

长链非编码RNA研究系统解决方案

项目名称 OR 摘要 OR 主题词 = 长链非编码RNA
批准时间 = 1955年 - 2014年

排序： 批准时间 金额

共 177 条查询结果，累计金额：9,372.0 万元

1. Lnc RNA 对Beta - arrestin2信号通路介导的胰岛β细胞容量调控作用研究

👤 负责人：王琛 参与人：李军辉, 唐峻岭, 李晓雯, 张明亮, 林紫薇, 罗登, 刘红霞

金额：14万 申请时间：2013 学科代码：细胞增殖、生长与分化(C0704) 项目批准号：31340072

申请单位：上海交通大学 研究类型：基础研究

关键词：Beta - arrestin2;胰岛细胞里;细胞增殖;长链非编码RNA;

2. lincRNA通过影响神经元相关基因的染色质结构调控胶质细胞向神经元的转分化

👤 负责人：孙毅 参与人：颜桥, 罗玉萍, 刘上峰, 刘海亮, 崔晓燕, 史占平, 陈晓颖, 景波, 何飞

金额：300万 申请时间：2013 学科代码：体细胞重编程(C120115) 项目批准号：91319309

申请单位：同济大学 研究类型：基础研究

关键词：长链非编码RNA;RNA结合染色质配对末端标记测序;胶质细胞;神经元;转分化

4. 长链非编码RNA Sox2ot在食管鳞癌发生中的作用及机制研究

负责人：白云 参与人：王凯, 陈雪丹, 李娟, 张坤, 孟慧, 傅莉媛, 吴园园, 陶恒晟

金额：70万 申请时间：2013 学科代码：消化系统肿瘤(H1617) 项目批准号：81372554

申请单位：中国人民解放军第三军医大学 研究类型：基础研究

关键词：C06_食管肿瘤;长链非编码RNA;Sox2ot;Sox2;表观遗传

8. 长链非编码RNA HUESC在食管鳞状细胞癌变过程中的功能及其调控机制研究

负责人：曹秀峰 参与人：史卫红, 吕进, 陆培华, 李苏卿, 陈仿军, 谢海伟, 汪春梅, 唐磊

金额：80万 申请时间：2013 学科代码：消化系统肿瘤(H1617) 项目批准号：81372656

申请单位：南京医科大学 研究类型：基础研究

关键词：长链非编码RNA;微小RNA;糖酵解;增殖;食管鳞状细胞癌

- 长链非编码RNA (long non-coding RNA , lncRNA): 是一类转录本长度超过200nt、不编码蛋白的RNA。lncRNA起初被认为是基因组转录的“噪音”，不具有生物学功能。



Antisense lncRNA

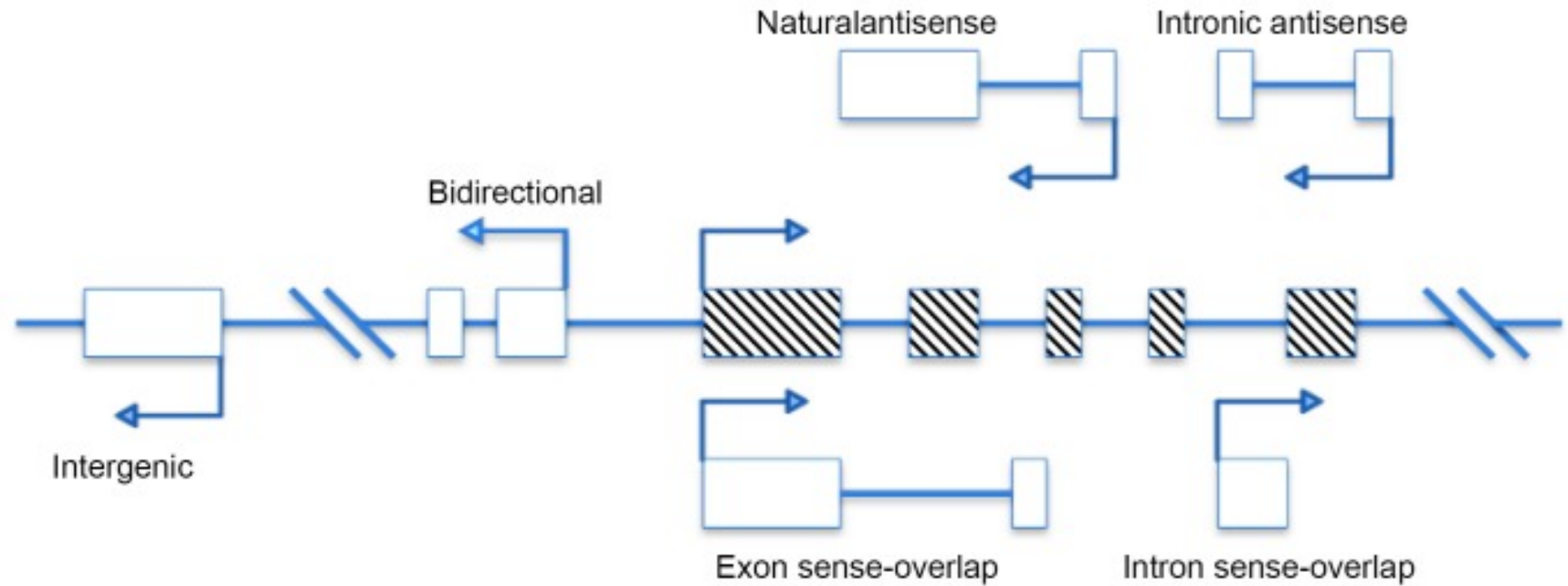
Intronic transcript

Large intergenic noncoding RNA

Promoter-associated lncRNA

3' UTR associated lncRNA

.....



Genomic organization of long noncoding RNAs (lncRNAs).

Sense, The lncRNA sequence overlaps with the sense strand of a protein-coding gene;

Antisense, The lncRNA sequence overlaps with the antisense strand of a protein-coding gene;

Bidirectional, The lncRNA sequence is located on the opposite strand from a protein-coding gene whose transcription is initiated <1,000 base pairs away;

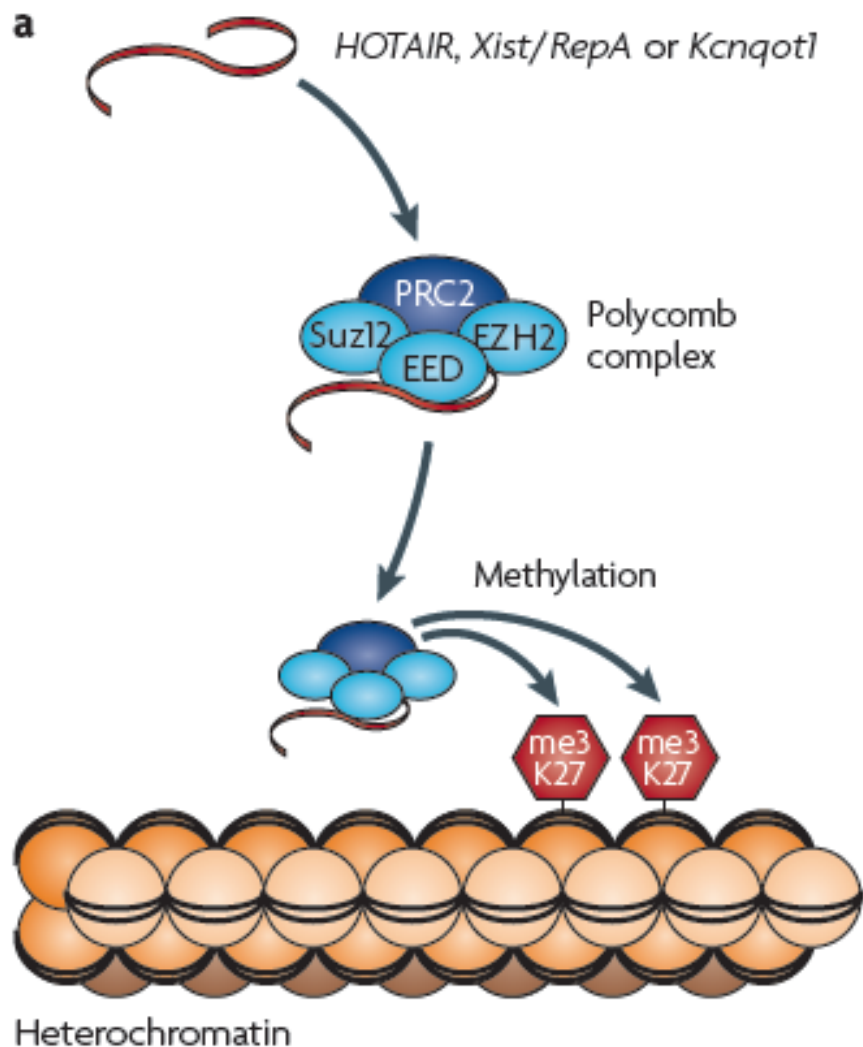
Intronic, The lncRNA sequence is derived entirely from within an intron of another transcript.

- lncRNAs通常较长，具有mRNA样结构，经过剪接，具有polyA尾巴与启动子结构，分化过程中有动态的表达与不同的剪接方式
- lncRNAs启动子同样可以结合转录因子，如Oct3/4, Nanog, CREB, Sp1, c-myc, Sox2与p53，局部染色质组蛋白同样具有特征性的修饰方式与结构特征

- 大多数的lncRNAs在组织分化发育过程中，都具有明显的时空表达特异性。如有人针对小鼠的1300个lncRNAs进行研究，发现在脑组织中的不同部位，lncRNAs具有不同的表达模式
- 在肿瘤与其他疾病中有特征性的表达方式

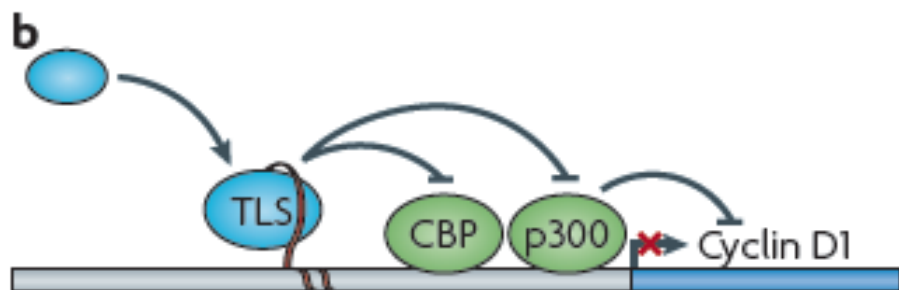
lncRNA 名称	生物学功能
<i>H19</i>	基因印记
<i>Xist</i>	X 染色体失活
<i>Tsix</i>	阻断 <i>Xist</i> 积累，维持 X 染色体的活性
<i>HOTAIR</i>	组蛋白修饰复合体的骨架分子
<i>ANRIL</i>	抑制转录
<i>Gas5</i>	糖皮质激素受体的诱饵
<i>lincRNA-p21</i>	通过结合转录因子抑制基因表达
<i>PANDA</i>	转录因子的诱饵
<i>hsrω-n</i>	调控 mRNA 前体的剪接
<i>sat III</i>	调控 mRNA 前体的剪接
<i>MALAT1</i>	调控丝氨酸/精氨酸剪接因子磷酸化
<i>l1/2-sbsRNA</i>	介导 mRNA 降解
<i>BACE1-AS</i>	增加 mRNA 的稳定性

Name	Size	Cancer type	Biological function	Molecular function
Oncogenic				
HOTAIR	2.2 kb	Breast, hepatocellular, colorectal, pancreatic, GIST	Promotes invasion and metastasis, Modulates cancer epigenome	Scaffold (PRC2, LSD1), Guide (<i>in trans</i>)
ANRIL	2.2 kb	Prostate, leukemia, neural system, melanoma	Suppresses senescence via INK4A	Scaffold (PRC1, PRC2), Guide (<i>in cis</i>)
MALAT1	8.7 kb	Lung, prostate, breast, colon, hepatocellular	Regulates alternative splicing of pre-mRNA	Scaffold (nuclear paraspeckle)
PCAT-1	1.9 kb	Prostate	Promotes cell proliferation, inhibits BRCA2	Unknown
PCGEM1	1.6 kb	Prostate	Inhibits apoptosis, promotes cell proliferation	Unknown
TUC338	0.6 kb	Hepatocellular	Promotes cell proliferation	Unknown
uc.73a	0.2 kb	Leukemia, colorectal	Inhibits apoptosis, promotes cell proliferation	Unknown
SPRY4-IT1	0.7 kb	Melanoma	Promotes cell proliferation and invasion, Inhibits apoptosis	Unknown
ncRAN	2.3 kb	Neuroblastoma, bladder	Promotes cell proliferation and invasion	Unknown
PRNCR1	13 kb	Prostate	Promotes cell proliferation	Unknown
H19	2.3 kb	Breast, hepatocellular	Promotes cell proliferation, both oncogenic and tumor suppressive functions reported	Unknown
Tumor suppressive				
CASS	0.6-1.8 kb	Breast	Induces growth arrest and apoptosis	Decoy (glucocorticoid receptor)
MEG3	1.6-1.8 kb	Meningioma, hepatocellular, leukemia, pituitary	Mediates p53 signaling, Inhibits cell proliferation	Unknown
PTENP1	3.9 kb	Prostate, colon	Inhibits cell growth	Decoy (PTEN-suppressing miRNAs)
LincRNA-p21	3.1 kb	Mouse models of lung, sarcoma, lymphoma	Induces apoptosis by repressing p53 targets	Guide (hnRNP-k, <i>in trans</i>)
Unknown, Biomarker				
HULC	0.5 kb	Hepatocellular	Unknown	Decoy (miR-372)
PCA3	3.6 kb	Prostate	Unknown	Unknown
PANDA	1.5 kb	Unknown	Inhibits apoptosis by sequestering NF-YA	Decoy (NF-YA)

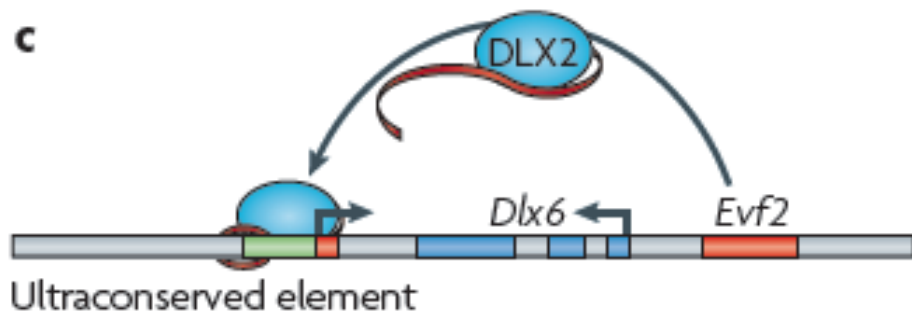


来源于 HOXC 基因座的 lncRNA HOTAIR，它能够招募染色质重构复合体 PRC2 并将其定位到 HOXD 位点，进而诱导 HOXD 位点的表观遗传学沉默。

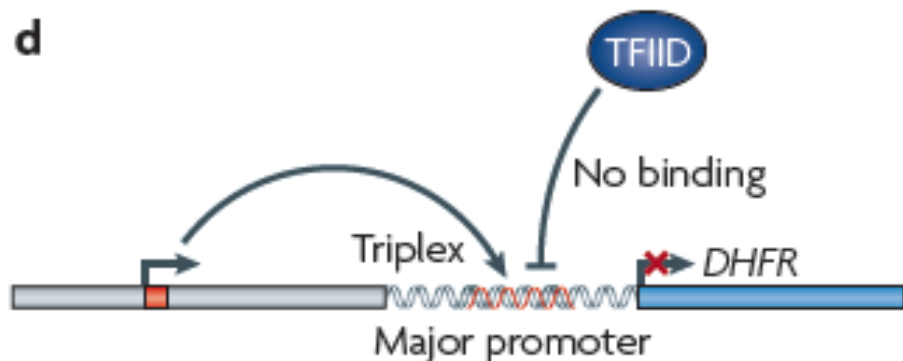
同样，Xist，Air，Kcnq1ot1 这些 lncRNA 都能够通过招募相应的重构复合体，利用其中的甲基转移酶如 Ezh2 或者 G9a 等实现表观遗传学沉默。



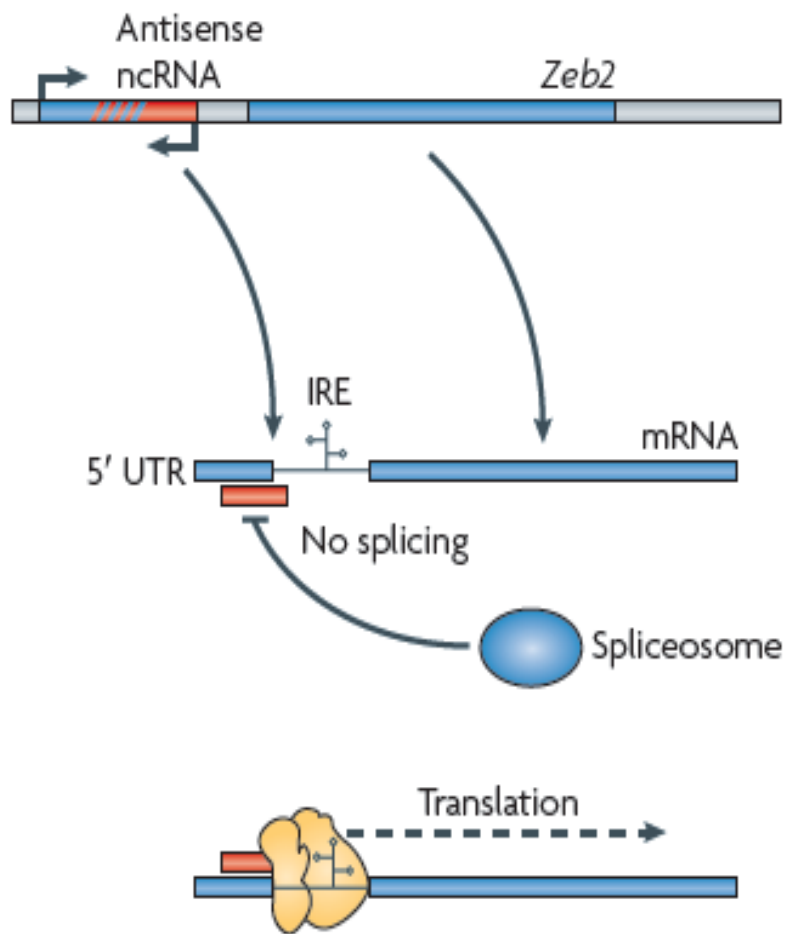
lncRNA能够与RNA结合蛋白作用，并将其定位到基因启动子区从而调控基因的表达。例如，CCND1启动子上游一个lncRNA能够调节RNA结合蛋白TLS的活性，进而调控CCND1的表达；



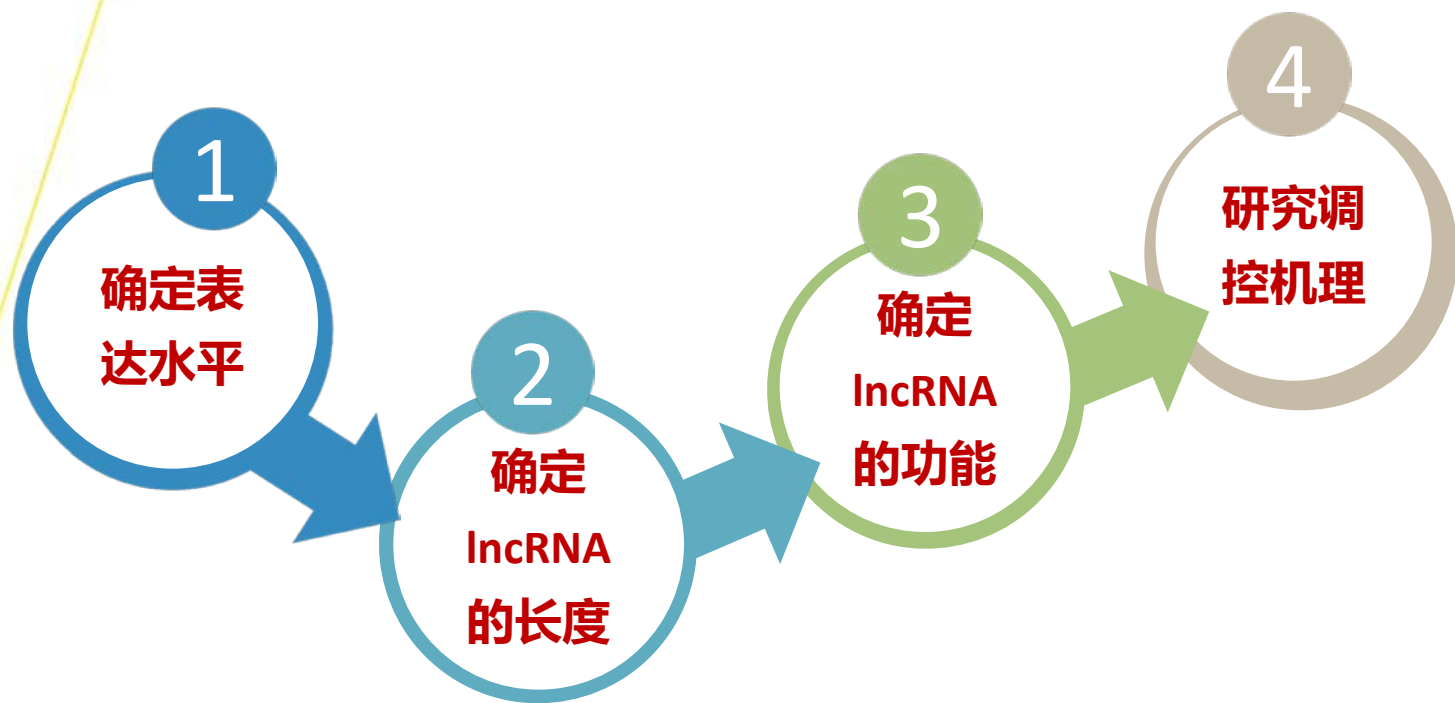
lncRNA能够调节转录因子的活性，里例如lncRNA Evf2能够与转录因子Dlx2形成转录复合体从而激活Dlx6的表达；

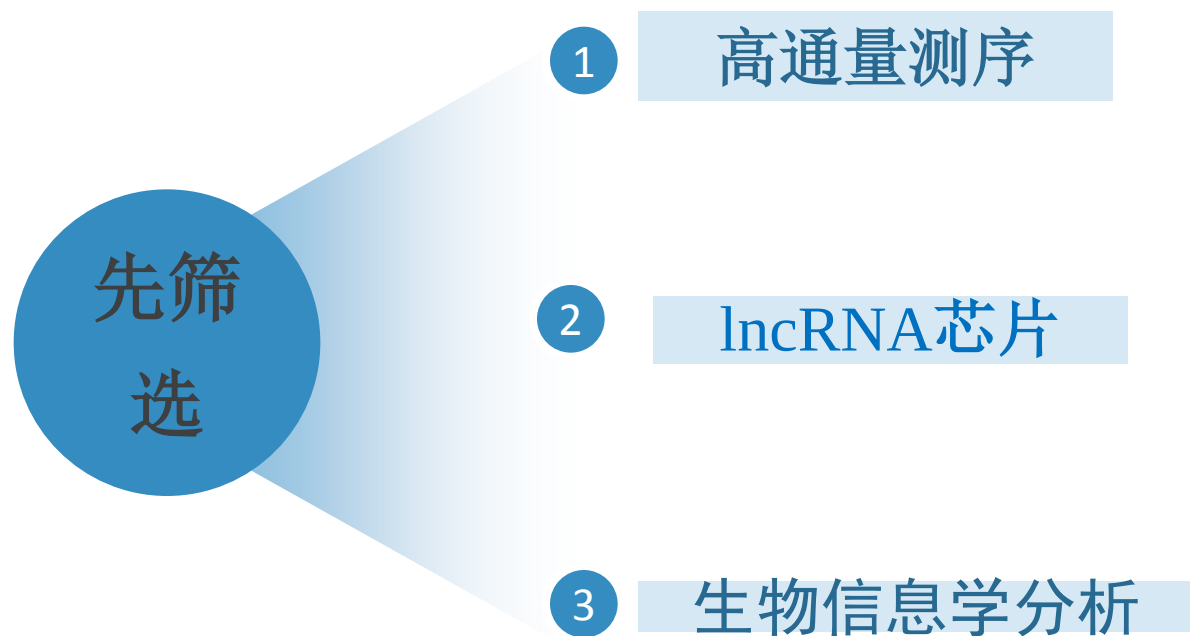


DHFR上游的一个lncRNA能够和DHFR的启动子区域形成RNA-DNA3螺旋结构，进而抑制转录因子TFIID的结合，从而抑制DHFR的基因表达；



Zeb2 antisense RNA能够和Zeb2 mRNA内含子5'剪切位点区域形成双链，从而抑制该内含子的剪切。而该区域含有对于Zeb2蛋白表达所必须的核糖体结合位点，Zeb2 antisense RNA通过这种方式，能够提高Zeb2蛋白的表达量。





- 通过lncRNA芯片或RNA测序等方法对多对疾病模型和对照样本组织进行lncRNA表达谱分析；
- 通过生物信息学的方法筛选出具有表达差异的lncRNA，构建共表达网络，预测lncRNA的靶基因；



再验证

- 1 大批组织标本中验证
- 2 不同细胞系中验证
- 3 组织分布
- 4 表达水平动力学变化

- 通过PCR、Northern Blot、原位杂交等技术对候选lncRNA验证：
- 细胞水平表达：在细胞水平进行检测表达差异；
- 组织分布：检测不同组织、不同阶段表达特性；
- 表达水平动力学变化：比较不同处理条件下，如药物处理、诱导处理下，表达水平差异。

已知全长：

- <http://www.Incrnadb.org/Default.aspx>
全长、功能、研究背景等
- <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>
全长、基因组信息、启动子信息等
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
全长

- 已知部分序列，未知全长
- 对于mRNA样lncRNA需要通过3' RACE和5'RACE的方法获得

Loss-of-function

- siRNA :

注意避开重叠区

主要针对mRNA-like , lincRNA , 胞浆内作用

- antisense RNA

胞核内起作用

主要针对As RNA

Gain-of-function

- Full length expression
- Fragment expression (key element)
- Mutant expression (deleting ORF)

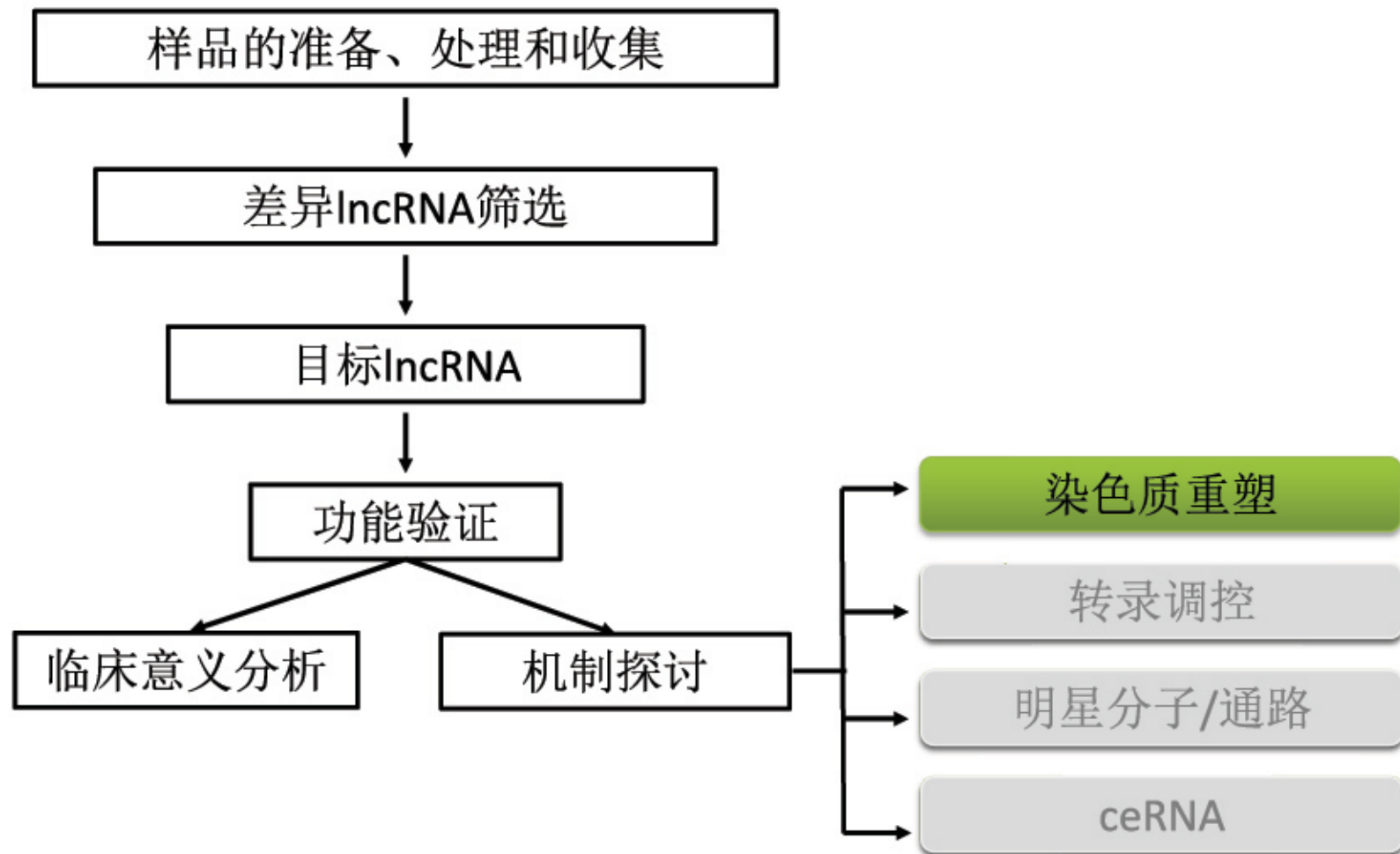
- 可通过 RNA pull down、RNA-RIP、ChIP-seq等方法检测与lncRNA结合的DNA、RNA、蛋白质。

LETTERS

Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis

Rajnish A. Gupta¹, Nilay Shah⁴, Kevin C. Wang¹, Jeewon Kim², Hugo M. Horlings⁶, David J. Wong¹, Miao-Chih Tsai¹, Tiffany Hung¹, Pedram Argani⁵, John L. Rinn⁷, Yulei Wang⁸, Pius Brzoska⁸, Benjamin Kong⁸, Rui Li³, Robert B. West³, Marc J. van de Vijver⁶, Saraswati Sukumar⁴ & Howard Y. Chang¹

实验思路



案例1：染色质重塑



Published in final edited form as:

Nature. 2010 April 15; 464(7291): 1071–1076. doi:10.1038/nature08975.

Long noncoding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis

Breast
Cancer

研究主题：调控乳腺癌转移的lncRNA-HOTAIR

研究思路：1. 用Array筛选出HOTAIR

2. 临床研究——确定HOTAIR的临床意义

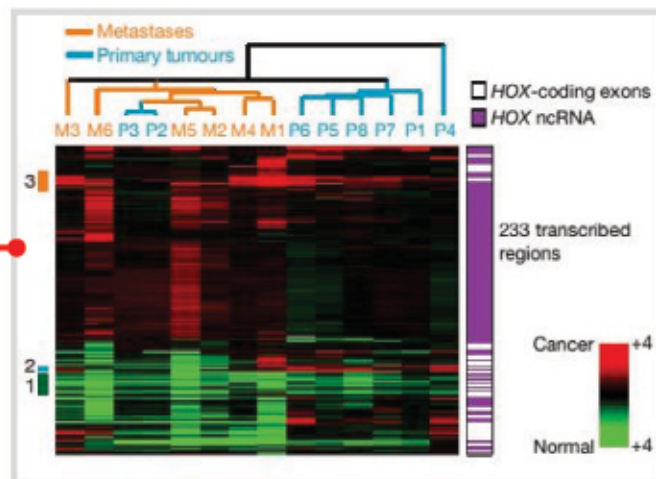
3. 体外研究——确定HOTAIR的肿瘤学功能

4. 机制研究——确定HOTAIR对染色质结构调节

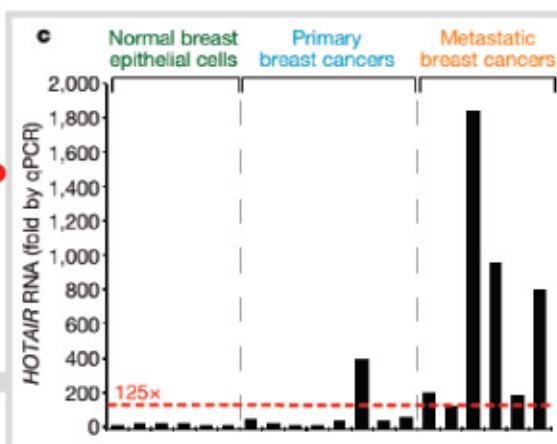
入组样品选择

6例正常乳腺组织，8例原位肿瘤，6例肝转移性肿瘤

芯片筛选

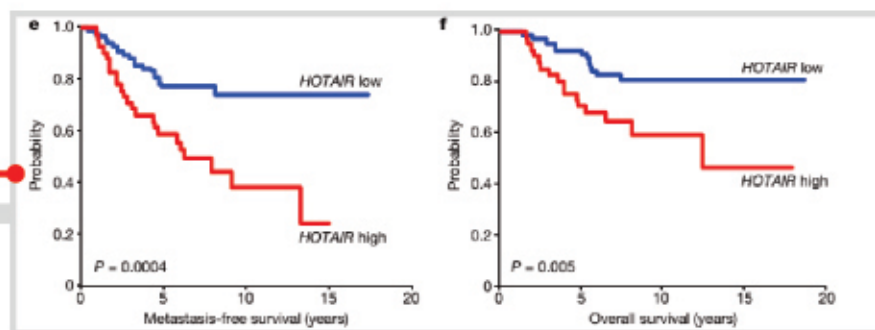


确定HOTAIR为研究目标



用Quantitative PCR
找出主效基因。

临床研究



功能研究

Gain of function

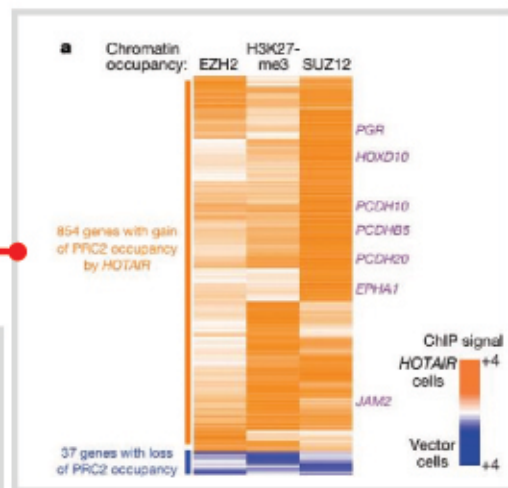
Loss of function

•小室实验
•体内转移

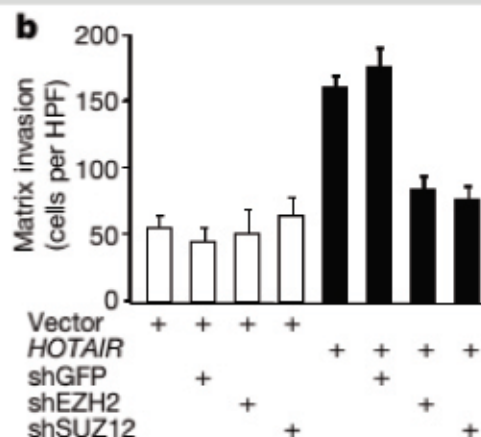
HOTAIR调节染色体结构

Polycomb repressive complex 2

ChIP-chip



验证HOTAIR-PRC2机制



Nature. 2010 Apr 15;464(7291):1071-6.

小结

- 将染色质的调节/表观遗传学作为lncRNA下游机制探讨首选方法：

ChIP (ChIP-PCR , ChIP-chip , ChIP-seq , MeDIP等)

- 做为lncRNA间接机制研究，下游通路采用
“Loss of Function” 即可
-

□ lncRNA 功能新机制的假说： 源自于“microRNA 海绵”

“microRNA Sponge”



功能：象海绵特异性吸附miRNA，竞争抑制
miRNA与自身靶基因的结合



调控miRNA功能

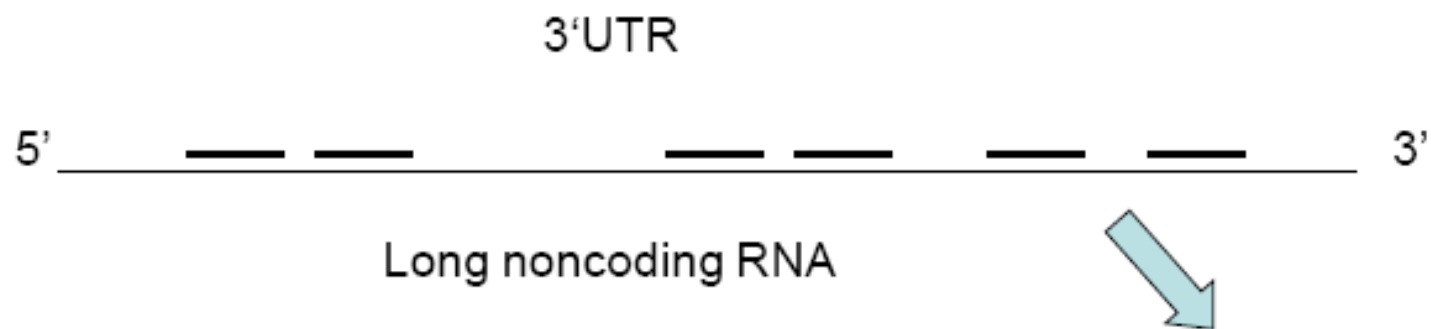
MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells

细胞内是否存在内源性miR-sponge?

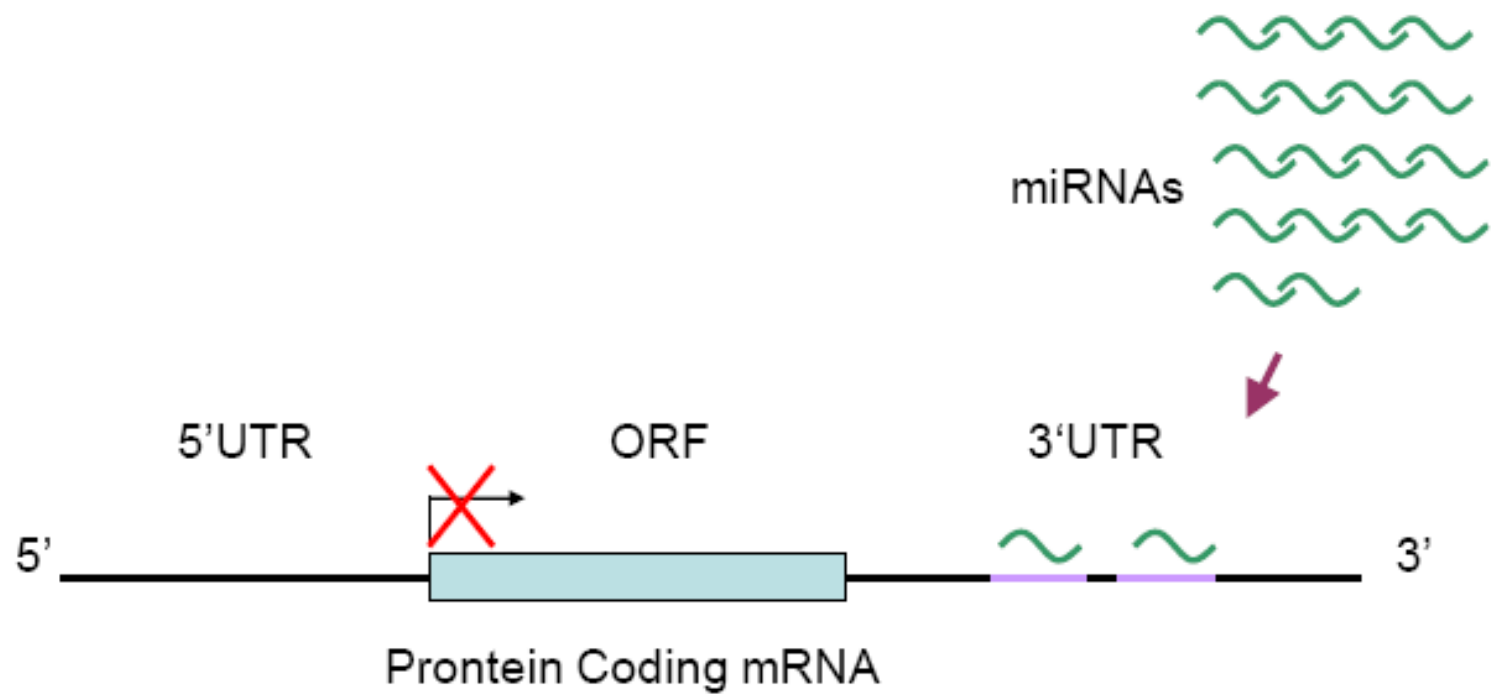
mRNA: 5'UTR+ORF+3'UTR



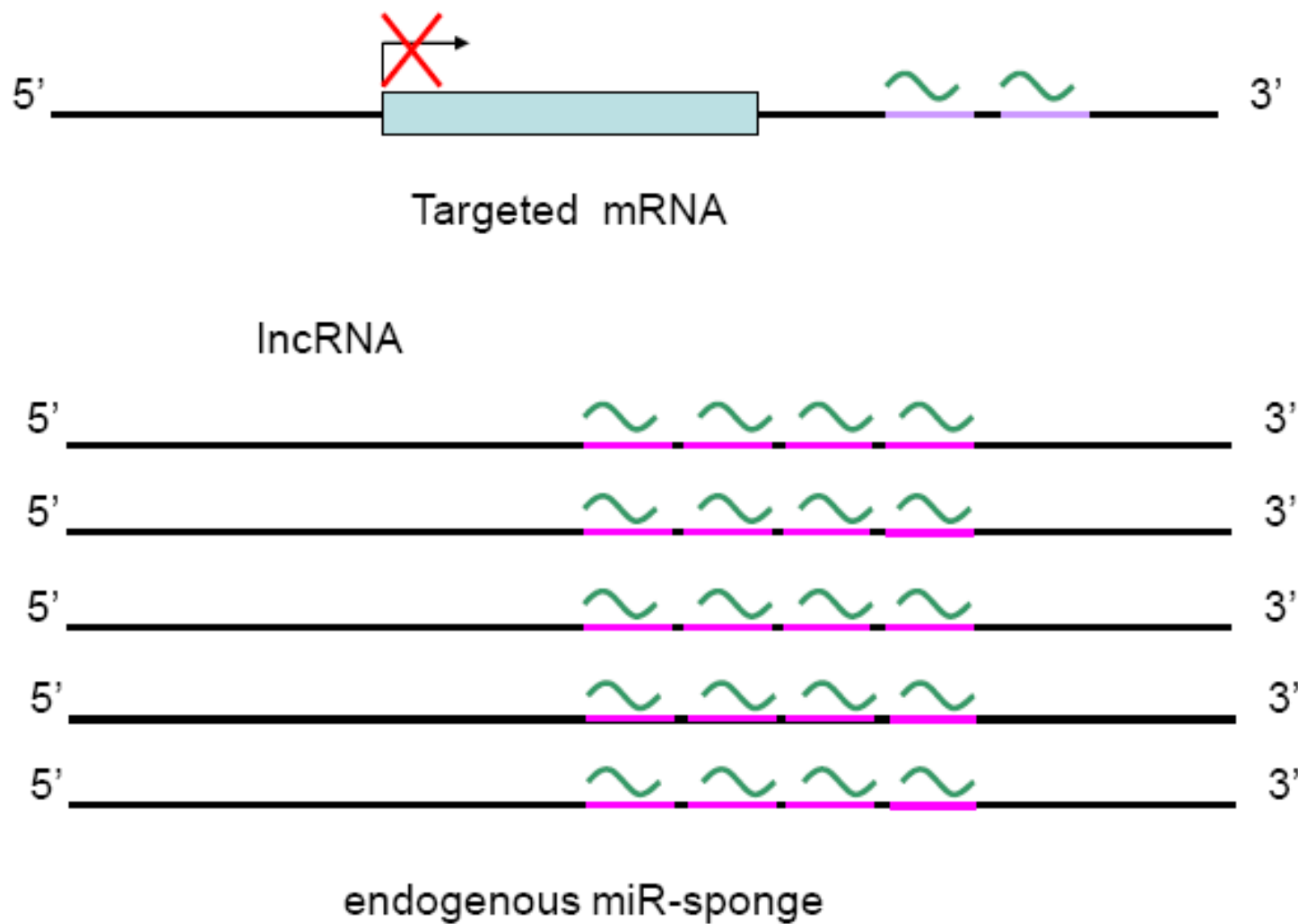
lncRNA: 一种仅有 “ 3'UTR ” 的特殊基因？



抑制miRNA功能



miRNAs调控靶基因的表达



竞争抑制：内源性miR-sponge作用机制

5366–5383 *Nucleic Acids Research*, 2010, Vol. 38, No. 16
doi:10.1093/nar/gkq285

Published online 27 April 2010

CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer

Jiayi Wang¹, Xiangfan Liu^{1,2}, Huacheng Wu³, Peihua Ni², Zhidong Gu¹, Yongxia Qiao⁴, Ning Chen², Fenyong Sun^{5,*} and Qishi Fan^{1,*}

¹Department of Laboratory Medicine, Ruijin Hospital, ²Faculty of Medical Laboratory Science, ³Department of Pathology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, ⁴Department of Preventive Medicine, Tongji University, Shanghai 200092 and ⁵Institute of Bioengineering, College of Life Science and Technology, Jinan University, Guangzhou 510632, People Republic of China

(1) **ChIPBase**: 提供长链非编码RNA的表达图谱和转录调控的全面鉴定和注释。整合了高通量的RNA-seq鉴定的lncRNA及其表达图谱和ChIP-Seq实验技术鉴定的转录因子结合位点。

<http://deepbase.sysu.edu.cn/chipbase/>

(2) **LNCipedia**: 对人类的长链非编码RNA的序列和结构全面的注释。

<http://www.lncipedia.org>

(3) **[lncRNADB](http://www.lncrnadb.org/)**: 提供有生物学功能的长链非编码RNA的全面注释。这是长链非编码RNA研究领域的大牛John mattick实验室构建的网站。
<http://www.lncrnadb.org/>

(4) **[LncRNADisease](http://cmbi.bjmu.edu.cn/lncrnadisease)**: 提供了文献报道的疾病相关的长链非编码RNA的注释。 <http://cmbi.bjmu.edu.cn/lncrnadisease>

- (5) **NONCODE** : 提供对长链非编码RNA的全面注释, 包括表达和该团队开发的ncFANs计算机软件预测的lncRNA功能。这是非编码RNA研究的知名数据库, 已经更新到第三版。

<http://www.noncode.org>

- (6) **NRED** : 提供人和小鼠的长链非编码RNA在芯片数据的表达信息。这也是John mattick实验室构建的网站。

<http://jsm-research.imb.uq.edu.au/nred/>

(7) **lncRNABase**: 提供miRNA调控长非编码RNA(lncRNA)、假基因(pseudogene)和环状RNA(circRNA)的互作信息和ceRNA (competing endogenous RNA , 竞争性内源 RNA) 调控网络。

<http://starbase.sysu.edu.cn/mirLncRNA.php>



如需了解更多课题协助、实验技术、
论文编译等相关资源，请扫码添加下
方小编微信【营销、广告人员勿扰】

