

microRNAs 与 TP53 基因调控网络研究进展*

龚朝建^{1, 2)} 黄宏斌^{1, 3)} 徐柯¹⁾ 梁芳¹⁾ 李小玲¹⁾
 熊炜¹⁾ 曾朝阳^{1)**} 李桂源^{1)**}

¹⁾中南大学肿瘤研究所, 中南大学疾病基因组研究中心, 卫生部癌变原理重点实验室,
 教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078;
²⁾中南大学湘雅二医院口腔中心颌面外科, 长沙 410011;
³⁾国防科技大学信息系统工程重点实验室, 长沙 410073)

摘要 TP53 基因(编码 p53 蛋白)作为一个重要的抑瘤基因, 通过调控一系列信号转导通路广泛参与了多种恶性肿瘤的发生发展, 一直是肿瘤分子生物学研究领域的热点. 最近的研究发现, microRNAs(miRNAs)参与了 TP53 的信号通路, 它们之间存在着复杂的调控网络. 一方面, p53 通过调控一些 miRNAs 的转录及转录后成熟, 促进细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡和衰老, 抑制肿瘤发生. 另一方面, 许多 miRNAs, 如 miR-25、miR-30d、miR-125b 和 miR-504 等可直接调控 p53 的表达与活性, 参与 TP53 信号通路的调节, 还有一些 miRNAs 则通过调节 p53 上下游基因, 发挥重要的生物学功能. 其中, 最具有代表性的是 miR-34 家族, 它们受 p53 直接调控并参与 TP53 信号通路, 通过靶向抑制多个 TP53 信号通路关键分子的表达, 发挥抑瘤作用. 此外, 它们还可以通过抑制沉默信息调节子, 增强 p53 的活性, 反馈调节 TP53 信号通路. miRNAs 与 TP53 之间调控网络的研究, 是对 TP53 抑瘤机制的重要补充.

关键词 TP53 基因, miRNAs, 信号通路, 肿瘤, 转录
学科分类号 Q61

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00015

TP53 基因(编码 p53 蛋白)自 1979 年被克隆以来, 一直是肿瘤分子生物学研究领域最引人注意的重要抑瘤基因之一. p53 蛋白被称为“基因组卫士”, 是一个重要的转录因子. 在细胞受到各种致癌因素的刺激时, p53 激活, 并通过转录调控 *p21*、*Bax*、*Puma* 等许多下游关键靶基因的表达, 阻滞细胞周期、抑制细胞增殖、诱导细胞分化、启动细胞衰老及凋亡、参与 DNA 损伤修复维持基因组的稳定、调节能量代谢和抑制肿瘤血管生成, 从而阻止肿瘤的发生发展^[1-3]. 据估计超过 50% 的肿瘤有 TP53 基因的突变, 绝大部分肿瘤存在 TP53 信号通路的异常^[5-7].

microRNAs(miRNAs)是一类长度约为 20~25 nt 的内源性非编码小 RNAs, 在生物进化过程中高度保守. miRNAs 通过与靶基因 mRNA 序列的 3' 非翻译区(untranslated region, UTR)特异性结合, 诱导靶 mRNA 降解或抑制其翻译, 参与细胞增殖、

凋亡、分化和发育等重要的生物学过程^[8-27]. 大量的研究表明, miRNAs 参与肿瘤的发生发展, 在许多人类肿瘤中常可检测到 miRNAs 的表达异常^[28-33].

最近的研究发现, miRNAs 参与了 TP53 的信号转导通路, 它们之间存在着错综复杂的调控网络^[34-36]. 一方面, p53 通过调控许多 miRNAs 的表达, 调节细胞周期、诱导细胞凋亡和衰老, 抑制肿瘤发生^[36-39]. 另一方面, 一些 miRNAs 通过直接或间

* 国家自然科学基金(30871282, 30871365, 30971147, 81172189, 81171930, 81272298), 湖南省自然科学基金(10JJ7003), 霍英东高校青年教师基金(121036), 中央高校基本科研业务费专项资金(2011JQ020), 中南大学米塔尔创新创业项目(11MX27), 中南大学贵重仪器设备开放共享基金及中南大学博士后科学基金资助项目.

** 通讯联系人. Tel: 0731-84805383

曾朝阳. E-mail: zengzhaoyang@xysm.net

李桂源. E-mail: ligy@xysm.net

收稿日期: 2012-01-08, 接受日期: 2012-04-06

接调节 *TP53* 或其上下游基因, 参与 *TP53* 信号通路的调控, 发挥重要的生物学功能^[6, 40-41]. 本文就 miRNAs 与 *TP53* 基因调控网络的研究进展进行综述.

1 p53 调节 miRNAs 的合成

多项研究发现许多 miRNAs 的表达受 p53 的调控, 在多种具有 *TP53* 基因突变的人类肿瘤中, 常可检测到 miRNAs 的表达异常^[42-44]. Tarasov 等^[38]发现在非小细胞肺癌(H1299 细胞)中 p53 能促进 34 个 miRNAs 的表达上调, 并抑制 16 个 miRNAs 的表达. 郭志云等^[39]通过生物信息学预测分析发现, 53 个 miRNAs 的启动子区域具有高度可信的 p53 结合位点, 且这些 miRNAs 又可调控 p53 上下游基因. 通过对部分受 p53 调控 miRNAs 的深入研究发现, p53 通过靶向调节一些 miRNAs 的转录表达或通过调节某些 miRNAs 的转录后成熟, 调控许多

miRNAs 的表达^[36-37]. 但许多 miRNAs 受 p53 调控的机制仍不清楚, 需要进一步研究^[43, 45].

miRNA 的合成包括以下几个关键步骤(图 1). 首先, miRNA 的编码基因在细胞核内通过 RNA 聚合酶 II 或 III 转录形成长约几百个核苷酸并含发夹结构的初级转录物(pri-miRNA). 然后, 在 DGCR8 的辅助下由 Drosha 进一步加工为含 60~70 个核苷酸并具有茎环结构的前体 miRNA(pre-miRNA). 再通过转运蛋白(exportin-5)和 Ran-GTP 从细胞核运送到细胞质, 由 Dicer 切割形成双链 miRNA. 其中一条链形成成熟 miRNA, 并与 Ago2 结合, 进入 RNA 诱导沉默复合体 (RNA induced silence complex, RISC), 通过降解靶 mRNA、抑制靶 mRNA 翻译或使靶 mRNA 脱腺苷化而发挥作用, 而另一条链则被降解^[46-49]. 在这个过程中, p53 可以直接调控 miRNAs 的转录表达, 或通过 Dicer、Drosha 的作用调节 miRNAs 的转录后成熟.

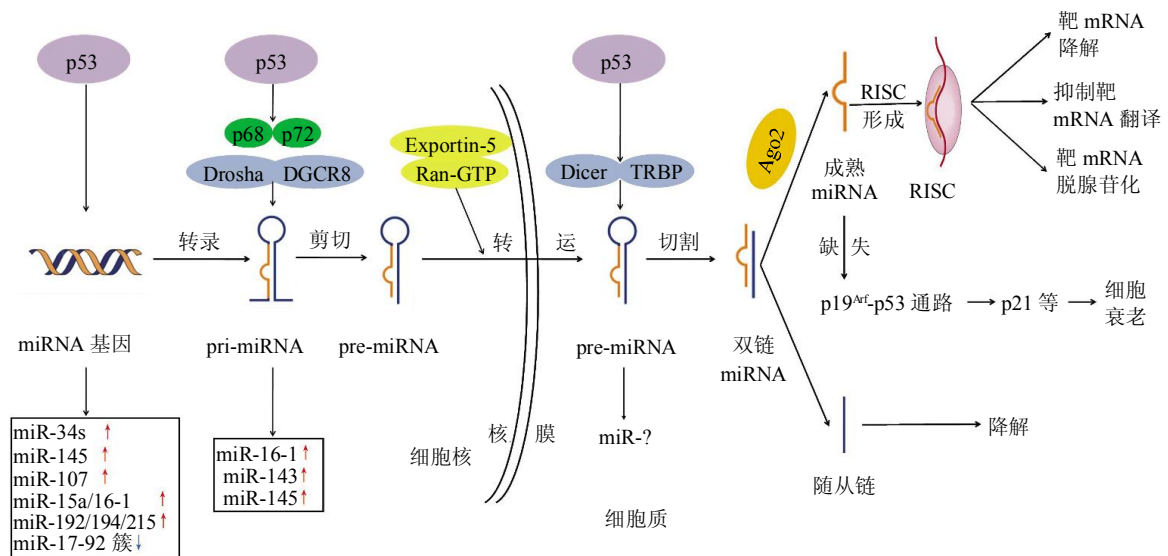


Fig. 1 p53 regulates processes of miRNAs transcription and post-transcriptional maturation

图 1 p53 调节 miRNAs 的转录及转录后成熟过程

1.1 p53 靶向调节 miRNAs 的转录表达

p53 蛋白作为一个核转录因子, 可直接调控一些 miRNAs 基因的转录(图 1). 在一些 miRNAs 的启动子区域具有能与 p53 结合的特定 DNA 序列 (p53-RE), p53 通过与这些 miRNAs 启动子 p53-RE 的结合, 能直接调控 miRNAs 的转录表达. 目前已经证实 p53 通过这种方式能促进 miR-34s、miR-145、miR-107、miR-15a/16-1 和 miR-192/194/215

的转录表达^[35, 50-53].

miR-17-92 簇位于染色体 13q31.3, 由 *MIR17HG* (miR-17-92 cluster host gene) 基因转录合成至少 6 个成熟 miRNAs, 包括 miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b-1、miR-20a 和 miR-92a-1, 这些 miRNAs 在细胞存活、增殖、分化及血管生成等方面有重要作用. 而在 *MIR17HG* 基因的启动子区域, TATA 结合蛋白(TATA-binding protein, TBP)的结合位点

与 p53 的结合位点存在重叠, p53 通过竞争性阻断 TBP 与 *MIR17HG* 启动子的结合抑制 miR-17-92 簇的转录表达^[54]. 有学者通过软件预测, 发现许多 miRNAs 的启动子区域存在 p53 的结合位点^[39, 45]. 因此, 可以推测还有许多其他 miRNAs 的转录表达受 p53 的调控.

1.2 p53 调节 miRNAs 的转录后成熟

在 miRNAs 的转录后成熟加工过程中, p53 通过调控 Droscha、Dicer 等关键酶, 影响 miRNAs 的合成(图 1). Droscha 复合体包括 Droscha、DGCR8 以及 RNA 解旋酶 p68(DDX5)和 p72(DDX17)等多个 RNA 相关蛋白, 它介导 pri-miRNA 加工成 pre-miRNA^[55-56]. DGCR8 通过与 pri-miRNA 中形成发夹结构的碱基结合, 确保 Droscha 定位到酶切位点处准确地剪切 pri-miRNA, Droscha 必须在 DGCR8 的辅助下才能特异性地剪切 pri-miRNA^[57]. RNA 解旋酶 p68 和 p72 主要用来识别 pri-miRNA 的亚基, 参与 Droscha 介导的部分 miRNAs 转录后成熟^[58]. p53 通过与 p68 和 p72 的作用, 能促进 Droscha 介导的一些 miRNAs 转录后成熟过程, 如 miR-16-1、miR-143 和 miR-145 等^[37]. 而功能失活的 p53 突变体则阻碍这些 miRNAs 的成熟^[37]. 此外, p53 还可能通过 Dicer 调节 miRNAs 成熟^[59-60], 但是目前还没有研究证实 p53 通过 Dicer 调节其成熟的具体 miRNAs 分子.

同时, p53 也能监视 miRNAs 的成熟. 有研究

发现, 在鼠胚胎成纤维细胞中, 成熟 miRNAs 的缺失能上调 p19^{Arf} 和 p53 的表达水平, 激活 p19^{Arf}-p53 信号通路, 并通过 p53 作用于 *p21*、*PAI-1* 及 *Cylin D2* 等靶基因, 诱导细胞衰老、抑制细胞增殖^[61](图 1).

2 miRNAs 调控 p53 的功能与活性

在调节下游靶基因发挥各种生物学效应的同时, p53 同样也受到其他基因的调控. 在一些 *TP53* 基因突变频率较低的肿瘤中, 往往也能检测到 p53 功能与活性的异常. 最近的研究发现, miRNAs 能直接或间接调控 p53 的功能与活性, 这是导致 p53 功能异常的重要机制^[6].

2.1 miRNAs 直接调控 p53 的功能与活性

miRNAs 通过与靶基因序列的 3'-UTR 特异性结合, 能诱导靶 mRNAs 降解、脱腺苷化或抑制其翻译, 从而调节许多基因的功能^[62-63]. 在 *TP53* 的 3'-UTR 区域同样存在多个能与 miRNAs 互补结合的碱基序列, miRNAs 通过与其特异性结合, 能靶向负调控 p53 的功能与活性. 图 2 是我们通过 TargetScan 软件预测发现的 *TP53* 基因 3'-UTR 区域可靠性较高的部分 miRNAs 结合位点. 目前已通过实验证实能靶向负调控 p53 功能与活性的 miRNAs 有 miR-25^[6]、miR-30d^[6]、miR-504^[64]、miR-125b^[65]、miR-380-5p^[66]、miR-92^[67]、miR-141^[67]、miR-15a^[52] 和 miR-16-1^[52].

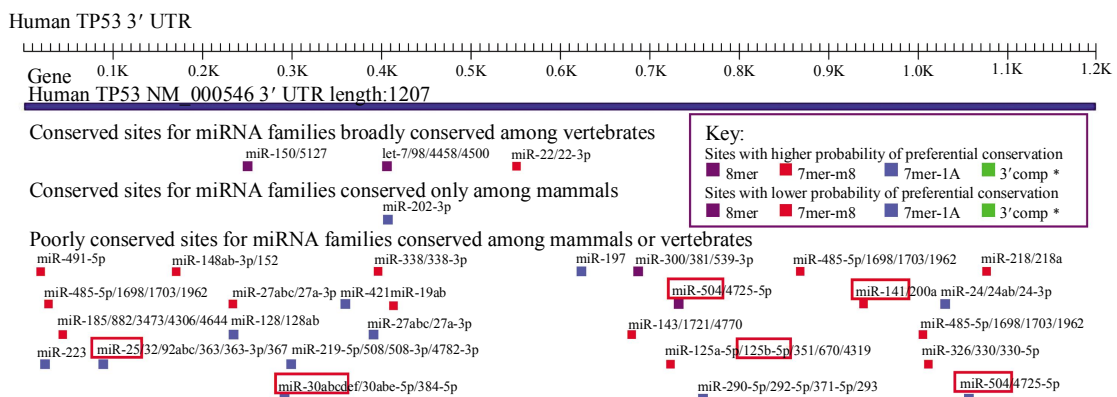


Fig. 2 Partial potential miRNAs binding sites on 3'-UTR of *TP53* gene predicted by TargetScan software

图 2 TargetScan 软件预测 *TP53* 基因 3'-UTR 部分潜在的 miRNAs 结合位点

图中红色方框标记的为已证实能靶向负调控 p53 的 miRNAs.

已有文献报道在许多肿瘤中 miR-25 和 miR-30d 的表达水平较正常组织高^[6,68]. Kumar 等^[6]发现,在非小细胞肺癌(H1299 细胞)和结直肠癌(HCT116 细胞)中 miR-25/30d 通过与 TP53 的 3'-UTR 结合,直接负调控 p53 的表达与活性.抑制 miR-25/30d 的表达能使 p53 表达上调,并通过调节 *p21*、*Gadd45α*、*Puma* 及 *Bax* 等基因的表达水平,促进细胞周期阻滞和衰老,以及诱导细胞凋亡.而 miR-25/30d 自身的表达不受 p53 调控.

在 TP53 的 3'-UTR 区域还有 2 个 miR-504 的结合位点, Hu 等^[64]证实了在结直肠癌(HCT116 细胞)、大细胞肺癌(H460 细胞)和骨肉瘤(U2OS 细胞)中 miR-504 通过与这 2 个位点结合,能降低细胞内 p53 的表达水平与转录活性,抑制 p53 介导的细胞周期阻滞和凋亡.体内实验表明 miR-504 能在裸鼠体内促进移植瘤的生长^[64].

miR-125b 在脑组织中高表达, Le 等^[65]发现 miR-125b 通过与 TP53 3'-UTR 的结合,抑制 p53 的功能与活性.在人神经母细胞瘤(SH-SY5Y 细胞)及斑马鱼中, miR-125b 能下调 p53 蛋白的表达水平并抑制 p53 介导的细胞凋亡^[65].

miR-380-5p 在大多数原发性神经母细胞瘤和胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)中高表达,其在小鼠乳腺癌移植模型中具有原癌基因的功能,并能抑制细胞衰老^[66]. Swarbrick 等^[66]通过生物信息学软件预测,发现在 TP53 3'-UTR 有 2 个 miR-380-5p 的潜在结合位点,并证实在胚胎干细胞中抑制 miR-380-5p 的表达,能使 p53 的表达上调,诱导细胞凋亡,而且在原位小鼠神经母细胞瘤模型中抑制 miR-380-5p 的表达,能有效地抑制肿瘤的生长.

Neveu 等^[67]则发现在诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)中, miR-92 和 miR-141 能下调 p53 的表达并导致许多 miRNAs 表达水平的改变.

以上研究表明, miRNAs 对 p53 的调控具有一定的特异性和专一性,有些 miRNAs 在大多数细胞类型中均可调节 p53 的表达,而有的 miRNAs 则只在部分细胞类型或者在特定的生理/病理状态下才参与 p53 的调控,明确 miRNAs 与 TP53 相互调控的特异性和专一性,是研发相应新型基因药物的基础.

2.2 miRNAs 通过 MDM2 等蛋白间接调控 p53

MDM2 是 p53 的重要负调节蛋白,正常情况

下,MDM2 与 p53 结合并通过泛素化降解 p53 蛋白,使细胞内 p53 蛋白维持在较低水平. miRNAs 除了通过与 TP53 的 3'-UTR 结合直接负调控 p53 外,还可以通过 MDM2 等蛋白间接调控 p53 的功能与活性.其中比较典型的例子是 miR-29 家族.

miR-29 家族包括 miR-29a、miR-29b 和 miR-29c 三个成员,分别由位于染色体 7q32.3 的 *miR-29a/b1* 和位于 1q32.2 的 *miR-29b2/c* 基因簇编码. *miR-29a/b1* 基因簇位于普通型脆性位点 FRA7H 内,而 *miR-29b2/c* 在基因组上毗邻免疫相关基因 *CD46*,可能与免疫反应和调节相关.在恶性胆管癌、鼻咽癌、白血病等许多肿瘤组织中,已检测到 miR-29s 表达下调^[69-71]. miR-29s 通过 PI3K-AKT-MDM2 和 p53 之间的负反馈环,正调节 p53 的功能与活性.在 PI3K/AKT 通路中,AKT 通过激活 MDM2,使 p53 降解,抑制 p53 活性.PI3K 是 AKT 的正向调节基因,包括 p110 和 p85α2 个亚基.研究发现,miR-29s 能靶向作用于 p85α,抑制 PI3K/AKT 活性,导致 MDM2 的磷酸化减少,从而活化 p53^[60](图 3 中黄色部分).另外,miR-29s 还可以通过靶向作用于 CDC42,激活 p53,但是具体的机制还不清楚^[60](图 3 中黄色部分).

miR-122 位于人染色体 18q21.31,是一种肝脏相对特异性表达的 miRNA,具有维持肝脏正常功能的作用,在人和鼠肝癌中 miR-122 普遍表达下调^[5,72]. Cyclin G1 与 PP2A 磷酸酶复合物能使 MDM2 去磷酸化,增加 MDM2 的活性.而 miR-122 可负调节 Cyclin G1,降低 MDM2 的活性,增加 p53 活性和表达水平,从而抑制肿瘤发生^[73-74](图 3 中蓝色部分).最新的研究发现,在人原代皮肤成纤维细胞中亦存在 miR-122 的表达,并且 polyA 聚合酶 Gld2 能通过将一个腺苷酸 A 添加到 miR-122 上,促使 miR-122 更稳定,从而调节 miR-122 的稳定性与活性^[75]. 细胞质多聚腺苷酸结合蛋白(cytoplasmic polyadenylation element binding protein, CPEB)在 polyA 聚合酶 Gld4 的作用下能与 TP53 的 3'-UTR 结合,促进 p53 蛋白翻译,诱导细胞衰老. CPEB 的 3'-UTR 含有 2 个 miR-122 结合位点,在人原代皮肤成纤维细胞中,miR-122 复合物能与 CPEB 的 3'-UTR 结合,抑制 CPEB 的功能与活性,从而降低 TP53 的翻译水平^[75](图 3 中蓝色及红色部分).

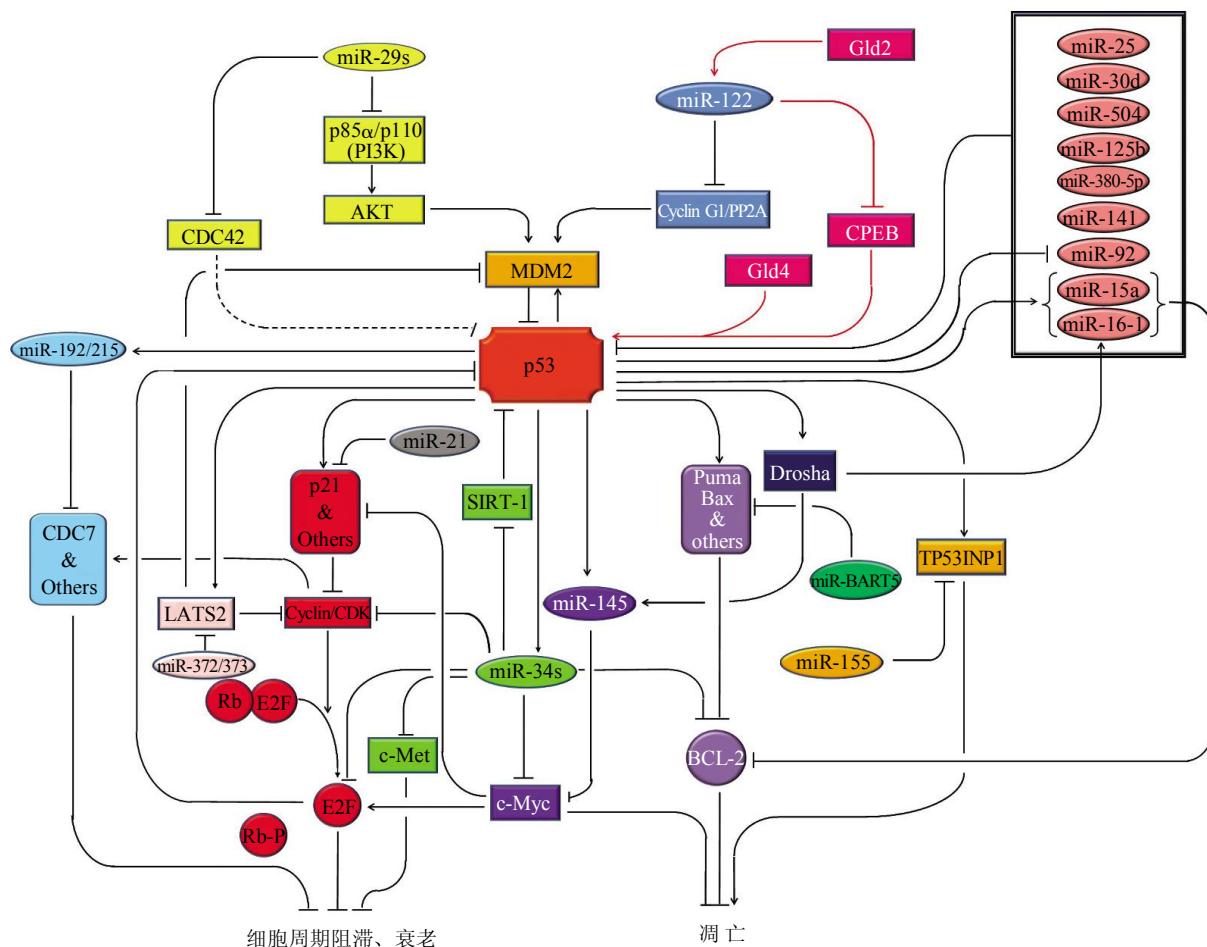


Fig. 3 p53 and key molecules in p53 pathway regulated by miRNAs
图3 miRNAs 对 p53 及其信号通路关键分子的调控

3 miRNAs 调控 TP53 信号通路的关键分子

在细胞受到各种刺激时，一些介导因子调节 p53 蛋白转录后修饰，使其激活并表达上调。活化的 p53 蛋白通过激活或抑制下游靶基因的表达，参与多种生物学过程的调控：如通过激活 p21、GADD45、14-3-38 等下游基因，阻碍 Cyclin-CDK 复合物形成，导致磷酸化 Rb 蛋白的聚集，抑制转录因子 E2F 的活化，阻滞细胞周期，使细胞走向衰老；通过激活 Puma、Bax、Fax 等下游基因，抑制 BCL-2 表达，促进 Cyt C 释放，诱导细胞凋亡等^[5,76]。一些 miRNAs 通过对 TP53 信号通路中关键分子的调控，发挥重要的生物学功能^[5,77](图 3)。

3.1 miR-34 家族

miR-34 家族是近年来研究较多的一个 miRNA 家族，包括 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c 三个成员，分别由 2 个不同的基因编码。miR-34a 基因位于染色体 1p36，单独转录表达，而 miR-34b/c 则是作为一个基因簇共同转录表达。在肝癌、结肠癌、白血病等许多恶性肿瘤中，均可检测到 miR-34s 表达下调^[78-80]。miR-34s 是 p53 的直接靶基因，它们的启动子区域存在 p53 蛋白结合位点而受到 p53 的直接调控，同时它们又调控 p53 本身及其下游通路关键基因的表达，参与 TP53 信号通路的调控(图 3 中的浅绿色部分)。

沉默信息调节子(silent information regulator 1, SIRT 1) 是一个具有 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶活性的核蛋白, 能使 p53 蛋白去乙酰化, 降低 p53 蛋白活性. miR-34a 可通过与 SIRT 1 的 3'-UTR 结合并沉默 SIRT 1, 抑制 p53 去乙酰化, 增强 p53 活性, 从而反馈调节 TP53 信号通路^[41]. 还有研究表明, miR-34s 通过抑制 E2F3, 也能对 p53 产生正反馈调节作用^[79, 81].

p53 通路下游关键分子中, 已经确认的 miR-34s 的靶基因有 *CDK4*、*CDK6*、*Cyclin E2*、*E2F3*、*E2F5*、*Met*、*BCL-2* 及原癌基因 *c-Myc* 等^[34, 36, 82-85]. 在 DNA 损伤等因素刺激下, p53 靶向调控 miR-34s 表达上调, 通过 miR-34s 抑制多个靶蛋白的表达, 促进细胞周期阻滞、衰老和凋亡, 从而抑制肿瘤的发生发展^[36]. *BCL-2* 是细胞凋亡通路 caspase 途径一个重要的抗凋亡基因, miR-34s 通过与 *BCL-2* mRNA 的结合, 抑制 *BCL-2* 的功能与活性, 促进细胞凋亡^[82, 86]. 此外, miR-34s 参与 E2F/Rb 信号通路的调控, 通过作用于靶蛋白 CDK、Cyclin 等, 抑制转录因子 E2F 的活化, 促进细胞周期阻滞和衰老. miR-34s 还可以靶向作用于转录因子 E2F3, 通过对 E2F1 的调节, 调控整个 E2F 信号通路, 促进细胞周期阻滞^[38, 79]. 也有文献报道 miR-34s 通过抑制 c-Met 蛋白, 可以阻止黑色素瘤和肝癌细胞的迁移和浸润^[87].

3.2 miR-15a 和 miR-16-1

miR-15a 和 miR-16-1 由位于染色体 13q14.3 的 *miR-15/16* 基因簇编码, 在慢性淋巴细胞性白血病、垂体腺瘤及前列腺癌中, miR-15a/16-1 常缺失或表达下调^[88-90]. Fabbri 等^[52]发现, miR-15a/16-1 与 p53 之间存在着一个反馈环路, 参与慢性淋巴细胞性白血病的发生发展并影响其预后, 一方面 p53 可以促进 miR-15a/16-1 的转录表达, 另一方面, miR-15a/16-1 通过与 TP53 基因 3'-UTR 结合抑制 p53 的表达与功能. 除此之外, miR-15a/16-1 还能调节 p53 信号通路中的关键分子, 如靶向作用于 *BCL-2*、*MCL1*、*CCND1* 和 *Wnt3A* 等多个癌基因, 抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡, 从而阻止肿瘤形成^[89, 91](图 3 中红色部分).

3.3 miR-192 和 miR-215

miR-192、miR-194 和 miR-215 是最近发现的一类直接受 p53 调控的 miRNAs, 由位于 1 号染色体的 *miR-194-1/215* 基因簇和 11 号染色体的 *miR-194-2/192* 基因簇编码. Braun 等^[53]报道,

miR-192/215 在正常结肠组织中高表达, 而在结肠癌组织中表达明显降低. Georges 等^[92]研究发现, miR-192/215 在具有遗传毒性物质的刺激下表达上调, 并导致细胞周期调节基因的高表达. 进一步的研究发现, miR-192/215 在 TP53 信号通路中起协同作用, 其促进细胞周期阻滞需部分依赖 p53^[53, 93].

miR-192/215 调控的 p53 下游靶基因主要包括一些 DNA 合成和细胞周期的调节基因, 如 *CDC7*、*MAD2L1*、*CUL5* 等. miR-192/215 通过作用于这些靶基因, 促进细胞周期阻滞, 抑制肿瘤发生^[92](图 3 中浅蓝色部分).

3.4 miR-145

miR-145 也是 p53 的靶基因, 它的编码基因位于染色体 5q32-33, 其附近的 *FRA5C* 是一个非常重要的脆性位点. 在结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、膀胱癌、卵巢癌、B 细胞淋巴瘤等多种肿瘤组织中, miR-145 常为低表达^[94]. miR-145 能靶向抑制 *c-Myc*、*FLII*、*YES* 等多个癌基因, 发挥抑瘤作用^[50, 95-96]. 同时, 它还可以抑制肿瘤的侵袭转移及肿瘤血管的生成^[97-98].

Sachdeva 等^[90]提出了 miR-145 参与 TP53 信号通路促进细胞周期阻滞的环路学说, 指出: p53→p21 是促进细胞周期阻滞的重要通路, *c-Myc* 可以抑制 p21 表达, 从而阻断 p53→p21 信号通路; 受 p53 直接调控的 miR-145 能靶向抑制 *c-Myc*, 解除其对 p21 的抑制, 使 p53→p21 信号通路得以发挥作用(图 3 中紫色部分).

3.5 miR-372 和 miR-373

miR-372 和 miR-373 的编码基因位于染色体 19q13.42. Voorhoeve 等^[99]首次发现 miR-372/373 可能参与 TP53 信号通路, 并认为它们是睾丸生殖细胞肿瘤潜在的致癌基因. 随后, 也有文献报道 miR-373 在乳腺癌中具有促进肿瘤转移的作用^[100]. 大型肿瘤抑制因子同源物 2(large tumor suppressor homolog 2, *LATS2*)是一个潜在的肿瘤抑制基因, 在许多肿瘤组织中表现为突变或表达抑制. *LATS2* 通过降低 CDK 活性能抑制细胞周期 G1/S 转化, 同时, 它与 p53 之间存在一个正反馈循环, 即 *LATS2*-MDM2-p53 轴, 在维持染色体数目的稳定过程中起到非常重要的作用^[101-102]. miR-372/373 能靶向抑制 *LATS2*, 干扰 p53 介导 CDK 抑制途径, 促进细胞增殖^[100](图 3 中粉红色部分).

3.6 miR-155

miR-155 是一个多功能 miRNA, 在炎症和免

疫反应及肿瘤等疾病状态下的生理或病理过程中起着重要的调控作用, 它的编码基因位于 21 号染色体的非编码转录本 BIC 第 3 个外显子内. miR-155 具有癌基因的作用, 它在许多肿瘤中过表达^[103]. 肿瘤蛋白 p53 诱导的核蛋白 1 (tumor protein 53-induced nuclear protein 1, TP53INP1) 能与 p53、p73 相互作用, 诱导 caspase-3 级联反应来介导细胞凋亡. 此外, 它还能与蛋白激酶 C δ 及同源域结合蛋白激酶 2 相互作用, 调节 p53 活性. miR-155 能在转录后水平调节 TP53INP1, 它可能通过抑制 TP53INP1 的表达, 减少细胞凋亡, 从而抑制 TP53 信号通路, 促进肿瘤的发生^[104](图 3 中深黄色部分).

3.7 其他 miRNAs

其他参与 p53 调控网络的 miRNAs 还有 miR-21^[105-106]和 EB 病毒编码的 miR-BART5 等^[107].

miR-21 是一个重要的致癌 miRNA, 通过作用于 TP53 信号通路的多个关键基因, 抑制 p53 或其靶基因的功能与活性^[108](图 3 中的灰色部分). 当 miR-21 的表达受到抑制后, 多个 p53 靶基因表达上调, 如 *FAM3C*、*ACTA2*、*APAF1*、*BTG2*、*FAS*、*p21* 和 *SESNI* 等^[106].

miR-BART5 是由 EB 病毒编码、在鼻咽癌等肿瘤中高表达的一种 miRNA, 能负调节 p53 下游基因 *Puma*, 抑制细胞凋亡^[107](图 3 中深绿色部分).

4 展 望

TP53 基因 30 多年来一直是肿瘤研究领域的热点, 对其功能已进行了大量的研究^[5-6, 75, 108-111]. 仅最近 5 年, *Nature*、*Science* 和 *Cell* 等期刊仍发表了百余篇与 TP53 相关的论文^[112-114]. 对该基因研究的热忱 30 多年来一直不减, 重要成果层出不穷, 可见该基因的重要程度, 同时也说明了该基因仍然有许多值得研究的地方, 其中 miRNAs 就是 TP53 基因及其调控网络研究的新热点. 越来越多的研究表明, miRNAs 的异常表达与恶性肿瘤发生、发展、侵袭与转移等过程都有着密切联系, TP53 基因调控网络中的 miRNAs 在恶性肿瘤发病过程中具有重要生物学功能, 可望作为恶性肿瘤早期诊断、分子分型和预后判断等方面新的分子标志, 对恶性肿瘤预防、早期筛查以及指导个体化治疗都具有非常重要的意义. 另外, 最近几年逐渐成为生命科学研究热点的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lnc RNA)^[115]也加入到了 miRNAs 和 TP53 基因调控

网络. 使 TP53 基因调控网络又增加了一个新的维度.

由于 TP53 基因及其相关信号通路在恶性肿瘤发病中的重要作用, TP53 也一直是基因治疗的重要候选靶点, 但 p53 蛋白本身或者其下游蛋白的分子量太大, 操作不方便. 而 miRNAs 由于分子量小, 易于化学合成和修饰, 便于通过靶向性载体导入肿瘤细胞中发挥功能, 受到了广泛的注意.

miRNAs 与 TP53 之间存在多个层面的调控关系, 形成了错综复杂的调控网络, 这是对 p53 抑瘤机制的重要补充. miRNAs 与 TP53 之间的相互调控存在组织和细胞特异性, 一些 miRNAs 通过与靶基因序列的 3'-UTR 特异性结合, 直接或间接调控 p53 的功能与活性, 参与 TP53 信号通路的调节, 而 p53 亦通过作用于特定的 miRNAs 分子调节细胞进程. 如 miR-122 在肝脏中通过负调节 Cyclin G1, 降低 MDM2 的活性, 增加 p53 的活性和表达水平^[73-74], 而在人原代皮肤成纤维细胞中, 在 Gld2 的作用下 miR-122 通过与 CPEB 3'-UTR 的结合, 抑制 CPEB 的功能与活性, 阻碍 p53 的翻译^[75]. miRNAs 与 TP53 之间调控的特异性和专一性正是研发新型基因治疗药物的理论依据, 随着 miRNAs 与 TP53 基因之间调控网络机制的逐步明确, TP53 基因调控网络中的 miRNAs 完全可以作为恶性肿瘤新的治疗靶点和新型基因药物. 通过导入 miRNAs 恢复 TP53 基因及其调控网络的功能与活性, 或者直接通过 miRNAs 作用于相应的靶基因, 促进细胞周期阻滞、诱导细胞衰老和凋亡, 抑制肿瘤发生发展, 在恶性肿瘤的基因治疗中将具有广阔的应用前景.

参 考 文 献

- [1] Riley T, Sontag E, Chen P, *et al.* Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, **9**(5): 402-412
- [2] Kruse J P, Gu W. Modes of p53 regulation. *Cell*, 2009, **137**(4): 609-622
- [3] Teodoro J G, Parker A E, Zhu X, *et al.* p53-mediated inhibition of angiogenesis through up-regulation of a collagen prolyl hydroxylase. *Science*, 2006, **313**(5789): 968-971
- [4] Feng Z, Levine A J. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein. *Trends Cell Biol*, 2010, **20**(7): 427-434
- [5] Feng Z, Zhang C, Wu R, *et al.* Tumor suppressor p53 meets microRNAs. *J Mol Cell Biol*, 2011, **3**(1): 44-50
- [6] Kumar M, Lu Z, Takwi A A, *et al.* Negative regulation of the tumor suppressor p53 gene by microRNAs. *Oncogene*, 2011, **30**(7): 843-

- 853
- [7] Xiong W, Wu X, Starnes S, *et al.* An analysis of the clinical and biologic significance of *TP53* loss and the identification of potential novel transcriptional targets of *TP53* in multiple myeloma. *Blood*, 2008, **112**(10): 4235–4246
- [8] Takwi A, Li Y. The p53 pathway encounters the microRNA world. *Curr Genomics*, 2009, **10**(3): 194–197
- [9] Ma X, Becker Buscaglia L E, Barker J R, *et al.* MicroRNAs in NF- κ B signaling. *J Mol Cell Biol*, 2011, **3**(3): 159–166
- [10] Zhang L, Deng T, Li X, *et al.* microRNA-141 is involved in a nasopharyngeal carcinoma-related genes network. *Carcinogenesis*, 2010, **31**(4): 559–566
- [11] 安 洋, 杨坤坤, 高 飞, 等. 调节小鼠胰腺发育中 *Ptf1a* 基因表达的 microRNAs 的鉴定研究. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(12): 1607–1612
An Y, Yang Y K, Gao F, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(12): 1607–1612
- [12] 马 宁, 高 旭. 转基因动物在 microRNA 研究中的应用. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(9): 1095–1100
Ma N, Gao X. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(9): 1095–1100
- [13] 庞剑会, 任长虹, 李稚锋, 等. 动物体内 microRNAs 与转录因子及剪接因子之间的相互调控. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(2): 151–156
Pang J H, Ren C H, Li Z F, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(2): 151–156
- [14] 汪进业, 蔡 荣, 罗本燕. MicroRNA 与神经系统重大疾病. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(1): 25–32
Wang J Y, Cai R, Luo B Y. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(1): 25–32
- [15] 黄文涛, 郭向前, 戴甲培, 等. MicroRNA, lncRNA 与神经退行性疾病. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(8): 826–833
Huang W T, Guo X Q, Dai J P, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(8): 826–833
- [16] 严丽梅, 吴建勇, 于潇华, 等. 内含子源性 microRNA 对内皮型一氧化氮合酶表达及血管内皮细胞增殖的作用. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(7): 747–753
Yan L M, Wu J Y, Yu X H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(7): 747–753
- [17] 金幼芳, 徐根明, 李 艳, 等. 定量 PCR 检测 microRNA 表达的数据归一化新技术. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(5): 473–481
Jin Y F, Xu G M, Li Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(5): 473–481
- [18] Wang G, Dong X, Hu J, *et al.* Long-term *ex vivo* monitoring of *in vivo* microRNA activity in liver using a secreted luciferase sensor. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(5): 418–425
- [19] 陈五军, 尹 凯, 赵国军, 等. microRNAs——脂质代谢调控新机制. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(9): 781–790
Chen W J, Yin K, Zhao G J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(9): 781–790
- [20] 崔 军, 付汉江, 冯军军, 等. 人源 microRNA 分子表达库的构建. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(4): 389–394
Cui J, Fu H J, Feng J J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(4): 389–394
- [21] 何文蕾, 杨文杰, 李媛媛, 等. 基于银染增强的纳米金探针定量检测 microRNA. *生物化学与生物物理进展*, 2008, **35**(11): 1332–1338
He W L, Yang W J, Li Y Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(11): 1332–1338
- [22] 侯召华, 张 建, 田志刚. MicroRNA 调控固有免疫应答的分子机制. *生物化学与生物物理进展*, 2008, **35**(10): 1131–1136
Hou Z H, Zhang J, Tian Z G. *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(10): 1131–1136
- [23] 胡士军, 杨增明. miRNAs 的表达调控机制. *生物化学与生物物理进展*, 2008, **35**(5): 483–487
Hu S J, Yang Z M. *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(5): 483–487
- [24] 梁婧文, 王 鹏, 陈 黎, 等. miR-133b 可能通过调控 foxO1 的表达影响小鼠 B 细胞发育. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(8): 744–750
Liang J W, Wang P, Chen L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(8): 744–750
- [25] 骆明勇, 田志刚, 徐 智, 等. 一种检测 microRNA 表达的微阵列芯片的研制及应用. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(1): 31–41
Luo M Y, Tian Z G, Xu Z, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(1): 31–41
- [26] 孙建国, 廖荣霞, 张 亮, 等. 造血干细胞相关 microRNAs 的筛选及其促分化研究. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(11): 1190–1196
Sun J G, Liao R X, Zhang L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(11): 1190–1196
- [27] 谢富华, 王润秀, 梁念慈. 快速脱腺苷酸化——miRNA 抑制基因表达新机制. *生物化学与生物物理进展*, 2006, **33**(4): 394
Xie F H, Wang R X, Liang N C. *Prog Biochem Biophys*, 2006, **33**(4): 394
- [28] Lu J, Getz G, Miska E A, *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, **435**(7043): 834–838
- [29] Calin G A, Croce C M. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(11): 857–866
- [30] Yang C, Wei W. The miRNA expression profile of the uveal melanoma. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(4): 351–358
- [31] Chen H, Chen Q, Fang M, *et al.* microRNA-181b targets MLK2 in HL-60 cells. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 101–106
- [32] Luo J, Teng M, Fan J, *et al.* Marek's disease virus-encoded microRNAs: genomics, expression and function. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(10): 1174–1180
- [33] 徐艳敏, 郭艳合, 刘 立, 等. 表观遗传与 microRNA 相互调控机制以及在抗肿瘤领域内的应用. *生物化学与生物物理进展*, 2008, **35**(12): 1343–1350
Xu Y M, Guo Y H, Liu L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(12): 1343–1350
- [34] Hermeking H. p53 enters the microRNA world. *Cancer Cell*, 2007, **12**(5): 414–418
- [35] He L, He X, Lowe S W, *et al.* microRNAs join the p53

- network—another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer*, 2007, **7**(11): 819–822
- [36] He L, He X, Lim L P, *et al.* A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature*, 2007, **447**(7148): 1130–1134
- [37] Suzuki H I, Yamagata K, Sugimoto K, *et al.* Modulation of microRNA processing by p53. *Nature*, 2009, **460**(7254): 529–533
- [38] Tarasov V, Jung P, Verdoodt B, *et al.* Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest. *Cell Cycle*, 2007, **6**(13): 1586–1593
- [39] 郭志云, 茆灿泉, 熊莉丽, 等. p53 直接调控 microRNA 及其靶基因的高通量筛选. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(9): 1154–1164
Guo Z Y, Mao C Q, Xiong L L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(9): 1154–1164
- [40] Park S Y, Lee J H, Ha M, *et al.* miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, **16**(1): 23–29
- [41] Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein C J. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(36): 13421–13426
- [42] Mraz M, Malinova K, Kotaskova J, *et al.* miR-34a, miR-29c and miR-17-5p are downregulated in CLL patients with TP53 abnormalities. *Leukemia*, 2009, **23**(6): 1159–1163
- [43] Flavin R J, Smyth P C, Laios A, *et al.* Potentially important microRNA cluster on chromosome 17p13.1 in primary peritoneal carcinoma. *Mod Pathol*, 2009, **22**(2): 197–205
- [44] Shin S, Cha H J, Lee E M, *et al.* MicroRNAs are significantly influenced by p53 and radiation in HCT116 human colon carcinoma cells. *Int J Oncol*, 2009, **34**(6): 1645–1652
- [45] Xi Y, Shalgi R, Fodstad O, *et al.* Differentially regulated microRNAs and actively translated messenger RNA transcripts by tumor suppressor p53 in colon cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, **12**(7 Pt 1): 2014–2024
- [46] Winter J, Jung S, Keller S, *et al.* Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol*, 2009, **11**(3): 228–234
- [47] 李 伟, 金由辛. miRNA 的生物合成过程. *生物化学与生物物理进展*, 2005, **32**(8): 707–711
Li W, Jin Y X. *Prog Biochem Biophys*, 2005, **32**(8): 707–711
- [48] 林蓓蓓, 张 怡, 徐 扬, 等. miRNA 的重要调节者 Dicer 和 Drosha 与子宫内膜异位症的相关性研究. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(1): 78–85
Lin B B, Zhang Y, Xu Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(1): 78–85
- [49] 杨良怀, 吕丕明, 陈立军, 等. k-gram 方法识别 microRNA 前体. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(2): 154–161
Yang L H, Lü P M, Chen L J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(2): 154–161
- [50] 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
- [51] 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
- [52] Fabbri M,ottoni A, Shimizu M, *et al.* Association of a microRNA/TP53 feedback circuitry with pathogenesis and outcome of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *JAMA*, 2011, **305**(1): 59–67
- [53] Braun C J, Zhang X, Savelyeva I, *et al.* p53-Responsive microRNAs 192 and 215 are capable of inducing cell cycle arrest. *Cancer Res*, 2008, **68**(24): 10094–10104
- [54] Yan H L, Xue G, Mei Q, *et al.* Repression of the miR-17-92 cluster by p53 has an important function in hypoxia-induced apoptosis. *EMBO J*, 2009, **28**(18): 2719–2732
- [55] Denli A M, Tops B B, Plasterk R H, *et al.* Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*, 2004, **432**(7014): 231–235
- [56] Gregory R I, Yan K P, Amuthan G, *et al.* The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature*, 2004, **432**(7014): 235–240
- [57] Han J, Lee Y, Yeom K H, *et al.* Molecular basis for the recognition of primary microRNAs by the Drosha-DGCR8 complex. *Cell*, 2006, **125**(5): 887–901
- [58] Fukuda T, Yamagata K, Fujiyama S, *et al.* DEAD-box RNA helicase subunits of the Drosha complex are required for processing of rRNA and a subset of microRNAs. *Nat Cell Biol*, 2007, **9**(5): 604–611
- [59] Boominathan L. The tumor suppressors p53, p63, and p73 are regulators of microRNA processing complex. *PLoS One*, 2010, **5**(5): e10615
- [60] 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
- [61] Mudhasani R, Zhu Z, Hutvagner G, *et al.* Loss of miRNA biogenesis induces p19Arf-p53 signaling and senescence in primary cells. *J Cell Biol*, 2008, **181**(7): 1055–1063
- [62] Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell*, 2008, **132**(1): 9–14
- [63] 付 聪, 林 魁. miRNA 与其靶 mRNA 的相互作用: 绑定位点的质量与数量特征的整合计算分析. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(5): 608–615
Fu C, Lin K. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(5): 608–615
- [64] Hu W, Chan C S, Wu R, *et al.* Negative regulation of tumor suppressor p53 by microRNA miR-504. *Mol Cell*, 2010, **38**(5): 689–699
- [65] Le M T, Teh C, Shyh-Chang N, *et al.* MicroRNA-125b is a novel negative regulator of p53. *Genes Dev*, 2009, **23**(7): 862–876
- [66] Swarbrick A, Woods S L, Shaw A, *et al.* miR-380-5p represses p53 to control cellular survival and is associated with poor outcome in MYCN-amplified neuroblastoma. *Nat Med*, 2010, **16**(10): 1134–1140
- [67] Neveu P, Kye M J, Qi S, *et al.* MicroRNA profiling reveals two distinct p53-related human pluripotent stem cell states. *Cell Stem*

- Cell, 2010, **7**(6): 671–681
- [68] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, *et al.* Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*, 2006, **9**(3): 189–198
- [69] Sengupta S, den Boon J A, Chen I H, *et al.* MicroRNA 29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up-regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(15): 5874–5878
- [70] Garzon R, Liu S, Fabbri M, *et al.* MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood*, 2009, **113**(25): 6411–6418
- [71] Mott J L, Kobayashi S, Bronk S F, *et al.* mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis. *Oncogene*, 2007, **26**(42): 6133–6140
- [72] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, *et al.* Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol*, 2002, **12**(9): 735–739
- [73] Fornari F, Gramantieri L, Giovannini C, *et al.* MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res*, 2009, **69**(14): 5761–5767
- [74] Okamoto K, Li H, Jensen M R, *et al.* Cyclin G recruits PP2A to dephosphorylate Mdm2. *Mol Cell*, 2002, **9**(4): 761–771
- [75] Burns D M, D'Ambrogio A, Nottrott S, *et al.* CPEB and two poly (A) polymerases control miR-122 stability and p53 mRNA translation. *Nature*, 2011, **473**(7345): 105–108
- [76] Tang Y, Zhao W, Chen Y, *et al.* Acetylation is indispensable for p53 activation. *Cell*, 2008, **133**(4): 612–626
- [77] Shi M, Liu D, Shen B, *et al.* Helpers of the cellular gatekeeper-miRNAs dance in P53 network. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1805**(2): 218–225
- [78] Zenz T, Mohr J, Eldering E, *et al.* miR-34a as part of the resistance network in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2009, **113**(16): 3801–3808
- [79] Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, *et al.* Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(39): 15472–15477
- [80] Li N, Fu H, Tie Y, *et al.* miR-34a inhibits migration and invasion by down-regulation of c-Met expression in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2009, **275**(1): 44–53
- [81] Timmers C, Sharma N, Opavsky R, *et al.* E2f1, E2f2, and E2f3 control E2F target expression and cellular proliferation *via* a p53-dependent negative feedback loop. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(1): 65–78
- [82] Bommer G T, Gerin I, Feng Y, *et al.* p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes. *Curr Biol*, 2007, **17**(15): 1298–1307
- [83] 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
- [84] Yamamura S, Saini S, Majid S, *et al.* MicroRNA-34a suppresses malignant transformation by targeting c-Myc transcriptional complexes in human renal cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 2012, **33**(2): 294–300
- [85] Yamamura S, Saini S, Majid S, *et al.* MicroRNA-34a modulates c-Myc transcriptional complexes to suppress malignancy in human prostate cancer cells. *PLoS One*, 2012, **7**(1): e29722
- [86] Qi R, An H, Yu Y, *et al.* Notch1 signaling inhibits growth of human hepatocellular carcinoma through induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Cancer Res*, 2003, **63**(23): 8323–8329
- [87] Yan D, Zhou X, Chen X, *et al.* MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-Met. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, **50**(4): 1559–1565
- [88] Aqeilan R I, Calin G A, Croce C M. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives. *Cell Death Differ*, 2010, **17**(2): 215–220
- [89] Bonci D, Coppola V, Musumeci M, *et al.* The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med*, 2008, **14**(11): 1271–1277
- [90] Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, *et al.* miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*, 2005, **204**(1): 280–285
- [91] Calin G A, Cimmino A, Fabbri M, *et al.* MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(13): 5166–5171
- [92] 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
- [93] 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
- [94] Sachdeva M, Mo Y Y. miR-145-mediated suppression of cell growth, invasion and metastasis. *Am J Transl Res*, 2010, **2**(2): 170–180
- [95] Gregersen L H, Jacobsen A B, Frankel L B, *et al.* MicroRNA-145 targets YES and STAT1 in colon cancer cells. *PLoS One*, 2010, **5**(1): e8836
- [96] Zhang J, Guo H, Zhang H, *et al.* Putative tumor suppressor miR-145 inhibits colon cancer cell growth by targeting oncogene Friend leukemia virus integration 1 gene. *Cancer*, 2010, **117**(1): 86–95
- [97] Sachdeva M, Mo Y Y. MicroRNA-145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1. *Cancer Res*, 2010, **70**(1): 378–387
- [98] Cordes K R, Sheehy N T, White M P, *et al.* miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*, 2009, **460**(7256): 705–710
- [99] Voorhoeve P M, le Sage C, Schrier M, *et al.* A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Cell*, 2006, **124**(6): 1169–1181
- [100] Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, *et al.* The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. *Nat Cell Biol*, 2008, **10**(2): 202–210

- [101]Aylon Y, Michael D, Shmueli A, *et al.* A positive feedback loop between the p53 and Lats2 tumor suppressors prevents tetraploidization. *Genes Dev*, 2006, **20**(19): 2687-2700
- [102]Li Y, Pei J, Xia H, *et al.* Lats2, a putative tumor suppressor, inhibits G1/S transition. *Oncogene*, 2003, **22**(28): 4398-4405
- [103]Esquela-Kerscher A, Slack F J. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(4): 259-269
- [104]Gironella M, Seux M, Xie M J, *et al.* Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(41): 16170-16175
- [105]Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik K S. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells. *Cancer Res*, 2008, **68**(19): 8164-8172
- [106]Frankel L B, Christoffersen N R, Jacobsen A, *et al.* Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells. *J Biol Chem*, 2008, **283**(2): 1026-1033
- [107]Choy E Y, Siu K L, Kok K H, *et al.* An Epstein-Barr virus-encoded microRNA targets PUMA to promote host cell survival. *J Exp Med*, 2008, **205**(11): 2551-2560
- [108]Rucker F G, Schlenk R F, Bullinger L, *et al.* TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*, 2012, **119**(9): 2114-2121
- [109]薛志刚, 李 剑, 尹 彪, 等. 人源基因载体 pHm 介导 p53 基因在 Bel-7402 中的抗癌研究. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(5): 465-470
Xue Z G, Jian L, Biao Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(5): 465-470
- [110]孙 懿, 易 红, 杨轶轩, 等. 应用蛋白质组学和 RNAi 技术筛选鼻咽癌细胞中 p53 功能相关蛋白质. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(7): 760-769
Sun Y, Yi H, Yang Y X, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(7): 760-769
- [111]Xu C, Yin J, Zhao B. Structural characteristics of the hydrophobic patch of azurin and its interaction with p53: a site-directed spin labeling study. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(10): 1181-1188
- [112]Lu W J, Chappo J, Roig I, *et al.* Meiotic recombination provokes functional activation of the p53 regulatory network. *Science*, 2010, **328**(5983): 1278-1281
- [113]Liu J, Xia H, Kim M, *et al.* Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13. *Cell*, 2011, **147**(1): 223-234
- [114]Elyada E, Pribluda A, Goldstein R E, *et al.* CK1alpha ablation highlights a critical role for p53 in invasiveness control. *Nature*, 2011, **470**(7334): 409-413
- [115]Gong Z J, Zhang S S, Zhang W L, *et al.* Long non-coding RNAs in cancer. *Sci China Life Sci*, 2012, **55**(12): 1022-1025

Advances in microRNAs and *TP53* Gene Regulatory Network*

GONG Zhao-Jian^{1,2)}, HUANG Hong-Bin^{1,3)}, XU Ke¹⁾, LIANG Fang¹⁾, LI Xiao-Ling¹⁾,
XIONG Wei¹⁾, ZENG Zhao-Yang^{1)**}, LI Gui-Yuan^{1)**}

¹⁾ Key Laboratory of Carcinogenesis of Ministry of Health, Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of Ministry of Education, Disease Genome Research Center, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China;

²⁾ Department of Stomatology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China;

³⁾ Key Laboratory of Information System Engineering, National University of Defense Technology, Changsha 410073, China)

Abstract The tumor suppressor *TP53* gene, which encodes p53 protein, is a hotspot of all time in molecular oncology. p53 suppresses tumor initiation and progression through its regulation of many downstream genes. Recent studies have revealed that microRNAs (miRNAs) interact with the p53 pathway and form a complex regulatory network. On one hand, p53 promotes cell cycle arrest and induces cell apoptosis and senescence to suppress tumorigenesis by regulating the transcription and post-transcriptional maturation of multiple miRNAs. On the other hand, many miRNAs fine-tune the p53 pathway through regulation of *TP53* and its upstream regulators or downstream effectors. The miR-34s family, directly transactivated by p53 represents a large number of p53-regulated miRNAs. They exert their tumor suppressing function *via* targeted inhibition of multiple key molecules in the p53 pathway. Furthermore, miR-34s enhance p53 activity through a feedback loop by inhibiting silent information regulator 1 (SIRT 1). Investigation on the interaction between miRNAs and p53 is essential to fully understand the underline mechanisms of p53 tumor suppressing action.

Key words *TP53* gene, miRNAs, signaling pathway, tumor, transcription

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00015

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30871282, 30871365, 30971147, 81172189, 81171930, 81272298), The Hunan Province Natural Science Foundation of China (10JJ7003), The Fok Ying Tong Education Foundation (121036), The Fundamental Research Funds for The Central Universities (2011JQ020), The Mittal Innovative Entrepreneurial Project of Central South University (11MX27), The Open-End Fund for The Valuable and Precision Instruments of Central South University and The Postdoctoral Science Foundation of Central South University.

**Corresponding author. Tel: 86-731-84805383

ZENG Zhao-Yang. E-mail: zengzhaoyang@xysm.net

LI Gui-Yuan. E-mail: ligy@xysm.net

Received: January 8, 2012 Accepted: April 6, 2012