

# 植物 microRNA 的生物信息学预测与分析

蔡蕊, 未晓巍, 武慧, 王婷婷, 周晓馥, 徐洪伟

(吉林师范大学生物资源与环境信息吉林省高校重点实验室, 四平 136000)

**摘要:** microRNA (miRNA) 是一类广泛存在于真核生物中调控基因转录后表达的非编码小分子 RNA。大量研究表明, miRNA 在调节多种生物途径中起着重要的作用, 采用生物信息学方法预测与分析 miRNA 是当前发现和鉴定植物 miRNA 的重要策略之一。本文总结了生物信息学预测植物 miRNA 及其靶基因的方法策略, 阐述了生物信息学在植物 miRNA 研究中的重要作用, 为今后的研究奠定了基础。

**关键词:** 植物 miRNA; 生物信息学; 靶基因; 数据库; 预测

## Prediction of MicroRNA in Plant Based on Bioinformatics

CAI Rui, WEI Xiao-wei, WU Hui,

WANG Ting-ting, ZHOU Xiao-fu, XU Hong-wei

(Key Laboratory for Biological Resources and Environmental Information, Jilin Normal University, Siping 136000)

**Abstract:** MicroRNA constitute a recently discovered class of non-coding small RNA, negatively regulate gene expression at the post-transcriptional level in eukaryotes. A large number of studies show that miRNA play important roles in regulating many biological approaches. Bioinformatics prediction and analysis of miRNA is one of the most important strategies for the discovery and identification in plant. The research content summarizes methods and strategies of bioinformatics prediction of miRNA and their target genes, expounds the important role of bioinformatics in the study of plant miRNA and is a foundation for future researches.

**Key words:** plant miRNA; bioinformatics; targets; database; prediction

MicroRNA (miRNA) 是一类长度为 19~25 碱基 (nt) 的内源性非编码小分子单链 RNA, 在真核生物细胞中含量丰富且进化上高度保守, 是由具有茎环结构的 pri-miRNA 经 Dicer 剪切加工而成<sup>[1-3]</sup>。miRNA 在植物生长发育的过程中扮演着重要的角色, 处于基因调控网络的核心位置<sup>[3-5]</sup>, 调控着各种重要的生物途径, 包括发育、代谢、抗病、胁迫、应激反应、激素信号和维护基因组的完整性<sup>[6-8]</sup>。1993 年, R. C. Lee 等<sup>[9]</sup>用遗传分析法在线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 中发现了首个 miRNA: lin-4; 2000 年又在线虫 (Nematoda) 中鉴定到第 2 个 miRNA: let-7<sup>[10]</sup>。生物信息学的迅猛发展, 改变了传统的 miRNA 研究方式, 极大地促进了植物 miRNA 研究的发

展。植物 miRNA 的报道始于 2002 年<sup>[11]</sup>, 过去 10 年中, 人们通过生物信息学手段和分子克隆方法先后从拟南芥 (*Arabidopsis thaliana* L.)、水稻 (*Oryza sativa* L.)、玉米 (*Zea mays* L.)、小麦 (*Triticum aestivum* L.) 和苔藓 (*Moss* L.) 等植物中发现了大量的多种类型的 miRNA。迄今为止, miRNA 数据库 miR-Base 18 released 中, 共有来自 168 个物种的 miRNA 前体 18226 条, 成熟 miRNA 21643 条, 其中有 4014 条 miRNA 被发现存在于 53 种植物, 数量超过 100 条 miRNA 的植物有 11 种 (表 1)。应用生物信息学的工具鉴定潜在的植物 miRNA, 为植物 miRNA 源的丰富提供了巨大的技术支撑。

收稿日期: 2012-05-23 修回日期: 2012-08-05 网络出版日期: 2013-02-04

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4996.S.20130204.0953.003.html>

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30970219, 31070224); 吉林师范大学研究生创新科研计划资助项目 (研创新(学)201116 号)

作者简介: 蔡蕊, 硕士, 研究方向: 植物分子生物学。E-mail: jiliner@yahoo.cn

通信作者: 徐洪伟, 博士, 研究方向: 植物分子生物学。E-mail: jlspxhw@126.com

表 1 miRBase 18 数据库中 miRNA 数量超过 100 的植物物种

Table 1 The plant species of miRNA number more than 100 in the miRBase 18 database

物种 Species	miRNA	成熟 miRNA
	前体数(条) Precursors	数(条) Mature
小立碗藓 <i>Physcomitrella patens</i>	229	280
拟南芥泥糊菜 <i>Arabidopsis lyrata</i>	201	375
拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	291	328
大豆 <i>Glycine max</i>	362	395
苜蓿 <i>Medicago truncatula</i>	635	674
杨毛果 <i>Populus trichocarpa</i>	234	237
葡萄 <i>Vitis vinifera</i>	163	186
二穗短柄草 <i>Brachypodium distachyon</i>	142	146
水稻 <i>Oryza sativa</i>	581	661
高粱 <i>Sorghum bicolor</i>	171	172
玉米 <i>Zea mays</i>	172	321

## 1 植物 miRNA 的特征和数据库资源

### 1.1 植物 miRNA 的特征

miRNA 在生物体中的数量是未知的,约为编码基因总量的 1%<sup>[12]</sup>,现阶段发现的 miRNA 基因通常以单拷贝、多拷贝或基因簇(cluster)形式广泛的存在于真核生物细胞中,其主要位于基因间隔区(intergenic),仅有少量位于内含子(intronic)中。根据大量研究表明,miRNA 本身不具有 OFR 但可以调控多于 1/3 的蛋白编码基因表达,通过降解同源 mRNA 使转录后基因沉默<sup>[9,13]</sup>或翻译受阻<sup>[14-16]</sup>来参与调节植物体的多种生物途径;miRNA 的种子区(nt 2~7)与 3'UTR 的互补配对决定了其抑制程度,可以是 1 个 miRNA 作用于多个靶基因也可以是多个 miRNA 调控 1 个靶基因。大多数 miRNA 以 U 残基开始,其 3'端具有独特的序列特征,通常有 1 个磷酸基团;植物 miRNA 前体的长度范围是 55~930 nt,平均 146nt,但成熟的 miRNA 平均长度仅为 22nt,且结构在植物物种之间高度保守,并存在基因家族(miR156/miR157、miR160、miR164、miR167、miR168、miR169、miR171、miR172、miR319、miR393、miR395、miR397、miR398 和 miR408 等);植物 miRNA 的前体折叠成茎环结构,其长度与最小折叠自由能(MFE, minimal folding free energy)存在线性关系<sup>[17]</sup>,且最小折叠自由能

绝对值较高(-239~-134 kJ/mol)。

### 1.2 植物 miRNA 的生物学功能

植物 miRNA 具有调控生物生长发育、激素分泌、信号传导及逆境胁迫响应等功能。研究发现<sup>[18]</sup>,植物 miRNA 保守家族具有重要的生物学功能,其中 miR319 可以通过控制部分植物激素合成及信号传导通路来调控植物叶及花器官的生命发育过程。自然环境中,植物不断受到各种负面影响植物生长、发育及生殖的非生物胁迫因素诸如重金属、干旱、盐度、冷、热等的挑战,调控基因表达可使植物适应压力条件,转录调控应激反应基因是其主要模式;miRNA 分子可以促进或抑制目标转录蛋白生产,沉默目标基因表达,是植物抗逆性调控网络的重要组成部分<sup>[19-20]</sup>。植物 miRNA 的生物学功能已逐渐成为该领域研究的前沿,有研究表明<sup>[21-22]</sup>,miRNA 对附近靶位点的同义密码子的选择及植物茎尖细胞的控制等问题可能存在一定的影响。

### 1.3 植物 miRNA 的数据库资源

随着 miRNA 家族注释信息的不断积累,人们已经建立了多种 miRNA 注释数据库,但现在的植物 miRNA 公共资源大多限于重要的经济作物和模式生物,如拟南芥、水稻、玉米等。miRU<sup>[23]</sup>是利用 miRNA 与靶标的精确匹配来预测植物 miRNA 的 web 服务器;Plant MPSS (massively parallel signature sequencing)<sup>[24]</sup>是一个可提供 miRNA 分析的在线资源,数据库主要涉及拟南芥、水稻、葡萄和水稻稻瘟病菌;ASRP (拟南芥小 RNA 项目, arabidopsis small RNA project)<sup>[25]</sup>是提供不同组织间克隆的拟南芥小 RNA 序列可视化分析的储蓄库;CSRDB (谷物小 RNA 数据库, cereal small RNA database)<sup>[26]</sup>是生物信息学资源组成的大型数据集,包括高通量测序生成的玉米和水稻的小 RNA 序列。不同数据库的数据存储和展现形式都有一定的差别,miRBase<sup>[27]</sup>是应用最为广泛的 miRNA 数据库,miRBase 序列数据库是由 Wellcome Trust Sanger 研究所维护的 miRNA 序列和注释信息在线的数据库资源,以提供所有公开发表的 miRNA 序列信息为目标,具有评注、搜索和发表新 miRNA 的功能,自 2002 年 12 月至今,共进行数据更新 32 次,数据库 18 版,发表的 miRNA 的数量逐年成指数增加(图 1);有关植物 miRNA 的网站还有 TarBase<sup>[28]</sup>、MicroPC( $\mu$ PC)<sup>[29]</sup>、PMRD: plant microRNA database<sup>[30]</sup>、PmiRKB<sup>[31]</sup>等。

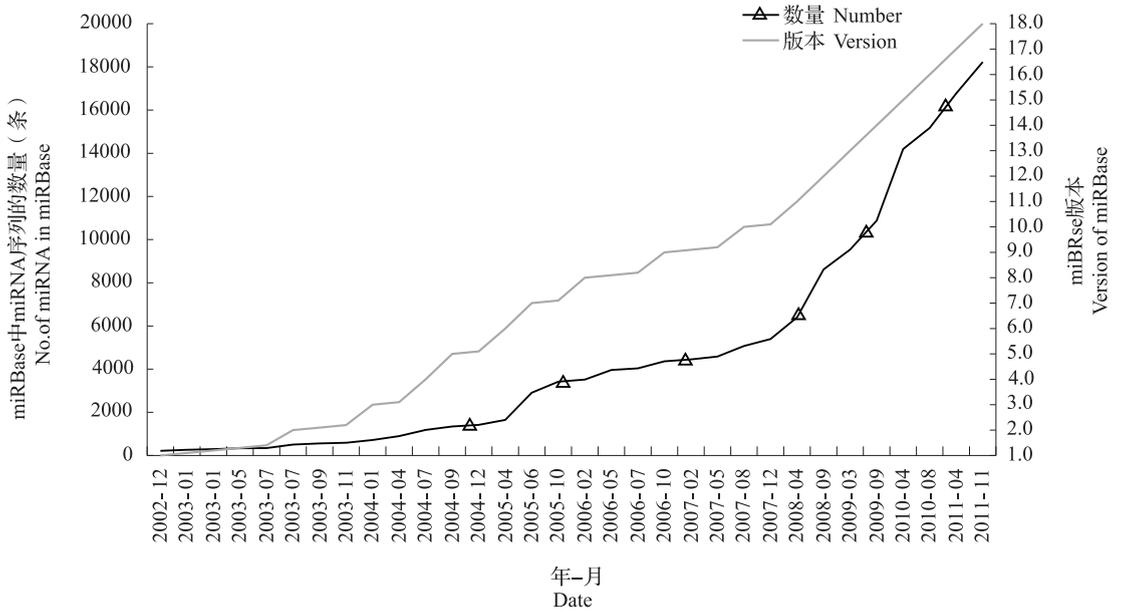


图1 已知的 miRNA 序列数量与 miRBase 发布的关系

Fig. 1 The relationship between known miRNA number and miRBase released

## 2 植物 miRNA 的生物合成

植物中,成熟 miRNA 不是 miRNA 基因直接转录的产物,而是经过不断加工而形成的。miRNA 基因首先通过 Pol II 酶转录产生一个具有茎环结构的 miRNA 初级转录本 (pri-miRNA)<sup>[32]</sup>, 然后经核糖核酸酶 (RNase III) 和 Dicer-like 1 的作用下切除茎环结构的尾巴或 loop 结构, 由 miRNA 前体 (pre-miRNA) 得到 3' 端有 2nt 错配的 miRNA; miRNA \* 双链复合体<sup>[33]</sup>。miRNA; miRNA \* 复合体经作用进入细胞质, 有选择性地纳入 Argonaute 蛋白 1 (AGO1) 形成沉默复合体 (RISC), 成熟 miRNA 序列与靶标位点的高度互补配对抑制基因的表达。

## 3 植物 miRNA 的生物信息学研究方法

植物 miRNA 的识别主要采用实验分析<sup>[34-36]</sup> 和生物信息学分析<sup>[37-40]</sup> 2 种方法。试验鉴别 miRNA 一般通过 cDNA 克隆方法, 然后利用 Northern 杂交技术检测 miRNA 的表达。这种方法简单可靠, 但周期长, 费用高, 对表达丰度低或特异性时空表达的 miRNA 鉴定难度很大<sup>[41]</sup>, 近年来虽然高通量测序已取得一定成果, 但生物信息学预测 miRNA 的方法可以克服正向遗传学及克隆方法的限制, 成为 miRNA 发现的重要途径。与动物不同, 植物的生物信

息学分析具有主要是同源片段搜索方法和基于比较基因组学的预测方法。

### 3.1 同源片段搜索方法

同源片段搜索方法是基于 miRNA 序列保守和结构相似的原理, 在不同植物物种间进行已知 miRNA 同源序列搜索预测 miRNA 的方法。以已知 miRNA 或 miRNA 前体为索引, 公共数据库中的全基因组, 基因组勘测序列 (GSS, genome survey sequences) 和表达序列标签 (EST, expressed sequence tags) 作为数据资源进行简单同源搜索得到的同源片段并不能确定为潜在的 miRNA, 必须经过严格的二级结构特征的筛选才能初步判定。ERPIN<sup>[42]</sup> 是基于轮廓的搜索软件, 可以搜索数据库中的 miRNA 同源基因位点, microHARVESTER<sup>[43]</sup> 是利用同源对比原理进行植物 miRNA 预测的资源。常用的二级结构预测软件有 Mfold 或 RNAfold。

### 3.2 基于比较基因组学的预测方法

基于比较基因组学预测 miRNA 的方法是可以先根据序列和结构特征找出一个物种基因组中可能潜在的 miRNA 前体, 再通过与其他物种基因组进行比较来判断其结构和序列的保守性; 也可以是先找出 2 个物种基因组中的保守序列, 再进行结构和序列特征分析, 最后确定出潜在的 miRNA。Jones-Rhoades 和 Bartel 不仅利用拟南芥和水稻全基因组

鉴定出2个物种中保守的 miRNA 序列,还开发了 MIRcheck 软件查找保守的 miRNA 基因。

## 4 植物 miRNA 靶基因的预测

越来越多的植物靶基因通过生物信息学预测而被发现证实,相对动物 miRNA 结合靶基因的复杂机制,植物 miRNA 识别靶位点的模式较为简单,主要通过植物 miRNA 与靶标近乎完美的碱基互补性来准确预测潜在的靶基因<sup>[44]</sup>。植物 miRNA 与靶位点的结合一般不超过3个碱基的错配,且没有3个碱基以上连续的错配出现;5'端前10个碱基紧密结合,通常最多只有1个碱基错配。尽管最近开发的网络预测工具有很多<sup>[45-48]</sup>,但植物 miRNA 靶位点的预测软件并不多,其中 miRU, psRNATarget<sup>[49]</sup>, Targetfind 和 Target-align 是主流的网络平台。

## 5 植物潜在 miRNA 与靶基因预测策略

与试验方法相比,生物信息学方法可以更迅速的挖掘潜在 miRNA 与靶基因;miRNA 的生物合成表明,对 EST 序列和已知 miRNA 进行同源搜索可以找出植物中潜在的 miRNA 及其靶基因。首先,从 miRNA 数据库 miRbase 下载已知植物的成熟 miRNA 序列,利用序列分析软件去除重复的成熟 miRNA 序列后,与目标植物的 EST 数据库进行 BLASTN 同源序列比对,获得大于 16 nt、碱基错配数为 0~3 nt 的目标植物序列;将上述目标植物序列重新进行一次 BLASTN 搜索,去掉重复的目标植物 miRNA 序列;再将剩余的序列与 pfam 蛋白数据库和 rfam 数据库进行比对,去除其他类型的小 RNA 序列,初步确定潜在的目标植物成熟 miRNA 序列。提取长度为 400 nt(目标位点上下游各 200 nt)的 miRNA 前体序列,利用在线免费服务资源 RNAfold 对其进行二级结构折叠分析。分析标准为:1) miRNA 前体折叠成发卡茎环二级结构;2)成熟 miRNA 序列在发卡结构的一个手臂上;3)预测的二级结构具有较高的最小折叠自由能指数(MFEI, minimal folding free energy index)绝对值,通常大于 0.85<sup>[50]</sup>;4) miRNA 与其另一臂上互补链的碱基错配不超过6个;5) miRNA 互补链上不能存在环或缺口。最后,对符合标准的目标植物候选 miRNA 进行靶基因预

测。一般利用植物靶基因在线分析软件,结合 BLASTX 和 pfam 蛋白数据库等分析,获得候选 miRNA 靶基因的功能和注释信息。具体策略流程如图 2 所示。

## 6 展望

近年来,miRNA 的研究已经成为分子生物学研究的热点领域,其研究也由最初在模式生物中只发现一两个小分子 RNA 发展到在不同物种中大量发现 miRNA,而随着研究的不断深入以及相关理论和试验技术的完善,发现在植物中存在一些序列高度保守的特异 miRNA,其数量也在以惊人的速度增加。通过生物信息学预测与分析植物 miRNA,极大程度的丰富了 miRNA 的资源,为 miRNA 的研究开阔了途径,具有重要的意义。

植物 miRNA 的目标识别机制一度被认为是简单明了的,但通过进一步的观察发现,植物系统中的基因调控存在巨大的多样性和复杂性,这就需要先进的计算工具和全面的 miRNA 靶分析算法。尽管新的 miRNA 生物信息学预测工具层出不穷,但先进并综合的植物 miRNA 分析工具仍然缺乏。研究中,算法、工具及运用方式的差异也使植物 miRNA 预测与分析工作存在不确定的因素;不断选择和汲取合理、先进的技术应用于研究策略中,有利于植物 miRNA 的生物信息学预测与分析。在当今生物科技迅速崛起的环境下,植物基因组的研究却并不发达,只有少量的模式植物和经济作物具备完整的基因组信息,大部分植物 miRNA 的生物信息学预测只能借助于 GSS 和 EST 数据库完成,在一定程度上限制了植物 miRNA 生物学信息学研究的发展。然而,伴随着世界科技的不断进步,生物信息资源的日益丰富,应用生物信息学方法预测与分析植物 miRNA 也会取得更大的发展。

### 参考文献

- [1] Ambros V, Bartel B, Bartel D P, et al. A uniform system for microRNA annotation[J]. RNA, 2003, 9: 277-279
- [2] Bartel D P. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116: 281-297
- [3] Bartel B, Bartel D P. MicroRNAs: At the root of plant development? [J]. Plant Physiol, 2003, 132: 709-717
- [4] Jasinski S, Vialette-Guiraud A C, Scutt C P. The evolutionary developmental analysis of plant microRNAs [J]. Philos Trans Soc Lond Biol Sci, 2010, 365(1539): 469-476

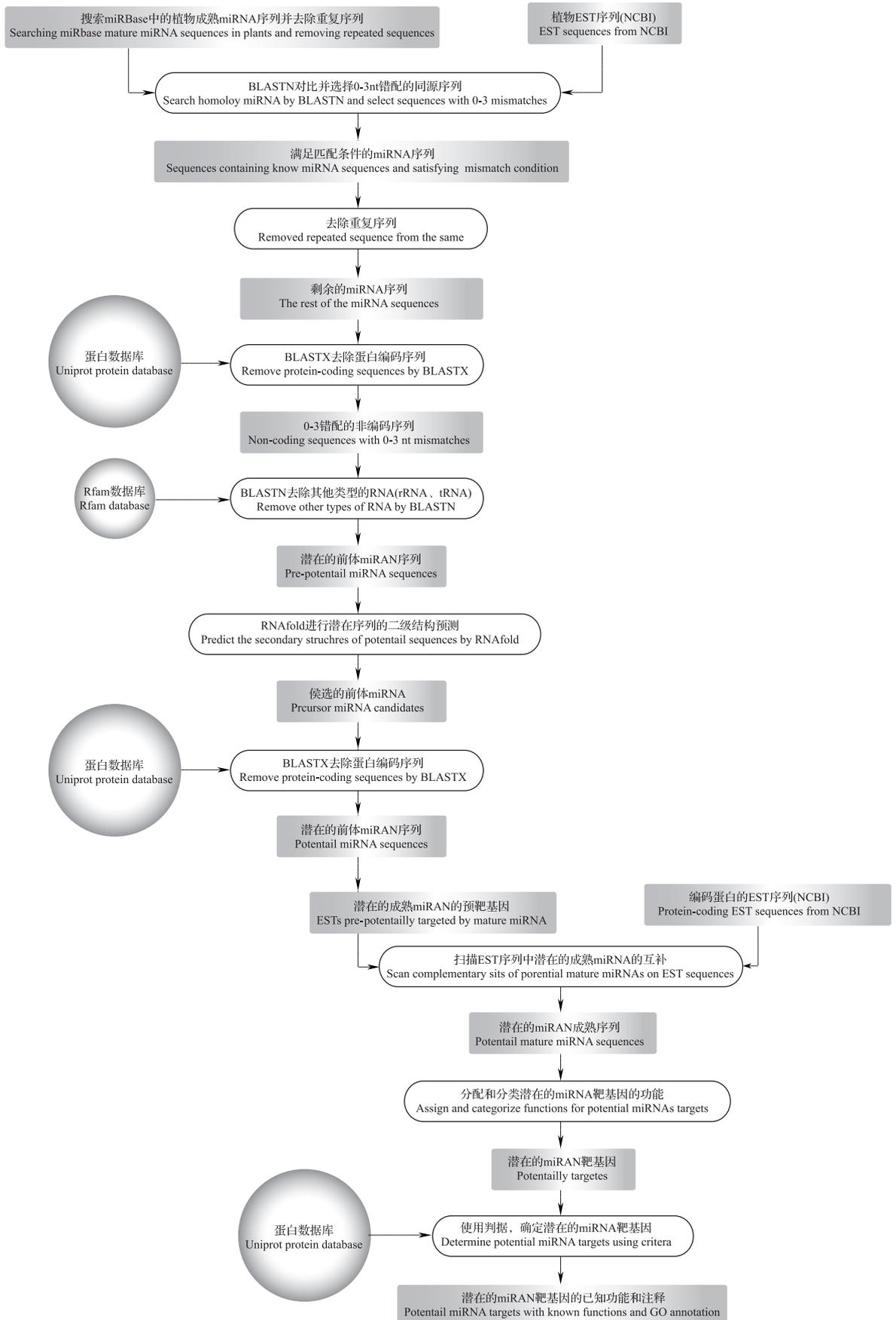


图 2 miRNA 及靶基因预测试验流程

Fig. 2 Experiment technological process for miRNA and target prediction

- [5] Grishok A, Pasquinelli A E, Conte D, et al. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing[J]. Cell, 2001, 106: 23-34
- [6] Mallory A C, Vaucheret H. Functions of microRNAs and related small RNAs in plants[J]. Nat Genet, 2006, 38(5): 31-36
- [7] Shivaprasad P V, Chen H M, Patel K, et al. A microRNA superfamily regulates nucleotide binding site-leucine-rich repeats and other mRNAs[J]. Plant Cell, 2012, 10: 1105
- [8] Huang S Q, Peng J, Qiu C X, et al. Heavy metal-regulated new microRNAs from rice[J]. J Inorg Biochem, 2009, 103: 282-287
- [9] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V, et al. *Elegans* het chronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-1[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854
- [10] Pasquinelli A E, Roda M I, Maller B, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA[J]. Nature, 2000, 408(6808): 86-89
- [11] Reinhart B J, Weinstein E G. MicroRNAs in plants[J]. Gene Dev, 2002, 16(13): 1616-1626
- [12] Grad Y, Aach J, Hayes G D, et al. Computational and experimental identification of *C. elegans* microRNAs[J]. Mol Cell, 2003, 11: 1253-1263
- [13] Tang G, Reinhart B J, Bartel D P, et al. Abiochemical framework for RNA silencing in plants[J]. Genes Dev, 2003, 17: 49-63
- [14] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nature, 2000, 403: 901-906
- [15] Aukerman M J, Sakai H. Regulation of flowering time and floral organ identity by a microRNA and its *APETALA2*-Like target genes[J]. Plant Cell, 2003, 15: 2730-2741
- [16] Chen X. A microRNA as translational repressor of *APETALA2* in *Arabidopsis* flower development [J]. Science, 2004, 303: 2022-2025
- [17] Vivek T, Samart W, Mercedes X, et al. Characterization of statistical features for plant microRNA prediction[J]. BMC Genomics, 2011, 12: 108
- [18] 罗茂, 张志明, 高健, 等. miR319 在植物器官发育中的调控作用[J]. 遗传, 2011, 33(11): 1203-1211
- [19] Saini A, Li Y F, Jagadeeswaran G, et al. Role of microRNAs in plant adaptation to environmental stresses [J]. Biom Life Sci, 2012, 15: 219-232
- [20] Zhao S Z, Hou Q Z, Zhao P L, et al. Genome-wide identification of *Medicago truncatula* microRNAs and their targets reveals their differential regulation by heavy metal [J]. Plant Cell Environ, 2012, 35: 86-99
- [21] Gu W J, Wang X F, Zhai C Y, et al. Selection on synonymous sites for increased accessibility around miRNA binding sites in plants[J]. Mol Biol Evol, 2012, 29(10): 3037-3044
- [22] Wang C Y, Chen Y Q, Liu Q. Sculpting the meristem: The roles of miRNAs in plant stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 409(3): 363-366
- [23] Zhang Y. miRU: an automated plant miRNA target prediction server[J]. Nucl Acids Res, 2005, 33: 701-704
- [24] Nakano M, Nobuta K, Vemaraju K, et al. Plant MPSS databases: signature-based transcriptional resources for analyses of mRNA and small RNA[J]. Nucl Acids Res, 2006, 34: 731-735
- [25] Backman T W H, Sullivan C M, Cumbie J S, et al. Update of AS-REP: the *Arabidopsis* small RNA project database[J]. Nucl Acids Res, 2008, 36: 982-985
- [26] Johnson C, Bowman L, Adai A T, et al. CSRDB: a small RNA integrated database and browser resource for eukaryotes[J]. Nucl Acids Res, 2007, 35: 829-833
- [27] Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data[J]. Nucl Acids Res, 2011, 39: 152-157
- [28] Vergoulis T, Vlachos I S, Alexiou p, et al. TarBase 6.0: capturing the exponential growth of miRNA targets with experimental support[J]. Nucl Acids Res, 2012, 40(1): 222-229
- [29] Wuttichai M, Duangdao W. MicroPC ( $\mu$ PC): A comprehensive resource for predicting and comparing plant microRNAs [J]. BMC Genomics, 2009, 10: 366
- [30] Zhang Z H, Yu J Y, Li D F, et al. PMRD: plant microRNA database[J]. Nucl Acids Res, 2010, 38: 806-813
- [31] Meng Y J, Gou L F, Chen D J, et al. PmiRKB: a plant microRNA knowledge base[J]. Nucl Acids Res, 2011, 39: 181-187
- [32] Mateos J L, Bologna N G, Palatnik J F. Biogenesis of plant microRNAs[J]. RNA Technol, 2011, 10: 251-268
- [33] Kurihara Y, Watanabe Y. *Arabidopsis* micro-RNA biogenesis through Dicer-like 1 protein functions [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(34): 12753-12758
- [34] Sunkar R, Zhu J K. Novel and stress-regulated microRNAs and other small RNAs from *Arabidopsis* [J]. Plant Cell, 2004, 16(8): 2001-2019
- [35] Sunkar R, Girke T, Jain P K, et al. Cloning and characterization of microRNAs from Rice[J]. Plant Cell, 2005, 17(5): 1397-1411
- [36] Zhang B, Pan X, Wang Q L, et al. Identification and characterization of new plant microRNAs using EST analysis[J]. Cell Res, 2005, 15(5): 336-360
- [37] Zhang B, Pan X, Cannon C H, et al. Conservation and divergence of plant microRNA genes[J]. Plant J, 2006, 46: 243-259
- [38] Zhang B, Wang Q, Wang K, et al. Identification of cotton microRNAs and their targets[J]. Gene, 2007, 397: 26-37
- [39] Yin Z, Li C, Han X, et al. Identification of conserved microRNAs and their target genes in tomato (*Lycopersicon esculentum*) [J]. Gene, 2008, 414: 60-66
- [40] Sunkar R, Jagadeeswaran G. In silico identification of conserved microRNAs in large number of diverse plant species [J]. BMC Plant Biol, 2008, 8: 37
- [41] Berezikov E, Cuppen E, Plasterk R H A. Approaches to microRNA discovery[J]. Nat Genet, 2006, 38: 2-7
- [42] Lambert A, Fontaine J F, Legendre M, et al. The ERPIN server: an interface to profile-based RNA motif identification [J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32: 160-165
- [43] Li Y, Li W, Jin Y X. Computational identification of novel family-members of microRNA genes in *Arabidopsis thaliana* and *Oryza sativa* [J]. Acta Bioch Biophys Sinica, 2005, 37(2): 75
- [44] Fahlgren N, Carrington J C. miRNA target prediction in plants [J]. Methods Mol Biol, 2010, 592: 51-57
- [45] Liang Z, Zhou H, He Z, et al. mirAct: a web tool for evaluating microRNA activity based on gene expression data [J]. Nucl Acids Res, 2011, 39: 139-144
- [46] Huang G T, Athanassiou C, Benos P V. mirConnX: condition-specific mRNA-microRNA network integrator [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39: 416-423
- [47] Friedman Y, Naamati G, Linial M. MiRror: a combinatorial analysis web tool for ensembles of microRNAs and their targets [J]. Bioinformatics, 2010, 26: 1920-1921
- [48] Dawid B, Jakub D, Andrzej Z, et al. mirEX: a platform for comparative exploration of plant pri-miRNA expression data [J]. Nucl Acids Res, 2012, 40(1): 191-197
- [49] Dai X B, Zhao X C. psRNATarget: a plant small RNA target analysis server [J]. Nucl Acids Res, 2011, 39: 155-159
- [50] Zhang B H, Pan X P, Cox S B, et al. Evidence that miRNAs are different from other RNAs [J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(2): 246-254