

# 基于 microRNA 共调控网络的植物多酚调节机体活性研究进展

王 丹<sup>1</sup> 李大鹏<sup>2</sup>

(1. 山东省果树研究所, 山东 泰安 271000; 2. 山东农业大学食品科学与工程学院, 山东 泰安 271018)

**摘要:**植物多酚是人类膳食中含量最丰富的抗氧化剂之一,它们通过与细胞信号级联反应相互作用、调节转录因子的活性,从而参与机体活性的调控。此外,多酚已被证明可以影响 microRNA(miRNA)的表达。miRNA 能参与大多数的细胞分化和稳态过程,在许多病理中发挥着重要作用。近年来,网络生物学的发展促进了人们对 miRNA 控制的相互交织调控网络的理解。作者综述了共表达 miRNA 在信号网络中的特征和作用模式,以及 miRNA 与转录因子之间复杂且有序的关系;总结了单一和多个 miRNA 介导植物多酚参与调节机体心血管疾病、糖尿病、炎症和癌症的作用机制,有助于更全面、准确地揭示植物多酚等食品营养与健康因子调控生理功能的实际情况。

**关键词:**microRNA; 机体健康; 植物多酚; 网络调控; 协同作用

## Research Progress on Plant Polyphenols for Regulation of Body Activity Based on MicroRNA Co-regulatory Network

WANG Dan<sup>1</sup> LI Dapeng<sup>2</sup>

(1. Shandong Institute of Pomology, Taian 271000, China; 2. College of Food Science and Engineering, Shandong Agricultural University, Taian 271018, China)

**Abstract:** Plant polyphenols are one of the most abundant antioxidants in human diets, which are involved in the regulation of body activity by interacting with cell signaling cascade and regulating the activity of transcription factors. In addition, polyphenols have been shown to influence microRNA (miRNA) expression. Moreover, miRNA can participate in most cell differentiation and homeostasis, playing an important role in many pathological. In recent years, advances in network-biology have fuelled our understanding of the regulatory networks controlled by multiple miRNA. In this paper, we have discussed the characteristics and mode of co-expressing miRNA in signal networks along with the complex and ordered relationship between miRNA and transcription factors. We also summarized the mechanism of action of single and multiple miRNA mediating plant polyphenols in regulating cardiovascular diseases, diabetes, inflammation and cancer, which is thought to help reveal more comprehensively and accurately the actual situation of plant polyphenols and other food nutrition and health factors in regulating physiological functions.

**Keywords:** microRNA; body health; plant polyphenols; regulatory network; synergistic effect

miRNA 是一类长度为 19~25 个核苷酸的单链非编码 RNA 分子,主要参与基因转录后的调控<sup>[1]</sup>,在复杂的调控网络中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>,并且通常以转录因子作为直接靶标<sup>[3]</sup>,从而增强了其在生物学上的影响范围。近年来,随着高通量试验技术的发展,人们对 miRNA 功能的研究不断深入,对

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2022QC012)。

通信作者:王丹(1987—),女,博士,助理研究员,主要从事膳食功能成分调控健康作用机制研究。E-mail: geum307@126.com

收稿日期:2024-02-26 修回日期:2024-04-29

miRNA 靶标进行大规模剖析的方法也在不断进步。促使研究者创建了将 miRNA 与各种重要生物进程联系起来综合网络,从而揭示它们的共同功能和联合调控机制<sup>[4]</sup>。植物多酚通过影响动物内源 miRNA 表达来调控生理功能,这一研究已成为营养健康领域的热点<sup>[5]</sup>。然而,大多数研究集中在单一 miRNA 对某一基因的作用上,而对于多个 miRNA 共同介导的生理和病理调节过程的研究较少,缺乏系统性的机制阐述。作者综述了单独和共表达的 miRNA 在信号网络中的多层次运作方式,以及 miRNA 与转录因子之间错综复杂的相互关系。从 miRNA 调控角度总结了植物多酚调节机体功能、预防及改善相关疾病的作用机制,为膳食中活性物质的精准营养干预提供理论依据。

## 1 miRNA 调控网络研究

### 1.1 miRNA 生物合成及作用机制

在细胞核内,初始 miRNA 经过一系列加工过程转变为前体 miRNA,并被转运到细胞质中,然后被 Dicer 酶切割成成熟 miRNA(见图 1)。这些成熟 miRNA 与 AGO(argonaute)家族蛋白质结合,形成 RISC(RNA-induced silencing complex)复合物,从而构成具有生物调节功能的结构。miRNA 的 5'端(即种子区)是其主要的目标识别元件,因此 miRNA 根据种子序列的不同被分为不同家族。结构学研究表明,miRNA 的 5'端堆叠在 AGO 蛋白质中,这使得碱基 2~8 处于与目标 mRNA 相互作用的理想位置<sup>[6]</sup>。

miRNA 通过诱导目标 mRNA 的降解或抑制其翻译来实现转录后水平的基因表达下调。当目标 mRNA 的 3' UTR(untranslated region)与 miRNA 完全互补时,该 mRNA 就会被 RISC 特异性降解;若 mRNA 的 3' UTR 仅在某个位点与 miRNA 完全互补,那么 RISC 会阻止 mRNA 成为翻译的模板,使之无法合成蛋白质。在动物中,单链 miRNA 与 mRNA 的 3' UTR 通常不完全互补配对,此时 RISC 复合物会阻碍对该 mRNA 的翻译或降低该 mRNA 的翻译速度,从而调控基因表达。此外,miRNA 还能通过组氨酸修饰、启动子区的甲基化以及加速 mRNA 脱腺苷酸化等作用模式来诱导基因沉默<sup>[7]</sup>。许多研究表明,miRNA 被认为是生物体内

与转录因子同等重要的基因调控元件。miRNA 能同时调控多条细胞信号途径并参与机体不同的生理和病理过程,包括细胞增殖、分化、凋亡、新陈代谢,以及细胞间的信号传导和能量代谢<sup>[8]</sup>。近年来,miRNA 在癌症领域中的应用研究尤为广泛<sup>[9-10]</sup>。

### 1.2 miRNA 调控网络特征

对 miRNA 的功能研究证明,miRNA 对基因转录后的调控是通过翻译抑制和 mRNA 失稳机制介导的。虽然 miRNA 在不同的生理和病理过程中发挥着广泛作用,但在绝大多数情况下,miRNA 导向的 mRNA 损伤程度是轻微的<sup>[11]</sup>。这主要是由于单个 miRNA 具有同时调控多个基因的能力,以及直接抑制转录因子所产生的放大效应<sup>[12]</sup>。如 miR-200b 是通过多层次靶向细胞骨架相关基因来调控细胞运动和侵袭,而细胞骨架基因控制着如病灶黏附和侵袭体等结构的形成<sup>[13]</sup>。另外,同时靶向多个基因也可以通过调节不同的子网络来促进微调。

研究表明,在多聚序列群中大约 2/3 的 miRNA 被编码,这意味着群中的 miRNA 共同完成转录。同簇表达的 miRNA 显示出靶向相同基因或靶向相同通路中不同基因的趋势,加强了这些 miRNA 的网络调控作用<sup>[14]</sup>。生物信息学研究表明,同簇的 miRNA 在共享的蛋白质相互作用网络共同调控基因,网络中的蛋白质越接近,就越有可能被同一簇的 miRNA 靶向调节<sup>[15]</sup>。试验证明,多单体编码的 miRNA 在调控某些癌症上表现出协调作用。如上皮细胞间质转型(EMT)受 miRNA-200 家族中 miR-200a、miR-141、miR-200b、miR-200c、miR-429 的共同抑制,而这 5 个家族成员是由两个多聚核苷酸编码而来,共同靶向包括 ZEB1、TWIST 和 BMI1 等各种促间质转录因子<sup>[16]</sup>。另外,Dicer 酶介导的前体 miRNA 分裂生成两条 RNA 链,一般情况下只有一条链会被选择性地整合成 RISC 复合物从而发挥作用,但在某些情况下,两条链都可以被整合,并根据其在前体 miRNA 中的位置在名字后添加“-5p”或“-3p”。据报道,这些链通常具有共同的生物调控作用。例如,miR-193a-5p 和 miR-193a-3p 通过下调雌激素相关受体(ER)β-AKT 通路来抑制 EMT 及其对细胞侵袭和转移的影响<sup>[17]</sup>。

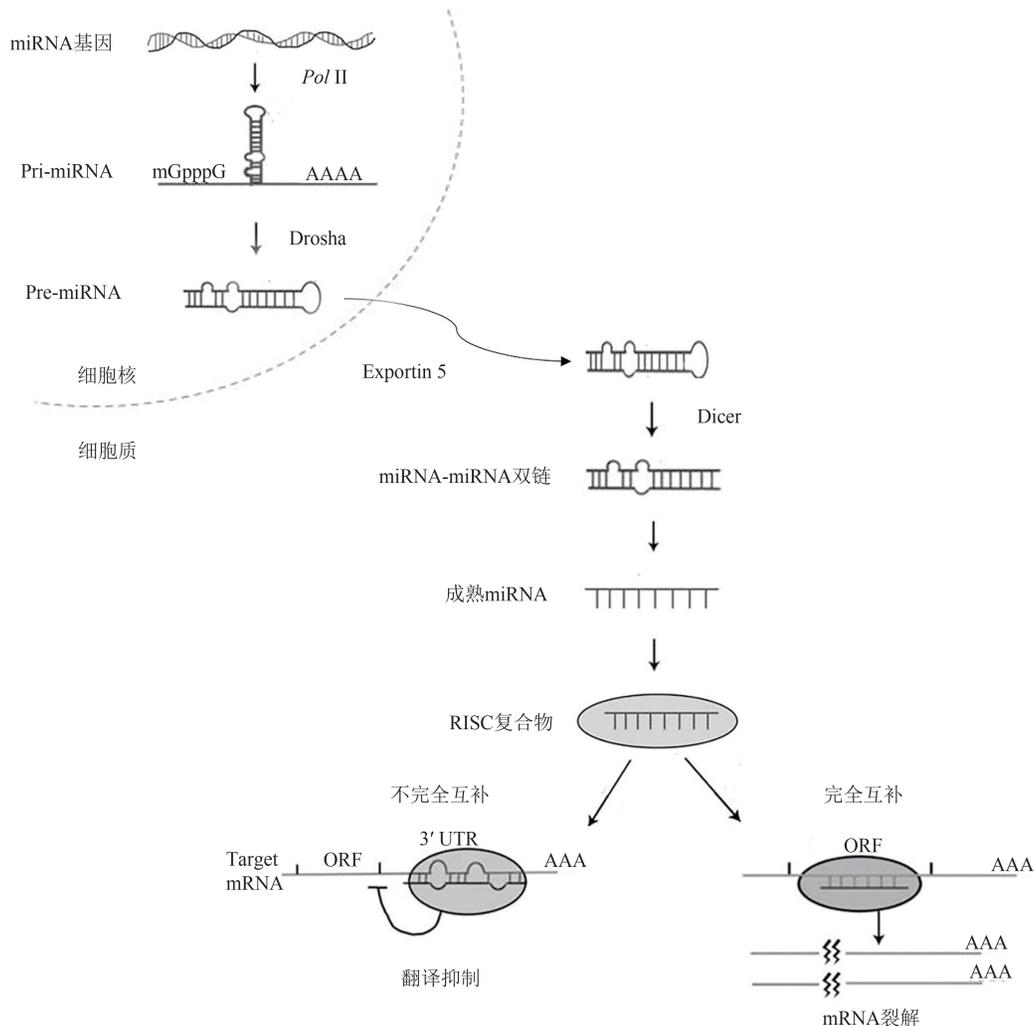


图 1 miRNA 生物合成机制

Fig. 1 Mechanism of miRNA biosynthesis

miRNA 参与复杂的基因调控网络,可能与多个基因存在靶向调节作用,这为明确其具体的生理功能提出了挑战,如果确定 miRNA 与相关基因靶标关系的证据不足,可能会掩盖其与主要基因的相关关系<sup>[12]</sup>。目前,一些用于靶标富集分析的计算工具如 miRNet、miRSystem、miTEA、miSEA 等有助于确定 miRNA 在基因调控网络中的分层功能。每个 miRNA 都有成百上千个潜在靶标,但要准确识别到与其调控功能相关的靶基因却极具挑战性。由于无法有效模拟 RNA 的二级结构(这些结构可能阻止 miRNA 与靶标的相互作用),RNA 结合蛋白对靶点的干扰以及潜在结合位点间的竞争影响使准确预测受到了阻碍<sup>[18]</sup>。

### 1.3 miRNA-转录因子共调控

miRNA 不仅在 mRNA 转录本的稳定性和翻

译抑制水平上直接作用于其靶标,还能通过 miRNA 靶标转录因子,间接地调控其下游基因的表达。miRNA 与转录因子之间的相互作用非常重要,因此,受 miRNA 调控作用后,mRNA 水平的变化大多是由于转录层面的变化引起的,而不仅仅是 miRNA 的直接抑制<sup>[19]</sup>。例如,miR-200 家族通过抑制 EMT 的主转录调控因子 E 盒锌指蛋白 1(ZEB1) 和 SNAI 1,从而对 EMT 产生深远影响。ZEB1 的 3' UTR 中包含多个 miR-200 的靶点,这使 miR-200 能够显著抑制 ZEB1 的表达<sup>[20-21]</sup>。

越来越多的证据表明,转录因子和 miRNA 之间存在复杂的相互作用,这些相互作用可以缓冲基因表达或增强信号传导。从 miRNA 网络研究的早期开始,人们就观察到 miRNA 的预测靶点中富集了大量的转录调控因子,并且在基因调控网

络中,许多作为 miRNA 靶点的枢纽本身就是转录因子<sup>[22]</sup>。常见的 miRNA-转录因子自动调节网络模型主要有 3 种。第一种模型是 miRNA 和转录因子直接相互作用形成一个相互调节表达的反馈回路,无需其他靶标作为枢纽,这种相互作用的发生频率实际上超出了预测。另外两种模型分别为连贯和不连贯的前馈回路,其中 miRNA 和转录因子调节共同的靶标。在连贯前馈回路中,靶标在同一方向受到协同抑制调节,使得 miRNA 和转录因子的活性相互增强;而在非连贯前馈回路中,miRNA 和转录因子表现出相反的功能,以实现基因表达的精确和稳定调控<sup>[23]</sup>。研究表明,转录因子在整个基因调控网络中高度连接,相较于调节其他基因,这些转录因子更为广泛地调控 miRNA,并且它们更有可能被相同的 miRNA 所调节<sup>[24]</sup>。当转录因子间存在相互作用时,miRNA 更倾向于调控成对的转录因子,进一步凸显了 miRNA 在下调整个功能单元中的关键作用<sup>[25]</sup>。

## 2 植物多酚与 miRNA

多酚是一类在水果、蔬菜和植物性饮料中含量丰富的植物化学物质,是结构上含有多个酚基团的化合物统称。根据其化学结构的不同,多酚可以分为酚酸、类黄酮、二苯乙烯、木脂素和类姜黄素。其中,酚酸包括羟基苯甲酸和羟基肉桂酸;而类黄酮作为多酚中种类最多且最重要的一类,包括黄酮醇、黄酮、异黄酮、黄烷酮、花青素和黄烷醇等<sup>[26]</sup>。人体每天摄入的多酚总量为 1.0~1.2 g,其中 40% 为黄酮类化合物。多酚在食物中很少以非偶联苷元的形式存在,而是与糖或有机酸偶联或作为类黄酮的聚合物。在人体消化吸收过程中,膳食多酚被肠道菌群、肠道和肝脏代谢。因此,进入血液和目标组织的主要形式是共轭代谢物(主要是葡萄糖醛酸化、硫酸化和甲基化衍生物),而不是植物性食物中的母体化合物<sup>[27]</sup>。基于酚基的结构和数量,多酚表现出多种生理活性(见表 1),可以通过防止低密度脂蛋白氧化、血小板聚集和红细胞损伤等方式起到抗氧化的作用。此外,多酚还具有金属螯合、抗诱变和抗癌等多种功效<sup>[28]</sup>。流行病学研究表明,摄入高多酚含量的饮食与一系列疾病的风险降低有关,这些疾病包括心血管疾病(CVD)、炎症、代谢疾病、神经退行性疾病以及某

些癌症。许多体内、体外以及临床试验也已证实多酚与疾病的改善和治疗密切相关<sup>[29]</sup>。与许多药理化合物特异性地作用于受体或信号通路不同,多酚通常作用于多个分子靶点。根据化合物的不同,多酚可以通过非特异性和/或特异性机制发挥作用,它们能够调节多种重要的细胞信号通路,如 AKT/PI3K、NF- $\kappa$ B、Nrf2、ERK 等,以及与这些信号通路相关的多种生长因子<sup>[30]</sup>。多酚还具有直接和间接的抗氧化作用,帮助细胞减少由活性氧(ROS)造成的损伤,维持细胞氧化平衡<sup>[31]</sup>。此外,多酚还表现出其他功能,包括抑制血管生成、抑制组胺释放、抑制白三烯 B<sub>4</sub> 释放、激活 SIRT1、抑制 FAS 和激活糖异生<sup>[32]</sup>。由于 miRNA 能够调节超过 60% 的人类基因,且这些基因与代谢调节及多种疾病相关<sup>[33]</sup>。因此,通过多酚靶向 miRNA 以降低疾病风险、改善健康状况成为极其重要的研究策略。

### 2.1 植物多酚通过 miRNA 调节心血管疾病

近年来 CVD 的发病率持续升高,这与高脂肪食品和加工食品的消费增长及全植物食品的低消费水平密切相关。这类疾病与基因突变或心脏功能必需基因的失调有关,已发现多个对心血管调节起重要作用的 miRNA 在特定的心脏病理中扮演重要角色。此外,miRNA 正成为 CVD 诊断、预防和治疗的重要潜在靶标。在对巨噬细胞的研究中发现,白藜芦醇、槲皮素和异鼠李素都能靶向 miR-155。miR-155 是 CVD 的关键生物标志物<sup>[34]</sup>。巨噬细胞的炎症反应是动脉粥样硬化发病机制的一个关键特征。研究人员发现,槲皮素代谢产物在人类动脉粥样硬化病变中累积,而在正常动脉中则没有,显示了槲皮素抗动脉粥样硬化的生物活性基础<sup>[35]</sup>。miR-27a 通过控制磷酸肌醇 3 激酶通路(PI3K/Akt)对心脏肥厚和心肌保护起重要的调节功能,研究表明,白藜芦醇能靶向 miR-27a 减少高血压动物的心脏肥厚<sup>[36]</sup>。

### 2.2 植物多酚通过 miRNA 调节糖尿病

糖尿病是由胰岛素分泌不足或作用缺陷等引起的胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良,这些症状又导致肾脏、周围神经系统、血管和眼睛等多种组织发生退行性改变。Yousefi 等<sup>[37]</sup>研究表明,给过表达 miR-103 的转基因小鼠服用芹菜素,可降低空腹血糖水平并缩小脂肪细胞体积,从而提高葡萄

表1 植物多酚通过 miRNA 调节机体活性的生物学机制

Table 1 Biological mechanism of miRNA mediated body activity regulation by plant polyphenols

植物多酚	miRNA 靶点	mRNA 靶标	生理功能	试验模型	参考文献
白藜芦醇	miR-27a	<i>PI3K/Akt</i>	减少心脏肥厚		[36]
芹菜素	miR-103	<i>MAPK</i>	提高葡萄糖耐受	miR-103 过表达小鼠	[37]
绿茶多酚	miR-335	<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	提高胰岛素敏感性	脂肪组织	[38]
甘草素	miR-122	<i>HNF-4<math>\alpha</math></i>	降低胰岛素抵抗	高脂饮食小鼠肝细胞	[39]
槲皮素	miR-155	<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	抗炎	LPS 诱导小鼠 RAW264.7 巨噬细胞	[41]
槲皮素	miR-125b、miR-122	<i>NF-<math>\kappa</math>B</i>	抗炎	高脂饮食诱导的亚急性炎症小鼠	[42]
EGCG	miR-92、miR-93、miR-106b、 miR-7-1、miR-34a、miR-99a		抗癌	人恶性神经母细胞瘤 SK-N-BE2 和 IMR-32 细胞系	[50]
EGCG	let-7a-1、let-7g		抑制细胞增殖	肺癌细胞	[51]
EGCG	miR-16	<i>Bcl-2</i>	诱导细胞凋亡	骨肉瘤 MG-63 和 U2OS 细胞	[51]
姜黄素	miR-7	<i>ILF2</i>	诱导细胞凋亡	胰腺癌 PANC-1 细胞	[53]
姜黄素	miR-378	<i>p38</i>	抑制细胞增殖, 诱导 细胞凋亡	胶质母细胞瘤 U87 细胞	[54]
槲皮素	miR-200b-3	<i>Notch</i>	抑制细胞增殖	胰腺癌肝细胞 CSCs	[56]
槲皮素	miR-34a	<i>p53</i>	促进凋亡	HepG2 细胞	[57]
槲皮素	miR-146a	<i>caspase-3、 EGFR</i>	抑制细胞侵袭	人乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231	[58]
白藜芦醇	miR-17-92、miR-106ab、 miR-575、miR-483、miR-654		抗癌	前列腺淋巴结癌细胞(LNCaP)	[59]
白藜芦醇	miR-622		抑制细胞增殖、诱导 细胞周期阻滞	人支气管上皮细胞(16HBE-T)	[60]

糖耐受性。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)在 RISC 负载复合物亚基的磷酸化中具有重要作用,并通过增强 miRNA 生成稳定的复合物来促进 miRNA 的成熟,而芹菜素则通过降低 MAPK 的信号输出,对 miR-103 成熟过程进行负向调节。此外,芹菜素逆转了 miR-103 对胰岛素受体调节剂蛋白 1 的功能影响。绿茶多酚能够通过下调 miR-335 的表达,从而抑制促炎因子基因 *TNF- $\alpha$*  以提高胰岛素的敏感性<sup>[38]</sup>。miR-122 是含量最丰富的肝脏特异 miRNA,在降低肝组织对胰岛素的抵抗中发挥重要作用。c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路会导致表达 miR-122 的肝细胞核因子 4 $\alpha$  基因(*HNF-4 $\alpha$* )失活,并可诱导 miR-122 负调节蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP1B)的产生。Yang 等<sup>[39]</sup>发现,甘草素能够通过抑制 JNK 信号传导增加高脂饮食小鼠肝细胞中 miR-122 的含量。

### 2.3 植物多酚通过 miRNA 调节炎症

炎症是先天免疫系统对生理性或氧化应激损伤的一种反应过程。NF- $\kappa$ B 信号通路是调节炎症基因的主要开关,可以调节炎症相关的生物标志

物基因(如 *TNF- $\alpha$* 、*iNOS*、*PAI-1*、*IL-1 $\beta$* 、*IL-6*、*IL-8*)<sup>[40]</sup>。研究发现,槲皮素能下调促炎 miR-155,从而降低脂多糖(LPS)诱导的小鼠 RAW264.7 细胞中 *TNF- $\alpha$*  基因的 mRNA 和蛋白质表达水平<sup>[41]</sup>。在高脂饮食诱导的亚急性炎症小鼠模型中,槲皮素同时上调肝脏中 miR-125b 和 miR-122 的表达,有助于下调 NF- $\kappa$ B 通路和相关炎症基因的表达<sup>[42]</sup>。EGCG 是绿茶中最典型的多酚化合物,Rasheed 等<sup>[43]</sup>研究发现,EGCG 通过下调软骨细胞中 miR-140-3p 的表达来抑制骨关节炎关键效应酶 ADAMTSS 对白细胞介素 1(IL-1)的依赖性表达,发挥抗关节炎作用。

### 2.4 植物多酚通过 miRNA 调节癌症

癌症中导致 miRNA 失调的机制多种多样,癌细胞几乎能够控制 miRNA 生物发生过程的每一步,从而促进其表达失调<sup>[44]</sup>。在人体中,许多 miRNA 基因位于脆弱位点或癌症相关的基因组区域,这些区域易发生突变、缺失、扩增或易位,并与癌症的发生和发展密切相关<sup>[45]</sup>。因此,在大多数癌症中都观察到了 miRNA 失调现象,在一些特定的癌组织和培养细胞系中也检测到了不同的

miRNA<sup>[46]</sup>。在癌症发展阶段,致癌 miRNA 的过表达能够阻断肿瘤抑制基因的表达,或从表观遗传学角度上调癌症基因表达。miR-17-92 簇是目前研究最多的致癌 miRNA,其过表达可促进多种癌症的肿瘤形成和血管生成<sup>[47]</sup>。研究发现,抑癌 miRNA 通过负调控其靶蛋白来抑制肿瘤生长。let-7 家族作为最突出的抑癌 miRNA,在乳腺癌、结肠癌、胰腺癌等多种癌症中均表现出下调表达<sup>[48]</sup>。

植物多酚对多种癌症具有抑制作用,其抗癌机制是多靶点的,其中肿瘤细胞中染色质结构改变、DNA 甲基化和 miRNA 调控是 3 种主要的表观遗传变化<sup>[49]</sup>。EGCG、姜黄素、槲皮素、白藜芦醇作为最突出的抗癌多酚,能够通过调控癌症发生各阶段的 miRNA 显示出抗肿瘤潜能。研究表明,在人类恶性神经母细胞瘤 SK-N-BE2 和 IMR-32 细胞系中,50  $\mu\text{mol/L}$  的 EGCG 作用 24 h,可降低致癌 miRNA (miR-92、miR-93 和 miR-106b) 的表达,并增加抑癌 miRNA (miR-7-1、miR-34a 和 miR-99a) 的表达<sup>[50]</sup>。此外,EGCG 可以通过上调 let-7a-1 和 let-7g 的表达来抑制肺癌细胞的增殖,通过上调 miR-1 的表达抑制骨肉瘤 MG-63 和 U2OS 细胞的生长,通过上调 miR-16 的表达来抑制抗凋亡关键蛋白质 Bcl-2 的表达,从而诱导 HCC 细胞的凋亡<sup>[51]</sup>。姜黄素是一种主要存在于姜黄根茎中的多酚类化合物。流行病学研究和临床试验表明,姜黄素对结直肠癌和胰腺癌具有重要的化学保护作用<sup>[52]</sup>。白细胞介素增强子结合因子 2 基因 (*ILF-2*) 是一种致癌基因,与胰腺癌 PANC-1 细胞的侵袭和转移有关,姜黄素可以上调 miR-7 的表达,从而抑制 PANC-1 中 *ILF-2* 基因的表达,进而诱导这些细胞的凋亡<sup>[53]</sup>。在其他细胞系中,姜黄素还能增强 miR-378 的表达,激活 p38 信号通路,从而抑制胶质母细胞瘤 U87 细胞的增殖并诱导其凋亡<sup>[54]</sup>。槲皮素是一种多靶点抗癌多酚,能够调节多种 miRNA,包括抑制细胞增殖、降低肿瘤转移和侵袭、诱导细胞凋亡,以及上调抑癌 miRNA 的表达<sup>[55]</sup>。在槲皮素处理的胰腺癌肝细胞 CSCs 中,miR-200b-3 的表达被显著上调,并通过减弱 Notch 信号响应,抑制 CSCs 的更新和细胞增殖<sup>[56]</sup>。Lou 等<sup>[57]</sup>研究发现,miR-34a 是 *p53* 基因与 *SIRT1* 基因之间正反馈回路的连接因子,在槲皮素处理的 HepG2 细胞中,miR-34a 可以增强 *p53* 基因的稳

性,促进 *p53* 相关的细胞凋亡。在人乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231 中,槲皮素通过激活 caspase-3 和线粒体依赖途径促进细胞凋亡,并通过上调 miR-146a 介导的 EGFR 来抑制细胞侵袭<sup>[58]</sup>。白藜芦醇是二苯乙烯多酚类化合物的主要成员,主要存在于葡萄、葡萄酒和花生中,具有抗癌细胞增殖、抗肿瘤等多种生理和生化作用。微阵列方法研究表明,使用 50  $\mu\text{mol/L}$  的白藜芦醇处理前列腺淋巴结癌细胞 (LNCaP) 24 h,可以影响 51 个 miRNA 的表达。其中,下调的 miRNA 包括公认致癌的 miR-17-92 和 miR-106ab 集群,而上调的 miRNA 包括几种肿瘤抑制因子,如 miR-575、miR-483 和 miR-654<sup>[59]</sup>。在人支气管上皮细胞 (16HBE-T) 中,白藜芦醇可以上调 miR-622 的表达,从而抑制细胞增殖并诱导 G0/G1 细胞周期阻滞<sup>[60]</sup>。

## 2.5 植物多酚-miRNA 共调控网络

从以上列举的 miRNA 介导植物多酚调节机体活性的报道研究中可以看出,活性成分能够通过影响多个 miRNA 表达,进而调控一些关键信号通路的重要基因,从而在某一特定疾病的预防和治疗中发挥作用。miRNA 调控模式的多靶点效应,决定了其在构成基因调控网络的复杂性方面具有重要地位。也就是说,参与到同一生物过程的 miRNA 通过合作的方式,调控共有靶基因的表达。然而,目前对于多个 miRNA 联合调控同一基因介导多酚类发挥生物活性的研究还很欠缺。Wang 等<sup>[61]</sup>研究表明,槲皮素与儿茶素能协同上调 let-7a-5p 和 miR-25-3p,进而直接靶向抑制其共同靶蛋白 BACH1,激活 Keap1-Nrf2 信号通路,提高细胞抗氧化水平。该课题组另一项研究发现,槲皮素和 EGCG 联合使用可以上调 miR-27a-3p 和 miR-96-5p 的表达,这两个 miRNA 可协同靶向 *FOXO1* 基因,进而激活胰岛素信号通路 IRS-1/Akt/FOXO1,从而缓解肝脏中的胰岛素抵抗<sup>[62]</sup>。

另一方面,随着消费者的健康意识不断提高,逐渐认识到分离的活性成分(如膳食补充剂)的生物活性,并不等同于富含这些生物活性物质的天然食物(如水果、蔬菜和全谷物)的健康益处,这主要是由于生物活性物质和其共存成分之间存在协同作用。鉴于许多膳食成分能够同时修饰多个 miRNA 的表达,可以推测这些成分在调节机体活性、预防和治疗特定疾病方面可能存在协同效应。

研究者在不同的膳食生物活性成分中发现了重叠的靶向 miRNA, 由此可以推断这些生物化合物可能具有相同的 miRNA 分子靶点。事实上, 包括植物多酚在内的某些生物活性物质在调节 miRNA 方面已显示出协同作用。例如: 槲皮素与白藜芦醇联合使用可协同抑制 miR-27a, 从而诱导锌指蛋白 ZBTB10 的表达, 进而抑制肠癌细胞的增殖<sup>[63]</sup>; 姜黄素和大黄素联合使用可协同上调 miR-34a, 抑制 miRNA 靶点 *Bcl-2* 和 *Bmi-1* 基因, 进而抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭<sup>[64]</sup>。与使用分离纯化的化合物标准品不同, 研究者将富含生物活性物质的植物提取物作为整体进行了研究, 最终表现的生理功效被认为是多种活性物质协同作用的结果。例如: 富含类黄酮的葡萄籽提取物可引起 miR-135b、miR-196a 和 miR-21 上调<sup>[65]</sup>; 富含安石榴苷 A、B 及花色苷的石榴提取物能诱导乳腺癌细胞中 miR-24 和 miR-183 水平的升高, 同使降低 miR-27a 的表达<sup>[66]</sup>。

### 3 展望

随着分析靶标方法的不断发展, 研究者鉴定了 miRNA 的多个靶基因, 进一步加深了对 miRNA 网络功能的理解。近年来, 多个 miRNA 联合调控靶标基因的试验促进了对 miRNA 功能及其互作研究向网络层面的扩展。同时, 随着基因关联检测和网络建模的持续发展, 为采用数学计算方法研究 miRNA 间的功能互作提供了重要的支撑。然而, 随着 miRNA 靶目标识别技术的不断进步, 准确模拟这些 miRNA 间相互作用的过程也变得更加复杂。由于调控相同靶基因的 miRNA 往往具有相似的功能或参与类似的生物过程, 因此构建 miRNA 功能网络的关键是评估 miRNA 调控强度及其功能的相似性和关联度。目前, 基于序列预测数据的 miRNA 共表达网络已经成功构建, 但在 miRNA 组水平的互作网络研究仍不充分。同时, 基于功能试验证据及数学算法的多个 miRNA 交叉调节的互作机制研究也相对较少。

目前, miRNA 网络功能的研究主要集中在癌症领域, 但众多体外和动物研究结果表明, miRNA 在植物多酚化合物调节机体活性中起到了关键作用。近年来, 随着“全食物”概念深入人心, 对植物多酚等多种膳食活性成分相互作用的研究也逐渐

增多。miRNA 网络介导的转录后调控有助于解析多酚类化合物是如何通过多靶点、多途径模式发挥协同增效的健康效应。未来, 随着基于网络研究方法的不断发展, 将逐步开发用于靶向治疗的 miRNA 组合, 以及具有协同效应的低剂量植物多酚膳食补充剂组合。

### 参考文献

- [1] BAEK D, VILLÉN J, SHIN C, et al. The impact of microRNAs on protein output [J]. *Nature*, 2008, 455 (7209):64-71.
- [2] LIANG H, LI W H. MicroRNA regulation of human protein-protein interaction network [J]. *RNA*, 2007, 13 (9): 1402-1408.
- [3] SHALGI R, LIEBER D, OREN M, et al. Global and local architecture of the mammalian microRNA transcription factor regulatory network [J]. *PLoS Comput Biol*, 2007, 3 (7):e131.
- [4] LICURSI V, CONTE F, FISCON G, et al. MIENTURNET: an interactive web tool for microRNA-target enrichment and network-based analysis [J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(1):545.
- [5] SINGH S, RAZA W, PARVEEN S, et al. Flavonoid display ability to target microRNAs in cancer pathogenesis [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2021, 189:114409.
- [6] SCHIRLE N T, SHEU-GRUTTADAURIA J, MACRAE I J. Structural basis for microRNA targeting [J]. *Science*, 2014, 346(6209):608-613.
- [7] JONAS S, IZAURRALDE E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2015, 16(7):421-433.
- [8] WANG D, SUN-WATERHOUSE D, LI F, et al. MicroRNAs as molecular targets of quercetin and its derivatives underlying their biological effects: a preclinical strategy [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2018, 59(18):2189-2201.
- [9] 袁莉, 贾颖宇, 骆莹. miRNA 影响苯并[a]芘诱发毒性的机制研究进展 [J]. *食品与生物技术学报*, 2023, 42(6): 1-6.  
YUAN L, JIA Y Y, LUO Y. Advances in mechanism study of miRNA on toxicity induced by benzo[a]Pyrene [J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2003, 42 (6): 1-6. (in Chinese)
- [10] YANG X X, SHANG P F, YU B F, et al. Combination therapy with miR34a and doxorubicin synergistically inhibits Dox-resistant breast cancer progression via down-regulation of Snail through suppressing Notch/NF-κB and

- RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, 11(9):2819-2834.
- [11] GUO H L, INGOLIA N T, WEISSMAN J S, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels [J]. *Nature*, 2010, 466 (7308) : 835-840.
- [12] BRACKEN C P, SCOTT H S, GOODALL G J. A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2016, 17(12):719-732.
- [13] BRACKEN C P, LI X C, WRIGHT J A, et al. Genome-wide identification of miR-200 targets reveals a regulatory network controlling cell invasion [J]. *The EMBO Journal*, 2014, 33(18):2040-2056.
- [14] TSANG J S, EBERT M S, OUDENAARDEN A V, et al. Genome-wide dissection of microRNA functions and cotargeting networks using gene set signatures [J]. *Molecular Cell*, 2010, 38(1):140-153.
- [15] YUAN X Y, LIU C N, YANG P C, et al. Clustered microRNAs' coordination in regulating protein-protein interaction network [J]. *BMC Systems Biology*, 2009, 3:65.
- [16] HAGA C L, PHINNEY D G. MicroRNAs in the imprinted DLK1-DIO3 region repress the epithelial-to-mesenchymal transition by targeting the TWIST1 protein signaling network [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(51):42695-42707.
- [17] YU T, LI J, YAN M, et al. MicroRNA-193a-3p and -5p suppress the metastasis of human non-small-cell lung cancer by downregulating the ERBB4/PIK3R3/mTOR/S6K2 signaling pathway [J]. *Oncogene*, 2015, 34: 413-423.
- [18] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2):215-233.
- [19] GOSLINE S J, GURTAN A M, JNBAPTISTE C K, et al. Elucidating microRNA regulatory networks using transcriptional, post-transcriptional, and histone modification measurements [J]. *Cell Reports*, 2016, 14 (2):310-319.
- [20] GREGORY P A, BERT A G, PATERSON E L, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1 [J]. *Nature Cell Biology*, 2008, 10(5):593-601.
- [21] PERDIGÃO-HENRIQUES R, PETROCCA F, ALTSCHULER G, et al. MiR-200 promotes the mesenchymal to epithelial transition by suppressing multiple members of the Zeb2 and Snail1 transcriptional repressor complexes [J]. *Oncogene*, 2016, 35 (2) : 158-172.
- [22] ARORA S, RANA R, CHHABRA A, et al. MiRNA-transcription factor interaction: a combinatorial regulation of gene expression [J]. *Molecular Genetics and Genomics*, 2013, 288:77-87.
- [23] FRIARD O, RE A, TAVERNA D, et al. CircuitsDB: a database of mixed microRNA/transcription factor feed-forward regulatory circuits in human and mouse [J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11:435.
- [24] SU W L, KLEINHANZ R R, SCHADT E E, et al. Characterizing the role of miRNAs within gene regulatory networks using integrative genomics techniques [J]. *Molecular Systems Biology*, 2011, 7:490.
- [25] GERSTEIN M B, KUNDAJE A, HARIHARAN M, et al. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data [J]. *Nature*, 2012, 489 (7414) : 91-100.
- [26] MILENKOVIC D, JUDE B, MORAND C. MiRNA as molecular target of polyphenols underlying their biological effects [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2013, 64:40-51.
- [27] ZHOU D, BAI Z, GUO T, et al. Dietary flavonoids and health-broadening the perspective [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2022, 120:374-386.
- [28] GHARRAS H. Polyphenols: food sources, properties and applications: a review [J]. *International Journal of Food Science & Technology*, 2009, 44(12):2512-2518.
- [29] CAO H, WANG Y T, XIAO J B. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: human study and clinical trial [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 112:158.
- [30] MAJIDINIA M, KARIMIAN A, ALEMI F, et al. Targeting miRNAs by polyphenols: novel therapeutic strategy for aging [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 173:113688.
- [31] KOREN E, KOHEN R, GINSBURG I. Polyphenols enhance total oxidant-scavenging capacities of human blood by binding to red blood cells [J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2010, 235(6):689-699.
- [32] KIM H S, QUON M J, KIM J A, et al. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate [J]. *Redox Biology*, 2014, 2: 187-195.
- [33] FRIEDMAN R C, FARH K K H, BURGE C B, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Research*, 2009, 19(1):92-105.
- [34] CREEMERS E E, TIJSEN A J, PINTO Y M, Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular

- communicators in cardiovascular disease? [J]. *Circulation Research*, 2012, 110(3):483-495.
- [35] KAWAI Y, NISHIKAWA T, SHIBA Y, et al. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(14):9424-9434.
- [36] LI H G, XIA N, FÖRSTERMANN U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol [J]. *Nitric Oxide*, 2012, 26(2):102-110.
- [37] YOUSEFI B, SAMADI N, BARADARAN B, et al. Differential effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists on doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia (K562/DOX) cells [J]. *Cellular and Molecular Biology*, 2015, 61(8):118-122.
- [38] OTTON R, BOLIN A P, FERREIRA L T, et al. Polyphenol-rich green tea extract improves adipose tissue metabolism by down-regulating miR-335 expression and mitigating insulin resistance and inflammation [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2018, 57:170-179.
- [39] YANG Y M, SEO S Y, KIM T H, et al. Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid [J]. *Hepatology*, 2012, 56(6):2209-2220.
- [40] DISIS M L. Immune regulation of cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(29):4531-4538.
- [41] BOESCH-SAADATMANDI C, LOBODA A, WAGNER A E, et al. Effect of quercetin and its metabolites isorhamnetin and quercetin-3-glucuronide on inflammatory gene expression: role of miR-155 [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22(3):293-299.
- [42] BOESCH-SAADATMANDI C, WAGNER A E, WOLFFRAM S, et al. Effect of quercetin on inflammatory gene expression in mice liver *in vivo* role of redox factor 1, miRNA-122 and miRNA-125b [J]. *Pharmacological Research*, 2012, 65(5):523-530.
- [43] RASHEED Z, RASHEED N, AL-SHAYA O. Epigallocatechin-3-O-gallate modulates global microRNA expression in interleukin-1 $\beta$ -stimulated human osteoarthritis chondrocytes: potential role of EGCG on negative co-regulation of microRNA-140-3p and ADAMTS5 [J]. *European Journal of Nutrition*, 2018, 57(3):917-928.
- [44] HATA A, LIEBERMAN J. Dysregulation of microRNA biogenesis and gene silencing in cancer [J]. *Science Signaling*, 2015, 8(368):re3.
- [45] CALIN G A, SEVIGNANI C, DUMITRU C D, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(9):2999-3004.
- [46] FERDIN J, KUNEJ T, CALIN G A. Non-coding RNAs: identification of cancer-associated microRNAs by gene profiling [J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2010, 9(2):123-138.
- [47] DIOSDADO B, WIEL M A, DROSTE J S, et al. MiR-17-92 cluster is associated with 13q gain and c-myc expression during colorectal adenoma to adenocarcinoma progression [J]. *British Journal of Cancer*, 2009, 101(4):707-714.
- [48] BOYERINAS B, PARK S M, HAU A, et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer [J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2010, 17(1):F19-F36.
- [49] YI J J, LI S B, WANG C, et al. Potential applications of polyphenols on main ncRNAs regulations as novel therapeutic strategy for cancer [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 113:108703.
- [50] CHAKRABARTI M, KHANDKAR M, BANIK N L, et al. Alterations in expression of specific microRNAs by combination of 4-HPR and EGCG inhibited growth of human malignant neuroblastoma cells [J]. *Brain Research*, 2012, 1454:1-13.
- [51] ZHONG Z W, DONG Z, YANG L H, et al. Inhibition of proliferation of human lung cancer cells by green tea catechins is mediated by upregulation of let-7 [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2012, 4(2):267-272.
- [52] ZHOU H, BEEVERS C S, HUANG S. The targets of curcumin [J]. *Current Drug Targets*, 2011, 12(3):332-347.
- [53] BI Y L, SHEN W, MIN M, et al. MicroRNA-7 functions as a tumor-suppressor gene by regulating ILF2 in pancreatic carcinoma [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2017, 39(4):900-906.
- [54] LI W D, YANG W N, LIU Y J, et al. MicroRNA-378 enhances inhibitory effect of curcumin on glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43):73938-73946.
- [55] AHMED F, IJAZ B, AHMAD Z, et al. Modification of miRNA expression through plant extracts and compounds against cancer: mechanism and translation significance [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68:153168.
- [56] NWAEBURU C C, ABUKIWAN A, ZHAO Z F, et al. Quercetin-induced miR-200b-3p regulates the mode of self-renewing divisions in pancreatic cancer [J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1):23.

(下转第30页)