

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01545

microRNA 在诱导体细胞重编程中的作用

王春生, 张志人, 朴善花, 安铁洙

东北林业大学生命科学学院, 哈尔滨 150040

摘要: microRNA 是调控基因转录后水平的一类长度约为 22 个核苷酸的非编码小分子 RNA。大量研究证实, microRNAs 广泛分布于真核生物, 其在细胞的分化发育、生长代谢等各种活动中都起着重要的调节作用。诱导多能性干细胞(Induced pluripotent stem cell, iPS)是将体细胞诱导成为具有胚胎干细胞性质的多潜能干细胞。iPS 过程的核心为体细胞表观遗传状态发生重编程, 因此, 探明体细胞重编程机制对建立完善的 iPS 技术具有重要理论和实际意义。利用病毒载体将 *Oct4*、*Sox2*、*Klf4* 和 *c-Myc* 等因子导入体细胞的方法已不断发展, 但“基因组整合”及原癌基因的参与增加了诱导细胞的致癌率。随着使用腺病毒、质粒或蛋白诱导等“非整合型”方法及 *L-myc* 的替换均可获得具有多潜能性的干细胞, 癌变的风险大大降低。但其发生的理论机制仍不十分清楚。最近的研究证实, microRNAs 影响体细胞的重编程过程, 特别是 miR302/367、miR200、miR-34 和 miR290/295 等家族的 microRNAs 在体细胞诱导为 iPS 过程中发挥重要作用。文章就近年 microRNA 在诱导多能干细胞中的作用进行综述。

关键词: microRNA; 诱导多能干细胞; 体细胞重编程

Role of microRNA in induced pluripotent stem cell

WANG Chun-Sheng, ZHANG Zhi-Ren, PIAO Shan-Hua, AN Tie-Zhu

College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

Abstract: MicroRNAs are ~22 nt long small noncoding RNA molecules that silence post-transcription gene expression. It has proven that microRNAs are widely expressed in eukaryotes and play an important role in the regulation of cell differentiation and development, growth metabolism, and many other cell activities. Induced pluripotent stem cells (iPS) are a type of pluripotent stem cells reprogrammed from somatic cells and exhibit the essential characteristics of embryonic stem cells. iPS technology has been widely applied in the biological and medical fields, and the key of it is reprogramming of somatic epigenetic state. Therefore, it is of important theoretical and practical significance to study the mechanisms of somatic reprogramming for establishment of an improved iPS technology. The methods of transfection of defined exogenous stem factors, such as *Oct4*, *Sox2*, *Klf4*, and *c-Myc* into somatic cells through viral vectors have been continuously improving, but the genome integration and reactivation of the oncogenic gene increase the tumorigenicity of induced cells. The integration-free ways, such as adenovirus, plasmid, recombinant proteins, and *L-myc* replacement used in iPS technology signifi-

收稿日期: 2012-03-09; 修回日期: 2012-07-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:31000990)和中央高校基本科研业务费专项资金(编号:DL10BA06)资助

作者简介: 王春生, 博士, 讲师, 研究方向: 体细胞重编程。Tel: 0451-82191793; E-mail: wangchunsheng79@163.com

通讯作者: 安铁洙, 博士, 教授, 研究方向: 转基因动物。E-mail: antiezhu@tom.com

cantly reduce the risk of cancer. However, the inducing mechanisms are still unclear. Recent studies showed that microRNA affect the process of somatic cell reprogramming, especially embryonic stem cell regulating (ESCC) family of microRNAs (miR302/367, miR200, miR-34, and miR290/295) enhances the reprogramming of embryonic fibroblasts to iPS. This article reviews the recent progresses of roles of microRNA in iPS.

Keywords: microRNA; iPS; somatic reprogramming

1 microRNA 简介

Lee等^[1]发现在线虫体内存在一种RNA(lin-4), 是一种不编码蛋白但可以生成一对小的RNA转录本(后来被命名为microRNAs, miRNAs), 每一个转录本能在翻译水平通过抑制一种核蛋白lin-14 的表达而调节了线虫的幼虫发育进程。后续大量的研究证实, microRNAs广泛分布于真核生物, 其在细胞的分化发育、生长代谢等各种活动中都起着重要的调节作用, 具有在翻译水平调控基因表达的功能。在细胞核内, 基因组DNA转录生成较长的RNA分子, 被双链RNA特异的核糖核酸酶Drosha切割成长度约70-100个碱基、具有发夹结构的前体microRNA。这些发夹结构的RNA通过核输出蛋白机制转运到细胞质, 然后被双链RNA特异的核糖核酸酶Dicer切割, 得到19-25nt大小的成熟的miRNAs产物。一般认为, microRNAs主要通过2种机制发挥作用, 其一为成熟microRNA通过与mRNA完全或近似完全配对, 引起靶mRNA的降解, 从而抑制其翻译; 另一种是以目前尚未完全清楚的机制与靶mRNA不完全互补, microRNA结合到mRNA的3'端非翻译区, 在转录后水平抑制功能蛋白质的合成, 同时某些microRNA亦可在此路径中引起mRNA快速脱腺苷酸化而降解, 从而对基因表达起负调控作用。生物信息学数据显示, 在生物学信号通路的调控过程中均有miRNAs参与, 并且每个miRNA可以调节多达数百个靶基因, 表明miRNAs影响生物学信号通路, 以此发挥生物学效应。

2 microRNA 与胚胎干细胞

胚胎干细胞(Embryonic stem cell, ES)是一类早期胚胎来源的, 具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞, 其自我更新和多向分化过程都在遗传和表观遗传的严格调控下进行的。越来越多的研究表明

microRNA也在这一过程中发挥重要的作用。现已研究证实^[2], 合成miRNAs过程中所需的Dicer酶具有调控胚胎干细胞(ES)自我更新、分化以及细胞世系确定等作用。另据Cui等^[3]报道, 当小鼠胚胎中的下调Dicer表达后, 可使*Oct4*等多能基因表达水平下降。Dicer敲除实验^[4]证实, 当敲除Dicer基因后, 不仅在Dicer缺失的胚胎无法检测到表达ES细胞标记性基因*Oct4*, 而且, 可导致小鼠胚胎在发育的早期阶段死亡。此外, *Nanog*、*Oct4*等多能性标记基因, 均可被特定的miRNAs, 如miR-134、miR-296等结合降解或抑制其翻译, 从而使干细胞丧失自身多能性, 开始分化过程^[5]。

在小鼠和人的基因组中已经发现近千个miRNA基因, 其中, 虽然表达量较低, 但有近一半miRNA基因在ES中特异表达^[6]。目前仅对十几个在ES细胞中表达特异的miRNA进行了较为深入的研究, 这些miRNAs主要来自于4个家族, 即miR-290家族、miR-302家族、miR-371家族和miR-200家族^[7,8]。这些miRNA的功能主要体现在调控ES细胞周期、维持ES细胞的自我更新、分化和细胞世系的确定。研究表明^[9], 人类miR-92b通过直接抑制G₁/S期检测点基因p57的表达水平而加速周期转换, 完成细胞分裂和自我更新。抑制miR-92b会导致细胞聚集在G₁期, 在分化细胞中过表达miR-92b则会使处于G₁期细胞明显减少。Card等^[10]研究表明, 胚胎干细胞多能性基因*Oct4*和*Sox2*结合到miR-302簇保守的启动子区, 上调miR-302a的表达, miR-302a通过抑制G₁期周期蛋白cyclin D1的转录调节人ES细胞周期。

miR-290家族的表达可以影响干细胞的分化, 在小鼠中敲除miR-290家族可导致胚胎的死亡^[11], 而且, 两个独立的研究^[12,13]均表明miR-290家族是通过DNA的重新甲基化调控ES细胞的自我更新和分化的。有些microRNA(如miR-145、let-7等)在干细胞中几乎不表达, 在分化细胞中的表达量呈不同

程度的改变。而在分化细胞中, miR-145 可以结合 oct4 和 Sox2 的 3'UTR 抑制其表达^[14]。

上述结果表明, ES 细胞中存在表达特异的 miRNAs, 这些 miRNAs 参与 ES 细胞的核心转录调控网络, 但仍需要更深入的研究 miRNA 介导的 ES 细胞发育的分子机制, 特别是发现 miRNA 的作用靶点等^[15]。

3 microRNA 在诱导多能干细胞中的作用

3.1 诱导多能干细胞

Yamanaka 等^[16]首次利用逆转录病毒载体将 *Oct4*、*Sox2*、*c-Myc* 和 *Klf4* 等转录因子建立了小鼠的诱导多潜能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS) 技术, 即将上述 4 种因子, 导入小鼠胚胎或成体成纤维细胞, 诱导其成为具有与 ES 细胞具有相似的形态和生长特性、表达 ES 细胞标志性基因且经移植到裸鼠皮下及注入到囊胚后可形成由 3 个胚层组织构成的畸胎瘤及胎儿组织细胞的诱导多潜能干细胞。这项技术可以将体细胞诱导重编程为具有多向分化潜能状态的干细胞, 避免了干细胞研究领域的免疫排斥和伦理道德问题, 是生命科学领域的一次巨大革命。2007 年, 日本 Yamanaka 等^[17]和美国 Thomson 等^[18]利用相似的因子相继报道成功获得了人类 iPS 细胞。这些利用逆转录病毒载体或慢病毒载体诱导产生存在基因组整合的问题, 以及原癌基因 *c-myc* 的参与增加了诱导细胞的致癌率。随着使用腺病毒^[19]、质粒^[20]或蛋白^[21]诱导等“非整合型”方法及 *L-myc*^[22] 的替换均可获得具有多潜能性的干细胞, 癌变的风险大大降低。但其发生的理论机制仍不十分清楚, 特别是诱导因子如何作用于染色质, 改变其表观遗传的状态(如基因组的去甲基化和组蛋白的乙酰化)等问题不甚明了, 仅通过几种假设模型解释其机制^[23]。最近研究证实, 在 ES 细胞中起重要调控作用的 microRNA 参与了体细胞的重编程过程。这无疑加深了我们对 iPS 深层理论机制的了解、探索非整合型的 microRNA 诱导方法以及提高诱导效率。

3.2 miR302/367 家族

miR302/367 基因簇最早在小鼠中发现, 该基因簇包括 miR-302b、miR-302c、miR-302a、miR-302d 和 miR-367 等 5 个成员, miR-302b、miR-302c、miR-302a

和 miR-302d 具有相同的种子序列, 而 miR-367 具有不同的种子序列, 暗示其抑制不同的 mRNA。研究表明, miR-302 基因簇在小鼠和人的胚胎干细胞中特异表达, 随着胚胎干细胞的分化其表达量逐渐降低, 并在终末分化的体细胞中几乎不表达^[24-26]。另据 Liu 等^[27]报道, miR-302 基因簇在 OCT4 的调控下对胚胎干细胞的自我更新也起着重要的作用。上述结果表明, miR-302 基因簇的特异表达与胚胎干细胞特性具有密切相关。

Pei 等^[28]在利用上述 4 因子或 3 因子(*Oct4*、*Sox2* 和 *Klf4*)诱导小鼠成纤维细胞为 iPS 过程中, 通过逆转录病毒载体在诱导细胞中过表达 miR-302/367, 结果表明过表达的 miR302/367 通过降解 Tgf β R2 的 mRNA、促进 E 钙粘蛋白的表达加速间充质与上皮间的转换(Mesenchymal-to-epithelial transition, MET)进而加速体细胞重编程的进程, 从而显著提高 iPS 诱导效率。Lin 等^[29]利用强力霉素诱导系统在人毛囊细胞中过表达 miR-302 可将其诱导为 iPS, 且表现为剂量依赖性。深入研究表明, miR-302 是通过抑制赖氨酸特异去甲基化酶 1(lysine (K)-specific demethylase 1A, LSD1) 和甲基化 CG 序列结合蛋白 2(methyl CpG binding protein2, MECP2)等表观遗传调控因子而使体细胞基因组发生广泛的去甲基化。

2011 年 4 月, Morrissey 等^[30]证实, 在无诱导转录因子的条件下, miR-302/367 集群足以重编程鼠和人类的成纤维细胞为 iPS, 且比 4 因子诱导效率提高 100 倍以上。在诱导过程中在没有 miR-367 的表达的情况下, 培养 3 周也没有获得 iPS 细胞克隆且未检测的内源 Oct4 基因的表达, 暗示 miR-302/367 介导的体细胞重编程需要 miR-367 的参与。此外, 在此诱导过程中需要 VPA 的存在, 即抑制组蛋白去乙酰化酶 2(Histone deacetylase 2, Hdac2)的活性。2011 年 6 月, Miyoshi 等^[31]不采用上述的 4 因子或 3 因子病毒载体法对于细胞进行 iPS 诱导, 仅用 miR302、miR200c 和 miR369 对其进行处理时, 仍能将人和小鼠的体细胞诱导重编程为多能干细胞。最近的研究^[32]结果表明, miR-302 是通过调控细胞周期、MET、表观遗传调控和胞质转运等多个细胞过程而其作用。

3.3 miR200 家族

miR-200 家族包括两簇, 即 miR-200b/200a/429

和miR-200c/141。据Korpala等^[33]报道,当犬肾上皮细胞和鼠乳腺上皮细胞过表达miR-200 家族后,不仅可抑制TGF-诱导的上皮与间充质之间的转换(Epithelial-to-mesenchymal transition, EMT),而且,通过抑制ZEB1和ZEB2(E-cadherin重要抑制因子)而提高E-cadherin的表达水平,从而促进MET。最近Pei等^[34]研究发现,体细胞诱导重编程的起始阶段存在MET过程。另外,转染成熟的双链mir200c、mir302和mir369即可诱导小鼠和人的体细胞为iPS细胞^[31]。由上述结果可以推测,miR-200 家族在抑制EMT的同时,通过促进MET过程而推动体细胞的重编程。

3.4 miR-34 家族

miR-34 是广泛存在于节肢动物、线虫纲动物及哺乳动物中的高度保守的一类miRNA家族,包括 3 个成员,即miR-34a、miR-34b以及miR-34c。在脊椎动物中均存在上述 3 个miR-34 家族成员(简称miR-34s)。He等^[35]报道,miR-34s不仅在被称作“基因组守护者”的p53 调控通路中发挥重要作用,而且miR-34s转录又受到p53 蛋白调节。最近研究^[36,37]发现,p53 信号途径对细胞程序改编具有阻碍作用,当抑制p53 功能后,虽然可大大提高小鼠和人类体细胞重编程效率,但细胞失去多潜能性。He等^[38](2011)研究表明,当抑制miR34 家族,尤其是miR-34a,或者miR-34a敲除时,不仅小鼠iPS效率显著提高,而且细胞维持自我更新或分化能力。由此推测,miR-34a可能是通过负调控多能性基因包括*Nanog*、*Sox2*和*N-Myc*而发挥重编程抑制效应。

3.5 miR290/295 家族

mir290/295 是哺乳动物特异miRNA家族,包括mir290/291/292/293/294/295 等成员。mir290/295 家族主要表达于小鼠胚胎细胞和原生殖细胞。Lea等^[39]报道,着床前小鼠胚胎不需要mir-290/295 的表达,但当胚胎着床后,若mir-290/295 缺失可导致部分胚胎死亡。Wang等^[40]报道,在ES细胞中高表达的miR-290,可通过抑制周期蛋白Cdk2-Cyclin E的抑制因子促进G₁/S转换,通过缩短G₁期而缩短细胞周期,从而促进干细胞的自我更新。Judson等^[41]将ES细胞特异高表达的miR-291-3p、miR-294和miR-295结合3因子(*Oct4*、*Sox2*和*Klf4*)共同转入小鼠体细胞,

其iPS的诱导效率显著提高。然而在*c-Myc*存在的条件下这些miRNA不能提高诱导效率,进一步的研究表明*c-Myc*和*n-Myc*均可结合miR-290 家族启动子,从而促进miR-290 家族的表达。上述结果表明,miR-290 家族可能通过调控细胞周期促进体细胞重编程的效率,miR-290 家族不仅可以替代*c-Myc*,且能够促进iPS产生效率。

综上所述,microRNA 在体细胞重编程中的作用研究是个新开展的领域。目前,虽然仅对少数几个家族的机制有了一些初步的认识,随着研究的不断深入,在体细胞重编程中发挥重要作用的其它microRNA 将陆续被发现。开展体细胞重编程中miRNAs 作用机制的研究,不仅会增加对 miRNAs 分子生物学的了解,而且可以从表观遗传学角度研究 miRNAs 在细胞重编程机制的作用,必将加速人们对重编程机制的理解,促进体细胞重编程技术在生物医学领域等的应用。

参考文献(References):

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854. DOI
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297. DOI
- [3] Cui XS, Shen XH, Kim NH. *Dicer1* expression in preimplantation mouse embryos: Involvement of Oct3/4 transcription at the blastocyst stage. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(1): 231-236. DOI
- [4] Bernstein E, Kim SY, Carmell MA, Murchison EP, Alcorn H, Li MZ, Mills AA, Elledge SJ, Anderson KV, Hannon GJ. Dicer is essential for mouse development. *Nat Genet*, 2003, 35(3): 215-217. DOI
- [5] Tay Y, Zhang JQ, Thomson AM, Lim B, Rigoutsos I. MicroRNAs to *Nanog*, *Oct4* and *Sox2* coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*, 2008, 455(7216): 1124-1128. DOI
- [6] Chen CF, Ridzon D, Lee CT, Blake J, Sun YM, Strauss WM. Defining embryonic stem cell identity using differentiation-related microRNAs and their potential targets. *Mamm Genome*, 2007, 18(5): 316-327. DOI
- [7] Houbaviy HB, Murray MF, Sharp PA. Embryonic stem cell-specific microRNAs. *Dev Cell*, 2003, 5(2): 351-358. DOI

- [8] Houbaviy HB, Dennis L, Jaenisch R, Sharp PA. Characterization of a highly variable eutherian microRNA gene. *RNA*, 2005, 11(8): 1245–1257. [DOI](#)
- [9] Sengupta S, Nie J, Wagner RJ, Yang CH, Stewart R, Thomson JA. MicroRNA 92b controls the G1/S checkpoint gene p57 in human embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2009, 27(7): 1524–1528. [DOI](#)
- [10] Card DAG, Hebbbar PB, Li LP, Trotter KW, Komatsu Y, Mishina Y, Archer TK. Oct4/Sox2-regulated miR-302 targets cyclin D1 in human embryonic stem cells. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(20): 6426–6438. [DOI](#)
- [11] Ambros V, Chen XM. The regulation of genes and genomes by small RNAs. *Development*, 2007, 134(9): 1635–1641. [DOI](#)
- [12] Benetti R, Gonzalo S, Jaco I, Muñoz P, Gonzalez S, Schoeftner S, Murchison E, Andl T, Chen TP, Klatt P, Li E, Serrano M, Millar S, Hannon G, Blasco MA. A mammalian microRNA cluster controls DNA methylation and telomere recombination via Rbl2-dependent regulation of DNA methyltransferases. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(9): 268–279. [DOI](#)
- [13] Sinkkonen L, Hugenschmidt T, Berninger P, Gaidatzis D, Mohn F, Artus-Revel CG, Zavolan M, Svoboda P, Filipowicz W. MicroRNAs control de novo DNA methylation through regulation of transcriptional repressors in mouse embryonic stem cells. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(3): 259–267. [DOI](#)
- [14] Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan GJ, Thomson JA, Kosik KS. MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells. *Cell*, 2009, 137(4): 647–658. [DOI](#)
- [15] Wang YL, Keys DN, Au-Young JK, Chen CF. MicroRNAs in embryonic stem cells. *J Cell Physiol*, 2009, 218(2): 251–255. [DOI](#)
- [16] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007, 131(5): 861–872. [DOI](#)
- [17] Yu JY, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian SI, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, 2007, 318(5858): 1917–1920. [DOI](#)
- [18] Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*, 2007, 448(7151): 313–317. [DOI](#)
- [19] Stadtfeld M, Nagaya M, Utikal J, Weir G, Hochedlinger K. Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. *Science*, 2008, 322(5903): 945–949. [DOI](#)
- [20] Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science*, 2008, 322(5903): 949–953. [DOI](#)
- [21] Kim D, Kim CH, Moon JI, Chung YG, Chang MY, Han BS, Ko S, Yang E, Cha KY, Lanza R, Kim KS. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(6): 472–476. [DOI](#)
- [22] Nakagawa M, Takizawa N, Narita M, Ichisaka T, Yamanaka S. Promotion of direct reprogramming by transformation-deficient Myc. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(32): 14152–14157. [DOI](#)
- [23] Yamanaka S. Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation. *Nature*, 2009, 460(7251): 49–52. [DOI](#)
- [24] Suh MR, Lee Y, Kim JY, Kim SK, Moon SH, Lee JY, Cha KY, Chung HM, Yoon HS, Moon SY, Kim VN, Kim KS. Human embryonic stem cells express a unique set of microRNAs. *Dev Biol*, 2004, 270(2): 488–498. [DOI](#)
- [25] Zovoilis A, Nolte J, Drusenheimer N, Zechner U, Hada H, Guan K, Hasenfuss G, Nayernia K, Engel W. Multipotent adult germline stem cells and embryonic stem cells have similar microRNA profiles. *Mol Hum Reprod*, 2008, 14(9): 521–529. [DOI](#)
- [26] Rosa A, Spagnoli FM, Brivanlou AH. The miR-430/427/302 family controls mesendodermal fate specification via species-specific target selection. *Dev Cell*, 2009, 16(4): 517–527. [DOI](#)
- [27] Liu HY, Deng S, Zhao ZH, Zhang HY, Xiao JX, Song W, Gao F, Guan YM. Oct4 regulates the miR-302 cluster in P19 mouse embryonic carcinoma cells. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(3): 2155–2160. [DOI](#)
- [28] Liao BJ, Bao XC, Liu LQ, Feng SP, Zovoilis A, Liu WB, Xue YT, Cai J, Guo XP, Qin BM, Zhang RS, Wu JY, Lai LX, Teng MK, Niu LW, Zhang BL, Esteban MA, Pei DQ. MicroRNA cluster 302-367 enhances somatic cell reprogramming by accelerating a mesenchymal-to-epithelial transition. *J Biol Chem*, 2011, 286(19): 17359–17364. [DOI](#)
- [29] Lin SL, Chang DC, Lin CH, Ying SY, Leu D, Wu DTS. Regulation of somatic cell reprogramming through inducible mir-302 expression. *Nucl Acids Res*, 2011, 39(3): 1054–1065. [DOI](#)
- [30] Anokye-Danso F, Trivedi CM, Juhr D, Gupta M, Cui Z,

- Tian Y, Zhang YZ, Yang WL, Gruber PJ, Epstein JA, Morrisey EE. Highly efficient miRNA-mediated reprogramming of mouse and human somatic cells to pluripotency. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(4): 376–388. [DOI](#)
- [31] Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi N, Dewi DL, Kano Y, Nishikawa S, Tanemura M, Mimori K, Tanaka F, Saito T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(6): 633–638. [DOI](#)
- [32] Subramanyam D, Lamouille S, Judson RL, Liu JY, Bucay N, Derynck R, Blelloch R. Multiple targets of miR-302 and miR-372 promote reprogramming of human fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(5): 443–448. [DOI](#)
- [33] Korpál M, Lee ES, Hu GH, Kang YB. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors *ZEB1* and *ZEB2*. *J Biol Chem*, 2008, 283(22): 14910–14914. [DOI](#)
- [34] Li RH, Liang JL, Ni S, Zhou T, Qing XB, Li HP, He WZ, Chen JK, Li F, Zhuang Q, Qin BM, Xu Jy, Li W, Yang Jy, Gan Y, Qin DJ, Feng SP, Song H, Yang DS, Zhang BL, Zeng LW, Lai LX, Esteban MA, Pei DQ. A mesenchymal-to-epithelial transition initiates and is required for the nuclear reprogramming of mouse fibroblasts. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(1): 51–63. [DOI](#)
- [35] He L, He XY, Lim LP, de Stanchina E, Xuan ZY, Liang Y, Xue W, Zender L, Magnus J, Ridzon D, Jackson AL, Linsley PS, Chen CF, Lowe SW, Cleary MA, Hannon GJ. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature*, 2007, 447(7148): 1130–1134. [DOI](#)
- [36] Hong H, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Kanagawa O, Nakagawa M, Okita K, Yamanaka S. Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway. *Nature*, 2009, 460(7259): 1132–1135. [DOI](#)
- [37] Kawamura T, Suzuki J, Wang YV, Menendez S, Morera LB, Raya A, Wahl GM, Izpisua Belmonte JC. Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming. *Nature*, 2009, 460(7259): 1140–1144. [DOI](#)
- [38] Choi YJ, Lin CP, Ho JJ, He XY, Okada N, Bu PC, Zhong YC, Kim SY, Bennett MJ, Chen CF, Ozturk A, Hicks GG, Hannon GJ, He L. MiR-34 miRNAs provide a barrier for somatic cell reprogramming. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(11): 1353–1360. [DOI](#)
- [39] Medeiros LA, Dennis LM, Gill ME, Houbaviv H, Markoulaki S, Fu DD, White AC, Kirak O, Sharp PA, Page DC, Jaenisch R. *Mir-290-295* deficiency in mice results in partially penetrant embryonic lethality and germ cell defects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(34): 14163–14168. [DOI](#)
- [40] Wang YM, Baskerville S, Shenoy A, Babiarz JE, Baehner L, Blelloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs regulate the G1-S transition and promote rapid proliferation. *Nat Genet*, 2008, 40(12): 1478–1483. [DOI](#)
- [41] Judson RL, Babiarz JE, Venere M, Blelloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs promote induced pluripotency. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(5): 459–461. [DOI](#)