

# MicroRNAs 在皮肤生物学中的研究进展

田 雪, 庞小磊, 王良炎, 米佳丽, 宋东莹, 李学军

(河南师范大学 水产学院; 河南省水产动物养殖工程技术研究中心, 河南 新乡 453007)

**摘 要:** microRNAs (miRNAs) 是内源性转录后非编码小 RNA 分子, 定向作用于靶基因, 在细胞分化、组织发育等多个过程中发挥作用。皮肤是人类和动物身体最大的器官系统, miRNAs 在动物皮肤形态发生和维持正常的生理生态功能等方面发挥重要作用。主要从 miRNAs 在皮肤形态发生、皮肤癌、皮肤伤口创伤愈合、色素形成等方面入手, 对近期研究进展进行简要阐述和总结, 为 miRNAs 在皮肤生物学研究上提供帮助。

**关键词:** miRNAs; 皮肤; 体色形成

**中图分类号:** S813.1

**文献标志码:** A

人类是由 46 条染色体组成的二倍体, 分别从父母双方遗传了 23 条染色体, 其中编码蛋白的基因小于 DNA 总量的 2%, 这就意味着在生物体的发生和发育过程存在另一种转录和剪接机制<sup>[1]</sup>。长期以来, 国内外的研究主要集中于编码蛋白的基因, 随着测序和试验技术的发展, 非编码 DNA 受到普遍重视。

生物体内非必需的 DNA 被转录为非编码 RNA 或者初级 RNA 转录子, 但只有少数非编码 RNA (non coding RNA, ncRNA) 被命名。例如, 在翻译机制中起重要作用的两种 RNA: 核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 和转运 RNA (transfer RNA, tRNA)。RNA 沉默机制的发现使 ncRNA 得到广泛关注。真核细胞中, ncRNA 可调节 30% 以上的基因, 是转录后调控机制的重要组成部分之一。参与转录后调控的 ncRNA 主要是小干扰 RNA (small interfering RNAs, siRNA)、miRNAs、piwi-interacting RNA (piRNA), long-non-coding RNA (lncRNA) 等<sup>[2]</sup>。本文将对以上 ncRNAs 进行简单介绍, 以 miRNAs 为主, 简要阐述其在皮肤生物学中的研究进展和趋势。

## 1 ncRNAs 分类和 miRNA 的发现

目前, 依据 ncRNAs 的大小和功能, 可将其分为 lncRNA、piRNA、endo-siRNA (endogenous siRNA) 和 miRNAs。lncRNA 长度大于 200 nt, 具 5' 帽子, 3' polyA 尾等与 mRNA 相似的结构。细胞核及细胞质中均含有 lncRNA, 但调控 lncRNA 分布的信号因子尚不清楚。lncRNA 可通过影响染色质表观修饰或基因转录过程中相关蛋白和酶的功能调节基因表达水平<sup>[3]</sup>。piRNA 长度在 24~32 nt 左右, 在整个基因组呈不连续性分布, piRNA 基因簇在生物体内的染色体位点很保守, 但编码 piRNAs 序列的保守性较差。因为 piwi 蛋白的功能特性及 piRNAs 的基因组分布、衍生特点, piRNAs 在抑制转座、转座子、反转录转座子调控及基因沉默方面具有重要作用<sup>[4]</sup>。

1998 年, RNA 干扰现象 (RNAi) 被发现, 研究者在秀丽隐杆线虫体内注入单链正义、反义 RNA 以及双链 RNA (double stranded RNA, dsRNA), 靶基因表达完全缺失; 仅注射正义链或反义链 RNA 时, 靶基因表达轻微缺失或不缺失, 由此证实 dsRNA 导致靶基因缺失和表型改变<sup>[5]</sup>。同年, Montgomery 等发现 dsRNA

收稿日期: 2016-01-08; 修回日期: 2016-05-20。

基金项目: 国家自然科学基金 (31402294); 河南省国际科技合作计划项目 (152102410040); 河南师范大学博士启动经费资助项目 (qd13056); 河南省水产学重点学科资助。

第 1 作者简介: 田 雪 (1981-), 女, 河北邢台人, 河南师范大学讲师, 博士, 研究方向为主要从事动物体色调控研究, E-mail: tianxue\_81@126.com

通信作者: 李学军, 教授, 博士, E-mail: xjli@htu.cn。

在转录后水平发挥作用,并证实果蝇,植物和斑马鱼等物种的组织中也发现了RNAi现象<sup>[6]</sup>.但是,体外培养的哺乳动物细胞中只有转染短链 dsRNA 才产生 RNAi 现象,所以将其称为 siRNA<sup>[7]</sup>.长链 dsRNA 在细胞中被剪切为 21~25 nt 小片段,与靶基因互补抑制其翻译,这类内源性小 RNA 被命名为 miRNAs,是 RNA 介导的基因沉默重要组成之一.1993年,Victor 等对秀丽隐杆线虫的基因进行筛选,发现了第一个 miRNA 即 *lin-4*<sup>[8]</sup>.2000年,Reinhart 等在秀丽隐杆线虫发现第二个 miRNA-*let-7*<sup>[9]</sup>.2001年,Grishok 等人证实 *alg-1*, *alg-2* 和 *dcr-1* 等基因缺失发生的异时空发育表型与 *let-7* 和 *lin-4* 变异所导致的表型类似<sup>[10]</sup>.因此,人们推测 *dcr-1*, *alg-1* 等基因是 *lin-4* 和 *let-7* 形成过程所必需的. miRNA 和 siRNA 具有类似的加工和作用机制,均具有 5'磷酸端和 3'羟基端,长度为 20~25nt,并且都可与靶 mRNA 互补降低部分靶基因的表达<sup>[11]</sup>,但它们之间还存在部分差异:① 靶基因的结合部位不同,siRNA 与 mRNA 外显子结合产生作用;miRNA 主要与靶基因 3'-UTR 结合降低其表达水平;② 来源不一致,siRNA 来源范围较广,除了内源性小分子外,还包括人工合成或病毒诱导外源性 dsRNA 所产生的 siRNA 等<sup>[12]</sup>;miRNA 是内源性分子,由基因组编码,通过转录剪切产生;miRNAs 被发现后,人们对其产生机制和功能开展大量研究,同时发现 miRNAs 功能异常可导致疾病的发生,这也为疾病治疗提供了新方法和思路.

## 2 miRNA 生物发生机制

miRNAs 通过阻碍靶基因翻译或降解靶基因转录产物在动物生命活动过程中发挥重要作用<sup>[13]</sup>.因生成 miRNA 的转录调控通路不同,可分 3 种类型:内含子 miRNA 与编码基因具相同启动子,位于基因初级转录产物的内含子区域,需要 II 型 RNA 聚合酶和剪接体元件;基因间 miRNA 位于基因之间,距离基因较远,由未知启动子转录<sup>[14]</sup>;第三类是多顺反子 miRNA,在染色体上成簇分布,其初级转录子具一个或多个发卡结构,发卡结构不同产生的 miRNA 簇不同.哺乳动物 miRNA 形成过程与蛋白编码基因类似,转录时需要 RNA 聚合酶 II,miRNA 初级转录产物(primary miRNA, pri-miRNA)长度一般为几千个碱基,具 5'端甲基鸟苷帽子和 3'端 ployA 尾<sup>[15]</sup>,由 Drosha(细胞核内 RNase III 酶)剪切产生前体 miRNA(pre-miRNA, pre-miRNA),pri-miRNA 可能具有多重发卡结构<sup>[16]</sup>.因 DGCR8 包含与 pri-miRNA 结合的两个 dsRNA 区域,所以 Drosha 在 DGCR8 辅助下完成对 pri-miRNA 的剪切. Drosha 首先与 DGCR8/Pasha(人类为 DGCR8,果蝇为 Pasha)组成微处理复合体,在 pri-miRNA 的 dsRNA 和单链连接部位切下一个 dsRNA 螺旋,并在 3'端保留一个尾巴<sup>[17]</sup>.剪切产物 pre-miRNA 具典型茎环发卡结构,长度 70~90 nt,以上过程在细胞核内完成. pre-miRNA 加工形成后,需 exportin 5(核质转运因子核转运蛋白家族成员)辅助转运到细胞质中,在鸟嘌呤三磷酸酶(Ran-GTP)作用下,exportin 5 与 pre-miRNA 3'端的 2nt 突出部分结合,完成转运过程<sup>[18]</sup>.当 pre-miRNA 进入细胞质, RNase III 酶 Dicer 在 TRBP 和 PACT 或 TAR RNA 结合蛋白帮助下完成对 pre-miRNA 的进一步加工. Dicer 在 pre-miRNA 3'端预定位置进行切割,形成长度为 21~7nt 的双链复合物,并在 3'端保留 2 nt 的突出<sup>[19]</sup>,随后双链复合物解链,一条与 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)的 Argonaute(Ago)蛋白结合,完成对 mRNA 的剪切或抑制,这条链为成熟 miRNA,反义链随后降解<sup>[20]</sup>.

## 3 miRNA 的功能

miRNA 介导的基因调控分两种:一种是 miRNAs 与靶基因完全互补,靶基因被 RISC 切割并降解,植物中 miRNA 一般采用这种方式<sup>[21]</sup>;另一种是 miRNAs 与靶基因有限互补,通过去 5'帽子和(或)脱腺苷化阻碍靶基因翻译.迄今为止,人类中 695 个 miRNAs 被研究,预测的靶基因占基因组总量的 30%<sup>[22]</sup>.

### 3.1 miRNA 和皮肤形态发生

皮肤是人类身体最大的器官,miRNAs 代谢的高度有序性和协调性是皮肤形态发生所必需的. Yi 等人证实小鼠皮肤发育过程中 miRNAs 在毛囊和表皮中大量表达,并具有一定的特异性<sup>[23]</sup>,敲除表皮祖细胞 Dicer 酶,使上皮细胞无法产生成熟的 miRNAs,导致毛芽外翻而非正常的内陷入真皮.此外, Dicer 酶变异小鼠出生 7 天后, *notch1* 和 *shh* 丢失,影响毛干形成.此外,其它上皮组织(舌头上皮丝状乳头及跖足垫上皮汗

腺等结构)同样存在类似扰乱现象<sup>[24]</sup>。

miR-203是参与皮肤形态发生的特异miRNA。小鼠胚胎发育至15.5天,皮肤基底上层细胞miR-203丰度是基底的25倍。p63基因发生于胚胎期的上皮形成层,可维持上皮基底层角质细胞增殖潜能。miR-203下调p63基因,抑制上皮干细胞分化潜能<sup>[25-26]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路参与皮肤形态发生和毛囊周期性发育,miR-214可抑制 $\beta$ -catenin表达,使毛囊数量降低,毛球变小,最终导致毛发稀疏<sup>[27]</sup>。Ago是miRNAs沉默机制中重要组成部分,Ago2和Ago1分别作用于皮肤中60%和30%miRNAs,维持皮肤的形态发生。敲除Ago2和Ago1,导致皮肤中80%miRNAs缺失,表皮增厚,毛囊退化,严重影响皮肤的正常形态发生<sup>[28]</sup>。以上众多研究证明,miRNAs是皮肤发育中的重要调控因子,与各种转录因子和信号通路构成复杂的调控网络,在皮肤形态发生中具有重要作用。

### 3.2 miRNA和皮肤癌

黑色素瘤是最具破坏性的皮肤癌之一,晚期难以治疗。Zhang等首次证实原代黑色素瘤细胞系中Ago2,Dicer1和多个miRNAs出现高拷贝的异常情况<sup>[29]</sup>。众多基因和信号通路参与黑色素瘤增殖和迁移,PTEN,CDKN2A,CDK4,BRAF,NRAS,RAS/RAF/MAPK等都是肿瘤抑制因子,miRNAs对这些基因或信号通路的异常调控会导致色素瘤增殖<sup>[30]</sup>。小眼畸形相关转录因子(Microphthalmia-associated transcription factor, MITF)可调节bcl-1,p21和p27激活抗凋亡信号,参与色素瘤的早期发育。miR-137和miR-218可靶向抑制MITF表达,对色素瘤发生有抑制作用<sup>[31]</sup>。Snail1下调E钙黏蛋白表达,抑制黑色素瘤发展,miR-9直接作用于NF- $\kappa$ B1,间接激活Snail1表达,下调E钙黏蛋白,抑制黑色素瘤发展和转移<sup>[32]</sup>。

miR-221和miR-222在黑色素瘤细胞中含量较低,提高miR-221和miR-222含量,可降低p27Kip1/CDKN1B和c-KIT受体水平,抑制黑色素瘤的增殖和侵袭<sup>[33-34]</sup>。此外,研究证实miR-211降低NUAK1水平,增加细胞黏附力,阻碍黑色素瘤细胞迁移。大量研究证实miR-211可作用于多个基因和信号通路,抑制肿瘤细胞增殖和转移,是癌症治疗的最佳研究对象<sup>[35]</sup>。

### 3.3 miRNA和皮肤伤口愈合

皮肤伤口愈合分3个阶段:炎症反应、增殖、重塑。尽管miRNA在皮肤伤口愈合中的精确调控作用还不是特别清晰,但研究发现其在伤口愈合的3个阶段都发挥作用,miRNAs表达异常会影响皮肤伤口愈合(表1)。

皮肤创伤后,立刻产生炎症反应,同时伴随凝血的级联效应,大量趋化因子和细胞因子释放到血液中,包括白介素-1(interleukin-1,IL-1),血小板衍化生长因子(platelet driven growth factor, PDGF),转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等。这些趋化因子和细胞因子同时诱导免疫细胞进入创伤组织。miRNAs可调控上述趋化因子和细胞因子,参与皮肤创伤愈合过程<sup>[36-37]</sup>。

miRNAs在增殖和重塑阶段同样发挥重要作用。Li等研究发现miR-31是皮肤创伤愈合中角质化细胞增殖和迁移的关键调控因子。皮肤创伤伴随着miR-31和角质化细胞的增殖,在人类原代角质化细胞中过表达或敲降miR-31导致角质化细胞增殖或凋亡<sup>[38]</sup>。

miRNAs对影响伤口愈合因子和信号通路的调控作用,为皮肤创伤愈合治疗提供新的医疗思路。

### 3.4 miRNA和色素形成

动物皮肤、毛发的色素形成由基因、转录因子和ncRNA等构成的生物网络参与调控。miRNAs调控与色素形成相关的基因和信号通路,在动物体色形成中发挥重要作用。TYR是黑色素沉积的关键限速酶,Wu等预测得到55个可靶向调控TYR的miRNAs,包括miR-1,miR-154,miR-15a,miR-194,miR-195,miR-452,miR-488,miR-434-5p等。将miR-434-5p前体注射到小鼠皮肤,皮肤和毛发色素含量减少。因miRNA可抑制多个靶基因,优化miRNA表达载体,可使其单一靶向TYR并不具细胞毒性,为美容和医疗行业提供新的发展方向<sup>[39]</sup>。Zhu等利用基因芯片分析不同毛色羊驼皮肤miRNAs表达谱,找到8个存在差异表达的miRNAs,软件预测MITF为miR-25靶基因,转染miR-25到黑色素细胞,MITF表达被抑制,同时伴随色素含量降低<sup>[40]</sup>。Dong等将miR-137显微注射到C57黑色小鼠胚胎,获得毛色变浅的转基因小鼠,实验分析发现miR-137可抑制MITF,间接影响下游色素沉积相关的TYR,TYRP1和TYRP2表达,最终改变小鼠皮毛色素的含量<sup>[41]</sup>。Tian等应用深度测序技术检测棕色和白色羊驼皮肤miRNAs的表达情况,获得48个存在

显著差异的 miRNAs,对其中一个新的 miRNA 进行功能验证,发现其能靶向作用 sGC,影响色素颗粒的合成<sup>[42,43]</sup>.此外,miR-27a-3p<sup>[44]</sup>,miR-675<sup>[45]</sup>,miR-211<sup>[46]</sup>,miR-218<sup>[47]</sup>,miR-125b<sup>[48]</sup>和 miR-429<sup>[49]</sup>等都可靶向作用于色素形成相关的基因或转录因子,影响动物色素合成.以上研究证实 miRNAs 可维持黑色素细胞的基本生理功能,在动物色素形成中具有调控作用.

表 1 参与皮肤伤口愈合的 miRNAs

miRNAs	靶基因	作用阶段
miR-140	PDGF 受体	炎症反应阶段(促炎症因子)
miR-155	SOCS1	炎症反应阶段(促炎症因子)
miR-16	COX2	炎症反应阶段(促炎症因子)
miR-21	PDCD4	炎症反应阶段(促炎症因子)
miR-105	TLR2	炎症反应阶段(抗炎症因子)
miR-125b	TNF- $\alpha$	炎症反应阶段(抗炎症因子)
miR-146a,b	TRAF6, IRAK1, STAT1	炎症反应阶段(抗炎症因子)
miR-203	TNF- $\alpha$ , IL24	炎症反应阶段(抗炎症因子)
miR-233	Mef2c	炎症反应阶段(抗炎症因子)
miR-21	TIMP3, TIAM1	炎症反应阶段(抗炎症因子)
miR-99	IGF1R, mTOR, AKT1	增殖(角质化细胞的增殖、分化和迁移)
miR-155	KGF, FGF-7	增殖(角质化细胞的增殖、分化和迁移)
miR-184	Akt	增殖(角质化细胞的增殖、分化和迁移)
miR-198	DIAPH1, PLAU, LAMC2	增殖(角质化细胞的增殖、分化和迁移)
miR-203	RAN, RAPH1	增殖(角质化细胞的增殖、分化和迁移)
miR-205	SHIP2, Rho-ROCK1	增殖(角质化细胞的增殖、分化和迁移)
miR-210	E2F3, ISCU 1/2	增殖(角质化细胞的增殖、分化和迁移)
miR-483-3p	MK2, MKI67, YAP1	增殖(角质化细胞的增殖、分化和迁移)
miR-17-92	TSP-1	增殖(促血管生成因子)
miR-126	Spred1, PIK3R2	增殖(促血管生成因子)
miR-130a	GAX, HOXA5	增殖(促血管生成因子)
miR-210	EFNA3 (ephrin-A3)	增殖(促血管生成因子)
miR-296	HGS	增殖(促血管生成因子)
miR-378	Fus-1, Sufu	增殖(促血管生成因子)
miR-92a	Integrin- $\alpha$ 5	增殖(抗血管生成因子)
miR-17	JAK 1	增殖(抗血管生成因子)
miR-15b	VEGF	增殖(抗血管生成因子)
miR-16	VEGF	增殖(抗血管生成因子)
miR-20a	MKK3	增殖(抗血管生成因子)
miR-20b	HIF-1 $\alpha$	增殖(抗血管生成因子)
miR-221	c-kit	增殖(抗血管生成因子)
miR-222	c-kit	增殖(抗血管生成因子)
miR-320	IGF-1	增殖(抗血管生成因子)
miR-503	CCNE1, cdc25A	增殖(抗血管生成因子)
miR-29a	TAB-1	重塑
miR-29b	Smads, $\beta$ -catenin	重塑
miR-29c	Smads, $\beta$ -catenin	重塑
miR-192/215	E-cadherin, SIP1	重塑

## 参 考 文 献

- [1] Levy S, Sutton G, Ng P C, et al. The diploid genome sequence of an individual human[J]. PLoS Bio, 2007, 5(10): e254.
- [2] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(12): 861-874.
- [3] Tsoi L C, Iyer M K, Stuart P E, et al Analysis of long non-coding RNAs highlights tissue-specific expression patterns and epigenetic profiles in normal and psoriatic skin[J]. Genome Biol, 2015, 16(24): 10. 1186.
- [4] Phillips C M, Brown K C, Montgomery B E, et al. piRNAs and piRNA-dependent siRNAs protect conserved and essential *C. elegans* genes from misrouting into the RNAi pathway[J]. Dev cell, 2015, 34(4): 457-465.
- [5] Fire A, Xu S, Montgomery M K, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*[J].

- Nature,1998,391(6669):806-811.
- [6] Montgomery M K, Xu S, Fire A. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*[J]. P Natl Acad Sci,1998,95(26):15502-15507.
- [7] Parrish S, Fleenor J, Xu S, et al. Functional anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference[J]. Mol Cell,2000,6(5):1077-1087.
- [8] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. Cell,1993,75(5):843-854.
- [9] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*[J]. Nature,2000,403(6772):901-906.
- [10] Grishok A, Pasquinelli A E, Conte D, et al. Genes and Mechanisms Related to RNA Interference Regulate Expression of the Small Temporal RNAs that Control *C. elegans* Developmental Timing[J]. Cell,2001,106(1):23-34.
- [11] 张超,庞全海 siRNA与miRNA在生物体基因调控中沉默机制的比较[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2012,28(5):393-398.
- [12] Ambros V, Bartel B, Bartel D P, et al. A uniform system for microRNA annotation[J]. Rna,2003,9(3):277-279.
- [13] Bartel D P. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function[J]. Cell,2004,116(2):281-297.
- [14] Lin S L, Miller J D, Ying S Y. Intronic MicroRNA (miRNA)[J]. J Biomed Biotechnol,2006,2006:1-13
- [15] Lee Y, Jeon K, Lee J T, et al. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization[J]. Embo Journal,2002,21(17):4663-4670.
- [16] Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Droscha initiates microRNA processing[J]. Nature,2003,425(6956):415-419.
- [17] Han J, Lee Y, Yeom K H, et al. The Droscha-DGCR8 complex in primary microRNA processing[J]. Gene Dev,2004,18(24):3016-3027.
- [18] Bohnsack M T, Czaplinski K, GÖRLICH D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs[J]. Rna,2004,10(2):185-191.
- [19] Lee Y, Hur I, Park S Y, et al. The role of PACT in the RNA silencing pathway[J]. Embo J,2006,25(3):522-532.
- [20] Song J J, Liu J, Tolia N H, et al. The crystal structure of the Argonaute2 PAZ domain reveals an RNA binding motif in RNAi effector complexes[J]. Nat Struct Biol,2003,10(12):1026-1032.
- [21] Garzon R, Calin G A, Croce C M. MicroRNAs in cancer[J]. Annual Rev Med,2009,60:167-179.
- [22] Griffiths-Jones S, Saini H K, Van Dongen S, et al. miRBase: tools for microRNA genomics[J]. Nucleic Acids Res,2008,36(suppl1):D154-D158.
- [23] Yi R, O'Carroll D, Pasolli H A, et al. Morphogenesis in skin is governed by discrete sets of differentially expressed microRNAs[J]. Nat Genet,2006,38(3):356-362.
- [24] Andl T, Murchison E P, Liu F, et al. The miRNA-processing enzyme dicer is essential for the morphogenesis and maintenance of hair follicles[J]. Curr Biol,2006,16(10):1041-1049.
- [25] Yi R, Poy M N, Stoffel M, et al. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness' [J]. Nature,2008,452(7184):225-229.
- [26] Koster M I, Kim S, Mills A A, et al. p63 is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program[J]. Gene Dev,2004,18(2):126-131.
- [27] Choudhary V, Gullotto M, Sato L, Bollag WB MicroRNAs in the Development and Progression of Skin Cancer[C]. In: MicroRNA in Development and in the Progression of Cancer[M]. Switzerland: Springer International Publishing AG,2014.
- [28] Wang D, Zhang Z, O'Loughlin E, et al. Quantitative functions of Argonaute proteins in mammalian development[M]. Gene Dev T,2012,26(7):693-704.
- [29] Zhang L, Huang J, Yang N, et al. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer[J]. P Natl Acad Sci,2006,103(24):9136-9141.
- [30] Howell Jr P M, Liu S, Ren S, et al. Epigenetics in human melanoma[J]. Cancer control,2009,16(3):200.
- [31] Bemis L T, Chen R, Amato C M, et al. MicroRNA-137 Targets Microphthalmia-Associated Transcription Factor in Melanoma Cell Lines[J]. Cancer Res,2008,68(5):1362-1368.
- [32] Liu S, Kumar S M, Lu H, et al. MicroRNA9 upregulates Ecadherin through inhibition of NF-κB1-Snail1 pathway in melanoma[J]. J Pathol,2012,226(1):61-72.
- [33] Felicetti F, Errico M C, Bottero L, et al. The promyelocytic leukemia zinc finger—microRNA-221/-222 pathway controls melanoma progression through multiple oncogenic mechanisms[J]. Cancer Res,2008,68(8):2745-2754.
- [34] Alexeev V, Yoon K. Distinctive role of the cKIT receptor Tyrosine kinase signaling in mammalian melanocytes[J]. J Invest Dermatol,2006,126(5):1102-1110.
- [35] Bell R E, Khaled M, Netanel D, et al. Transcription Factor/microRNA Axis Blocks Melanoma Invasion Program by miR-211 Targeting

- ting NUAk1[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(2): 441-451.
- [36] Eberhart J K, He X, Swartz M E, et al. MicroRNA Mirn140 modulates Pdgf signaling during palatogenesis[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(3): 290-298.
- [37] Sun Q, Zhang Y, Yang G, et al. Transforming growth factor- $\beta$ -regulated miR-24 promotes skeletal muscle differentiation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(8): 2690-2699.
- [38] Li D, Li X, Wang A, et al. MicroRNA-31 promotes skin wound healing by enhancing keratinocyte proliferation and migration[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135: 1676-1685.
- [39] Wu D T, Chen J S, Chang D C, et al. Mir-434-5p mediates skin whitening and lightening [J]. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2008, 1: 19-35
- [40] Zhu Z, He J, Jia X, et al. MicroRNA-25 functions in regulation of pigmentation by targeting the transcription factor MITF in alpaca (*Lama pacos*) skin melanocytes[J]. *Domest Anim Endocrin*, 2010, 38(3): 200-209.
- [41] Dong C, Wang H, Xue L, et al. Coat color determination by miR-137 mediated down-regulation of microphthalmia-associated transcription factor in a mouse model[J]. *Rna*, 2012, 18: 1679-1689
- [42] Tian X, Jiang J, Fan R, et al. Identification and characterization of microRNAs in white and brown alpaca skin[J]. *BMC genomics*, 2012, 13(1): 555.
- [43] Yang S, Fan R, Shi Z, et al. : Identification of a novel microRNA important for melanogenesis in alpaca[J]. *J Anim Sci*, 2015, 93(4): 1622-1631.
- [44] Zhao Y, Wang P, Meng J, et al. MicroRNA-27a-3p Inhibits Melanogenesis in Mouse Skin Melanocytes by Targeting Wnt3a[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 10921-10933.
- [45] Kim N H, Choi S H, Kim C H, et al. Reduced MiR-675 in exosome in H19 RNA-related melanogenesis via MITF as a direct target[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(4): 1075-1082.
- [46] Dai X, Rao C, Li H, et al. Regulation of pigmentation by microRNAs: MITF-dependent microRNA211 targets TGF- $\beta$  receptor 2[J]. *Pigm Cell Melanoma R*, 2015, 28(2): 217-222.
- [47] Guo J, Zhang J F, Wang W M, et al. MicroRNA-218 inhibits melanogenesis by directly suppressing microphthalmia-associated transcription factor expression[J]. *RNA Biol*, 2014, 11(6): 732-741.
- [48] Kim K H, Bin B H, Kim J, et al. Novel inhibitory function of miR125b in melanogenesis[J]. *Pigm Cell Melanoma R*, 2014, 27(1): 140-144.
- [49] Yan B, Liu B, Zhu C D, et al. microRNA regulation of skin pigmentation in fish[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(15): 3401-3408.

## Advances of the Function of MicroRNAs in Skin Biology

TIAN Xue, PANG Xiaolei, WANG Liangyan, MI Jiali, SONG Dongying, LI Xuejun

(Fisheries of College; Engineering Technology Research Center of Henan Province for Aquatic Animal Cultivation, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

**Abstract:** microRNAs (miRNAs) are endogenous non-coding small RNA molecules, playing a critical role in cell differentiation and tissue development by post transcriptional mechanism. Skin is the largest organ of human and animal. A great amount of miRNAs have critical functions in skin morphogenesis, maintaining skin physiological and ecological equilibrium, and so on. The recent progress of miRNAs functions in skin, including skin morphogenesis, melanoma proliferation and invasion, wound healing and melanogenesis, etc, has been summarized to contribute to skin biological researches.

**Keywords:** miRNAs; skin; melanogenesis