

microRNA 与胆固醇代谢

王昊 综述, 彭道泉 审校

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] microRNA; 胆固醇代谢; 高密度脂蛋白; ATP 结合盒转运体 A1

[摘要] microRNA (miRNA) 是一种长度约为 22 个核苷酸的非编码小分子 RNA。microRNA 通过与靶 mRNA 的 3' 端非编码区的种子序列互补配对而在转录后水平上对基因的表达进行调控, microRNA 参与生物体内许多复杂的生理过程, 如细胞分化、凋亡、个体发育等, 并与人类多种疾病如病毒感染、糖尿病、心血管疾病和癌症等密切相关。随着越来越多的 microRNA 被发现, 其在生物体物质代谢方面的调节作用也逐渐被认识。文章将介绍近年来关于 microRNA 的研究进展及其在胆固醇代谢中的作用及应用前景。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

MicroRNA and Cholesterol Metabolism

WANG Hao, and PENG Dao-Quan

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] microRNA; Cholesterol Metabolism; High Density Lipoprotein; ATP Binding Cassette Transporter A1

[ABSTRACT] microRNA (miRNA) are short, about 22-nucleotides-long non-coding RNA. microRNA typically control the expression of their target genes in post-transcriptional level by imperfect base pairing to the 3' untranslated regions of mRNA. microRNA are involved in the control of a wide range of biological functions including development, differentiation and apoptosis. What's more, misexpression of microRNA has been discovered as a pathogenic mechanism in several diseases, such as viral infections, diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cancers. As the list of microRNA grows, there is a growing awareness of their importance in the regulation of substance metabolism. In this review, we first outline the biogenesis and mechanism of microRNA, and then discuss their relevance to cholesterol metabolism.

真核生物的基因组只有极小一部分编码蛋白质, 超过 97% 的转录产物是功能多样的 RNA 分子, 即非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)^[1]。microRNA (简称 miRNA) 是非编码小分子 RNA 中的一种, 其长度约为 22 个核苷酸 (nt)。microRNA 通过与靶 mRNA 的互补配对而在转录后水平对基因的表达进行调控。1993 年 Lee 等^[2] 在秀丽新小杆线虫 (*C. elegans*) 中发现了第一个 microRNA——lin-4, 之后在动物、植物、微生物和病毒中大量的 microRNA 被发现, 到目前为止在 miRBase 中注册的人类 microRNA 已达到 940 个^[3]。microRNA 参与了生物体内许多复杂的生理过程, 并与人类多种疾病如病毒感染、糖尿病、心血管疾病和癌症等密切相关。本文将对近年来关于 microRNA 的研究进展做一综

述, 并重点介绍 microRNA 在胆固醇代谢中的作用及应用前景。

1 microRNA 的生物学特性

1.1 microRNA 的生成

编码 microRNA 的基因可以位于基因间隔区或者编码基因的内含子中, 而其加工成熟机制基本相同。首先在细胞核内编码 microRNA 的基因转录生成初级 microRNA (pri-microRNA), 其长度可达数千个碱基^[4]。pri-microRNA 具有 5' 端帽和 3' 端多聚腺苷酸尾的发夹结构特征, 包括一个环部和一个不完全配对的茎部, 其中即将成熟的 microRNA 序列就包含在茎部的一条链中。RNA 聚合酶 II 和 III 均可

[收稿日期] 2010-11-10

[作者简介] 王昊, 博士研究生, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 yuhao-xiangya@126.com。通讯作者彭道泉, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 pengdq@hotmail.com。

能参与 microRNA 的转录,其转录同样受到转录因子的调控。一些 microRNA 基因是成簇分布在染色体上,它们通过一个共同的启动子转录成为多顺反子,可以形成多个成熟的 microRNA^[5]。pri-microRNA 的下一步加工是由细胞核内一种核糖核酸酶(DROSHA 酶)完成的,这一过程需要伴侣分子 DGCR8 的参与^[6],DROSHA-DGCR8 复合物将 pri-microRNA 剪切为长度 65~75 个核苷酸、具有茎环结构的 microRNA 前体(pre-microRNA)。然后 pre-microRNA 通过 Ran-GTP 依赖的输出蛋白 5 从细胞核转运到细胞质中^[7]。在细胞质中 pre-microRNA 在另一种核糖核酸酶(Dicer 酶)的作用下被剪切成约 22 个核苷酸长度的不完全配对的双链 RNA^[8],它是由成熟的 microRNA 与其互补物 microRNA* 组成的二聚体。随后双链 RNA 被解旋酶解旋,成熟的 microRNA 结合到 RNA 诱导的基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中发挥作用^[9]。成熟 microRNA 链的选择是通过 5'端稳定性决定的。最终形成的具有活性的 RISC 主要包括成熟 microRNA 和与之相结合的 Argonaute(Ago)蛋白等。

除了上述 microRNA 合成的经典途径外,2007 年 Ruby 等^[10]发现了 microRNA 合成的 mirtron 途径。mirtron 来自长度为 56 nt 的内含子序列,能够直接形成 pre-microRNA,因此 mirtron 途径绕过了 DROSHA 酶加工的过程,可看作是对 microRNA 经典合成途径的补充。但目前只有很少的 mirtron 在哺乳动物中被发现。

1.2 microRNA 的作用机制

RISC 中的 microRNA 主要是通过其 5'端被称为种子序列(seed sequence)的 2-7 nt 序列与位于靶 mRNA 3'端非编码区(untranslated region, UTR)的特殊位点互补配对,识别靶 mRNA^[11];而一些 microRNA 也可与靶 mRNA 的 5'UTR 或开放阅读框结合^[12]。microRNA 与靶 mRNA 之间的配对程度决定了其抑制靶 mRNA 的方式:完全配对的 microRNA 将通过类似于 siRNA 的作用机制,导致靶 mRNA 裂解,但这种方式是相对少见的;在动物中大部分 microRNA 通过种子序列与靶 mRNA 不完全配对,从而导致翻译抑制,并最终引起 mRNA 降解^[13]。另外也有一些关于 microRNA 上调基因表达的报道^[14],但仍需要进一步研究。这种通过种子序列进行的不完全配对的模式使得每一个 microRNA 可以有几百个目的基因,同样一个目的基因可受多个 microRNA 的调节。也正是这种作用机制使得 microRNA 可以

在体内行使精细而复杂的调控功能。

1.3 microRNA 靶基因的预测

microRNA 和靶基因的相互作用具有一定的规律性,可以通过编程来对其预测,因此,近几年 microRNA 靶基因预测程序迅速发展。大部分软件预测都主要依据 microRNA 在进化过程中的保守性,及其茎环结构的前体来进行的。目前应用最广泛的预测程序是 TargetScan(TargetScan.org);另外还有许多有效的预测软件,如 miRanda(miRanda.org)和 StarMir(sfold.wadsworth.org)等。虽然 microRNA 靶基因预测软件有了长足的发展,但也经常会出现错误的结果,因此对 microRNA 靶基因的预测仍需要通过体内和体外的实验方法证实^[15]。

2 microRNA 与胆固醇代谢

2.1 microRNA-122 与胆固醇合成

胆固醇是体内最丰富的固醇类化合物,它既是细胞生物膜的构成成分,又是类固醇类激素、胆汁酸及维生素 D 的前体物质。但血浆胆固醇含量增高是引起动脉粥样硬化的主要危险因素。因此,生物体为维持其正常的生命活动,必需有精细的调控机制以维持胆固醇的平衡。所有细胞都能合成胆固醇,然而肝脏内胆固醇的生物合成在机体胆固醇的稳态中有着特殊的地位。对肝脏内胆固醇生物合成的调控涉及到胆固醇的摄取、流出、储存、分泌等各个方面^[16]。

miR-122 是肝脏特异性表达的一种 microRNA,而且在肝细胞中含量十分丰富,每个肝细胞中含有超过 50000 个拷贝,大约占肝细胞中总 microRNA 的 70%^[17]。miR-122 最早于 2002 年由 Lagos-Quintana 等^[18]从小鼠的肝脏中发现,随后在人的肝脏和原代肝细胞以及培养的肝脏来源细胞株中也发现其存在。人的 miR-122 基因定位于第 18 号染色体(18q21),一系列研究表明,miR-122 参与了肝脏内多个生理和病理过程,如促进丙型肝炎病毒感染、抑制肝细胞癌的发生、增强脂类合成代谢等^[19]。

研究者通过反义技术使 miR-122 沉默,进而观察其对胆固醇代谢的影响。Krutzfeldt 等^[20]利用一种 miR 拮抗剂(antagomir)使老鼠体内的 miR-122 有效地降解,在干预 4 天后观察到血浆中胆固醇水平显著下降(大于 40%),而血浆中葡萄糖和甘油三酯并没有明显变化,基因芯片(微阵列)表达分析显示,在敲除 miR-122 后许多与胆固醇合成相关的基因表达下降,其中包括胆固醇合成过程中的限速

酶——HMG-CoA 还原酶。因此作者推测 miR-122 对胆固醇合成的影响是通过沉默其转录抑制因子而间接起作用的。Esau 等^[21]使用反义寡聚核苷酸 (antisense ASO) 将小鼠肝脏 miR-122 抑制,进一步证实了其对胆固醇合成的影响。这一实验观察的时间更长,在观察 4 周后,ASO 处理的老鼠血浆胆固醇和甘油三酯水平均下降(胆固醇下降约 27%,甘油三酯下降达 50%),但血浆葡萄糖仍没有变化。在分离出的肝细胞中脂肪酸和类固醇的合成下降,而脂肪酸的氧化增加。同时磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (AMPK) 的磷酸化也相应增加,活化的 AMPK 可以抑制脂肪酸和胆固醇的生成^[22],但 miR-122 是否直接作用于 AMPK 信号通路仍未明确。这项研究还证明在食源性肥胖的老鼠中,用 ASO 抑制 miR-122,处理 5.5 周后血浆总胆固醇下降,高密度脂蛋白 (HDL) 与低密度脂蛋白 (LDL) 均有所下降;同时肝脏脂肪变性的状况得到明显改善。之后,Elmen 等^[23]利用锁核酸 (locked nucleic acid, LNA) 使非洲绿猴体内 miR-122 沉默,血浆胆固醇含量也出现降低。HDL 与 ApoA1 及 LDL 与 ApoB 均下降,但其对 HDL 与 ApoA1 的影响稍显著。LNA 在小鼠体内的实验也得到类似结果^[24]。

同时 miR-122 也可能参与了一些脂代谢相关疾病的病理过程。一项研究中发现^[25],在非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 患者中,miR-122 的表达明显下降。在 NASH 患者中 FAS、SREBP-1c、HMGCR 及 SREBP-2 等与脂质生成相关的基因表达上调,而在 HepG2 细胞中进行的体外实验中证明沉默 miR-122 后,在 24 h 内上述基因的表达明显上调,但 48 h 后均下降到基线以下。作者推测 miR-122 的表达异常可能参与了 NASH 的发生与发展。也有人发现^[26],在食源性肥胖的猪模型中,miR-122 的表达出现下调,说明这一 microRNA 的差异表达与肥胖之间可能存在相关性。

miR-122 已被证实在肝脏胆固醇的合成代谢中起调节作用,但其靶基因尚未明确。研究显示肝细胞中有几百种基因受到 miR-122 的直接调控,其中一些涉及到胆固醇的代谢,但程度都较轻微。最近有研究发现^[27] miR-122 在受体、配体等多方面与过氧化体增殖物激活型受体 (PPAR) 家族相联系。研究者发现 miR-122 可以直接作用于 PPAR β/δ 基因,敲除 miR-122 后 PPAR β/δ 蛋白水平明显增加。同时,敲除 miR-122 可以使饱和脂肪酸降低,而不饱和脂肪酸正是 PPAR 家族的主要配体。因此 miR-122 可能通过 PPAR 途径调节胆固醇的代谢。另一

项研究证明^[28] miR-122 可以下调胆固醇 7 α -羟化酶 (CYP7A1) 的基因表达,从而抑制胆固醇向胆汁酸的转化,最终使血浆胆固醇升高。随着越来越多 miR-122 靶基因的发现,其调节胆固醇代谢的作用机制将被进一步完善。

最近,Iliopoulos 等^[29]发现 miR-370 在脂质代谢调节方面与 miR-122 有相似的作用。体外实验证明 miR-370 可以通过上调 miR-122 的表达,间接使胆固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c)、二酰基甘油酰基转移酶 (DGAT2)、脂肪酸合成酶 (FAS) 和酰基辅酶 A 羧化酶 (ACC1) 基因表达增加,这些升脂基因表达的增多最终会引起肝细胞内的脂质负荷。但这一调节过程的具体通路尚未明确。另外作者证实肉毒碱棕榈酰转移酶 1 α (Cpt-1 α) 基因是 miR-370 的直接靶基因,miR-370 通过抑制 Cpt-1 α 的表达,从而降低脂肪酸 β 氧化的速率。

2.2 microRNA-33 与胆固醇流出

为达到在细胞中的稳态,胆固醇不仅需要合成和摄取,其流出和降解也需要精确的调控。在哺乳动物的细胞中,固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding protein, SREBP) 是一重要的转录因子,它通过对 LDL 受体、HMG-CoA 还原酶、脂肪酸合成酶等基因的调控,影响胆固醇的合成和摄取^[30]。另外,肝 X 受体 (LXR) 也是一些重要基因的转录因子,其中包括 ATP 结合盒转运体 A1 和 G1 (ATP-binding cassette transporter A1/G1, ABCA1/G1),它们在胆固醇流出的过程中起关键作用^[31]。然而这些途径的调节过程是极其复杂的,并且可能涉及到转录后的调节机制。

miR-33 在人体中存在着两种亚型,miR-33a 位于 SREBP-2 基因的第 16 位内含子中;miR-33b 位于 SREBP-1c 基因的第 17 位内含子中。而在鼠类中只存在位于 SREBP-2 基因上的 miR-33a^[32]。其在老鼠的脑和肝脏中含量较高,但没有组织特异性^[33]。之前有研究指出 miR-33 可能调节脊椎动物大脑的发育^[34],而最近人们发现 miR-33 可以直接作用于 p53 基因,进而影响造血干细胞的自我更新^[35]。另外,miR-33 在胆固醇代谢方面的作用也引起了人们极大的兴趣。

最近几个研究小组分别利用不同的方法发现 miR-33 与胆固醇代谢有关,并进行了一系列相关研究^[32, 33, 36]。研究证明 miR-33 与 SREBP-2 共转录,并同时受到细胞中胆固醇含量的调节。miR-33 的主要靶基因编码 ABCA1,它通过与 ABCA1 基因 3' UTR 的种子序列相结合,导致 mRNA 的抑制或降

解。另外, Rayner 等^[33]还发现在人体中 ABCA1 和 NPC1 均是 miR-33 的直接靶基因; 而 ABCA1 和 ABCG1 则是其在鼠类中的主要靶基因。这与基因种子序列的保守性及数量有关。体外实验证明, 在人类和老鼠的巨噬细胞或肝细胞中, miR-33 可以降低胆固醇向 ApoA1 的流出, 沉默 miR-33 后, 胆固醇流出效率增加, 而细胞中胆固醇总量及其摄取并没有明显变化。最后, 作者们都进行了老鼠的体内实验, Najafi-Shoushtari 等^[32]在老鼠尾静脉注射反义 LAN-miR-33, 治疗 5 天后血浆 HDL 胆固醇水平显著升高, 而血浆 LDL 胆固醇、甘油三酯、葡萄糖水平没有明显变化。Rayner 等^[33]以慢病毒为载体, 向老鼠体内导入编码 miR-33 的基因, 观察到肝细胞中 ABCA1 的表达显著下降, ABCG1 和 NPC1 表达虽也有所下调但没有统计学意义, 而 SR-B1 和其他胆固醇代谢相关基因并没有变化。在处理 6 天后, 血浆 HDL 浓度下降了 22%。相反地, 导入编码 anti-miR-33 的基因后肝细胞 ABCA1 蛋白水平升高 50%, 而血浆 HDL 升高 25%。他们认为, miR-33 通过两种重要途径调节 HDL, 一是影响肝细胞 HDL 的合成, 而这也是实验中所观察到的循环中 HDL 变化的主要原因; 另一种则是影响巨噬细胞中胆固醇的流出, 进而调节胆固醇以 HDL 和 ApoA1 为载体的逆转运过程。Marquart 等^[36]利用腺病毒转染 miR-33 基因后, 发现肝细胞 ABCA1 表达下降, 同时血浆中总胆固醇下降 19%, HDL 下降 29%; 而注射反义 miR-33 寡核苷酸后得到相反的结果。

以上结果表明, 位于同一基因位点的 SREBP-2 与 miR-33 共转录, 并同时受到细胞中胆固醇含量的负反馈调节: 当细胞中胆固醇含量过低时, 此基因位点被激活, 产生的 SREBP-2 蛋白通过上调胆固醇合成的相关基因以及 LDL 受体, 使细胞中胆固醇合成及摄取增加; 而产生的 miR-33 通过抑制 ABCA1 基因的表达, 进而降低细胞中胆固醇的流出和肝脏 HDL 的合成, 最终使细胞内胆固醇含量升高。反义 miR-33 的应用可以成为升高体内 HDL 水平的又一新途径, 但目前仍缺少在疾病模型中的研究。Marquart 等^[36]推测他汀类药物在炎症等方面的非 LDL 依赖性的效应, 可能与其对 miR-33 的影响有关。未来针对 miR-33 的研究将继续寻找其新的靶基因及调节途径。

3 小结与展望

尽管已有近千种 microRNA 被发现, 但绝大多

数 microRNA 的靶基因尚不明确, 可以说人们对于 microRNA 的研究仍处于起步阶段。每一个 microRNA 可以调控多个靶基因, 一个基因可以同时受多个 microRNA 的调节, microRNA 之间又存在着相互调节, 这种复杂的调控网络必然在生物体内发挥着极其重要的作用。上述研究说明, 在胆固醇的代谢过程中, microRNA 同样起到精细的调控作用, 使细胞内外的胆固醇维持稳态。microRNA 的异常表达将会破坏胆固醇的稳态, 导致相关疾病的发生。因此以 microRNA 为治疗靶点的研究已成为热点, 很多实验结果说明这种思路具有可行性, 如 antagomiR-122 和 LNA-antimiR-122 可以有效地降低血浆胆固醇水平, 同时没有明显的肝脏毒性。今后还会有更多与胆固醇代谢相关的 microRNA 被发现, 随着更多的靶基因被确定, microRNA 调节胆固醇代谢的机制将会得到进一步阐明, 以 microRNA 为靶点治疗血脂异常的方法也将会进一步完善, 并逐渐运用到临床。

[参考文献]

- [1] Sevignani C, Calin GA, Siracusa LD, et al. Mammalian microRNAs: a small world for fine-tuning gene expression [J]. *Mamm Genome*, 2006, 17: 189-202.
- [2] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V, et al. *Elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-4* [J]. *Cell*, 1993, 75: 843-854.
- [3] Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, et al. miR-Base: tools for microRNA genomics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: D154-158.
- [4] Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs [J]. *Rna*, 2004, 10: 1957-966.
- [5] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116: 281-297.
- [6] Han J, Lee Y, Yeom KH, et al. Molecular basis for the recognition of primary microRNAs by the Drosha-DGCR8 complex [J]. *Cell*, 2006, 125: 887-901.
- [7] Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs [J]. *Genes Dev*, 2003, 17: 3011-016.
- [8] Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, et al. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the *let-7* small temporal RNA [J]. *Science*, 2001, 293: 834-838.
- [9] Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, et al. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing [J]. *Cell*, 2005, 123: 631-640.

- [10] Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing [J]. *Nature*, 2007, 448: 83-86.
- [11] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136: 215-233.
- [12] Forman JJ, Legesse-Miller A, Collier HA. A search for conserved sequences in coding regions reveals that the let-7 microRNA targets dicer within its coding sequence [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 14 879-884.
- [13] Selbach M, Schwanhauser B, Thierfelder N, et al. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs [J]. *Nature*, 2008, 455: 58-63.
- [14] Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation [J]. *Science*, 2007, 318: 1 931-934.
- [15] Kuhn DE, Martin MM, Feldman DS, et al. Experimental validation of miRNA targets [J]. *Methods*, 2008, 44: 47-54.
- [16] Liscum L, Munn NJ. Intracellular cholesterol transport [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1438: 19-37.
- [17] Chang J, Nicolas E, Marks D, et al. miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1 [J]. *RNA Biol*, 2004, 1: 106-113.
- [18] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, et al. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse [J]. *Curr Biol*, 2002, 12: 735-739.
- [19] Girard M, Jacquemin E, Munnich A, et al. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver [J]. *J Hepatol*, 2008, 48: 648-656.
- [20] Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs' [J]. *Nature*, 2005, 438: 685-689.
- [21] Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting [J]. *Cell Metab*, 2006, 3: 87-98.
- [22] Kahn BB, Alquier T, Carling D, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism [J]. *Cell Metab*, 2005, 1: 15-25.
- [23] Elmen J, Lindow M, Schutz S, et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates [J]. *Nature*, 2008, 452: 896-899.
- [24] 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 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: 1 153-162.
- [25] Cheung O, Puri P, Eicken C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression [J]. *Hepatology*, 2008, 48: 1 810-820.
- [26] Cirera S, Birck M, Busk PK, et al. Expression profiles of miRNA-122 and its target CAT1 in minipigs (*Sus scrofa*) fed a high-cholesterol diet [J]. *Comp Med*, 2010, 60: 136-141.
- [27] Gatfield D, Le Martelot G, Vejnar CE, et al. Integration of microRNA miR-122 in hepatic circadian gene expression [J]. *Genes Dev*, 2009, 23: 1 313-326.
- [28] Song KH, Li T, Owsley E, et al. A putative role of microRNA in regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase expression in human hepatocytes [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51: 2 223-233.
- [29] Iliopoulos D, Drosatos K, Hiyama Y, et al. MicroRNA-370 controls the expression of MicroRNA-122 and Cpt1 α and affects lipid metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51: 1 513-523.
- [30] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109: 1 125-131.
- [31] Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, et al. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2008, 7: 365-375.
- [32] Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328: 1 566-569.
- [33] Rayner KJ, Suarez Y, Davalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328: 1 570-573.
- [34] Bredenkamp N, Seoighe C, Illing N. Comparative evolutionary analysis of the FoxG1 transcription factor from diverse vertebrates identifies conserved recognition sites for microRNA regulation [J]. *Dev Genes Evol*, 2007, 217: 227-233.
- [35] Herrera-Merchan A, Cerrato C, Luengo G, et al. miR-33-mediated downregulation of p53 controls hematopoietic stem cell self-renewal [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9.
- [36] Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, et al. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 12 228-232.

(此文编辑 许雪梅)