

• 综述 •

微小 RNA 在心力衰竭中的作用机制

郑思道综述 吴红金审校

【摘要】 微小 RNA(miRNA)对心力衰竭病理过程具有重要的调节作用,涉及心肌肥大、心肌凋亡、心肌纤维化、心肌离子通道改变和心脏能量代谢异常等多个方面。通过对心力衰竭 miRNA 调控作用和机制的研究,可以进一步阐明心力衰竭的病理机制,寻找心力衰竭有关的新标志物,并发现药物治疗的新靶点,对心力衰竭的诊断和治疗具有重要理论意义和临床价值。

【关键词】 微小 RNA;心力衰竭;心肌重构;调节机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.001

微小 RNA(miRNA)是一种长约 22 个核苷酸的单链 RNA 分子,可以抑制靶 mRNA 翻译或促进其降解,进而抑制相关基因的表达^[1]。成熟的 miRNA 与特定蛋白质结合,形成 RNA 介导的沉默复合物,与靶基因特定的 3'端非编码区(3'-UTR)结合,调控基因的表达^[2]。

从转录到成熟,miRNA 前体不被 Drosha 酶剪切,而是先通过套索脱支酶产生带发卡结构的类 miRNA 前体,再通过输出蛋白 5 进入正常的 miRNA 产生通路^[3,4]。Dicer 酶则为 miRNA 合成所必须,它的缺失可引起心肌重构和心力衰竭^[5,6]。本文就 miRNA 在心力衰竭中的作用及机制作简要综述。

1 心肌肥大

病理性心肌肥大可引起心脏舒缩功能障碍,导致心功能障碍而出现心力衰竭。

van Rooij 等^[7]研究发现 miRNA 与心力衰竭相关,其中由 α 肌球蛋白重链基因一个内含子编码的 miR-208a 对心肌肥大具有促进作用,作用机制为 miR-208a 能够降低具有抑制心肌生长作用的甲状腺激素相关蛋白 1 和肌肉生长限制因子^[8]。

高表达的 miR-1 能够抑制与生长作用相关基因的表达,进而调节大鼠肉瘤(Ras)三磷酸鸟苷酶活化蛋白、周期素依赖性激酶 9、纤维连接蛋白和人类组织中丰富表达的 Ras 同源类似物的水平;miR-1 下调则使相关蛋白的表达水平上调,介导心肌肥大^[9]。另有研究显示,miR-1 可以通过钙调磷

酸酶(CaN)、活化 T 细胞核因子(NFAT)调节钙-钙调蛋白信号通路抑制心肌肥大;miR-1 也负调节肌细胞增强因子 2 和心肌转录因子 4,进而调节肌细胞生长应答^[10]。新近发现的细胞骨架结合蛋白双丝蛋白 1(twinfilin-1)也是 miR-1 的靶点之一,miR-1 水平降低能引起 twinfilin-1 上调,通过调控心肌细胞骨架介导心肌肥大^[11]。

NFATc3 能与心肌素基因的启动子结合,促进心肌素的转录,引起心肌肥大,而 miR-9 可以下调心肌素表达、抑制心肌肥大、改善心功能^[12]。此外,NFATc3 可以直接激活 miR-23a,而 miR-23a 可以抑制肌细胞特异性泛素蛋白连接酶 1 的翻译,后者具有抗心肌肥大作用,因而在 NFATc3 的刺激下,miR-23a 显示出促进心肌肥大的作用^[13]。

miR-133a 直接作用于 NFATc4 的 3'-UTR,下调 NFATc4 表达,发挥抑制心肌肥大的作用^[14]。在血糖升高导致心肌肥大中 miR-133a 表达下调,而转染 miR-133a 则能够抑制心肌肥大^[15]。心肌肥大时 miR-133 水平下降、CaN 水平升高,反之则抑制心肌肥大,表明两者在心肌肥大过程中具有相互拮抗的作用,CaN 是 miR-133 靶基因之一,结合部位在 CaN mRNA 3'UTR^[16]。

2 心肌凋亡

热休克蛋白(HSP)与细胞凋亡关系密切,其中 HSP60 可以双向调控细胞凋亡,而 HSP70 抑制细胞凋亡。在体和离体研究均表明,经过高糖刺激的心肌细胞中 miR-1 和 miR-206 表达均上调,通过调控 HSP60 表达加速心肌细胞凋亡,血清应答因子和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路可能参与了此过程^[17]。miR-1 和 miR-133 对心肌细胞凋亡具有相互拮抗的调节作用:miR-1 具有促凋亡作用,而

基金项目:国家自然科学基金(30873234);北京中医药重点学科项目(京中重 312)

作者单位:100039 北京市中西医结合医院心内科

通信作者:吴红金,Email:whjyuanzhang@yahoo.com.cn

miR-133 具有抗凋亡作用,其机制在于 miR-1 抑制 HSP60、HSP70 的表达,miR-133 则抑制半胱氨酸-天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)9 的表达^[18]。另有研究显示,miR-1 可以作用于胰岛素样生长因子 1 基因的 3'-UTR,降低后者表达水平,引起线粒体功能下降、细胞色素 C 释放,促进细胞凋亡^[19]。

心肌缺氧时 miR-21 表达降低,引起 Fas 配体和 10 号染色体上缺失的磷酸酶与张力蛋白同源物升高,进而诱导细胞凋亡,促发心力衰竭,这一过程可以因丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)的激活而被逆转:AKT 激活时上调 miR-21,后者通过抑制 caspase 8 活性和线粒体损伤减少细胞凋亡^[20]。另有研究表明,miR-21 通过调控程序性细胞死亡 4 基因减少过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡,因而可以减轻心力衰竭时活性氧引起的细胞损伤,抑制凋亡的发生^[21]。

3 心肌纤维化

心肌纤维化的主要特点是成纤维细胞的增生和心肌间质纤维化,导致心肌结构紊乱,加重心功能不全。

结缔组织生长因子(CTGF)是纤维化过程中的一个重要分子。研究显示,miR-133 和 miR-30 可以直接下调 CTGF 水平,调控心肌细胞外基质结构改变。在左室心肌肥厚动物模型中,这两种 miRNA 的表达水平与 CTGF 表达水平呈负相关;在培养的心肌细胞和成纤维细胞中,敲除这两种 miRNA 可引起 CTGF 的水平升高,而高表达的 miR-133、miR-30 能够降低 CTGF 水平,减少胶原纤维生成。该研究显示,CTGF 基因的 3'-UTR 是 miR-133 和 miR-30 的直接作用靶点^[22]。

miR-21 可以通过细胞外信号调节激酶(ERK)-MAPK 信号通路调节心肌纤维化:心力衰竭时心肌成纤维细胞的 miR-21 水平特异性增高,通过抑制萌芽同源物 1 增强 ERK-MAPK 活性,调节成纤维细胞存活和生长因子释放,调控基质纤维化和心肌肥厚;拮抗压力负荷引起的 miR-21 升高可以降低 ERK-MAPK 活性,抑制心肌纤维化,改善心脏功能^[23]。

另外,编码心肌纤维化蛋白的 mRNA 受到 miR-29 的调控,这些蛋白包括多种胶原蛋白、肌原纤维蛋白、弹性蛋白。下调 miR-29 能够解除对前述蛋白相关的 mRNA 抑制,增加心肌纤维化应答反应^[24]。

4 心脏电活动和心肌离子通道

离子通道和心脏电活动是维持心脏舒缩功能的基础。miRNA 对心脏离子通道表达和心脏电活

动的调节广泛而复杂。

心力衰竭时钠-钙交换蛋白 1(NCX1)表达上调,而编码 NCX1 的 SLC8A1 可能是 miR-1 和 miR-30a/b/c 的靶基因。心力衰竭时 miR-1 和 miR-30a/b/c 表达下调,减轻了对 SLC8A1/NCX1 的抑制。虽然 miR-214 的上调且有抑制 NCX1 的趋势,但其表达远低于 miR-1 和 miR-30a/b/c,因此总体显示出 NCX1 的上调。心力衰竭时也伴有 miR-125a/b 表达的升高,后者可以抑制 SCN5A/Nav 1.5,调节电压门控钠通道。连接蛋白 43(Cx43)的下调与心力衰竭时室性快速心律失常的发生有关,miR-125a/b 和 miR-23a/b 的上调能够抑制 Cx43 的表达,而 miR-1、miR-30a/b/c 和 miR-150 的下调则有相反的作用。另外,心力衰竭时 miR-1 和 miR-133 的下调分别预示 KCNE1/minK 和 KCNQ1/KvLQT1 的上调,miR-12、miR-214、miR-24、miR-29 和 miR-195 的上调则预示着内向整流钾通道的亚单位 KCNJ2/Kir2.1、KCNJ12/Kir2.2、KCNJ14/Kir2.4、KCNK1/TWIK1 的下调,而 miR-1 和 miR-30a/b/c 的下调则预示着 KCNJ2/Kir2.1 的上调^[25]。

5 心肌能量代谢

心力衰竭时葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白(Glut)1 和 4 进入心肌细胞,其中 Glut4 是心肌细胞摄取葡萄糖的主要载体。

左室肥厚和心力衰竭时,Krüppel 样转录因子 15(KLF15)和 Glut4 水平均降低。此时,高表达的 miR-133 通过其靶基因 KLF15 降低 Glut4 水平,减少心肌对胰岛素介导的葡萄糖摄取,影响心肌的能量代谢^[26]。而 miR-233 升高可介导 Glut4 的升高,增强心肌细胞对非磷酸肌醇 3 激酶依赖的葡萄糖摄取,进而增加心肌对能量的利用,拮抗 miR-233 则降低心肌对葡萄糖的摄取^[27]。

6 问题和展望

目前对心力衰竭相关 miRNA 的研究结果尚未取得完全一致,对 miRNA 调控心力衰竭不同表型的机制研究尚不充分和明确,对 miRNA 自身调控过程,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、核小体位移等需要深入研究^[28]。因此进一步探索 miRNA 在心力衰竭中的作用和机制,发现特异性、敏感性高的 miRNA 标志物和作用靶点。

miRNA 在目前的心力衰竭研究中具有特别重要的地位^[29],多种 miRNA 参与了心力衰竭的发生、发展,对心肌肥大、心肌凋亡、心肌纤维化、心肌离子通道改变和心脏能量代谢异常等病理生理过

程均具有调节作用,研究价值较高,应用前景广阔。

参 考 文 献

- [1] Salloum F N, Yin C, Kukreja R C. Role of miRs in cardiac preconditioning[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 56 (6): 581-588.
- [2] Davis-Dusenbery B N, Hata A. Mechanisms of control of microRNA biogenesis[J]. J Biochem, 2010, 148(4): 381-392.
- [3] Ruby J G, Jan C H, Bartel D P. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing[J]. Nature, 2007, 448 (7149): 83-86.
- [4] Okamura K, Hagen J W, Duan H, et al. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in Drosophila [J]. Cell, 2007, 130(1): 89-100.
- [5] Chen J F, Murchison E P, Tang R, et al. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (6): 2111-2116.
- [6] da Costa Martins P A, Bourajaj M, Gladka M, et al. Conditional dicer gene deletion in the postnatal myocardium provokes spontaneous cardiac remodeling [J]. Circulation, 2008, 118(15): 1567-1576.
- [7] van Rooij E, Sutherland L B, Qi X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA[J]. Science, 2007, 316(5824): 575-579.
- [8] Callis T E, Pandya K, Seok H Y, et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice[J]. J Clin Invest, 2009, 119(9): 2772-2786.
- [9] Sayed D, Hong C, Chen I Y, et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy[J]. Circ Res, 2007, 100(3): 416-424.
- [10] Ikeda S, He A, Kong S W, et al. MicroRNA-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and Mef2a genes[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(8): 2193-2204.
- [11] Li Q, Song X W, Zou J, et al. Attenuation of microRNA-1 derepresses the cytoskeleton regulatory protein twinfilin-1 to provoke cardiac hypertrophy[J]. J Cell Sci, 2010, 123(Pt 14): 2444-2452.
- [12] Wang K, Long B, Zhou J, et al. miR-9 and NFATc3 regulate myocardin in cardiac hypertrophy [J]. J Biol Chem, 2010, 285(16): 11903-11912.
- [13] Lin Z, Murtaza I, Wang K, et al. miR-23a functions downstream of NFATc3 to regulate cardiac hypertrophy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(29): 12103-12108.
- [14] Li Q, Lin X, Yang X, et al. NFATc4 is negatively regulated in miR-133a-mediated cardiomyocyte hypertrophic repression [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298 (5): H1340-H1347.
- [15] Feng B, Chen S, George B, et al. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(1): 40-49.
- [16] Dong D L, Chen C, Huo R, et al. Reciprocal repression between microRNA-133 and calcineurin regulates cardiac hypertrophy; a novel mechanism for progressive cardiac hypertrophy[J]. Hypertension, 2010, 55(4): 946-952.
- [17] Shan Z X, Lin Q X, Deng C Y, et al. miR-1/miR-206 regulate Hsp60 expression contributing to glucose-mediated apoptosis in cardiomyocytes[J]. FEBS Lett, 2010, 584 (16): 3592-3600.
- [18] Xu C, Lu Y, Pan Z, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes [J]. J Cell Sci, 2007, 120(Pt 17): 3045-3052.
- [19] Yu X Y, Song Y H, Geng Y J, et al. Glucose induces apoptosis of cardiomyocytes via microRNA-1 and IGF-1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 376(3): 548-552.
- [20] Sayed D, He M, Hong C, et al. MicroRNA-21 is a downstream effector of AKT that mediates its antiapoptotic effects via suppression of Fas ligand[J]. J Biol Chem, 2010, 285 (26): 20281-20290.
- [21] Cheng Y, Liu X, Zhang S, et al. MicroRNA-21 protects against the H₂O₂-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4 [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 47 (1): 5-14.
- [22] Duisters R F, Tijssen A J, Schroen B, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling[J]. Circ Res, 2009, 104(2): 170-178.
- [23] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. Nature, 2008, 456(7224): 980-984.
- [24] van Rooij E, Sutherland L B, Thatcher J E, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(35): 13027-13032.
- [25] Luo X, Zhang H, Xiao J, et al. Regulation of human cardiac ion channel genes by microRNAs: theoretical perspective and pathophysiological implications [J]. Cell Physiol Biochem, 2010, 25(6): 571-586.
- [26] Horie T, Ono K, Nishi H, et al. MicroRNA-133 regulates the expression of GLUT4 by targeting KLF15 and is involved in metabolic control in cardiac myocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 389(2): 315-320.
- [27] Lu H, Buchan R J, Cook S A. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism [J]. Cardiovasc Res, 2010, 86(3): 410-420.
- [28] Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease[J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(10): 1057-1068.
- [29] Williams R. The year's successes in failure; Circulation Research takes a look at the key research developments of 2009 that are providing hope in the field of heart failure[J]. Circ Res, 2010, 106(2): 213-215.

(收稿:2010-12-17 修回:2011-03-24)

(本文编辑:金谷英)