

MicroRNA 调控成骨细胞增殖、凋亡的研究进展

李济伶 冯正平* 审校

重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 04-0499-05

摘要: 微小 RNA (microRNA) 是一类非编码小分子 RNA, 在基因表达调控中起重要作用, 它通过与靶 mRNA 的特异性结合, 导致靶 mRNA 降解或者抑制其翻译, 对基因进行转录后调控, 从而控制细胞的增殖、分化、凋亡等, 参与疾病的发生发展。成骨细胞是骨形成过程中的重要细胞, 其数量或功能的改变明显影响骨代谢。近年来, microRNA 与骨代谢的关系备受关注, 诸多研究表明 microRNA 在成骨细胞的分化中发挥重要调控作用, 但其调节成骨细胞增殖和凋亡的研究相对较少。本文就 microRNA 调控成骨细胞增殖、凋亡的研究进展进行综述。

关键词: microRNA; 成骨细胞; 增殖; 凋亡

Research progress of microRNA in regulating osteoblast proliferation and apoptosis

LI Jiling, FENG Zhengping

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: FENG Zhengping, Email: fengzhengping@sina.com

Abstract: microRNA (miRNA) is a class of non-coding small RNA that plays an important role in regulating the gene expression. miRNA participates in the gene regulation at the post-transcriptional level by binding to target the mRNA, resulting in degradation of the target mRNA or in inhibition of its translation, thereby controlling the cell proliferation, differentiation, and apoptosis, and consequently involves in the development and progression of diseases. The osteoblast is a key member in bone formation. Bone metabolism is closely related to the change of osteoblast number or function. Recently, the relationship between miRNA and bone metabolism has been concerned mostly. Many studies have shown that miRNA plays an important regulatory role in the differentiation of osteoblast. However, the research of miRNA in regulating the proliferation and apoptosis of osteoblast is relatively little. This paper reviews the research progress of miRNA in regulation of osteoblast proliferation and apoptosis.

Key words: microRNA; Osteoblast; Proliferation; Apoptosis

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类进化上高度保守, 长约 22 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 通过与靶 mRNA 的特异性结合导致其降解或抑制其翻译, 对基因进行转录后的调控^[1-3]。研究表明, miRNA 几乎存在于所有真核生物和一些病毒中, 参与调控人类约 1/3 的蛋白编码基因, 在细胞的增殖、分化、凋亡、免疫及个体的生长发育中发挥了重要作用^[4-7]。

成骨细胞是骨形成的主要功能细胞, 其主要合成、分泌骨基质, 参与骨矿化, 在骨重建过程中起关键作用。成骨细胞在骨形成过程中要经历增殖、细

胞外基质成熟、基质矿化和细胞凋亡 4 个阶段。成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡维持着骨骼的不断更新, 当成骨细胞的功能下降或数量不足时, 骨吸收大于骨形成, 导致骨量降低, 骨折风险增加, 从而引起骨质疏松。近年来, miRNA 与骨代谢的关系备受关注, 国内外已有多篇与成骨细胞分化相关的 miRNA 的报道, 但与成骨细胞增殖和凋亡相关的 miRNA 的报道则较少, 本文就 miRNA 调控成骨细胞的增殖、凋亡的研究进展进行综述。

1 miRNA 概述

miRNA 的基因多数位于非编码区, 少数位于编码区^[8]; 多数独立存在, 也有一些成簇状排列, 并共同转录和表达^[9]。miRNA 基因首先于细胞核内转

基金项目: 国家临床重点专科建设项目资助; 重庆市卫生局科
研基金 (2012-2-041)

* 通讯作者: 冯正平, Email: fengzhengping@sina.com

录成 pri-miRNA (primary miRNA)^[10],然后在双链 RNA 结合蛋白 DGCR8 的配合下由核酸酶 Drosha 剪切形成长约 70 个核苷酸的前体 miRNA (pre-miRNA)^[11]。接着,pre-miRNA 被 Ran-GTP 依赖的核质/细胞质转运蛋白 Exportin-5 转运至胞浆^[12],并被另一核酸酶 Dicer 剪切产生 miRNA; miRNA* 双链^[13]。miRNA* 链被降解,成熟 miRNA 链则与 RNA 诱导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 结合于靶 mRNA 的 3' 非编码区 (3' UTR)^[14],导致靶 mRNA 的降解或者抑制其翻译,从而发挥对靶基因的转录后调控作用。

miRNA 的表达具有组织特异性和时序特异性,且单个 miRNA 可作用于一个或多个靶 mRNA^[15],这取决于 miRNA 与其靶 mRNA 的碱基互补配对方式。若 miRNA 与靶 mRNA 完全互补,则降解靶 mRNA;多数 miRNA 则与靶 mRNA 不完全互补,通过抑制靶 mRNA 的翻译来发挥作用^[16-18]。除了与靶 mRNA 的 3' UTR 结合外,近年发现部分 miRNA 也能与靶 mRNA 的 5' UTR 或编码序列区 (CDS 区) 结合,发挥与上述相同的作用^[19-21]。有趣的是,miRNA 不但能诱导靶 mRNA 的降解或抑制其翻译,研究发现有些 miRNA 也能以细胞周期依赖性的方式上调其靶 mRNA 的翻译^[22]。

2 与成骨细胞增殖、凋亡相关的 miRNA

2.1 促进细胞增殖、抑制细胞凋亡的 miRNA

2.1.1 miR-23a: TNF- α 可抑制成骨细胞的分化和功能、诱导成骨细胞凋亡,Dong 等^[23]以 TNF- α 刺激培养 MC3T3-E1 前成骨细胞,诱导细胞凋亡,发现有 7 个表达下调的 miRNA,其中 miRNA-23a 下降最明显。为进一步研究 miR-23a 的功能,作者采用表达 miR-23a 或 AMO-23a (miR-23a 抑制剂) 的载体转染 MC3T3-E1 前成骨细胞,检测细胞的凋亡,结果显示转染 miR-23a 可显著抑制 TNF- α 诱导的成骨细胞凋亡,而转染 AMO-23a 则明显增强这种作用。应用软件预测到 Fas 是 miR-23a 的候选靶基因,在 TNF- α 诱导 MC3T3-E1 前成骨细胞凋亡时,Fas 的蛋白水平增加,进一步阐明了 miR-23a 调控 TNF- α 诱导的成骨细胞凋亡的分子机制。同时,通过计算分析知道,Fas 基因的 3' UTR 含有一个与 miR-23a 互补的核苷酸序列,双荧光素酶报告基因系统亦证实了 Fas 是 miR-23a 的靶基因。故 miR-23a 通过抑制 Fas 的表达,在 TNF- α 诱导成骨细胞的凋亡中发挥重要调控作用。

2.1.2 miR-17-92 基因簇: miR-17-92 基因簇是一个高度保守的基因簇,编码 miR-17-3p、miR-17-5p、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b-1 和 miR-92-1 等 7 个 miRNAs,参与调控哺乳动物组织器官的发育和肿瘤的发生等^[24-26]。Zhou 等^[27]观察到骨组织和成骨细胞中高表达 miRNA-17、miRNA-92a 和 miR-20a,随后作者通过构建 miR-17-92 基因敲除的小鼠模型,分离培养敲除小鼠与正常小鼠的骨髓基质细胞,检测成骨细胞的增殖能力。结果显示 miR-17-92 敲除鼠成骨细胞的增殖速率明显低于正常组,ALP 活性和矿化能力亦显著降低。提示 miR-17-92 通过影响成骨细胞的功能来调控骨代谢。

同时,在地塞米松、依托泊甙、TNF- α 诱导成骨细胞凋亡的模型中,Guo 等^[28]观察到 miR-17、miR-20a、miR-92a 的表达明显下降,然而在施以雌激素处理后,以上 miRNA 的表达较前显著增加。通过过表达或沉默成骨细胞中 miR-17-92a,再以地塞米松联合雌激素培养成骨细胞,作者发现沉默 miR-17-92a 可增强地塞米松诱导成骨细胞凋亡的作用,过表达则增强雌激素抗成骨细胞凋亡的作用。然后,应用软件预测到 Bim 是 miR-17-92a 的候选靶基因,且发现 miR-17-92a 可明显降低成骨细胞 Bim 的蛋白水平,荧光素酶报告基因系统也证实了 Bim 是 miR-17-92a 的靶基因。表明 miR-17-92a 通过抑制 Bim 的表达,来增强雌激素对成骨细胞的抗凋亡作用。

2.1.3 miR-2861: Li 等^[29]发现 miR-2861 在骨组织中高表达,肝脏中低表达,而在其他组织中无表达,细胞实验也显示成骨细胞高表达 miR-2861,但破骨细胞却无表达。通过向小鼠尾静脉注射 antagomir-2861,以在体内特异性沉默 miR-2861 的表达,作者发现小鼠股骨骨密度、骨形成率、成骨细胞数量等均降低,证明 miR-2861 可正向调控骨形成。进一步利用荧光素酶报告基因系统证实了 HDAC5 (组蛋白去乙酰化酶 5) 是 miR-2861 的靶基因,也发现 miR-2861 过表达可降低 HDAC5 的蛋白水平。miR-2861 在人类中具有保守性,作者对两例青少年原发性骨质疏松患者进行检测,发现两例患者均存在 pre-miR-2861 的纯合子突变,从而阻断 miR-2861 的表达,进而导致原发性骨质疏松,但此种突变罕见。因此,miR-2861 通过抑制 HDAC5 的表达来正向调控成骨细胞的增殖、分化和功能,促进骨形成。

2.1.4 其他: 无机小牛骨可促进成骨细胞的增殖,Annalisa 等^[30]将 MG-63 成骨细胞与无机小牛骨共

培养,发现成骨细胞上有3个 miRNA 表达上调,即 miR-337、miR-200b、miR-377,提示这3种 miRNA 在无机小牛骨促进成骨细胞增殖中发挥重要作用,但具体机制不清。

2.2 抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡的 miRNA

2.2.1 miR-182: Kim 等^[31]在体外诱导 C3H10T1/2 间充质干细胞和 MC3T3-E1 前成骨细胞分化,发现 miRNA-182 随诱导分化时间的延长而表达增加。为进一步研究 miR-182 对成骨细胞增殖的影响,作者向 C3H10T1/2、MC3T3-E1 及原代成骨细胞转染 miR-182,检测细胞的增殖。结果发现,转染 miR-182 组细胞的增殖能力明显降低,且有活力的细胞亦显著低于对照组。然后,研究者共转染 miR-182 的反义核苷酸序列,以证明 miR-182 是细胞增殖受抑的直接原因,结果显示共转染反义核苷酸序列后,miR-182 抑制增殖的作用被逆转。为阐明 miR-182 抑制成骨细胞增殖的分子机制,作者通过软件预测到 FoxO1(叉头框蛋白 O1)作为 miR-182 的候选靶基因在调控成骨细胞增殖、分化中发挥至关重要的作用。进一步实验发现,过表达 miR-182 可下调成骨细胞 FoxO1 的表达,同时,荧光素酶报告基因系统中亦证实了 FoxO1 是 miR-182 的靶基因,说明 miR-182 通过抑制 FoxO1 的表达来负向调控成骨细胞的增殖、分化。

另一方面,作者发现转染 miR-182 组细胞的凋亡增加,为进一步研究 miR-182 诱导成骨细胞凋亡的可能机制,作者检测了 AKT(蛋白激酶 B)、ERK(细胞外调控激酶)及 caspase-3 活性,发现转染 miR-182 组的 AKT 活性明显降低、caspase-3 水平显著增加,而 ERK 的活性无明显变化,表明 miR-182 通过 AKT 通路诱导成骨细胞凋亡。

2.2.2 miR-132-3p: 胡等^[32]通过动物实验和细胞实验发现,模拟失重可致成骨细胞的 miR-132-3p 表达显著升高,成骨细胞功能改变。为进一步研究 miR-132-3p 对成骨细胞功能的影响,作者向大鼠原代成骨细胞转染 miR-132-3p 的 mimic 和 inhibitor,发现转染 mimic 组成骨细胞的数量显著降低,而转染 inhibitor 组则得到相反的结果。提示 miR-132-3p 可抑制成骨细胞的增殖,但其具体作用机制未阐明。

2.2.3 miR-34b、miR-34c: miR-34 家族包含 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c 3 个成员,在肿瘤抑制蛋白 p53 的调控通路中发挥着重要作用^[34-35],但其对成骨细胞的调控作用报道较少。Wei 等^[36]研究发现,miR-34b 和 miR-34c 在成骨细胞中高表达,进一步

通过建立过表达 miR-34c 的小鼠模型,观察到3月龄小鼠的脊椎呈现低骨量表型,伴随成骨细胞数量减少、骨形成率降低,而破骨细胞数量无明显变化。然后,作者再构建 miR-34b 和 miR-34c 基因敲除(miR-34bc^{-/-})的小鼠模型,观察到 miR-34bc^{-/-}小鼠的骨量、成骨细胞数量和骨形成率增加,提示 miR-34b 和 miR-34c 参与调控成骨细胞的增殖。为进一步研究 miR-34bc^{-/-}小鼠成骨细胞数量增加的分子机制,作者检测小鼠成骨细胞的增殖能力,发现 miR-34bc^{-/-}小鼠处于增殖期的成骨细胞数量显著增加,而在 miR-34c 过表达小鼠中则明显减少。随后,作者利用软件预测到 Cyclin D1(细胞周期蛋白 D1)可能是 miR-34s 的靶基因,同时,检测到 miR-34bc^{-/-}小鼠的 Cyclin D1 蛋白水平增加,而在成骨细胞中过表达 miR-34 家族任一成员,成骨细胞 Cyclin D1 的蛋白水平下降。最后,作者发现另外两个 miR-34s 的靶基因 CDK4(细胞周期蛋白依赖性激酶)和 CDK6,并检测到 miR-34bc^{-/-}鼠的 CDK4 和 CDK6 的蛋白水平显著增加,而在过表达 miR-34c 的成骨细胞中明显下降。故 miR-34b 和 miR-34c 通过抑制 Cyclin D1、CDK4 和 CDK6 的积聚,从而抑制成骨细胞的增殖。

2.2.4 miR-214: Wang 等^[37]检测了40例曾发生过骨折的老年人的骨骼标本的 miRNA 表达情况,发现 miR-214 随年龄增大而表达增加,从而降低骨形成。通过进一步建立 Bglap2-miR-214(TG214)的转基因小鼠模型,作者发现 TG214 小鼠的骨形成率明显低于对照组。然后,他们给4周龄 TG214 小鼠注射 antagomir-214(TG214 + AMO 小鼠),4周后检测发现成骨细胞 miR-214 的表达显著下降, TG214 + AMO 小鼠的骨密度、骨量、骨形成率和成骨细胞数升高。然后,作者通过给去卵巢小鼠注射 antagomir-214(OVX + AMO 小鼠)以研究抑制 miR-214 的表达能否阻止年龄相关的骨形成下降。结果显示 OVX + AMO 小鼠的骨组织和成骨细胞的 miR-214 表达均显著下降,骨形成率、成骨细胞数明显增加,提示抑制 miR-214 的表达可延缓因年龄增加导致的骨形成下降。作者利用软件预测到 ATF4(激活转录因子-4)是 miR-214 的候选靶基因,并通过荧光素酶报告基因系统得到证实。然后研究者向 MC3T3-E1 前成骨细胞转染 ATF4 3' UTR 以抑制 miR-214 与 ATF4 的结合,检测成骨细胞活性,结果发现转染后的成骨细胞的活性显著增加,ATF4 的蛋白水平亦明显增加。表明 miR-214 在体内可能通过抑制 ATF4 的表

达来抑制成骨细胞的增殖和活性。

2.2.5 miR-542-3p: miR-542-3p 可通过 C-src 相关的致癌途径抑制肿瘤的发生发展^[38-39],但其影响成骨细胞的研究甚少。美迪紫檀素具有促进骨形成的作用,Kureel 等^[40]在美迪紫檀素和 BMP-2(骨形成蛋白-2)诱导小鼠原代成骨细胞分化成熟的过程中发现 miR-542-3p 的表达明显下降,同时在人成骨细胞中也发现相同的结果,并且利用 qRT-PCR 得到证实。为了解 miR-542-3p 调控成骨细胞功能的具体分子机制,作者利用软件预测到 BMP-7(骨形成蛋白-7)是 miR-542-3p 的靶基因,过表达 miR-542-3p 可降低成骨细胞 BMP-7 的蛋白水平,荧光素酶报告基因系统亦证实 BMP-7 是 miR-542-3p 的靶基因。另外,作者发现过表达成骨细胞的 miR-542-3p 后,凋亡抑制蛋白 survivin 的磷酸化水平显著下降、细胞增殖受抑,而凋亡细胞数、活性 caspase-3 的水平均显著增加,沉默 miR-542-3p 的表达则得到相反的结果。表明 miR-542-3p 通过抑制 BMP-7 介导的 PI3K/survivin 通路的活化,从而抑制成骨细胞增殖,诱导成骨细胞凋亡。

然后,作者通过给 OVX 小鼠注射 miR-542-3p 的反义寡核苷酸序列抑制 miR-542-3p 的表达,以研究 miR-542-3p 在体内对成骨细胞功能的影响。结果显示实验组小鼠的骨小梁数、骨小梁厚度、骨骼体积比、骨形成率和矿化沉积率均增加,而骨小梁间隙缩小,表明 miR-542-3p 在体内参与调控成骨细胞的功能。

3 结论

近年来 miRNA 对细胞和机体代谢的调控作用已成为研究热点,而在骨代谢领域尚处于起步阶段。随着研究的深入,调控骨代谢的分子机制逐步被人们认识,其中对成骨细胞增殖、分化、凋亡的调控机制更为重要。miRNA 虽然仅占有 RNA 的 1% 左右,但却参与调控人类约 1/3 基因的表达,越来越多的 miRNA 被发现在成骨细胞分化过程中发挥重要作用,但是调控成骨细胞增殖和凋亡的 miRNA 目前报道较少,还有待发现更多的此类 miRNA 及其具体的靶基因和调控机制。相信进一步研究 miRNA 对成骨细胞增殖、凋亡的调控机制,可以为代谢性骨病的临床治疗提供更多的理论依据。

【参 考 文 献】

[1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and

function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.

- [2] Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15(suppl 1): 17-29.
- [3] Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(2): 99-110.
- [4] Ciesla M, Skrzypek K, Kozakowska M, et al. MicroRNAs as biomarkers of disease onset. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 401(7): 2051-2061.
- [5] Song L, Tuan RS. MicroRNAs and cell differentiation in mammalian development. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2006, 78(2): 140-149.
- [6] Davis BN, Hata A. Regulation of MicroRNA Biogenesis: A miRiad of mechanisms. *Cell Commun Signal*, 2009(7): 18.
- [7] Stern-Ginossar N, Elefant N, Zimmermann A, et al. Host immune system gene targeting by a viral miRNA. *Science*, 2007, 317(5836): 376-381.
- [8] Kim VN, Nam JW. Genomics of microRNA. *Trends Genet*, 2006, 22(3): 165-173.
- [9] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*, 2001, 294(5543): 853-858.
- [10] Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO Journal*, 2004, 23(20): 4051-4060.
- [11] Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 2003, 425(6956): 415-419.
- [12] Lund E, Guttinger S, Calado A, et al. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*, 2004, 303(5654): 95-98.
- [13] Ding XC, Weiler J, Grosshans H. Regulating the regulators: mechanisms controlling the maturation of microRNAs. *Trends in Biotechnology*, 2009, 27(1): 27-36.
- [14] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
- [15] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*, 2009, 19(1): 92-105.
- [16] Lai EC. Micro RNAs are complementary to 3' UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation. *Nature Genetics*, 2002, 30(4): 363-364.
- [17] Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*, 2009, 136(4): 642-655.
- [18] Williams AE. Functional aspects of animal microRNAs. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(4): 545-562.
- [19] Lee I, Ajay SS, Yook JI. New class of microRNA targets containing simultaneous 5' -UTR and 3' -UTR interaction sites. *Genome Research*, 2009, 19(7): 1175-1183.
- [20] Li H, Xie H, Liu W. A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(12): 3666-3677.
- [21] Lytle JR, Yario TA, Steitz JA. Target mRNAs are repressed as

- efficiently by microRNA-binding sites in the 5' -UTR as in the 3' -UTR. PNAS, 2007, 104(23): 9667-9672.
- [22] Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. Science, 2007, 318(5858): 1931-1934.
- [23] Dong J, Cui XG, Jiang ZS, et al. MicroRNA-23a Modulates Tumor Necrosis Factor-Alpha-Induced Osteoblasts Apoptosis by Directly Targeting Fas. Journal of Cellular Biochemistry, 2013, 114(12): 2738-2745.
- [24] Wong P, Iwasaki M, Somerville TC, et al. The miR-17-92 microRNA polycistron regulates MLL leukemia stem cell potential by modulating p21 expression. Cancer Res, 2010, 70(9): 3833-3842.
- [25] Mendell JT. miRiad Roles for the miR-17-92 cluster in development and disease. Cell, 2008, 133(2): 217-222.
- [26] Inomata M, Tagawa H, Guo YM, et al. MicroRNA-17-92 downregulates expression of distinct targets in different B-cell lymphoma subtypes. Blood, 2009, 113(2): 396-402.
- [27] Zhou ML, Ma JR, Chen SJ, et al. MicroRNA-17-92 cluster regulates osteoblast proliferation and differentiation. Endocrine, 2013, May 15. [Epub ahead of print].
- [28] Guo L, Xu JP, Qi J, et al. MicroRNA-17-92a upregulation by estrogen leads to Bim targeting and inhibition of osteoblast apoptosis. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 4): 978-988.
- [29] Li H, Xie H, Liu W, et al. A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans. J Clin Invest, 2009, 119(12): 3666-3677.
- [30] Annalisa P, Furio P, Ilaria Z, et al. Anorganic bovine bone and asilicate-based synthetic bone activate different microRNAs. J Oral Sci, 2008, 50(3): 301-307.
- [31] Kim KM, Park SJ, Jung SH, et al. miR-182 Is a Negative Regulator of Osteoblast Proliferation, Differentiation, and Skeletogenesis Through Targeting FoxO1. Journal of Bone and Mineral Research, 2012, 27(8): 1669-1679.
- [32] 胡泽兵. miRNA-132-3p 对大鼠成骨细胞功能的抑制作用研究. 西安: 第四军医大学, 2013.
- HU Zebing. Research of Rat Osteoblast Functions Inhibited by miRNA-132-3p (in Chinese). Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2013.
- [33] Hermeking H. p53 enters the microRNA world. Cancer Cell, 2007, 12(5): 414-418.
- [34] Comey DC, Flesken-Nikitin A, Godwin AK, et al. MicroRNA-34b and MicroRNA-34c are targets of p53 and cooperate in control of cell proliferation and adhesion-independent growth. Cancer Res, 2007, 67(18): 8433-8438.
- [35] Yamakuchi M, Lowenstein CJ. MiR-34, SIRT1 and p53: the feedback loop. Cell Cycle, 2009, 8(5): 712-715.
- [36] Wei JW, Shi Y, Zheng LH, et al. miR-34s inhibit osteoblast proliferation and differentiation in the mouse by targeting SATB2. J Cell Biol, 2012, 197(4): 509-21.
- [37] Wang XG, Guo BS, Li Q, et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. Nat Med, 2013, 19(1): 93-100.
- [38] Oneyama C, Morii E, Okuzaki D, et al. MicroRNA-mediated upregulation of integrin-linked kinase promotes Src-induced tumor progression. Oncogene, 2012, 31(13): 1623-1635.
- [39] Yoon S, Choi YC, Lee S, et al. Induction of growth arrest by miR-542-3p that targets surviving. FEBS Lett, 2010, 584(18): 4048-4052.
- [40] Kureel J, Dixit M, Tyagi AM, et al. miR-542-3p suppresses osteoblast cell proliferation and differentiation, targets BMP-7 signaling and inhibits bone formation. Cell Death and Disease, 2014(5): e1050.

(收稿日期: 2014-02-14)