

DOI: 10.13376/j.cblls/2016086

文章编号: 1004-0374(2015)06-0671-09



吴缅, 教授, 博士生导师, 中国科学院“百人计划”特聘教授, 中国科学技术大学学术委员会委员, 厦门大学及浙江大学兼职教授。主要从事肿瘤细胞生物学研究。1982年获南京师范大学生物学学士学位; 1988年获美国哥伦比亚大学分子生物学博士; 1989—1991年在美国哈佛大学细胞与发育生物学系做博士后。1992年开始任新加坡国立大学生物学系助理教授。2004—2006年在新加坡南洋理工大学生物系任副教授。在生命科学领域的权威杂志 *Nat Cell Biol*、*Mol Cell*、*PNAS*、*EMBO J*、*Nat Commun* 等杂志上发表论文 60 多篇, 被引用超过 2 900 多次。目前是 *Acta Bioch Bioph Sin*、《中国生物化学与分子生物学报》编委, 并担任 *J Mol Cell Biol* 副主编。



朱友明, 安徽医科大学校聘副教授, 2013年获中国科学技术大学生命科学学院理学博士学位。主要研究方向为肿瘤分子信号通路、肿瘤抗药性机制、干细胞的自我更新和维持以及 lncRNA 在肿瘤发生发展中的作用。相关研究结果发表在 *Stem Cells*、*Oncogene*、*Cell Death & Differ* 等国际期刊上。

## 长非编码RNA与肿瘤代谢

朱友明<sup>1\*</sup>, 吴 缅<sup>2\*</sup>

(1 安徽医科大学口腔医学院, 安徽口腔疾病研究重点实验室, 合肥 230032;

2 中国科学技术大学生命科学学院, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 细胞信号网络协同创新中心, 中国科学院天然免疫和慢性疾病重点实验室, 合肥 230027)

**摘 要:** 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 通过对基因的表达调控及形成蛋白质复合体等多种机制, 广泛地参与细胞的增殖、分化、凋亡、迁移、衰老及代谢等各种生命过程, 其表达与机体的正常发育以及人类的重大疾病发生密切相关。对近年来 lncRNA 与细胞代谢, 主要是糖代谢和脂代谢的最新进展作一简要综述。

**关键词:** lncRNA; 基因调控; 肿瘤代谢; 糖代谢; 脂代谢

**中图分类号:** Q522; R73      **文献标志码:** A

## Long noncoding RNA and tumor metabolism

ZHU You-Ming<sup>1\*</sup>, WU Mian<sup>2\*</sup>

收稿日期: 2016-02-17

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(31501103); 安徽省自然科学基金(1508085QC62)

\*通信作者: 朱友明, E-mail: 95640021@qq.com; 吴缅, wumian@ustc.edu.cn

(1 Key Laboratory of Oral Diseases Research of Anhui Province Hefei, Department of Dental Implant Center, Stomatologic Hospital and College, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2 CAS Key Laboratory of Innate Immunity and Chronic Disease, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Innovation Center for Cell Signaling Network, School of Life Sciences, University of Science & Technology of China, Hefei 230027, China)

**Abstract:** Long noncoding RNA is a new type of molecules which are widely involved in key biological processes related to cell proliferation, differentiation, cell death/migration, cell aging and metabolism. It regulates gene expression at different levels by interaction with various DNA, RNA or proteins and thus to affect normal physiology and human disease. In this short review, we will focus on the most recent development on the lncRNAs in regulating glucose and lipid metabolism for tumor cells.

**Key words:** lncRNA; gene regulation; tumor metabolism; glucose metabolism; lipid metabolism

高通量测序结果显示, 人类基因组中约有 93% 以上的 DNA 序列会发生转录<sup>[1]</sup>, 但其中有能力进一步编码成蛋白质的转录物大约只占 2%, 转录组中 98% 的是无蛋白质编码功能的非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA)<sup>[2]</sup>。随着对 RNA 研究的不断深入, 一度被人们所忽视的非编码 RNA 不再因为不编码蛋白质而作为垃圾 RNA (junk RNA)。非编码 RNA 广泛存在于细菌、真菌、哺乳动物等众多生物体内, 并在它们各自的生命活动中发挥着广泛和重要的调控作用<sup>[3-8]</sup>。

根据非编码 RNA 的分子大小将其分为长度为几十到小于 200 个核苷酸的非编码小 RNA 和转录物长度大于 200 个核苷酸的长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA)。长链非编码 RNA 的概念由日本科学家于 2002 年首次提出, 他们通过对小鼠全基因组 cDNA 文库的大规模测序, 鉴定了大量的较长非编码 RNA 转录本<sup>[9]</sup>。最近的研究指出, 人类基因组编码了将近 50 000 个 lncRNA, 其中大部分的表达具有组织特异性<sup>[10]</sup>。lncRNA 通常可被分为五类: (1) 反义长非编码 RNA (antisense lncRNA); (2) 内含子非编码 RNA (intronic transcript lncRNA); (3) 基因间长链非编码 RNA (large intergenic noncoding RNA, lincRNA); (4) 启动子相关 lncRNA (promoter-associated lncRNA); (5) 非翻译区 lncRNA (UTR associated lncRNA)<sup>[11]</sup>。Guttman 等<sup>[12]</sup>和 Khali 等<sup>[13]</sup>利用覆盖式微阵列 (covered microarray) 的方法考察了基因组中 lncRNA 的表达水平, 发现哺乳动物基因组编码了上千种基因间长链非编码 RNA (large intergenic noncoding RNA); Cabili 等<sup>[14]</sup>综合了现有的 lncRNAs 信息以及他们新收集到的转录组测序数据, 编撰了关于 lncRNA 的新目录, 其中涉及到 8 000 多个潜在的 lncRNAs, 并发现其中 4 662 种 lncRNA 在物

种间呈高度保守。尽管细胞中存在大量的 lncRNAs, 但是已具有明确功能及机制的却知之甚少<sup>[12]</sup>。根据目前所掌握的知识, 一般认为 lncRNA 主要通过参与转录或表观遗传调控以及与细胞中蛋白质之间相互作用的方式, 参与机体的分化发育和细胞代谢, 以此影响包括肿瘤、免疫及神经退行性疾病等在内的各种生理或病理过程<sup>[15-20]</sup>。本文将根据近年来一些最新的研究成果来简要探讨 lncRNA 与肿瘤代谢的相关性。

## 1 lncRNA简介

### 1.1 lncRNA的保守性

细胞内存在大量的基因转录本<sup>[21]</sup>, 而这些转录本大多不具备翻译成蛋白质的功能, 因此, 这些转录本被认为不具有转录上的保守性<sup>[22]</sup>。Marques 和 Ponting<sup>[23]</sup>通过在 21 种哺乳动物基因组中模拟核苷酸序列潜在置换比 (estimates constraint from patterns of nucleotide substitutions) 的方法研究 lncRNAs, 发现不同物种间 lncRNAs 的启动子具有较强的保守性, 而编码 lncRNAs 的外显子的保守程度远低于编码蛋白质的基因。lncRNA 的保守性主要表现为启动子区域存在 H3K4me3 和转录区域存在 H3K36me3, 即所谓的“K4-K36 功能区”<sup>[24]</sup>。但是值得注意的是, lncRNA 启动子区域的保守性往往高于编码蛋白质基因的启动子区域<sup>[25]</sup>, 其中的原因至今仍然没有真正的答案。

研究发现, lncRNA 序列上较低的保守性没有完全影响到 lncRNA 在功能上的保守性, 如哺乳动物中表达的 lncRNA Xist (X-inactivation-specific transcript) 和 lncRNA Air (antisense of IGF2R RNA), 在 X 染色体剂量补偿和表观遗传沉默上的作用是相同的, 但是两者在序列上保守性不高, 存在较大的差

异<sup>[26-28]</sup>。另外, Ulitsky 等<sup>[29]</sup>发现斑马鱼中 *cyrano* 和 *megamind* 这两种 lncRNA 对斑马鱼的大脑发育发挥着显著的作用。他们注射这两种 lncRNA 的人同源物版本到该基因被抑制的斑马鱼中, 令人惊奇的是, 相对应的人源 lncRNAs 恢复了斑马鱼大脑体积和大脑发育。出现该现象可能的机制是, 虽然这些 lncRNA 在整体序列上的保守性较低, 但是可能存在某一段高度保守的区域, 而这一小段保守区域已足够发挥其特有的生物学功能去弥补斑马鱼大脑由于缺失该 lncRNA 所造成的发育障碍。

## 1.2 lncRNA参与基因调控

真核生物中基因表达是一个在多层次上复杂而又精密的调控过程, 而 lncRNA 在基因表达的多个水平上参与了对细胞生长、发育、凋亡以及代谢等生物学过程的调控<sup>[15,18,20]</sup>。

lncRNA 可通过组蛋白甲基化、泛素化、乙酰化以及染色质重构等在表观遗传学水平上调控基因的转录<sup>[30]</sup>。例如, lncRNA *Xist* 是 X 染色体在失活前表达的 lncRNA<sup>[31]</sup>, 它通过募集多梳蛋白抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 对染色质进行 H3K9 乙酰化和 H3K4 甲基化等修饰使染色质失去转录活性, 以及 H4 超乙酰化、H3K27 三甲基化、H3K9 超甲基化、H4K20 单甲基化以及 H2AK119 单泛素化等修饰以抑制染色质转录活性<sup>[32]</sup>, lncRNA-*Xist* 对染色质的这些修饰都是为了确保雌性哺乳动物体内只有一条 X 染色体具有转录活性。再例如, lncRNA *HOTTIP* (HOXA transcript at the distal tip) 可与接头蛋白 WDR5 结合, 介导 WDR5/MLL 复合物在 HOXA 基因区域聚集, 从而使组蛋白 H3K4 发生三甲基化修饰, 调控 HOXA 基因簇的表达<sup>[33]</sup>。

lncRNA 可以通过多种机制在转录水平上调控基因表达, DNA 损伤时 lncRNA *CCND1* (cyclin D1) 可诱导 RNA 结合蛋白脂肪肉瘤转运蛋白 (translocated in liposarcoma, TLS) 在周期蛋白 *CCND1* 基因启动子区域募集。该 lncRNA 通过与 TLS 相互作用, 改变 TLS 的蛋白质结构及其活性。活性改变的 TLS 进一步抑制 CREB 结合蛋白 CBP 和 P300 组蛋白乙酰转移酶的活性, 从而使 *CCND1* 的转录受抑制并阻止细胞进入细胞周期<sup>[34]</sup>。此外, lncRNA *Gas5* (growth arrest-specific 5) 可模拟糖皮质激素应答元件, 从而结合到糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor) 的 DNA 结合域, 阻止糖皮质激素受体与糖皮质激素应答元件的相互作用, 从而抑制下游基因的表达<sup>[35]</sup>。再例如, lncRNA *COX2* (环加氧酶 2, cyclo-

oxygenase 2) 转录下调不同免疫基因的表达, 这些靶基因的转录抑制依赖于异质性核糖核蛋白 A/B 和 A2/B1 与 lncRNA *COX2* 的相互作用<sup>[36]</sup>。lncRNA 除了抑制基因表达外, 还可以增强基因的转录。如 lncRNA *Evf-2* (DLX6 antisense RNA 1) 可与 DLX6 的同源蛋白 *Dlx2* 形成复合体, 共同作用以增加 *Dlx5/6* 增强子的转录活性, 促使 *Dlx5/6* 基因转录, 影响脊椎动物面部与四肢的发育<sup>[37]</sup>。

此外, lncRNA 还可以在 mRNA 稳定性以及 mRNA 的翻译上影响基因的表达。Paraspeckles 是最新发现的位于哺乳动物染色体区间的亚细胞核结构体, 是由长链非编码 RNA *NEAT1* (nuclear paraspeckle assembly transcript 1) 与 DBHS 蛋白家族构成的结构复杂的 RNA-蛋白复合体。lncRNA *NEAT1* 能影响细胞核亚单位 paraspeckles 在细胞核中的分布以及形成, 还能调控 3'UTR 区域具有 IRAlus 元件 (inverted repeated Alu elements) 的 mRNA 在细胞核中滞留, 使相关 mRNA 不能被输出胞核进行翻译, 以此达到下调基因表达的目的<sup>[38]</sup>。另外, 当细胞中缺少人类抗原 R (human antigen R, HuR) 的 RNA 结合蛋白时, 会导致 lncRNA *p21* 在细胞中稳定性增加并不断积累, 从而与其靶 mRNA 相互结合抑制后者翻译<sup>[39]</sup>。

## 2 lncRNA与肿瘤代谢

### 2.1 lncRNA与糖代谢

在肿瘤的浸润、转移和血管生成的过程中都伴随着 lncRNA 表达的改变<sup>[19,23,40-41]</sup>, 而肿瘤这些行为的变化都涉及到肿瘤的代谢变化。相对于正常细胞, 肿瘤细胞的代谢方式在整体上发生了改变。肿瘤细胞即使在有氧状态下也优先进行糖酵解, 而不是通过产能效率更高的氧化磷酸化途径为细胞生长提供能量, 这就是著名的 Warburg 效应。低氧微环境可促进肿瘤细胞的 Warburg 效应这一结论虽然已被人们广泛接受, 但是其具体的分子机制仍不明确<sup>[42]</sup>。最近的研究发现: 一种长片段非编码 RNA 被称为 lncRNA-p21, 它可以被低氧或低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  诱导表达, 被诱导表达的 lncRNA-p21 通过分别结合 HIF-1 $\alpha$  和 VHL, 阻止 HIF-1 $\alpha$ -VHL 复合物的形成, 抑制 VHL 对 HIF-1 $\alpha$  的泛素化降解, 从而提高 HIF-1 $\alpha$  的蛋白水平, 促进 HIF-1 $\alpha$  介导的糖酵解。HIF-1 $\alpha$  和 lncRNA-p21 之间最终形成一个正反馈循环, 并促进肿瘤细胞的 Warburg 效应。该研究也在小鼠肿瘤模型上得到了证实, lncRNA-p21 和 HIF-

1 $\alpha$ 形成的正反馈环路确实能够促进人源移植瘤在小鼠上的生长<sup>[43]</sup>。

德克萨斯大学MD Anderson癌症中心的Anil K. Sood领导的研究团队发现lncRNA-NRCP(noncoding RNA ceruloplasmin)在卵巢癌中高表达。在癌细胞中敲低lncRNA-NRCP,癌细胞的糖酵解和细胞增殖明显降低,而细胞凋亡数量显著增加。进一步的研究发现:lncRNA-NRCP与STAT1和RNA聚合酶II共结合,导致下游靶基因包括参与糖酵解的基因,如葡萄糖-6-磷酸异构酶的表达增加,进而影响肿瘤细胞的葡萄糖酵解水平<sup>[44]</sup>。

再譬如,近年发现的前列腺癌的基因表达标记1(prostate cancer gene expression marker 1, PCGEM1)是一种雄激素诱导的前列腺特异表达的lncRNA,其高表达与前列腺肿瘤发生密切相关。lncRNA-PCGEM1的致瘤能力是由于它能激活雄激素受体(androgen receptor, AR)和c-Myc的活性。具体来说,lncRNA-PCGEM1能与c-Myc相互作用直接结合到c-Myc的靶基因启动子上,增强其转录活性。该研究还进一步确定了c-Myc在lncRNA-PCGEM1上的结合域,该区域有助于PCGEM1依赖的c-Myc目标位点的结合和激活。lncRNA-PCGEM1通过激活c-Myc调控肿瘤代谢重编程,从而赋予癌细胞生长优势。lncRNA-PCGEM1能促进糖酵解和葡萄糖的摄取,与磷酸戊糖途径偶联促进核苷酸和脂质的生物合成,并生成更多的NADPH从而保持氧化还原平衡。研究还进一步表明,lncRNA-PCGEM1通过在转录水平影响多种途径调节代谢,除了葡萄糖代谢,还包括谷氨酰胺、磷酸戊糖、核苷酸、脂肪酸代谢以及三羧酸循环。通过对c-Myc和AR的激活,PCGEM1对雄激素网络及肿瘤特异性代谢进行了有效的重编程<sup>[45]</sup>。

为进一步研究lncRNA如何通过对胰岛 $\beta$ -细胞的作用进而影响糖代谢,Manolio实验室第一次尝试检测lncRNAs在小鼠 $\beta$ -细胞的转录。他们共检测到1359个潜在的lncRNA的表达,这些lncRNAs许多都是 $\beta$ -细胞所特有的<sup>[46]</sup>。几乎在同一时间,另一个研究小组通过对人 $\beta$ 细胞转录组测序,发现了1128个胰岛特异lncRNAs。这些lncRNAs不仅具有组织特异性,还可能与胰岛分化存在关联。通过lncRNA与邻近基因的比较发现,lncRNA与邻近的蛋白质编码基因具有一定的相关性,距离蛋白质编码基因越近的lncRNA可能与胰岛 $\beta$ -细胞的发育、功能等越相关<sup>[47]</sup>。通过集中研究小鼠的8个

lncRNAs,发现它们在13.5d的胚胎胰腺中没有表达而在成鼠的胰岛中表达,表明这些lncRNAs在成鼠胰腺 $\beta$ -细胞的成熟中起着重要的作用。研究人员通过研究一个确定的lncRNAs,HI-LNC25(human islet-lncRNA 25),发现沉默HI-LNC25将会导致GLIS3 mRNA水平降低,而GLIS3是胰岛中的一个重要转录因子,并与2型糖尿病(T2DM)发生相关。尽管发现HI-LNC25与胰岛发育及糖尿病存在紧密的相关性,但其具体作用机制仍未被阐明<sup>[48-49]</sup>。lncRNA-H19(H19, imprinted maternally expressed transcript)也被证明与2型糖尿病(T2DM)发生相关。研究表明,当葡萄糖稳态被破坏后,lncRNA-H19表达下调。体外研究显示,lncRNA-H19敲低会导致肌细胞胰岛素信号受损和葡萄糖摄取下降。进一步研究表明,lncRNA-H19通过影响IGF2(insulin-like growth factor 2) DNA甲基化区域的甲基化程度来调控糖代谢<sup>[50]</sup>。

lncRNA-ANRIL(antisense non-coding RNA in the *INK4* locus)是PRC1复合物的一个组成部分,并介导转录抑制CDKN2A基因,而p16-INK4a蛋白是由小鼠CDKN2A基因所编码;p16-INK4a在大龄鼠的胰腺中高表达,并限制 $\beta$ -细胞的再生能力。lncRNA-ANRIL可能通过维持CDKN2A基因的抑制状态下调p16-INK4a的表达,从而促进 $\beta$ -细胞分裂以维持血糖平衡<sup>[51]</sup>。

为了寻找更多新的影响糖代谢的长非编码RNA,Groop L研究团队通过基因芯片、RNA测序和基因组测序相结合的方法,检测分析了89名患有或者不患2型糖尿病捐赠者的胰岛细胞的lncRNA表达水平,确定了493个在胰岛中特异表达的lncRNA。其中54个被发现参与调节胰岛相关基因的表达,这些lncRNA与捐赠者的糖化血红蛋白HbA1c的水平相关联。该研究提供了人胰腺 $\beta$ 细胞基因表达较为完整的信息,包括lncRNA在正常人与2型糖尿病患者间的表达差异,提示了遗传变异如何影响葡萄糖代谢。值得注意的是,这54个lncRNA中有7个在之前的报道中已被报道与2型糖尿病发生相关<sup>[52]</sup>。

## 2.2 lncRNA与脂肪代谢

近来通过对体内和体外的棕色脂肪(brown fat)细胞分化诱导实验,并经过芯片分析研究获得了21个在脂肪组织中高表达的lncRNAs,通过体外干扰实验发现Blnc1(brown fat lncRNA 1)诱导了线粒体以及产热相关基因的表达。从细胞表型上观察发现,

Blncl 促进了细胞内线粒体数目以及 DNA 含量显著升高, 增强了细胞的氧化磷酸化能力和偶联的呼吸链功能。活体实验进一步证明, Blncl 具有促进棕色脂肪形成的作用, 其表达随棕色脂肪细胞的分化过程同步升高, 并且在米色脂肪 (beige fat) 中的表达量也显著上升。进一步的研究显示: 转录因子 EBF2 (transcription factor COE2) 可转录激活 Blncl, 并与 Blncl 相互作用启动下游因子的激活, 体外实验也证实 Blncl 是米色脂肪细胞获得产热表型的关键分子<sup>[53]</sup>。

近期, 美国国立卫生研究院与中国科学院计算技术研究所的科研人员发现, lncRNA-LSTR (liver-specific triglyceride regulator) 与小鼠能量代谢水平呈很强的相关性。在小鼠中敲除 lncRNA-LSTR, 小鼠血浆中的甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平明显下降, 且载脂蛋白 C2 (apoC2) 的表达水平出现上升。研究也表明, apoC2 能够激活脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase, LPL), 进而提高 TG 的清除效率。此外, 研究人员还发现, lncRNA-LSTR 可与 TDP-43 (transactive response DNA binding protein 43 kDa) 相互作用形成复合物, 调节胆汁合成的一个重要限速酶 Cyp8b1 (cytochrome P450, family 8, subfamily B, polypeptide 1) 的表达, 并导致体内胆汁酸分泌的改变。敲除 lncRNA-LSTR 可增强 TDP-43 与 Cyp8b1 启动子的结合, 从而抑制 Cyp8b1 基因表达, 随之引起胆汁酸分泌的改变, 进而激活 FXR (farnesoid X receptor) 的调节通路, 引起 apoC2 表达增加, 最终加强 TG 的清除<sup>[54]</sup>。

lncRNA-HULC (highly up-regulated in liver cancer) 是一种在肝细胞癌中高表达的长链非编码 RNA, 免疫组化显示肝癌组织中 ACSL1 (Acyl-CoA synthetase long-chain family member 1) 阳性率高达 77% (180/233), 其中 60 例 ACSL1 与 lncRNA-HULC 成正相关, 进一步的研究显示 lncRNA-HULC 上调转录因子 PPAR $\alpha$  的表达。另一方面, lncRNA-HULC 通过促进 miR-9 启动子区域 CpG 岛甲基化, 抑制 miR-9 靶向 PPAR $\alpha$  的 mRNA 的 3'UTR, 升高的 PPAR $\alpha$  激活 ACSL1 和 lncRNA-HULC 启动子, 而 ACSL1 导致胆固醇生成增加, 促进了肝癌细胞的增殖。升高的胆固醇又可通过与维甲酸受体 RXRA 相关的信号通路促进 lncRNA-HULC 的表达<sup>[55]</sup>。

西北农林科技大学杨公社研究团队发现, PU.1 AS lncRNA 在前脂肪细胞中表达水平较高, 而在脂肪细胞中的表达水平呈相反状态。研究显示, PU.1

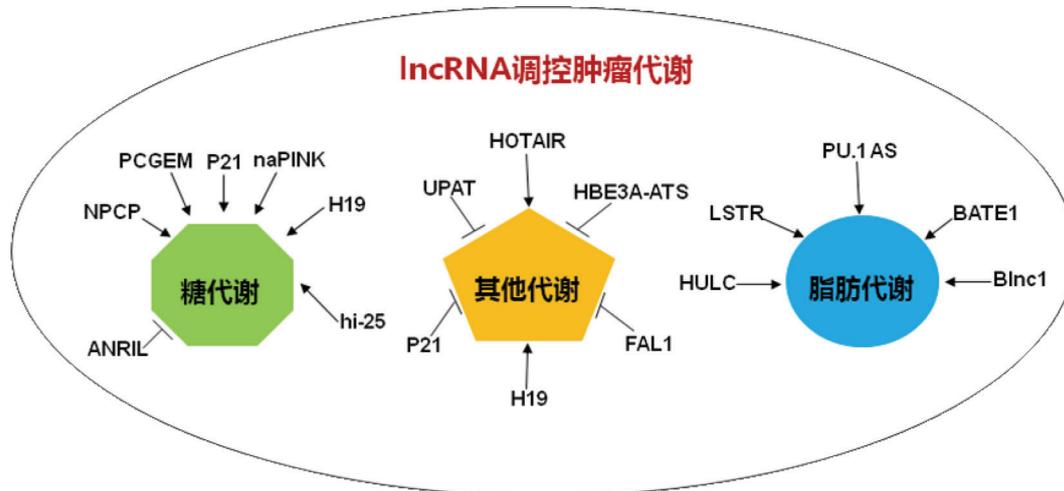
AS lncRNA 可以和 PU.1 mRNA 形成 mRNA/AS lncRNA 复合物, 在前脂肪细胞和脂肪细胞中敲低 PU.1 AS lncRNA 均会促进 PU.1 蛋白的表达, 抑制脂肪生成; 另外, 抑制 PU.1 AS 的表达减少了脂联素 (adiponectin) 的表达和分泌<sup>[56]</sup>。通过对小鼠棕色脂肪、腹股沟白色脂肪 (white fat) 和附睾白色脂肪细胞的研究, 鉴定了约 1 500 个 lncRNAs, 其中 127 个与棕色脂肪细胞的分化过程密切相关。尤其是 lncRNA-BATE1 (brown adipose tissue 1) 对于形成棕色脂肪细胞特性和维持其产热能力起着至关重要的作用, 其缺失会抑制棕色脂肪的激活以及激活白色脂肪基因的表达, 而 lncRNA-BATE1 也可与 hnRNP U (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U) 相互作用调节棕色脂肪生成<sup>[57]</sup>。

### 2.3 lncRNA与其他代谢

以往报道胆汁酸的代谢是通过调节胆汁酸合成酶和转运蛋白相关核受体信号来调控的, 近期的研究发现, 抗凋亡蛋白 Bcl2、核受体 SHP、lncRNA-H19 组成的分子级联信号可维持胆汁酸的代谢平衡。Bcl2 和 lncRNA-H19 的表达在成人肝脏中几乎检测不到, 但在肝纤维化/肝硬化的人类和小鼠的肝脏中明显增加。通过腺病毒介导 Bcl2 在 C57BL/6J 小鼠肝脏过量表达 2 周, 会引起血清胆汁酸和胆红素剧烈的堆积, 并且导致胆汁酸合成酶减少和转运体功能失调。Bcl2 激活引发的严重肝损伤及肝纤维化和炎症都会伴有显著的 lncRNA-H19 表达, 而降低 lncRNA-H19 的表达能在很大程度上挽救 Bcl2 引起的肝损伤<sup>[58]</sup>。

已有很多报道指出, lncRNA 通过影响 mRNA 转录、剪接、稳定性和翻译等来改变 mRNA 的表达水平, 这是近来研究的一个热点。另外, lncRNA 直接影响蛋白质稳定性的研究也越来越被研究人员所关注。有研究表明, lncRNA HOTAIR (HOX antisense intergenic RNA) 可介导蛋白质翻译后的泛素化降解, lncRNA HOTAIR 通过 E3 泛素连接酶 Dzip3 和 Mex3b 的 RNA 结合域相互作用, 通过 Dzip3 和 Mex3b 分别促进对 Ataxin-1 和 Snurportin-1 两个底物的泛素化, 并加速它们的降解。在衰老细胞中 HOTAIR 的表达水平很高, 可引起 snurportin-1 和 ataxin-1 迅速降解, 从而防止细胞衰老。该结果显示, lncRNA 可作为蛋白质泛素化的一种新的平台<sup>[59]</sup>。

Angelman 综合征是一种单基因遗传病, 发病症状为智力障碍、发育迟缓、行为独特、语言障碍和癫痫发作等, 其发病原因是母系的印迹基因编码



P21: lncRNA-p21; NPCR: lncRNA-noncoding RNA ceruloplasmin; PCGEM: lncRNA-prostate cancer gene expression marker 1; hi-25: human islet-lncRNA 25; H19: lncRNA-imprinted maternally expressed transcript; ANRIL: lncRNA-antisense non-coding RNA in the INK4 locus; naPINK: lncRNA-PTEN induced putative kinase 1; UPAT: lncRNA- UHRF1 protein associated transcript; HOTAIR: lncRNA- HOX antisense intergenic RNA; Fal1: lncRNA- focally amplified lncRNA on chromosome 1; HBE3A-ATS: lncRNA-UBE3A-ATS; HULC: lncRNA- highly up-regulated in liver cancer; LSTR: lncRNA- liver-specific triglyceride regulator; PU.1 AS: PU.1 AS lncRNA; BATE1: lncRNA- brown adipose tissue 1; Blncl1: lncRNA- brown fat lncRNA 1. →: 表示促进; ⊥: 表示抑制。

图1 已报道的部分lncRNAs调控肿瘤代谢的示意图

的E3泛素连接酶UBE3A(也被称为E6AP)缺陷。患者所携带的另一个父系的UBE3A会被其核定位的反义长非编码RNA lncRNA UBE3A-ATS所下调,影响UBE3A目的蛋白的降解,继而导致疾病的发生<sup>[60]</sup>。lncRNA-p21亦可通过阻止HIF-1 $\alpha$ -VHL复合物的形成,抑制VHL对HIF-1 $\alpha$ 的降解<sup>[43]</sup>。日本科学家近来发现,lncRNA-UPAT(UHRF1 protein associated transcript)能够与表观遗传因子UHRF1[ubiquitin-like plant homeodomain (PHD) and really interesting new gene (RING) finger domain-containing protein 1]相互作用,通过干扰其泛素化过程维持其蛋白稳定,进而保证癌细胞存活和成瘤能力<sup>[61]</sup>。还有报道指出,下调lncRNA-FAL1(focally amplified lncRNA on chromosome 1),BMI1蛋白(B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog)半衰期会降低。该结果表明,lncRNA-FAL可能起到稳定BMI1蛋白的作用,影响癌症的发生<sup>[62]</sup>。PINK1(PTEN induced putative kinase 1)的反义长非编码RNA lncRNA-naPINK对于新陈代谢的调节功能近来倍受关注,破坏lncRNA-naPINK可能会影响到线粒体基因的表达和葡萄糖的摄取<sup>[63]</sup>。

### 3 讨论与展望

ENCODE 研究计划(encyclopedia of DNA elements)

已经在人类基因组中鉴定出了大量的lncRNA,而随着科学的发展及生物技术的创新,一定会有更多的lncRNA被发现。与蛋白质及其他的非编码RNA,例如微小非编码RNA(microRNA)相比,lncRNA的研究可以说是方兴未艾。据估计,在已被发现的lncRNA中,只有不到1%的功能被确定。而造成这一研究差距的主要原因有以下几方面。(1)长期以来,人们被DNA→mRNA→蛋白质这个中心法则所框定,而忽视了对于基因组内非编码RNA的研究,并且曾经一度认为lncRNA是转录过程中所产生的“噪音”及“垃圾”。(2)lncRNA的丰度一般低于mRNA水平,并且其表达比较容易受到外界因素的干扰;其次,lncRNA的物种间保守性相对于编码蛋白质的mRNA要差,在进化上很难找到相关性,这也是造成人们忽视的原因之一。(3)lncRNA作用方式和功能更具多样性。已有报道,lncRNA可模拟诱饵分子调控基因的表达,或者与蛋白质相互作用行使转录调节的作用,或者直接与其靶mRNA相互作用调控其翻译,或者在一些蛋白质复合体中起着支架的作用或是影响相关蛋白的泛素化降解和其他的修饰。lncRNA行使功能的过程中涉及DNA、RNA以及蛋白质等多种相关因子,也造成了其研究的复杂性及难度。(4)lncRNA结构的复杂性。lncRNA的结构是其生理功能的基础,



- landscape of the mammalian genome. *Science*, 2005, 309: 1559-63
- [26] Braidotti G, Baubec T, Pauler F, et al. The Air noncoding RNA: an imprinted *cis*-silencing transcript. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2004, 69: 55-66
- [27] Pauler FM, Stricher SH, Warczuk KE, et al. Long-range DNase I hypersensitivity mapping reveals the imprinted *Igf2r* and *Air* promoters share *cis*-regulatory elements. *Genome Res*, 2005, 15: 1379-87
- [28] Deng XX, Meller VH. Non-coding RNA in fly dosage compensation. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31: 526-32
- [29] Ulitsky I, Shkumatava A, Jan CH, et al. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution. *Cell*, 2011, 147: 1537-50
- [30] Kiefer JC. Epigenetics in development. *Dev Dyn*, 2007, 236: 1144-56
- [31] Wutz A, Gribnau J. X inactivation Xplained. *Curt Opin Genet Dev*, 2007, 17: 387-93
- [32] Masui O, Heard E. RNA and protein actors in X-chromosome inactivation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2006, 71: 419-28
- [33] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. *Nature*, 2011, 472: 120-4
- [34] Wang X, Arai S, Song X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins *in cis* to inhibit transcription. *Nature*, 2008, 454: 126-30
- [35] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, et al. Noncoding RNA Gas5 is a growth arrest-and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal*, 2010, 3: ra8
- [36] Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. *Science*, 2013, 341: 789-92
- [37] Feng J, Bi C, Clark BS, et al. The *Evf-2* noncoding RNA is transcribed from the *Dlx-5/6* ultraconserved region and functions as a *Dlx-2* transcriptional coactivator. *Genes Dev*, 2006, 20: 1470-84
- [38] Mao YS, Sunwoo H, Zhang B, et al. Direct visualization of the co-transcriptional assembly of a nuclear body by noncoding RNAs. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 95-101
- [39] Kim YK, Furic L, Parisien M, et al. Staufen 1 regulates diverse classes of mammalian transcripts. *EMBO J*, 2007, 26: 2670-81
- [40] Flockhart RJ, Webster DE, Qu K, et al. BRAFV600E remodels the melanocyte transcriptome and induces *BANCR* to regulate melanoma cell migration. *Genome Res*, 2012, 22: 1006-14
- [41] Yang F, Xue X, Bi J, et al. Long noncoding RNA *CCAT1*, which could be, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139: 437-45
- [42] Warburg O. The chemical constitution of respiration ferment. *Science*, 1928, 68: 437-43
- [43] Yang F, Zhang H, Mei Y, et al. Reciprocal regulation of *HIF-1 $\alpha$*  and lincRNA-p21 modulates the Warburg effect. *Mol Cell*, 2014, 53: 88-100
- [44] Rupaimoole R, Lee J, Haemmerle M, et al. Long noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis. *Cell Rep*, 2015, 13: 2395-402
- [45] Hung CL, Wang LY, Yu YL, et al. A long noncoding RNA connects c-Myc to tumor metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 18697-702
- [46] Ku GM, Kim H, Vaughn IW, et al. Research resource: RNA-Seq reveals unique features of the pancreatic  $\beta$ -cell transcriptome. *Mol Endocrinol*, 2012, 26: 1783-92
- [47] Moran I, Akerman I, van de Bunt M, et al. Human  $\beta$  cell transcriptome analysis uncovers lincRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes. *Cell Metab*, 2012, 16: 435-48
- [48] Nogueira TC, Paula FM, Villate O, et al. *GLIS3*, a susceptibility gene for type 1 and type 2 diabetes, modulates pancreatic  $\beta$  cell apoptosis via regulation of a splice variant of the BH3-only protein Bim. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003532
- [49] Cho YS, Chen CH, Hu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in East Asians. *Nat Genet*, 2012, 44: 67-72
- [50] Ding GL, Wang FF, Shu J, et al. Transgenerational glucose intolerance with *Igf2/H19* epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia. *Diabetes*, 2012, 61: 1133-42
- [51] Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA *ANRIL* and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb *CBX7* in transcriptional silencing of *INK4a*. *Mol Cell*, 2010, 38: 662-74
- [52] Fadista J, Vikman P, Laakso EO, et al. Global genomic and transcriptomic analysis of human pancreatic islets reveals novel genes influencing glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 13924-29
- [53] Zhao XY, Li S, Wang GX, et al. A long noncoding RNA transcriptional regulatory circuit drives thermogenic adipocyte differentiation. *Mol Cell*, 2014, 55: 372-82
- [54] Li P, Ruan X, Yang L, et al. A liver-enriched long noncoding RNA, *lncLSTR*, regulates systemic lipid metabolism in mice. *Cell Metab*, 2015, 21: 455-67
- [55] Cui M, Xiao Z, Wang Y, et al. Long noncoding RNA *HULC* modulates abnormal lipid metabolism in hepatoma cells through an miR-9-mediated *RXR $\alpha$*  signaling pathway. *Cancer Res*, 2015, 75: 846-57
- [56] Pang WJ, Lin LG, Xiong Y, et al. Knockdown of *PU.1* AS lincRNA inhibits adipogenesis through enhancing *PU.1* mRNA translation. *J Cell Biochem*, 2013, 114: 2500-12
- [57] Alvarez-Dominguez JR, Bai Z, Xu D, et al. *De novo* reconstruction of adipose tissue transcriptomes reveals long non-coding RNA regulators of brown adipocyte development. *Cell Metab*, 2015, 21: 764-76
- [58] Zhang Y, Liu C, Barbier O, et al. *Bcl2* is a critical regulator of bile acid homeostasis by dictating *Shp* and lincRNA *H19* function. *Sci Rep*, 2016, 6: 20559
- [59] Yoon JH, Abdelmohsen K, Kim J, et al. Scaffold function of long non-coding RNA *HOTAIR* in protein ubiquitination. *Nat Commun*, 2013, 4: 2939
- [60] Meng L, Ward AJ, Chun S, et al. Towards a therapy for

- Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA. *Nature*, 2015, 518: 409-12
- [61] Taniue K, Kurimoto A, Sugimasa H, et al. Long noncoding RNA UPAT promotes colon tumorigenesis by inhibiting degradation of UHRF1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 1273-8
- [62] Hu X, Feng Y, Zhang D, et al. A functional genomic approach identifies FAL1 as an oncogenic long noncoding RNA that associates with BMI1 and represses p21 expression in cancer. *Cancer Cell*, 2014, 26: 344-57
- [63] Cabianca DS, Casa V, Bodega B, et al. A long ncRNA links copy number variation to a polycomb/trithorax epigenetic switch in FSHD muscular dystrophy. *Cell*, 2012, 149: 819-31