

长链非编码 RNA 与肿瘤代谢的研究进展

姚志峰^{1,2}, 张译文³, 姚建新⁴, 陈锦飞^{1,5}

(1. 南京医科大学附属南京医院, 江苏 南京 210006; 2. 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210011; 3. 南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210008; 4. 南京卫生高等职业技术学校, 江苏 南京 210038; 5. 美国西奈山医院附属泰康仙林鼓楼医院, 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院, 江苏 南京 210046)

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸,不能编码蛋白质的调节性 RNA 分子,在肿瘤发生和发展中起关键作用。与正常细胞相比,肿瘤细胞表现出不同的代谢特征。LncRNA 与肿瘤代谢有关。本文对 lncRNA 与肿瘤细胞代谢,特别是葡萄糖、谷氨酰胺和脂质代谢的最新进展作简要综述,以期通过更深入地了解 lncRNA 与肿瘤代谢的关系,为更好地开发靶向肿瘤代谢的新药奠定基础。

关键词:长链非编码 RNA;肿瘤代谢;糖代谢;脂代谢;谷氨酰胺代谢;能量代谢

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)04-0286-09

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.04.A008

Long Non-coding RNAs Involved in Tumor Metabolism

YAO Zhi-feng^{1,2}, ZHANG Yi-wen³, YAO Jian-xin⁴, CHEN Jin-fei^{1,5}

(1.The Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China; 2.The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China; 3.The Affiliated Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 4.Nanjing Higher Health Vocational and Technical College, Nanjing 210038, China; 5.The Affiliated Taikang Xianlin Drum Tower Hospital of Mount Sinai Hospital, the Affiliated Taikang Xianlin Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210046, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA) is defined as a large class of non-protein-coding, regulatory RNAs with molecules longer than 200 nucleotides, which play key roles in tumorigenesis and progression. Compared to normal cells, tumor cells exhibit distinct metabolic features, and lncRNAs are involved in tumor metabolism. This article reviews the recent advances in the relationship between lncRNA and tumor metabolism, particularly glucose, glutamine and lipid metabolism; and its application in the development of new drugs targeting tumor metabolism.

Key words: long non-coding RNA; tumor metabolism; glucose metabolism; lipid metabolism; glutamine metabolism; energy metabolism

恶性肿瘤的生长具有不受控制和快速增殖的特征。为了适应自身快速生长与增殖,肿瘤细胞快速产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),以促进大分子的生物合成,并维持适当的氧化还原稳态。因此,肿瘤细胞的代谢特征与正常细胞不同,会摄取更多的葡萄糖、更多依赖有氧糖酵解、谷氨酰胺摄取和分解增加等^[1]。肿瘤中存在某些代谢酶的突变,特别

是异柠檬酸脱氢酶的突变,说明代谢和肿瘤之间存在直接联系^[2]。肿瘤代谢的改变主要受细胞生长和增殖信号传导通路的调控,这些传导通路反过来通过各种转录和翻译后调控机制来调控代谢网络^[3],其中主要包括:①磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)途径;②哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian rapamycin target protein complex 1, mTORC1)信号通路;③肝激酶 B1/AMP 活化蛋白激酶(liver kinase B1/AMP-activated protein kinase, LKB1/

收稿日期:2019-01-09;修回日期:2019-01-31

通信作者:陈锦飞, E-mail: jinfeichen19650922@163.com

AMPK) 通路; ④某些调节细胞生长和代谢的转录因子, 如 p53、低氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor 1, HIF1) 和 c-Myc 等^[4,5]。

近年来研究发现, 人类基因组编码大量非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 这些 RNA 转录本不会被翻译成蛋白质^[6], 被当作“转录噪声”一度曾被忽视。根据转录物的大小, 非编码 RNA 被分为短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。虽然 lncRNA 在一系列生物过程中的功能已经得到证实^[7], 然而对于它们在肿瘤代谢和能量稳态调节中的作用仍然知之甚少。由于恶性肿瘤的发生、发展过程中往往伴随代谢改变, 包括葡萄糖和谷氨酰胺代谢的失调、脂质合成和分解的改变以及线粒体功能的变化^[8]。鉴于此, 本文回顾了近年来 lncRNA 与肿瘤代谢的最新研究, 特别是 lncRNA 调控肿瘤细胞中的葡萄糖、脂质和谷氨酰胺代谢。

1 lncRNA 概述

lncRNA 指的是超过 200 个核苷酸的结构松散的 RNA 转录本, 本身无蛋白质编码潜力。与蛋白质编码转录物相似, lncRNA 通常由 RNA 聚合酶 II 转录, 并经过 5' 端加帽、RNA 剪接和多聚腺苷酸化等过程^[9]。近年来已经确定人类基因组中存在成千上万的 lncRNA, 其数量明显超过蛋白质编码基因^[10,11]。由于 lncRNA 通常缺乏明显的序列特征且一级序列保守性差, 很难提供基于序列信息的 lncRNA 的分类。当前 lncRNA 的分类是主要基于其相对于附近蛋白质编码基因的基因组位置^[10,11]。内含子 lncRNA (intronic lncRNA): 位于蛋白质编码基因的内含子区域的 lncRNA; 基因间 lncRNA (intergenic lncRNA): 不与任何蛋白质编码基因重叠的 lncRNA; 双向 lncRNA (divergent lncRNA): 通过双向转录的共享启动子区转录进行 lncRNA/mRNA 配对; 正义 lncRNA (sense lncRNA) 或反义 lncRNA (antisense lncRNA): 分别与另一种蛋白质编码基因正义链或反义链重叠的 lncRNA。

大多数 lncRNA 的表达是高度组织特异性的, 并受到许多生理和病理条件的调节。lncRNA 表达失调与许多人类疾病有关, 其中包括肿瘤^[12]。研究表

明 lncRNA 调节一系列生物过程, 包括细胞增殖、分化、生存和迁移。lncRNA 通过与其他细胞大分子的相互作用发挥生物学功能^[13]。例如, lncRNA 通过绑定到染色质/DNA 从而作为蛋白质与 DNA 相互作用的向导或相邻基因的增强子。lncRNA 通过与蛋白质相互作用, 充当蛋白质与蛋白质相互作用的支架, 并能够吸引蛋白质。lncRNA 不仅能通过与 mRNA 或其他 ncRNA 结合, 来调控 mRNA 剪接、RNA 稳定性、蛋白质翻译, 还可以与其他小 RNA 进行“信息交流”。例如 miRNA 通过竞争内源性 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 机制^[14]。lncRNA 可以作为分子海绵, 避免 miRNA 与相应的 miRNA 靶蛋白编码转录物的结合, 在转录后水平调节 miRNA 靶蛋白的表达。因此, lncRNA、miRNA 和编码蛋白质的 RNA 之间可能形成一个复杂的调节网络, 发挥调节各种生物学功能的作用。

2 lncRNA 调控肿瘤代谢

葡萄糖、谷氨酰胺以及脂肪酸均是在肿瘤细胞代谢过程中重要的营养素和能量来源。葡萄糖作为一种最重要的碳源, 不仅产生能量, 也提供各种大分子合成的前体。谷氨酰胺提供生物合成过程的碳和氮源^[15]。许多致癌信号通路调节葡萄糖、谷氨酰胺以及脂质代谢。癌基因的激活或抑癌基因的失活促进肿瘤的代谢, 并促进肿瘤细胞的生长和存活^[16,17]。近年来越来越多的研究表明, lncRNA 在肿瘤代谢过程中发挥着关键的调节作用, 参与包括葡萄糖、脂质和谷氨酰胺代谢等多种代谢途径^[18]。本文结合近年来的最新研究, 阐述 lncRNA 与肿瘤代谢的相互关系, 主要是 lncRNA 对葡萄糖、谷氨酰胺以及脂质代谢的影响及其机制。

2.1 lncRNA 调控葡萄糖代谢

无论是肿瘤细胞还是正常细胞, 葡萄糖都是主要能量来源。肿瘤细胞使用葡萄糖的方式明显不同于正常细胞。正常细胞在有氧条件下, 主要通过氧化磷酸化产生 ATP, 仅在无氧条件下通过糖酵解生成 ATP。而大多数肿瘤细胞主要依靠糖酵解产生 ATP, 甚至在有氧条件下也依靠糖酵解, 这被称为有氧糖酵解或 Warburg 效应^[3]。肿瘤细胞以糖酵解方式生成 ATP 的原因目前并不完全明确, 目前认为通过有

氧糖酵解,很大一部分葡萄糖将被分流进入其他生物合成途径以产生脂肪酸、氨基酸和核苷酸,而这些正是保证肿瘤细胞生长必不可少的营养成分。许多致癌信号通路通过转录或翻译后修饰等方式参与调控糖酵解的各种代谢酶,最终促进了 Warburg 效应^[3]。

在真核细胞中,葡萄糖转运由两种膜相关载体蛋白组成,即 Na⁺-葡萄糖连接转运蛋白(Na⁺-glucose linked transporters,SGLTs)和葡萄糖转运蛋白(glucose transporters,GLUTs)。GLUT 在肿瘤细胞的葡萄糖代谢中起着至关重要的作用^[19]。许多 lncRNA 可以通过结合 GLUT 来调控糖酵解过程。新型大反义非编码 RNA (a novel large antisense non-coding RNA,ANRIL) 在鼻咽癌表达水平升高。通过激活 AKT/mTOR 信号,ANRIL 上调 GLUT1 和 LDHA 的表达,从而增加葡萄糖摄取并促进鼻咽癌进展^[20]。HOTAIR 是肝细胞癌中高表达的 lncRNA,通过调节葡萄糖代谢促进细胞增殖,进一步研究发现,HOTAIR 通过激活 mTOR 途径诱导 GLUT1 表达或直接与 GLUT1 相互作用^[21]。

除了与 GLUT 结合外,lncRNA 还可以通过与关键酶结合来调节糖酵解^[19]。糖酵解酶 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 2(PFKFB2)作为功能性同型二聚体,催化果糖-2,6-二磷酸酯(F-2,6-P2)的合成和水解。LINC00092 经 CXCL14 刺激后被诱导表达,并在肿瘤呈高表达。CXCL14 是肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast,CAF)在卵巢癌中分泌的转移前因子,是肿瘤微环境中最丰富的细胞成分之一,在体外和体内促进卵巢癌转移。LINC00092 与 PFKFB2 直接结合,进而增强糖酵解、促进卵巢癌转移,并维持肿瘤微环境中 CAF 对肿瘤的局部营养支持功能,最终促进肿瘤的发生和发展^[22]。己糖激酶催化葡萄糖代谢的第一个不可逆步骤,从而通过 ATP 依赖性葡萄糖磷酸化产生葡萄糖-6-磷酸^[23]。在膀胱癌中,lncRNA UCA1 过度表达并通过上调己糖激酶 2(HK2)促进糖酵解,其促进有氧糖酵解^[24],进一步研究发现,UCA1 可能通过 mTOR-STAT3/miR143 途径调节 HK2 表达^[24]。Lnc-IGFBP4-1 是一种在肺癌组织中显著上调的 lncRNA,它通过上调 HK2、PKD1 和 LDHA 等代谢酶的表达来增加 ATP 产生,并增强有氧糖酵解。Lnc-IGFBP4-1 在细胞增殖和转移中起积极作用,推测 lnc-IGFBP4-1

可能是肺癌的潜在生物标志物或治疗靶点^[23]。

c-Myc 和 HIF1 作为关键的转录因子,参与调控糖酵解促进基因的表达。某些 lncRNA 通过 c-Myc 或 HIF1 调控肿瘤细胞中葡萄糖代谢。比如前列腺癌基因表达标志物 1 (prostate cancer gene expression marker 1,PCGEM1) 是一种通过与 c-Myc 的结合,调控葡萄糖代谢的 lncRNA^[25]。PCGEM1 作为 cMyc 的共激活因子参与调控基因表达,这些基因负责编码参与葡萄糖摄取和糖酵解的酶。因此,PCGEM1 可促进葡萄糖摄取,进行有氧糖酵解,与戊糖磷酸偶联分流以促进核苷酸和脂质的生物合成^[25]。另一项研究表明 lncRNA-p21,其最初被认为是由 p53 诱导产生的 lncRNA^[26]。随后的研究揭示了 lncRNA-p21 也可以通过缺氧诱导,并且其对 HIF-1a 介导的糖酵解是必需的^[27]。LncRNA-p21 可以与 HIF-1a 和 VHL 蛋白结合,破坏 VHL 与 HIF-1a 的相互作用,减弱 VHL 介导的 HIF-1a 泛素化和降解,导致 HIF-1a 蛋白的积聚。HIF-1a 和 lncRNA-p21 之间的这种正反馈环可能在缺氧条件下进一步增强糖酵解^[27]。

作为调节葡萄糖代谢的主要转录因子,c-Myc 和 HIF 不仅受到 lncRNA 的严格调控,还可以调控其他 lncRNA 的表达^[28],从而形成复杂的调控网络。因此明确 c-Myc/HIF 调节的 lncRNA 的特征及其在调控葡萄糖代谢中的潜在作用有着重要意义。研究发现,lncRNA 还能通过其他机制来调控糖酵解。血浆铜蓝蛋白(NRCP)是在卵巢中高度表达的 lncRNA,NRCP 敲低导致细胞凋亡显著增加、细胞增殖减少、糖酵解减弱^[29]。进一步研究发现,NRCP 起着介导 STAT1 和 RNA 聚合酶 II 之间结合的偶联体的作用,并促进 STAT1 与 RNA 聚合酶 II 的相互作用,导致下游靶基因表达的增加,如葡萄糖-6-磷酸异构酶、醛缩酶 A 和醛缩酶 C^[29]。CRNDE 是在结肠直肠癌高表达的 lncRNA^[30],受胰岛素/胰岛素生长因子(IGF)信号调节^[31]。有研究表明 CRNDE 促进了 Warburg 效应,虽然潜在的分子机制仍然尚不清楚^[31]。这些研究揭示了 lncRNA 调控葡萄糖代谢的主要方式是对糖酵解途径中关键基因靶标转录的调控。

2.2 lncRNA 调控谷氨酰胺代谢

与葡萄糖一样,谷氨酰胺对于促进肿瘤细胞生长和增殖亦有重要作用。在谷氨酰胺代谢的第一步,谷氨酰胺酶(glutaminase,GLS)催化谷氨酰胺水解成

谷氨酸和谷氨酸氨,谷氨酸作为代谢前体有如下作用。首先,谷氨酸通过谷氨酸脱氢酶或氨基酸转移酶进一步代谢成 α -酮戊二酸(一种三羧酸循环中间体);其次,谷氨酸有助于减少核苷酸和其他非必需氨基酸生物合成所需的氮;最后,谷氨酸也是细胞抗氧化剂——谷胱甘肽的前体^[15]。GLS为控制谷氨酰胺代谢的限速酶,有两种同工酶,分别为GLS1和GLS2,其中GLS1有至少两种亚型,即谷氨酰胺酶肾异构体(KGA)和谷氨酰胺酶同种型c(GAC)^[15]。近年来研究发现,lncRNA通过调控不同的GLS来调控谷氨酰胺的代谢^[32]。结肠癌相关转录物2(colon-cancer-associated transcript 2,CCAT2)是第一条通过控制GLS的可变剪接进而调控谷氨酰胺代谢的lncRNA,其编码基因位于具有肿瘤风险相关rs6983267 SNP的高度保守的8q24区域,与多种肿瘤的发病风险增加有关,不仅促进糖酵解,而且在体外和体内以等位基因特异性方式调节结肠癌细胞的谷氨酰胺代谢^[33]。CCAT2与CFIm复合物(一种调节mRNA剪接和多腺苷酸化的蛋白质复合物)可调控GLS的可变剪接以及GLS mRNA poly(A)位点的选择,产生较KGA更具侵袭性的剪接异构体GAC,进而可促进体外细胞增殖和迁移以及体内转移^[33]。

UCA1除了参与调控葡萄糖代谢外^[24],也可调控谷氨酰胺代谢^[32]。研究表明UCA1和GLS2的表达与膀胱癌有关,而过表达UCA1可诱导GLS2表达,并促进在人膀胱癌细胞中GLS的分解。进一步研究发现,UCA1可作为分子海绵干扰miR-16的功能,而miR-16能够靶向GLS2^[32]。c-Myc是关键的谷氨酰胺代谢调控因子,调节谷氨酸在细胞内的转运,并促进谷氨酰胺向谷氨酸的转化^[34]。在结直肠癌中,通过抑制 β -连环蛋白的表达,从而降低c-Myc的表达,lncRNA N-Myc下游调节的基因2(N-Myc downstream regulated gene 2,NDRG2)可以抑制糖酵解和谷氨酰胺分解,从而抑制肿瘤生长^[35]。UCA1通过降低食管鳞状细胞癌中c-Myc的表达而发挥肿瘤抑制作用^[36]。

活性氧(reactive oxygen species,ROS)作为细胞代谢的副产物,可以诱导肿瘤发生遗传及表观遗传改变^[11]。肿瘤细胞的生存不仅取决于糖酵解,还取决于谷氨酰胺代谢。谷氨酰胺代谢在维持肿瘤细胞中的氧化还原平衡和ROS水平中起关键作用^[37]。

TUG1通过作为ceRNA,通过拮抗miR-145,间接上调sirtuin 3(Sirt3)和谷氨酸脱氢酶(GDH)表达来增加谷氨酰胺代谢,这说明其在肝内胆管细胞癌(ICC)中发挥重要作用^[38]。

2.3 lncRNA 调节脂质代谢

除了异常的葡萄糖和谷氨酰胺代谢外,肿瘤的发生、发展过程中也伴随着脂质代谢的失调。脂质代谢网络包括外源性脂质的进入、脂质的分解与合成代谢途径以及储存于脂滴中并向循环中输出的高密度脂蛋白^[39]。脂肪酸(FA)的主要合成途径是从头合成。某些肿瘤细胞可以利用增加脂质氧化作为其主要能量来源,而不是增加葡萄糖摄取。例如,前列腺癌细胞的特征是葡萄糖摄取率低但FA摄入量高^[40]。

FA在进入合成代谢或分解代谢之前需要转化为酰基辅酶A。根据目标脂肪酸的碳链长度,催化脂肪酸转化为脂肪酸-CoA的酰基辅酶A合成酶可分为极长链酰基辅酶A合酶(ACSVL)、长链酰基辅酶A合酶(ACSL)、中链酰基辅酶A合酶(ACSM)和短链酰基辅酶A合酶(ACSS)^[41]。ACSL1是ACSL家族的主要同种型之一,可以增加肝癌细胞中FA的摄取,并且可以通过调控转录因子PPAR α 参与肝脏中甘油三酯和胆固醇的合成^[42]。HULC是第一个在肝细胞癌(HCC)中特异性过表达的lncRNA。在HCC细胞中,HULC通过引发miR-9启动子区CpG岛的甲基化来抑制miR-9靶向PPAR α 的沉默,并且PPAR α 激活ACSL1转录。在这种情况下,HULC通过肝癌细胞中的miR-9/PPAR α /ACSL1信号通路刺激肝癌细胞内甘油三酯和胆固醇的积累,导致脂质代谢失调^[43]。研究还发现HULC调控异常的脂质代谢促进体内肿瘤生长^[43]。

FA结合蛋白(FA-binding protein,FABP)作为FA摄取和转运的必不可少的载体,已被证明是FA代谢的关键调控因子FABP5是FABP家族的成员,并且对长链具有高亲和力结合的FA。最近的另一项研究报道,miR-190的直接靶标lncRNA LNMICC在宫颈癌中上调,伴有淋巴结转移并且预后不良^[44]。从机制上讲,LNMICC将核因子NPM1募集到FABP5的启动子区并增强FABP5的转录。此外,通过FABP5介导的FA代谢,LNMICC促进宫颈癌的淋巴结转移。该研究指出LNMICC是宫颈癌的候选预后生物标志物和治疗靶点^[45]。

脂肪肝是一种常见肝脏疾病,与原发性肝癌无直接关系。然而,脂肪肝的某些病因,如酒精、营养不良、药物的肝脏毒性损害等均与肝癌有关。因此,脂肪肝和肝癌通常具有共同的分子调节机制。LncRNA可能与脂肪生成有关。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)是脂肪生成的主要转录调节因子。胰岛素通过调节 MAPKs 影响脂肪细胞分化,包括 ERK1/2 (p44/p42)、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)^[46]。类固醇受体 RNA (lncRNA-SRA) 作为非共价核受体的 RNA 共激活因子起作用,通过调节 PPAR γ 和 P38/JNK 磷酸化,促进脂肪生成并增加胰岛素敏感性^[47],SRA 敲除通过预防高脂肪饮食诱导的肥胖和脂肪肝来下调脂肪细胞大小并改善葡萄糖耐量^[48]。因此推测 SRA-PPAR γ -P38/JNK 途径也可能与 HCC 相关的脂质代谢有关。

3 LncRNA 调控能量代谢

ATP 储存葡萄糖以及其他营养素代谢的化学能,从 ATP 水解释放的能量用于驱动几乎所有细胞的生理、病理过程。因此,可以通过检测细胞中的 ATP 水平来了解其代谢情况,这个能量检查点主要由能量传感器 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK),即 Ser/Thr 激酶复合物介导^[49]。为了应对细胞内的能量压力,细胞内 ATP 浓度下降,相应地 AMP 浓度上升。AMP 与 AMPK 结合并导致 AMPK 变构激活。AMPK 也被上游激酶 LKB1 磷酸化,导致 AMPK 的进一步激活。一旦 AMPK 激活后,AMPK 使多种下游靶标磷酸化,从而恢复能量平衡以应对能量压力,同时抑制蛋白质和脂质合成,因为这些合成代谢过程消耗大量的能量。由于蛋白质和脂质合成是肿瘤生长所必需的,LKB1-AMPK 介导的能量感应途径抑制许多肿瘤的生长^[50]。LKB1 是在多种肿瘤中被公认突变的肿瘤抑制因子^[51]。最近的研究揭示了 lncRNA 参与调节 AMPK 激活以应对能量压力的机制^[52]。

BRCA1 的毗邻基因 2 (neighbour of BRCA1 gene 2, NBR2) 是一种由葡萄糖饥饿诱导并通过 LKB1-AMPK 信号传导产生的 lncRNA。此外,功能研究表明 NBR2 直接与 AMPK 的激酶结构域相互

作用并促进 AMPK 激酶活性。肿瘤细胞中 NBR2 的过表达导致 AMPK 激活和增殖抑制,而 NBR2 敲低则下调 AMPK 激活,导致自噬/细胞凋亡的缺乏,促进了肿瘤的生长^[53]。NBR2 最初被确定为毗邻肿瘤抑制基因 BRCA1 的非编码基因^[29],两种基因都是通过双向转录,从共有的启动子转录而来^[54]。NBR2 代表最先被发现的可以直接调节激酶功能的 lncRNA 之一,然而 NBR2 通过何种方式促进 AMPK 激酶活性的确切机制仍需进一步研究。值得注意的是,最近的研究表明许多代谢酶能够与 RNA 相互作用^[55,56]。因此,可以将 NBR2-AMPK 模型作为一种研究框架,为研究其他可以直接调节激酶或代谢酶活性的新型 lncRNA 提供借鉴。

4 LncRNA 与线粒体功能的关系

在真核细胞中,线粒体是将葡萄糖、谷氨酰胺以及脂质代谢等主要代谢过程整合的重要枢纽。线粒体在维持代谢稳态中起重要作用^[57]。除产生 ATP 外,线粒体还会产生重要的生物合成中间体和 ROS 来传递各种细胞信号。线粒体功能失调与代谢紊乱和肿瘤有关。近年来研究发现^[58,59],线粒体基因组可以编码 lncRNA;lncRNA 可以在细胞核中转录但存在于线粒体中;线粒体 lncRNA 在调控线粒体功能中发挥作用。这些研究无疑将 lncRNA 基因调控的概念从细胞核、细胞质延伸到线粒体。

SncmtRNA 是首个由人线粒体编码的 lncRNA,含有与线粒体 16S 核糖体 RNA 的 5' 末端共价结合的 820nt 的反向重复序列 (IR) 及其两个反义转录本 (ASncmtRNA-1 和 ASncmtRNA-2)。所有三种 lncRNA 都从线粒体输出到细胞核,并且可以在正常增殖细胞和肿瘤细胞中表达。目前关于线粒体编码的 lncRNA 的生物学功能知之甚少,但已经确定了少量线粒体编码的 lncRNA 可以在线粒体中发挥调节作用^[60]。LncRNA SAMMSON 主要定位于人类黑色素细胞和黑色素瘤细胞的细胞质,某一部分定位于线粒体,是黑色素瘤生长和存活所必需的。p32 为 SAMMSON 的主要结合蛋白,是一种与线粒体稳态和代谢相关的重要调控因子。消耗 SAMMSON 则减少了 p32 的线粒体靶向性,并减弱了线粒体蛋白质合成,最终引发细胞凋亡。通过与 p32 的相互作用,

SAMMSON 调节线粒体 16S rRNA 的成熟、线粒体编码蛋白的表达并维持线粒体的膜电位和氧化磷酸化^[58]。

ARL2 存在于线粒体的内膜中, 并且是 ATP/ADP 转运蛋白的激活剂。UCA1 可以作为 ceRNA, 通过抑制膀胱癌中的 miR-195-5p 来激活 ARL2 诱导的线粒体活性^[61]。PPAR γ 共激活因子 α (PPAR γ coactivator α , PGC-1 α) 由 Ppargc1a 编码, 是一种充分表征的转录共激活因子, 通过响应无数的营养和激素信号, 在维持能量稳态和线粒体生物合成的过程中发挥不可替代的作用^[62]。PGC-1 α 通过自动调节环增强其自身的转录。通过直接结合 PGC-1 α 的 CTD 的富含 R/S 的区域, lncRNA TUG1 将 PGC-1 α 蛋白募集到 Ppargc1a 启动子, 其增强 PGC-1 α 表达, 导致线粒体含量增加、线粒体呼吸增强、增加细胞 ATP 水平并使线粒体 ROS 降低^[63]。Bcl2 在线粒体途径中起关键作用, 并通过控制线粒体膜的通透性来调节细胞死亡。MEG3 可通过下调 Bcl2 表达从而刺激线粒体途径诱导肾细胞癌细胞凋亡^[64]; 同样, 阻断 HOTAIR 是通过调控线粒体相关细胞死亡途径 (Bcl-2, BAX, caspase-3、细胞色素 c), 诱导线粒体钙摄取 1 (MICU1) 依赖性细胞死亡并改变线粒体膜电位^[65]。lncRNA NDRG2 通过增加 Bad 的半衰期来阻止 P53 进入细胞核并促进 P53 在线粒体中的积累, 从而在乳腺癌细胞中以 P53 依赖性方式促进细胞凋亡^[66]。lncRNA 对于维持线粒体能量稳态发挥重要作用, 因此寻找定位于线粒体的其他 lncRNA, 并研究其在肿瘤代谢中的功能及机制很有意义。

5 问题与展望

lncRNA 能够通过多种机制调节基因表达, 并且是复杂代谢基因调控网络的主要参与者。lncRNA 的调控异常会影响多个代谢过程, 并在肿瘤发生和发展中起关键作用。通过异常代谢, 肿瘤细胞获得足够的营养和能量用于自身无限增殖及生物合成, 抵抗周围恶劣的肿瘤微环境 (tumor microenvironment), 并逃脱免疫系统的监视, 产生所谓的免疫逃逸 (immune escape), 最终促进肿瘤发展^[67-69]。lncRNA 可以通过癌基因 (如 c-Myc) 或抑癌基因 (如 p53) 进行调控^[70,71]; 反过来, 肿瘤 lncRNA 也可以影响癌基因 (如 HIF-1 α 和 c-Myc)、抑癌基因 (如 AMPK)、代谢酶

基因以及转录因子和信号通路的表达或功能^[72-75]。此外, lncRNA 与关键转录因子、代谢酶或 miRNA 的相互作用, 可以有效地调节其功能或活性、调节肿瘤代谢过程, 影响肿瘤的发生、发展, 并维持周围适合肿瘤生长和传播的肿瘤微环境^[72,76,77]。

虽然 lncRNA 在肿瘤代谢中发挥重要功能。但与充分了解蛋白质编码基因对肿瘤代谢的调控相比, 目前关于 lncRNA 对肿瘤代谢的影响的认识仍然有限。我们认为如下几个重要问题在未来的研究中仍有待解决。第一, 与蛋白质编码基因的注释相比, 准确地注释 lncRNA 存在很大困难。第二, 大多数 lncRNA 基因的表达水平相对较低, 预测或研究的大多数 lncRNA 生物学功能的实验方法仍然很少。第三, 不同生物体中 lncRNA 的保守性通常很低, 因此可能很难将在其他模式生物中 lncRNA 的研究方法转移到人 lncRNA 研究。这就明显限制了使用诸如基因工程小鼠模型之类的模型系统研究人 lncRNA。第四, 当前对 lncRNA 理解的概念框架主要建立在对定位于细胞核的 lncRNA 的研究上, 对定位于细胞质及线粒体 lncRNA 的研究还很少, 而调控肿瘤代谢 lncRNA 的生物学途径主要经细胞质或胞内细胞器 (如线粒体和溶酶体)。

lncRNA 在肿瘤中高度动态的表达模式和其在肿瘤代谢中新出现的重要功能使 lncRNA 正成为肿瘤代谢中一类重要的调节因子, 因此对参与肿瘤代谢的 lncRNA 进行功能及机制的研究可以扩展对肿瘤代谢机制的认识, 这对于发现新的生物标志物或肿瘤治疗新靶点, 实现肿瘤的早诊断、早治疗, 最终提高肿瘤患者的生存率具有深远意义。

参考文献:

- [1] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism [J]. Cell Metab, 2016, 23(1):27-47.
- [2] Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism [J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(13):932-941.
- [3] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. Science, 2009, 324(5930):1029-1033.
- [4] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(2):85-95.
- [5] Cantor JR, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: one hall-

- mark, many faces[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(10):881–898.
- [6] Morris KV, Mattick JS. The rise of regulatory RNA [J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(6):423–437.
- [7] Mattick JS, Rinn JL. Discovery and annotation of long noncoding RNAs[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(1):5–7.
- [8] de Bari L, Atlante A. Including the mitochondrial metabolism of L-lactate in cancer metabolic reprogramming [J]. *Cell Mol Life Sci(CMLS)*, 2018, 75(15):2763–2776.
- [9] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1):47–62.
- [10] Cabili MN, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses[J]. *Genes*, 2011, 25(18):1915–1927.
- [11] Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(3):199–208.
- [12] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6):1298–1307.
- [13] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large noncoding RNAs[J]. *Nature*, 2012, 482(7385):339–346.
- [14] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3):353–358.
- [15] Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9):3678–3684.
- [16] Mishra P, Tang W, Putluri V, et al. ADHFE1 is a breast cancer oncogene and induces metabolic reprogramming [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1):323–340.
- [17] Yan W, Wu X, Zhou W, et al. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5):597–609.
- [18] Zhu X, Wu YB, Zhou J, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2):319–325.
- [19] Balon TW. SGLT and GLUT: are they teammates? Focus on “mouse SGLT3a generates proton-activated currents but does not transport sugar” [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(8):C1071–C1072.
- [20] Zou ZW, Ma C, Medoro L. LncRNA ANRIL is up-regulated in nasopharyngeal carcinoma and promotes the cancer progression via increasing proliferation, reprogramming cell glucose metabolism and inducing side-population stem like cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7:38.
- [21] Wong N, Ojo D, Yan J, et al. PKM2 contributes to cancer metabolism[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt A):184–191.
- [22] Zhao L, Ji G, Le X, et al. Long noncoding RNA LINC00092 acts in cancer-associated fibroblasts to drive glycolysis and progression of ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6):1369–1382.
- [23] Robey RB, Hay N. Mitochondrial hexokinases, novel mediators of the antiapoptotic effects of growth factors and Akt[J]. *Oncogene*, 2006, 25(34):4683–4696.
- [24] Li Z, Li X, Wu S, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTORSTAT3/microRNA143 pathway[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(8):951–955.
- [25] Hung CL, Wang LY, Yu YL, et al. A long noncoding RNA connects c-Myc to tumor metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(152):18697–18702.
- [26] Huarte M, Guttman M, Feldser D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response [J]. *Cell*, 2010, 142(3):409–419.
- [27] Yang F, Zhang H, Mei Y, et al. Reciprocal regulation of HIF-1 α and lincRNA-p21 modulates the Warburg effect[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(1):88–100.
- [28] Choudhry H, Schodel J, Oikonomopoulos S, et al. Extensive regulation of the non-coding transcriptome by hypoxia: role of HIF in releasing paused RNAPol2[J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(1):70–76.
- [29] Rupaimoole R, Lee J, Haemmerle M, et al. Long noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(11):2395–2402.
- [30] Graham LD, Pedersen SK, Brown GS, et al. Colorectal neoplasia differentially expressed (CRNDE), a novel gene with elevated expression in colorectal adenomas and adenocarcinomas [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(8):829–840.
- [31] Ellis BC, Graham LD, Molloy PL. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(2):372–386.
- [32] Li HJ, Li X, Pang H, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes glutamine metabolism by targeting miR-16 in human bladder cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(11):1055–1063.
- [33] Redis RS, Vela LE, Lu W, et al. Allelespecific reprogramming of cancer metabolism by the long non-coding RNA

- CCAT2[J]. *Mol Cell*,2016,61(4):520–534.
- [34] Jones RG,Thompson CB. Tumor suppressors and cell metabolism;a recipe for cancer growth [J]. *Genes Dev*,2009,23(5):537–548.
- [35] Xu XY,Li JY,Sun X,et al. Tumor suppressor NDRG2 inhibits glycolysis and glutaminolysis in colorectal cancer cells by repressing c-Myc expression[J]. *Oncotarget*,2015,6(28):26161–26176.
- [36] Wang X,Gao Z,Liao J,et al. lncRNA UCA1 inhibits esophageal squamous-cell carcinoma growth by regulating the Wnt signaling pathway [J]. *J Toxicol Environ Health A*,2016,79(9–10):407–418.
- [37] Yang L,Venneti S,Nagrath D. Glutaminolysis;a hallmark of cancer metabolism[J]. *Annu Rev Biomed Eng*,2017,19:163–194.
- [38] Zeng B,Ye HL,Chen JM,et al. LncRNA TUG1 sponges miR-145 to promote cancer progression and regulate glutamine metabolism via Sirt3/GDH axis[J]. *Oncotarget*,2017,8(89):113650–113661.
- [39] Santos CR,Schulze A. Lipid metabolism in cancer [J]. *FEBS J*,2012,279(15):2610–2623.
- [40] Liu Y,Zuckier LS,Ghesani NV. Dominant uptake of fatty acid over glucose by prostate cells;a potential new diagnostic and therapeutic approach[J]. *Anticancer Res*,2010,30(2):369–374.
- [41] Menendez JA,Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*,2007,7(10):763–777.
- [42] Ong KT,Mashek M,Bu SY,et al. Adipose triglyceride lipase is a major hepatic lipase that regulates triacylglycerol turnover and fatty acid signaling and partitioning[J]. *Hepatology*,2011,53(1):116–126.
- [43] Cui M,Xiao Z,Wang Y,et al. Long noncoding RNA HULC modulates abnormal lipid metabolism in hepatoma cells through an miR-9-mediated RXRA signaling pathway [J]. *Cancer Res*,2015,75(5):846–857.
- [44] Storch J,Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family [J]. *J Biol Chem*,2010,285(43):32679–32683.
- [45] Shang C,Wang W,Liao Y,et al. LNMICC promotes nodal metastasis of cervical cancer by reprogramming fatty acid metabolism[J]. *Cancer Res*,2018,78(4):877–890.
- [46] Liu S,Xu R,Gerin I,et al. SRA regulates adipogenesis by modulating p38/JNK phosphorylation and stimulating insulin receptor gene expression and downstream signaling [J]. *PLoS One*,2014,9(4):e95416.
- [47] Xu B,Gerin I,Miao H,et al. Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity[J]. *PLoS One*,2010,5(12):e14199.
- [48] Liu S,Sheng L,Miao H,et al. SRA gene knockout protects against diet-induced obesity and improves glucose tolerance[J]. *J Biol Chem*,2014,289(19):13000–13009.
- [49] Hardie DG,Ross FA,Hawley SA. AMPK;a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2012,13(4):251–262.
- [50] Shackelford DB,Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression[J]. *Nat Rev Cancer*,2009,9(8):563–575.
- [51] Hezel AF,Bardeesy N. LKB1;linking cell structure and tumor suppression[J]. *Oncogene*,2008,27(55):6908–6919.
- [52] Liu X,Xiao ZD,Han L,et al. LncRNA NBR2 engages a metabolic checkpoint by regulating AMPK under energy stress[J]. *Nat Cell Biol*,2016,18(4):431–442.
- [53] Xu CF,Brown MA,Nicolai H,et al. Isolation and characterisation of the NBR2 gene which lies head to head with the human BRCA1 gene[J]. *Hum Mol Genet*,1997,6(7):1057–1062.
- [54] Xiao ZD,Liu X,Zhuang L,et al. NBR2;a former junk gene emerges as a key player in tumor suppression[J]. *Mol Cell Oncol*,2016,3(4):e1187322.
- [55] Beckmann BM,Horos R,Fischer B,et al. The RNA binding proteomes from yeast to man harbour conserved enigm-RBPs[J]. *Nat Commun*,2015,6:10127.
- [56] Castello A,Fischer B,Eichelbaum K,et al. Insights into RNA biology from an atlas of mammalian mRNA-binding proteins [J]. *Cell*,2012,149(6):1393–1406.
- [57] Cheng Z,Ristow M. Mitochondria and metabolic homeostasis[J]. *Antioxid Redox Signal*,2013,19(3):240–242.
- [58] Leucci E,Vendramin R,Spinazzi M,et al. Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON [J]. *Nature*,2016,531(7595):518–522.
- [59] Noh JH,Kim KM,Abdelmohsen K,et al. HuR and GRSF1 modulate the nuclear export and mitochondrial localization of the lncRNA RMRP[J]. *Genes Dev*,2016,30(10):1224–1239.
- [60] Kumarswamy R,Bauters C,Volkman I,et al. Circulating long noncoding RNA,LIPCAR,predicts survival in patients with heart failure[J]. *Circ Res*,2014,114(10):1569–1575.
- [61] Li HJ,Sun XM,Li ZK,et al. LncRNA UCA1 promotes mitochondrial function of bladder cancer via the MiR-195/ARL2 signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*,2017,43(6):2548–2561.
- [62] Handschin C,Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators,energy

- homeostasis, and metabolism[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(7): 728–735.
- [63] Long J, Badal SS, Ye Z, et al. Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4205–4218.
- [64] Miao W T, Gang L. long non-coding RNA MEG3 induces renal cell carcinoma cells apoptosis by activating the mitochondrial pathway [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2015, 35: 541–545.
- [65] Kong LZ, Wu Y. Targeting HOTAIR induces mitochondria related apoptosis and inhibits tumor growth in head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15: 952–960.
- [66] Wei YF, Yu ST, Zhang YP, et al. NDRG2 promotes adriamycin sensitivity through a Bad/p53 complex at the mitochondria in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29038–29047.
- [67] Liu F, Ma F, Wang Y, et al. PKM2 methylation by CARM1 activates aerobic glycolysis to promote tumorigenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(11): 1358–1370.
- [68] Ji X, Qian J, Rahman SMJ, et al. xCT(SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression[J]. *Oncogene*, 2018, 37(36): 5007–5019.
- [69] Fujiwara N, Nakagawa H, Enooku K, et al. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1493–1504.
- [70] Christensen LL, True K, Hamilton MP, et al. SNHG16 is regulated by the Wnt pathway in colorectal cancer and affects genes involved in lipid metabolism [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(8): 1266–1282.
- [71] Khan MR, Xiang S, Song Z, et al. The p53-inducible long noncoding RNA TRINGS protects cancer cells from necrosis under glucose starvation [J]. *EMBO J*, 2017, 36(23): 3483–3500.
- [72] Xiao ZD, Han L, Lee H, et al. Energy stress-induced lncRNA FILNC1 represses c-Myc-mediated energy metabolism and inhibits renal tumor development [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 783.
- [73] Yang B, Zhang L, Cao Y, et al. Overexpression of lncRNA IGFBP4-1 reprograms energy metabolism to promote lung cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 154.
- [74] Wei S, Fan Q, Yang L, et al. Promotion of glycolysis by HOTAIR through GLUT1 upregulation via mTOR signaling [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1902–1908.
- [75] Shang C, Wang W, Liao Y, et al. LNMICC promotes nodal metastasis of cervical cancer by reprogramming fatty acid metabolism[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 877–890.
- [76] Song J, Wu X, Liu F, et al. Long non-coding RNA PVT1 promotes glycolysis and tumor progression by regulating miR-497/HK2 axis in osteosarcoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 217–224.
- [77] Zhao L, Ji G, Le X, et al. Long noncoding RNA LINC00092 acts in cancer-associated fibroblasts to drive glycolysis and progression of ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1369–1382.

致作者/通讯作者

本刊对所有来稿不收任何形式的审稿费,同行评议审稿费用由本刊承担。来稿刊登后即给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志2册,如未能及时收到,请登录 <http://www.chinaoncology.cn> 在所在杂志页面信息公告栏目中查询该期杂志作者邮寄名单,凭“挂刷号”可在当地邮局查询。还将给作者/通讯作者寄赠当期杂志以后的12期杂志每期1册,或合订本。在此期间,如您的邮寄地址有变化,请及时联系本刊:QQ:729586420,电话/传真:0571-88122280, E-mail: zgzl_09@126.com。