مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۵، شماره ۲، تابستان ۹۴، صفحات ۷۹ تا ۹۴

Review Article

lncRNAها: جایگاه و سازوکارهای عملکرد آن‌ها

محمدرضا نوری دلوئی[۱]، یگانه اسحق‌خانی[۲]

[۱] استاد، دکتری ژنتیک مولکولی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشجوی دکترای تخصصی ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

در پستانداران، بخش عمده‌ای از فراورده‌های بیان ژن را توالی‌های ریبونوکلئوتیدی غیر کدکننده‌ی پروتئین تشکیل می‌دهند. این توالی‌ها شامل مولکول‌های RNAی کوتاه و بلند، با اندازه‌هایی در بازه‌ی ده‌ها تا صدها نوکلئوتید هستند، که به مواردی از آن‌ها با طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید، RNAی بلند غیر کدکننده‌ی پروتئین یا lncRNA گفته می‌شود. مولکول‌های lncRNA که عملکردشان وابسته به ساختار مولکولی منحصر به فرد آن‌هاست، نقش‌های مهمی در تنظیم بیان ژن در سطوح متفاوت اپی‌ژنتیکی، رونویسی و پس از رونویسی ایفا می‌کنند. این مولکول‌ها ضمن میان‌کنش با دیگر مولکول‌های زیستی مانند DNA، RNA و پروتئین، عامل‌های تعیین‌کننده‌ای در پیش‌برد فعالیت‌های فیزیولوژیکی سلول‌های طبیعی به شمار می‌روند. فعال‌سازی عامل‌های رونویسی، هدایت مجموعه‌های ریبونوکلئوپروتئینی، چارچوب‌گذاری برای تجمع پروتئین‌های همکار، تنظیم پردازش متناوب، تغییر حالت کروماتین و تسهیل فرایند نقش‌گذاری، حفظ حالت چندتوانی و کنترل آمد و شد بین هسته و سیتوپلاسم، از جمله رویکردهای مهم اجرا شونده توسط lncRNAها هستند. فناوری‌های مدرن جهت شناسایی مولکول‌های lncRNA توسعه یافته‌اند و داده‌پایگاه‌های متعددی، به منظور تسهیل امر پژوهش و تبادل اطلاعات علمی مربوط به این مولکول‌ها طراحی شده‌اند. در این مقاله‌ی مروری، اهمیت lncRNAها، شناسایی، رده‌بندی، تکامل زیستی، وضعیت ژنومی، ساختار فضایی، بیان، مکان، و فعالیت‌های گسترده‌ی این مولکول‌ها مورد بررسی و بحث قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: *ncRNA، lncRNA، عملکرد.*

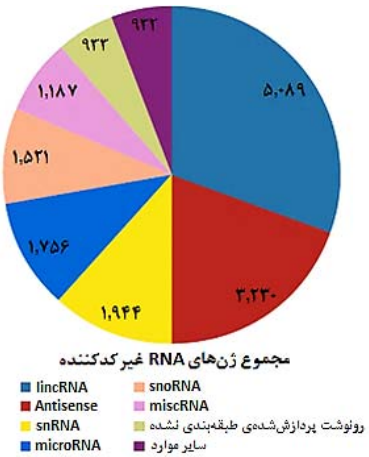
مقدمه

در سلول‌های جانوری، بخش عمده‌ای از فراورده‌های RNAی تولید شده، RNAهای غیر کدکننده‌ی پروتئین یا ncRNA هستند که ظاهراً هیچ پروتئینی را کد نمی‌کنند (۱). بسیاری از ncRNAها، برای تولید RNAهای فعال کوچک، مانند microRNA، siRNA، piRNA، tiRNA، snoRNA، مورد پردازش مولکولی قرار می‌گیرند (۲). به طور کلی، رده‌های متفاوت ncRNAها (شکل ۱) از طریق میان‌کنش‌های مولکولی با DNA، RNA و نیز پروتئین‌ها، در مراحل حیاتی کنترل بیان ژن، مانند تغییر ساختار کروماتین، تنظیم رونویسی، پیرایش pre-mRNA، تعیین زمان گردش mRNA در سلول، و نیز کنترل فرایند ترجمه نقش مهمی دارند (۳). برخی از ncRNAها طول بلندتری با بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید داشته و به مولکول‌های کوچک‌تر RNA شکسته نمی‌شوند. این نوع ncRNAها که تحت عنوان lncRNA (long noncoding RNA) یا lincRNAs (Long intervening noncoding RNAs) نام‌گذاری شده‌اند، همانند mRNAها، توسط آنزیم RNA پلیمراز II و همراه با فرایندهای کلاهک‌گذاری، پردازش و پلی‌آدنیلاسیون تولید می‌شوند (۴، ۵). Zhou و همکارانش در سال ۲۰۱۳، با استفاده از اطلاعات موجود در داده پایگاه‌های Ensemble و RefSeq، تعداد کل lncRNAهای انسانی را ۱۵۸۵۷ عدد اعلام کردند (شکل ۲) (۶). تولید این مولکول‌ها تحت تنظیم رونویسی قرار دارد و برخی از آن‌ها پس از پردازش، از هسته به سیتوپلاسم انتقال می‌یابند. شماری از lncRNAها می‌توانند پپتیدهای کوچکی را تولید کنند، اما اغلب آن‌ها هیچ‌گاه

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده‌ی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دکتر محمدرضا نوری دلوئی (**email**: nooridaloii@sina.tums.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۱۲/۲٤
تاریخ پذیرش مقاله: ۹٤/۱/۱۵

ترجمه نمی‌شوند (۵). ارتباطات مولکولی گسترده‌ای میان lncRNAها با پروتئین‌ها و ریزRNAها (microRNAs) وجود دارد، که از اهمیت قابل‌توجهی در کنترل بیان ژن و تولید پروتئین در سلول برخوردار است. در این مقاله‌ی مروری، ویژگیهای lncRNAها، و رویکردهای اجرایی مهم این مولکول‌ها در طیف وسیعی از فرایندهای تعیین‌کننده‌ی سرنوشت سلول، مورد بررسی و بحث قرار گرفته است.



شکل ۱. رده‌بندی lncRNAها (۷).

معرفی lncRNA ها

lncRNAها، رونوشت‌های مشابه mRNA هستند که اندازه آن‌ها در بازه‌ی ۲۰۰ نوکلئوتید تا کم‌تر از ۱۰۰ کیلوباز متغیر است، و همه‌ی آن‌ها به استثنای موارد اندکی، فاقد توانایی کد کردن پروتئین هستند (۸). lncRNAها که ممکن است در درون هسته یا سیتوپلاسم سلول حضور داشته باشند، توسط RNA پلیمراز II از روی یکی از رشته‌های DNAی جایگاه رمزگذاری کننده، رونویسی می‌شوند (۹، ۱۰).

در حال حاضر، lncRNAها به عنوان رویکردهای بنیادین در زیست‌شناسی ظاهر شده‌اند. اگرچه برخی بر این باورند که بسیاری از RNAهای رونویسی‌شونده، نمایان‌گر یک سیستم رونویسی "نشت‌کننده" (leaky) در سلول‌های پستانداران هستند، اما lncRNAها به دلیل هویت کاملا تعریف شده‌ای که دارند، تا حدود زیادی از باور به دور هستند. چند ویژگی مشترک بین lncRNAها، که از استقلال و اهمیت زیستی آن‌ها حمایت می‌کنند، شامل موارد زیر هستند (۱۱):

۱) ژن‌های کدکننده‌ی lncRNAها: الف) دارای علایم اپی ژنتیکی سازگار با یک ژن رونویسی شونده (H3K4me3 در پروموتر ژن، H3K36me3 در سرتاسر طول ژن) هستند. ب) از طریق آنزیم RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند. ج) تحت تنظیم عوامل رونویسی کاملا تعریف‌شده قرار دارند. د) به فراوانی و به صورت ویژه‌ی بافتی بیان می‌شوند.

۲) رونوشت‌های مربوط به lncRNAها: الف) اغلب دستخوش فرایند پلی‌آدنیله‌شدن می‌شوند. ب) از طریق موتیف‌های جایگاه پردازش متعارف خود، تحت پردازش قرار می‌گیرند.

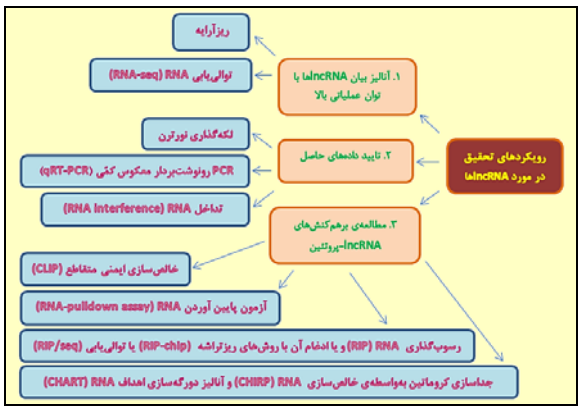
lncRNAها معمولا در سطح پایین بیان می‌شوند، حفظ‌شدگی اندکی در بین گونه‌ها دارند، و اغلب الگوهای بیانی ویژه‌ی بافت/ویژه‌ی سلول را به نمایش می‌گذارند (۱۲، ۱۳).

رده‌بندی lncRNA ها

lncRNAها بر اساس موقعیت مکانی، نسبت به ژن‌های کدکننده پروتئین، می‌توانند به دسته‌های زیر رده‌بندی شوند (۱۴): ۱) *سنس (sense)*: رونوشت‌های این lncRNAها، با اگزون‌های رونوشت‌های دیگر هم‌پوشانی دارند. ۲) *آنتی‌سنس (antisense)*؛ ۳) *دوجهتی (bidirectional)*: رونوشت‌برداری از این lncRNAها، در جهت یکسان با رونوشت‌برداری از ژن کدکننده‌ی مجاور آن‌ها در همان زنجیره انجام می‌گیرد. ۴) *اینترونی (intronic)*: این lncRNAها به طور کامل از اینترون‌های رونوشت‌های دیگر مشتق می‌شوند. ۵) *بین‌ژنی (intergenic)*: ژن کدکننده‌ی این lncRNAها در فاصله‌ی بین دو ژن کدکننده‌ی پروتئین قرار دارد. بر اساس این رده‌بندی اختصاصی، مطالعه‌ی زیرگروه‌های lncRNAها می‌تواند در شناسایی ارتباط عملکردی بالقوه بین LncRNAها و ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین مرتبط با آن‌ها، کمک‌کننده باشد.

روش‌های مطالعه lncRNAها

تنوعی از روش‌های تحقیق برای پرده‌برداری از سازوکارهای عملکردی و مولکولی lncRNAها، توسعه یافته‌اند. در حال حاضر، رویکردهای ضروری در کشف عملکرد lncRNAها، شامل آنالیز بیان lncRNAها با توان عملیاتی بالا، تایید داده های حاصل، و مطالعه‌ی برهم‌کنش‌های lncRNA-پروتئین است. انجام هریک از این مراحل، به‌واسطه‌ی فرایندهای آزمایشگاهی ویژه‌ای امکان‌پذیر است که در شکل ۲ به آن‌ها اشاره شده است (۱۵).



شکل ۲. روش‌های اصلی مطالعه‌ی lncRNAها (۱۵).

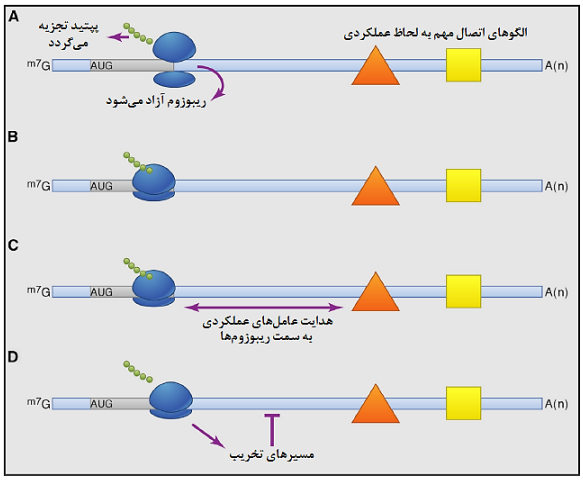
تکامل زیستی ژن‌های lncRNA

توالی‌های lncRNA بر خلاف تکامل زیستی سریعی که دارند، نشانه‌های آشکار و البته ضعیفی از انتخاب طبیعی را به نمایش می‌گذارند (۱۶). برخلاف ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین که حاصل مضاعف‌شدگی همه یا جزئی از یک توالی، و تنوع متعاقب در آن هستند، بسیاری از lncRNAها درجه‌ی پایینی از فشار تکاملی را نشان می‌دهند و تکامل خیلی متفاوتی با ژن‌های کدکننده دارند (۱۷). منابع متفاوتی برای پیدایش lncRNAها وجود دارد (۱۷، ۱۸): ۱) به هم خوردن چارچوب ژن‌های کدکننده پروتئین می‌تواند lncRNAهایی را ایجاد کند که شامل برخی توالی‌های کدگذاری کننده‌ی اولیه هستند. برای نمونه، اگزون‌ها و پروموتر ژن *Xist*، از ژن کدکننده‌ی پروتئین *Lnx3* مشتق شده‌اند (۱۶). ۲) بازآرایی‌های کروموزومی می‌توانند موجب تولید lncRNAها از توالی‌هایی شوند که پیش‌تر رونویسی نمی‌شده‌اند. ۳) رتروترانسپوزیشن (ترانهش برگشتی) ncRNA در خلال فرایند مضاعف‌شدگی می‌تواند موجب ایجاد یک ژن با رونویسی معکوس یا یک ژن کاذب برگشتی شود. ۴) توالی‌های تکراری پشت سر هم موضعی نیز ممکن است یک lncRNA جدید را به وجود آورند. این پدیده، در نواحی '۵ رونوشت‌های Kcnq1ot1 و Xist دیده می‌شود. ۵) درج یک عنصر متحرک نیز می‌تواند موجب تولید lncRNAهایی مانند RNAی سیتوپلاسمی مغز ۱ (brain cytoplasmic RNA 1 یا ***BC1***) و RNAی سیتوپلاسمی مغز با طول ۲۰۰ نوکلئوتید (brain cytoplasmic RNA 200-nucleotide یا ***BC200***) شود.

برخلاف mRNA و بسیاری از رده‌های RNA غیر کدکننده، lncRNAهای پستانداران فاقد ارتولوگ‌های شناخته شده در گونه‌های خارج از پستانداران هستند. تنها استثنا در این مورد، RNAی دربرگیرنده‌ی تکرارهای تلومری (***Terra***) است که بین انسان و مخمر حفظ شده است (۱۹). کمتر از ۶٪ lncRNAهای Zebrafish، دارای توالی‌های حفظ‌شده‌ی قابل تشخیص مشترک با lncRNAهای انسان و موش هستند (۲۰) و تنها حدود ۱۲٪ از lncRNAهای موش و انسان در سایر گونه‌ها حفظ شده‌اند (۲۱).

uORF های lncRNA ها

چارچوب خواندن باز فرادست (upstream open reading frame) ژن‌های lncRNA، نقش مهمی در تنظیم بیان و پایداری مولکولهای lncRNA ایفا می‌کنند (۲۲، ۲۳). uORFهای lncRNA، می‌توانند به گونه‌ای ترجمه شوند که lncRNA رونوشت برداری شده از نواحی فرودست، از اسکن ریبوزومی در امان بماند، و بتواند آزادانه عملکرد خود را در سیتوپلاسم و بدون دخالت ریبوزوم‌ها انجام دهد (شکل ۳A و ۳B). uORFهای lncRNAها نیز ممکن است عامل‌هایی را به سمت ریبوزوم هدایت کنند (شکل ۳C) یا پایداری lncRNA را با تاثیر بر مسیرهای تخریب RNA، تعدیل نمایند (شکل ۳D) (۱۵).



شکل ۳. uORFهای lncRNA. A) ترجمه uORF به پپتیدی که به سرعت تجزیه می‌شود، می‌تواند از اسکن نواحی فرادست توسط ریبوزوم ممانعت کند و از این طریق عامل‌های متصل‌شونده به این نواحی را از جابجایی به‌واسطه ریبوزوم‌ها حفظ نماید. B) ترجمه uORF به یک پپتید درحال تولد، موجب القای توقف ریبوزوم می شود، و اثری مشابه با حالت A ایجاد می‌کند. C) uORF می‌تواند موجب فراخوانی ریبوزوم شود، که احتمالا این امر، تاثیر مهمی بر عملکرد lncRNA ناحیه فرودست خواهد داشت. D) ترجمه uORF ممکن است بر قرار گرفتن lncRNA در معرض مسیرهای متفاوت تجزیه‌ی RNA، مانند تجزیه به‌واسطه جهش بی‌معنی (nonsense-mediated decay)، تاثیر بگذارد (۱۵).

ساختار ژنومی lncRNA ها

همانند سایر ژن‌های RNA غیر کدکننده، ژن‌های lncRNA فاقد توالی تعریف شده یا شاخص‌های ساختاری ویژه هستند. ژن‌های lncRNA معمولا کوتاه‌تر از ژن‌های کدکننده پروتئین هستند و نسبت به آن‌ها، دارای اگزون‌های کم‌تری با تعداد ۲ یا ۳ عدد هستند (۱۳، ۲۰، ۲۴). تنظیم رونویسی و الگوهای تغییر کروماتین ژن‌های lncRNA، مشابه ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین است. سیگنال‌های پردازش مولکول‌های lncRNA نیز مشابه سیگنال‌های پردازش رونوشت‌های ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین است، اگرچه گاهی پردازش آن‌ها با کارایی پایین‌تری انجام می‌شود (۲۴، ۲۵). عناصر تکراری نیز در lncRNAها گزارش شده‌اند که به‌واسطه‌ی تشکیل جفت‌بازهایی با عناصر هم‌خانواده‌ی خود در سایر RNAها، نقش مهمی در سازوکار عملکرد lncRNA ایفا می‌کنند (۲۶).

بخش عمده‌ی مولکول‌های lncRNA پلی‌آدنیله می‌شوند، اما گاهی انتهای '۳ آن‌ها به شکل دیگری دیده شده است. در انسان، حدود ۸۰ lncRNA با ایزوفرم‌های حلقوی وجود دارد، که این تعداد بسیار کم‌تر از تعداد ۲۰۰۰، mRNA انسانی با ایزوفرم‌های حلقوی شناخته شده است (۲۷). شمار اندکی از lncRNAها، به واسطه ایجاد ساختار سه مارپیچی در انتهای '۳ (۲۸) و برخی دیگر به واسطه مولکول‌های snoRNA در هر دو انتها پایدار می‌شوند (۲۹).

ساختار ثانویه lncRNA ها

شکل‌گیری یک ساختار ثانویه، برای بخش عمده‌ای از رده‌های RNA غیر کدکننده، از جمله lncRNAها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۳۰). میزان تشکیل ساختار ثانویه، با سطح بیان lncRNA هماهنگی دارد؛ به نحوی که lncRNAهای سازمان‌یافته‌تر، پایداری بیش‌تر و بنابراین بیان پایین‌تری دارند. هم‌چنین، محتوی G/C بالاتر، با سازمان‌یافتگی بیش‌تر، پایداری بالاتر، و بیان پایین‌تر lncRNA همراه است (۳۱). پیش‌گویی ساختارهای ثانویه ساقه-حلقه، در شناسایی عملکرد lncRNA سودمند است. یک برنامه‌ی رایانه‌ای به نام Mfold که کاربرد گسترده‌ای دارد، برای پیش‌گویی ساختار ثانویه RNA طراحی شده است (۳۲). بدین منظور، برنامه‌های جدیدتری مانند PPfold و CompaRNA نیز توسعه یافته‌اند (۳۴،۳۳). مطالعات سال ۲۰۱۲، از عملکردهای متعدد lncRNAها و نقش‌های راهبردی آن‌ها در پیش‌برد و تکامل مسیرهای درون‌سلولی، پرده‌برداری کرده‌اند. الگوی مطرح شده توسط این مطالعات، نمایان‌گر آن است که lncRNAها احتمالا ویژگی عملکرد خود را مرهون ساختار منحصر به فرد خود در گردهم‌آوری اجزای تنظیمی ویژه، شامل پروتئین‌ها و RNAهای اختصاصی بافت، و میان‌کنش متعاقب این مجموعه‌ها با DNA هستند (۳۵).

میزان بیان lncRNA ها در مقایسه با سایر RNA ها

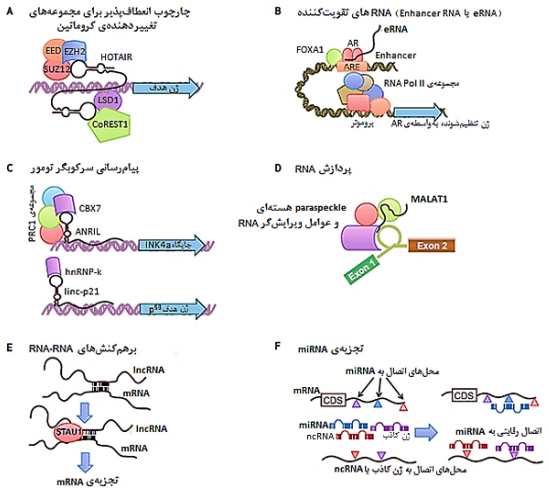
در مقایسه با بیان mRNA، بیان lncRNA معمولا در بین بافت‌ها تغییرپذیری بیش‌تری نشان می‌دهد، و بسیاری از lncRNAها به طور ترجیحی در مغز و بیضه بیان می‌شوند. شباهت بیان بین یک ژن lncRNA و نزدیک‌ترین ژن کدکننده‌ی پروتئین مجاور آن، معمولا بیش‌تر از شباهت بیان بین دو ژن کدکننده‌ی پروتئین مجاور هم نیست (۱۳، ۲۴). میانگین سطوح lncRNA، تنها حدود یک دهم میانگین سطوح mRNA است (۳۶). دو مطالعه در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که mRNAها و lncRNAها دارای نیمه‌عمر مشابهی هستند (۳۷، ۳۸). فرایند پردازش lncRNA، مکان‌یابی سیتوپلاسمی lncRNA و ترکیب نوکلئوتیدی غنی از G/C، با افزایش پایداری lncRNA همراه می‌باشند (۳۷).

مکان‌یابی درون سلولی lncRNA ها

lncRNAها به طور گسترده در بافت‌های گوناگون توزیع شده اند، اگرچه که برخی از lncRNAها بیان ویژه‌ی بافتی دارند (۳۹). مکان‌یابی درون‌سلولی lncRNAها نیز متفاوت است. lncRNAها می‌توانند در بازه‌ی وسیعی از اجزای درون‌سلولی مانند هسته، سیتوپلاسم، یا در یک یا چند کانون از سلول‌ها مشاهده شوند (۴۰). با این وجود، الگوهای مکان‌یابی برخی lncRNAها غیرمعمول یا منحصر به فرد است. برای نمونه، ***Gomafu*** منحصرا در specklesهای هسته‌ای قرار دارد (۴۱). مکان یک lncRNA می‌تواند نشان‌دهنده‌ی عملکرد احتمالی آن باشد. برخی lncRNAها مانند ***Xist***، ***MALAT1***، ***HOTTIP*** تقریبا به طور انحصاری در هسته قرار دارند، درحالی‌که برخی دیگر از جمله ***SENCR*** تنها در سیتوپلاسم یافت شده‌اند (۴۲، ۴۳). شاید باور عمومی در این مورد که lncRNAها اغلب در هسته قرار دارند، اشتباه باشد؛ چنان‌چه مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ نشان داد که تنها اقلیتی از lncRNAها به وفور در هسته یافت می‌شوند، در حالی‌که تعداد زیادی از آن‌ها دارای عملکردهای مهم در فرایندهای سیتوپلاسمی، به ویژه در مجموعه‌های ریبوزومی هستند (۴۴).

میان‌کنش بین lncRNAها و دیگر عامل‌های سلولی

همان‌طور که در عموم مشاهدات پیرامون فعالیت‌های مولکولهای lncRNA نشان داه شده است، این مولکول‌ها عملکردهای حیاتی خود را به‌واسطه‌ی برقراری برهم‌کنش‌های قوی با عامل‌های پروتئینی، مولکول‌های DNA و RNA اجرا می‌کنند. نمونه‌هایی از این تعاملات قوی به همراه اثر حاصل از آن‌ها، در شکل ۴ ارائه شده است (۱۱).



شکل ۴. نمایش سازوکارهای عمل lncRNAها به واسطه توانایی آن‌ها در برقراری میان‌کنش با سایر مولکول‌های زیستی. A) lncRNAهایی مانند *HOTAIR* ممکن است به عنوان چارچوبی برای گردهم‌آمدن مجموعه‌های اپی‌ژنتیکی یا عامل‌های تغییردهنده هیستون، همچون مجموعه‌های سرکوب‌گر پلی‌کامب و LSD1/CoREST عمل کنند. B) eRNAها از روی تقویت‌کننده‌های ژنی رونویسی می‌شوند و ممکن است سیگنال‌دهی هورمونی را به‌واسطه‌ی مجموعه‌های ویژه‌ی دودمان، مانند FOXA1 و AR تسهیل کنند. C) شماری از lncRNAها (مانند *ANRIL*) با خاموش‌سازی اپی‌ژنتیکی ژن‌های سرکوب‌گر تومور، و شماری دیگر (مانند *linc-p21*) با فعال‌سازی ژن‌های هدف عامل سرکوب‌گر تومور، مستقیما بر پیام‌رسانی سرکوب‌گر تومور تاثیر می‌گذارند. D) *MALAT1* یک جزء جدایی‌ناپذیر احتمالی از paraspeckleهای هسته‌ای است و در پردازش پس از رونویسی مولکول‌های mRNA همکاری می‌کند. E) تنظیم بیان ژن ممکن است از طریق برهم‌کنش‌های مستقیم lncRNA-mRNA با تشکیل دورگه بین توالی‌های همولوگ، که خود سیگنالی برای تخریب mRNA بواسطه‌ی STAU-1 است، انجام پذیرد. F) ژن‌های کاذب و برخی (L)ncRNAها می‌توانند به عنوان اسفنج‌های مولکولی برای miRNAها عمل کنند. این امر، موجب ایجاد رقابت بین mRNAی هدف miRNA و مولکول اسفنج، برای اتصال به miRNA می‌شود، که تاثیر قابل‌توجهی بر بیان ژن می‌گذارد. مثلث‌های رنگی، نشان‌دهنده‌ی بخش‌های اتصال miRNA به mRNA هدف و مولکول‌های اسفنج هستند (۱۱).

سازوکارهای عملکرد lncRNAها

مطالعات انجام شده در رابطه با نقش lncRNAها در تنظیم الگوی بیان ژن، نشان‌دهنده‌ی پیچیده بودن سازوکار کنترلی آن‌ها است، به نحوی که این مولکول‌ها در سطوح متفاوتی از تنظیم بیان ژن مشتمل بر تنظیم در سطح رونویسی و نیز پس از رونویسی، درگیر هستند. تنظیم در سطح رونویسی شامل نقش lncRNAها در غیرفعال‌سازی اپی‌ژنتیکی برخی ژن‌ها است. اما سطوح تنظیمی پس از رونویسی که تحت تاثیر عمل lncRNAها قرار می‌گیرند، شامل موارد زیر هستند (۴۵):

۱- *پردازش pre-mRNAs*: برخی lncRNAها در اتصال به پروتئین‌های تنظیم‌گر پردازش، با mRNA رقابت می‌کنند و بنابراین بر مقادیر mRNA بالغ در سلول تاثیر می‌گذارند.

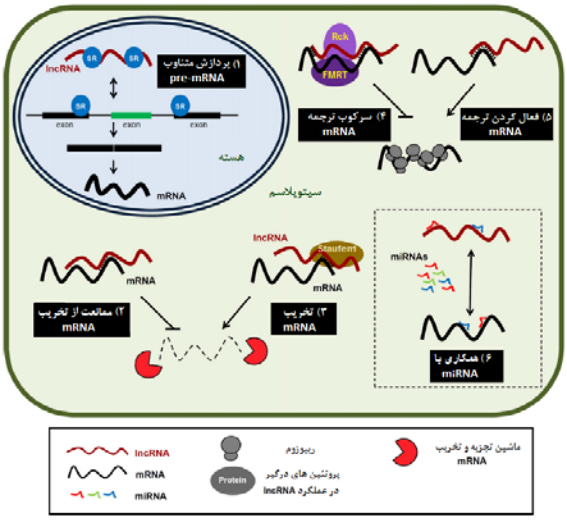
۲- *حفاظت از تخریب mRNA* : چنان‌چه در مورد lncRNAهای آنتی‌سنس مشاهده شده است، این lncRNAها با مولکول mRNA تشکیل دورگه داده، و موجب حفاظت mRNA از تخریب توسط miRNAها می‌شوند.

۳- *تسریع تخریب mRNA* : برخی lncRNAها برای افزایش تخریب mRNAهای ویژه، با سایر پروتئین‌های تجزیه کننده mRNA همکاری می‌کنند.

۴- *سرکوب ترجمه mRNA* : این دسته از lncRNAها، با mRNA به طور ناقص میان‌کنش داده و موجب فراخوانی مهارکننده‌های ترجمه می‌شوند.

۵- *فعال کردن ترجمه mRNA* : این عملکرد در شماری از lncRNAهای آنتی‌سنس دیده شده است؛ به نحوی که این lncRNAها بواسطه‌ی بخشی از ساختار خود که کاملا مکمل انتهای '۵ مولکول mRNA است، به mRNA متصل می‌شوند، آن را پایدار کرده و به فراخوانی ریبوزوم ها به سوی mRNA کمک می‌کنند. نتیجه چنین رویکردی، افزایش ترجمه است.

۶- *همکاری با microRNAها*: تعدادی از lncRNAها در جهت هم‌سو و یا معکوس با فعالیت مولکول‌های ریزRNA عمل کرده، و از این طریق در فعال‌سازی و یا مهار بیان ژن، نقش برجسته‌ای ایفا می‌کنند (شکل ۵) (۴۶).



شکل ۵. سطوح تنظیم پس از رونویسی بیان ژن توسط lncRNAها. فرایندهای اصلی تنظیم پس از رونویسی که تحت تاثیر عمل lncRNA ها قرار می‌گیرند، در مستطیل‌های مشکی قابل مشاهده هستند (۴۶).

تنظیم تخریب mRNA توسط مولکول‌های lncRNA

فراوانی mRNA، ارتباط مستقیمی با خروجی پروتئین دارد، و عامل‌های موثر بر این فراوانی، نقش خود را از طریق تاثیر بر شدت رونویسی mRNA و نرخ تجزیه‌ی آن ایفا می‌کنند. mRNA در حین رونویسی و یا پس از اتمام رونویسی می‌تواند توسط فرایندهای متنوعی تجزیه شود. یکی از این از فرایندها، تجزیه mRNA به‌واسطه عامل STAU1 (STAU1-mediated decay) است، که به تجزیه mRNAهای فعال می‌انجامد. تشکیل جفت‌باز بین عناصر Alu موجود در lncRNA و عناصر Alu در 3'UTR مولکول mRNAی هدف STAU1، موجب تشکیل جایگاه‌های اتصالی STAU1 می‌شود. این پدیده، با فعال‌سازی عامل STAU1 و اتصال آن به mRNA همراه است. این یافته، از رویکرد جدیدی برای فراخوانی پروتئین‌ها به سمت mRNA، و تجزیه‌ی mRNA به‌واسطه‌ی آن‌ها پرده‌برداری می‌کند (۴۷).

تنظیم ترجمه پروتئین توسط مولکول‌های lncRNA

مطالعات نشان می‌دهند که lncRNAها در ترجمه پروتئین نیز درگیر هستند. برای نمونه، یک lncRNAی آنتی‌سنس برای mRNAی یوبی‌کوئیتین‌کربوکسی-ترمینال‌هیدرولاز (***UCHL1-AS***)، می‌تواند موجب پایداری mRNA شود و سنتز پروتئین UCHL1 را افزایش دهد. این فعالیت، به حضور یک تکرار حاوی SINEB2 وابسته است (۴۸). ***BACE1-AS*** (beta-secretase-1 antisense) رونوشت آنتی‌سنس طبیعی برای mRNAی BACE1 (آنزیم برش‌دهنده‌ی جایگاه بتا در پروتئین پیش‌ساز آمیلوئیدی) است، که تشکیل جفت‌باز بین آن‌ها نیز با پایداری mRNA و افزایش مقادیر پروتئین BACE1 همراه است. این حالت در بیماری آلزایمر مشهود می‌باشد (۴۹).

نقش lncRNA ها بر چرخه سلولی و آپوپتوز

آپوپتوز، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است که عامل‌های متعددی در راه‌اندازی و پیش‌برد آبشارهای پیام‌رسانی آن، نقش تعیین‌کننده دارند (۵۰). مشخص شده است که lncRNAها از طریق تنظیم چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز، نقش مهمی در کنترل رشد سلول ایفا می‌کنند. lncRNAی ویژه‌ی توقف رشد ۵ (Growth arrest-specific 5 یا ***Gas5***) در سلول‌هایی با رشد متوقف شده، تجمع می‌یابد (۵۱)، و سلول های پستانداران را به‌واسطه‌ی سرکوب ژن‌های پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئید، به آپوپتوز حساس می‌سازد (۳۰ و ۵۲). Gas5 با قلمرو متصل‌شونده به DNA از گیرنده‌ی گلوکوکورتیکوئید (GR) برهم‌کنش می‌دهد، و به‌واسطه‌ی رقابت با عنصر پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئید (GRE) از ژن‌های هدف برای اتصال به GR، فعالیت رونویسی القا شده توسط این گیرنده را سرکوب می‌کند (۵۳) (شکل ۶a).

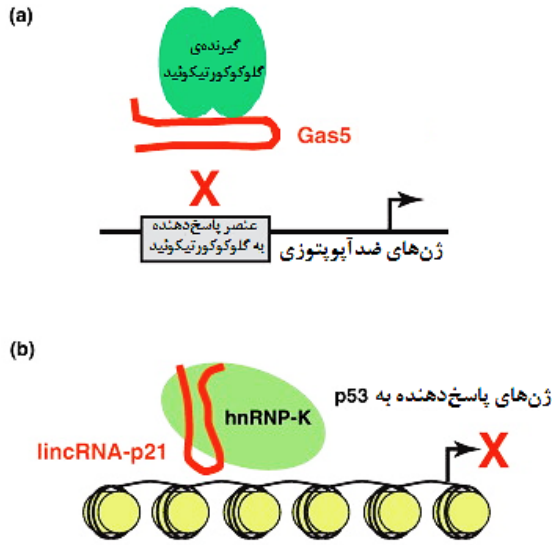
RNA-p21 غیر کدکننده‌ی بلند بین‌ژنی (***LincRNA-p21***) که به‌واسطه‌ی عامل p^{53} فعال می‌شود، نقش مهمی در مسیر p^{53} ایفا می‌کند و موجب راه‌اندازی آپوپتوز می‌شود. سرکوب رونویسی بواسطه‌ی LincRNA-p21، از طریق اتصال این عامل به ریبونوکلئوپروتئین هسته‌ای ناهمگن-K (hnRNP-K) میانجی‌گری می‌شود. این برهم‌کنش برای هدایت hnRNP-K به سمت ژن‌های سرکوب شده، ضروری است (۵۴) (شکل ۶b).

یک lncRNA با نام ***PANDA***، که تقریبا ۵ کیلوباز فرادست نقطه‌ی شروع رونویسی CDKN1A واقع شده است، آنتی سنس رونویسی‌شونده برای CDKN1A است و در پاسخ به آسیب DNA درگیر می‌باشد. پس از آسیب DNA، p^{53} رونویسی از ژن CDKN1A و همچنین PANDA و LincRNA-p21 را فعال می‌کند. اتصال PANDA به عامل رونویسی NF-YA، آپوپتوز را مهار می‌کند. این سه ژن فعال شده، همراه با یکدیگر موجب توقف چرخه‌ی سلولی و در عین حال، بقای سلول می‌شوند (۵۵).

جدول ۱. عملکرد زیستی تعدادی از lncRNA ها (۵۶)

lncRNA	اندازه (کیلوباز)	عملکرد زیستی
H19	۲/۳	نقش‌گذاری ژنومی
RepA	۱/۶	غیرفعال‌سازی کروموزوم X
HOTAIR	۲/۲	فراخواندن و متصل کردن مجموعه های بازآرایی کروماتین به HOXD
lincRNA-p21	۳/۱	سرکوب ژن‌های زیادی که رونویسی آن‌ها به‌واسطه‌ی P^{53} تنظیم می‌شود
Gas5	۰/۶	به‌دام‌انداختن گیرنده گلوکوکورتیکوئید
PANDA	۱/۵	محدود کردن آپوپتوز از طریق اتصال به فاکتور رونویسی NF-YA
1/2-sbsRNA	۰/۵۳۲	میانجی‌گری تخریب mRNA
BACE1-AS	۲	افزایش پایداری mRNA
MALTA1	۶/۹	کنترل پیشرفت چرخه‌ی سلولی بواسطه‌ی تنظیم B-MYB
LALR1	۱/۱	تسریع تکثیر سلول‌های کبدی، به‌واسطه‌ی فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی بتا-کاتنین/Wnt
TINCR	۳/۷	کنترل تمایز اپیدرم در انسان، به‌واسطه‌ی میان‌کنش با بازه‌ای از mRNAهای عامل تمایز
slincRAD	۱۳۶	عامل تجمع لیپیدی در تولید خودبخودی موجودات زنده از مواد بی‌جان

عملکردهای زیستی تعدادی از مهم‌ترین lncRNAها در جدول ۱ آمده است.

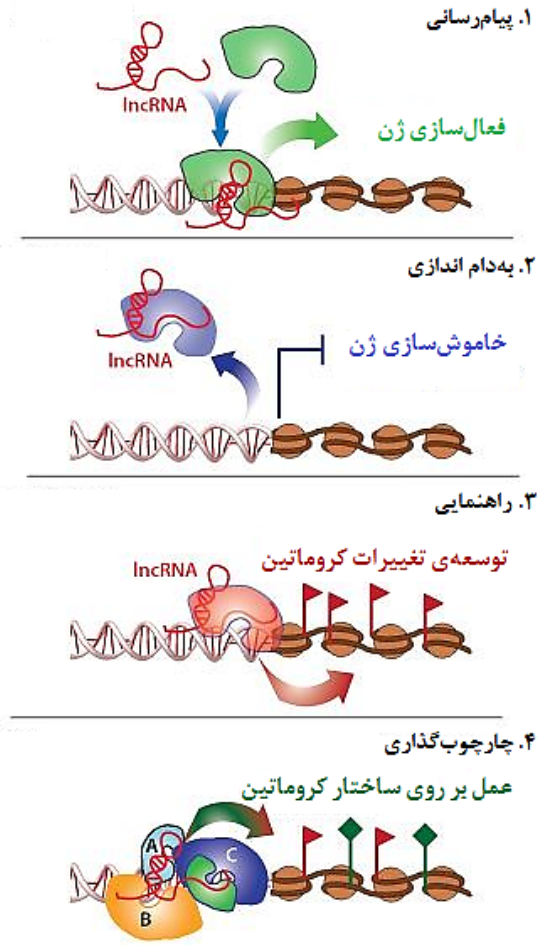


شکل ۶. a) lncRNA GAS5، رونویسی ژن‌های ضدآپوپتوزی القاشونده با گیرنده‌ی گلوکوکورتیکوئید را سرکوب می‌کند و سلول را به آپوپتوز حساس می‌سازد. b) LincRNA-p21 در اتصال با hnRNP-K، رونویسی ژن‌های پاسخ‌دهنده به p^{53} را سرکوب می‌کند (۵۳).

فعالیت های اپی ژنتیکی lncRNAها

مفهوم اپی‌ژنتیک نخستین بار توسط کونراد ودینگتن (Conrad Waddington) در سال ۱۹۴۲ و به مثابه‌ی مضمونی در گسترده کردن برنامه‌های نموی و تکوینی و فرایندهای مربوط به یک تخم تمایزنیافته ارائه شد، که شامل پاک کردن کامل و دوباره طرح‌ریزی کردن در نقطه‌ای در چرخه سلولی است. گرچه این تلقی هم‌چنان اعتبار دارد، واژه‌ی اپی‌ژنتیک در کاربرد جاری خود توسعه یافته و تغییرات قابل توارث در بیان ژن را که از تفاوت‌های کلید رمز ژنتیکی ناشی نمی‌شوند، نیز در بر می‌گیرد. در واقع، اپی‌ژنتیک، تغییرات پایدار و توارثی در ساختار کروماتین بوده، و با پدیده‌ی جهش که در سطح توالی DNA رخ می‌دهد، متفاوت است. رویدادهای اپی‌ژنتیکی با تغییر و تعدیل الگوی یوکروماتین به هتروکروماتین و برعکس، موجب تنظیم بیان ژن‌های متعدد می‌شوند. مهم‌ترین این رویدادها می‌توانند شامل متیله‌شدن برخی از بازهای سیتوزین در دی‌نوکلئوتیدهای CpG (به ویژه در نزدیکی پروموتر برخی ژن‌ها)، و نیز انجام واکنش‌های متیله‌شدن، استیله‌شدن، و دیگر تغییرات بر روی هیستون‌ها باشند (۵۷).

بسیاری از lncRNAها دارای فعالیت‌های متنوع در زمینه‌ی اپی‌ژنتیک هستند. برخی از lncRNAها می‌توانند با آنزیم‌های تغییردهنده‌ی حالت کروماتین میان‌کنش برقرار کرده و موجب تغییر در فعالیت رونویسی برخی از ژن‌ها و یا خاموش‌سازی برخی دیگر شوند (۵۸). شکل ۷، یک شمای کلی از چگونگی تاثیر lncRNA ها بر کروماتین و تغییرات بیان ژن را به نمایش می‌گذارد.



شکل ۷. فعالیت اپی‌ژنتیکی lncRNAها به‌واسطه‌ی دخالت آن‌ها در تغییر شکل کروماتین، و تاثیر آن‌ها بر بیان ژن (۵۹). ۱) *پیام‌رسانی:* رونویسی lncRNAهای ویژه، تا حدود زیادی ویژه‌ی بافت و ویژه زمان است. بیان lncRNAها می‌تواند در پاسخ به تحریکات ویژه مانند تنش سلولی و دما القا شود. بنابراین، lncRNAها می‌توانند به عنوان عامل‌های پیام‌رسان مولکولی عمل کنند و نشانه‌هایی از رویدادهای زیستی با اهمیت ویژه‌ی عملکردی به شمار روند. ۲) *به دام اندازی مولکول‌ها:* این فعالیت زمانی رخ می‌دهد که lncRNAهای ویژه به عامل‌های پروتئینی متصل شوند و از رسیدن اثر آن‌ها به مولکول‌های هدفشان جلوگیری نمایند. این lncRNAها قادرند پروتئین‌هایی مانند عامل‌های رونویسی و عامل‌های تغییردهنده‌ی ساختار کروماتین را مانند اسفنج‌هایی به خود جذب کنند. این رویکرد، به تغییرات گسترده در ترانسکریپتوم سلولی منجر می‌شود. ۳) *راهنمایی:* lncRNAها می‌توانند به عنوان هدایت‌گرهای مولکولی عمل کنند و مجموعه‌های ریبونوکلئوپروتئینی ویژه را به سمت مکان‌های اختصاصی از کروماتین جهت‌دهی نمایند. این فعالیت می‌تواند موجب ایجاد تغییراتی در بیان ژن به صورت *cis* (بر روی ژنهای مجاور) یا به صورت *trans* (بر روی ژن‌های دور) شود. چنین فعالیتی را نمی‌توان با توجه به توالی lncRNA به‌تنهایی پیش‌بینی کرد. ۴) *چارچوب‌گذاری:* گردهم‌آیی مجموعه‌های پروتئینی پیچیده می‌تواند توسط lncRNAها حمایت شود؛ به نحوی که مجموعه‌ای از عامل‌ها با هم ارتباط برقرار می‌کنند و عملکرد جدیدی را ارائه می‌دهند. برخی lncRNAها دارای قلمروهای متنوعی هستند و به عامل‌های پروتئینی ویژه متصل می‌شوند، که این پروتئین‌ها در کنار یکدیگر بر فعال‌سازی یا سرکوب رونویسی تاثیر می‌گذارند.

Xist، از جمله lncRNAهایی است که به بهترین نحو شناخته شده است و مسؤول *آغاز و گسترش غیرفعال شدن کروموزوم X* در سلول‌های سوماتیکی زنان می‌باشد. Xist در سال ۱۹۹۱ شناسایی شد (۶۰)، و تصور بر آن است که برای خاموش‌سازی صدها ژن واقع بر کروموزوم X ضروری است. Xist که دارای یک ناحیه‌ی تکراری کوچک به نام RepA است، از روی هر دو کروموزوم X رونویسی می‌شود (۶۱). ***Tsix***، lncRNA دیگری است که آنتی‌سنس توالی RepA بوده و در رونوشت Xist یکی از کروموزوم‌های X، به این توالی متصل می‌شود. این امر موجب ممانعت اتصال Xist به کروموزومX کدکننده خودش می‌شود، که با فعال ماندن کروموزوم X همراه است. در مرحله‌ی بعدی، رونوشت Xist دیگر که دربرگیرنده RepA آزاد است، همراه با مجموعه‌ی ۲ مهارکننده‌ی پلی‌کامب (PolycombRepressive Complex 2 :PRC2) به عنوان یک مجموعه تغییردهنده کروماتین، در مرکز غیرفعال‌سازی X به کروموزوم X دیگر متصل شده و موجب غیرفعال شدن آن می‌گردد (۶۱). Xist و Tsix، عملکرد تنظیمی خود را بر روی بخشی از کروماتین اعمال می‌کنند که در مجاورت ژن کدکننده آن‌ها قرار دارد. این نوع تنظیم، اصطلاحا تنظیم از نوع *cis* نام دارد. پدیده اپی‌ژنتیکی دیگری که در آن نیز بیان ژن به عهده lncRNAها است، *نقش‌گذاری ژنومی* است (۶۲). بیان ژن‌های نقش‌گذاری شده، به منشا والدی آن‌ها بستگی دارد، و سطح بیان افتراقی بین دو آلل ژن نقش‌گذاری شده می‌تواند از ژنی به ژن دیگر متفاوت باشد. از آن‌جا که ژن‌های نقش‌گذاری شده نقش مهمی در تکوین پستانداران ایفا می کنند، بیان آن‌ها باید با دقت فوق‌العاده‌ای تنظیم گردد (۶۳). شایان تأکید است که بسیاری از جایگاه‌های نقش‌گذاری شونده دارای بیان هستند، و lncRNAهایی را کد می‌کنند که نقش اصلی را در تنظیم ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین مجاور خود، به صورت cis ایفا می‌کنند (۶۴). ***Air*** نمونه‌ای از این lncRNAها است که به شکل تک‌آللی از آلل پدری بیان می شود و همراه با هیستون‌متیل‌ترانسفراز G9a در کروماتین مکان‌یابی کرده، و ۳ ژن نقش‌گذاری شونده‌ی slc22a2، slc22a3 و Igf2r را در وضعیت cis خاموش می‌کند (۶۵). از میان برداشته شدن Air، از فراخوانی G9a به سمت پروموتر ژن Slc22a3 ممانعت نموده و با بیان دو آللی آن همراه است. این یافته، اشاره بر نقش Air در هدایت G9a به سمت کروماتین دربرگیرنده‌ی پروموتر ژن Slc22a3 دارد (۶۵). ***kcnq1ot1*** نیز بیان ژن‌های نقش‌گذاری شونده را به شیوه ویژه دودمان تنظیم می‌کند. عملکرد این lncRNA، مشابه با Air

بوده و هیستون‌متیل‌ترانسفراز G9a و DNAمتیل‌ترانسفراز۱ را به سمت جایگاه kcnq1 هدایت می‌کند. این عملکرد نیز مثالی از تنظیم cis است (۶۶). ***ANRIL*** نیز یک lncRNA است که در سال ۲۰۱۳ شناخته شده و جایگاه کدکننده آن در نوار کروموزومی 9p21 واقع است. این جایگاه به عنوان یک نقطه داغ (hotspot) برای بیماری‌های مرتبط با چندشکلی به شمار می‌رود و در ارتباط با بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان‌ها، دیابت، گلوکوما و اندومتروز شناخته شده است. مشخص شده است که ANRIL، بیان ژن مجاور خود، یعنی CDKN2A/B را به‌واسطه‌ی سازوکارهای اپی‌ژنتیکی و از طریق پروتئین‌های پلی‌کامب به صورت cis تنظیم می‌کند و از این رو نقش شایانی در کنترل تکثیر و پیری سلول ایفا می‌کند (۶۷).

بر خلاف نمونه‌هایی که تا کنون اشاره شد، مطالعه‌ی Rinn و همکاران منجر به کشف lncRNA دیگری به نام ***HOTAIR*** گردید که بیان ژن‌های HOX انسانی را به صورت *trans* تنظیم می‌کند (۶۸). مطالعات بعدی نیز نشان دادند که HOTAIR، بیان ژن را به صورت trans در یک مقیاس گسترده‌ی ژنومی، و به‌واسطه‌ی همراهی با مجموعه‌های تغییردهنده کروماتین شامل PRC2، LSD1 و COREST/REST تنظیم می‌کند (۷۰-۶۸). HOTAIR به عنوان یک راهنما و نیز به مثابه‌ی یک چارچوب برای هدایت این مجموعه‌ها به سمت ژن‌های هدف درون‌زاد آن‌ها عمل می‌کند. مجموعه LSD1/COREST، لیزین ۴ از هیستون H3 را دمتیله می‌کند و PRC2، عمل متیله‌کردن لیزین ۲۷ از هیستون H3 را انجام می‌دهد. این رویدادها با غیرفعال شدن ژن‌های هدف HOTAIR همراه هستند (۷۰).

HOTAIR از جمله اولین lncRNAهایی بود که مشخص شد دارای یک نقش بحرانی در تنظیم اپی‌ژنتیکی سرطان است. در مطالعات بعدی مشخص شد که بیان HOTAIR به طور قابل توجهی در تومورهای پستان افزایش می‌یابد، و اندازه‌گیری میزان آن، یک شاخص تعیین‌کننده در تشخیص تومورهای پستانی اولیه، احتمال رخداد متاستاز و بقای بیمار است (۷۱). miR-34a نوعی ریزRNA است که می‌تواند موجب کاهش پایداری HOTAIR شود؛ این فرایند در ایجاد سرطان پروستات نقش دارد (۷۲).

نقش‌های دیگر lncRNAها در کنترل بیان پس از رونویسی، مشتمل بر تنظیم پردازش متناوب، حفظ حالت چندتوانی (pluripotency)، و کنترل آمد و شد مولکول‌ها بین هسته و سیتوپلاسم است که در ادامه مورد بحث قرار گرفته‌اند.

فعالیت lncRNA ها در فرایند پردازش متناوب

از آن‌جا که ممکن است از یک mRNA منفرد، چند پروتئین با عملکردهای غیرهم‌پوشان ساخته شود، پردازش متناوب pre-mRNA، پیچیدگی پروتئوم را در سلول‌ها افزایش می دهد. ***MALAT1*** (Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) که اولین بار در ارتباط با متاستاز شناخته شد، یک lncRNA است که نقش بحرانی در پردازش متناوب pre-mRNA ایفا می‌کند. MALAT1 در specklesهای هسته‌ای قرار دارد، که دربرگیرنده چند پروتئین درگیر در پردازش متناوب mRNAها هستند. به نظر می‌رسد که MALAT1 یک داربست مولکولی را برای عملکرد این پروتئین‌ها فراهم می‌آورد. MALAT1، فسفریلاسیون پروتئین‌های SR را نیز تنظیم می‌کند. پروتئین‌های SR، پروتئین‌های غنی از سرین/ترئونین هستند که در تنظیم و انتخاب جایگاه‌های پردازش در pre-mRNAها درگیرند. MALAT1 می‌تواند به واسطه تنظیم فسفریلاسیون پروتئین های SR، سطح سلولی پروتئین‌های SR فعال را تنظیم کند، و از این طریق بر پردازش بسیاری از pre-mRNAها تاثیر بگذارد (۷۳). این lncRNA، هدف مجموعه microRNA-Ago2-RISC است، و خاموشی بیان Ago2 موجب ایجاد سطوح ثابتی از MALAT1 در سلول می‌شود. افزایش بیان miR-9 نیز با کاهش سطح این lncRNA در سلول همراه است (۷۴).

فعالیت lncRNAها در کنترل آمد و شد مولکول‌ها بین هسته و سیتوپلاسم

ساختارهای هسته‌ای پویا تحت عنوان paraspeckleها، از طریق ابقای mRNAهای پردازش شده در هسته قادرند بیان ژن را در سطح پس از رونویسی تنظیم کنند (۷۵). این ساختارها متشکل از سه زیر واحد psp1، psp2 و psk هستند. اگرچه عملکرد psp1 مشخص نیست؛ اما psp2 در پردازش mRNA، و psk در پردازش mRNA و نیز چندین فرایند دیگر درگیر در تنظیم رونویسی، باز کردن پیچ‌های DNA و بقای RNA پردازش شده نقش دارند (۷۶). به طور کلی، هر هسته شامل چند paraspeckle است که برای پیش‌برد رونویسی توسط RNA پلیمراز II ضروری هستند (۷۷). با توقف رونویسی در خلال میتوز، و نیز در سلول‌های تیمار شده با داروهای مهارکننده‌ی عمل DNA پلیمرازII، paraspeckle ها ناپدید می‌شوند (۷۶). تشکیل و حفظ ساختارهای paraspeckle نیازمند وجود یک lncRNA به نام ***NEAT1***

(Nuclear Enriched Abundant Transcript 1) است که منحصرا در paraspeckleها دیده شده است. paraspeckleها در سلول‌های بنیادی رویانی دیده نمی‌شوند، اما پس از تمایز این سلول‌ها که مطابق با زمان بیان و فعالیت NEAT1 است، پدید می‌آیند (۷۸). افزون بر این، تخلیه NEAT1، یک کارکرد باکفایت برای فقدان paraspeckle ها در هسته است و افزایش بیان NEAT1، و اما نه افزایش پروتئین‌های سازنده‌ی paraspeckle، به افزایش تعداد paraspeckleها منجر می‌شود. این امر، نشان‌دهنده نقش ضروری و کلیدی NEAT1 در تشکیل و یا تمامیت ساختاری paraspeckleها است (۷۷). اگرچه نقش NEAT1 در تشکیل paraspeckleها کاملا مشخص نشده است، اما این lncRNA ممکن است به عنوان چارچوبی برای پروتئین‌های درگیر در تشکیل paraspeckle عمل کند و بنابراین کمبود آن، با عدم توانایی این پروتئین‌ها در گردهم‌آیی همراه شود (۷۸).

فعالیت lncRNAها در حفظ حالت چندتوانی

حفظ حالت چندتوانی، نیازمند حضور زیرمجموعه‌ای از lncRNAها است. توانایی سلول بنیادی برای تبدیل شدن به هر سه لایه‌ی زایا (اندودرم، مزودرم و اکتودرم)، چندتوانی نامیده می‌شود. عامل‌های رونویسی کلیدی، و نیز عامل‌های تغییردهنده‌ی کروماتین که برای حفظ حالت چندتوانی لازم هستند، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۸۱-۷۹). گزارش شده است که برخی از این عامل‌های رونویسی، به پروموترهای بیش از صد lncRNA در سلول‌های بنیادی موش متصل می‌شوند (۸۲). مطالعات تکمیلی نشان دادند که دو lncRNA که توسط دو عامل رونویسی Oct-4 و Nanog تنظیم می‌شوند، برای حفظ حالت چندتوانی ضروری هستند (۸۳). افزون بر این، پژوهشگران دریافتند که از کار افتادن و یا افزایش بیان این دو lncRNA، به تغییراتی در سطوح mRNA عامل‌های رونویسی Oct-4 و Nanog منجر می‌شود. این امر، به وجود یک حلقه بازخوردی بین این عامل‌ها در سازوکارهای تنظیمی اشاره دارد (۸۳). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۳ مشخص شد که در سلولهای بنیادی جنینی انسان، ***lncRNA-RoR*** در شرایط تمایزی کاهش می‌یابد. در واقع این lncRNA، کاهش‌دهنده مقادیر miR-145-5p است که با هدف‌گیری و تخریب mRNA ژن‌های مسؤول حالت چندتوانی Nanog, Oct4, Sox2، موجب تمایز سلول‌های بنیادی می‌شود. کاهش lncRNA-RoR با افزایش miR-145-5p و در پی آن کاهش بیان ژن‌های عامل چندتوانی همراه است و در نهایت به راه اندازی مسیر تمایزی می‌انجامد (۸۴).

پژوهشگران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که ***26LncRNA*** برای حفظ حالت چندتوانی لازم است، زیرا از کار افتادن آن به خروج از حالت چندتوانی یا فعال‌سازی برنامه‌های تمایزی ویژه‌ی دودمان سلولی منجر می‌شود. از آن‌جا که برخی از این lncRNAها با مجموعه‌ی تغییردهنده‌ی کروماتین در میان کنش هستند، به طور بالقوه می‌توانند به عنوان راهنما و چارچوبی برای قرارگیری این مجموعه‌ها در جایگاه ژنی ویژه‌ای که مسؤول حفظ حالت چندتوانی است، عمل کنند.

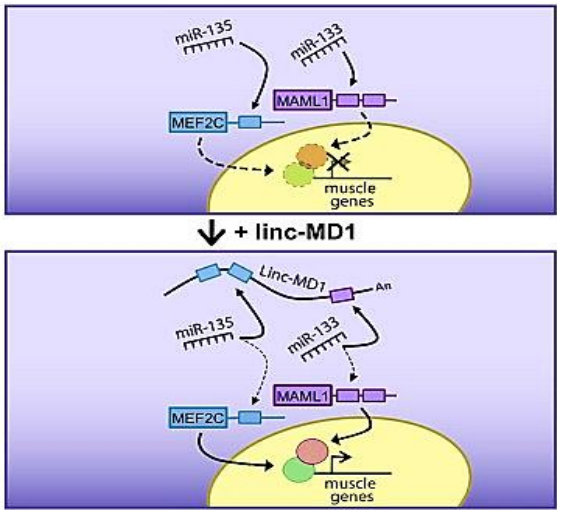
برخی lncRNAها نیز به عنوان حس‌گرهای محیطی عمل کرده، و بسته به شرایط محیط پیرامون، پیام حفظ حالت چندتوانی و یا آغاز مسیر تمایز را به سلول‌های بنیادی مخابره می‌کنند (۸۵). نوعی LncRNA به نام ***ANCR*** (Anti-differentiation non-coding RNA) شناسایی شده است که برای حفظ سلول‌ها در حالت غیرتمایزی لازم است (۸۶).

ارتباط عمیق بین عملکرد lncRNAها و ریزRNAها

نقش lncRNAها در فرایندهای کنترلی، تا حدود زیادی به تعامل‌های مثبت و منفی عملکرد آن‌ها با ریزRNAها وابسته است. بیان ریزRNAها با تولید ریزRNAی اولیه یا pri-miRNA آغاز می‌شود که حاوی توالی ریزRNA نهایی است (۸۷). ریزRNA ها نیز دارای نقش‌های متعددی در فرایندهای تعیین سرنوشت و تکامل سلول هستند و کاهش یا افزایش مقادیر آن‌ها در بسیاری از بیماری‌ها، به ویژه سرطان دیده شده است (۸۸ و ۸۹). تأثیر lncRNAها بر روی عملکرد ریزRNA و حالت بالعکس آن، با روش‌های متنوعی انجام می شود. در برخی مواقع، پایداری lncRNA از طریق میان‌کنش های مولکولی با برخی ریزRNAهای ویژه کاهش می‌یابد. هم‌چنین، lncRNA می‌تواند به عنوان یک تله برای کاهش و از بین بردن ریزRNAهای آزاد سلول عمل کرده، و موجب افزایش بیان پروتئین هدفی شود که بیانش توسط آن ریزRNA سرکوب می‌گردد. هم‌چنین ممکن است برخی از lncRNAها، خود تولید ریزRNAهای فعال کنند، که این امر موجب سرکوب ترجمه‌ی برخی از mRNAها می‌شود (۹۰).

چنان‌چه تاکنون در موارد متعددی به این موضوع اشاره شد، فراوانی lncRNAها از طریق ریزRNAها کنترل می‌شود. به عنوان یک واکنش متقابل، lncRNAها نیز می‌توانند سطوح و عملکرد ریزRNAها را تحت تأثیر قرار دهند. lncRNAها

می‌توانند با ریزRNAها برای اتصال به mRNAها رقابت کنند. پیشنهاد شده است که غلظت mRNAها در هسته و سیتوپلاسم می‌تواند از طریق فعالیت lncRNAهایی کنترل شود که دارای توالی مشابه با توالی هدف ریزRNA در ساختار خود هستند. در نتیجه، lncRNAها می‌توانند مانع اتصال ریزRNAها به mRNAی هدف شوند و از تخریب آن mRNA جلوگیری کنند (۹۱). این فرایند به ویژه در مراحل تمایز سلول‌های ماهیچه‌ای و نیز باززایی سلول‌های بنیادی نقش کلیدی ایفا می‌کند. ***Lnc-MD1*** یک lncRNA ویژه‌ی سلول‌های ماهیچه‌ای است، و از طریق رقابت با ریزRNAهایی که به mRNA متصل می‌شوند، نقش کلیدی در فرایند تمایز ایفا می‌کند. افزایش بیان lnc-MD1 در موش، با افزایش سرعت تمایز سلول‌های ماهیچه‌ای همراه است، درحالی‌که کاهش بیان آن موجب جلوگیری از تمایز این سلول‌ها به سلول‌های ماهیچه‌ای می‌شود. شایان ذکر است که lnc-MD1 دسترسی miR-133 و miR-135 را به mRNA ژن‌های MAML1 و MEF2C کاهش داده و موجب افزایش بیان در میوبلاست موش و انسان می‌شود (۹۲) (شکل ۸).



شکل ۸. کنترل بیان ژن های MAML1 و MEF2C با واسطه‌ی lnc-MD1 (۹۳).

یک مورد دیگر از این رقابت در ***BACE1-AS*** مشاهده می‌شود. این lncRNA، مکمل mRNA ژن بتا-سکرتاز ۱ (BACE1) است که آنزیم مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر می باشد. اتصال BACE1-AS به mRNA این ژن، از اتصال miR-485-5p به آن جلوگیری کرده و موجب پایداری و بیان بالای آن می‌شود (۹۴).

تولید ریزRNA از طریق lncRNAها

افزون بر سایر میان‌کنش‌ها بین ریزRNAها و lncRNAها که به آن‌ها اشاره شد، شماری از انواع lncRNAها قادر به تولید ریزRNA نیز می‌باشند. برای نمونه، ***H19*** lncRNA می‌تواند با تولید miR-675، موجب سرکوب تولید گیرنده عامل رشد انسولین (Igf1r) در موش شود (۹۵) و در نهایت به مهار تمایز سلول‌های ماهیچه‌ای منجر گردد (۹۶). افزون بر این، یکی از انواع lncRNAها به نام ***RMRP*** که در میتوکندری حضور دارد، با تولید دو نوع ریزRNA شامل RMRP-S1 و RMRP-S2، موجب تنظیم سطوح mRNA ژن‌های SOX4 و PTCH2 می‌شود که کدکننده‌ی پروتئین‌های مسؤول ایجاد بیماری CHH (Cartilage Hair Hypoplasia) هستند (۹۷).

داده‌پایگاه‌های ردیابی lncRNAها

به منظور تسهیل امر پژوهش در مورد lncRNAها و تبادل علمی اطلاعات میان پژوهشگران، داده‌پایگاه‌های متعددی در رابطه با عملکرد، بیان، و سایر اطلاعات مربوط به lncRNAها توسعه یافته‌اند. داده‌های موجود در این داده‌پایگاه‌ها، از Genebank و سایر مقالات چاپ شده اقتباس شده‌اند (۵۶). تعدادی از این داده‌پایگاه‌ها در جدول ۲ فهرست شده‌اند.

جمع‌بندی

lncRNAها، رونوشت های غیر کدکننده‌ی پروتئین با طول بلندتر از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند که نقش‌های تعیین‌کننده و حیاتی در تنظیم انواع متفاوتی از فرایندهای سلولی ایفا می‌کنند. ژن‌های کدکننده‌ی مولکول های lncRNA ممکن است در درون هریک از نواحی اگزونی، اینترونی و بین‌ژنی حضور داشته باشند. این ژن ها توسط آنزیم RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند و رونوشت های حاصل، دستخوش فرایندهای پردازش مولکولی شده و در نهایت به lncRNA تکامل می‌یابند. lncRNA ها از طریق ساختار مولکولی خود با دیگر مولکول‌ها در میان‌کنش بوده و از این طریق بر بسیاری از فرایندهای مهم سلولی تاثیرگذار هستند. توصیف عملکرد lncRNAها در مسیرهای متنوع سلولی، بسیار گسترده است. با همه‌ی این تفاسیر، ارائه یک تعریف دقیق از lncRNAها همچنان بحث‌برانگیز است، و به علت پیچیدگی انواع و عملکرد این مولکول‌ها در بین گونه‌های متفاوت، درک کامل فعالیت‌های آن‌ها همچنان دشوار است. داده‌پایگاه‌های طراحی

جدول ۲ . داده‌پایگاه‌های آنلاین lncRNA در دسترس برای عموم

داده پایگاه	گونه‌ها	بجز lncRNA، شامل miRNA و snoRNA نیز می شود	سایت اینترنتی
lncRNAdb	متعدد	خیر	http://www.lncrnadb.org/
fRNA	متعدد	بلی	http://www.ncrna.org/
Noncode	متعدد	بلی	http://www.noncode.org/
Rnadb	متعدد	بلی	http://research.imb.uq.edu.au/rnadb/
Non-coding	متعدد	بلی	http://www.man.poznan.pl/5SData/ncRNA/index.html
NRED	انسان، موش	خیر	http://jsm-research.imb.uq.edu.au/nred/cgi-bin/ncrnadb.pl
Rfam	متعدد	بلی	http://rfam.sanger.ac.uk/
ncFANs	انسان، موش	خیر	http://www.noncode.org/ncFANs/
lncRNADisease	انسان	خیر	http://cmbi.bjmu.edu.cn/lncrnadisease
LNCipedia	انسان	خیر	http://www.lncipedia.org
ChIPBase	متعدد	بلی	http://deepbase.sysu.edu.cn/chipbase/

شده در رابطه با lncRNAها کافی نیست، و ابزارهای کمی جهت پیش‌گویی عملکرد آن‌ها در دسترس است.

با افزایش تمایل به سمت مطالعه lncRNAها، به‌تدریج درک عمیق‌تری از این مولکول‌ها حاصل می‌شود. برای شفاف‌سازی بیش‌تر نقش‌های تنظیمی این مولکول‌ها، به ظهور فناوری‌های عکسبرداری از RNAها با توان عملیاتی بالا، و ابزارهای تشخیص الگوهای اتصال بین lncRNAها با پروتئین، RNA و DNA با حد تفکیک بالا نیاز است.

REFERENCES

1. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, Gough J, Frith MC, Maeda N, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. Science 2005; 309:1559–63.
2. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. Nat Rev Mol Cell Biol 2009; 10:126–39.
3. Fabian MR, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. Annu Rev Biochem 2010; 79:351–79.
4. Perke JM. Visiting "Noncodarnia". BioTechniques 2013; 54: 301-304.
5. Slavoff SA, Mitchell AJ, Schwaid AG, Cabili MN, Ma J, Levin JZ, et al. Peptidomic discovery of short open reading frame-encoded peptides in human cells. Nat Chem Biol 2013; 9:59–64.
6. Du Z, Fei T, Verhaak RG, Su Z, Zhang Y, Brown M, et al. Integrative genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer. Nat Struct Mol Biol 2013;20:908-13
7. Baker M. Long noncoding RNAs: the search for function, nature methods. Nature 2011;8:379.
8. Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA. Long non-coding RNAs and cancer: A new frontier of translational research? Oncogene 2012; 31: 4577–87.
9. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigo R, Gingeras TR, Margulies EH, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the encode pilot project. Nature 2007; 447: 799–816.
10. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. Nature 2012; 489:101.
11. Prensner JR, Chinnaiyan AM. The Emergence of lncRNAs in Cancer Biology. Cancer Discov 2011; 1:391-407.
12. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. Genes Dev 2011; 25:1915-27.

13. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. Genome Res 2012; 22:1775-89.

14. Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Morales DR, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromain-modifying complexes and affect gene expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 11667-72.

15. Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: Genomics, Evolution, and Mechanisms. Cell 2013; 154: 26-46.

16. Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, Adachi J, Bono H, Kondo S, et al.; FANTOM Consortium; RIKEN Genome Exploration Research Group Phase I & II Team. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. Nature 2002; 420: 563–73.

17. Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. Cell 2009; 136: 629–41.

18. Kapusta A, Kronenberg Z, Lynch VJ, Zhuo X, Ramsay L, Bourque G, et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate Long Noncoding RNAs. PLOS Genetics 2013; 9:e1003470.

19. Feuerhahn S, Iglesias N, Panza A, Porro A, Lingner J. TERRA biogenesis, turnover and implications for function. FEBS Lett 2010; 584, 3812–18.

20. Ulitsky I, Shkumatava A, Jan CH, Sive H, Bartel DP. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution. Cell 2011; 147: 1537–50.

21. Church DM, Goodstadt L, Hillier LW, Zody MC, Goldstein S, She X, et al.; Mouse Genome Sequencing Consortium. Lineage-specific biology revealed by a finished genome assembly of the mouse. PLoS Biol 2009; 7, e1000112.

22. Calvo SE, Pagliarini DJ, Mootha VK. Upstream open reading frames cause widespread reduction of protein expression and are polymorphic among humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009; 106: 7507–12.

23. Wethmar K, Smink JJ, Leutz A. Upstream open reading frames: molecular switches in (patho)physiology. Bioessays. 2010; 32: 885–93.

24. Pauli A, Valen E, Lin MF, Garber M, Vastenhouw NL, Levin JZ, et al. Systematic identification of long noncoding RNAs expressed during zebrafish embryogenesis. Genome Res 2012; 22: 577–91.

25. Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. Genome Res 2007; 17: 556–65.

26. Tilgner H, Knowles DG, Johnson R, Davis CA, Chakrabortty S, Djebali S, et al. Deep sequencing of subcellular RNA fractions shows splicing to be predominantly co-transcriptional in the human genome but inefficient for lncRNAs. Genome Res 2012; 22: 1616–25.

27. Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. Nature 2013; 495:333–38.

28. Wilusz JE, JnBaptiste CK, Lu LY, Kuhn CD, Joshua-Tor L, Sharp PA. A triple helix stabilizes the 30 ends of long noncoding RNAs that lack poly (A) tails. Genes Dev 2012; 26: 2392–407.

29. Yin QF, Yang L, Zhang Y, Xiang JF, Wu YW, Carmichael GG, et al. Long noncoding RNAs with snoRNA ends. Mol Cell 2012; 48: 219–30.

30. Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. Sci Signal 2010; 3: ra8.

31. Kudla G, Lipinski L, Caffin F, Helwak A, Zylicz M. High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells. PLoS Biol 2006; 4: e180.

32. Zuker M. M fold web server for nucleic acid folding and hybridization prediction. Nucleic Acids Res 2003; 31: 3406–15.

33. Sukosd Z, Knudsen B, Kjems J, Pedersen CNS. Ppfold 3.0: Fast RNA secondary structure prediction using phylogeny and auxiliary data. Bioinformatics 2012; 28: 2691–92.

34. Puton T, Kozlowski LP, Rother KM, Bujnicki JM. CompaRNA: A server for continuous benchmarking of automated methods for RNA secondary structure prediction. Nucleic Acids Res 2013; 41: 4307–23.

35. Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. Nature 2012; 482: 339–46.

36. Sigova AA, Mullen AC, Molinie B, Gupta S, Orlando DA, Guenther MG, et al. Divergent transcription of long noncoding RNA/mRNA gene pairs in embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 2876–81.

37. Clark MB, Johnston RL, Inostroza-Ponta M, Fox AH, Fortini E, Moscato P, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA stability. Genome Res 2012; 22: 885–98.

38. Tani H, Mizutani R, Salam KA, Tano K, Ijiri K, Wakamatsu A, et al. Genome-wide determination of RNA stability reveals hundreds of short-lived noncoding transcripts in mammals. Genome Res 2012; 22: 947–56.

39. Mercer TR, Dinger ME, Sunkin SM, Mehler MF, Mattick JS. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 716–21.

40. Dinger ME, Pang KC, Mercer TR, Mattick JS. Differentiating protein coding and noncoding RNA: Challenges and ambiguities. PloS Comput Biol 2008; 4: e1000176.

41. Sone M, Hayashi T, Tarui H, Agata K, Takeichi M, Nakagawa S. The mRNA-like noncoding RNA Gomafu constitutes a novel nuclear domain in a subset of neurons. J Cell Sci 2007; 120: 2498–506.

42. Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, Lynch CR, Lawrence JB, Chess A. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. BMC Genomics 2007; 8: 39.

43. Wang KC, Yang YW, Liu B, Sanyal A, Corces-Zimmerman R, Chen Y, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. Nature 2011; 472:120–24.

44. Heesch SV, Iterson MV, Jacobi J, Boymans S, Essers PB, Bruijn ED, et al. Extensive localization of long noncoding RNAs to the cytosol and mono- and polyribosomal complexes. Genome Biol 2014; 15:R6.

45. Wutz A. Gene silencing in X-chromosome inactivation: advances in understanding facultative heterochromatin formation. Nat Rev Genet 2011; 12:542–53.

46. Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Posttranscriptional gene regulation by long noncoding RNA. J Mol Biol 2013; 425:3723–30.

47. Gong C, Maquat L E. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3′ UTRs via Alu elements. Nature 2011; 470: 284–88.

48. Carrieri C, Cimatti L, Biagioli M, Beugnet A, Zucchelli S, Fedele S, et al. Long non-coding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat. Nature 2012; 491: 454–57.

49. Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, Wood DE, Sahagan BG, Morgan TE, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase. Nat Med 2008; 14: 723–30.

50. Noori-Daloii MR, Yaghubi MM. Apoptosis or programmed cell death and its relation to cancer, a review article. Razi J 1999; 11: 11-112 [In Persian]

51. Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. Cell 1988; 54: 787–93.

52. Mourtada-Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, Farzaneh F, Williams GT. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. Oncogene 2009; 28: 195–208.

53. Kugel JF, Goodrich JA. Non-coding RNAs: key regulators of mammalian transcription. Cell 2012; 37: 144–51.

54. Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. Cell 2010; 142: 409–19.

55. Hung T, Wang Y, Lin MF, Ashley K Koegel, Yojiro Kotake, Gavin D Grant, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. Nat Genet 2011; 43: 621–29.

56. Zhu J, Fu H, Wu Y, Zheng X. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions. Sci China Life Sci 2013;56:876-85.

57. Noori-Daloii MR, ed. Emery′s elements of medical genetics. 6th ed. Tehran: Jame-e-negar and Salemi Publishing; 2012.

58. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. Annu Rev Biochem 2012; 81:145–66.

59. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Mol Cell 2011; 43: 904-14.

60. Pontier DB, Gribnau J. Xist regulation and function explored. Hum Genet 2011; 130: 223–36.

61. Zhao J, Sun BK, Erwin JA, Song JJ, Lee JT. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. Science 2008; 322: 750–56.

62. Reik W, Murrell A. Genomic imprinting. Silence across the border. Nature 2000; 405: 408–409.

63. Li Y, Sasaki H. Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular mechanisms and reprogramming. Cell Res 2011; 21: 466–73.

64. Mohammad F, Mondal T, Kanduri C. Epigenetics of imprinted long noncoding RNAs. Epigenetics 2009; 4: 277–86.

65. Nagano T, Mitchell JA, Sanz LA, Pauler FM, Ferguson-Smith AC, Feil R, et al. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. Science 2008; 322: 1717–20.

66. Mohammad F, Mondal T, Guseva N, Pandey GK, Kanduri C. Kcnq1ot1 noncoding RNA mediates transcriptional gene silencing by interacting with Dnmt1. Development 2010; 137: 2493–99.

67. Congrains A, Kamide K, Ohishi M, Rakugi H. ANRIL: Molecular Mechanisms and Implications in Human Health. Int J Mol Sci 2013; 14: 1278-92.

68. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Brugmann SA, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. Cell 2007; 129: 1311–23.

69. Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Rivea Morales D, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 11667–72.

70. Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. Science 2010; 329: 689–93.

71. Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state topromote cancer metastasis. Nature 2010; 464: 1071–76.

72. Lal A, Thomas MP, Altschuler G, Navarro F, O'Day E, Li XL, et al. Capture of microRNA-bound mRNAs identifies the tumor suppressor miR-34a as a regulator of growth factor signaling. PLoS Genet 2011; 7: e1002363.

73. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. Mol Cell 2010; 39: 925–38.

74. Leucci E, Patella F, Waage J, Holmstrøm K, Lindow M, Porse B, et al. microRNA-9 targets the long non-coding RNA MALAT1 for degradation in the nucleus. Sci Rep 2013; 3:2535.

75. Chen LL, Carmichael GG. Altered nuclear retention of mRNAs containing inverted repeats in human embryonic stem cells: functional role of a nuclear noncoding RNA. Mol Cell 2009; 35: 467–78.

76. Bond CS, Fox AH. Paraspeckles: nuclear bodies built on long noncoding RNA. J Cell Biol 2009; 186: 637–44.

77. Sunwoo H, Dinger ME, Wilusz JE, Amaral PP, Mattick JS, Spector DL. MEN epsilon/beta nuclear-retained non-coding RNAs are up-regulated upon muscle differentiation and are essential components of paraspeckles. Genome Res 2009; 19: 347–59.

78. Clemson CM, Hutchinson JN, Sara SA, Ensminger AW, Fox AH, Chess A, et al. An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles. Mol Cell 2009; 33: 717–26.

79. Loh YH, Wu Q, Chew JL, Vega VB, Zhang W, Chen X, et al. The Oct4 and Nanog transcription network regulates pluripotency in mouse embryonic stem cells. Nat Genet 2006; 38: 431–40.

80. Bernstein BE, Mikkelsen TS, Xie X, Kamal M, Huebert DJ, Cuff J, et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. Cell 2006; 125: 315–26.

81. Noori Daloii MR, Salmaninejad A, Tabrizi M. Induced pluripotent stem cells in research and therapy of diseases: review article. TUMJ 2014; 72: 423-34.

82. Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. Nature 2009; 458: 223–27.

83. Sheik Mohamed J, Gaughwin PM, Lim B, Robson P, Lipovich L. Conserved long noncoding RNAs transcriptionally regulated by Oct4 and Nanog modulate pluripotency in mouse embryonic stem cells. RNA. 2010; 16: 324–37.

84. Wang Y, Xu Z, Jiang J, Xu C, Kang J, Xiao L, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal. Dev Cell 2013;25:69–80.

85. Guttman M, Donaghey J, Carey BW, Garber M, Grenier JK, Munson G, et al. lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation. Nature 2011; 477: 295–300.

86. Kretz M, Webster DE, Flockhar RJ, Lee CS, Zehnder A, Lopez-Pajares V, et al. Suppression of progenitor differentiation requires the long noncoding RNA ANCR. Genes Dev 2012; 26: 338–43.

87. Noori-Daloii MR, Alvandi E. MicroRNA: little but a mysterious, and its use, a review article. The Journal of Faculty of Medicine, TUMS 2006; 64:5-19. [In Persian]

88. Noori-Daloii MR, Vand Rajabpour F. MicroRNA in gene regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer: a review article. The Journal of Medical Science of Azad Islamic University 2011; 21: 151-61 [In Persian]

89. Noori-Daloii MR, Nejatizadeh A. ch.5: MicriRNA in disease and health: diagnostic and therapeutic potentials. In Kang C, ed. Gene therapy- developments and future perspectives. Rijeka, Croatia: InTech; 2011.

90. Karapetyan AR, Buiting C, Kuiper RA, Coolen MW. Regulatory Roles for Long ncRNA and mRNA. Cancers. 2013; 5: 462-90.

91. Franco-Zorrilla JM, Valli A, Todesco M, Mateos I, Puga MI, Rubio-Somoza I, et al. Target mimicry provides a new mechanism for regulation of microRNA activity. Nat Genet 2007; 39:1033–37.

92. Legnini I, Morlando M, Mangiavacchi A, Fatica A, Bozzoni I. A feedforward regulatory loop between HuR and the long noncoding RNA linc-MD1 controls early phases of myogenesis. Mol Cell 2014; 53:506–14.

93. Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. Cell 2011; 147: 947.

94. Faghihi MA, Zhang M, Huang J, Modarresi F, Van der Brug MP, Nalls MA, et al. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function. Genome Biol 2010; 11:R56.

95. Keniry A, Oxley D, Monnier P, Kyba M, Dandolo L, Smits G, et al. The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r. Nat Cell Biol 2012; 14:659–65.

96. Dey BK, Pfeifer K, Dutta A. The H19 long noncoding RNA gives rise to microRNAs miR-675-3p and miR-675-5p to promote skeletal muscle differentiation and regeneration. Genes Dev 2014; 28:491–501.

97. Rogler LE, Kosmyna B, Moskowitz D, Bebawee R, Rahimzadeh J, Kutchko K, et al. Small RNAs derived from lncRNA RNase MRP have gene-silencing activity relevant to human cartilage-hair hypoplasia. Hum Mol Genet 2014; 23:368–82.