

LncRNAs对肝脏胰岛素抵抗的调控及其机制

董高场 陈佩杰 肖卫华*

(上海体育学院, 运动科学学院, 上海 200438)

摘要 胰岛素抵抗是肥胖、2型糖尿病发生的共同病理生理机制。肝脏是胰岛素介导的葡萄糖摄取、代谢、利用的重要靶器官,也是胰岛素抵抗发生的重要部位。研究表明,肝脏糖异生信号通路、胰岛素信号通路、脂质生成信号通路、自噬及活性氧生成与肝脏胰岛素抵抗密切相关。肝脏可产生多种长链非编码RNAs(lncRNAs),当其表达上调(如Blnc1、Risa、MALAT1、MEG3、SRA、Gm10768、H19和Gomafu)或下调(如lncSHGL)时,它们可调控肝脏糖异生信号通路、胰岛素信号通路、脂质生成信号通路、自噬及活性氧生成,从而参与肝脏胰岛素抵抗的发生与发展。该文对lncRNAs与肝脏胰岛素抵抗关系的阐明,将加深人们对lncRNAs功能及肝脏胰岛素抵抗机制的认知,为糖尿病的防治提供新的方向,lncRNAs有望成为治疗胰岛素抵抗和糖尿病的新靶点。

关键词 长链非编码RNAs; 肝脏; 胰岛素抵抗; 糖异生; 自噬; ROS

Roles of Long Non-Coding RNAs on Hepatic Insulin Resistance

DONG Gaoyang, CHEN Peijie, XIAO Weihua*

(School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract Insulin resistance is the common pathophysiological mechanism of obesity and type 2 diabetes. The liver is an important target organ for insulin-mediated glucose uptake, metabolism and utilization, and an important site for insulin resistance. Studies have shown that liver gluconeogenesis signaling pathway, insulin signaling pathway, lipid production signaling pathway, autophagy and reactive oxygen species are closely related to liver insulin resistance. The liver can produce a variety of lncRNAs (long non-coding RNAs). When lncRNAs are up-regulated (eg. Blnc1, Risa, MALAT1, MEG3, SRA, Gm10768, H19 and Gomafu) or down-regulated (eg. lncSHGL), lncRNAs can orchestrate the liver gluconeogenesis signaling pathway, insulin signaling pathway, lipid signaling pathway, autophagy and reactive oxygen species, so as to participate in the occurrence and development of the hepatic insulin resistance. The elucidation of the relationship between lncRNAs and hepatic insulin resistance in this paper will deepen our understanding of the function of lncRNAs and the mechanism of hepatic insulin resistance, and provide a new direction for the prevention and treatment of diabetes. LncRNAs are expected to become a new target for the treatment of insulin resistance and diabetes.

Keywords long non-coding RNAs; liver; insulin resistance; gluconeogenesis; autophagy; ROS

糖尿病是全球性的公共卫生难题,其发生与发展极为复杂,根据发病机制,糖尿病可分为四种类

型: 1型糖尿病(type I diabetes mellitus, T1DM)、2型糖尿病(type II diabetes mellitus, T2DM)、妊娠期糖

收稿日期: 2019-08-24 接收日期: 2019-10-14

国家自然科学基金(批准号: 31300975)、上海市自然科学基金(批准号: 18ZR1437100)和上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)项目(批准号: 11DZ2261100)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-65507367, E-mail: xiaoweihua@sus.edu.cn

Received: August 24, 2019 Accepted: October 14, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31300975), Shanghai Natural Science Foundation (Grant No.18ZR1437100) and the Program of Shanghai Key Lab of Human Performance (Shanghai University of Sport) (Grant No.11DZ2261100)

*Corresponding author. Tel: +86-21-65507367, E-mail: xiaoweihua@sus.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5231>

尿病以及其他特殊类型的糖尿病^[1]。其中, T2DM是最常见的类型, 占有糖尿病病例的90%以上, 而胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是导致T2DM的主要原因^[2]。IR是指正常浓度的胰岛素生理效应低于正常生物反应, 主要表现为胰岛素作用的靶组织对胰岛素作用的敏感性及其反应降低。研究表明, 肝脏在T2DM的发生发展中发挥了重要作用。肝脏作为机体物质代谢的核心器官, 在糖脂代谢中发挥着重要作用, 是胰岛素抵抗的主要部位之一^[3]。当肝脏发生胰岛素抵抗时, 肝脏出现糖脂代谢紊乱, 血浆葡萄糖升高, 从而导致T2DM的发生。

近年来, 研究者发现了大量没有编码蛋白质潜力的转录本, 而长链非编码RNAs(long noncoding RNAs, lncRNAs)在其中占了很大的比例^[4]。LncRNAs是具有多种功能的调控因子, 在调节肝脏、胰腺、骨骼肌和脂肪组织代谢过程中起重要作用, 当lncRNAs发生改变, 可调控上述代谢过程, 从而诱发胰岛素抵抗和糖尿病^[5]。因此, 为探索lncRNAs与肝脏胰岛素抵抗之间的关系, 本文对国内外大量文献进行了系统梳理, 从肝脏糖异生信号通路、胰岛素信号通路、脂质代谢信号通路、自噬及活性氧生成等角度阐述了lncRNAs对肝脏胰岛素抵抗的调控作用, 这将加深我们对lncRNAs功能及肝脏胰岛素抵抗机制的认知, 为糖尿病的防治提供新的方向, lncRNAs有望成为治疗糖尿病的新靶点。

1 LncRNAs的结构及其生物学作用

LncRNAs通常被定义为长度超过200个核苷酸且没有编码功能的转录本, 是转录基因组中最丰富的部分, 其大部分由RNA聚合酶II转录^[6]。与mRNAs类似, lncRNAs有5'帽状、3'聚腺苷酸、剪接子和多外显子等结构^[7]。与mRNAs不同的是, lncRNAs在不同物种中的保守性较差^[8]。根据蛋白编码基因的相对位置, 可将lncRNAs分为反义lncRNAs、内含子lncRNAs、双向lncRNAs和基因间lncRNAs^[9]。根据其靶向机制, lncRNAs可以分为以下五种。(1)信号——lncRNAs表现为细胞类型特异性表达, 对多种刺激均有反应, 因此, lncRNAs可以作为分子信号, 以整合发育线索、解释细胞环境或对各种刺激作出反应^[10]。(2)诱饵——lncRNAs被转录后, 结合目标蛋白, 但不发挥任何功能^[10]。(3)引导——lncRNAs可以引导RNAs结合蛋白, 然后引导核糖核酸蛋白复合物定

位到特定的靶点^[10]。(4)支架——lncRNAs可以作为组装相关分子元件的中心平台^[10]。LncRNAs具有不同的结构域, 结合不同的效应分子。LncRNAs可以在同一时间将多个效应体结合在一起, 并通过这种方式将可能具有转录激活或抑制活动的效应体在时间和空间上结合在一起^[10]。(5)增强子——lncRNAs还可以通过染色体增加启动子和增强子区域之间的联系^[11]。对lncRNAs功能的研究表明, lncRNAs可影响包括染色质形成、复制、转录、剪接、翻译以及蛋白质翻译后修饰等几乎所有的生理过程^[12]。在某些情况下, lncRNAs甚至可以转化为短肽^[13], 参与细胞内其他蛋白结构和功能的调节^[14]。近年来, 越来越多的人关注lncRNAs与相关疾病的关系, 如lncRNAs参与癌变转移^[15-16]、心血管疾病^[17]和阿尔茨海默病^[18]。此外, lncRNAs还能调节代谢和能量稳态, 参与代谢性疾病的发生与发展^[19]。

2 LncRNAs对肝脏胰岛素抵抗的调控

肝脏是糖代谢和脂代谢的重要器官, 可影响葡萄糖摄取、储存和释放, 在调节血糖稳态中发挥关键作用^[20]。肝脏发生胰岛素抵抗时, 可造成血糖失控和糖尿病的发生。多种因素与肝脏胰岛素抵抗相关, 如肝脏糖异生过度激活可导致高血糖, 进一步加剧胰岛素抵抗^[3]。此外, 活性氧和自噬也参与了肝脏胰岛素抵抗的发生^[2,21]。研究表明, lncRNAs与上述过程密切相关, lncRNAs可调控肝脏糖异生信号通路、胰岛素信号通路、脂质代谢信号通路、自噬及活性氧生成, 从而参与肝脏胰岛素抵抗的调控。如在db/db或ob/ob小鼠中, Gomafu、母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)、Gm10768、MALAT1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1)表达升高, 小鼠表现出空腹血糖升高、葡萄糖不耐受和胰岛素耐受升高^[3,21-26]; Blnc1(binds to brown fat long non-coding RNA 1)和SRA过表达可促进肝脏脂质生成, 进一步加剧胰岛素抵抗^[27-28]; Risa可通过抑制自噬促进胰岛素抵抗^[2]。这些研究表明, lncRNAs在肝脏胰岛素抵抗的发生发展中发挥了重要作用。

3 LncRNAs调控肝脏胰岛素抵抗的机制

3.1 影响肝脏胰岛素信号通路

lncSHGL(lncRNA suppressor of hepatic gluco-

neogenesis and lipogenesis)是小鼠肝脏中富含的一种lncRNA,在调节肝脏糖脂代谢中发挥重要作用^[29](图1)。研究表明,肝脏中lncSHGL通过募集不均一核糖核蛋白A1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, hnRNPA1)增加*CALM* mRNAs翻译效率提高钙调蛋白(calmodulin mRNAs, CaM)的表达水平,从而激活PI3K/AKT(protein kinase B)信号通路和抑制mTOR(mechanistic target of rapamycin)/SREBP-1C(sterol regulatory element-binding protein-1C)信号通路,促进叉头盒蛋白1(fork-head box protein O1, FOXO1)核转移,进而抑制糖异生和脂质生成^[29]。肝脏lncSHGL过表达的高脂饮食小鼠表现出AKT磷酸化增加,PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)和G-6-P(glucose-6-phosphatase)的mRNAs和蛋白表达减少;若沉默lncSHGL则降低AKT磷酸化,增加糖异生和脂质生成酶蛋白的表达。表明lncSHGL在肝脏胰岛素信号传递过程中发挥了关键作用,其表达异常可能是肝脏胰岛素信号通路受损的机制之一。

3.2 影响肝脏糖异生信号通路

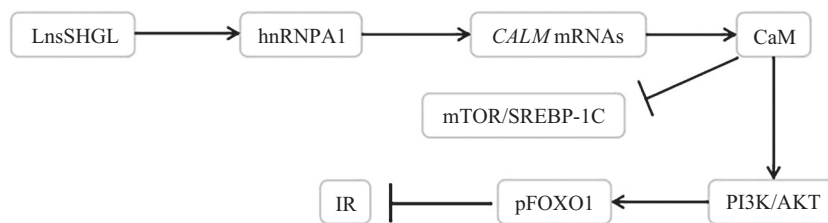
3.2.1 LncRNAs对肝脏糖异生的调控 肝脏糖异生作用在维持血糖稳态中具有重要作用,肝脏糖异生过度激活可使血浆葡萄糖水平升高从而导致高血糖。研究表明,某些lncRNAs可以调节肝脏糖异生信号通路,如在糖尿病小鼠肝脏中,多种lncRNAs(Gomafu、MEG3和Gm10768)表达显著增加,肝脏糖异生被异常激活,小鼠表现出葡萄糖不耐受,胰岛素耐量升高,随机血糖和空腹血糖升高^[22-24]。

3.2.2 LncRNAs调控肝脏糖异生的机制 LncRNAs的异常表达可以使肝脏糖异生信号通路增强,从而

导致血浆葡萄糖水平升高,进一步加剧胰岛素抵抗(图2)。研究表明,lncRNA Gomafu通过吸收miR-139-5p上调FOXO1表达,从而促进肝细胞胰岛素抵抗^[22]。另有研究表明,lncRNA MEG3和Gm10768作为内源性竞争RNAs通过吸收miR-214促进转录激活因子4(activating transcription factor 4, ATF4)对FOXO1的正调控,从而增加PEPCK/G-6-P的表达,促进肝脏葡萄糖生成^[3,23]。MEG3还可抑制miR-302-3p对CRTC2的抑制作用,增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)和PRPCK/G-6-P的表达,促进胰岛素抵抗的发生^[24]。此外,研究表明,H19通过结合SAHH并使其失活,降低*Hnf4a*启动子甲基化,增加*Hnf4a*表达,从而增加PGC-1 α 对PCK1和G-6-P的促进作用,导致肝脏葡萄糖产生增加^[30]。

3.3 影响肝脏脂质代谢

3.3.1 肝脏脂肪合成 LncRNA MALAT1是肺腺癌转移相关转录本1,具有多种生物功能,可通过靶向核因子-红血球样2 p45相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2, *Nrf2*)调节抗氧化基因^[21],还可通过阻止SREBP-1C泛素化增加核SREBP-1C蛋白稳定性,促进肝细胞脂质沉积和胰岛素抵抗^[26]。在ob/ob小鼠肝细胞和棕榈酸盐处理的小鼠肝细胞中MALAT1表达增加,同时伴随甘油三酯和胆固醇水平升高;而下调MALAT1表达则可逆转棕榈酸盐诱导的肝细胞核SREBP1C表达和脂质积累。此外,特异性敲除ob/ob小鼠肝脏MALAT1可以降低HMG-CoA(hydroxymethylglutaryl-coenzyme A)、PEPCK和G-6-P表达,小鼠表现出空腹血糖降低和胰岛素

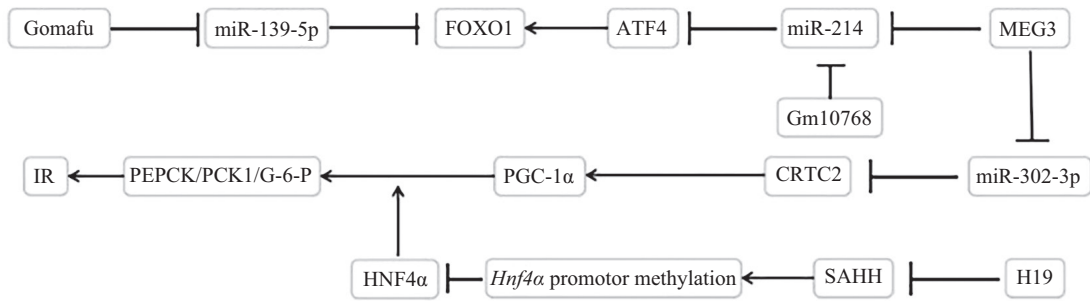


LncSHGL通过募集hnRNPA1增强*CALM* mRNAs的翻译效率增加CaM,激活PI3K/AKT信号通路抑制mTOR/SREBP-1C信号通路,促进胰岛素抵抗。hnRNPA1:不均一核糖核蛋白A1; *CALM* mRNAs:钙调蛋白信使RNA; CaM:钙调蛋白; mTOR:雷帕霉素分子靶点; SREBP-1C:甾醇调控元件结合蛋白1C; PI3K:磷脂酰肌醇激酶; AKT:蛋白激酶B; pFOXO1:叉头盒蛋白1磷酸化; IR:胰岛素抵抗。

LncSHGL recruited hnRNPA1 to enhance the translation efficiency of *CALM* mRNAs and increase CaM, which inhibited mTOR/SREBP-1C signaling pathway and activated PI3K/AKT signaling pathway, leading to insulin resistance. hnRNPA1: heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1; *CALM* mRNAs: calmodulin mRNAs; CaM: calmodulin; mTOR: mechanistic target of rapamycin; SREBP-1C: sterol regulatory element-binding protein-1c; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinases; AKT: protein kinase B; pFOXO1: fork-head box protein O1 phosphorylation; IR: insulin resistance.

图1 LncRNAs对胰岛素信号通路的调节

Fig.1 Regulation of lncRNAs on insulin signaling pathway

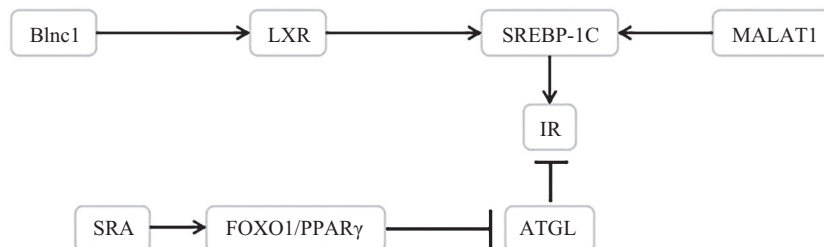


GomaFu可抑制miR-139-5p对FOXO1的抑制作用,增加PEPCK/G-6-P的表达,促进胰岛素抵抗;MEG3和Gm10768可抑制miR-214对ATF4的抑制作用,增加FOXO1和PEPCK/G-6-P的表达,促进胰岛素抵抗;MEG3还可以抑制miR-302-3p对CRTC2的抑制作用,增加PGC-1 α 和PEPCK/G-6-P的表达,促进胰岛素抵抗;H19结合SAHH使其失活,降低*Hnf4a*启动子甲基化,增加HNF4 α 表达,从而增强PGC-1 α 对PCK1和G-6-P的促进作用。FOXO1:叉头盒蛋白1;ATF4:激活转录因子4;CRTC2:cAMP反应元件结合蛋白调节转录共激活因子2;PGC-1 α :过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α ;PEPCK:磷酸烯醇丙酮酸羧激酶;G-6-P:葡萄糖-6-磷酸酶;PCK1:磷酸烯醇丙酮酸羧激酶重组蛋白;HNF4 α :肝细胞核因子4 α ;SAHH:S-腺苷高半胱氨酸水解酶;IR:胰岛素抵抗。

GomaFu inhibited the inhibitory effect of miR-139-5p on FOXO1, increased the expression of PEPCK/G-6-P, and promoted insulin resistance. MEG3 and Gm10768 inhibited the inhibitory effect of miR-214 on ATF4, increased the expression of FOXO1 and PEPCK/G-6-P, and promoted insulin resistance. MEG3 also inhibited the inhibitory effect of miR-302-3p on CRTC2, increased the expression of PGC-1 α and PEPCK/G-6-P, and promoted insulin resistance. H19 combined with SAHH to inactivate it, reduced the methylation of *Hnf4a* promoter and increased the expression of HNF4 α , thus increasing the promotion effect of PGC-1 α on PCK1 and G-6-P. FOXO1: fork-head box protein O1; ATF4: activating transcription factor 4; CRTC2: CREB-regulated transcriptional coactivator 2; PGC-1 α : peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α ; PEPCK: phosphoenolpyruvate carboxykinase; G-6-P: glucose-6-phosphatase; PCK1: phosphoenolpyruvate carboxykinase 1; HNF4 α : hepatocyte nuclear factor 4 α ; SAHH: S-adenosylhomocysteine hydrolase; IR: insulin resistance.

图2 LncRNAs对肝脏糖异生信号通路的调节

Fig.2 Regulation of liver gluconeogenic signaling pathways by lncRNAs



LXR: 肝脏X受体;SREBP-1C:甾醇调控元件结合蛋白1C;FOXO1:叉头盒蛋白1;PPAR γ :过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ;ATGL:脂肪三酰甘油脂肪酶;IR:胰岛素抵抗。Blnc1增加LXR/SREBP-1C的表达,促进胰岛素抵抗;MALAT1增加SREBP-1C的表达,促进胰岛素抵抗;SRA增加FOXO1/PPAR γ 的表达,抑制ATGL的表达,促进胰岛素抵抗。

LXR: liver X receptor; SREBP-1C: sterol regulatory element-binding protein-1c; FOXO1: fork-head box protein O1; PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ ; ATGL: adipose triglyceride lipase; IR: insulin resistance; Blnc1 increased the expression of LXR/SREBP-1C and promoted insulin resistance. MALAT1 increased the expression of SREBP-1C and promoted insulin resistance. SRA increased the expression of FOXO1/PPAR γ , inhibited the expression of ATGL, and promoted insulin resistance.

图3 LncRNAs对脂质代谢通路的调节

Fig.3 Regulation of lipid metabolism pathway by lncRNAs

敏感性增加^[26]。表明MALAT1的异常表达与肝细胞脂质沉积和胰岛素抵抗有关,然而MALAT1如何调控PEPCK和G-6-P表达的机制尚不清楚,有待进一步研究。

Blnc1是肝脏富含的一种lncRNA,以组织特异性的方式调控机体代谢(图3)。研究表明,Blnc1可靶向LXR,激活脂质生成基因,导致肝脏脂肪过量生成,加剧胰岛素抵抗^[27]。在HFD(high fat diet)、ob/ob

和db/db小鼠肝脏中,Blnc1表达显著升高,同时*Srebplc*、脂肪酸合成酶基因(fatty acid synthase, *Fasn*)和硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearyl-CoA desaturase 1, *Scd1*)等脂质生成基因表达上调,肝脏甘油三酯含量增加。而特异性抑制肝脏Blnc1,可以抑制肝脏X受体(liver X receptor, LXR)激动剂介导的血清甘油三酯含量增加,改善肝细胞脂质沉积和胰岛素抵抗。表明Blnc1在肝脏脂质生成中具有重要作用,其表达

异常可能参与肝脏脂质沉积和胰岛素抵抗的发生。

3.3.2 脂肪酸氧化 SRA是类固醇受体RNA激活因子,在调节肝脏葡萄糖产生和脂质代谢中发挥关键作用。研究表明,SRA可以通过FOXO1和PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)抑制脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)启动子活性,减少其表达,促进肝脏脂质生成和胰岛素抵抗^[28]。SRA敲除小鼠肝脏甘油三酯含量降低,胰岛素敏感性增加;若在原代肝细胞中过表达SRA,可以抑制ATGL表达和游离脂肪酸 β 氧化,若抑制FOXO1和PPAR γ 的表达可增加ATGL表达。表明SRA在肝脏脂质代谢中发挥了重要作用,其异常表达可能是脂质沉积和胰岛素信号通路受损的机制之一。

3.4 影响肝脏自噬

3.4.1 自噬与肝脏胰岛素抵抗 自噬是通过溶酶体机制降解细胞成分的一种分解代谢途径^[31]。自噬已被证明参与胰岛素敏感性的调节,自噬缺陷有助于胰岛素抵抗的发生^[32]。研究表明,糖尿病小鼠肝脏自噬降低,若通过尾静脉注射表达自噬蛋白-7(autophagy protein-7, ATG-7)的腺病毒可以增强自噬,从而提高胰岛素敏感性和葡萄糖稳态^[2]。ATG-5转基因小鼠也表现为自噬激活、胰岛素敏感性增加。此外,运动诱导的自噬可以提高HFD小鼠的葡萄糖耐受性^[33]。这些研究均表明,自噬与肝脏胰岛素抵抗密切相关。

3.4.2 LncRNA可通过调控肝脏自噬影响胰岛素抵抗 Risa是一种与*Sirt1*(sirtuin1)非常接近的转录本,在调节胰岛素敏感性和自噬过程中发挥重要作用^[34]。在Risa过表达的小鼠原代肝细胞中,LC3B-II蛋白和LC3B-II/LC3B-I比值显著降低,Ulk1(Ser⁷⁵⁷)磷酸化增加,而Ulk1(Ser⁷⁵⁷)磷酸化有助于抑制自噬(图4)。相反,敲除小鼠原代肝细胞Risa能增加LC3B-II蛋白表达和Ulk1(Ser⁵⁵⁵)磷酸化,从而增强肝细胞自噬。与上述体外实验相似,通过尾静脉注射腺病毒

敲除C57BL/6和ob/ob小鼠Risa可以增强肝细胞自噬和胰岛素敏感性,同时伴随着自噬关键蛋白ATG-7和ATG-5表达增加,胰岛素诱导的AKT和GSK β 磷酸化增加,以及mTORC2(mechanistic target of rapamycin compound 2)关键组成成分Rictor表达增加。抑制Risa对胰岛素抵抗的改善效应可因下调ATG-7/-5或Rictor的表达而减弱。这些研究提示,Risa可能通过抑制自噬,导致肝脏胰岛素抵抗的发生^[2]。

3.5 影响肝脏活性氧生成

3.5.1 活性氧与肝脏胰岛素抵抗 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是氧的自由基形式,过去被认为是线粒体呼吸和酶氧化的副产品,会对细胞蛋白质、脂质和核酸造成损伤^[35]。近年来研究表明,ROS也可作为信使分子,参与多种生理功能的调控。但越来越多的研究证实,过量ROS与胰岛素抵抗的发生有关,如在TNF或地塞米松治疗产生的胰岛素抵抗细胞中,ROS水平的增加先于胰岛素抵抗的发生^[35]。过量的ROS可通过激活JNK(c-Jun N-terminal kinase)抑制IRS-1(insulin receptor substrate 1)和胰岛素诱导的AKT磷酸化,引起胰岛素抵抗,若使用ROS抑制剂则可显著降低胰岛素抵抗^[21]。这表明ROS与胰岛素抵抗的发生密切相关。

3.5.2 LncRNA MALAT1可通过调控肝脏活性氧影响胰岛素抵抗 除了前面提到的可影响肝脏脂肪合成外,LncRNA MALAT1还可通过靶向*Nrf2*调节抗氧化基因表达,影响IRS-1/AKT信号通路,从而调节肝脏胰岛素抵抗^[21](图5)。如在MALAT1缺失小鼠中,*Nrf2*表达增加,使*Nqo1*(encoding reduced coenzyme/quinone oxidoreductase 1)和*Cat*(chloramphenicol resistance gene)等抗氧化基因表达上调,活性氧显著降低,以及肝细胞中氧化应激诱导的蛋白羰基化显著减少。如前所述,过量ROS可激活JNK并抑制IRS-1和胰岛素诱导的AKT磷酸化,诱发胰岛素抵抗。而敲除MALAT1的原代肝细胞中,JNK的活性受到抑

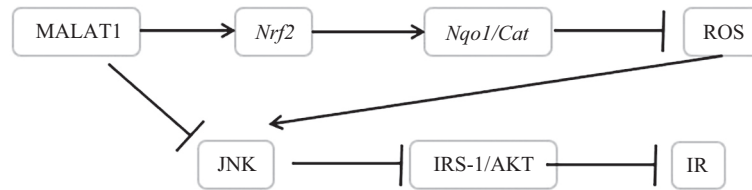


ATG-7/-5: 自噬蛋白-7/-5; AKT: 蛋白激酶B; mTORC2: 雷帕霉素分子靶点复合物2; IR: 胰岛素抵抗。↓: 下调; Risa下调增加ATG-7/-5的表达,激活AKT/mTORC2信号通路,抑制胰岛素抵抗。

ATG-7/-5: autophagy protein-7/-5; AKT: protein kinase B; mTORC2: mechanistic target of rapamycin compound 2; IR: insulin resistance. ↓: down-regulation; down-regulation Risa increased ATG-7/-5 expression, activated the AKT/mTORC2 signaling pathway, and inhibited insulin resistance.

图4 LncRNAs通过调控肝脏自噬影响胰岛素抵抗

Fig.4 LncRNAs affect insulin resistance by regulating liver autophagy



Nrf2: 核因子-红血球样2 p45相关因子2; *Nqo1*: 编码还原型辅酶/醌氧化还原酶1, 又称DT-硫辛酰胺脱氢酶; *Cat*: 氯霉素抗性基因; ROS: 活性氧簇; JNK: c-Jun N-端激酶; IRS-1: 胰岛素受体底物1; AKT: 蛋白激酶B; IR: 胰岛素抵抗。MALAT1下调增加*Nrf2*的表达, 促进*Nqo1/Cat*的表达, 抑制ROS; 同时MALAT1下调抑制JNK表达, 激活IRS-1/AKT信号通路, 抑制胰岛素抵抗。

Nrf2: nuclear factor-ery-throid 2 p45-related factor 2; *Nqo1*: encoding reduced coenzyme/quinone oxidoreductase 1, also known as DT-thiooctinamide dehydrogenase; *Cat*: chloramphenicol resistance gene; ROS: reactive oxygen species; JNK: c-jun N-terminal kinases; IRS-1: insulin receptor substrate 1; AKT: protein kinase B; IR: insulin resistance. Down-regulated MALAT1 increased the expression of *Nrf2*, promoted the expression of *Nqo1/Cat*, and inhibited ROS. At the same time, down-regulated MALAT1 inhibited the expression of JNK, activated IRS-1/AKT signaling pathway, and inhibited insulin resistance.

图5 LncRNAs通过调控肝脏ROS影响胰岛素抵抗

Fig.5 LncRNAs affect insulin resistance by regulating liver ROS

制, 同时胰岛素诱导的IRS-1和AKT的磷酸化显著升高, 即胰岛素敏感性显著增强。这些研究提示, MALAT1可能通过调节活性氧生成从而调控肝脏胰岛素敏感性, 在胰岛素抵抗的发生发展中发挥重要作用^[21]。

4 总结与展望

胰岛素抵抗是肥胖、2型糖尿病发生的共同病理生理机制。肝脏是胰岛素介导的葡萄糖摄取、代谢、利用的重要靶器官, 也是胰岛素抵抗发生的重要部位。研究表明, 肝脏糖异生信号通路、胰岛素信号通路、脂质生成信号通路、自噬及活性氧生成与肝脏胰岛素抵抗密切相关。肝脏可产生多种lncRNAs(如Blnc1、Risa、MALAT1、MEG3、SRA、Gm10768、H19和Gomafu)表达上调或lncRNA(如lncSHGL)下调时, 它们可调控肝脏糖异生信号通路、胰岛素信号通路、脂质生成信号通路、自噬及活性氧生成, 从而参与肝脏胰岛素抵抗的发生与发展。这些lncRNAs可作为治疗肝脏胰岛素抵抗或糖尿病的潜在靶点。

虽然多种lncRNAs参与了肝脏胰岛素抵抗的发生与发展, 但具体机制尚不够清楚。对上述lncRNAs功能的探索, 多基于实验动物模型, 对人是否适用仍不得而知。因lncRNAs种类极为丰富, 除上述lncRNAs外, 肯定还有其他lncRNAs参与其中, 这些都值得我们深入研究。此外, 上述研究多采用分子生物学手段改变肝脏中某lncRNAs表达, 对人来说有较大风险, 所以严重限制了其临床应用。因此, 将来的研究将以lncRNAs为靶点, 深入研究改变肝脏lncRNAs

表达从而改善胰岛素抵抗的手段和方法, 这将为胰岛素抵抗和糖尿病的防治提供新的方向和思路。

参考文献 (References)

- [1] HE X Y, OU C L, XIAO Y H, et al. LncRNAs: key players and novel insights into diabetes mellitus [J]. *Oncotarget*, 2017, 41(8): 71325-41.
- [2] WANG Y, HU Y, SUN C, et al. Down-regulation of Risa improves insulin sensitivity by enhancing autophagy [J]. *FASEB J*, 2016, 9(30): 3133-45.
- [3] CUI X, TAN J, SHI Y, et al. The long non-coding RNA Gm10768 activates hepatic gluconeogenesis by sequestering microRNA-214 in mice [J]. *J Biol Chem*, 2018, 11(293): 4097-109.
- [4] GOYAL N, SIVADAS A, SHAMSUDHEEN K V, et al. RNA sequencing of db/db mice liver identifies lncRNA H19 as a key regulator of gluconeogenesis and hepatic glucose output [J]. *Sci Rep*, 2017, 10(7): 1542-51.
- [5] RUAN X B. Long Non-coding RNA central of glucose homeostasis [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 5(117): 1061-5.
- [6] GOYAL N, KESHARWANI D, DATTA M. Lncing non-coding RNAs with metabolism and diabetes: roles of lncRNAs [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 10(75): 1827-37.
- [7] CABILI M N, TRAPNELL C, GOFF L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses [J]. *Gene Dev*, 2011, 18(25): 1915-27.
- [8] DERRIEN T, JOHNSON R, BUSSOTTI G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression [J]. *Genome Res*, 2012, 9(22): 1775-89.
- [9] RINN J L, CHANG H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-66.
- [10] WANG K C, CHANG H Y. Molecular mechanisms of long non-coding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 6(43): 904-14.
- [11] WANG K C, YANG Y W, LIU B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression [J]. *Nature*, 2011, 7341(472): 120-58.
- [12] ATIANAND M K, FITZGERALD K A. Long non-coding RNAs

- and control of gene expression in the immune system [J]. Trends Mol Med, 2014, 11(20): 623-31.
- [13] BANFAI B, JIA H, KHATUN J, et al. Long noncoding RNAs are rarely translated in two human cell lines [J]. Genome Res, 2012, 9(22): 1646-57.
- [14] KONDO T, PLAZA S, ZANET J, et al. Small peptides switch the transcriptional activity of shavenbaby during *Drosophila* embryogenesis [J]. Science, 2010, 5989(329): 336-9.
- [15] FATICA A, BOZZONI I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development [J]. Nat Rev Genet, 2014, 1(15): 7-21.
- [16] ABDELMOHSEN K, PANDA A C, KANG M J, et al. NAR breakthrough article 7SL RNA represses p53 translation by competing with HuR [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 15(42): 10099-111.
- [17] UCHIDA S, DIMMELER S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases [J]. Circ Res, 2015, 4(116): 737-50.
- [18] FAGHIHI M A, MODARRESI F, KHALIL A M, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase [J]. Nat Med, 2008, 7(14): 723-30.
- [19] KORNFELD J W, BRUNING J C. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs [J]. Front Genet, 2014, 10(15): 557-62.
- [20] HATTING M, TAVARES C D J, SHARABI K, et al. Insulin regulation of gluconeogenesis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1(1411): 21-35.
- [21] CHEN J S, KE S, ZHONG L, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates generation of reactive oxygen species and the insulin responses in male mice [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 1(52): 94-103.
- [22] YAN C F, LI J, FENG S Y, et al. Long noncoding RNA Gomafu upregulates Foxo1 expression to promote hepatic insulin resistance by sponging miR-139-5p [J]. Cell Death Dis, 2018, 12(19): 864-75.
- [23] ZHU X, WU Y B, ZHOU J, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression [J]. Biochem Bioph Res Co, 2016, 2(469): 319-25.
- [24] ZHU X, LI H Q, WU Y B, et al. CREB-upregulated lncRNA MEG3 promotes hepatic gluconeogenesis by regulating miR-302a-3p-CRTC2 axis [J]. J Cell Biochem, 2019, 3(120): 4192-202.
- [25] ZHU X, LI H Q, WU Y B, et al. lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance by serving as a competing endogenous RNA of miR-214 to regulate ATF4 expression [J]. Int J Mol Med, 2019, 1(43): 345-57.
- [26] YAN C F, CHEN J F, CHEN N Q. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability [J]. Sci Rep, 2016, 21(16): 896-9.
- [27] ZHAO X Y, XIONG X L, LIU T Y, et al. Long noncoding RNA licensing of obesity-linked hepatic lipogenesis and NAFLD pathogenesis [J]. Nat Commun, 2018, 9(19): 1024-33.
- [28] LIU S, SHENG L, MIAO H Z, et al. SRA gene knockout protects against diet-induced obesity and improves glucose tolerance [J]. J Biol Chem, 2014, 19(289): 13000-9.
- [29] WANG J P, YANG W L, CHEN Z Z, et al. Long noncoding RNA lncSHGL recruits hnRNPA1 to suppress hepatic gluconeogenesis and lipogenesis [J]. Diabetes, 2018, 4(67): 581-93.
- [30] ZHANG N, GENG T T, WANG Z S, et al. Elevated hepatic expression of H19 long noncoding RNA contributes to diabetic hyperglycemia [J]. JCI Insight, 2018, 10(3): pii: 120304.
- [31] DORIA A, GATTO M, PUNZI L. Autophagy in Human Health and Disease [J]. New Engl J Med, 2013, 19(368): 1845-53.
- [32] MURROW L, DEBNATH J. Autophagy as a stress-response and quality-control mechanism: implications for cell injury and human disease [J]. Annu Rev Pathol-Mech, 2013, 8: 105-37.
- [33] HE C C, BASSIK M C, MORESI V, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis [J]. Nature, 2013, 7474(503): 146-55.
- [34] LIANG F X, KUME S, KOYA D. SIRT1 and insulin resistance [J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 7(5): 367-73.
- [35] HOUSTIS N, ROSEN E D, LANDER E S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance [J]. Nature, 2006, 7086(440): 944-8.