

本文引用:张小真,王菲菲,范沛.微小RNA调控蛋白质糖基化研究进展[J].新乡医学院学报,2017,34(4):330-334.
DOI:10.7683/xxyxyxb.2017.04.023.

【综述】

微小RNA调控蛋白质糖基化研究进展

张小真¹,王菲菲²,范沛¹

(1.河南工业大学生物工程学院,河南 郑州 450001;2.新乡市第一人民医院骨一科,河南 新乡 453000)

摘要: 微小RNA(miRNA)是一类内源性、非编码的小分子RNA,在细胞生命过程中发挥重要的调控功能。蛋白质糖基化是细胞中普遍存在的一种重要翻译后修饰过程,蛋白质糖基化异常与疾病密切相关。本文就miRNA调控蛋白质糖基化研究作一综述。

关键词: 微小RNA;蛋白质;糖基化;调控

中图分类号: Q752 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2017)04-0330-05

微小RNA(microRNA, miRNA)基因位于细胞基因组内含子、非编码外显子以及基因间区,经过细胞核和细胞质中Drosha和Dicer酶的分级加工,形成核苷酸长度为22个碱基左右的成熟miRNA。miRNA能够与其靶基因信使RNA(messenger RNA, mRNA)的3'端非翻译区产生互补结合,从而在转录后水平抑制靶基因的表达^[1-3]。因此,miRNA在细胞生命过程中发挥重要的调控功能。蛋白质糖基化是细胞中mRNA翻译成蛋白质之后,蛋白质内发生的一种修饰。在一系列酶的参与下,蛋白质中的氨基酸残基与多糖以糖苷键相连接,形成糖蛋白。根据糖苷键形成的部位,蛋白质糖基化可以分为O位糖基化、N位糖基化、C位甘露糖糖化和糖基磷脂酰肌醇锚定连接。其中,O位糖基化和N位糖基化的发生较为普遍^[4-5]。糖蛋白在生命过程中具有重要作用,是细胞维持正常生理功能的必需要素之一。然而,蛋白质糖基化异常与疾病密切相关。近年来不断有研究报道,miRNA通过调控蛋白质糖基化进而实现对疾病的精细调控,使人们更加深入认识疾病发生、发展的本质,为寻找这些疾病治疗的新靶标提供了大量理论依据。系统了解miRNA对蛋白质糖基化的调控具有重要的基础研究及临床实践价值。因此,本文对参与调控蛋白质O位糖基化、N位糖基化以及较为复杂的蛋白聚糖合成的miRNA进行了综述。

1 miRNA对蛋白质O位糖基化的调控

蛋白质O位糖基化是指糖链分子与蛋白质氨基酸残基中的氧原子结合,形成糖蛋白。该结合通常发生在与脯氨酸相邻的丝氨酸或苏氨酸残基上^[6]。与氧原子相连接的糖链称为O糖链,主要以乙酰氨基半乳糖为起始进行糖链延伸,此过程被称为O位N-乙酰氨基半乳糖胺(O-linked N-acetylgalactosamine, O-GalNAc)糖基化。在该过程中,N-乙酰氨基半乳糖转移酶家族(N-acetylgalactosaminyl transferases, GALNTs)起重要的催化作用,该家族有20多个成员,成员之间具有相似的结构和功能^[7]。此外,单个的N-乙酰葡萄糖胺也可以和氧原子进行连接,形成糖蛋白,被称为O位N-乙酰葡萄糖胺(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)糖基化。在这类糖基化中,N-乙酰葡萄糖胺转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和N-乙酰葡萄糖胺水解酶(O-GlcNAcase, OGA)是2种具有相反调控作用的酶:OGT负责将N-乙酰氨基半乳糖加到丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)上,而OGA负责该过程的去糖基化^[5,8]。目前报道的miRNA调控蛋白质O位糖基化,大多是调控O-GalNAc糖基化和O-GlcNAc糖基化过程中的关键酶。参与调控蛋白质O位糖基化的miRNA主要包括let-7b、miR-148b、miR-122、miR-221、miR-17-3p、miR-30b/d、miR-214、miR-378、miR-424、miR-539、miR-200f和miR-351,从而调控肾病、肿瘤、流行性感、心力衰竭和阿尔茨海默病等疾病。

let-7b是发现较早的miRNA之一。目前,普遍认为let-7家族具有抑癌功能^[9]。在O-GalNAc糖基化过程中,GALNT2是免疫球蛋白IgA1铰链区O位糖基化的关键酶,其基因是let-7b的靶基因,因此,let-7b具有抑制IgA1蛋白O位糖基化的功能。

DOI:10.7683/xxyxyxb.2017.04.023

收稿日期:2016-09-27

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:31402026);郑州市科技局自然科学项目(编号:20140763)。

作者简介:张小真(1992-),女,河南郸城人,河南工业大学2013级生物制药专业本科生,研究方向:生物制药。

通信作者:范沛(1982-),男,河南鲁山人,博士,讲师,主要从事miRNA调控功能研究;E-mail:apisfp@126.com。

IgA1 蛋白 O 位糖基化异常则是导致 IgA 肾病的重要因素之一。miRNA 表达谱检测数据显示, IgA 肾病患者外周血单核细胞中 let-7b 表达水平显著升高, 提示高表达的 let-7b 可能导致 IgA 肾病。因此, 血清中 let-7b 可作为原发性 IgA 型肾病检测的标志物之一^[10]。miR-148b 在多种肿瘤(例如胰腺癌和宫颈癌)中起重要的抑制作用^[11-12], 也参与调控 IgA 肾病。由于 core1 β 1,3-半乳糖基转移酶(core 1 β 1,3-galactosyltransferase, C1GALT1) 也是 IgA1 糖基化过程中一种重要的酶, 它可以催化半乳糖与 GalNAc-1-Ser/Thr(Tn 抗原)结合, 形成 Gal β 1-3GalNAc α 1-Ser/Thr 结构(T 抗原), T 抗原是黏蛋白 O 位糖链延伸的前体。而 C1GALT1 基因是 miR-148b 的靶基因。因此, miR-148b 能够负向调控该酶的表达水平, 从而抑制 IgA1 的 O 位糖基化, 参与调控 IgA 型肾病。同 let-7b 一样, 血清 miR-148b 可作为原发性 IgA 型肾病检测的重要标志物^[13-14]。

miR-122 也是一种具有抑癌功能的 miRNA, 可抑制膀胱癌和原发性肝细胞癌等多种癌症^[15-16]。GALNT10 亦具有加强 O 位糖基化的作用, 在肝脏细胞中, GALNT10 以糖基转移酶依赖性方式促进了肝癌细胞增殖和抵抗凋亡。因此, 高表达 GALNT10 可导致肝癌发生。由于 GALNT10 基因是 miR-122 的靶基因, miR-122 可以通过抑制肝癌细胞中 GALNT10 的表达, 从而对肝癌起抑制作用^[17]。

miR-221 是一种具有原癌基因功能的 miRNA, 可诱发胰腺癌和乳腺癌等^[18-19]。miR-17-3p 作为 miR-17/92 家族中的一员, 也具有原癌基因的功能^[20]。在早期感染流感病毒 A 的肺泡基底上皮细胞中, miR-17-3p 和 miR-221 可快速负向调控 GALNT3 的表达, 从而降低支气管上皮细胞中的 O 位糖基化的黏蛋白水平, 黏蛋白在机体感染流感病毒 A 时会高表达。因此, miR-17-3p 和 miR-221 具有降低流感病毒感染危害程度的作用^[21]。

miR-30b 和 miR-30d 是 miR-30 家族中的 2 个重要成员, miR-30 家族与包括乳腺癌、膀胱癌、结肠癌和肺癌在内的多种癌症关系密切。miR-30 家族有 6 个成员, 它们之间具有高度的同源性^[22]。miR-30b 和 miR-30d 在黑素瘤细胞中高表达, GALNT7 基因是它们的靶基因。因此, miR-30b 和 miR-30d 可以负向调控黑素瘤细胞中 GALNT7 的表达, 从而改变跨膜蛋白糖基化水平, 增强黑素瘤细胞的侵袭能力^[23]。miR-214 是具有抑癌功能的 miRNA, GALNT7 基因也是其靶基因。miR-214 能够通过负向调控 GALNT7 的表达水平, 降低宫颈癌和食管鳞状细胞癌增殖、迁移和侵袭能力, 从而抑制宫颈癌和

食管鳞状细胞癌的发病程度^[24-25]。miR-378 在一些肿瘤中(例如胃癌、肝癌和结直肠癌)中发挥抑制作用, 而在其他一些肿瘤中起促进作用(例如白血病、胰腺癌和卵巢癌)^[26], GALNT7 基因是其靶基因。此外, 肾连蛋白基因也是 miR-378 的靶基因, 在成骨细胞中, miR-378 和肾连蛋白结合降低了其与 GALNT7 的结合, 从而导致 GALNT7 表达水平的相对升高, 肾连蛋白糖基化和分泌水平随之升高, 促进成骨细胞分化, 这也体现了 miRNA 调控的复杂性^[27]。

miR-424 具有调控细胞周期、抑制肿瘤(例如原发性肝细胞癌和子宫内膜癌等)生长的功能^[28-29]。GALNT13 和 OGT 基因是 miR-424 的靶基因, 因此, miR-424 可负向调控 GALNT13 和 OGT 的表达, 从而抑制蛋白质 O 位糖基化^[30]。

miR-539 亦具有抑癌(例如甲状腺癌和前列腺癌等)作用^[31-32]。miR-539 可以抑制 OGA 表达水平, 从而促进 O-GlcNAc 糖基化。在心力衰竭过程中, miR-539 呈高水平表达, 而 OGA 呈低表达, 说明 OGA 基因是 miR-539 的靶基因。因此, 可以认为 miR-539 是通过抑制 OGA、加强蛋白质糖基化过程参与调控心力衰竭^[8]。

miR-200f 是 miR-200 家族中的一员, miR-200 可抑制肿瘤(例如卵巢癌、肺癌、肾癌和基底样乳腺癌)血管生成^[33]。 β -1,3-葡萄糖基转移酶(beta-1,3-glucosyltransferase, B3GLCT), β -半乳糖苷 α -2,3-唾液酸基转移酶 5(beta-galactoside α -2,3-sialyltransferase 5, ST3GAL5) 和 (α -N-乙酰基-神经氨酸-2,3- β -半乳糖基-1,3)-N-乙酰基氨基半乳糖苷 α -2,6-唾液酸基转移酶 5[(α -N-acetyl-neuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide α -2,6-sialyltransferase 5, ST6GALNAC5] 基因是 miR-200f 的靶基因, 因此, miR-200f 可负向调控这 3 个基因的表达水平。上述基因参与非经典蛋白质 O 糖链合成, 在抑制这些基因表达之后, 可促使间充质细胞向上皮细胞转化, 提示 miR-200f 在该过程中可发挥重要的调控功能^[34]。

除了对蛋白质 O 位糖基化酶的直接调控之外, 有些 miRNA 可以对蛋白质 O 位糖基化进行间接调控。例如, β -淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)是一种 O-GlcNAc 糖基化蛋白质, 大脑中 APP 是影响神经系统发育和导致阿尔茨海默病的重要因素。miR-351 能够抑制跨膜蛋白 59(transmembrane protein 59, TMEM59)的表达, 而 TMEM59 可抑制 APP 的糖基化过程。因此, miR-351 具有减缓阿尔茨海默病进展的功能^[35]。

2 miRNA 对蛋白质 N 位糖基化的调控

蛋白质 N 位糖基化是糖链分子与蛋白质天冬酰胺残基的氮原子结合形成糖蛋白的过程,一般发生结合的天冬酰胺位于 X-Ser/Thr(X 是除脯氨酸之外的任何氨基酸)之前^[36]。蛋白质 N 位糖基化过程也较为复杂,其中岩藻糖基转移酶负责将岩藻糖基从核苷二磷酸岩藻糖转移至糖链或蛋白质。岩藻糖基化异常与肿瘤的发生密切相关^[37]。此外,甘露糖苷乙酰葡萄糖胺基转移酶同工酶 4 (mannoside acetylglucosaminyltransferase 4 isoenzyme A, MGAT4A) 属于 OGT, 负责在 N 糖基化过程中安装 β -1,4 糖链^[30]。目前,报道关于调控蛋白质 N 位糖基化的 miRNA 主要包括 miR-122、miR-34a 和 miR-214 等,参与调控岩藻糖基转移酶和 MGAT4A,从而调控肿瘤等疾病。其中有些 miRNA 也参与调控蛋白质 O 位糖基化。

如前所述,miR-122 通过负调控 GALNT10 表达从而抑制蛋白质 O 位糖基化水平。此外,miR-122 也具有调控 N 位糖基化的功能。在 N 位糖苷形成过程中, α -1,6-岩藻糖转移酶 (α -1,6-fucosyltransferase, FUT8) 负责将岩藻糖转移到与天冬酰胺相连接的 N-乙酰葡萄糖胺上(以 α 1,6-糖苷键相连),这一过程被称作核心岩藻糖基化。FUT8 是唯一具有此功能的酶。FUT8 的高表达常肝癌发生相关。miR-122 可以负向调控 FUT8 的表达水平。因此,miR-122 能够通过抑制 FUT8 降低肝癌程度。此外,miR-34a, 一种具有抑癌功能的 miRNA, 可抑制前列腺癌和胰腺癌等癌细胞增殖^[38], 也发挥类似于 miR-122 的作用,即负调控 FUT8、抑制肝癌^[39]。

miR-224-3p 由 miR-224 前体 3' 端臂加工而来, α -1,3-岩藻糖转移酶 (α -1,3-fucosyltransferase, FUT4) 是其靶基因。FUT4 是岩藻糖基化过程中一个重要的酶,而岩藻糖基化是糖基化过程的最后一步。FUT4 在乳腺癌细胞中高表达,而 miR-224-3p 能够抑制 FUT4 的表达水平,从而降低乳腺癌细胞增殖能力^[40]。

miR-424 不仅参与调控 GALNT13 和 OGT 等蛋白质 O 位糖基化酶的表达,也能够调控 MGAT4A 这一 N 位糖基化酶。在内皮细胞中,沉默 MGAT4A 会导致细胞周期停滞,由于其基因是 miR-424 的靶基因,受其负向调控。因此,miR-424 可以通过调控 MGAT4A 来抑制细胞周期^[30]。let-7c 与 let-7b 同属 let-7 家族。在肝癌高淋巴管转移细胞中,let-7c 能够抑制 MGAT4A 基因的表达,从而阻碍糖链的形成,减弱肝癌的转移^[41]。

此外,生物信息学方法预测 miR-30c, -181a-5p, -181b-5p, -361-5p 可能参与调控 α -甘露糖苷酶 I 家族^[42]。这些酶在催化 Man9GlcNAc2 转变为 Man5GlcNAc2 过程中起重要作用,而 Man5GlcNAc2 是糖蛋白 N 糖链成熟的必要前体,该研究结果提示,这些 miRNA 可能参与调控蛋白质 N 位糖基化过程。

3 miRNA 对蛋白聚糖合成的调控

蛋白聚糖是一类特殊的糖蛋白,其糖基化程度高。蛋白聚糖由核心蛋白通过 1 个或多个共价键与糖胺聚糖相连而形成。蛋白聚糖存在于细胞外基质和细胞表面,在调控细胞功能和形态结构方面发挥重要的作用^[43]。目前也有报道,miRNA 参与调控蛋白聚糖的合成。

秀丽隐杆线虫的 miR-79 和哺乳动物的 miR-9 属于直系同源基因。miR-79 有 2 个靶基因:硫酸软骨素合酶 (squashed vulva-5, SQV-5) 和尿苷 5'-二磷酸-糖转运蛋白 (uridine 5'-diphosphate-sugar transporter, SQV-7)。这 2 个基因参与蛋白聚糖的生物合成途径,维持糖链的动态平衡。敲除 miR-79 可导致线虫表皮 SQV-5 和 SQV-7 表达异常,从而扰乱神经细胞迁移,导致神经发育缺陷。因此,miR-79 通过作用于这 2 个基因的表达来调控蛋白聚糖合成,影响神经系统发育^[44]。

4 结语

综上所述,miRNA 可作用于糖基化酶来调控蛋白质糖基化过程。此外,miRNA 也可以直接负向调控发生糖基化蛋白质的表达水平,使细胞内糖蛋白含量降低。例如,在小鼠皮肤黑色素瘤细胞中,let-7b 能够抑制 CD147 的表达。CD147 是一个 N 端高度糖基化的蛋白,在肿瘤细胞中呈高表达,通过诱导金属基质蛋白酶的分泌促进肿瘤浸润和转移,由于其基因是 let-7b 的靶基因,因此,let-7b 具有减弱黑色素瘤转移的作用^[45-46];miR-214 表达受到抑制后,脐静脉内皮细胞中糖基化的水通道蛋白-1 表达升高,而水通道蛋白-1 糖蛋白属于 N 位糖基化蛋白质。在细胞缺氧的病理状态下,无糖基化和糖基化的水通道蛋白-1 均呈现表达水平降低的趋势。因此,miR-214 可能通过抑制水通道蛋白-1 参与调控相关心血管系统疾病^[47]。

miRNA 的发现使人们对基因功能有了更加深入的认识,解析 miRNA 调控生命活动和疾病过程的机制,是目前生物医学研究的热点之一。蛋白质糖基化作为一种重要的翻译后修饰,具有复杂的生物

化学特性,糖蛋白亦在生命活动和疾病过程中扮演重要的角色。由于 miRNA 可通过调控蛋白质糖基化过程,进而调控相关疾病,这为疾病治疗提供了新的思路和途径。在未来研究中,如何应用 miRNA 抑制疾病,即 miRNA 成药性研究,或者通过调控 miRNA 表达水平来减缓疾病症状,是要着重解决的医学问题。综上所述,深入和全面理解 miRNA 对蛋白质糖基化的调控,对解释复杂生命现象,揭开疾病之谜,促进人类健康具有重要的意义。

参考文献:

- [1] YUE J. miRNA and vascular cell movement[J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2011,63(8):616-622.
- [2] 刘慧杰,常晓宾,赵卫星. miRNA 与急性心肌梗死研究新进展[J]. *新乡医学院学报*,2015,32(5):470-473.
- [3] 吕洋,侯慧媛,王雨生. miRNA 在脉络膜新生血管发生发展中的作用研究进展[J]. *眼科新进展*,2015,35(3):283-286.
- [4] CARAGEA C, SINAPOV J, SILVESCU A, et al. Glycosylation site prediction using ensembles of support vector machine classifiers[J]. *BMC Bioinformatics*,2007,8(1):438.
- [5] 邓瑞萍,郭书娟,陶生策. O-GlcNAc 糖基化功能研究最新进展[J]. *生命科学*,2013,25(5):502-510.
- [6] VAN DEN STEEN P, RUDD P M, DWEK R A, et al. Concepts and principles of O-linked glycosylation[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*,1998,33(3):151-208.
- [7] RAMZAN M, HOESSLI D C, FANG M, et al. N-acetylgalactosaminyltransferases in cancer[J]. *Oncotarget*,2016,7(33):54067-54081.
- [8] MUTHUSAMY S, DEMARTINO A M, WATSON L J, et al. MicroRNA-539 is up-regulated in failing heart, and suppresses O-GlcNAcase expression[J]. *J Biol Chem*,2014,289(43):29665-29676.
- [9] PENG J, MO R, MA J, et al. let-7b and let-7c are determinants of intrinsic chemoresistance in renal cell carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*,2015,13:175.
- [10] SERINO G, SALLUSTIO F, CURCI C, et al. Role of let-7b in the regulation of N-acetylgalactosaminyltransferase 2 in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2015,30(7):1132-1139.
- [11] ZHAO G, ZHANG J G, LIU Y, et al. miR-148b functions as a tumor suppressor in pancreatic cancer by targeting AMPK α 1[J]. *Mol Cancer Ther*,2013,12(1):83-93.
- [12] MOU Z, XU X, DONG M, et al. MicroRNA-148b acts as a tumor suppressor in cervical cancer by inducing G₁/S-phase cell cycle arrest and apoptosis in a caspase-3-dependent manner[J]. *Med Sci Monit*,2016,22:2809-2815.
- [13] LIU C H, HU R H, HUANG M J, et al. C1GALT1 promotes invasive phenotypes of hepatocellular carcinoma cells by modulating integrin β ₁ glycosylation and activity[J]. *PLoS One*,2014,9(8):e94995.
- [14] SERINO G, PESCE F, SALLUSTIO F, et al. In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*,2016,89(3):683-692.
- [15] WANG Y, XING Q F, LIU X Q, et al. MiR-122 targets VEGFC in bladder cancer to inhibit tumor growth and angiogenesis[J]. *Am J Transl Res*,2016,8(7):3056-3066.
- [16] SHYU Y C, LEE T L, LU M J, et al. miR-122-mediated translational repression of PEG10 and its suppression in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*,2016,14(1):200.
- [17] WU Q, LIU H O, LIU Y D, et al. Decreased expression of hepatocyte nuclear factor 4 α (Hnf4 α)/microRNA-122 (miR-122) axis in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma enhances potential oncogenic GALNT10 protein activity[J]. *J Biol Chem*,2015,290(2):1170-1185.
- [18] XU Q, LI P, CHEN X, et al. miR-221/222 induces pancreatic cancer progression through the regulation of matrix metalloproteinases[J]. *Oncotarget*,2015,6(16):14153-14164.
- [19] LI B, LU Y, WANG H, et al. miR-221/222 enhance the tumorigenicity of human breast cancer stem cells via modulation of PTEN/Akt pathway[J]. *Biomed Pharmacother*,2016,79:93-101.
- [20] MOGILYANSKY E, RIGOUTSOS I. The miR-17/92 cluster: a comprehensive update on its genomics, genetics, functions and increasingly important and numerous roles in health and disease[J]. *Cell Death Differ*,2013,20(12):1603-1614.
- [21] NAKAMURA S, HORIE M, DAIDOJI T, et al. Influenza a virus-induced expression of a GalNAc transferase, GALNT3, via microRNAs is required for enhanced viral replication[J]. *J Viro*,2015,90(4):1788-1801.
- [22] 易韬. Mir-30 的研究进展[J]. *四川解剖学杂志*,2013,21(4):24-27.
- [23] GAZIEL-SOVRAN A, SEGURA M F, DI MICCO R, et al. miR-30b/30d regulation of GalNAc transferases enhances invasion and immunosuppression during metastasis[J]. *Cancer Cell*,2011,20(1):104-118.
- [24] PENG R Q, WAN H Y, LI H F, et al. MicroRNA-214 suppresses growth and invasiveness of cervical cancer cells by targeting UDP-N-acetyl- α -D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 7[J]. *J Biol Chem*,2012,287(17):14301-14309.
- [25] LU Q, XU L, LI C, et al. miR-214 inhibits invasion and migration via downregulating GALNT7 in esophageal squamous cell cancer[J]. *Tumor Biology*,2016,37(11):14605-14614.
- [26] 谷文莎,陈琳,潘凌,等. microRNA-378 与相关疾病的研究进展[J]. *现代生物医学进展*,2016,16(11):2162-2164.
- [27] KAHAI S, LEE S C, LEE D Y, et al. MicroRNA miR-378 regulates nephronectin expression modulating osteoblast differentiation by targeting GalNT-7[J]. *PLoS One*,2009,4(10):e7535.
- [28] YANG H, ZHENG W, SHUAI X, et al. MicroRNA-424 inhibits Ak3/E2F3 axis and tumor growth in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*,2015,6(29):27736-27750.
- [29] LI Q, QIU X M, LI Q H, et al. MicroRNA-424 may function as a tumor suppressor in endometrial carcinoma cells by targeting E2F7[J]. *Oncol Rep*,2015,33(5):2354-2360.
- [30] VAIANA C A, KURCON T, MAHAL L K. MicroRNA-424 predicts a role for β -1,4 branched glycosylation in cell cycle progression[J]. *J Biol Chem*,2016,291(3):1529-1537.
- [31] GU L, SUN W. MiR-539 inhibits thyroid cancer cell migration and invasion by directly targeting CARMA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2015,464(4):1128-1133.

[32] ZHANG H, LI S, YANG X, *et al.* miR-539 inhibits prostate cancer progression by directly targeting SPAG5 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35:60.

[33] PECOT C V, RUPAIMOOLE R, YANG D, *et al.* Tumour angiogenesis regulation by the miR-200 family [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(9):2427.

[34] KURCON T, LIU Z, PARADKAR A V, *et al.* miRNA proxy approach reveals hidden functions of glycosylation [J]. *Proceed Natl Acad Sci Unit Stat Am*, 2015, 112(23):7327-7332.

[35] LI X, FENG R, HUANG C, *et al.* MicroRNA-351 regulates TMEM 59(DCF1) expression and mediates neural stem cell morphogenesis [J]. *RNA Biol*, 2012, 9(3):292-301.

[36] MELLQUIST J L, KASTURI L, SPITALNIK S L, *et al.* The amino acid following an asn-X-Ser/Thr sequon is an important determinant of N-linked core glycosylation efficiency [J]. *Biochemistry*, 1998, 37(19):6833-6837.

[37] MIYOSHI E, MORIWAKI K, TERAOKA N, *et al.* Fucosylation is a promising target for cancer diagnosis and therapy [J]. *Biomolecules*, 2012, 2(1):34-45.

[38] LODYGIN D, TARASOV V, EPANCHINTSEV A, *et al.* Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(16):2591-2600.

[39] BERNARDI C, SOFFIENTINI U, PIACENTE F, *et al.* Effects of microRNAs on fucosyltransferase 8 (FUT8) expression in hepatocarcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76540.

[40] FENG X, ZHAO L, GAO S, *et al.* Increased fucosylation has a pivotal role in multidrug resistance of breast cancer cells through miR-224-3p targeting FUT4 [J]. *Gene*, 2016, 578(2):232-241.

[41] GUO Y, LI S, QU J, *et al.* Let-7c inhibits metastatic ability of mouse hepatocarcinoma cells via targeting mannoside acetylglucosaminyltransferase 4 isoenzyme A [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 53(7):1-8.

[42] AGRAWAL P, KURCON T, PILOBELLO K T, *et al.* Mapping posttranscriptional regulation of the human glycome uncovers microRNA defining the glycode [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(11):4338-4343.

[43] 陈玮莹, 蔡绍先, 马光瑜. 脑组织中蛋白聚糖代谢的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2002, 22(3):228-230.

[44] PEDERSEN M E, SNECKUTE G, KAGIAS K, *et al.* An epidermal microRNA regulates neuronal migration through control of the cellular glycosylation state [J]. *Science*, 2013, 341(6152):1404-1408.

[45] FU T Y, CHANG C C, LIN C T, *et al.* Let-7b-mediated suppression of basigin expression and metastasis in mouse melanoma cells [J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(4):445-451.

[46] 黄灵芝, 王字玲. CD147 的研究进展 [J]. *生物技术通讯*, 2007, 18(3):472-475.

[47] RUTKOVSKIY A, BLIKSEØEN M, HILLESTAD V, *et al.* Aquaporin-1 in cardiac endothelial cells is downregulated in ischemia, hypoxia and cardioplegia [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 56(1):22-33.

(本文编辑:孟 月)

《中华实用儿科临床杂志》2017 年征订启事

《中华实用儿科临床杂志》(原《实用儿科临床杂志》)是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办的中华医学会系列杂志,是以儿科临床与基础研究为主要报道内容的儿科学类核心期刊。本刊为中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、儿科学类核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、RCCSE中国核心学术期刊、中国科学技术协会精品科技期刊;被中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、Quick全文资料管理系统(FTME)、中文科技期刊数据库、万方数据、《中国学术期刊文摘》、美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼文摘》、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)、美国《乌利希斯期刊指南》等国内外数十家权威数据库收录。本刊以贯彻党和国家的卫生工作方针、政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映国内外儿科医疗、科研等方面的新理论、新技术、新成果、新进展,促进学术交流为办刊宗旨。辟有述评、专家论坛、学术争鸣、热点、论著、小儿神经基础与临床、中西医结合、实验研究、儿童保健、误诊分析、药物与临床、综述、小儿外科、病例报告、临床应用研究、儿科查房、标准·方案·指南、指南解读、国际期刊快通道、医学人文等栏目。以各级医院儿科医务工作者,各高等医学院校、科研院所儿科医教研人员,各级图书馆(室)、科技情报研究院(所)研究人员等为读者对象。欢迎广大儿科医务工作者和医学科教研人员踊跃投稿。本刊为半月刊, A4开本, 80页, 无光铜版纸印刷, 每月5日、20日出版。CN 10-1070/R, ISSN 2095-428X, CODEN SELZBJ, Dewey #:618.92。国内外公开发行, 国内邮发代号:36-102, 国外邮发代号:SM 1763。可通过全国各地邮局订阅, 也可与本刊编辑部直接联系订阅邮购。国内定价:12.00元/期, 288.00元/年; 国外定价:12.00美元/期, 288.00美元/年。

欲浏览本刊或有投稿意向, 请登录本刊网站(<http://www.zhshykelczz.com>)注册, 网站提供免费全文下载。联系地址:453003河南省新乡市金穗大道601号新乡医学院《中华实用儿科临床杂志》编辑部。联系电话:0373-3029144, 0373-3831456; 传真:0373-3029144; 电子信箱:zhshykelczz@163.com, syqk@chinajournal.net.cn。请优先登录中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页的“稿件远程管理系统”投稿。