非编码RNA与代谢的研究进展

傅湘辉

四川大学华西医院内分泌代谢科, 生物治疗国家重点实验室, 生物治疗协同创新中心, 成都 610041

E-mail: xfu@scu.edu.cn

收稿日期: 2017-03-23; 接受日期: 2017-04-26; 网络版发表日期: 2017-05-12

国家自然科学基金(批准号: 91540113)资助

摘要 非编码RNA是指不编码蛋白质的调节性RNA分子。近年来的研究发现, 非编码RNA, 尤其是微小RNA和长非编码RNA, 可以在基因转录、RNA成熟和蛋白质翻译等水平调控基因表达, 参与发育、分化和新陈代谢等几乎所有重要的生理生命过程, 在人类疾病中发挥重要作用。肿瘤和糖尿病等代谢性疾病是人类健康和社会发展的重大威胁。代谢紊乱是肿瘤的主要特征之一。胰岛素抵抗是糖尿病发生发展的主要因素, 它与胰岛素产生和分泌以及胰岛素信号通路密切相关。本文将从非编码RNA的产生和作用机制、非编码RNA与胰岛素信号通路及糖尿病、非编码RNA与肿瘤代谢等方面, 对非编码RNA在代谢领域的研究进展进行综述。

关键词 微小RNA, 长非编码RNA, 糖尿病, 胰岛素信号通路, 肿瘤代谢

代谢是生物体维持生存和生命活动的基础。代谢研究在自然科学中占据重要地位, 自1922年至今已经获得超过30项诺贝尔奖。近年来, 代谢在人类疾病中的重要性被重新认识和不断发现, 已有的证据揭示, 代谢异常/重编程不仅是传统代谢性疾病(如肥胖、糖尿病、代谢综合征、心脑血管疾病等), 也是许多其他重大疾病(如肿瘤、精神神经性疾病、老年病等)发生发展的重要原因^[1,2]。因此, 深入解析参与疾病发生发展的代谢途径, 鉴定重要的代谢节点分子, 可以为疾病治疗提供潜在新靶点和新策略, 具有十分重要的理论意义和临床价值。

根据“遗传信息由DNA到RNA到蛋白质”的中心法则, 传统的基因表达调控研究主要集中于蛋白质编

码基因, 而RNA的作用则长期被忽视。“DNA元件百科全书”计划发现, 人类基因组的75%被转录, 而编码蛋白质的基因只占人类基因组的2%左右, 提示人类基因组存在大量功能未知的非编码RNA分子^[3,4]。诚然, 近来的研究鉴定了大量非编码RNA基因, 包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)等^[5,6]。这些调节性的RNA分子可以在基因转录、RNA成熟和蛋白质翻译等各个水平调控基因表达, 在发育、分化和新陈代谢等多种基本生物学过程中发挥重要功能, 参与许多人类疾病的发生发展, 包括肿瘤和糖尿病等代谢性疾病。本文将从非编码RNA的产生及其作用机制、非编码RNA与胰岛素信号及

引用格式: 傅湘辉. 非编码RNA与代谢的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 522-530

Fu X H. Noncoding RNAs in metabolism and metabolic disease. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 522-530, doi: 10.1360/N052017-00060

糖尿病、非编码RNA与肿瘤代谢等方面, 简述非编码RNA与代谢领域的相关进展.

1 非编码RNA的生物合成和作用机制

1.1 miRNA

miRNA是一类广泛存在于真核生物中长度大约22nt, 不编码蛋白质的小分子调节性RNA. 1993年, Ambros实验室在线虫(*Caenorhabditis elegans*)中鉴定第一个miRNA基因*lin-4*. 2001年, 3个实验室同时在*Science*报道了线虫基因组miRNA的系统鉴定成果, 标志着miRNA研究的兴起. 随着高通量测序技术的发展和运用, miRNA分子的发现和鉴定基本完成, 目前人类基因组中已经发现1881个miRNA基因, 估计它们可以调控超过30%的人类蛋白质编码基因的表达, 在主要的生理生命过程和人类疾病中发挥重要作用.

在经典的miRNA生物合成途径中, miRNA基因经RNA Pol II 转录产生初级转录物(pri-miRNA). Pri-miRNA具有与mRNA相似的5'帽子和3'多腺苷酸化特征, 在其成熟miRNA序列区域具有特殊的茎环结构, 这是细胞核内Drosha复合物识别和剪切的结构基础. Pri-miRNA经Drosha复合物剪切后, 得到含有茎环结构而且3'端有两个碱基突出的miRNA前体(pre-miRNA), 然后被转运到细胞质, 经Dicer复合物剪切后得到成熟的miRNA分子. 少数miRNA通过非经典的合成途径产生, 包括不依赖Drosha剪切型(如mirtron, miR-320, mmu-miR-1839等)、依赖末端尿苷酰基转移酶(terminal uridylyltransferase, TUT)型(如II型let-7: 其pre-miRNA 3'端只有一个碱基突出)和不依赖Dicer剪切型(如miR-451). 由此可见, miRNA生物合成是一个复杂的多步骤过程, 在转录水平、Drosha和Dicer复合物剪切、核质运输、RNA编辑、RNA修饰和RNA稳定性等各个层面受到精细的时空调控. 例如, Lin28既可以抑制pri-miRNA在细胞核内受到Drosha剪切, 也能够通过与TUT酶的相互作用介导pre-miRNA加尾, 限制Dicer的剪切过程, 从而阻碍let-7等miRNA的产生^[7]. 最近的研究发现, pri-miRNA的N⁶A(N⁶-methyladenosine)甲基化可以增强Drosha复合物关键蛋白DGCR8对其识别和剪切, 促进miRNA的生物合成^[8].

一般认为, miRNAs在细胞质中结合RNA沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC), 以序列特异

性的方式, 识别并结合位于与之相匹配的靶序列(一般在蛋白质编码基因的3'非翻译区), 调控靶基因mRNA降解和/或靶基因翻译, 抑制基因表达. 但是, 一些研究提示, miRNAs也可以在细胞核内促进或抑制靶基因的表达, 包括miR-320, miR-373, miR-122, miR-483等^[9]. 核内miRNAs可能以序列特异性的方式, 识别并结合位于基因启动子及其他DNA调节元件中的靶序列后, 招募负责表观遗传修饰的蛋白或复合物, 造成染色质结构的活化或异质化, 导致靶基因转录的激活或沉默. 或者, 核内miRNAs可以抑制靶基因附近的lncRNA, 从而调控基因表达. 目前, 有关miRNAs细胞核内聚集的原因、作用机制及其功能很不清楚, 有待深入研究.

1.2 lncRNA

lncRNA是指一类长度大于200nt, 不具备蛋白质编码能力的长链RNA分子. 根据lncRNA的基因组位置或者它们与mRNA基因的相对位置, lncRNA可以分为: 正义lncRNA(与mRNA外显子正向重叠)、反义lncRNA(与mRNA的外显子反向重叠)、内含子lncRNA(起源于基因的内含子)、双向lncRNA(lncRNA和mRNA由同一个启动子调控, 但是两者的转录方向相反)、基因间lncRNA(位于两个mRNA的间隔, 独立转录)、增强子RNA(eRNAs, 由蛋白编码基因的增强子转录而来)和circRNAs等.

lncRNA的生物合成与mRNA相似. 大部分lncRNA基因经RNA Pol II 转录, 经过RNA剪接后, 得到具有5'帽子和3'多腺苷酸化特征的lncRNA分子^[10]. lncRNA生物合成的最后一步是形成具有热力学稳定性的高级结构. 已有证据提示, lncRNA的高级结构对其与靶点的结合及其功能发挥具有重要作用. 例如, HOTAIR的抑癌功能主要依赖于其蛋白结合域附近的二级结构^[11]. 与mRNA及miRNA不同, 大部分lncRNA存在于细胞核内, 仅少数lncRNA被运输到细胞质行使功能.

lncRNAs在哺乳动物基因组中广泛表达. 与mRNA相比, 它们具有表达水平低、组织特异性高、时空表达特异性强等特点. 据估计, 人类基因组中含有超过10000个lncRNAs, 然而生化鉴定和功能研究尚处于起步阶段, 目前仅初步了解大约100个lncRNAs的功能. 这些lncRNAs可以从DNA、RNA和蛋白质水平调节靶基因的表达或活性, 广泛参与X染色体的失活、

基因组印记、干细胞多能性、体细胞重编程以及染色质重塑、细胞核亚结构的形成、核内运输等多种重要的调控过程,与多种人类疾病(如肿瘤、心血管疾病、神经性疾病等)的发生发展密切相关^[5,12-16]。

2 非编码RNA与糖尿病

目前,我国的糖尿病患者人数位居全球首位,发病率达11.6%,耗费的直接医疗开支占全国医疗总开支的13%。糖尿病可以引发许多严重的并发症,包括心血管疾病、休克、肾衰竭、失明等。因此,糖尿病日益成为人类健康和社会发展的重大威胁。2015年,美国总统奥巴马的“精准医学”计划中明确提及肿瘤和糖尿病是未来精准医学的主攻方向。我国的“精准医学”计划也把糖尿病列为重点研究内容之一。糖尿病病因复杂,分子机制远未清楚。2016年8月发表于*Nature*的

大规模基因组研究表明,糖尿病发生与低频和罕见的遗传变异关联较少,被称为“遗传学的梦魇”^[17]。作为一种表观遗传机制,非编码RNA有望为糖尿病的预警、预防、治疗和预后提供新的策略和思路。

胰岛素抵抗是糖尿病发生发展的主要因素,它与胰岛素产生和分泌以及胰岛素信号通路密切相关。本文将以非编码RNA调控胰岛素及其信号通路为例(图1),概述非编码RNA与代谢性疾病的相关进展。

2.1 非编码RNA与胰岛素产生及分泌

β 细胞功能障碍和胰岛素生成受损是糖尿病的标志。胰岛素是一种蛋白质激素,由胰腺 β 细胞分泌。 β 细胞质量、胰岛素的产生及分泌是决定胰岛素水平的关键因素。早期研究发现,胚胎期胰腺特异性敲除miRNA生物合成的关键酶Dicer引起胰腺细胞凋亡,导

图1 非编码RNA调控胰岛素信号通路示意图

A: 非编码RNA调节 β 细胞质量和功能,影响胰岛素产生及分泌; B: 非编码RNA调控胰岛素敏感性。绿色图框代表促进胰岛素敏感性,红色图框代表抑制胰岛素敏感性

致小鼠(*Mus musculus*)出生后死亡^[18]. 成年期 β 细胞特异性敲除Dicer虽然不影响胰岛结构和胰腺分化,但是显著降低胰岛素基因表达、胰岛素含量、以及葡萄糖诱导的胰岛素分泌,提示miRNA可能调节 β 细胞质量和功能.

目前已经发现,许多调控胰腺发育和 β 细胞质量的miRNA分子,包括miR-7, miR-15/16, miR-19b, miR-26a, miR-124a, miR-130b, miR-342, miR-375, miR-382等^[19]. miR-375是第一个被发现在胰腺中具有重要生物学功能的miRNA分子. miR-375在进化过程中高度保守,呈现胰岛细胞特异性表达,它调控许多细胞生长和增殖的负调控因子,包括Smarca2, Aifm1, Rasd1, Rgs16, Eef1e1, C1qbp, HuD, Cadm1等,维持胰腺 α 和 β 细胞质量,调控机体葡萄糖稳态^[20]. 同时,miR-375直接抑制肌肉生长因子(Mtpn),阻碍胰岛素胞吐作用,损害胰岛素分泌^[21]. miR-7是大鼠(*Rattus norvegicus*)和人胰岛中含量最丰富的miRNA之一,位于胰腺发育与分化重要调控因子NGN3和NEUROD下游. miR-7表达与胰岛素水平正相关,分子机制研究揭示,NGN3通过NEUROD/beta2转录因子上调miR-7表达,后者靶向抑制PAX6等基因,增加 β 细胞数量和胰岛素生成^[22,23]. 此外,本研究组^[24]发现,DNA去甲基化在胰腺发育过程中呈现动态变化,并揭示miR-26a直接调控DNA去甲基化酶(TET1, TET2, TET3和TDG),降低基因组5-甲基胞嘧啶(5hmC)水平,在体外细胞和小鼠体内均能促进胰岛细胞的增殖和分化.

有些miRNA,如miR-21, miR-26a, miR-29, miR-34a, miR-129, miR-146, miR-200等,通过影响 β 细胞存活,调节 β 细胞质量和功能. 例如,miR-200家族(miR-200a/b/c/141/429)在糖尿病小鼠的胰岛中表达上升,它们直接抑制抗凋亡因子Dnajc3, Xiap, Zeb1等,同时激活Trp53信号通路,促进胰腺 β 细胞凋亡和糖尿病发生发展^[25].

在基因转录水平,miRNA主要通过靶向胰岛素基因转录因子,间接调控胰岛素基因的表达. 例如, β 细胞关键调控因子TXNIP在糖尿病中表达上调,进而激活STAT3通路,诱导miR-204表达,后者靶向抑制胰岛素转录因子MafA,阻碍胰岛素产生^[26]; miR-24, miR-19b作用于NeuroD1等基因,抑制胰岛素基因表达^[27]; 有研究预测miR-26, miR-148, miR-182通过靶向胰岛素转录抑制子Sox6, Bhlhe22等,提高胰岛素产生^[28].

葡萄糖刺激的胰岛素分泌包括ATP产生, Ca^{2+} 浓度变化、囊泡分泌、转运及融合等一系列胞内外信号的变化. miR-7, miR-29, miR-30, miR-33, miR-96, miR-124a, miR-145, miR-375等通过调节上述过程,影响胰岛素分泌. 例如,miR-29a/b直接抑制ATP/ADP比率调节基因Mct1,降低胰岛素分泌^[29,30]. miR-7靶向抑制SNARE,从而阻碍膜泡融合,减少 Ca^{2+} 的胞外转运,降低胰岛素分泌^[23]. miR-124a在2型糖尿病患者胰岛中表达升高,它直接靶向质膜融合基因GTPase Rab27a,从而阻碍胰岛素分泌^[31].

LncRNA与胰腺生物学的研究相对较少. 2012年, Ferrer研究组^[32]首次对人胰岛和 β 细胞的lncRNAs进行了全基因组测序,鉴定了1100多个lncRNA基因. 这些lncRNA呈现发育阶段性动态表达,其中一些lncRNAs在2型糖尿病中表达异常或者坐落在糖尿病易感性的染色体区域,提示它们可能参与 β 细胞分化和成熟,影响糖尿病发生发展. 诚然,其中的一个lncRNA *β linc1*位于胰岛特异表达基因Pdx1和NeuroD1旁侧,通过顺式作用,促进Pdx1和NeuroD1表达,从而调节胰腺发育和分化. *β linc1*敲除小鼠的 β 细胞数量减少约50%,其基础胰岛素水平上升,但是对葡萄糖刺激的胰岛素分泌无响应,葡萄糖耐受能力下降,胰岛素敏感性降低^[33]. 人类染色体14q32的印记基因座中的长非编码RNADLK1-MEG3包括一个miRNA群,呈现 β 细胞的特异性表达^[34]. 在2型糖尿病患者胰岛中,DLK1-MEG3启动子发生超甲基化,它的表达显著下降,造成其靶点基因(如IAPP, TP53INP1等)表达上升,导致 β 细胞凋亡增加,促进糖尿病发生^[35].

2.2 非编码RNA与胰岛素信号通路

胰岛素信号通路介导胰岛素的生理功能. 其基本步骤包括:胰岛素与胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合,IR自身磷酸化,引起胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)磷酸化. 磷酸化的IRS与PI3K的P85亚基结合,刺激P110亚基催化活性,激活AKT通路,进而执行胰岛素的生理功能.

胰岛素抵抗是2型糖尿病的主要特征,其根本原因是胰岛素信号通路障碍,导致胰岛素敏感性降低. 一些miRNAs,包括miR-26a, miR-29, miR-93, miR-103/107, miR-122, miR-143, miR-181a, miR-221, miR-802等,可以通过多条途径调控胰岛素敏感性. miR-103/107在肥

瘤的核心标记之一. 近来的研究发现, 葡萄糖代谢、脂代谢及氨基酸代谢等在癌细胞代谢重编程中发挥重要作用. 本文将简要介绍非编码RNA在肿瘤代谢中的作用及机制(图2), 例证非编码RNA在非传统代谢性疾病中的功能.

静止细胞通过三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)将葡萄糖、谷氨酰胺和脂肪酸等营养物质高效转化为能量,维持基本的生命活动。而肿瘤细胞则主要采用有氧糖酵解的方式,大量生成蛋白质、脂质和核酸,维持细胞的快速增殖。许多调控养分摄取的信号通路,如PIK3/AKT, AMPK/mTOR, Myc等,在肿瘤中被激活,为癌细胞的合成代谢提供燃料。非编码RNA

代谢重编程贯穿于肿瘤发生发展的全过程,是肿

526

通过靶向糖代谢关键酶及其相关信号通路元件, 调控肿瘤发生发展^[40].

PI3K/Akt信号通路通过上调GLUT和糖酵解酶活性, 促进葡萄糖代谢和脂肪酸合成. 抑癌基因*PTEN*是其重要的负调控因子, 已有研究发现, *PTEN*与多种miRNA及*PTEN*假基因(*PTENP1*)构成复杂的调控网络^[41,42]. 在肿瘤中表达上升的miR-21, miR-17-92和miR-181a都可以靶向抑制*PTEN*, 活化PI3K/AKT通路, 从而促进肿瘤细胞增殖, 迁移和侵袭. AMPK是细胞能量状态的关键传感器. miR-33, miR-451等通过抑制AMPK/mTOR通路发挥促癌功能^[43,44]. 有一些miRNA则通过靶向抑制糖代谢的关键酶, 如HK2(miR-143, miR-125b), PKM2(miR-122, miR-326)等, 实现对癌细胞糖酵解途径的调控^[45,46].

LncRNA与有氧糖酵解及肿瘤的关系也有报道. H19是首个被鉴定的lncRNA, 它位于染色体11p55富含肿瘤突变的端粒区, miR-675包含在它的第一个外显子中. H19表达在多种癌症组织中显著升高, 而且受到缺氧应激诱导. H19的部分致癌功能与miR-675相关^[47]. 同时H19也能作为let-7的分子海绵, 减少了let-7与靶基因*PDK1*的结合, 进而抑制丙酮酸向Ac-CoA的转化, 调控癌细胞糖代谢^[48]. 在缺氧条件下, HIF-1 α 诱导lncRNA-p21表达, 后者通过破坏VHL-HIF-1 α 的相互作用, 减弱VHL介导的HIF-1 α 泛素化, 从而增加HIF-1 α 稳定性. HIF-1 α /lncRNA-p21组成的正反馈调控环路增强缺氧导致的糖酵解, 促进肿瘤生长^[49]. NKILA与NF- κ B/I κ B复合体相互作用, 抑制NF- κ B信号通路和炎症发生, 调控肿瘤代谢重编程. NKILA低表达与乳腺癌高转移及临床预后差呈正相关^[50]. 在能量应激条件下, LKB1-AMPK通路诱导长非编码RNA *NBR2*表达, 后者又能与AMPK相互作用, 增强AMPK激酶活性, 形成正反馈调控环路. *NBR2*下调能够减弱能量应激诱导的AMPK激活, 导致细胞周期紊乱, 促进肿瘤发生发展^[51]. LINK-A主要存在于细胞质, 它在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中高表达, 它通过激活HIF1 α 信号级联反应, 促进乳腺癌糖酵解重编程和肿瘤发生^[52].

3.2 脂质代谢

与糖代谢相比, 目前脂代谢与肿瘤的关系研究较少. 但近来的研究已经发现一些非编码RNA参与癌细

胞脂代谢调控.

miR-122是肝脏中最丰富的miRNA, 其表达在肝癌组织中显著下调, 从而抑制癌细胞凋亡. 小鼠miR-122敲除导致肝脂肪酸氧化增加和胆固醇合成降低. miR-122抑制也可间接引起HMGCS1, HMGCR, DHCR7等胆固醇合成酶的减少^[53,54]. miR-33a和miR-33b通过靶向AMPK α 1和Sirt6, 提高脂肪生成酶HMGCR和ACC活性, 增加胆固醇和脂肪酸的细胞内水平, 维持肿瘤细胞的生长和增殖.

非编码RNA *HULC*在肝癌中高表达, 它通过上调miR-9启动子CpG岛的甲基化, 抑制其表达, 造成miR-9靶基因*PPAR α* 表达升高, 从而激活酰基辅酶A合成酶亚基ACSL1, 最终导致肝细胞脂质代谢失调, 促进肝癌的发生发展.

3.3 谷氨酰胺代谢

谷氨酰胺作为人体内最丰富的游离非必需氨基酸, 可被谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)转化为谷氨酸, 并进一步转化为 α -酮戊二酸, 进入TCA循环. c-Myc从转录水平抑制miR-23a和miR-23b表达, 致使其下游靶蛋白GLS表达上调, 谷氨酰胺裂解途径增强, 从而提高肿瘤细胞对微环境的适应能力, 促进白血病的发生发展^[55]. 长非编码RNA *UCA1*可以竞争性结合miR-16, 造成后者的靶基因*GLS2*表达上调, 增强膀胱癌细胞的谷氨酰胺代谢. 长非编码RNA *CCAT2*通过调控MYC, 促进肿瘤生长、转移及癌细胞代谢重编程^[56]. 进一步研究发现, *CCAT2*含有一个rs6983267单核苷酸多态性位点, 不同等位基因与分裂因子I复合物(CFIm)的结合能力不同, 造成GLS的选择性剪接, 从而调控谷氨酰胺代谢^[57].

4 总结与展望

随着二代测序技术的广泛应用, miRNA的基因发现基本完成, 同时也已经鉴定了大量的lncRNA. 但是考虑到lncRNA表达丰度低、时空表达特异性强、序列保守性差等特点, 推测很多lncRNA分子可能需要在特定的生理病理情况下去发现和挖掘. 相对于肿瘤学, 非编码RNA, 尤其是lncRNA, 在代谢及代谢性疾病中的研究广度和深度明显滞后, 仍有大量的空白需要去探索和填补. 此外, 由于代谢研究的系统性、整体性、

动态性等特点, 多个非编码RNA及编码RNA的协同作用网络, 以及远端组织的代谢调控等仍需要深入探究和解答. 还有, 非编码RNA(尤其是miRNA)的细胞核内功能、RNA修饰和编辑对非编码RNA生成及功能的调控、免疫代谢、干细胞代谢, 以及它们在细胞代

谢及代谢性疾病中的作用和机制等新兴的研究方向, 亟待深入研究. 可以预见, 随着非编码RNA与代谢研究的不断深入, 将深入揭示基因表达调控的基本规律, 发现和鉴定疾病的潜在新靶标, 为疾病的预防、诊断和治疗提供新的契机和思路.

参考文献

- 1 Kaelin W G Jr, McKnight S L. Influence of metabolism on epigenetics and disease. *Cell*, 2013, 153: 56–69
- 2 Ducker G S, Rabinowitz J D. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab*, 2017, 25: 27–42
- 3 Djebali S, Davis C A, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature*, 2012, 489: 101–108
- 4 Peng Y, Croce C M. The role of microRNAs in human cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2016, 1: 15004
- 5 Morris K V, Mattick J S. The rise of regulatory RNA. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 423–437
- 6 Chen L L. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17: 205–211
- 7 Ha M, Kim V N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 509–524
- 8 Alarcón C R, Lee H, Goodarzi H, et al. N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing. *Nature*, 2015, 519: 482–485
- 9 Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1712
- 10 Quinn J J, Chang H Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 2015, 17: 47–62
- 11 Somarowthu S, Legiewicz M, Chillón I, et al. HOTAIR forms an intricate and modular secondary structure. *Mol Cell*, 2015, 58: 353–361
- 12 Flynn R A, Chang H Y. Long noncoding RNAs in cell-fate programming and reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 752–761
- 13 Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet*, 2013, 15: 7–21
- 14 Ulitsky I, Bartel D P. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. *Cell*, 2013, 154: 26–46
- 15 Engreitz J M, Haines J E, Perez E M, et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing. *Nature*, 2016, 539: 452–455
- 16 Evans J R, Feng F Y, Chinnaiyan A M. The bright side of dark matter: lncRNAs in cancer. *J Clin Invest*, 2016, 126: 2775–2782
- 17 Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich T M, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 2016, 536: 41–47
- 18 Lynn F C, Skewes-Cox P, Kosaka Y, et al. MicroRNA expression is required for pancreatic islet cell genesis in the mouse. *Diabetes*, 2007, 56: 2938–2945
- 19 Kaviani M, Azarpira N, Karimi M H, et al. The role of microRNAs in islet β -cell development. *Cell Biol Int*, 2016, 40: 1248–1255
- 20 Poy M N, Hausser J, Trajkovski M, et al. miR-375 maintains normal pancreatic α - and β -cell mass. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 5813–5818
- 21 Poy M N, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 2004, 432: 226–230
- 22 Kredon-Russo S, Mandelbaum A D, Ness A, et al. Pancreas-enriched miRNA refines endocrine cell differentiation. *Development*, 2012, 139: 3021–3031
- 23 Latreille M, Hausser J, Stützer I, et al. MicroRNA-7a regulates pancreatic β cell function. *J Clin Invest*, 2014, 124: 2722–2735
- 24 Fu X, Jin L, Wang X, et al. MicroRNA-26a targets ten eleven translocation enzymes and is regulated during pancreatic cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 17892–17897
- 25 Belgardt B F, Ahmed K, Spranger M, et al. The microRNA-200 family regulates pancreatic beta cell survival in type 2 diabetes. *Nat Med*, 2015, 21: 619–627
- 26 Xu G, Chen J, Jing G, et al. Thioredoxin-interacting protein regulates insulin transcription through microRNA-204. *Nat Med*, 2013, 19: 1141–1146
- 27 Zhu Y, You W, Wang H, et al. MicroRNA-24/MODY gene regulatory pathway mediates pancreatic β -cell dysfunction. *Diabetes*, 2013, 62: 3194–3206
- 28 Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredon-Russo S, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic β -cells via downregulation of transcriptional repressors. *EMBO J*, 2011, 30: 835–845
- 29 Pullen T J, da Silva Xavier G, Kelsey G, et al. miR-29a and miR-29b contribute to pancreatic β -cell-specific silencing of monocarboxylate transporter 1 (Mct1). *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 3182–3194

- 30 Dooley J, Garcia-Perez J E, Sreenivasan J, et al. The microRNA-29 family dictates the balance between homeostatic and pathological glucose handling in diabetes and obesity. *Diabetes*, 2016, 65: 53–61
- 31 Lovis P, Gattesco S, Regazzi R. Regulation of the expression of components of the exocytotic machinery of insulin-secreting cells by microRNAs. *Biol Chem*, 2008, 389: 305–312
- 32 Morán I, Akerman I, van de Bunt M, et al. Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes. *Cell Metab*, 2012, 16: 435–448
- 33 Arnes L, Akerman I, Balderes D A, et al. *βlinc1* encodes a long noncoding RNA that regulates islet β -cell formation and function. *Genes Dev*, 2016, 30: 502–507
- 34 Wallace C, Smyth D J, Maisuria-Armer M, et al. The imprinted DLK1-MEG3 gene region on chromosome 14q32.2 alters susceptibility to type 1 diabetes. *Nat Genet*, 2010, 42: 68–71
- 35 Kameswaran V, Bramswig N C, McKenna L B, et al. Epigenetic regulation of the DLK1-MEG3 microRNA cluster in human type 2 diabetic islets. *Cell Metab*, 2014, 19: 135–145
- 36 Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*, 2011, 474: 649–653
- 37 Kornfeld J W, Baitzel C, Könnner A C, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of Hnf1b. *Nature*, 2013, 494: 111–115
- 38 Jordan S D, Krüger M, Willmes D M, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 434–446
- 39 Fu X, Dong B, Tian Y, et al. MicroRNA-26a regulates insulin sensitivity and metabolism of glucose and lipids. *J Clin Invest*, 2015, 125: 2497–2509
- 40 Schmitt A M, Chang H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell*, 2016, 29: 452–463
- 41 Tay Y, Pandolfi P P. Posttranscriptional regulation of PTEN by competing endogenous RNAs. *Methods Mol Biol*, 2016, 1388: 139–154
- 42 Poliseno L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*, 2010, 465: 1033–1038
- 43 Ouimet M, Koster S, Sakowski E, et al. Mycobacterium tuberculosis induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism. *Nat Immunol*, 2016, 17: 677–686
- 44 Ansari K I, Ogawa D, Rooj A K, et al. Glucose-based regulation of miR-451/AMPK signaling depends on the OCT1 transcription factor. *Cell Rep*, 2015, 11: 902–909
- 45 Jiang S, Zhang L F, Zhang H W, et al. A novel miR-155/miR-143 cascade controls glycolysis by regulating *hexokinase 2* in breast cancer cells. *EMBO J*, 2012, 31: 1985–1998
- 46 Zhang L F, Lou J T, Lu M H, et al. Suppression of miR-199a maturation by HuR is crucial for hypoxia-induced glycolytic switch in hepatocellular carcinoma. *EMBO J*, 2015, 34: 2671–2685
- 47 Matouk I J, Halle D, Raveh E, et al. The role of the oncofetal H19 lncRNA in tumor metastasis: orchestrating the EMT-MET decision. *Oncotarget*, 2016, 7: 3748–3765
- 48 Kallen A N, Zhou X B, Xu J, et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes Let-7 microRNAs. *Mol Cell*, 2013, 52: 101–112
- 49 Yang F, Zhang H, Mei Y, et al. Reciprocal regulation of HIF-1 α and lincRNA-p21 modulates the Warburg effect. *Mol Cell*, 2014, 53: 88–100
- 50 Liu B, Sun L, Liu Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2015, 27: 370–381
- 51 Liu X, Xiao Z D, Han L, et al. lncRNA NBR2 engages a metabolic checkpoint by regulating AMPK under energy stress. *Nat Cell Biol*, 2016, 18: 431–442
- 52 Lin A, Li C, Xing Z, et al. The LINK-A lncRNA activates normoxic HIF1 α signalling in triple-negative breast cancer. *Nat Cell Biol*, 2016, 18: 213–224
- 53 Tsai W C, Hsu S D, Hsu C S, et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2884–2897
- 54 Hsu S H, Wang B, Kota J, et al. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2871–2883
- 55 Rathore M G, Saumet A, Rossi J F, et al. The NF- κ B member p65 controls glutamine metabolism through miR-23a. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44: 1448–1456
- 56 Carroll P A, Diolaiti D, McFerrin L, et al. Deregulated Myc requires MondoA/Mlx for metabolic reprogramming and tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2015, 27: 271–285

- 57 Redis R S, Vela L E, Lu W, et al. Allele-specific reprogramming of cancer metabolism by the long non-coding RNA CCAT2. *Mol Cell*, 2016, 61: 520–534

Noncoding RNAs in metabolism and metabolic disease

FU XiangHui

Division of Endocrinology and Metabolism, State Key Laboratory of Biotherapy, Collaborative Innovation Center of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Noncoding RNAs (ncRNAs) are a large and diverse class of regulatory RNAs without evident protein-coding capacity. Accumulating evidence shows that ncRNAs, especially microRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs), regulate almost every cellular process and have important roles in many diseases, such as cancer and metabolic disease. This review summarizes the current knowledge of miRNAs and lncRNAs as regulators of cellular metabolism. This includes their biogenesis, mode of actions, physiological functions in the context of human diseases, including diabetes and cancer. Dyregulated insulin signaling is pivotal for the development of diabetes, while altered cellular metabolism has emerged as a hallmark of cancer. Therefore we highlight ncRNAs that play a role in the insulin signaling and cancer metabolic reprogramming. It is anticipated that an in-depth understanding of ncRNAs in cellular metabolism may provide a new field of therapeutic and diagnostic opportunities for human diseases.

microRNA, long noncoding RNA, diabetes, insulin signaling, cancer metabolism

doi: [10.1360/N052017-00060](https://doi.org/10.1360/N052017-00060)