

环形 RNAs: microRNAs 的新靶标*

马 宁^{1, 2)} 李福源¹⁾ 董娜珍¹⁾ 周凌云^{1, 2)} 高 旭^{1, 2, 3)**}

(¹⁾ 哈尔滨医科大学生物化学与分子生物学教研室, 哈尔滨 150081; (²⁾ 哈尔滨医科大学北方转化医学研究合作中心, 哈尔滨 150081;

(³⁾ 心血管药物研究教育部重点实验室, 哈尔滨 150081)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00151

微 RNAs(microRNAs, miRNAs)作为一类重要的基因表达调控分子已得到了生命科学领域的广泛关注. 它们主要通过 mRNA 的 3' 非翻译区(UTR)结合, 发挥诱导 mRNA 降解或抑制翻译的功能. 随着研究不断深入, 其“靶标(target)”的概念

已扩展到 mRNA 的 5' UTR^[1]和开放阅读框架区(ORF)^[2], 启动子区^[3]及 RNA 结合蛋白^[4]等多种生物大分子或核酸区域(元件)(图 1), 形成了含量丰富、种类多样的“靶池”(targets pool)^[5]. 其中, RNA 已成为目前 miRNAs 发挥作用的主要“靶标”.

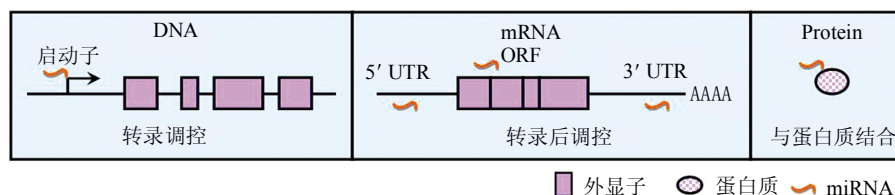


Fig. 1 Some miRNA-response elements in regulation of gene expression

图 1 microRNAs 参与基因表达调控的几种作用机制

对 RNA 的研究表明, 其种类、结构和功能日趋多样, 已构成多彩的“RNA 世界”. 目前以 miRNAs 为热点的 RNA 研究如火如荼, 新的研究成果不断涌现. Hansen^[6]和 Memczak 等^[7]近日在 *Nature* 上撰文揭示, 体内存在的环形 RNA(circular RNAs)可作为 miRNAs 的体内“海绵”(miRNA sponges)“吸附”特定 miRNA, 或称其为 miRNAs 的“蓄水池”(reservoir). 环形 RNA 最早于 1976 年于植物中发现, 后证实在人体内也存在这种 RNA 分子, 但其生物学作用尚不清楚. 以往认为环形 RNA 在细胞中含量极低, 2012 年, Salzman 等^[8]的研究显示其可能作为主要的基因转录异构体存在于细胞内. Hansen 和 Memczak 等的报道不仅揭示了环形 RNA 的功能, 也丰富了人们对 miRNAs 调控机制的认识.

1 揭示了 microRNAs 的新靶标

迄今, 细胞内能够与 miRNAs 结合的 RNA “靶标”分子, 除了其靶基因 mRNA 的 UTR 区, 还包括: a. 竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNAs), 如某些假基因(pseudogene)的转录产物^[9]; b. 靶标拟似物(target mimicry), 这类分子主要应用于动物或植物的 miRNAs 表达调控的研

* 国家自然科学基金资助项目(81101373, 81270511, 81200406)和黑龙江省博士后资助经费(LBH-Z12172).

** 通讯联系人. Tel: 0451-86671684

高 旭. E-mail: gaouxu_671227@163.com

马 宁. E-mail: maning2013@163.com

收稿日期: 2013-04-10, 接受日期: 2013-06-19

究^[10]; c. 人工合成的 miRNA 海绵^[11], 这类分子已经用于 miRNAs 的功能研究, 用来改变特定 miRNA 的含量(图 2a).

作为环形 RNAs^[6-7], 这类 RNA 在体内含量丰富, 具有一定保守性, 其与 miRNAs 的结合是对

miRNA “靶池” 概念的极大拓展. 这些 RNA 分子拥有共同的 miRNAs 反应原件(miRNA-response elements, MREs), 能够同时竞争 miRNAs, 使得与体内天然靶标结合的 miRNAs 含量发生改变, 从而参与基因表达的调控(图 2b).

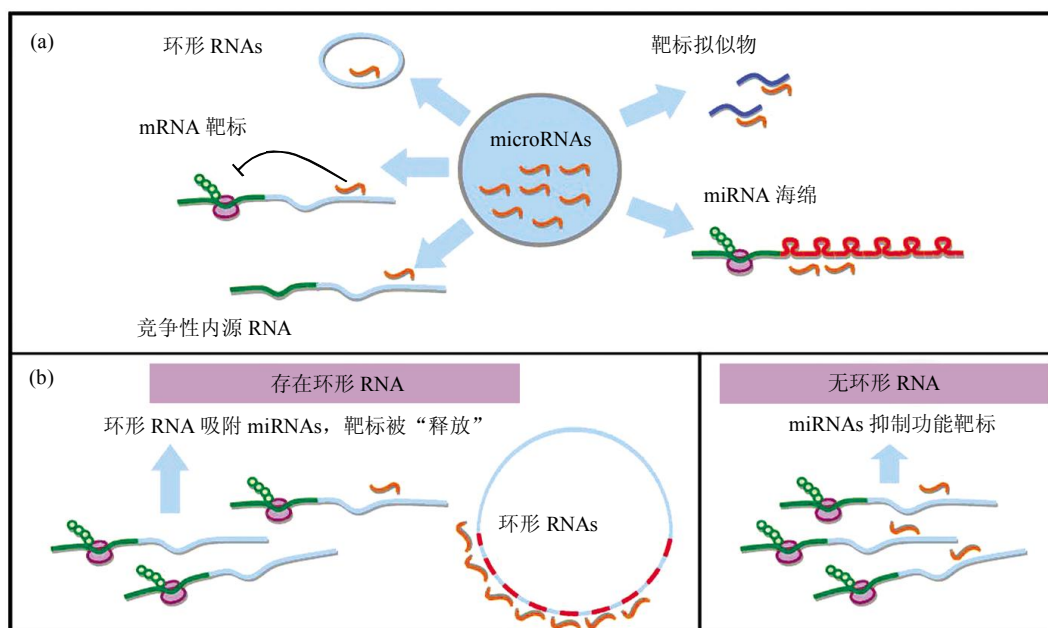


Fig. 2 RNA targets of microRNAs (a) and the regulation of miRNAs' binding to target gene by circular RNAs (b)
图 2 能与 microRNAs 结合的 RNA 分子 (a) 及环形 RNAs 调控 miRNAs 与天然靶标的结合量 (b)

2 环形 RNA 具有较多的 miRNAs 结合位点

从现有的报道来看, 体内环形 RNA 上存在极多的 miRNA 结合位点(binding sites). 与 miR-7 结合的 ciRS-7 具有 73 个结合位点, 而与 miR-138 结合的 Sry RNA 也具有 16 个潜在的结合位点^[6]. 数量众多的结合位点远远超过已知的假基因和人工合成的 miRNAs 海绵(迄今, 报道人工合成的 miRNAs 海绵具有最多 10 个反义序列以结合 miRNAs).

环形 RNA 对 miRNA 功能的调控作用可通过 miRNA 与其功能靶标的结合程度来体现. Hansen 报道, 在无 ciRS-7 表达的细胞中, 转染 miR-7 对其已证实的靶基因 *SNCA*、*EGFR* 和 *IRS2* 等具有更有效的调控^[6]. 这一方面体现了细胞内环形 RNA 对 miRNAs 功能调控是有力的, 同时也证明“miRNAs 海绵”这种过表达反义序列的功能干预

方式的思路是正确的.

3 环形 RNA 作为 miRNAs 靶标分子的普遍性

除上述两种环形 RNA, Memczak 等^[7]报道了 CDR1as 同样具有 60 余个 miR-7 的结合位点, 且与其他物种高度保守. 这说明环形 RNA 作为体内“天然 miRNAs 海绵”的作用是具有较为普遍意义的. 这一现象为 miRNAs 在细胞内的调控方式研究提供了新的思路. 研究者可利用这一分子进行 miRNAs 的功能干预.

目前, 环形 RNA 作为 miRNAs 新的靶标已被广泛重视, 多篇评论文章已对此进行了报道^[12-14], 相信这类分子在后续研究中将会得到更多关注.

参 考 文 献

- [1] Ørom U A, Nielsen F C, Lund A H. MicroRNA-10a binds the 5'UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation.

- Mol Cell, 2008, **30**(4): 460–471
- [2] Tay Y, Zhang J, Thomson A M, *et al.* MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*, 2008, **455**(7216): 1124–1128
- [3] Eiring A M, Harb J G, Neviani P, *et al.* miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts. *Cell*, 2010, **140**(5): 652–665
- [4] Kim D H, Saetrom P, Snøve O Jr, *et al.* MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **21**; **105**(42): 16230–16235
- [5] Ma N, Xiang Y, Zhang Y, *et al.* A microRNA "target pools" remains mysterious. *J Cell Biochem*, 2012, **113**(1): 1–2
- [6] Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, **495**(7441): 384–388
- [7] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, *et al.* Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 2013, **495**(7441): 333–338
- [8] Salzman J, Gawad C, Wang P L, *et al.* Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One*, 2012, **7**(2): e30733
- [9] Poliseno L, Salmena L, Zhang J, *et al.* A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*, 2010, **465**(7301): 1033–1038
- [10] Franco-Zorrilla J M, Valli A, Todesco M, *et al.* Target mimicry provides a new mechanism for regulation of microRNA activity. *Nat Genet*, 2007, **39**(8): 1033–1037
- [11] Ebert M S, Neilson J R, Sharp P A. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat Methods*, 2007, **4**(9): 721–726
- [12] Kosik K S. Molecular biology: circles reshape the RNA world. *Nature*, 2013, **495**(7441): 322–324
- [13] Stower H. Regulatory RNA: circular sponges. *Nat Rev Genet*, 2013, **14**(4): 238
- [14] Du Toit A. RNA: circular RNAs as miRNA sponges. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, **14**(4): 195–196