

· 创刊30年专刊——药理学研究 ·

非编码RNA在药理学研究中的应用

张 钊¹, 陈乃宏^{1,2}

(1. 中国医学科学院药物研究所&神经科学中心, 北京 100050; 2. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208)



陈乃宏, 中国医学科学院药物研究所研究员, 博士生导师; 中国医学科学院神经科学中心副主任, 中国药理学学会副秘书长, 中国药理学学会 补益药药理专业委员会主任委员, 中国药理学学会神经精神药理专业委员会副主任委员, 北京市药理学学会神经精神药理专业委员会主任委员, 《神经药理学报》副主编。主要从事神经精神药理学、神经分子生物学、中药药理学、神经系统疾病及炎症相关疾病的创新药物开发及机制研究。近年来主持和参与国内外科科研项目 10 余项。已发表 SCI 论文百余篇, 主编和参与出版学术专著 12 部, 申请专利 10 项。获得 2010 年和 2012 年中华医学科技奖二等奖、2011 年北京市科学技术奖二等奖和 2012 年北京市科学技术奖三等奖。

摘要:近 10 年来, 非编码 RNA(ncRNA)研究使 RNA 的研究格局发生了变化。很多证据表明, RNA 不仅作为信使联系 DNA 和蛋白质, 还可以作为基因组结构的调节者参与基因表达的调控, 且这种调节功能在越高等动物中越复杂。ncRNA 在生理病理情况下均发挥着重要作用。本文综述了 ncRNA 在药理学研究中的应用, 如作为分子标志物或者药物靶标等。另外, 还对 ncRNA 在耐药和药物成瘾等方面的功能进行了阐述, 以期阐明其在药理学研究中的应用价值。

关键词:非编码 RNA; 小 RNA; 长链非编码 RNA; 药理学; 药物

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2016)12-1282-08

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2016.12.007

哺乳动物基因组编码蛋白质及翻译调控序列在基因组中所占比例不足 3%, 但庞大的基因组中至少有 75% 可被转录^[1]。提示人类基因组序列保留下来的非编码区远大于编码区。以往学者认为, 生物的奥秘存在于编码区。但近年的研究表明, 低等生物与高等生物编码蛋白质的基因差别并不大, 且越高等生物其非编码区所占的比例越高。由此表明, 高等生物进化的高度复杂性可能蕴藏在这些看似余杂物的非编码区。

非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA)是对

一类能转录但不编码蛋白质且具有特定功能的 RNA 小分子的统称。其种类繁多, 以至于产生了“RNA 世界”的概念。除转运 RNA 和核糖体 RNA 外, 还包括核小 RNA、核仁小 RNA、核糖核酸酶 P-RNA、端粒酶 RNA、微 RNA(microRNA, miRNA)和小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)等。依据长度, ncRNA 分为短链 ncRNA 和长链 ncRNA(lncRNA)。短链 ncRNA 一般指长度 <200 nt 的 ncRNA, 如 miRNA, siRNA, Piwi 作用 RNA(Piwi-interacting RNA, piRNA)和核仁小 RNA 等。长链 ncRNA 指长度 >200 nt 的 ncRNA, 称为 lncRNA。ncRNA 主要参与转录调控、RNA 剪切修饰、信使 RNA(messenger RNA, mRNA)的稳定和翻译、蛋白质的稳定及转运、染色体的形成及结构稳定等。

1 miRNA 家族

miRNA 是内源性的小非编码 RNA, 约 22 个核

基金项目:国家自然科学基金(U1402221); 国家自然科学基金(81373997); 国家自然科学基金(81573640); 国家自然科学基金(81573636); 国家自然科学基金(81603315); 国家自然科学基金(81603316); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-12M-1-004); 湖南省重点研发计划项目(2015SK2029-1); 湖南省教育厅高校科研经费开放基金项目(15K091)

通讯作者:陈乃宏, E-mail: chennh@imm.ac.cn

苷酸,可与位于 mRNA 3'-UTR 的互补区结合,再与 RNA 诱导沉默复合体结合,调控靶基因的表达。miRNA 家族对于生理病理的调控至关重要,可调控至少半数的转录组,并参与协调许多常规蛋白质介导的反应。随着 miRNA 生物信息学及网络数据库的迅猛发展,其发现速度明显提升。目前已经公布了包括 140 个物种的 15 000 个 miRNA 基因座,及 17 000 个成熟的 miRNA 序列。许多 miRNA 都是组织特异性及发育阶段特异性表达的。miRNA 主要通过调控信使 RNA 的翻译而发挥作用。一个 miRNA 可调控多个信使 RNA,而一个信使 RNA 上又可有多个 miRNA 的调控位点。一系列相关的 miRNA 可能在不同的水平影响一整套通路,从而形成复杂的 miRNA-mRNA 调控网络。近年来,miRNA 在药理学和药物开发等方面的研究主要集中在以下几个方面。

1.1 生物标志物

许多 miRNA 的表达具有组织特异性及发育阶段特异性。将 miRNA 表达特性与疾病的特异性亚型、不同的发展阶段以及不同的恶化程度相关联,使其成为极具潜力的诊断标志物、治疗靶位及预后标志物。这在癌症、心血管疾病和神经退行性疾病等方面尤为重要^[1]。研究发现,在结直肠癌的不同发展阶段存在多种 miRNA 表达的特异性改变,如在肿瘤发生期 miR-17, miR-143, miR-34, miR-101 和 miR-124 表达降低;肿瘤生长和存活期 miR-145, miR-34 和 miR-126 表达降低, miR-21 表达增加;血管生成期 miR-126 表达降低;肿瘤转移期 miR-200c, miR-141 和 miR-34 表达降低, miR-21 表达增加^[2]。以此形成了疾病发生发展的特异性 miRNA 表达谱,进而根据特异的 miRNA 表达可以确定不同的疾病进程。此外研究还发现,结直肠癌患者血清中 miR-21 的水平与复发和死亡有关,提示 miR-21 不能成为临床上很好的肿瘤预后标志物^[3]。在 1 项慢性粒细胞白血病 9 号染色体 9q34.1 缺失患者对伊马替尼抗性的临床试验中,15 例(44.11%)患者表现出对伊马替尼的抗性,而 miR-199b 在这些伊马替尼抗性患者中表达明显降低,提示其可能成为预后及药物治疗效果的重要标志物^[4]。

1.2 作用靶标

miRNA 主要通过对 mRNA 的转录后调控发挥作用。研究表明,人类编码基因中 60% 以上在其 3'-UTR 区都存在 miRNA 调控位点。据此推测 miRNA 在生理和病理中的作用举足轻重。已知 miR-107 直接靶向抑制 β -淀粉蛋白剪切酶(β -amy-

loid cleavage enzyme, BACE1) 的表达,而 miR-107 在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)早期表达下调,加速了 AD 的发生发展^[5]。提示 miR-107 一方面可以作为 AD 早期诊断的标志物,另一方面可以作为药物干预的靶标,如在 AD 早期患者中选择性过表达 miR-107 或其拟似物或可改善病情。

miR-122 在肝中表达,其与丙肝病毒的复制、稳定性传播、胆固醇调节和脂代谢均密切相关。Mira-virsen (SPC3649) 为靶向 miR-122 的特异性抑制剂,该药物目前已进入丙肝病毒治疗的 II 期临床研究阶段^[6]。

除 miRNA 自身外,miRNA 的目标分子及参与其成熟的作用因子都已成为药物基因组学中寻求的靶标,以期实现疾病的个性化治疗。此外,针对复杂的 miRNA-mRNA 调控网络展开特异性的表达干预也可能产生多靶点效应。

1.3 对药物代谢酶、转运蛋白和核受体等编码基因的影响

许多基因药理学研究主要集中于药理相关基因的外显子、内含子和启动子区的变化等方面。这些基因包括编码药物代谢酶、转运蛋白和核受体等蛋白的基因。研究表明,miR-27b 可直接调控细胞色素酶(cytochrome P450, CYP)3A4 的表达,而 miR-148 则可通过调控孕烷受体间接调控 CYP3A4 的表达^[7];硫酸基转移酶 1A1 可直接被 miR-631 调控^[8]。由此提示,一些特异性 miRNA 表达的改变可影响机体对药物的反应,产生药物治疗效果的差异,使机体应对药物治疗的个体差异及对药物(如抗癌药物)耐药性的改变等有了更为合理的解释。据此,可以通过抗药细胞模型筛选使机体对药物产生抗性的特异性 miRNA,进而通过对此类 miRNA 进行干扰,研制出针对特异性肿瘤提高抗癌药物效能的新型治疗药物。

1.4 对学习记忆可塑性和药物成瘾的影响

神经可塑性与学习记忆能力密切相关。研究发现,miR-132 可激活 Rho 蛋白,促进树突棘的生长及未成熟神经元树突的成熟^[9]。而 miR-138 可抑制乙酰蛋白硫酸酯酶,负调树突棘的形成^[9]。miR-34c 和 miR-134 可抑制脱乙酰酶 sirtuin1 (SIRT1) 和脑源性神经生长因子的表达,降低学习记忆能力^[10-11]。

长期使用药物导致脑内相关核团(额前皮质、伏隔核、杏仁核及腹侧被盖区等)神经元及神经元突触可塑性发生明显地变化。而研究发现,miRNA 在伏隔核调控众多与药物成瘾相关基因如脑源性神经神经生长因子、甲基 CpG 结合蛋白 2 及环磷腺苷

效应元件结合蛋白等的表达。研究发现,成瘾后表达上调的miRNA报道最多的为miR-124a, miR-18a, miR-181a, miR-27b, miR-324-3p及miR-451等,并发现不同药物成瘾具有miRNA表达特异性^[12]。采用慢病毒介导神经元高表达miR-124和Let-7d后,可增加多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)蛋白表达,减少可卡因的条件性位置偏爱。相反,慢病毒介导神经元高表达miR-181a可降低DAT蛋白表达,增强对可卡因条件性位置偏爱的影响。大鼠可卡因长时程自身给药后其背侧纹状体中高表达或低表达miR-212可分别增强或减少自身给药行为,提示miR-212可促使可卡因成瘾。此外,研究还表明,前额皮质miR-206表达增加,能够增强大鼠乙醇的摄入量和奖赏效应^[13]。而小鼠长期注射尼古丁后,在其海马、额前皮质、边缘前脑和中脑等成瘾相关脑区也发现多种miRNA的表达增加。对其调控的靶基因进行生物信息学预测,可能为研究尼古丁成瘾的遗传易感性提供新的思路及靶位。

1.5 表观遗传学调控

表观遗传调控虽不引起DNA序列的改变,但在许多生理、病理条件下及药物给予等情况下对基因表达调控起重要作用。例如,长期给予精神兴奋剂可使大脑奖赏途径在表观遗传调控的组蛋白修饰、DNA甲基化及ncRNA调节均发生改变^[14]。ncRNA的调节为表观遗传机制的重要组成部分。研究表明,组蛋白去乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)/Sp1/miR-200a调控网络可导致miR-200a表达降低、HDAC4表达增加及异常的组蛋白乙酰化。过表达miR-200a可修复肝癌中异常的组蛋白乙酰化,逆转肝癌细胞的恶性表型,抑制肝癌细胞转移,表明HDAC4/Sp1/miR-200a调控网络可作为肝癌治疗的潜在靶点^[15]。

1.6 miRNA临床药物转化面临的挑战

虽然研究表明miRNA拥有广阔的应用前景,但目前研究还主要集中于实验室开展的生物功能的测定层面,而实现临床药物的转化依然面临严峻的挑战。①随着miRNA剂量增加,脱靶现象加重;②miRNA在机体易被降解,目前多通过化学修饰来增加其结合亲和力、核酸酶耐受力以及细胞的吸收能力;③缺乏有效的转运系统以突破机体屏障,难以达到特异性的作用部位;④缺乏可靠的临床前研究模型来评估其效能等。

此外,任何事物都有其双面性。由于miRNA参与形成复杂的miRNA-mRNA网络,故产生多靶点

效应的同时,也可能由于对单个miRNA干预产生较为广泛的效应,加之上述提到的脱靶现象,很可能对正常组织的其他生理功能产生影响。因此,miRNA的治疗必须配备合适的靶向机制,如特异的转运系统或是局部注射。

2 lncRNA

lncRNA是长度>200 nt,不编码蛋白的转录本。有些lncRNA在蛋白编码基因上游启动子区起始转录,干扰下游基因的表达。大多lncRNA可通过作为支架,与DNA、RNA以及蛋白质形成二元或三元复合物发挥生物功能。lncRNA可通过顺式或反式作用调控转录、转录后RNA编辑、翻译、DNA甲基化以及染色质重构等^[16-20],其作用方式如下:①与蛋白质相互作用调控蛋白质活性或改变蛋白质定位;②与染色质相互作用诱导染色质重构及组蛋白修饰^[21-22],实现表观遗传调控;③与mRNA特定定位点互补,调控剪切和翻译;④与Dicer酶作用,产生内源性的siRNA,调控mRNA降解;⑤与miRNAs作用阻断其功能,以实现转录后调控。lncRNA的表达主要通过基因芯片及RNA测序技术(RNA-Seq)检测,由于lncRNA研究起步较miRNA晚,其在药理方面的应用仍主要处于药物靶标及生物标志物的探索层面。

2.1 药物靶标和生物标志物

lncRNA生物学功能广泛,其表达具有组织特异性和时空特异性。lncRNA大量分布于中枢神经系统,推测可能由于脑的高度复杂性,维持脑的正常发育及神经功能需要更多数量的调节型RNA来调节。研究发现,在老年动物及中枢神经系统紊乱患者的神经系统中,lncRNA出现异常表达。

Sox2OT是包含有Sox2基因的lncRNA,二者转录方向一致,其在胚胎干细胞及胚胎细胞分化时期的表达受动态调控。Arisi等^[23]通过生物信息学的分析发现,其有可能成为神经退行性病变的生物标志物。

BACE1-AS是由BACE1基因的反义链转录而来的lncRNA,其高表达于AD患者的脑内。研究发现,在Aβ₁₋₄₂等细胞外界刺激作用下,BACE1-AS表达明显升高^[24]。BACE1-AS通过占据miR-485-5p在BACE1 mRNA上的结合位点,干扰miR-485-5p对BACE1 mRNA的抑制作用^[25],进而增加BACE1 mRNA的稳定性,产生更多Aβ,使AD患者脑内老年斑增多,加重病情的进展^[24]。

研究报告,与帕金森病密切相关的 SNP rs356219 定位于转录因子 YY1 (Yin Yang 1) 的结合位点,调控位于 α -突触核蛋白基因 SNCA 3'-UTR 的反义 lncRNA RP11-115D19.1 的表达,而 RP11-115D19.1 可负调 SNCA 表达^[26]。

Johnson 等^[27]通过对亨廷顿舞蹈症 (Huntington disease, HD) 患者脑组织表达谱的研究,发现 RE1 沉默转录因子通过特异的 DNA 调控元件定位于 lncRNA 人类加速区 1 (human accelerated region 1, HAR1) 的基因座,抑制 HAR1 转录,使 HAR1 在纹状体中表达明显降低,加重病理损伤。

lncRNA NEAT1_2 (nuclear-enriched abundant transcript 1_2) 是细胞核亚结构旁斑 (paraspeckles) 的重要组成成分。临床数据显示, NEAT1_2 在正常人运动神经元中几乎不表达,而在肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 早期患者的运动神经元中高表达,提示其可能作为 ALS 检测的标志物。此外, NEAT1_2 在细胞核中作为 RNA 与骨架多型性蛋白的骨架,调控 FUS/TLS (fused in sarcoma/translated in liposarcoma) 及 TDP43 (TAR DNA-binding domain protein 43) 的功能,参与了 ALS 的病理进程^[28]。

Cd247 基因编码对 T 淋巴细胞表面的 TCR/CD3 复合物表达及组装起重要作用的跨膜蛋白。下调 Cd247 导致系统自身免疫功能障碍,且与 NOD 鼠的 1 型糖尿病有关。有研究发现,与 1 型糖尿病密切相关的 23 个 SNP 中,有 17 个包含在 Cd247 第 1 个内含子区来源的 lncRNA 中^[29]。

2.2 药物成瘾

对大鼠可卡因条件性位置偏爱模型进行芯片检测,发现 764 个 mRNA 及 603 个 lncRNA 表达异常,并发现 48 个匹配的 mRNA-lncRNA 靶对,表明可卡因诱导伏隔核 mRNA 的表达改变与 lncRNA 有密切关系,且可能与可卡因引起的神经可塑性及复吸相关^[30]。Michelhaugh 等^[31]在海洛因成瘾患者相关脑区检测到 23 个 lncRNA 表达的改变,其伏隔核可以检测到 MIAT, MEG3, NEAT1 和 NEAT2 的表达增加。对酒精成瘾者尸检发现, MALAT-1 在小脑、海马和脑中表达增加;生物信息学预测发现, MALAT-1 可能通过调控神经蛋白 1 (neuroligin 1) 及丝氨酸/精氨酸蛋白调控酒精戒断症状^[32]。

2.3 耐药性调控

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI) 被批准用于治疗复发性非小细胞

肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者。EGFR-TKI 治疗 NSCLC 受天然及获得免疫的调控。研究报告, lncRNA 生长停滞特异性转录因子 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5) 可能与 EGFR-TKI 抗性有关, GAS5 在肺癌组织中的表达与癌旁相比明显降低, EGFR-TKI 敏感的细胞系中 GAS5 的表达明显高于抗性细胞,在肺腺癌细胞 A549 中高表达 GAS5 能够逆转 EGFR 通路及胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 蛋白的表达,促进肿瘤细胞的死亡^[33]。此外也有研究表明, lncRNA AK126698 通过靶向 NSCLC 耐药细胞中高表达的 Wnt/ β -链蛋白信号通路受体 FZD8,有效降低 NSCLC 细胞对顺铂的耐药性^[34-35]。

舒尼替尼 (Sunitinib) 药物抵抗是目前晚期肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 治疗的主要问题。王红阳课题组研究发现,舒尼替尼的临床治疗效果与 lncARSR (lncRNA activated in RCC with sunitinib resistance) 有关。lncARSR 一方面通过结合 miR-34/miR-449,促进 AXL 及 c-MET 在 RCC 细胞中表达,发挥舒尼替尼抵抗作用。另一方面,具有生物活性的 lncARSR 能够整合到外泌体,被运送到舒尼替尼敏感细胞,使其脱敏,起到传递舒尼替尼抗性的作用。对舒尼替尼抗性的 RCC 用靶向 lncARSR 的锁核酸 (locked nucleic acids) 或 AXL/c-MET 抑制剂处理后可恢复舒尼替尼抗性,表明 lncARSR 为舒尼替尼抗性治疗的潜在靶点^[36]。

2.4 表观遗传学调控

在 lncRNA 的研究中也发现, lncRNA 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 反义转录 1 (glypican 3 antisense transcript 1, GPC3-AS1) 通过表观调控 GPC3,增加 GPC3 表达,促进肝癌细胞的增殖和迁移^[37]。

2.5 lncRNA 临床应用及局限

lncRNA 存在于体液中且与疾病的病理密切相关表明其为临床理想的诊断候选物,尤其是病理位点难以进入的神经退行性疾病等^[38]。已有研究报告,前列腺癌特异性高表达的 lncRNA 前列腺癌抗原 3 (prostate cancer antigen 3, PCA3),可用于前列腺癌的临床诊断^[39],提示 lncRNA 具有作为生物标志物用于疾病的诊断和预后的可能性。

此外,治疗性靶向 lncRNA 的研究也受到了越来越多的关注。针对有益的 lncRNA,可利用其表达的时空特异性,辅助治疗药物对靶器官的特异性投递。如 Mizrahi 等^[40]根据 lncRNA H19 在卵巢癌高表达的特性,在载体上将白喉毒素的表达序列置

于H19启动子下游,导入机体后可使卵巢癌组织特异性地高表达白喉毒素,在提高疗效的同时降低对机体正常组织的损伤。

而针对有害的lncRNA,主要采用以下方式阻断其功能:①利用RNAi沉默lncRNA;②利用反义核苷酸封闭lncRNA活性;③利用RNA酶诱导lncRNA降解;④利用小分子抑制剂封闭lncRNA与相互作用蛋白的结合位点,阻碍其功能;⑤利用小分子抑制剂结合lncRNA,影响其正确折叠,使其构象发生改变。

现在对lncRNA的认识十分局限,严重限制了lncRNA的临床应用。如现在并不清楚到底是lncRNA的改变导致了疾病的发生,还是疾病的发展导致了lncRNA的改变。除此之外,lncRNA的稳定性也有待进一步的考证,疾病发展的不同阶段其稳定性是否相同,如果不同,其调控机制又是怎样的;在基础研究向临床应用的转化中应该采取何种手段才能合理有效地干预lncRNA;外源分子在机体的投递系统如何建立等都待探索。

3 其他

除上述2种主要的ncRNA外,其他一些ncRNA研究近年来也相继进入了活跃期。如环形RNA(circular RNA, circRNA)等,虽然目前其机制研究不如上述二者清楚,但是实验表明,它们在疾病的发生发展中也起了重要作用,有可能成为新的研究方向。不同种类的RNA之间由于竞争或协同构成了相互调控网络,发挥生理、病理作用。研究表明,受转化生长因子 β 活化的lncRNA(lncRNA-activated by transforming growth factor- β , lncRNA-ATB)可竞争性结合miR-200家族,上调ZEB1和ZEB2,诱导上皮-间充质转分化,促进肝癌细胞的侵袭;且lncRNA-ATB还可结合白细胞介素11 mRNA,增加白细胞介素11 mRNA的稳定性,上调其表达,促进其分泌,从而改变肿瘤微环境,显著促进肿瘤转移^[41-42]。因此,对RNA网络进行深入研究可以更好地了解人类发育过程及疾病的进程,对药物靶标的确定及药物开发意义重大。

4 结语

综上所述,ncRNA相关的药理学研究发展迅猛,然而目前已知ncRNA的功能及其药理功效依然知之甚少,尚处于理论阶段,由实验室研究转向临

床药物开发是其研究的重点也是难点。尽管如此,对ncRNA的深入研究无疑将药物研发带入了一个新的更为广阔的领域,了解其特异性的功能可能引导人们进入全新的个性化治疗的新时期。

参考文献:

- [1] Hummel R, Hussey DJ, Haier J. MicroRNAs: predictors and modifiers of chemo- and radiotherapy in different tumour types [J]. *Eur J Cancer*, 2010, **46**(2):298-311.
- [2] Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease[J]. *Physiol Rev*, 2011, **91**(3):827-87.
- [3] Menéndez P, Padilla D, Villarejo P, Palomino T, Nieto P, Menéndez JM, *et al.* Prognostic implications of serum microRNA-21 in colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2013, **108**(6):369-373.
- [4] Joshi D, Chandrakala S, Korgaonkar S, Ghosh K, Vundinti BR. Down-regulation of miR-199b associated with imatinib drug resistance in 9q34.1 deleted BCR/ABL positive CML patients [J]. *Gene*, 2014, **542**(2):109-112.
- [5] Wang X, Rajeev W, Stromberg J, Ren Na, Tang GL, Huang QW, *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]. *J Neurosci*, 2008, **28**(5):1213-1223.
- [6] Gebert LF, Rebhan MA, Crivelli SE, Denzler R, Stoffel M, Hall J. Miravirsin (SPC3649) can inhibit the biogenesis of miR-122 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, **42**(1):609-621.
- [7] Takagi S, Nakajima M, Mohri T, Yokoi T. Post-transcriptional regulation of human pregnane X receptor by micro-RNA affects the expression of cytochrome P450 3A4 [J]. *J Biol Chem*, 2008, **283**(15):9674-9680.
- [8] Yu X, Dhakal IB, Beggs M, Edavana VK, Williams S, Zhang X, *et al.* Functional genetic variants in the 3'-untranslated region of sulfotransferase isoform 1A1 (SULT1A1) and their effect on enzymatic activity [J]. *Toxicol Sci*, 2010, **118**(2):391-403.
- [9] Wayman GA, Davare M, Ando H, Fortin D, Varlamova O, Cheng HY, *et al.* An activity-regulated microRNA controls dendritic plasticity by down-regulating p250GAP [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(26):9093-9098.

- [10] Gao J, Wang WY, Mao YW, Gräff J, Guan JS, Pan L, *et al*. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134[J]. *Nature*, 2010, **466**(7310):1105-1109.
- [11] Zovoilis A, Agbemenyah HY, Agis-Balboa RC, Stilling RM, Edbauer D, Rao P, *et al*. microRNA-34c is a novel target to treat dementias[J]. *EMBO J*, 2011, **30**(20):4299-4308.
- [12] Taki A, Pan XP, Zhang BH. Revisiting chaos theorem to understand the nature of miRNAs in response to drugs of abuse[J]. *J Cell Physiol*, 2015, **230**(12):2857-2868.
- [13] Tapocik JD, Barbier E, Flanigan M, Solomon M, Pincus A, Pilling A, *et al*. MicroRNA-206 in rat medial prefrontal cortex regulates BDNF expression and alcohol drinking[J]. *J Neurosci*, 2014, **34**(13):4581-4588.
- [14] Kalda A, Zharkovsky A. Epigenetic mechanisms of psychostimulant-induced addiction[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2015, **120**:85-105.
- [15] Yuan H, Yang F, Chen F, Lu Z, Huo S, Zhou P, *et al*. The histone deacetylase 4/SP1/microrna-200a regulatory network contributes to aberrant histone acetylation in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2011, **54**(6):2025-2035.
- [16] Massone S, Vassallo I, Fiorino G, Castelnovo M, Barbieri F, Borghi R, *et al*. 17A, a novel non-coding RNA, regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, **41**(2):308-317.
- [17] Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, *et al*. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression[J]. *EMBO J*, 2010, **29**(18):3082-3093.
- [18] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Rivea Morales D, *et al*. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, **106**(28):11667-11672.
- [19] Azzalin CM, Reichenbach P, Khorauli L, Giulotto E, Lingner J. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends[J]. *Science*, 2007, **318**(5851):798-801.
- [20] Tufarelli C, Stanley JA, Garrick D, Sharpe JA, Ayyub H, Wood WG, *et al*. Transcription of antisense RNA leading to gene silencing and methylation as a novel cause of human genetic disease[J]. *Nat Genet*, 2003, **34**(2):157-165.
- [21] Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, Pang KC, Bruce SJ, Gardiner BB, *et al*. Long noncoding RNAs in mouse embryonic stem cell pluripotency and differentiation[J]. *Genome Res*, 2008, **18**(9):1433-1445.
- [22] Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, *et al*. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes[J]. *Science*, 2010, **329**(5992):689-693.
- [23] Arisi I, D'Onofrio M, Brandi R, Felsani A, Capsoni S, Drovandi G, *et al*. Gene expression biomarkers in the brain of a mouse model for Alzheimer's disease: mining of microarray data by logic classification and feature selection[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, **24**(4):721-738.
- [24] Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, Wood DE, Sahagan BG, Morgan TE, *et al*. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase[J]. *Nat Med*, 2008, **14**(7):723-730.
- [25] Faghihi MA, Zhang M, Huang J, Modarresi F, Van der Brug MP, Nalls MA, *et al*. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function[J]. *Genome Biol*, 2010, **11**(5):R56.
- [26] Mizuta I, Takafuji K, Ando Y, Satake W, Kanagawa M, Kobayashi K, *et al*. YY1 binds to α -synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression[J]. *J Hum Genet*, 2013, **58**(11):711-719.
- [27] Johnson R, Richter N, Jauch R, Gaughwin PM, Zuccato C, Cattaneo E, *et al*. Human accelerated region 1 noncoding RNA is repressed by REST in Huntington's disease[J]. *Physiol Genomics*, 2010, **41**(3):269-274.
- [28] Nishimoto Y, Nakagawa S, Hirose T, Okano HJ, Takao M, Shibata S, *et al*. The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Mol Brain*, 2013, **6**:31.
- [29] Pundhir S, Hannibal TD, Bang-Berthelsen CH, Wegener AM, Pociot F, Holmberg D, *et al*. Spatially conserved regulatory elements identified within human and mouse Cd247 gene using high-throughput sequencing data from the ENCODE

- project[J]. *Gene*, 2014, **545**(1):80-87.
- [30] Bu Q, Hu ZT, Chen F, Zhu RM, Deng Y, Shao XE, *et al*. Transcriptome analysis of long non-coding RNAs of the nucleus accumbens in cocaine-conditioned mice[J]. *J Neurochem*, 2012, **123**(5):790-799.
- [31] Michelhaugh SK, Lipovich L, Blythe J, Jia H, Kapatos G, Bannon MJ. Mining affymetrix microarray data for long non-coding RNAs: altered expression in the nucleus accumbens of heroin abusers[J]. *J Neurochem*, 2011, **116**(3):459-466.
- [32] Kryger R, Fan L, Wilce PA, Jaquet V. MALAT-1, a non protein-coding RNA is upregulated in the cerebellum, hippocampus and brain stem of human alcoholics[J]. *Alcohol*, 2012, **46**(7):629-634.
- [33] Dong SY, Qu XH, Li WY, Zhong XW, Li PW, Yang SZ, *et al*. The long non-coding RNA, GAS5, enhances gefitinib-induced cell death in innate EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant lung adenocarcinoma cells with wide-type EGFR via downregulation of the IGF-1R expression[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, **8**(1):43.
- [34] Fu X, Li H, Liu CX, Hu B, Li T, Wang Y. Long noncoding RNA AK126698 inhibits proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells by targeting Frizzled-8 and suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, **9**(1):3815-3827.
- [35] Yang Y, Li H, Hou S, Hu B, Liu J, Wang J. The noncoding RNA expression profile and the effect of lncRNA AK126698 on cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cell[J]. *PLoS One*, 2013, **8**(5):e65309.
- [36] Qu L, Ding J, Chen C, Wu J, Liu B, Gao Y, *et al*. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. *Cancer Cell*, 2016, **29**(5):653-668.
- [37] Zhu T, Yuan H, Zhu T, Li Y, Cheng Y. Long noncoding RNA glypican 3 (GPC3) antisense transcript 1 promotes hepatocellular carcinoma progression via epigenetically activating GPC3[J]. *FEBS J*, 2016, **283**(20):3739-3754.
- [38] Koh W, Pan W, Gawad C, Fan HC, Kerchner GA, Wyss-Coray T, *et al*. Noninvasive *in vivo* monitoring of tissue-specific global gene expression in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, **111**(20):7361-7366.
- [39] Lee GL, Dobi A, Srivastava S. Prostate cancer: diagnostic performance of the PCA3 urine test[J]. *Nat Rev Urol*, 2011, **8**(3):123-124.
- [40] Mizrahi A, Czerniak A, Levy T, Amiur S, Gallula J, Matouk I, *et al*. Development of targeted therapy for ovarian cancer mediated by a plasmid expressing diphtheria toxin under the control of H19 regulatory sequences[J]. *J Transl Med*, 2009, **7**:69.
- [41] Sun T, Wong N. Transforming growth factor- β -induced long noncoding RNA promotes liver cancer metastasis via RNA-RNA crosstalk[J]. *Hepatology*, 2015, **61**(2):722-724.
- [42] Yuan JH, Yang F, Wang F, Ma JZ, Guo YJ, Tao QF, *et al*. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, **25**(5):666-681.

Noncoding RNA in research of pharmacology

ZHANG Zhao¹, CHEN Nai-hong^{1,2}

(1. Institute of Materia Medica & Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China; 2. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: Discovery of noncoding RNA (ncRNA) over the past decade has reflected a paradigm shift of traditional RNA research. There is evidence that RNA can function not only as a messenger between DNA and protein, but as a regulator of genome organization and gene expression, which is increasingly elaborate in complex organisms. ncRNA seems to operate at many levels, however, including the physiological and pathological status. The research of ncRNA in pharmacology has not been summarized before. Here, we reviewed the emergence of the ncRNA in the research of pharma-

cology, such as acting as biomarkers and medical targets. Besides, we mentioned their role in drug resistance and drug addiction in order to highlight the significant role of ncRNA in pharmacology.

Key words: noncoding RNA; microRNA; lncRNA; pharmacology; drug

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (U1402221); National Natural Science Foundation of China (81373997); National Natural Science Foundation of China (81573640); National Natural Science Foundation of China (81573636); National Natural Science Foundation of China (81603315); National Natural Science Foundation of China (81603316); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS, 2016-12M-1-004); Key Research and Development Project of Hunan Province (2015SK2029-1); and Scientific Research Foundation of the Higher Education Institutions of Hunan Province (15K091)

Corresponding author: CHEN Nai-hong, E-mail: chennh@imm.ac.cn

(收稿日期:2016-10-10 接受日期:2016-12-26)

(本文编辑:齐春会)

欢迎订阅 2017 年《中国药理学与毒理学杂志》

《中国药理学与毒理学杂志》是由中国药理学会、中国毒理学会和军事医学科学院毒物药物研究所共同主办的高级学术性刊物,1986 年创刊,2016 年由双月刊改为月刊。被北大图书馆评为药学专业中文核心期刊(中文核心期刊要目总览),同时还是中国核心科技期刊、中国学术核心期刊和中国生物医学核心期刊等。本刊被美国《生物学文摘(预评)》(BAP)和美国《化学文摘》(CA)等十余家数据库收录。

《中国药理学与毒理学杂志》设有前言论坛、论著、实验方法和综述栏目。读者对象主要为从事药理学、毒理学、药学、医学和生物基础科学研究的工作者。本刊中英文稿件兼收,更欢迎投英文稿件。

本刊全年 12 期,每期定价 20.00 元。国内外公开发行,国内邮发代号:82-140,国外邮发代号:BM-1051。本刊主要通过邮局订阅,也可以联系编辑部商谈杂志订阅事宜。

地址:北京市海淀区太平路 27 号,军事医学科学院毒物药物研究所《中国药理学与毒理学杂志》编辑部
邮编:100850

电话:(010)68276743, (010)66931617

E-mail: cjpt518@163.com

网址: <http://www.cjpt.ac.cn>