

# 长链非编码 RNA (lncRNA) 及其在昆虫学 研究中的进展

朱 斌, 梁 沛\*, 高希武

(中国农业大学昆虫学系, 北京 100193)

**摘要:** 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类转录本长度超过 200 nt 的非编码 RNA, 主要通过转录调控和转录后调控调节基因的表达, 也可通过影响蛋白质定位和端粒复制发挥其强大的生物学功能。本文在介绍 lncRNA 的特征、分类及其主要作用机制的基础上, 综述了有关昆虫 lncRNA 的鉴定及功能研究等方面的最新进展。近 5 年来已经从黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster*、小菜蛾 *Plutella xylostella* 和褐飞虱 *Nilaparvata lugens* 等 8 种昆虫中鉴定出了大量 lncRNA, 为进一步研究 lncRNA 在昆虫生长发育过程中的功能奠定了重要基础。非编码 RNA 参与调控害虫抗药性的分子机制已经成为昆虫毒理学研究的一个新兴领域, 因此本文对有关 lncRNA 与害虫抗药性关系的最新研究进展也做了介绍。

**关键词:** 长链非编码 RNA; 昆虫; 分类; 生物学功能; 抗药性

**中图分类号:** Q965.9   **文献标识码:** A   **文章编号:** 0454-6296(2016)11-1272-10

## Long noncoding RNAs (lncRNAs) and their research advances in entomology

ZHU Bin, LIANG Pei\*, GAO Xi-Wu (Department of Entomology, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

**Abstract:** Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a novel class of non-protein coding transcripts longer than 200 nt and regarded as a kind of key regulatory molecules which could regulate gene expression at many different levels including transcriptional and post-transcriptional levels. In this article, the characteristics, classification and mode of actions of lncRNAs were summarized, and the recent advances of lncRNA research in entomology were reviewed. In the last five years, a huge amount of lncRNAs have been identified from eight insects including *Drosophila melanogaster*, *Plutella xylostella* and *Nilaparvata lugens*, providing important foundation for further exploration of lncRNA function in insect development. At the same time, lncRNA mediated insecticide resistance has become an emerging field of insecticide toxicology, so the very recent advances in lncRNAs involved in insecticide resistance were also reviewed.

**Key words:** Long noncoding RNA (lncRNA); insect; classification; biological function; insecticide resistance

人类基因组计划 (human genome project, HGP) 的研究表明, 在整个人类基因组的 30 亿个碱基对中, 仅有大约 2% 的序列具有蛋白编码功能, 其余的 98% 不编码任何蛋白质。随后启动的“DNA 元素百科全书 (Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE)”计划发现, 有超过 70% 的基因组序列能够被转录成

RNA, 而其中很大一部分都是不具有蛋白编码功能的非编码 RNA (Pennisi *et al.*, 2012; Angrand *et al.*, 2015)。目前已报道的非编码 RNA 种类很多, 根据其具备的生物学功能, 大致可分为两大类, 即持家性非编码 RNA 和调控性非编码 RNA。持家性非编码 RNA 主要包括转运 RNA (tRNA)、核糖体 RNA

基金项目: 国家自然科学基金项目(31572023); 公益性行业(农业)科研专项(201203038)

作者简介: 朱斌, 男, 1987 年生, 河南漯河市人, 博士研究生, 主要从事昆虫分子毒理学研究, E-mail: zhubin1215@126.com

\* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: liangcau@cau.edu.cn

收稿日期 Received: 2016-08-04; 接受日期 Accepted: 2016-09-25

(rRNA)、小核仁 RNA (snoRNA)、小核 RNA (snRNA) 和引导 RNA (gRNA) 等; 调控性非编码 RNA 主要包括小干扰 RNA (siRNA)、微小 RNA (microRNA)、piRNA (与 Piwi 蛋白互作) 以及长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 等 (Ponting *et al.*, 2009)。

有关非编码 RNA 的研究的历史并不长, 但因其重要的生物学功能而越来越受到重视, 例如 21 世纪初才开始兴起的 microRNA (miRNA), 因其在基因转录后调控中发挥着非常重要的作用, 已经成为生命科学领域的一个研究热点 (梁沛和高希武, 2012)。而长链非编码 RNA 的概念最早由日本科学家在 2002 年首先提出 (Okazaki *et al.*, 2002)。起初 lncRNA 被认为是基因转录过程中的噪音, 在很长一段时间内都未得到足够的重视 (Struhl, 2007)。直到 Rinn 等 (2007) 发现 lncRNA-HOTAIR (HOX transcript antisense intergenic RNA) 可以与一种多梳抑制复合体 (polycomb repressive complex, PRC) 结合, 对染色质进行修饰, 从而抑制 HOX 基因 (homeobox) 的转录, 调节生物体的生长发育。随着对 HOTAIR 功能的发掘, 越来越多的研究人员开始关注 lncRNA 的研究。截至目前, 昆虫 lncRNA 的研究尚处于起步阶段, 本文对 lncRNA 的特征及其作用机制进行总结, 以期对昆虫 lncRNA 的研究和应用提供一些借鉴和参考。

## 1 lncRNA 简介

lncRNA 被定义为一类转录本长度超过 200 nt 的非编码 RNA, 但也有研究指出, 以 200 个核苷酸来界定 lncRNA 显得过于武断, 因为还存在着很多小于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 它们既不属于结构 RNA (structural RNA) 也不属于 microRNA (Spizzo *et al.*, 2012)。在生物体内, lncRNA 主要是

由 RNA 聚合酶 II 转录和剪切而成, 且转录和剪切机制与 mRNA 类似, 其结构也与 mRNA 基本相似, 大多具有 5' 端帽子结构和 3' 端多聚腺苷酸 Poly(A) 尾巴。lncRNA 的转录水平往往低于 mRNA, 且组织特异性表达能力更强, 一般不翻译成蛋白质, 绝大多数位于细胞核区, 在不同物种间的保守性相对较差 (表 1) (Derrien *et al.*, 2012)。目前, 在动物、植物、真菌、原核生物以及病毒等很多生物中都已经发现了 lncRNA 的存在 (Angrand *et al.*, 2015)。lncRNA 不仅可以通过转录调控和转录后调控的方式控制基因表达, 还可以通过影响蛋白质定位和端粒复制发挥其强大的生物学功能 (Ma *et al.*, 2013)。研究表明, lncRNA 与癌症、糖尿病、阿尔茨海默病等多种人类重大疾病的发生发展密切相关 (Peng *et al.*, 2010; Knauss and Sun, 2013)。lncRNA 在生命活动中的重要功能, 使其逐渐成为整个生命科学研究领域又一个新的热点。

## 2 lncRNA 的分类

目前, 有关 lncRNA 的分类尚无统一的标准, 根据基因组中 lncRNA 转录的位置及特征, 将 lncRNA 分为以下几类。

### 2.1 蛋白编码基因间的 lncRNA (intergenic lncRNA, lincRNA)

目前有关 lincRNA 的研究相对较多, 这类 lncRNA 在整个基因组序列中有自己独立的转录单元, 常位于两个蛋白质编码基因之间, 不与蛋白质编码基因重叠, 长度平均在 1 kb 左右, 同其他类型的 lncRNA 相比, lincRNA 的序列更加保守, 且稳定性更强 (图 1: A) (Ulitsky *et al.*, 2011)。lincRNA 转录的激活类似于 mRNA, 在其染色体转录激活的区段也普遍存在着 K4-K36 区域 (组蛋白 H3K4 三甲基化区和组蛋白 H3K36 三甲基化区, 蛋白编码基因转

表 1 lncRNA 和 mRNA 的相同点和不同点

Table 1 Similarities and differences between lncRNA and mRNA

	相同点 Similarity	不同点 Difference
lncRNA	组织特异性表达 Tissue-specific expression; 能形成二级结构 Secondary structure formation; 经过转录后加工, 如 5' 帽子、聚腺苷酸化、剪接 Post-transcriptional processing, such as 5' cap, polyadenylation and splicing	无蛋白编码能力, 具有调控功能 No protein-coding ability, with functions of regulation; 物种之间保守性较差 Less conserved among species; 主要存在于细胞核 Exist mainly in nucleus; 表达水平一般较低 Low expression
mRNA		编码蛋白质 Encoding protein; 物种之间高度保守 Highly conserved among species; 存在于细胞核和细胞质 Exist in both nucleus and cytoplasm; 表达水平低至高 From low to high expression

录激活的标志) (Guttman *et al.*, 2009, 2010)。LincRNA 的主要功能包括顺式/反式转录调控, 转录控制、剪接调控以及转录后调控等。已报道的这类 lincRNA 很多, 包括 Xist 和 MALAT1 等 (Ulitsky and Bartel, 2013)。

## 2.2 内含子 lincRNA (intronic lincRNA)

许多蛋白编码基因的内含子区都存在有长链非编码转录本 (图 1: B)。目前有关内含子 lincRNA 的研究相对较少, 如植物中的 lincRNA-COLDAIR 即来自于开花抑制子基因座 FLC 的第一个内含子区, 参与调控植物的生物钟 (Heo and Sung, 2011)。

## 2.3 正义 lincRNA (sense lincRNA)

正义 lincRNA 是由蛋白编码基因的正链转录而来的, 它们的转录区可以同蛋白编码基因正链的序列部分重叠, 也可以完全覆盖蛋白编码基因正链的整个序列 (图 1: C)。研究表明, 一些正义 lincRNA 可以翻译成蛋白质, 从而在蛋白水平上发挥作用, 同时这些 lincRNA 还能以 RNA 的形式调控基因的转录。例如, SRA (类固醇受体激活剂) 基因不

仅能够翻译成蛋白质, 同时由其转录而来的 RNA 还能以脚手架的形式连接多个共激活剂和阻遏蛋白, 形成复合体, 进而调控基因的转录 (Kothari *et al.*, 2004)。

## 2.4 反义 lincRNA (antisense lincRNA)

大约有 70% 已注释的转录本正义链的相反方向存在反向转录产物, 反义 lincRNA 即由蛋白编码基因的反义链转录而来, 同正向的蛋白编码基因转录本序列完全重合或者部分重合 (图 1: D)。基因组中存在很多由于转录方向不同而形成的序列互补的 mRNA 正反向转录对, 同样 lincRNA 也能形成序列互补的正反向转录对, 比如 Xist/Tsix, 共同控制 X 染色体失活 (Lee *et al.*, 1999)。另外, 很多印记区间还含有序列互补的 mRNA/lincRNA 正反向转录对, 例如 Kcnq1/Kcnq1ot1 (Kanduri *et al.*, 2006) 和 Igf2r/Air (Lyle *et al.*, 2000)。同 mRNA 以及其他的 lincRNA 相比, 反义 lincRNA 很少存在剪切加工以及 PloyA 修饰, 且正反向转录对的表达往往会相互影响 (Wang and Chang, 2011)。

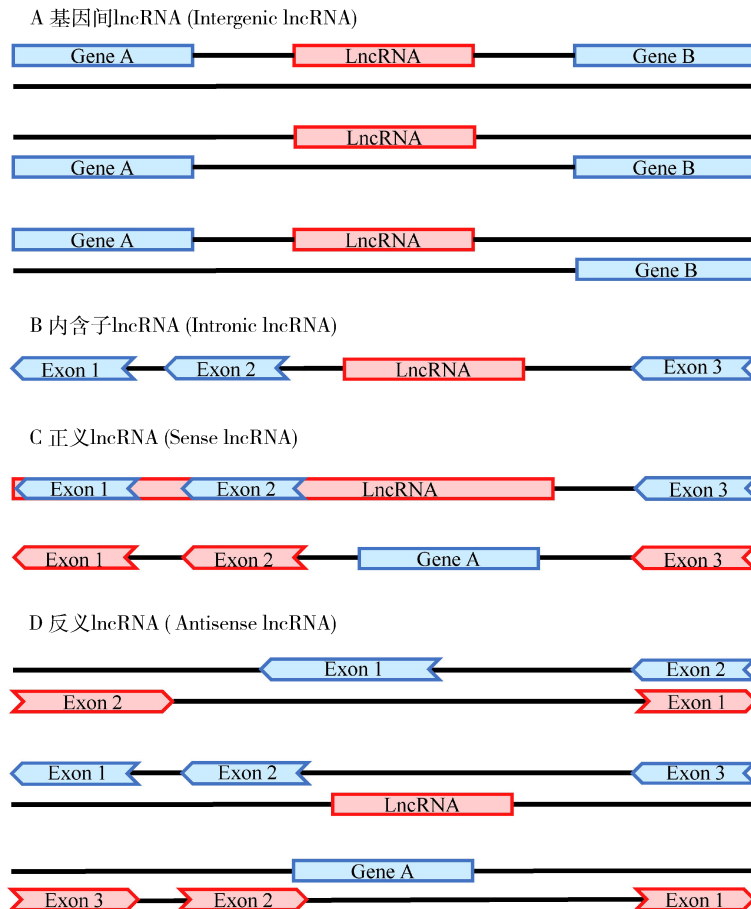


图 1 lincRNA 的 4 种类型 (改编自 Ma *et al.*, 2013)

Fig. 1 Four classes of lincRNAs (adapted from Ma *et al.*, 2013)

蓝色代表蛋白编码基因及其外显子, 红色代表 lincRNA 及其外显子。Protein-coding genes and their exons are represented in blue, while lincRNAs and their exons are in red.

### 3 LncRNA 的作用机制

近年来的研究表明,lncRNA 能够通过多种方式发挥调控作用,其作用机制主要可以归纳为转录调控、转录后调控、蛋白质定位和端粒复制 4 个方面。

#### 3.1 转录调控

**3.1.1 X 染色体失活:**雌性哺乳动物两条 X 染色体中的一条可以随机失活,以便雌性和雄性 X 染色体关联基因能够等量表达。在雌性哺乳动物中,X 染色体失活中心能够编码产生两条 lncRNA,即 X 染色体特异性失活转录物 Xist 及其反义链的转录产物 Tsix,它们协同控制着 X 染色体的活性。Xist 可以与多梳抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 结合,并将其募集到 X 染色体失活中心,PRC2 能够介导染色体 H3K27 三甲基化 (H3K27me3),从而引起 X 染色体上基因表达的沉默,并最终造成 X 染色体的失活;而 Tsix 则通过与 Xist 竞争性结合 PRC2,抑制 Xist 的作用,维持 X 染色体的活性 (Zhao *et al.*, 2008);也有研究表明,Xist 和 Tsix 可以互补结合,形成一条双链 RNA (dsRNA),并在 Dicer 酶的作用下切割成 siRNA,进一步通过 RNAi 通路介导 X 染色体的失活 (Ogawa *et al.*, 2008)。

**3.1.2 基因组印记:**基因组印记 (genomic imprinting) 是特指来源于亲本的等位基因由于染色体的不对称修饰而导致的单等位基因表达的现象。这种在生物进化中形成的、有规律而又受控的基因失活是机体中基因表达调节的一种重要方式。目前已有研究表明,多种 lncRNA 在基因组印记中发挥了重要的作用,例如 lncRNA-H19,位于小鼠 7 号染色体远端,与胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, Igf2) 基因相距仅 70 kb,H19 和 Igf2 基因之间存在印记控制区 (imprinting control region, ICR),在母源染色体上,ICR 未被甲基化,它能够与转录因子 CTCF (CCCTC-binding factor) 结合,从而阻断下游增强子与 Igf2 基因启动子的结合,使增强子作用于 H19 启动子,促进 H19 的表达;然而在父源染色体上,ICR 被甲基化,不能与转录因子 CTCF 结合,下游增强子只与 Igf2 基因启动子结合而不与 H19 基因启动子结合,结果促进 Igf2 的表达,抑制 H19 基因的表达 (Schoenherr *et al.*, 2003; Jena *et al.*, 2014)。

**3.1.3 染色质重塑:**染色质的状态是其具有转录

活性的关键因素之一,主要包括组蛋白修饰和核小体结构等。LncRNA 可以通过影响染色质状态来调控基因表达。Hox 基因是一类专门调控生物形体的基因,人类的 HOX 基因共有 4 个基因簇 (HOXA, HOXB, HOXC 及 HOXD),分别分布在 4 条不同的染色体上。HOTAIR 是 HOX 基因的一条反义 lncRNA,长约 2.2 kb,来源于 12 号染色体的 HOXC 基因座,通过募集染色质多梳抑制复合物 PRC2,并将其定位到 2 号染色体上的 HOXD 位点,影响特异性组蛋白的修饰模式,从而引起 HOXD 的转录沉默 (Tsai *et al.*, 2010)。而 lncRNA-HOTTIP 则位于 HOXA 基因簇的远端,长约 3.8 kb,通过募集染色体重塑复合物 MLL,维持 HOXA 基因簇 5' 末端染色体的转录激活状态,使其一直保有转录活性 (Chu *et al.*, 2011)。

**3.1.4 启动子 lncRNA 和增强子 lncRNA:**在基因的启动子区和增强子区普遍都可以转录产生一些 lncRNA,基因启动子区转录而来的 lncRNA 可以和启动子直接结合,也可以与转录因子相互作用,抑制转录起始复合物 (preinitiation complex, PIC) 的形成,从而影响基因的转录。例如,二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR) 基因上游的一条 lncRNA,长度大约为 0.8 ~ 7.3 kb,由 DHFR 基因的启动子区转录而来,在 DHFR 基因转录的过程中,该 lncRNA 可以与 DHFR 基因的启动子结合,也可以与转录因子 TFIIB 相互作用,从而有效地抑制 DHFE 基因的转录 (Wilusz *et al.*, 2009)。另外一些由增强子区转录而来的 lncRNA 则能够促进基因的转录,例如 lncRNA-a1 (activating long ncRNA 1) 和 Evf-2 (embryonic ventral forebrain-2) 等 (Feng *et al.*, 2006; Orom *et al.*, 2010)。

#### 3.2 转录后调控

**3.2.1 剪切调控:**现有研究表明,lncRNA 可以直接同剪切因子结合影响其功能,也可以间接地调节剪切因子的活性,通过这两种方式 lncRNA 均能影响 mRNA 的剪切。例如 MIAT (myocardial infarction associated transcript) 是一条长约 9 ~ 10 kb 的 lncRNA,含有信号非常强的内含子剪切位点序列 (UACUAAC 重复序列),该序列能够诱导剪切因子 SF1 (splicing factor 1) 与其结合,从而抑制被调控基因中剪切体复合物的形成,干扰被调控基因的剪切 (Tsuiji *et al.*, 2011); Malat1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1) 是一条长约 7 kb 的 lncRNA,能够结合剪切因子 SR [serine-arginine

(SR)-rich splicing factor], 调节其在细胞核区的分布, 同时 Malat1 还可以调控剪切因子 SR 的磷酸化, 影响其活性, 从而控制 mRNA 前体的选择性剪切 (Tripathi *et al.*, 2010)。

此外, lncRNA 还能够与和其互补的 mRNA 前体序列直接结合, 从而调控 mRNA 的选择性剪切。例如, RBM5 (RNA binding motif protein 5) 蛋白是一种癌症抑制相关因子, 在调节凋亡相关因子的选择性剪切中发挥着重要作用; LUST (LUCA-15-specific transcript) 是 RBM5 (RNA binding motif protein 5) 基因的一条反义 lncRNA, 长约 1.4 ~ 2.4 kb, 可直接与 RBM5 基因转录产生的 mRNA 前体相结合, 影响 mRNA 的选择性剪切, 从而调控 RBM5 基因的转录 (Rintala and Sutherland, 2009)。

**3.2.2 翻译水平控制:** LncRNA 还可以直接同翻译因子和核糖体结合, 调控蛋白质的翻译过程。例如 BC1 (brain cytoplasmic RNA 1) 和 BC200 (200 nt brain cytoplasmic RNA), 这两种 lncRNA 可以同真核生物翻译起始因子 eIF4A (eukaryotic translation initiation factor 4A)、polyA 结合蛋白 PABP (polyA-binding protein) 以及其他的一些作用因子相结合, 抑制蛋白质翻译所必需的一些复合体的装配, 从而影响蛋白质翻译的启动 (Muddashetty *et al.*, 2002; Lin *et al.*, 2008)。细胞质 lncRNA-snaR (small NF90-associated RNAs) 则能够直接结合在核糖体上, 影响 mRNA 的翻译 (Parrott *et al.*, 2011)。

**3.2.3 RNA 干扰 (RNA interference):** lncRNA 也可以直接作为 mRNA 的反义抑制因子, 促进 mRNA 的降解, 其作用机制类似于小干扰 RNA。例如, 21A 是一条长约 300 kb 的 lncRNA, 与着丝粒蛋白 F (centromere protein F, CENP-F) 基因的序列高度同源, 通过反义抑制, 可以在转录水平以及蛋白水平减少 CENP-F 基因的表达 (Pagano *et al.*, 2007)。1/2-sbsRNA1 (half-STAU1-binding site RNA1) 是一条长约 0.7 kb 的 lncRNA, 可通过逆转录转座子 Alu 元件同 mRNA 的 3' 末端 UTR 区结合, 降解 mRNA, 从而降低 mRNA 的丰度 (Gong and Maquat, 2011)。

另外 lncRNA 还可以直接同 Dicer 酶结合从而影响其功能。例如, lncRNA-rncs-1 (RNA noncoding and starvation upregulated) 可以同 Dicer1 相互作用, 影响其与 dsRNA 的结合, 减少 Dicer 酶剪切产生的 siRNA, 从而调控相关基因的表达 (Hellwig and Bass, 2008)。

**3.2.4 竞争性内源 RNAs (competing endogenous**

RNAs, ceRNAs): Salmena 等 (2011) 发现了一种 RNA 分子之间新的对话机制, 并提出了 lncRNA 和 mRNA 之间相互“交流”的新假说——竞争性内源 RNA (ceRNA) 假说, ceRNA 是一种全新的基因表达调控模式: mRNA、假基因、lncRNA 等转录物通过竞争性结合相同的 miRNA 来调控相互之间的表达水平, 例如, linc-MD1 (long intergenic ncRNA associated with muscle differentiation), 一条长约 0.5 kb 的基因间 lncRNA, 可通过与转录因子 MAML1 (mastermind-like protein 1) 和 MEF2C (myocyte-specific enhancer factor 2C) 竞争性结合 miR-133 和 miR-135 来调控 MAML1 和 MEF2C, 而 MAML1 和 MEF2C 又可以激活肌肉细胞分化相关的特异性基因的表达 (Cesana *et al.*, 2011)。此外, 一些反义 lncRNA 可以直接同序列互补的 mRNA 相结合, 掩盖位于 mRNA 上的 miRNA 结合位点, 从而减少 miRNA 与靶标 mRNA 的结合。例如, BACE1AS (BACE1 antisense RNA) 是一条长约 2 kb 的反义 lncRNA, 在老年痴呆症患者体内特异性转录, 同  $\beta$ -secretase 1 基因 BACE1 的 mRNA 相互结合, 从而掩盖了位于 BACE1 基因 mRNA 上的 miR-485-5p 结合位点, 减弱了 miR-485-5p 的抑制作用 (Faghihi *et al.*, 2010)。

### 3.3 蛋白质定位

lncRNA 还可通过与靶标蛋白质互作的方式, 调控蛋白质在细胞中的定位。例如, lncRNA-ENOD40 可以同一种蒺藜状苜蓿 RNA 结合蛋白 MtRBP1 (*Medicago truncatula* RNA binding protein 1) 相互作用, 在无 ENOD40 转录的豆科植物细胞中, MtRBP1 存在于细胞核中; 但在有 ENOD40 存在的细胞中, ENOD40 则与 MtRBP1 结合, 并将 MtRBP1 运送到细胞质中 (Campalans *et al.*, 2004)。

### 3.4 端粒复制

端粒是真核细胞染色体末端的特有结构, 正常情况下随细胞分裂而缩短。端粒长度受端粒酶调控, 能够决定细胞的增殖能力和寿命。端粒酶由端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT)、端粒酶 RNA (human telomerase RNA, hTR) 和端粒酶相关蛋白共同组成。端粒酶利用其自身 hTR 所携带的 RNA 为模板, 在 hTERT 的逆转录催化下, 将端粒重复序列不断地在染色体末端合成, 延长并稳定随着细胞的分裂而逐渐缩短的端粒, 在细胞的增殖及恶性肿瘤的发生和发展过程中起到了重要的作用。端粒酶 lncRNA 参与介导了端粒的复制过程。如 TERC (telomerase

RNA component)即作为一种端粒酶 lncRNA,在端粒酶作用的过程中充当了 RNA 模板,从而调控真核细胞 DNA 复制过程中端粒的延伸(Kim *et al.*, 2016)。

## 4 昆虫 lncRNA 的研究现状

目前,有关 lncRNA 的研究主要集中在人、小鼠等哺乳类动物中,在昆虫学中仍处于起步阶段。近年来,随着高通量测序技术的不断发展,越来越多的昆虫 lncRNA 被发现,有关昆虫 lncRNA 的报道快速增长。从目前的进展来看,对昆虫 lncRNA 的研究主要集中在以下几个方面。

### 4.1 昆虫 lncRNA 的鉴定

高通量测序技术在有关 lncRNA 的研究中应用非常广泛。最直接的方法是转录组测序,它不仅可以检测到低丰度转录本,还可以发现新的转录本,包括大量已知的和新的 lncRNA。与普通转录组测序相比,lncRNA 测序在建库方法上有很大的不同,其主要采用核糖体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)去除和链特异性两种文库构建方案。由于部分 lncRNA 不含有 polyA 尾,rRNA 去除法建库可以保留更多的 lncRNA(包括含有 polyA 尾和不含 polyA 尾的 lncRNA);而链特异性建库,可以确定序列的方向,从而将鉴定出的 lncRNA 准确分类。例如 Wu 等(2016)通过对 21 组家蚕 *Bombyx mori* 不同组织样品转录组数据的分析,鉴定获得 11 810 条 lncRNA,包括 474 条内含子 lncRNA,6 250 条基因间 lncRNA 和 5 086 条反义 lncRNA,并且发现这些 lncRNA 的表达水平显著低于蛋白编码基因,且其表达具有更强的组织特异性。Jenkins 等(2014)在冈比亚按蚊 *Anopheles gambiae* 中,鉴定得到了 633 条 lncRNA,这些 lncRNA 在冈比亚按蚊各生长发育阶段(包括 1 龄幼虫、3 龄幼虫和成虫)以及不同性别的成虫中的表达模式差异很大。Xiao 等(2015)从褐飞虱 *Nilaparvata lugens* 中鉴定获得了 2 439 条 lncRNA,并且发现一些 lncRNA 可能与褐飞虱成虫的生殖能力密切相关。

截至目前,通过高通量测序结合生物信息学的预测工具,已在黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* (Young *et al.*, 2012)、西方蜜蜂 *Apis mellifera* (Humann *et al.*, 2013)、中华蜜蜂 *Apis cerana* (Jayakodi *et al.*, 2015)、家蚕(Wu *et al.*, 2016)、丽蝇蛹集金小蜂 *Nasonia vitripennis* (Akbari *et al.*, 2013)、冈比亚按蚊(Jenkins *et al.*, 2014)、小菜蛾 *Plutella*

*xylostella* (Etebari *et al.*, 2015)、褐飞虱(Xiao *et al.*, 2015)等昆虫中鉴定预测出了大量 lncRNA。这些 lncRNA 的发现,为我们继续研究 lncRNA 在昆虫生长发育过程中的功能奠定了重要基础。

### 4.2 昆虫 lncRNA 的功能研究

目前,有关昆虫 lncRNA 的功能研究主要集中在模式生物果蝇中。研究表明,lncRNA 可以参与调控果蝇的性别决定过程(Mulvey and Meller, 2014)、果蝇的运动行为和攀爬能力(Li *et al.*, 2012)、雄性果蝇的求偶行为(Chen *et al.*, 2011)、果蝇的睡眠(Soshnev *et al.*, 2011)及果蝇 X 染色体的失活(Smith *et al.*, 2001; Deng *et al.*, 2006)等多个生物过程(表 2)。

除果蝇外,有关 lncRNA 在其他昆虫中的功能和作用机制的报道相对较少。Humann 和 Hartfelder(2011)发现西方蜜蜂的工蜂中存在一条 lncRNA(lnccov1),在工蜂胚胎发育的过程中可以参与调控其卵巢管细胞的自噬死亡过程,而在其蜂王中则不存在这条 lncRNA;Li 等(2014)在家蚕的丝腺中发现了一些特异性表达的 lncRNA,这些 lncRNA 可以通过表观遗传学修饰的方法,抑制一些蚕丝基因的表达。

### 4.3 lncRNA 与害虫抗药性

由于杀虫药剂的长期不合理使用,日益严重的抗药性问题已成为阻碍害虫有效防治的重要障碍。而杀虫药剂种类的不断增多,也使得害虫的抗药性机制变得日趋复杂。目前有关害虫抗药性机制的研究主要集中在杀虫剂靶标以及解毒代谢两个方面,如杀虫剂靶标基因的突变或者表达量变化及解毒酶基因表达量的增加,均能够显著影响昆虫对杀虫剂的抗药性。随着对害虫抗药性机制研究的不断深入,以及高通量测序技术的快速发展,越来越多的位于其他信号通路上的蛋白编码基因也被发现参与了害虫对杀虫剂的抗药性,如 P-糖蛋白调控的果蝇对阿维菌素的抗性(Luo *et al.*, 2013)。但对于这些与害虫抗药性相关基因的表达调控机制的研究,尤其是从表观遗传学调控机制的研究还非常有限。

近年来,非编码 RNA,主要包括 microRNA(miRNA)和 lncRNA 等,逐渐成为生命科学研究中一个新的热点,它们可通过转录调控、转录后调控或直接与靶蛋白互作等多种途径调控基因的表达。有关昆虫 miRNA 的研究相对较多,有些 miRNA 已被证实参与调控了昆虫对杀虫药剂抗性(Li *et al.*, 2015b)。但有关 lncRNA 调控抗药性的研究仍处于

表 2 经实验验证的昆虫部分 lncRNA 的功能( 改自 Legeai and Derrien, 2015)

Table 2 Experimentally verified functions of lncRNAs in insects ( adapted from Legeai and Derrien, 2015)

LncRNA	物种 Species	功能 Function	参考文献 References
Hsr- $\omega$	黑腹果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	热激响应 In response to heat shock stress	Lakhota <i>et al.</i> , 2012
Rox1/2	黑腹果蝇 <i>D. melanogaster</i>	X 染色体的失活 X chromosomal inactivation	Smith <i>et al.</i> , 2001; Deng and Meller, 2006
Bithorax	黑腹果蝇 <i>D. melanogaster</i>	生长发育 Growth and development	Lipshitz <i>et al.</i> , 1987; Pease <i>et al.</i> , 2013
Yar	黑腹果蝇 <i>D. melanogaster</i>	胚胎发育, 睡眠行为 Embryogenesis and sleep behavior	Soshnev <i>et al.</i> , 2011
Acal	黑腹果蝇 <i>D. melanogaster</i>	胚胎发育, 背向闭合 Embryogenesis and dorsal closure	Ríos-Barrera <i>et al.</i> , 2015
Sphinx	黑腹果蝇 <i>D. melanogaster</i>	雄性求偶行为 Male courtship behavior	Chen <i>et al.</i> , 2011
Sxl	黑腹果蝇 <i>D. melanogaster</i>	性别决定 Sex determination	Mulvey <i>et al.</i> , 2014
CRG	黑腹果蝇 <i>D. melanogaster</i>	运动行为, 攀爬能力 Locomotor activity and climbing ability	Li <i>et al.</i> , 2012
Lnccov1	西方蜜蜂 <i>Apis mellifera</i>	卵巢发育 Ovarian development	Humann and Hartfelder, 2011
Nb-1	西方蜜蜂 <i>A. mellifera</i>	行为多型 Behavioral polymorphism	Tadano <i>et al.</i> , 2009
Kakusei	西方蜜蜂 <i>A. mellifera</i>	神经调控 Neural regulation	Kiya <i>et al.</i> , 2008
Ks-1	西方蜜蜂 <i>A. mellifera</i>	神经调控 Neural regulation	Sawata <i>et al.</i> , 2002
AncR-1	西方蜜蜂 <i>A. mellifera</i>	神经调控 Neural regulation	Sawata <i>et al.</i> , 2004
Bm-102/Bm-159	家蚕 <i>Bombyx mori</i>	丝腺发育, 蚕丝蛋白合成 Silk gland-development and fibroin synthesis	Li <i>et al.</i> , 2014

起步阶段,且主要集中在哺乳动物中,如最新研究表明,lncRNA 可通过对药物靶基因的异常调控,造成肿瘤对化疗药物的耐药性,是肿瘤耐药复杂型调控的重要组成部分(Li *et al.*, 2015a)。在昆虫中,只有澳大利亚昆士兰大学的 Etebari 等(2015)初步研究了 lncRNA 与小菜蛾抗药性的关系。他们通过对 7 组 RNA-seq 数据进行分析,共获得 3 844 条基因间 lncRNA,并通过筛选,认为其中 280 条 lncRNA 参与调控了小菜蛾对毒死蜱的抗药性,358 条 lncRNA 参与调控了小菜蛾对氟虫腈的抗药性,还有 59 条 lncRNA 参与调控了小菜蛾对 Bt 杀虫蛋白 Cry1Ac 的抗药性,其中 3 条 lncRNA (lincRNA538, lincRNA3727 和 lincRNA1382) 共同参与调控了对这 3 种杀虫剂的抗药性;在参与小菜蛾对 3 种杀虫剂抗药性的所有 lncRNA 中,随机抽取 9 条在溴氰菊酯抗性的小菜蛾品系中进行 qRT-PCR 验证,发现其中大部分也参与调控了小菜蛾对溴氰菊酯的抗药性。其他还未见有关 lncRNA 调控害虫抗药性的研究报道。

## 5 小结与展望

近年来,有关 lncRNA 的研究逐渐兴起,其作用机制较 miRNA 更加多样,且生物学功能更加强大,已经成为表观遗传学领域一个新的研究热点,越来越多的研究者开始关注并且投身到 lncRNA 的研究中。然而,到目前为止,有关 lncRNA 的研究还主要集中在人、小鼠等高等动物中,在昆虫学中的研究还相对较少。随着高通量测序技术的不断发展,包括双翅目、鳞翅目、膜翅目类等类群共 156 种昆虫的基因组测序已经完成,有关昆虫转录组测序的数据则更加庞大,但大部分昆虫基因组的注释工作及转录组数据的分析工作都主要集中在蛋白质编码基因,大量非编码 RNA 在数据分析的过程中被遗弃(Xiao *et al.*, 2015)。

近年来,随着 lncRNA 功能研究的不断深入,一些昆虫 RNA-seq 数据被重新挖掘,越来越多的昆虫 lncRNA 被陆续发现,且有关果蝇和蜜蜂 lncRNA 功

能的研究已经取得了重要进展,但对于其他昆虫,特别是农业害虫 lncRNA 功能的研究还面临着很多困难和挑战。通过转录组测序技术,已经发现 lncRNA 参与调控了小菜蛾对多种杀虫剂的抗药性,但是 lncRNA 介导小菜蛾产生抗药性的作用机制尚不清楚。鉴于 lncRNA 作用机制的多样性,lncRNA 同杀虫剂靶标基因之间以及解毒酶之间可能存在一些顺式或者反式的调控关系,通过控制靶标基因以及解毒酶基因的表达,或者影响相关解毒酶的活性发挥其对抗药性的调控作用。相信随着研究手段及研究技术的不断完善,lncRNA 必将会成为未来昆虫抗药性研究中的一个新的热点。

### 参考文献 (References)

- Akbari OS, Antoshechkin I, Hay BA, Ferree PM, 2013. Transcriptome profiling of *Nasonia vitripennis* testis reveals novel transcripts expressed from the selfish B chromosome, paternal sex ratio. *G3-Genes Genom. Genet.*, 3(9): 1597–1605.
- Angrand PO, Vennin C, Le Bourhis X, Adriaenssens E, 2015. The role of long non-coding RNAs in genome formatting and expression. *Front. Genet.*, 6: 165.
- Campalans A, Kondorosi A, Crespi M, 2004. Enod40, a short open reading frame-containing mRNA, induces cytoplasmic localization of a nuclear RNA binding protein in *Medicago truncatula*. *Plant Cell*, 16: 1047–1059.
- Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, Tramontano A, Bozzoni I, 2011. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell*, 147: 358–369.
- Chen Y, Dai H, Chen S, Zhang L, Long M, 2011. Highly tissue specific expression of Sphinx supports its male courtship related role in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE*, 6: e18853.
- Chu C, Qu K, Zhong FL, Artandi SE, Chang HY, 2011. Genomic maps of long noncoding RNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions. *Mol. Cell*, 44: 667–678.
- Deng X, Meller VH, 2006. *roX* RNAs are required for increased expression of X-linked genes in *Drosophila melanogaster* males. *Genetics*, 174: 1859–1866.
- Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, Guernec G, Martin D, Merkel A, Knowles DG, Lagarde J, Veeravalli L, Ruan X, Ruan Y, Lassmann T, Carninci P, Brown JB, Lipovich L, Gonzalez JM, Thomas M, Davis CA, Shiekhattar R, Gingeras TR, Hubbard TJ, Notredame C, Harrow J, Guigó R, 2012. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res.*, 22(9): 1775–1789.
- Etebari K, Furlong MJ, Asgari S, 2015. Genome wide discovery of long intergenic non-coding RNAs in diamondback moth (*Plutella xylostella*) and their expression in insecticide resistant strains. *Sci. Rep.*, 5: 14642
- Faghihi MA, Zhang M, Huang J, Modarresi F, Van der Brug MP, Nalls MA, Cookson MR, St-Laurent G III, Wahlestedt C, 2010. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function. *Genome Biol.*, 11: R56.
- Feng J, Bi C, Clark BS, Mady R, Shah P, Kohtz JD, 2006. The *Evf-2* noncoding RNA is transcribed from the *Dlx-5/6* ultraconserved region and functions as a *Dlx-2* transcriptional coactivator. *Genes Dev.*, 20: 1470–1484.
- Gong C, Maquat LE, 2011. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. *Nature*, 470: 284–288.
- Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, Huarte M, Zuk O, Carey BW, Cassady JP, Cabili MN, Jaenisch R, Mikkelsen TS, Jacks T, Hacohen N, Bernstein BE, Kellis M, Regev A, Rinn JL, Lander ES, 2009. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature*, 458: 223–227.
- Guttman M, Garber M, Levin JZ, Donaghey J, Robinson J, Adiconis X, Fan L, Koziol MJ, Gnirke A, Nusbaum C, Rinn JL, Lander ES, Regev A, 2010. *Ab initio* reconstruction of cell type-specific transcriptomes in mouse reveals the conserved multi-exonic structure of lincRNAs. *Nat. Biotechnol.*, 28: 503–510.
- Hellwig S, Bass BL, 2008. A starvation-induced noncoding RNA modulates expression of Dicer-regulated genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 12897–12902.
- Heo JB, Sung S, 2011. Vernalization-mediated epigenetic silencing by a long intronic noncoding RNA. *Science*, 331(6013): 76–79.
- Humann FC, Hartfelder K, 2011. Representational difference analysis (RDA) reveals differential expression of conserved as well as novel genes during caste-specific development of the honey bee (*Apis mellifera* L.) ovary. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 41: 602–612.
- Humann FC, Tiberio GJ, Hartfelder K, 2013. Sequence and expression characteristics of long noncoding RNAs in honey bee caste development-potential novel regulators for transgressive ovary size. *PLoS ONE*, 8(10): e78915.
- Jayakodi M, Jung JW, Park D, Ahn YJ, Lee SC, Shin SY, Shin C, Yang TJ, Kwon HW, 2015. Genome-wide characterization of long intergenic non-coding RNAs (lincRNAs) provides new insight into viral diseases in honey bees *Apis cerana* and *Apis mellifera*. *BMC Genomics*, 16(1): 680.
- Jena SC, Kumar S, Rajput S, Roy B, Verma A, Kumaresan A, Mohanty TK, De S, Kumar R, Datta TK, 2014. Differential methylation status of *IGF2-H19* locus does not affect the fertility of crossbred bulls but some of the CTCF binding sites could be potentially important. *Mol. Reprod. Dev.*, 81(4): 350–362.
- Jenkins AM, Waterhouse RM, Kopin AS, Marc AT, 2014. Muskavitch long non-coding RNA discovery in *Anopheles gambiae* using deep RNA sequencing. *bioRxiv*, doi.org/10.1101/007484.
- Kanduri C, Thakur N, Pandey RR, 2006. The length of the transcript encoded from the *Kcnq1ot1* antisense promoter determines the degree of silencing. *EMBO J.*, 25(10): 2096–2106.



- Kim J, Kim KM, Noh JH, Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M, 2016. Long noncoding RNAs in diseases of aging. *Bioch. Biophys. Acta (BBA) – Gene Regul. Mech.*, 1859(1): 209–221.
- Kiya T, Kunieda T, Kubo T, 2008. Inducible- and constitutive-type transcript variants of *kakusei*, a novel non-coding immediate early gene, in the honeybee brain. *Insect Mol. Biol.*, 17: 531–536.
- Knauss JL, Sun T, 2013. Regulatory mechanisms of long noncoding RNAs in vertebrate central nervous system development and function. *Neuroscience*, 235: 200–214.
- Kothari SC, Emberley E, Hamedani MK, Troup S, Wang X, Czosnek A, Hube F, Mutawe M, Watson PH, Leygue E, 2004. The steroid receptor RNA activator is the first functional RNA encoding a protein. *FEBS Lett.*, 566: 43–47.
- Lakhotia SC, Mallik M, Singh AK, Ray M, 2012. The large noncoding Hsr $\omega$ -n transcripts are essential for thermotolerance and remobilization of hnRNPs, HPI and RNA polymerase II during recovery from heat shock in *Drosophila*. *Chromosoma*, 121: 49–70.
- Lee J, Davidow LS, Warshawsky D, 1999. Tsix, a gene antisense to Xist at the X-inactivation centre. *Nature Genetics*, 21(4): 400–404.
- Legeai F, Derrien T, 2015. Identification of long non-coding RNAs in insects genomes. *Curr. Opin. Insect Sci.*, 7: 37–44.
- Li DD, Liu ZC, Huang L, Jiang QL, Zhang K, Qiao HL, Jiao ZJ, Yao LG, Liu RY, Kan YC, 2014. The expression analysis of silk gland-enriched intermediate-size non-coding RNAs in silkworm *Bombyx mori*. *Insect Sci.*, 21: 429–438.
- Li M, Wen S, Guo X, Bai B, Gong Z, Liu X, Wang Y, Zhou Y, Chen X, Liu L, Chen R, 2012. The novel long non-coding RNA CRG regulates *Drosophila* locomotor behavior. *Nucleic Acids Res.*, 40(22): 11714–11727.
- Li XJ, Zha QB, Ren ZJ, Tang JH, Yao YF, 2015a. Mechanisms of breast cancer resistance to anthracyclines or taxanes; an overview of the proposed roles of noncoding RNA. *Curr. Opin. Oncol.*, 27(6): 457–465.
- Li XX, Guo L, Zhou XG, Gao XW, Liang P, 2015b. MiRNAs regulated overexpression of ryanodine receptor is involved in chlorantraniliprole resistance in *Plutella xylostella* (L.). *Sci. Rep.*, 5: 14095.
- Liang P, Gao XW, 2012. Progress in research on application of MicroRNA in entomology. *Chinese Journal of Applied Entomology*, 49(2): 533–542. [梁沛, 高希武, 2012. MicroRNA 及其在昆虫学中的研究进展. 应用昆虫学报, 49(2): 533–542]
- Lin D, Pestova TV, Hellen CU, Tiedge H, 2008. Translational control by a small RNA; dendritic BC1 RNA targets the eukaryotic initiation factor 4A helicase mechanism. *Mol. Cell Biol.*, 28: 3008–3019.
- Lipshitz HD, Peattie DA, Hogness DS, 1987. Novel transcripts from the *Ultrabithorax* domain of the bithorax complex. *Genes Dev.*, 1: 307–322.
- Luo L, Sun YJ, Wu YJ, 2013. Abamectin resistance in *Drosophila* is related to increased expression of P-glycoprotein via the dEGFR and dAkt pathways. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 43(8): 627–634.
- Lyle R, Watanabe D, Vrucyte D, Lerchner W, Smrzka OW, Wutz A, Schageman J, Hahner L, Davies C, Barlow DP, 2000. The imprinted antisense RNA at the *Igf2r* locus overlaps but does not imprint *Mas1*. *Nat. Genet.*, 25(1): 19–21.
- Ma L, Bajic VB, Zhang Z, 2013. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol.*, 10: 6, 924–933.
- Muddashetty R, Khanam T, Kondrashov A, Bundman M, Iacoangeli A, Kremerskothen J, Duning K, Barnekow A, Hüttenhofer A, Tiedge H, Brosius J, 2002. Poly (A)-binding protein is associated with neuronal BC1 and BC200 ribonucleoprotein particles. *Mol. Biol.*, 321: 433–445.
- Mulvey BB, Olcese U, Cabrera JR, Horabin JI, 2014. An interactive network of long non-coding RNAs facilitates the *Drosophila* sex determination decision. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Gene Regul. Mech.*, 1839: 773–784.
- Ogawa Y, Sun BK, Lee JT, 2008. Intersection of the RNA interference and X-inactivation pathways. *Science*, 320: 1336–1341.
- Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, et al., 2002. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60, 770 full-length cDNAs. *Nature*, 420(6915): 563–573.
- Orom UA, Derrien T, Beringer M, Gumireddy K, Gardini A, Bussotti G, Lai F, Zytnicki M, Notredame C, Huang Q, Guigo R, Shiekhattar R, 2010. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells. *Cell*, 143: 46–58.
- Pagano A, Castelnovo M, Tortelli F, Ferrari R, Dieci G, Cancedda R, 2007. New small nuclear RNA gene-like transcriptional units as sources of regulatory transcripts. *PLoS Genet.*, 3: e1.
- Parrott AM, Tsai M, Batchu P, Ryan K, Ozer HL, Tian B, Mathews MB, 2011. The evolution and expression of the snaR family of small non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.*, 39: 1485–1500.
- Pease B, Borges AC, Bender W, 2013. Noncoding RNAs of the *Ultrabithorax* domain of the *Drosophila* bithorax complex. *Genetics*, 195: 1253–1264.
- Peng X, Gralinski L, Armour CD, Ferris MT, Thomas MJ, Proll S, Bradel-Trethewey BG, Korh MJ, Castle JC, Biery MC, Bouzek HK, Haynor DR, Frieman MB, Heise M, Raymond CK, Baric RS, Katze MG, 2010. Unique signatures of long noncoding RNA expression in response to virus infection and altered innate immune signaling. *MBio*, 1(5): e00206–e00210.
- Pennisi E, 2012. ENCODE project writes eulogy for junk DNA. *Science*, 337(6099): 1159–1161.
- Ponting CP, Oliver PL, Reik W, 2009. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 136(4): 629–641.
- Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY, 2007. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*, 129(7): 1311–1323.
- Rintala-Maki ND, Sutherland LC, 2009. Identification and characterisation of a novel antisense non-coding RNA from the *RBM5* gene locus. *Gene*, 445: 7–16.
- Ríos-Barrera LD, Gutiérrez-Pérez I, Domínguez M, Riesgo-Escovar JR, 2015. *acal* is a long non-coding RNA in JNK signaling in epithelial

- shape changes during *Drosophila* Dorsal closure. *PLoS Genet.*, 11 (2): e1004927.
- Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP, 2011. A *ceRNA* hypothesis: the Rosetta stone of a hidden RNA language? *Cell*, 146 (3): 353–358.
- Sawata M, Daisuke Y, Takeuchi H, Kamikouchi A, Kazuaki O, Kubo T, 2002. Identification and punctate nuclear localization of a novel noncoding RNA, *Ks-1*, from the honey bee brain. *RNA*, 8: 772–785.
- Sawata M, Takeuchi H, Kubo T, 2004. Identification and analysis of the minimal promoter activity of a novel noncoding nuclear RNA gene, *AncR-1*, from the honeybee (*Apis mellifera* L.). *RNA*, 10: 1047–1058.
- Schoenherr CJ, Levorske JM, Tilghman SM, 2003. CTCF maintains differential methylation at the *Igf2/H19* locus. *Nat. Genet.*, 33(1): 66–69.
- Smith ER, Allis CD, Lucchesi JC, 2001. Linking global histone acetylation to the transcription enhancement of X-chromosomal genes in *Drosophila* males. *J. Biol. Chem.*, 276: 31483–31486.
- Soshnev AA, Ishimoto H, McAllister BF, Li X, Wehling MD, Kitamoto T, Geyer PK, 2011. A conserved long noncoding RNA affects sleep behavior in *Drosophila*. *Genetics*, 189: 455–468.
- Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA, 2012. Long noncoding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? *Oncogene*, 31(43): 4577–4587.
- Struhl K, 2007. Transcriptional noise and the fidelity of initiation by RNA polymerase II. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 14(2): 103–105.
- Tadano H, Yamazaki Y, Takeuchi H, Kubo T, 2009. Age- and division-of-labour-dependent differential expression of a novel noncoding RNA, *Nb-1*, in the brain of worker honeybees, *Apis mellifera* L. *Insect Mol. Biol.*, 18: 715–726.
- Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, Freier SM, Bennett CF, Sharma A, Bulyly PA, Blencowe BJ, Prasanth SG, Prasanth KV, 2010. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol. Cell*, 39: 925–938.
- Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY, 2010. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 329: 689–693.
- Tsuji H, Yoshimoto R, Hasegawa Y, Furuno M, Yoshida M, Nakagawa S, 2011. Competition between a noncoding exon and introns: *Gomafu* contains tandem UACUAAC repeats and associates with splicing factor-1. *Genes Cells*, 16: 479–490.
- Ulitsky I, Bartel DP, 2013. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. *Cell*, 154: 26–46.
- Ulitsky I, Shkumatava A, Jan CH, Sive H, Bartel DP, 2011. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution. *Cell*, 147(7): 1537–1550.
- Wang KC, Chang HY, 2011. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol. Cell*, 43: 904–914.
- Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL, 2009. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev.*, 23: 1494–1504.
- Wu Y, Cheng T, Liu C, Liu D, Zhang Q, Long R, Zhao P, Xia Q, 2016. Systematic identification and characterization of long noncoding RNAs in the silkworm, *Bombyx mori*. *PLoS ONE*, 11(1): e0147147.
- Xiao HM, Yuan ZT, Guo DH, Hou BF, Yin CL, Zhang WQ, Li F, 2015. Genome-wide identification of long noncoding RNA genes and their potential association with fecundity and virulence in rice brown planthopper, *Nilaparvata lugens*. *BMC Genomics*, 16: 749.
- Young RS, Marques AC, Tibbit C, Haerty W, Bassett AR, Liu JL, Ponting CP, 2012. Identification and properties of 1,119 candidate lincRNA loci in the *Drosophila melanogaster* genome. *Genome Biol. Evol.*, 4(4): 427–442.
- Zhao J, Sun BK, Erwin JA, Song JJ, Lee JT, 2008. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science*, 322: 750–756.

(责任编辑: 袁德成)