

MicroRNA 与神经系统重大疾病*

汪进业¹⁾ 蔡荣^{2)**} 罗本燕^{1)**}

¹⁾浙江大学医学院附属第一医院神经内科, 杭州 310003; ²⁾浙江理工大学生命科学院, 杭州 310018

摘要 目前有研究证实 microRNA 参与了神经系统生长发育和生理功能的调控, 它也与可塑性障碍性疾病、神经系统退行性疾病、神经系统肿瘤、脑血管疾病等重大疾病的发生发展相关。随着 microRNA 研究领域的发展, 一些重大神经系统疾病的相关发病机制将有可能被阐释。

关键词 microRNA, 神经系统生长发育, 神经系统重大疾病
学科分类号 R741

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2008.00401

MicroRNA(miRNA)是一类长度约为 19~23 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA。成熟 miRNA 能够与靶 mRNA 分子互补配对结合诱导靶 mRNA 降解或翻译抑制, 从而发挥调控基因表达的功能。近年来的研究表明, miRNA 与肿瘤、心血管疾病、糖尿病、人类遗传性疾病甚至神经系统重大疾病的发生发展密切相关。虽然 miRNA 调控神经系统功能的研究刚刚起步, 但最新研究表明 miRNA 也广泛参与调节神经系统发育和重大疾病的发生。鉴于 miRNA 表达异常与神经系统疾病发生发展之间的重要关系, 本文就近年来 miRNA 在神经系统中功能研究进展作一个详细阐述, 其目的是为人们全面阐明 miRNA 在神经系统中的作用及以 miRNA 为潜在治疗靶点提供依据。

1 miRNA 参与调控神经系统生长发育以及生理功能

虽然对 miRNA 如何调控神经系统发育成熟以及生理功能尚未完全清楚, 但 miRNA 在神经系统的表达方式呈现高时序性、高保守性和高特异性等特征已被证实, 因此探讨不同发育阶段、不同生理状态下 miRNA 功能至关重要。最近研究表明, miRNA 不仅对发育早期胚胎干细胞存活和分化至关重要, 而且在维持成熟神经元存活并使其发挥功能方面也起到重要作用。Kanellopoulou 等^[1]在细胞水平上研究发现, Dicer 酶基因敲除后小鼠胚胎干细胞虽能进行体外增殖, 但失去向 3 个胚层细胞分

化的所有潜能, 暗示 miRNA 可能在维持胚胎干细胞的全能性中发挥重要作用。Bernstein 等^[2]在整体水平上研究也发现 Dicer 酶等位基因双敲除的小鼠胚胎在第 7.5 天即出现形态异常、脊索形成障碍、胚胎早期即出现死亡且无一例能够存活。Schaefer 等^[3]进一步研究发现, 选择性抑制分化成熟的小脑 Purkinje 细胞内 Dicer 酶后, 该类细胞出现死亡、小脑萎缩并出现共济失调。Kim 等^[4]也发现, 选择性抑制小鼠脑组织细胞有丝分裂后期多巴胺能神经元中的 Dicer 酶, 该类神经元即发生凋亡而丢失, 小鼠出现运动障碍。

miR-124 是脑组织中表达最为丰富的一类 miRNA, 约占脑组织 miRNA 总量的 25%~48%。Lim 研究小组将 miR-124 转染到 HeLa 细胞中发现, HeLa 细胞的基因组表达模式向神经方向转化, 其中大约 174 个基因表达发生了下调, 其突出特点是这些基因在脑组织中表达均较低^[5]。Makeyev 等进一步阐明了 miR-124 调控蛋白表达呈神经细胞模式的机制。多聚嘧啶核苷酸序列结合蛋白(PTBP)是一种能够与 mRNA 前体结合从而对某些外显子选择性剪切发挥负调控作用。PTBP 有多种亚型且功

* 浙江省自然科学基金(Y2080132), 浙江省科技支撑和引导计划(2007C33007)和国家自然科学基金(30570582)资助项目。

** 通讯联系人。

罗本燕. Tel: 13967166677, E-mail: luobenyan@zju.edu.cn

蔡荣. Tel: 13758243979, E-mail: cairong801@hotmail.com

收稿日期: 2008-06-03, 接受日期: 2008-09-18

能各异, PTBP1 在非神经元和神经祖细胞中高表达而在神经元中低表达, PTBP2 表达模式与之相反. PTBP1 抑制神经元特异性外显子选择性剪切且对 PTBP2 表达有抑制作用. 该研究小组通过实验证实 miR-124 能够抑制 PTBP1 表达, PTBP1 表达降低使 PTBP2 表达升高导致 mRNA 前体向神经系统方向选择性剪切, 蛋白质表达呈神经元特点以及干细胞转向神经系统分化(图 1)^[6]. 另外 Conaco 等研究发现 miR-124a 表达也受到某些蛋白质调控. 在非神经细胞中转录调节因子(REST)结合到 miR-124a 基因上从而抑制其表达, 蛋白质表达呈非神经细胞表达模式, 当 REST 抑制被解除后 miR-124a 表达增加从而调控蛋白质表达模式向神经方向转化(图 2)^[7].

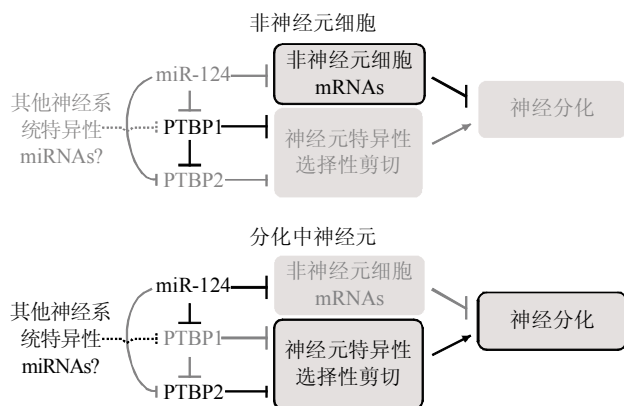


Fig. 1 miR-124 stimulates neuronal differentiation by reducing PTBP1 levels

图 1 miR-124 调控神经系统分化成熟

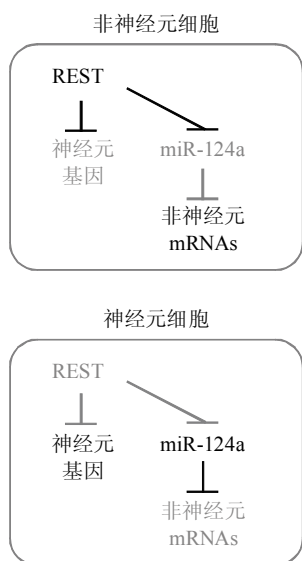


Fig. 2 REST promotes a neuronal phenotype by inhibiting the expression of miR-124a

图 2 REST 抑制 miR-124a 表达调节神经细胞分化

此外, Krichevsky 等研究了胚胎发育过程 5 个不同阶段 135 个 miRNA 表达情况, 发现, miR-124a、miR-9/9*、miR-125b 和 miR-22 表达变化一致, 其原因为该类基因类似簇状分布且在胚胎发育第 3 阶段被抑制而不表达, 但在第 4 阶段同时被诱导表达且在第 5 阶段达到高峰. 胚胎发育第 5 阶段正是神经元前体向神经元和胶质细胞分化的关键时期, 若在此阶段同时导入 miR-124a、miR-9/9*、miR-125b 和 miR-22 到神经前体细胞中使之高表达, 结果将出现胶质细胞阳性数量减少 46%~51%, 而神经元细胞数量并不发生明显改变, 若仅导入 miR-124a 和 miR-9/9* 可得到相同实验结果, 而单独导入 miR-124a 或 miR-9/9* 则不出现胶质细胞数量明显减少现象. 相反抑制神经前体细胞中 miR-9 表达可使神经元数量减少 29%~31%, 而抑制 miR-124a 或 miR-125b 表达并不能使神经元数量出现明显改变. 说明 miR-9 和 miR-124a 均有促进神经元分化成熟的功能, 但略有差异, miR-124a 主要表达在神经前体细胞中, 抑制神经前体细胞向胶质细胞分化, 而 miR-9 主要表达在神经元和胶质细胞中, 促进神经元分化成熟. STAT3 是调节神经细胞增殖和分化的一个关键酶, 该酶磷酸化而被激活使神经前体细胞向胶质细胞分化. 若将 miR-9 功能抑制后则可观察到 STAT3 磷酸化增强, 但软件分析方法却未能显示 miR-124a 和 miR-9 与 STAT3 上游的磷酸化酶之间存在互补配对, 说明两者之间可能存在间接调控关系^[8].

miR-9a 在哺乳动物脑组织内呈高度表达且其核苷酸 100% 保守. Li 等研究发现 miR-9a 在果蝇感觉器官前体细胞(SOP)中表达极其低下而在其临近上皮细胞中呈高表达. 在果蝇体内突变 miR-9a 后 SOP 细胞分化成感觉神经元细胞的数量异常增多且形成异位, 相反 miR-9a 过表达时 SOP 细胞数量明显减少, 说明 miR-9a 可在一个最适水平上对感觉神经元发育成熟和功能加以调控. Sens 是果蝇感觉器官发育时调节 SOP 向感觉神经元分化过程中必需的转录因子, 而在非感觉器官前体细胞(Non-SOP)中 Sens 表达则必须受到抑制. 该研究小组证实, 在正常情况下 Non-SOP 细胞中, Sens 表达调控是由 miR-9a 参与并受到 miR-9a 抑制. 另一方面 SOP 细胞通过信号传导通路抑制相邻 Non-SOP 细胞中 Sens 表达, 其抑制机制是 SOP 细胞表达 DI 蛋白从而激活 SOP 相邻细胞表面 Notch (N)受体使其释放胞内段 N^C, N^C 转移到细胞核内

使 Hairless 抑制子 Su(H) 激活并与其激活形式 Su(H)^{Act} 结合形成复合物 N^C/Su(H)^{Act}, 该复合物进一步激活增强子 E(spl) 从而抑制 *sens* 基因转录, 相反在无 Notch 激活的 SOP 细胞中, 此时 Su(H) 呈抑制形式 Su(H)^{Rep}, 由于 Su(H)^{Rep} 可抑制 E(spl) 表达以致 SOP 细胞内持续表达 *Sens*, 从而使 SOP 细胞向感觉神经细胞分化(图 3)^[9].

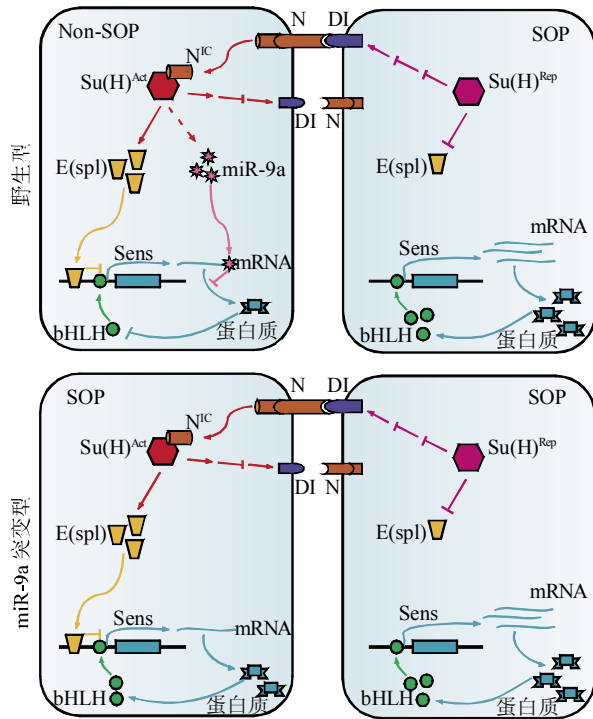


Fig. 3 Mechanism for the role of miR-9a in regulating SOP specification

图 3 miR-9a 调节 SOP 细胞特异性的机制

miRNA 不仅能够调节神经元发育和分化并且在神经突起生长发育中同样具有重要的调节功能。cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)是转录与翻译因子家族的一个成员, CREB 通过与顺式作用元件结合使 DNA 局部构象发生改变而影响基因转录水平。科学家很早已经发现 CREB 可调节神经元可塑性, 然而长期以来仍未发现 CREB 的靶基因具有直接调控突触可塑性的功能。最近 Vo 研究小组筛选 CREB 靶基因发现, 其中大部分为非编码基因, miR-132 基因属于非编码基因且可被高度诱导表达, 说明两者之间可能存在一定关联。进一步研究发现, miR-132 表达确实受到 CREB 调控, 神经细胞在脑源性神经营养因子(BDNF)作用下通过 CREB 上调 miR-132 表达, miR-132 表达上调抑制一种具有调节神经元分化功能的 GTP 酶激活蛋白 P250(P250 GAP)从而促进神经突起的生长^[10]。另有

文献报道下丘脑在调节机体生理功能时也伴随着某些种类 miRNA 表达改变。小鼠高盐饮水 10 天后下丘脑中有 10 多种 miRNA 表达发生上调或下调, 上调和下调的 miRNA 种类近乎均等。其中 miR-7b 表达上调, 实验证实 miR-7b 能够抑制立早基因 *fos* 表达。Fos 蛋白是一类转录调节因子, 该项研究说明 miRNA 不仅通过直接作用调控某一个靶蛋白表达, 而且可以通过调控转录因子的表达间接调控某一类蛋白质表达^[11]。

2 miRNA 表达异常与神经系统疾病发生发展的关系

研究资料显示神经系统发育成熟和功能均受到 miRNA 精细调控, 一旦调控出现紊乱必然导致疾病的发生发展。

2.1 miRNA 与突触生长和可塑性障碍相关疾病

突触生长和可塑性障碍将导致阿尔茨海默病(AD)、脆性 X 综合征(FXS)、自闭症等众多神经系统疾病发生, 最近研究表明突触生长和可塑性可能也受某些 miRNA 的调控。Schratt 等研究发现 miR-134 参与调节树突棘发育、成熟和可塑性。miR-134 表达增加使培养神经元树突棘体积减小, 即使在树突棘已经形成后增加 miR-134 表达同样使树突棘体积减小, 但树突棘密度和分枝均不受影响, 该突触异常与一种控制树突棘发育的蛋白激酶 *Limk1* 基因敲除小鼠的树突棘形态非常相似, 进一步研究证实 miR-134 能够抑制 *Limk1* 基因表达。miR-134 对树突棘形态是一种动态可逆性调节, 当培养液中加入 BDNF 后阻遏解除, *Limk1* 基因重新开始表达, 树突棘开始生长且形态得以恢复(图 4)^[12]。FXS 是由于脆性 X 智力低下基因 1(*Fmr1*)突变导致脆性 X 智力低下蛋白(FMRP)表达减少或者缺失所引起的一种遗传性疾病。FXS 患者与 *Fmr1* 基因敲除小鼠大脑病变表现极为相似, 主要表现为树突异常, 较正常树突变长、细、少、致密。FMRP 是一种 RNA 结合蛋白且可通过抑制特定 mRNA 翻译和蛋白质合成参与突触形成和可塑性调节。然而 FMRP 如何抑制蛋白质表达的机制仍未被揭示。2004 年 Jin 等^[13]研究发现, 果蝇 FMRP 能够与 Dicer 酶和 AGO1 蛋白分子结合, 调节 Dicer 酶和 AGO1 蛋白分子活性从而影响 miRNA 成熟过程, 间接负调控蛋白质表达, 其中 AGO1 更为关键, 这说明 FMRP 可通过 miRNA 途径改变某些蛋白质表达而致病。

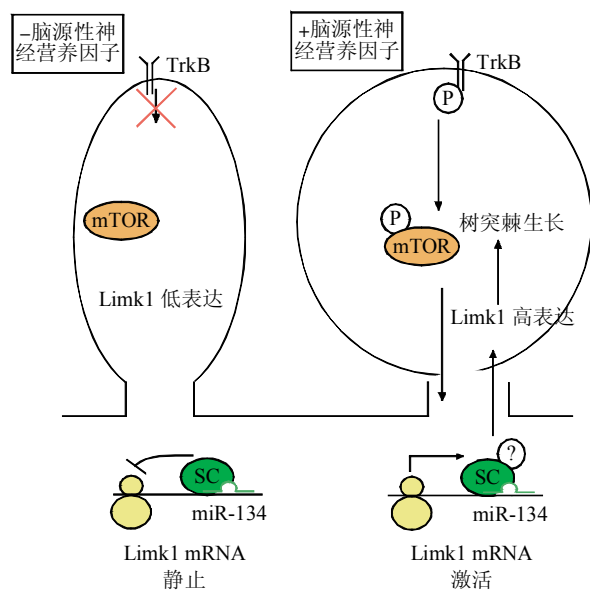


Fig. 4 Model for the role of miR-134 (green) in the regulation of Limk1 synthesis and spine growth

图4 miR-134 (绿色) 调节 Limk1 表达及树突棘生长的模式

2.2 miRNA 与神经系统退行性疾病

AD 是一种以进行性智力衰退为特征的中枢神经系统退行性疾病, 迄今为止对 AD 发病机制仍不能得到合理的解释. 最近 Lukiw^[14]研究 AD 患者海马内 miRNA 表达时发现 miR-9、miR-125b 和 miR-128 等 3 种 miRNA 含量明显上调, 该研究小组在原代培养的人神经元上观察铁盐和铝盐损害时同样发现 miR-9、miR-125b 和 miR-128 表达明显上调, 而铁盐和铝盐是诱导 AD 发病的一个重要环境因素. 早老素 -1 基因(PS1)突变是家族性 AD 发病的另一重要因素, 利用基因敲除小鼠模型研究发现, PS1 基因被敲除后小鼠出现致死性神经系统发育缺陷, 出生后不久死亡, 然而 PS1 基因未敲除小鼠发育无明显改变. Krichevsky 等^[15]在研究 PS1 基因敲除小鼠 miRNA 表达时发现 miR-9 和 miR-131 两种 miRNA 基因表达受到严重影响. 在正常情况下 pre-miR-9、pre-miR-131 表达高峰出现在胚胎期第 14~15 天, 随后 miR-9 和 miR-131 迅速成熟, 在胚胎期第 21 天 pre-miR-9、pre-miR-131 表达量达到高峰. PS1 基因敲除小鼠在胚胎期第 13.5 天时与 PS1 基因未敲除小鼠相比, pre-miR-9、pre-miR-131 表达差异尚不明显, 而在胚胎期第 17.5 天时二者差异显著, PS1 基因敲除小鼠 pre-miR-9、

pre-miR-131 表达水平显著低于 PS1 基因未敲除小鼠. 推测 PS1 基因敲除小鼠出现致死性神经系统发育障碍可能是因为脑组织细胞内 miR-9、miR-131 表达量不能随机体发育而迅速增加, 其中成熟机制障碍可能性更大. Wang 等^[16]分析了不同阶段 AD 患者脑组织内 miRNA 表达状况时发现 miR-107 在不同进展阶段表达均显著下调. 软件预测分析 miR-107 与 β 淀粉样前体蛋白裂解酶 1(BACE1) mRNA 之间存在互补配对, 实验证实 miR-107 表达下调使 BACE1 表达增加. BACE1 表达增加将促进不溶性 β -淀粉样蛋白(A β)生成, 不溶性 A β 是目前认为导致 AD 神经元毒性损害的主要蛋白质. 该研究结果提示, miRNA 在调控 AD 发生发展相关蛋白质表达中可能起到非常关键的作用.

另外 Bilen 等^[17]在整体水平采用突变果蝇 dicer1 基因的手段和离体水平 siRNA 干扰 HeLa 细胞中 dicer1 蛋白表达的方法使 miRNA 成熟受到抑制, 此时病理性 tau 蛋白或多聚谷氨酰胺(polyQ)诱导的神经退行性损害加重, 说明 miRNA 在神经退行性疾病中发挥了调节作用. 进一步研究发现其中 miRNA-bantam(ban)的变化尤为重要, ban 表达下调增强 polyQ 和 tau 蛋白神经毒性损害. Kim 等^[18]研究发现, miR-133b 在中脑多巴胺能神经元特异性表达, 并且 miR-133b 在帕金森患者的中脑组织出现缺失, 表明 miR-133b 与帕金森病之间可能存在某种相关性. 通过深入研究发现, miR-133b 与中脑多巴胺能神经元一个关键性的转录调节因子(Pitx3)之间存在一个负反馈调控网络: Pitx3 表达增加促进基因转录, 其中 miR-133b 转录也增加以致表达上调, miR-133b 表达增加反馈抑制 Pitx3 翻译使其表达减少从而维持 Pitx3 在适当水平. 一旦这种反馈抑制失衡多巴胺能神经元将出现功能异常甚至死亡(图 5). Atrophin 是齿状核红核苍白球路易体萎缩症致病基因, 其表达增加促进神经元凋亡. Karres 等^[19]在果蝇体内研究发现, atrophin 的 mRNA 是 miR-8 直接底物, miR-8 与 atrophin 的 mRNA 结合后导致其降解从而使 atrophin 蛋白表达下调. 当 miR-8 突变后 atrophin 表达上调, 果蝇脑内凋亡神经元数量增加, 出现爬行和运动协调功能障碍, 当 miR-8 正常表达时通过 RNA 干扰方法进一步降低 atrophin 表达的果蝇存活率也降低. 说明生理情况下 miR-8 能够将 atrophin 控制在一个最佳水平.

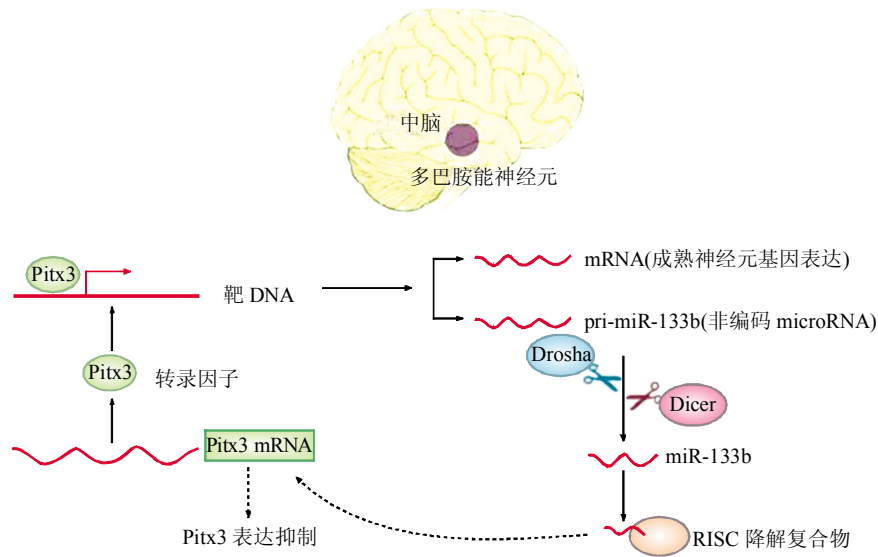


Fig. 5 The transcription factor Pitx3 and miR-133b compose a negative autoregulatory feedback loop

图 5 Pitx3 与 miR-133b 组成负反馈调节网络

2.3 miRNA 与神经系统肿瘤

目前研究认为恶性肿瘤与某些 miRNA 表达量高低直接相关, 且已证实 miRNA 参与了某些恶性肿瘤的发生发展. 最近 Chan 等^[19]在神经胶质母细胞瘤患者肿瘤组织中发现 miR-21 表达增加 5~100 倍, 培养的胶质母细胞瘤细胞株中 miR-21 表达增加 5~30 倍. 当 miR-21 表达被抑制后 caspase3/7 活性增加 3 倍, 胶质母细胞瘤细胞凋亡增加、细胞数量明显减少, 说明 miR-21 可能抑制了某些凋亡诱导蛋白表达, 从而使胶质母细胞瘤细胞恶性程度增加以致细胞无限生长. Ciafre 等^[20]对比分析人脑胶质母细胞瘤和胶质母细胞瘤细胞株中 miRNA 表达量时发现, 某些种类 miRNA 在这些肿瘤细胞中变化一致: 如 miR-221 表达均显著上调, miR-128、miR-181a/b/c 等表达均下调. 然而部分 miRNA 表达并非一致, 如 miR-10b 在胶质母细胞瘤组织中表达明显上调而在胶质母细胞瘤细胞株中变化不明显. Gillies 等^[21]进一步研究发现, miR-221 属于原癌基因, 在胶质母细胞瘤中通过调节靶蛋白 p27^{Kip1} 表达促进肿瘤的生长. Bottoni 等^[22]使用基因芯片对比研究发现, 垂体腺瘤中 30 个 miRNA 表达量发生改变, 其中 24 个 miRNA 可用来预测垂体腺瘤发生, 29 个 miRNA 可以预测其组织学分型. miRNA 同样对化疗药物敏感, 无分泌功能腺瘤经药物治疗后 miR-148、miR-134 和 miR-155 等 3 个 miRNA 表达上调, miR-29b/29c 和 miR-200a 等 3

个 miRNA 表达下调, 其中 miR-148 表达上调有促进凋亡作用. 垂体腺瘤组织染色体 13q143 区域基因通常出现缺失, miR-15a 和 miR-16-1 基因正位于此区域内, 推测 miR-15a 和 miR-16-1 与垂体腺瘤之间可能存在某些相关性. 该研究小组进一步证明 miR-16-1 具有抗垂体腺瘤生长的功能: 垂体腺瘤中 miR-15a 和 miR-16-1 表达分别下调 63% 和 73% 且其表达下调与肿瘤体积之间呈正比关系. miR-16-1 表达下调使靶蛋白精氨酰-tRNA 合成酶 (RARS) 表达增加, RARS 与 p43 形成氨基酰-tRNA 合成酶复合物, RARS 表达增加使 p43 滞留于该复合物中从而分泌减少, 而 p43 蛋白具有调节局部炎症反应、巨噬细胞吞噬和抑制肿瘤生长作用, 因此肿瘤生长体积增大^[23]. Nicoloso 等将 miRNA 基因按其靶蛋白功能也分为癌基因和抑癌基因, miRNA 表达失调导致脑肿瘤的发生机制如图 6 所示^[24].

2.4 miRNA 与脑血管以及其他神经系统疾病

目前虽然人们针对 miRNA 与脑血管疾病发生关系的研究仍在探索之中, 但从 Jeyaseelan 等的研究资料分析, miRNA 可能同样参与脑血管疾病发生发展. Jeyaseelan 等研究小组在大鼠局灶性脑缺血模型中观察 114 个 miRNA 表达状况时发现, 复灌 24 h 后能够检测到 106 个 miRNA 表达, 其中 32 个 miRNA 表达为该时间点所特有, 而复灌 48 h 后仅检测到 82 个, 其中 8 个 miRNA 表达为该时

间点所特有. 在进一步分析水通道蛋白(AQP4)和基质金属蛋白酶 9(MMP9)与其存在互补配对预测的 miRNA 表达变化模式时发现: miR-30a-3p 和 miR-383 与 AQP4 表达变化一致, miR-132 和 miR-664 与 MMP9 表达变化一致, 说明两者之间可能存在调控与被调控关系. 既往研究表明, AQP4 参与脑梗后血管源性脑水肿发生, MMP9 也与血脑屏障的破坏和血管源性脑水肿密切相关, 结果提示 miRNA 可能参与脑梗后脑水肿形成^[25].

HSV-1 能使被感染的神经元抗凋亡作用增强, 从而有利于病毒蛋白在神经元内表达以致复制后进一步感染其他细胞, 该现象始终未得到较好的解释. 最近 Gupta 等^[26]研究发现, HSV-1 中 LAT 基因能够编码一种被称为 miR-LAT 的 miRNA 分子, miR-LAT 能与神经元内一种凋亡诱导途径——TGF- β 信号通路的 2 个成员 TGF- β 1 和 SMAD3 的

mRNA 非完全互补结合, 抑制其表达从而抑制神经元发生凋亡, 说明 miRNA 参与 HSV-1 拮抗神经元凋亡. 另外, Sathyan 等^[27]发现, 低浓度酒精诱导 miR-335 表达上调而高浓度酒精可抑制 miR-21 和 miR-335 表达, 两者抑制机制和功能存在差异. miR-21 是 GABA_A 受体依赖的且其表达抑制能被 GABA_A 受体阻断剂所阻断而 miR-335 表达抑制不能被阻断. miR-21 表达抑制可使皮层神经上皮细胞凋亡增加, 说明 miR-21 具有抗凋亡作用. 然而 miR-335 表达抑制可使皮层神经上皮细胞增殖且凋亡减少, 表明 miR-335 具有促凋亡作用. 同时抑制 miR-21 和 miR-335 表达可使皮层神经上皮细胞不发生明显凋亡, 提示 miR-335 表达降低对 miR-21 表达降低所诱导的细胞凋亡具有拮抗作用. 说明 miRNA 功能之间既有协同又有拮抗作用.

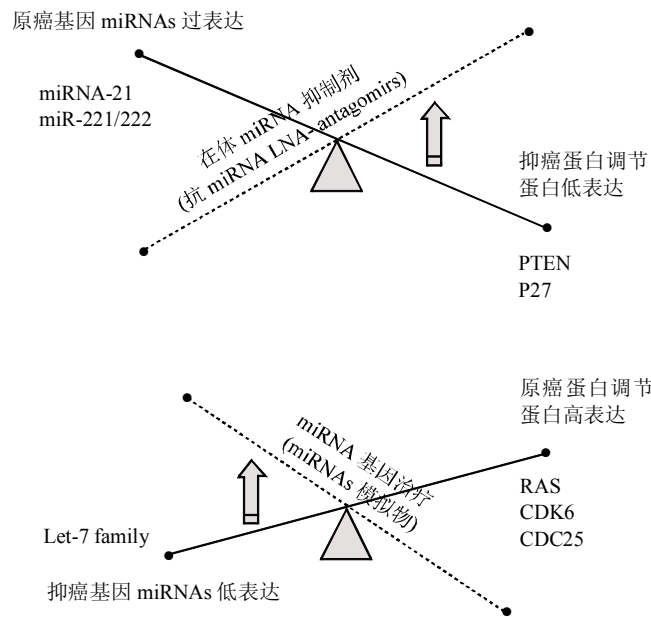


Fig. 6 Mechanisms for the role of oncogenic miRNAs and tumor suppressor miRNAs in regulating brain tumor

图 6 癌基因 miRNA 和抑癌基因 miRNA 表达失调导致脑肿瘤发生机制

3 展 望

神经系统细胞种类繁多, 功能较其他系统更为复杂, 神经元、胶质细胞之间又通过轴突和树突形成一个复杂的调控网络, 精确掌控感觉、运动以及高级认知功能且神经系统需随外界环境变化及时调整自身功能. 目前研究已经认为 miRNA 在神经系统发育和功能方面起到了精确的调控作用, 一旦

这种调控机制紊乱必然导致神经系统疾病发生发展. 目前 miRNA 在神经系统的功能研究仍处于离体水平, 拟以 miRNA 为潜在靶点对神经系统疾病进行干预和治疗尚缺乏足够理论依据, 诸多问题急待解决. 主要表现在: a. 首先需要明确哪些种类 miRNA 在神经系统重大疾病中起到致病的关键作用. miRNA 与靶 mRNA 组成了一个复杂的调控网络, 因为某一特定 miRNA 分子可以与多个 mRNA

分子结合而调控多种蛋白质表达, 反之不同 miRNA 分子也可结合到同一个 mRNA 分子上协同调控某个蛋白质分子表达. 另一方面, 某些疾病发生可能并非单一蛋白质异常所致, 即使是单个蛋白质异常所致而调控其表达的 miRNA 也许并非单一, 因此单独强调某个 miRNA 表达或功能, 可能难以实现其预期目标. b. 其次是需要明确 miRNA 在神经系统重大疾病中的致病机制. 因为只有明确 miRNA 具体致病机制才能寻找到针对疾病治疗和干预的相应靶位点. c. 细胞水平与整体水平实验研究结果可能并不一致. 因为整体动物水平系统更为复杂, 影响因素更多, 在细胞水平上有效的药物在动物水平上并非发挥同样功效, 或在离体水平上有效剂量但在动物整体水平上无效或出现较强毒副作用而被迫终止. d. 在整体水平上药物如何进入中枢神经系统. 脑组织存在血脑屏障, 通常情况下药物难以通过血脑屏障, 因此选择合适的治疗药物载体显得尤为重要, 既能使药物安全地通过血脑屏障, 又需要具备较高的转染效率且毒副作用较小. e. 能否实现药物靶向运输. 神经系统某些疾病在脑组织中均有其病变部位, 治疗药物必须安全而有效地到达其病变部位才能达到预期疗效. 治疗药物如何到达病变部位及病变细胞从而提高治疗效率减轻副作用尚需进行大量实验加以研究. 随着科学家针对 miRNA 在神经领域内的研究, miRNA 将会成为神经退行性疾病、神经系统肿瘤、脑血管病等人类神经系统重大疾病一个新的诊断和治疗靶点.

参 考 文 献

- Kanellopoulou C, Muljo S A, Kung A L, *et al.* Dicer-deficient mouse embryonic stem cells are defective in differentiation and centromeric silencing. *Genes Dev*, 2005, **19**(4): 489~501
- Bernstein E, Kim S Y, Carmell M A, *et al.* Dicer is essential for mouse development. *Nat Genet*, 2003, **35**(3): 215~217
- Schaefer A, O'Carroll D, Tan C L, *et al.* Cerebellar neurodegeneration in the absence of microRNAs. *J Exp Med*, 2007, **204**(7): 1553~1558
- Kim J, Inoue K, Ishii J, *et al.* A microRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science*, 2007, **317**(5842): 1220~1224
- Lim L P, Lau N C, Garrett-Engle P, *et al.* Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*, 2005, **433**(7027): 769~773
- Makeyev E V, Zhang J, Carrasco M A, *et al.* The microRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing. *Mol Cell*, 2007, **27**(3): 435~448
- Conaco C, Otto S, Han J J, *et al.* Reciprocal actions of REST and a microRNA promote neuronal identity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(7): 2422~2427
- Krichevsky A M, Sonntag K C, Isacson O, *et al.* Specific microRNAs modulate embryonic stem cell-derived neurogenesis. *Stem Cells*, 2006, **24**(4): 857~864
- Li Y, Wang F, Lee J A, *et al.* MicroRNA-9a ensures the precise specification of sensory organ precursors in *Drosophila*. *Genes Dev*, 2006, **20**(20): 2793~2805
- Vo N, Klein M E, Varlamova O, *et al.* A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(45): 16426~16431
- Lee H J, Palkovits M, Young W S 3rd. miR-7b, a microRNA up-regulated in the hypothalamus after chronic hyperosmolar stimulation, inhibits Fos translation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(42): 15669~15674
- Schratt G M, Tuebing F, Nigh E A, *et al.* A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*, 2006, **439** (7074): 283~289
- Jin P, Zarnescu D C, Ceman S, *et al.* Biochemical and genetic interaction between the fragile X mental retardation protein and the microRNA pathway. *Nat Neurosci*, 2004, **7**(2): 113~117
- Lukiw W J. Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroreport*, 2007, **18**(3): 297~300
- Krichevsky A M, King K S, Donahue C P, *et al.* A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development. *RNA*, 2003, **9**(10): 1274~1281
- Wang W X, Rajeev B W, Stromberg A J, *et al.* The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *J Neurosci*, 2008, **28** (5): 1213~1223
- Bilen J, Liu N, Burnett B G, *et al.* MicroRNA pathways modulate polyglutamine-induced neurodegeneration. *Mol Cell*, 2006, **24**(1): 157~163
- Karres J S, Hilgers V, Carrera I, *et al.* The conserved microRNA miR-8 tunes atrophin levels to prevent neurodegeneration in *Drosophila*. *Cell*, 2007, **131**(1): 136~145
- Chan J A, Krichevsky A M, Kosik K S. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res*, 2005, **65**(14): 6029~6033
- Ciafre S A, Galardi S, Mangiola A, *et al.* Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **334**(4): 1351~1358
- Gillies J K, Lorimer I A. Regulation of p27Kip1 by miRNA 221/222 in glioblastoma. *Cell Cycle*, 2007, **6**(16): 2005~2009
- Bottoni A, Zatelli M C, Ferracin M, *et al.* Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*, 2007, **210**(2): 370~377
- Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, *et al.* miR-15a and miR-16-1

- down-regulation in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*, 2005, **204**(1): 280~285
- 24 Nicoloso M S, Calin G A. MicroRNA involvement in brain tumors: from bench to bedside. *Brain Pathol*, 2008, **18**(1): 122~129
- 25 Jeyaseelan K, Lim K Y, Armugam A. MicroRNA expression in the blood and brain of rats subjected to transient focal ischemia by middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, 2008, **39**(3): 959~966
- 26 Gupta A, Gartner J J, Sethupathy P. Anti-apoptotic function of a microRNA encoded by the HSV-1 latency-associated transcript. *Nature*, 2006, **442**(7098): 82~85
- 27 Sathyan P, Golden H B, Miranda R C. Competing interactions between micro-RNAs determine neural progenitor survival and proliferation after ethanol exposure: evidence from an *ex vivo* model of the fetal cerebral cortical neuroepithelium. *J Neurosci*, 2007, **27**(32): 8546~8557

Functions of MicroRNA in Nervous System Regulation

WANG Jin-Ye¹⁾, CAI Rong^{2)**}, LUO Ben-Yan^{1)**}

¹⁾ Department of Neurology First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China;

²⁾ College of Life Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract Many investigations have demonstrated that microRNA (miRNA) is not only involved in the modulation of nerve cell growth and physiological activity, but also responsible for dysfunctions in synaptogenesis or synaptic plasticity, neurodegenerative diseases, tumorigenesis in the nervous system, as well as in cerebrovascular disorders. With the intensive researches in miRNA, it is possible gradually to explain the related pathogenic mechanisms of some major diseases in the nervous system.

Key words microRNA, nerve cell growth, major diseases of nervous system

*This work was supported by grants from Zhejiang Province Funds (Y2080132), Science and Technology Project of Zhejiang Province (2007C33007) and The National Natural Science Foundation of China (30570582).

**Corresponding author.

LUO Ben-Yan. Tel: 13967166677, E-mail: luobenyan@zju.edu.cn

CAI Rong. Tel: 13758243979, E-mail: cairong801@hotmail.com

Received: June 3, 2008 Accepted: September 8, 2008