

汪贝贝, 张文波, 蒋鹏程. 长链非编码 RNA 参与调控细胞程序性死亡的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 147-154.

Wang BB, Zhang WB, Jiang PC. Advances in research on lncRNAs involved in the regulation of programmed cell death [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 147-154.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 05. 022

长链非编码 RNA 参与调控细胞程序性死亡的研究进展

汪贝贝, 张文波*, 蒋鹏程*

(江苏大学附属人民医院普外科, 江苏 镇江 212002)

【摘要】 细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)是一种受基因调控的细胞死亡形式,在肿瘤等疾病的发生发展中有重要作用,根据其发生机制及形态特征可分为凋亡、坏死性凋亡、铁死亡、焦亡、自噬等。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是转录物大于 200 个核苷酸的非编码 RNA,通过直接或间接影响细胞内分子及蛋白的表达参与 PCD 的调控。本文就 lncRNA 参与调控 PCD 的相关文献进行总结,有望为 lncRNA 和 PCD 的进一步研究提供新的切入点,为相关临床疾病的诊疗及预防提供新的思路。

【关键词】 程序性死亡;长链非编码 RNA;肿瘤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 05-0147-08

Advances in research on lncRNAs involved in the regulation of programmed cell death

WANG Beibei, ZHANG Wenbo*, JIANG Pengcheng*

(Department of General Surgery, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang 212002, China)

【Abstract】 Programmed cell death (PCD) is a form of cell death regulated by genes. It plays an important role in the occurrence and development of tumors and other diseases. According to its occurrence, mechanism of action, and morphological characteristics, it can be divided into apoptosis, necroptosis, ferroptosis, pyroptosis and autophagy, among others. Long noncoding RNAs are noncoding RNAs of more than 200 nucleotides in length, which participate in the regulation of PCD by directly or indirectly affecting the expression of intracellular proteins and other molecules. This paper summarizes relevant literature on lncRNAs' involvement in the regulation of PCD, which is expected to provide different pathways for further research on lncRNAs and PCD, as well as new ideas for diagnosis, treatment, and prevention of related clinical diseases.

【Keywords】 programmed cell death; lncRNA; tumor

细胞死亡在机体的生长发育过程中不可或缺,为意外细胞死亡和调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD),在生理条件下, RCD 又被称为细胞程

【基金项目】 镇江市重点研发计划社会发展面上项目(SH2018057, SH2018072, SH2020024, SH2021035)。

【作者简介】 汪贝贝(1997—),男,在读硕士研究生,研究方向:消化道肿瘤。E-mail: wangbeibei0610@163.com

【通信作者】 张文波(1982—),男,副研究员,博士,硕士生导师,研究方向:消化道肿瘤。E-mail: wb.zan@hotmail.com

蒋鹏程(1969—),男,主任医师,博士,硕士生导师,研究方向:消化道肿瘤。E-mail: pc_jsu@yahoo.com

* 共同通信作者

序性死亡(programmed cell death, PCD), 根据发生机制及生化形态特征, PCD 包含凋亡(apoptosis)、坏死性凋亡(necroptosis)、铁死亡(ferroptosis)、焦亡(pyroptosis)、自噬(autophagy)等多种形式^[1]。而根据细胞是否发生破裂, 也可分为溶解性细胞死亡和非溶解性细胞死亡两类^[2]。不少研究表明 PCD 可显著调控炎症、肿瘤等疾病的发生发展, 而作为下游因子, PCD 在分子水平、蛋白水平、葡萄糖水平、线粒体功能等方面可受诸多因子调控, 其中长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 是关键的 upstream 调控分子之一^[3]。

长链非编码 RNA 是转录物长于 200 nt 的 RNA, 曾经被认为是“转录噪音”序列、RNA 聚合酶 II 的副产物。尽管无法翻译成蛋白质, 但 lncRNA 从作为基因表达的调节器, 到将遗传密码子翻译成蛋白质序列, 都扮演着功能分子的角色, 其在细胞核内参与遗传、转录的调控, 在细胞质中可充当 miRNA 的竞争性内源 RNA(ceRNA) 影响 mRNA 翻译, 并参与 mRNA 后续的稳定以及降解过程的调节^[4]。lncRNA 在细胞的增值、迁移等多种生物学过程中发挥重要作用, 同时 PCD 作为研究的热点问题, 近年来有较多 lncRNA 参与其调控的研究报道, 但目前尚缺乏归纳总结, 本文就相应问题的最新研究展开综述, 以期对细胞程序性死亡的调控和 lncRNA 的功能研究提供新的思路。

1 lncRNA 与凋亡

凋亡是在一系列酶的参与下、受基因调控的主动且有序的过程, 具有不同于坏死的形态学变化的一类 PCD, 细胞凋亡及其失调是许多疾病的病理生理过程的基础, 包括细胞内稳态、组织重塑和肿瘤发生^[5]。凋亡主要包含线粒体途径和死亡受体途径两类经典途径。

线粒体途径中, 在细胞应激或发育信号作用下, Bcl-2 家族蛋白的表达或功能受到相应调节, 3 种促进凋亡的 Bcl-2 效应蛋白——Bax、Bak 和 Bok 可直接引起线粒体外膜通透性(MOMP) 增加, 从而将线粒体膜间隙蛋白释放到细胞质中, 启动凋亡; 而抑制凋亡的 Bcl-2 蛋白包括 Bcl-2、Bcl-xl、Mcl-1 和 BFL/A1 等, 及单个 BH 区的 BH3 蛋白 Bid、Bim、Bad 和 Noxa 等则产生相反的效应^[6]。细胞中 Bcl-2 蛋白的特异性和动态相互作用决定了 MOMP 的发生与否。而在死亡受体途径中, 肿瘤坏死因子受体

(TNFR) 与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、Fas 配体(Fas L) 等配体结合后, 由细胞凋亡抑制因子(cellular inhibitor of apoptosis protein, cIAP) 1 和肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF) 2 对受体相互作用蛋白激酶(receptor interacting serine/threonine protein kinase, RIPK) 1 进行了泛素化标记, 再经去泛素化酶(cylindromatosis, CYLD) 作用, 形成肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白(TNFR-associated death domain, TRADD)/凋亡促进蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD)/半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(caspase) 8/RIPK1/RIPK3 和 TRADD/FADD/caspase-8 两种复合体, 当前者中 caspase-8 激活时, 使得 caspase-3/7 成熟, 或水解 Bid, 促进细胞凋亡, 而后者可通过 FADD 直接使得 caspase-8 成熟, 导致凋亡^[7]。

lncRNA 可以通过影响凋亡相关蛋白的表达, 参与线粒体途径的调控。有研究用高糖处理 lncRNA CA7-4 和 si-CA7-4 转染后的血管内皮细胞, 发现 CA7-4 升高了 Bax 和裂解的多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(poly ADP-ribose polymerase-1, PARP1) 的水平, 促进血管内皮细胞的凋亡^[8]。此外, Li 等^[9] 研究发现 miR-296-5p 直接结合 Bax mRNA 的 3' 非翻译区, 在 mRNA 和蛋白质水平上抑制 Bax 表达, 而 lncRNA KCNQ1OT1 作为一种有效的细胞凋亡促进因子, 通过使 miR-296-5p 海绵化, 上调 Bax, 促进了神经母细胞瘤细胞凋亡。

lncRNA 亦可通过死亡受体途径调节凋亡的发生发展。He 等^[10] 发现 lncRNA GAS5 的过表达显著上调 caspase-3 蛋白表达水平、促进平滑肌细胞凋亡且抑制其增殖, 减少了平滑肌细胞的数量, 从而参与调控腹主动脉瘤的形成。

lncRNA 还可以通过各种其它机制调节细胞凋亡, 如 Jiang 等^[11] 发现高水平的 lncRNA RP11-468E2.5 表达可通过抑制 JAK/STAT 信号通路来负调节信号转导和 STAT5/6 的表达, 从而抑制了大肠癌细胞的增殖并促进其凋亡。

2 lncRNA 与坏死性凋亡

坏死性凋亡是由 RIPK1、RIPK3 和人混合系列蛋白激酶样结构域(mixed lineage kinase domain like protein, MLKL) 介导的一种受调控的坏死细胞死亡形式, 在凋亡缺乏的条件下可被激活^[12]。

在 TNFR1 参与的信号通路的研究中, TNF α 与 TNFR1 的结合会触发如 NF- κ B 通路、细胞凋亡和坏死性凋亡的激活, 亦会招募 TRADD、TRAF2/5、RIPK1、cIAP1 组成复合体 I。cIAP1 对 RIPK1 的多聚泛素化所募集的复合物 TAK1 (TAK1、TAB1 和 TAB2), 可解离激活转录因子 NF- κ B^[13], 而 CYLD 对 RIPK1 去泛素化作用或抗坏死蛋白 (A20) 泛素编辑复合物抑制 NF- κ B 活化, 并形成 Necrosome 复合体, 包含 caspase-8、TRADD、RIPK1、RIPK3 和 FADD^[14]。caspase-8 的活性对于确定细胞的命运至关重要, 当缺失或被抑制时, RIPK1 和 RIPK3 会互相激活磷酸化, 进一步活化 Necrosome 复合体, 激活下游的 MLKL 蛋白, 致使膜通透性增强, 损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 渗出; 此外还会造成线粒体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 累积, 线粒体分裂, 细胞发生坏死性凋亡^[15-16]。而当 caspase-8 激活的情况下, caspase-8 会抑制 RIPK1 和 RIPK3 的磷酸化, Necrosome 复合体失活, 导致细胞凋亡。

有研究表明, 在敲低 lncRNA TRINGS 或缺乏葡萄糖所诱导的死亡细胞内 ATP 水平显著降低, 高迁移率族蛋白 B1 和乳酸脱氢酶的释放显著增加, 表明 TRINGS 低表达导致缺糖下的坏死性细胞死亡, 且在形态学观察中, 发现了细胞质膜破坏的坏死性凋亡表型的细胞, 证明了这一结果^[17-18]。在缺乏葡萄糖时, p53 激活 lncRNA TRINGS, 上调的 TRINGS 与糖原合酶激酶-3 β (GSK3 β) 竞争性地结合丝氨酸-苏氨酸激酶受体相关蛋白 (STRAP), 从而减弱了 STRAP 和 GSK3 β 之间的相互作用, TRINGS 通过抑制 STRAP/GSK3 β /NF- κ B 信号传导途径, 使癌细胞免于坏死。

随着 lncRNA 上的 miRNA 识别元件的发现, miRNA-lncRNA 的相互作用增加了多方面转录后基因调控的复杂性^[19]。报道较多的为 lncRNA 作为 ceRNA 与 miRNA 相互作用。为了研究 lncRNA3037/miR-15a 轴在坏死性凋亡中的作用, Li 等^[20]发现敲除 lncRNA 3037 显著提高了 RIPK1、RIPK3、p-MLKL、Bax 和 caspase-3 的表达, 降低了 miR-15a 靶基因抗凋亡蛋白 (BCL2) 和抗坏死蛋白 (A20) 的表达从而增加细胞凋亡率和坏死率。同样的, lncRNA107053293 可作为 miR-148a-3p 的 ceRNA, 调控靶基因 Fas 相关分子 1 的表达, 介导下游基因 RIPK1 和 RIPK3 的表达, 诱导气管细胞发生

坏死性凋亡^[21]。研究表明, 敲除在肝细胞癌中高表达的 lncRNA00176 时, 会使肿瘤抑制因子 miR-9 和 miR-185 释放, 从而影响细胞周期, 造成肝癌细胞坏死性凋亡^[22]。

MiRNA 和 lncRNA 作为两种主要的调节性非编码 RNA, 不仅可以彼此相互作用, 还可以作用于多种细胞内成分, 参与细胞凋亡和坏死等 PCD 调节^[23], lncRNA 是否通过与其它 ncRNAs 的相互作用从而参与调控坏死性凋亡, 有待进一步探索。

3 lncRNA 与铁死亡

2012 年 Dixon 等^[24]首次提出一种铁依赖性的调节性细胞死亡模式, 通过不同的信号传导通路, 最终导致细胞内部脂质 ROS 物质的积累、脂质过氧化, 从而诱导细胞死亡, 被定义为铁死亡。

在较成熟的还原性谷胱甘肽 (glutathione, GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 调节通路中, 胱氨酸通过细胞膜表面的胱氨酸-谷氨酸反转运受体 (System Xc) 转移至细胞内, 进一步形成 GSH, 再经 GPX4 形成氧化型谷胱甘肽。这个过程会辅助 GPX4 去除多不饱和脂肪酸的过氧化, 从而抑制铁死亡的发生^[25]。循环铁与转铁蛋白以三价铁的形式结合, 然后通过转铁蛋白受体 1 (TFR1) 进入细胞, 通过还原及脱蛋白, 形成二价铁离子, 再经芬顿反应, 产生大量羟自由基, 最终造成 ROS 的累积, 促进铁死亡的发生。此外, 肿瘤抑制蛋白 p53 可以通过抑制 System Xc 摄取胱氨酸, 从而影响 GPX4 的活性, 导致细胞抗氧化能力下降、脂质 ROS 积累和铁死亡^[26]。而 Erastin 不仅可以通过抑制 System Xc 摄取胱氨酸, 还可以激活 p53、影响脂质代谢等形式参与铁死亡的调控^[27-28]。

在铁死亡中 lncRNA 可以扮演 ceRNA 的角色, Wang 等^[29]证明在肺癌中 lncRNA LINC00336 的过表达降低了铁浓度、脂质 ROS 和线粒体超氧化物的表达, 并增加了线粒体膜电位。淋巴特异性解旋酶 (LSH) 通过失活 p53 诱导类似胚胎致死性异常视觉基因的 RNA 结合蛋白 1 表达, 后者通过与 LINC00336 相互作用的转录调控提高了 LINC00336 的表达水平。总之, LINC00336 吸收 miR-6852 作为 ceRNA, 从而增加胱硫醚 β 合成酶 (cystathionine β -synthase, CBS; 转硫途径活性的标志) 的 mRNA 水平, 刺激细胞增殖, 集落形成和肿瘤形成, 并抑制肺癌细胞的铁死亡。同样, Lu 等^[30]发现 miR-214 可

以与 lncRNA PVT1、p53 和 TFR1 结合,miR-214 既可通过降低 p53 水平从而抑制铁死亡的发生,亦可与 TFR1 的 3' UTR 结合,部分地通过 TFR1 调节铁进入细胞内,参与铁死亡的调控。研究表明,lncRNA PVT1 作为 miR-214 的海绵,通过 miR-214 介导的 p53 和 TFR1 途径调节脑缺血再灌注中铁死亡的发生发展。

铁死亡还可以与其他类型的程序性死亡紧密相关。LINC00618 通过上调 Bax 蛋白和裂解的 caspase-3 蛋白表达水平来促进细胞凋亡。敲除 LINC00618 显著降低了脂质 ROS 水平,敲除组细胞在经长春新碱(VCR)和 caspase 抑制剂 VAD 处理后,较对照组细胞的脂质 ROS 水平显著升高。然而,当 VCR 和 Erastin 加入这些细胞时,它们对 VCR 诱导的铁死亡没有显著影响,表明铁死亡激活剂不会改变 VCR 诱导的铁死亡和凋亡,而 LINC00618 诱发的铁死亡依赖于 VCR 诱发的凋亡。过表达 LINC00618 的细胞中 LSH 和溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)的表达水平均降低,LSH 与 SLC7A11 的启动子区域结合,增强 SLC7A11 的转录,表明 LINC00618 可抑制 LSH 诱导的 SLC7A11 的表达,促进依赖于细胞凋亡的铁死亡发生^[31]。

4 lncRNA 与焦亡

2001 年 Cookson 等^[32]观察到一种 caspase-1 依赖性的死亡的现象出现在被感染的巨噬细胞中,将其命名为细胞焦亡,不同于细胞凋亡,焦亡的形态学变化在体外没有 DNA 片段化,但存在细胞核凝聚和细胞肿胀,最终破裂。

细胞焦亡有经由 NOD 样受体的经典途径及通过 JAK/STAT1 的非经典途径两类,在细胞在受到病原体或者外部损伤后,会分别激活 JAK 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin, NLRP; NOD 样受体蛋白)/凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)/Pro-caspase-1 复合体。后者水解形成为成熟的 caspase-1,而 JAK 则传递到下游的 STAT1,形成 STAT1 二聚体,入核激活 caspase-4/11 的转录,成熟的 caspase-1 或者 caspase-4/11 和 caspase-5 的复合体,水解 Gasdermin D(GSDMD),生成的 GSDMD-PFD 可以在膜上形成多聚体管孔,引起细胞内渗透压的变化、大量的 DAMPs 分子涌出、细胞肿胀而破

裂死亡^[33]。在缺乏 GSDMD 的情况下,caspase-1 可以裂解并激活半胱氨酸蛋白酶,并且还可以裂解并激活 Bid 以参与 MOMP。因此,在没有 GSDMD 的情况下,caspase-1 激活会导致细胞凋亡^[34]。

近年来,lncRNA 参与焦亡过程调控的研究报道很多,Yang 等^[35]发现 lncRNA KCNQ10T1 可以作为 miR-214-3p 的 ceRNA,增强糖尿病心肌病中 caspase-1 的表达来加速高糖诱导的成纤维细胞的焦亡;且在抑制 KCNQ10T1 后,GSDMD-N 蛋白表达水平发生逆转而呈严重下降趋势。类似的调控方式在糖尿病性角膜内皮功能障碍中被报道^[36]。除此之外,最新研究发现 lncRNA MIAT 可与 CASP1 竞争结合 miR-342-3p,从而减轻对 miR-342-3p 靶基因 CASP1 表达的抑制作用,从而促进 caspase-1 介导的人视网膜外膜细胞焦亡^[37]。无独有偶,Liang 等^[38]发现 lncRNA MEG3 通过海绵吸附 miR-485 抑制黑色素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)的表达,缺乏 MEG3 可抑制 caspase-1 信号转导,降低 AIM2、ASC、裂解的 caspase-1 和 GSDMD-N 的表达,敲除 MEG3 可抑制氧糖剥夺后再复糖复氧所诱导的焦亡和炎症反应。

lncRNA 还可以通过介导 NLRP 的表达参与焦亡的调控过程。在缺氧心肌细胞中,人脐间充质干细胞分泌的 lncRNA KLF3-AS1 通过作为 ceRNA 与 miR-138-5p 结合,促进沉默信息调节因子 1(Sirt1)的表达,后者可以抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而下调焦亡的表达^[39]。Wan 等^[40]报道了过表达的 lncRNA H19 与程序性细胞死亡因子 4 竞争 miR-21,形成 ceRNA 网络,H19 介导其触发了 NLRP3/NLRP6 炎症小体的相互激活,募集活化的 caspase-1 来切割 GSDMD,从而引发小胶质细胞焦亡。而 lncRNA GAS5 既参与凋亡的调控,GAS5 的 DNA 甲基转移酶 1 甲基化通过影响 NLRP3 轴也参与调控心肌成纤维细胞焦亡^[41]。

另外还有其他方式参与焦亡的调控,如 Toll 样受体 4 在脊髓损伤后被激活,进一步磷酸化 STAT1 并促进了 lncRNA-F630028O10Rik 的表达,该 lncRNA 充当 miR-1231-5p/Col1a1 轴的 ceRNA,并通过激活 PI3K/AKT 途径增强脊髓损伤后的小胶质细胞焦亡^[42]。

5 lncRNA 与自噬

自噬是指在病原体因素、内质网应激下真核细

胞通过形成双膜限制的自噬小体,将受损或多余的物质从细胞质中隔离出来,并与溶酶体融合,分解的物质可以再利用,以完成自身代谢需要、细胞器的更新、维持细胞稳态的过程^[43]。

在哺乳动物中,巨自噬是研究最为广泛的一种经典类型,另外还有微自噬和分子伴侣介导的自噬。不同的自噬相关基因(autophagy related genes, ATG)蛋白组成复合物,作为自噬机制的调节核心,负责自噬的诱导、自噬小体的形成、运输以及与溶酶体的融合^[44]。自噬的启动始于 UNC-51 样激酶-1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 复合物的激活,当雷帕霉素复合物 1 (mammalian target of rapamycin1, mTORC1) 的活性受抑制,ATG13 的快速去磷酸化作用可以促进自身与 ULK-1、粘着斑激酶家族相互作用蛋白和 ATG101 之间形成稳定的复合物。该复合物调节 PI3K 复合物向内质网的转运,从而促进隔离膜的成核和组装;ATG12-ATG5-ATG16L1 复合物移至噬菌体装配位点,并使微管相关蛋白 1-轻链 3 (亦被称为 ATG 8 或 LC3) 与磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 结合形成 ATG 8-PE 复合物,这促进了自噬体膜的伸长并形成自噬体,随后与溶酶体融合而发育成熟^[45-46]。自噬在细胞生存和死亡中均扮演着重要角色,且与凋亡存在 Beclin1、p53、ROS 等共同的调节因子。自噬不仅能够促进或抑制凋亡,甚至可与凋亡同时发生,或在特定情况下相互转化或协同作用^[47]。下文中我们将主要探讨 lncRNA 参与自噬样死亡的调控。

部分 lncRNA 通过影响雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的表达,参与自噬过程的调控。lncRNA FA2H-2 通过在转录水平抑制了 MLKL 的表达,从而抑制了 mTOR 依赖性信号通路的激活促进动脉粥样硬化中自噬的发生发展^[48]。P53 作为常见的抑癌基因,通过激活 mTOR 的上游因子,参与自噬的调节,Liu 等^[49]研究发现,lncRNA CAIF 通过与 p53 蛋白直接相结合,阻断其介导的心肌素转录,下调心肌素的表达水平,抑制了 p53-心肌素信号转导的心肌细胞自噬。

某些 lncRNA 通过介导自噬小体的形成参与自噬的调控。Li 等^[50]发现 lncRNA ZNNT1 的过表达显著增加了葡萄糖膜黑色素瘤细胞中 LC3-I 到 LC3-II 的转化以及自噬底物受体 SQSTM1 (又称 p62) 的降解,促进细胞自噬。相反,Zhang 等^[51]报道了 lncRNA CRNDE 下调 LC3-II 的表达显著抑制胃癌细

胞自噬。除了针对 LC3 之外,一些 lncRNA 还介导了 ATG 的表达,有研究发现 lncRNA PVT1 通过上调 LC3-II 的表达水平而减少 p62 的含量,而消耗 ATG14 可以恢复胰腺癌细胞中的这些影响,最终表明 PVT1/miR-619-5p 轴通过调节 ATG14 促进自噬活性^[52];类似的,lncRNA EIF3J-DT 通过直接结合来增强 ATG14 mRNA 的稳定性,并通过与 miR-188-3p 竞争性结合来阻止 ATG14 mRNA 的降解,从而上调 ATG14 的表达,促进自噬^[53]。

除此之外一些研究者证实 lncRNA H19 通过抑制了 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 3B 直接与 Beclin1 (参与形成 PI3K 复合体) 启动子的区域结合,上调了 Beclin1 的表达水平并促进了自噬^[54]。

6 其它类型的细胞程序性死亡

除上文所述之外还有报道较少的 RCD^[1]。如依赖性细胞死亡 (parthanatos)、内在性细胞死亡 (entotic cell death)、网织状细胞死亡 (netotic cell death)、溶酶体依赖性细胞死亡 (lysosome-dependent cell death, LCD)、自噬依赖性细胞死亡 (autophagy-dependent cell death)、碱死亡 (alkalptosis) 和氧自由基诱导死亡 (oxeiptosis)。这些 PCD 的具体机制尚在研究中,目前虽未有 lncRNA 参与其调控的报道,但不同类型 PCD 之间存在关联,如溶酶体膜透化不仅发生在 LCD 中,还可以在细胞凋亡、铁死亡等其它 PCD 中放大细胞死亡信号传导,使得细胞死亡途径变得更加复杂^[55]。临床方面如碱死亡在胰腺癌中的作用被开始挖掘^[56],近几年来一种新概念 PANoptosis 出现在研究的视野中,它是一种独特的、生理相关的炎症性程序性细胞死亡途径,由特定的触发因子激活,结合了凋亡、坏死性凋亡、焦亡三种类型 PCD 的关键因子,在免疫领域发挥了相应的临床价值^[57]。相信陆续会有更多的相关报道,这些细胞程序性死亡与 lncRNA 的相互作用机制也未尝不可作为新的研究方向。

7 总结与展望

PCD 作为近年来研究的热点领域,在炎症、肿瘤等方面均有着突破性的进展,而 lncRNA 不仅在基因的表达过程中充当调节因子,同样也参与了 PCD 的调控,本文综述了近年来 lncRNA 与几种常见的 PCD 相互作用的研究进展(见表 1),这对研究

表 1 lncRNA 在细胞程序性死亡中的作用
Table 1 Role of lncRNA in programmed cell death

PCD 类型 Types of PCD	lncRNA	机制 Mechanism	调控结果 Regulated results	参考文献 References
凋亡 Apoptosis	CA7-4	上调 Bax 和裂解的 PARP1 的表达水平 The expression levels of Bax and CI-PARP1 were up-regulated	促进 Motivate	[8]
	KCNQ1OT1	竞争性结合 miR-296-5p, 上调 Bax Competitive binding of miR-296-5p, up-regulated Bax	促进 Motivate	[9]
	GAS5	上调 caspase-3 的表达 Upregulated caspase-3 expression	促进 Motivate	[10]
	RP11-468E2.5	抑制 JAK/STAT 通路, 负调节 STAT5/6 的表达 Inhibition of JAK/STAT pathway and negative regulation of STAT5/6 expression	促进 Motivate	[11]
	MEG3	抑制细胞中 NF- κ B, caspase-3 和 Bax 的表达 Inhibit the expression of NF- κ B, caspase-3 and Bax in cells	抑制 Inhibition	[58]
	LINC00618	上调 Bax 和裂解的 caspase-3 水平 Upregulated Bax protein and CI-caspase-3 protein levels	促进 Motivate	[31]
坏死性凋亡 Necroptosis	TRINGS	抑制 STRAP/GSK3 β /NF- κ B 信号传导途径 Inhibit STRAP/GSK3 β /NF- κ B signaling pathway	抑制 Inhibition	[17]
	3037	作为 miR-15a 的 ceRNA, 调控 BCL2 和 A20 表达 As ceRNA of Mir-15A, regulates the expression of BCL2 and A20	抑制 Inhibition	[20]
	107053293	作为 miR148a-3p 的 ceRNA, 介导 RIPK1/3 的表达 As a ceRNA of miR148A-3p, regulates the expression of RIPK1/3	促进 Motivate	[21]
	00176	抑制 miR-9 和 miR-185 的释放 Inhibit the release of miR-9 and miR-185	抑制 Inhibition	[22]
铁死亡 Ferroptosis	LINC00336	吸附 miR-6852 作为 ceRNA, 增加 CBS 的 mRNA 水平 miR-6852 was adsorbed as ceRNA to increase the mRNA level of CBS	抑制 Inhibition	[29]
	PVT1	作为 miR-214 的 ceRNA, 介导 p53 和 TFR1 As the ceRNA of miR-214, regulates the expression of p53 and TFR1	促进 Motivate	[30]
	LINC00618	抑制 LSH 诱导的 SLC7A11 的表达 Inhibit the expression of SLC7A11 induced by LSH	促进 Motivate	[31]
	P53RRA	与 G3BP1 相互作用, 将更多的 p53 保留在细胞核中 Interacts with G3BP1 to retain more p53 in the nucleus	促进 Motivate	[59]
焦亡 Pyroptosis	KCNQ1OT1	作为 miR-214-3p 的 ceRNA, 增加 caspase-1 的表达 As a ceRNA of miR-214-3p to increase the expression of caspase-1	促进 Motivate	[35]
	MIAT	拮抗 miR-342-3p 对 CASP1 的抑制作用 It antagonized the inhibitory effect of miR-342-3p on CASP1	促进 Motivate	[37]
	MEG3	通过 MEG3/miR-485/AIM2 轴, 激活 caspase-1 Caspase-1 is activated by MEG3/Mir-485/AIM2 axis	促进 Motivate	[38]
	KLF3-AS1	作为 miR-138-5p 的 ceRNA, 促进 Sirt1 表达 As a ceRNA of miR-138-5p to promote the expression of Sirt1	抑制 Inhibition	[39]
	H19	介导的 ceRNET 使 NLRP3/NLRP6 相互激活 Regulated ceRNET makes NLRP3/NLRP6 mutually active	促进 Motivate	[40]
	GAS5	通过 DNMT1 甲基化介导 NLRP3 NLRP3 is regulated by DNMT1 methylation	促进 Motivate	[41]
	F630028O10Rik	作为 STAT1 的下游, 激活 PI3K/AKT 途径 Regulated by STAT1 to activate the PI3K/AKT pathway	促进 Motivate	[42]
	FA2H-2	抑制了 mTOR 依赖性信号通路的激活 Inhibited the activation of mTOR dependent signaling pathways	促进 Motivate	[48]
	CAIF	阻断 p53 介导的心肌素转录 Blocking p53-mediated myocardin transcription	抑制 Inhibition	[49]
	ZNNT1	促进 LC3-I 到 LC3-II 的转化及 SQSTM1 的降解 Promote the transformation of LC3-I to LC3-II and the degradation of SQSTM1	促进 Motivate	[50]
自噬 Autophagy	CRNDE	与 SRSF6 结合, 下调 LC3-II 的表达 Combined with SRSF6, LC3-II expression was down-regulated	抑制 Inhibition	[51]
	PVT1	靶向 miR-619-5p, 调节 ATG14 Targeting miR-619-5p and regulating ATG14	促进 Motivate	[52]
	EIF3J-DT	作为 miR-188-3p 的 ceRNA, 上调 ATG14 的表达 As the ceRNA of miR-188-3p to increase the expression of ATG14	促进 Motivate	[53]
	H19	通过 H19/SAHH/DNMT3B 轴, 调节 DNA 甲基化 DNA methylation is regulated by the H19/SAHH/DNMT3B axis	促进 Motivate	[54]

lncRNA 参与调控 PCD 的机制的进一步探索以及发掘新的研究方向有一定的意义。同一种的 lncRNA, 如 MEG3、H19 等参与不同类别的 PCD。不同类型的 PCD 之间亦存在相互作用、有些存在类似的调节因子, 如铁死亡被认为依赖于自噬的发生, 两者之间存在 p53、STAT3、GPX4 等近 10 种共有的调节蛋白; ROS 诱导既可以参与坏死性凋亡, 也介导铁死亡的发生, 但目前未见有 lncRNA 直接或间接参与调控此类关键因子, 从而串联多种 PCD 的研究报道。同时 lncRNA 作为肿瘤诊断及治疗的潜在靶点被相继报道, 而另一些如 lncRNA ZNNT1 既诱导自噬又抑制了肿瘤的发生, lncRNA 通过一种或是多种 PCD 在肿瘤发生发展中的具体机制, 仍需深入研究。lncRNA 与 PCD 的关系或将为肿瘤及其它疾病的诊疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347–364.
- [2] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11): 678–695.
- [3] Jiang N, Zhang X, Gu X, et al. Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 30.
- [4] Zhang X, Hong R, Chen W, et al. The role of long noncoding RNA in major human disease [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 92: 103214.
- [5] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239–257.
- [6] Green DR, Llamas F. Cell death signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(12): a006080.
- [7] Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(3): a006049.
- [8] Zhao X, Su L, He X, et al. Long noncoding RNA CA7-4 promotes autophagy and apoptosis via sponging MIR877-3P and MIR5680 in high glucose-induced vascular endothelial cells [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 70–85.
- [9] Li MM, Liu XH, Zhao YC, et al. Long noncoding RNA KCNQ1OT1 promotes apoptosis in neuroblastoma cells by regulating miR-296-5p/Bax axis [J]. *Febs j*, 2020, 287(3): 561–577.
- [10] He X, Wang S, Li M, et al. Long noncoding RNA GAS5 induces abdominal aortic aneurysm formation by promoting smooth muscle apoptosis [J]. *Theranostics*, 2019, 9(19): 5558–5576.
- [11] Jiang L, Zhao XH, Mao YL, et al. Long non-coding RNA RP11-468E2.5 curtails colorectal cancer cell proliferation and stimulates apoptosis via the JAK/STAT signaling pathway by targeting STAT5 and STAT6 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 465.
- [12] Shan B, Pan H, Najafov A, et al. Necroptosis in development and diseases [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(5–6): 327–340.
- [13] Peltzer N, Darding M, Walczak H. Holding RIPK1 on the ubiquitin leash in TNFR1 signaling [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(6): 445–461.
- [14] Negroni A, Colantoni E, Cucchiara S, et al. Necroptosis in intestinal inflammation and cancer: new concepts and therapeutic perspectives [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10): 1431.
- [15] Zhou W, Yuan J. Necroptosis in health and diseases [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 35: 14–23.
- [16] Chen J, Kos R, Garssen J, et al. Molecular insights into the mechanism of necroptosis: the necrosome as a potential therapeutic target [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1486.
- [17] 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.
- [18] Khan MR, Wu M, Liu G. Tumor-suppressive or tumor-supportive: for p53, that is the question [J]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(3): e1408537.
- [19] Karagkouni D, Paraskevopoulou MD, Tastsoglou S, et al. DIANA-LncBase v3: indexing experimentally supported miRNA targets on non-coding transcripts [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D101–D110.
- [20] Li X, Chen M, Shi Q, et al. Hydrogen sulfide exposure induces apoptosis and necroptosis through lncRNA3037/miR-15a/BCL2-A20 signaling in broiler trachea [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 699: 134296.
- [21] Wang W, Shi Q, Wang S, et al. Ammonia regulates chicken tracheal cell necroptosis via the lncRNA-107053293/MiR-148a-3p/FAF1 axis [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 386: 121626.
- [22] Tran DDH, Kessler C, Niehus SE, et al. Myc target gene, long intergenic noncoding RNA, linc00176 in hepatocellular carcinoma regulates cell cycle and cell survival by titrating tumor suppressor microRNAs [J]. *Oncogene*, 2018, 37(1): 75–85.
- [23] Su Y, Wu H, Pavlosky A, et al. Regulatory non-coding RNA: new instruments in the orchestration of cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(8): e2333.
- [24] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [25] Mou Y, Wang J, Wu J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 34.
- [26] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57–62.
- [27] Zhao Y, Li Y, Zhang R, et al. The role of Erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5429–5441.
- [28] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.

- [29] Wang M, Mao C, Ouyang L, et al. Long noncoding RNA linc00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2329–2343.
- [30] Lu J, Xu F, Lu H. LncRNA PVT1 regulates ferroptosis through miR-214-mediated TFR1 and p53 [J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118305.
- [31] Wang Z, Chen X, Liu N, et al. A nuclear long non-coding RNA linc00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 263–274.
- [32] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113–114.
- [33] Kayagaki N, Dixit VM. Rescue from a fiery death: A therapeutic endeavor [J]. *Science*, 2019, 366(6466): 688–689.
- [34] Green DR. The coming decade of cell death research: five riddles [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1094–1107.
- [35] Yang F, Qin Y, Lv J, et al. Silencing long non-coding RNA Kcnq1ot1 alleviates pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1000.
- [36] Zhang Y, Song Z, Li X, et al. Long noncoding RNA KCNQ1OT1 induces pyroptosis in diabetic corneal endothelial keratopathy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(2): C346–C359.
- [37] Yu X, Ma X, Lin W, et al. Long noncoding RNA MIAT regulates primary human retinal pericyte pyroptosis by modulating miR-342-3p targeting of CASP1 in diabetic retinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 202: 108300.
- [38] Liang J, Wang Q, Li JQ, et al. Long non-coding RNA MEG3 promotes cerebral ischemia-reperfusion injury through increasing pyroptosis by targeting miR-485/AIM2 axis [J]. *Exp Neurol*, 2020, 325: 113139.
- [39] Mao Q, Liang XL, Zhang CL, et al. LncRNA KLF3-AS1 in human mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorates pyroptosis of cardiomyocytes and myocardial infarction through miR-138-5p/Sirt1 axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 393.
- [40] Wan P, Su W, Zhang Y, et al. LncRNA H19 initiates microglial pyroptosis and neuronal death in retinal ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 176–191.
- [41] She Q, Shi P, Xu SS, et al. DNMT1 methylation of LncRNA GAS5 leads to cardiac fibroblast pyroptosis via affecting NLRP3 axis [J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 1065–1076.
- [42] Xu S, Wang J, Jiang J, et al. TLR4 promotes microglial pyroptosis via lncRNA-F630028010Rik by activating PI3K/AKT pathway after spinal cord injury [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 693.
- [43] Wollert T. Autophagy [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(14): R671–R677.
- [44] Wang L, Ye X, Zhao T. The physiological roles of autophagy in the mammalian life cycle [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2019, 94(2): 503–516.
- [45] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728–741.
- [46] Zhao YG, Zhang H. Autophagosome maturation: an epic journey from the ER to lysosomes [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(3): 757–770.
- [47] 李发靖, 陈鹏, 杨仁华, 等. LncRNA 调控细胞自噬的分子机制及在神经系统疾病中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(3): 111–116, 122.
- [48] Guo FX, Wu Q, Li P, et al. The role of the LncRNA-FA2H-2-MLKL pathway in atherosclerosis by regulation of autophagy flux and inflammation through mTOR-dependent signaling [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1670–1687.
- [49] Liu CY, Zhang YH, Li RB, et al. LncRNA CAIF inhibits autophagy and attenuates myocardial infarction by blocking p53-mediated myocardial transcription [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 29.
- [50] Li P, He J, Yang Z, et al. ZNNT1 long noncoding RNA induces autophagy to inhibit tumorigenesis of uveal melanoma by regulating key autophagy gene expression [J]. *Autophagy*, 2020, 16(7): 1186–1199.
- [51] Zhang F, Wang H, Yu J, et al. LncRNA CRNDE attenuates chemoresistance in gastric cancer via SRSF6-regulated alternative splicing of PICALM [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 6.
- [52] Zhou C, Yi C, Yi Y, et al. LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/ β -catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 118.
- [53] Luo Y, Zheng S, Wu Q, et al. Long noncoding RNA (lncRNA) *EIF3J-DT* induces chemoresistance of gastric cancer via autophagy activation [J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4083–4101.
- [54] Wang J, Xie S, Yang J, et al. The long noncoding RNA H19 promotes tamoxifen resistance in breast cancer via autophagy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 81.
- [55] Wang F, Gómez-sintes R, Boya P. Lysosomal membrane permeabilization and cell death [J]. *Traffic*, 2018, 19(12): 918–931.
- [56] Liu J, Kuang F, Kang R, et al. Alkalptosis: a new weapon for cancer therapy [J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(5): 267–269.
- [57] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes [J]. *Cell*, 2021, 184(1): 149–168.
- [58] Zhang Y, Zou Y, Wang W, et al. Down-regulated long non-coding RNA MEG3 and its effect on promoting apoptosis and suppressing migration of trophoblast cells [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(4): 542–550.
- [59] Mao C, Wang X, Liu Y, et al. A G3BP1-interacting lncRNA promotes ferroptosis and apoptosis in cancer via nuclear sequestration of p53 [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3484–3496.

[收稿日期]2021-07-09