

长链非编码 RNA MALAT1 在神经系统相关疾病中的作用

左埤莲¹, 欧 孜¹, 杨雪瑶¹, 李 婷¹, 何平平², 江丽萍¹, 王 刚^{3*}, 欧阳新平^{1*}

(南华大学 1. 衡阳医学院生理学教研室, 神经科学研究所, 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 神经变性与认知障碍衡阳市重点实验室; 2. 护理学院; 3. 附属第一医院心血管内科, 湖南 衡阳 421001)



欧阳新平, 男, 1978 年生, 湖南永州人, 博士, 南华大学衡阳医学院副教授, 硕士生导师, 加拿大卡尔加里大学访问学者, 湖南省生理学会常务理事, 湖南省神经科学会健康教育委员会副主任委员, 主要从事胆固醇代谢在老年性疾病发生发展中的作用研究。近年来以第一作者或通讯作者发表 SCI 收录论文 20 余篇。获省市各级科研课题 10 余项, 参与国家自然科学基金 5 项。获湖南省自然科学奖二等奖及衡阳市科学技术进步奖二等奖各一项。参编专著 4 部。

摘 要: 肿瘤相关的长链非编码 RNA (LncRNA) MALAT1 能够调控肿瘤细胞的增殖、分化、转移等功能。研究表明, 其在脑组织中表达异常, 对神经系统疾病的发生发展有重要调控作用。本文将对 MALAT1 在神经系统疾病中的分子机制作一综述。

关键词: MALAT1; 阿兹海默症; 帕金森; 精神分裂症; 脊髓损伤; 神经性疼痛

中图分类号: R338

文献标识码: A

The role of long-chain non-coding RNA MALAT1 in nervous system related diseases

ZUO Lielian¹, OU Zi¹, YANG Xueyao¹, LI Ting¹, HE Pingping²,

JIANG Liping¹, WANG Gang^{3*}, OUYANG Xinping^{1*}

(1. Department of Physiology, Hengyang Medical School, Institute of Neuroscience, Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Hengyang Key Laboratory of Neurodegeneration and Cognitive Impairment; 2. School of Nursing; 3. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

Abstract: Tumor-related long non-coding RNA (LncRNA) MALAT1 can regulate the proliferation, differentiation and metastasis of tumor cells. A study has indicated that it is abnormally expressed in brain tissue and plays an important role in regulating the occurrence and development of neurological diseases. This essay reviews the molecular mechanism of MALAT1 in nervous system diseases.

Key words: MALAT1; alzheimer's disease; parkinson's disease; schizophrenia; spinal cord injury; neuropathic pain

收稿日期: 2019-09-24; 修回日期: 2019-10-26

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81903030); 湖南省自然科学基金 (2019JJ40249); 2018 年度南华大学大学生研究性学习和创新性实验计划校级项目 (2018XJXZ381)。

* 通信作者, E-mail: y1655@163.com;

E-mail: 13875612313@126.com.

长链非编码 RNA (LncRNA) 是一类长于 200 个核苷酸的非蛋白质编码 RNA, 大多数 lncRNAs 由 RNA 聚合酶 II 转录, 并被剪接和多腺苷酸化^[1]。lncRNAs 作为基因表达的关键调节剂, 在肿瘤的发生发展中具有重要的调控作用^[2-3]。其发挥功能的主要途径是通过与染色质修饰蛋白形成复合物, 或

与转录因子相互作用,调控靶基因的 mRNA 表达;作为竞争性内源 RNA (ceRNAs) 与蛋白质编码基因序列竞争结合 miRNA;作为小 RNA (如 miRNA、piRNA) 的前体和 mRNA 降解的调节因子^[2]。肿瘤相关的长链非编码 RNA (LncRNA) MALAT1 能够通过上述途径,调控肿瘤细胞的增殖、分化、转移等功能^[3]。最近研究表明,MALAT1 在脑组织中表达上调,激活 ERK/MAPK 信号通路,促进神经突向外生长,抑制细胞死亡,与神经系统疾病发生发展密切相关^[4]。本文旨在阐述 MALAT1 在神经相关疾病如神经退行性疾病、精神分裂症、脑瘫、神经损伤、神经性疼痛等中的分子机制作一综述。

1 MALAT1 与神经退行性疾病

1.1 MALAT1 与阿尔兹海默症

阿尔茨海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种异质性神经退行性疾病,常表现为记忆的逐渐丧失^[5]。在 AD 患者死后的脑组织中观察到突触丧失,可能与突触缩放这一种补偿性稳态的失衡有关。该过程涉及神经元兴奋性和树突结构的改变^[6]。研究表明,MALAT1 可通过抑制 miR-125b 的表达,引起 IL-6 和 TNF- α 表达水平降低,IL-10 表达水平增加,促进神经突触的增生,抑制神经元凋亡。但具体如何改变 IL-6, TNF- α , IL-10 表达水平的分子机制尚不清楚^[7]。

1.2 MALAT1 与帕金森

流行病学研究表明,65 岁以上中国人群中帕金森病 (Parkinson's Disease, PD) 患病率约为 1.7%,呈逐年上升趋势,给患者家属和社会带来沉重负担。PD 的临床症状有静态震颤,肌强直,运动迟缓,焦虑,抑郁,认知功能障碍等。黑质多巴胺能神经元的退化和丧失,以及脑组织中多巴胺水平的降低被认为是 PD 发生的主要原因^[8]。

在体外,使用 N-甲基-4-苯基吡啶 (MPP+) 处理 MN9D 多巴胺能神经细胞系;同时在体内,使用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 处理 C57BL/6 小鼠,诱导 PD。结果表明,在小鼠脑组织中,MALAT1 和富含亮氨酸的重复激酶 2 (LRRK2) 的表达水平增加,miR-205-5p 的表达水平降低。进一步研究表明,MALAT1 抑制 MN9D 细胞中 miR-205-5p,促进 miR-205-5p 靶基因 LRRK2 的表达,诱导细胞凋亡。该分子机制,即, MALAT1/miR-205-5p/

LRRK2 调控轴的发现,有利于我们对 PD 发生发展分子机制的理解^[9]。

1.3 MALAT1 与脑缺血

缺血性脑损伤,或称缺血性脑卒中,是世界范围内死亡和残疾的主要原因。脑组织缺血会导致局部脑组织及其功能的损害,其损害程度与缺血时间长短及脑组织残存血流量有关。短期不完全性缺血引起的是可逆性损害,但长时间的完全缺血或严重缺血会引起梗死。快速重建闭塞血管,然后及时再灌注,被认为是治疗缺血性脑损伤最有效的方法之一。然而,这种治疗方法可能引起随后的缺血再灌注 (I/R) 损伤^[10]。

已有研究表明,过表达, MALAT1 通过抑制 miR-181c-5p,促进 HMGB1,加重缺血性脑组织的炎症反应^[11]。在 MALAT1 表达上调后,可通过海绵作用下调 miR-429 的表达,降低 DEX (右美托咪定) 对缺氧缺血性脑损伤 (Hypoxic Ischemic Brain Damage, HIBD) 的脑保护作用,导致海马神经元的凋亡^[12]。然而,在缺血再灌注 (I/R) 损伤后, MALAT1 水平显著降低,导致学习和记忆能力的下降,细胞凋亡以及梗塞体积的增加,其具体机制有待进一步研究^[13]。

1.4 MALAT1 与癫痫

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,也是一种常见的慢性大脑疾病,容易引起大脑海马损伤,其特征是具有持久的诱发癫痫发作的倾向,影响全世界超过 5000 万人。有研究证实,反复癫痫样放电早期导致神经元的坏死,后期则诱发神经元凋亡^[14]。文献报道,癫痫大鼠脑组织中, MALAT1 和 c-Met 表达增加,而 microRNA-101 (miR-101) 表达减少。进一步研究明确, MALAT1 上调,通过与 miR-101 结合,促进 c-Met 的表达,激活 PI3K/Akt 信号通路,导致癫痫大鼠海马神经元自噬和凋亡。PI3K/Akt 信号通路的抑制剂 LY294002,可以逆转 MALAT1 高表达引起的变化^[15]。

2 MALAT1 与精神分裂症

精神分裂症是一种影响约 1% 人口的衰弱性精神障碍,被认为是导致脑功能障碍的遗传和环境因素组合的结果^[16]。有研究评估了 60 例精神分裂症患者和 60 例健康受试者外周血中 HOXA-AS2、LincROR、LncRNA MALAT1、MEG3、SPRY4-IT1、UCA1 等 6 种 lncRNAs 的表达情况。其中在有关研究对象年龄相关的评估中发现 HOXA-AS2, MALAT1 和

UCA1 在患者组和对照组之间有显著差异。MALAT1 和 UCA1 的表达与患者病程呈正相关。在精神分裂症患者海马和额叶皮质区, MALAT1 表达下调, 海马神经元的突触密度降低。MALAT1 可能参与精神分裂症海马神经元突触的生长过程, 其机制尚不清楚^[17]。

3 MALAT1 与脑瘫

脑瘫(小儿脑性瘫痪)是婴儿脑未发育完全时由于脑损伤所致神经障碍综合征, 常表现为智力受损及行为异常^[18]。糖氧剥夺复灌注(OGD/R)诱导凋亡的 N2A 神经细胞(Mouse neuroblastoma N2A cells, 是脑瘫细胞模型)中, MALAT1、BDNF 的表达, 以及 PI3K、Akt 的磷酸化水平下调, miR-1 上调。将维生素 B1 和维生素 B12 引入上述 N2A 神经细胞中, LncRNA MALAT1、BDNF 的表达, 以及 PI3K、Akt 的磷酸化水平上调, miR-1 下调。该研究表明, 维生素 B1 和 B12 通过 MALAT1/miRNA-1 轴激活 PI3K/Akt 信号通路上调 BDNF, 减轻神经损伤, 抑制脑瘫大鼠神经元凋亡, 改善脑瘫大鼠的运动和记忆功能^[19]。

4 MALAT1 与脊髓损伤

脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)可导致永久性神经缺陷, 每年约有 17,000 例新病例。lncRNAs 参与 SCI 致病过程的作用, 包括神经元丢失, 星形胶质细胞增殖和活化, 脱髓鞘, 小胶质细胞激活和氧化损伤等^[20]。减轻脊髓的氧化损伤对脊髓损伤的治疗具有重要意义。H₂O₂ 能够诱导 PC12 细胞(来自鼠嗜铬细胞瘤的一种常用神经细胞株)的凋亡。H₂O₂ 刺激经过绿茶多酚(GTP)预处理的 PC12 细胞后, MALAT1 表达明显增加, β -catenin 的表达水平, 磷脂酰肌醇 3 激酶和蛋白激酶 B(AKT)的磷酸化水平显著升高。研究显示, GTP 通过上调 MALAT1 激活 Wnt/ β -catenin 和 PI3K/AKT 信号通路, 减轻 H₂O₂ 对 PC12 细胞的损伤, 保护 PC12 细胞免受 MALAT1 下调诱导的氧化损伤^[21]。

5 MALAT1 与神经性疼痛

神经性疼痛(Neuropathic Pain, NP)是一种复杂的慢性疼痛状态, 其发病机制复杂。通常由影响躯

体感觉神经系统的组织损伤引起功能失调或受损的神经纤维向其他疼痛中心发出不正确的信号, 引起神经性疼痛^[22]。已有研究发现臂丛神经撕脱伤后, NP 大鼠脊髓神经元中 MALAT1 水平降低。在体外, MALAT1 的减少导致神经元自发电活动频率增加, 但对神经元凋亡无影响。进一步分析表明, 在谷氨酸刺激过程中, MALAT1 表达下调的神经元细胞内钙浓度的变化明显大于正常神经元。因此, MALAT1 表达降低可能通过调节钙离子浓度, 增加脊髓神经元兴奋性从而诱导 NP, 但其这一结论有待进一步证实^[23]。

6 MALAT1 与七氟醚诱导的神经毒性

七氟醚是一种新吸入麻醉药, 其物理性质优于现有吸入麻药, 诱导迅速, 且组织摄取少, 苏醒也较快, 对循环抑制也较轻^[24]。近年来七氟醚被许多著名麻醉学专家誉为吸入麻醉的里程碑式药物, 并认为在儿童全麻诱导及其维持中有显著优势。

但最近研究结果显示, 用七氟醚麻醉的大鼠, 其海马组织中 MALAT1 的表达升高, 海马神经元细胞核固缩, 部分神经元呈新月形和多穗形, 且无法回恢复, 神经元受损, 甚至导致海马神经元数量缺失。研究结果显示, 在七氟醚麻醉的大鼠海马组织中促凋亡标志蛋白 Caspase 3 和 Bax 表达增加, 而抗凋亡标记蛋白 Bcl-2 表达降低, 神经营养因子 BDNF 和 NGF 的 mRNA 和蛋白表达降低。尽管, 对于 MALAT1 如何调控海马细胞中 Caspase 3、Bax、Bcl-2、BDNF、以及 NGF 的表达, 尚不清楚。但该研究结果表明, 七氟醚是通过促进 MALAT1 的表达, 导致海马细胞的凋亡以及大鼠空间学习和记忆能力障碍^[25]。

7 小结与展望

通过前文的描述, MALAT1 与神经系统疾病如阿兹海默症、帕金森、精神分裂症、癫痫等的发生发展密切相关(如图 1 所示)。MALAT1 可以通过调控蛋白 microRNA 的表达、离子的浓度等不同的途径, 诱导神经系统疾病发生发展。其中 MALAT1 在阿尔兹海默症、脑瘫、脑缺血及脊髓损伤等疾病中上调, 降低神经元损伤, 抑制神经元凋亡, 对神经系统起到保护作用。而在帕金森、癫痫及与七氟醚诱导的神经毒性中 MALAT1 的上调会诱导细胞的凋亡及神经元的损伤。因此, MALAT1 的异常上调, 对

不同的神经系统相关疾病的发生发展有不同的作用,这可能与其作用的具体分子机制有关。然而,目前对 MALAT1 具体是参与神经系统疾发生发展的分子机制的研究,相对较少,有待于研究者进一

步的研究。MALAT1 在神经系统中功能和分子机制的研究,有利于深入理解神经系统疾病发病机制,为相关神经系统疾病的诊断、治疗提供潜在分子标志物。

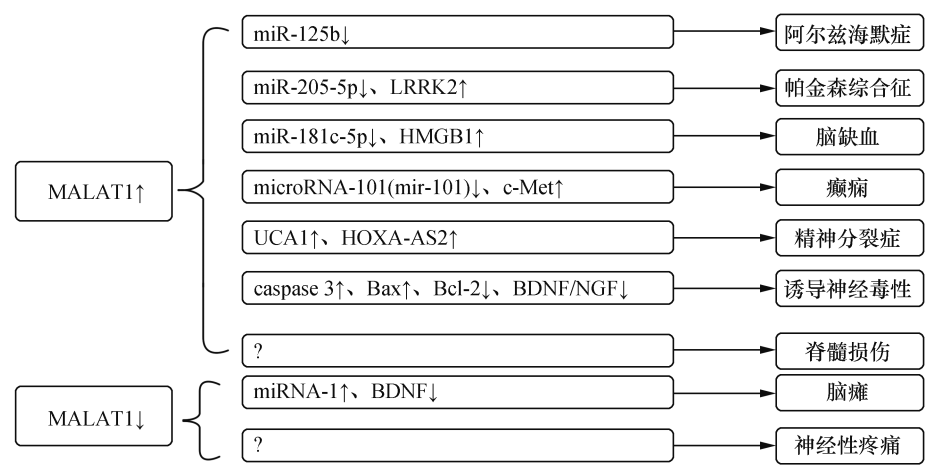


图1 MALAT1 在神经系统疾病发生发展中的分子机制

参考文献:

[1] SU M, XIAO YH, MA J, et al. Long non-coding RNAs in esophageal cancer: molecular mechanisms, functions, and potential applications[J]. J hematol oncol, 2018, 11(1):118.

[2] 皮益苑,周爽,简鸣,等. LncRNA 中 miRNA 海绵活性与肿瘤的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(3): 230-4.

[3] SUN Y, MA L. New insights into long non-coding RNA Malat1 in cancer and metastasis[J]. Cancers, 2019, 11(2): 216.

[4] CHEN L, FENG P, ZHU X, et al. A long non-coding RNA Malat1 promotes neurite outgrowth through activation of ERK/MAPK signaling pathway in N2a cells[J]. Cell Mol Med, 2016, 20(11): 2102-10.

[5] TIAN Y, MENG L, ZHANG Z. What is strain in neurodegenerative diseases? [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 17:1-12.

[6] SUN MK, ALKON DL. Neuro-regeneration therapeutic for Alzheimer's dementia: perspectives on neurotrophic activity [J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(9): 655-68.

[7] MA P, LI Y, ZHANG W, et al. Long noncoding RNA Malat1 inhibits neuron apoptosis and neuroinflammation while stimulates neurite outgrowth and its correlation with MiR125b mediated PTGS2, CDK5 and FOXQ1 in Alzheimer's Disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(7): 596-612.

[8] 李娟,周凡,吴丰学. 神经节苷脂辅助盐酸多奈哌齐片对帕金森病认知能力和生活质量的影响分析[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 403(4):393-5.

[9] CHEN Q, HUANG XY, LI RJ. LncRNA MALAT1/miR-205-5p axis regulates MPP +-induced cell apoptosis in MN9D cells by directly targeting LRRK2 [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2): 563-72.

[10] WICINSKI M, GÓRSKI K, WALCZAK M, et al. Neuroprotective properties of linagliptin: focus on biochemical mechanisms in cerebral ischemia, vascular dysfunction and certain neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 4052.

[11] CAO DW, LIU MM, DUAN R, et al. The lncRNA Malat1 functions as a ceRNA to contribute to berberine-mediated inhibition of HMGB1 by sponging miR-181c-5p in poststroke inflammation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 8:146.

[12] FANG H, LI HF, HE MH, et al. Long non-coding RNA MALAT1 sponges microRNA-429 to regulate apoptosis of hippocampal neurons in hypoxic-ischemic brain damage by regulating WNT1 [J]. Brain Res Bull, 2019, 152:1-10.

[13] SHANG JL, CHENG Q, DUAN SJ, et al. Cognitive improvement following ischemia/reperfusion injury induced by voluntary running-wheel exercise is associated with LncMALAT1-mediated apoptosis inhibition[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(5):2715-23.

[14] VARVEL NH, JIANG J, DINGLEDINE R. Candidate drug targets for prevention or modification of epilepsy [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2015, 55:229-47.

[15] WU Q, YI X. Down-regulation of long noncoding RNA Malat1 protects hippocampal neurons against excessive autophagy and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in rats with epilepsy [J]. J Mol Neurosci, 2018, 65(2), 234-45.

[16] MOLENT C, OLIVO D, WOLF RC, et al. Functional neuroimaging in treatment resistant schizophrenia: a systematic review [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019,104:178-90.

[17] FALLAH H, AZARI I, NEISHABOURI SM, et al. Sex-specific up-regulation of lncRNAs in peripheral blood of patients with schizophrenia[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):12737.

[18] AUMAR M, GOTTRAND F. Recognizing and documenting under-nutrition in hospitalized children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2019,61(12):1357.

够通过调节患者血清中异常的炎症因子水平及血脂代谢的异常发挥治疗不稳定型心绞痛的临床效果^[11-12]。同时,心脉通胶囊治疗高脂血症患者时其效果也与穴位埋线具有积极的协同作用^[13]。另血液流变学参数的异常是冠心病发病的病理基础之一,也是药物干预治疗的重要方面^[14-15],本文证实美托洛尔联合心脉通胶囊治疗老年冠心病后患者后心功能指标明显改善,且血浆黏度、全血高切黏度及全血低切黏度均明显降低,提示美托洛尔联合心脉通胶囊对老年冠心病患者的效果可能与其调控患者的血液流变学参数异常有关。心脉通胶囊的主要药理活性为活血祛瘀、清热平肝、祛痰等功效,而冠心病的病因病机与气虚血瘀、神志不遂和机体劳累有关,诸药合用,对于冠心病的治疗可谓恰到好处。

参考文献:

- [1] 安宁,邹德玲.小而密低密度脂蛋白与冠心病的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2019,1(7):639-44.
- [2] 杨毅宁.冠心病新型生物标志物的研究进展[J].新疆医科大学学报,2019,42(6):725-7.
- [3] 毋淑珍,孙斌,卢革新,等.高龄冠心病患者冠状动脉病变程度与血脂参数及超敏C反应蛋白水平的关系[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2586-8.
- [4] 冯思美.常规血脂检测在冠心病患者临床诊断中的价值[J].临床检验杂志(电子版),2019,8(3):168.
- [5] 单霞,苟彩霞,胡克峰.心脉通胶囊治疗缺血性脑中风的疗效及对患者生活质量的影响[J].中外医疗,2017,36(17):1-3.
- [6] 魏停.针刺联合心脉通胶囊配合西药治疗高脂血症的疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2016,40(1):63-5.
- [7] 祁兴平,周利民,袁先琢,等.心脉通胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗高血压病人血浆脂蛋白磷脂酶A2升高的疗效观察[J].中华全科医学,2019(7):1142-5.
- [8] 刘芬,张鑫,刘淑美.心脉通胶囊联合丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛临床研究[J].中国药业,2019,28(12):57-9.
- [9] 丁丽.心脉通胶囊联合阿托伐他汀治疗冠心病患者疗效及对血压、血脂及血液流变学的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(7):751-4.
- [10] 赵生文.心脉通胶囊联合注射用盐酸川芎嗪治疗不稳定型心绞痛的临床效果分析[J].山西医药杂志,2019,48(2):215-7.
- [11] 张景燕,张兵国,李荣爱.心脉通胶囊治疗不稳定型心绞痛的临床疗效[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(9):53-4.
- [12] 张维龙.心脉通胶囊联合注射用盐酸川芎嗪治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(2):264-8.
- [13] 魏停.穴位埋线结合心脉通胶囊治疗高脂血症的疗效观察[D].杭州:浙江中医药大学,2017.
- [14] 孙畅,陈勇,黄欢彩.他汀类降脂对冠心病血液流变学改变、冠心病发病相关性研究[J].中国医药科学,2019,9(4):224-6.
- [15] 李秋霞,马欣,苏毅.银杏叶片联合尼可地尔对冠心病心绞痛患者临床效果及血液流变学的影响[J].现代诊断与治疗,2019,30(4):541-2.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第4页)

- [19] LI EY, ZHAO PJ, JIAN J, et al. Vitamin B1 and B12 mitigates neuron apoptosis in cerebral palsy by augmenting BDNF expression through Malat1/miR-1 axis [J]. Cell Cycle, 2019, 18 (21): 2849-59.
- [20] NARDONE R, VERSACE V, SEBASTIANELLI L, et al. Transcranial magnetic stimulation and bladder function: a systematic review[J]. Clin Neurophysiol, 2019, 3(11):2032-7.
- [21] LIU S, YU G, SONG G, et al. Green tea polyphenols protect PC12 cells against H₂O₂-induced damages by upregulating lncRNA MALAT1 [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33 (1): 1-10.
- [22] TOZAKI-SAITOH H, TSUDA M. Microglia-neuron interactions in the models of neuropathic pain [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 169 (11): 113614.
- [23] MENG C, YANG X, LIU Y, et al. Decreased expression of lncRNA Malat1 in rat spinal cord contributes to neuropathic pain by increasing neuron excitability after brachial plexus avulsion [J]. J Pain Res, 2019, 12:1297-310.
- [24] CHAI D, CHENG Y, JIANG H. Fundamentals of fetal toxicity relevant to sevoflurane exposures during pregnancy [J]. Int J Dev Neurosci, 2019, (72):31-5.
- [25] HU XY, HU XD, HUANG GR. LncRNA Malat1 is involved in sevoflurane-induced neurotoxicity in developing rats [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10):18209-18.

(本文编辑:秦旭平)