

DOI: 10.13376/j.cbls/2015124

文章编号: 1004-0374(2015)07-0903-05

# microRNA对衰老相关分子SIRT1调控作用的研究进展

杨 婕, 刘朝奇\*

(三峡大学分子生物学研究所, 宜昌 443002)

**摘 要:** 沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是 NAD<sup>+</sup> 依赖的 III 类组蛋白去乙酰化酶, 是衰老相关信号通路中的重要分子, 参与细胞衰老过程。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度约为 22 nt 的内源性非编码小分子 RNA, 通过影响靶 mRNA 的稳定性或抑制其翻译从而对基因进行转录后表达的调控。研究表明, miRNAs 可以通过调控 SIRT1 的表达, 促进细胞衰老。现就 miRNA 对衰老相关分子 SIRT1 的调控作用进行概述。

**关键词:** 沉默信息调节因子 1; miRNA; 细胞衰老

**中图分类号:** Q291; Q522; R329.2 **文献标志码:** A

## Research progress on the role of miRNAs in the regulation of SIRT1

YANG Jie, LIU Chao-Qi\*

(Institute of Molecular Biology, China Three Gorges University, Yi Chang 443002, China)

**Abstract:** SIRT1 is a class III histone NAD<sup>+</sup> dependent deacetylase, which is an important molecule in aging-related signaling pathway, and plays a pivotal role in the cell aging process. MicroRNAs (miRNAs) are endogenous, ~22 nucleotides, small non-coding RNAs which typically regulate gene expression after transcription by affecting the stability or translation of targeted mRNA. Studies have shown that miRNAs can promote cellular senescence by regulating the expression of SIRT1. This review describes the potential functions of miRNAs in the regulation of SIRT1.

**Key words:** SIRT1; miRNA; cellular senescence

### 1 概述

SIRT1 是哺乳动物中发现的与酵母染色质沉默因子 (silent information regulator 2, Sir2) 同源性最高的同系物, 是 NAD<sup>+</sup> 依赖的 III 类组蛋白去乙酰化酶<sup>[1]</sup>。它的生理功能是除去乙酰基, 使 DNA 链能够紧密缠绕在一起, 达到基因沉默的功能。衰老是随着时间的推移, 生物体的结构和机能逐渐老化、衰退的复杂生物学过程, 伴随着细胞和组织器官的损伤, 最终导致生物体的死亡<sup>[2-3]</sup>。细胞衰老表现为细胞生长抑制和增殖潜能衰竭, 细胞的表型、结构和功能等方面发生许多不可逆的改变<sup>[4]</sup>。在酵母和线虫中过表达 Sir2 可以延长寿命<sup>[5-6]</sup>, 而在哺乳动物中, SIRT1 在细胞衰老过程中发挥了重要的作用<sup>[7]</sup>。

miRNA 是近年来发现的一类长度约 22 nt, 广泛存在于真核生物中的内源性非编码单链 RNA。miRNA 与靶 mRNA 的 3' 端非翻译区相结合, 通过影响靶 mRNA 的稳定性或抑制其翻译, 从而对靶基因进行转录后表达的调控<sup>[8]</sup>。研究表明, miRNA 作为一种重要的转录后调控因子可对 SIRT1 进行调控, 从而影响细胞衰老过程<sup>[9-10]</sup>。因此, miRNA 可作为一种生物标志物为衰老相关疾病提供新的诊断依据和治疗途径。本文简要概述了 miRNA 对衰老相关分子 SIRT1 的调控作用。

收稿日期: 2015-02-02; 修回日期: 2015-03-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81473461)

\*通信作者: E-mail: 610238286@qq.com; Tel: 13581499903

## 2 SIRT1在细胞衰老中的作用

SIRT2 蛋白具有多种同源类似物,它在哺乳动物中的同源蛋白为依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的组蛋白去乙酰化酶 Sirtuins 家族,该家族包含 7 个成员(SIRT1~SIRT7),是感知细胞代谢状态的重要效应因子<sup>[11]</sup>。过量表达 Sirtuins 可以部分减缓由于进食高脂肪含量食物引起的寿命缩短<sup>[12]</sup>。SIRT1 是与 SIRT2 同源性最高的同系物,俗称长寿基因。SIRT1 蛋白的相对分子量约  $1.2 \times 10^5$ ,主要分布在细胞核中,其功能是催化组蛋白的赖氨酸  $\epsilon$  位去乙酰化,去乙酰化酶的活性可以被尼克酰胺、sirtinol、cambinol 等抑制,也可以被白藜芦醇、内皮素等激活<sup>[13-14]</sup>。SIRT1 通过其对组蛋白和非组蛋白的去乙酰化作用调节基因转录和靶蛋白活性,发挥着一系列生理作用,与细胞衰老密切相关<sup>[15-30]</sup>。

Sirtuins 的下游效应分子包括组蛋白、叉头转录因子(forkhead box class O, FOXO)、p53 和 Rb<sup>[15]</sup>。SIRT1 可去乙酰化 H1 组蛋白 26 位点赖氨酸、H3 组蛋白 9 位点赖氨酸以及 H4 组蛋白 16 位点氨基酸,从而使癌基因转录和细胞 mRNA 翻译抑制进而导致细胞衰老<sup>[16-17]</sup>。FOXO 定位于细胞核内,包括 FOXO1、FOXO3a、FOXO4 和 FOXO6,主要参与调控细胞周期和 DNA 损伤修复过程中所涉及的一系列基因的表达<sup>[18-19]</sup>。在线虫的肠道和神经细胞中, Sir2 可通过激活 DAF-16 延长线虫寿命<sup>[20]</sup>。DAF-16 在哺乳动物中的同源基因为 FOXO, SIRT1 可通过去乙酰化作用直接作用于 FOXO3a 蛋白,促进抗应激基因的转录,从而延缓细胞衰老<sup>[19]</sup>。在内皮细胞(ECs)中,增强 SIRT1 的活性可逆转高糖条件下 FOXO1 的 DNA 结合能力减弱、抗氧化靶基因表达降低的状况,表明高糖血症促进衰老的过程与下调 SIRT1,并通过 FOXO1 有关通路减少线粒体抗氧化酶有关<sup>[21]</sup>。这些结果提示, SIRT1-FOXO 信号通路参与了衰老过程的调节。

Rb 蛋白是视网膜母细胞瘤基因(*Rb* 基因)的表达产物,主要调节细胞周期的进程。细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)通过抑制 Rb 的活性,促进细胞周期各时相的转换。p16 蛋白能与细胞周期蛋白 D(cyclinD)竞争结合 CDK4/6,通过 p16-cyclinD/CDK-Rb 途径来调控细胞周期,过表达 p16 可抑制细胞增殖,诱导细胞衰老的发

生<sup>[22]</sup>。Huang 等<sup>[23]</sup>报道, WI-38 和 2BS 细胞中 SIRT1 基因的过表达可以显著降低 p16 基因的活性,增加 Rb 的磷酸化,使 G<sub>1</sub> 期细胞的比例增加,衰老相关  $\beta$ -半乳糖苷酶的活性降低以及推迟衰老相关异染色质聚集的形成,进而延长了 WI-38 和 2BS 细胞的传代寿命。Li 和 Tollefsbol<sup>[24]</sup>研究发现,在能量限制条件下, WI-38、IMR-90 和 MRC-5 细胞中的 p16 表达下调, SIRT1 表达上调,细胞传代寿命延长;敲除 SIRT1 后,可以逆转能量限制对 p16 表达的抑制,提示 SIRT1 可能通过直接去乙酰化作用抑制了 p16 的表达,从而延缓了细胞衰老。

p53 是重要的肿瘤抑制因子,在机体处于应激状态下,具有广泛的抗增殖效应,高表达 p53 基因会促进细胞衰老凋亡<sup>[25]</sup>。p53 蛋白是 SIRT1 的底物之一,在细胞处于氧化应激和 DNA 损伤时, p53 的表达增强,使得 p53 蛋白 C 端的多个位点被乙酰化。体内外实验都表明, SIRT1 可以脱去 p53 蛋白 C 端的赖氨酸 382 位的乙酰基,使 p53 蛋白成为无活性形式,进而减少衰老发生的可能性<sup>[26]</sup>。p21 基因是位于 p53 基因下游的 CDK 抑制因子。研究表明, p53 可以激活 p21,抑制 cyclinA/E-CDK2 的活性,阻止 Rb 的磷酸化,最终导致细胞周期停滞,引起细胞衰老<sup>[27]</sup>。然而,在鼠胚胎成纤维细胞中,较低浓度的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 激活的 p53 则会激活 Sesn2 等抗氧化基因,增加细胞的抗氧化损伤能力,阻止细胞衰老和凋亡的发生<sup>[28]</sup>。也有研究发现, p53 可以激活 MDM2 和 BAX 基因转录,而 SIRT1 可以通过去乙酰化作用降低 p53 的活性进而延缓细胞衰老<sup>[29-30]</sup>。因此, SIRT1 在一定程度上延缓细胞衰老的原因是它降低了 p53 基因的活性。

## 3 miRNAs对衰老相关分子SIRT1的调控作用

### 3.1 miR-34对衰老相关分子SIRT1的调控作用

在目前发现的通过调控 SIRT1 表达影响细胞衰老的 miRNAs 中, miR-34 是研究得最为广泛的 miRNA。Zovoilis 等<sup>[31]</sup>研究发现, miR-34c 在阿尔兹海默病小鼠模型和人类患者中表达升高,提示 miR-34c 可能加速了神经细胞衰老,引起脑组织的神经退行性病变。还有研究发现,在衰老的人类脐带静脉内皮细胞、心脏及年纪较大的小鼠脾脏内皮细胞中, miR-34a 的表达增加,而且它的过表达可以抑制细胞增殖,诱导内皮细胞衰老<sup>[32-33]</sup>。miR-

34a 常常以依赖 p53 的方式发挥作用, 在 miR-34a/SIRT1/p53 信号通路中, p53、miR-34a 和 SIRT1 三者之间构成了一个正反馈环: p53 蛋白激活 miR-34a 表达, miR-34a 表达后靶向抑制 SIRT1 基因, 进一步抑制了 SIRT1 介导的 p53 蛋白去乙酰化反应, 从而增强了 p53 蛋白的活性<sup>[34]</sup>。例如, 在 p53 野生型的前列腺癌、神经胶质瘤和胰腺癌细胞中, miR-34a 可抑制 SIRT1 的表达并诱导细胞衰老, 但在 p53 缺失的上述细胞中并不能产生这一效应<sup>[35-36]</sup>。这些研究提示, miR-34a 能抑制 SIRT1 的表达, 并以依赖 p53 的方式使细胞停滞在 G<sub>1</sub> 期, 诱发细胞衰老。

微粒体谷胱甘肽 S- 转移酶 1 (microsomal glutathione S transferase 1, MGST1) 在氧化防御反应中发挥着重要的作用, 其表达量在肝脏衰老过程中下降<sup>[37]</sup>。Li 等<sup>[38]</sup> 对大鼠肝脏的研究发现, miR-34a 和 miR-93 的表达量随着大鼠肝脏的衰老发生上调, 它们共同作用于 MGST1 和 SIRT1, 这些靶基因随年龄的增长, 表达量逐渐下降, 在抗氧化应激反应中发挥着重要的作用。Zhao 等<sup>[39]</sup> 研究发现, miR-34a 可以通过抑制 SIRT1, 诱导内皮祖细胞衰老, 并导致乙酰化的 FOXO1 水平升高, 使细胞核内 FOXO1 转录活性不再受到抑制。Choi 等<sup>[40]</sup> 还发现, miR-34a 可以通过调控 NAD<sup>+</sup> 合成途径的限速酶即烟酰胺磷酸核糖转移酶 (NAMPT) 的活性, 降低肥胖症小鼠 SIRT1 的表达。因此, miR-34a/NAMPT/SIRT1 作用途径可以作为治疗衰老相关的脂肪变性疾病和 II 型糖尿病的新靶标。

### 3.2 其他 miRNAs 对 SIRT1 衰老相关分子的调控作用

除了 miR-34 外, miR-217、miR-449、miR-22、miR-486-5p、miR-138、miR-181a、miR-181b 和 miR-199a 也能通过调控 SIRT1 的表达诱导细胞衰老<sup>[41-46]</sup>。miR-217 的功能主要体现在血管内皮细胞上。Rossella 等<sup>[41]</sup> 研究发现, 随着年龄增加, 表达于血管内皮细胞中的 miR-217 也随之增加, 而且 miR-217 能够通过抑制 SIRT1 的表达使 FOXO1 的乙酰化水平升高, 进而影响血管内皮细胞的生成, 诱导内皮细胞早衰, 促进动脉粥样硬化的发生发展。因此, miR-217 为治疗人类动脉粥样硬化疾病提供了一种新靶标。miR-449 可调控许多与细胞周期相关的靶基因, SIRT1 即是其中的一个。miR-449 通过直接与 SIRT1 的 3'UTR 结合沉默 SIRT1 的表达, 同时能间接上调 p53 基因和其下游基因 p21 的表达

从而抑制细胞的增殖。例如, Bou 等<sup>[42]</sup> 研究发现, 在胃癌细胞系或胃癌组织中, 过表达的 miR-449 能够抑制 SIRT1 的表达, 导致 p53 蛋白的乙酰化水平和 p21 的表达增加, 抑制细胞周期, 并促进了细胞衰老。

miR-22 是新发现的一个衰老相关的 miRNA。Xu 等<sup>[43]</sup> 研究发现, miR-22 在人类衰老的成纤维细胞和上皮细胞中表达上调, 但在各种癌细胞系中表达下调; 而且 SIRT1、CDK6 和 SP1 均是 miR-22 的靶基因, miR-22 可通过抑制 SIRT1 的表达使 pRb 去磷酸化, 进而引起细胞衰老。最近的研究发现, 人类脂肪组织间充质干细胞 (hAT-MSCs) 中 miR-486-5p 随着年龄增加而表达增加, 而且 SIRT1 是 miR-486-5p 的靶基因, 过表达 miR-486-5p 可以抑制 SIRT1 的去乙酰化酶活性, 进而诱导细胞衰老<sup>[44]</sup>。研究还发现, miR-138、miR-181a 和 miR-181b 可直接抑制 SIRT1 的表达, 促进角化细胞衰老<sup>[45]</sup>; miR-199a 可直接抑制 SIRT1 的表达, 促进大鼠神经细胞衰老<sup>[46]</sup> (图 1)(表 1)。

## 4 展望

衰老是由许多细胞信号通路共同作用的复杂生物学过程, SIRT1 在细胞衰老过程中发挥着重要的作用, 而且许多 miRNAs 对衰老相关分子 SIRT1 都具有调控作用。目前, 我们对 miRNAs 表达调控的机制知之有限, 深入研究这些 miRNAs 的表达与调控方式, 将进一步揭示它们影响衰老和衰老相关疾病的分子机制。同时, 作为一种生物标志物, miRNAs 在衰老相关性疾病的诊断、预防和治疗方面也将拥有十分广阔的应用前景。

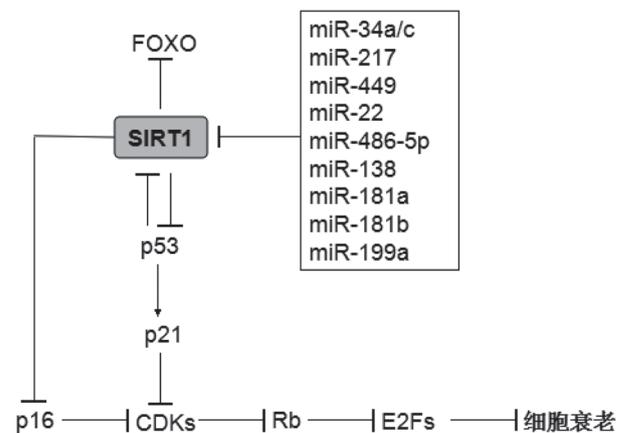


图1 miRNAs对SIRT1衰老相关分子的调控作用

表1 参与SIRT1衰老相关信号通路的miRNAs

miRNAs	调节SIRT1衰老相关信号通路的机制	参考文献
miR-34a/c	miR-34a抑制SIRT1, 进一步抑制SIRT1介导的p53蛋白去乙酰化反应, 从而增强p53蛋白的活性, 使细胞停滞在G <sub>1</sub> 期, 诱发正常细胞或肿瘤细胞衰老; miR-34a抑制SIRT1, 导致乙酰化的FOXO1水平升高, 使细胞核内FOXO1转录活性不再受到抑制, 从而诱导内皮祖细胞衰老; miR-34a通过调控NAD <sup>+</sup> 合成途径的限速酶, 即烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)的活性, 降低肥胖症小鼠SIRT1的表达, 诱导由于进食高脂肪含量食物引起的寿命缩短; miR-34c可加速神经细胞衰老。	[31-40]
miR-217	miR-217能够通过抑制SIRT1的表达使FOXO1的乙酰化水平升高, 从而诱导血管内皮细胞衰老。	[41]
miR-449	miR-449能够抑制SIRT1的表达, 导致p53乙酰化水平和p21的表达增加, 并促进癌细胞衰老。	[42]
miR-22	miR-22通过抑制SIRT1的表达使pRb去磷酸化, 进而引起细胞衰老。	[43]
miR-486-5p	miR-486-5p可以抑制SIRT1的去乙酰化酶活性, 并诱导细胞衰老。	[44]
miR-138、 miR-181a、 miR-181b	miR-138、miR-181a和miR-181b可直接抑制SIRT1的表达, 促进角化细胞衰老。	[45]
miR-199a	miR-199a可直接抑制SIRT1的表达, 促进大鼠神经细胞衰老。	[46]

## [参 考 文 献]

- [1] Kitada M, Kume S, Koya D, et al. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. *Clin Sci: Lond*, 2013, 124(3): 153-64
- [2] Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*, 2010, 328(5976): 321-6
- [3] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-217
- [4] Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*, 2013, 155(5): 1104-18
- [5] Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell*, 2005, 120(4): 449-60
- [6] Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 225-38
- [7] Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, 305(5682): 390-2
- [8] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-97
- [9] Harries LW. MicroRNAs as mediators of the ageing process. *Genes: Basel*, 2014, 5(3): 656-70
- [10] Choi SE, Kemper JK. Regulation of SIRT1 by microRNAs. *Mol Cells*, 2013, 36(5): 385-92
- [11] Simmons GE Jr, Pruitt WM, Pruitt K. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1): 950-65
- [12] Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*, 2008, 8(2): 157-68
- [13] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 2003, 425(6954): 191-6
- [14] Heltweg B, Gatbonton T, Schuler AD, et al. Antitumor activity of a small-molecule inhibitor of human silent information regulator 2 enzymes. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 4368-77
- [15] Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 225-38
- [16] Vaque A, Scher M, Lee D, et al. Human Sirt1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. *Mol Cell*, 2004, 16(1): 93-105
- [17] Liu T, Liu PY, Marshall GM. The critical role of the class III histone deacetylase Sirt1 in cancer. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 1702-5
- [18] Motta MC, Divecha N, Lemieux M, et al. SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell*, 2004, 116(4): 551-63
- [19] Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, 303(5666): 2011-5
- [20] Berdichevsky A, Viswanathan M, Horvitz HR, et al. *C. elegans* SIR-2.1 interacts with 14-3-3 proteins to activate DAF-16 and extend life span. *Cell*, 2006, 125(6): 1165-77
- [21] Mortuza R, Chen S, Feng B, et al. High glucose induced alteration of SIRT1s in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54514
- [22] Felix AS, Sherman ME, Hewitt SM, et al. Cell-cycle protein expression in a population-based study of ovarian and endometrial cancers. *Front Oncol*, 2015, 5: 25
- [23] Huang J, Gan Q, Han L, et al. SIRT1 overexpression antagonizes cellular senescence with activated ERK/S6k1 signaling in human diploid fibroblasts. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1710
- [24] Li Y, Tollefsbol TO. p16 (INK4a) suppression by glucose restriction contributes to human cellular lifespan extension through SIRT1-mediated epigenetic and genetic mechanisms. *PLoS One*, 2011, 6(2): e17421

- [25] Rufini A, Tucci P, Celardo I, et al. Senescence and aging: the critical roles of p53. *Oncogene*, 2013, 32(43): 5129-43
- [26] Yi J, Luo J. SIRT1 and p53, effect on cancer, senescence and beyond. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(8): 1684-9
- [27] Marusyk A, Wheeler LJ, Mathews CK, et al. p53 mediates senescence-like arrest induced by chronic replicational stress. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(15): 5336-51
- [28] Cano CE, Gommeaux J, Pietri S, et al. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 is a major mediator of p53 antioxidant function. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 219-26
- [29] Luo J, Nikolaev AY, Imai S, et al. Negative control of p53 by Sir2 $\alpha$  promotes cell survival under stress. *Cell*, 2001, 107(2): 137-48
- [30] Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, et al. hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*, 2001, 107(2): 149-59
- [31] Zovoilis A, Agbemenyah HY, Agis-Balboa RC, et al. microRNA-34c is a novel target to treat dementias. *EMBO J*, 2011, 30(20): 4299-308
- [32] Ito T, Yagi S, Yamakuchi M, et al. MicroRNA-34a regulation of endothelial senescence. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(4): 735-40
- [33] Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature*, 2013, 495(7439): 107-10
- [34] Herbert KJ, Cook AL, Snow ET. SIRT1 modulates miRNA processing defects in p53-mutated human keratinocytes. *J Dermatol Sci*, 2014, 74(2): 142-9
- [35] Luan S, Sun L, Huang F. MicroRNA-34a: a novel tumor suppressor in p53-mutant glioma cell line U251. *Arch Med Res*, 2010, 41(2): 67-74
- [36] Pramanik D, Campbell NR, Kerkira C, et al. Restitution of tumor suppressor microRNAs using a systemic nanovector inhibits pancreatic cancer growth in mice. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(8):1470-80
- [37] Maes OC, An J, Sarojini H, et al. Murine microRNAs implicated in liver functions and aging process. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129(9): 534-41
- [38] Li N, Muthusamy S, Liang R, et al. Increased expression of miR-34a and miR-93 in rat liver during aging, and their impact on the expression of Mgst1 and Sirt1. *Mech Ageing Dev*, 2011, 132(3): 75-85
- [39] Zhao T, Li J, Chen AF. MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence and impedes its angiogenesis via suppressing silent information regulator 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(1): E110-6
- [40] Choi SE, Fu T, Seok S, et al. Elevated microRNA-34a in obesity reduces NAD<sup>+</sup> levels and SIRT1 activity by directly targeting NAMPT. *Aging Cell*, 2013, 12(6): 1062-72
- [41] Rossella M, Viviana C, Marina C, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1. *Circulation*, 2009, 120(15): 1524-32
- [42] Bou Kheir T, Futoma-Kazmierczak E, Jacobsen A, et al. miR-449 inhibits cell proliferation and is down-regulated in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2011, 10: 29
- [43] Xu D, Takeshita F, Hino Y, et al. miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. *J Cell Biol*, 2001, 193(2): 409-24
- [44] Kim YJ, Hwang SH, Lee SY, et al. miR-486-5p induces replicative senescence of human adipose tissue- derived mesenchymal stem cells and its expression is controlled by high glucose. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(10): 1749-60
- [45] Rivetti di Val Cervo P, Lena AM, Nicoloso M, et al. p63-microRNA feedback in keratinocyte senescence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(4): 1133-8
- [46] Xu WH, Yao XY, Yu HJ, et al. Downregulation of miRNA-199a may play a role in 3-intropropionic acid induced ischemic tolerance in rat brain. *Brain Res*, 2012, 1429: 116-23