

植物调节人类健康及疾病的新机制 —植物微小 RNA 跨物种调控



丁立贤^{1,2}, 刘明^{1,2}, 李忠生^{1,2}, 李国东^{1,2}

1. 哈尔滨医科大学附属第四医院普外科(哈尔滨 150001)

2. 哈尔滨医科大学附属第四医院普外科生物样本库(哈尔滨 150001)

【摘要】 目的 探讨植物微小 RNA (microRNA, miRNA) 跨物种调控对调节人类健康及疾病的新机制。方法 对近年来有关植物 miRNA 跨物种调控人类健康及疾病新机制的相关文献进行综述。结果 植物化学物质在维持人类的健康及调节疾病中起到了重要作用, 植物 miRNA 跨物种调控同样起到重要作用, 其可能的调控机制为成熟植物 miRNA 通过胃肠道途径完整进入动物体内, 其首先通过胃肠道后再进入小肠分泌的微泡中, 经过动物的循环系统靶向运往器官或组织处, 通过胃肠道途径的植物 miRNA 与靶 mRNA 高度匹配进行结合并发挥其生物学调控作用。结论 尽管已有研究证实植物 miRNA 可以跨胃肠道调控动物特定生物学功能, 为植物参与调控人类健康及疾病发生、发展的新机制提供了实验依据, 但是食物中的 miRNA 是否受加工、运输、储存方式的影响以及影响程度仍需深入挖掘; 同时动物内存在的植物 miRNA 含量很低, 不同动物体内的植物 miRNA 的种类也不尽相同。虽然上述问题仍未解决, 但是相信随着研究的不断进展, 掌握 miRNA 跨物种调控的机制会对预防人类疾病和保持机体健康有巨大帮助。

【关键词】 植物化学物质; 微小 RNA; 跨物种调控; 胃肠道途径

New mechanisms for plants to regulate human health and disease: cross-species regulation by plant microRNA

DING Lixian^{1,2}, LIU Ming^{1,2}, LI Zhongsheng^{1,2}, LI Guodong^{1,2}

1. Department of General Surgery, The Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, P. R. China

2. Bio-Bank of Department of General Surgery, The Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, P. R. China

Corresponding author: LI Guodong, Email: jonathanlgd@163.com

【Abstract】 Objective To explore new mechanisms of cross-species regulation of plant microRNA (miRNA) to regulate human health and disease. **Method** The recently relevant literatures on the new mechanisms of cross-species regulation of the plant miRNA for human the health and disease were reviewed. **Results** The phytochemicals played an important role in the maintaining human health and regulating diseases, and the plant miRNA cross-species regulation also played an important role in it. Its possible regulatory mechanism was that the mature plant miRNA came into the animal body through the gastrointestinal tract. It firstly passed through the gastrointestinal tract and then came into the microvesicles secreted by the small intestine. It was targeted to the organ or tissue through passing of the animal circulatory system. The plant miRNA passing through the gastrointestinal tract was highly matched with the target mRNA to perform its biological regulatory role. **Conclusions** Although studies have confirmed that plant miRNA can regulate animal specific biological functions across gastrointestinal tract and it provides an experimental basis for plants to participate in new mechanisms for regulating human health and disease occurrence and development, whether or not miRNA in food is affected by way it is processed, transported, stored, and extent to which it is affected, remains to be explored. At the same time, content of plant miRNA in animals is very low, and types of plant miRNA in different animals are not same. Although the above issues remain unresolved, it is believed that as research progresses, mastering

DOI: 10.7507/1007-9424.201807071

基金项目: 哈尔滨市应用技术与开发项目(项目编号: 2017RAXXJ057); 哈尔滨医科大学附属第四医院面上基金重点项目(项目编号: HYDSYJQ201602)

通信作者: 李国东, Email: jonathanlgd@163.com

mechanism of miRNA cross-species regulation will greatly help preventing human diseases and maintaining health of body.

【Keywords】 phytochemical; microRNA; cross-kingdom regulation; gastrointestinal pathway

植物在调节人体健康及疾病中具有重要作用,其中植物化学物质已经得到广泛研究。植物化学物质是植物中除蛋白质、脂类、碳水化合物(膳食纤维)、维生素和微量元素以外丰富的生物活性物质,其具有多种生物功能,通过调节免疫、抗肿瘤^[1]、抗氧化、清除自由基等作用调节动物的病理生理功能。摄入有益的植物化学物质有助于改善机体心脑血管疾病、恶性肿瘤、2型糖尿病及痴呆的预后^[2]。另也有研究者^[3]认为,植物化学物质的功能对人体极为重要,故植物化学物质也被视为一种新的营养成分。植物化学物质在维持人类的健康及调节疾病中起到了重要作用。有研究^[4-5]发现,除现有已知的植物化学物质对人体的作用机制外,植物微小RNA(microRNA, miRNA)的跨物种调控作为一个新机制在植物性食品调节人类健康及疾病中也起到了重要作用。现对近年来关于植物 miRNA 跨物种调控人类健康及疾病新机制的文献进行综述,总结了该领域研究近况及植物 miRNA 调节动物基因表达的方式。

1 植物化学物质可通过多种途径调节动物的病理生理功能

植物化学物质包含多种不同物质,如植物多酚类、皂苷类、多糖类等生物活性物质,其中植物多酚类物质具有重要的抗肿瘤作用^[6],皂苷类由于其抑制肿瘤增殖、抗氧化作用得到了人们认可^[7],多糖类由于具有抗氧化^[8]、清除自由基等抗肿瘤作用参与调控人体健康与疾病^[9]。目前众多实验研究均证实植物化学物质具有多种调控机制,如结直肠癌可利用越橘成分在体外能显著抑制人结直肠癌 Lovo 细胞系的增殖和侵袭,并协助抵抗 DNA 损伤^[10]。多酚类植物可抑制表皮生长因子受体及血管内皮生长因子受体的信号转导、抑制炎症发生、调节表观遗传,可用于结直肠癌的化学预防^[11]。此外,植物化学物质还可以通过免疫调节作用、抗微生物作用、降低胆固醇作用参与缓解人体不同疾病^[12]。

2 miRNA 在调节动植物生理功能中的重要作用

植物性食品中不仅含有营养成分、植物化学物质等,还包含植物 miRNA。作为信号分子,miRNA

在各种生物调控中均起到了重要作用。miRNA 是一种长约 19~25 个核苷酸长度的非编码小 RNA,其与对应的 mRNA 结合起到调控作用^[13-14]。研究^[15]表明,miRNA 可以调控 30% 以上的人类基因表达。还有研究^[16]表明,异常 miRNA 表达使体内 mRNA 与 miRNA 间失衡,导致多种疾病甚至恶性肿瘤的发生。一种 miRNA 可以结合多种靶序列,体内、体外的实验均显示 miRNA 的小分子调节对多种疾病均具有治疗潜力^[17]。

3 植物 miRNA 的跨物种调控机制及研究现状

3.1 植物 miRNA 通过胃肠道途径完整进入动物体内的机制

一直以来,科学家们均认为植物 miRNA 无法避免动物消化道的降解,即植物 miRNA 无法稳定存在于动物体内,因此忽略了动物从饮食中获取并利用植物 miRNA 的可能性。直至 2012 年 Zhang 等^[4]团队提出跨物种调控学说才改变了这一观点。有研究者^[18-19]采用多组实验对照分析发现,植物 miRNA 存在于动物血浆及血清中,而微泡中更是容纳了 50% 以上的植物 miRNA。微泡是细胞分泌的囊泡,具备双层的脂质膜结构,是细胞间信号传导的重要载体^[20]。

动物从食物中摄入可吸收的营养成分和植物化学物质,同时摄入植物 miRNA 进入胃肠道,各种营养物质均被分解吸收,但植物 miRNA 却未被分解。现阶段研究^[21-22]表明,植物在合成 miRNA 后,会在其 3'末端加以甲基化修饰,以此保护其 3'端活性,预防植物 miRNA 被降解,但动物 miRNA 在合成后极少有这种修饰过程。Zhang 等^[4]团队将动物 miRNA 和植物 miRNA 分别置于模拟胃内酸性环境(pH 为 2.0)的溶液中发现,动物 miRNA 的降解速率远大于植物对照组;他们又用高碘蛋白分别处理动植物 miRNA,结果显示,植物 miRNA 在氧化作用下较稳定,而动物 miRNA 却无法抵抗氧化;同时,他们人工合成了无甲基化修饰的植物 miRNA,置入 pH 为 2.0 的酸性溶液中,发现这种 miRNA 无法稳定存在。以上研究表明,植物 miRNA 特有的合成后甲基化修饰能保持植物 miRNA 的稳定性,避免其在酸性环境中快速降

解。通过该机制,植物 miRNA 可成功躲避消化道酸性环境侵蚀,通过动物胃肠道途径进入循环系统。

为进一步探究可通过胃肠道途径的异种 RNA, Zhang 等^[4]团队的研究人员分别给小鼠喂食单链 miRNA (ssRNA)、双链 miRNA (dsRNA)、前体 miRNA (preRNA)、miRNA 逆转录得到的单链 DNA (ssDNA)、前体 miRNA 逆转录得到的 DNA (preDNA) 及成熟植物 miRNA 后发现,小鼠血清中无法检测到 ssRNA、dsRNA、preRNA、ssDNA、preDNA,仅能检测到成熟植物 miRNA,这是该研究团队第一次发现具有完整功能结构的植物核苷酸可以抵抗胃肠道途径消化并被运送至组织。

3.2 植物 miRNA 靶向调控动物 mRNA 的机制及研究现状

近年来有研究^[23]发现,人体镰刀细胞中的 miRNA-451 及 miRNA-233 可以抑制疟原虫的生长,结果提示,人体 miRNA 可调节其他物种的生长活动。植物性食物中的成熟植物 miRNA 抵抗摄入者胃肠道的降解,通过胃肠道途径进入生物体内,于摄入者的循环系统中稳定存在,并可转运至各器官之中^[24],这意味着植物 miRNA 可能调节动物生理活动,故有学者^[25]提出,miRNA 可以在物种间水平转移,这意味着一个物种的 miRNA 可能参与调控或远或近的其他物种的某些病理生理功能。

除小鼠受到外源性植物 miRNA-168a 的调控外^[4],研究者^[26]还发现其他大量植物 miRNA 具有跨物种调控的能力,如植物 miRNA-159 可跨物种抑制乳腺癌生长,其与靶基因 TCF-7 产生的 mRNA 非翻译区结合,使该 mRNA 降解,达到调控效果。有研究^[27]发现,昆虫肠道经常从外界摄取外源性小 RNA,而幼蜂摄入食物中的植物 miRNA,导致自身卵巢发育受限,整体生长受抑制导致幼蜂最终成长为工蜂^[28-29]。目前稳定存在于动物体内的植物 miRNA 靶向调节动物基因表达水平的机制如下:植物 miRNA 首先通过胃肠道,而后进入小肠分泌的微泡中,经过动物的循环系统靶向运往器官、组织处^[4]。通过胃肠道途径的植物 miRNA 与靶 mRNA 结合发挥其生物学调控作用。

通常在动物中,一种 miRNA 可调节多种靶 mRNA,一种 mRNA 也可以由多种 miRNA 共同调控。相比而言,植物 miRNA 与靶 mRNA 结合则需要二者序列高度匹配^[30],即一种植物 miRNA 仅调

控一种 mRNA^[31]。因此,动物 miRNA 调节范围更广泛,植物 miRNA 调节更精准。而植物 miRNA 正是选择性包裹进入微泡,主动运输至靶点处,结合目标 mRNA,进而调控靶基因及细胞功能,如植物 miRNA-168a 可特异性地靶向结合低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1 (LDLRAP1) 的 mRNA,抑制小鼠 LDLRAP1 的表达,从而跨物种调控小鼠的脂代谢^[4];再如金银花中的 miRNA-2911 可被小鼠胃肠道吸收,并直接流向小鼠体内的甲流病毒,抑制甲流病毒编码的 PB2 和 NS1 蛋白表达,从而抑制病毒复制^[32];寄生植物菟丝子中的 miRNA 可转移到宿主植物中,靶向对应 mRNA,产生次级小干扰 RNA 以及 mRNA 切割效应,以此沉默靶 mRNA,调节宿主基因表达水平^[33]。以上这些研究都证明了植物 miRNA 的靶向运输作用。

随后,植物 miRNA 与靶向的 mRNA 3'端非翻译区特异性互补结合^[34],引导 RNA 诱导沉默复合体结合至 mRNA 上,从而切割降解 mRNA,导致其靶基因表达下调或翻译抑制,进而使靶蛋白表达下降,调节动物的病理生理活动。

虽然所有植物 miRNA 都有甲基化末端,但并非所有植物 miRNA 都能被动物吸收利用,决定动物选择性吸收并利用植物 miRNA 的机制仍待深入研究。尽管如此,植物 miRNA 跨物种调控作为植物化学物质调节人类健康及疾病的新机制,这一研究方向对我们依然具有重大意义和潜在应用价值。我们可以依据植物化学物质在动物体内产生的已知功能及调控机制,推测植物 miRNA 在动物体内的功能及相应机制。如植物化学物质可以抗肿瘤干细胞的增殖^[35],那么同样作为植物性食品成分的植物 miRNA 是否同样具备缓解动物疾病的能力等。

4 问题与展望

尽管已有研究证实植物 miRNA 可以跨胃肠道调控动物特定生物学功能,为植物参与调控人类健康及疾病发生、发展的新机制提供了实验依据,但是食物中的 miRNA 是否受加工、运输、储存方式的影响以及影响程度仍需深入挖掘;同时动物内存在的植物 miRNA 含量很低,不同动物体内的植物 miRNA 的种类也不尽相同。虽然上述问题仍未解决,但是相信随着研究的不断进展,掌握 miRNA 跨物种调控的机制会对预防人类疾病和保持机体健康有巨大帮助,如一种植物中是否含有某种特定的 miRNA,可能成为食物化学预防功能判断的新

标准；此外，许多自然现象也可能得以深入解释，比如一方水土养育一方人、同一环境中的动植物共同进化、我国传统中药的部分治病原理等。因此，尽管我们对这些跨物种调控的植物 miRNA 研究还不够深入，但随着科研人员的不断探究，这种新机制必然有助于我们更深层次地认识健康及疾病。

参考文献

- 郭甜甜, 刘聪敏, 高肇好, 等. 蔬菜水果中植物化学物质防治肝癌作用及机制研究现状. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(12): 841-846.
- Chang SK, Alasalvar C, Shahidi F. Superfruits: Phytochemicals, antioxidant efficacies, and health effects—A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018: 1-25.
- Howes MJ, Simmonds MS. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(6): 558-566.
- Zhang L, Hou D, Chen X, *et al.* Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res*, 2012, 22(1): 107-126.
- LaMonte G, Philip N, Reardon J, *et al.* Translocation of sickle cell erythrocyte microRNAs into *Plasmodium falciparum* inhibits parasite translation and contributes to malaria resistance. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(2): 187-199.
- Alam MN, Almyod M, Huq F. Polyphenols in colorectal cancer: current state of knowledge including clinical trials and molecular mechanism of action. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4154185.
- Khan M, Maryam A, Zhang H, *et al.* Killing cancer with platycodin D through multiple mechanisms. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(3): 389-402.
- Wang J, Hu S, Nie S, *et al.* Reviews on mechanisms of *in vitro* antioxidant activity of polysaccharides. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5692852.
- Ji X, Peng Q, Wang M. Anti-colon-cancer effects of polysaccharides: A mini-review of the mechanisms. *Int J Biol Macromol*, 2018, 114: 1127-1133.
- 李国东, 金俊超, 张津宁, 等. 大肠可利用越橘成分抑制人结肠癌细胞生长的机制研究. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2015, 4(2): 144-150.
- 刘明. 结直肠癌多酚类植物化学预防剂的研究进展. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2014, 3(5): 8-11.
- 李安国, 贺石林, 邓常清. 食用植物及其植物化学物质对慢性疾病的化学预防概述. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(2): 228-234.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(7): 522-531.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 2005, 120(1): 15-20.
- Lu J, Getz G, Miska EA, *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, 435(7043): 834-838.
- Xia T, Li J, Cheng H, *et al.* Small-molecule regulators of microRNAs in biomedicine. *Drug Dev Res*, 2015, 76(7): 375-381.
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, *et al.* Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30): 10513-10518.
- Chen X, Ba Y, Ma L, *et al.* Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 2008, 18(10): 997-1006.
- Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 13-27.
- Yu B, Yang Z, Li J, *et al.* Methylation as a crucial step in plant microRNA biogenesis. *Science*, 2005, 307(5711): 932-935.
- Chen X. MicroRNA biogenesis and function in plants. *FEBS Lett*, 2005, 579(26): 5923-5931.
- Duraisingh MT, Lodish HF. Sickle cell microRNAs inhibit the malaria parasite. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(2): 127-128.
- Liang H, Zhang S, Fu Z, *et al.* Effective detection and quantification of dietetically absorbed plant microRNAs in human plasma. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(5): 505-512.
- Liang H, Zen K, Zhang J, *et al.* New roles for microRNAs in cross-species communication. *RNA Biol*, 2013, 10(3): 367-370.
- Chin AR, Fong MY, Somlo G, *et al.* Cross-kingdom inhibition of breast cancer growth by plant miR159. *Cell Res*, 2016, 26(2): 217-228.
- Jayachandran B, Hussain M, Asgari S. An insect trypsin-like serine protease as a target of microRNA: utilization of microRNA mimics and inhibitors by oral feeding. *Insect Biochem Mol Biol*, 2013, 43(4): 398-406.
- Zhu K, Liu M, Fu Z, *et al.* Plant microRNAs in larval food regulate honeybee caste development. *PLoS Genet*, 2017, 13(8): e1006946.
- Wolschin F, Mutti NS, Amdam GV. Insulin receptor substrate influences female caste development in honeybees. *Biol Lett*, 2011, 7(1): 112-115.
- Du T, Zamore PD. microPrimer: the biogenesis and function of microRNA. *Development*, 2005, 132(21): 4645-4652.
- 汪劼. 闯入动物王国的植物 miRNA. *生命的化学*, 2016, 36(3): 404-408.
- Zhou Z, Li X, Liu J, *et al.* Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39-49.
- Shahid S, Kim G, Johnson NR, *et al.* MicroRNAs from the parasitic plant *Cuscuta campestris* target host messenger RNAs. *Nature*, 2018, 553(7686): 82-85.
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
- Scarpa ES, Ninfali P. Phytochemicals as innovative therapeutic tools against cancer stem cells. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 15727-15742.

收稿日期: 2018-07-24 修回日期: 2018-10-01
 本文编辑: 蒲素清