

miRNAs 的表达调控机制*

胡士军¹⁾ 杨增明^{1,2)**}

(¹⁾东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150030; (²⁾厦门大学生命科学院, 厦门 361005)

摘要 microRNAs(miRNAs)是一类在转录后基因调控中发挥功能的非编码小 RNAs, 在发育、生长和分化等过程中发挥重要作用. 至今已经在动物、植物和微生物等不同生物体中鉴定出来数千种 miRNAs. miRNAs 可以通过降解 mRNA 或抑制蛋白质翻译的方式调节特异基因表达. 生物体内约 30% 的基因都受 miRNAs 的调节. miRNAs 的表达与功能受到转录因子、表观遗传学、多核苷酸多态性及其 RNA 编辑等多种因素的调节. 此外, 特异 miRNA 基因敲除的成功为研究 miRNAs 功能提供了有力的实验模型.

关键词 miRNAs, 调节, 敲除

学科分类号 Q52

自 1993 年和 2000 年在线虫中分别发现 miRNA 家族的两个最初成员 *lin-4* 和 *let-7* 以来, 通过分子克隆和生物信息学等方法, 已在动物、植物、病毒及单细胞生物莱茵衣藻等生物体中鉴定出大约 5 000 种 miRNAs^[1]. 在 miRBase (release 10) 所登记的 miRNAs 数据库中, 人类含有 533 种, 小鼠有 442 种 miRNAs.

在生物体内, miRNAs 基因是由 RNA 聚合酶 II (Pol II) 或 RNA 聚合酶 III (Pol III) 转录而生成含有茎环结构的初级 miRNAs (primary miRNAs, pri-miRNAs). Pri-miRNAs 随后分别由 Drosha 和 Dicer 切割加工成大约 22 nt 的 miRNA 双链体 (duplex). 人类双链体中的功能链进入 miRNA 诱导的沉默复合体 (miRNA-induced silencing complex, miRISC) 中, 通过碱基对相互作用指导复合物识别靶标分子的 3' 非翻译区 (3' untranslated regions, 3' UTRs), 对靶 mRNAs 进行调控^[1]. miRNAs 对于靶分子的调节包括两种方式, 一种是直接对靶 mRNAs 进行降解, 另一种方式是通过抑制靶 mRNAs 的翻译来实现调控的. 此外, miRNAs 也可能抑制 5' UTR 含有内部核糖体进入位点 (internal ribosome entry sites, IRESs) 的靶标分子^[2]. 最近, 在果蝇中发现存在一种 miRNAs 的亚族 mirtrons, 它们的二级结构缺少典型 Drosha 加工 pri-miRNAs 的低茎 (lower stem) 结构, 它们是由剪接复合物和套索分支酶 (lariat-debranching enzyme) 完成加工生

成 pre-miRNAs 结构, 然后进入典型的 miRNAs 加工过程并行行使 miRNAs 的功能^[3,4]. 而在典型内含子 miRNA (intronic miRNAs) 基因的加工过程中, Drosha 切割 pri-miRNAs 发生于宿主基因内含子剪接之前^[5]. 这类非编码小 RNAs 在生物体内以崭新的层面控制着基因表达过程, 在发育、免疫、心脏功能、细胞增殖、凋亡及其病毒致病等诸多方面发挥重要作用. 本文对近期 miRNAs 表达调控机制和特异 miRNA 基因敲除研究的最新进展进行了综述.

1 miRNAs 的表达调控机制

1.1 顺式调控元件

大多数 miRNA 基因的核心启动子区域含有 TATA 盒, 并且含有影响 miRNA 表达的细胞特异转录调节元件. 尽管对 miRNA 的认识越来越多, 但对 miRNAs 的转录调节还知之甚少. Fukao 等^[6]利用生物信息学方法, 在筛选预测的外显子 miRNAs (exonic miRNAs) 转录起始位点左右高度保守的基因组序列中, 发现有 10 个 miRNAs 在小鼠、大鼠、狗和人中具有高度保守的调控元件. Zhou 等^[7]利用新开发的启动子预测方法 CoVote, 分析线

* 国家自然科学基金重点资助项目 (30330060).

** 通讯联系人.

Tel: 0592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn

收稿日期: 2007-09-12, 接受日期: 2007-11-22

虫、人、拟南芥和稻 miRNA 基因的启动子. 在这 4 个种属中, 存在 miRNAs 基因的核心启动子区域, 能够潜在地被 RNA 聚合酶 II 启动转录, 并且存在许多在 4 个种属间保守的顺式作用元件, 可调控时空特异性的 miRNAs 表达.

miR-223 在骨髓细胞分化过程中发挥重要作用, 其启动子区域含有 C/EBPa、NFI-A 和 PU.1 顺式作用元件. NFI-A 因子能够抑制 miR-223, 而 C/EBPa 则作为分化特异激活分子能够促进 miR-223 表达. 这种自调控作用使得 miR-223 呈现不同水平, 从而行使骨髓细胞分化功能^[6,8]. miR-17-92 簇作为潜在的原癌基因, 存在于多种肿瘤组织或细胞中. 在小鼠 B 细胞淋巴瘤中, 这簇 miRNAs 的过表达能够加速 c-Myc 诱导的肿瘤发生^[9]. c-Myc 能够直接转录激活 miR-17-92 簇, 转录因子 E2Fs 家族能够直接结合到 miR-17-92 簇启动子区域的顺式作用元件从而激活其表达, 而它们又是这簇中 miR-17-5p 和 / 或 miR-20a 的靶分子^[9~11]. 存在于 E2Fs 以及 miR-20a 和 / 或 miR-17-5p 之间的自调节能够防止 E2Fs 转录因子的异常积累, 并可以调节前凋亡因子 E2F1 和增殖因子 E2F3 之间的转录平衡, 使得 miR-17-92 簇在增殖和凋亡过程中发挥重要作用. 此外, 比较序列分析表明, miR-124a、miR-9 和 miR-132 等多种人脑相关的 miRNAs 基因中含有转录因子 REST/NRSF (RE1 silencing transcription factor) 和 CREB (cAMP-response element binding protein, CREB) 的结合位点^[12], 并在神经组织中潜在地受到这些因子的调控. 实验证明, CREB 能够直接激活 miR-132, 从而促进神经细胞生长^[13]. 肌细胞生成素 (myogenin) 和 MyoD 能够直接结合到高度保守的、肌肉特异的 miR-1、miR-133 和 miR-206 的上游区域, 从而调节它们的表达^[14]. 这些实验结果表明, miRNAs 作为转录因子重要的靶分子在细胞功能调控中发挥核心作用.

1.2 表观遗传学

最近一些研究提示, 表观遗传学变化会影响 miRNA 基因, 从而调节 miRNA 表达. 分析基于 miRBase (release 8.0) 数据库的 332 个人 miRNAs 基因序列时, 发现其中 155 个 miRNAs 的 DNA 序列上游或下游 2 000 bp 处含有 CpG 岛^[15]. 在 miR-127^[16]、miR-24a^[17]、let-7a-3^[18] 和 miR-370^[19] 基因中, 均含有 CpG 岛, 并且在相应的肿瘤组织中呈现高度甲基化. 这些 miRNAs 在肿瘤中的甲基化沉默将导致它们的靶基因——原癌基因 (BCL6、

CDK6 和 MAP3K8 等) 的表达, 从而促进肿瘤发育. 转录因子 PRDM5 可能参与了调节 miRNAs 基因的表观遗传学变化. 在 HEK293 细胞中, PRDM5 可以募集组蛋白甲基化转移酶 G9a 和 1 类组蛋白去乙酰基酶等组蛋白修饰酶到 has-mir-135b 基因的启动子区域, 行使抑制功能^[20]. miRNAs 在癌症细胞中的表达一般低于正常组织细胞, 这表明多数 miRNAs 可能作为肿瘤抑制因子而发挥作用. 原癌基因的低度甲基化和肿瘤抑制基因的高度甲基化被认为是癌症表观遗传学的主要决定因素. miRNAs 基因在肿瘤中的异常甲基化使表观遗传学调控癌症的机理更加复杂.

1.3 单核苷酸多态性

存在于 pri-miRNAs、pre-miRNA 或成熟 miRNAs 基因序列中的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 能够潜在地影响 miRNAs 调节的细胞功能网络. 最近几个研究组^[21~23] 对人 miRNAs 基因及其靶位点的生物信息学分析或实验, 验证了 SNPs 的存在, 在大约 6%~10% 的 pre-miRNA 存在 SNPs, 但成熟型的 miRNAs 几乎没有 SNPs. miR-125a 是一个特例^[21], 在成熟型 miR-125a 的第 8 位核苷酸上存在一个 SNP 位点, 有一个 G/U 的多态变化. 这个位点的变化不仅减弱了对靶基因的翻译抑制效果, 而且能够明显地干扰 pri-miRNA 到 pre-miRNA 的加工过程.

靶位点的 SNPs 变化能够增加或破坏 miRNAs 结合位点, 在人中多态变化产生了大约 2 500 个潜在的 miRNAs 结合位点, 也破坏了大约 2 500 个 miRNAs 结合位点^[24]. 哺乳动物进化过程中, 在实验证明或预测的 miRNAs 的靶位点中, 大约存在 400 个高度保守的 SNPs^[25], 其中现已经实验证明的 143 个人 miRNAs 靶基因中的 9 个共含有 12 个 SNPs^[25]. 对肿瘤和正常组织的 EST 数据库和 dbSNP 数据库进行 miRNAs 靶位点 SNPs 分析后发现, 癌症组织中有 12 个 miRNAs 的靶位点 SNPs 呈现显著的异常等位基因频率^[26]. 因此, 存在于 miRNAs 靶位点的 SNPs 不但影响 miRNA 靶分子的表达和功能, 并且可能与癌症相关. 人类雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 的 3' UTR 区域存在一个 SNP 位点, 为 miR-206 的种子互补区域, 由 C→T 的多态变化能够增强 miR-206 对其靶位点的抑制效果^[27]. 此外, 在 miR-155 的靶分子 1 型血管紧张素 II 受体 (AGTR1) 的 3' UTR 区域存在一个 SNP 位点, 呈现 A/C 多态现象. 当 C 等位基因存

在时, 会减弱或消除 miR-155 对其抑制作用, 从而增加 AGTR1 的表达并导致心血管疾病^[25, 28]. 在人二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)的 3' UTR 区域, 邻近 miR-24 靶结合位点存在一个 C/T 多态位点. miR-24 只能够抑制 C 等位基因编码的 DHFR 蛋白的表达. SNP 位点 C→T 的变化能够导致 miRNA 结合靶位点的能力降低, 从而导致靶分子过表达, 引起对氨甲喋呤的耐药性增加^[29]. 这些结果表明, miRNA 基因或靶结合位点及其邻近靶位点区域的多态变化对于 miRNA 的生物合成及靶位点选择和抑制效应具有重要的意义.

1.4 RNA 编辑

RNA 编辑(RNA editing)是在基因的初级转录物上增删或取代某些核苷酸而改变遗传信息的过程, 从而可调节基因的表达. 由作用于 RNA 的腺苷脱氨酶(adenosine deaminases that act on RNA, ADARs)催化完成的腺核苷(adenosine, A)转变成次黄嘌呤核苷(inosine, I)的 RNA 编辑(A-I 编辑)广泛存在于哺乳动物的转录本上. Blow 等^[30]在所观察的 99 个 pri-miRNAs 中发现, 其中 6 个 pri-miRNAs 在所研究的 10 个人类组织中, 至少在 1 个组织中发生了 RNA 编辑现象, 并且有的位点呈现高频率的编辑. Luciano 等^[31]发现, Pri-miRNA-22 在不同组织中存在低水平的 A-I 编辑. Yang 等^[32]发现, pri-miR-142 的编辑阻止了 Drosha 在体内的切割, 产生大量的初级转录本, 但不能加工成成熟形式, 说明编辑可能改变一些 miRNAs 的体内加工过程. 并且, 被编辑的 pri-miR-142 能够被次黄嘌呤核苷特异的核酸酶 Tudor-SN 降解, 暗示这些初级转录本可能是不必要的细胞副产品, 因而编辑后被核酸酶降解和清除. Kawahara 等^[33]的研究表明, A-I 编辑也存在于 pri-miR-151 中. 位于 pre-miRNA 折叠结构的两个特异位点上的 RNA 编辑引起完全的 Dicer 切割抑制和编辑的 pre-miR-151 RNAs 的积累. 这些结果表明, A-I 编辑是 miRNA 生物合成过程的一种新调控方式.

对哺乳动物小 RNAs 文库的大规模测序表明, 成熟型的 miRNAs 也存在一定的 A-I 转变. 在小鼠中的发生频率为 0.5%, 低于人的 2.2%^[34]. 其中成熟型的 miR-376a 中存在 A-I 的编辑, 并且编辑发生于种子区域, 能够重新使 miRNA 结合到一系列新的靶分子. 其中一个参与嘌呤代谢和尿酸合成的蛋白 PRPS1 被证明是编辑 miR-376a 的靶标分子^[35]. 因此, RNA 编辑在 miRNA 调控基因沉默过

程中起重要作用, 不仅影响 miRNA 的表达, 而且影响特异 miRNA 的靶向分子的调控. 此外, A-I 编辑也有可能存在于靶分子的种子互补区域. 特异核苷酸的编辑可能会影响 miRNAs 对编辑前后靶位点的不同抑制效果.

2 miRNAs 基因的敲除研究

Dicer 敲除后致使所有的 miRNAs 缺失, 导致胚胎发育早期的缺陷从而使胚胎致死^[1]. 小鼠 Dicer 的组织特异失活表明, miRNAs 在肢、皮肤、肺上皮和毛囊的形态发生及其 T 细胞发育和分化中发挥作用. 最近, Otsuka 等^[36]利用遗传手段产生了一种 Dicer 低表达突变鼠. 这些小鼠成功地避免了在 Dicer 敲除小鼠中所观察到的胚胎致死, 并可以得到可育的成体小鼠. 在这种突变小鼠的不同组织中, Dicer 蛋白呈现低表达或无表达. 其中, 腹膜巨噬细胞中不表达 Dicer. 由于巨噬细胞中 miR-24 和 miR-93 的合成缺陷, 使得它们的靶分子水泡性口膜炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)的 L 基因(病毒聚合酶)和 P 基因(病毒聚合酶辅助因子)得不到抑制. 因此, 利用 VSV 感染这种缺陷小鼠后, 与野生型的相比, 它们的巨噬细胞具有更高的病毒滴度. 这种缺陷型小鼠将为研究 miRNAs 提供重要的实验动物模型.

在肌肉特异的 miR-1-2 基因敲除小鼠中, Zhao 等^[37]发现了心脏的一系列异常. 一些早期胚胎死于心脏结构缺陷; 在部分存活的成体中则具有电传导缺陷, 表现为分裂活跃的心肌症(mitotically active cardiomyocytes). miR-1-2 的靶分子 Irx5 是一个同源盒转录因子, 可以调节心脏复极化(repolarization), 可能是导致 miR-1-2 敲除成年小鼠中电传导异常的主要原因. van Rooij 等^[38]将另一个肌肉特异的 miR-208 敲除后, 在诱导条件下心脏不能增厚, β -MHC 不能如期地上调表达. miR-208 的靶分子 THRAP1 作为甲状腺激素受体的一个调节分子, 可能参与了 miR-208 调控 β -MHC 的表达. 这些 miRNAs 的敲除将对阐述它们的作用以及研究心脏疾病的治疗策略具有重要作用.

miR-155 在免疫系统中发挥重要作用, 其仅表达于免疫系统中激活的细胞、Hodgkin 淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤. 近来, 两个研究组都成功得到了敲除 miR-155 的小鼠^[39, 40]. 尽管缺失 miR-155 基因的小鼠很容易存活, 但当这些敲除小鼠接触到细菌时, 它们很容易感染而死亡. 这些突变鼠的 T

细胞、B 细胞和树状突细胞出现功能异常，从而导致敲除小鼠产生免疫缺陷。突变也导致了其他一些表型，如在消化道内有助于抵御感染的 B 细胞数量减少，也能刺激腹部气道结构改变从而导致哮喘^[39]。

3 结语与展望

miRNAs 的研究已经引起了生物学界足够的重视。然而，它们的生物合成、功能和作用机理等许多问题仍不清楚。新发现的 piRNAs(piwi-interacting RNAs)具有和 miRNAs 类似的切割靶转录本的作用。探讨在不同种属动物中 piRNAs 和 miRNAs 的相互作用将是一个很有趣的研究方向。Mirtrons 作为 miRNAs 的一个亚族是否存在于果蝇和线虫之外的哺乳动物中，仍有待证明。随着生物信息学的进步和测序技术的革新，更多的非编码小 RNAs 将会被鉴定并得以深入研究。利用多种方法研究它们在生物体内的功能将为人类医学生物学的发展作出重大贡献。

参 考 文 献

- Bushati N, Cohen S M. microRNA Functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, **23**: 175~205
- Lytle J R, Yario T A, Steitz J A. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5' UTR as in the 3' UTR. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104** (23): 9667~9672
- Okamura K, Hagen J W, Duan H, *et al.* The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell*, 2007, **130** (1): 89~100
- Ruby J G, Jan C H, Bartel D P. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing. *Nature*, 2007, **448** (7149): 83~86
- Kim Y K, Kim V N. Processing of intronic microRNAs. *Embo J*, 2007, **26** (3): 775~783
- Fukao T, Fukuda Y, Kiga K, *et al.* An evolutionarily conserved mechanism for microRNA-223 expression revealed by microRNA gene profiling. *Cell*, 2007, **129** (3): 617~631
- Zhou X, Ruan J, Wang G, *et al.* Characterization and identification of microRNA core promoters in four model species. *PLoS Comput Biol*, 2007, **3** (3): e37
- Fazi F, Rosa A, Fatica A, *et al.* A minicircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBPalpha regulates human granulopoiesis. *Cell*, 2005, **123** (5): 819~831
- 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
- Sylvestre Y, De Guire V, Querido E, *et al.* An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop. *J Biol Chem*, 2007, **282** (4): 2135~2143
- Woods K, Thomson J M, Hammond S M. Direct regulation of an oncogenic micro-RNA cluster by E2F transcription factors. *J Biol Chem*, 2007, **282** (4): 2130~2134
- 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
- Rao P K, Kumar R M, Farkhondeh M, *et al.* Myogenic factors that regulate expression of muscle-specific microRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103** (23): 8721~8726
- Griffiths-Jones S, Grocock R J, van Dongen S, *et al.* miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res*, 2006, **34** (Database issue): D140~144
- Saito Y, Liang G, Egger G, *et al.* Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells. *Cancer Cell*, 2006, **9** (6): 435~443
- Lujambio A, Ropero S, Ballestar E, *et al.* Genetic unmasking of an epigenetically silenced microRNA in human cancer cells. *Cancer Res*, 2007, **67** (4): 1424~1429
- Brueckner B, Stresemann C, Kuner R, *et al.* The human let-7a-3 locus contains an epigenetically regulated microRNA gene with oncogenic function. *Cancer Res*, 2007, **67** (4): 1419~1423
- Meng F, Wehbe-Janek H, Henson R, *et al.* Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. *Oncogene*, 2008, **27** (3): 378~386
- Duan Z, Person R E, Lee H H, *et al.* Epigenetic regulation of protein-coding and microRNA genes by the gfi1-interacting, tumor suppressor PRDM5. *Mol Cell Biol*, 2007, **27** (19): 6889~6902
- Duan R, Pak C, Jin P. Single nucleotide polymorphism associated with mature miR-125a alters the processing of pri-miRNA. *Hum Mol Genet*, 2007, **16** (9): 1124~1131
- Iwai N, Naraba H. Polymorphisms in human pre-miRNAs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **331** (4): 1439~1444
- Saunders M A, Liang H, Li W H. Human polymorphism at microRNAs and microRNA target sites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104** (9): 3300~3305
- Clop A, Marcq F, Takeda H, *et al.* A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nat Genet*, 2006, **38** (7): 813~818
- Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, *et al.* Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet*, 2007, **81** (2): 405~413
- Yu Z, Li Z, Jolicoeur N, *et al.* Aberrant allele frequencies of the SNPs located in microRNA target sites are potentially associated with human cancers. *Nucleic Acids Res*, 2007, **35** (13): 4535~4541
- Adams B D, Furneaux H, White B A. The micro-ribonucleic acid (miRNA) miR-206 targets the human estrogen receptor-alpha

- (ERalpha) and represses ERalpha messenger RNA and protein expression in breast cancer cell lines. *Mol Endocrinol*, 2007, **21** (5): 1132~1147
- 28 Martin M M, Buckenberger J A, Jiang J, *et al.* The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. *J Biol Chem*, 2007, **282** (33): 24262 ~ 24269
- 29 Mishra P J, Humeniuk R, Mishra P J, *et al.* A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104** (33): 13513~13518
- 30 Blow M J, Grocock R J, van Dongen S, *et al.* RNA editing of human microRNAs. *Genome Biol*, 2006, **7** (4): R27
- 31 Luciano D J, Mirsky H, Vendetti N J, *et al.* RNA editing of a miRNA precursor. *RNA*, 2004, **10** (8): 1174~1177
- 32 Yang W, Chendrimada T P, Wang Q, *et al.* Modulation of microRNA processing and expression through RNA editing by ADAR deaminases. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, **13** (1): 13~21
- 33 Kawahara Y, Zinshteyn B, Chendrimada T P, *et al.* RNA editing of the microRNA-151 precursor blocks cleavage by the Dicer-TRBP complex. *EMBO Rep*, 2007, **8** (8): 763~769
- 34 Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, *et al.* A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*, 2007, **129** (7): 1401~1414
- 35 Kawahara Y, Zinshteyn B, Sethupathy P, *et al.* Redirection of silencing targets by adenosine-to-inosine editing of miRNAs. *Science*, 2007, **315** (5815): 1137~1140
- 36 Otsuka M, Jing Q, Georgel P, *et al.* Hypersusceptibility to vesicular stomatitis virus infection in Dicer1-deficient mice is due to impaired miR24 and miR93 expression. *Immunity*, 2007, **27** (1): 123~134
- 37 Zhao Y, Ransom J F, Li A, *et al.* Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell*, 2007, **129** (2): 303~317
- 38 van Rooij E, Sutherland L B, Qi X, *et al.* Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science*, 2007, **316** (5824): 575~579
- 39 Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, *et al.* Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*, 2007, **316** (5824): 608~611
- 40 Thai T H, Calado D P, Casola S, *et al.* Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science*, 2007, **316** (5824): 604~608

Mechanisms on The Regulation of miRNAs Expression*

HU Shi-Jun¹⁾, YANG Zeng-Ming^{1,2)**}

⁽¹⁾College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China;

⁽²⁾College of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract MicroRNAs(miRNAs), small noncoding RNAs, are essential for posttranscriptional gene regulation and have important roles in a wide range of biological processes, including development, growth and differentiation. Thousands of miRNAs have been identified in animals, plants and microorganisms. miRNAs regulate their target genes by mRNA degradation or translation suppression. About 30 % of genes in an organism are subject to miRNA regulation. miRNA expression and function are regulated by transcriptional factors, epigenetics, single nucleotide polymorphisms, RNA editing and so on. Additionally, the success in knocking out a specific mouse miRNA gene has provided a valuable model for studying miRNA function.

Key words miRNAs, regulation, knockout

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30330060).

**Corresponding author.

Tel: 86-0592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn

Received: September 12, 2007 Accepted: November 22, 2007