

microRNA 在脆性 X 综合征发病机制中的研究进展*

田 帅¹⁾ 马 云^{1,2)**}

(¹⁾ 南华大学生物化学与分子生物学研究所, 衡阳 421001; (²⁾ 湖南省分子靶向新药研究合作创新中心, 衡阳 421001)

摘要 脆性 X 综合征(fragile X syndrome, FXS)是最常见的遗传性认知障碍疾病, 也是一种与自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)相关的严重的基因疾病. 它主要是由于脆性 X 智力低下基因 1(fragile X mental retardation 1, *FMR1*)的异常扩增及其上游 CpG 岛的异常甲基化, 导致其编码的脆性 X 智力低下蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP)表达减少或缺失引起的. FMRP 与 miRNA(microRNA)均具有翻译抑制活性, 而且 FMRP 在生物化学和遗传学上均与 miRNA 调控通路有相互作用. 此外, 越来越多的研究发现 miRNA 调控通路在 FXS 的发病和治疗中发挥作用. 因此, 本文对 miRNA 的功能及其与脆性 X 蛋白家族成员间的相互作用进行阐述, 为在 miRNA 水平了解 FXS 的发病机制奠定基础.

关键词 脆性 X 综合征, miRNA, FMRP, FXR1P

学科分类号 Q5, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0024

脆性 X 综合征(fragile X syndrome, FXS)是一种最常见的遗传性智力低下疾病, 也是智力迟缓和自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)最常见的遗传学病因^[1], 在不同的种群包括中国人群中的发病率均很高, 危害很大. 临床上表现为不同程度的智力障碍, 并伴有特殊面容(如马脸、招风耳等), 语言障碍及行为异常(如语言迟缓、多言、孤独、胆小等), 过度伸直的指关节、大手、大足及皮纹异常, 男性患者常有巨睾, 且少数患者在青春期前即有大睾丸出现. miRNA 为最新发现的小非编码 RNA, 其在转录后水平能调控基因表达. 研究发现脆性 X 智力低下蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP)和脆性 X 相关蛋白 1(fragile X-related 1 protein, FXR1P)的表达可以被 miRNA 调控, 反之 FMRP 与 FXR1P 在 miRNA 的合成和表达中也能发挥调控作用, 因此研究 miRNA 在 FXS 发病中的作用机制, 有助于从 miRNA 水平揭示 FXS 的发病机制, 为今后该病的治疗提供理论依据. 本文主要围绕 miRNA 的功能及其与脆性 X 蛋白家族成员间的可能作用机制进行阐述和探讨.

1 脆性 X 综合征发病的分子基础

1943 年 Martin 和 Bell (J Neural Psychiatry,

1943, 6(3–4): 154–157)首次报道了一个有 11 例男性和 2 例女性智力低下患者(mental retardation, MR)的家族, 认为该家族成员的智力低下属于 X 连锁遗传, 称 Martin-Bell 综合征. Lubs 等(Am J Hum Genet, 1969, 21(3): 231–244)首先在男性智力低下患者及其女性亲属中发现了长臂具有“随体和呈细丝状次缢痕”的 X 染色体. Surtherland(Science, 1977, 197(4300): 265–266)发现了定位于 Xq27.3 上的脆性位点, 随后 Verkerk 等(Cell, 1991, 65(5): 905–914)首次应用酵母人工染色体技术分离并克隆得到了脆性 X 智力低下基因 1, 其表达失活是产生 FXS 表型的决定性因素.

FXS 患者大多是由于胚胎发育期 *FMR1* 基因 5'UTR 端(CGG)_n 重复序列的不稳定扩增, 导致其上游 250 bp 处 CpG 岛发生不同程度的异常甲基化, 从而使 *FMR1* 的正常转录受到抑制, 最终造成 FMRP 不表达或低表达; 少数 FXS 患者则是由于 *FMR1* 基因突变导致其蛋白质产物表达缺失造成

* 国家自然科学基金(81200881), 湖南省自然科学基金(12JJ6073)和湖南省教育厅青年项目(14B158)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 18107348808, E-mail: luckymayun@163.com

收稿日期: 2016-06-18, 接受日期: 2016-07-25

的^[2-3]。(CGG)_n 重复序列具有多态性(图 1), 且呈现正相关^[4]。(CGG)_n 重复序列的扩增次数与 FXS 表型严重程度

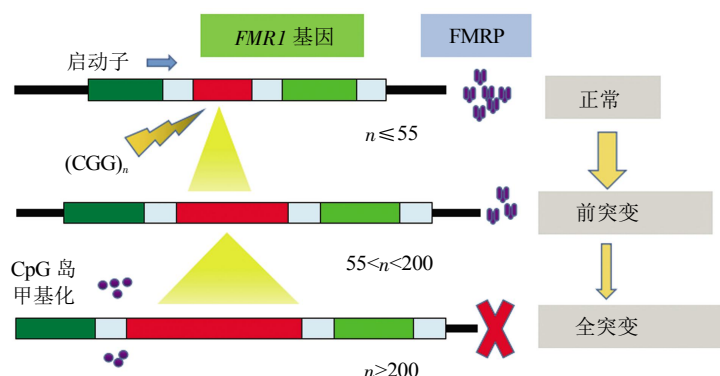


Fig. 1 Unstable amplification of (CGG)_n repeats in FMR1 5'UTR

图 1 FMR1 5'UTR (CGG)_n 重复序列的不稳定扩增

正常人(CGG)_n 重复序列拷贝数在 6~55 个之间; 当重复序列为 56~200 个拷贝时, 为前突变, 此时 CpG 岛一般不发生甲基化, *FMR1* 保持相对正常的转录及蛋白质表达水平, 个体表型正常, 且不能稳定遗传给下一代, 但携带者后代(CGG)_n 容易发生进一步扩增; 当(CGG)_n 重复序列达 200 个以上拷贝数时为全突变, CpG 岛异常甲基化, *FMR1* 基因呈现失活状态, FMRP 表达缺失, 临床表型异常。

2 脆性 X 综合征的预防、诊断和治疗

FXS 是世界范围内最常见的遗传性智力低下疾病, 约每 2 000 个男性或 4 000 个女性中就有一人发病, 且每 600 个正常女性中有一人携带致病基因。据保守估计, 中国至少有 20 万脆性 X 综合征患者, 多伴有多动症或孤独症, 危害极大。加强遗传咨询, 进行产前筛查和产前诊断, 以减少这类患儿的出生, 一直被认为是降低 FXS 发病率的最有效方法。

目前 FXS 的诊断主要是以检测 *FMR1* 基因改变为基础的, 诊断方法有细胞遗传学、DNA 印迹、免疫组化分析、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)和逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)等, 每一种方法都有其优缺点。发展成熟的细胞遗传学法是通过培养中期细胞染色体 Xq27 显示脆性位点大于 4%为阳性, 但此法只能对男性患者及部分女性患者做出诊断, 不能检出不全显性患者及女性杂合子; 被认为是诊断 FXS 金标准的 DNA 印迹是基于 FXS 患者 CGG 扩增使 CpG 岛异常甲基化而导致相应酶切位点消失做出诊断的, 但需要同位素标记、不易大范围应用, 且很难鉴别前突变和 CGG 重复数介于 45~54 之间灰色区域的个体; FMRP 免疫组化分析可直接检测 FMRP 的表达量, 简便、

经济、快速、有效, 但不适用于前突变携带者的诊断; PCR 法为目前快速、准确检测(CGG)_n 重复的方法, 结合普通 PCR 和甲基化敏感性聚合酶链反应可以鉴别正常个体、前突变、全突变男性及全突变女性, 但对于嵌合型患者易产生假阴性; RT-PCR 有助于男性 FXS 患者的诊断及表型的预测, 不能鉴别女性患者及检测前突变状态, 因而应用有限。

FXS 临床表现复杂, 遗传规律特殊, 临床上尚无有效的治疗方法。FXS 主要是由于 FMRP 表达缺失或减少导致, 而 FMRP 高度表达于大脑中, 能调控大脑神经元中靶向基因的表达。反之, FMRP 的缺乏会影响这些靶基因的表达, 导致神经干细胞异常分化成为星形胶质细胞而非神经元。例如, *MDM2* 是神经干细胞中 FMRP 的一个关键靶标^[5], FMRP 缺乏导致 *MDM2* 活性增加, 进而引起神经干细胞正常分化减少^[6]。因此, 如何使 FXS 患者体内 FMRP 表达恢复正常是治疗的关键。近年来, 在 FXS 的治疗中最明显的进步就是在动物实验中认识到了 FXS 潜在的缺陷和发展了可能的治疗方案。最新研究发现, 通过 CRISPR/Cas9 基因编辑技术对 FXS 的诱导多能干细胞和胚胎干细胞中 *FMR1* 基因 5'UTR 区 CGG 重复序列进行编辑, 使之恢复到正常重复数后, *FMR1* 基因可以再活化, 重新正常表达 FMRP, 这将为未来 FXS 患者

的治疗带来曙光^[2].

3 miRNA 的功能研究

microRNA(miRNA)是一类长约 22 个核苷酸、涉及到几乎所有生物进程的小非编码 RNA. 继 1993 年发现和克隆了第一个 miRNA——lin-4 后, 越来越多的研究证实, miRNA 广泛存在于拟南芥、植物、衣藻、单细胞生物、病毒以及人类的细胞中^[7]. 迄今为止, 在人体中发现 2 000 多种不同的 miRNAs. miRNA 常以单拷贝、多拷贝或基因簇等多种形式存在于基因组中, 有固定的基因座位, 其中 70%~90%位于具有编码功能的 DNA 序列的间隔区(intergenic region, IGR). 人类基因组编码 miRNA 的区域虽然只占约 2%~3%, 但根据预测却调控了约 30%的人类蛋白质编码基因. miRNA 可以通过碱基互补配对与靶基因的 mRNA 特定位点结合, 诱导该 mRNA 降解或抑制其翻译; 参与细胞分化和组织分化, 调控生物体正常发育; 同时还参与转录、染色体结构、RNA 形成和修饰、mRNA 稳定性和翻译以及蛋白质的转运和稳定性^[8-9]等多个生物学过程, 在生物体生长发育和疾病发生发展等过程中发挥着重要作用.

miRNA 与肿瘤、免疫、心血管、神经系统等多种疾病的发生发展密切相关. 在肿瘤中, 研究发现已知的 miRNA 中约 50%与人类肿瘤相关. miRNA 具有肿瘤内异质性, 可作为人类肿瘤的生物标志物和诊断标志物, 从而帮助肿瘤的组织定位、分型、治疗以及预后判断等^[10-11]. 在免疫性疾病中, miRNA 不仅可以参与抗原呈递、炎症细胞的增殖、分化和凋亡、炎症因子的产生和释放以及调控炎症因子的表达等^[12-13], 还可以作为神经炎症下血脑屏障功能障碍的治疗工具^[14]. 在心血管疾病中, miRNA 可以通过改变细胞的分裂、增殖、凋亡和再生等表型, 参与到心血管疾病的损伤与修复、心肌纤维化、心肌细胞肥大调控、心肌电生理和血管新生等过程^[15], 其过表达还能导致心力衰竭的发生^[16], 成为心血管疾病的新的标志物. 在神经系统中, miRNA 在轴突生长、突触发育、神经元的生长发育及可塑性, 以及学习和记忆中均发挥关键作用^[17-18]. 不同 miRNA 可通过调控同一靶 mRNA 或同一 miRNA 可通过调控不同靶 mRNA 在神经细胞中的表达, 继而改变神经干细胞的增殖和分化, 实现对神经系统发育的调控. 目前, 在哺乳动物的脑组织中已发现大量的 miRNAs, 如具有

脑组织表达特异性的 miR-128、miR-124a、miR-101 等以及脑组织中表达丰度较高的 miR-9、miR-132、miR-125 等^[19-20], 这些 miRNAs 与脑组织的发育以及高级神经功能等均有关. miRNA 的失调已被验证与神经退行性疾病如阿尔茨海默病^[21]、帕金森病^[22]、亨廷顿病^[23]、癫痫^[24]、肌萎缩侧索硬化^[25]等均有关. 如在阿尔茨海默病中, miR-29c 一方面可以增加蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白的活性, 提高快老化小鼠的学习记忆功能^[26], 另一方面能负调控其下游靶基因 *APP*、*BACE1* 的表达, 与作用于 Notch 信号传导通路中的 *Delta* 3'UTR 段的 miR-124 共同调控 AD 的发生发展^[27-28]. 此外, 研究还发现, 已知的 miRNA 中有 70%在中枢神经系统中表达, 且不同类型的细胞有着不同的 miRNA 表达谱, 参与神经系统相关疾病的发生发展.

4 miRNA 与脆性 X 蛋白家族的关系

FMR1 有 2 个序列高度相似的基因, 即脆性 X 相关基因 1(fragile X-related gene 1, *FXR1*)和脆性 X 相关基因 2(fragile X-related gene 2, *FXR2*), 其编码产物分别为 FMRP、FXR1P、FXR2P(fragile X-related 2 protein), 三者共同构成了脆性 X 蛋白家族, 均具有 RNA 结合结构域, 发挥相似的生物学功能.

FMRP 在胚胎脑组织中广泛表达, 并且随着神经细胞的分化表达增加, 对树突棘的发育、突触的可塑性与结构重塑、神经元兴奋性维持及 mGluR 信号通路传递等具有重要作用, 这与 FMRP 作为一种调控因子可靶向调控约 4%的大脑 mRNA^[29], 尤其是与树突棘发育和突触可塑性相关的 mRNA 翻译密切相关. 在 *FMR1* KO 小鼠和非洲蟾蜍中树突棘的异常表型与 FXS 患者类似, 均表现为减少、变细和增长^[30], 因此树突棘表型异常是 FXS 患者智力低下的病理基础. 目前研究证实, miRNA 参与了对树突棘分化、成熟及功能的调控, 如 miR-501-3p^[31]、microRNA Let7c、miR-21^[32]、miR-132、miR-134 和 miR-138^[33-34]等对树突棘的生长发育成熟及结构的稳定性起着调节作用. 而近年的研究发现, 在果蝇体内 FMRP 作为一种神经元 RNA 结合蛋白, 与 RNAi 途径之间存在相互作用. FMRP 能够与 RNA 干扰沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)中 Dicer 酶和 AGO 蛋白分子结合, 调控 miRNA 的加工成熟, 从而调控靶基因表达. AGO 蛋白在 dFMRP(果蝇

的 FMRP 同源蛋白)调控神经发育及突触过程中起着很重要的作用, AGO 的部分缺失可以抑制 dFMRP 表达, 从而引起神经元凋亡. *dFMR1* 基因敲除的果蝇体内成熟 miR-124a 水平下降, 这说明 *dFMR1* 可调控相关 miRNA 的成熟过程^[35]. 随着研究的深入, 越来越多与 FMRP 存在相互作用的 miRNA 被陆续发现. 用 miRNA 微阵列分析发现, 在 *FMR1* KO 小鼠海马中, 有 39 种 miRNAs 表达上调, 27 种表达下调, 且在 miRNA 由 pri-miRNA 加工成 pre-miRNA 的过程中, FMRP 的缺乏可以导致 pre-miRNA 表达的上调, 说明 FMRP 可能参与 miRNA 的转录后加工成熟过程, 选择性调控 miRNA 表达^[34]. 而成熟的 miRNA 也可通过与 *FMR1* 基因的 3' UTR 结合抑制该基因的表达. 如 miR-221、miR-130b^[36]、miR-383^[37]、miR-101 以及 miR-129-5p 等均能作用于 *FMR1* mRNA 3' UTR, 从而调节大脑尤其是突触中 *FMR1* 的表达, 影响与学习、记忆、自闭行为相关基因的表达. 而且, 在不同发育时期, miRNA 调控 *FMR1* 基因表达的机制不同. 在囊胚期前的早期胚胎发育中, 胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)特异性的 miR-302, 通过干扰 *FMR1* mRNA 的翻译来维持干细胞状态和抑制神经元发育; 囊胚期之后, miR-302 的下调降低 FMRP 的合成, 继而影响神经元的发育; 然而, 在 FXS 中特定的 r(CGG)衍生的 miRNA(如 miR-*fmr1s*)表达并累积, 将可能诱导 *FMR1* 基因启动子区域中的 DNA 甲基化, 从而导致 *FMR1* 转录失活和 FMRP 表达的缺失^[38]. 以上研究提示: FMRP 能与其靶向 miRNA 相互作用并参与到 FXS 的发生发展过程中. 那么, 是否可以通过找到一个通路或者改变 miR-302 上游基因的表达进而影响不同发育阶段 miR-302 的成熟, 从而提高 *FMR1* 基因的表达水平, 最终减缓或遏制 FXS 的发生发展呢? 都需要我们进一步研究.

FXR1P, 是脆性 X 蛋白家族的成员之一, 分布比 FMRP 更加广泛, 能在大脑、小脑、肝脏、肾脏、睾丸、骨骼肌、心肌等组织中表达, 且在不表达 FMRP 的骨骼肌和心肌中含量较高. FXR1P 与 Dicer、miRNA、Argonaute 2(Ago2)相关^[39-40], 通过蛋白质-RNA、蛋白质-蛋白质之间的相互作用在神经和肌肉组织中发挥着重要作用^[41-42]. 实验研究发现 miR-367 及 miR-19b 的过表达能够分别显著降低人类 HEK-293T、HeLa 细胞系和 SH-SY5Y 细胞中内源性 FXR1P 表达^[39, 43]. 在 *FMR1/FXR1* 双

敲除爪蟾中发现 miR-130a、miR-200b、miR-96、miR-196a 等多个 miRNAs 表达改变^[44], 导致眼球发育异常和颅软骨异常. 而在 *FMR1/FXR2* 双敲除小鼠模型中发现哺乳动物大脑特异性的 miR-9 和 miR-124 的水平是上升的^[45], 这提示脆性 X 蛋白家族成员能够调控不同 miRNA 的表达.

FXR2P, 是脆性 X 相关蛋白 2, 与同源蛋白 FMRP 对神经发育的影响具有协同作用. 如 FMRP 和 FXR2P 可共同调节 *GluA1* mRNA 的表达与运输, 但作用途径不同: FXR2P 通过结合和稳定 *GluA1* mRNA 以促进其表达, 而 FMRP 则促进 *GluA1* 膜传递. 此外, FXR2P 与 FMRP 可以通过不同的机制调控小鼠海马组织中的 *PSD95/Dlg4* 的表达, 提示在神经发育过程中脆性 X 蛋白家族成员之间的功能衔接^[46-47]. 虽然 FXR2P 与 FMRP 在神经发育、突触活动及维持机体正常生理代谢等许多方面有协同作用^[48], 但目前对于 FXR2P 与 miRNA 之间的相互作用并不清楚, 仍需要进一步研究.

综上所述, 笔者认为脆性 X 蛋白家族成员, FMRP 和 FXR1P 与 miRNA 之间存在相互调控作用, 两者可通过介导相同或不同的靶 mRNA 参与各种不同的生理活动中(图 2).

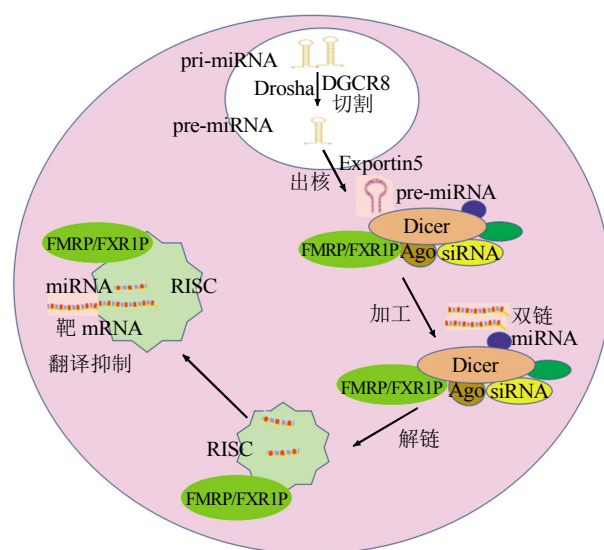


Fig. 2 Regulatory role of FMRP/FXR1P in translation regulation

图 2 FMRP 和 FXR1P 在翻译调控中的作用机制

脆性 X 蛋白家族成员 FMRP/FXR1P 与 Dicer 结合后, 共同促使 pre-miRNA 发展成为成熟的、双链 miRNA. 随后双链 miRNA 与 RNA 诱导沉默复合物(RISC)以不完全互补的方式结合, 解链成单链. 单链 miRNA 与 FMRP/FXR1P 的靶 mRNA 结合并调控其翻译.

5 小结和展望

miRNA 作为一种近期发现的、涉及到几乎所有生物学进程的小分子 RNA, 其生物学功能也日益被阐明. 目前有研究证实, miRNA 参与了神经系统发育及生理功能的调控, 与许多神经系统退行性疾病, 如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、癫痫等均有关. 随着越来越多的 miRNA 被研究, 新功能不断被发现, 与 FXS 发生、发展相关的 miRNA 逐渐被鉴别出来, 这些 miRNAs 将可能成为 FXS 诊治的新靶点.

目前虽然已有研究证实 FMRP 可以调控 miRNA 的成熟, 而 miRNA 又可以在不同时期调控 *FMR1* 的表达, 但还仅限于体外实验或者动物实验. 以 miRNA 为潜在靶点对 FXS 进行干预和治疗目前还缺乏足够的理论依据, 诸多问题亟待解决, 主要表现为: a. 需要明确哪些 miRNAs 在 FXS 的发生发展中起了关键的致病作用. 由于一个基因的表达受到多个 miRNAs 的调控, 而每一个 miRNA 所介导的调控途径可能不同, 因此要综合分析多个 miRNAs 参与的通路, 否则难以实现预期目标. b. 明确 miRNA 参加 FXS 发生发展的机制, 找出针对 FXS 预防和治疗的相应靶点. c. 体外实验和体内实验相结合. 体内实验系统更为复杂, 影响因素更多, 需考虑的问题也更多. 例如, 如何使药物通过血脑屏障到达病变神经元? 如何限制药物只在病变神经元中发挥作用等等. 随着实验技术的发展, 运用动物模型及完整的实验方案探究与 FXS 致病最相关的 miRNA, 剖析其在 FXS 发病机制中的具体作用机制将成为研究的重点. 正如开始揭开 FMRP 的秘密时一样, 阐明 miRNA 在 FXS 中功能机制将不断地加深对 FXS 等神经系统疾病的理解, 为疾病的诊断和治疗带来新的希望.

参 考 文 献

- [1] Jr A M, Mukherjee N, Bandaru P, *et al.* FMRP targets distinct mRNA sequence elements to regulate protein expression. *Nature*, 2012, **492**(7429): 382–386
- [2] Park C Y, Halevy T, Lee D R, *et al.* Reversion of FMR1 methylation and silencing by editing the triplet repeats in fragile X iPSC-derived neurons. *Cell Reports*, 2015, **13**(2): 234–241
- [3] Usdin K, Hayward B E, Kumari D, *et al.* Repeat-mediated genetic and epigenetic changes at the FMR1 locus in the Fragile X-related disorders. *Frontiers in Genetics*, 2014, **5**(5): 226
- [4] Tassone F, Hagerman P J, Hagerman R J. Fragile X premutation. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2014, **6**(1): 1–4
- [5] Harigaya Y, Parker R. Fragile X mental retardation protein and the ribosome. *Molecular Cell*, 2014, **54**(3): 330–332
- [6] Li Y, Stockton M E, Bhuiyan I, *et al.* *MDM2* inhibition rescues neurogenic and cognitive deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *Science Translational Medicine*, 2016, **8**(336): 336ra61
- [7] Hiroki E, Akahira J I, Suzuki F, *et al.* Changes in microRNA expression levels correlate with clinicopathological features and prognoses in endometrial serous adenocarcinomas. *Cancer Science*, 2009, **101**(1): 241–249
- [8] Iwakawa H, Tomari Y. The functions of microRNAs: mRNA decay and translational repression. *Trends in Cell Biology*, 2015, **25**(11): 651–665
- [9] Afonso-Grünz F, Müller S. Principles of miRNA-mRNA interactions: Beyond sequence complementarity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2015, **72**(16): 3127–3141
- [10] Ueda T, Volinia S, Okumura H, *et al.* Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *The Lancet Oncology*, 2010, **11**(2): 136–146
- [11] Saumet A, Lecellier C H. microRNAs and personalized medicine: evaluating their potential as cancer biomarkers [M]//microRNA: medical evidence. Springer International Publishing, 2015: 5–15
- [12] Ventriglia G, Nigi L, Sebastiani G, *et al.* microRNAs: novel players in the dialogue between pancreatic islets and immune system in autoimmune diabetes. *BioMed Res Int*, 2015, **2015**: 749734
- [13] Rom S, Dykstra H, Zuluaga-Ramirez V, *et al.* miR-98 and let-7g* protect the blood-brain barrier under neuroinflammatory conditions. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015, **35**(12): 1957–1965
- [14] 杨湾湾, 张泽信, 缪吉玉, 等. microRNA 参与脓毒症免疫调控机制研究进展. *现代生物医学进展*, 2015, **15**(14): 2762–2765
Yang W W, Zhang Z X, Miao J Y, *et al.* Progress in Modern Biomedicine, 2015, **15**(14): 2762–2765
- [15] 陶 瑾, 李素芳, 徐 明. MicroRNA: 新的心血管疾病生物标志物. *生理科学进展*, 2011, **42**(05): 335–339
Tao J, Li S F, Xu M. Progress in Physiological Sciences, 2011, **42**(05): 335–339
- [16] van Rooij E, Sutherland L B, Liu N, *et al.* A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103** (48): 18255–18260
- [17] Davis Gregory M, Haas Matilda A, Pocock Roger. MicroRNAs: not "fine-tuners" but key regulators of neuronal development and function. *Frontiers in Neurology*, 2015, **6**(Pt 2): 245
- [18] Hecht P M, Ballesterosyaney I, Grepo N, *et al.* Noncoding RNA in the transcriptional landscape of human neural progenitor cell differentiation. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, **9**: 392
- [19] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, *et al.* Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Current Biology Cb*, 2002, **12**(9): 735–739
- [20] Dostie J, Mourelatos Z, Yang M, *et al.* Numerous microRNPs in neuronal cells containing novel microRNAs. *RNA*, 2003, **9** (2):

- 180–186
- [21] Roth W, Hecker D, Fava E. Systems biology approaches to the study of biological networks underlying Alzheimer's disease: role of miRNAs [M]//Systems Biology of Alzheimer's Disease. Springer New York, 2016: 349–377
- [22] Dong H, Wang C, Lu S, *et al.* A panel of four decreased serum microRNAs as a novel biomarker for early Parkinson's disease. *Biomarkers*, 2016, **21**(2): 129–137
- [23] Hoss A G, Labadorf A, Latourelle J C, *et al.* miR-10b-5p expression in Huntington's disease brain relates to age of onset and the extent of striatal involvement. *Bmc Medical Genomics*, 2014, **8**(1):1–14
- [24] Alsharafi W A, Xiao B, Abuhamed M M, *et al.* miRNAs: biological and clinical determinants in epilepsy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2015, **8**: 59
- [25] Cloutier F, Marrero A, O'Connell C, *et al.* MicroRNAs as potential circulating biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2015, **56**(1): 102–112
- [26] Yang G, Song Y, Zhou X, *et al.* MicroRNA-29c targets β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 and has a neuroprotective role *in vitro* and *in vivo*. *Molecular Medicine Reports*, 2015, **12**(2): 3081–3088
- [27] Lei X, Lei L, Zhang Z, *et al.* Downregulated miR-29c correlates with increased BACE1 expression in sporadic Alzheimer's disease. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*, 2014, **8**(2):1565–1574
- [28] Kong Y, Wu J, Zhang D, *et al.* The role of miR-124 in *Drosophila* Alzheimer's disease model by targeting delta in notch signaling pathway. *Current Molecular Medicine*, 2015, **15**(10): 980–989
- [29] Cook D, Nuro E, Murai K K. Increasing our understanding of human cognition through the study of fragile X syndrome. *Developmental Neurobiology*, 2014, **74**(2):147–177
- [30] Mercaldo V, Descalzi G, Zhuo M. Fragile X mental retardation protein in learning-related synaptic plasticity. *Molecules and Cells*, 2009, **28**(6): 501–507
- [31] Hu Z, Zhao J, Hu T, *et al.* miR-501-3p mediates the activity-dependent regulation of the expression of AMPA receptor subunit GluA1. *Journal of Cell Biology*, 2015, **208**(7): 949–959
- [32] Liu H Y, Huang C M, Hung Y F, *et al.* The microRNAs Let7c, and miR21, are recognized by neuronal Toll-like receptor 7 to restrict dendritic growth of neurons. *Experimental Neurology*, 2015, **269**:202–212
- [33] Bicker S, Lackinger M, Weiß K, *et al.* MicroRNA-132, -134, and -138: a microRNA troika rules in neuronal dendrites. *Cellular & Molecular Life Sciences Cmls*, 2014, **71**(20): 3987–4005
- [34] Liu T, Wan R P, Tang L J, *et al.* A microRNA profile in *Fmr1*, knockout mice reveals microRNA expression alterations with possible roles in fragile X syndrome. *Molecular Neurobiology*, 2015, **51**(3): 1053–1063
- [35] Xu X L, Li Y, Wang F, *et al.* The steady-state level of the nervous-system-specific microRNA-124a is regulated by dFMR1 in *Drosophila*. *The Journal of Neuroscience*, 2008, **28**(46): 11883–11889
- [36] Gong X, Zhang K, Wang Y, *et al.* MicroRNA-130b targets Fmr1, and regulates embryonic neural progenitor cell proliferation and differentiation. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2013, **439**(4):493–500
- [37] Tian H, Cao Y X, Zhang X S, *et al.* The targeting and functions of miRNA-383 are mediated by FMRP during spermatogenesis. *Cell death & disease*, 2013, **4**(5): e617
- [38] Lin S L. microRNAs and fragile X syndrome. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2015, **888**: 107–121
- [39] Cheever A, Blackwell E, Ceman S. Fragile X protein family member FXR1P is regulated by microRNAs. *Rna-a Publication of the Rna Society*, 2010, **16**(8): 1530–1539
- [40] Vasudevan S, Steitz J A. AU-rich-element-mediated upregulation of translation by FXR1 and argonaute 2. *Cell*, 2007, **128**(6):1105–1118
- [41] Ma Y, Wang C, Li B, *et al.* Bcl-2-associated transcription factor 1 interacts with fragile X-related protein 1. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2014, **46**(2): 119–127
- [42] 马云, 秦凌雪, 董晓, 等. 智力低下相关蛋白(FXR1P)与CMAS相互作用的生物学效应研究. *生物化学与生物物理进展*, 2013, **40**(11): 1124–1131
- Ma Y, QIN L X, Dong X, *et al.* Progress in Biochemistry and Biophysics, 2013, **40**(11): 1124–1131
- [43] Ma Y, Tian S, He S, *et al.* The mechanism of action of FXR1P-related miR-19b-3p in SH-SY5Y. *Gene*, 2016, **588** (1): 62–68
- [44] Gessert S, Bugner V, Tecza A, *et al.* FMR1/FXR1 and the miRNA pathway are required for eye and neural crest development. *Developmental Biology*, 2010, **341**(1): 222–235
- [45] Xu X L, Zong R, Li Z, *et al.* FXR1P but not FMRP regulates the levels of mammalian brain-specific microRNA-9 and microRNA-124. *The Journal of Neuroscience*, 2011, **31**(39): 13705–13709.
- [46] Fernández E, Li K W, Rajan N, *et al.* FXR2P exerts a positive translational control and is required for the activity-dependent increase of PSD95 expression. *The Journal of Neuroscience*, 2015, **35**(25): 9402–9408
- [47] Guo W, Polich E D, Su J, *et al.* Fragile X proteins FMRP and FXR2P control synaptic GluA1 expression and neuronal maturation *via* distinct mechanisms. *Cell Reports*, 2015, **11**(10): 1651–1666
- [48] Lumaban J G, Nelson D L. The Fragile X proteins Fmrp and Fxr2p cooperate to regulate glucose metabolism in mice. *Human Molecular Genetics*, 2015, **24**(8): 2175–2184

Research Progress of microRNA in The Pathogenesis of Fragile X Syndrome*

TIAN Shuai¹⁾, MA Yun^{1,2)**}

¹⁾ Department of Biochemistry & Biology, University of South China, Hengyang 421001, China;

²⁾ Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Hengyang 421001, China)

Abstract Fragile X syndrome(FXS) is the most common inherited cognitive disorder, and is also a kind of severe gene diseases associating with autism spectrum disorders (ASDs). It is principally caused by the abnormal amplification of fragile X mental retardation gene 1 (*FMRI*) and abnormal methylation of CpG island on its upstream, then leading to the reduction or deficiency of its protein product fragile X mental retardation protein (FMRP). Both FMRP and miRNA have transcriptional repression activity, and FMRP was related to miRNA regulation pathway in the biochemical and genetic. In addition, more and more studies showed that miRNA regulation pathway plays a role in the synthesis and translation regulation of miRNA. In this review, the role of miRNA in the pathogenesis and treatment of FXS. Thus in this paper, we described the functions of miRNA and its interaction with the fragile X protein family members, laying the foundation for understanding the nosogenesis of FXS at the level of miRNA.

Key words fragile X syndrome, FMRP, FXR1P, miRNA

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0024

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81200881), The Hunan Provincial Natural Science Foundation of China(12JJ6073) and the Hunan Provincial Education Department of China(14B158).

**Corresponding author.

Tel: 86-18107348808, E-mail: luckymayun@163.com

Received: June 18, 2016 Accepted: July 25, 2016