

· 综 述 ·

非编码 RNA 调控与中医阴阳理论*

李白雪¹综述,张传涛²审校

(1. 成都中医药大学基础医学院,成都 610075;2. 成都中医药大学附属医院感染科,成都 610071)

关键词: 阴阳学说;非编码 RNA;miRNA;siRNA;saRNA;基因表达和调控

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.040

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)05-0613-02

《素问·阴阳应象大论》即指出阴阳是自然界发展运动的规律,是一切事物的纲领,是万事万物变化的基础。阴阳相互作用,是促进事物发生、发展和变化的根本,是中医学传统理论的核心,中医治病求本即辨疾病变化过程中阴阳之间盛衰关系。

阴阳是对自然界相互关联的某些事物和现象对立双方属性的概括,既可代表自然界相互关联的某些事物和现象的对立双方,又可分析同一事物内部所存在着相互对立的两个方面,具有普遍性、相对性和关联性。而中医阴阳学说的基本内容包括阴阳对立制约、阴阳互根互用、阴阳消长平衡和阴阳相互转化,这一基本理论及相互关系对中医在人体组织结构、生理功能、病理变化规律等认识过程中发挥了重要作用。

目前,基因组研究的焦点转为基因功能研究,其核心是基因选择性表达所依赖的调控信息及作用机制,而作为基因表达调控的研究热点之一的非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA),在基因组水平及染色体水平对基因表达进行调控,决定细胞命运的命运^[1-6],ncRNA 在自身生成过程、基因表达调控作用途径等诸多方面有着密切联系,既相互区别对立,又相互联系依存,使得基因表达调控研究逐渐从单个基因的线式调控拓展为多基因的网络式调控。这与中医“阴阳理论”及“整体观”有着同一性。

1 ncRNA 调控的阴阳属性区分

ncRNA 是指不能翻译为蛋白的功能性 RNA 分子,而目前研究较为深入,具有明显调控作用的 ncRNA 包括微小 RNA(microRNA, miRNA),小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)及新近发现具有激活意义的小激活 RNA(small activating RNA, saRNA)等。

miRNAs 是一类非编码的单链小分子 RNAs,调控着人体近 1/3 基因的功能^[7,8],长度为 20~24 个核苷酸,由高等真核生物基因组编码,在细胞核与细胞质中,由具有发夹结构的约 70~90 个碱基大小的单链 RNA 前体经过 Dicer 酶加工后生成。miRNA 通过和靶基因 mRNA 碱基配对引导沉默复合体(RNA-induced silence complex, RISC)降解 mRNA 或抑制 mRNA 的翻译,从而在转录后水平调控蛋白表达。siRNA 是一类长约 21~25 个核苷酸(nt)的特殊双链 RNA(dsRNA)分子,经 Dicer 酶剪切而成,装载至 AGO 蛋白而发挥作用^[9-10],siRNA 中的反义链指导形成 RNA 诱导的沉默复合体(RISC),由 RISC 介导切割靶 mRNA 分子中与 siRNA 反义链互补区域,从而达到干扰基因表达作用。同时,siRNA 可作为一种特殊引物,以靶 mRNA 为模板合成 daRNA,后者又被降解形成

新的 siRNA,从而使靶 mRNA 渐进性减少,使基因沉默。另外核糖核酸 RNA(piwi-interacting RNA, piRNA)同样具有抑制基因表达的调控作用。由此可见,小分子 ncRNA 调节方式以抑制蛋白翻译为主,而中医传统理论中“阴”代表着静止、消极、退守、抑制等特性,故从 miRNA 本质属性上讲,应属于“阴”的属性。

世界存在阴阳对立的两个方面,既然是基因调控,那么除了负性调控外,正性调控也必然存在,RNA 激活(RNA active, RNAa)效应的发现使得 saRNA 作为正性调节基因表达调控作用更加完整,其作用机制可能为对特异性识别基因启动子区域特点序列,改变局部空间构象,通过表观遗传学机制,诱导组蛋白乙酰化和(或)甲基化状态发生改变,进而启动了相应基因的转录^[11-12],虽然目前对其作用机制仍不完全明确,但其引起的基因表达增强作用与以往认识的 ncRNA 抑制基因表达作用相反,呈现积极、向上、促进等“阳”的属性。

ncRNA 对基因表达调控作用体现了其相互对立,相互矛盾的“阴阳”属性,即阴与阳相互制约和相互斗争的结果,基因表达秩序得到了有效调控,取得了统一,即取得了动态平衡。但笔者认为,ncRNA“阴阳”属性作用除受本身调控属性影响外,对于功能基因表达生物学特性的影响往往尚存在阴阳交易,阴阳转化的过程和调控作用差异导致的阴阳偏盛偏衰的病理生理学特征。

2 ncRNA 调控靶基因表达致功能差异的阴阳属性与阴阳转化

2.1 阴阳相互对立 阴阳相互对立,也是阴阳最本质的属性。由于 ncRNA 调控差异而致功能基因表达不同而具有相互对立的阴阳属性。刘铮等^[13]运用 siRNA 共干扰 Hpa、EP-CAM 基因表达,并经裸鼠体内实验证实胆囊癌细胞的增殖能力受到抑制,体内瘤体生长速度减慢。Li 等^[14]运用小分子 saRNA dsEcad-215 和 dsp21-322 激活 E-cadherin 和 p21 基因表达上调,抑制了膀胱癌细胞的生长。siRNA、saRNA 分别与靶基因结合引起 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)和 RNA 激活(RNA activation, RNAa)相对立作用抑制肿瘤生长,发挥抗癌作用^[15]。

2.2 阴阳双重属性 阴阳具有相对性及无限可分性,在一定条件下可以相互转换或一分为二的。miRNA 参与多种不同的生理和病理过程,同时拥有着阴阳双重属性,由于它能促使人体细胞生长和凋亡、血细胞分化胰岛素分泌等正常生理功能发挥,体现着“阳”属性^[16],也能引起自身免疫性疾病、骨髓增生以及肿瘤等病理“阴”属性;而在肿瘤发生发展过程,其又同时

* 基金项目:国家科技重大专项资助项目(2012ZX10005001);国家自然科学基金资助项目(81202624,81072902)。 作者简介:李白雪(1983—),在读博士,主要从事中西医结合基础中医肝病证候生物学方向研究。

扮演着致癌或抑癌这一相对立的“阴阳”属性角色^[17]。miRNA-26a 一方面通过直接抑制周期蛋白表达在肝癌发表过程中发挥抑癌作用^[18],另一方面,通过基因扩增技术检测 miRNA-26a 在高分化胶质瘤中高表达,增强了对 PTEN 基因表达的抑制作用,最终促进肿瘤的增长^[19]。这一双重属性,决定对于 miRNA 的临床应用研究具有一定程度的复杂性,不仅仍需探索 miRNA 这种“阴”、“阳”属性的存在,如何调控“阴”、“阳”之间的平衡也尤为重要,也为中医“治病求本”、“调和阴阳”的基本治则研究开辟了新的研究方向。

2.3 阴阳交易 “交易”顾名思义即为相互影响,相互作用,而阴阳则代表了两个相互对立的事物,阴阳交易则是形容了阴阳对立事物的相互作用,相互联系过程。另一层面也体现出整体论的本质,miRNA 在调节致癌基因与抑癌基因之间阴阳之间平衡发挥了重要作用,miRNA-145 对致癌基因 c-Myc 具有显著抑制作用,而该作用又受到抑癌基因 p53 的调控^[20],故 miRNA-145 沟通了癌症发生过程中致癌与抑癌之间的阴阳关系,以此作为中医药治疗作用靶点,可能也为进一步揭示中医药异病同治理论提供了分子生物学水平依据。

对于小分子 RNA 运用于目前临床治疗,如中医治疗基本原则一般,调整阴阳,补其不足,泻期有余,恢复阴阳的相对平衡。据小分子 ncRNA 阴阳属性及调控作用差异导致的阴阳偏盛偏衰,分别通过 RNAi 和 RNAa 抑制或激活基因表达,通过补阴或益阳等调节基因表达调控的阴阳平衡。而临床各种疾病几乎均为复杂性疾病,涉及多种基因分子水平的变化,其表达调控又是由不同的 ncRNA 通过相互之间的合作,共同调控着共同或不同的靶基因,形成了一个复杂的调控网络,而目前将不同调节作用的 ncRNA 联合运用研究鲜有报道,所以从基因表达调控的网络调控角度出发,实现整体性的阴阳平衡调节,一方面是 ncRNA 应用于临床治疗研究的目标,另一方面作为中医药整体性、复杂性的治疗优势,也是中医药作用机制研究的新视野。

综上所述,ncRNA 为人们进一步探索中医基础理论开辟了新的方向,也显示出中西医两个不同医学系统下,对人体本质,微观世界有着共通之处。而中医基础理论也为 ncRNA 基因转录,表达、调控及功能等分子生物学领域研究提供了探索方向。

参考文献:

[1] Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(1): 17-29.

[2] Amaral PP, Mattick JS. Noncoding RNA in development [J]. Mamm Genome, 2008, 19(7/8): 454-492.

[3] Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: an expanding universe[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(2): 94-108.

[4] Bernstein E, Allis CD. RNA meets chromatin[J]. Genes Dev, 2005, 19(14): 1635-1655.

[5] Amaral PP, Dinger ME, Mercer TP, et al. The eukaryotic genome as an RNA machine [J]. Science, 2008, 319(5871): 1787-1789.

[6] Costa FF. Non-coding RNAs, epigenetics and complexity [J]. Gene, 2008, 410(1): 9-17.

[7] Berezikov E, Guryev V, van de Belt J, et al. Phlogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes[J]. Cell, 2005, 120(1): 21-24.

[8] Xie X, Lu J, Kulbokas EJ, et al. Systematic discovery of regulatory motifs in human promoters and 3' UTRs by comparison of several mammals [J]. Nature, 2005, 434(7031): 338-345.

[9] Jinek M, Doudna JA. A three-dimensional view of the molecular machinery of RNA interference [J]. Nature, 2009, 457(7228): 405-412.

[10] Moazed D. Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defense [J]. Nature, 2009, 457(7228): 413-420.

[11] Li LC, Okino ST, Zhao H, et al. Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(46): 17337-17342.

[12] Janowski BA, Younger ST, Hardy DB, et al. Activating gene expression in mammalian cells with promoter-targeted duplex RNAs [J]. Nat Chem Biol, 2007, 3(3): 166-173.

[13] 刘铮, 刘会春, 李三红. 共干扰 Hpa, EP-CAM 对人胆囊癌细胞株裸鼠模型的实验研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(4): 380-382, 385.

[14] Li LC, Okino ST, Zhao H, et al. Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(46): 17337-17342.

[15] Chen Z, Place RF, Jia ZJ, et al. Antitumor effect of dsRNA-induced p21 (WAF1/CIP1) gene activation in human bladder cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(3): 698-703.

[16] Zamore PD, Haley B. Ribo-gnome: the big world of small RNAs [J]. Science, 2005, 309(5740): 1519-1524.

[17] Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer [J]. Mol Oncol, 2012, 6(6): 590-610.

[18] Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model [J]. Cell, 2009, 137: 1005-1017.

[19] Janson T, Huse, Cameron Brennan, et al. The PTEN-regulating microRNA miR-26a is amplified in high-grade glioma and facilitates gliomagenesis in vivo [J]. Genes Dev 2009, 23: 1327-1337.

[20] Tsung-Cheng Chang, Duonan Yu, et al. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis [J]. Nat Genet, 2008, 40: 43-50.