



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.03.017

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201303318.pdf>

MicroRNA 在调控物质代谢方面的作用

李明, 谢慧清, 熊武, 徐丹, 曹科, 刘睿, 周建大, 罗成群

(中南大学湘雅三医院整形外科, 长沙 410013)

[摘要] MicroRNA 通过干预靶基因表达水平构建了复杂的调控网络, 调控生命活动的进行。目前已发现 microRNA 广泛参与葡萄糖、脂类、氨基酸的代谢及生物氧化过程, 在一些重要位点上发挥调控作用。在人体摄取和利用葡萄糖过程中, microRNA 参与调控胰岛素分泌、胰岛素敏感性、细胞对葡萄糖摄取、细胞内糖酵解途径等, 并可影响线粒体功能及有氧氧化。在脂类代谢中, microRNA 作用于脂类合成、分解及转运相关的靶基因, 调控体内脂类代谢。此外, microRNA 还与谷氨酰胺异化代谢有关。

[关键词] 微小 RNA; 代谢; 胰岛素; 糖酵解; 线粒体; 脂肪; 氨基酸

MicroRNA and metabolism regulation

LI Ming, XIE Huiqing, XIONG Wu, XU Dan, CAO Ke, LIU Rui, ZHOU Jianda, LUO Chengqun

(Department of Plastics Surgery, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT

MicroRNAs have been identified as a new class of regulatory molecules that affect many biological functions by interfering the target gene expressions. Latest studies demonstrate that microRNAs can influence many pivotal bio-processes and deeply involve in the metabolism of glucose, lipid and amino acid and biological oxidation. For glucose metabolism, microRNAs are related to insulin secretion, insulin sensitivity, glucose uptake, glycolysis, oxidation and mitochondrial function. For lipid metabolism, microRNAs can regulate the target genes related to lipid biosynthesis, catabolism and transportation. MicroRNAs can influence glutamine catabolism.

KEY WORDS

microRNA; metabolism; insulin; glycolysis; mitochondrion; lipid; amino acid

收稿日期 (Date of reception): 2012-03-12

作者简介 (Biography): 李明, 硕士, 医师, 主要从事 microRNA 功能研究。

通信作者 (Corresponding author): 周建大, Email: zhoujianda@hotmail.com

基金项目 (Foundation items): 国家自然科学基金 (81272192, 81071645); 湖南省自然科学基金 (10JJ3030); 湖南省卫生厅科研基金 (B2010031)。

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81272192, 81071645), Hunan Natural Science Foundation (10JJ3030) and Research Foundation of Health Department of Hunan Province, P. R. China (B2010031).

生物体内物质代谢过程中, 从细胞内物质利用方式到内分泌腺的功能, 人们不断发现 microRNA 发挥了重要作用, 其表达异常或失调则可导致相关病变。有报道称哺乳动物体内约 50% 的编码基因受 microRNA 调控^[1], 而这些调控机制的阐述将对代谢疾病、肿瘤的治疗具有重要意义。

基因表达的调控可发生在转录水平和转录后水平, 前者包括转录因子与 DNA 的结合活性, 后者包括改变 RNA 稳定性或定位、蛋白质翻译或蛋白质半衰期。microRNA 是一类长度约 22 个核苷酸的小分子 RNA, 通过结合 mRNA 的 3'-UTR 区顺式作用元件来抑制蛋白质的翻译, 在转录后水平调控基因表达。MicroRNA 对正常组织器官发育及生理功能起重要调控作用, 换言之, microRNA 表达异常则对某些病理改变, 如糖尿病、肿瘤、心血管疾病及炎症等的发生发展发挥重大影响。这种新的调控系统为人们认识疾病和寻求治疗方法提供了新的思路。

1 MicroRNA 与葡萄糖代谢

1.1 MicroRNA 与胰岛素分泌

动物体内某些 microRNA 表现组织特异性或发育特定阶段特异性的表达, 提示它们可能在很多生命进程中起特定作用。胰岛 β 细胞分泌胰岛素这一生命过程受到众多信号分子的精密调控, microRNA 在其中所起的作用备受关注。为了筛选在胰岛素分泌过程中具有调控作用的 microRNA 种类, Hennessy 等^[2] 通过 TaqMan microRNA 芯片检测葡萄糖反应缺陷型 MIN6 胰岛细胞与反应型细胞间 microRNA 差异表达谱, 发现 10 对 microRNA 基因在两种细胞中存在差异表达, 研究人员采用基因敲除方法降低 miR200a, miR-130a 及 miR-410 在胰岛细胞中表达, 发现胰岛细胞在一定葡萄糖浓度刺激下分泌胰岛素减少, 而过表达 miR-410 则可增强胰岛素分泌水平。

Poy 等^[3] 发现 miR-375 在胰岛内分泌细胞中高表达, 并可抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌, 抑制内源性 miR-375 则可促进胰岛素分泌。MiR-375 对胰岛素分泌的调控作用与葡萄糖水平或细胞内 Ca^{2+} 信号通路的作用无关, 但与胰岛素的胞吐作用相关。通过生物信息学预测及实验证实, Myotrophin(Mtpn) 为 miR-375 的靶基因, 通过 RNA 干扰沉默 Mtpn 表达, 可模拟 miR-375 抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌和胞吐分泌的作用, 提示 miR-375 可能调控胰岛素分泌, 并认为其可能作为药物治疗糖尿病的靶点。

Sirt1 是一种 NAD 依赖性蛋白乙酰基转移酶,

其活性依赖于 NAD^+ 水平。它调节细胞代谢使之与胞外环境的变化相适应, 一般认为其与应激、炎症、衰老有关。在小鼠胚胎干细胞中, Sirt1 蛋白水平显著高于分化组织。在小鼠胚胎干细胞分化过程中, microRNA 在转录后水平抑制 Sirt1 表达, 并在分化组织中维持 Sirt1 的低水平表达。其中, miR-18a/b, miR-9, miR-204, miR-199b 及 miR-135a 抑制 Sirt1 表达的作用较为明显。抑制 miR-9 后可阻止 Sirt1 水平在干细胞分化过程中下降^[4]。新近发现 Sirt1 参与胰岛素分泌的调控。Ramachandran 等^[5] 提出 miR-9 可靶向调控胰岛素分泌细胞的 Sirt1 表达。在葡萄糖依赖性胰岛素分泌过程中, 升高 miR-9 表达水平则导致 Sirt1 在胰岛 β 细胞中的水平降低。该结果提示胰岛 β 细胞中 NAD 依赖蛋白乙酰基转移酶和 microRNA 之间存在交叉作用, 而 miR-9 和 Sirt1 的调控关系可能与糖尿病发病相关。

此外, 核受体 FXR/SHP 介导的信号通路可调控 miR-34a 的表达, miR-34a 同样可靶向 Sirt1 在转录后水平抑制其表达, FXR/miR-34a/Sirt1 构成正反馈通路, 在代谢性疾病中表现为该通路的调控失常^[6]。

1.2 MicroRNA 调控胰岛素作用敏感性

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病机制的要素之一, 其实质为细胞对一定量的胰岛素作用的敏感性降低。MicroRNA 与胰岛素抵抗也有某些联系, 在肥胖小鼠体内 miR-103/107 高表达, 沉默 miR-103/107 则可促进血糖水平稳定及提高胰岛素敏感性。深入研究发现胰岛素受体的关键调控元件 Caveolin-1 是 miR-103/107 的直接靶基因。脂肪细胞中 miR-103/107 表达沉默可诱导 Caveolin-1 表达, 使胰岛素受体稳定表达, 激活胰岛素信号通路, 减小脂肪细胞体积, 促进胰岛素刺激的葡萄糖摄取 (insulin-stimulated glucose uptake)^[7]。此外, 还发现在先天型和饮食型两种肥胖小鼠的肝脏中, miR-143/145 表达上调。MiR-143 的上调可破坏胰岛素刺激的 AKT 激活及葡萄糖代谢稳态, 而 miR-143/145 基因敲除可防止肥胖相关胰岛素抵抗的发生。运用定量质谱法分析发现, miR-143 过表达小鼠的肝脏蛋白表达谱中氧化固醇结合蛋白相关蛋白 8 (oxysterol-binding-protein-related protein 8, ORP8) 的表达下调, 在体外培养的肝细胞中 ORP8 的表达下调可抑制胰岛素刺激的 AKT 激活。因此, microRNA 在转录后水平调控异常, 使 ORP8 的表达下调, 可能与肥胖诱导胰岛素抵抗有关。干预 miR-103/107 /caveolin-1 或 miR-143/ORP8 通路将可能为肥胖相关糖尿病的治疗提供新的靶点^[8]。

1.3 MicroRNA 与葡萄糖摄取

葡萄糖进入细胞依赖于葡萄糖转运体 (glucose transporter, GLUT)。心衰患者心肌细胞内 GLUT4 水平降低, Horie 等^[9]发现外源性提高 miR-133 表达水平可降低 GLUT4 在心肌细胞的表达, 减少心肌细胞在胰岛素介导下的葡萄糖摄取。生物信息学预测提示 KLF15 为 miR-133 的靶基因。实验证实, 过表达的 miR-133 可降低 KLF15 的蛋白水平, 并导致 KLF15 下游的 GLUT4 的表达水平降低, 反之转染 miR-133 互补片段抑制其功能后, 则发现 KLF15 及 GLUT4 表达上调。在大鼠模型中同样发现 KLF15 和 GLUT4 在左心室肥厚和充血性心功能衰竭心肌细胞内表达水平降低。提示 miR-133 通过靶向 KLF-15 调控 GLUT4, 参与心肌细胞的代谢调控。

而通过收集左心功能不全患者左心室活检组织, 进行 microRNA 表达谱芯片扫描发现 miR-223 在胰岛素抵抗患者心肌中表达上调。在新生大鼠心肌细胞中, miR-223 过表达可诱导心肌 GLUT4 蛋白表达, 并导致葡萄糖摄取增加, 通过 RNA 干扰沉默 GLUT4 可拮抗 miR-223 的这一作用。提示 miR-223 对 GLUT4 有调控作用^[10]。

1.4 MicroRNA 与细胞内葡萄糖代谢

1.4.1 对糖酵解途径的影响

细胞外的葡萄糖通过 GLUT 介导进入细胞内, 通过糖酵解途径、三羧酸循环和生物氧化生成 ATP 供能, 这是体内葡萄糖有氧代谢的一般过程, microRNA 对细胞内葡萄糖代谢的调控可显著影响细胞增殖、凋亡等表型。

肿瘤细胞糖代谢不同于正常细胞。在有氧条件下, 肿瘤细胞仍主要通过糖酵解进行葡萄糖代谢, 这种现象称为有氧糖酵解, 也称 Warburg 效应。随着对 microRNA 研究的深入, 肿瘤细胞 Warburg 效应的发生机制与 microRNA 之间的联系也正被逐步阐明。在神经胶质瘤细胞中过表达 miR-326 可诱导凋亡并降低细胞代谢活性, 通过生物信息学预测发现丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 为 miR-326 靶点之一。PKM2 在糖酵解过程中催化丙酮酸生成, 是糖酵解途径中的重要调控节点。新近研究^[11]表明: PKM2 在很多肿瘤组织中表达升高, 并被认为是介导 Warburg 效应发生的重要分子。通过 RNA 干扰技术沉默神经胶质瘤细胞 PKM2 表达, 发现细胞生长速率、细胞侵袭性、代谢活性及 ATP 和谷胱甘肽水平均降低, 而 AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 活性增强, 但在人星形胶质细胞中却无此表现, 通过 Western 印迹技术发现人

胶质母细胞瘤中 PKM2 高表达, PKM2 与 miR-326 表达水平呈负相关, 提示 PKM2 的表达可能受 miR-326 的调控^[12]。

除 miR-326 外, miR-378(*) 也被报道具有调控糖酵解的作用。miR-378(*) 基因位于 PPARGC1b 内, PPARGC1b 为 PGC-1 β 的编码基因, PGC-1 β 则是参与细胞氧化代谢的转录调控因子。Eichner 等^[13]发现: miR-378(*) 的表达受 ERBB2 的调控, 并引起乳腺癌细胞代谢改变。miR-378(*) 通过抑制 PGC-1 β 的两个协同作用分子——ERR γ 和 GABPA, 造成三羧酸循环内相关基因表达下调, 使氧消耗减少、乳酸产量增加及细胞增殖增加。原位杂交实验^[13]表明: miR-378(*) 表达与人乳腺癌细胞的恶性进展相关。提示 miR-378(*) 可能通过调控生物能量代谢通路, 参与乳腺癌细胞的 Warburg 效应。

1.4.2 对细胞线粒体功能的影响

线粒体是细胞能量代谢的重要场所, microRNA 与线粒体功能的关系也是代谢研究中必然涉及的重点。Burchard 等通过筛选 96 对肝细胞癌及癌旁组织中 microRNA 差异表达谱, 发现 miR-122 在肝细胞癌中低表达, 体外实验中抑制 miR-122 后可导致细胞线粒体代谢功能障碍, 提示 miR-122 可能参与线粒体代谢功能调控, 其表达降低可能导致肝功能的损害, 可能与肝细胞癌的发病和预后相关^[14]。

近年来 microRNA 对线粒体功能影响的研究渐趋深入, Chen 等^[15]发现: miR-210 抑制线粒体功能, 并诱导糖酵解代谢增强。miR-210 靶向线粒体铁硫簇支架蛋白 (mitochondrial iron sulfur cluster scaffold protein, ISCU)。ISCU 是三羧酸循环、电子传递和铁代谢关键酶辅助因子。缺氧环境下, ISCU 水平降低是诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成的主要原因。ISCU 抑制可导致线粒体复合体 I 和顺乌头酸酶的活性下降, 使细胞在常氧条件下的糖酵解及细胞生存能力增强。肿瘤低表达 ISCU 提示预后不良。肿瘤细胞表型的这些改变提示 miR-210 通过铁硫簇调控线粒体功能和自由基产生, 介导新的缺氧适应机制^[16]。

Puisségur 等^[17]实验证实 miR-210 还可通过靶向电子传递链 (electron transport chain, ETC) 关键元件, 调控线粒体功能, 继而影响细胞代谢、凋亡。miR-210 在晚期非小细胞肺癌中呈高表达, 在肺癌细胞 A549 中, 高表达 miR-210 导致细胞增殖改变, 并与半胱天冬酶 (caspase)3/7 活性相关。MiR-210 可诱导线粒体跨膜电位降低和线粒体表型异常。高表达 miR-210 的细胞中电子传递链复合体 I 和复合体 II 的部分亚基转录活性增强, 其中琥珀酸脱氢酶 D 亚基 (SDHD) 为 miR-210 作用靶点之

一, SDHD 基因敲除可模拟 miR-210 介导的线粒体功能异常。此外, miR-210 靶向 SDHD 可激活缺氧诱导因子-1(HIF-1), 与先前报道的 SDH 抑制可激活 HIF-1 一致, 因此可以认为, miR-210 在细胞线粒体功能调控网络中是一个重要的节点。

在缺氧条件下, HIF-1 α 与 miR-210 的表达水平共同升高, 对肿瘤在缺氧微环境下生存具有重要意义, 并提示预后不良。miR-210 对线粒体功能的调控表明 microRNA 在细胞微环境应激、氧化磷酸化、ROS 产生及铁的平衡稳态等环节之中起一定作用, 并可能参与肿瘤细胞 Warburg 效应的产生。

2 MicroRNA 在脂肪代谢中的作用

细胞内脂类代谢也受到一系列 microRNA 的调控, 如 miR-33 通过下调 ABC 转运体 ABCA1 和 ABCG1 的表达水平, 调控胆固醇代谢及高密度脂蛋白(HDL)的生物合成^[18]。MiR-33 还抑制某些参与脂肪酸 β 氧化的蛋白, 如 CPT1a, CROT 及 HADHB 等的表达, 从而降低脂肪酸分解代谢效率^[19], miR-122, miR-370, miR-335, miR-378/378*, miR-27 及 miR-125a-5p 也参与调控胆固醇代谢平衡、脂肪酸代谢及脂类合成等过程。

MiR-122 在人体内表达具有组织特异性, 于肝脏内高水平表达, 提示其可能参与调控肝脏的某些代谢调控。抑制 miR-122 后, 某些参与肝脏内代谢的编码基因表达可出现下调或上调变化, 其中包括一些参与脂肪酸合成和氧化的基因如 FAS, ACC1, ACC2 等。沉默高脂肪饮食小鼠体内 miR-122 表达可减少肝脂肪变性发生, 提示 miR-122 有降低胆固醇合成及刺激脂肪酸氧化的作用^[20]。

MiR-370 也具有和 miR-122 类似的调节脂类代谢的作用^[21]。MiR-370 靶向结合并抑制肉碱棕榈酰转移酶(Cpt1a)。Cpt1a 为线粒体酶, 可通过使长链脂肪酸结合肉碱引导其跨膜转运, 从而促进脂肪酸氧化; 上调 miR-370 则抑制脂肪酸氧化。

MiR-378 基因位于 PGC1 α 基因序列内, 过表达的 miR-378/378* 可促进三磷酸甘油的累积。过表达脂肪细胞内 miR-378/378* 可使脂肪酸代谢基因如脂肪酸结合蛋白 4(FABP4), FAS, 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶(stearoyl-coenzyme A desaturase, SCD-1) 表达水平升高。此外, miR-143, miR-27, miR-335 也具有调节脂类代谢的作用^[22]。

MiR-33 是目前研究较为深入、调控机制了解较为透彻的脂类代谢调控相关的 microRNA。MiR-33 定位于人 SREBP-2 基因第 16 内含子序列中,

后者是调控胆固醇摄取和合成的关键分子开关。通过改变巨噬细胞培养环境中胆固醇水平, 进行 microRNA 芯片扫描发现 miR-33a 在胆固醇缺乏环境下反应性的高表达。在正常及高胆固醇血症的小鼠中, 饮食中胆固醇水平可影响肝细胞和外周血巨噬细胞的 miR-33 表达水平。miR-33a 与 SREBP-2 蛋白在肝细胞和巨噬细胞中共同转录, 解释了在胆固醇缺失的环境中 miR-33a 与 SREBP-2 蛋白表达水平高度相关。生物信息学方法预测, miR-33a 靶基因为 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1), ABCA1 也称胆固醇流出调节蛋白, 介导细胞内胆固醇及磷脂转运至细胞外, 机体内 ABCA1 表达升高使大量胆固醇向胞外转运并结合载脂蛋白 A1(apoA1), 诱导 HDL 的水平升高。ABCA1 的 3'-UTR 区含有 miR-33a/b 的高度保守互补序列, 从而在多种细胞中 miR-33 可显著抑制 ABCA1 的 mRNA 和蛋白水平^[23-24]。Horie 等^[18]证实, 基因沉默 miR-33 导致小鼠肝细胞 ABCA1 表达升高, 血清 HDL 水平可升高 25%。

3 MicroRNA 与氨基酸代谢

目前一些有关 microRNA 与体内谷氨酸代谢的研究^[25-26]表明: 在生命活动旺盛的细胞中谷氨酰胺代谢活跃, 其在线粒体内被分解代谢最终生成 ATP 和乳酸, 是重要的能量来源, 并为生物合成提供氮源和碳源。c-Myc 由 MYC 癌基因编码产生, 作为癌基因转录因子调控人类上千个基因的表达。c-Myc 可通过刺激葡萄糖和谷氨酸代谢引导细胞进入 S 期, 还与 E2F1 协同调控线粒体生物合成, 对细胞物质能量代谢进行精细调节。c-Myc 还具有调控 microRNA 表达的作用。c-Myc 在转录水平抑制 miR-23a/b 表达, 在人淋巴瘤细胞 P-493B 和前列腺癌细胞 PC3 中, c-Myc 抑制 miR-23a/b 表达, 使线粒体谷氨酰胺酶表达显著升高, 导致谷氨酰胺异化代谢增强。谷氨酰胺酶将谷氨酰胺转化为 L-谷氨酸, 后者在线粒体内氧化脱氢生成 α -酮戊二酸进入三羧酸循环产生 ATP, 或直接作为底物用于合成谷胱甘肽。这表明在 c-Myc 调控通路、细胞能量及氨基酸代谢及细胞增殖过程中, microRNA 均起一定的作用^[26]。

MicroRNA 发现至今, 其对基因表达的调控作用正在一步步深入揭示。在体内物质代谢过程中, microRNA 发挥着广泛调控作用, 在进行深入机制研究的基础上, 利用 microRNA 调控的特点, 针对某些重要作用位点进行下游基因表达干预, 在糖尿病、代谢类疾病及肿瘤治疗方面将具有重要价值。

参考文献

1. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
2. Hennessy E, Clynes M, Jeppesen PB, et al. Identification of microRNAs with a role in glucose stimulated insulin secretion by expression profiling of MIN6 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(2): 457-462.
3. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion[J]. *Nature*, 2004, 432(7014): 226-230.
4. Saunders LR, Sharma AD, Tawney J, et al. miRNAs regulate SIRT1 expression during mouse embryonic stem cell differentiation and in adult mouse tissues[J]. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2(7): 415-431.
5. Ramachandran D, Roy U, Garg S, et al. Sirt1 and mir-9 expression is regulated during glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β -islets[J]. *FEBS J*, 2011, 278(7): 1167-1174.
6. Lee J, Kemper JK. Controlling SIRT1 expression by microRNAs in health and metabolic disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2(8): 527-534.
7. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2011, 474(7353): 649-653.
8. Jordan SD, Krüger M, Willmes DM, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 434-446.
9. Horie T, Ono K, Nishi H, et al. MicroRNA-133 regulates the expression of GLUT4 by targeting KLF15 and is involved in metabolic control in cardiac myocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(2): 315-320.
10. Lu H, Buchan RJ, Cook SA. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(3): 410-420.
11. Dang CV. PKM2 tyrosine phosphorylation and glutamine metabolism signal a different view of the Warburg effect[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(97): pe75.
12. Kefas B, Comeau L, Erdle N, et al. Pyruvate kinase M2 is a target of the tumor-suppressive microRNA-326 and regulates the survival of glioma cells[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(11): 1102-1112.
13. Eichner LJ, Perry MC, Dufour CR, et al. miR-378(*) mediates metabolic shift in breast cancer cells via the PGC-1 β /ERR γ transcriptional pathway[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(4): 352-361.
14. Burchard J, Zhang C, Liu AM, et al. microRNA-122 as a regulator of mitochondrial metabolic gene network in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Syst Biol*, 2010, 6: 402.
15. Chen Z, Li Y, Zhang H, et al. Hypoxia-regulated microRNA-210 modulates mitochondrial function and decreases ISCU and COX10 expression[J]. *Oncogene*, 2010, 29(30): 4362-4368.
16. Favaro E, Ramachandran A, McCormick R, et al. MicroRNA-210 regulates mitochondrial free radical response to hypoxia and krebs cycle in cancer cells by targeting iron sulfur cluster protein ISCU[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10345.1-11.
17. Puisségur MP, Mazure NM, Bertero T, et al. miR-210 is overexpressed in late stages of lung cancer and mediates mitochondrial alterations associated with modulation of HIF-1 activity[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(3): 465-478.
18. Horie T, Ono K, Horiguchi M, et al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(40): 17321-17326.
19. Dávalos A, Goedeke L, Smibert P, et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(22): 9232-9237.
20. Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(2): 87-98.
21. Iliopoulos D, Drosatos K, Hiyama Y, et al. MicroRNA-370 controls the expression of microRNA-122 and Cpt1alpha and affects lipid metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1513-1523.
22. Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, et al. MicroRNAs in lipid metabolism[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(2): 86-92.
23. Ozsait B, Komurcu-Bayrak E, Levula M, et al. Niemann-Pick type C fibroblasts have a distinct microRNA profile related to lipid metabolism and certain cellular components[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(3/4): 316-321.
24. Moore KJ, Rayner KJ, Suárez Y. microRNAs and cholesterol metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(12): 699-706.
25. Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 762-765.
26. Dang CV. MYC, microRNAs and glutamine addiction in cancers[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(20): 3243-3245.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 李明, 谢慧清, 熊武, 徐丹, 曹科, 刘睿, 周建大, 罗成群. MicroRNA 在调控物质代谢方面的作用 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(3): 318-322. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.03.017

Cite this article as: LI Ming, XIE Huiqing, XIONG Wu, XU Dan, CAO Ke, LIU Rui, ZHOU Jianda, LUO Chengqun. MicroRNA and metabolism regulation[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2013, 38(3): 318-322. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.03.017