

DOI: 10.13376/j.cblls/2019085

文章编号: 1004-0374(2019)07-0699-06

# 微小RNA-7在脑部的表达调控机制和对生理功能的影响

赵娟娟<sup>1,2</sup>, 岳东旭<sup>2,3</sup>, 郭萌萌<sup>2,3</sup>, 陈静<sup>2,3</sup>, 唐琳<sup>2,3</sup>, 徐林<sup>1,2,3\*</sup>

(1 贵州大学医学院, 贵阳 550025; 2 贵州省基因检测与治疗特色重点实验室, 遵义 563000; 3 遵义医学院免疫学教研室, 遵义 563000)

**摘要:** 微小RNA-7 (microRNA-7, miR-7) 作为微小RNA家族成员之一, 在机体脑部组织中高表达。研究发现, miR-7与机体脑部组织的发育、功能维持和病理进程密切相关, 提示其可能是一个对脑部生理、病理发生过程具有重要作用的新调节分子。该文综述了近年来关于miR-7在脑部生理发育和功能中的研究进展, 以期阐明以miR-7为代表的微小RNA分子在脑部发育和生理功能发展过程中的作用机制, 以及为脑部相关临床疾病的诊断、治疗新策略的开发提供帮助。

**关键词:** 微小RNA-7; 脑部组织; 表达; 生理功能; 调控

**中图分类号:** Q522; R74 **文献标志码:** A

## The expression regulation mechanism of microRNA-7 and its influence on physiological function in the brain

ZHAO Juan-Juan<sup>1,2</sup>, YUE Dong-Xu<sup>2,3</sup>, GUO Meng-Meng<sup>2,3</sup>, CHEN Jing<sup>2,3</sup>, TANG Lin<sup>2,3</sup>, XU Lin<sup>1,2,3\*</sup>

(1 School of Medicine, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2 Guizhou Key Laboratory of Gene Detection and Treatment, Zunyi 563000, China; 3 Department of Immunology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

**Abstract:** MicroRNA-7 (miR-7), one of the members of microRNA (miRNA) family, is highly expressed in the brain tissue. Studies have shown that miR-7 is closely related to the physiological development, functional maintenance and pathological process of brain tissue, which suggesting that miR-7 may be a new regulatory molecule that plays an important role in the physiological and pathological process of brain. In this paper, we summarize the research progress on the role of miR-7 in the physiological function and development of brain in recent years, in order to provide help for the elucidation of mechanism of miR-7, a representative member of miRNAs molecules, in the physiological function and development of brain, as well as the development of related-brain diseases with new clinical diagnosis and treatment strategies.

**Key words:** microRNA-7; brain tissue; expression; physiological development; regulation

微小RNA-7 (microRNA-7, miR-7) 作为 miRNAs 家族成员, 其成熟体和前体序列具有较高的保守性 (图 1)。在人体中, 由定位于不同染色体上的 *miR-7-1*、*miR-7-2* 以及 *miR-7-3* 等 3 个基因分别编码对应的前体序列, 经加工剪切为相同的成熟体序列; 在小鼠中, 则由位于 3 条不同染色体上的 *miR-7a-1*、*miR-7a-2* 和 *miR-7b* 基因编码相应的前体序列, 最终剪切成 miR-7 成熟体。目前, 关于 miR-7 的相关研究主要集中在肿瘤学方面, 显示其可作为肿瘤诊治的潜在重要靶分子。有意义的是, 近来研究显示, miR-7

在脑部组织中高表达且与机体脑部组织发育紧密相关<sup>[1-3]</sup>, 提示其在脑部组织发育和功能中具有重要的作用。

收稿日期: 2019-01-03; 修回日期: 2019-02-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(31370918); 贵州省高层次创新型人才项目(黔科合人才(2016)4031号); 遵义医学院优秀青年人才计划(15ZY-001); 遵义市科技局遵义医学院2016年科学技术联合资金项目(遵市科合社字(2016)38号); 2016年硕士科研启动基金(F-825); 贵州省研究生科研基金立项课题(KYJJ2017002)

\*通信作者: E-mail: xulinzhouya@163.com

hsa-miR-7	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU
mmu-miR-7a	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU
mmu-miR-7b	UGGAAGACU <u>U</u> GUGAUUUUGUUGU
rno-miR-7a	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU
rno-miR-7b	UGGAAGACU <u>U</u> GUGAUUUUGUUGU
dme-miR-7	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU
dre-miR-7a	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU
dre-miR-7b	UGGAAGACU <u>U</u> GUGAUUUUGUU
bfl-miR-7	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU

miR-7的成熟体序列在多个物种中具有较好的保守性, 包括人miR-7 (*Homo sapiens* miR-7, has-miR-7)、鼠miR-7 (*Mus musculus* miR-7, mmu-miR-7)、大鼠miR-7 (*Rattus norvegicus* miR-7, rno-miR-7)、果蝇miR-7 (*Drosophila melanogaster* miR-7, dme-miR-7)、斑马鱼miR-7 (*Danio rerio* miR-7, dre-miR-7)、文昌鱼miR-7 (*Branchiostoma floridae* miR-7, bfl-miR-7)。在多个物种中发现miR-7b的一个碱基(横线标注)的改变。

图1 不同物种中miR-7成熟体的同源序列

## 1 miR-7在脑部的分布和表达调控机制

### 1.1 miR-7在脑组织中的表达分布

研究发现, 在哺乳类动物的晶状体<sup>[4]</sup>、脑部伏隔核和视交叉上核(与动物的奖励行为和昼夜节律相关)<sup>[5]</sup>及新皮质和海马<sup>[2]</sup>等多个脑部区域中均有miR-7及其前体的表达, 以垂体和下丘脑表达水平居高<sup>[6-9]</sup>, 而在黑质、纹状体、大脑皮层和小脑相对表达较低<sup>[10]</sup>。miR-7在脑部各个区域表达水平不一, 提示miR-7在不同的脑部区域可能发挥不同的作用。

miR-7在脑部组织中差异性表达的模式也在小鼠<sup>[8]</sup>、大鼠<sup>[4]</sup>、牛<sup>[6]</sup>、斑马鱼<sup>[9]</sup>、文昌鱼<sup>[5]</sup>等多种种属中存在。如在小鼠中, miR-7也表达于具有感觉或神经分泌功能的神经元下丘脑<sup>[10-11]</sup>; 在环节动物沙蚕蠕虫和斑马鱼中, miR-7限定表达于内侧前脑的神经内分泌的神经细胞<sup>[9]</sup>; 在文昌鱼中, miR-7不只限定表达于中枢神经系统, 也表达出现在神经元发育后期(受精后20~22 h)的咽部内胚层最前端, 而咽部内胚层最前端将发育为后来的前口腔器官(一种与脊椎动物腺垂体有关的同源物)<sup>[5]</sup>。

### 1.2 miR-7在脑组织中表达的调控机制

miR-7成熟体的表达水平受多种因素影响, 包括前体序列的转录水平和miR-7成熟体水平等受到直

接或间接的干扰调控<sup>[12-13]</sup>。在基因转录水平上, 研究显示转录因子c-Myc<sup>[14]</sup>和同源异型盒10(homeobox D10, HOXD10)<sup>[15]</sup>可分别结合在pri-miR-7-1的启动子核心序列的不同部位而调控miR-7成熟体的表达水平(c-Myc结合序列区域是-539~534; HOXD10结合序列区域为是-1028~-1019及-968~-958两个位点)。此外, miR-7-1基因是核不均一核糖核蛋白K(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K, Hnmpk)基因的内含子, 而miR-7-3基因是垂体特异性因子1(pituitary gland specific factor 1, PGSF1)基因的内含子<sup>[16]</sup>。作为内含子miRNAs分子, miR-7的表达水平还受宿主基因自身表达调控机制的影响, 如宿主在某种生理发育和疾病作用下合成Hnmpk和PGSF1增多或减少, pri-miR-7-1和pri-miR-7-3也会随之发生相应的改变, miR-7成熟体的水平必然会受到影响。在初级序列和前体序列水平方面: Choudhury等<sup>[3]</sup>研究发现, 在脑部特定区域富集表达的miR-7成熟体的水平与其相应的初级序列水平并未呈现出一致性, 提示在miR-7的初级序列(pri-miR-7)到miR-7的前体序列(pre-miR-7)的加工过程中存在相关的调控机制。类似地, Kumar等<sup>[17]</sup>研究也发现, 油酸可以阻止RNA识别基序的蛋白质与pri-miR-7的保守终末环部位结合, 即Musashi同源体2(Musashi homolog 2, MSI2; Musashi家族是

一组以 RNA 识别模式为特点的相对保守的 RNA 结合蛋白) / 人 HuR 蛋白 (Hu antigen R proteins, HuR) 复合体与 pri-miR-7-1 的结合, 从而干扰 miR-7 前体序列 pre-miR-7-1 的形成, 致使 miR-7 初级序列和成熟体的表达不一致。

此外, 在 miR-7 的成熟体水平上也存在多种调控机制。Zhao 等<sup>[18]</sup> 研究发现, 长链非编码 RNA-环状 RNA-7 (circR-7) 含有约 70 个 miR-7 的结合位点, 可有效干扰调控多种组织细胞中 miR-7 成熟体水平; 同时, 另一种长链非编码 RNA——Cyrano (*linc-oip5, 1700020114Rik*) 也存在和 miR-7 结合的保守位点, 并可直接结合和降低 miR-7 成熟体水平<sup>[19]</sup>, 而间接调节 miR-7 对靶分子的作用。有意思的是, 2017 年, Piwecka 等<sup>[20]</sup> 研究还显示, 小脑退化相关蛋白 1 反义转录物 (cerebellar degeneration-related protein 1 transcript, CDR1as; 作为 miR-7 的反义互补序列) 作为一个调节神经元活动的环状 RNA, 其高表达于大脑神经元细胞的胞体和神经突以及视网膜中, 可维持 miR-7 成熟体的稳定性及促进转运能力, 正向调控 miR-7 成熟体水平, 保障其有效调控神经元细胞活动的效应; 此外, 其他 miRNA 家族成员, 如 miR-671 则可负向调控 Cdr1as 的水平, 并间接影响 miR-7 的水平<sup>[21]</sup>。这些研究表明 Cdr1as 与 miRNAs 家族成员之间存在的复杂的网络关系, 也显示了 miR-7 成熟体表达水平的调控机制较为复杂 (图 2)。

## 2 miR-7对脑部生理功能的影响

### 2.1 miR-7对垂体的调节

相对脑部其他区域, miR-7 在垂体的表达水平居高, 而垂体是机体调节激素分泌最重要的内分泌腺, 由此表明, miR-7 在垂体分泌激素过程中起到重要的调节作用, 如 Yuan 等<sup>[6]</sup> 研究显示 miR-7 可以直接靶向结合前列腺素 F2 受体负性调节因子 (prostaglandin F2 receptor negative regulator, PTGFRN), 抑制前列腺素 F2 受体 (prostaglandin F2 receptor, PTGFR) 的表达, 而调节前列腺素 F2 $\alpha$  的作用, 影响子宫收缩、排卵、胚胎植入等生命繁育的重要过程; 2017 年, Ahmed 等<sup>[22]</sup> 进一步报道 miR-7 对下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的调节与 *miR-7a-2* 在垂体中的表达紧密相关, 研究显示在雄性和雌性小鼠中 *miR-7a-2* 基因缺失, 可通过分别降低 miR-7 水平导致低水平的促性腺激素和性类固醇激素、小睾丸或卵巢、精子生成受损和排卵不足等, 最终导致不育; 但当 *miR-7a-2* 过表达于垂体时, 可上调 miR-7 水平而抑制高尔基糖蛋白 1 (Golgi glycoprotein 1, GLG1) 表达和下游骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4) 信号途径, 减少 PTGFRN、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和 LH 的分泌, 提示 *miR-7a-2*/miR-7 轴通过调控垂体前列腺素生成和 BMP4 信号通路, 调节 FSH 和 LH 的分泌, 最终

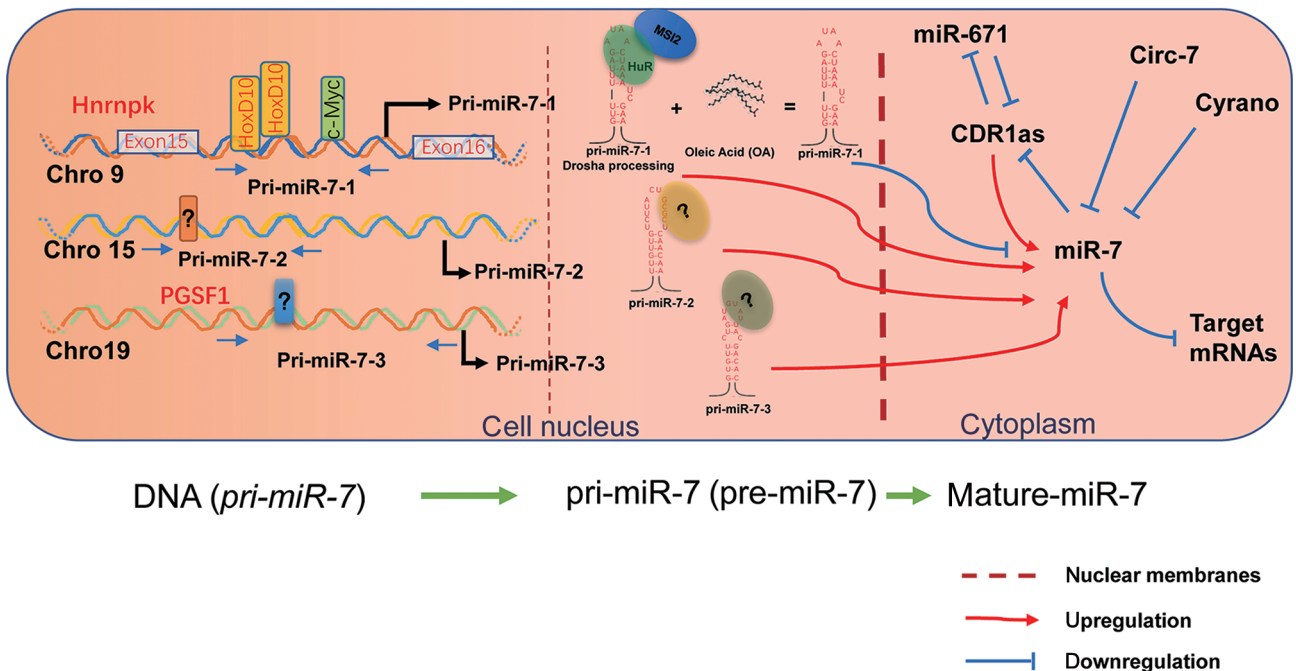


图2 miR-7表达调控机制示意图

影响性成熟和生殖功能。以上显示 miR-7 对神经内分泌腺体—垂体具有重要调节作用。

## 2.2 miR-7对视觉神经系统的调节

miR-7 在视觉系统中也具有重要的调控作用<sup>[23]</sup>, 如果蝇髓质的 4 000 个神经元是其大脑视觉的处理中心, 这些神经元均源于神经上皮细胞, 在幼虫发育过程中转化为神经母细胞, 但在从神经上皮细胞到神经母细胞的转化过程中存在复杂的调控机制。Caygill 和 Brand<sup>[24]</sup> 研究发现, 在这个转化过程中, 神经上皮细胞中 miR-7 表达水平逐渐增加, 不断上调的 miR-7 通过靶向抑制下游的 Notch 信号通路, 促进神经上皮细胞向神经母细胞的稳定转变。值得注意的是, 在此过程中, miR-7 发挥了关键缓冲调节作用, 确保即使在环境压力条件变化下, 也能维持精确而严格的转化过程, 与 miR-7 在光感受器细胞分化过程中的作用是相呼应一致的。随后的研究显示, 当祖细胞开始分化为光感受器细胞时, miR-7 的表达被激活, 这个过程依赖于 EGF 受体 (EGF receptor, EGFR) 信号, 该信号触发 ERK 介导的 Yan 转录因子 (一种视网膜细胞分化抑制因子) 降解。在祖细胞中, Yan 可以抑制 miR-7 的转录, 而 miR-7 又可以通过与 Yan mRNA 3'UTR 的序列结合, 抑制光感受器细胞中 Yan 的表达, Yan 和 miR-7 之间形成了严密的互相反馈作用模式, 表现在 Yan 在祖细胞中高表达, miR-7 则在感光细胞中水平居高, 存在时间表达差异, 当 EGFR 信号短暂触发祖细胞中 Yan 降解时 miR-7 水平逐渐上调, 确保感光细胞被成功且精确的分化<sup>[25]</sup>。此外, Needhamsen 等<sup>[26]</sup> 的研究还发现, miR-7 可以通过直接作用人类配对 box 基因 6 (paired box 6, PAX6) 3'UTR, 抑制 PAX6 表达水平, PAX6 则是眼部发育和形成的重要中介分子。以上研究证明, miR-7 通过精密的反馈调控网络, 在视觉神经细胞发育和形成过程中发挥了关键调控作用, 然而, 其是否参与视觉神经元的功能调控仍有待研究阐明。

## 2.3 miR-7对大脑皮层细胞的调节

研究发现, 在类似感光细胞的发育过程, 大脑皮层细胞发育过程中, miR-7 的表达水平随着大脑皮层神经细胞的分化或在出生后皮质发育过程逐渐增加; 但相比小鼠胚胎干细胞向神经细胞的早期分化过程, 在皮层细胞分化发育早期, miR-7 的水平是较低的, 但在分化第 7 天, 60%~80% 的细胞表达神经细胞前体标记物 (CD57 和 SOX1) 时, miR-7 的表达明显增加, 提示 miR-7 与大脑皮层细胞发育

的密切相关<sup>[27]</sup>。后续研究发现, miR-7 在大脑皮质的神经祖细胞中高度表达, 当通过 Sponge 技术特异性沉默小鼠胚胎皮质中 miR-7 的活性后, 则会导致小鼠的小头样脑缺陷症, 机制方面主要是在 miR-7 降低情况下, 其靶基因 (与 p53 通路相关的基因), 如腺苷酸激酶 1 (adenylate kinase 1, AK1) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, Cdkn1a) 的上调, 影响 p53 通路正常传递, 导致脑发育过程中皮层祖细胞生成减少和细胞凋亡增加<sup>[28-29]</sup>; 此外, Sarangdhar 等<sup>[30]</sup> 还发现, 在胚胎发育期减少 miR-7 的水平, 可致使小鼠胚胎大脑形态的改变, 此改变与 Cyrano (一个在受精卵细胞中保守, 但与脑部发育紧密相关的 lncRNA) 的表达水平增加有关; 同样, 降低 Cyrano 的水平则可增高 miR-7 的水平, 且改善胚胎大脑形态异常。类似的研究显示, 小鼠胚胎皮质中 GLI 家族锌指蛋白 3 (GLI family zinc finger 3, GLI3) 的缺失可引起神经祖细胞和新生神经元比例的增加, 从而导致出生后大脑增大, 皮质中线出现异常折叠结构; 然而, 如改变 miR-7 水平则可通过调控前体祖细胞的分化、神经元的产生和迁移过程, 从而恢复 GLI3 敲除引发的小鼠异常大脑形态, 该作用机制与 miR-7 改变后, 其靶分子 PAX6 表达上调相关<sup>[31]</sup>; 但 PAX6 和 GLI3 之间的关系仍未明确。总之, 这些研究显示, miR-7 在大脑皮层发育过程中发挥重要的调控作用, 但其调控的复杂分子机制还有待进一步探讨。

## 2.4 miR-7对脑部其他功能的影响

miR-7 在脑部区域的富集表达显示其在脑部可能还具有潜在未知的另一些重要角色, 如 Li 等<sup>[23]</sup> 的研究显示, miR-7 参与了机体多种感受器的发育和功能的维持; 新近研究又显示, miR-7 可以通过抑制人类干细胞中的 NLRP3/Caspase-1 途径增强室下区神经元细胞的形成, 对神经元细胞具有较好的修复作用<sup>[32]</sup>; 另有研究还显示, miR-7 可以通过靶基因 Sepp1<sup>[33]</sup>、NR4A3<sup>[34]</sup> 参与调节海马区域的功能。除此之外, 在果蝇中发现 miR-7 的突变并不能造成其外形的差别, 但在压力条件下, 则导致感觉结构的异常<sup>[23, 25]</sup>。

## 3 小结

总之, 大量研究显示, miR-7 作为 miRNAs 家族成员在脑组织细胞的发育和功能中发挥了重要调控作用 (表 1)。有意义的是, 近年来, miR-7 在脑部疾病中的相关研究也取得了重要进展, 提示其可

表1 miR-7在脑部不同区域作用靶分子及效应

靶mRNAs	脑部区域	效应	文献
PTGFRN	垂体	抑制前列腺素F2 $\alpha$ 的水平, 刺激促黄体激素释放	[6]
GLG1	垂体	减少前列腺素的PTGFRN、FSH、LH的分泌	[22]
Notch	视神经上皮细胞	促进神经上皮细胞向神经母细胞的转变	[24]
Yan	视觉祖细胞	启动视觉祖细胞向光感受器细胞分化过程	[25]
PAX6	眼和脑部	眼和脑部器官发育的重要中介分子	[26]
Ak1、Cdkn1a	胚胎皮质	管控神经祖细胞分化	[28-29]
Sepp1、NR4A3	海马	与学习记忆相关	[33,34]

能是脑部发育和疾病发生的重要新调控分子。然而, 目前仍有很多科学问题亟待深入阐明, 如 miR-7 在脑部正常生理过程中的时空表达模式以及调控机制是什么, 其在不同脑组织区域细胞中的作用为何, 其是否参与脑组织局部免疫相关细胞的功能调控, 等等。随着人们对微小 RNA 调控网络理论认识的进一步深入, 以及相关靶分子功能的进一步阐明, 相信以 miR-7 为代表的微小 RNA 分子在脑部组织发育和生理功能中的作用及机制的相关研究, 不仅对于脑部发育和生理相关疾病发生的机制, 还可为开发基于 miRNA 为靶点的脑部疾病早期诊断和治疗新策略提供新思路。

### 参 考 文 献

- [1] Kim T, Mehta SL, Morris-Blanco KC, et al. The microRNA miR-7a-5p ameliorates ischemic brain damage by repressing  $\alpha$ -synuclein. *Sci Signal*, 2018, 11: eaat4285
- [2] Bhere D, Tamura K, Wakimoto H, et al. microRNA-7 upregulates death receptor 5 and primes resistant brain tumors to caspase-mediated apoptosis. *Neuro Oncol*, 2018, 20: 215-24
- [3] Choudhury NR, de Lima Alves F, de Andres-Aguayo L, et al. Tissue-specific control of brain-enriched miR-7 biogenesis. *Genes Dev*, 2013, 27: 24-38
- [4] Frederikse PH, Donnelly R, Partyka LM. miRNA and Dicer in the mammalian lens: expression of brain-specific miRNAs in the lens. *Histochem Cell Biol*, 2006, 126: 1-8
- [5] Candiani S, Moronti L, De Pietri Tonelli D, et al. A study of neural-related microRNAs in the developing amphioxus. *Evodevo*, 2011, 2: 15
- [6] Yuan B, Sun GJ, Zhang GL, et al. Identification of target genes for adenohipophysis-prefer miR-7 and miR-375 in cattle. *Genet Mol Res*, 2015, 14: 9753-63
- [7] Sanek NA, Young WS. Investigating the *in vivo* expression patterns of miR-7 microRNA family members in the adult mouse brain. *Microna*, 2012, 1: 11-8
- [8] Amar L, Benoit C, Beaumont G, et al. MicroRNA expression profiling of hypothalamic arcuate and paraventricular nuclei from single rats using Illumina sequencing technology. *J Neurosci Methods*, 2012, 209: 134-43
- [9] Tessmar-Raible K, Raible F, Christodoulou F, et al. Conserved sensory-neurosecretory cell types in annelid and fish forebrain: insights into hypothalamus evolution. *Cell*, 2007, 129: 1389-400
- [10] Junn E, Lee KW, Jeong BS, Chan TW, et al. Repression of  $\alpha$ -synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 13052-7
- [11] Lee HJ, Palkovits M, Young WS, et al. miR-7b, a microRNA up-regulated in the hypothalamus after chronic hyperosmolar stimulation, inhibits Fos translation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 15669-74
- [12] Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *RNA*, 2005, 11: 241-7
- [13] Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*, 2004, 14: 1902-10
- [14] Chou YT, Lin HH, Lien YC, et al. EGFR promotes lung tumorigenesis by activating miR-7 through a Ras/ERK/Myc pathway that targets the Ets2 transcriptional repressor ERF. *Cancer Res*, 2010, 70: 8822-31
- [15] Reddy SD, Ohshiro K, Rayala SK, et al. MicroRNA-7, a homeobox D10 target, inhibits p21-activated kinase 1 and regulates its functions. *Cancer Res*, 2008, 68: 8195-200
- [16] Farh KK, Grimson A, Jan C, et al. The widespread impact of mammalian microRNAs on mRNA repression and evolution. *Science*, 2005, 310: 1817-21
- [17] Kumar S, Downie Ruiz Velasco A, Michlewski G. Oleic acid induces miR-7 processing through remodeling of pri-miR-7/protein complex. *J Mol Biol*, 2017, 429: 1638-49
- [18] Zhao Y, Alexandrov PN, Jaber V, et al. Deficiency in the ubiquitin conjugating enzyme UBE2A in Alzheimer's disease (AD) is linked to deficits in a natural circular miRNA-7 sponge (circRNA; ciRS-7). *Genes*, 2016, 7: 116
- [19] Smith KN, Starmer J, Miller SC, et al. Long noncoding RNA moderates microRNA activity to maintain self-renewal in embryonic stem cells. *Stem Cell Rep*, 2017, 9: 108-21
- [20] Piwecka M, Glazar P, Hernandez-Miranda LR, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function. *Science*, 2017, 357: aam8526
- [21] Kleaveland B, Shi CY, Stefano J, et al. A network of non-coding regulatory RNAs acts in the mammalian brain. *Cell*, 2018, 174: 350-62

- [22] Ahmed K, LaPierre MP, Gasser E, et al. Loss of microRNA-7a2 induces hypogonadotropic hypogonadism and infertility. *J Clin Invest*, 2017, 127: 1061-74
- [23] Li X, Cassidy JJ, Reinke CA, et al. A microRNA imparts robustness against environmental fluctuation during development. *Cell*, 2009, 137: 273-82
- [24] Caygill EE, Brand AH. miR-7 buffers differentiation in the developing *Drosophila* visual system. *Cell Rep*, 2017, 20: 1255-61
- [25] Li X, Carthew RW. A microRNA mediates EGF receptor signaling and promotes photoreceptor differentiation in the *Drosophila* eye. *Cell*, 2005, 123: 1267-77
- [26] Needhamsen M, White RB, Giles KM, et al. Regulation of human PAX6 expression by miR-7. *Evol Bioinform Online*, 2014, 10: 107-13
- [27] Chen H, Shalom-Feuerstein R, Riley J, et al. miR-7 and miR-214 are specifically expressed during neuroblastoma differentiation, cortical development and embryonic stem cells differentiation, and control neurite outgrowth *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394: 921-7
- [28] Baertsch MA, Leber MF, Bossow S, et al. MicroRNA-mediated multi-tissue detargeting of oncolytic measles virus. *Cancer Gene Ther*, 2014, 21: 373-80
- [29] Pollock A, Bian S, Zhang C, et al. Growth of the developing cerebral cortex is controlled by microRNA-7 through the p53 pathway. *Cell Rep*, 2014, 7: 1184-96
- [30] Sarangdhar MA, Chaubey D, Srikakulam N, et al. Parentally inherited long non-coding RNA Cyrano is involved in zebrafish neurodevelopment. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: 9726-35
- [31] Zhang L, Mubarak T, Chen Y, et al. Counter-balance between Gli3 and miR-7 is required for proper morphogenesis and size control of the mouse brain. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 259
- [32] Fan Z, Lu M, Qiao C, et al. MicroRNA-7 enhances subventricular zone neurogenesis by inhibiting NLRP3/caspase-1 axis in adult neural stem cells. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 7057-69
- [33] Dewing AS, Rueli RH, Robles MJ, et al. Expression and regulation of mouse selenoprotein P transcript variants differing in non-coding RNA. *RNA Biol*, 2012, 9: 1361-69
- [34] Stevanato L, Sinden JD. The effects of microRNAs on human neural stem cell differentiation in two- and three-dimensional cultures. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5: 49