

DOI: 10.13376/j.cbls/2019116

文章编号: 1004-0374(2019)09-0945-07

miR-223的表达调控及生物功能研究进展

王星果, 曲亮, 窦套存, 郭军, 胡玉萍, 沈曼曼, 李永峰, 王克华*

(江苏省家禽科学研究所, 扬州 225125)

摘要: microRNA (miRNA) 是一类非编码的单链小 RNA 分子, 能够调控靶基因表达, 对各种生物过程发挥重要的作用。miR-223 是一种高度保守的 miRNA, 在多种组织、细胞中均有表达, 并且其表达受到 CEBPA 和 NFIA 等重要转录因子的调控。miR-223 对肝脏、脂肪组织和血液中的脂质代谢, 如脂蛋白吸收、类固醇生成和脂肪酸去饱和等过程起调控作用; 另外, 它还对造血、癌症发生、炎症以及其他一些重要生物过程起调控作用。对其进行深入研究可以为脂质代谢疾病、血液病和癌症的治疗提供一个新思路, 同时, 有助于对调控家禽肝脏脂质代谢和控制卵黄脂质沉积, 从而改善家禽脂肪肝和蛋黄品质提出新的策略。

关键词: miR-223; 表达调控; 生物功能

中图分类号: Q52 **文献标志码:** A

Expression regulation and biological function of miR-223

WANG Xing-Guo, QU Liang, DOU Tao-Cun, GUO Jun, HU Yu-Ping,

SHEN Man-Man, LI Yong-Feng, WANG Ke-Hua*

(Jiangsu Institute of Poultry Science, Yangzhou 225125, China)

Abstract: microRNAs (miRNAs) are a class of small non-coding and one-strand RNAs that regulate target gene expression. It plays important roles in various biological processes. miR-223 is a highly conserved miRNA. It is expressed in several kinds of tissues and cells, and its expression is regulated by some important transcription factors such as CEBPA and NFIA. miR-223 has regulatory functions on lipid metabolism in liver, adipose tissue and blood, such as absorption of lipoproteins, synthesis of steroid and desaturation of fatty acids. Besides, miR-223 has regulatory functions on hematopoiesis, carcinogenesis, inflammation and some other bioprocesses. Further investigation of miR-223 will provide us a new way for treatment of lipid metabolic disorders, blood disease and carcinoma, and for improvement of fatty liver and egg yolk quality in poultry.

Key words: miR-223; regulation of expression; biological function

miR-223 是一种重要的 miRNA, 在一些生物过程中具有重要的功能。近年来, 对动物的研究表明, miR-223 的表达受到一些重要转录因子的调控, 而 miR-223 对脂质代谢、造血、癌症发生和炎症等都发挥了重要的作用。本文对 miR-223 的表达调控及其生物功能的最新研究进展作一综述。

1 microRNA的生物合成、作用机制和功能

microRNA (miRNA) 是一类非编码的, 约 22 nt 核苷酸长度的单链 RNA 分子, 是基因表达的重要调控因子, 在各种生物过程中发挥了重要的作用^[1]。

近年来, 对 miRNA 的研究是一个热点。

miRNA 是由基因组中的 miRNA 基因转录产生的, miRNA 基因一般位于蛋白质编码基因之间。成熟 miRNA 由 RNA 聚合酶 II 和 RNA 酶 III 加工形成。首先, miRNA 基因由 RNA 聚合酶 II 转录成

收稿日期: 2019-03-28; 修回日期: 2019-05-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(31601938); 江苏省自然科学基金项目(BK20160449); 江苏现代农业产业技术体系建设项目(JATS[2018]247); 现代农业产业技术体系建设专项资金(CARS-40-K01)

*通信作者: E-mail: sqbreeding@126.com

primary-miRNA (pri-miRNA)^[2]; 在 RNA 酶 III Droscha 作用下, pri-miRNA 会加工成约 70 nt 长度且具有茎环状特征结构的前体 precursor-miRNA (pre-miRNA)^[3]; pre-miRNA 会被 Exportin-5 识别, 在 G 蛋白 Ran 的帮助下, 由细胞核转移到细胞质中^[4]; 在细胞质中, 另一种 RNA 酶 III Dicer 识别 pre-miRNA 的茎环结构, 将其切割成 22 nt 的双链 RNA^[5]; 解链后, 其中一条链进入 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), 这条链即形成成熟的 miRNA 并发挥其功能^[6]。

miRNA 的生物合成受到很多因素, 如表观遗传机制的调节。一些因子, 如 Smad 和 p53 可以和 Droscha 复合体相互作用, 通过提高 Droscha 加工效率增加 miRNA 的表达^[7-8]。一些转录因子也可以通过与 miRNA 启动子相互作用调控 miRNA 的表达。例如, 血清应答因子 (serum response factor, SRF) 可以通过结合 miR-1 启动子增加它的表达, 调节肌肉分化^[9]; 另一种转录因子 Myc 可以与 miRNA 家族 let-7 的其中一个 miRNA 簇 MC-let-7a-1~let-7d 的启动子的 E-box3 相互作用来抑制这些 miRNA 的转录, 影响发育及癌症发生^[10]。miRNA 的生物合成和表观遗传机制形成一个调控网络, 相互调节, 共同调控一系列生物过程。

miRNA 通过与靶 mRNA 3' UTR (untranslated region) 内的靶序列互补配对调节靶基因的表达^[11], 虽然这种互补不是必须完全互补, 但 miRNA 5' 端第 2~8 个核苷酸序列, 即种子区在大部分情况下与 mRNA 完全互补^[11]。miRNA 主要是通过对靶基因的表达调控进而调控各种生物过程。miR-122 是肝脏中重要的一种 miRNA, 它通过靶向抑制 NDRG3 (NDRG family member 3)、ALDOA (aldolase A, fructose-bisphosphate) 等与肝脏代谢相关的基因调控肝脏代谢, 用 LNA-antimiR-122 处理小鼠肝细胞, 可以显著抑制 miR-122 的表达, 形成低胆固醇的表型, 上调很大一部分肝脏基因的 mRNA, 最终调节肝脏代谢^[12]。在小鼠间充质干细胞中, miR-126 能通过抑制 PIK3R2 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2), 即 p85 β 蛋白的表达进而增强 AKT1 (AKT serine/threonine kinase 1) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 最终促进血管生成, 并增强心肌梗死部位的心肌功能^[13]。在成肌细胞中, miR-1a 通过抑制靶基因组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase 4, HDAC4) 的表达, 进而激活 MEF2C (myocyte enhancer factor 2C)

前肌源活性, 促进骨骼肌分化^[14]。

2 miR-223 的表达调控

miR-223 首先由 Lim 等^[15]报道, 他们通过计算机方法在人类、小鼠、斑马鱼等物种中均预测出 miR-223 基因。其后, Landgraf 等^[16]用实验方法发现了人类、小鼠等哺乳动物中 miR-223 的表达; 之后, 又有研究报道在其他一些物种中发现了 miR-223。经过分析, miR-223 及其前体在不同物种间具有较高保守性, 其基因启动子有一些区域也具有保守性。以小鼠 miR-223 为例, 其基因位于 X 染色体蛋白编码基因内, 成熟序列长度为 22 nt, 在茎环状结构的 3' 端, 其 pre-miR-223 和 pri-miR-223 上游启动子的一些区域含有特定转录因子的保守性结合位点。

起初, 人们认为 miR-223 是造血相关细胞中特异表达的 miRNA, 后来发现它在其他多种组织、细胞中也有表达。miR-223 在不同组织、不同环境中的表达各具特点, 如在多种血液细胞中, miR-223 的表达量在粒细胞分化过程中上升, 在体育锻炼后的中性粒细胞中立即上升, 而在白细胞介素 3 (interleukin 3, IL3) 处理的嗜碱性细胞中下降, 在单核细胞/巨噬细胞分化过程中也下降^[17]; 慢性乙型肝炎、肝硬化和肝细胞癌患者的血清中, miR-223 表达量比普通人均有不同程度的显著下降^[18], 结肠腺癌患者的 miR-223 表达量明显高于结肠腺瘤患者, 而结肠腺瘤患者又明显高于普通人^[19]; 在小鼠肝脏中, miR-223 在短时间的缺血/再灌注损伤后表达量显著上升^[20], 而在肝癌细胞中, 其表达量相较于正常细胞显著下降^[21]; 在外泌体诱导成骨分化的前脂肪细胞中, miR-223 的表达量相较于未分化的细胞显著下降^[22]。这些研究结果表明, miR-223 的表达受到各种因素的影响, 有外在因素和内在因素, 其中内在因素就包括一些内部调控因子, 如转录因子。

有不少研究探讨了转录因子对 miR-223 的转录调控。Fazi 等^[23]研究发现, 人类白血病细胞向视黄酸诱导的粒细胞分化的过程中 miR-223 的表达上调, 且这种调控与转录因子相关; 进一步研究发现, miR-223 前体 pre-miR-223 上游启动子区各含有一个转录因子 CEBPA (CCAAT enhancer binding protein α) 和 NFIA (nuclear factor I A) 的结合位点, 这两个结合位点有所重叠, 使得两种转录因子发生竞争结合, NFIA 使 miR-223 处于低表达水平, 而其被 CEBPA

替代后则促进 miR-223 的表达; 而 Fukao 等^[24] 则发现, 小鼠和人类 miR-223 前体 pri-miR-223 上游启动子区均含有转录因子 PU.1 的两个结合位点和 CEBPB (CEBPA/CCAAT enhancer binding protein β) 的一个结合位点, 且 PU.1 和 CEBPB 均能促进 miR-223 的表达。pri-miR-223 上游启动子区的 CEBPA/CEBPB 结合位点被 Rodriguez-Ubreva 等^[25] 进一步证实, 他们通过染色质免疫共沉淀 - 测序证明了 CEBPA 能与该位点结合, 促进 miR-223 的表达。Eyholzer 等^[26] 则进一步研究了人类 pri-miR-223 和 pre-miR-223 上游的 CEBPA/CEBPB 结合位点, 发现在急性髓性白血病患者白血病的细胞中, CEBPA 显著诱导 pri-miR-223 转录, 但对 pre-miR-223 的转录诱导有限, 进一步研究证明 pri-miR-223 上游 CEBPA/CEBPB 结合位点对调控 miR-223 的表达起主要作用。致癌转录因子 TAL1 (TAL bHLH transcription factor 1, erythroid differentiation factor) 能在其他调节因子的协助下与 miR-223 启动子上游较长距离的一个位点结合, 促进 miR-223 的表达, 使 T 细胞维持急性淋巴细胞白血病的表型^[27]。另一个致癌转录因子 RUNX1T1 (RUNX1 translocation partner 1) 能与 pre-miR-223 上游启动子区结合, 抑制 miR-223 的表达, 维持白血病细胞的病理状态; 外源 miR-223 表达或 RNA 干扰 RUNX1T1 则能升高 miR-223 水平, 恢复细胞分化能力^[28]。同样, 转录因子 ASCL2 (achaete-scute family bHLH transcription factor 2) 也能与 pre-miR-223 上游启动子区结合, 抑制 miR-223 的成熟, 促进胃癌迁移和侵袭, 而过表达 miR-223 则能缓解这一过程^[29]。另外, 转录因子 GATA1 (GATA binding protein 1) 也被证明是 miR-223 的负性调控因子^[24,30]。

3 miR-223的功能

3.1 miR-223在脂质代谢中的功能

miR-223 参与多种生物过程。近年来, 不少研究显示, miR-223 在脂质代谢中发挥了十分重要的作用。在巨噬细胞中, 过表达 miR-223 可以抑制 Toll 样受体信号通路, 进而显著减缓脂质沉积, 而敲低 miR-223 则会诱导脂质沉积^[31]。高密度脂蛋白和胆固醇是脂质代谢过程中的重要参与者。Wang 等^[32] 研究发现, 参与高密度脂蛋白 - 胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 选择性吸收的基因 SCARB1 (scavenger receptor class B member 1) 与 miR-223 存在关联, 在人肝细胞中 miR-223 的过表达可以抑制 SCARB1 的表达, 同时伴有 HDL-C

吸收的下降, 而使用反义 miR-223 处理细胞则得到相反的结果; 进一步研究发现, miR-223 可以直接靶向 SCARB1 的 3'UTR 区, 抑制其表达, 说明 miR-223 通过靶向调控肝细胞 SCARB1 基因对胆固醇代谢起到调控作用。另有研究发现, miR-223 调控了脂蛋白和胆固醇代谢的多个过程。在肝癌细胞中, miR-223 启动子活性和成熟序列表达水平均与细胞胆固醇状态相关, 而在有动脉粥样硬化倾向的小鼠中, 血胆固醇过高伴随着肝脏 miR-223 表达水平的升高。进一步研究发现, 在肝细胞中, miR-223 可通过靶向抑制 SCARB1 基因的表达, 从而负调控 HDL-C 的吸收, 这与 Wang 等的研究相一致; 同时, 它还通过靶向抑制两个甾醇酶基因 HMGCS1 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1) 和 MSMO1 (methylsterol monooxygenase 1) 的表达进而抑制胆固醇的生物合成。另外, miR-223 通过调控靶基因 SP3 (Sp3 transcription factor) 间接促进 ABCA1 (ATP binding cassette subfamily A member 1) 基因的 mRNA 和蛋白表达, 进而增强肝细胞的胆固醇流出, 而 SP3 转录因子又可以与 miR-223 启动子结合, 负调控 miR-223 表达, 形成一个负反馈调节通路, 进一步对胆固醇代谢等脂质代谢进行微调。将小鼠的 miR-223 进行基因敲除后, HDL-C 的水平及其颗粒大小均有所提高, 肝细胞和血浆中总胆固醇水平也升高^[33]。细胞色素 b5 (cytochrome b5 type A, CYB5A) 在脂肪酸去饱和和类固醇生成中发挥关键作用, 而人肝脏中 CYB5A 与 miR-223 表达量呈负相关, 且 miR-223 可通过靶向抑制 CYB5A 调控脂肪酸和类固醇代谢^[34]。这些研究结果均表明, miR-223 紧密参与了脂肪酸和固醇代谢等重要的脂质代谢过程。在体内, HDL 还具有转移 miRNA 的功能。Tabet 等^[35] 研究显示, HDL 能将 miR-223 转入内皮细胞, 从而调控基因 ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1) 的表达, 而这种调控作用在使用 miR-223 抑制剂的细胞中却不能发挥, 这一发现说明 miR-223 与 HDL 间具有反馈调节机制, 进一步揭示 miR-223 在脂质代谢中的重要作用。

另外, 研究显示 miR-223 与肥胖相关, 提示其参与脂质代谢。Kilic 等^[36] 研究发现, 与正常或体重稍超标的受试者相比, 肥胖和重度肥胖的患者血液中 miR-223 的含量极显著下降, 表明其在脂肪沉积中具有负调控作用, 它的表达量下降提示脂肪沉积严重。脂肪组织炎症是肥胖的重要特征。研究发现, 与野生型小鼠相比, 高脂饮食的 miR-223 基因

敲除小鼠表现出更加严重的胰岛素抵抗,同时,通过增加脂肪组织中炎症介导因子 TNF (tumor necrosis factor)、CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2) 和 IL-6 (interleukin 6) 等的表达加重脂肪组织炎症并增加内脏脂肪。在骨髓细胞介导的脂肪组织炎症及胰岛素抵抗的调节中,miR-223 的这种独特调控作用通过 miR-223 基因敲除小鼠的骨髓移植分析进一步得到了证实^[37]。这些研究结果表明,miR-223 在脂质沉积过程中发挥了很重要的作用。

3.2 miR-223在造血中的功能

miR-223 参与了和造血相关的过程。在造血细胞中,miR-223 过表达能抑制细胞增殖,这个过程是通过促进 miR-142 表达完成的。miR-223 靶向抑制 CEBPB 的表达,CEBPB 是 LMO2 (LIM domain only 2) 的正向调控转录因子,LMO2 又能与 miR-142 启动子结合,负向调控 miR-142 的表达,而 miR-142 能够抑制造血细胞增殖。这样,miR-223 就通过抑制 CEBPB-LMO2 的表达,解除了 LMO2 对 miR-142 的抑制作用,使得 miR-142 表达上升,最终抑制造血细胞增殖^[38]。在前 B 细胞中 miR-223 能促进其向巨噬细胞转分化,并影响转分化的效率和巨噬细胞活性。它对前 B 细胞转分化的促进作用主要是通过直接靶向下调淋巴转录因子 LEF1 (lymphoid enhancer binding factor 1) 的表达,这种转录因子主要在前 B 细胞中表达,对 B 细胞系的发育具有决定性作用,它的过表达与去除 miR-223 一样,延迟前 B 细胞的转分化^[25]。在心肌微血管内皮细胞中,miR-223 能靶向降低 RPS6KB1 (ribosomal protein S6 kinase B1) 表达,进而调控 RPS6KB1/HIF1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit α) 信号通路,最终抑制血管生成^[39]。

3.3 miR-223在癌症发生中的功能

miR-223 参与了癌症发生相关的过程,可以作为癌症治疗的靶标。在肝癌患者的肝脏组织和血清中,miR-223 表达量明显低于正常人^[40],在肝癌细胞中过表达 miR-223 可以持续抑制细胞存活力。整合分析发现了一些 miR-223 的靶基因,其中 STMN1 (stathmin 1) 是一种微管调节关键基因,可以调控微管动力、细胞增殖和细胞周期,miR-223 通过抑制 STMN1 的表达,从而对肝癌细胞的活力起阻抑作用^[21]。同样,miR-223 通过抑制靶基因 RAB1A (member RAS oncogene family) 的表达来对 mTOR (mammalian target of rapamycin) 通路去活化,进而导致肝癌细胞凋亡^[41]。胰岛素样生长因子 1 受体

(insulin like growth factor 1 receptor, IGF1R) 参与非小细胞肺癌对酪氨酸激酶抑制剂的耐药过程,在非小细胞肺癌细胞系 PC-9 中过表达 miR-223 能靶向抑制 IGF1R 的表达,增强细胞对靶向药物厄洛替尼(一种酪氨酸激酶抑制剂)的敏感性,诱导细胞凋亡^[42]。在膀胱癌细胞中,miR-223 表达量降低,而对其过表达则能通过抑制靶基因 WDR62 (WD repeat domain 62) 来显著减缓肿瘤恶化,并诱导细胞凋亡^[43]。除了抑癌作用,miR-223 还在某些癌细胞中有促癌作用。miR-223 在早期非小细胞肺癌患者血浆中表达量显著高于正常人^[44],在肺癌细胞 A549 中导入外源 miR-223 会促进肺癌细胞侵袭,而敲低 miR-223 则会增加其靶基因 EPB41L3 (erythrocyte membrane protein band 4.1 like 3) 的表达,抑制肺癌细胞侵袭,说明 miR-223 通过靶向抑制 EPB41L3 的表达在肺癌细胞的侵袭过程中发挥重要作用^[45]。在肾透明细胞癌组织中,miR-223 表达高于癌旁组织,而将 miR-223 导入细胞中能减少 G₁ 期细胞,增加 S 期细胞,促进增殖,说明 miR-223 对肾透明细胞癌的发生起促进作用^[46]。miR-223 也能通过靶向抑制 FBW7 (F-box and WD repeat domain containing 7) 促进肝癌细胞对药物索拉非尼的耐药性^[47]。

3.4 miR-223在炎症中的功能

除上述提到的肥胖相关的脂肪组织炎症,miR-223 还参与了其他炎症过程。急性肺损伤是一种常见肺病,在脂多糖诱导形成的急性肺损伤中,miR-223 表达量下降,而过表达 miR-223 则通过抑制 NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) 炎性体和 TLR4 (Toll like receptor 4)/NF- κ B (nuclear factor kappa B) 信号通路来减轻炎症反应,说明 miR-223 是急性肺损伤的炎症调控因子^[48]。在肠炎样本中 miR-223 表达升高,而过表达 miR-223 能通过抑制 NLRP3 炎性体以及 IL1 β (interleukin 1 β) 减轻实验性肠炎^[49]。在脑神经胶质细胞中,miR-223 缺乏可以显著改善中枢神经系统炎症、实验性自免疫脑脊髓炎的临床症状并增加自噬,而过表达 miR-223 则通过靶向调控 ATG16L1 (autophagy related 16-like 1) 抑制自噬,促进中枢神经系统炎症反应^[50]。Satoorian 等^[51]研究发现,敲除小鼠 miR-223 基因也能显著延迟实验性自免疫脑脊髓炎的发作,同时,抑制树突状细胞的活化和初始 T 细胞的分化。

3.5 miR-223在其他生物过程中的功能

miR-223 还参与了其他一些生物过程。雌激素替代疗法能改善绝经后女性骨骼肌质量,这种疗法

会减少骨骼肌中 miR-223 的表达, 增强胰岛素样生长因子 1 (insulin like growth factor 1, IGF1) 信号通路, 通路中 IGF1R 和 FOXO3 (forkhead box O3) 的 mRNA 和蛋白水平均显著提高。体外实验证明, IGF1R 和 FOXO3 是 miR-223 的靶基因, 且它们与 miR-223 存在剂量效应, 说明 miR-223 通过调节这两个基因的表达介导激素替代疗法对 IGF1 信号通路的作用, 最终对骨骼肌质量起调节作用^[52]。在心肌细胞中, miR-223 通过上调葡萄糖运输蛋白 SLC2A4 (solute carrier family 2 member 4) 的表达增加葡萄糖的吸收, 最终调节心肌葡萄糖代谢^[53]。视黄醇代谢通路相关基因 DHRS3 (dehydrogenase/reductase 3) 是 miR-223 的靶基因, 与成骨分化相关。在骨髓间充质干细胞向成骨分化过程中, miR-223 表达量逐渐减少, 而 DHRS3 表达量则逐渐增加。敲低骨髓间充质干细胞的 miR-223 能使细胞向成骨分化。这些结果提示, miR-223 能通过靶向 DHRS3 抑制成骨分化^[54]。

3.6 miR-223在家禽中的功能

家禽与哺乳动物存在差异, 但 miR-223 在家禽脂质代谢和癌症等方面也具有重要作用。GPAM (glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial) 基因和甘油三酯的代谢密切相关, 在鸡肌内前体脂肪细胞中进行 miR-223 的过表达和干扰, 再对细胞进行诱导并测定甘油三酯和油红染色, 发现 miR-223 靶向 GPAM 基因并抑制脂肪细胞的分化, 减少脂质沉积, 揭示 miR-223 在鸡肌内脂肪沉积中的作用^[55]。患卵巢癌蛋鸡的腺上皮中, 与细胞周期相关的基因表达量显著上升, 其中 CDK1 (cyclin dependent kinase 1) 被证明是 miR-223 的靶基因, 提示 miR-223

可能参与蛋鸡卵巢细胞周期^[56]。在马立克病病毒转化的鸡 T 淋巴细胞系中, miR-223 表达量显著下降, 提示其可能参与马立克病导致的肿瘤发生的分子途径^[57]。在禽类成肌细胞分化过程中, 相关转录因子 MYOD1 (myogenic differentiation 1) 能结合 miR-223 基因启动子并上调 miR-223 的表达, 上调的 miR-223 通过靶向抑制 ZEB1 (zinc finger E-box binding homeobox 1) 来促进成肌细胞分化。而在成肌细胞增殖过程中, 过表达 miR-223 则通过抑制靶基因 IGF2 表达抑制成肌细胞增殖。这些结果揭示了 miR-223 在禽类肌细胞分化中的作用^[58]。miR-223 已经过研究的主要功能及对应靶基因见表 1。

4 展望

miR-223 是一种重要的 miRNA, 在一些生物过程中具有重要的作用。在医学领域, 通过研究 miR-223 在脂肪肝、肥胖和癌症等疾病发生中的作用机制, 可以将其作为分子治疗的靶标。肝脏是人类十分重要的代谢器官, 是调控脂类代谢, 包括脂肪酸 β 氧化、脂生成、胆固醇代谢、脂蛋白生成和分泌以及对营养状态和激素信号反应等重要方面的场所, 对于维持体内系统能量平衡至关重要。人类的生长、发育、脂肪沉积等都或多或少和肝脏脂质代谢途径相关。因此, 对肝脏脂质代谢的研究一直是一项重要的研究工作。miR-223 在肝脏脂质生成中起负调控作用, 因此可提高肝脏 miR-223 表达量以减轻脂肪肝和肥胖症状。另外, 肝癌也是如今人类发病率、致死率较高的一种癌症, miR-223 对肝癌具有负调控作用, 但它又能提高肝癌细胞对靶向药索拉非尼的耐药性, 所以, 它作为肝癌治疗的一

表1 miR-223的功能及靶基因

表达部位	靶基因	功能
巨噬细胞、肝细胞、鸡肌内前体脂肪细胞	SCARB1、HMGCS1、MSMO1、SP3、CYB5A、ICAM1	抑制脂质沉积, 调控脂肪酸、脂蛋白和胆固醇代谢, 抑制脂肪细胞的分化 ^[31-35, 55]
造血细胞、前B细胞、心肌微血管内皮细胞	CEBPB、LEF1、RPS6KB1	抑制造血细胞增殖, 促进前B细胞转分化, 抑制血管生成 ^[25, 38-39]
肝癌细胞、肺癌细胞、肾癌细胞、膀胱癌细胞、鸡卵巢癌腺上皮细胞	STMN1、RAB1A、FBW7、IGF1R、EPB41L3、WDR62、CDK1	阻抑肝癌细胞活力, 促进肝癌细胞凋亡, 促进肺癌细胞凋亡、侵袭, 促进肾癌细胞增殖, 抑制膀胱癌恶化, 调控卵巢癌腺上皮细胞周期 ^[21, 41-43, 45-47, 56]
肺细胞、肠细胞、神经胶质细胞	NLRP3、ATG16L1	减轻肺、肠炎症反应, 促进中枢神经系统炎症反应 ^[48-51]
骨骼肌细胞、心肌细胞、骨髓间充质干细胞、鸡成肌细胞	IGF1R、FOXO3、DHRS3、IGF2、ZEB1	调节骨骼肌质量, 增加葡萄糖吸收, 抑制成骨分化, 抑制成肌细胞增殖、促进成肌细胞分化 ^[52-54, 58]

个重要靶标仍有待进一步研究。

在家禽行业, 脂质沉积, 如蛋鸡的脂肪肝、肉鸡的腹脂沉积过多等是畜牧生产中的突出问题之一, 因此, 对鸡脂质代谢的研究具有重要的意义。目前, 对鸡 miR-223 功能的研究报道很少, 脂质代谢方面仅有关于 miR-223 对肌内前体脂肪细胞脂质代谢影响的研究。研究显示, 鸡 miR-223 能减少脂质沉积, 与哺乳动物巨噬细胞和肝细胞中 miR-223 的功能一致, 提示 miR-223 在脂质代谢方面的功能较保守。不过与哺乳动物不同, 禽类的肝脏是脂质合成的主要场所, 其在脂质代谢中起着更加重要的作用。同时, 肝脏也是禽类卵黄生成所需脂类的来源器官, 蛋鸡脂肪肝与肝脏脂质代谢也息息相关。由于禽类肝脏的这种独特性, 有必要对禽类, 特别是鸡 miR-223 在肝脏脂质代谢中的功能进行深入研究。研究结果能够对蛋鸡脂质代谢的调控机理提出新的见解, 有助于对调控肝脏脂质代谢和控制卵黄脂质沉积, 从而改善蛋鸡脂肪肝和蛋黄品质提出新的策略。

[参 考 文 献]

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281-97
- [2] Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*, 2004, 23: 4051-60
- [3] Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 2003, 425: 415-9
- [4] Lund E, Guttinger S, Calado A, et al. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*, 2004, 303: 95-8
- [5] Hutvagner G, McLaughlan J, Pasquinelli AE, et al. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science*, 2001, 293: 834-8
- [6] Filipowicz W. RNAi: the nuts and bolts of the RISC machine. *Cell*, 2005, 122: 17-20
- [7] Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, et al. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature*, 2008, 454: 56-61
- [8] Suzuki HI, Yamagata K, Sugimoto K, et al. Modulation of microRNA processing by p53. *Nature*, 2009, 460: 529-33
- [9] Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets *Hand2* during cardiogenesis. *Nature*, 2005, 436: 214-20
- [10] Wang Z, Lin S, Li JJ, et al. MYC protein inhibits transcription of the microRNA cluster MC-let-7a-1~let-7d via noncanonical E-box. *J Biol Chem*, 2011, 286: 39703-14
- [11] Doench JG, Sharp PA. Specificity of microRNA target selection in translational repression. *Genes Dev*, 2004, 18: 504-11
- [12] Elmen J, Lindow M, Silahtaroglu A, et al. Antagonism of microRNA-122 in mice by systemically administered LNA-antimiR leads to up-regulation of a large set of predicted target mRNAs in the liver. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: 1153-62
- [13] Chen JJ, Zhou SH. Mesenchymal stem cells overexpressing MiR-126 enhance ischemic angiogenesis via the AKT/ERK-related pathway. *Cardiol J*, 2011, 18: 675-81
- [14] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*, 2006, 38: 228-33
- [15] Lim LP, Glasner ME, Yekta S, et al. Vertebrate microRNA genes. *Science*, 2003, 299: 1540
- [16] Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*, 2007, 129: 1401-14
- [17] Gilicze AB, Wiener Z, Toth S, et al. Myeloid-derived microRNAs, miR-223, miR27a, and miR-652, are dominant players in myeloid regulation. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 870267
- [18] Giray BG, Emekdas G, Tezcan S, et al. Profiles of serum microRNAs; miR-125b-5p and miR223-3p serve as novel biomarkers for HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Mol Biol Rep*, 2014, 41: 4513-9
- [19] Zheng G, Du L, Yang X, et al. Serum microRNA panel as biomarkers for early diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer*, 2014, 111: 1985-92
- [20] Yu CH, Xu CF, Li YM. Association of MicroRNA-223 expression with hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Dig Dis Sci*, 2009, 54: 2362-6
- [21] Wong QW, Lung RW, Law PT, et al. MicroRNA-223 is commonly repressed in hepatocellular carcinoma and potentiates expression of Stathmin1. *Gastroenterology*, 2008, 135: 257-69
- [22] Du W, Su L, Zhang N, et al. Exosomes derived from preadipocytes improve osteogenic differentiation, potentially via reduced miR223 expression. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 951-8
- [23] Fazi F, Rosa A, Fatica A, et al. A minicircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBP α regulates human granulopoiesis. *Cell*, 2005, 123: 819-31
- [24] Fukao T, Fukuda Y, Kiga K, et al. An evolutionarily conserved mechanism for microRNA-223 expression revealed by microRNA gene profiling. *Cell*, 2007, 129: 617-31
- [25] Rodriguez-Ubreva J, Ciudad L, van Oevelen C, et al. C/EBP α -mediated activation of microRNAs 34a and 223 inhibits Lef1 expression to achieve efficient reprogramming into macrophages. *Mol Cell Biol*, 2014, 34: 1145-57
- [26] Eyholzer M, Schmid S, Schardt JA, et al. Complexity of miR-223 regulation by CEBPA in human AML. *Leuk Res*, 2010, 34: 672-6
- [27] Mansour MR, Sanda T, Lawton LN, et al. The TAL1 complex targets the FBXW7 tumor suppressor by activating miR-223 in human T cell acute lymphoblastic

- leukemia. *J Exp Med*, 2013, 210: 1545-57
- [28] Fazi F, Racanicchi S, Zardo G, et al. Epigenetic silencing of the myelopoiesis regulator microRNA-223 by the AML1/ETO oncoprotein. *Cancer Cell*, 2007, 12: 457-66
- [29] Zuo Q, Wang J, Chen C, et al. ASCL2 expression contributes to gastric tumor migration and invasion by downregulating miR223 and inducing EMT. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 3751-9
- [30] Vian L, Di Carlo M, Pelosi E, et al. Transcriptional fine-tuning of microRNA-223 levels directs lineage choice of human hematopoietic progenitors. *Cell Death Differ*, 2014, 21: 290-301
- [31] Wang J, Bai X, Song Q, et al. miR-223 inhibits lipid deposition and inflammation by suppressing toll-like receptor 4 signaling in macrophages. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 24965-82
- [32] Wang L, Jia XJ, Jiang HJ, et al. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 1956-64
- [33] Vickers KC, Landstreet SR, Levin MG, et al. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 14518-23
- [34] Takahashi K, Oda Y, Toyoda Y, et al. Regulation of cytochrome b5 expression by miR-223 in human liver: effects on cytochrome P450 activities. *Pharm Res*, 2014, 31: 780-94
- [35] Tabet F, Vickers KC, Cuesta Torres LF, et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells. *Nat Commun*, 2014, 5: 3292
- [36] Kilic ID, Dodurga Y, Uludag B, et al. MicroRNA-143 and -223 in obesity. *Gene*, 2015, 560: 140-2
- [37] Zhuang G, Meng C, Guo X, et al. A novel regulator of macrophage activation: miR-223 in obesity-associated adipose tissue inflammation. *Circulation*, 2012, 125: 2892-903
- [38] Sun W, Shen W, Yang S, et al. miR-223 and miR-142 attenuate hematopoietic cell proliferation, and miR-223 positively regulates miR-142 through LMO2 isoforms and CEBP- β . *Cell Res*, 2010, 20: 1158-69
- [39] Dai GH, Ma PZ, Song XB, et al. MicroRNA-223-3p inhibits the angiogenesis of ischemic cardiac microvascular endothelial cells via affecting RPS6KB1/hif-1 α signal pathway. *PLoS One*, 2014, 9: e108468
- [40] Bhattacharya S, Steele R, Shrivastava S, et al. Serum miR-30e and miR-223 as novel noninvasive biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol*, 2016, 186: 242-7
- [41] Dong Z, Qi R, Guo X, et al. MiR-223 modulates hepatocellular carcinoma cell proliferation through promoting apoptosis via the Rab1-mediated mTOR activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483: 630-7
- [42] Zhao FY, Han J, Chen XW, et al. miR-223 enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to erlotinib by targeting the insulin-like growth factor-1 receptor. *Int J Mol Med*, 2016, 38: 183-91
- [43] Sugita S, Yoshino H, Yonemori M, et al. Tumor-suppressive microRNA223 targets WDR62 directly in bladder cancer. *Int J Oncol*, 2019, 54: 2222-36
- [44] Zhang H, Mao F, Shen T, et al. Plasma miR-145, miR-20a, miR-21 and miR-223 as novel biomarkers for screening early-stage non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*, 2017, 13: 669-76
- [45] Liang H, Yan X, Pan Y, et al. MicroRNA-223 delivered by platelet-derived microvesicles promotes lung cancer cell invasion via targeting tumor suppressor EPB41L3. *Mol Cancer*, 2015, 14: 58
- [46] 牛少曦, 马鑫, 张瑜, 等. miR-223在肾透明细胞癌中的表达与功能. *南方医科大学学报*, 2015, 35: 338-42
- [47] Tang X, Yang W, Shu Z, et al. MicroRNA223 promotes hepatocellular carcinoma cell resistance to sorafenib by targeting FBW7. *Oncol Rep*, 2019, 41: 1231-7
- [48] Yan Y, Lu K, Ye T, et al. MicroRNA223 attenuates LPS-induced inflammation in an acute lung injury model via the NLRP3 inflammasome and TLR4/NF- κ B signaling pathway via RHOB. *Int J Mol Med*, 2019, 43: 1467-77
- [49] Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome. *J Exp Med*, 2017, 214: 1737-52
- [50] Li Y, Zhou D, Ren Y, et al. Mir223 restrains autophagy and promotes CNS inflammation by targeting ATG16L1. *Autophagy*, 2019, 15: 478-92
- [51] Satoorian T, Li B, Tang X, et al. MicroRNA223 promotes pathogenic T-cell development and autoimmune inflammation in central nervous system in mice. *Immunology*, 2016, 148: 326-38
- [52] Olivieri F, Ahtiainen M, Lazzarini R, et al. Hormone replacement therapy enhances IGF-1 signaling in skeletal muscle by diminishing miR-182 and miR-223 expressions: a study on postmenopausal monozygotic twin pairs. *Aging Cell*, 2014, 13: 850-61
- [53] Lu H, Buchan RJ, Cook SA. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism. *Cardiovasc Res*, 2010, 86: 410-20
- [54] Zhang S, Liu Y, Zheng Z, et al. MicroRNA-223 suppresses osteoblast differentiation by inhibiting DHRS3. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47: 667-79
- [55] Li F, Li D, Zhang M, et al. miRNA-223 targets the GPAM gene and regulates the differentiation of intramuscular adipocytes. *Gene*, 2018, 685: 106-13
- [56] Lee JY, Jeong W, Kim JH, et al. Distinct expression pattern and post-transcriptional regulation of cell cycle genes in the glandular epithelia of avian ovarian carcinomas. *PLoS One*, 2012, 7: e51592
- [57] Yao Y, Zhao Y, Smith LP, et al. Differential expression of microRNAs in Marek's disease virus-transformed T-lymphoma cell lines. *J Gen Virol*, 2009, 90: 1551-9
- [58] Li G, Luo W, Abdalla BA, et al. miRNA-223 upregulated by MYOD inhibits myoblast proliferation by repressing IGF2 and facilitates myoblast differentiation by inhibiting ZEB1. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e3094