

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.13.004

hsa-miR-150-5p 的生物信息学分析*

李九龙¹, 刘 林¹, 张 湘¹, 蔡雪梅¹, 何德超¹, 刘宇欣¹, 钟晓武^{2△}, 龙 璠¹

1. 四川省南充市第五人民医院检验科, 四川南充 637100; 2. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000

摘 要:目的 探讨 hsa-miR-150-5p 在其基因家族的进化关系及可能介入的生物学过程。方法 利用人类 miRNA 表达数据库(HMED)获得 hsa-miR-150-5p 在不同组织和疾病中特异性表达丰度信息,运用 miR-Base、Clustalw2 和 MEGA5.0 分析软件获取 hsa-miR-150-5p 的染色体定位、碱基序列比对特征和进化规律等基本信息,通过 miRDB、PicTar 和 TargetScan 进行靶基因预测,采用基因本体(GO)和代谢通路富集分析(KEGG)对靶基因的生物学功能注释分析,进一步认识 hsa-miR-150-5p 的生物学功能。**结果** 通过同源性搜索在 miRBase 数据中获得 miR-150 基因家族成员的序列 36 条,分布于 23 个物种。多序列比对发现 miR-150 基因家族成员序列碱基保守性很高,其中有 16 个碱基完全保守,6 个碱基相对保守。进化分析表明人类的 miR-150 与青鳉、三文鱼、鲇鱼、斑马鱼的分子系统进化关系较远,与其他 18 个物种的进化关系较近。对 miRDB、PicTar 和 TargetScan 预测的靶基因进行交集后共得到 25 个靶基因,GO 分析结果显示靶基因参与多个信号通路的调节,包括转录因子、锌指蛋白、Toll 样受体信号通路的转导蛋白、ATP 偶联的离子型通道受体和细胞因子信号传导抑制蛋白等。**结论** hsa-miR-150-5p 在多种组织和疾病中表达,分布具有组织特异性,可能在机体的多种生理、病理过程中发挥重要作用,并可能通过调控多个靶基因而参与各个信号通路调节。

关键词: hsa-miR-150-5p; 分子进化; 靶基因; 生物信息学

中图分类号: Q78; Q752

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)13-1805-06

Bioinformatics analysis of hsa-miR-150-5p*

LI Jiulong¹, LIU Lin¹, ZHANG Xiang¹, CAI Xuemei¹,

HE Dechao¹, LIU Yuxin¹, ZHONG Xiaowu^{2△}, LONG Fan¹

1. Department of Clinical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Nanchong, Nanchong,

Sichuan 637100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of

North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To investigate the evolutionary relationship of has-miR-150-5p in the gene family and biological processes it may be involved. **Methods** The expression abundance of hsa-miR-150-5p in different tissues and diseases was obtained from HMED. The chromosomal location, sequence characteristic and molecular evolution of hsa-miR-150-5p were analyzed by miRBase, Clustalw2 and MEGA5.0. MiRDB, PicTar and TargetScan were used to predict target genes of hsa-miR-150-5p. The gene ontology (GO) and KEGG were used to analyze the hsa-miR-150-5p function annotation. **Results** By sequence similarity searching, 36 sequences of members of the miR-150 gene family were obtained from miRBase, which were distributed in 23 species. Multiple sequence alignment revealed that the sequence of the members of the miR-150 gene family was highly conserved, 16 of which were completely conserved and 6 were highly conserved. Phylogenetic analysis showed that human miR-150 had far evolutionary relationship with *Oryzias latipes*, *Salmo salar*, *Ictalurus punctatus* and *Danio rerio*, and close relationship with other 18 species. Twenty-five target genes of hsa-miR-150-5p were predicted from the intersection of miRDB, PicTar and TargetScan. GO analysis showed that the target genes participated in regulation of multiple signal paths, including Transcription factors, zinc finger proteins, Toll-like receptor signaling pathway transduction proteins, ATP-coupled ionic channel receptors and inhibitors of cytokine signal transduction. **Conclusion** Hsa-miR-150-5p is expressed in multiple tissues and dis-

* 基金项目: 四川省科技厅应用基础项目(2017JY0151); 四川省南充市市校科技战略合作项目(18SXHZ0513, NSMC20170436); 四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ200)。

作者简介: 李九龙, 男, 主管技师, 主要从事高尿酸血症的基础与临床方面的研究。△ 通信作者, E-mail: zxw_strive@163.com。

eases, which has tissue-specific gene expression. It has suggested that hsa-miR-150-5p may play an important role in physiological and pathological processes of the body and involved in the regulation of various signaling pathways by regulating multiple target genes.

Key words: hsa-miR-150-5p; molecular evolution; target genes; bioinformatics

微小 RNA (miRNAs) 是一类广泛存在于各种生物中、大小为 20~25 个核苷酸的内源性非编码小分子 RNA^[1-2]。成熟的 miRNA 与 RNA 诱导沉默复合物 (RISC) 结合, 通过与 mRNA 3' 非编码区 (3' UTR) 上的靶位点进行互补识别, 调控靶基因的表达与翻译^[3-4]。miRNAs 通过加强转录过程或减少异常转录, 从而参与多种生物途径的调控, 以及调节与个体生长、发育、疾病发生过程相关基因的表达, 在细胞生长、凋亡、肿瘤发生发展等生物过程发挥着重要作用^[5-6]。

近年来 miRNAs 与自身免疫与炎症性疾病关系的相关研究越来越多, 有研究发现, miR-155 能够激活 T 细胞依赖性组织炎症^[7]。另外, miR-155 缺失的纯合体小鼠对实验性自身免疫脑脊髓炎有着很高的抗性^[8]。miR-146a 过表达抑制了白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和 IL-8 等炎性因子的表达, 进而缓解炎性反应过程, 说明 miR-146a 具有减轻炎性反应的作用^[9]。Toll 样受体 4 信号通路在调节促炎细胞因子和趋化因子的生成时受到 miR-146b 的抑制作用^[10]。miR-150 通过调控接头蛋白 (GAB1) 和叉头框蛋白 P1 (FOXP1) 的表达, 参与 B 细胞成熟过程^[11]。miR-150 还可以通过 c-Myb 转录因子负向调节 CD8⁺ T 细胞和 iNKT 细胞, 但正向调节 NK 细胞^[12-13]。目前关于 miR-150 的具体作用机制尚不完全清楚, 本研究利用 miRNAs 的进化保守性, 探讨人类 miR-150 基因 hsa-miR-150-5p 在其基因家族的进化关系。本研究通过靶标预测、数据整理和信息分析, 获得相关信息, 同时分析了靶基因的生物学功能, 为研究 hsa-miR-150-5p 靶基因的作用机制及功能奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料 miRNA 序列数据库 miRBase^[14] (<http://www.mirbase.org/cgi-bin/browse.pl>), 人类 miRNA 表达数据库 (HMED)^[15] (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/smallRNA/index.php>), 序列比对软件 Clustalw2 (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/wise2dba/>) 和进化分析软件 MEGA5.0^[16], miRNA 靶基因预测在线软件 TargetScan^[17] (<http://www.targetscan.org/>)、miRDB^[18] (<http://mirdb.org/miRDB/>) 和 PicTar^[19] (<http://www.pictar.org/>), 基因本体 (GO)^[20] (<http://geneontology.org/>) 和代谢通路富集分析 (KEGG)^[21] (<http://www.kegg.jp/>)。

1.2 方法

1.2.1 hsa-miR-150-5p 表达谱分析 利用 HMED 在线工具检索获得 hsa-miR-150-5p 在不同组织和疾病中的每百万读段中来自某基因的读段数 (RPM) 数据, 得到其在不同组织和疾病中特异性表达丰度信息, 从而为 hsa-miR-150-5p 的组织 and 疾病定位及功能研究提供更多信息。

1.2.2 序列分析 从 miRNA 序列数据库 miRBase 中获得所有物种 hsa-miR-150-5p 的碱基序列、染色体定位等信息; 利用 Clustalw2 软件对所有物种 hsa-miR-150-5p 的碱基序列进行多序列比对, 分析所有序列特征; 再用 MEGA5.0 软件构建系统进化树, 采用基于距离参数的邻接法 (NJ), 并自举检验 1 000 次。

1.2.3 靶基因预测及功能注释 运用在线软件 miRDB、PicTar 和 TargetScan 预测 hsa-miR-150-5p 的靶基因, 最后以 3 个数据库预测结果的交集作为 hsa-miR-150-5p 候选的靶基因。再利用 GO 和 KEGG 对靶基因的生物学功能注释分析, 进一步认识 hsa-miR-150-5p 的生物学功能。

2 结果

2.1 hsa-miR-150-5p 表达谱 在 HMED 数据库中, RPM < 1 代表 miRNAs 低表达或不表达, RPM $\geq$ 100 说明 miRNAs 呈高表达。本研究结果显示, hsa-miR-150-5p 在较多组织和疾病标本中均呈高表达, 比如在正常皮肤、银屑病、扁桃体等组织, 肺癌、淋巴瘤等疾病中高水平表达 (RPM $\geq$ 100), 在急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、乳腺癌表达水平更高, 其中, 在乳腺癌表达水平最高, RPM 达到 2 183。

2.2 miR-150 基因家族成员的分布特征分析 通过同源性搜索在 miRBase 数据中获得 miRNA-150 基因家族成员的序列 36 条, 都具有典型的茎环状二级结构, 分布于人类、猩猩、鼠等 23 个物种。绝大部分 miRNA-150 基因家族成员位于基因间隔区, 少数成员位于外显子和内含子, 还有基因位置未知的。如大猩猩 ggo-miR-150 和灰短尾负鼠 mdo-miR-150 分布位于 ENSGGOT00000008813 的第 1 个内含子和 ENSMODT00000031346 的第 5 个内含子。见表 1。

2.3 hsa-miR-150-5p 序列同源性分析 人类成熟 hsa-miR-150-5p 序列号为 MIMAT0000451, 定位于人类基因组第 19 号染色体, 其碱基数与绝大部分物种均为 22 个, 除了牛 bta-miR-150-5p、灰短尾负鼠

mdo-miR-150-5p 和眼镜王蛇 oha-miR-15-5p 的碱基数 23 个,青鳉 ola-miR-150-5p、三文鱼 ssa-miR-150-5p 和大棕蝠 efu-miR-150-5p 的碱基数为 21 个,以及最短的袋獾 sha-miR-150-5p 碱基数为 19 个。采用 Clustalw2 在线软件进行序列比对发现,miR-150 基因家族成员序列碱基具有高度保守性,其中有 16 个

碱基完全保守,6 个碱基相对保守。但有一个碱基保守性较低,可能是由于 miR-150 基因家族进化过程中发生碱基的插入事件,引起了成熟序列长度发生变化。袋獾 sha-miR-150-5p 和大棕蝠 efu-miR-150-5p 成熟序列可能是在进化过程中发了缺失事件,所以序列长度变短。见图 1。

表 1 不同物种 miR-150 基因家族成员在基因组的分布特征

物种	miRNA 名称	基因定位	基因组织形式	正/负链(+/-)
人	hsa-miR-150-5p	chr19:49500785-49500868	未知	—
大猩猩	ggo-miR-150-5p	chr19:46838579-46838690	内含子区	—
黑猩猩	ptr-miR-150-5p	chr19:54497923-54498005	外显子区	+
猩猩	ppy-miR-150-5p	chr19:51087615-51087698	未知	—
猕猴	mml-miR-150-5p	chr19:55535895-55535978	基因间隔区	—
小鼠	mmu-miR-150-5p	chr7:45121757-45121821	基因间隔区	+
大鼠	rno-miR-150-5p	chr1:102181484-102181568	基因间隔区	+
斑马鱼	dre-miR-150-5p	Chr3:32708285-32708363	外显子区	+
热带爪蟾	xtr-miR-150-5p	GL173018.1:958342-958405	基因间隔区	—
牛	bta-miR-150-5p	ChrX:99936305-99936412	基因间隔区	—
鸭嘴兽	oan-miR-150-5p	Contig7207:1834-1927	基因间隔区	+
犬	cfa-miR-150-5p	chr1:106998756-106998812	基因间隔区	+
灰短尾负鼠	mdo-miR-150-5p	chr4:412972134-412972202	内含子区	+
马	eca-miR-150-5p	chr10:19329710-19329774	基因间隔区	—
安乐蜥	aca-miR-150-5p	chr6:80358810-80358905	基因间隔区	—
青鳉	ola-miR-150-5p	chr8:25382196-25382304	外显子区	—
袋獾	sha-miR-150-5p	GL849778.1:132881-133030	基因间隔区	+
钳鱼	ipu-miR-150-5p	未知	未知	未知
绵羊	oar-miR-150-5p	chr14:54984964-54985060	基因间隔区	—
三文鱼	ssa-miR-150-5p	未知	未知	未知
大棕蝠	efu-miR-150-5p	JH977711.1:2382828-2382954	未知	+
山羊	chi-miR-150-5p	chr18:54382165-54382261	未知	—
眼镜王蛇	oha-miR-150-5p	AZIM01000455.1:296564-296647	未知	+

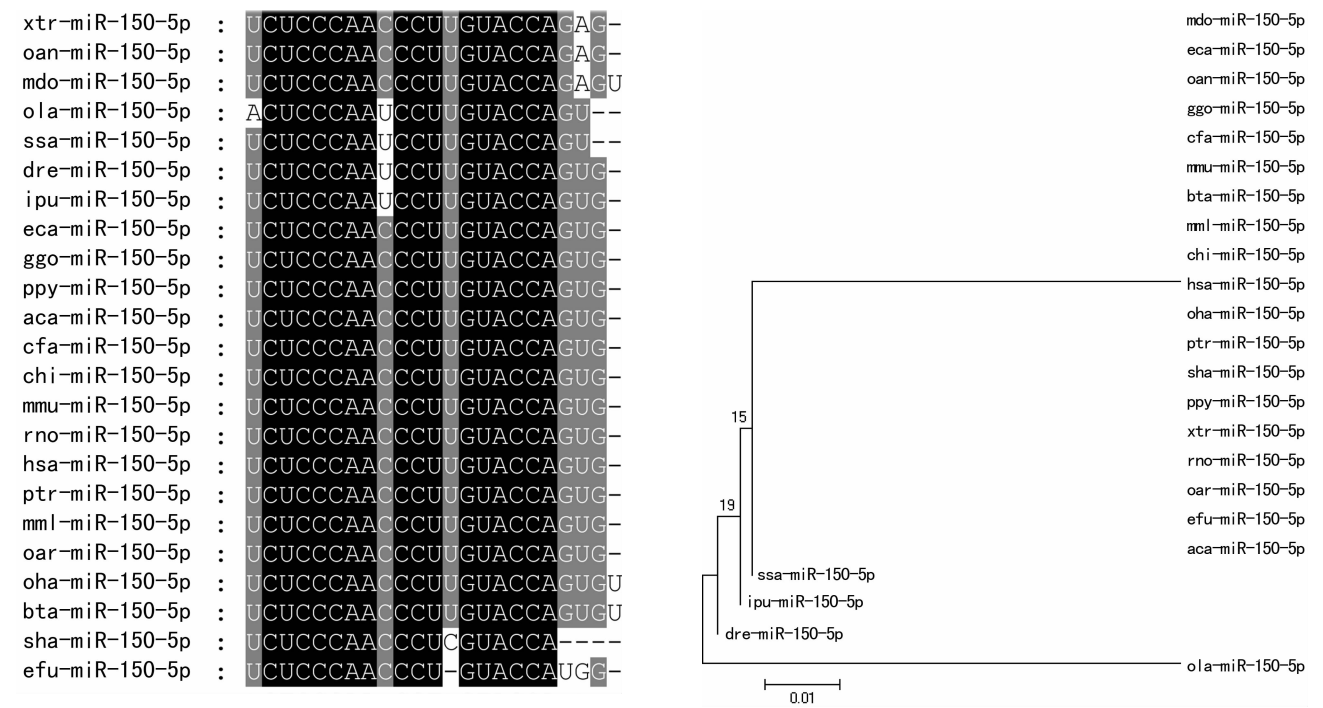


图 1 miR-150 基因家族成员成熟序列多重比对

图 2 miR-150 基因家族成员的系统进化树

2.4 miR-150 基因家族成员系统进化分析 对 23 个物种的 miR-150 基因家族成员进行进化分析,发现系统进化树分为 5 支:青鳉、三文鱼、钳鱼、斑马鱼均单独聚为一支,人类等 19 个物种聚为一支,见图 2。说明了人类的 miR-150 与青鳉、三文鱼、钳鱼、斑马鱼的分子系统进化关系较远,与其他 18 个物种的进化关系较近。

2.5 miR-150 靶基因预测及功能分析 为了提高预

测的准确性,选用 3 种靶基因分析软件 PicTar、TargetScan 和 miRDB 预测人类 hsa-miR-150-5p 的靶基因,分别获得 209、351 和 379 个靶基因,最后取三者的交集作为候选靶基因(共 25 个)。hsa-miR-150-5p 参与多个信号通路的调节,包括转录因子、锌指蛋白、Toll 样受体信号通路的转导蛋白、ATP 耦联的离子型通道受体和细胞因子信号传导抑制蛋白等,见表 2。

表 2 3 种靶基因分析软件均能预测到的 hsa-miR-150-5p 靶基因

登录号	基因名称	基因功能	GO 号	GO 分类
NM_005375	MYB proto-oncogene,transcription factor	MYB 转录因子	GO:0031523	CC
NM_003452	zinc finger protein 189	锌指蛋白	GO:0003677,GO:0043566	MF
NM_016201	proteolipid protein 2	脂质转运	GO:0005515,GO:0045308,GO:0001948	MF
NM_002874	RAD23 homolog B	核苷酸切除修复	GO:0000715	BP
NM_000430	platelet-activating factor acetylhydrolase,isoform Ib	调节血小板活化因子的代谢	GO:0000132,GO:0030609,GO:0030607	BP
NM_001742	calcitonin receptor	调节体内骨代谢和维持钙平衡	GO:0001635	MF
NM_005736	ARP1 actin-related protein 1 homolog A	调节细胞内肌蛋白的结构	GO:0002177	CC
NM_002581	pregnancy-associated plasma protein A	糖蛋白	GO:0004222	MF
NM_005761	plexin C1	跨膜蛋白	GO:0007155,GO:0098602	BP
NM_012300	F-box and WD repeat domain containing 11	信号转导	GO:0004842,GO:0004840,GO:0004841	MF
NM_000399	early growth response 2	锌指蛋白类转录因子	GO:0003700,GO:0001071,GO:0001204,GO:0001199,GO:0001131,GO:0000130,GO:0001151,GO:0001130	MF
NM_001304	carboxypeptidase D	α/β 水解酶家族的蛋白酶	GO:0004180	MF
NM_002468	Myeloid differentiation factor 88	Toll 样受体信号通路的转导蛋白	GO:0002224	BP
NM_002734	cAMP-dependent protein kinase	受激素调控	GO:0004862	MF
NM_032682	forkhead box P1	转录因子	GO:0000790	CC
NM_002562	purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor	ATP 耦联的离子型通道受体	GO:0000187	BP
NM_005715	uronyl-2-sulfotransferase	参与硫酸化代谢	GO:0008146	MF
NM_003745	suppressor of cytokine signaling 1	细胞因子信号传导抑制蛋白	GO:0001932	BP
NM_014342	mitochondrial carrier homolog 2	参与电子传递和氧化磷酸化	GO:0005743	CC
NM_001278339	Kv channel interacting protein 1	钾离子通道蛋白	GO:0005267	MF
NM_001035521	general transcription factor III C subunit 2	通用转录因子	GO:0000127	CC
NM_001257194	kelch-like 3	参与泛素化过程	GO:0005198	MF
NM_020899	zinc finger and BTB domain containing 4	转录抑制因子	GO:0000977	MF
NM_004730	eukaryotic translation termination factor 1	翻译终止因子	GO:0003747,GO:0003748,GO:0003749	MF
NM_001417	eukaryotic translation initiation factor 4B	翻译起始因子	GO:0003743,GO:0003744,GO:0003745	MF

注:BP,生物过程;CC,细胞构成;MF,分子功能。

3 讨 论

miRNA 具有高度的保守性,在许多生物学过程中发挥重要调控作用,从而能保证生物生命活动正常有效地进行^[22]。miRNAs 可通过促进抗炎因子的生成而抑制炎症性信号通路,最终使致炎因子释放减少而抑制炎症性反应^[23]。有研究显示,miRNAs 能在获得性免疫和固有免疫中起着重要的调控作用,对机体自身的免疫系统具有精细的调节作用,能够防止机体出现

过度的免疫激活^[24]。研究发现,miR-150 的表达异常能够引起免疫系统疾病的发生。ZHOU 等^[25]研究发现,miR-150 在淋巴结和脾脏中的表达水平显著增加,并且可以调控靶基因的表达,进而调节机体免疫系统,调控 T/B 细胞的分化。HONDA 等^[26]发现,在系统性硬化病患者中 miR-150 表达下降,其主要通过调控整合素 $\beta 3$,影响整合素的表达,然后参与系统性硬化病的发生、发展过程。在不同的疾病中,miR-150

的作用靶点并不相同,部分靶点和作用机制也需要进一步探讨。因此,利用信息学方法深入分析靶基因信号通路和参与的生物学过程,对进一步研究 hsa-miR-150-5p 在人类疾病中调控机制具有重要意义。

本研究发现,人类 hsa-miR-150-5p 具有 25 个候选靶基因,它们主要参与了转录因子、锌指蛋白、Toll 样受体信号通路的转导蛋白、ATP 耦联的离子型通道受体和细胞因子信号传导抑制蛋白等多种生物学过程。其中髓样分化因子(MyD88)是 Toll 样受体信号通路中的一个关键因子,在传达上游信息和疾病发生、发展中具有重要的作用。GHORPADE 等^[27] 研究结果显示,在结核杆菌中 miR-150 能直接靶向作用于 Toll 样受体信号通路中的重要转导蛋白 MyD88 从而调节 Toll 样受体的表达水平。然而,Toll 样受体能够结合 MSU 刺激并进一步激活下游核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路从而导致 IL-1 β 前体生成,生成的前体被 NLRP3 炎性体切割成熟后释放出细胞并能够与细胞表面 IL-1 β 受体结合,从而激活 NF- κ B,形成一个正反馈环。

嘌呤受体 P2X 配体门控离子通道 7 受体(P2X7R)是 IL-1 加工和释放中的一个关键因素。P2X7R 主要来源于免疫细胞,能通过非选择性阳离子通道或非选择性的大孔隙发挥作用,这种孔隙能够渗透相对分子质量为 900 的分子。在免疫作用中,P2X7R 参与加工和释放各种炎性因子,如 IL-1 β 、IL-18 和 TNF α ^[28],因此,P2X7R 被视为一种促炎症的受体。既往研究已经证实 P2X7R 3' UTR 存在 miR-150 的作用靶点^[29],miR-150 能够直接靶向作用于 P2X7R,同时 miR-150 能够直接靶向作用于 P2X7R 促进乳腺癌细胞 MCF-7 或 MDAMB-231 和荷瘤小鼠肿瘤的增殖^[30]。而 WENG 等^[31] 研究显示 miR-150 抑制 I 型肺泡上皮细胞 P2X7R 水平从而降低 II 型肺泡上皮细胞表面活性物质的分泌。

细胞因子信号传导抑制蛋白 1(SOCS1)家族是一类由细胞因子诱导产生,主要参与转录途径负反馈调节的蛋白。WHYTE 等^[32] 发现 SOCS1 能调节巨噬细胞极化分型,抑制 IL-6 对 M1 细胞的诱导分化而将其命名为 SOCS1,SOCS1 能够抑制巨噬细胞在脂蛋白/干扰素 γ (LPS/IFN- γ)刺激下的 M1 表型,敲除小鼠 SOCS1 基因可明显上调 M1 表型的相关基因(如 CD86、IL-6 和 IL-12)^[33] 并且能够增强 NF- κ B 抑制蛋白(I- κ B)和 p38 磷酸化^[34]。同时研究显示 SOCS1 能够负性调控 M2 表型及 IL-4 信号通路,敲除 SCOS1 小鼠的骨髓来源巨噬细胞在 IL-4 刺激后精氨酸酶 I 表达明显增高^[32]。另有学者发现,miR-150 能够靶向下调 SOCS1 表达,增加近端肾小管上皮细胞和足细胞促纤维化蛋白表达,从而促进狼疮性肾炎患者肾纤维化^[35]。

本研究筛选预测得到 25 个候选基因,为后续进一步探索 hsa-miR-150-5p 的调控机制提供了初步的研究方向。由于基因功能研究的限制,部分 hsa-miR-150-5p 的靶基因无法进行准确注释。但是对 hsa-miR-150-5p 进行生物学信息分析,不仅有利于 hsa-miR-150-5p 调控网络的揭示,也为阐明其功能研究提供新的理论基础。

参考文献

[1] SVOBODA P. A toolbox for miRNA analysis[J]. FEBS Lett,2015,589(14):1694-1701.

[2] CARTHEW R W,SONTHEIMER E J. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs[J]. Cell,2009,136(4):642-655.

[3] BHAYANI M K,CALIN G A,LAI S Y. Functional relevance of miRNA sequences in human disease[J]. Mutat Res,2012,731(1/2):14-19.

[4] CARRINGTON J C,AMBROS V. Role of microRNAs in plant and animal development [J]. Science, 2003, 301 (5631):336-338.

[5] HWANG H W,MENDELL J T. MicroRNAs in cell proliferation,cell death,and tumorigenesis[J]. Br J Cancer, 2006,94(6):776-780.

[6] BARTEL D P. MicroRNAs:genomics,biogenesis,mechanism,and function[J]. Cell,2004,116(2):281-297.

[7] O'CONNELL R M,KAHN D,GIBSON W S,et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development[J]. Immunity, 2010,33(4):607-619.

[8] WANG P,HOU J,LIN L,et al. Inducible microRNA-155 feedback promotes type I IFN signaling in antiviral innate immunity by targeting suppressor of cytokine signaling 1[J]. J Immunol,2010,185(10):6226-6233.

[9] DALBETH N,POOL B,SHAW O M,et al. Role of miR-146a in regulation of the acute inflammatory response to monosodium urate crystals[J]. Ann Rheum Dis,2015,74 (4):786-790.

[10] CURTALE G,MIROLO M,RENZI T A,et al. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by IL-10-dependent microRNA-146b[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013,110(28):11499-11504.

[11] MRAZ M,CHEN L,RASSENTI L Z,et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1 [J]. Blood,2014,124(1):84-95.

[12] BEZMAN N A,CHAKRABORTY T,BENDER T,et al. miR-150 regulates the development of NK and iNKT cells[J]. J Exp Med,2011,208(13):2717-2731.

[13] CHEN Z Y,STELEKATI E,KURACHI M,et al. miR-150 regulates memory CD8 T cell differentiation via c-Myb[J]. Cell Rep,2017,20(11):2584-2597.

[14] KOZOMARA A,GRIFFITHS-JONES S. MiRBase: an-

- notating high confidence microRNAs using deep sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: D68-D73.
- [15] GONG J, WU Y L, ZHANG X T, et al. Comprehensive analysis of human small RNA sequencing data provides insights into expression profiles and miRNA editing[J]. *RNA Biol*, 2014, 11(11): 1375-1385.
- [16] TAMURA K, PETERSON D, PETERSON N, et al. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods[J]. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(10): 2731-2739.
- [17] GARCIA D M, BAEK D, SHIN C, et al. Weak seed-pairing stability and high target-site abundance decrease the proficiency of lsy-6 and other microRNAs[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(10): 1139-1146.
- [18] WONG N, WANG X. MiRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: D146-D152.
- [19] KREK A, GRÜN D, POY M N, et al. Combinatorial microRNA target predictions[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(5): 495-500.
- [20] GAUDET P, CHISHOLM R, BERARDINI T, et al. The gene ontology's reference genome project: a unified framework for functional annotation across species[J]. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5(7): e1000431.
- [21] KANEHISA M, GOTO S, SATO Y, et al. Data, information, knowledge and principle: back to metabolism in KEGG[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(D1): D199-D205.
- [22] TOWLER B P, JONES C I, NEWBURY S F. Mechanisms of regulation of mature miRNAs[J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(6): 1208-1214.
- [23] SONKOLY E, PIVARCSI A. MicroRNAs in inflammation[J]. *Int Rev Immunol*, 2009, 28(6): 535-561.
- [24] APPARAILLY F. MicroRNAs in autoinflammation and autoimmunity[J]. *Pediatr Rheumatol*, 2014, 12(Suppl 1): S14.
- [25] ZHOU B, WANG S, MAYR C, et al. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(17): 7080-7085.
- [26] HONDA N, JINNIN M, KIRA-ETOH T, et al. miR-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin $\beta 3$ [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 206-216.
- [27] GHORPADE D S, HOLLA S, KAVERI S V, et al. Sonic hedgehog-dependent induction of microRNA 31 and microRNA 150 regulates Mycobacterium bovis BCG-driven Toll-like receptor 2 signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(3): 543-556.
- [28] STARR R, WILLSON T A, VINEY E M, et al. A family of cytokine-inducible inhibitors of signalling[J]. *Nature*, 1997, 387(6636): 917-921.
- [29] ZHOU L, QI X, POTASHKIN J A, et al. MicroRNAs miR-186 and miR-150 down-regulate expression of the pro-apoptotic purinergic P2X7 receptor by activation of instability sites at the 3'-untranslated region of the gene that decrease steady-state levels of the transcript [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(42): 28274-28286.
- [30] HUANG S, CHEN Y, WU W, et al. miR-150 promotes human breast cancer growth and malignant behavior by targeting the pro-apoptotic purinergic P2X7 receptor[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80707.
- [31] WENG T, MISHRA A, GUO Y, et al. Regulation of lung surfactant secretion by microRNA-150[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(4): 586-589.
- [32] WHYTE C S, BISHOP C, RÜCKERL D, et al. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 1 is a key determinant of differential macrophage activation and function[J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 90(5): 845-854.
- [33] KINJYO I, HANADA T, INAGAKI-OHARA K, et al. SOCS1/JAB is a negative regulator of LPS-induced macrophage activation[J]. *Immunity*, 2002, 17(5): 583-591.
- [34] DICKENSHEETS H, VAZQUEZ N, SHEIKH F, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 is an IL-4-inducible gene in macrophages and feedback inhibits IL-4 signaling [J]. *Genes Immun*, 2007, 8(1): 21-27.
- [35] ZHOU H, HASNI S A, PEREZ P, et al. MiR-150 promotes renal fibrosis in lupus nephritis by downregulating SOCS1[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(7): 1073-1087.

(收稿日期: 2019-07-11 修回日期: 2020-04-07)

(上接第 1804 页)

- [6] AMAR A, BRAUTBAR C, MOTRO U, et al. Genetic variation of three tetrameric tandem repeats in four distinct Israel ethnic groups[J]. *J Forensic Sci*, 1999, 44(5): 983-986.
- [7] 孙红兵, 杨鑫, 张子龙, 等. 兰州汉族等 25 个人群 STR 基因座遗传关系研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(7): 15-18.
- [8] 张晓红, 李平, 翁玮霞, 等. 新疆喀什地区维吾尔族 18 个 STR 基因座的遗传多态性[J]. *法医学杂志*, 2012, 28(6): 451-455.
- [9] 李辉, 金力. Y 染色体与东亚族群演化[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 1-25.
- [10] 李生斌. 中华民族遗传结构与亲缘关系[M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2016: 277-300.
- [11] BUTLER J M. 法医 DNA 分型专论: 证据解释[M]. 侯一平, 李成涛, 译. 北京: 科学出版社, 2018: 165-215.

(收稿日期: 2019-12-22 修回日期: 2020-04-15)