

动物体内 microRNAs 与转录因子及剪接因子之间的相互调控*

庞剑会^{1,2)} 任长虹²⁾ 李稚锋²⁾ 刘虎岐^{1)**} 张成岗^{1,2)**}

(¹⁾西北农林科技大学生命科学学院, 杨凌 712100; ²⁾军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 100850)

摘要 microRNA (miRNA) 是一类长约 22 nt 的非编码 RNA, 能通过与其靶 mRNA 3' UTR 结合而调控基因表达。动物体内的 miRNA 介导了一种新的基因表达调控模式, 可在基因转录后水平负调控靶 mRNA 的转录或翻译。动物体内至少将近 30% 的基因表达受 miRNA 调节。随着对 miRNA 功能研究的逐渐深入, 发现转录因子(transcription factor, TF)和剪接因子(splicing factor, SF)这两种基因表达的重要调节因子与 miRNA 之间存在着直接或间接的相互调控作用, 为人们了解 miRNA 参与的复杂基因调控网络提供了新内容, 同时也可作为 miRNA 相关疾病的治疗提供重要线索。

关键词 miRNA, 剪接因子, 转录因子

学科分类号 Q52

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2008.00423

自 1993 年 Lee 等^[1]在线虫体内首次发现 microRNA(miRNA)以来, 人们逐渐认识到它是广泛存在于动植物体内的一类新的具有基因转录后水平调控作用的非编码单链小 RNA, 具有时空表达特异性即发育阶段特异性和细胞、组织表达特异性。miRNA 之间可通过协同作用或者一个 miRNA 分子同时抑制多个靶 mRNA 的表达而发挥功能, 说明 miRNA 处于一种与其他调控因子相互作用的复杂调控网络之中, 然而 miRNA 的这种相互调控机制目前仍不清楚。越来越多的研究显示, 基因转录水平上的两种重要调节因子——转录因子(transcription factor, TF)和剪接因子(splicing factor, SF)在许多重要生命过程中均与 miRNA 之间存在相互调控作用。阐明 miRNA 与 TF 和 SF 之间的调控关系将有助于人们对 miRNA 功能的深入理解。

1 miRNA 介导了一种新的基因转录调控模式

高等哺乳动物的基因表达调控主要包括转录前、转录中和转录后三个水平, 其中转录水平主要通过反式转录因子调控靶基因顺式作用元件实现, 转录后水平的调控主要包括 mRNA 前体剪接加工、mRNA 编辑以及近年来发现的 miRNA 介导的基因调控。研究表明 miRNA 广泛存在于动植物体内,

甚至在 DNA 病毒中也发现存在 miRNA。在机体发育的不同阶段、不同组织中 miRNA 的表达水平存在显著差异, 即 miRNA 的表达具有很强的时序性和位相性, 表明 miRNA 可能是一种参与基因表达调控的重要分子。大量研究证明, miRNA 能够精细调控其靶 mRNA 的表达, 使同一细胞中的相关蛋白质处于一个合适的表达水平。miRNA 的这种转录后调控作用具有可逆性, 并且 miRNA 所具有的基因精细调节作用有利于细胞内一些微量蛋白质的微调变化, 从而形成一种节能而又有效的调节通路^[2]。此外, 一个 miRNA 分子往往可以同时抑制多个发育阶段特异性或组织特异性靶基因 mRNA 的表达, 而且不同 miRNA 之间、相应的靶基因之间通常也存在着复杂的相互作用, 虽然大多数 miRNA 的具体功能目前仍有待阐明。可见 miRNA 作为一种新发现的基因调控因子参与了复杂的基因

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2003CB715900, 2006CB504100)和自然科学基金资助项目(30472019, 30600365, 30771230)。

** 通讯联系人。

刘虎岐. Tel: 029-87092262, E-mail: liuhuqi@yahoo.com.cn

张成岗. Tel: 010-66931590, Fax: 010-68169574

E-mail: zhangcg@bmi.ac.cn

收稿日期: 2008-06-12, 接受日期: 2008-09-11

调控网络, 并且介导了基因表达调控机制中不可或缺的一种重要调控模式.

2 miRNA 与转录因子的相互调控

转录因子或 miRNA 能够在基因转录水平独立地调控一系列靶基因的表达, 但研究证明这两者之间往往可以通过相互作用来更精确准确地调节基因

的表达. Enright 等^[3]通过计算机分析预测认为, 大多数 miRNA 的潜在靶标基因中, 转录因子比一般基因作为 miRNA 靶标的几率大约要高出 2 倍. 显然, 转录因子和 miRNA 调节机制的有机结合可能为细胞提供了进化优势, 因此阐明转录因子和 miRNA 之间的调控机制将有利于深入了解转录因子和 miRNA 在不同生命进程中的相互作用(表 1).

Table 1 miRNA and the interacting transcription factor

表 1 miRNA 以及与其作用的转录因子

miRNA 名称	参与的生物学功能	物种	与 miRNA 相互作用的转录因子
<i>let-7</i>	发育时序调控	线虫	DAF-2 ^[4]
<i>lay-6</i>	神经元化学感受器不对称性调节	线虫	COG-1 ^[5]
miR-273	神经元化学感受器不对称性调节	线虫	DIE-1 ^[6]
miR-7	眼光感受细胞的分化	果蝇	YAN ^[7]
miR-1, miR-133	肌细胞的增殖与分化	哺乳动物	HAND2 ^[8] , SRF ^[9]
miR-34a	细胞凋亡	哺乳动物	P53 ^[10]
miR-17-92, miR-20	肺癌	哺乳动物	E2F1 ^[11]
miR-150	B 淋巴细胞的分化及应答	哺乳动物	C-MYB ^[12]
miR-210	卵巢癌的发生	人类	E2F3 ^[13]
<i>let-7a</i>	伯基特淋巴瘤的发生	人类	ZBTB10, MYT-1 ^[14]

Zhou 等^[12]认为, 如果 TF 被激活而上调靶基因 mRNA 的同时 miRNA 却抑制、甚至降解该靶基因 mRNA 的表达, 必然会造成细胞能源的极大浪费, 而 TF-miRNA 的相互作用能够抑制功能相关蛋白质的无效生成, 可使细胞的能量得到更合理高效的利用. Hobert^[15]分析发现, 多种不同 miRNA 和 TF 可同时调控同一个基因的表达, 并且在调控过程中它们彼此间也具有一定的协同作用. Cui 等^[16]分析了 miRNA 与 TF 在基因调控中的相互关系, 指出 miRNA 更可能靶定于含有大量 TF 结合位点的基因上, 而且这些基因一般具有相对更多的 miRNA 结合位点. Shalgi 等^[17]预测, miRNA 与 TF 一起形成的调控网络能调控哺乳动物的上千个基因. 他们通过对人类靶基因上一个进化保守的 miRNA 绑定位点和启动子区保守的转录因子绑定位点的分析, 获得 miRNA 和 TF 间的两类主要调控网络: a. 在 miRNA 协同作用所形成的网络中, miRNA 的许多靶标都是转录调节因子; b. miRNA 和 TF 形成的网络一起协调控制大量共同的靶基因. 其中, 在 TF-miRNA 共调节子形成的网络中, 或者 miRNA 调控 TF, 或者 TF 调控 miRNA, 即他们之间形成了一个多样性的前馈回路(feed forward loops, FFL). 目前已有报道指出在多种生理病理过程, 如肌肉形成、神经发生和肿瘤形成等领域,

miRNA 和 TF 之间除 FFL 外, 还存在复杂的反馈回路. 所以, 理清 miRNA 和 TF 间的相互作用网络, 将为理解转录和转录后水平相结合而构成的基因表达调控网络提供新的认识.

2.1 心脏发生和肌肉形成过程中 miRNA 和转录因子的相互调节

研究发现, 肌肉特异性 miRNA——miR-1 和 miR-133 对动物心肌和骨骼肌的发育发挥重要调控作用. 肌细胞增殖和分化过程中的一些关键调节因子如 SRF(serum response factor), MyoD(myogenic differentiation 1)和 MEF2(myocyte enhancer factor-2)等均参与了相关 miRNA 的调控网络. 在心肌细胞中, 转录因子 SRF 先诱导 miR-1-1 和 miR-1-2 的表达, miR-1-1 和 miR-1-2 再抑制转录因子 Hand2 和 Notch 的配基 Delta, 从而影响祖细胞的增殖或分化^[18]. SRF 可同时诱导 miR-133a-1 和 miR-133a-2 的表达, 而 miR-133a-1 和 miR-133a-2 又能通过一个反馈环路反过来抑制 SRF 的作用. 骨骼肌发育中也涉及到一个类似的基因调控通路, 即 miR-1-1 和 miR-1-2 能通过抑制 HDAC4 的表达^[19]来实现对 MyoD 和 Mef2 的反馈抑制^[20]. 同时, 在心肌和骨骼肌发育过程中, 转录因子 MEF2 能直接激活 miR-1-2 和 miR-133a-1 基因间区的肌肉特异性增强子来激活 miR-1-2 和 miR-133a-1 的转录^[21](图 1).

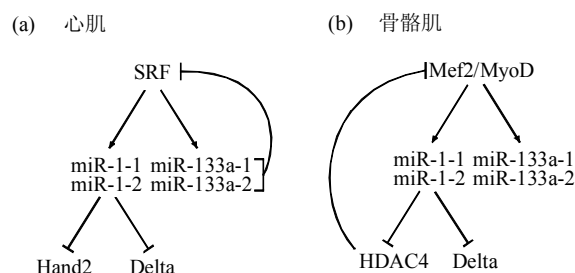


Fig. 1 miR-1 and miR-133a pathways in development of cardiac or skeletal muscle^[21]

图1 肌肉特异性 miR-1 和 miR-133a 在动物心肌和骨骼肌发育中的调控途径^[21]

2.2 神经发生过程中 miRNA 和转录因子的相互调节

miRNA 在神经发生过程中也具有重要调节作用, 其中的典型例子是 *lsy-6* (lateral symmetry defective) 和 *mir-273* 参与的线虫左右两个味觉感受神经元 ASE (taste receptor neuron) 不对称作用的调控通路. 在线虫中, *lsy-6* 特异性地表达于 ASEL (ASE “left”) 神经元中, 它通过抑制转录因子 *cog-1* 来发挥调控功能^[23]. 而 *mir-273* 在 ASER (ASE “right”) 中高表达, 它通过抑制转录因子 *DIE-1* 调控该神经环路^[24]. Robert 等^[25]研究表明, *lsy-6* 和 *mir-273* 与转录因子 *DIE-1* 和 *COG-1* 四者之间可以通过形成一个双向负反馈环路来调节线虫 ASEL 和 ASER 之间的不对称性作用. 此外, 一些其他相关的重要调节基因如 *lim-6*、*hen-1* 及尿苷酸环化酶 GCY 家族的一些成员也参与这一调控通路, 而且 *lsy-6* 和 *mir-273* 两者之间还存在相互依存性, 即它们不能各自独立地发挥调控功能. 从而初步明确了线虫左右两个味觉感受神经元不对称作用的原因 (图 2). 此外, Wu 等^[26]通过比较序列分析认为,

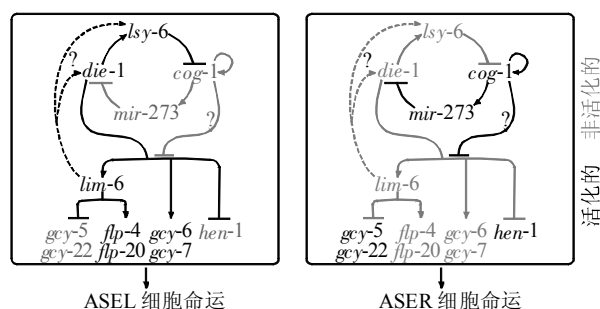


Fig. 2 Summary of the ASE bistable system^[25]

图2 线虫左右两个味觉感受神经元 ASEL 和 ASER 形成过程的不同调控通路^[25]

miR-124a、miR-9 和 miR-132 等多种人脑相关的 miRNA 基因中含有人脑相关的转录因子 REST/NRES (REI silencing transcription factor) 和 CREB (cAMP-response element binding protein, CREB) 的结合位点. Vo 等^[27]通过实验证明 CREB 能够直接激活 miR-132, 从而促进神经细胞生长. 此外, 有研究证明, miR-133b 与转录因子 *pitx3* 在脑多巴胺能神经元成熟和发育过程中能形成一个自主的反馈回路促进脑神经发生, 而在帕金森患者的中脑内 miR-133b 表达缺失^[28], 说明 miRNA 与 TF 的相互调节对神经系统疾病的研究具有重要作用.

2.3 肿瘤发生发展过程中 miRNA 和转录因子的相互调节

miRNA 同时还是肿瘤发生和癌症形成过程中的一类关键调节因子. Caldas 和 Brenton^[29]研究表明, 在许多癌细胞中, miRNA 的表达水平都会发生改变, 推测它们可能起到原癌基因和抑癌基因的作用. 例如, Giannakakis 等^[30]通过 miRNA 芯片检测人类上皮组织卵巢癌细胞在缺氧条件下 miRNA 的表达变化, 结果显示, 在 157 个成熟 miRNA 中变化最明显的一个 miRNA——miR-210 通过下调其靶标 E2F3 (e2f transcription factor 3) (细胞发育周期中的一个关键转录因子) 的表达来调控卵巢癌的发生, 表明 miR-210 作为应答缺氧的一个关键因子在肿瘤的起始阶段发挥重要作用. 另有研究表明, 在癌症发生、DNA 损伤等条件下, 肿瘤抑制因子 P53 能够直接靶定于 miR-34a 和其他一些 miRNA 以调控细胞凋亡、细胞周期停滞和衰老, 而且 miR-34a 的靶基因大量存在于那些调控细胞周期进程、细胞增殖、凋亡、DNA 修复和血管发生的基因周围^[31]. 进一步, 在 p53 肿瘤抑制功能的网络中, miR-34a 还能通过与其他相关因子如 E2F3、Bcl2 (B cell CLL/lymphoma 2) 和 CDK6 等形成一个复杂的调控网络而发挥调节作用^[32], 尤其重要的是, 这一系列重要功能的实现主要依赖于 p53 作为转录因子的作用. 还有研究发现, 在患有肺癌的动物体内转录因子 C-MYC 同时调控 E2F1 和 miR-17-92 表达簇的转录, 而转录因子 E2F1 是 miR-17-5p 和 miR-20 的直接靶标基因, 提示三者之间存在反馈调节^[33].

虽然早期的研究均表明, miRNA 可能通过精细调节单个基因的表达水平而抑制翻译, 但通过分析, 我们可以推测 miRNA 的功能并不局限于此, 比如 miRNA 的细胞能量保护作用, 肿瘤发生

中的分子开关功能等, 这都是 miRNA 与 TF 相互调控、共同完成的. 由此可见, 在动物体的不同组织中 miRNA 能够通过与 TF 的相互作用来更精细地调控基因的特定表达, 从而实现生命体各种不同的复杂进程, 这就预示着 miRNA 和 TF 的协同调控作用可能将成为今后 miRNA 研究中人们关注的重点.

3 miRNA 与剪接因子的相互调控

可变剪接(alternative splicing, AS)是基因表达调控的一种重要机制, 它可使有限的基因编码出远远超过自身数量的蛋白质, 从而参与复杂的生命现象. 同时, 大量研究表明 AS 往往与一些遗传疾病相关^[33]. AS 调控涉及到 SF 的相对丰度和在组织中的分配状况, 例如神经系统中就存在着极为丰富的 AS 事件. 大多数 miRNA 存在于基因的内含子区, 因此可推测 pre-mRNA 的剪接和 miRNA 的加工之间存在一定关系^[34]. 例如有研究表明, 多功能性的 RNA 结合蛋白 hnRNP A1 不仅是一种重要的 SF, 还可以特异性地与 pri-miR-18a 结合以促进 Dorsha 蛋白(一种 miRNA 加工成熟过程关键的调节蛋白)介导的 miR-18a 的加工成熟^[35]. 虽然最近报道在神经系统发育过程中, pre-mRNA 的可变剪接和 miRNA 之间具有相互的调控作用, 但目前对其调控机制还不甚了解.

3.1 脑发育过程中 miRNA 与剪接因子的相互调节

Makeyev 等^[36]对脑特异性 miR-124 的研究证实, 参与成熟神经系统活动的基因往往也是 miRNA 靶标的丰富区. 他们发现, miR-124 能通过靶定脑特异性 pre-mRNA 的可变剪接体促进神经元的分化. RNA 结合蛋白 PTBP1 是一种重要的 SF, 在非神经细胞中, PTBP1 的高水平表达可抑制神经系统特异性可变剪接, 从而有助于维持非神经细胞功能状态. 而在神经分化过程中, miR-124 的高表达则通过下调 PTBP1 促进神经系统特异性可变剪接和神经分化的发生. PTBP1(PTB/hnRNP1)表达的降低促使 PTBP2 (nPTB/brPTB/PTBLP) mRNA 表达上调, 并且有利于神经系统富含的另一个 SF——PTBP2 蛋白的积累. PTBP2 通过微弱地抑制神经特异性外显子的一个亚基的表达来精确调节该剪接事件. 此外, miR-124 也能够下调一些其他的非神经特异性 mRNA, 包括 SCP1、laminin g1、integrin b1 和涉及到与细胞分化相关的一些基因(图 3).

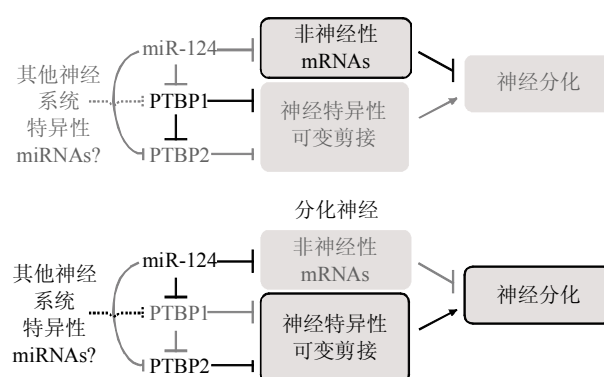


Fig. 3 Regulatory networks controlled by miR-124^[36]

图 3 miR-124 控制的调控网络^[36]

3.2 肌肉发育过程中 miRNA 与剪接因子的相互调节

新近的一份研究表明, 肌肉特异性 miRNA 可在肌肉发育过程中调控剪接因子 nPTB 的表达. 在肌原细胞 C2C12 分化过程中, nPTB 蛋白的表达大幅度下调, 同时, miRNA-133 和一些 PTB 抑制外显子的剪接诱导因子均上调. 使用合成的 miRNA-133 转染未分化的 C2C12 细胞可导致内源性 nPTB 表达下降. 通过荧光素酶报告基因跟踪发现, nPTB 的 3' UTR 区含有两个潜在的 miR-133 和 miRNA-1/206 的应答元件 MRE(miR-133-responsive elements); 继而通过 LNA(locked nucleic acids)技术抑制 miRNA-133 和 miRNA-1/206 的表达后发现, 细胞中 nPTB 的表达上调, 而依赖于 PTB 的肌肉特异性外显子的表达下调, 表明肌肉发育过程中 miRNA-133 通过直接下调一个关键的剪接因子 nPTB 来调控肌肉的分化^[37], 证明 miRNA 和 AS 这两种调控模式具有在骨骼肌发育的转录后水平上共同调控基因表达的重要作用.

通过 miRanda, TargetScan 和 PicTar 3 种 miRNA 靶标预测软件分析发现, 人体中涉及到内含子保留的可变剪接形式都能够增加 miRNA 靶定该 mRNA 3' UTR 区的几率^[38], 虽然这一效应的机制目前还不清楚, 但这很可能意味着 miRNA 和 AS 之间同样也具有密切的相互作用.

4 结论与展望

miRNA、转录因子 TF 和 SF 均是参与机体基因调控的重要因子, 明确它们之间的相互调控网络将为研究 miRNA 乃至整个基因表达调控事件提供新内容. 确定出 miRNA 靶标识别规则和进一步明

确 miRNA 如何参与生物体复杂调控网络将是 miRNA 研究的关键所在, 其中 miRNA 与转录因子及生物体整套遗传信息之间的相互作用则是进行 miRNA 研究的重点^[7]。同样地, 由于可变剪接在基因调控中的特殊性和重要性, 有理由相信, miRNA 与 SF 的相互调节作用也必将成为今后关注的重点, 而这些研究也将为理解相关疾病的发病机制和治疗药物的研发提供重要的理论支撑和实验依据。

参 考 文 献

- Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*, 2004, **116**(2): S89~92
- Zhou Y, Ferguson J, Chang J T, *et al.* Inter- and intra-combinatorial regulation by transcription factors and microRNAs. *BMC Genomics*, 2007, **8**: 396
- Enright A J, John B, Gaul U, *et al.* MicroRNA targets in *Drosophila*. *Genome Biol*, 2003, **5**(1): R1
- Grosshans H, Johnson T, Reinert K L, *et al.* The temporal patterning microRNA let-7 regulates several transcription factors at the larval to adult transition in *C. elegans*. *Dev Cell*, 2005, **8**(3): 321~330
- Johnston R J, Hobert O. A microRNA controlling left/right neuronal asymmetry in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2003, **426** (6968): 845~849
- Chang S, Johnston R J, Frøkjær J C, *et al.* MicroRNAs act sequentially and asymmetrically to control chemosensory laterality in the nematode. *Nature*, 2004, **430**(7001): 785~789
- Li X, Carthew R W. A microRNA mediates EGF receptor signaling and promotes photoreceptor differentiation in the *Drosophila* eye. *Cell*, 2005, **123**(7): 1267~1277
- Chen J F, Mandel E M, Thomson J M, *et al.* The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*, 2006, **38**(2): 228~233
- Zhao Y, Samal E, Srivastava D, *et al.* Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*, 2005, **436**(7048): 214~220
- Nina R S, Marciano E, Meiri E, *et al.* Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-Mediated apoptosis. *Mol Cell*, 2007, **26** (5): 731~743
- O'Donnell K A, Wentzel E A, Zeller K I, *et al.* c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature*, 2005, **435**(7043): 839~843
- Xiao C, Calado D P, Galler G, *et al.* MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb. *Cell*, 2007, **131**(1): 146~159
- Giannakakis A, Sandaltzopoulos R, Greshock J, *et al.* miR-210 links hypoxia with cell cycle regulation and is deleted in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Biol Ther*, 2007, **7**(2): 255~264
- Sampson V B, Rong N H, Han J, *et al.* MicroRNA *Let-7a* down-regulates MYC and reverts MYC-induced growth in Burkitt Lymphoma cells. *Cancer Res*, 2007, **67**(20): 9762~9770
- Hobert O. Common logic of transcription factor and microRNA action. *Trends Biochem Sci*, 2004, **29**(9): 462~468
- Cui Q, Yu Z, Pan Y, *et al.* MicroRNAs preferentially target the genes with high transcriptional regulation complexity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **352**(3): 733~738
- Shalgi R, Lieber D, Oren M, *et al.* Global and local architecture of the mammalian microRNA-transcription factor regulatory network. *PLoS Comput Biol*, 2007, **3**(7): e131
- Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardio genesis. *Nature*, 2005, **436**(7048): 214~220
- Chen J F, Mandel E M, Thomson J M, *et al.* The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*, 2006, **38**(2): 228~233
- Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell*, 2006, **126**(6): 1037~1048
- Liu N, Williams A H, Kim Y, *et al.* An intragenic MEF2-dependent enhancer directs muscle-specific expression of microRNAs 1 and 133. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(52): 20844~20849
- Zhao Y, Srivastava D. A developmental view of microRNA function. *Trends Biochem Sci*, 2007, **32**(4): 189~197
- Johnston R J, Hobert O. A microRNA controlling left/right neuronal asymmetry in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2003, **426** (6968): 845~849
- Chang S, Robert J, Johnston J, *et al.* MicroRNAs act sequentially and asymmetrically to control chemosensory laterality in the nematode. *Nature*, 2004, **430**(7001): 785~789
- Robert J, Johnston J, Chang S, *et al.* MicroRNAs acting in a double-negative feedback loop to control a neuronal cell fate decision. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(35): 12449~12454
- Wu J, Xie X. Comparative sequence analysis reveals an intricate network among REST, CREB and miRNA in mediating neuronal gene expression. *Genome Biol*, 2006, **7**(9): R85
- 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
- Sébastien S, Hébert, Bart De Strooper. miRNAs in neurodegeneration. *Science*, 2008, **317**(5842): 1179~1180
- Caldas C, Brenton J D. Sizing up miRNAs as cancer genes. *Nat Med*, 2005, **11**(7): 712~714
- Giannakakis A, Sandaltzopoulos R, Greshock J, *et al.* miR-210 links hypoxia with cell cycle regulation and is deleted in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Biol Ther*, 2007, **7**(2): 255~264
- Nina Raver-Shapira, Efi Marciano, Eti Meiri, *et al.* Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis. *Molecular Cell*, 2007, **26**(5): 731~743
- Chang T C, Wentzel E A, Kent O A, *et al.* Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Mol Cell*, 2007, **26**(5): 745~752

- 33 Cáceres J F, Kornblihtt A R. Alternative splicing: multiple control mechanisms and involvement in human disease. *Trends Genet*, 2002, **18**(4): 186~193
- 34 Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst J L, *et al.* Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*, 2004, **14**(10A): 1902~1910
- 35 Guil S, Cáceres J F. The multifunctional RNA-binding protein hnRNP A1 is required for processing of miR-18a. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, **14**(7): 591~596
- 36 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
- 37 Boutz P L, Chawla G, Stoilov P, *et al.* MicroRNAs regulate the expression of the alternative splicing factor nPTB during muscle development. *Genes Dev*, 2007, **21**(1): 71~84
- 38 Tan S, Guo J, Huang Q, *et al.* Retained introns increase putative microRNA targets within 3' UTRs of human mRNA. *FEBS Lett*, 2007, **581**(6): 1081~1086

Gene Regulation by Transcription Factors and Splicing Factors Coupled With microRNAs in Animals*

PANG Jian-Hui^{1,2)}, REN Chang-Hong²⁾, LI Zhi-Feng²⁾, LIU Hu-Qi^{1)**}, ZHANG Cheng-Gang^{1,2)**}

⁽¹⁾The College of Life Science, Northwest Agriculture and Forest University, Yangling 712100, China;

⁽²⁾Beijing Institute of Radiation Medicine, State Key Laboratory of Proteomics, Beijing 100850, China)

Abstract microRNAs (miRNA), a class of recently discovered small RNA consisted of 22 nucleotides, can regulate gene expression by binding to 3'-UTR of target mRNAs. miRNA can negatively regulate the expression of target mRNA at post-transcription and translation level. It is speculated that nearly 30% of the animal genes are regulated by miRNA. Along with the functional studies of miRNA, it is reported that the two important gene expression regulation factors——transcription factors and splicing factors have direct and/or indirect relationships with miRNA. The relationship between miRNA, transcription factors and splicing factors will provide a new insight of miRNA in understanding miRNA's function and new clues for therapeutical application.

Key words microRNA, splicing factor, transcription factor

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2008.00423

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2003CB715900, 2006CB504100) and The National Natural Science Foundation of China (30472019, 30600365, 30771230).

**Corresponding author.

LIU Hu-Qi. Tel: 86-29-87092262, E-mail: liuhuqi@yahoo.com.cn

ZHANG Cheng-Gang. Tel: 86-10-66931590, Fax: 86-10-68169574, E-mail: zhangcg@bmi.ac.cn

Received: June 12, 2008 Accepted: September 11, 2008