

胚胎干细胞相关的 MicroRNA 研究进展

陈晓颖 薛志刚 范国平*

(同济大学医学院干细胞中心, 上海 200092)

摘要 MicroRNA 是一系列高度保守的长度约为 22 个核苷酸的非编码小分子 RNA。这类小分子通过促进 mRNA 降解或抑制蛋白翻译来调节目的基因的表达。研究表明, MicroRNA 在胚胎干细胞中起着重要的调节作用。本文主要阐述 MicroRNA 在胚胎干细胞干性维持和分化中的调控作用及其机制, 就胚胎干细胞相关的 MicroRNA 研究新进展予以综述和讨论。

关键词 MicroRNA; 胚胎干细胞; 干性维持; 分化

胚胎干细胞(Embryonic stem cell, ES)是指来源于早期胚胎, 具有自我更新和多向分化潜能的一类细胞。ES 细胞能分化为几乎所有的细胞类型, 这一特性使 ES 细胞为胚胎发育、再生医学和药物筛选提供了理想的模型和细胞来源。人们对干细胞的进一步了解和广泛应用得益于诱导多能干细胞(Induced Pluripotent Stem Cell, iPS)的研究^[1]。2006 年, 人们通过逆转录病毒将 Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc 四个转录因子转入小鼠的成纤维细胞, 重编程形成 iPS 细胞^[1]。2007 年, 通过该方法获得了人的 iPS 细胞^[2,3]。这些 iPS 细胞与 ES 细胞有着相似的特性, 即: 自我更新和多向分化潜能, 且避免了 ES 细胞的伦理争议和移植免疫排斥, 使干细胞研究有了更广泛的应用前景。

干细胞分化和干性维持是基因选择性表达和表观遗传调控等共同作用的结果^[4]。表观调控有多种形式, 包括 MicroRNA^[5]、DNA 甲基化^[6]和组蛋白修饰等^[7]。在干细胞中 MicroRNA 能调节靶基因的表达水平, 与多能因子形成调节网络, 参与干细胞的周期调控、自我更新和细胞命运决定等。然而, 多能性、定向分化和早期细胞命运的决定是如何受到转录后调控的? Poycomb、MicroRNA、DNA 甲基化、干细胞特异的转录因子是如何协同发挥调节作用的? 这些信号形成的调节环路是如何达到动态平衡的? 各种因子间是如何相互作用的? 细胞接受到这些信号后, 发生了哪些改变, 是继续维持多能性, 还是定向分化; 是否发生了表观遗传的改变? 细胞外信号通路和胞内因子如何协同作用? 这些问题仍尚未明确解决。本文就近年来, 胚胎干细胞相关的 MicroRNA 研究新进展作一综述, 讨论 MicroRNA 在胚胎干

细胞中的调控及其作用机制。

1 MicroRNA 的生成和作用机制

MicroRNA 是一系列高度保守的长度约为 22 个核苷酸的非编码小分子 RNA, 参与基因转录后水平的调控。MicroRNA 的生成始于核内, Pri-miRNAs 经 Micro-processor 复合体(Drosha 和 DGCR8)加工形成中间体 Pre-miRNAs, 在 exportin5-Ran-GTP 蛋白出核转运体的辅助下转至胞质。在胞质中, 由 Dicer 剪切加工形成成熟的 MicroRNAs^[8](图 1)。通常 MicroRNA 通过不完全配对靶向结合到 mRNA 的 3' 端非翻译区(3'untranslated region, 3'UTR), 近年来也有研究发现, MicroRNA 还可以与 mRNA 的 5'UTR^[9]和氨基酸编码区(coding sequences, CDS)结合。

1.1 MicroRNA 与 mRNA 的 3'UTR 结合, 抑制翻译

成熟的 MicroRNAs 通过完全或不完全配对结合到 mRNA 的 3'UTR, 抑制靶基因的翻译。这一作用是通过形成 RNA 诱导沉默复合物 RISC(主要包括 Argonaute 家族)来完成的^[10]。MicroRNA 的 5' 端约有 2~8 个核苷酸的种子序列可与 mRNA 的 3'UTR 识别。这种 MicroRNA 和靶点序列的不完全互补, 可使一个 MicroRNA 调节多个基因^[11]。3'UTR 成为 MicroRNA 发挥作用的主要“收件人”, 接受信息、引起翻译抑制或基因沉默^[12]。这是目前研究发现的 MicroRNA 发挥调节作用的主要机制。

1.2 MicroRNA 与 RNA 结合蛋白竞争结合 mRNA 靶位点, 调节基因的表达

收稿日期: 2010-05-11 接受日期: 2010-10-23

* 通讯作者。Tel: 021-65985616, E-mail: gfan@mednet.ucla.edu

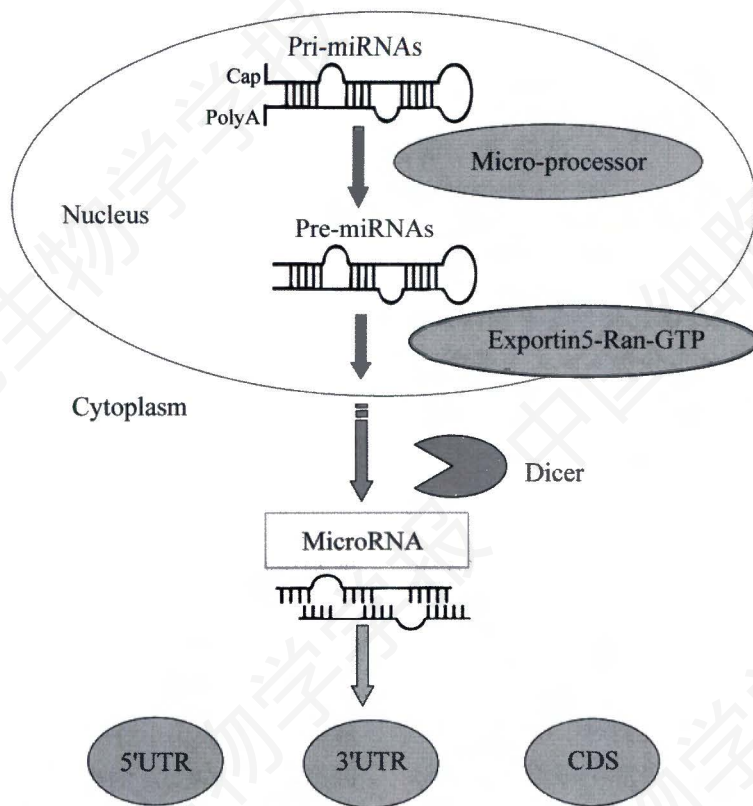


Fig.1 The schematic of MicroRNA biogenesis and mechanism

MicroRNA靶位点附近的区域也是进化上高度保守的, 这些区域可能会作为调控 MicroRNA 活性作用的停泊位点。Raz 和 Agam 等^[13]发现 MicroRNA 的活性调节不仅取决于传统认为的 MicroRNA 的生成量, 还受 RNA 结合蛋白(RNA-binding Protein, RBP)的影响。RBP 可以与 mRNA 3'UTR 中的保守区域结合, 竞争 MicroRNA 与其靶位点的结合, 从而解除了 MicroRNA 对下游基因的沉默作用。在斑马鱼和哺乳动物原生殖细胞发育中, Dead end即作为一种 RBP 参与发育调控^[13,14]。

1.3 MicroRNA 与 mRNA 的 CDS 区结合, 调节其翻译过程

另一种潜在机制是人们在研究 ES 细胞时发现的。在小鼠中, 一些 MicroRNA 的靶位点位于 Nanog、Oct4 和 Sox2 的 CDS 区。miR-134、miR-296 和 miR-470 以不同的方式与相应转录因子的 CDS 结合, 引起翻译活性和细胞状态的改变, 促进维甲酸诱导的小鼠 ES 细胞的分化^[15]。相应 CDS 区的沉默突变可使 MicroRNA 失去原有效应, 阻止下调相关基因和出现相应的诱导表型。说明这种识别、结合和效应是特异的。

2 MicroRNA在ES细胞中的表达调控作用

2.1 MicroRNA 参与 ES 细胞独特的细胞周期调控

ES 细胞的细胞周期缺乏 G_1/S 限制点, 能快速越过 G_1 期进入 S 期是 ES 细胞可以无限分裂和快速自我更新的重要原因。MicroRNA 在这种独特的细胞结构中发挥关键作用。某些 MicroRNA 通过抑制 G_1/S 转换的抑制因子的表达, 加快细胞周期进程。在细胞分化时, 这些 MicroRNA 表达下调又会使 G_1 期延长^[16]。例如, 小鼠 *Dgcr8*^{-/-} 的 ES 细胞因 Micro-processor 复合体失活造成 MicroRNA 的生成障碍。人们以 *Dgcr8*^{-/-} 的 ES 细胞为研究对象筛选了部分 ES 细胞特异的 MicroRNA, 发现 miR-290 家族可以调节细胞周期, 促进细胞增殖^[17]。人类 miR-92b 通过直接抑制 G_1/S 期检测点基因 *p57* 的表达加速周期转换, 完成细胞分裂和自我更新。抑制 miR-92b 会导致细胞聚集在 G_1 期, 过表达则会有相反效果^[18]。Oct4 和 Sox2 是早期胚胎发育和维持细胞干性的关键转录因子。Oct4 和 Sox2 结合到 miR-302 簇保守的启动子区, 上调 miR-302a 的表达。研究表明, miR-302a 的表达依赖于 Oct4 及 Sox2, 并且两者在胚胎发育中同一时期同一组织并行伴随出现。miR-302a 通过抑制 G_1 期周期

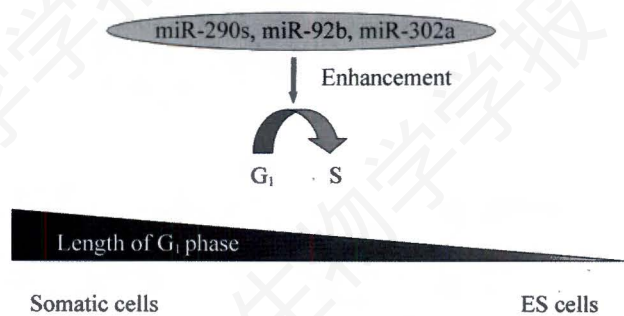


Fig.2 MicroRNA could regulate cell cycle of stem cells

蛋白 cyclinD1 的转录, 参与人类干细胞周期调节^[19] (图 2)。

2.2 MicroRNA 与 ES 细胞的核心转录调控环路

ES 细胞的自我更新和分化是外源信号、表现遗传、基因转录和转录后调节等动态相互作用的结果。ES 细胞核心转录因子 Oct4、Nanog 和 Sox2 等通常结合在 ES 细胞中优先表达的 MicroRNA 启动子区调控 MicroRNA 的表达, 反过来 MicroRNA 可以在翻译水平上调控上述转录因子的表达^[20]。这些 MicroRNA 又与 Ploycomb group proteins 作用, 共同形成了调节网络, 调控 ES 细胞增殖分化或早期胚胎发育^[21]。MicroRNA 在 ES 细胞核心转录调控环路中的作用主要是维持多能性和诱导分化, 后者包括细胞命运决定和胚层分化等。

2.2.1 MicroRNA 与 ES 细胞的多能性维持 miR-290 家族(miR-291-3p、miR-294 和 miR-295 等)的表达可以影响干细胞的分化, 一组控制干细胞独特细胞

周期的 miR-290 簇称作 ESCC (ES cell specific cell cycle regulating) MicroRNAs^[22]。在采用 Oct4、Sox2 及 Klf4 反转录病毒诱导小鼠胚胎成纤维细胞再程序化时, 若同时表达外源 miR-291-3p、miR-294 和 miR-295, 可以提高其重编程效率。而 c-Myc 则结合到这些 MicroRNAs 的启动子区, 这表明在重编程时, 它们是 c-Myc 的下游效应因子^[23]。c-Myc 还可以调节 miR-141、miR-200 和 miR-429 的表达, 在干细胞诱导分化过程中导入这些 MicroRNA 会下调干细胞的分化过程, 这也是 c-Myc 维持干性的一种机制^[24]。干细胞的分化是沉默维持自我更新的基因和激活新的组织特异性基因表达的动态过程。Dgcr8^{-/-} 的小鼠 ES 细胞因缺失 MicroRNA 生物发生相关的 Micro-processor, 不能终止自我更新, 而 let7-MicroRNAs 家族(成体细胞中高表达的一组 MicroRNA 家族)可以抑制这一过程, ESCC 又可以阻断 let-7 的抑制作用, 这说明 ESCC 和 let-7 MicroRNAs 执行共通的途径, 动态维持干细胞的自我更新和定向分化的平衡^[25] (图 3)。

2.2.2 MicroRNA 与 ES 细胞的起始分化 对人类 ES 细胞分化过程中 MicroRNA 进行表达谱分析发现, miR-145 在干细胞中几乎不表达, 在分化的细胞中 miR-145 的表达量随分化程度的不同而改变。在分化细胞中, miR-145 可以结合 Oct4、Sox2 和 Klf4 的 3'UTR 区抑制它们的表达, 同时 miR-145 又可以被 Oct4 反馈抑制。增加 miR-145 的表达量抑制干细胞的自我更新, 抑制干性相关基因的表达, 诱导特定谱系的定向分化^[26]。miR-145 如同一个分子开关结合

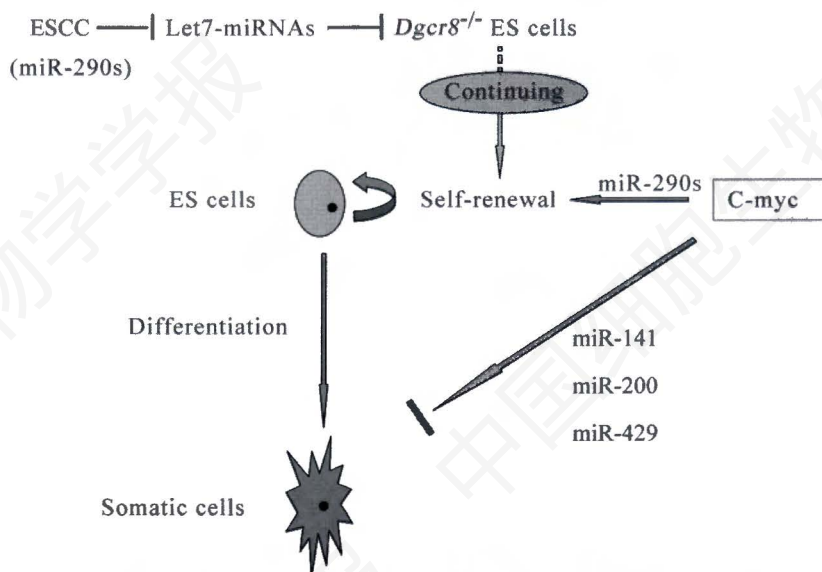


Fig. 3 MicroRNA could maintain self-renewal of stem cells

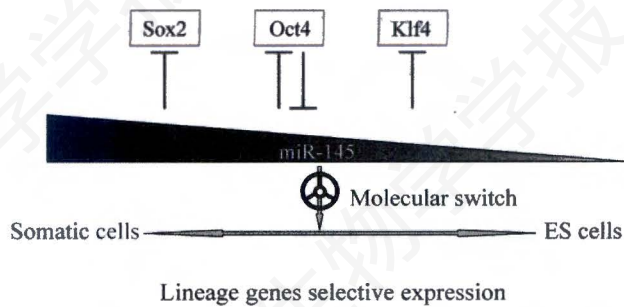


Fig. 4 MicroRNA-145 is a molecular switch of stem cells differentiation

Oct4 调节 ES 细胞的自我更新和分化。这种作用一旦决定,则不再可逆。但 Oct4 对内源 miR-145 调节是否有直接作用尚未明确^[27](图 4)。

2.2.3 MicroRNA 与 ES 细胞的谱系分化 ES 细胞的分化进程是组织特异基因选择性表达的结果。研究发现 MicroRNA 的表达水平与细胞分化状态直接相关,并与干细胞相关因子形成反馈回路调控干细胞的分化,参与胚胎发育进程、胚层分化和命运决定。

miR-17 家族(miR-17-5p、miR-20a、miR-93 和 miR-106a 等)在 ES 细胞向各胚层发育过程中的差异表达调控胚层分化。miR-93 定位于囊胚的原始内胚层、滋养外胚层和原肠胚的中胚层,而 miR-17-5p 位于中胚层,这些 MicroRNA 的靶位点是 JAK-STAT 信号通路中的下游元件 STAT3(Signal Transducer and

Activator of Transcription 3), 通过调节这些 MicroRNA 的表达可以延迟或加快各胚层的分化^[28]。

肌细胞特异的 MicroRNA、miR-1 与 miR-133 在促进 ES 细胞向中胚层定向分化、抑制内胚层和神经外胚层的形成方面有相似却又各自独特的功能。miR-1 通过抑制 Notch 的配体(Dll-1)的翻译,负调控 Notch 信号通路,促进中胚层的分化抑制非中胚层基因的表达。分化初期,两者共同促进中胚层前体细胞的形成,然而,在中胚层前体细胞向肌细胞分化时,两者拮抗,miR-1 促进而 miR-133 抑制肌细胞的形成^[29]。另外的研究发现未分化的骨骼肌细胞中 Ploycomb group(PcG) proteins 与 miR-214 结合,此时 miR-214 不表达, Ezh2 (Polycomb repressive complex 2 的催化亚基)高表达,维持未分化状态。随后, MyoD 与 myogenin 募集,激活 miR-214 的转录, miR-214 与 Ezh2-mRNA 的 3'UTR 结合,抑制 Ezh2 转录,促进分化形成骨骼肌细胞^[30](图 5)。

最近研究表明, MicroRNA 在人类神经系统发育和神经元前体细胞(neural progenitor cells, NPC)的迁移中起重要调控作用。miR-9 可以促进 NPC 的增殖,抑制 NPC 的迁移,维持大脑 NPC 的量相对稳定。与此相反, miR-9 的一个靶点, stathmin(一种引起微管不稳定的蛋白)可以缓冲 miR-9 的作用,促进 NPC 的迁移^[31]。另一篇文献的研究结果却与此相反, Shi 等^[32]发现小鼠 NPC 中, miR-9 与 TLX(调节神经干细胞自

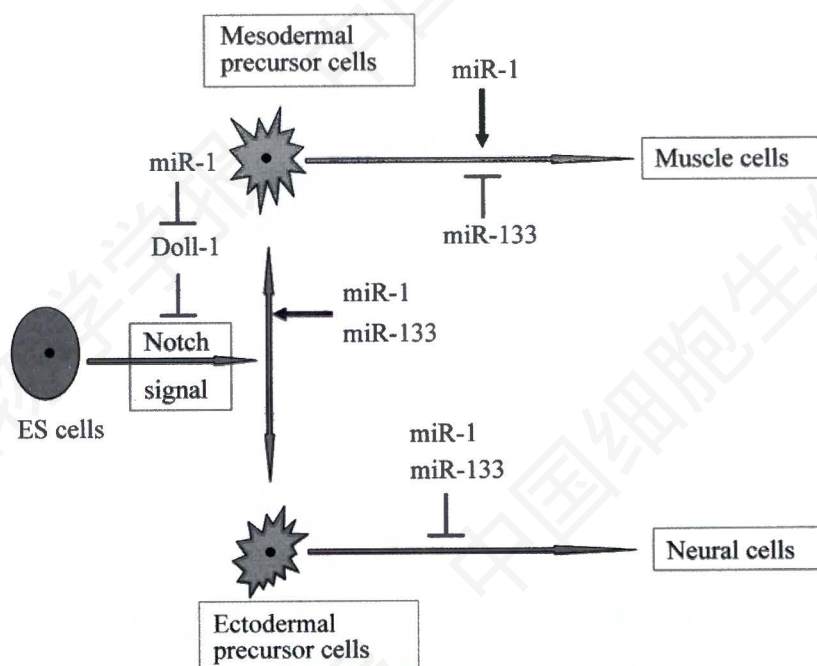


Fig.5 MicroRNA plays an important role in the lineage differentiation of stem cells

我更新的一种核受体蛋白)形成负反馈回路, 控制 NPC 增殖和分化的平衡。miR-9 抑制 TLX 的表达, 负调控 NPC 的增殖, 促进其分化。

2.3 MicroRNA 的其它作用

研究表明, 一些 MicroRNA 与 DNA 甲基化水平的变化相关。如, DNA 甲基转移酶 Dnmt3a、Dnmt3b 和 Dnmt3l 在 *Dicer*^{-/-} 的小鼠 ES 细胞中表达下调, 而 miR-290 簇可以拯救 *Dicer* 缺陷所导致的 Dnmt3a/Dnmt3b 甲基化酶表达下调和促使 DNA 重新甲基化。说明 miR-290 簇直接影响甲基转移酶的表达, 进而引起相关靶基因的表达遗传状态的改变^[33]。此外, 还有研究发现不同组织、不同细胞中的部分 mRNA 的多聚腺苷化(Polyadenylation)存在差异。从而导致 mRNA 3'UTR 区的 MicroRNA 调控位点发生变化或缺失^[34], 推测 MicroRNA 可能通过该方式参与组织特异性基因的表达调控。

此外, MicroRNA 在 iPS 重编程中也发挥了作用。对于 iPS 的研究将有助于人们深入理解 ES 细胞在自我更新和分化过程中的表观遗传机制。Judson^[23]研究发现, 表达小鼠 ES 细胞特异的 miRNA(miR-291-3p、miR-294 和 miR-295)能提高 Klf4、Oct4 和 Sox2 的重编程效率。抑制组织特异性 MicroRNA 如 let-7 miRNAs 能增加小鼠胚胎成纤维细胞再程序化效率^[24]。

3 小结与展望

ES 等多能干细胞的研究为发育生物学和再生医学带来曙光。虽然, 对于干细胞分化调控机制尚未完全明确, 且干细胞治疗的安全性和定向分化效率问题仍然是干细胞临床应用的瓶颈, 但是干细胞的自我更新和多向分化的潜能使其具有巨大的研究价值。作为一种关键的调控分子在 ES 细胞维持自我更新及其分化过程中存在时空表达, 发挥着重要作用。同时, MicroRNA 在多能干细胞的预编程和体细胞的重编程过程中尚有广阔的未知领域。此方面的研究将有助于了解不同类型多能干细胞的分化趋向性差异的机制及不同体细胞的表观遗传学状态对重编程过程的影响。并且, 在不同成体干细胞的跨系分化和不同胚层来源或不同类型体细胞间的直接转化过程中, 由于表观遗传学相应组分也发挥了重要作用和发生了巨大变化, 因此 MicroRNA 在其中的地位和作用更有待于人们进行深入研究、探索和发现。

最终, 干细胞相关的 MicroRNA 的研究将会为人们进一步了解干细胞的干性维持和分化机制、探索

和发现新的关键信号通路、阐明表观遗传调控机制、扩大干细胞应用的范围、提高干细胞的安全性能奠定基础。

参考文献(References)

- 1 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126(4): 663-76.
- 2 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131(5): 861-72.
- 3 Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, *et al.* Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318(5858): 1917-20.
- 4 Wu H, Sun YE. Epigenetic regulation of stem cell differentiation. *Pediatr Res* 2006; 59(4 Pt 2): 21R-5R.
- 5 Zamore PD, Haley B. Ribo-gnome: the big world of small RNAs. *Science* 2005; 309(5740): 1519-24.
- 6 Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001; 293(5532): 1089-93.
- 7 Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001; 293(5532): 1074-80.
- 8 Gangaraju VK, Lin H. MicroRNAs: key regulators of stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(2): 116-25.
- 9 Lytle JR, Yario TA, Steitz JA. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5'UTR as in the 3' UTR. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(23): 9667-72.
- 10 Maniataki E, Mourelatos Z. A human, ATP-independent, RISC assembly machine fueled by pre-miRNA. *Genes Dev* 2005; 19(24): 2979-90.
- 11 Vo NK, Cambronne XA, Goodman RH. MicroRNA pathways in neural development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20(4): 457-65.
- 12 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136(4): 642-55.
- 13 Kedde M, Strasser MJ, Boldajipour B, Oude Vrielink JA, Slanchev K, le Sage C, *et al.* RNA-binding protein Dnd1 inhibits microRNA access to target mRNA. *Cell* 2007; 131(7): 1273-86.
- 14 Weidinger G, Stebler J, Slanchev K, Dumstrei K, Wise C, Lovell-Badge R, *et al.* Dead end, a novel vertebrate germ plasm component, is required for zebrafish primordial germ cell migration and survival. *Curr Biol* 2003; 13(16): 1429-34.
- 15 Tay Y, Zhang J, Thomson AM, Lim B, Rigoutsos I. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature* 2008; 455(7216): 1124-8.
- 16 Wang Y, Blleloch R. Cell cycle regulation by MicroRNAs in embryonic stem cells. *Cancer Res* 2009; 69(10): 4093-6.
- 17 Wang Y, Baskerville S, Shenoy A, Babiarz JE, Baehner L, Blleloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs regulate the G₁-S transition and promote rapid proliferation. *Nature Genetics* 2008; 40(12): 1478-83.
- 18 Sengupta S, Nie J, Wagner RJ, Yang C, Stewart R, Thomson JA. MicroRNA 92b controls the G₁/S checkpoint gene p57 in human

- embryonic stem cells. *Stem Cells* 2009; 27(7): 1524-8.
- 19 Card DAG, Hebbbar PB, Li LP, Trotter KW, Komatsu Y, Mishina Y, *et al.* Oct4/Sox2-regulated miR-302 targets cyclin D1 in human embryonic stem cells. *Mol Cell Biol* 2008; 28(20): 6426-38.
- 20 Kashyap V, Rezende NC, Scotland KB, Shaffer SM, Persson JL, Gudas LJ, *et al.* Regulation of stem cell pluripotency and differentiation involves a mutual regulatory circuit of the Nanog, OCT4, and SOX2 pluripotency transcription factors with polycomb repressive complexes and stem cell microRNAs. *Stem Cells Dev* 2009; 18(7): 1093-108.
- 21 Marson A, Levine SS, Cole MF, Frampton GM, Brambrink T, Johnstone S, *et al.* Connecting microRNA genes to the core transcriptional regulatory circuitry of embryonic stem cells. *Cell* 2008; 134(3): 521-33.
- 22 Wang Y, Baskerville S, Shenoy A, Babiarz JE, Baehner L, Blueloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs regulate the G1-S transition and promote rapid proliferation. *Nat Genet* 2008; 40(12): 1478-83.
- 23 Judson RL, Babiarz JE, Venere M, Blueloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs promote induced pluripotency. *Nat Biotechnol* 2009; 27(5): 459-61.
- 24 Lin CH, Jackson AL, Guo J, Linsley PS, Eisenman RN. Myc-regulated microRNAs attenuate embryonic stem cell differentiation. *EMBO J* 2009; 28(20): 3157-70.
- 25 Melton C, Judson RL, Blueloch R. Opposing microRNA families regulate self-renewal in mouse embryonic stem cells. *Nature* 2010; 463(7281): 621-6.
- 26 Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, Thomson JA, Kosik KS. MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells. *Cell* 2009; 137(4): 647-58.
- 27 Chivukula RR, Mendell JT. Abate and switch: miR-145 in stem cell differentiation. *Cell* 2009; 137(4): 606-8.
- 28 Foshay KM, Gallicano GI. miR-17 family miRNAs are expressed during early mammalian development and regulate stem cell differentiation. *Dev Biol* 2009; 326(2): 431-43.
- 29 Ivey KN, Muth A, Arnold J, King FW, Yeh RF, Fish JE, *et al.* MicroRNA regulation of cell lineages in mouse and human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 2(3): 219-29.
- 30 Juan AH, Kumar RM, Marx JG, Young RA, Sartorelli V. Mir-214-dependent regulation of the polycomb protein Ezh2 in skeletal muscle and embryonic stem cells. *Mol Cell* 2009; 36(1): 61-74.
- 31 Delaloy C, Liu L, Lee JA, Su H, Shen F, Yang GY, *et al.* MicroRNA-9 coordinates proliferation and migration of human embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Cell Stem Cell* 2010; 6(4): 323-35.
- 32 Zhao C, Sun G, Li S, Shi Y. A feedback regulatory loop involving microRNA-9 and nuclear receptor TLX in neural stem cell fate determination. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16(4): 365-71.
- 33 Sinkkonen L, Huggenschmidt T, Berninger P, Gaidatzis D, Mohn F, Artus-Revel CG, *et al.* MicroRNAs control de novo DNA methylation through regulation of transcriptional repressors in mouse embryonic stem cells. *Nat Struct Mol Biol* 2008; 15(3): 259-67.
- 34 Ji Z, Tian B. Reprogramming of 3' untranslated regions of mRNAs by alternative polyadenylation in generation of pluripotent stem cells from different cell types. *PLoS One* 2009; 4(12): e8419.

The Function of MicroRNA in Embryonic Stem Cells

Xiao-Ying Chen, Zhi-Gang Xue, Guo-Ping Fan*

(Stem Cell Research Center, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract MicroRNAs are highly conserved and non-coding small RNAs mainly with 22- nucleotide in length, which regulate gene expression at post-transcriptional levels. MicroRNAs inhibit gene expression either through blocking translation or by promoting degradation of mRNAs. Recent studies suggest that MicroRNAs play important roles in self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. Here we review recent advancement in MicroRNA studies with a focus on the function of MicroRNAs in embryonic stem cells.

Key words MicroRNA; embryonic stem cells; self-renewal; differentiation

Received: May 11, 2010 Accepted: October 23, 2010

*Corresponding author. Tel: 86-21-65985616, E-mail: gfan@mednet.ucla.edu