



# 长链非编码RNA在神经系统中的研究进展\*

许孟博 崔名扬 刘 力 李美霞\*\*

(中国科学院生物物理研究所脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101)

**摘要** 长链非编码RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是多种复杂有机体转录组中最主要的一类转录本。lncRNA 在各种生物之间序列保守性差、表达量普遍比较低。与编码基因相比, lncRNA 有相似的启动子区域以及剪切位点, 具有较好的细胞和组织特异性分布, 尤其在神经系统中具有较为丰富的表达, 提示它们在神经系统中具有不可忽视的作用。本文围绕近几年 lncRNA 在神经系统方面的最新研究成果, 总结了 lncRNA 对中枢和外周神经系统发育以及对神经系统功能等方面的调控作用及机制。同时展望了有关 lncRNA 研究的新理念和新技术及对未来神经科学研究的推动作用。

**关键词** 行为, 发育, 神经系统, 长链非编码RNA

**中图分类号** Q7, R338

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2019.0021

随着用于转录组分析的生物信息学计算和 RNA 深度测序技术的不断发展, 揭示了多种有机体的基因组为普遍性转录, 且长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是构成转录组中的主要组分<sup>[1-3]</sup>。lncRNA 为长度大于 200 nt 的非编码 RNA, 且大部分 lncRNA 由 RNA 聚合酶 II 催化转录生成, 具有与信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 相似的结构, 包括 5' 甲基鸟苷和 3' 多聚腺苷酸, 但 lncRNA 缺乏蛋白质编码能力<sup>[4]</sup>。多物种的研究提示 lncRNA 在神经系统中具有较为丰富的表达。对斑马鱼 5 种组织, 包括心脏、肝脏、肌肉、大脑和血液中 lncRNA 分布的研究发现, 大脑中特异分布的 lncRNA 数量相对较多<sup>[5]</sup>。成年小鼠的海马体和前额叶是正常记忆功能和神经性疾病相关的重要区域, 采用 RNA 深度测序发现 lncRNA 在这两个脑区具有丰富的表达<sup>[6]</sup>。采用原位杂交高通量检测提示, lncRNA 在果蝇胚胎时期的神经系统中具有特异的表达<sup>[7]</sup>。lncRNA 在神经系统中丰富的特异性表达提示其在神经系统中可能具有重要的作用。本文总结了 lncRNA 在神经系统中的作用、分子机制和调控网络 (图 1), 对理解 lncRNA 在神经系统中的工作机制及其可能导致的疾病提供一定的参考依据。

## 1 lncRNA 调控外周感觉神经元的再生与运动神经元的分化

lncRNA 在哺乳动物外周神经系统受伤后参与调控感觉神经元的再生。通过对小鼠坐骨神经损伤后的基因表达进行分析, 筛选只在再生神经元中表达的 lncRNA, Perry 等<sup>[8]</sup>发现了调节神经再生的 lncRNA *sciatic-injury-induced lncRNA 1 (Silc1)*。在 *Silc1*<sup>-/-</sup> 小鼠中观察到感觉神经元的再生延迟, 在体外培养的背根神经节 (dorsal root ganglion) 神经元中敲除 lncRNA *Silc1* 导致神经元轴突长度降低, 同时伴有 *SRY-box-containing gene 11 (Sox11)* 的 mRNA 表达水平降低。*Sox11* 能调节神经元的产生和神经元损伤后的再生<sup>[9]</sup>, 当 *Sox11* 的表达水平恢复后, 神经元的再生能力也得到了恢复。推测长链非编码 RNA *Silc1* 可能通过调控 *Sox11* 表达水平对神经元的再生能力进行调控。

lncRNA *maternally expressed gene 3 (MEG3)* 位于印记基因簇 *Dkl1-Dio3* 中的两个编码蛋白基因之间, 是一个基因间 lncRNA<sup>[10]</sup>。lncRNA *MEG3* 与 PRC2 复合物结合后能与辅助因子互作, 影响其靶

\* 国家自然科学基金面上项目(31571033)资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 010-68888527, E-mail: limeixia@ibp.ac.cn

收稿日期: 2019-01-28, 接受日期: 2019-05-10

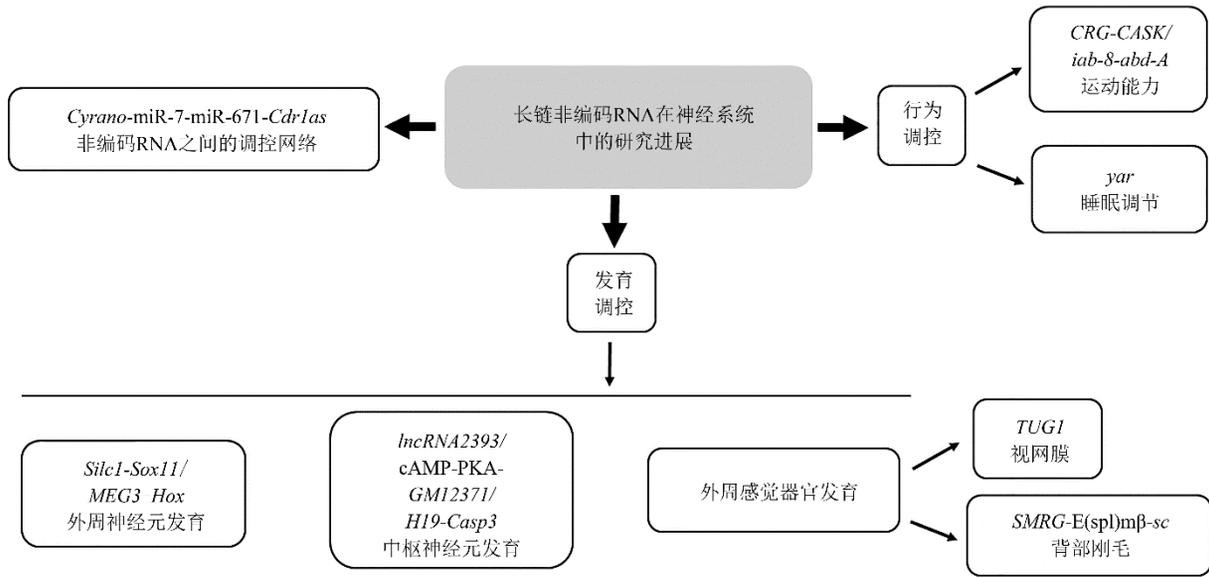


Fig. 1 Framework diagram of the main contents of this review  
图1 本文主要内容的框架图

基因位点 *Hox* 基因簇的 H3K27me3 表观修饰水平. *MEG3* 表达量降低时, *Hox* (8~13) 的 H3K27me3 表观修饰水平会降低, *Hox* (8~13) 表达量会升高<sup>[11]</sup>. 干细胞向不同的运动神经元分化是通过 *Hox* 转录因子在脊髓中时空特异表达介导的<sup>[12]</sup>, 因此 lncRNA *MEG3* 可能通过调控 *Hox* 基因进而调控干细胞分化成不同运动神经元.

## 2 lncRNA 影响海马神经元的增殖、凋亡和神经可塑性

哺乳动物脑中海马结构一直为人们所关注, 被认为是参与学习记忆等认知功能的重要脑区. 海马的学习记忆能力体现在海马神经元之间突触联系的可塑性, 包括突触前与突触后神经元之间电活动和突触结构本身经验依赖性的改变. 而海马神经元的减少可能导致各种神经系统疾病.

小鼠穹窿海马伞切断手术能通过改变微环境内的细胞生长因子组分, 促进神经干细胞的分化和神经元的增多<sup>[13-15]</sup>. 穹窿海马伞切断后, 使用微阵列技术筛选在海马中特异表达的 lncRNA, 发现 lncRNA2393 在海马中特异性高表达<sup>[16]</sup>. 用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 降低神经干细胞中 lncRNA2393 的表达后, 对神经干细胞进行 EDU (5-ethynyl-2'-deoxyuridine) 增殖分析, 发现在相同的增殖时间后有 EDU 标记的细胞数量减少, 推测 lncRNA2393 表达的降低导致了神经干细胞的

增殖率降低.

通过鉴定在小鼠不同脑区的 lncRNA 表达量差异, 筛选到海马中高表达的 lncRNA *GM12371*<sup>[6]</sup>. Raveendra 等<sup>[17]</sup> 在对海马神经元形态的观察中发现, *GM12371* 敲除后海马内神经元的树突长度变短、密度下降. 使用全细胞膜片钳记录测量敲除 *GM12371* 对自发兴奋性突触后电流 (spontaneous excitatory postsynaptic currents, sEPSCs) 的影响, 发现 *GM12371* 敲除后海马神经元的 sEPSCs 会减弱, 这表明 *GM12371* 在神经元兴奋性突触传递中具有重要作用. *GM12371* 敲除后 *PRKCq* (*protein kinase Cq*) 的 mRNA 水平下降, lncRNA *GM13292* 的表达上升. *PRKCq* 参与调节突触消除<sup>[18]</sup>, 而 *PRKCq* 的表达与 lncRNA *GM13292* 的表达呈负相关. 除此之外, 他们发现使用能使腺苷酸环化酶 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 升高的毛喉素能上调 lncRNA *GM12371* 的表达水平, 而蛋白激酶 A (*protein kinase A*, PKA) 抑制剂 14-22 酰胺能阻断这种上调, 从而推测 cAMP-PKA 信号通路能上调 *GM12371* 的表达. 该研究不仅探究了 lncRNA *GM12371* 对编码蛋白基因 mRNA 水平的调控, 还探究了调控 lncRNA *GM12371* 表达的上游信号通路, 由此可以推测神经系统中调控 lncRNA 的表达可能是通过 cAMP-PKA 类似的上游通路进行的.

颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 是由

海马神经元数量减少或海马硬化导致的<sup>[19-20]</sup>. 在TLE潜伏期lncRNA *H19*在海马中表达水平升高, 随后发现*H19*可以作为内源性RNA与miRNA *let-7b*结合<sup>[21]</sup>. *cysteinylnyl aspartate specific proteinase 3* (*Casp3*) 基因是与细胞凋亡相关的Caspase家族中的一员, 当miRNA *let-7b*的表达量增加时*Casp3*基因表达量降低, 可以推测*H19*通过miRNA *let-7b*竞争调控*Casp3*基因表达进而调控细胞凋亡, lncRNA *H19*也可能成为颞叶癫痫治疗的靶点.

### 3 lncRNA调控外周感觉器官的发育

视网膜是进行视觉信息感觉和处理的重要结构, 其中视觉感受细胞通过捕获光子起始视觉过程. 视觉感受细胞包括视杆细胞和视锥细胞, 占视网膜中神经元的75%~80%<sup>[22]</sup>. 牛磺酸为半胱氨酸衍生物, 可以促进视网膜中视杆细胞的生成. Young等<sup>[23]</sup>通过使用牛磺酸作用于离体小鼠发育的视网膜, 发现了一个表达上调的lncRNA *Taurine Upregulated Gene 1* (*TUG1*), *TUG1*是序列全长为6 700 nt剪接的多聚腺苷酸化lncRNA. 虽然*TUG1*在成年小鼠的大脑和其他一些组织中有不同程度的分布, 但在视网膜的各个发育时期具有明显的表达. 采用RNA干扰敲降新生小鼠视网膜中的*TUG1*会导致视杆细胞分化异常, 表现为其外段畸形或缺失. 提示*TUG1*对于视杆细胞的形成是十分必要的<sup>[23]</sup>. Zelinger等<sup>[24]</sup>选择视杆细胞分化因子-神经视网膜亮氨酸 (*neural retina leucine zipper*, *NRL*) 突变小鼠的视杆细胞, 通过高通量分析比较突变和野生型的视杆细胞全转录组lncRNA, 发现119个lncRNA具有明显差异表达, 且通过染色质免疫沉淀结合测序证实这些lncRNAs均为*NRL*靶基因. 进一步采用原位杂交实验证实了其中24个lncRNA在光感受器中特异性表达. 最后通过生物信息学提出了多种光感受器特异lncRNA与其共表达的蛋白质编码基因间的调控模式. 这一研究为解码lncRNA在视网膜发育中的作用提供了构架性基础<sup>[24]</sup>.

果蝇成虫背部刚毛作为机械感受器属于外周感觉器官<sup>[25]</sup>. 刚毛的数量和位置严格固定, 其分布模式具有种属特异性. 成虫背部有11对刚毛, 其中2对位于背部盾板 (*scutellar macrochaetes*)<sup>[25-26]</sup>. 作为主要的外部机械感受器, 刚毛可以感受瞬时的机械振动, 比如与外界物体接触产生的机械振动可以使果蝇注意其体表的外来物体, 包括灰尘或寄生虫等, 从而引起其梳理行为<sup>[27-28]</sup>. 最新的研究发现了

一个调控背部盾板刚毛发育的lncRNA *Scutellar Macrochaetes Regulatory Gene* (*SMRG*). *SMRG*为非剪接的多聚腺苷酸化lncRNA, 长度为1 879 nt, 主要分布于成蝇头胸部. *SMRG*突变表现为成蝇盾板刚毛增多, 同时伴有原神经基因 (*proneural gene*) *scute* (*sc*) 表达上调. 通过遗传互作发现, *SMRG*通过拮抗*sc*来调控刚毛发育. 其调控机制为*SMRG*通过与抑制子enhancer-of-split m $\beta$  (*E* (*spl*) m $\beta$ ) 结合并将其募集于*sc*启动子区, 负性调控*sc*转录来负性调控刚毛发育<sup>[29]</sup>.

### 4 lncRNA调控运动能力

运动能力对于动物的生存与繁衍至关重要. 果蝇中 *calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase* (*CASK*) 基因的突变会导致其运动能力显著下降<sup>[30-31]</sup>. Li等<sup>[32]</sup>发现了一个在果蝇神经系统中特异性表达的lncRNA *CASK Regulatory Gene* (*CRG*). 在果蝇基因组中, *CRG*与其邻近的*CASK*基因的3'-非翻译区重叠, 且两者具有相同的转录方向. *CRG*为非剪接的多聚腺苷酸化lncRNA, 长度为2 672 nt. 果蝇*CRG*突变品系表现为爬行运动能力下降, 同时邻近*CASK*基因的表达水平显著下调. 通过遗传互作实验发现, 在果蝇神经系统中过表达*CASK*可以挽回*CRG*突变品系运动能力降低的缺陷表型, 表明*CASK*为*CRG*调控果蝇爬行运动能力的靶基因. 在分子层面上, *CRG*可能通过与转录起始复合物中RNA聚合酶II相互作用并将其募集于*CASK*启动子区, 从而正性调控*CASK*的表达. 上述研究结果提示, *CRG*调控果蝇爬行运动能力是由邻近的*CASK*介导的<sup>[32]</sup>.

果蝇lncRNA *iab-8*由决定果蝇后胸和腹部体节的同源基因 *abdominal-A* (*abd-A*) 和 *Abdominal B* (*Abd-B*) 之间的区域转录生成, 其长度为92 000 nt, 是剪接的多聚腺苷酸化lncRNA<sup>[33]</sup>. *iab-8*表达于胚胎14期第八腹部体节神经细胞中, 抑制*abd-A*的表达. 敲降*iab-8*导致雌、雄果蝇不育. 这种表型并不是由于生殖器官异常造成的, 而是由于运动能力缺陷导致的. 敲降*iab-8*导致雄蝇不能弯曲腹部, 从而不能完成正常交配. 而雌蝇中敲降*iab-8*导致其输卵管蠕动失调, 不能正常输送卵子<sup>[33]</sup>. 目前尚未确定lncRNA *iab-8*是如何抑制*abd-A*表达的, 一种可能的机制是*iab-8*作为前体产生miRNA来抑制*abd-A*表达, 另一种可能性是*iab-8*的3'端与*abd-A*启动子区重叠, 从而干扰RNA聚合

酶与该启动子区的结合，继而抑制了 *abd-A* 的表达。

## 5 lncRNA参与睡眠调节功能

正常睡眠时长对于个体是必需的。如果剥夺动物的正常睡眠，会导致动物在随后的白天增加睡眠时长来补足缺少的睡眠。离子嘌呤型 2X7 受体 (purine type 2X7 receptor, P2X7R) 为非特异性阳离子通道，参与睡眠调节。Davis 等<sup>[34]</sup> 比较了睡眠剥夺前后野生型和 P2X7R 敲除小鼠下丘脑中 lncRNA 的表达，发现野生型小鼠中，睡眠剥夺后 4 个 lncRNA 表达上调，1 个 lncRNA 表达下调；P2X7R 敲除小鼠只有 1 个 lncRNA 表达上调，并且表达有变化的 lncRNA 在两个品系中无重叠。该研究为之后深入研究 lncRNA 如何调节睡眠提供了一定的研究基础。

果蝇基因间 lncRNA *yellow-achaete intergenic RNA* (*yar*) 是一个在果蝇种属间保守的剪接多聚腺苷酸化 lncRNA。*yar* 突变品系果蝇的运动能力正常，其缺陷主要表现为在正常的昼夜觉醒睡眠周期内夜间睡眠时间缩短，并且在睡眠剥夺后其睡眠反弹水平降低，*yar* 过表达可挽回以上睡眠异常表型，确认了该 lncRNA 对睡眠的调节作用。实验表明 *yar* 基因突变对其邻近基因的表达水平并无影响，因此 *yar* 作为分布于胞质内的 lncRNA，对睡眠的调节作用可能是通过调控其靶 mRNA 的稳定性或翻译过程来实现的<sup>[35]</sup>。

## 6 lncRNA通过分子调控网络调节神经功能

先前对 lncRNA 的研究多是围绕着 lncRNA 与其他生物分子，如 DNA、mRNA、蛋白质相互作用，调控基因的表达<sup>[36]</sup>。随后注意到 lncRNA 与其他非编码 RNA 之间也是存在相互作用的<sup>[37-38]</sup>。最近，在对 lncRNA 与其他非编码 RNA 的线性功能联系的研究基础上，开始发现了更复杂的网络功能联系。

2011 年，Ulitsky 等<sup>[39]</sup> 发现了 lncRNA *Cyrano*，它在脊椎动物中具有明显的保守性，其序列中含有一个与 miRNA miR-7 的互补序列。在斑马鱼中敲低 *Cyrano* 会造成神经发育异常，表现为鼻板 (nasal placode) 明显增大，故而用电影《大鼻子情圣》中主角西哈诺 (Cyrano) 的名字为其命名。而 miR-7 在中枢神经系统的神经元和神经内分泌细胞中高表达，是多种基因调控的靶位点。在小鼠中有

3 种 miR-7，敲除其中一种 *miR-7a-2* 的小鼠中，垂体内的卵泡雌激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 分泌降低，雌雄小鼠均表现出不育的表型<sup>[40]</sup>。circRNA *Cdr1as* 的序列上也有多个 miR-7 的结合位点。2013 年 Hansen 等<sup>[41]</sup> 提出，*Cdr1as* 是 miR-7 的分子海绵，竞争结合 miR-7，从而抑制 miR-7 的功能。2017 年，Piwecka 等<sup>[42]</sup> 报道，虽然 *Cdr1as* 在哺乳动物中具有保守性，序列上有许多 miR-7 结合位点，但是 *Cdr1as* 的作用是贮藏并将 miR-7 运输到神经元的特定位点，如突触。*Cdr1as* 敲除小鼠对重复的噪声刺激不会形成习惯性适应。此外，在 *Cdr1as* 上还有一段与另一种 miRNA miR-671 高度互补的序列，miR-671 负责将环状 *Cdr1as* 剪切成线性，使其稳定性降低并被进一步降解<sup>[43]</sup>。最近，Kleaveland 等<sup>[37]</sup> 发现，在小鼠的小脑和海马等组织中，lncRNA *Cyrano* 可以高效促进 miR-7 的降解，而 miR-7 又可以促进 miR-671 的表达，这 2 个 miRNA 共同促进了 *Cdr1as* 的降解。也就是说，lncRNA *Cyrano* 通过促进 miR-7 的降解，保护了另一个 circRNA *Cdr1as*，此研究揭示了非编码 RNA 之间相互作用的功能网络。lncRNA、circRNA 和 miRNA 之间的相互作用对正常的大脑功能是非常重要的<sup>[37, 44]</sup>。

## 7 展 望

随着越来越多的 lncRNA 被发现，需要更高效的技术手段来揭示其潜在的生物学功能。随着新技术方法，如目前应用最广泛的 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的不断改进和发展，必然会更有效地推动 lncRNA 在神经元发育、分化、多种认知和运动行为调节以及各种神经性疾病等多方面的深入研究。未来 lncRNA 对神经系统的调控功能可能会更多地依赖于 lncRNA 与其他非编码 RNA 的相互作用，或是通过不同非编码 RNA 相互之间的复杂调控网络来发挥作用。因此，一个由非编码 RNA 所组成的分子调控网络，正在逐渐被揭示，后续可能会有更精彩的发现。

## 参 考 文 献

- [1] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature*, 2009, **458**(7235): 223-227
- [2] Nam J W, Bartel D P. Long noncoding RNAs in *C. elegans*.

- Genome Research, 2012, **22**(12): 2529-2540
- [3] Young R S, Marques A C, Tibbit C, *et al.* Identification and properties of 1, 119 candidate lincRNA loci in the *Drosophila melanogaster* genome. *Genome Biology and Evolution*, 2012, **4**(4): 427-442
- [4] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function. *Genome Biology*, 2017, **18**(1):206
- [5] Kaushik K, Leonard V E, Kv S, *et al.* Dynamic expression of long non-coding RNAs (lncRNAs) in adult zebrafish. *Plos One*, 2013, **8**(12): e83616
- [6] Kadakkuzha B M, Liu X A, Mccrate J, *et al.* Transcriptome analyses of adult mouse brain reveal enrichment of lncRNAs in specific brain regions and neuronal populations. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2015, **9**: 63
- [7] Inagaki S, Numata K, Kondo T, *et al.* Identification and expression analysis of putative mRNA-like non-coding RNA in *Drosophila*. *Genes to Cells*, 2005, **10**(12): 1163-1173
- [8] Perry R B, Hezroni H, Goldrich M J, *et al.* Regulation of neuroregeneration by long noncoding RNAs. *Molecular Cell*, 2018, **72**(3): 553-567. e5
- [9] Jankowski M P, Miller L, Koerber H R. Increased expression of transcription factor SRY-box-Containing Gene 11 (Sox11) enhances neurite growth by regulating neurotrophic factor responsiveness. *Neuroscience*, 2018, **382**:93-104
- [10] Irving M D, Buiting K, Kanber D, *et al.* Segmental paternal uniparental disomy (patUPD) of 14q32 with abnormal methylation elicits the characteristic features of complete patUPD14. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2010, **152a**(8): 1942-1950
- [11] Yen Y P, Hsieh W F, Tsai Y Y, *et al.* *Dkl1-Dio3* locus-derived lncRNAs perpetuate postmitotic motor neuron cell fate and subtype identity. *eLife*, 2018, **7**: e38080
- [12] Li C J, Hong T, Tung Y T, *et al.* MicroRNA filters *Hox* temporal transcription noise to confer boundary formation in the spinal cord. *Nature Communication*, 2017, **8**: 14685
- [13] Gomez-Pinilla F, Lee J W, Cotman C W. Basic FGF in adult rat brain: cellular distribution and response to entorhinal lesion and fimbria-fornix transection. *The Journal of Neuroscience*, 1992, **12**(1): 345-355
- [14] Williams L R, Varon S, Peterson G M, *et al.* Continuous infusion of nerve growth factor prevents basal forebrain neuronal death after fimbria fornix transection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, **83**(23): 9231-9235
- [15] Zhang L, Han X, Cheng X, *et al.* Denervated hippocampus provides a favorable microenvironment for neuronal differentiation of endogenous neural stem cells. *Neural Regeneration Research*, 2016, **11**(4): 597-603
- [16] Deng B, Cheng X, Li H, *et al.* Microarray expression profiling in the denervated hippocampus identifies long noncoding RNAs functionally involved in neurogenesis. *BMC Molecular Biology*, 2017, **18**(1): 15
- [17] Raveendra B L, Swarnkar S, Avchalumov Y, *et al.* Long noncoding RNA *GMI2371* acts as a transcriptional regulator of synapse function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(43): e10197-e10205
- [18] Li M X, Jia M, Yang L X, *et al.* The role of the theta isoform of protein kinase C (PKC) in activity-dependent synapse elimination: evidence from the PKC theta knock-out mouse *in vivo* and *in vitro*. *The Journal of Neuroscience*, 2004, **24**(15): 3762-3769
- [19] Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, *et al.* Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 2003, **54**(4): 425-432
- [20] Cendes F, Sakamoto A C, Spreafico R, *et al.* Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 2014, **128**(1): 21-37
- [21] Han C L, Ge M, Liu Y P, *et al.* Long non-coding RNA *H19* contributes to apoptosis of hippocampal neurons by inhibiting *let-7b* in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Cell Death & Disease*, 2018, **9**(6): 617
- [22] Lamb T D. Evolution of phototransduction, vertebrate photoreceptors and retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2013, **36**:52-119
- [23] Young T L, Matsuda T, Cepko C L. The noncoding RNA *taurine upregulated gene 1* is required for differentiation of the murine retina. *Current Biology*, 2005, **15**(6): 501-512
- [24] Zelinger L, Karakulah G, Chaitankar V, *et al.* Regulation of noncoding transcriptome in developing photoreceptors by rod differentiation Factor NRL. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, **58**(11): 4422-4435
- [25] Golubyatnikov V P, Bukharina T A, Furman D P. A model study of the morphogenesis of *D. melanogaster* mechanoreceptors: the central regulatory circuit. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 2015, **13**(1): 1540006
- [26] Furman D P, Bukharina T A. Morphogenesis of *Drosophila melanogaster* macrochaetes: cell fate determination for bristle organ. *Journal of Stem Cells*, 2012, **7**(1): 19-41
- [27] Tuthill J C, Wilson R I. Mechanosensation and adaptive motor control in insects. *Current Biology*, 2016, **26**(20): R1022-R1038
- [28] Seeds A M, Ravbar P, Chung P, *et al.* A suppression hierarchy among competing motor programs drives sequential grooming in *Drosophila*. *eLife*, 2014, **3**: e02951
- [29] Xu M, Xiang Y, Liu X, *et al.* Long noncoding RNA *SMRG* regulates *Drosophila* macrochaetes by antagonizing *scute* through E(spl)mbeta. *RNA Biology*, 2019, **16**(1): 42-53
- [30] Martin J R, Ollo R. A new *Drosophila* Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase (Caki) is localized in the central nervous system and implicated in walking speed. *The EMBO Journal*, 1996, **15**(8): 1865-1876
- [31] Slawson J B, Kuklin E A, Ejima A, *et al.* Central regulation of locomotor behavior of *Drosophila melanogaster* depends on a CASK isoform containing CaMK-like and L27 domains. *Genetics*, 2011, **187**(1): 171-184
- [32] Li M, Wen S, Guo X, *et al.* The novel long non-coding RNA *CRG* regulates *Drosophila* locomotor behavior. *Nucleic Acids*

- Research, 2012, **40**(22): 11714-11727
- [33] Gummalla M, Maeda R K, Castro Alvarez J J, *et al.* *abd-A* regulation by the *iab-8* noncoding RNA. Plos Genetics, 2012, **8**(5): e1002720
- [34] Davis C J, Taishi P, Honn K A, *et al.* P2X7 receptors in body temperature, locomotor activity, and brain mRNA and lncRNA responses to sleep deprivation. American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2016, **311**(6): r1004-r1012
- [35] Soshnev A A, Ishimoto H, Mcallister B F, *et al.* A conserved long noncoding RNA affects sleep behavior in *Drosophila*. Genetics, 2011, **189**(2): 455-468
- [36] Mercer T R, Mattick J S. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. Nature Structural & Molecular Biology, 2013, **20**(3): 300-307
- [37] Kleaveland B, Shi C Y, Stefano J, *et al.* A network of noncoding regulatory RNAs acts in the mammalian brain. Cell, 2018, **174**(2): 350-362.e17
- [38] 赵乾富,陈仕俊,肖丙秀,等. 环状RNA的生物学功能及其在胃肠肿瘤发生中的作用. 生物化学与生物物理进展, 2018, **45**(6): 601-612
- Zhao Q F, Chen S J, Xiao B X, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2018, **45**(6): 601-612
- [39] Ulitsky I, Shkumatava A, Jan C H, *et al.* Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution. Cell, 2011, **147**(7): 1537-1550
- [40] Ahmed K, Lapierre M P, Gasser E, *et al.* Loss of *microRNA-7a2* induces hypogonadotropic hypogonadism and infertility. The Journal of Clinical Investigation, 2017, **127**(3): 1061-1074
- [41] Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. Nature, 2013, **495**(7441): 384-388
- [42] Piwecka M, Glazar P, Hernandez-Miranda L R, *et al.* Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function. Science, 2017, **357**(6357), pii: eaam8526
- [43] Hansen T B, Wiklund E D, Bramsen J B, *et al.* miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. The EMBO Journal, 2011, **30**(21): 4414-4422
- [44] Abidin S Z, Leong J W, Mahmoudi M, *et al.* *In Silico* prediction and validation of *Gfap* as an *miR-3099* target in mouse brain. Neuroscience Bulletin, 2017, **33**(4): 373-382

## Research Progresses of Long Noncoding RNA in Nervous System\*

XU Meng-Bo, CUI Ming-Yang, LIU Li, LI Mei-Xia\*\*

(State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**Abstract** Long noncoding RNA(lncRNA) is the most important transcript in the transcriptomes of many complex organisms. LncRNA has low conservation and expression level among various organisms. Compared with coding genes, lncRNAs have similar promoter regions and splicing sites, and have better cellular and tissue-specific distribution, especially in the nervous system. The rich expression of lncRNAs suggests that they play an important role in the nervous system. Based on the latest research results of lncRNAs in the neural system in recent years, this review summarizes the regulatory roles and mechanisms of lncRNAs in the development of central and peripheral nervous system and the function of nervous system. At the same time, the new ideas and technologies of lncRNA research are prospected, which will promote the future research of neuroscience.

**Key words** behavior, development, neural system, long noncoding RNA

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2019.0021

---

\* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (31571033).

\*\* Corresponding author.

Tel: 010-64888527, E-mail: limeixia@ibp.ac.cn

Received: January 28, 2019 Accepted: May 10, 2019