

## 基础研究

## · 综述 ·

## 长链非编码 RNA 与糖代谢调节

刁世童 陈宏 阮玉婷

**【摘要】** 长链非编码 RNA(lncRNA) 是一类转录长度大于 200 个核苷酸单位的非编码 RNA, 在转录沉默、转录激活、染色体修饰、核内运输等方面起重要作用。lncRNA 调节多种生物学功能, 与人类多种疾病的发生、发展密切相关。糖代谢是人体基本的生化过程之一, lncRNA 可通过调控胰腺、肝脏、脂肪和骨骼肌的糖代谢参与糖尿病进程。

**【关键词】** 长链非编码 RNA; 葡萄糖稳态; 糖尿病

**基金项目:** 国家自然科学基金(81570716); 广东省自然科学基金(2016A030313633); 南方医科大学 2017 年国家级大学生创新训练计划项目(201712121046)

**Long non-coding RNA associated with glycometabolism regulation** Diao Shitong\*, Chen Hong, Ruan Yuting. \*Second College of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China  
Corresponding author: Ruan Yuting, Email: dr\_tracy@126.com

**【Abstract】** Long non-coding RNA (lncRNA) is a kind of non-coding RNA that transcribes more than 200 nucleotide units. It plays an important role in transcription silence, transcription activation, chromosomal modification and intranuclear transportation. lncRNA regulates many biological function and is closely correlated with the occurrence and development of human diseases. Glucose metabolism is one of the basic biochemical processes in human body. lncRNA can participate in the processes of diabetes through the regulation of glucose metabolism in pancreas, liver, fat and skeletal muscle.

**【Key words】** Long non-coding RNA; Glucose homeostasis; Diabetes mellitus

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81570716); Natural Science Foundation of Guangdong Province of China(2016A030313633); 2017 National College Student Innovation training Program of Southern Medical University(201712121046)

长链非编码 RNA(lncRNA) 存在于人体多种组织和器官中, 广泛参与机体几乎所有的生理和病理过程。lncRNA 可通过与相应的靶基因形成复合体, 促进或抑制靶基因的降解、翻译等, 在表观遗传水平、转录水平及转录后水平等多种层面上调控基因的表达。新近研究表明, lncRNA 可通过影响胰腺发育、胰岛细胞功能和胰腺外组织的糖代谢, 进而影响糖尿病的发生和发展<sup>[1]</sup>。

### 1 lncRNA 的产生和作用机制

lncRNA 是一类转录长度大于 200 个核苷酸单位的非编码 RNA, 是一个庞大而丰富的 RNA 家族。起初 lncRNA 被认为是转录过程中的无用物, 随着研究深入, lncRNA 被发现参与多种生物学功能的调

节, 在细胞的增殖、分化、代谢中起重要作用。研究还发现, lncRNA 参与糖尿病、肿瘤、神经系统疾病等多种疾病的病理生理过程<sup>[2-4]</sup>。lncRNA 由相应基因转录而来, 具有 5' 帽子和 3' poly 尾, 并通过剪接形成成熟 lncRNA, 同一基因可以形成不同转录本的 lncRNA。与通过 RNA-RNA 碱基配对机制发挥功能的 miRNA 不同, lncRNA 主要依赖于其二级或三级结构发挥作用, 如作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合体, 进而调节相应蛋白的活性或改变蛋白的胞质定位<sup>[5]</sup>。lncRNA 可与蛋白质结合调节下游蛋白功能, 也可作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合物, 并结合到启动子上调控靶基因的转录。还有一些 lncRNA 作为分子海绵结合 miRNA, 降低其生物利用度进而调控靶基因表达<sup>[6]</sup>。随着基因芯片和 cDNA 测序技术的发展, 已鉴定了多种与复杂疾病如糖尿病密切相关的易感基因, 其中大部分发生在非编码区段, 与 lncRNA 密切相关<sup>[7]</sup>。

## 2 LncRNA 与糖代谢调节

据国际糖尿病联盟的最新统计,2015 年全球患糖尿病人数已达到 4.16 亿,其中中国成人糖尿病患者人数达 1.1 亿<sup>[8]</sup>。目前 lncRNA 在肿瘤等领域方兴未艾,但在内分泌领域的研究仍处于起步阶段。lncRNA 主要通过调节多种靶组织的糖代谢影响糖尿病的发生、发展。

**2.1 LncRNA 与胰腺发育** 胰腺是调节全身葡萄糖稳态的重要器官,研究显示,表观遗传学的调控,尤其是转录水平的调控对胰腺发育、胰岛细胞分化有重要作用<sup>[9]</sup>。胰腺起源于内胚层,由胰腺祖细胞逐渐分化为内分泌腺细胞。胰腺发育是否良好以及内分泌腺细胞的相对比例直接影响体内糖代谢的平衡。在胰腺细胞的分化与成熟过程中,lncRNA 呈阶段特异性表达。 $\beta$ linc1 ( $\beta$ -cell long intergenic non-coding RNA 1) 是胰腺发育所必须的 lncRNA,位于染色体胰岛转录因子同源框的上游区域<sup>[10]</sup>。Arnes 等<sup>[11]</sup>研究发现,胚胎时期  $\beta$ linc1 基因敲除小鼠胰岛  $\beta$  细胞的比例较正常小鼠减少约 50%, $\beta$  细胞特异性转录因子也随之改变。 $\beta$ linc1 位点附近存在调控胰腺细胞分化的转录因子,如 Nkx2.2、Pax6、Mafk 等,进而影响胰腺细胞分化的进程。

Morán 等<sup>[10]</sup>也发现很多 lncRNA 在胰腺发育的不同阶段被特异性激活,其中 lncRNA KCNQ1OT1 (KCNQ1 overlapping transcript1) 在胰腺发育成熟阶段表达显著增多。KCNQ1 基因编码电压门控钾离子通道,序列高度保守。lncRNA KCNQ1OT1 的丢失会导致人胰岛  $\beta$  细胞钾离子通道失衡,使细胞再次进入细胞周期,造成不同发育阶段胰岛细胞比例失调,影响胰腺发育<sup>[11]</sup>。Travers 等<sup>[12]</sup>通过对成人和胎儿胰岛样品进行测序,进一步发现携带更多风险等位基因的个体中,DNA 甲基化水平更高,KCNQ1OT1 表达显著减少,导致胰岛细胞增殖或发育异常,但具体机制仍需进一步研究。

lncRNA PLUT (Pdx1 Associated lncRNA, Upregulator of Transcription) 在胰岛  $\beta$  细胞核内大量表达,其增强子区域可以与胰岛  $\beta$  细胞关键转录因子胰-十二指肠同源盒因子 1 (Pdx1) 的启动子结合,参与调控胰岛  $\beta$  细胞转录分化过程<sup>[13]</sup>。Pdx1 可诱导内胚层细胞向胰腺定向发育和成熟,并进一步诱导分化为胰岛素分泌细胞。另一方面,Pdx1 也参与介导胰岛素转录因子和葡萄糖转运蛋白基因的表达,对胰腺发育和胰岛素分泌调控起重要作用。因此,lncRNA PLUT 的缺失会导致 Pdx1 表达下调,进而导致胰腺发育失常。

**2.2 LncRNA 与胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素** 胰岛  $\beta$  细胞既作为产生胰岛素的主体,又是接受胰岛素调

控的客体,其功能缺陷是 2 型糖尿病发生的关键环节。研究表明,lncRNA 参与调控胰岛  $\beta$  细胞的分泌功能。lncRNA TUG1 基因在胰岛  $\beta$  细胞表达尤为丰富。Yin 等<sup>[14]</sup>通过 siRNA 技术使成年非肥胖糖尿病小鼠 TUG1 基因沉默,发现胰岛  $\beta$  细胞合成和分泌胰岛素显著减少, $\beta$  细胞凋亡增加。提示 TUG1 可能参与维持胰岛  $\beta$  细胞功能,在机体糖代谢稳态中发挥重要作用。高糖状态又会进一步抑制胰岛  $\beta$  细胞 TUG1 基因的表达,造成恶性循环,引发糖尿病<sup>[14]</sup>。

lncRNA HI-LNC25 是一个多功能外显子转录簇,在胰岛  $\beta$  细胞中高度特异性表达,参与调控胰岛素分泌。研究发现,在糖尿病患者的胰岛  $\beta$  细胞内 lncRNA HI-LNC25 的表达明显下降<sup>[15]</sup>。Morán 等<sup>[10]</sup>通过抑制人胰岛  $\beta$  细胞 HI-LNC25 基因的表达发现,Glis3 (Glis family zinc finger 3) 的 mRNA 表达明显减少。Glis3 是 Glis 样锌指家族成员,编码胰岛素转录因子,其表达缺失会引起胰岛细胞分泌胰岛素降低<sup>[16]</sup>。因此可以推测,HI-LNC25 通过影响 Glis3 的表达影响糖代谢,进而导致糖尿病的发生。

临床新生儿糖尿病是一种罕见的糖尿病,染色体 6q24 的甲基化缺失是其分子致病原因,该 DNA 片段编码细胞周期调节蛋白 ZAC (zinc finger protein which regulates apoptosis and cell cycle arrest) 和 lncRNA HYMAI<sup>[17]</sup>。ZAC 基因在胰腺中高度表达,编码调节细胞凋亡和细胞周期阻滞的锌指蛋白,ZAC 可以诱导垂体腺苷酸环化酶活化多肽的表达,后者是葡萄糖刺激的胰岛素分泌的强激活剂<sup>[18]</sup>。同时 ZAC 可通过增加钙离子的浓度介导葡萄糖刺激的胰岛素分泌。ZAC 和 HYMAI 共用一个甲基化 CpG 岛,研究发现,HYMAI 的低甲基化会导致 ZAC 的过度表达,具体机制有待进一步研究<sup>[19]</sup>。

### 2.3 LncRNA 通过胰腺外组织发挥糖代谢调节作用

**2.3.1 肝组织** 近年来研究发现,与正常人相比,2 型糖尿病患者的肝脏 lncRNA 表达谱存在异常<sup>[20]</sup>。表明肝脏 lncRNA 的表达异常可能参与体内糖代谢稳态失衡。lncRNA Meg3 (Maternally expressed gene 3) 位于 14q32,在糖尿病小鼠的胰腺和肝脏中特异性表达增加<sup>[21]</sup>。You 等<sup>[22]</sup>研究发现,小鼠原代肝细胞过表达 Meg3 可导致 AMP 活化蛋白激酶信号通路的异常。Meg3 通过促进组蛋白乙酰化,增加关键转录因子叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 的表达,并进一步调控下游的糖异生关键酶基因,如葡萄糖 6 磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶基因的表达。其中,FoxO1 是调节肝脏糖异生和胰岛素表达的关键转录因子。FoxO1 通过与葡萄糖 6 磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶启动子上的胰岛素反应元件位点结合,激活酶的活性,促进糖异生<sup>[23]</sup>。且

高表达的FoxO1可以促进炎症因子释放,使胰岛素信号通路中的丝/苏氨酸磷酸化,从而抑制酪氨酸正常的磷酸化,降低其与胰岛素受体的结合作用,进而降低胰岛素信号转导<sup>[24]</sup>。因此,Meg3上调FoxO1表达,导致胰岛素信号通路异常,通过抑制胰岛素与其受体结合导致肝胰岛素抵抗,并增加肝脏的糖异生。也有实验通过siRNA干扰Min6细胞和正常小鼠的Meg3基因表达,发现胰岛素合成减弱,胰岛β细胞凋亡增加,Pdx1和V型肌腱膜红维肉瘤肿瘤基因同系物A(MafA)的表达显著降低<sup>[25]</sup>。因此,Meg3可能是糖尿病的潜在治疗靶点。

LncRNA LSTR(肝特异性甘油三酯调节因子,liver-specific triglyceride regulator)是影响肝脏糖、脂代谢的重要lncRNA。Ruan等<sup>[26]</sup>利用重组腺病毒载体在小鼠原代肝细胞中干扰LSTR基因表达,发现血浆载脂蛋白C2抗体基因表达增加,脂蛋白脂肪酶活化,甘油三酯水平降低,同时伴有血糖水平降低。进一步研究发现,在小鼠原代肝细胞内干扰LSTR基因表达后,法尼酯衍生物X受体特异性激活,推测LSTR缺失可能通过激活法尼酯衍生物X受体,进一步下调肝细胞核转录因子4和FoxO1的表达,从而降低血糖水平<sup>[27]</sup>。

肝组织的糖异生是血糖来源之一,糖异生过度激活会导致血糖升高和糖代谢异常。张凡等<sup>[28]</sup>通过建立高脂饮食诱导模型,使小鼠体内糖异生作用增强,发现与对照组相比,高脂饮食诱导肥胖模型小鼠lncRNA-Co7Rik表达显著升高,提示lncRNA-Co7Rik对病理性的糖异生具有调控作用。进一步研究发现,通过双丁酰环腺苷酸等外源性刺激糖异生的信号能够呈时间依赖性的增加lncRNA-Co7Rik mRNA的表达水平。且lncRNA-Co7Rik在肝脏特异性高表达,提示与肝脏的代谢功能密切相关。因此,lncRNA-Co7Rik是一个受升糖信号调控的肝脏特异性基因,并参与糖异生的病理生理过程,但具体调控机制有待进一步研究。

**2.3.2 脂肪组织** 近年来,lncRNA对脂肪组织的调控逐渐被人们重视,很多研究表明,lncRNA可调控脂肪组织的分化和代谢<sup>[29]</sup>。类固醇受体RNA活化剂(SRA)是一种lncRNA,可调控过氧化物酶体增殖物活化受体γ(PPARγ)的转录激活<sup>[30]</sup>。PPARγ是糖代谢的重要因子,PPARγ活化后会减少脂肪组织中肿瘤坏死因子-α的表达,进一步抑制胰岛素受体的表达导致胰岛素抵抗。因此,SRA可通过抑制PPARγ的转录活性,增加脂肪组织的胰岛素受体表达,并改善胰岛素抵抗<sup>[31]</sup>。SRA也通过抑制c-Jun氨基末端激酶和p38丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化,增加胰岛素受体基因的转录和表达,导致胰岛素

信号转导增加<sup>[32]</sup>。Liu等<sup>[33]</sup>研究发现,SRA基因敲除小鼠呈现出对高脂饮食诱导肥胖的耐受现象,其脂肪组织的胰岛素敏感性显著改善,糖耐量水平提高,证实了SRA对脂肪组织糖代谢的影响。

**2.3.3 骨骼肌组织** lncRNA H19是由一个保守的母系等位基因转录而来的非编码RNA,在人和小鼠的骨骼肌中高度表达。研究表明,糖尿病受试者和胰岛素抵抗小鼠的肌肉组织中,lncRNA H19表达显著降低<sup>[34]</sup>。Gao等<sup>[35]</sup>采用荧光标记技术监测细胞中的葡萄糖转运,发现H19表达下调可抑制胰岛素刺激的骨骼肌葡萄糖摄取。在生理条件下,lncRNA H19通过结合miRNA let-7(lethal-7)抑制其表达,从而激活磷脂酰肌醇3激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-胰岛素信号转导通路,改善骨骼肌组织的胰岛素抵抗<sup>[36]</sup>。因此,可以推测lncRNA H19在肌肉组织的胰岛素抵抗中发挥重要的调控作用。

综上所述,lncRNA作为调节体内糖代谢稳态的关键因素,在很多组织中起重要作用,包括胰腺、肝脏、脂肪和骨骼肌,可以多种方式参与疾病的发生,包括上调或抑制基因表达、甲基化、与miRNA形成分子海绵。一种lncRNA可能通过多种通路,也可以多种lncRNA共同调节糖稳态。虽然目前对lncRNA的认识不够深入,但却为治疗糖尿病、改善糖代谢提供了机会。检测组织或体液中特定lncRNA的表达水平,可能成为新的预测糖尿病发病风险的手段。

## 参 考 文 献

- [1] Giroud M, Scheideler M. Long non-coding RNAs in metabolic organs and energy homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): pii: E2578. DOI: 10.3390/ijms18122578.
- [2] Qi M, Zhou Q, Zeng W, et al. Analysis of long non-coding RNA expression of lymphatic endothelial cells in response to type 2 diabetes[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(2): 466-474. DOI: 10.1159/000456599.
- [3] Meng YB, He X, Huang YF, et al. Long noncoding RNA CRNDE promotes multiple myeloma cell growth by suppressing miR-451[J]. Oncol Res, 2017, 25(7): 1207-1214. DOI: 10.3727/096504017X14886679715637.
- [4] Liu X, Hou L, Huang W, et al. The mechanism of long non-coding RNA MEG3 for neurons apoptosis caused by hypoxia: mediated by miR-181b-12/15-LOX signaling pathway[J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10: 201. DOI: 10.3389/fncel.2016.00201.
- [5] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 145-166. DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
- [6] Xin J, Li J, Feng Y, et al. Downregulation of long noncoding RNA HOTAIRMI promotes monocyte/dendritic cell differentiation through competitively binding to endogenous miR-3960[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 1307-1315. DOI: 10.2147/OTT.S124201.
- [7] Guay C, Jacovetti C, Nesca V, et al. Emerging roles of non-coding RNAs in pancreatic β-cell function and dysfunction[J].

- Diabetes Obes Metab, 2012, ( Suppl 3 ): 12-21. DOI: 10. 1111/j. 1463-1326. 2012. 01654. x.
- [ 8 ] Chan M. China's burgeoning epidemic of diabetes-associated mortality[ J ]. JAMA, 2017, 317( 3 ): 264-266. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 19736.
- [ 9 ] Zhang Y, Zeng SX, Hao Q, et al. Monitoring p53 by MDM2 and MDMX is required for endocrine pancreas development and function in a spatio-temporal manner[ J ]. Dev Biol, 2017, 423( 1 ): 34-45. DOI: 10. 1016/j. ydbio. 2017. 01. 014.
- [ 10 ] Morín I, Akerman I, van de Bunt M, et al. Human  $\beta$  cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes[ J ]. Cell Metab, 2012, 16( 4 ): 435-448. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2012. 08. 010.
- [ 11 ] Arnes L, Akerman I, Balderes DA, et al.  $\beta$ linc1 encodes a long noncoding RNA that regulates islet  $\beta$ -cell formation and function[ J ]. Genes Dev, 2016, 30( 5 ): 502-507. DOI: 10. 1101/gad. 273821. 115.
- [ 12 ] Travers ME, Mackay DJ, Dekker Nitert M, et al. Insights into the molecular mechanism for type 2 diabetes susceptibility at the KCNQ1 locus from temporal changes in imprinting status in human islets[ J ]. Diabetes, 2013, 62( 3 ): 987-992. DOI: 10. 2337/db12-0819.
- [ 13 ] Akerman I, Tu Z, Beucher A, et al. Human pancreatic  $\beta$  cell lncRNAs control cell-specific regulatory networks[ J ]. Cell Metab, 2017, 25( 2 ): 400-411. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2016. 11. 016.
- [ 14 ] Yin DD, Zhang EB, You LH, et al. Downregulation of lncRNA TUG1 affects apoptosis and insulin secretion in mouse pancreatic  $\beta$  cells[ J ]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35( 5 ): 1892-1904. DOI: 10. 1159/000373999.
- [ 15 ] Ravassard P, Hazhouz Y, Pechberty S, et al. A genetically engineered human pancreatic  $\beta$  cell line exhibiting glucose-inducible insulin secretion[ J ]. J Clin Invest, 2011, 121( 9 ): 3589-3597. DOI: 10. 1172/JCI58447.
- [ 16 ] Nogueira TC, Paula FM, Villate O, et al. GLIS3, a susceptibility gene for type 1 and type 2 diabetes, modulates pancreatic beta cell apoptosis via regulation of a splice variant of the BH3-only protein Bim[ J ]. PLoS Genet, 2013, 9( 5 ): e1003532. DOI: 10. 1371/journal. pgen. 1003532.
- [ 17 ] Hoffmann A, Spengler D. Role of ZAC1 in transient neonatal diabetes mellitus and glucose metabolism[ J ]. World J Biol Chem, 2015, 6( 3 ): 95-109. DOI: 10. 4331/wjbc. v6. i3. 95.
- [ 18 ] Du X, Rousseau M, Ounissi-Benkhalha H, et al. Differential expression pattern of ZAC in developing mouse and human pancreas[ J ]. J Mol Histol, 2011, 42( 2 ): 129-136. DOI: 10. 1007/s10735-011-9315-9.
- [ 19 ] Bak M, Boonen SE, Dahl C, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of transient neonatal diabetes type 1 patients with mutations in ZFP57[ J ]. BMC Med Genet, 2016, 17: 29. DOI: 10. 1186/s12881-016-0292-4.
- [ 20 ] Li P, Ruan X, Yang L, et al. A liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice[ J ]. Cell Metab, 2015, 21( 3 ): 455-467. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2015. 02. 004.
- [ 21 ] Kong H, Wu Y, Zhu M, et al. Long non-coding RNAs: novel prognostic biomarkers for liver metastases in patients with early stage colorectal cancer[ J ]. Oncotarget, 2016, 7( 31 ): 50428-50436. DOI: 10. 18632/oncotarget. 10416.
- [ 22 ] You L, Wang N, Yin D, et al. Downregulation of long noncoding RNA Meg3 affects insulin synthesis and secretion in mouse pancreatic beta cells[ J ]. J Cell Physiol, 2016, 231( 4 ): 852-862. DOI: 10. 1002/jcp. 25175.
- [ 23 ] Wu Z, Jiao P, Huang X, et al. MAPK phosphatase-3 promotes hepatic gluconeogenesis through dephosphorylation of forkhead box O1 in mice[ J ]. J Clin Invest, 2010, 120( 11 ): 3901-3911. DOI: 10. 1172/JCI43250.
- [ 24 ] Tong X, Zhang D, Charney N, et al. DDB1-mediated CRY1 degradation promotes FOXO1-driven gluconeogenesis in liver[ J ]. Diabetes, 2017, 66( 10 ): 2571-2582. DOI: 10. 2337/db16-1600.
- [ 25 ] You L, Wang N, Yin D, et al. Downregulation of long noncoding RNA meg3 affects insulin synthesis and secretion in mouse pancreatic beta cells[ J ]. J Cell Physiol, 2016, 231( 4 ): 852-862. DOI: 10. 1002/jcp. 25175.
- [ 26 ] Ruan X, Li P, Cangelosi A, et al. A long non-coding RNA, lncLGR, regulates hepatic glucokinase expression and glycogen storage during fasting[ J ]. Cell Rep, 2016, 14( 8 ): 1867-1875. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2016. 01. 062.
- [ 27 ] Akinrotimi O, Riessen R, VanDuyne P, et al. Small heterodimer partner deletion prevents hepatic steatosis and when combined with farnesoid X receptor loss protects against type 2 diabetes in mice[ J ]. Hepatology, 2017, 66( 6 ): 1854-1865. DOI: 10. 1002/hep. 29305.
- [ 28 ] 张凡, 崔县伟, 袁雪雯, 等. 长链非编码 RNA-Co7 Rik 的表达特征及其对糖异生的影响[ J ]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32( 11 ): 934-939. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2016. 11. 009.
- [ 29 ] Chen Z. Progress and prospects of long noncoding RNAs in lipid homeostasis[ J ]. Mol Metab, 2015, 5( 3 ): 164-170. DOI: 10. 1016/j. molmet. 2015. 12. 003.
- [ 30 ] Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, et al. A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex[ J ]. Cell, 1999, 97( 1 ): 17-27.
- [ 31 ] Shiomi Y, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\alpha$  agonist and PPAR $\gamma$  antagonist, Z-551, ameliorates high-fat diet-induced obesity and metabolic disorders in mice[ J ]. J Biol Chem, 2015, 290( 23 ): 14567-14581. DOI: 10. 1074/jbc. M114. 622191.
- [ 32 ] 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. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0095416.
- [ 33 ] 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. DOI: 10. 1074/jbc. M114. 564658.
- [ 34 ] Petry CJ, Evans ML, Wingate DL, et al. Raised late pregnancy glucose concentrations in mice carrying pups with targeted disruption of H19delta13[ J ]. Diabetes, 2010, 59( 1 ): 282-286. DOI: 10. 2337/db09-0757.
- [ 35 ] Gao Y, Wu F, Zhou J, et al. The H19/let-7 double-negative feedback loop contributes to glucose metabolism in muscle cells[ J ]. Nucleic Acids Res, 2014, 42( 22 ): 13799-13811. DOI: 10. 1093/nar/gku1160.
- [ 36 ] Kallen AN, Zhou XB, Xu J, et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs[ J ]. Mol Cell, 2013, 52( 1 ): 101-112. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2013. 08. 027.

( 收稿日期: 2017-09-30 )