



河南师范大学 水产学院

College of Fisheries Henan Normal University



非编码RNA与脂类代谢

汇报人：陈芳



Int. J. Mol. Sci. **2014**, *15*, 13494-13513; doi:10.3390/ijms150813494

OPEN ACCESS

International Journal of
Molecular Sciences

ISSN 1422-0067

www.mdpi.com/journal/ijms

Review

Non-Coding RNAs and Lipid Metabolism

Elisabeth Smolle and Johannes Haybaeck *

Institute of Pathology, Medical University Graz, Auenbruggerplatz 25, A-8036 Graz, Austria;

E-Mail: elisabeth.smolle@stud.medunigraz.at



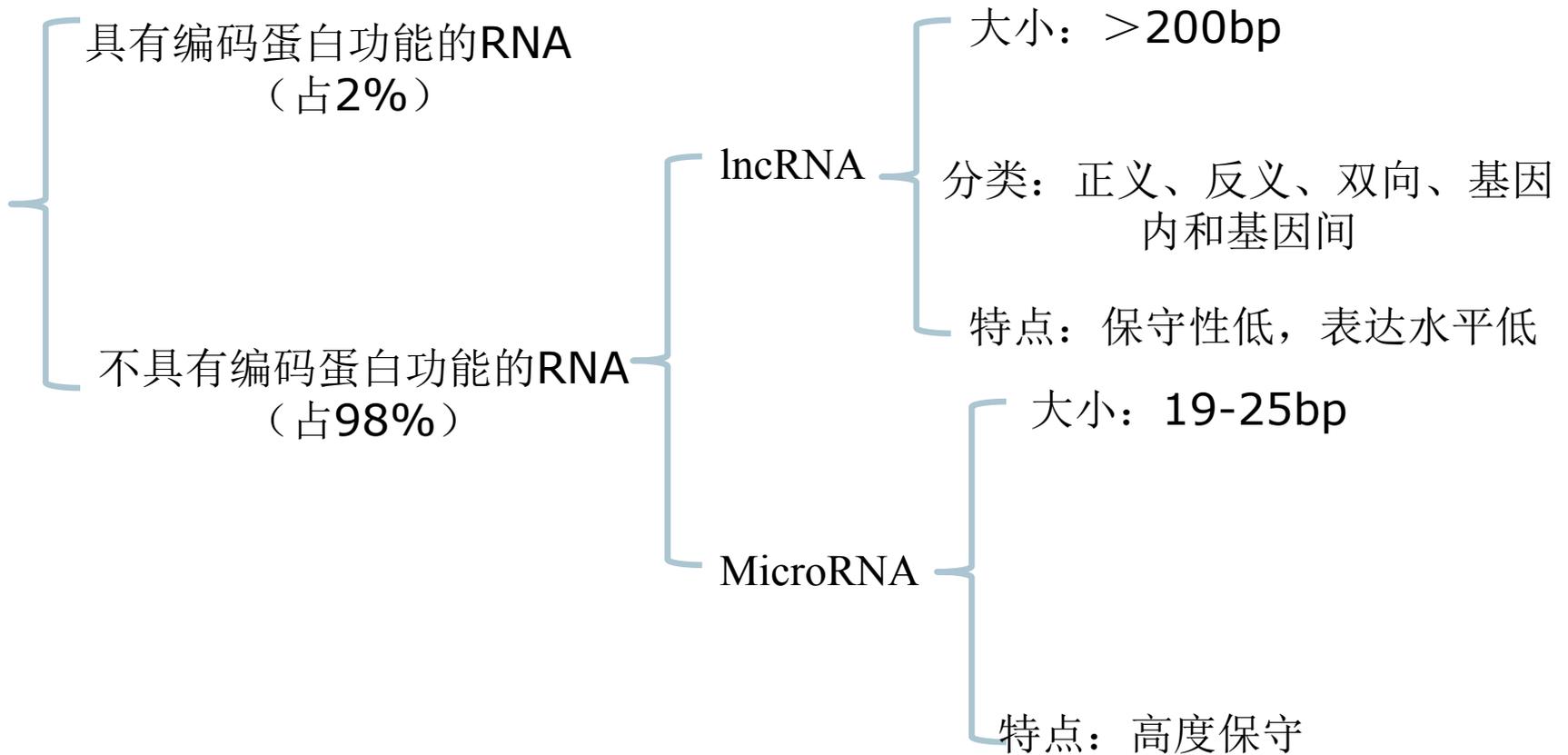
摘要

Abstract: A high percentage of the mammalian genome consists of non-coding RNAs (ncRNAs). Among ncRNAs two main subgroups have been identified: long ncRNAs (lncRNAs) and micro RNAs (miRNAs). ncRNAs have been demonstrated to play a role in a vast variety of diseases, since they regulate gene transcription and are involved in post-transcriptional regulation. They have the potential to function as molecular signals or as guides for transcription factors and to regulate epigenetic modifiers. In this literature review we have summarized data on miRNAs and lncRNAs and their involvement in dyslipidaemia, atherosclerosis, insulin resistance and adipogenesis. Outlining certain ncRNAs as disease biomarkers and/or therapeutic targets, and testing them *in vivo*, will be the next steps in future research.

Keywords: non-coding RNAs; micro RNAs; long non-coding RNAs; dyslipidaemia



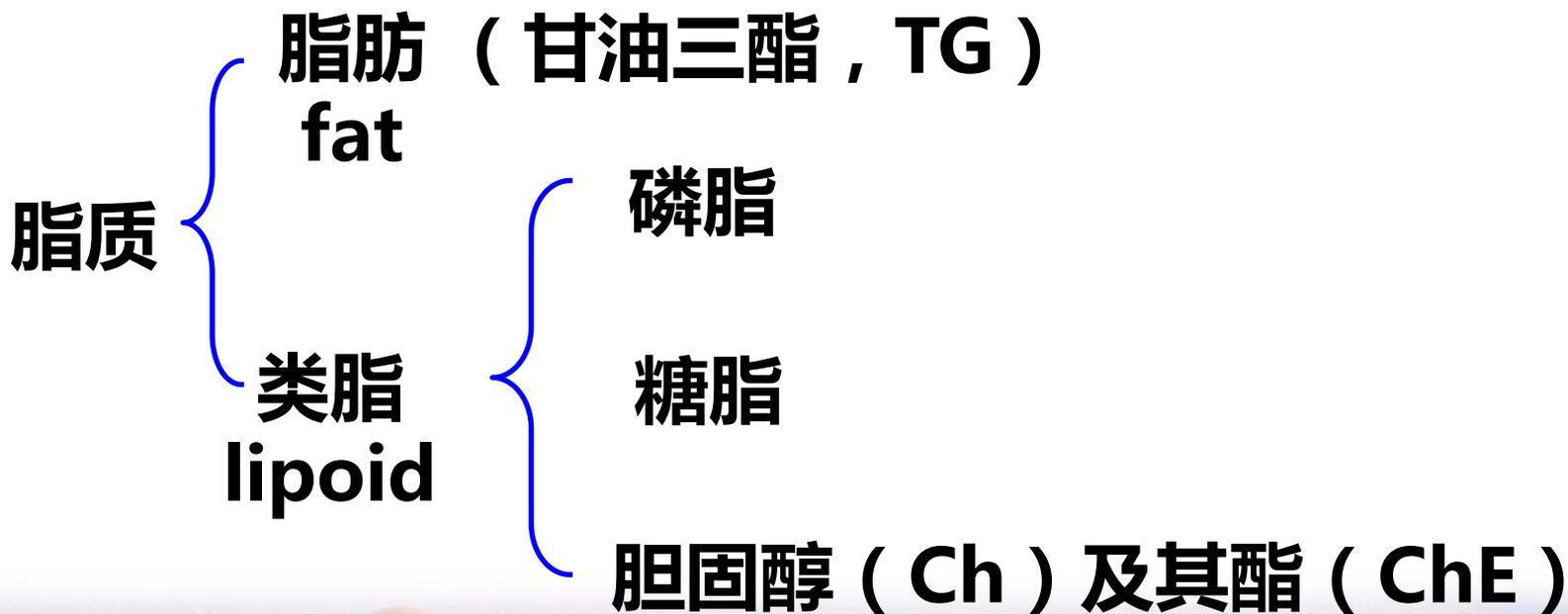
前言



1. 血脂代谢异常

即高脂血症，主要是血浆总胆固醇和甘油三酯含量高。

脂质 (lipids) 是一类由**脂肪酸**和**醇**作用生成的酯及其衍生物，不溶于水但易溶于有机溶剂。



MicroRNA-27b Is a Regulatory Hub in Lipid Metabolism and Is Altered in Dyslipidemia

Kasey C. Vickers,¹ Bassem M. Shoucri,¹ Michael G. Levin,¹ Han Wu,² Daniel S. Pearson,³ David Osei-Hwedieh,¹ Francis S. Collins,³ Alan T. Remaley,^{1*} and Praveen Sethupathy^{4,5*}

miR-27b

靶基因：N-脱乙酰酶/N-磺基转移酶（NDST1）

类血管生长因子（ANGPTL3），

过氧化物酶体增殖体启动受体（PPAR γ ）

，甘油-3-磷酸酰基转移酶（GPAM）

作用位点：小鼠肝脏组织

作用过程：

当血浆甘油三酯水平升高或患有脂肪肝时，肝miR-27b表达水平提高，而ANGPTL3和GPAM蛋白受到明显抑制，甘油三酯从头合成受阻。



miR-21&miR-27b

靶基因：PPAR α

作用位点：人类肝细胞系

影响：**miR-21**和 **miR-27b**的过表达导致PPAR α 的蛋白水平降低。

HEPATOLOGY

Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR- α expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD

Lin Zheng, Guo-cai Lv, Jifang Sheng and Yi-da Yang

Department of Infectious disease, the First Affiliated Hospital, Medical School, Zhejiang University, Zhejiang, China

影响：用未酯化的脂肪酸培养人类肝L02细胞，作为非酒精性脂肪肝模型。

miR-10b 表达水平上调，PPAR α 蛋白水平降低。



❖ **miR-33a & miR-33b**

❖ 靶基因： ABCG1, NPC1, ABCB11, ATP8B1

❖ 研究位点： 人的肝脏

❖ 影响： 调节胆固醇平衡

调节胆固醇运输

miR-33抑制胆固醇输出和脂肪酸氧化



Expression of miR-33 from an *SREBP2* Intron Inhibits Cholesterol Export and Fatty Acid Oxidation*[§]

Received for publication, June 14, 2010, and in revised form, July 28, 2010 Published, JBC Papers in Press, August 22, 2010, DOI 10.1074/jbc.M110.152090

Isabelle Gerin^{†1}, Laure-Alix Clerbaux^{†1}, Olivier Haumont[‡], Nicolas Lanthier[§], Arun K. Das[¶], Charles F. Burant^{¶||},
Isabelle A. Leclercq[§], Ormond A. MacDougald^{¶||}, and Guido T. Bommer^{‡2}

From the [†]Laboratory for Physiological Chemistry, de Duve Institute, and [§]Department of Gastroenterology, Université Catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgium and the [¶]Department of Internal Medicine and ^{||}Molecular & Integrative Physiology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109

miR-33a & miR-33b

靶基因：肉碱 O 辛基转移酶（CROT）

肉碱转移酶（CPT1A）

羟烷基辅酶A脱氢酶B（HADHB）

研究位点：肝脏（小鼠）

影响：调节脂肪酸 β -氧化。

miR-33a/b受到抑制与VLDL分泌减少和血浆中甘油三酯水平降低有关。



miR-122

靶基因：3羟基3甲基戊二酸辅酶A还原酶（HMGCR）

3羟基3甲基戊二酸辅酶A合成酶（HMGCS1）

作用位点：肝（小鼠，非洲绿猴）

影响： 抗miR-122处理，降低了小鼠和非洲绿猴的胆固醇水平。

miR-122下调基因的表达对胆固醇的代谢具有重要意义。

miR-122缺陷的小鼠血清的甘油三酯水平显著降低。



miR-144

靶基因: ABCA1

作用位点: 肝 (小鼠)

影响: § miR-144 调节巨噬细胞和肝细胞中ABCA1的表达。

§ 在鼠的巨噬细胞中, miR-144的过表达抑制ABCA1蛋白的表达。

§ 降低miR-144的过表达, 受到抑制的miR-144提高了小鼠HDL水平。





MicroRNA-1 and microRNA-206 suppress LXR α -induced lipogenesis in hepatocytes

Dan Zhong¹, Gang Huang¹, Yan Zhang, Yijun Zeng, Zhizhen Xu, Yuanyin Zhao, Xie He, Fengtian He*

Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

miR-1 & miR-206

靶基因: LXR α

作用位点: 人类肝细胞

影响: 抑制脂肪生成。





FEBS
Letters

journal homepage: www.FEBSLetters.org



MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4

Ke Yang^{a,b,1}, Yu Song He^{b,1}, Xiao Qun Wang^{a,1}, Lin Lu^{a,b}, Qiu Jing Chen^b, Jing Liu^b, Zhen Sun^a, Wei Feng Shen^{a,b,*}

^aDepartment of Cardiology, Rui Jin Hospital, Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, People's Republic of China

^bInstitute of Cardiovascular Disease, Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, People's Republic of China

MiR-146a

靶基因: TLR4

作用位点: 人类巨噬细胞

影响: miR-146a抑制TLR4信号传递,

阻止氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)胆固醇的摄取。



Cardiovascular Research (2009) 83, 131–139
doi:10.1093/cvr/cvp121

MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages

Ting Chen¹, Zhouqing Huang¹, Liansheng Wang¹, Yue Wang¹, Feizhen Wu², Shu Meng¹, and Changqian Wang^{1*}

¹Department of Cardiology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, Shanghai 200092, Peoples Republic of China; and ²Department of Bio-electronic Center, Shanghai University, Shanghai, Peoples Republic of China

miR-125-5p

靶基因: ORP9

作用位点: 人类巨噬细胞

影响: miR-125-5p 抑制脂质摄取。

miR-155

靶基因: CD36; LOX-1

作用位点: 人类树突细胞

影响: miR-155 抑制树突细胞中由氧化型低密度脂蛋白介导的脂质摄取。



鱼类中：

- ❖ 在**黄斑蓝子鱼**肝脏中研究发现，**miR-17**能直接作用于 $\Delta 4$ 的3'UTR区，且能特异性抑制 $\Delta 4$ Fad mRNA的表达和蛋白质的合成，实现转录后水平对 $\Delta 4$ Fad的负调控，从而参与长链多不饱和脂肪酸合成代谢的调节。
- ❖ 在**草鱼**中发现，SREBP-1的3'UTR区存在两种与脂代谢相关的miRNAs，即**miR-33a**和**miR-16**。



2. 高密度脂蛋白与细胞外miRNA

❖ **血浆脂蛋白**：能够和脂类（甘油三酯、磷脂、胆固醇等）结合，在血浆中实现脂类运输。

❖ **种类**：

CM—运输外源性甘油三酯。

VLDL—运输内源性甘油三酯。

LDL—把胆固醇从肝脏运输到全身各处细胞，经代谢进行清除。

HDL—把内源性胆固醇从组织向肝脏逆向转运，转化为胆汁酸或胆汁从肠道中排除。



-
- ❖ 和正常组相比，FH-HDL拥有的miRNA数量更多，种类更多。将hsa-miR-233导入到正常的HDL，受体细胞内miR-233的水平提高，而miR-233的靶基因如RhoB和EFNA1却减少了。
 - ❖ 把FH-HDL-miRNAs导入肝细胞培养时，发现保守的mRNA靶点显著减少，这些下调的基因主要是FH-HDL-miRNA的潜在靶点。



3. 血管炎症

- ❖ 离体和活体实验中发现，**miR-181b**的过表达限制黏附分子1的表达。miR-181b影响血管内皮细胞和白细胞的激活，诱导脂多糖引发肺损伤。miR-181b减少以importin- α 3为靶点的核因子NF- κ B的核转运。因此，miR-181b可能通过抑制NF- κ B的核转运来抑制黏附分子的表达。
- ❖ **miR-126** 和 **miR-195**也参与血管的炎症反应。miR-126广泛分布在血管内皮细胞中，抑制VCAM-1的表达。miR-126减少白细胞结合到TNF- α 激活的内皮细胞上。



-
- ❖ 以 ABCB1为靶点的miR-144-3p表达下调，形成血斑。用类似物转染细胞时，ABCB1表达降低了，提高了白细胞介素1 β ，6和TNF- α 的表达，抑制胆固醇在THP-1巨噬细胞细胞系中的流出，降低HDL胆固醇的流通，限制体内胆固醇的反向运输，这些将加速apoE-/-小鼠的动脉硬化病变的进程。



4. 氧化应激

Int. J. Mol. Sci. **2013**, *14*, 17319-17346; doi:10.3390/ijms140917319

OPEN ACCESS

Journal of
Sciences

22-0067

MS

ROS source/pathology	miRNAs upregulated	Tissue/organ	Source	Target	Functions
	miR-200c				
Obesity	miR-200c miR-141	Heart	Rat	S6K1	compensatory/adaptive mechanisms
Hypoxia	miR-210	breast cancer cells	Human	TfR1	respiration; proliferation
Hypoxia	miR-210	H9c2 Cardiomyocytes	Mouse	FECH	heme biosynthesis; Iron homeostasis
Hypoxia	miR-210	colon, breast, esophageal cancer cells	Human	COX10	mitochondrial respiration; ROS production
ROS source/pathology	miRNAs	Tissue/organ	Source	Target	Functions
Atherosclerosis	miR-217	Atherosclerotic plaques	Human	SIRT-1	endothelial dysfunction
Myocardial infarction	miR-34	BMCs	Human	SIRT-1	apoptosis
Mitochondrial dysfunction	miR-23a/b	B lymphoma, prostate cancer cells	Human	Mitochondrial GLS	ROS production
Mitochondrial dysfunction	miR-15 family, miR-424	Cardiomyocytes	Rat	Arl2	ATP reduction
	downregulated:				
	miR-155				
Obesity	miR-183	Adipose tissue	Rat	HO-1	inflammation, oxidative damage, apoptosis
miR-872					
Hypoxic preconditioning	miR-199a	Cardiomyocytes	Rat	SIRT-1	apoptosis protection
H ₂ O ₂	miR-23a/b	Retinal pigment epithelial cells	Human	Fas	apoptosis



中
及
血管

-
- ❖ miR-155, miR-183 和miR-872以血红素氧化酶HO-1为靶基因，他们的表达上调导致炎症，氧化损伤和凋亡。
 - ❖ miR-200c 和 miR-141（以S6K1为靶基因），促进蛋白合成，细胞生长和细胞分化。
 - ❖ miR-217（以SIRT1A为靶基因）在人的动脉粥样硬化斑块里表达提高了，导致血管内皮功能紊乱。
 - ❖ miR-34（以SIRT1A为靶基因），与心肌梗塞有关。

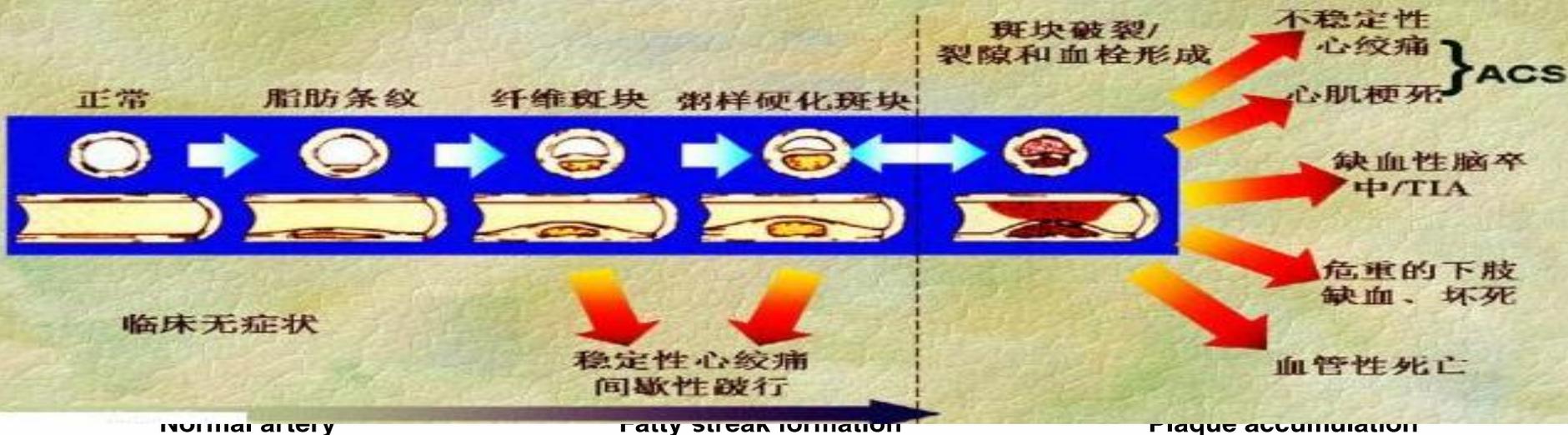


5. LncRNA与动脉粥样硬化，胰岛素抵抗和脂肪形成

❖ 动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是一种与脂质代谢障碍有关的全身性疾病，其病变特点是血液中的脂质进入动脉管壁并沉积于内膜形成粥样斑块，导致动脉增厚、变硬。

Connective tissue Cells lining the artery Smooth muscle cells Oxidized LDL cholesterol Macrophage with scavenger receptors Platelets

动脉粥样硬化血栓形成 Atherothrombosis



-
- ❖ **ANRIL** 的表达和动脉硬化的严重程度呈正相关。ANRIL调控靶基因，促进细胞分化，提高细胞黏附能力和降低细胞凋亡。
 - ❖ ANRIL亚型在携带染色体 9p21动脉粥样硬化风险单体型的人中表达提高，调节基因网络，引起炎症前细胞反应，使其增殖，促进细胞间信息流通。



胰岛素抵抗

- ❖ 胰岛素和类胰岛素生长因子IGF1引发lncRNA（如CRNDE）不同的表达差异，因此，lncRNA可能参与胰岛素抗性的代谢影响。H19参与妊娠期糖尿病传递和糖尿病引起的胰岛结构和功能的损伤。



脂肪形成

Long noncoding RNAs regulate adipogenesis

Lei Sun^{a,1}, Loyal A. Goff^{b,c,d,1}, Cole Trapnell^{b,c,1}, Ryan Alexander^{a,e}, Kinyui Alice Lo^{a,f}, Ezgi Haciosuleyman^{b,g}, Martin Sauvageau^{b,c,g}, Barbara Tazon-Vega^{b,c}, David R. Kelley^{b,c}, David G. Hendrickson^{b,c}, Bingbing Yuan^a, Manolis Kellis^{c,d}, Harvey F. Lodish^{a,e,f,2}, and John L. Rinn^{b,c,2}

^aWhitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA 02142; ^bStem Cell and Regenerative Biology and ^gMolecular and Cellular Biology, Harvard University, Cambridge, MA 02138; ^cThe Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard, Cambridge, MA 02142; and ^dComputer Science and Artificial Intelligence Laboratory, ^eDepartment of Biology, and ^fDepartment of Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139

Contributed by Harvey F. Lodish, January 9, 2013 (sent for review October 29, 2012)

利用RNA干扰技术沉默和脂肪形成相关的lncRNA,发现这些lncRNA在脂肪形成中表达上调,受促生脂转录因子的诱导。前体脂肪细胞的完整成熟需要这些lncRNA, lncRNAs在脂肪生成和脂肪细胞代谢的控制中具有重要作用。



3. 讨论

- ❖ 非洲绿猴肝脏中，抗miRNAs寡核苷酸的应用降低了miR-122的活性。
- ❖ 在肝癌小鼠发模型中发现，使用miRNAs拮抗剂来抑制致癌的miR-221可以延长小鼠存活时间，减少了肿瘤数量和大小。

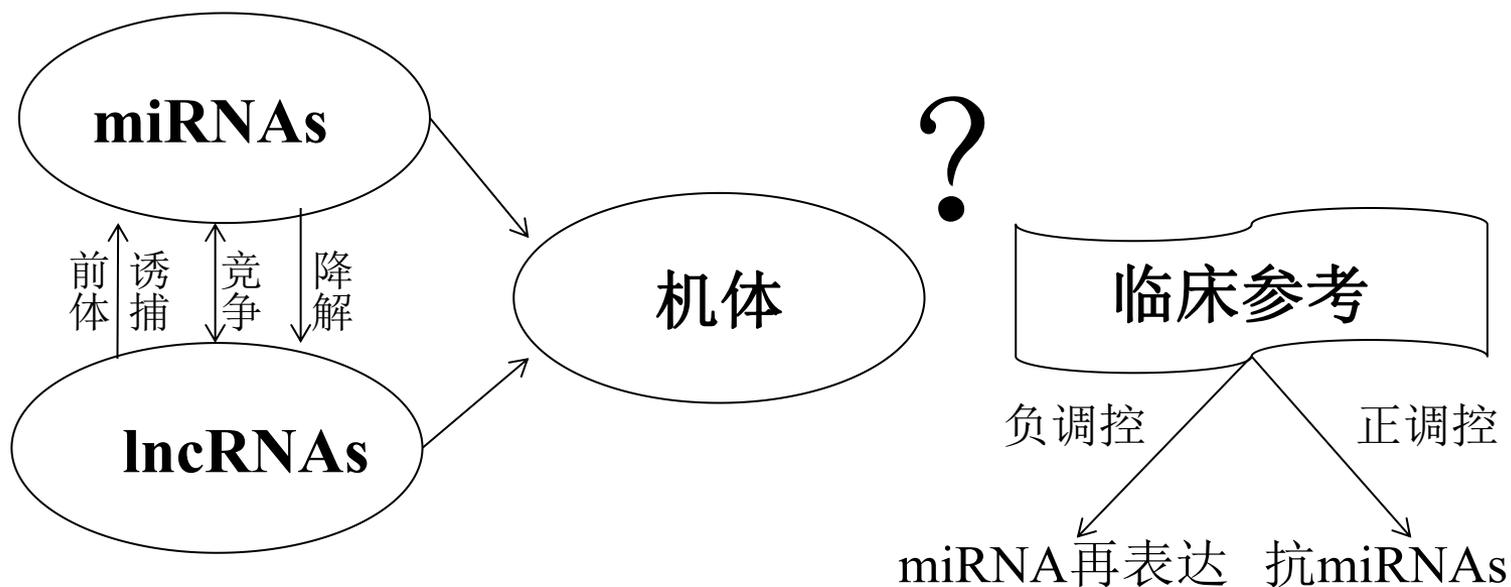


-
- ❖ 向裸鼠注射miR-24，发现实验组肿瘤形成比对照组慢。细胞增殖，迁移和侵袭，细胞周期将肿瘤细胞阻滞在G0/G1期，细胞凋亡增加。
 - ❖ 小鼠肝内注射三种拮抗剂，发现miR-122拮抗剂可以降低心血管疾病患者的血浆胆固醇水平。



结论

- ❖ miRNAs可能同时调控几个基因的表达
- ❖ 一个基因的表达通常受多个miRNAs的调控。



启发

鱼类脂肪肝：{

- 营养因素。 。 。
- 环境因素。 。 。
- 物种因素。 。 。
- 生理因素。 。 。
- 遗传与突变。 。 。

根本原因：**机体代谢失衡**

