

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.01087

miRNA 在调控皮肤和毛囊发育中的作用

蔡婷, 刘志红, 王志新, 赵濛, 俎红丽, 李金泉

内蒙古农业大学动物科学学院, 动物遗传育种与繁殖实验室, 呼和浩特 010018

摘要: 表皮发生和毛囊的周期性再生涉及一系列基因的激活和沉默。近年来的研究表明, miRNA 的表达谱在表皮和毛囊组织中存在组织特异性, 在毛囊周期性发育中存在阶段特异性。大量 miRNA 参与表皮和毛囊的发生, 色素的沉着以及毛囊的周期性发育过程, 不同类型细胞中的 miRNA 通过与信号通路和调控因子相互作用形成了一个全方位、多层次的网络调控系统。文章综述了 miRNA 调控表皮内稳态和毛囊周期性发育的一些研究进展, 旨在丰富 miRNA 参与的基因调控网路的研究, 进而为人工调控 miRNA 进行疾病治疗和分子育种提供帮助。

关键词: miRNA; 毛囊周期; 表皮内稳态; 色素沉积

miRNA in regulation of skin and hair follicle development

CAI Ting, LIU Zhi-Hong, WANG Zhi-Xin, ZHAO Meng, JU Hong-Li, LI Jin-Quan

Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China

Abstract: Epidermal development and cyclic hair follicle regeneration are governed by well-balanced programs of gene activation and silencing. Recent researches demonstrated that the expression profiles of miRNA showed tissue-specific expression patterns in the epidermis and hair follicles and stage-specific in cyclical development of hair follicles. Furthermore, a large number of miRNAs are involved in the development of epidermis and hair follicles, pigmentation, and the cyclical development of hair follicles. miRNAs in different cell types formed a comprehensive, multi-level network system through interaction with signal pathway and regulation factors. This review summarizes the available progress on how miRNAs are involved in the control of epidermal homeostasis and hair follicle development to enrich the research of gene regulatory networks and contribute to disease treatment and molecular breeding.

Keywords: miRNA; hair follicle cycle; epidermal homeostasis; pigmentation

收稿日期: 2013-04-02; 修回日期: 2013-05-30

基金项目: 国家高技术研究发展计划项目(863 计划)编号: 2013AA102506), 国家自然科学基金项目(编号: 31072005, 31272421), 教育部博士点专项基金(编号: 20121515120009), 内蒙古自治区自然科学基金(编号: 2013MS0411)和国家农业部现代农业产业技术体系项目(编号: CARS-40-05)资助

作者简介: 蔡婷, 硕士研究生, 专业方向: 动物遗传育种与繁殖。E-mail: nainanaina@163.com

通讯作者: 李金泉, 博士, 教授, 研究方向: 绒山羊遗传育种。E-mail: lijinquan_nd@126.com

刘志红, 博士, 助理研究员, 研究方向: 分子遗传育种。E-mail: liuzh7799@163.com

网络出版时间: 2013-7-29 19:19:12

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130729.1919.002.html>

皮肤作为动物最大的器官系统,覆盖在身体表面。皮肤的最浅层是表皮,为复层上皮组织,由两类细胞组成:一类是角化细胞,占表皮细胞的绝大多数,它们在分化中合成大量角蛋白,细胞角化并渐脱落;另一类是非角化细胞,数量少,分散存在于角化细胞之间,包括黑素细胞等。毛是表皮角化的产物,可分为毛干和毛根两部分,均由角化细胞紧密排列而成。毛根周围由复层上皮及结缔组织包围,称为毛囊。毛囊是一个形态和结构较为复杂的皮肤附属器官,控制着毛发的生长,其活性呈周期性变化,最为显著的特性就是再生。毛囊长出毛干为生长期(Anagen),接下来是凋亡驱动的退行期(Catagen),然后进入休止期(Telogen)^[1]。表皮稳态的维持、毛囊的周期性发育及色素的沉积涉及了大量不同类型细胞相互协同作用,毛囊干细胞、表皮角化细胞、毛乳头细胞、黑素细胞等多种细胞都参与了这些生物学过程^[2,3],形成了错综复杂的分子调控。大量信号通路和调控分子,如 Wnt 和 Akt 途径, BMP、FGF、Hox 等蛋白^[2,4]以及 microRNA(miRNA)都参与了调控^[5]。其中, miRNA 来自含有茎环结构的细胞内 RNA,是一种基因转录后水平的调控因子^[6]。

最早发现的 miRNA 是 *lin-4*, 在线虫(*C.elegans*)的发育过程中起着重要的时空调控作用^[7], 7 年后线虫的另外一个 miRNA *let7* 基因和它的靶基因 *lin-41* 也被证实^[8], 这些 miRNA 分子是正常时序调控的基因开关^[7,8]。目前 miRBase 收录了多种生物的 miRNA, 研究人员推测这种小分子调控着人类近 30% 的基因^[9], 与多种疾病的发生相关^[10-12], 调节生物体生长、发育和凋亡等过程。miRNA 的发现补充了对靶 mRNA 分子进行的精细、有效的调节方式, 是对中心法则中 RNA 中介角色的补充, 丰富了人们对蛋白质合成调控的认识。

1 miRNA 的结构、产生及调节机制

miRNA 是 18~25 nt 长度的 RNA, 成熟的 miRNA 5'端含有一个磷酸基团, 3'端为羟基, 5'端的第 2~8 个核苷酸被称为 miRNA 的种子序列, 这 7 个核苷酸的种子序列是 miRNA 活动的关键。在细胞核内, 编码 miRNA 的基因在 RNA 聚合酶 (RNA polymerase, Pol)作用下转录, 转录后形成初级 miRNA(pri-

miRNA); pri-miRNA 在胞核内被 Drosha 酶复合体切割为发夹状 miRNA 前体(pre-miRNA)^[13], pre-miRNA 在核质/细胞质转运蛋白 Exportin5 的作用下, 从核内运输到胞质中^[14]; 由 Dicer 酶切割 pre-miRNA 的双链茎部形成双链形式的 miRNA。miRNA 发挥调控作用时首先成熟的 miRNA 双链解旋, 其中一条结合到 RNA 诱导的基因沉默复合物中, 形成非对称 RISC 复合物(Asymmetric RISC assembly), 该复合物会结合到靶 mRNA 上。在动物中大多数情况下, 复合物中的单链 miRNA 与靶 mRNA 的 3'UTR 不完全互补配对, 通过阻止该基因的翻译过程来抑制基因的表达。

目前已经针对人类和数种模式生物(线虫、小鼠、爪蟾、斑马鱼)的 miRNA 进行了深入研究^[15-18]。miRNA 对各种组织、器官的发育也起着重要的调节作用, 已经在脑、肝脏、心脏、肾脏、皮肤及其附属结构等多种组织中分离获得大量的 miRNA, 功能研究的结果证实 miRNA 是基因转录后表达的重要调控因子^[19-23]。当前对皮肤及附属结构的 miRNA 研究表明, miRNA 的表达存在表皮和毛囊的组织特异性和毛囊周期性发育的阶段特异性。miRNA 通过与信号通路和调控因子相互作用形成了一个全方位、多层次的网络调控系统, 进而实现对表皮的稳态, 毛囊周期性发育和形态发生, 及色素沉积的调控(图 1)。

2 miRNA 与表皮内稳态

表皮由深至浅可分为 5 层: 基底层、棘层、颗粒层、透明层和角化层, 前三层又合称为生发层^[24]。由基底层到角化层的结构变化, 反映了角化细胞增殖、分化、移动和脱落的过程, 是细胞逐渐生成角蛋白和角化的过程。正常生理情况下, 表皮角化层细胞不断脱落和基底层细胞不断分裂增殖保持着动态平衡。越来越多的证据表明, miRNA 在控制表皮角化细胞的终末分化中扮演着重要的角色。

在人和鼠的皮肤中, 大约有 10% 的基底层细胞为表皮干细胞^[25]。miR-203 是一个皮肤特异的 miRNA, 在角化细胞中大量表达^[26-29]。miR-203 能够直接靶向作用于 p63 转录因子实现对表皮分化和分层的调控。p63 是 p53 家族中的一员, 同 p53 具有相似的结构, 与角化细胞的生长和再生能力密切相

用方式与 p63 相独立, 是通过靶定 SHIP2(SH2 结构域的型 5'肌醇磷酸酶 2)并增强蛋白激酶 B(Akt)信号通路来阻止角化细胞凋亡的。miR-184 可能具有抑制毛囊生长促进衰退的作用, 但并不直接影响 SHIP2 的翻译, 而是通过干扰 miR-205 间接发挥其对靶基因的抑制效应^[36]。

除此之外, 一些 miRNA 还通过影响信号通路和调控因子的活性来控制表皮稳态的维持和黑素细胞的色素沉着。例如, 骨形态发生蛋白(BMP)在控制皮肤生长、出生后的组织重塑和肿瘤发生上起着重要的作用, 是毛囊发育所涉及的重要信号分子之一^[39]。miR-21 在正常小鼠的表皮细胞和毛囊上皮细胞中表达。Ahmed 等^[16]发现 BMP4 处理 4 h 后 miR-21 转录的表达量明显减少; 在 BMP 拮抗物的控制下, 小鼠体内 miR-21 的表达水平明显增加, 两次结果统一表明 BMP4 对 miR-21 起着负调控的作用。同时还证实 miR-21 负调控 BMP 信号通路的靶基因(BMP 依赖的肿瘤抑制基因 *Pten*、*Pdcd4*、*Timp3* 和 *Tpm1*)^[16]。再如, miR-200b 和 miR-196a 可能作用于 Wnt 信号的潜在靶基因。Wnt 信号通路是一条非常保守的信号转导途径, 在毛囊的发育和再生中发挥着重要的调控作用^[40]。Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)是 Wnt 信号通路的重要拮抗物, 在胚胎发育阶段持续过表达 DKK1, 则不能生成毛囊, 在出生后过表达 DKK1 则抑制毛囊的生长^[3]。在过表达 DKK1 的转基因小鼠的表皮内 miR-200b 和 miR-196a 的表达量会显著减少, 因此 Andl 等^[5]推断 miR-200b 和 miR-196a 可能作用于 Wnt 信号的潜在靶基因。

miRNA 对黑素细胞生长、成熟、凋亡和色素沉着的一个主要的调控因子——小眼畸形相关转录因子(Microphthalmia-associated transcription factor, MITF)也具有调控作用。MITF 是干细胞因子(Stem cell factor, SCF)及其受体 c-kit, 即 SCF/c-kit 信号转导途径的下游分子, SCF/c-kit 信号活化后, MITF 可被活化的丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinases, MAPK)磷酸化, 启动一大类基因的转录, 包括 kit 受体、酪氨酸激酶受体以及黑素合成酶的酪氨酸酶家族。研究显示, MITF 在黑素细胞发育的早期阶段有启动作用, 同时也在后来的黑素细胞增殖和存活过程中起作用^[41]。Felicetti 等^[42]发现早幼粒细胞白血病锌指蛋白(Promyelocytic leukemia

zinc finger, PLZF)可以直接与 miR-221 和 miR-222 的调节区结合, 之后 miR-221 和 miR-222 通过下调细胞周期依赖性激酶抑制剂 1B(Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, CDKN1B)和 c-kit 来间接调控 MITF 的表达。Igoucheva 等^[43]研究发现, miR-221 能直接与 c-kit 的 3'UTR 相互作用, 抑制 c-kit 的翻译。此外, miRNA-221 对黑素瘤中的一些关键蛋白基因的表达也有抑制作用^[44]。

综上所述, miRNA 通过其靶基因并影响信号通路和相关调控因子的活性来维持表皮的稳态和黑素细胞的色素沉着, 是皮肤发育中一类新的重要的调控因子, 它与各种生物网络相互交织组成了复杂的生物调控网络, 为表皮发生和色素沉着等过程做出精确反应提供了一种机制。

3 miRNA 与毛囊发生及周期发育

毛囊是皮肤的衍生结构, 一般认为其发生过程是 8 个连续的形态学阶段。首先, 从表皮基底层增厚开始, 表皮角化细胞在间充质细胞发出的信号刺激下开始快速分裂, 细胞间的连接发生了变化, 向真皮伸出索条状突起, 形成了毛囊的原始体——毛芽。随后, 间充质细胞和成纤维细胞数目增加, 开始形成毛芽下方的毛乳头。毛乳头上方为细胞密集的毛母质, 有很强的分裂增殖能力, 新生细胞依次向毛根、毛干推移。最后是毛囊的高级发育阶段, 主要是毛球结构的完善, 内根鞘、毛干的完全分化并向上移动露出皮肤。已有的研究表明, 上皮细胞和间充质细胞的相互作用过程中涉及多种基因的激活和沉默, 控制着毛囊的发生^[2]。值得一提的是, miRNA 的表达谱在表皮和毛囊的发生过程中是不同的, 一些 miRNA 在特定的时期、组织才会表达。例如, Dicer 酶的表达在皮肤发育中分布不均匀, 在毛芽形成时检测到 Dicer 酶在毛芽处的表达信号强烈, 但表皮细胞处的表达信号相对较弱^[5]。通过表达谱研究表明, miRNA 在表皮和毛囊细胞的表达存在差异。miR-200 家族(miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-429)和 miR-19/miR-20 家族(miR-19b、miR-20、miR-17-5p、miR-93)先在表皮表达, 而 miR-199 家族成员只在毛囊表达。另外, Yi 等^[37]通过敲除 *Dicer1* 抑制 miRNA 的成熟, 缺少成熟的 miRNA 对位于表皮和毛囊的角化细胞分别有

着不同的影响:出生后第一周毛囊的形成过程中,miRNA 的缺失会降低毛囊细胞增殖的幅度,并增加凋亡。与毛囊细胞相比,表皮细胞缺少 miRNA 的表达并不会对增殖和凋亡有显著影响^[5,37]。这种差异反映了 miRNA 在抑制基因表达时具有时序性和组织特异性,这种特异性可能决定着细胞的分化方向^[37]。

在毛囊形态的周期变化中,miRNA 的表达也呈现周期性的特点,这种表达量的变化规律预示着 miRNA 可能在毛囊时期转换中发挥着重要的调控作用。Mardaryev 等^[45]发现在毛发周期的不同阶段 219 个 miRNA 的表达差异极显著,其中从生长期到休止期的差异基因最多。在生长期的表皮和毛乳头细胞中均检测到 miR-31 的表达量明显增加,在休止期和退行期明显减少。此外,在生长期的早期和中期,将 miR-31 的反义抑制剂注入小鼠皮肤,结果分别加速了生长期发育和改变了角化细胞的分化及毛干的形成。这表明 miR-31 在调控生长期发育和毛发生长中的重要作用:在生长期初期,miR-31 抑制生长期发育;在生长期的中期和晚期,miR-31 参与调控毛母质中角化细胞的分化和毛干的形成。

毛囊的周期性变化是多基因参与、紧密联系且相互制约的复杂的生理生化过程,miRNA 可以通过靶向作用于不同的信号通路和转录因子,从而对毛囊周期中不同发育阶段的调控和转化发挥作用。FGF、Wnt 和 BMP 信号通路参与角蛋白细胞分化和毛干形成的调控作用密切相关^[46]。FGF 和 Wnt 通路刺激毛囊干细胞分化促进毛囊从休止期到生长期的转换;BMP 信号通路是一个生长期抑制通路,在休止期时对抗 FGF 和 Wnt 通路的活性作用,miR-31 能干扰这些信号通路的活性。除此之外,还可以靶向性地作用于一些角化细胞特异的靶 mRNA,miR-31 可以调控角蛋白 14、16 和 17 的表达,这三类蛋白是角化细胞骨架的必需成分^[45]。

miRNA 作为毛囊周期的调控因子还可能通过间接调控毛囊相关组织的发育来发挥作用。在毛囊周期发育中,微脉管系统的血管发生与毛囊生长期生长是同步的,并且提高毛囊的血管化水平可以增加毛囊大小,促进绒毛的生长^[47]。miR-31 被认为是血管特异的 miRNA,其作为一种负调控因子调控淋巴和血管的生长和成熟^[48]。有研究表明,miR-31 抑制的靶基因是 *PROX1*,*PROX1* 是淋巴管重要的转录

因子对淋巴管的发育起主要的调控作用。通过体外实验,Pedrioli 等^[48]证实 miR-31 过表达会引起淋巴管内皮细胞和血管内皮细胞的标志基因(*PROX1* 是其中之一)的降解和转录物的减少;爪蟾胚胎活体实验的结果证实,miR-31 的异位表达可以干扰淋巴管和血管的发育。miR-31 功能的增强会阻碍淋巴管和血管的发育,突出了 miR-31 对血管淋巴管发育的负调控作用。这些都可能是对 miR-31 作为毛囊发育生长期初期的负调节物的间接证明。

除了 miR-31,对黑素细胞有重要调控作用的 miR-221 和 miR-222 也对血管的发生有影响,体外实验将 miR-221 和 miR-222 转染到内皮细胞可以阻断血管内皮细胞的形成和迁移,抑制血管成熟^[49],Kuehbach 等^[50]也证实 miR-221 和 miR-222 通过阻断蛋白的翻译来影响 c-kit 的蛋白水平来阻断血管生成和血管内皮细胞的增殖,这与前面提到的对黑素细胞的调控路径有相似之处。另外有研究发现,miR-31 对细胞周期也具有调控作用,高表达的 miR-31 可促进细胞从 G₂ 期向 M 期转变,其可能通过下调 *CEBPA* 基因表达来促进细胞的增殖^[51]。由此可见,miRNA 与毛囊生成以及毛囊的周期性发育有密切的关系,与皮肤、毛囊以及附属结构的相关通路和调控因子形成了一种调控网络,通过精确的相互作用和调控来完成。

4 结语与展望

miRNA 在毛囊正常的形态发生和周期调控上扮演着重要的角色,在不同的时空发育阶段它们的表达量和种类不同,具有时序性和组织特异性。大量不同类型细胞的 miRNA 与信号通路和调控因子相互作用形成了一种全方位、多层次的网络系统,并需要接受某些信号的刺激,从整体上调控有机体的生命活动。一方面,miRNA 可以通过对不完全互补的 mRNA 配对来抑制蛋白质的翻译过程,因而这种复杂的调节网络既可以通过一个 miRNA 调控多个基因的表达,即有多个靶基因(例如:角蛋白 16(Krt16),角蛋白 17(Krt17),同源异形盒 3(Distal-less homeobox 3, Dlx3)和成纤维细胞生长因子 10(Fibroblast growth factor 10, FGF10)都是 miR-31 的直接靶点^[45]);也可以通过几个 miRNA 的组合来精细地调控某个基因的表达(例如:miR-221 和

miR-222 都可以下调 c-kit 受体来阻断血管生成和血管内皮细胞的增殖), 多种 miRNA 在同一个细胞中的表达使细胞处在一种内在的 miRNA 环境中, 很可能这个复杂的环境系统控制着成千上万的编码基因的 mRNA 水平, 使各种蛋白质的表达处在一个适合的水平。另一方面, 同一个 miRNA 在组织发育的不同阶段其表达量也会相应发生变化, 表现为阶段性特异(例如: miR-31 的表达量在生长期明显增加, 在休止期和退行期明显减少); 而表皮和毛囊的发生过程的 miRNA 表达谱也不尽相同, 具有组织特异性(例如: 前述的 miR-200 家族和 miR-19/miR-20 家族)。

随着对 miRNA 调控基因表达研究的逐步深入, 将有助于进一步深入对高等真核生物基因组的复杂性和复杂的基因表达调控网络进行探索。目前, 在人和鼠中毛囊分子机制研究取得了较大的进展, 在未来的研究工作中, 筛选毛囊周期性特异的 miRNA 分子标记、探明 miRNA 调控毛囊发育的调控网络和可能机理并进行验证将是研究的热点。应关注毛囊周期性发育相关 miRNA 的表达分析和功能验证。miRNA 的表达谱分析应着眼于毛囊周期性特异表达的 miRNA, 探讨毛囊的附属结构中 miRNA 与毛囊 miRNA 的相关性, 筛选 miRNA 的分子标记。对于 miRNA 的功能验证方面, 应该深入研究功能性 miRNA 的作用机理, 外界因素对 miRNA 的表达调控以及如何利用 miRNA 来调控绒毛周期。应当在细胞水平研究基础上进一步进行活体实验验证, 加强 miRNA 抑制和过表达方面的探索。可以预见, 对于毛用型经济物种而言, 探明 miRNA 及其靶基因的关系和 miRNA 调控绒毛周期发育的可能机理, 可为人工干扰绒毛周期生长发育和分子育种提供新的实验证据, 同时也为疾病的临床治疗提供了理论依据和新思路。

参考文献(References):

- [1] Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol*, 2009, 19(3): R132-R142. [DOI](#)
- [2] Sennett R, Rendl M. Mesenchymal-epithelial interactions during hair follicle morphogenesis and cycling. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(8): 917-927. [DOI](#)
- [3] Greco V, Chen T, Rendl M, Schober M, Pasolli HA, Stokes N, Dela CJ, Fuchs E. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(2): 155-169. [DOI](#)
- [4] 吴江鸿, 闫祖威, 胡斯乐, 张文广, 李金泉. Hoxc13 在毛囊发育中的作用. *遗传*, 2010, 32(7): 656-662. [DOI](#)
- [5] Andl T, Murchison EP, Liu F, Zhang YH, Yunta-Gonzalez M, Tobias JW, Andl CD, Seykora JT, Hannon GJ, Millar SE. The miRNA-processing enzyme dicer is essential for the morphogenesis and maintenance of hair follicles. *Curr Biol*, 2006, 16(10): 1041-1049. [DOI](#)
- [6] Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, maturation, target recognition and regulatory functions. *Mol Cell Pharmacol*, 2011, 3(3): 83-92. [DOI](#)
- [7] 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](#)
- [8] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2000, 403(6772): 901-906. [DOI](#)
- [9] Yu ZB, Jian ZF, Shen SH, Purisima E, Wang E. Global analysis of microRNA target gene expression reveals that miRNA targets are lower expressed in mature mouse and *Drosophila* tissues than in the embryos. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(1): 152-164. [DOI](#)
- [10] Viñas JL, Ventayol M, Brüne B, Jung M, Sola A, Pi F, Mastora C, Hotter G. MiRNA let-7e modulates the Wnt pathway and early nephrogenic markers in mouse embryonic stem cell differentiation. *PLoS ONE*, 2013, 8(4): e60937. [DOI](#)
- [11] Bian S, Hong J, Li QS, Schebelle L, Pollock A, Knauss JL, Garg V, Sun T. MicroRNA cluster miR-17-92 regulates neural stem cell expansion and transition to intermediate progenitors in the developing mouse neocortex. *Cell Rep*, 2013, 3(5): 1398-1406. [DOI](#)
- [12] Shen SN, Wang LF, Jia YF, Hao YQ, Zhang L, Wang H. Upregulation of microRNA-224 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 69. [DOI](#)
- [13] Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Rådmark O, Kim S, Kim VN. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 2003, 425(6956): 415-419. [DOI](#)
- [14] Lund E, Guttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*, 2004, 303(5654): 95-98. [DOI](#)
- [15] De Val S, Chi NC, Meadows SM, Minovitsky S, Anderson JP, Harris IS, Ehlers ML, Agarwal P, Visel A, Xu SM, Pennacchio LA, Dubchak I, Krieg PA, Stainier DY, Black

- BL. Combinatorial regulation of endothelial gene expression by ets and forkhead transcription factors. *Cell*, 2008, 135(6): 1053–1064. [DOI](#)
- [16] Ahmed MI, Mardaryev AN, Lewis CJ, Sharov AA, Botchkareva NV. MicroRNA-21 is an important downstream component of BMP signalling in epidermal keratinocytes. *J Cell Sci*, 2011, 124(20): 3399–3404. [DOI](#)
- [17] Isik M, Berezikov E. Expression pattern analysis of microRNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Methods Mol Biol*, 2013, 936: 129–141. [DOI](#)
- [18] Abramov R, Fu G, Zhang Y, Peng C. Expression and regulation of miR-17a and miR-430b in zebrafish ovarian follicles. *Gen Comp Endocrinol*, 2013, 188: 309–315. [DOI](#)
- [19] Polajeva J, Swartling FJ, Jiang YW, Singh U, Pietras K, Uhrbom L, Westermarck B, Roswall P. miRNA-21 is developmentally regulated in mouse brain and is co-expressed with SOX2 in glioma. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 378. [DOI](#)
- [20] Stauffer BL, Russell G, Nunley K, Miyamoto SD, Sucharov CC. miRNA expression in pediatric failing human heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 57: 43–46. [DOI](#)
- [21] Zhang YQ, Wu LP, Wang Y, Zhang MC, Li LM, Zhu DH, Li XH, Gu HW, Zhang CY, Zen K. Protective role of estrogen-induced miRNA-29 expression in carbon tetrachloride-induced mouse liver injury. *J Biol Chem*, 2012, 287(18): 14851–14862. [DOI](#)
- [22] Timoneda O, Balcells I, Núñez JI, Egea R, Vera G, Castelló A, Tomas A, Sánchez A. miRNA expression profile analysis in kidney of different porcine breeds. *PLoS ONE*, 2013, 8(1): e55402. [DOI](#)
- [23] Botchkareva NV. MicroRNA/mRNA regulatory networks in the control of skin development and regeneration. *Cell Cycle*, 2012, 11(3): 468–474. [DOI](#)
- [24] 徐昌芬, 陈永珍, 王晓冬. 组织胚胎学. 南京: 东南大学出版社, 2006: 229. [DOI](#)
- [25] 胡火珍. 干细胞生物学. 成都: 四川大学出版社, 2005: 232. [DOI](#)
- [26] Lena AM, Shalom-Feuerstein R, Rivetti di Val Cervo P, Aberdam D, Knight RA, Melino G, Candi E. miR-203 represses 'stemness' by repressing Δ Np63. *Cell Death Differ*, 2008, 15(7): 1187–1195. [DOI](#)
- [27] Sonkoly E, Wei T, Pavez-Loriè E, Suzuki H, Kato M, Törmä H, Stähle M, Pivarcsi A. Protein kinase C-dependent upregulation of miR-203 induces the differentiation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(1): 124–134. [DOI](#)
- [28] Yi R, Poy MN, Stoffel M, Fuchs E. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness'. *Nature*, 2008, 452(7184): 225–229. [DOI](#)
- [29] Wei TL, Orfanidis K, Xu N, Janson P, Stähle M, Pivarcsi A, Sonkoly E. The expression of microRNA-203 during human skin morphogenesis. *Exp Dermatol*, 2010, 19(9): 854–856. [DOI](#)
- [30] Koster MI. p63 in skin development and ectodermal dysplasias. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(10): 2352–2358. [DOI](#)
- [31] Su XH, Chakravarti D, Cho MS, Liu LZ, Gi YJ, Lin YL, Leung ML, El-Naggar A, Creighton CJ, Suraokar MB, Wistuba I, Flores ER. TAp63 suppresses metastasis through coordinate regulation of Dicer and miRNAs. *Nature*, 2010, 467(7318): 986–990. [DOI](#)
- [32] Candi E, Rufini A, Terrinoni A, Dinsdale D, Ranalli M, Paradisi A, De Laurenzi V, Spagnoli LG, Catani MV, Ramadan S, Knight RA, Melino G. Differential roles of p63 isoforms in epidermal development: selective genetic complementation in p63 null mice. *Cell Death Differ*, 2006, 13(6): 1037–1047. [DOI](#)
- [33] Antonini D, Russo MT, De Rosa L, Gorrese M, Del Vecchio L, Missero C. Transcriptional repression of miR-34 family contributes to p63-mediated cell cycle progression in epidermal cells. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(5): 1249–1257. [DOI](#)
- [34] Chikh A, Matin RNH, Senatore V, Hufbauer M, Lavery D, Raimondi C, Ostano P, Mello-Grand M, Ghimenti C, Bahta A, Khalaf S, Akgül B, Braun KM, Chiorino G, Philpott MP, Harwood CA, Bergamaschi D. iASPP/p63 autoregulatory feedback loop is required for the homeostasis of stratified epithelia. *EMBO J*, 2011, 30(20): 4261–4273. [DOI](#)
- [35] Lu M, Breysens H, Salter V, Zhong S, Hu Y, Baer C, Ratnayaka I, Sullivan A, Brown NR, Endicott J, Knapp S, Kessler BM, Middleton MR, Siebold C, Jones EY, Sviderskaya EV, Cebon J, John T, Caballero OL, Goding CR, Lu X. Restoring p53 function in human melanoma cells by inhibiting MDM2 and cyclin B1/CDK1-phosphorylated nuclear iASPP. *Cancer Cell*, 2013, 23(5): 618–633. [DOI](#)
- [36] Yu J, Ryan DG, Getsios S, Oliveira-Fernandes M, Fatima A, Lavker RM. MicroRNA-184 antagonizes microRNA-205 to maintain SHIP2 levels in epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(49): 19300–19305. [DOI](#)
- [37] Yi R, O'Carroll D, Pasolli HA, Zhang ZH, Dietrich FS, Tarakhovskiy A, Fuchs E. Morphogenesis in skin is governed by discrete sets of differentially expressed microRNAs. *Nat Genet*, 2006, 38(3): 356–362. [DOI](#)
- [38] Yu J, Peng H, Ruan Q, Fatima A, Getsios S, Lavker RM.

- MicroRNA-205 promotes keratinocyte migration via the lipid phosphatase SHIP2. *FASEB J*, 2010, 24(10): 3950–3959. [DOI](#)
- [39] Rendl M, Polak L, Fuchs E. BMP signaling in dermal papilla cells is required for their hair follicle-inductive properties. *Genes Dev*, 2008, 22(4): 543–557. [DOI](#)
- [40] Fu J, Hsu W. Epidermal Wnt controls hair follicle induction by orchestrating dynamic signaling crosstalk between the epidermis and dermis. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(4): 890–898. [DOI](#)
- [41] Nybakken GE, Sargen M, Abraham R, Zhang PJ, Ming M, Xu XW. MITF accurately highlights epidermal melanocytes in atypical intraepidermal melanocytic proliferations. *Am J Dermatopathol*, 2013, 35(1): 25–29. [DOI](#)
- [42] Felicetti F, Errico MC, Segnalini P, Mattia G, Care A. MicroRNA-221 and-222 pathway controls melanoma progression. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(11): 1759–1765. [DOI](#)
- [43] Igoucheva O, Alexeev V. MicroRNA-dependent regulation of cKit in cutaneous melanoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(3): 790–794. [DOI](#)
- [44] Mueller DW, Bosserhoff AK. Role of miRNAs in the progression of malignant melanoma. *Br J Cancer*, 2009, 101(4): 551–556. [DOI](#)
- [45] Mardaryev AN, Ahmed MI, Vlahov NV, Fessing MY, Gill JH, Sharov AA, Botchkareva NV. Micro-RNA-31 controls hair cycle-associated changes in gene expression programs of the skin and hair follicle. *FASEB J*, 2010, 24(10): 3869–3881. [DOI](#)
- [46] Schmidt-Ullrich R, Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *Bioessays*, 2005, 27(3): 247–261. [DOI](#)
- [47] Mecklenburg L, Tobin DJ, Muller-Rover S, Handjiski B, Wendt G, Peters EM, Pohl S, Moll I, Paus R. Active hair growth (Anagen) is associated with angiogenesis. *J Invest Dermatol*, 2000, 114(5): 909–916. [DOI](#)
- [48] Leslie Pedrioli DM, Karpanen T, Dabouras V, Jurisic G, van de Hoek G, Shin JW, Marino D, Kälin RE, Leidel S, Cinelli P, Schulte-Merker S, Brändli AW, Detmar M. miR-31 functions as a negative regulator of lymphatic vascular lineage-specific differentiation *in vitro* and vascular development *in vivo*. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(14): 3620–3634. [DOI](#)
- [49] Polisenio L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, Mercatanti A, Hammond S, Rainaldi G. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood*, 2006, 108(9): 3068–3071. [DOI](#)
- [50] Kuehbacher A, Urbich C, Dimmeler S. Targeting microRNA expression to regulate angiogenesis. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(1): 12–15. [DOI](#)
- [51] Sun FY, Wang JY, Pan QH, Yu YC, Zhang Y, Wan Y, Wang J, Li XY, Hong A. Characterization of function and regulation of miR-24-1 and miR-31. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(3): 660–665. [DOI](#)