

·综述·

电离辐射损伤相关长链非编码 RNA 研究进展

陈双景 周平坤 王治东

100850 北京, 军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所放射生物学研究室

通信作者: 王治东, Email: wangzhidong1977@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.02.011

【摘要】长链非编码 RNA(lncRNAs)是一类新的功能分子,可通过影响基因转录、蛋白质翻译以及蛋白质稳定性等方式调节下游靶基因,在生长发育、免疫应答、代谢调控以及肿瘤形成等生物学事件中发挥重要作用。已有研究表明 lncRNAs 可以通过电离辐射诱导表达,并参与细胞对电离辐射的应答反应以及细胞损伤修复过程。通过对电离辐射相关 lncRNAs 的研究有助于加深对电离辐射损伤应答机制的认识和了解。笔者对 lncRNAs 的结构功能、调控靶基因方式以及对电离辐射相关 lncRNAs 的功能和作用方式进行综述。

【关键词】辐射, 电离; RNA, 长链非编码; 损伤应答

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573083,31770913)

Research advancement on long non-coding RNAs in ionizing radiation-induced damage Chen

Shuangjing, Zhou Pingkun, Wang Zhidong

Department of Radiobiology, Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Corresponding author: Wang Zhidong, Email: wangzhidong1977@126.com

【Abstract】 Long noncoding RNAs (lncRNAs) are emerging functional molecules that can regulate downstream target genes by influencing genetic transcription and protein translation and stability. LncRNAs play an important role in various biological processes, such as growth and development, immune response, metabolic regulation, and oncogenesis. Ionizing radiation can induce the expression of lncRNAs that can participate in ionizing radiation-induced damage response and repair. Thus, studying lncRNAs related to ionizing radiation is helpful in enriching our understanding of the mechanisms of damage response. Herein, we aimed to review the structures, functions, and target gene regulatory mechanisms of lncRNAs in ionizing radiation.

【Key words】 Radiation, ionizing; RNA, long noncoding; Damage response

Fund programs: General Program of National Natural Science Foundation of China(81573083, 31770913)

长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs)是指长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,多数 lncRNAs 由 RNA 聚合酶 II 参与合成,可具有 5' 甲基帽和 3' PolyA 尾,缺乏开放阅读框,不具有蛋白编码能力,在极少数情况下,具有功能的寡肽可转录于某些特定的 lncRNAs 基因^[1-3]。研究发现, lncRNAs 参与多种生物学事件,包括生长发育、免疫应答、代谢调控、肿瘤形成等。已有研究表明, lncRNAs 可以通过电离辐射诱导表达,并参与细胞对电离辐射的应答反应以及细胞损伤修复过程。对电离辐射相关 lncRNAs 的研究有助于加

深对电离辐射损伤应答机制的认识和了解。本文对 lncRNAs 的结构功能、调控靶基因方式以及对电离辐射相关 lncRNAs 的功能和作用方式进行综述。

1 lncRNAs 的结构特点及基因调控机制

1.1 lncRNAs 的结构特点和分类

根据 GENCODE V25 数据库注释保守估计,在人类基因组中,约 51.8% 的 DNA 可被转录为 RNA,其中蛋白编码基因只有 1.2% 左右,其他均为非编码基因^[4-5]。lncRNAs 具有复杂的空间结构,与蛋白质不同的是, lncRNAs 的一级结构保守度不

高,但其二、三级结构高度保守,推测与其复杂的功能有关^[6]。目前 lncRNAs 的来源尚不完全清楚,而且也没有具体的分类标准。就基因组结构而言, lncRNAs 基因可定位在基因组不同区域,根据与邻近编码基因的相对位置及转录方向,通常可被分为 5 类^[7-8],分别为①正义 lncRNA:与相同链上另一个编码基因的一个或多个外显子相重叠;②反义 lncRNA:与反义链的另一个编码基因的一个或多个外显子相重叠;③双向 lncRNA:转录起始位点与反义链上编码基因的转录起始位点非常靠近,但转录方向相反;④内含子 lncRNA:来源于另一个转录物的内含子区域;⑤基因间 lncRNA:转录于两个基因之间的区域。

1.2 lncRNAs 调控下游靶基因的作用方式

lncRNAs 在细胞内的分布影响着其功能及作用方式。细胞核中的 lncRNAs 主要参与表观遗传修饰、顺式或反式调控基因的表达、亚细胞结构的组装, mRNA 前体的加工与转运等。细胞质中的 lncRNAs 主要通过高级结构与蛋白质互相作用,参与调控蛋白质的稳定性、活性、细胞内定位以及通过碱基互补配对与核酸相互作用参与调控 mRNA 的翻译能力及稳定性^[9]。

1.2.1 表观遗传调控

lncRNAs 对表观遗传学的调控主要是指在不改变细胞核 DNA 序列的情况下基因功能发生可逆或可遗传的改变,主要包括染色质重塑、DNA 甲基化、组蛋白修饰等。1991 年 Nature 期刊连续刊登了 4 篇关于 X 染色体失活特异因子(X inactive specific transcript, Xist)沉默 X 染色体发现的文章,研究表明 Xist 转录于两个 X 染色体中沉默的那条染色体,通过发挥染色体沉默作用参与剂量补偿效应,维持雌雄个体发育的均衡性。最新研究发现 Xist 与 spen 家族转录抑制子、核不均一性核糖核蛋白 U、lamin B 受体 3 种蛋白直接作用,对于发挥 X 染色体的沉默至关重要。其中核不均一性核糖核蛋白 U 有助于 Xist 在染色体上定位, Xist 与 spen 家族转录抑制子互相作用并募集阻遏蛋白视黄酸和甲状腺激素受体沉默中介蛋白,通过激活组蛋白去乙酰化酶 3 使组蛋白去乙酰化导致 Pol II 不能有效结合而引起转录沉默,此外核不均一性核糖核蛋白 U 和组蛋白去乙酰化酶 3 对于 Xist 募集多梳蛋白抑制复合体 2 具有重要作用^[10]。与 Xist 几

乎同一时间发现的 H19 是第一个在啮齿动物和人类中被发现的带有遗传印记的 lncRNAs。最新研究发现 H19 可调控细胞的增殖^[11],此外还有研究表明 H19 可参与调控 DNA 甲基化水平以及通过 miR-675/HDAC 轴调控骨髓间充质细胞分化^[12]。

1.2.2 转录调控

lncRNAs 在转录水平的调控方式比较复杂,可概括为以下 4 点:①调控转录因子的活性、分布及表达水平;②干扰或作用于顺式作用元件;③调控 RNA 聚合酶的活性、分布及表达水平;④调控转录起始复合体的组装。例如, lncRNA 同源盒转录因子 6 反义 RNA1 可作为同源盒基因 2 的共激活因子,通过增强同源盒基因 5/6 的增强子活性上调同源盒基因 5/6 基因转录^[13]。Martens 等^[14]在酿酒酵母中发现在丝氨酸丰富的情况下,丝氨酸可与转录因子 Cha4 结合作用于 lncRNA 突触结合蛋白相关基因 1 启动子并募集转录辅助复合体 SAGA(Spt-Ada-Gcn5 acetyltransferase)参与酵母交配型转变以及促进突触结合蛋白相关基因 1 转录,突触结合蛋白相关基因 1 在转录延伸过程中可以横跨至邻近基因磷酸甘油酸脱氢酶的启动子,使 RNA 聚合酶 II 不能有效地与磷酸甘油酸脱氢酶的启动子结合,从而造成转录干扰。

1.2.3 转录后及翻译水平的调控

lncRNAs 对转录后水平的调控主要涉及前体 mRNA 的加工、运输、定位以及稳定性等。在翻译水平主要影响翻译起始复合体的组装、mRNA 与核糖体的相互作用以及 miRNA 对 mRNA 的干扰等。例如, lncRNA 肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)与富含丝氨酸/精氨酸家族蛋白相结合,将其募集至转录活跃区参与 mRNA 前体的剪接^[15]; lncRNA NEAT1 (nuclear-enriched autosomal transcript 1, NEAT1)具有核定位特性,通过与某些 mRNA 的 3' 非翻译区相结合使其滞留在细胞核内亚结构中,从而阻断 mRNA 出核^[16]; lncRNAs 还可通过直接与 mRNA 结合或与 mRNA 结合蛋白相结合调控 mRNA 的稳定性,或作为内源竞争 RNA 通过结合 miRNAs 进而释放后者的靶 mRNA 促进其翻译。例如,反义转录于 β 淀粉样裂解酶 1 (β -site APP-cleaving enzyme 1, BACE1)的 lncRNA 既可与 BACE1 mRNA 结合增强其稳定性,又可结

合 miR-485-5p, 阻止 RNA 诱导沉默复合体对 BACE1 mRNA 的降解^[17]。

2 lncRNAs 在电离辐射损伤应答中的功能

电离辐射所致损伤效应错综复杂, 包括 DNA 损伤、膜系统的破坏、亚细胞结构的功能丧失以及继发的基因组不稳定等。生物体在进化过程中已经形成一系列保护机制, 当电离辐射引起细胞损伤时, 细胞会产生损伤应答以防止损伤的传播, 同时促进修复。例如, 诱发细胞周期阻滞、DNA 复制和转录发生改变、DNA 损伤修复。损伤超过自身修复能力或损伤未完全修复则会诱导细胞死亡或癌变。近年来, 在非编码基因领域, 已有许多电离辐射损伤相关的 miRNAs 相继被报道, lncRNAs 作为一个新兴的分子, 有文献报道 lncRNAs 也可参与电离辐射损伤的各阶段。

2.1 lncRNAs 对电离辐射后细胞周期的调控

当细胞在周期进程中出现 DNA 损伤、DNA 复制中断、纺锤体组装缺陷等异常事件时, 若继续完成细胞分裂则会引起子代细胞的基因组不稳定, 因此细胞中存在多个周期检查点时刻监视着细胞周期进程以保障细胞分裂顺利完成, 防止损伤的传递, 主要包括 G1 期检查点、G2 期检查点和 M 期检查点。细胞周期进程由各时期相关周期蛋白(cyclin)、周期素依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)以及周期素依赖性激酶抑制剂共同参与调控。电离辐射诱导的周期阻滞主要包括 G1 期阻滞、G2 期阻滞、S 期延迟以及 S/M 解偶联。周期阻滞的发生为损伤修复赢得时间, 可分为两个阶段, 即快速反应阶段和慢反应阶段, 快速反应阶段通过蛋白之间的相互作用以及转录后修饰改变相关蛋白或复合体的活性, 该阶段通常在损伤后数分钟内即可完成, 慢反应阶段中各信号通路进行转录, 调控某些基因的表达进而引起周期阻滞, 通常在损伤后数小时完成^[18-19]。

Liu 等^[20]在中国仓鼠卵巢细胞中发现 DNA 损伤诱导的 lncRNA *gadd7* 经紫外线照射后表达也可上调, 敲除 *gadd7* 可促进细胞增殖, 解除紫外线照射诱导的 G1 期阻滞。进一步的研究发现, *gadd7* 通过 UG/GU 重复区与周期素依赖性激酶 6 (cyclin-dependent kinases, CDK6)mRNA 的 3' 非翻译区竞争结合 TAR DNA 结合蛋白 43, 导致 CDK6

mRNA 因缺乏 TAR DNA 结合蛋白 43 的保护而失去稳定性, 引起 CDK6 mRNA 降解增加, 进而诱发细胞周期阻滞。Wang 等^[21]在人宫颈癌细胞以及小鼠巨噬细胞中发现电离辐射诱导的 lncRNA 细胞周期蛋白 D1 转录于细胞周期蛋白 D1 启动子及 5' 调控区, 具有多个转录本, 它们可通过募集并激活脂肪瘤内异位蛋白至 cyclin D1 启动子 cAMP 反应结构域, 抑制环磷腺苷效应元件结合蛋白、E1A 结合蛋白 p300 等组蛋白乙酰转移酶活性, 使得该区域 H3K9/K14 的乙酰化受抑而导致 cyclin D1 的转录沉默, 进而引起细胞周期阻滞。Zhang 等^[22]在肺腺癌细胞中发现高水平的 lncRNA 结直肠癌肿瘤差别表达基因可通过募集多梳蛋白抑制复合体 2 使 p21 启动子甲基化, 抑制 p21 的转录, 进而诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡, 从而提高肺腺癌细胞的辐射抗性。众所周知, cyclin D1/CDK4/6 作为 G1 期检查点的重要分子, 参与调控 G1/S 期的转变。p21 蛋白作为一种周期素依赖性激酶抑制剂, 通过抑制 cyclin D1/CDK4/6 的活性使 pRb 蛋白处于去磷酸化状态并一直与转录因子 E2F 结合, E2F 不能游离释放导致依赖于 E2F 转录调控的基因得不到转录, 从而导致细胞不能进入 S 期而发生 G1 期阻滞。大量研究表明, lncRNA MALAT1 与多种肿瘤的形成密切相关, 在宫颈癌细胞中下调 MALAT1 可抑制 G2/M 期细胞中的核不均一性核糖核蛋白 C 向胞质内转运, 引起 G2/M 期阻滞。也有文献报道在宫颈癌细胞中下调 MALAT1 可抑制 cyclin D1、cyclin E 和 CDK6 的表达^[23]。在胃癌细胞中 MALAT1 通过募集 SF2/ASF 促进细胞周期进程^[24]。Lu 等^[25]在 HR-HPV+ 宫颈癌细胞中发现 MALAT1 可作为 miR-145 的分子海绵, 调控细胞周期, 提高细胞的辐射抗性。

2.2 lncRNAs 对电离辐射后 DNA 损伤修复的调控

电离辐射可造成 DNA 损伤, 其损伤形式包括双链断裂(double strand breaks, DSBs)、单链断裂等多种形式。其中 DSBs 是电离辐射造成 DNA 损伤及引起细胞死亡的主要损伤形式。DSBs 的修复主要包括同源重组修复(homologous recombination repair, HR)和非同源末端连接修复两种形式。对于参与电离辐射诱导 DSBs 损伤修复的 lncRNAs 也有文献报道。

Prensner 等^[26]发现聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶 1 抑制剂或电离辐射诱导的 lncRNA 前列腺癌

相关转录子 1 能够与乳腺癌易感基因 2 (breast cancer susceptibility gene2, *BRCA2*) 的 mRNA 3' 非翻译区结合抑制 *BRCA2* 的翻译。*BRCA2* 是继 *BRCA1* 之后发现的家族性乳腺癌和(或)卵巢癌易感基因, 编码肿瘤抑制蛋白, 通过与 Rad51 重组酶结合, 在 DSBs 的 HR 修复途径中发挥重要作用。而前列腺癌相关转录子 1 作为 *BRCA2* mRNA 的抑制分子, 通过抑制 HR 修复增加细胞对聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 抑制剂或电离辐射的敏感性。Zhang 等^[27]发现非同源末端链接 lncRNA 在人三阴乳腺癌细胞中高表达并且可作为分子脚手架连接 Ku80 和 DNA 依赖蛋白激酶催化亚基进而通过非同源末端连接修复途径增强 DSBs 修复能力。阻断非同源末端链接 lncRNA 分子表达后可显著降低非同源末端连接修复活性, 提高三阴乳腺癌细胞对放疗的敏感性。

此外 Sharma 等^[28]利用新制癌菌素、喜树碱以及依托泊苷 3 种 DNA 损伤药物分别处理人皮肤纤维母细胞诱导 DNA 损伤, 发现 DNA 损伤敏感 RNA1 表达上调, 进一步证实 DNA 损伤敏感 RNA1 可分别与 *BRCA1* 以及核不均一性核糖核蛋白 U 样分子 1 相互作用进而抑制 *BRCA1* 与受体相关蛋白 80 形成复合体被募集至 DSBs 位点。由于 *BRCA1*-受体相关蛋白 80 复合体可限制 DSBs 末端剪切加工, 因此 DNA 损伤敏感 RNA1 能显著增强 DNA 损伤修复的 HR 能力。Wan 等^[29]发现 DNA 损伤诱导的 lncRNA-JADE 可通过 5' 端与 *BRCA1* 结合, 促进 *BRCA1* 与转录辅激活因子 p300 相结合形成复合体作用于 Jade 家族同源指状蛋白 1 启动子区域并激活其转录, 而 Jade 家族同源指状蛋白 1 能够与组蛋白乙酰转移酶赖氨酸乙酰转移酶 7 形成复合体, 进而使组蛋白 H4 乙酰化促进 DNA 损伤修复和细胞周期进程。敲除 lncRNA-JADE 可显著增加 DNA 损伤诱导的细胞凋亡。

2.3 lncRNAs 对电离辐射后细胞死亡的调控

电离辐射诱导的细胞死亡根据死亡发生的时间及增殖能力可分为增殖死亡和间期死亡, 根据细胞的形态特征变化以及分子机制又可分为细胞坏死、细胞凋亡、自噬性细胞死亡。细胞死亡对于组织细胞的更新、生物体发育和稳态的维持具有重要作用, 但大量的细胞死亡可导致器官功能的丧失乃至生物体的死亡。

Wang 等^[30]在结肠癌组织和细胞中发现电离辐射可诱导基因间长链非编码 RNA (large intergenic non-coding RNA, linc RNA) lincRNA-p21 表达上调, lincRNA-p21 与 β -链蛋白以及 Wnt/ β -链蛋白靶基因 *c-myc*、*cyclinD1* 和 T 细胞生长因子 4 的表达呈负相关, 进一步研究发现 lincRNA-p21 可显著抑制 Wnt/ β -链蛋白信号通路, 上调促凋亡基因 *Noxa* 的表达从而提高结肠癌细胞的辐射敏感性。Shen 等^[31]在肝癌细胞和胶质瘤细胞中发现 X 线或低氧诱导的 lincRNA-p21 通过上调低氧诱导因子 1 α 的表达抑制 Akt/mTOR/p70S6K 信号通路引起细胞自噬。Wan 等^[32]利用拟辐射药物处理人纤维母细胞诱导 DNA 双链断裂, 发现 DNA 损伤可引起 INK4 位点反义链非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 表达上调, ANRIL 可通过 ATM-E2F1 通路反向转录于 INK4B-ARF-INK4A 基因簇, 具有抗凋亡和促进细胞增殖的功能, 此外, ANRIL 还可以抑制细胞周期检查点的激活, 促进细胞周期进程, 同时也能增强细胞 HR 修复途径, 但具体的机制尚不清楚。最新研究表明 ANRIL 作为 miR-125a 的分子海绵, 参与调控鼻咽癌细胞的增殖、凋亡以及辐射敏感性^[33]。Hung 等^[34]研究发现, DNA 损伤诱导的 DNA 损伤活化 p21 相关非编码 RNA 可通过与转录因子 NF-YA 结合抑制后者结合至促凋亡基因启动子区域, 从而起到抑制细胞凋亡的作用。DNA 损伤活化 p21 相关非编码 RNA 缺失可使人成纤维细胞对阿霉素诱导的细胞凋亡更加敏感, 但在电离辐射中的作用尚未见报道。

2.4 其他

电离辐射损伤相关的 lncRNAs 不仅在损伤应答过程中起作用, 还可以改变细胞内甲基化水平、通过外泌体参与细胞旁效应、调控癌细胞上皮间质转化、作为生物标志物等。O'Leary 等^[35]发现低剂量电离辐射可诱导多种肿瘤及非肿瘤细胞中辐射诱导的蛋氨酸腺苷转移酶启动子反义循环 lncRNA 的表达上调, 进一步研究发现辐射诱导的蛋氨酸腺苷转移酶启动子反义循环 lncRNA 反向转录于蛋氨酸腺苷转移酶 II α (methionine adenosyl transferase II alpha, MAT2A) 启动子, 与 MAT2A 启动子 CpG 岛形成 DNA-lncRNA 三链体结构, 并作为分子支架募集甲基化转移酶 G9a 和多梳蛋白

抑制复合体 2 的亚基 SUZ12, 使 MAT2A 启动子区域甲基化, 从而防止电离辐射后 MAT2A 过度表达引起的 DNA 异常甲基化, 进而影响 DNA 损伤修复。Tan 等^[36]发现人膀胱癌组织和细胞系中高表达的 lncRNA 牛磺酸上调分子 1 可通过 miR-145/ZEB2 轴促进上皮间质转化, 从而提高癌细胞的转移侵袭能力和辐射抗性。

3 结语和展望

目前的研究表明电离辐射损伤相关 lncRNAs 的功能广泛涉及损伤应答各阶段, 包括表观遗传修饰、转录及转录后水平、参与调控电离辐射诱导的细胞周期阻滞、DNA 损伤修复及细胞衰老死亡等。lncRNAs 作为一个新兴的分子, 对于阐明疾病的发生与发展, 发现新的生物标志物, 寻找新的靶向药物具有重大意义。开展电离辐射相关的 lncRNAs 研究, 是从一个新的角度探索辐射损伤的发生过程及修复机制, 加深对现有基于蛋白分子的相关机制研究的认识, 重点研究方向可包括: ①电离辐射后 lncRNAs 的响应机制; ② lncRNAs 与电离辐射致 DSBs 修复、凋亡、周期阻滞等重要生物学事件中关键蛋白之间相互作用的研究; ③外泌体中 lncRNAs 在电离辐射旁效应中的作用机制研究; ④ lncRNAs 在低剂量辐射效应中的相关机制研究; ⑤ lncRNAs 作为电离辐射损伤生物标志物的研究。相关研究对于深入了解电离辐射损伤的分子机制和开展防护措施研究具有重要的意义和价值。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 陈双景负责文献查阅和综述撰写; 周平坤和王治东负责审校。

参 考 文 献

- [1] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 155–159. DOI: 10.1038/nrg2521.
- [2] Anderson DM, Anderson KM, Chang CL, et al. A micropeptide encoded by a putative long non-coding RNA regulates muscle performance[J]. *Cell*, 2015, 160(4): 595–606. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.009.
- [3] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(13): 1494–1504. DOI: 10.1101/gad.1800909.
- [4] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629–641. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006.
- [5] Ransohoff JD, Wei Y, Khavari PA. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(3): 143–157. DOI: 10.1038/nrm.2017.104.
- [6] Smith MA, Gesell T, Stadler PF, et al. Widespread purifying selection on RNA structure in mammals[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(17): 8220–8236. DOI: 10.1093/nar/gkt596.
- [7] Melissari MT, Grote P. Roles for long non-coding RNAs in physiology and disease[J]. *Pflügers Arch*, 2016, 468(6): 945–958. DOI: 10.1007/s00424-016-1804-y.
- [8] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals[J]. *Nature*, 2009, 458(7235): 223–227. DOI: 10.1038/nature07672.
- [9] Chen LL, Carmichael GG. Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why?[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2010, 1(1): 2–21. DOI: 10.1002/wrna.5.
- [10] Mchugh CA, Chen CK, Chow A, et al. The Xist lncRNA interacts directly with SHARP to silence transcription through HDAC3[J]. *Nature*, 2015, 521(7551): 232–236. DOI: 10.1038/nature14443.
- [11] Zhou JC, Yang LH, Zhong TY, et al. H19 lncRNA alters DNA methylation genome wide by regulating S-adenosylhomocysteine hydrolase[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10221. DOI: 10.1038/ncomms10221.
- [12] Huang YP, Zheng YF, Jin CY, et al. Long non-coding RNA H19 inhibits adipocyte differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through epigenetic modulation of histone deacetylases[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(28897): 28897. DOI: 10.1038/srep28897.
- [13] Morris KV, Sharon S, Turner AM, et al. Bidirectional transcription directs both transcriptional gene activation and suppression in human cells[J/OL]. *PLoS Genet*, 2008, 4(11): e1000258[2018-01-20]. <http://journals.plos.org/plosgenetics/article/file?id=10.1371/journal.pgen.1000258&type=printable>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000258.
- [14] Martens JA, Laprade L, Winston F. Intergenic transcription is required to repress the *Saccharomyces cerevisiae* SER3 gene[J]. *Nature*, 2004, 429(6991): 571–574. DOI: 10.1038/nature02538.
- [15] Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(6): 925–938. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.08.011.
- [16] Hirose T, Virnicchi G, Tanigawa A, et al. NEAT1 long noncoding RNA regulates transcription via protein sequestration within subnuclear bodies[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(1): 169–183. DOI: 10.1091/mbc.E13-09-0558.
- [17] Angrand PO, Vennin C, Le Bourhis XL. The role of long non-coding RNAs in genome formatting and expression[J]. *Front Genet*, 2015, 4(29): 165. DOI: 10.3389/fgene.2015.00165.
- [18] Deckbar D, Jeggo PA, Löbrich M. Understanding the limitations of

- radiation-induced cell cycle checkpoints[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2011, 46(4): 271–283. DOI: 10.3109/10409238.2011.575764.
- [19] Warmerdam DO, Kanaar R. Dealing with DNA damage: Relationships between checkpoint and repair pathways[J]. *Mutat Res*, 2010, 704(1/3): 2–11. DOI: 10.1016/j.mrrev.2009.12.001.
- [20] Liu X, Li D, Zhang W, et al. Long non-coding RNA gadd7 interacts with TDP-43 and regulates Cdk6 mRNA decay[J]. *EMBO J*, 2012, 31(23): 4415–4427. DOI: 10.1038/emboj.2012.292.
- [21] Wang X, Arai S, Song X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription[J]. *Nature*, 2008, 454(720): 126–130. DOI: 10.1038/nature06992.
- [22] Zhang M, Gao C, Yang Y, et al. Long noncoding RNA CRNDE/PRC2 participated in the radiotherapy resistance of human lung adenocarcinoma through targeting p21 expression[J]. *Oncol Res*, 2017. DOI: 10.3727/096504017X14944585873668.
- [23] Jiang Y, Li Y, Fang S, et al. The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(6):2135–2141. DOI: 10.3892/ol.2014.1996.
- [24] Wang J, Su L, Chen X, et al. MALAT1 promotes cell proliferation in gastric cancer by recruiting SF2/ASF[J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(5): 557–564. DOI: 10.1016/j.biopha.2014.04.007.
- [25] Lu H, He Y, Lin L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV+ cervical cancer via sponging miR-145[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1683–1691. DOI: 10.1007/s13277-015-3946-5.
- [26] Prensner JR, Chen W, Iyer MK, et al. PCAT-1, a long noncoding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1651–1660. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3159.
- [27] Zhang Y, He Q, Hu Z, et al. Long noncoding RNA LINP1 regulates double strand DNA break repair in triple negative breast cancer[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(6): 522–530. DOI: 10.1038/nsmb.3211.
- [28] Sharma V, Khurana S, Kubben N, et al. A BRCA1-interacting lncRNA regulates homologous recombination[J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(11): 1520–1534. DOI: 10.15252/embr.201540437.
- [29] Wan G, Hu X, Liu Y, et al. A novel non-coding RNA lncRNA-JADE connects DNA damage signalling to histone H4 acetylation[J]. *EMBO J*, 2013, 32(21): 2833–2847. DOI: 10.1038/emboj.2013.221.
- [30] Wang G, Li Z, Zhao Q, et al. LincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1839–1845. DOI: 10.3892/or.2014.3047.
- [31] Shen Y, Liu Y, Sun T, et al. LincRNA-p21 knockdown enhances radiosensitivity of hypoxic tumor cells by reducing autophagy through HIF-1/Akt/mTOR/P70S6K pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2): 188–198. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.06.016.
- [32] Wan GH, Mathur R, Hu XX, et al. Long non-coding RNA ANRIL (CDKN2B-AS) is induced by the ATM-E2F1 signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(5): 1086–1095. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.02.006.
- [33] Hu XG, Jiang HJ, Jiang XJ. Downregulation of lncRNA ANRIL inhibits proliferation, induces apoptosis, and enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells through regulating miR-125a[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(5): 331–338. DOI: 10.1080/15384047.2017.1310348.
- [34] Hung T, Wang Y, Lin MF, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 621–629. DOI: 10.1038/ng.848.
- [35] O'leary VB, Ovsepian SV, Carrasosa LG, et al. PARTICLE, a triplex-forming long ncRNA, regulates locus-specific methylation in response to low-dose irradiation[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(3): 474–485. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.03.043.
- [36] Tan JM, Qiu KF, Li MY, et al. Double-negative feedback loop between long non-coding RNA TUG1 and miR-145 promotes epithelial to mesenchymal transition and radioresistance in human bladder cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(20 Pt B): 3175–3181. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.08.020.

(收稿日期: 2018-01-25)