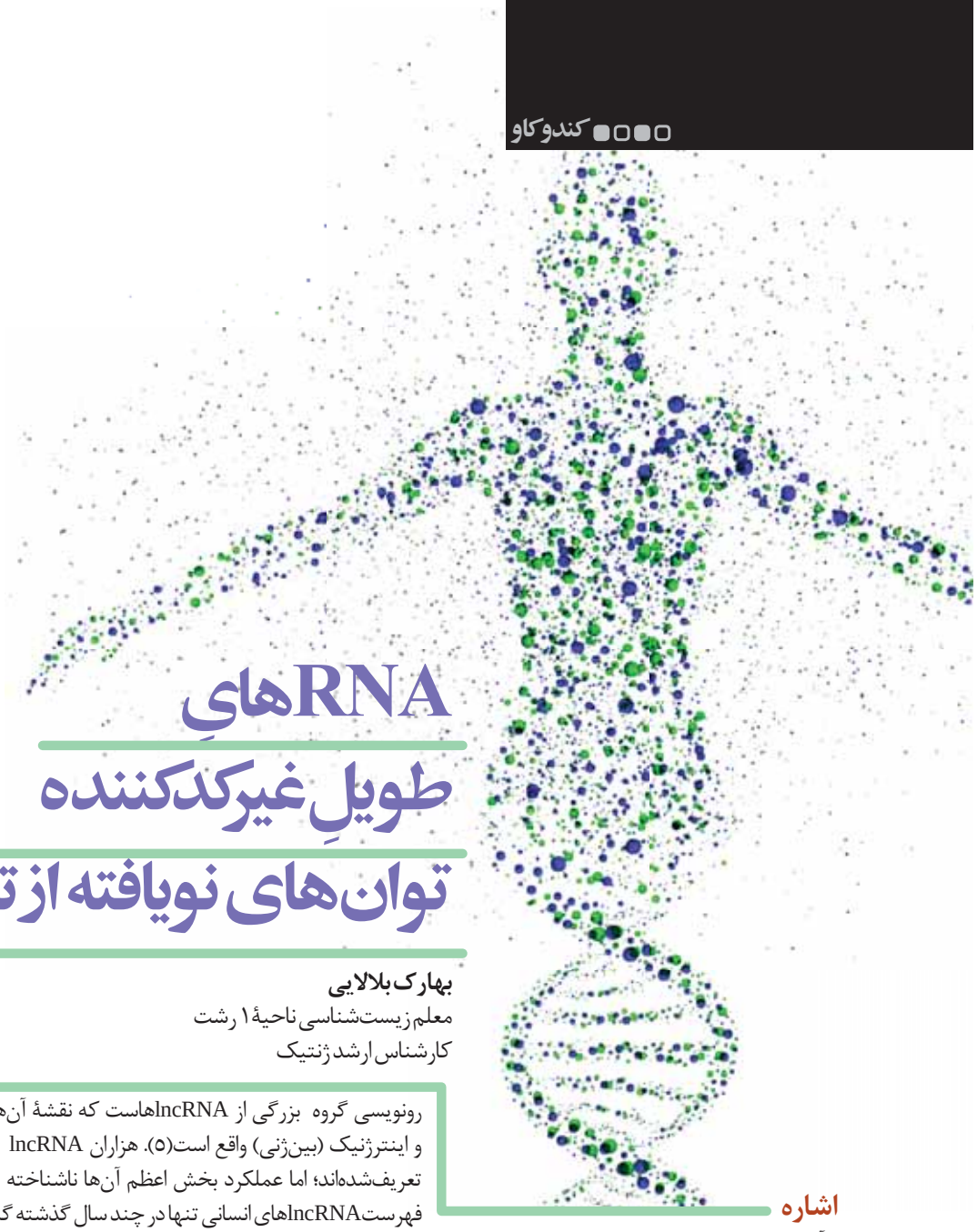


RNAهایِ طویلِ غیرکدکننده توان‌های نویافته از ترانسکریپتوم

بهارک بلالایی
معلم زیست‌شناسی ناحیهٔ ۱ رشت
کارشناس ارشد ژنتیک

اشاره

آنچه می‌خوانید دریچه‌ای به دنیای ناشناختهٔ بخش بزرگی از ژنوم و ارائه یافته‌هایی جدید از مکانیسم‌های تنظیم بیان ژن در پستانداران، به‌ویژه انسان است.

مقدمه

کشف رونوشت‌های طویل RNA تحت عنوان RNAهای طویل غیرکدکننده یا lncRNA[1] که محصول بخش بزرگی از ژنوم پستانداران‌اند و قادر به کد کردن پروتئین نیستند، نگرش جدیدی از نقش محوری RNA در تنظیم بیان ژن ایجاد کرده است (۱-٤). طی دهه‌های گذشته، آنالیزهای انجام‌شده در پهنهٔ ژنوم یوکاریوتی، آشکار کرده است که بخش اعظم ژنوم انسان رونویسی می‌شود و نتیجهٔ آن، رونویسی گروه بزرگی از lncRNAهاست که نقشهٔ آن‌ها در نواحی اینترونیک و اینترژنیک (بین‌ژنی) واقع است(۵). هزاران lncRNA نیز در ژنوم پستانداران تعریف‌شده‌اند؛ اما عملکرد بخش اعظم آن‌ها ناشناخته باقی مانده است(۷-۹). فهرست lncRNAهای انسانی تنها در چند سال گذشته گسترش بسیار پیدا کرده است. نتایج توالی‌یابی ژرف[2] RNAهایی که به تازگی منتشر شده‌اند، به روشنی نشان می‌دهند که محدوده، عمق و پیچیدگی ترانسکریپتوم انسانی تا تعیین شدن کامل خصوصیات آن فاصلهٔ فراوان دارد و انتظار می‌رود خیلی زود دریابیم که تعداد ژن‌های lncRNA انسانی بیشتر از ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین است. تعریف و نام‌گذاری lncRNAها به‌طور مستمر در حال گسترش است. در شرایطی که خصوصیات تعداد انگشت‌شماری از lncRNAها معین شده است، اهمیت آن‌ها در عملیاتی شدن فرایندهای کنترل کنندهٔ بیان ژن‌ها، نقش محوری این مولکول‌ها را در هومئوستازی سلول‌ها، برجسته می‌کند. جای تعجب نیست که بیان ناهنجار lncRNAهای تنظیم‌کننده در انواع گوناگون سرطان روند افزایشی نشان می‌دهد، جایی که این مولکول‌ها قادر به اعمال اثرات انکوژنیک یا بازدارندهٔ تومور هستند(۵).

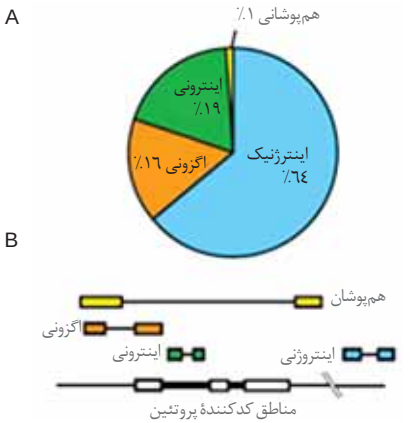
کلیدواژه‌ها: lincRNAs، lncRNAs، مکانیسم‌های سیس و ترانس بیان ژن، تنظیم اپی‌ژنتیک، سرطان.

انواع

در شرایطی که ماهیت کل ژنوم انسان تعیین شده است، وجود تنها حدود ۲۰ تا ۲۵ هزار ژن کدکنندهٔ پروتئین که کمتر از ۲٪ کل ژنوم انسان را نمایندگی می‌کنند، تعجب‌برانگیز است. ازآنجا که جانداران ساده‌ای مانند مگس سرکه و Caenorhabditiselegans، دارای تعداد بسیار مشابهی از ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین هستند، تصور اینکه بخش اعظم توالی‌های ژنومیک، DNA بدون استفاده[۳] محسوب می‌شوند، دشوار است و در واقع، محدودیت تعداد ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین، قادر به تفسیر پیچیدگی‌های تکاملی و فیزیولوژیک انسان نیست. به‌دنبال پیشرفت سریع و چشمگیر فنّاوری‌های توالی‌یابی با ظرفیت بالای ژنوم، مشخص شده است که حدود ۹۸٪ از DNAهای به‌ظاهر بدون استفاده، در قالب RNAهای غیرکدکننده رونویسی می‌شوند. RNAهای غیرکدکننده در عین تنوع زیاد، به دو دستهٔ ساختاری و تنظیم‌کننده قابل‌تقسیم‌اند. RNAهای غیرکدکنندهٔ ساختاری شامل rRNA، tRNA و snoRNA هستند. RNA های غیرکدکنندهٔ تنظیمی نیز، بر مبنای طول، در دست‌کم سه گروه جداگانه جای می‌گیرند:

- RNAهای غیرکدکنندهٔ کوتاه شامل miRNA[۴] (۲۳-۲۲ نوکلئوتید) و piRNA[۵] (۳۶-۲۱ نوکلئوتید)
- RNAهای غیرکدکنندهٔ متوسط (۲۰۰-۵۰ نوکلئوتید)
- RNA های غیرکدکنندهٔ طویل (بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید)

lncRNAها، اندازه‌های بسیار متفاوتی، از ۲۰۰ نوکلئوتید تا بیش از ۱۰۰ kb را نشان می‌دهند(۱). تا سال ۲۰۱۲،در موش و انسان، به ترتیب بیش از ۴۶۰۰ و ۳۳۰۰ RNA طویل غیرکدکننده شناسایی شده بود، در حالی‌که جمع تقریبی تعداد آن‌ها در ژنوم پستانداران به ۲۳۰۰۰ عدد می‌رسد(۶). بیوژنز lncRNAها به‌طور تقریبی مطالعه شده است. رونویسی و پیرایش lncRNA بسیار به RNA کدکنندهٔ پروتئین شباهت دارد. بیشتر lncRNA ها توسط RNA پلی‌مراز II رونویسی می‌شوند؛ اما نمونه‌هایی از آن‌ها نیز هستند که رونوشت آن‌ها توسط RNA پلی‌مراز III تولید می‌شود. ضمناً، اکثر آن‌ها پیرایش، پلی‌آدنیله و کلاهک‌گذاری‌شده هستند(۶). lncRNAها با مکانیسم‌های عملکردی مختلف، در هسته و سیتوپلاسم سلول‌ها تجمع می‌یابند(۵). در همین راستا، بررسی صورت گرفته در رده‌های سلولی انسانی نشان می‌دهد که حدود ۳۰٪ از lncRNAها به‌طور اختصاصی در هسته دارای عملکرد هستند(۱۰). ncRNAها براساس ویژگی‌های آناتومیک جایگاه ژنی خود تعریف می‌شوند و انواع RNA های آنتی‌سنس[۶]، lincRNA ها، رونوشت‌های هم‌پوشان سنس[۷]، رونوشت‌های اینترونی سنس[۸] و رونوشت‌های پیرایش شده[۹] را شامل می‌شوند (شکل ۱) (۱۱). lncRNAهای آنتی‌سنس[۱۰] با ژن‌های شناخته‌شدهٔ کدکنندهٔ پروتئین همپوشانی دارند، از درون ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین آغاز می‌شوند و در جهت مخالف، به‌صورت همپوشان با اگزون‌های کدکننده رونویسی می‌شوند. lncRNAهای اینترونی[۱۱] از بخش اینترون ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین در هر یک از دو جهت تولید می‌شوند و در شروع با اگزون‌ها همپوشانی ندارند. رونوشت‌های همپوشان با ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین همپوشانی دارند و lincRNAها[۱۲]، lncRNAهای بزرگ چند اگزونه(۱۰) و دارای واحدهای رونویسی مستقل از ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین هستند که به‌طور کامل از فضاهای بین ژنی ژن‌های مذکور کد می‌شوند (شکل ۲)(۱۲).



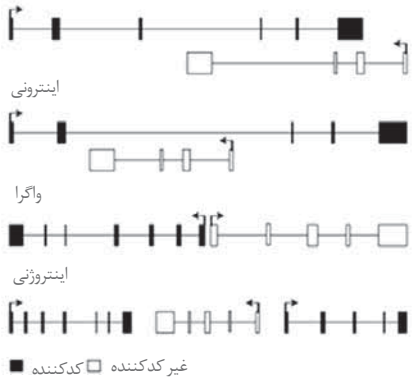
شکل ۱: نمایی از جمعیت lncRNAها بر اساس موقعیت در پهنهٔ ژنوم (۱۳)
lncRNAها به زیرگروه‌های اینترژنیک، اگزونیک و همپوشان تقسیم‌بندی می‌شوند.
A) نسبت زیرگروه‌های انواع lncRNAها
B) موقعیت هر یک از انواع lncRNAها
حروف شکل: اینترونیک، واگرا، اینترژنی، کدکننده، غیرکدکننده

حفاظت‌شدگی

علی‌رغم اینکه حفاظت‌شدگی اغلب lncRNAهای در بین گونه‌ها ضعیف است، گروهی از آن‌ها نیز که

مشخص شده است که حدود ۹۸٪ از DNAهای به‌ظاهر بدون استفاده، در قالب RNA های غیرکدکننده رونویسی می‌شوند

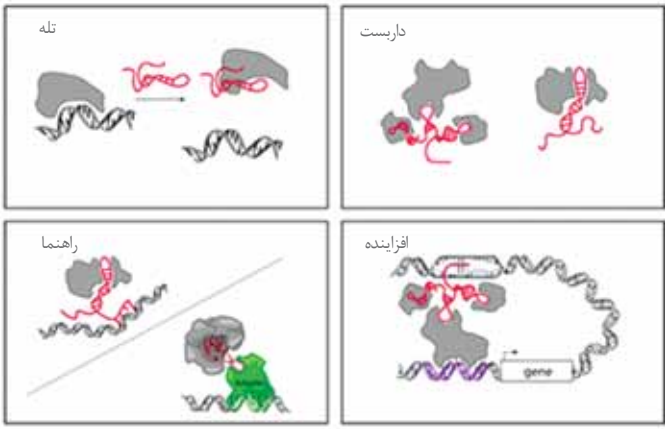
در سطوح پایین‌تر بیان می‌شوند، به‌ویژه از جهت توالی راه‌انداز، توالی‌های اگزونی و اینترونی و نیز ساختارهای ثانویه RNA بسیار حفاظت‌شده هستند. این گروه از lncRNAها از نواحی بسیار حفاظت شده ژنومیک یا UCRs[13] رونویسی می‌شوند. با این وجود، حفاظت‌شدگی ضعیف در گروه بزرگی از lncRNAها، دلیل برنداشتن عملکرد نیست. به‌عنوان مثال، Air[14] و Xist[15] دو lncRNA ضعیف به لحاظ حفاظت‌شدگی؛ بسیار عملکردی‌اند.



شکل ۲: آناتومی جایگاه‌های ژنی lncRNAها (۱۲)
LncRNAها غالباً بر اساس ارتباط موقعیتی با نزدیک‌ترین ژن کدکنندهٔ پروتئین تعریف می‌شوند.
lncRNAهای آنتی سنس، که با ژن‌های شناخته‌شدهٔ کدکنندهٔ پروتئین هم‌پوشانی دارند.
lncRNAهای اینترونیک، که از بخش اینترون ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین تولید می‌شوند.
LncRNAهای دو جهتی که به سبک واگرا از پروموتر یک ژن کدکنندهٔ پروتئین تولید می‌شوند.
lincRNAها، که به‌طور کامل از فضاهای بین ژنی ژن‌های کد کننده پروتئین کد می‌شوند.

مثال دیگر HAR1F[16] است؛ یک lncRNA که به‌طور اختصاصی در نورون‌های Cajal-Retzius در نئوکورتکس انسان بیان می‌شود و در مقایسهٔ انسان و شامپانزه تغییرات تکاملی شدیدی متحمل شده است (۱۱و ۱۲).

برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند که lncRNA ها عناصر کلیدی سیستم تنظیم اپی‌ژنتیک[18] محسوب می‌شوند. به‌عنوان‌مثال، هم‌اکنون محرز شده که برخی از lncRNAها مانند XIST، PCA3، HOTAIR[19]، ANRIL، و KCNQ1OT1، از طریق میان‌کنش با کمپلکس‌های تغییردهندهٔ کروماتین، باهدف قرار دادن آن‌ها در محل ژن‌های خاص، عملکرد ژن‌های مذکور را کنترل می‌کنند(۱۴-۱۶). درمجموع حوزه‌های عملکردی lncRNAها در این دسته‌ها قابل‌تقسیم بندی است:



شکل ۳: چهار مدل از مکانیسم‌های عملکردی lncRNAها (۱۲).
LncRNAها قادرند به‌عنوان "تله"، "داربست"، "راهنما" و یا "افزاینده" برای کمپلکس‌های ویژه پروتئینی، عمل نمایند.

- ارائه‌کنندهٔ پاسخ مشخص به استرس‌های سلولی و دمایی در قالب نشانگرهای عملکردی،
- اعمال تغییرات در محتوای نسخه‌برداری‌شده یا ترانسکریپتوم سلولی از طریق به خدمت گرفتن عوامل رونویسی یا تغییردهنده‌های کروماتین،
- هدایت کمپلکس‌های ریبونوکلئوپروتئینی ویژه به سمت اهداف کروماتینی به اشکال سیس و ترانس،
- حمایت از جفت و جور شدن کمپلکس‌های پیچیده پروتئینی (۱۷)،
- میانجی‌گری تخریب mRNA (۵-۱)،
- اسکلت‌ساختاری زیرساخت‌های هسته‌ای(۵-۱)،

مکانیسم‌های اثرگذاری بر بیان ژن توسط lncRNAها

برخلاف پیشرفت‌های چشمگیر در نقشه‌برداری lncRNAها، نقش عملکردی آن‌ها غالباً ناشناخته باقی‌مانده است؛ اما بااین‌وجود، شناخت ما از اعمال lncRNAها در حال گسترش است. هم‌اکنون مشخص شده که ممکن است چندین ژن مختلف در سلول‌های گوناگون، تحت تنظیم کنترل‌شده چند نوع از lncRNAهاقرار داشته باشند(۵-۱).

LncRNAاز طریق این مکانیسم‌های عملکردی در سلول ایفای نقش می‌کنند (شکل۳):

۱. lncRNAها قادرند به‌عنوان «تله» یا «دام»[20] برای پروتئین‌های متصل‌شونده به DNA از قبیل عوامل رونویسی عمل کنند. به‌عنوان مثال، یک lncRNA که از بالادست ژن DHFRکد می‌شود، با راه‌انداز این ژن یک ساختار سه‌گانه[21] تشکیل می‌دهد. نتیجهٔ این فرآیند، ممانعت از رونویسی ژن DHFR خواهد بود(۱۲).

برخی مطالعات پیشنهادمی‌کنند که lncRNA ها عناصر کلیدی سیستم‌تنظیم اپی‌ژنتیک محسوب می‌شوند

۲. lncRNAها ممکن است به‌عنوان «داربست»[۲۲] به‌منظور گردهم آوردن دو یا چند پروتئین در یک کمپلکس و یا ایجاد مجاورت فضایی عمل کنند. این امر ممکن است از طریق میان‌کنش DNA-RNA یا میان‌کنش RNA با پروتئین‌های متصل‌شونده به DNA رخ دهد. به‌عنوان‌مثال، یک ncRNA ۲۰۰-۱۵۰ نوکلئوتیدی موسوم به pRNA، در جایگاه‌های DNA ساختار سه‌گانه تشکیل می‌دهد و از این طریق DNMT۳b[۲۳] را در این جایگاه‌ها به خدمت می‌گیرد(۱۲).

۳. lncRNAهای راهنما[۲۴] برای جای‌گیری مناسب کمپلکس‌های ویژه پروتئینی مورد نیاز هستند. به‌عنوان‌مثال، HOTAIR در روند بیان ژن‌های مرتبط با سرطان و تکامل، به‌عنوان راهنمای استقرار[۲۵] PRC۲ خدمت می‌کند(۱۲).

بر مبنای مطالعات انجام‌شده، دو مدل فعالیت برای lncRNAهای راهنما ارائه شده است:

- مدل Cis: در این مدل lncRNA به‌عنوان یک رشته RNA، برای به خدمت گرفتن مستقیم یا غیرمستقیم کمپلکس‌های تغییردهندهٔ اپی‌ژنتیک در محل‌های خاص از RNA عمل می‌کنند(۱۸).
- b) مدل Trans: براساس این مدل، lncRNAها می‌توانند اهداف متعدد عملکردی داشته باشند؛ از جمله اینکه در میانکنش با کمپلکس‌های پروتئینی یا عوامل رونویسی، به عنوان اسکلت ساختاری عمل می‌کنند

از جملهٔ فرایندهای سیتوپلاسمی دیگری که lncRNAها به‌صورت فعال در آن مشارکت دارند، تنظیم فرآیند ترجمه است(۱). همچنین، بررسی‌ها نشان می‌دهند که lncRNAها احتمالاً در اجرایی شدن مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با استرس سلولی نقش دارند(۲۰).

یکی از فرضیه‌های مطرح‌شده در مورد منشأ lncRNAها این است که به‌طور مشخص، عناصر ترانسپوزون[۲۶] (TEs) به lncRNAها تغییر شکل داده‌اند. درواقع، این عناصر ممکن است تنظیم، توالی و ساختار lincRNAهای موجود را تعیین کنند و با تکیه بر توانمندی‌های خود در راه‌اندازی رونویسی، جایگاه‌های lincRNA جدیدی تعریف کنند. LincRNAها، حاوی بخش بزرگی از توالی‌های مأخوذ از عناصر ترانسپوزون هستند. چنین LincRNAهایی تحت عنوان TE-lincRNAs نامگذاری می‌شوند.

lncRNAها و بیماری‌های پیچیدهٔ انسانی

بیماری‌های پیچیدهٔ انسانی، ضایعات چندژنی هستند که احتمالاً به‌واسطه واریانت‌های چندگانهٔ ژنتیکی با ضریب نفوذ پایین[۲۷] در ترکیب با عوامل گوناگون ژنتیک و سبک زندگی ایجاد می‌شوند. بیماری‌های عروق کرونری، بیماری‌های خودایمنی، ضایعات نورولوژیک و سرطان‌های گوناگون به این دسته‌بندی تعلق دارند. گزارش شده است که lncRNAها در بسیاری از بیماری‌های پیچیدهٔ انسانی از تنظیم خارج می‌شوند و با پیشرفت و گسترش بیماری‌ها، رابطهٔ نزدیک دارند(۱۰)(جدول ۱). به‌عنوان مثال lncRNA هایی تعریف شده‌اند که در بافت‌های مغزی ASD یا اوتیستیک بیان بالاتری دارند و مشخص شده است که توالی‌های کدکنندهٔ این lncRNAها، در نواحی ژنومی

جدول ۱: lncRNAهای دارای نقصان تنظیمی در بیماری‌های انسانی (۱۰)

lncRNA	عارضه
AK۰۲۳۹۴۸	کارسینومای پاپیلاری تیروئید
ANRIL	بیماری‌های عروق کرونری
ASFMR۱	سندرم X شکننده
NDM۲۹	نوروبلاستوما
ATXN۸OS	اسپینوسربلار آتاکسی نوع ۸
PRINS	پسوریازیس

مرتبط با تکامل عصبی و بیماری‌های روانی، فراوانی بیشتر دارند(۲۶).

یکی از مثال‌های مطالعه‌شدهٔ نقش lncRNAها در بروز بیماری‌ها، رابطه بیانی آن‌ها با ایکسمی‌قلب (IHD)[۲۹] است. نقش ncRNAها در تنظیم فرایندهای متعدد و عمدهٔ زیستی، این مولکول‌های مورد بی‌اعتنایی واقع شده را در خط مقدم ایفای نقش در بروز IHD قرار داده است. با به‌کارگیری آنالیز تشخیصی در مراحل اولیه انسداد[۳۰] پس از ایکسمی، مشخص شده است که صدها lncRNA در نقاط ضایعه، بیان متفاوت نشان می‌دهند(۲۷).

lncRNAها و سرطان

سرطان‌ها، نتیجه فرایندهایی هستند که در آن‌ها سلول‌های سوماتیک دچار جهش می‌شوند و از توازن کنترل‌شده‌ای که به‌واسطهٔ بیان ژن و شبکه‌های سلولی متضمن هومئوستازی سلول ایجادشده، می‌گریزند. سلول‌های سرطانی از نظر بسیاری از خصوصیات با سلول‌های نرمال متفاوت‌اند که از جملهٔ آن‌ها می‌توان به نقصان تمایز، افزایش قدرت تهاجمی و کاهش حساسیت به دارو اشاره کرد. lncRNAها، مشابه ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین، قادرند مسیرهای سلولی منتج به تومورزایی را فعال کنند(۱۰)(جدول ۲). یک مثال از چنین lncRNAهای سرطان‌زا[۳۱] MALAT۱ است. اولین مشاهدهٔ افزایش بیان MALAT ۱، مربوط به سرطان متاستاتیک ریه بوده است و به دنبال آن، در سارکومای استرومای آندومتریال رحم و اخیراً نیز در کارسینومای کبد و سرطان‌های پستان، پانکراس، ریه، کولون و پروستات نیز گزارش‌هایی از افزایش بیان *MALAT۱* ارائه شده است(۱۰). MALAT۱، به‌صورت ویژه به‌عنوان نشانگر تشخیصی برای متاستاز و بقای بیمار در NSCLC[۳۲]، به‌ویژه در مراحل اولیهٔ آدنوکارسینومای ریه، شناخته شده است(۲۸).

در مجموع، lncRNAها که پیش از این تصور می‌شد رونوشت‌های پارازیت هستند، اخیراً به‌عنوان مولکول‌های مهم عملکردی که در اپی‌ژنتیک و تنظیم بیان ژن در مراحل رونویسی و پسارونویسی مشارکت می‌جویند، حائز اهمیت‌اند. پس از یک دهه پژوهش، شناخت ماهیت عملکردی این مجموعهٔ به‌ظاهر زائد از رونوشت‌های غیرکدکنندهٔ طویل امکان‌پذیر شده است. کنسرسیوم GENCODE زیر نظر پروژهٔ ENCODE مجموعه‌ای از ۱۴۴۸۰ رونوشت lncRNA را درپستانداران معرفی کرده است. این مجموعه شامل ۹۵۱۸ نوع رونوشت بین‌ژنی (که با رونوشت‌های کدکننده هم‌پوشانی ندارند و از این رو lincRNA نامیده می‌شوند و ۵۳۶۲ نوع رونوشت ژنی است (که یا با ژن‌های کدکننده در رشتهٔ سنس یا آنتی‌سنس و یا بخش اینترون یک ژن هم‌پوشانی دارند). lncRNAها و در مقایسه با رونوشت‌های کدکنندهٔ پروتئین، سطوح بیانی پایین‌تر و قیدوبند تکاملی ضعیف‌تری دارند. بااین‌وجود، این رونوشت‌های غیرکدکننده نسبت به ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین، بیان ویژه-بافتی بیشتری را نشان می‌دهند و بسیاری از آن‌ها با ارائهٔ نقش‌هایی در تنظیم اپی‌ژنتیک، تنظیم در سطح رونویسی و نیز تنظیم پسارونویسی ژن، تعیین خصوصیت شده‌اند.

lncRNAها در بسیاری از بیماری‌های پیچیدهٔ انسانی از تنظیم خارج می‌شوند و با پیشرفت و گسترش بیماری‌ها، رابطهٔ نزدیک دارند

جدول ۲: lncRNAهای دارای بیان متفاوت در سرطان‌های انسانی (۵ و ۱۰)

LncRNA	نوع تومور
PCA۳(DD۳)	سرطان پروستات
MALAT۱	NSCLC
HOTAIR	سرطان پستان
NCTs	سرطان‌های پستان و تخمدان
PCSTs	سرطان پروستات متاستاتیک
CUDR	کارسینومای سلول سنگفرشی
GAS۵	سرطان پستان
Kcnq۱ot۱	سرطان کولون
Linc-p۲۱	سرطان ریه

lncRNAها قادرند به‌عنوان «تله» یا «دام» برای پروتئین‌های متصل شونده به DNA از قبیل عوامل رونویسی عمل کنند

پی‌نوشت‌ها

1. Long noncoding RNAs

۲. RNA deep sequence؛ عمق در توالی یابی، با شمارگان دفعاتی که یک نوکلئوتید در طی فرآیند توالی یابی قرائت می‌شود، مرتبط است. Deep sequencing تصریح می‌کند که جمع دفعات قرائت یک نوکلئوتید، بارها و بارها بزرگ تر از طول توالی مورد مطالعه است.

3.junk DNA
4. MicroRNA
5. Piwi interacting RNA
6. antisense
7. Sense overlapping transcripts
8. Sense intronic transcripts
9. Processed transcripts
10. antisense lncRNAs
11. IntroniclncRNAs
12.intergeniclncRNAs) large intervening noncoding RNAs)
13. UCRs:Ultra Conserved genomic Regions
14. Antisense Igf2r RNA
15. X-specific transcript
16. Highly Accelerated Region 1F
17. Bidirectional lncRNAs

۱۸. اپی ژنتیک: مطالعه درزمینهٔ ژنتیک تغییرات ویژگی های سلولی و فیزیولوژیک که متأثر از عوامل محیطی ایجاد می‌شوند . این تغییرات، می‌توانند سبب روشن یا خاموش شدن ژن ها شوند.

19.Prostatecancerantigen3
20. decoy
21. triplex
22. Scaffold

۲۳. DNMT۳b: یک DNA متیل ترانسفرازانسانی که متیلاسیون سیتوزین را درژنوم انسان بر عهده دارد.

24. Guide

* Human endogenous retrovirus subfamily H

* Polycomb Repressive Complex ۲: یکی از دو دسته پروتئین‌های پلی کامب با فعالیت هیستون متیل ترانسفرازی

۲۶. عناصر ترانسپوزون: عناصرژنتیکی متحرک، شامل قطعاتی از DNA هستند که می‌توانند از یک محل به محل دیگری در ژنوم حرکت کنند.

۲۷. ضریب نفوذ پایین: نفوذ یاپنترانس کمتر از ۱۰۰٪ برای یک آلل، به گونه‌ای که همه افراد واجد آن آلل، فنوتیپ مورد نظر را نشان نمی‌دهند.

28. autism spectrum disorder
29. Ischemic heart disease
30. reperfusion
31. Metastasis- associated in lung adenocarcinoma transcript 1
32. non-small cell lung cancer
33. Conserved Long Noncoding Transcripts
34. Prostat Cancer Associated ncRNA Transcripts

مراجع

1. Rinn JL, ChangHY(2012).Genome regulation by long noncoding RNAs.Annu Rev Biochem.doi: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
2. Liu MX , ChenX , Chen G , Cui QH, YanGY (2014).A Computational Framework to Infer Human Disease-Associated Long Noncoding RNAs.PLoS One.doi: 10.1371/journal.pone.0084408.
3. GibbEA , Vucic EA , Enfield K, Stewart GL, et all(2011).Human Cancer Long Non-Coding RNA Transcriptomes.Plos One.doi: 10.1371/journal.pone.0025915.
4. T Derrien, R Johnson, G Bussotti, et al(2012). Analysis of their gene structure, evolution, and expression The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs. Genome.doi : 22:1775–1789.
5- EM Reis, S Verjovski-Almeida(2012).Perspectives of longnoncoding RNAs incancer diagnostics. Frontiers in Genetics.doi : 10.1002/hep.27043.
6- Nie L, Wu HJ, Hsu JM, ChangSh(2012). Long non-coding RNAs: versatile master regulators of gene expression and crucial players in cancer.Am J Transl Res4(2): 127–150.
7- Ponting CP, Oliver PL, ReikW.(2009) Evolution and functions of long noncoding RNAs.Cell 136(4):629–641.
8- Khalil AM, et al. (2009) Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. ProcNatlAcadSciUSA106(28):11667–11672.
9- Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS (2009) Long noncoding RNAs: Insights into functions. Nat Rev Genet 10(3):155–159.
10- Li J, Xuan Z, Liu C(2013). Long Non-Coding RNAs and Complex Human Diseases.Int J MolScidoi: 10.3390/ijms140918790.
11- KoziolMJ ,Rinn JL (2010).RNA traffic control of chromatin complexes.Current Opinion in Genetics & Development. doi:10.1016/j.gde.2010.03.003.
12- RinnJL, Chang HY(2012). Genome regulation by long noncoding RNAs.Annu Rev Biochem.doi:10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
13- LeeC ,Kikyo N(2012). Strategies to identify long noncoding RNAs involved in gene regulation.Cell & Biosciencedoi:10.1186/2045-3701-2-37.
14- HuarteM ,Rinn JL (2010). Large non-coding RNAs: missing links in cancer? Human Molecular Genetics. doi:10.1093/hmg/ddq353.
15-.Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ , et all (2010). A large intergenic non-coding RN induced by p53 mediatesglobal gene repression in the p53 response. Cell.doi: 10.1016/j.cell.2010.06.040.
16- ReisEM ,Verjovski-Almeida S (2012).Perspectives of longnoncoding RNAs incancer diagnostics. Frontiers in Genetics.doi : 10.1002/hep.27043.
17- Wang KC , ChangHY (2011). Molecular Mechanisms of Long Noncoding RNAs.Molecular cell.doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.018.
18-Koziol M ,Rinn J L(2010). RNA traffic control of chromatin complexes.CurrOpin Genet Dev. doi:10.1016/j.gde.2010.03.003.
19- Mercer T R,Mattick J S(2012). Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation.Nature. doi:10.1038/nsmb.2480.
20- Silva JM, Perez DS, Pritchett JR, Halling ML, Tang H, Smith DI(2010).Identification of long stress-induced noncoding transcripts that have altered expression in cancer. Genomics.. doi: 10.1016/j.ygeno.2010.02.009.
21- Kelley D ,Rinn JL(2012). Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. genome biology. 13:R107.
22- Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber , Koziol , et all (2010). A large intergenic non-coding RN induced by p53 mediatesglobal gene repression in the p53 response. Cell.doi: 10.1016/j.cell.2010.06.040.
23- Saxena A, CarninciP(2011).Long non-coding RNA modifies chromatin.Bioessaysdoi: 10.1002/bies.201100084.
24- Eckert RL, Adhikary G, RorkeEA,et al(2011). Polycomb Group Proteins Are Key Regulators of Keratinocyte Function .J Invest Dermatol. doi:10.1038/jid.2010.318.
25- CaoJ(2014).The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics.BiolProced Online.doi: 10.1186/1480-9222-16-11.
26- ZiatsM,Rennert O(2013).Aberrant Expression of Long Noncoding RNAs in Autistic Brain. J MolNeurosci. DOI 10.1007/s12031-012-9880-8.
27- Liu Y, Li G, Lu H, Li W,et al(2014). Expression profiling and ontology analysis of long noncoding RNAs in post-ischemic heart and their implied roles in ischemia/reperfusion injury.Gene.2014.04.016.
28- Gutschner T, Hämmerle M, EißmannM,et al(2013). The non-coding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. Cancer Res. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-285.