

microRNAs 在肝病中的研究进展 *

姚灿杰 潘 勤 李定国 #

上海交通大学医学院附属新华医院消化科(200092)

摘要 microRNAs (miRNAs)是近年发现的一种以序列特异性方式转录后调控基因表达的非编码单链小分子 RNA,长度为 21~25 个核苷酸。miRNAs 可通过与靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区以完全互补或不完全互补的方式结合以调节靶基因的表达。miRNAs 参与多种生物学调控过程,对疾病的诊断和治疗具有重要意义。本文就 miRNAs 的生物合成、作用机制及其在肝病中的研究进展作一综述。

关键词 微 RNAs; 脂肪肝; 肝肿瘤

Advances in Study of microRNAs in Liver Diseases GUO Canjie, PAN Qin, LI Dingguo. Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai (200092)

Correspondence to: LI Dingguo, Email: lidingguo13612@yahoo.com.cn

Abstract microRNAs (miRNAs) is a recently discovered family of small non-protein-coding RNA with 21-25 nucleotides, which regulate gene expression in a sequence-specific manner at post-transcriptional level through incomplete or complete complementary binding to 3'-untranslated regions of the target gene. miRNAs have been implicated in a variety of biological processes, which are considered to be particularly important in diagnosis and treatment of diseases. This paper reviewed the biogenesis, mechanism of action of miRNAs and its role in liver diseases.

Key words MicroRNAs; Fatty Liver; Liver Neoplasms

几乎所有模式生物中均有关于 microRNAs(miRNAs)的报道,以往对 miRNAs 的研究主要集中于生物发生、作用机制等方面,对其在肝病中的研究还相对较少。鉴于 miRNAs 参与多种生物学调控过程,对疾病的诊治具有重要意义,因此具有一定潜在临床应用价值。本文就 miRNAs 生物合成、作用机制及其在肝病中的研究进展作一综述。

一、miRNAs 的生物合成和作用机制

1993 年, Lee 等^[1]在秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)中发现了首个能时序性调控胚胎后期发育的基因 lin-4,其转录产物是一长度为 22 个核苷酸(nt)的非编码 RNA,可部分互补结合靶基因 lin-14 的 3'-非翻译区(3'-untranslated regions, 3'-UTRs)保守位点,从而下调 lin-14 的表达。2000 年, Reinhart 等^[2]在 *C. elegans* 中发现了第二个异时性开关基因 let-7,并将这类基因所编码的小分子 RNA 命名为小分子时序 RNA (small temporal RNA, stRNA)。迄今,已在不同物种中发现了 10 883 种 miRNAs。

成熟 miRNAs 长度为 21~25 nt,其 5' 端含一磷酸基团,3' 端有一羟基团,可区别于多数寡聚核苷酸和 RNA 功能片段。成熟 miRNAs 由 RNase III 酶 Drosha 和 Dicer 剪切形成,其基因片段先在细胞核内转录形成初始 miRNAs 转录物(pri-miRNAs),后者经 Drosha 剪切形成小于 70 nt、含茎环结构的 miRNAs 前体(pre-miRNAs),并通过 Ran-GTP 依赖的

转运蛋白 exportin-5 运输至胞质,后经 Dicer 酶剪切形成 21~22 nt 的双链 miRNAs,包含一条成熟的 RNAs 链和一条互补链。Dicer 是一种多结构域的 RNase III 蛋白,具有 2 个纵列的 RNase III 结构域、1 个 ATP 结合基序、1 个 dsRNA 结合域。双链 miRNAs 可解螺旋形成单链并结合 RNA 诱导基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)形成非对称 RISC,后者促使靶基因 mRNA 进入 RISC,从而抑制靶基因的转录和翻译^[3]。miRNAs 与靶基因的配对程度决定其作用方式,不完全配对可抑制靶基因翻译,完全配对则造成靶基因互补区断裂致基因沉默。

miRNAs 是一类广泛存在于真核生物的单链小分子 RNA,其基因片段非随机排列,可部分成簇,且簇生排列的基因常协同表达。miRNAs 本身不具有开放阅读框(ORF),因此不编码蛋白质。miRNAs 在序列、结构、丰度和表达方式上具有多样性,在各类小分子 RNA 中最具广泛的基因调控功能。众多 miRNAs 可构成复杂的调控网络,通过高度时序性、组织特异性等机制精密调节机体 30%~40%蛋白的表达,并可参与几乎所有生命活动和疾病过程^[4]。但迄今仅少数 miRNAs 的生物学功能得到证实。

二、miRNAs 与肝脏疾病

肝脏 miRNAs 表达异常或功能失调与病毒复制、肝细胞增殖和分化、肝细胞癌发生等病理生理过程密切相关。多种 miRNAs 所致的 DNA 甲基化表型改变或靶基因表达异常可在基因水平影响肝炎病毒的复制,靶向调控肝组织炎症向肝纤维化、肝硬化,甚至原发性肝癌进展;亦可通过干扰胰岛

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2010.03.014

*本课题由上海市科委基础研究重点项目(O7JC14044)资助

本文通讯作者, Email: lidingguo13612@yahoo.com.cn