

microRNA在肌肉发育和疾病中的作用

李东颖, 史斌, 严春辉

Role of microRNA in muscle development and disease

Li Dong-ying, Shi Bin, Yan Chun-hui

Abstract

BACKGROUND: Study of microRNA has made great progress in the fields of tumor, heredity, cell proliferation and cell differentiation. However, it is still at the beginning in the research of muscle development and related disease.

OBJECTIVE: To review research advances of microRNAs and its relationship with muscle development and disease.

METHODS: A computer-based online search of CNKI (<http://acad.cnki.net/>) and SSRReader (<http://edu.sslibrary.com>) was performed with key words of "microRNA, muscle and cardiovascular disease" in Chinese; Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) and ISI Web of Knowledge (<http://apps.isiknowledge.com/>) were searched with key words of "microRNA, muscle and cardiovascular disease" in English. In addition, related articles were manually searched. A total of 37 documents regarding position structure, function of microRNA; microRNA and muscle development; microRNA and muscle-related disease were included in the final analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: microRNAs are a class of highly conserved small noncoding RNAs that can specially bind to 3'-untranslated region of the target mRNA and negatively regulate gene expression post-transcriptionally. Genetic studies have demonstrated that miRNAs are required for both proper muscle development and function, and as regulators of muscle development, as well as in muscle-related disease processes, including cardiac hypertrophy, arrhythmia, and muscular dystrophy. These suggest that microRNA and muscle development and disease are closely related. It has been confirmed that microRNA is highly correlated with muscle development and disease. However, how to regulate microRNA for the prevention and treatment of muscle diseases will be the focus of future study.

Department of Physical Education, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

Li Dong-ying, Associate professor, Department of Physical Education, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China
ldy_740917@sohu.com

Received: 2010-04-10
Accepted: 2010-05-10

Li DY, Shi B, Yan CH. Role of microRNA in muscle development and disease. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(41):7743-7747. [<http://www.crter.cn> <http://en.zglckf.com>]

摘要

背景: microRNA 研究在肿瘤、遗传及细胞增殖、分化等领域已取得显著的成就,而在肌肉发育及其相关疾病中的研究刚刚起步。

目的: 综述国内外关于 microRNA 的研究进展及其与肌肉发育和疾病的密切关系。

方法: 应用计算机检索中文 CNKI 数据库、超星数字图书,检索关键词为 microRNA, 肌肉和心血管等疾病等;英文数据库为 PubMed 和 ISI web of knowledge, 检索关键词为 "microRNA, muscle, cardiovascular disease" 等;此外还手工查阅多部相关专著。纳入与 microRNA 的位置、结构与功能, microRNA 与骨骼肌和心肌发育及肌肉疾病相关的 37 篇文献进行分析。

结果与结论: microRNA 是一种高度保守的小的非编码 RNAs,通过与靶基因 mRNA 分子 3' 末端非翻译区域(3' - untranslated region, 3' UTR)特异性结合,负性调节转录后的基因表达。遗传研究表明, microRNAs 是肌肉发育和功能所必需的,其参与了肌肉发育及其肌肉相关疾病包括心肌肥厚、心律失常和肌营养不良症等过程,这说明 microRNA 与肌肉发育和疾病密切相关,怎样通过调控 microRNA 来预防和治疗肌肉疾病将成为后续研究的重点。

关键词: 骨骼肌; 心肌; microRNA; 肌肉发育; 心血管病; 肌肉肌腱组织工程

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.41.035

李东颖, 史斌, 严春辉. microRNA 在肌肉发育和疾病中的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(41):7743-7747. [<http://www.crter.org> <http://cn.zglckf.com>]

0 引言

microRNA(miRNAs)是一类高度保守的小的非编码 RNAs,通过与靶基因 mRNA 分子 3' 末端非翻译区域特异性结合,负性调控转录后的基因表达。已证实 miRNA 广泛存在于各种真核细胞中,参与生命过程的一系列进程,包括细胞生长发育,细胞增殖、分化,细胞凋亡等。miRNA 的研究在肿瘤、遗传及细胞增殖、分化等领域已取得显著的成就,而在肌肉发育

及其相关疾病中的研究刚刚起步。研究表明, miRNAs 参与肌肉形成过程中细胞增殖,分化及肌肉相关疾病,包括心肌肥厚,心律失常和肌营养不良症等过程,说明 microRNA 与肌肉发育和疾病密切相关。

单个 miRNA 的强迫表达或抑制便可引起或减缓病理改变,且关键 miRNA 可单独调节疾病的病理过程,显示了 miRNA 在肌肉疾病中的潜在治疗能力。

本文就最近有关 miRNAs 在肌肉生物学中的研究进展进行综述。

西安科技大学体育部,陕西省西安市 710054

李东颖,女,1974年生,河北省丰润人,汉族,副教授,主要从事体育教学与科研。
ldy_740917@sohu.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)41-07743-05

收稿日期: 2010-04-10
修稿日期: 2010-05-10
(20100310032N·Z)

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索人: 由本文第一作者进行资料检索。

检索数据库及检索词: 英文文献以“microRNA, muscle, cardiovascular disease”为检索词, 检索 PubMed 数据库(1970-01/2010-03)和 ISI web of knowledge 数据库(所有年份)。中文文献以“microRNA, 肌肉和心血管疾病等”为检索词, 检索 CNKI 数据库(1980-01/2010-03)、超星数字图书(1980-01/2010-03)。手工检索《RNA 干扰的机制》、《基因表达调控与医学》等书籍。

检索时间: 所有检索时间均截止至 2010-03。

检索语种: 文献检索无语种限制。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①有关 microRNA 的位置、结构与功能。②有关 microRNA 与骨骼肌和心肌发育。③有关 microRNA 与肌肉疾病。④同领域内近期发表的针对性强、影响因子高的相关文章。

排除标准: 重复性研究或不切主题的文章。

1.3 文献检索结果及质量评价 初次检索得到 171 篇文章, 排除的 136 篇文章为重复分析或不切题文章, 共保留 37 篇文章进行进一步分析。

符合纳入标准的 37 篇文献中, 无国内相关文献, 全部都是国外的相关文献研究报道。3 篇涉及 microRNA 的生物学特征^[1-3], 22 篇涉及肌肉发育^[4-25], 12 篇涉及肌肉疾病^[26-37]。

2 结果

2.1 miRNA 的生物学特性 miRNA 是小的进化上高度保守的非编码 RNAs, 其由 RNA 聚合酶 II 转录作为编码一个或多个 miRNAs 的长前体 miRNAs。大部分 miRNA 作为独立的转录本被转录, 但大约有 1/3 嵌在蛋白编码基因的内含子中, 被前信使 RNAs 剪接^[1]。Pri-miRNAs 在胞核中经蛋白质 Drosha 和 DGCR8 剪切, 产生一个 60~70 bp 的具有发夹样结构的 RNA, 称为前体 miRNA (precursor miRNA, pre-miRNA), Exportin-5 将其有胞核运至胞质, 在胞质中 Dicer 酶将其剪切成为 21~25 bp 的双链 RNA。这个双链 RNA 由 Dicer 酶上释放, 在解螺旋酶作用下分离, 生成成熟的单链 miRNA, 其中一条单链与 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合, 与目标 mRNAs 互补^[1-2], 发挥 miRNA 功能, 另一条立即被降解。

miRNAs 通过与靶 mRNA 3' UTRs 序列特异性互补, 调节基因表达, 导致翻译抑制或使 mRNA 失去稳

定性^[2]。对靶 mRNA 结合特异性互补的主要决定因素是由 miRNA 5' 末端 Watson-Crick 2-8 个碱基配对核苷酸决定, 称为“种子序列”。然而, 这个区域外的核苷酸作为 mRNA 3' UTR 序列环绕区域的二级结构, 同样影响 mRNA 抑制, 且其 miRNA 的靶向定位与开放读框有关^[3]。microRNA 与其靶基因的互补程度决定其作用模式: ① microRNA 与靶 mRNA 完全互补结合, 切割靶 mRNA。② micro RNA 与靶 mRNA 不完全互补结合, 抑制靶蛋白翻译而不影响 mRNA 稳定性。③同时具有以上两种作用模式。

2.2 肌肉特异 miRNAs 几个独立 miRNA 基因特异表达在骨骼肌和/或心肌中。肌肉特异 miRNAs miR-1, miR-133, miR-206 和 miR-208 的表达, 是由进化上保守的肌肉转录网络调节, 包括血清反应因子 (serum response factor, SRF), MyoD, Twist, MEF2 和 myocardin^[4-7]。

miR-1 在进化过程中高度保守, 除在老鼠和人类中, 在不同有机体如蠕虫、苍蝇、斑马鱼和鸡等的基因组中也有发现。miR-1 的表达调控通路同样高度保守: 在早期中胚层中, 果蝇 miR-1 表达发生在哺乳动物两个主要调节肌肉发育的转录因子 Twist 和 MEF2 的下游^[6-7]。在脊椎动物中, 两个多顺反子基因编码 miR-1 和 miR-133^[4]。因此, miR-1 和 miR-133 镜像单独表达在骨骼肌和心肌。启动子分析表明它们的肌肉特异性表达模式: miR-1/miR-133 位点有 SRF 结合位点的上游增强子, 且 myocardin 活化增加心脏中 miR-1/ miR-133 启动子的表达, 反之, 骨骼肌中的表达由 MyoD 调控^[4,6]。MyoD 是一个激活骨骼肌分化的转录因子, 其刺激骨骼肌特异 microRNA miR-206 的表达^[8]。

与 miR-1, miR-133 和 miR-206 作为独立转录单位表达相反, miR-208 是由它的宿主基因 α -肌球蛋白重链 (alpha myosin heavy chain, α -MHC) 内含子编码^[9]。多于 127 个人类 miRNAs 已被证实存在于蛋白编码基因序列中, 且发现这些基因内 miRNAs 普遍与它们的宿主基因共表达^[9-12]。一致的是, miR-208 和 α -MHC 具有心脏特异性, 且在心脏发育过程中同时表达, 提示它们的表达由一个共同的调控元件控制。 α -MHC 基因启动子区含有几个肌肉特异基因表达的结合元件, 例如 GATA4 和 MEF2 位点, 且甲状腺激素信号在调控 α -MHC 表达过程中发挥重要作用。综上, 肌肉特异 miRNAs 的表达受到对肌肉基因表达重要的转录网络严格的空间和时间调节。

2.3 心肌特异 miRNAs 心脏本身功能依赖于肌球蛋白重链蛋白 MYH6(α -MHC)和 MYH7 (β -MHC)。心肌损伤导致成熟的肌球蛋白基因 Myh6 表达减少和胚胎肌球蛋白基因 Myh7 表达增加。近来研究发现, 这些肌球蛋白基因也编码一个 miRNAs 家族, 叫 MyomiRs, 其在调

节肌球蛋白含量和压力依赖性心肌重塑中发挥重要作用^[13]。

α -MHC, 成熟鼠类心脏中主要的收缩性肌球蛋白, 共表达心脏特异 miRNA, miR-208。miR-208 缺失小鼠有活力但在损伤和甲状腺功能减退时, 无 β -MHC 表达上调的能力^[9]。另外, 同野生型动物相比, 在 miR-208 缺失动物心脏中, β -MHC 表达的显著减弱会增加压力应激下快肌基因的表达, 减少纤维化, 维持心肌收缩性和心脏功能。MiR-208 的此种功能是由于甲状腺激素受体共同调节者 1(thyroid hormone receptor coregulator 1, THRAP1)蛋白水平受到抑制, THRAP1 可对依赖于基因组的甲状腺激素受体发挥正性和负性调节作用。

β -MHC, 慢骨骼肌的主要收缩蛋白, 在胚胎和衰竭鼠类心脏中编码 miR-208b。研究证实, α -MHC 和 β -MHC 是心脏发育和重塑过程中作用相反的一对蛋白, 所以, miR-208 和 miR-208b 也是作用相反的一组蛋白。因 miR-208b 和 miR-208 只有 3 个核苷酸不同, 所以这种类型的调节使心脏中“miR-208 活性”维持长久水平^[13]。MyomiR 家族第 3 个成员, miR-499, 与 Myh7b 共表达。miR-208b 和 miR-499 确切的功能目前尚不清楚, 其在压力诱导下心肌和骨骼肌重塑中的作用是关注的焦点。

MyomiRs 在人类心脏中的功能仍需确定。 α -MHC 代表人类心脏中肌球蛋白总量的一小部分, 而 β -MHC 代表大部分, 推测由 β -MHC 基因编码的 miR-208b 在啮齿动物心脏中执行 miR-208 的功能。

2.4 miRNAs 在骨骼肌中的作用 骨骼肌细胞来源于胚胎发育过程中的中胚层, 其作为增殖的生肌细胞或退出细胞周期的末端分化肌管。多种调节因子, 包括转录因子和细胞信号分子在肌肉细胞增殖和分化过程中起关键作用^[14]。

体外组织培养细胞可模拟体内肌肉增殖分化过程。在加入血清的生长培养基中, C2C12 成肌细胞系保持未分化状态, 并继续增殖。然而, 如果换成分化培养基, 他们很快就分化成为表达肌肉特异性标志蛋白的多核肌管^[15]。当 C2C12 成肌细胞被诱导分化成肌管时, miR-1, miR-133 和 miR-206 表达显著上调^[4,16]; 因此 C2C12 细胞系为研究 miRNAs 在调节肌肉发育中的生物功能和分子机制, 提供了一个极好的工具。

使用 C2C12 模型系统, 过表达和敲除实验已应用于研究肌肉 miRNA 的功能。当 miR-1 和 miR-206 增强肌肉形成时, miR-133 抑制成肌细胞分化, 促进成肌细胞增殖。相反, 抑制内源性 miR-1, miR-133, 或 miR-206, 导致对骨骼肌细胞增殖, 分化相反的影响。体外结果证实, 爪蟾胚胎中注入 miR-1 或 miR-133, 导致发育缺陷: miR-1 增强肌肉分化, 抑制细胞增殖, 反

之, miR-133 诱导细胞增殖^[4]。尽管 miR-1 和 miR-133 源于相同的 miRNA 多顺反子, 并一起转录, 但 miR-1/206 和 miR-133 具有相反的作用, 进一步证实 miRNA 可能在细胞增殖和分化的平衡中起着重要作用。研究证实, miR-1 和 miR-133 在小鼠骨骼肌肥大模型中表达水平下降^[17]。miR-1 和 miR-133 表达改变是对骨骼肌超载的适应性反应。实验研究证实, 组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4), 靶向作用于 miR-1, 通过抑制肌肉相关转录因子 MEF2C, 抑制肌肉分化和骨骼肌基因表达^[18]。相比, miR-133 通过降低体内外肌肉增殖分化的关键因子 SRF 的蛋白水平, 促进成肌细胞增殖^[19]。

最近研究证实, miR-1 和 miR-133 在大鼠心肌细胞凋亡中发挥调控作用: miR-1 介导促凋亡作用, 而 miR-133 是抗凋亡作用。因此, 除了在调节肌细胞增殖和分化外, miR-1 和 miR-133 在肌肉细胞凋亡中发挥反向调节作用。MiR-1 和 miR-133 相反作用的基因靶向性解释为: miR-1 减少 HSP60 和 HSP70 的蛋白水平, miR-133 抑制 caspase-9 的表达^[20]。

业已证明, 类似于 miR-1, miR-206 促进成肌细胞分化。miR-206 靶向调节缝隙连接蛋白 43 和 DNA 聚合酶 α p180 亚基(Pola1)。尽管缝隙连接蛋白 43 是肌肉发生初始阶段所必需的, 但在分化诱导后, 快速的转录后下调, 提示 miR-206 通过降低缝隙连接蛋白 43 表达减少发育中肌肉纤维的连接^[21-22]。早期分化过程中, miR-206 下调 Pola1, 减少 DNA 合成酶, 促进肌管形成过程中的细胞增殖抑制^[23]。提示 miR-206 调节成肌细胞中 MyoD 依赖的 follistatin-like 1 (Fstl1) 和 Utrophin (Utrn) 基因抑制^[8]。MyoD 激活 miR-206 表达, 从而抑制 Fstl1 和 Utrn 转录后的基因表达。肌肉病理生理学研究发现, miR-206 表达水平在肌营养不良症大鼠横膈膜中显著升高。虽然 Utrn 表达在成肌细胞分化时被 miR-206 所抑制, 但其在肌营养不良小鼠横膈膜肌肉中表达上调^[24]。这个结果表面上与肌营养不良小鼠横膈膜肌肉中 miR-206 表达上调相矛盾, 然而这种现象可能反映了疾病状态下 miRNA 介导的翻译后抑制效率降低。

相对于其他肌肉 miRNAs, 特别是组织表达限制 miRNAs, miR-181 表达广泛。研究证实, miR-181 在体内肌肉损伤小鼠模型的再生肌肉中表达增加^[25]。利用 C2C12 细胞株进一步分析证实, miR-181 缺失将减少 MyoD 表达, 抑制成肌细胞分化。同源异形盒蛋白 Hox-A11 是 miR-181 的靶向基因, 其抑制 MyoD 表达。基于 miR-181 功能, 其可能机制: miR-181 在分化中上调表达, 靶向抑制分化过程, 促使新生肌肉生成。结果提示, miRNAs 在建立分化表型中发挥作用, 在骨骼肌肌肉再生中 miRNAs 具有潜在作用。

2.5 miRNAs 在肌肉疾病中的作用 研究证实, miRNA 在心肌病和骨骼肌病中表达失调。临床研究表明, 个别

miRNAs 可引起或减缓疾病。miRNAs 在鼠类和人类肥大心脏中的作用研究结果显示, 一组 miRNAs 在肥大心脏中表达升高^[26-29]。在这些 miRNAs 中, miR-195, 当其在心脏特异启动子调控下的转基因鼠心脏中过表达时, 其诱导心力衰竭和由于心肌细胞丢失导致的细胞死亡^[29]。近来对成年人类衰竭心脏胚胎 miRNAs 诱导的研究发现, 同健康心脏相比, 胚胎 miRNAs 中的一小部分诱导培养的心肌细胞胚胎基因序列重排^[30]。另外, 研究显示不同形式的人类心脏疾病总 miRNAs 中 miRNA 基因表达标记有助于对不同却又类似的心脏疾病做出诊断, 例如扩张性心脏病, 缺血性心脏病, 主动脉瓣狭窄等^[31]。

心肌纤维化, 过多细胞外基质蛋白积聚的过程, 也称为细胞外基质重塑, 是心肌对许多病理性刺激适应的重要特征, 例如高血压和心肌梗死。研究证实, 一些 miRNA, 包括 miR-133, miR-21, miR-29 和 miR-30 已被证明参与细胞外基质重塑的调控。研究发现, miRNAs 中 miR-29 家族在心肌梗死后表达下调, 这个 miRNA 家族的功能是通过调节胶原表达的直接调节调控心肌纤维化^[32]。研究证实, miR-21 在心肌缺血再灌注或心力衰竭最后阶段的心肌成纤维细胞中表达上调, 导致 SPRY1 蛋白表达的抑制, 增加 ERK-MAPK 的活性, 从而增强心肌成纤维细胞的活性, 导致间质性纤维化和心肌重塑^[33-34]。

另有研究关注于骨骼肌肌肉再生和肌肉萎缩症中 miRNAs 失调的鉴定。Kunkel 及其团队研究证实, 初期肌肉紊乱病人肌肉样品中存在 miRNAs 聚集^[35]。肌肉特异 miRNA, miR-206, 在营养障碍基因缺失小鼠(一种肌肉萎缩症模型, mdx)的横膈膜上表达上调^[24]。另有研究显示, 肌肉萎缩侧索硬化症小鼠模型中, 骨骼肌纤维和神经双向信号传导的关键调节者 miR-206 表达不足, 加速疾病恶化。miR-206 是急性神经损伤后神经肌肉突触有效再生所必需的, 这可能是其在 ALS 中的有益作用。miR-206 通过感应运动神经元损伤, 促进神经肌肉突触代偿性再生, 减缓 ALS 的进展^[36]。另外, 一个正性反馈机制, 包括转录因子 NF- κ B、YY1 和 miR-29 的遗传相互作用, 表明 miR-29 作为肿瘤抑制者, 调节由于肌肉祖细胞增殖失调所导致的横纹肌肉瘤中生肌细胞的分化^[37]。

3 小结

miRNA 领域拓宽了对转录后基因表达调节机制的理解。多于人类蛋白编码基因的 1/3 受到 miRNAs 的调控, 提示在肌肉生物学许多方面, miRNA 发挥着巨大的潜在功能。在许多类型的心肌和骨骼肌疾病中, miRNAs 表达模式显著改变, 人类疾病 miRNAs 的表达

鉴别可能成为新的诊断治疗靶标。提示 miRNAs 的表达调节可能是未来治疗心肌和骨骼肌疾病一个新的目标。

4 参考文献

- [1] van Rooij E, Olson EN. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2369-2376.
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2): 281-297.
- [3] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120(1):15-20.
- [4] 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(2): 228-233.
- [5] Rao PK, Kumar RM, Farkhondeh M, et al. Myogenic factors that regulate expression of muscle-specific microRNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(23): 8721- 8726.
- [6] Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*. 2005;436(7048):214- 220.
- [7] Sokol NS, Ambros V. Mesodermally expressed *Drosophila* microRNA-1 is regulated by Twist and is required in muscles during larval growth. *Genes Dev*. 2005;19(19):2343- 2354.
- [8] Rosenberg ML, Georges SA, Asawachacharn A, et al. MyoD inhibits Fstl1 and Utrn expression by inducing transcription of miR-206. *J Cell Biol*. 2006;175(1):77- 85.
- [9] van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science*. 2007;316(5824):575- 579.
- [10] Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *Rna*. 2005; 11(3): 241- 247.
- [11] Lutter D, Marr C, Krumsiek J, et al. Intronic microRNAs support their host genes by mediating synergistic and antagonistic regulatory effects. *BMC Genomics*. 2010;11(1):224.
- [12] Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, et al. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res*. 2006;34:D140-144.
- [13] van Rooij E, Liu N, Olson EN. MicroRNAs flex their muscles. *Trends Genet*. 2008; 24(4):159-166.
- [14] Cardinali B, Castellani L, Fasanaro P, et al. MicroRNA-221 and microRNA-222 modulate differentiation and maturation of skeletal muscle cells. *PLoS One*. 2009;4(10):e7607.
- [15] Yaffe D, Saxel O. Serial passaging and differentiation of myogenic cells isolated from dystrophic mouse muscle. *Nature*. 1977;270(5639): 725- 727.
- [16] Kim HK, Lee YS, Sivaprasad U, et al. Muscle-specific microRNA miR-206 promotes muscle differentiation. *J Cell Biol*. 2006;174(5): 677- 687.
- [17] McCarthy JJ, Esser KA. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol*. 2007;102(1): 306- 313.
- [18] Lu J, McKinsey TA, Zhang CL, et al. Regulation of skeletal myogenesis by association of the MEF2 transcription factor with class II histone deacetylases. *Mol Cell*. 2000;6(2):233- 244.
- [19] Lu J, McKinsey TA, Nicol RL, et al. Signal-dependent activation of the MEF2 transcription factor by dissociation from histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(8): 4070-4075.
- [20] Miano JM. Serum response factor: toggling between disparate programs of gene expression. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(6): 577- 593.
- [21] Proulx A, Merrifield PA, Naus CC. Blocking gap junctional intercellular communication in myoblasts inhibits myogenin and MRF4 expression. *Dev Genet*. 1997;20(2):133- 144.
- [22] Anderson C, Catoe H, Werner R. MIR-206 regulates connexin43 expression during skeletal muscle development. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(20): 5863- 5871.
- [23] Xu C, Lu Y, Pan Z, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes. *J Cell Sci*. 2007; 120(Pt 17): 3045- 3052.
- [24] McCarthy JJ, Esser KA, Andrade FH. MicroRNA-206 is overexpressed in the diaphragm but not the hindlimb muscle of mdx mouse. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 239(1):C451- 457.
- [25] Naguibneva I, Ameyar-Zazoua M, Poleskaya A, et al. The microRNA miR-181 targets the homeobox protein Hox-A11 during mammalian myoblast differentiation. *Nat Cell Biol*. 2006;8(3):278- 284.
- [26] Feng B, Chen S, George B, et al. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(1): 40-49.
- [27] Sayed D, Hong C, Chen IY, et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2007;

- 100(3): 416- 424.
- [28] Tatsuguchi M, Seok HY, Callis TE, et al. Expression of microRNAs is dynamically regulated during cardiomyocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(6):1137-1141.
- [29] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(48):18255-18260.
- [30] Thum T, Galuppo P, Wolf C, et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation.* 2007;116(3): 258-267.
- [31] Ikeda S, Kong SW, Lu J, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics.* 2007;31(3): 367-373.
- [32] van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(35):13027-13032.
- [33] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAPkinase signalling in fibroblasts. *Nature.* 2008;456(7224):980-984.
- [34] Roy S, Khanna S, Hussain SR, et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue. *Cardiovasc Res.* 2009;82(1):21-29.
- [35] Eisenberg I, Eran A, Nishino I, et al. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(43):17016-17021.
- [36] Williams AH, Valdez G, Moresi V, et al. MicroRNA-206 delays ALS progression and promotes regeneration of neuromuscular synapses in mice. *Science.* 2009;326(5959):1549-1554.
- [37] Wang H, Garzon R, Sun H, et al. NF-kappaB-YY1-miR-29 regulatory circuitry in skeletal myogenesis and rhabdomyosarcoma. *Cancer Cell.* 2008;14(5): 369-381.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 与第二、三作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 无与道德伦理相冲突的内容。

此问题的已知信息: miRNA 广泛存在于各种真核细胞中, 参与生命过程的一系列进程, 包括细胞生长发育, 细胞增殖、分化, 细胞凋亡等。miRNA 的研究在肿瘤、遗传及细胞增殖、分化等领域的研究已取得显著成就。

本综述增加的新信息: 在普遍认同的 microRNA 的作用基础上, 具体阐述了 microRNA 在肌肉发育和肌肉相关疾病中的作用, 全面报道了近年来有关 microRNA 及其在肌肉发育和疾病中的实验和临床研究成果。

临床应用的意义: 总结 microRNA 与肌肉发育和疾病的关系, 探寻 microRNA 的表达调控在肌肉疾病中的作用, 从而为预防和治疗心肌和骨骼肌疾病提供理论依据。

SCI 收录的组织工程类期刊介绍: 本刊国际部

<p>英文刊名: Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering</p> <p>中文刊名: 《生物力学和生物医学工程的计算机方法》</p> <p>ISSN: (printed): 1025-5842; (electronic): 1476-8259.</p> <p>影响因子: 1.454(2009)</p> <p>创刊时间: 1997 年</p> <p>出版周期: 双月刊</p> <p>出版商: Taylor and Francis Group</p> <p>发稿方向: 骨与骨/组织/移植术之间的力学应答分析;</p> <p>组织力学; 运动学; 医学成像; 力学生物学; 动力传导; 口腔力学; 生物材料建模: 计算机辅助手术; 生物液体; 材料鉴定; 手术刺激; 心血管力学; 人体影响; 计算机模拟; 软组织建模; 动力分析; 计算机和系统生物学; 关节/韧带力学。</p> <p>中文简介 《生物力学和生物医学工程的计算机方法》提供了一个交流生物力学和生物医学工程领域中研究成果的平台。同时, 关注工程学同医学技术之间的跨学科结合。欢迎与生物医学计算方法相关的工程学和临床方面的稿件。</p>	<p>英文简介</p> <p>The primary aims of the Journal are to provide a means of communicating the advances being made in the areas of biomechanics and biomedical engineering and to stimulate interest in the continually emerging computer based technologies which are being applied in these multidisciplinary subjects. The Journal will also provide a focus for the importance of integrating the disciplines of engineering with medical technology and clinical expertise. Such integration will have a major impact on health care in the future.</p> <p>High quality research articles form the main body of the Journal. These contributed papers will cover both the engineering and clinical aspects of computer methods in biomedical engineering.</p> <p>As well as providing a forum where advances in these complex areas can be published and discussed in open academic debate, the Journal also contains special issues and feature articles, technical notes and reviews, and short communications.</p>
--	--