

DOI: 10.13376/j.cbls/2017100

文章编号: 1004-0374(2017)08-0745-08

LncRNA: 一种新型调控细胞自噬的分子

史颖颖^{1,2}, 涂会林², 郑颖成², 初敏², 袁佩佩², 何小华², 刘万红^{2*}

(1 江汉大学医学院免疫学教研室, 武汉 430056;

2 武汉大学基础医学院过敏与免疫相关疾病湖北省重点实验室, 武汉 430071)

摘要: 细胞自噬 (autophagy) 与肿瘤、病原体感染、神经退行性疾病等密切相关。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一组长度超过 200 nt、无蛋白质编码功能的转录本。lncRNA 可作为一种新型调控细胞自噬的分子, 深入了解 lncRNA 在细胞自噬过程中的调控作用, 对细胞自噬相关疾病的治疗与预防都具有重要的意义。现介绍近期 lncRNA 对细胞自噬调控研究的新进展。

关键词: 长链非编码 RNA; 细胞自噬; 调控

中图分类号: Q75; R730.23 文献标志码: A

LncRNA: a novel molecule to regulate cell autophagy

SHI Ying-Ying^{1,2}, TU Hui-Lin², ZHENG Ying-Cheng², CHU Min²,

YUAN Pei-Pei², HE Xiao-Hua², LIU Wan-Hong^{2*}

(1 Department of Immunology, School of Medicine, Jiangnan University, Wuhan 430056, China; 2 Hubei Province Key Laboratory of Allergy and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: Autophagy is closely related to tumor, pathogens infection and neuro-degenerative diseases. Long non-coding RNAs (lncRNA) are a large class of non-protein-coding transcripts that are more than 200 nt in length. lncRNA is a novel molecule that regulates autophagy. Therefore, it is important to reveal the vital roles of lncRNAs in autophagy regulation, and this will further illuminate the molecular regulatory networks of autophagy and open up new ways for the prevention and treatment of certain diseases. In this review, we summarized the recent research progress of cell autophagy regulated by lncRNA.

Key words: lncRNA; autophagy; regulation

细胞自噬 (autophagy) 是真核生物中广泛存在的一种高度保守的细胞代谢过程^[1]。在应激、疾病或衰老状态下, 细胞通过自噬诱导将错误折叠蛋白、受损细胞器或代谢中间产物降解而维持细胞内环境的稳态^[1]。自噬失调与肿瘤、衰老、感染、神经退行性疾病等的发生发展密切相关^[2-3]。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 作为一类新的转录组成员, 在肿瘤、细胞发育等过程中扮演着重要的角色^[4-5]。在炎症反应或其他病理状态下, lncRNA 可通过参与自噬的调控而影响疾病进程, 深入阐明 lncRNA 在自噬调控网络中的重要作用, 对全面认识细胞自噬的分子机制以及自噬相关疾病的预防与治疗都具有重要意义。

1 lncRNA的发现与作用方式

早在 19 世纪 60 年代, 研究者就发现人类基因组中存在大量的非编码序列, 但这些序列长期以来都被认为是“垃圾基因”^[6]。1988 年, Pachnis 等^[7]首次在小鼠胚胎肝脏发育过程发现并命名 H19 的转录本, 这是人类最早发现的 lncRNA。1991 年, Brockdorff 等^[8]又发现人/小鼠失活 X 染色体上基因转录生成的 lncRNA XIST/Xist, 其可能与 X 染色

收稿日期: 2017-03-30; 修回日期: 2017-05-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(81641093, 8137-1790, 81171577)

*通信作者: E-mail: liuwanhong@whu.edu.cn

体失活有关,这开启了人类对 lncRNA 生物学功能研究的新篇章。随着全基因组技术的发展,尤其是芯片和下一代测序技术的快速发展,大量多功能性非编码 RNA 相继被发现,唤起了人们对 RNA 世界的重视。

lncRNA 是一类转录本长度超过 200 nt、无特异完整的开放阅读框、无蛋白质编码能力的 RNA 分子。lncRNA 在基因组中普遍存在转录,但较之编码蛋白质的基因,其表达水平比较低^[9]。根据 lncRNA 在基因组上相对于蛋白质编码基因的位置,长链非编码 RNA 主要可分为正义 lncRNA (sense lncRNA)、反义 lncRNA (antisense lncRNA)、双向 lncRNA (bidirectional lncRNA)、基因内 lncRNA (intronic lncRNA) 以及基因间 lncRNA (intergenic lncRNA) 5 种类型^[10]。相对于传统的长链非编码 RNA,近年来又发现了几种类型的长链非编码 RNA,包括增强子 RNA (enhancer RNA, eRNA)、竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)、环形 RNA (circular RNA, circRNA) 及反向的长链非编码 RNA^[10-11]。lncRNA 在生命进程的多个阶段以及疾病的发生发展过程中均发挥重要的调节功能,如细胞分化、个体发育、病原体感染和癌症等^[12]。

lncRNA 可以作为信号分子 (signal molecule)、诱饵分子 (decoy molecule)、引导分子 (guide molecule) 和骨架分子 (scaffold molecule) 等在转录水平和转录后水平调控基因的表达^[13]。转录水平调控:(1) 作为招募染色质修饰物的支架引起表观遗传学沉默;(2) 参与调节组蛋白修饰、DNA 甲基化和染色体重塑;(3) 增强基因的转录;(4) 通过改变转录因子的亚细胞定位调控基因转录^[12, 14-15]。转录后水平调控:(1) 作为小 RNA 的前体分子,进一步加工成小 RNA;(2) 参与 mRNA 的加工 (pre-mRNA 的选择性剪接) 和稳定性调节的多个步骤^[16];(3) 辅助稳定 mRNA 或辅助降解 mRNA;(4) 辅助翻译或辅助抑制翻译^[17]。研究发现,一部分靶 mRNA 的 3'UTR 区含有 Alu 序列,这些 Alu 序列可以和一些胞浆或多聚腺苷酸化的 lncRNA 进行碱基互补配对。这些含有形成 dsRNA 结构所必需的互补性的 Alu 序列的 lncRNA 被称为 1/2-sbsRNAs (half-STAU1-binding site RNAs),随后 1/2-sbsRNA 结合到含有 Alu 元件的 mRNA 的 3'UTR 端,形成 STAU1 结合位点,这些 mRNA 随即被定义成“STAU1 介导的 RNA 降解靶标”继而被降解^[16]。

长链非编码 RNA 和 microRNA (miRNA) 可相互作用:(1) lncRNA 充当“miRNA 海绵”,降低

miRNA 水平;(2) miRNA 介导 lncRNA 降解;(3) lncRNA 和 miRNA 可竞争结合 mRNA^[18]。近年来研究发现,某些 lncRNA 拥有 microRNA 应答元件 (microRNA response element, MRE),可通过竞争性结合 miRNA,发挥对靶 mRNA 的去抑制作用,这类 RNA 称为竞争性内源 RNA (ceRNA)^[18]。lncRNA 还可以与其他生物大分子 (DNA、RNA 及蛋白质) 发生相互作用,从而在多个层次上调控其生物功能^[13]。

2 lncRNA对细胞自噬的调控作用

lncRNA 在细胞分子调控网络中扮演着重要的角色。lncRNA 对细胞自噬调控的相关性研究也有多项研究成果发表。本文主要将具有自噬调控功能的 lncRNA 分为两类进行介绍:一类为具有正向调控自噬功能的 lncRNA 分子,另一类为具有负向调控功能的 lncRNA 分子。图 1 总结了与自噬相关的 lncRNA 分子及其调控细胞自噬的作用方式。

2.1 正向调控自噬的lncRNA分子

2.1.1 PTENP1

磷酸酶及张力蛋白同源性假基因 1 (phosphatase and tensin homolog pseudogene 1, PTENP1) 是蛋白质编码基因 *PTEN* 的假基因,两者 RNA 3'UTR 高度同源^[19]。PTEN 蛋白是 PI3K/AKT 信号通路重要的负调控因子,其参与肿瘤的生长调节^[20]。PI3K/AKT 信号位于 mTOR 分子的上游,是经典的自噬负调控因子,PTEN 可能通过 PI3K/AKT 信号通路参与自噬调节^[21]。Chen 等^[22]发现,PTENP1 和 PTEN 在多种肝癌细胞 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中显著低表达;在 HCC 中稳定过表达 PTENP1 后,PTEN 的表达也明显升高,并且 PI3K/AKT/mTOR 信号受抑制,自噬激活的标记分子 LC3 II 表达明显增高,p62 表达降低。同时,PTENP1 能通过 ceRNA 机制调节自噬相关基因的表达而调控细胞自噬,即 PTENP1 竞争性结合 miRNA-17、miRNA-19b 和 miRNA-20a,从而间接促进自噬相关基因 *ULK1*、*ATG7*、*p62* 和 *PHLPP* 的转录,促进细胞自噬^[22]。

2.1.2 HULC

肝癌高表达转录本 (highly upregulated in liver cancer, HULC) 定位于 6p24.3,因首次被发现在肝癌组织中高表达而得名^[23]。高表达 HULC 的肝癌细胞增殖能力增强,肿瘤生长速度明显加快。Zhao 等^[24]发现,HULC 在胃癌组织中也显著高表达,并与胃癌的转移有一定相关性。胃癌细胞株 SGC7901 中过表达 HULC 会促进细胞的增殖与转移,并抑制

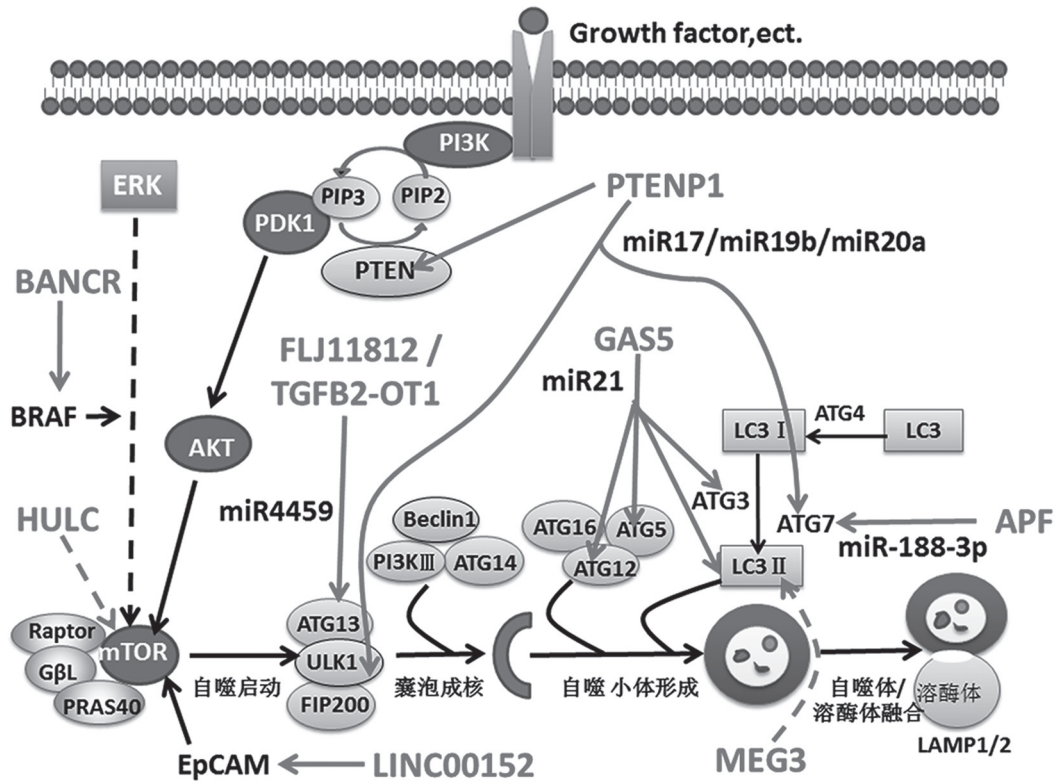


图1 与自噬相关的lncRNA分子及其调控细胞自噬的作用方式

细胞凋亡, 同时, 自噬激活标记分子 LC3 II 表达明显增高; 相反, 下调 HULC 表达后, 细胞自噬水平降低, 而细胞凋亡增加^[24]。用自噬抑制剂 3-MA 预处理细胞, 过表达 HULC 引起的凋亡抑制效应减弱^[24]。另外, PI3K/AKT/mTOR 是启动细胞自噬的关键信号, Zhu 等^[25]报道 HULC 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号调节 ESM-1 (endothelial cell specific molecule-1) 的表达, 从而影响神经胶质瘤中血管的生成。

2.1.3 BANCER

BRAF 激活的长链非编码 RNA (BRAF-activated lncRNA, BANCER) 定位于人第 9 号染色体, 其表达与 BRAF 蛋白密切相关。最初发现 BANCER 在黑色素瘤中高表达, 并可能参与调节黑色素瘤细胞的转移^[26]。Wang 等^[27]发现, BANCER 在乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 组织和 IHH-4 细胞中显著高表达。过表达 BANCER 能明显促进细胞自噬, 相反, 敲除 BANCER 后自噬受到抑制。BRAF 可以通过 ERK/mTOR 途径诱导细胞自噬, 并且 BANCER 表达明显受 BRAF 调节, 这提示 BANCER 对自噬的调控作用可能与 BRAF 有关^[28]。

2.1.4 APF

自噬促进因子 (autophagy promoting factor, APF)

是近期发现的一种促进细胞自噬的 lncRNA 分子^[29]。Wang 等^[29]首次发现, 心肌细胞在缺血再灌注损伤 (ischemic/reperfusion, I/R) 状态下, APF 的表达水平显著升高, 并且, APF 可以通过竞争性结合 miR-188-3p 间接促进自噬基因 *ATG7* 表达, 从而促进细胞自噬水平。

2.1.5 FLJ11812 /TGFB2-OT1

FLJ11812 (TGFB2-OT1) 是由蛋白质编码基因转化生长因子β2 (transforming growth factor β2, *TGFB2*) 的 3'UTR 区转录产生的一种长链非编码 RNA^[30]。Lu 等^[30]发现, 用 3BDO (3- 苄基 -5-(2- 硝基苯氧甲基) - 丁内酯, 一种抑制细胞自噬的小分子化学药物) 处理人脐静脉内皮细胞, 24 h 后细胞内 FLJ11812 的表达水平显著降低; 并且, 3BDO 通过 mTOR 途径促进细胞毒性颗粒相关蛋白 1 (cytotoxic granule-associated RNA binding protein 1/T-cell intracellular antigen-1, TIA1) 的磷酸化, 进而抑制 FLJ11812 的生成。另外, FLJ11812 能与 miR4459 竞争性结合 *ATG13* mRNA, 从而抑制 miR4459 对 *ATG13* 的负调节作用。同样地, 用 3BDO 处理人胚胎干细胞 (human embryonic stem cell, hESCs), 72 h 后 FLJ11812 的表达水平也显著受到抑制; FLJ11812 可通过竞争性结

合 miR4459 来调节 *ATG13* 和 *CDC20B* 的表达, 并最终影响 hESCs 的细胞自噬和周期^[30]。

2014 和 2015 年, Miao 团队再次报道 TGFB2-OT1 能调节血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VSCs) 中的自噬和炎症反应^[31-32]。他们发现, 用两种炎症诱导剂脂多糖 (LPS) 和氧化的低密度脂蛋白 (OX-LDL) 处理 VSCs, 细胞中 NUPR1 (nuclear protein 1) 和 TIA1 的表达升高, 进而促进 TGFB2-OT1 表达^[32]。同时, TGFB2-OT1 能与 miR3960、miR4488 和 miR4459 结合, 影响 microRNA 的靶基因, 如 *CERS1* (ceramide synthase 1)、*NAT8* (N-acetyltransferase 8 like)、*LARPI* (La ribonucleoprotein domain family member 1) 等, 从而影响细胞自噬^[31]。

2.1.6 LINC00152

LINC00152 是一种基因间 lncRNA (lincRNA), 已发现其在多种肿瘤组织中高表达, 其可作为胃癌、结直肠癌以及肝癌等肿瘤的重要诊断标记分子^[33]。Li 等^[34]发现, 不同肝癌组织中 LINC00152 与 p-mTOR 的表达水平具有正相关性; 同样, 在肝癌细胞 HepG2 和 MHCC-97H 中下调 LINC00152 的表达后, p-mTOR 的表达水平降低。同时, 不同肝癌组织中 LINC00152 与 mTOR 相关基因上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 的表达水平呈正相关性; 在 HepG2 和 MHCC-97H 细胞中下调 LINC00152 的表达后, EpCAM 的表达和启动子的活性均受抑制 (EpCAM 与 LINC00152 在基因组中位置邻近)^[33-34]。这提示, 肝癌细胞中异常高表达的 LINC00152 可能通过顺式调节作用促进 EpCAM 表达, 并最终通过激活 mTOR 途径在肿瘤调控中发挥重要功能。

2.1.7 MALAT1

转移相关的肺腺癌转录本 1 (the metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 也被称为细胞核富集的转录本 2 (nuclear-enriched transcript 2, NEAT2), 是肺癌转移的重要标志^[35]。MALAT1 在哺乳动物中高度保守, 参与多种生理学过程, 如选择性剪接、基因表达的表观遗传学调控等^[35]。MALAT1 在胰腺导管腺癌组织中高表达, 并且与 *LC3B* mRNA 的表达水平呈线性正相关; MALAT1 可以和 RNA 结合蛋白 HuR 相互作用, 介导自噬的激活, 调节肿瘤发生^[36]。

2.1.8 PVT1

浆细胞瘤变体易位 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 是一个由人类 *PVT1* 基因编码的长

链非编码 RNA, 定位于所谓的癌症相关区域 8q24^[37]。PVT1 有 3 种主要的作用机制: 参与 DNA 重组、编码 microRNAs、与 MYC 相互作用^[37]。自噬抑制剂 3-MA 能够显著下调 PVT1 的水平。在糖尿病模型小鼠中, PVT1 介导的自噬可以保护海马神经元免受突触可塑性和凋亡的损伤, 改善认知障碍^[37]。

2.1.9 HOTAIR

HOX 转录本反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 是一种原癌基因, 该 lncRNA 的表达可以影响肿瘤细胞发育, 与肝癌的预后密切相关^[38]。HOTAIR 在肝癌组织中高表达, 可通过上调 *ATG3* 和 *ATG7* 的表达来激活自噬, 促进肝癌细胞的增殖^[38]。

2.1.10 NBR2

BRCA1 基因 2 邻近的长链非编码 RNA (neighbor of BRCA1 gene 2, NBR2) 是一种能量压力诱导的 lncRNA, NBR2 可以与 AMPK 相互作用, 在能量压力下增强 AMPK 的激活^[39]。NBR2 在人类癌组织中表达下调。在 NBR2 基因缺陷的细胞中, 由葡萄糖剥夺诱导的 GFP-LC3 点状聚集的形成、P62 的降解和 ULK1 的磷酸化水平都显著降低, 说明 NBR2 可以通过自噬调节来调控癌症的发生发展^[39]。

2.1.11 HNF1A-AS1

HNF1A-AS1 是一个长 2 455 nt 的单外显子 lncRNA, 定位于染色体 12q24.31^[40]。该 lncRNA 的转录起始位点位于肝核转录因子 1 (hepatic nuclear factor 1 alpha, HNF1A) 3' 端的 5 kb 处^[40]。HNF1A-AS1 在肝癌组织和细胞系中高表达, 在肿瘤生长中发挥原癌基因的作用。miR-30b 可以靶向调节 *ATG5* 的表达, 而 HNF1A-AS1 可以作为竞争性内源 RNA (ceRNA) 与肿瘤抑制性的 hsa-miR-30b-5p (miR-30b) 相互作用, 进而促进自噬的诱导^[40]。

2.1.12 H19

长链非编码 RNA H19 主要表达于胚胎中, lncRNA H19 的异常表达和胃癌、肝癌、前列腺癌、绒毛膜癌等密切相关^[41]。lncRNA H19 在脑缺血和再灌注大鼠以及氧糖剥夺细胞系中的表达明显增加, lncRNA H19 的上调进一步通过抑制 DUSP5-ERK1/2 轴来激活自噬。在心肌病大鼠模型中, lncRNA H19 可以通过直接与 EZH2 相互作用在表观遗传学水平沉默 DIRAS3 (DIRAS family GTP-binding RAS-like 3) 的表达, 进而抑制自噬^[42]。

2.1.13 HOTAIRM1

HOX 反义基因间的髓样 RNA 转录本 1 (HOX

antisense intergenic RNA myeloid 1, HOTAIRM1) 是 *HOXA* 基因的反义转录本, 定位于基因 *HOXA1* 和 *HOXA2* 之间, 是一种特异性表达于髓系细胞中的 lncRNA, 在早幼粒细胞白血病细胞 NB4 的分化中发挥重要作用^[43]。在维甲酸诱导的成熟的 NB4 细胞中, HOTAIRM1 对 CD11b 和 CD18 的表达是必需的^[43]。进一步研究发现, HOTAIRM1 可以作为 microRNA 海绵和 miR-20a/106b、miR-125b 相互作用, 调节 ULK1 的表达, 增强自噬, 调节髓系细胞的分化, 进而参与免疫调节过程^[43]。

2.2 负向调控自噬的 lncRNA 分子

2.2.1 MEG3

母系印记表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 定位于 14q32.2, 属于印记基因, 在人类组织中广泛表达^[44]。MEG3 在人类肿瘤组织和肿瘤细胞中普遍低表达, 是最早发现的具有肿瘤抑制功能的 lncRNA^[45]。Ying 等^[45]发现, 87% 的膀胱癌组织中 MEG3 表达水平明显比正常膀胱组织中低, 而自噬激活标记分子 LC3 II 水平明显高于正常膀胱组织, 并且发现 31 例膀胱癌组织中 MEG3 与 LC3 II 的表达水平呈显著负相关性; 在膀胱癌细胞 T24 中, 下调 MEG3 表达后, LC3 II 表达增加, LC3 II /LC3-I 比值增大, 自噬水平上升。除了肿瘤领域, lncRNA 被报道在病原体感染过程中也发挥重要作用^[46]。结核分枝杆菌感染巨噬细胞以后会引起 lncRNA MEG3 的显著下调^[47]。MEG3 表达水平的降低进一步通过 mTOR/AKT 信号通路诱导自噬, 增强对胞内分枝杆菌的清除^[47]。

2.2.2 GAS5

生长阻滞特异转录本 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5) 定位在 1q25.1, 最初因其在生长停滞的细胞中高表达而被发现^[48]。GAS5 在多种肿瘤组织中呈低表达状态, 发挥抑癌基因的作用^[48-49]。GAS5 属于 5'TOP RNA 类, 与编码蛋白的 5'TOP mRNA 一样, 其表达受到 mTOR 信号通路调控, 参与调节细胞生长、分化、发育等过程^[50]。在多种肿瘤细胞中, 下调 GAS5 可抑制雷帕霉素诱导的抗肿瘤特性, 这表明 GAS5 可能参与调节 mTOR 信号通路^[50]。研究发现, 在关节炎软骨细胞中过表达 GAS5 后, 细胞自噬相关蛋白 Beclin 1、ATG7 和 LC3 II 表达明显降低, 细胞自噬受到抑制^[49]。同时, miRNA21 能促进 ATG3、ATG5、ATG12 和 LC3 II 表达, 而 GAS5 又能显著抑制 miRNA21 表达, 这提示 GAS5 可能通过下调 miRNA21 来抑制自噬^[50]。

2.2.3 POU3F3

基因间非编码 RNA POU3F3 (long intergenic noncoding RNA POU3F3, linc-POU3F3) 是一个长 2 874 nt, 表达于染色体 2q12.1 的转录本, 定位于 *POU3F3* 基因上游^[51]。linc-POU3F3 是食管鳞癌中一个高度保守的功能转录本, 在结直肠癌组织中高表达^[51]。在结直肠癌细胞系中, 下调 linc-POU3F3 的表达会引发 ATG5、ATG7 和 Beclin 1 的表达水平明显增高, 细胞中自噬体的形成明显增多^[51]。

2.2.4 ROR

重编程调节子基因间非编码 RNA (long intergenic non-protein coding RNA, regulator of reprogramming, linc-ROR) 由 4 个外显子组成, 定位于染色体 18q21.31, 在细胞重编程调节过程中发挥重要的作用^[52]。linc-ROR 在乳腺癌细胞系中高表达, 其下调表达会增加 LC3 II / β -actin 和 Beclin 1 的表达水平以及细胞中自噬泡的数量^[52]。linc-ROR 可以抑制 miR-34a 启动子区组蛋白 H3 乙酰化水平, 负向调节 miR-34a 的表达, 进而抑制自噬的诱导^[52]。

2.2.5 CTA

lncRNA CTA 在骨肉瘤组织中表达水平显著降低, 其低表达和骨肉瘤患者的不良预后以及阿霉素抗性密切相关^[53]。lncRNA CTA 是 miR-210 的直接靶点, 可以通过抑制自噬来提高骨肉瘤细胞对阿霉素的敏感性^[53]。

3 小结

综上所述, lncRNA 与细胞自噬的研究已经取得了一定的进展 (图 1、表 1), lncRNA 既可以正向调控细胞自噬的进程, 也可以负向调控细胞自噬的发生发展, 这为开发针对自噬相关疾病的治疗药物提供了新的靶分子, 也为疾病的预防和治疗提供了新的思路和途径; 但是, 目前 lncRNA 对细胞自噬调控的研究还非常有限。第一, lncRNA 的作用方式多样。第二, 目前针对 lncRNA 的绝大部分研究都集中于肿瘤领域, 而在其他领域如病原体感染、炎症、应激、发育等方面还有待进一步探讨。第三, 因 miRNA 对自噬调节的研究已较为深入, 多数研究者在探讨 lncRNA 对自噬的调节作用机制时, 主要关注 lncRNA 通过 ceRNA 途径间接作用于 miRNA 对自噬相关基因的表达调节; 但是, lncRNA 的调节方式多样, 如其是否通过对 ATG 基因的表观遗传修饰或结合 ATG 蛋白抑制一些关键复合体形成等发挥调节作用, 这些机制都有待进一步深入研究。

表1 lncRNA与自噬的相互关系

激活/抑制	lncRNA名称	调节自噬的机制
激活自噬	PTENP1	抑制AKT/mTOR信号通路; 增加ATG7和ULK1表达; 竞争性结合miRNA-17、miRNA-19b和miRNA-20a ^[21-22]
	HULC	增加LC3 II/LC3 I比例; 调节PI3K/AKT/mTOR信号通路 ^[23-24]
	BANCR	增加LC3 II/LC3 I比例; 调节ERK/mTOR通路途径 ^[26, 28]
	APF	竞争性结合miR-188-3p而间接促进ATG7表达 ^[29]
	FLJ11812 /TGFB2-OT1	竞争性结合miR4459来调节ATG13表达 ^[30, 32]
	LINC00152	激活mTOR途径 ^[33-34]
	MALAT1	与LC3B的表达水平呈正相关; 和HuR相互作用 ^[35-36]
	PVT1	可以被自噬抑制子下调 ^[37]
	HOTAIR	上调ATG3和ATG7的表达 ^[38]
	NBR2	激活胞浆AMPK ^[39]
	HNF1A-AS1	促进ATG12复合物的形成; 与miR-30b相互作用 ^[40]
	H19	抑制DUSP5-ERK1/2 通路轴 ^[41]
	HOTAIRM1	与miR-20a/106b、miR-125b相互作用, 调节ULK1的表达 ^[43]
抑制自噬	MEG3	与LC3表达呈负相关; 促进AKT/mTOR信号通路 ^[44-45]
	GASS	抑制miRNA21表达 ^[48, 50]
	POU3F3	引发ATG5、ATG7和Beclin 1的表达水平明显增高 ^[51]
	ROR	抑制miR-34a 启动子区组蛋白H3乙酰化水平 ^[52]
	CTA	与miR-210竞争结合靶位点 ^[53]
	H19	直接与EZH2相互作用在表观遗传学水平沉默DIRAS3 ^[42]

相信随着 lncRNA 与细胞自噬研究的不断深入, 其相关科学问题不断被解决, lncRNA 作为新的一类疾病诊断标记分子与治疗相关靶分子的作用将日益凸显。

参 考 文 献

- [1] Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*, 2004, 6: 463-77
- [2] Netea-Maier RT, Plantinga TS, van de Veerdonk FL, et al. Modulation of inflammation by autophagy: consequences for human disease. *Autophagy*, 2016, 12: 245-60
- [3] Li Q, Liu Y, Sun M. Autophagy and Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37: 377-88
- [4] Meng YB, He X, Huang YF, et al. Long non-coding RNA CRNDE promotes multiple myeloma cell growth by suppressing MiR-451. *Oncol Res*, 2017, 25: 1207-14
- [5] Palmieri G, Paliogiannis P, Sini MC, et al. Long non-coding RNA CASC2 in human cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 111: 31-8
- [6] Johnson JM, Edwards S, Shoemaker D, et al. Dark matter in the genome: evidence of widespread transcription detected by microarray tiling experiments. *Trends Genet*, 2005, 21: 93-102
- [7] Pachnis V, Brannan CI, Tilghman SM. The structure and expression of a novel gene activated in early mouse embryogenesis. *EMBO J*, 1988, 7: 673-81
- [8] Brockdorff N, Ashworth A, Kay GF, et al. Conservation of position and exclusive expression of mouse Xist from the inactive X chromosome. *Nature*, 1991, 351: 329-31
- [9] Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science*, 2007, 316: 1484-8
- [10] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 2009, 136: 629-41
- [11] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet*, 2015, 31: 239-51
- [12] Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73: 2491-509
- [13] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43: 904-14
- [14] Gardini A, Shiekhhattar R. The many faces of long noncoding RNAs. *FEBS J*, 2015, 282: 1647-57
- [15] Bhan A, Mandal SS. Long noncoding RNAs: emerging stars in gene regulation, epigenetics and human disease. *ChemMedChem*, 2014, 9: 1932-56
- [16] Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics*, 2013, 193: 651-69
- [17] Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Posttranscriptional gene regulation by long noncoding RNA. *J Mol Biol*, 2013, 425: 3723-30
- [18] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature*, 2014, 505: 344-52
- [19] Poliseno L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates

- tumour biology. *Nature*, 2010, 465: 1033-8
- [20] Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 289-301
- [21] Jung CH, Ro SH, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett*, 2010, 584: 1287-95
- [22] Chen CL, Tseng YW, Wu JC, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma by baculovirus-mediated expression of long non-coding RNA PTENP1 and microRNA regulation. *Biomaterials*, 2015, 44: 71-81
- [23] Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology*, 2007, 132: 330-42
- [24] Zhao Y, Guo Q, Chen J, et al. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and *in vitro* investigation. *Oncol Rep*, 2014, 31: 358-64
- [25] Zhu Y, Zhang X, Qi L, et al. HULC long noncoding RNA silencing suppresses angiogenesis by regulating ESM-1 via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in human gliomas. *Oncotarget*, 2016, 7: 14429-40
- [26] Flockhart RJ, Webster DE, Qu K, et al. BRAF^{V600E} remodels the melanocyte transcriptome and induces BANCR to regulate melanoma cell migration. *Genome Res*, 2012, 22: 1006-14
- [27] Wang Y, Guo Q, Zhao Y, et al. BRAF-activated long non-coding RNA contributes to cell proliferation and activates autophagy in papillary thyroid carcinoma. *Oncol Lett*, 2014, 8: 1947-52
- [28] Maddodi N, Huang W, Havighurst T, et al. Induction of autophagy and inhibition of melanoma growth *in vitro* and *in vivo* by hyperactivation of oncogenic BRAF. *J Invest Dermatol*, 2010, 130: 1657-67
- [29] Wang K, Liu CY, Zhou LY, et al. APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p. *Nat Commun*, 2015, 6: 6779
- [30] Lu W, Han L, Su L, et al. A 3'UTR-associated RNA, FLJ11812 maintains stemness of human embryonic stem cells by targeting miR-4459. *Stem Cells Dev*, 2015, 24: 1133-40
- [31] Ge D, Han L, Huang S, et al. Identification of a novel MTOR activator and discovery of a competing endogenous RNA regulating autophagy in vascular endothelial cells. *Autophagy*, 2014, 10: 957-71
- [32] Huang S, Lu W, Ge D, et al. A new microRNA signal pathway regulated by long noncoding RNA TGFB2-OT1 in autophagy and inflammation of vascular endothelial cells. *Autophagy*, 2015, 11: 2172-83
- [33] Ji J, Tang J, Deng L, et al. LINC00152 promotes proliferation in hepatocellular carcinoma by targeting EpCAM via the mTOR signaling pathway. *Oncotarget*, 2015, 6: 42813-24
- [34] Li J, Wang X, Tang J, et al. HULC and linc00152 act as novel biomarkers in predicting diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37: 687-96
- [35] Gutschner T, Hammerle M, Diederichs S. MALAT1--a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med: Berl*, 2013, 91: 791-801
- [36] Li L, Chen H, Gao Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive pancreatic cancer proliferation and metastasis via the stimulation of autophagy. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15: 2232-43
- [37] Li Z, Hao S, Yin H, et al. Autophagy ameliorates cognitive impairment through activation of PVT1 and apoptosis in diabetes mice. *Behav Brain Res*, 2016, 305: 265-77
- [38] Yang L, Zhang X, Li H, et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates autophagy by upregulating ATG3 and ATG7 in hepatocellular carcinoma. *Mol Biosyst*, 2016, 12: 2605-12
- [39] Liu X, Xiao ZD, Han L, et al. LncRNA NBR2 engages a metabolic checkpoint by regulating AMPK under energy stress. *Nat Cell Biol*, 2016, 18: 431-42
- [40] Liu Z, Wei X, Zhang A, et al. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 functioned as an oncogene and autophagy promoter in hepatocellular carcinoma through sponging hsa-miR-30b-5p. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473: 1268-75
- [41] Wang J, Cao B, Han D, et al. Long non-coding RNA H19 induces cerebral ischemia reperfusion injury via activation of autophagy. *Aging Dis*, 2017, 8: 71-84
- [42] Zhuo C, Jiang R, Lin X, et al. LncRNA H19 inhibits autophagy by epigenetically silencing of DIRAS3 in diabetic cardiomyopathy. *Oncotarget*, 2017, 8: 1429-37
- [43] Chen ZH, Wang WT, Huang W, et al. The lncRNA HOTAIRM1 regulates the degradation of PML-RARA oncoprotein and myeloid cell differentiation by enhancing the autophagy pathway. *Cell Death Differ*, 2017, 24: 212-24
- [44] Miyoshi N, Wagatsuma H, Wakana S, et al. Identification of an imprinted gene, Meg3/Gtl2 and its human homologue MEG3, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q. *Genes Cells*, 2000, 5: 211-20
- [45] Ying L, Huang Y, Chen H, et al. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer. *Mol Biosyst*, 2013, 9: 407-11
- [46] Ouyang J, Hu J, Chen JL. lncRNAs regulate the innate immune response to viral infection. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2016, 7: 129-43
- [47] Pawar K, Hanisch C, Palma Vera SE, et al. Down regulated lncRNA MEG3 eliminates mycobacteria in macrophages via autophagy. *Sci Rep*, 2016, 6: 19416
- [48] Coccia EM, Cicala C, Charlesworth A, et al. Regulation and expression of a growth arrest-specific gene (gas5) during growth, differentiation, and development. *Mol Cell Biol*, 1992, 12: 3514-21
- [49] Mourtada-Maarabouni M, Hasan AM, Farzaneh F, et al. Inhibition of human T-cell proliferation by mammalian target of rapamycin (mTOR) antagonists requires noncoding RNA growth-arrest-specific transcript 5 (GAS5). *Mol Pharmacol*, 2010, 78: 19-28
- [50] Song J, Ahn C, Chun CH, et al. A long non-coding RNA, GAS5, plays a critical role in the regulation of miR-21 during osteoarthritis. *J Orthop Res*, 2014, 32: 1628-35

- [51] Shan TD, Xu JH, Yu T, et al. Knockdown of linc-POU3F3 suppresses the proliferation, apoptosis, and migration resistance of colorectal cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 961-75
- [52] Chen YM, Liu Y, Wei HY, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR reverses gemcitabine-induced autophagy and apoptosis in breast cancer cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 59604-17
- [53] Wang Z, Liu Z, Wu S. Long non-coding RNA CTA sensitizes osteosarcoma cells to doxorubicin through inhibition of autophagy. *Oncotarget*, 2017, 8: 31465-77