 重庆医科大学附属第一医院神经外科, 2012, 1-94.
- [19] Terwel D, Steffensen KR, Verghese PB, et al. Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor- α expression for microglial A β phagocytosis. *Neurosci*, 2011, 31(19): 7049-7059.
- [20] 戴铁强. ApoE 基因多态性与散发性阿尔茨海默病认知功能的关系. 长沙: 中南大学湘雅二院, 2012, 28-33.
- [21] 徐金静, 方力群, 赵春慧, 等. β 淀粉样蛋白对阿尔茨海默病转基因果蝇认知功能的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(2): 101-104.
- [22] Zhang N, Ni P, Xu LF, et al. The expression change of amyloid protein β in the hippocampal neurons of ApoE knock-out mice. *Acta Uni Med Anhui*, 2011, 46(6): 531-534.
- [23] Rebeck GW, LaDu MJ, Estus S, et al. The generation and function of soluble ApoE receptors in the CNS. *Mol Neurodegener*, 2006, 1: 1-15.
- [24] GUO SH, SHI J. Research Progress in Apolipoprotein E in Thrombosis-related Diseases and Malignant Tumors. *Chinese General Practice*, 2013, 16(2B): 590-592.
- [25] Xu PT, Li YJ, Qin XJ, et al. Differences in apolipoprotein E3/3 and E4/4 allele-specific gene expression in hippocampus in Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 2006, 21(2): 256-275.
- [26] Rafiei M, Zarif Yeganeh M, Sheikholeslami S, et al. Apolipoprotein E polymorphisms status in Iranian patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2012, 320(1-2): 22-25.

长链非编码 RNA 的生物学功能及在神经系统疾病中的作用

李业, 罗朝辉 综述 杨欢 审校

中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008

摘要: 长链非编码 RNA (LncRNA) 涉及发育、肿瘤、变性及免疫多种疾病的发生发展过程。本文从 LncRNA 的 4 种不同空间结构及 3 种参与基因表达调控形式, 阐述 LncRNA 参与神经系统疾病 AD 中神经元的损伤、MS 中免疫细胞的分化、HD 中反义 RNA 作用、脑发育、神经元分化及神经细胞凋亡等过程的研究。

关键词: 长链非编码 RNA; 空间结构; 基因转录; 基因表达调控; 神经系统疾病

长链非编码 RNA (Long noncoding RNA, LncRNA) 是一类长度大于 200 nt 的 RNA 分子, 本身不编码蛋白, 具有特定的二级结构, 在表达上具有组织特异性和时空特异性。LncRNA 以多种方式参与多种生物学过程, 包括基因转录调控、表观遗传学水平的调控、染色质修饰以及个体发育调控、细胞编程以及干细胞多能性的维持等。ENCODE 等项目的数据表明, 在人类中 LncRNA 达 9000 多种, 且广泛分布于基因组中, 包括有转录起始区域、基因间区域、mRNA 的 3' 端或反式转录本中, 然而, LncRNAs 的研究尚处于初步阶段, 已经鉴定了功能的 LncRNAs 仅 100 余种。与 mRNA 相比, 其序列长

度及剪切形式诸多相似, 有一些 LncRNAs 也具有 5' 帽及多聚腺苷酸尾, 其稳定性较好, 也还有一些 LncRNAs 不具有多聚腺苷酸尾^[1], 但其序列保守性较差, 易受进化压力影响; 与 microRNAs 相比, LncRNAs 序列更长、空间结构更复杂^[2]。因此, 其信息含量更加丰富, 参与表达调控的分子机制也更加多样。因此, 本文从 LncRNA 的空间结构及参与基因调控的不同方式, 阐述 LncRNA 在神经疾病中的生物学功能。

1 LncRNAs 的结构及调控方式

根据 LncRNA 在基因组上的位置, 可将其分为 5 种类型: ①正义; ②反义; ③双向; ④基因内; ⑤基

收稿日期: 2013-09-23; 修回日期: 2013-12-04

作者简介: 李业(1984-), 男, 博士在读, 研究方向: 神经免疫。

通讯作者: 杨欢(1969-), 女, 教授, 主任医师, 博士, 主攻神经免疫与神经肌病的研究。E-mail: yangh69@yahoo.com。