

MicroRNA 调控骨髓间充质干细胞成脂分化途径的研究进展

郭丹青^{1,2} 张顺聪^{1*} 于森³ 魏秋实² 梁德¹

1. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510407
2. 广州中医药大学, 广州 510405
3. 佛山市中医院, 佛山 528000

中图分类号: R3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 01-0107-05

摘要: 骨质疏松症患者骨髓间充质干细胞(BMSCs)成骨分化能力减弱,成脂肪分化能力增强,脂肪组织增多,进而导致骨量减少,可能是导致骨质疏松的原因之一。microRNA 是一类起源于内源性转录物的单链非编码 RNA,在 BMSCs 向脂肪细胞分化及细胞发育成熟的过程中起重要的调控作用。本文通过检索有关 BMSCs、microRNA、成脂肪细胞分化的相关文献并进行综述,阐明了 microRNA 通过调节 Wnt、BMP 和 TGF- β 信号通路上因子的表达来决定 BMSCs 向脂肪细胞分化,再通过调节 PPAR、C/EBP 的表达来促使脂肪细胞成熟。因此,深入研究 microRNA 介导的 BMSCs 成脂肪细胞分化途径,将为我们深入了解骨质疏松的发病机制具有重要意义。

关键词: microRNA; 骨髓间充质干细胞; 脂肪细胞; 成脂分化

Research progress of microRNA-mediated adipogenic differentiation pathway of BMSCs

GUO Danqing^{1,2}, Zhang Shuncong¹, Yu Miao³, Wei Qiushi², Liang De¹

1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Traditional Chinese Medicine University, Guangzhou 510407, China
2. Guangzhou Traditional Chinese Medicine University, Guangzhou, Guangdong 510405
3. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000

Corresponding author: Zhang Shuncong, E-mail: drzsc@sina.com

Abstract: In the osteoporotic patients, the ability of osteoblastic differentiation decreases in bone mesenchymal stem cells (BMSCs) but the ability of adipogenic differentiation increases, leading to the bone mass loss. This can be one of the reasons of osteoporosis occurrence. MicroRNA is a class of non-coding small RNA originating from the endogenous transcription factors and plays an important role in the regulation of adipogenetic differentiation of BMSCs and adipocyte maturation. The article reviews the literatures concerning BMSCs, microRNA, and adipogenesis. It is found that microRNA regulates the adipogenic differentiation of BMSCs by controlling the expression of related factors in Wnt, BMP, and TGF- β signal pathways and promotes the maturation of adipocytes by regulating the expression of PPAR and C/EBP. Therefore, it is important to make comprehensive research on the mechanism of microRNA regulation of adipogenesis by BMSCs.

Key words: MicroRNA; Bone mesenchymal stem cells; Adipocytes; Adipogenic differentiation

随着人口老龄化的进展,骨质疏松症(Osteoporosis, OP)日渐受到社会关注。本病是一种以骨量降低,骨强度下降,骨折风险增加为主要临床表现的全身代谢性疾病,其发生机制目前尚不清

楚^[1]。在骨髓组织中除含有造血干细胞外,尚含有骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)^[2],MSCs 最显著的生物学特征是不仅有自我更新的能力,而且具有多向分化的潜能,可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等^[2]。研究发现^[3]骨质疏松患者骨结构中脂肪组织增多,骨组织减少;MSCs 成骨分化和成脂肪分化失衡,进而导致骨量减少,可能是导致骨质疏松的原因之一。微小 RNA

基金项目: 省科技厅资助项目(2012B031800208);广东省自然科学基金项目(S2013010015870)

* 通讯作者: 张顺聪, Email: drzsc@sina.com

(microRNA, miR) 是一类其起源于内源性转录物的单链非编码 RNA, 由 18 ~ 22 个核苷酸组成, 近年来研究已证实其与无脊椎动物的细胞增殖、凋亡^[4, 5]、脂肪代谢^[4]、神经元构成^[6] 以及肿瘤生成^[7] 等过程密切相关, 提示 MicroRNA 也可能影响 MSCs 成脂分化的过程。因此探究 MicroRNA 调控 MSCs 成脂分化的机制可作为治疗骨质疏松症的靶点之一。现对 MicroRNA 调控 MSCs 成脂分化途径的研究及其进展予以综述。

1 BMSCs 的成脂分化

脂肪细胞发育成熟有两个关键步骤: 确定和最终分化^[8]。在确定阶段, MSCs 被诱导分化为脂肪前体细胞, 这种细胞形态上和全能 MSCs 相似, 但却失去了分化为非脂肪细胞的能力^[8]。Wnt、BMP 和 TGF- β 等几条进化保守的信号通路参与 MSCs 分化的调控确定步骤。Wnt 和 TGF- β 信号通路抑制 MSCs 的成脂分化, 在大鼠 MSCs 系中 Wnt10b 的基因异位表达促进成骨分化而抑制成脂肪分化^[9]。TGF- β 信号可以激活相关因子抑制 Smad 蛋白, 从而调控转录因子转移至细胞核内激活成骨和成软骨基因表达。而在起源于 MSCs 的人类脂肪组织中, RNA 干涉介导的 Smad3 抑制可促进成脂分化^[10]。另外, 确定 MSCs 的分化方向还需要不同细胞系的分化相关因子互相作用而产生作用。比如, 脂肪特异激活受体蛋白与 RUNX2 蛋白(转录激活成骨的转录因子)相结合, 从而抑制成骨分化^[11]。

在确定向脂肪细胞系分化后, 前脂肪细胞将进行最终分化, 获得成熟的脂肪细胞表形。PPAR γ 是脂肪细胞生成的主要调控转录因子, 该因子能激活控制进入最终分化和获得成熟的脂肪细胞功能的基因。持续的 PPAR γ 增殖是维持分化状态的必要条件, 在 PPAR γ 显性失活的 3T3-L1 脂肪细胞中腺病毒的转染产生“反分化”, 或丢失明显的脂肪细胞形态及功能^[12]。PPAR γ 的亚型, PPAR α 也在脂肪细胞的生成中起到部分作用^[13]。

促 CCAAT 结合蛋白 (C/EBP) 家族成员在脂肪细胞生产中也产生重要作用。PPAR γ 能够激活 C/EBP α 因子^[14], 并且 Lefterova 等人^[15] 通过全基因组分析, 揭示了在成熟脂肪细胞内 C/EBP α 的 DNA 的结合点与 PPAR γ 基序的结合点重叠率很高, 说明 C/EBP α 的转录活动与脂肪细胞生产也有关系。而且, C/EBP β 和 C/EBP δ 在早期脂肪细胞生成的 PPAR γ 的转录活动中也起了一定作用^[15], C/EBP β

可激活 C/EBP α 调控脂肪生成的靶基因^[16]。相反, 敲除 PPAR γ 基因或同时敲除 C/EBP α 和 C/EBP β 基因可明显减少几种脂肪细胞基因的表达, 如果同时敲掉这三种基因, 则表达大量减少^[15]。数据表明这三种转录因子协同调控脂肪细胞的生成。胞外信号调节激酶 (ERK) 可激活 C/EBPs, 进而导致 C/EBP β 的磷酸化和失活^[17]。近来, 经证实 MicroRNA 是调控脂肪细胞发展的另一类因子。

2 MicroRNA 参与调控 BMSCs 分化方向

MicroRNA 在决定 MSCs 分化方向方面具有重要作用。例如, miR-204 结合于 Runx2 上的靶基因, 下调 Runx2 的表达从而促进脂肪细胞生成^[18]。Huang 等人^[18] 通过敲除 C3H10T1/2 细胞和小鼠 MSCs 的 miR-204 基因, 增加了成骨标志物的表达。相反, 通过逆转录病毒感染或 MicroRNA 寡核苷酸的转染造成人类同源物 miR-204 和 miR-211 的过表达, 可以增加成熟脂肪细胞标志物的表达和脂肪微滴的堆积, 表明可促进脂肪细胞的生成。

多项研究发现 MicroRNA 与 Wnt 信号通路密切联系: Kennell 等^[19] 在果蝇体内的基因筛选发现 miR-8 是 Wnt 信号通路的负调控因子, 直接靶向结合于 mRNA 编码的两个通路元素——wntless 和 CG32767 基因; 同时, 哺乳动物 miR-8 的亚型, miR-141、miR-200a/b/c 以及 miR-429 经证实存在于 ST2 细胞内, 保守调控 Wnt 信号通路。这些同系物从两个基因簇转录而来, 一个含有 miR-200a/b/c 和 miR-141, 另一个含有 miR-200a/b 和 miR-429, 此二者在 ST2 细胞里任一的异位表达都能促使脂肪小滴的形成和 FABP4 (脂肪细胞成熟的关键标志物) 的明显增加。Qin^[20] 等人通过高通量基因芯片技术, 在 3T3-L1 细胞内新发现 18 个可能抑制 Wnt 信号通路表达及 29 个可能激活 Wnt 通路的 microRNA。糖原合成酶激酶 (GSK-3 β) 通过使 β 连环蛋白 (Wnt 靶基因的转录激活因子) 磷酸化, 从而促进其凋亡。LiCl 抑制 GSK-3 β 活性后激活细胞内的 Wnt 信号因子。其研究的基本原理是在对照组和实验组中表达不同分化方向的 MicroRNA 都参与了 Wnt 信号通路。生物信息分析决定了这些 MicroRNA 的可能靶点。miR-210 (荧光素酶报告分析显示靶向结合 TCF712) 是其进一步的实验对象, TCF712 蛋白是与 β 连环蛋白协同激活 Wnt 靶基因的转录因子。根据实验结果, miR-210 的超表达也在激素介导的 3T3-L1 前脂肪细胞中突显了脂肪细胞生成的表型。

相似地,miR-21 与 hASCs 细胞中 TGF- β 信号通路的介导有关^[12]。在构建荧光素酶报告中发现 miR-21 可下调 TGFBR2 水平,因此 miR-21 很可能是 TGF- β 信号通路的负调节因子。因此相反地,当通过慢病毒转导或反义寡核苷酸抑制 miR-21 的过表达,可降低磷酸化 Smad3 蛋白水平。而磷酸化 Smad3 蛋白和 Smad4 形成一个复合体,转运至细胞核内去激活基因转录^[21]。因此,miR-21 通过减少 Smad3 的磷酸化而影响 TGF- β 信号通路。在 hASCs 中 miR-21 可短暂上调激素介导的脂肪细胞表达^[12]。

最后, Lin 等人^[22]发现在 C3H10T1/2 或者 ATDC5 小鼠前软骨生成细胞系中 miR-199a 的异位表达通过靶向结合 Smad1 (BMP-2 的下游基因) 减少了软骨细胞生成标志物 (软骨低聚物基质蛋白、COMP、二型胶原、性别决定区域 Y 染色体相关的同位序列 9 (Sox9)) 的表达,抑制早期软骨细胞生成。当反义抑制 miR-199a 则增加这些标志物的表达。Liu^[23]等人发现 miR-140 是 BPM4 (经证实可诱导 C3H10T1/2 向脂肪细胞系发展) 信号通路的下游调控基因,在 C3H10T1/2 细胞中的过表达能促进其向脂肪细胞系的分化,而敲除 miR-140 基因则会抑制,且证实 Ostml 是 miR-140 的靶基因,能抑制 C3H10T1/2 向脂肪细胞系发展,在脂肪细胞生成确定过程中表达下调。这些实验证明 MicroRNA 通过调控特定细胞系的转录因子和进化保守的信号通路,进而间接调控了 MSCs 的分化方向。

3 MicroRNA 调控 BMSCs 向成熟脂肪细胞的分化

证据表明 MicroRNA 在脂肪细胞的最终分化以及成熟中具有重要作用。Mudhasani 等人^[24]在脂肪细胞的体外实验中,敲除了所有小鼠胚胎纤维原细胞 (MEFs) 以及与皮下脂肪仓库分离的原始前脂肪细胞内的 MicroRNA,运用 loxP 序列标注的条件 Dicer 基因,这类基因是从经 Cre 重组酶的腺病毒感染后的基因库中切除^[25],因为 Dicer 是 MicroRNA 成熟的重要生物酶,如果没有 Dicer,前 MicroRNA 将无法加工成功能性 MicroRNA。在前体脂肪细胞中 Dicer 的纯合子消融使脂肪生成大量减少并且下调了诸如 PPAR γ 、脂肪酸合成酶、GLUT4 和 FABP4 等脂肪细胞标记物的表达^[24];同时,作者还指出脂肪细胞生成的减少并不是因为非特异性抑制细胞增殖。在 Dicer 基因缺失的细胞中敲除细胞周期素蛋

白依赖性激酶抑制剂 4 (inK4a) 可防止未成熟细胞衰老,但是并不能使之表达出脂肪细胞表型,因此脂肪前体细胞中相关 MicroRNA 的基因沉默可阻碍脂肪细胞的分化。在他们最近的一项最新研究对 Ap2-Cre 转基因老鼠 (在脂肪细胞蛋白 2 的控制下 Cre 重组酶可表达,也称为脂肪酸结合蛋白 4) 进行 Dicer 的体外实验^[26]。这些老鼠表现出脂肪组织的大量消耗,此项研究提供了 MicroRNA 在调控脂肪细胞发展过程中重要作用的基因证据。然而,大多敲除了 Dicer 基因的幼鼠出生后 1-3 周就死亡了,限制了对成年老鼠脂肪组织中 MicroRNA 作用特点的进一步研究。

Ortega 等^[27]人对脂肪细胞生成过程中 miRNA 的表达的整体发展变化进行了研究,发现 799 个 MicroRNA 序列中,约 70 个 MicroRNA (8.8%) 的表达在非诱导与诱导细胞之间明显发生变化,提示 MicroRNA 在脂肪细胞发展中的重要作用。

几个独立的 MicroRNA 参与脂肪细胞生成。比如,经证实前脂肪细胞的增殖主要靠 Let-7 和 miR-17-92 调控^[28, 29]。Let-7 在 3T3-L1 细胞脂肪生成中表达上调,并且该 MicroRNA 的异位表达可抑制前脂肪细胞的增殖和 3T3-L1 的最终分化。Let-7 靶向结合于细胞周期素蛋白依赖性激酶 4 抑制剂 A (Hmga-2),其作用是调控其他细胞的生长和增殖,当 Let-7 异位表达时可使 HMGA-2 蛋白的表达水平减少 2 倍。敲除 Hmga-2 的老鼠肥胖明显更少^[30],然而 HMGA-2 的截短型的转基因超表达使具有更高脂肪含量和更高脂肪瘤发生率的前脂肪细胞大量增殖^[31]。因此,Let-7 负调控前体脂肪细胞的克隆繁殖。miR-17-92 族,可加速几种肿瘤细胞的增殖,在 3T3-L1 细胞中靶向结合于视网膜母细胞瘤 2 (Rb2)/p130 肿瘤抑制基因 mRNA 链,当其异位表达时可使脂肪生成增加^[29]。

Yang 等^[32]进行了另外一项相关研究,显示 miR-138 靶向结合于 EP300 分化相互抑制剂 (EID-1) (参与耦合与负责细胞分化的基因的转录激活一起的细胞循环再进入过程,并且是在 hASC 细胞中使激素介导的脂肪细胞下调的负调控剂。) EID-1 结合成视网膜细胞瘤蛋白,促进骨骼肌肉系统的细胞循环的再进入^[33],所以 miR-138 介导的 EID-1 的表达阻碍了前脂肪细胞的发展。并且,在 hASC 细胞中 miR-138 的超表达减少了脂肪小滴的积累,抑制了调控脂肪生成转录的关键因子 C/EBP α 和 PPAR γ 2 的表达,并且阻碍了其他几个包括 FABP4,

LPL 蛋白在内的脂肪生成标记物的介导作用。经 RNA 干扰敲除 EID-1 后上调了脂肪细胞的表型的表达^[32]。因此,miR-138 至少有部分是通过靶向结合 EID-1 负调控脂肪细胞的生成。

miR-27a 和 miR-27b 是脂肪细胞生成的负调控因子,两者经证实都直接靶向结合于 PPAR γ 的 mRNA^[34-36]。在体外实验中两者都可下调经激素介导的脂肪细胞生成。在 3T3-L1 或 OP9 细胞中转染其中一种 MicroRNA,并且用脂肪生成兴奋剂刺激使这种小鼠,使之处于生成脂肪细胞的状态,转染后表现出脂肪生成标记物的表达抑制从而阻碍了脂肪细胞的形成^[34];miR-27b 在 hASC 中的超表达有类似的效果^[36]。miR-27a 在小鼠脂肪组织的基质血管部分的表达比在成熟脂肪细胞的表达更多^[35]。

miR-378/378*,从同一位点转录出的两种 MicroRNA,可促进脂肪生成^[37]。miR-378/378* 位点位于 PPAR γ -共激活剂-1(PGC-1) β 的内含子内,在脂肪生成过程中均被高度诱发。miR-378/378* 在 ST2 细胞中的超表达增大了脂肪滴并且增加了醋酸盐 14C 在甘油三酯中的利用。定量 RT-PCR 分析显示 miR-378/378* 的超表达并不明显影响 PPAR γ 和 C/EBPs 的水平;然而上调 PPAR γ 2 和脂肪生成基因的表达。这种超表达增加了 C/EBP α 和 β 在脂肪生成靶激活子的转录活动。

MicroRNA 已证实可双向调节 C/EBP 的活性。C/EBP α 是 miR-31 的直接靶点,通过基因芯片分析和定量 RT-PCR 技术评估 hASC 细胞,发现在成脂分化中 miR-31 水平下降^[38]。有关巨噬细胞研究指出 C/EBP β 是 miR-155 的直接靶点^[39]。ERK5 是 miR-143 的靶点,因此在 3T3-L1 细胞中可能是通过阻止 C/EBP β 磷酸化和失活从而加速成脂分化^[40,41]。并且,miR-143 在成熟小鼠脂肪组织中比在 3T3-L1 脂肪细胞中多几倍^[41]。miR-448 通过以 Kruppe-like 因子 5(Klf5),一类经 C/EBP β 和 δ 介导的转录因子为靶点,负调控脂肪形成^[42],并且通过加速 PPAR γ 的诱发而促进成脂分化^[43]。

MicroRNA 同时调控成熟脂肪细胞的代谢过程。Kajimoto 等人^[44]在体外实验中发现 3T3-L1 前脂肪细胞分化而来的 3T3-L1 脂肪细胞后的 9d 时间里,分别表达了 21 种 MicroRNA。上调的 MicroRNA 包括 miR-10b, -15, 26a, -34c, -98, -99a, -101b, -152, -183, -185, 以及 -224;miR-103, -181a, 以及 -1821 水平下调。然而,在最终分化后的 1、2、5d 没有任何上述 MicroRNA 表达。另外,在

诱导后的第 3 天和第 5 天进行抗转录抑制上调的 MicroRNA 并不明显的影响与成脂分化相联系的脂肪细胞标记物或脂肪滴的形成。作者因此提出这些 MicroRNA 可能并不直接作用于分化过程中,而是与成熟的脂肪细胞功能相关。

MicroRNA 是近年来发现的相对较新的一种调控细胞生长发育的重要因子。通过基因分析和其他高通量试验揭示了在组织发育和功能异常的过程中有成百上千的 MicroRNA 不同程度的表达。MicroRNA 是脂肪细胞生成中的关键调控因子,并且决定了 MSCs 的分化命运,以及前脂肪细胞的最终发育成熟。较多研究已经证实在脂肪系细胞发育过程中,有几个重要的 MicroRNA 参与,影响不同的与脂肪细胞生成相关的基因的表达,包括主要的调控因子:PPAR γ 和 C/EBP α ;并且具有双向调控脂肪细胞生成的作用。

【参 考 文 献】

- [1] Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future[J]. Lancet, 2011, 377(9773): 1276-87.
- [2] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow[J]. Nature, 2002, 418(6893): 41-9.
- [3] Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis [J]. Biogerontology. 2001. 2(3): 165-71.
- [4] Xu P, Vernooij SY, Guo M, Hay BA. The Drosophila microRNA Mir-14 suppresses cell death and is required for normal fat metabolism[J]. Curr Biol. 2003. 13(9): 790-5.
- [5] Brennecke J, Hipfner DR, Stark A, et al. bantam encodes a developmentally regulated microRNA that controls cell proliferation and regulates the proapoptotic gene hid in Drosophila [J]. Cell. 2003. 113(1): 25-36.
- [6] Johnston RJ, Hobert O. A microRNA controlling left/right neuronal asymmetry in Caenorhabditis elegans [J]. Nature, 2003, 426(6968): 845-9.
- [7] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(4): 259-69.
- [8] Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(12): 885-96.
- [9] Bennett CN, Longo KA, Wright WS, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(9): 3324-9.
- [10] Kim YJ, Hwang SJ, Bae YC, et al. MiR-21 regulates adipogenic differentiation through the modulation of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue[J]. Stem Cells, 2009, 27(12): 3093-102.
- [11] Jeon MJ, Kim JA, Kwon SH, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits the Runx2-mediated transcription of osteocalcin in osteoblasts [J]. J Biol Chem. 2003. 278(26): 23270-7.
- [12] Tamori Y, Masugi J, Nishino N, et al. Role of peroxisome

- proliferator-activated receptor-gamma in maintenance of the characteristics of mature 3T3-L1 adipocytes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(7): 2045-55.
- [13] Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms [J]. *Genes Dev*, 1996, 10(8): 974-84.
- [14] Zuo Y, Qiang L, Farmer SR. Activation of CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) alpha expression by C/EBP beta during adipogenesis requires a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-associated repression of HDAC1 at the C/ebp alpha gene promoter [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(12): 7960-7.
- [15] Lefterova MI, Zhang Y, Steger DJ, et al. PPARgamma and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(21): 2941-52.
- [16] Wu Z, Bucher NL, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBPbeta, C/EBPdelta, and glucocorticoids [J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(8): 4128-36.
- [17] Gade P, Roy SK, Li H, et al. Critical role for transcription factor C/EBP-beta in regulating the expression of death-associated protein kinase 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(8): 2528-48.
- [18] Huang J, Zhao L, Xing L, et al. MicroRNA-204 regulates Runx2 protein expression and mesenchymal progenitor cell differentiation [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(2): 357-64.
- [19] Kennell JA, Gerin I, MacDougald OA, et al. The microRNA miR-8 is a conserved negative regulator of Wnt signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(40): 15417-22.
- [20] Qin L, Chen Y, Niu Y, et al. A deep investigation into the adipogenesis mechanism: profile of microRNAs regulating adipogenesis by modulating the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *BMC Genomics*, 2010, 11: 320.
- [21] Liu X, Sun Y, Constantinescu SN, et al. Transforming growth factor beta-induced phosphorylation of Smad3 is required for growth inhibition and transcriptional induction in epithelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(20): 10669-74.
- [22] Lin EA, Kong L, Bai XH, et al. miR-199a, a bone morphogenic protein 2-responsive MicroRNA, regulates chondrogenesis via direct targeting to Smad1 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(17): 11326-35.
- [23] Liu Y, Zhang ZC, Qian SW, et al. MicroRNA-140 promotes adipocyte lineage commitment of C3H10T1/2 pluripotent stem cells via targeting osteopetrosis-associated transmembrane protein 1 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(12): 8222-30.
- [24] Mudhasani R, Imbalzano AN, Jones SN. An essential role for Dicer in adipocyte differentiation [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(4): 812-6.
- [25] 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): 1055-63.
- [26] Mudhasani R, Puri V, Hoover K, et al. Dicer is required for the formation of white but not brown adipose tissue [J]. *J Cell Physiol*. 2011. 226(5): 1399-406.
- [27] Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Pardo G, et al. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation [J]. *PLOS ONE*, 2010, 5(2): e9022.
- [28] Sun T, Fu M, Bookout AL, et al. Mangelsdorf DJ. MicroRNA let-7 regulates 3T3-L1 adipogenesis [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(6): 925-31.
- [29] Wang Q, Li YC, Wang J, et al. miR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(8): 2889-94.
- [30] Zhou X, Benson KF, Ashar HR, et al. Mutation responsible for the mouse pygmy phenotype in the developmentally regulated factor HMGI-C [J]. *Nature*. 1995. 376(6543): 771-4.
- [31] Zhou X, Benson KF, Ashar HR, et al. Mutation responsible for the mouse pygmy phenotype in the developmentally regulated factor HMGI-C [J]. *Nature*, 1995, 376(6543): 771-4.
- [32] Yang Z, Bian C, Zhou H, et al. MicroRNA hsa-miR-138 inhibits adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells through adenovirus EID-1 [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(2): 259-67.
- [33] MacLellan WR, Xiao G, Abdellatif M, et al. A novel Rb- and p300-binding protein inhibits transactivation by MyoD [J]. *Mol Cell Biol*. 2000. 20(23): 8903-15.
- [34] Lin Q, Gao Z, Alarcon RM, et al. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis [J]. *FEBS J*, 2009, 276(8): 2348-58.
- [35] Kim SY, Kim AY, Lee HW, et al. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPARgamma expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 323-8.
- [36] Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, et al. microRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPARgamma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(2): 247-51.
- [37] Gerin I, Bommer GT, McCoin CS, et al. Roles for miRNA-378/378* in adipocyte gene expression and lipogenesis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(2): E198-206.
- [38] Tang YF, Zhang Y, Li XY, et al. Expression of miR-31, miR-125b-5p, and miR-326 in the adipogenic differentiation process of adipose-derived stem cells [J]. *OMICS*, 2009, 13(4): 331-6.
- [39] Worm J, Stenvang J, Petri A, et al. Silencing of microRNA-155 in mice during acute inflammatory response leads to derepression of c/ebp Beta and down-regulation of G-CSF [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(17): 5784-92.
- [40] Worm J, Stenvang J, Petri A, et al. Silencing of microRNA-155 in mice during acute inflammatory response leads to derepression of c/ebp Beta and down-regulation of G-CSF [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(17): 5784-92.
- [41] Xie H, Lim B, Lodish HF. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity [J]. *Diabetes*, 2009, 58(5): 1050-7.
- [42] Kinoshita M, Ono K, Horie T, et al. Regulation of adipocyte differentiation by activation of serotonin (5-HT) receptors 5-HT2AR and 5-HT2CR and involvement of microRNA-448-mediated repression of KLF5 [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(10): 1978-87.
- [43] Oishi Y, Manabe I, Tobe K, et al. Kruppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(1): 27-39.
- [44] Kajimoto K, Naraba H, Iwai N. MicroRNA and 3T3-L1 pre-adipocyte differentiation [J]. *RNA*, 2006, 12(9): 1626-32.

MicroRNA调控骨髓间充质干细胞成脂分化途径的研究进展

作者：[郭丹青](#)，[张顺聪](#)，[于淼](#)，[魏秋实](#)，[梁德](#)，[GUO Danqing](#)，[Zhang Shuncong](#)，[Yu Miao](#)，[Wei Qiushi](#)，[Liang De](#)

作者单位：[郭丹青, GUO Danqing\(广州中医药大学第一附属医院, 广州 510407; 广州中医药大学, 广州 510405\)](#)，[张顺聪, 梁德, Zhang Shuncong, Liang De\(广州中医药大学第一附属医院, 广州 510407\)](#)，[于淼, Yu Miao\(佛山市中医院, 佛山, 528000\)](#)，[魏秋实, Wei Qiushi\(广州中医药大学, 广州, 510405\)](#)

刊名：[中国骨质疏松杂志](#)

英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年，卷(期)：2015(1)

引用本文格式：[郭丹青. 张顺聪. 于淼. 魏秋实. 梁德. GUO Danqing. Zhang Shuncong. Yu Miao. Wei Qiushi. Liang De](#)
[MicroRNA调控骨髓间充质干细胞成脂分化途径的研究进展](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2015(1)