

MicroRNA 与细胞信号通路的相互作用 *

李 斌 郭燕华 徐 辉 周 惠 屈良鹄 **

(中山大学基因工程教育部重点实验室, 有害生物控制与资源利用国家重点实验室, 广州 510275)

摘要 MicroRNA(miRNA), 广泛存在于多种生物中, 在基因表达调控的转录后水平上发挥着重要的调节作用. 细胞信号通路转导外界刺激进而引发一系列生理和病理效应, 决定着细胞的功能和命运. 而 miRNA 和细胞信号通路间的相互作用对于二者的功能发挥着关键作用, 本文将从信号通路对 miRNA 的调控和 miRNA 对信号通路的调节两方面综述二者的相互作用, 揭示整合 miRNA 的细胞信号通路及其生物学意义.

关键词 miRNA, 细胞信号通路, 调控

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00255

1993 年, Ambros 实验室和 Ruvkun 实验室在研究秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)时序调控时分别发现了第一个 microRNA(miRNA)分子 lin-4, 2000 年, Ruvkun 实验室又发现另一个 miRNA 分子 let-7, 至此, miRNA 世界逐渐进入人们的视野, 并随之成为科学界的“明星分子”^[1-3]. miRNA 是一类进化上非常保守, 长度介于 21~25nt 的非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)分子, 在动物、植物、绿藻、病毒中均有发现, 它通过其种子序列(seed region, 5'端的 2~8 位核苷酸序列)与靶 mRNA 的 3'-UTR(有些是 5'-UTR^[4]或 CDS^[5])互补靶序列完全或部分匹配, 介导 mRNA 的降解或翻译抑制^[6]. 而根据 miRNA 这种序列特异性作用, 通过计算预测发现, miRNA 可以靶向 60% 的 mRNA^[7-8]. 此外, miRNA 还具有以下三方面的特性: a. 时空特异性, miRNA 的表达具有时间特异性和空间特异性; b. 多靶效应, 一个 miRNA 可以靶向多种不同的 mRNA; c. 微调性, 很多 miRNA 对靶标的影响(翻译抑制或降解)一般不超过 50%. miRNA 的这些特性决定了其在生命活动中的重要作用.

细胞信号通路是指能将细胞外的刺激经细胞膜传入细胞内并引发特异效应(如基因表达、细胞分裂、细胞凋亡等)的一系列酶促反应通路, 如 Wnt 通路、NF- κ B 通路、p53 通路等^[9]. 这种刺激包括来自其他细胞以及细胞本身存在的细胞外基质的各种信号, 如生长因子、激素、神经递质、细胞因

子、环境胁迫等. 信号分子结合到细胞膜上的受体后, 通过信号的级联放大, 信号通路之间的相互作用(cross-talk)等将信号最终传递至转录因子(transcription factor, TF), 在转录因子与相应的转录因子结合位点(transcription factor binding site, TFBS)结合后, 调控基因的表达. 同一细胞中不同的信号通路所处的状态不同, 不同的细胞中相同的信号通路的活性也存在着差异, 细胞正是通过信号通路调控细胞内各种生物过程和生命活动.

生物体作为一个有机的整体, miRNA 和信号通路在其生命活动中分别具有重要作用, 而二者的相互作用对于维持这个整体生命活动有序而稳定的进行也同样具有重要意义. 本文综述了信号通路对 miRNA 转录、加工成熟和功能发挥等各个过程的调控, 以及 miRNA 对信号通路的信号级联放大、信号通路之间的 cross-talk 和信号网络鲁棒性的调节, 以揭示整合 miRNA 的信号通路及其生物学意义.

1 细胞信号通路对 miRNA 的调控

在生物的不同发育时期, 不同的生理和病理状

* 国家自然科学基金资助项目(31200593, 81070589, 31230042), 国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2011CB811300).

** 通讯联系人.

Tel: 020-84112399, E-mail: lssqlh@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2013-06-09, 接受日期: 2013-06-24

态下, miRNA 的种类和丰度都存在一定的差异, 即所谓的时空特异性, 造成这种特异性的原因是多方面的, 比如 miRNA 基因表达的差异、加工的差异以及功能发挥时的调控等. 信号通路作为调控细胞内基因特异性表达的重要机制之一, 在 miRNA 的转录调控、加工成熟以及功能发挥等方面一定具有重要的作用, 并且这些调控机制已经得到大量实验的证明.

1.1 信号通路对 miRNA 转录的调控

miRNA 基因以单拷贝、多拷贝或者基因簇等形式存在于基因组中, 而且绝大部分定位于基因间隔区(intergenic region, IGR), 也有部分来自于内含子区. 根据 miRNA 基因在基因组中的定位, 可将其分为四类: a. 位于可编码基因内含子的 miRNA, 如 miR-25~93~106b 基因簇位于 MCM7 的内含子区; b. 位于非编码基因内含子的 miRNA, 如 DLEU2 内含子中的 miR-15a~16-1; c. 位于可编码基因外显子的 miRNA, 如 CACNG8 中的 miR-985; d. 位于非编码基因外显子的 miRNA, 如 BIC 外显子区的 miR-155^[10]. 概括论之, miRNA 的转录或是独立转录或是与其他 ncRNA 或 mRNA 共转录, 而这样的转录特性就预示着其被转录因子调控的可能性, 进而被相应的信号通路所调控. 目前, 已有大量的实验证明了 miRNA 的转录被信号通路调控, 例如 Zhou 等^[11]报道的经典 Wnt 信号通路通过转录因子 β -catenin/LEF1 结合到 miR-371-373 基因簇启动子上游的“(A/T)₂CAAAG”基序而促进其转录, c-Myc 信号通路的转录因子 c-Myc 通过特异性结合到 miR-17-92 基因簇启动子上游的“CAT/CGTG”基序而激活其表达^[12], c-Myc 还可以通过结合到 miR-30b/miR-30d 等 miRNA 基因的启动子上游,

抑制其转录^[13]. 这种信号通路调控 miRNA 转录的基本模式可概括为: 外部刺激引起信号通路的激活或者抑制后, 信号通路中的 TF 与位于 miRNA 基因上游的 TFBS 结合后, 调控 miRNA 基因的表达, 如图 1a. 这种信号通路通过转录因子对 miRNA 进行转录调控的模式与信号通路调控 mRNA 基因类似, 既存在同一信号通路调控不同的 miRNA 基因(簇), 如 p53 通路可以调控 miR-145、miR-34 簇、miR-192 簇等, 又有同一种 miRNA 基因(簇)受到多条信号通路调控的情况, 如 miR-21 可以受到 NF- κ B、MAPK/JNK 和 STAT3 三种信号通路的调控, 如图 1b. 表 1 中列举了常见信号通路及其调控的 miRNA.

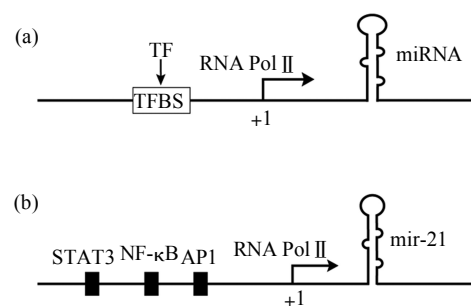


Fig. 1 The signaling pathways control miRNA transcription

图 1 信号通路对 miRNA 转录的调控

(a) 信号转导 TF 对 miRNA 转录调控的基本模式. (b) miR-21 基因可以受到不同信号通路的调控.

信号通路除通过直接的 TF-TFBS 作用方式调控 miRNA 的转录外, 也可以通过间接作用调控 miRNA 的转录, 例如 TGF- β 通路可以增加 miR-200 基因的甲基化水平, 进而影响其表达水平, 但其具体的机制尚不明确^[14].

Table 1 Regulation of miRNA transcription by cell signaling pathways

表 1 信号通路调控 miRNA 的转录

信号通路	转录因子	miRNA	参考文献
p53 信号通路	p53	miR-145, miR-34s, miR-107, miR-15a/miR-16-1, miR-192, miR-215, miR-194	[15-20]
Wnt 信号通路	TCF4/LEF1	miR-371-373, miR-181, miR-29a, miR-30e	[11, 21-23]
Hypoxia 信号通路	HIF	miR-210, miR-155	[24-25]
TGF- β 信号通路	SMAD	miR-143/145, miR-155, miR-192	[26-28]
Notch 信号通路	CBF	miR-143/145	[29]
c-Myc 信号通路	c-Myc	miR-17-92, miR-9, miR-29b-1/miR-29a, miR-29b-2/miR-29c, miR-30d/miR-30b, miR-34a, miR-146a, miR-185	[12-13, 30-31]
NF- κ B 信号通路	NF- κ B	miR-146a, miR-301a, miR-21, miR-143	[32-35]
MAPK/JNK 信号通路	AP-1	miR-21	[36]
STAT3 信号通路	STAT3	miR-21, miR-181b-1	[37-39]

高效而准确地预测 miRNA 基因的 TFBS, 尤其是 IGR miRNA 基因的 TFBS, 对于研究信号通路与 miRNA 间的调控有重要意义, 但鉴于目前对于 miRNA 基因的认识有限, 许多基因准确的转录起始位点和终止位点并不是很清楚, 因此很难准确地确定某一 miRNA 会受到哪些转录因子的调控, 不过 Xiao 等^[40]通过整合染色质结构信息和进化保守信息, 开发出了全新的转录因子结合位点的预测方法 ACTLocator, 它适用于 IGR miRNA 基因相关转录因子的预测. 另外, 基于 ChIP-seq 数据建立的用于分析 miRNA 和 lncRNA 转录因子的 ChIPBase 平台, 也可以用于分析 TF-miRNA 的转录调控关系^[41]. Wang 等^[42]开发的 Cepred 则可用于分析内含子 miRNA 和其宿主基因的共表达情况.

1.2 信号通路对 miRNA 加工成熟的调控

IGR miRNA 除少数由 RNA 聚合酶 III 转录以外, 绝大部分是由 RNA 聚合酶 II 转录^[43-44]. miRNA 基因转录后形成几百或几千个核苷酸长度的初始 miRNA 前体(primary miRNA, pri-miRNA), 可包含多个 miRNA 茎环结构(miRNA 簇). 与 mRNA 结构类似, pri-miRNA 具有 5' 端帽子结构和 3' 端多聚腺苷酸化. 在细胞核内, pri-miRNA 经 RNase III 类核酸酶 Drosha 和 DGC8(在果蝇和线虫中为 Pasha)形成的蛋白质复合体切割, 形成一个大约 70nt 的具有茎环结构的 miRNA 前体(precursor miRNA, pre-miRNA). Pre-miRNA 在 3' 端具有 2 个核苷酸的突出, 这一特殊的结构被核转运蛋白 Exportin-5 所识别, 进而介导 pre-miRNA 从细胞核转运到细胞质中. 细胞质内的 pre-miRNA 在 RNase III 类核酸酶 Dicer 及其结合蛋白的作用下, 进一步切割生成大约 21nt 长的双链 RNA 分子. 在双链 miRNA 中, 一般只有一条有功能, 另一条会迅速被降解, 从而形成成熟的 miRNA 分子(mature miRNA). 成熟的 miRNA 与细胞质内 Ago2 等结合在一起形成沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)^[10, 45]. 在这类 miRNA 的加工成熟过程中涉及到的主要蛋白质有 Drosha、Dicer、Ago 等, 而这些蛋白质本身又受到一些信号通路的精细调控, 以严格地调控 miRNA 的生物合成过程.

Davis 等^[46-47]发现, TGF- β 信号通路中的关键蛋白 SMAD 可以特异地结合到 pri-miR-21 的 R-SBE (R-SMAD binding element)之上, 招募 Drosha 复合体至 pri-miR-21, 进而促进 pri-miR-21 的加工. 2009 年, Suzuki 等^[48]又发现 p53 也具有类似的功

能, 正调控一些 miRNA 的 Drosha 加工过程. 同年, Yamagata 等^[49]则发现 ER α 通过结合 E2 后可以负调控 miRNA 的 Drosha 加工过程. 也有报道, Drosha 的入核受到 GSK3 β 对其磷酸化的影响^[50]. 除此之外, 一些 RNA 结合蛋白也可调控 miRNA 的核内加工过程, 如 KSRP 和 hnRNP A1. 其中 KSRP (KH-type splicing regulatory protein) 通过和 pri-miRNA 的结合而促进 miRNA 的加工, 但 KSRP 和 miRNA 的结合取决于 KSRP 的磷酸化, PI3K/Akt 通路的激活则可以促进 Akt2 对 KSRP 的磷酸化, DNA 损伤亦可介导 ATM 激酶对 KSRP 的磷酸化, 使 KSRP 从 mRNA 上解离, 转而结合至 pri-miRNA 上^[51-53]. hnRNP A1 则在 let-7a 的 Drosha 加工过程中可将起正调控作用的 KSRP 替换掉, 从而抑制其加工^[54]; 然而在 Drosha 对 pri-miR-18a 加工前, hnRNP A1 结合到 pri-miR-18a 上而促进其加工^[55]. 虽然目前并未见有关 miRNA 加工过程中信号通路调控 hnRNP A1 的报道, 但其作为参与 mRNA 剪切的一个关键蛋白质, 它的细胞亚定位会受到 MKK3/6-p38 通路的影响^[56-57].

对于 Dicer 的加工过程同样受到不同信号通路的调控, 如 Dicer 结合蛋白 TRBP(HIV-1 transactivating response RNA binding protein), 在受 MAPK/ERK 通路的 ERK1/2 磷酸化后才能与 Dicer 相互作用, 进行 pre-miRNA 的加工, 并介导 Ago2 的结合^[58-59]; Dicer 复合体中的另一种蛋白 PACT 的表达则受到 SP1 通路中转录因子 SP1 的调控^[60]. Lin28 是一种能特异抑制 let-7 家族加工成熟的蛋白质^[61], Nam 等^[62]通过对 Lin28:preE-let-7 的晶体结构研究发现, Lin28 的 CSD 和 CCHCx2 结构域分别和 preE-let-7 的一端茎环结构和另一端序列特异的 GGAG motif 结合, 通过 CSD 和 CCHCx2 的相互作用破坏了 preE-let-7 整体的结构, 抑制 Dicer 复合体对它的加工. 而 Lin28 的表达则受到 Wnt/ β -catenin^[63]、c-Myc^[64]、STAT3^[65]以及 FGF^[66-67]等信号通路的影响.

Ago 蛋白是 RISC 的重要组分, 其中 Ago2 的表达受到 EGFR/MAPK 通路的调控^[68]; 而在 RISC 的形成过程中, Ago 蛋白的载入是很重要的一步, Shen 等^[69]发现低氧诱导下, EGFR 可以和 Ago2 结合并磷酸化其 Tyr-393, 抑制 Ago2 与 Dicer 的结合, 从而影响到 RISC 的组装以及 miRNA 的成熟.

与 IGR miRNA 的独立转录不同, Intronic miRNA 的转录则依赖于宿主基因的表达. 在与宿

主蛋白基因共表达后, pre-mRNA 经过细胞的剪切加工, 释放出 intronic miRNA 的一个前体 (pre-miRNA), 绕过 Drosha 的加工, 直接经 Dicer 加工成成熟体 miRNA^[70-72]; 也有报道表明一些 miRNA, 如 miR-451, 绕过 Dicer, 直接经 Ago2 的加工而成熟^[73-74]. 在 intronic miRNA 的加工成熟过程中涉及到的蛋白质也有 Dicer、TRBP、PACT、Ago 等, 这些蛋白质可能同样受到诸如上述信号通路的严格调控.

1.3 信号通路对 miRNA 功能发挥的调控

miRNA 的主要功能是由包含了 Ago、Dicer、TRBP 以及成熟 miRNA 的 RISC 复合体执行的, 通过 miRNA 的 5'端 2~8 位核酸即种子区与相应的靶 mRNA 3'UTR 互补, 从而介导靶 mRNA 降解或翻译抑制. 在这个 miRNA 的功能发挥过程中也同样受到相关信号通路的调控. RNA 结合蛋白

HuR 通过和 miR-122 竞争结合具有 AU-rich-element 的 3'-UTR 的 CAT-1 mRNA, 抑制 miRNA 对靶 mRNA 的翻译抑制^[75]. HuR 是 NF- κ B 的下游靶基因, 但其转录激活需要 PI3K/AKT 通路的协同作用^[76-77], 也有报道 HuR 的 5'UTR 含有 Smad1/5/8 的 TFBS, 受到 BMP/Smad 通路的影响^[78]. HuR 除了其表达受到信号通路的调控外, 其亚细胞定位也受到诸如 AMPK 通路、p38-MAPK 通路等的影响^[79].

虽然有报道, P body 是 RISC 介导的 RNA 沉默的结果^[80], 但是 P body 在 RISC 行使功能过程中具有一定的功能, 而其形成也受到 JNK 依赖的 DCP1 磷酸化和 PKA 通路的影响^[81-82].

不同信号通路对不同 miRNA 转录、加工成熟以及功能发挥的特异性调控(图 2), 赋予了 miRNA 的时空特异性, 对于生物体正常的生命活动和各种病理效应具有重要作用.

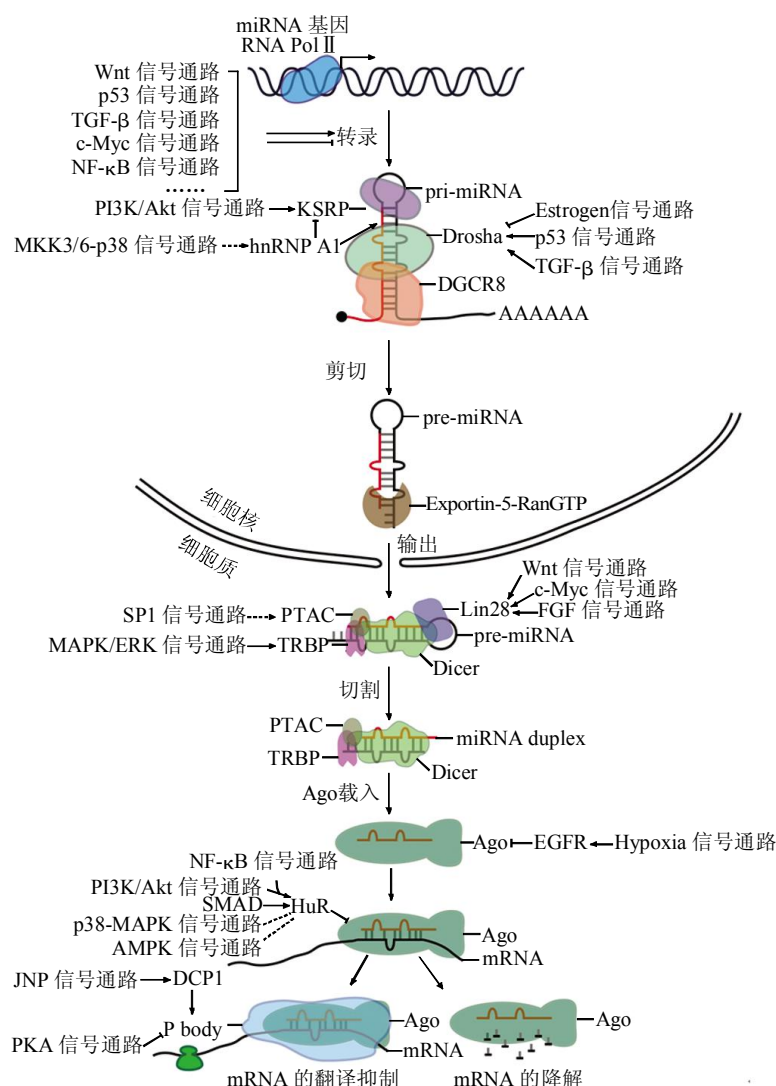


Fig. 2 Signaling pathways regulate miRNA transcription, processing and function

图 2 信号通路对 miRNA 的转录、加工成熟以及功能发挥的调控

2 miRNA 对细胞信号通路的调节

细胞信号通路的主要成员是蛋白质, miRNA 可以通过靶向信号通路中的一些蛋白质, 达到调节信号通路的目的. Cui 等^[83]分析在信号通路中受 miRNA 调节的因子分布情况时发现, miRNA 主要调控位于信号通路中间或下游的因子. miRNA 通过对关键信号蛋白的调控, 介导了细胞信号通路的信号级联放大、细胞信号通路之间的 cross-talk 以及信号网络的鲁棒性.

2.1 miRNA 调节信号级联放大

信号级联是信号通路一个重要的特性, 当信号分子和膜表面的受体结合后, 将引起细胞做出一系列反应, 在这个过程中信号依靠各种激酶逐步放大, 使原始信号变得更强大, 更具激发作用, 从而引起细胞的强烈反应. miRNA 作为一种作用范围广、多靶向性的分子, 通过对信号通路抑制因子的调节, 将对信号级联起重要的调节作用. Wnt 通路在胚胎早期发育和肿瘤形成中有重要作用, 其抑制因子如 WIF1、Wnt5a、Axin、PTEN、DKK1 以及 APC 等对于成熟体中 Wnt 通路的抑制起关键作用. 其中 WIF1(Wnt inhibitory factor-1)属于 Wnt 分子胞外抑制剂 sFRP(secreted Frizzled-related protein)家族, 通过直接与 Wnt 分子结合而竞争性抑制 Wnt 与细胞膜受体 Frizzled 的结合^[84]; Wnt5a 作为非经典 Wnt 通路的一员, 通过激活 β -catenin 磷酸化酶 CK1 α 而促进 β -catenin 与细胞膜上 E-Cadherin 的结合, 减少了 β -catenin 的入核, 进而抑制 Wnt 通路^[85]; Axin2 和 APC 等介导形成的 β -catenin 降解复合体是细胞内维持 β -catenin 动态平衡的重要机制^[86]; DKK1 是一类可以促进 Wnt 受体 LRP5/6 内吞的分泌蛋白, 可以阻断 Wnt 信号向胞内的传递^[84]; PTEN 通过对磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(PI3, 4, 5-P3)的去磷酸化作用而阻断 PI3K/Akt 信号通路, 从而抑制了 Akt 对 GSK3 β 的磷酸化, 使得 GSK3 β 具有活性而促进 β -catenin 磷酸化和降解^[87]. miRNA 通过靶向这些 Wnt 通路的抑制因子而激活 Wnt 通路级联反应, 是许多肿瘤发生的重要原因. 如 miR-374a 通过靶向 WIF1、PTEN 和 Wnt5a 而激活 Wnt 通路, 从而促进乳腺癌的 EMT 和转移^[88]; 结肠癌中高表达的 miR-135, 可以靶向 APC, 可能在结肠癌的发生发展中有重要作用^[89], miR-27 同样可以通过靶向 APC 而激活 Wnt 通路, 诱导 EMT 而促进胃癌的转移^[90]; 在肺

癌和乳腺癌中, miR-31 和 miR-372/373 则通过靶向 DKK1 而激活 Wnt 通路^[11, 91]; 果蝇中, miR-315 通过靶向 Axin 而激活 Wg 通路, 影响果蝇的翅膀形成^[92].

上述 Wnt 通路因其抑制因子受 miRNA 靶向而级联放大的模式, 可以抽象为图 3a 的一个通式: miRNA 通过靶向信号通路的抑制因子而促进该信号通路的级联放大.

2.2 miRNA 介导信号通路之间的 cross-talk

细胞生命活动的正常进行, 依赖于各种不同信号通路之间的 cross-talk. 所谓的 cross-talk 就是指不同信号通路间的相互影响. miRNA 受不同信号通路的调控及其多靶效应的特性, 就决定了其在信号通路 cross-talk 中的重要作用. 例如, 在肾小球系膜细胞中, TGF- β 通路可以诱导 miR-192 的表达, miR-192 通过靶向转录因子 ZEB2(zinc finger E-box-binding homeobox 2), 而解除 ZEB2 对非编码 RNA RP23 转录的抑制, 进而导致位于 RP23 内含子的 miR-216a 和 miR-217 的转录上调, miR-216a 和 miR-217 表达激活后, 可通过靶向 PTEN 而解除其对 PI3K/AKT 通路的抑制, 从而引起细胞持久存活, 外基质沉淀和肥厚, 最终诱发糖尿病、肾病^[93]. 这种通过 miRNA 介导的信号通路间的 cross-talk 可以简单地概括为这样一种模式(图 3b): 一条信号通路诱导的 miRNA 通过靶向另一条信号通路的激活或抑制因子而调控该信号通路. p53 通路诱导激活 miR-34s, 可以通过 miR-34s 对 Wnt1、Wnt3、 β -catenin 和 LEF-1 的抑制作用而调控 Wnt 通路^[94].

2.3 miRNA 介导信号通路网络的鲁棒性

鲁棒性(robustness)是指生物系统面对遗传或环境干扰的不变型或缓冲能力, 维持系统的鲁棒性依赖于以下几个因素: a. 系统的前馈回路和负反馈回路; b. 系统组分的冗余性; c. 系统结构稳定性; d. 系统结构的模块化^[95-96]. miRNA 可以通过参与前馈回路(feedforward loops, FFLs)和负反馈回路(negative feedback loops), 以及多种 miRNA 调控相同靶基因的特性(功能冗余性)而介导信号通路的鲁棒性调控^[97-98].

前馈回路包括一致前馈回路(coherent feedforward loops)和不一致前馈回路(incoherent feedforward loops). 其中一致前馈回路表示转录因子激活 miRNA 而抑制其靶基因 mRNA 的转录, 使得靶基因始终处于被抑制的状态, 如 p53 可转录激活 miR-145 的表达

并抑制 MYC 的转录, 而 miR-145 又可以直接靶向 MYC, 使得 MYC 被持续性地抑制, 从而抑制肿瘤的发生(图 3c). 不一致前馈回路则指 miRNA 和其靶基因被共转录激活, 导致靶基因表达的蛋白质相对稳定, 例如 Wnt 通路转录激活 miR-371-373 簇和 DKK1, 而 DKK1 是 miR-371-373 簇中 miR-372 和 miR-373 的直接靶基因, 最终使得 DKK1 的表达相对稳定, 有利于维持 Wnt 通路相对低的活性, 抑制肿瘤的发生. c-Myc 促进 miR-17-92 簇及其靶基因 E2F1 的转录, 使细胞周期过程受到严密调控(图 3d)^[11-12, 99].

miRNA 通过负反馈回路调节信号通路是指, 信号通路转录激活的 miRNA 通过靶向信号通路的激活因子而抑制信号通路本身, 这种调节模式带来的后果是信号通路对外界刺激信号反应的阈值升高, 可以在一定程度上抵抗外界刺激对细胞的影响. 例如低氧诱导因子 HIF1 α 诱导转录的 miR-155 可以通过直接靶向 HIF1 α 而形成一个负反馈回路,

进而控制 HIF1 α 引起的效应, 维持细胞在长时间低氧环境下的一个相对稳定性^[25]. c-Myc 通路转录激活的 miR-185 也可通过靶向 c-Myc 而抑制 c-Myc 通路引起的细胞增殖(图 3e)^[31].

一种 mRNA 受多种 miRNA 调控的特性, 就决定了 miRNA 可以基于这种特殊的“功能冗余性”而增强信号网络的鲁棒性, 因为对于某一种 mRNA 而言, 这些可以靶向它的 miRNA 的功能是一样的, 当缺少其中一种或几种时, 并不能阻断对 mRNA 的抑制. 例如 miR-372 和 miR-373 均可以靶向 Wnt 通路的抑制因子 DKK1, 在 miR-373/373 高表达的 SW480 和 HCT15 中利用 miRNA 抑制剂分别抑制 miR-372 和 miR-373 后, DKK1 的表达还是被另一个 miRNA 所抑制(图 3f)^[11].

信号网络基于其鲁棒性的特征, 通过 cross-talk, 调控其信号级联, 从而重新回到一个新的稳态, miRNA 无疑是这个过程中除蛋白质外的又一个重要调控因子.

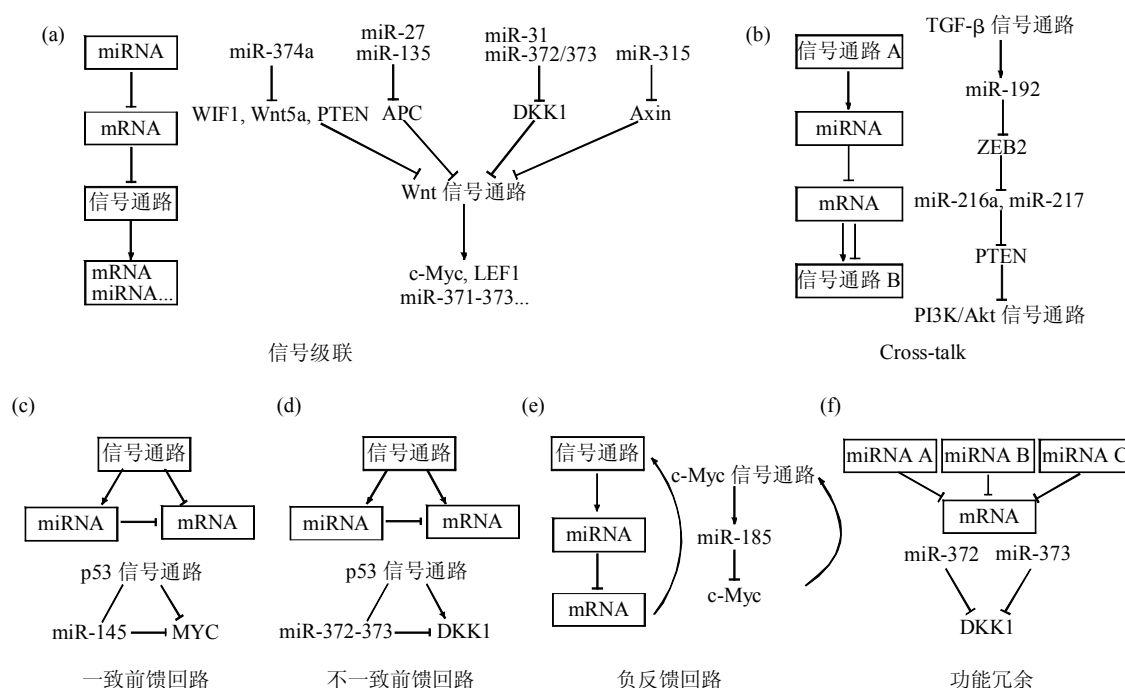


Fig. 3 miRNAs involved in signaling pathways

图 3 miRNA 对信号通路的调节

3 小结与展望

一方面, 有关 miRNA 和信号通路相互作用的研究已经取得一定的进展, 多种信号通路直接或间接地参与对 miRNA 的转录、加工成熟和功能发挥

的调控, 介导 miRNA 的时空特异性, 而信号通路中也同样嵌合着 miRNA, 介导信号通路的级联放大、cross-talk 和鲁棒性. 这种 miRNA 与信号通路间相互作用的紧密提示我们可以将 miRNA 等 ncRNA 整合到传统的细胞信号通路中, 构建一个

更为精细的整合 ncRNA 的信号通路网络。另一方面, miRNA 和信号通路相互作用的研究同样面临着许多问题: a. 在人类中通过实验或者预测发现的 miRNA 前体有 1 872 种, 可以加工成 2 578 种 miRNA 成熟体(来源于 miRBase 第 20 版 <http://www.mirbase.org/>), 而其中大部分 miRNA 的转录本研究得并不是很清楚, 这对于清晰地认识信号通路对 miRNA 转录的影响无疑是一大障碍; b. 细胞在一定时空内, 起重要功能的信号通路和特异的 miRNA 都只是少数, 它们之间的关系有待阐明, 比如组织特异性的 miRNA 和组织特异性的信号通路间的关系; c. miRNA 虽然具有多靶效应, 但是在一定的时空条件下, miRNA 主要调控它的靶基因群中的一个或少数几个, 这种功能执行上的选择性与信号通路的关系又是怎样的; d. miRNA 对于靶基因的抑制效果一般不会超过 50%, 这种“微调功能”和其“细胞命运决定功能”间的矛盾是否可以通过信号通路进行解释, 又如何解释; e. 分泌型的 miRNA 是否可以认为是一种信息和功能的输出, 借此实现 miRNA 介导下的基于信号通路的“远程”调控及细胞的“社会”功能; f. miRNA 在体内水平的动态变化通过上游的转录加工和下游的降解共同实现, 上游过程有各种信号通路参与调控, 下游的降解途径是否也有信号通路参与; g. miRNA 可以介导细胞信号通路的各种调控, 那么是否可以通过 miRNA 来改造信号通路, 从而“改变”细胞命运^[100]。这些问题对于研究者而言既是挑战也是机遇, 待将这些问题陆续阐明的時候, 人们对于 miRNA 和细胞信号通路相互调控的关系网络将有一个更深刻的认识, 也将为疾病的预防, 诊断以及治疗提供新的参考。

致谢 感谢本实验室的王鲁勤, 谢淑娟, 张寅和郑凌伶对本文提出的建设性意见。

参 考 文 献

- [1] 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*, 1993, **75**(5): 843-854
- [2] Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*, 1993, **75**(5): 855-862
- [3] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, *et al.* The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2000, **403**(6772): 901-906
- [4] Orom U A, Nielsen F C, Lund A H. MicroRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation. *Molecular Cell*, 2008, **30**(4): 460-471
- [5] Tay Y, Zhang J, Thomson A M, *et al.* MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*, 2008, **455**(7216): 1124-1128
- [6] Bartel D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, **136**(2): 215-233
- [7] Selbach M, Schwanhauser B, Thierfelder N, *et al.* Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature*, 2008, **455**(7209): 58-63
- [8] Friedman R C, Farh K K, Burge C B, *et al.* Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*, 2009, **19**(1): 92-105
- [9] Persidis A. Signal transduction as a drug-discovery platform. *Nat Biotechnol*, 1998, **16**(11): 1082-1083
- [10] Kim V N, Han J, Siomi M C. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(2): 126-139
- [11] Zhou A D, Diao L T, Xu H, *et al.* beta-Catenin/LEF1 transactivates the microRNA-371-373 cluster that modulates the Wnt/beta-catenin-signaling pathway. *Oncogene*, 2012, **31**(24): 2968-2978
- [12] 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
- [13] Chang T C, Yu D, Lee Y S, *et al.* Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat Genet*, 2008, **40** (1): 43-50
- [14] Gregory P A, Bracken C P, Smith E, *et al.* An autocrine TGF-beta/ZEB/miR-200 signaling network regulates establishment and maintenance of epithelial-mesenchymal transition. *Molecular Biology of the Cell*, 2011, **22**(10): 1686-1698
- [15] Sachdeva M, Zhu S, Wu F, *et al.* p53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor miR-145. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(9): 3207-3212
- [16] He L, He X, Lim L P, *et al.* A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature*, 2007, **447**(7148): 1130-1134
- [17] Yamakuchi M, Lotterman C D, Bao C, *et al.* P53-induced microRNA-107 inhibits HIF-1 and tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(14): 6334-6339
- [18] Fabbri M, Bottoni A, Shimizu M, *et al.* Association of a microRNA/TP53 feedback circuitry with pathogenesis and outcome of B-Cell chronic lymphocytic leukemia. *Jama-J Am Med Assoc*, 2011, **305**(1): 59-67
- [19] Georges S A, Biery M C, Kim S Y, *et al.* Coordinated regulation of cell cycle transcripts by p53-Inducible microRNAs, miR-192 and miR-215. *Cancer Res*, 2008, **68**(24): 10105-10112
- [20] Pichiorri F, Suh S S, Rocci A, *et al.* Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 impairs the p53/MDM2 autoregulatory loop in multiple myeloma development. *Cancer Cell*, 2010, **18**(4): 367-381
- [21] Ji J, Yamashita T, Wang X W. Wnt/beta-catenin signaling activates microRNA-181 expression in hepatocellular carcinoma. *Cell Biosci*, 2011, **1**(1): 4

- [22] Kapinas K, Kessler C, Ricks T, *et al.* miR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. *J Biol Chem*, 2010, **285**(33): 25221–25231
- [23] Liao Y, Lonnerdal B. Beta-catenin/TCF4 transactivates miR-30e during intestinal cell differentiation. *Cell Mol Life Sci*, 2010, **67**(17): 2969–2978
- [24] Huang X, Ding L, Bennewith K L, *et al.* Hypoxia-inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation. *Mol Cell*, 2009, **35**(6): 856–867
- [25] Bruning U, Cerone L, Neufeld Z, *et al.* MicroRNA-155 promotes resolution of hypoxia-inducible factor 1 alpha activity during prolonged hypoxia. *Mol Cell Biol*, 2011, **31**(19): 4087–4096
- [26] Long X C, Miano J M. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) utilizes distinct pathways for the transcriptional activation of microRNA 143/145 in human coronary artery smooth muscle cells. *J Biological Chemistry*, 2011, **286**(34): 30119–30129
- [27] Kong W, Yang H, He L, *et al.* MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(22): 6773–6784
- [28] Chung A C K, Huang X R, Meng X M, *et al.* MiR-192 mediates TGF-beta/Smad3-driven renal fibrosis. *J American Society of Nephrology*, 2010, **21**(8): 1317–1325
- [29] Boucher J M, Peterson S M, Urs S, *et al.* The miR-143/145 cluster is a novel transcriptional target of Jagged-1/Notch signaling in vascular smooth muscle cells. *J Biological Chemistry*, 2011, **286**(32): 28312–28321
- [30] Ma L, Young J, Prabhala H, *et al.* miR-9, a MYC/MYCIN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nat Cell Biol*, 2010, **12**(3): 247–256
- [31] Liao J M, Lu H. Autoregulatory suppression of c-Myc by miR-185-3p. *J Biological Chemistry*, 2011, **286**(39): 33901–33909
- [32] Taganov K D, Boldin M P, Chang K J, *et al.* NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(33): 12481–12486
- [33] Lu Z X, Li Y, Takwi A, *et al.* miR-301a as an NF-kappa B activator in pancreatic cancer cells. *Embo J*, 2011, **30**(1): 57–67
- [34] Niu J, Shi Y, Tan G, *et al.* DNA damage induced NF-kappaB-dependent microRNA-21 up-regulation and promotes breast cancer cell invasion. *J Biol Chem*, 2012, **287**(26): 21783–21795
- [35] Zhang X Y, Liu S R, Hu T S, *et al.* Up-regulated microRNA-143 transcribed by nuclear factor kappa B enhances hepatocarcinoma metastasis by repressing fibronectin expression. *Hepatology*, 2009, **50**(2): 490–499
- [36] Fujita S, Ito T, Mizutani T, *et al.* miR-21 gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. *J Molecular Biology*, 2008, **378**(3): 492–504
- [37] Van Der Fits L, Van Kester M S, Qin Y J, *et al.* MicroRNA-21 expression in CD4+T cells is regulated by STAT3 and is pathologically involved in seziary syndrome. *J Investigative Dermatology*, 2011, **131**(3): 762–768
- [38] Han L, Yue X, Zhou X, *et al.* MicroRNA-21 expression is regulated by ss-catenin/STAT3 pathway and promotes glioma cell invasion by direct targeting RECK. *Cns Neurosci Ther*, 2012, **18**(7): 573–583
- [39] Iliopoulos D, Jaeger S A, Hirsch H A, *et al.* STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 *via* PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer. *Molecular Cell*, 2010, **39**(4): 493–506
- [40] Xiao Z D, Diao L T, Yang J H, *et al.* Deciphering the transcriptional regulation of microRNA genes in humans with ACTLocator. *Nucleic Acids Res*, 2013, **41**(1): e5
- [41] Yang J H, Li J H, Jiang S, *et al.* ChIPBase: a database for decoding the transcriptional regulation of long non-coding RNA and microRNA genes from ChIP-Seq data. *Nucleic Acids Res*, 2013, **41**(Database issue): D177–187
- [42] Wang D, Lu M, Miao J, *et al.* Cepred: predicting the co-expression patterns of the human intronic microRNAs with their host genes. *Plos One*, 2009, **4**(2): e 442
- [43] Lee Y, Kim M, Han J, *et al.* MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*, 2004, **23**(20): 4051–4060
- [44] Borchert G M, Lanier W, Davidson B L. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2006, **13**(12): 1097–1101
- [45] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, **116**(2): 281–297
- [46] Davis B N, Hilyard A C, Lagna G, *et al.* SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature*, 2008, **454**(7200): 56–61
- [47] Davis B N, Hilyard A C, Nguyen P H, *et al.* Smad proteins bind a conserved RNA sequence to promote microRNA maturation by Drosha. *Mol Cell*, 2010, **39**(3): 373–384
- [48] Suzuki H I, Yamagata K, Sugimoto K, *et al.* Modulation of microRNA processing by p53. *Nature*, 2009, **460**(7254): 520–533
- [49] Yamagata K, Fujiyama S, Ito S, *et al.* Maturation of microRNA is hormonally regulated by a nuclear receptor. *Molecular Cell*, 2009, **36**(2): 340–347
- [50] Tang X L, Li M, Tucker L, *et al.* Glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3 beta) phosphorylates the RNAase III enzyme Drosha at S300 and S302. *Plos One*, 2011, **6**(6): e20391
- [51] Trabucchi M, Briata P, Garcia-Mayoral M, *et al.* The RNA-binding protein KSRP promotes the biogenesis of a subset of microRNAs. *Nature*, 2009, **459**(7249): 1010–1014
- [52] Briata P, Lin W J, Giovarelli M, *et al.* PI3K/AKT signaling determines a dynamic switch between distinct KSRP functions favoring skeletal myogenesis. *Cell Death and Differentiation*, 2012, **19**(3): 478–487
- [53] Zhang X N, Wan G H, Berger F G, *et al.* The ATM kinase induces microRNA biogenesis in the DNA damage response. *Molecular Cell*, 2011, **41**(4): 371–383
- [54] Michlewski G, Caceres J F. Antagonistic role of hnRNP A1 and KSRP in the regulation of let-7a biogenesis. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, **17**(8): 1011–1018

- [55] Guil S, Caceres J F. The multifunctional RNA-binding protein hnRNP A1 is required for processing of miR-18a. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2007, **14**(7): 591–596
- [56] Van Der Houven Van Oordt W, Diaz-Meco M T, Lozano J, *et al.* The MKK (3/6)-p38-signaling cascade alters the subcellular distribution of hnRNP A1 and modulates alternative splicing regulation. *J Cell Biol*, 2000, **149**(2): 307–316
- [57] Shimada N, Rios I, Moran H, *et al.* p38 MAP kinase-dependent regulation of the expression level and subcellular distribution of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 and its involvement in cellular senescence in normal human fibroblasts. *RNA Biol*, 2009, **6**(3): 293–304
- [58] Paroo Z, Ye X, Chen S, *et al.* Phosphorylation of the human microRNA-generating complex mediates MAPK/Erk signaling. *Cell*, 2009, **139**(1): 112–122
- [59] Chendrimada T P, Gregory R I, Kumaraswamy E, *et al.* TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. *Nature*, 2005, **436**(7051): 740–744
- [60] Fasciano S, Kaufman A, Patel R C. Expression of PACT is regulated by Sp1 transcription factor. *Gene*, 2007, **388**(1–2): 74–82
- [61] Viswanathan S R, Daley G Q, Gregory R I. Selective blockade of microRNA processing by Lin28. *Science*, 2008, **320**(5872): 97–100
- [62] Nam Y, Chen C, Gregory R I, *et al.* Molecular basis for interaction of let-7 microRNAs with Lin28. *Cell*, 2011, **147**(5): 1080–1091
- [63] Cai W Y, Wei T Z, Luo Q C, *et al.* Wnt/beta-catenin pathway represses let-7 microRNAs expression *via* transactivation of Lin28 to augment breast cancer stem cell expansion. *J Cell Sci*, 2013, **126**(13): 2877–2889
- [64] Chang T C, Zeitels L R, Hwang H W, *et al.* Lin-28B transactivation is necessary for Myc-mediated let-7 repression and proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(9): 3384–3389
- [65] Guo L, Chen C, Shi M, *et al.* Stat3-coordinated Lin-28-let-7-HMGA2 and miR-200-ZEB1 circuits initiate and maintain oncostatin M-driven epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene*, 2013
- [66] Faas L, Warrander F C, Maguire R, *et al.* Lin28 proteins are required for germ layer specification in *Xenopus*. *Development*, 2013, **140**(5): 976–986
- [67] Bobbs A S, Saarela A V, Yatskievych T A, *et al.* Fibroblast growth factor (FGF) signaling during gastrulation negatively modulates the abundance of microRNAs that regulate proteins required for cell migration and embryo patterning. *J Biol Chem*, 2012, **287**(46): 38505–38514
- [68] Adams B D, Claffey K P, White B A. Argonaute-2 expression is regulated by epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinase signaling and correlates with a transformed phenotype in breast cancer cells. *Endocrinology*, 2009, **150**(1): 14–23
- [69] Shen J, Xia W, Khotskaya Y B, *et al.* EGFR modulates microRNA maturation in response to hypoxia through phosphorylation of AGO2. *Nature*, 2013, **497**(7449): 383–387
- [70] 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
- [71] Berezikov E, Chung W J, Willis J, *et al.* Mammalian mirtron genes. *Molecular Cell*, 2007, **28**(2): 328–336
- [72] Sibley C R, Seow Y, Saayman S, *et al.* The biogenesis and characterization of mammalian microRNAs of mirtron origin. *Nucleic Acids Res*, 2012, **40**(1): 438–448
- [73] Cifuentes D, Xue H L, Taylor D W, *et al.* A novel miRNA processing pathway independent of dicer requires argonaute2 catalytic activity. *Science*, 2010, **328**(5986): 1694–1698
- [74] Cheloufi S, Dos Santos C O, Chong M M W, *et al.* A Dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature*, 2010, **465**(7298): 584–589
- [75] Bhattacharyya S N, Habermacher R, Martine U, *et al.* Relief of microRNA-mediated translational repression in human cells subjected to stress. *Cell*, 2006, **125**(6): 1111–1124
- [76] Kang M J, Ryu B K, Lee M G, *et al.* NF-kappa B activates transcription of the RNA-binding factor HuR, *via* PI3K-AKT signaling, to promote gastric tumorigenesis. *Gastroenterology*, 2008, **135**(6): 2030–2042
- [77] Singh M, Martinez A R, Govindaraju S, *et al.* HuR inhibits apoptosis by amplifying Akt signaling through a positive feedback loop. *J Cellular Physiology*, 2013, **228**(1): 182–189
- [78] Jeyaraj S C, Singh M, Ayupova D A, *et al.* Transcriptional control of human antigen R by bone morphogenetic protein. *J Biological Chemistry*, 2010, **285**(7): 4432–4440
- [79] Doller A, Pfeilschifter J, Eberhardt W. Signalling pathways regulating nucleo-cytoplasmic shuttling of the mRNA-binding protein HuR. *Cell Signal*, 2008, **20**(12): 2165–2173
- [80] Eulalio A, Behm-Ansmant I, Schweizer D, *et al.* P-body formation is a consequence, not the cause, of RNA-mediated gene silencing. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(11): 3970–3981
- [81] Rzeckowski K, Beuerlein K, Muller H, *et al.* c-Jun N-terminal kinase phosphorylates DCP1a to control formation of P bodies. *J Cell Biol*, 2011, **194**(4): 581–596
- [82] Ramachandran V, Shah K H, Herman P K. The cAMP-dependent protein kinase signaling pathway is a key regulator of P body foci formation. *Mol Cell*, 2011, **43**(6): 973–981
- [83] Cui Q, Yu Z, Purisima E O, *et al.* Principles of microRNA regulation of a human cellular signaling network. *Mol Syst Biol*, 2006, **2**(46): 1–7
- [84] Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *Journal of Cell Science*, 2003, **116**(13): 2627–2634
- [85] Medrek C, Landberg G, Andersson T, *et al.* Wnt-5a-CKI alpha signaling promotes beta-catenin/E-cadherin complex formation and intercellular adhesion in human breast epithelial cells. *J Biological Chemistry*, 2009, **284**(16): 10968–10979
- [86] Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell*, 2012, **149**(6): 1192–1205
- [87] Hill R, Wu H. PTEN, stem cells, and cancer stem cells. *J Biological Chemistry*, 2009, **284**(18): 11755–11759

- [88] Cai J, Guan H, Fang L, *et al.* MicroRNA-374a activates Wnt/beta-catenin signaling to promote breast cancer metastasis. *J Clin Invest*, 2013, **123**(2): 566–579
- [89] Nagel R, Le Sage C, Diosdado B, *et al.* Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer. *Cancer Research*, 2008, **68**(14): 5795–5802
- [90] Zhang Z P, Liu S Q, Shi R L, *et al.* miR-27 promotes human gastric cancer cell metastasis by inducing epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Genet-Ny*, 2011, **204**(9): 486–491
- [91] Xi S C, Yang M C, Tao Y G, *et al.* Cigarette smoke induces C/EBP-beta-mediated activation of miR-31 in normal human respiratory epithelia and lung cancer cells. *Plos One*, 2010, **5**(10): e 13764
- [92] Silver S J, Hagen J W, Okamura K, *et al.* Functional screening identifies miR-315 as a potent activator of Wingless signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(46): 18151–18156
- [93] Kato M, Putta S, Wang M, *et al.* TGF-beta activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nat Cell Biol*, 2009, **11**(7): 881–889
- [94] Kim N H, Kim H S, Kim N G, *et al.* p53 and microRNA-34 are suppressors of canonical Wnt signaling. *Sci Signal*, 2011, **4**(197): ra71: 1–14
- [95] Stelling J, Sauer U, Szallasi Z, *et al.* Robustness of cellular functions. *Cell*, 2004, **118**(6): 675–685
- [96] Kitano H. Systems biology: A brief overview. *Science*, 2002, **295**(5560): 1662–1664
- [97] Bluthgen N, Legewie S. Robustness of signal transduction pathways. *Cell Mol Life Sci*, 2012, **70**(13): 2259–2269
- [98] Ebert M S, Sharp P A. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell*, 2012, **149**(3): 515–524
- [99] Hermeking H. MicroRNAs in the p53 network: micromanagement of tumour suppression. *Nat Rev Cancer*, 2012, **12**(9): 613–626
- [100] Kiel C, Yus E, Serrano L. Engineering signal transduction pathways. *Cell*, 2010, **140**(1): 33–47

The Reciprocal Interactions of microRNAs and Cell Signaling Pathways*

LI Bin, GUO Yan-Hua, XU Hui, ZHOU Hui, QU Liang-Hu**

(Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, State Key Laboratory for Biocontrol,
Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract MicroRNAs(miRNAs), widely existed in various organisms, play important roles in the regulation of gene expression at the post-transcriptional level. Cell signaling pathways transduce extracellular stimuli into cells and provoke a series of physiological and pathological effects, resulting in cell fate determination. This review summarizes the reciprocal interactions of microRNAs and cell signaling pathways, revealing a miRNA-integrated signaling pathways and network in cells.

Key words miRNA, cell signaling pathways, regulate

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00255

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(31200593, 81070589, 31230042), National Basic Research Program of China (2011CB811300).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-84112399, E-mail: lssqlh@mail.sysu.edu.cn

Received: June 9, 2013 Accepted: June 24, 2013