

天然反义转录物在神经系统疾病发病机制中的作用

相蕾 宋毅军

【摘要】 天然反义转录物(NATs)在生物体内普遍存在。人们逐渐认识到NATs具有重要作用,能够调控基因表达。NATs在哺乳动物神经系统尤为普遍,其对神经系统正常生理功能有重要调节作用。NATs不仅参与神经元分化、髓鞘形成和离子通道调控,还参与突触可塑性和学习记忆等高级认知功能。本文重点讨论NATs在神经系统疾病尤其是神经变性病发病机制中的作用。

【关键词】 神经系统疾病; RNA; 综述

The role of natural antisense transcripts in the pathogenesis of nervous system diseases

XIANG Lei¹, SONG Yi-jun²

¹Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

²Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: SONG Yi-jun (Email: songyijun2000@126.com)

【Abstract】 Mammalian genomes encode numerous natural antisense transcripts (NATs). These antisense transcripts are now recognized as an important component of molecular mechanisms involved in the regulation of gene expression. NATs are particularly prevalent in the mammalian nervous system. The importance of NATs in the normal functioning of nervous system is becoming increasingly evident. They are not only involved in neuronal differentiation, myelination and ion channel regulation, but also in advanced cognitive processes, such as synapse plasticity and memory formation. This paper focuses on the potential involvement of NATs in various neurodegenerative disorders.

【Key words】 Nervous system diseases; RNA; Review

This study was supported by National Key Clinical Special Construction Project Launched by National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (No. 14JCZDJC35400, 14JCYBJC28300) and Key Support Project of Tianjin Binhai New Area (No. 2013BWKZ003).

天然反义转录物(NATs)是自然情况下生物体内产生的内源性RNA,由编码基因的反义链转录产生,与正义RNA互补。NATs可以有蛋白质编码功能,也可以是非蛋白质编码转录物,在哺乳动物基因组中最普遍的存在形式是由编码基因反义链转录产生的非编码RNA^[1]。按照编码方式可以分为两种类型:源于与正义转录物相同的基因组位点,

由正义基因的反义链转录而来,称为顺式NATs(cisNATs);与此相反,源于与正义转录物不同的基因位点,称为反式NATs(transNATs)。因此,顺式NATs与靶基因序列完全互补,反式NATs由于不完全互补可以作用于多种不同的正义转录物,形成复杂的调控网络^[2]。反义转录物对正义转录物的调控表现在拮抗和协同调节两方面:通过负性调节方式沉默或抑制同源性正义RNA或蛋白质;正义和反义转录物共表达,反义转录物提高正义RNA和相应蛋白质表达水平^[3]。NATs的具体作用机制包括:通过碱基配对与互补RNA形成正义-反义RNA双链(dsRNAs),引起靶mRNA转录、降解或翻译,以调控基因表达;通过封闭微小RNA(miRNA)结合位点,生成内源性小干扰RNA(siRNA)以调控基因表达;与DNA甲基化和组蛋白修饰存在联系^[4-13]。NATs

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.03.014

基金项目:卫生计生委国家临床重点专科建设项目;天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(项目编号:14JCZDJC35400);天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(项目编号:14JCYBJC28300);天津市滨海新区卫生局科技重点项目(项目编号:2013BWKZ003)

作者单位:300060 天津市环湖医院神经内科(相蕾);300052 天津医科大学总医院神经内科(宋毅军)

通讯作者:宋毅军(Email:songyijun2000@126.com)

在生物体内广泛存在,其对基因表达的调控作用已被肯定,尤其在神经系统分布十分广泛,笔者拟就 NATs 对神经系统生理性调控作用和发病机制进行概述。

一、天然反义转录物在神经系统的生理性调控作用

1. 脑皮质发育和髓鞘形成 NATs 不仅广泛存在于中枢神经系统,而且众多 NATs 为中枢神经系统所特有,在神经元形成过程,如神经干细胞(NSCs)生成和增殖中起重要作用^[14]。NATs 参与少突胶质细胞分化,*Nkx2.2* AS 是 *Nkx2.2* 基因的内源性反义转录物,神经干细胞过表达 *Nkx2.2* AS 可增加 *Nkx2.2* mRNA 表达水平,增强神经干细胞向少突胶质细胞分化^[15]。脑皮质发育和神经元分化的基因表达具有高度特异性,且受精确的时间和空间调控。Ling 等^[16]发现,*sox4* 和 *sox11* 基因位点脑组织 NATs 表达水平明显高于其他器官,NATs 与正义转录物相匹配,推测其可作为生成微小 RNA 的前体和成熟型微小 RNA 的模板,保留与正义转录物互补区域。此外,NATs 还可自身互补形成双链 RNA 或与正义转录物配对生成内源性小干扰 RNA,从而干扰转录翻译过程。但是,由于 *Sox4* 和 *Sox11* 蛋白在大脑皮质中呈高表达,NATs 极难通过微小 RNA 或小干扰 RNA 的翻译抑制机制来调控两种蛋白质的表达,而是在皮质神经元核内与正义转录物直接作用以调控二者表达,但这些仅是推测,NATs 对大脑皮质发育的确切机制迄今尚未清楚。早在 1990 年,Tosic 等^[17]对髓鞘缺失小鼠研究发现,髓鞘碱性蛋白(MBP)mRNA 和蛋白质表达水平明显降低,通过测定其核内转录物表达水平,发现正义和反义 RNA 有所不同,推测核内高水平表达的反义 RNA 可能形成双链 RNA,通过转录后调控机制抑制 MBP 的表达。Okano 等^[18]的研究结果同样支持 MBP 反义 RNA 转录后的调控机制。脑源性神经营养因子(BDNF)在中枢神经系统的发育过程中发挥重要作用,维持成熟神经元正常功能,增强突触间神经递质释放和突触间联系,影响神经元可塑性。BDNF AS 为保守的非编码反义 RNA,抑制 BDNF AS 即可上调 BDNF mRNA 表达水平,使 BDNF 表达水平升高,诱导神经元生长和分化^[19-20]。

2. 神经元突触形成和可塑性调控 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 参与突触长时程增强(LTP)信号转导通路,在突触中呈高表达,是学习

记忆强化的分子学基础,可被两种已知的内源性抑制因子 *Camk2n1* 和 *Camk2n2* 调控,*Camk2n1* 主要表达于成年大鼠新皮质和海马组织,在记忆强化早期调控 CaMK II 表达。神经颗粒素(NRGN)在大脑皮质、海马和纹状体神经元胞体和树突中呈高表达,是突触后信号转导通路的调控因子,可降低 CaMK II 活性。有研究显示,*Nrgn* 和 *Camk2n1* 基因在成人大脑皮质中呈高表达,且在正义和反义方向多重转录,故存在许多 *Nrgn* 和 *Camk2n1* 基因位点相重叠的 NATs^[21]。重叠性 NATs 与其相对应的正义转录物完全互补,*Nrgn* 和 *Camk2n1* 基因位点的 NATs 可与正义转录物形成双链 RNA,因此可激活 RNA 诱导沉默复合物(RISC)介导 mRNA 降解机制或宿主干扰反应。此外,这些重叠性 NATs 还能折叠形成复杂的二级结构,作为生成微小 RNA 和小干扰 RNA 的模板。提示 NATs 在神经元突触形成和可塑性调控中起重要作用,对这些 NATs 的不同调控可能对长期记忆形成产生不同效果。一氧化氮合酶(NOS)分为 3 种亚型:神经型一氧化氮合酶(nNOS 或 NOS1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS 或 NOS2)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS 或 NOS3)。一氧化氮合酶催化产生一氧化氮,后者作为重要化学信号,通过突触可塑性调节而对大脑发育、记忆形成和行为产生复杂影响。Korneev 等^[22-23]发现,一氧化氮合酶编码 mRNA 的 NATs 在中枢神经系统中一氧化氮信号转导通路中起重要调控作用。诱导型一氧化氮合酶的非编码 NATs 命名为 *anti-NOS2*,在未分化的胚胎干细胞(ESCs)和分化的神经前体细胞中,*anti-NOS2* RNA 与 *NOS2* mRNA 存在相互作用,*anti-NOS2* RNA 通过调节 *NOS2* 基因表达变化以调控胚胎干细胞向神经元分化。内皮型一氧化氮合酶在缺氧内皮细胞中不稳定表达可能是血管性病变的重要原因,研究显示,顺式 NATs 参与 *NOS3* 基因的表达调控,缺氧大鼠脑组织 *NOS3* AS 表达上调,与 *NOS3* 表达水平呈负相关,抑制 *NOS3* AS 表达能够逆转这一过程^[24],提示 NATs 有可能参与血管病变的发病机制。

3. 离子通道和神经元兴奋性调控 最近的研究从大鼠背根神经节(DRG)初级感觉神经元中发现了钾离子通道 *Kcna2* 的保守性非编码 NATs,其大多数序列与 *Kcna2* RNA 互补,故命名为 *Kcna2* 反义 RNA^[25]。当周围神经损伤时,背根神经节即激活锌指蛋白 1 并结合至 *Kcna2* 反义 RNA 启动子,以增加 *Kcna2* 反义 RNA 的表达、下调 *Kcna2* 的表达,降低钾

离子电流、增加背根神经节神经元兴奋性,继而产生神经病理性疼痛。阻断这一过程则能够逆转神经损伤诱导的背根神经节 *Kcna2* 表达下调,减轻神经病理性疼痛。因此, *Kcna2* 天然反义 RNA 作为一种生物活性调控因子参与神经病理疼痛的诱导和维持。Zheng 等^[26]的研究显示, *ppk29* 和 *sei* 在昆虫中枢神经系统中广泛表达,分别调控钾离子和钠离子通道上这两种基因在相应 DNA 双链上的表达,其在 3'非翻译区(UTR)有 88 个互补核苷酸,因此二者的转录物可以形成天然正义-反义 RNA 双链, *ppk29* mRNA 是 *ppk29* 基因的蛋白转录模板,同时又是 *sei* 的天然反义 RNA,调控 *sei* mRNA 的表达、下调 *sei* 表达,从而导致神经元热敏感性和热性惊厥的发生,其调控机制可能是通过形成内源性双链 RNA 而实现的。上述研究表明, NATs 可以调控离子通道功能和神经元兴奋性,并进一步解释其调控机制,为神经系统离子通道病的治疗开拓了新的研究方向。

二、天然反义转录物在神经系统疾病发病机制中的作用

鉴于 NATs 在中枢神经系统的重要生理性调控作用,其异常改变可能导致神经系统疾病的发生,随着这方面的研究进展,很可能发现疾病诊断的新型生物学标志物,甚至是新的治疗靶点。目前 NATs 在神经系统疾病的研究主要集中于神经变性病。

1. 阿尔茨海默病 树突棘内或邻近 mRNA 局部调控对突触可塑性和认知功能十分重要。Smalheiser 等^[27]在对成年哺乳动物神经元的研究中发现了与阿尔茨海默病(AD)相关的多种蛋白质反义转录物,且与正义转录物配对共同表达于神经突触小体,提示 NATs 可能参与突触可塑性和学习记忆能力。一氧化氮在学习和记忆形成早期具有重要作用,在神经元轴突和富含突触的神经毡中发现一氧化氮合酶的翻译转录物 *anti-NOS2* RNA,后者通过调控突触一氧化氮信号而发挥作用^[28]。淀粉样前体蛋白 β 位点剪切酶-1(BACE-1)的正常生理水平对认知功能、情感、突触功能和周围神经髓鞘形成十分重要。另一方面, BACE-1 表达水平升高可以使淀粉样多肽如 β -淀粉样蛋白 1($A\beta_1$)生成增加。 $A\beta_{1-42}$ 生成和清除失衡可以导致 β -淀粉样前体蛋白(APP)裂解、淀粉样斑块形成和突触破坏,此为早期阿尔茨海默病之特征。BACE-1 AS 是 BACE-1 非编码反义转录物,细胞经 $A\beta_{1-42}$ 多肽处理后, BACE-1 AS 表达水平升高,与 BACE-1 mRNA 相互作

用增加其稳定性,转录后通过正反馈机制产生更多的 $A\beta_1$,在阿尔茨海默病患者和 APP 转基因小鼠脑组织中 BACE-1 和 BACE-1 AS 表达水平均升高^[29]。BACE-1 AS 能够与 miRNA-485-5p 竞争同一结合位点,从而阻断微小 RNA 诱导的对 BACE-1 mRNA 的抑制作用,进一步解释 BACE-1 AS 能增强 BACE-1 mRNA 稳定性的机制^[11]。当大脑皮质神经元暴露于 $A\beta$ 环境时,另一种淀粉样蛋白相关基因的天然反义转录物 Rad18 表达上调,导致 DNA 修复蛋白 Rad18 转录后表达下调,提示 NATs 可能参与阿尔茨海默病患者 DNA 损伤修复系统^[30]。此外,在中枢神经系统疾病病理过程中载脂蛋白 E(ApoE)及其天然反义转录物水平增加,而且后者能够调控载脂蛋白 E 的表达,载脂蛋白 E 天然反义转录物的这种调控机制也可能与阿尔茨海默病的发病机制相关^[31]。

2. 帕金森病 PTEN 诱导激酶 1(PINK1)基因突变已明确与早发型帕金森病(PD)有关^[32]。PINK1 在线粒体表达丰富,改变 PINK1 功能即能影响线粒体功能。在人类和小鼠脑组织中均发现非编码天然反义 RNA,可调控 PINK1 基因位点稳定性,参与线粒体功能,这种调控可能直接与帕金森病发病相关^[33-34]。泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)在脑组织表达丰富,不仅具有去泛素化作用,而且具有泛素连接酶活性。Uchl1 基因突变或蛋白质氧化失活均与阿尔茨海默病和帕金森病等神经元退行性变密切相关。动物实验结果显示,小鼠中脑腹侧和多巴胺能神经元 Uchl1 反义 RNA 呈高表达,反义 RNA 通过与编码蛋白基因的反义链配对以调控表观沉默、转录和 mRNA 稳定性,成熟 Uchl1 mRNA 主要存在于多巴胺能神经元胞质中,而 Uchl1 反义 RNA 在核内呈高表达,应激相关信号转导通路可调控反义 RNA 从核内转运至胞质^[35]。该项对反义 RNA 分子结构和作用机制的研究,进一步推进了反义 RNA 作为新的 RNA 治疗靶点的进程。

3. 亨廷顿病 系成年发病的进行性中枢神经系统变性病,为常染色体显性遗传性疾病,由于位于第 4 号染色体 4p16.3 区的 Huntingtin(Htt)第 1 外显子胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)重复序列扩增,其所编码的谷氨酰胺拷贝数目增加,导致蛋白异常聚集而产生神经毒性。虽然大量证据支持多聚谷氨酰胺诱导的神经毒性是亨廷顿病(HD)的主要发病机制,但仍不能全面解释亨廷顿病的发生,目前尚未发现能够阻止或延缓疾病发生与发展的有效治

疗方法^[36]。Johnson 等^[37]发现一种名为 HAR1 的 NATs 可被抑制元素 1 沉默转录因子 (REST) 所抑制,其在亨廷顿病患者纹状体中表达下调。*Htt* 基因对胚胎形成、神经发育和成年期神经功能均具有重要作用,因此需维持一定水平的正常 *Htt* 蛋白。由于大多数亨廷顿病患者的两个 *Htt* 等位基因中一个正常、一个发生突变,目前一些研究采用将外源性靶向 mRNA 重复扩增区的反义寡核苷酸转染至细胞内的方法,选择性作用于突变 *Htt* 等位基因,开创了亨廷顿病的新的分子治疗方法^[38-39]。Chung 等^[40]在亨廷顿病患者脑组织中检测到 *Htt* 基因天然反义转录物,能够调控 *Htt* 基因表达。这种调控效果可能基于以下机制:反义 RNA 介导的转录失调和转录干扰,正义与反义转录物的竞争,RNA 诱导沉默复合体介导的表观遗传学改变。这种内源性反义转录物可下调 *Htt* 基因表达,与上述人工合成的反义寡核苷酸具有相似作用,但较人工合成的反义寡核苷酸可能更具有临床应用价值。

综上所述,NATs 对调控基因表达具有重要作用,神经生理过程中的许多重要信号转导通路均可能有 NATs 的参与,未来转导发现更多的 NATs,进一步明确其调控机制,有助于更好地理解神经系统疾病的发病机制,有可能提供新的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Katayama S, Tomaru Y, Kasukawa T, Waki K, Nakanishi M, Nakamura M, Nishida H, Yap CC, Suzuki M, Kawai J, Suzuki H, Carninci P, Hayashizaki Y, Wells C, Frith M, Ravasi T, Pang KC, Hallinan J, Mattick J, Hume DA, Lipovich L, Batalov S, Engström PG, Mizuno Y, Faghihi MA, Sandelin A, Chalk AM, Mottagui-Tabar S, Liang Z, Lenhard B, Wahlestedt C; RIKEN Genome Exploration Research Group; Genome Science Group (Genome Network Project Core Group); FANTOM Consortium. Antisense transcription in the mammalian transcriptome. *Science*, 2005, 309:1564-1566.
- [2] Wang Y, Pang WJ, Wei N, Xiong Y, Wu WJ, Zhao CZ, Shen QW, Yang GS. Identification, stability and expression of Sirt1 antisense long non-coding RNA. *Gene*, 2014, 539:117-124.
- [3] Werner A. Biological functions of natural antisense transcripts. *BMC Biol*, 2013, 11:31.
- [4] Velmeshev D, Magistri M, Faghihi MA. Expression of non-protein-coding antisense RNAs in genomic regions related to autism spectrum disorders. *Mol Autism*, 2013, 4:32.
- [5] Conley AB, Jordan IK. Epigenetic regulation of human cis-natural antisense transcripts. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40:1438-1445.
- [6] Polikepahad S, Corry DB. Profiling of T helper cell-derived small RNAs reveals unique antisense transcripts and differential association of miRNAs with argonaute proteins 1 and 2. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41:1164-1177.
- [7] Magistri M, Faghihi MA, St Laurent G 3rd, Wahlestedt C. Regulation of chromatin structure by long noncoding RNAs: focus on natural antisense transcripts. *Trends Genet*, 2012, 28:389-396.
- [8] Donaldson ME, Saville BJ. *Ustilago maydis* natural antisense transcript expression alters mRNA stability and pathogenesis. *Mol Microbiol*, 2013, 89:29-51.
- [9] Werner A, Cockell S, Falconer J, Carlile M, Alnumeir S, Robinson J. Contribution of natural antisense transcription to an endogenous siRNA signature in human cells. *BMC Genomics*, 2014, 15:19.
- [10] Vembar SS, Scherf A, Siegel TN. Noncoding RNAs as emerging regulators of *Plasmodium falciparum* virulence gene expression. *Curr Opin Microbiol*, 2014, 20:153-161.
- [11] Faghihi MA, Zhang M, Huang J, Modarresi F, van der Brug MP, Nalls MA, Cookson MR, St-Laurent G 3rd, Wahlestedt C. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function. *Genome Biol*, 2010, 11:R56.
- [12] Khorkova O, Myers AJ, Hsiao J, Wahlestedt C. Natural antisense transcripts. *Hum Mol Genet*, 2014, 23:R54-63.
- [13] Vucicevic D, Schrewe H, Orom UA. Molecular mechanisms of long ncRNAs in neurological disorders. *Front Genet*, 2014, 5:48.
- [14] Korneev S, O'Shea M. Natural antisense RNAs in the nervous system. *Rev Neurosci*, 2005, 16:213-222.
- [15] Tochitani S, Hayashizaki Y. Nkx2.2 antisense RNA overexpression enhanced oligodendrocytic differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372:691-696.
- [16] Ling KH, Hewitt CA, Beissbarth T, Hyde L, Banerjee K, Cheah PS, Cannon PZ, Hahn CN, Thomas PQ, Smyth GK, Tan SS, Thomas T, Scott HS. Molecular networks involved in mouse cerebral corticogenesis and spatio-temporal regulation of Sox4 and Sox11 novel antisense transcripts revealed by transcriptome profiling. *Genome Biol*, 2009, 10:R104.
- [17] Tosic M, Roach A, de Rivaz JC, Dolivo M, Matthieu JM. Post-transcriptional events are responsible for low expression of myelin basic protein in myelin deficient mice: role of natural antisense RNA. *EMBO J*, 1990, 9:401-406.
- [18] Okano H, Aruga J, Nakagawa T, Shiota C, Mikoshiba K. Myelin basic protein gene and the function of antisense RNA in its repression in myelin-deficient mutant mouse. *J Neurochem*, 1991, 56:560-567.
- [19] Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, 2007, 90:397-406.
- [20] Modarresi F, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, Fatemi RP, Magistri M, Brothers SP, van der Brug MP, Wahlestedt C. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation. *Nat Biotechnol*, 2012, 30:453-459.
- [21] Ling KH, Hewitt CA, Beissbarth T, Hyde L, Cheah PS, Smyth GK, Tan SS, Hahn CN, Thomas T, Thomas PQ, Scott HS. Spatiotemporal regulation of multiple overlapping sense and novel natural antisense transcripts at the *Nrgn* and *Camk2n1* gene loci during mouse cerebral corticogenesis. *Cerebral cortex*, 2011, 21:683-697.
- [22] Korneev SA, Straub V, Kemenes I, Korneeva EI, Ott SR, Benjamin PR, O'Shea M. Timed and targeted differential regulation of nitric oxide synthase (NOS) and anti-NOS genes by reward conditioning leading to long-term memory formation. *J Neurosci*, 2005, 25:1188-1192.
- [23] Korneev SA, Korneeva EI, Lagarkova MA, Kiselev SL, Critchley G, O'Shea M. Novel noncoding antisense RNA transcribed from human anti-NOS2A locus is differentially regulated during

- neuronal differentiation of embryonic stem cells. *RNA*, 2008, 4: 2030-2037.
- [24] Fish JE, Matouk CC, Yeboah E, Bevan SC, Khan M, Patil K, Ohh M, Marsden PA. Hypoxia-inducible expression of a natural cis - antisense transcript inhibits endothelial nitric - oxide synthase. *J Biol Chem*, 2007, 282:15652-15666.
- [25] Zhao X, Tang Z, Zhang H, Atianjoh FE, Zhao JY, Liang L, Wang W, Guan X, Kao SC, Tiwari V, Gao YJ, Hoffman PN, Cui H, Li M, Dong X, Tao YX. A long noncoding RNA contributes to neuropathic pain by silencing Kcna2 in primary afferent neurons. *Nat Neurosci*, 2013, 16:1024-1031.
- [26] Zheng X, Valakh V, Diantonio A, Ben - Shahar Y. Natural antisense transcripts regulate the neuronal stress response and excitability. *Elife*, 2014, 3:E01849.
- [27] Smalheiser NR, Lugli G, Torvik VI, Mise N, Ikeda R, Abe K. Natural antisense transcripts are co - expressed with sense mRNAs in synaptoneurosomes of adult mouse forebrain. *Neurosci Res*, 2008, 62:236-239.
- [28] Korneev SA, Kemenes I, Bettini NL, Kemenes G, Staras K, Benjamin PR, O'Shea M. Axonal trafficking of an antisense RNA transcribed from a pseudogene is regulated by classical conditioning. *Sci Rep*, 2013, 3:1027.
- [29] Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, Wood DE, Sahagan BG, Morgan TE, Finch CE, St Laurent G 3rd, Kenny PJ, Wahlestedt C. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase. *Nat Med*, 2008, 14:723-730.
- [30] Parenti R, Paratore S, Torrisi A, Cavallaro S. A natural antisense transcript against Rad18, specifically expressed in neurons and upregulated during beta - amyloid - induced apoptosis. *Eur J Neurosci*, 2007, 26:2444-2457.
- [31] Seitz A, Gourevitch D, Zhang XM, Clark L, Chen P, Kragol M, Levenkova N, Rux J, Samulewicz S, Heber-Katz E. Sense and antisense transcripts of the apolipoprotein E gene in normal and ApoE knockout mice, their expression after spinal cord injury and corresponding human transcripts. *Hum Mol Genet*, 2005, 14:2661-2670.
- [32] Koyano F, Okatsu K, Kosako H, Tamura Y, Go E, Kimura M, Kimura Y, Tsuchiya H, Yoshihara H, Hirokawa T, Endo T, Fon EA, Trempe JF, Saeki Y, Tanaka K, Matsuda N. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature*, 2014, 510: 162-166.
- [33] Chiba M, Kiyosawa H, Hiraiwa N, Ohkohchi N, Yasue H. Existence of Pink1 antisense RNAs in mouse and their localization. *Cytogenet Genome Res*, 2009, 126:259-270.
- [34] Scheele C, Petrovic N, Faghihi MA, Lassmann T, Fredriksson K, Rooyackers O, Wahlestedt C, Good L, Timmons JA. The human PINK1 locus is regulated in vivo by a non - coding natural antisense RNA during modulation of mitochondrial function. *BMC Genomics*, 2007, 8:74.
- [35] Carrieri C, Cimatti L, Biagioli M, Beugnet A, Zucchelli S, Fedele S, Pesce E, Ferrer I, Collavin L, Santoro C, Forrest AR, Carninci P, Biffo S, Stupka E, Gustincich S. Long non - coding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat. *Nature*, 2012, 491:454-457.
- [36] Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*, 2007, 369:218-228.
- [37] Johnson R, Richter N, Jauch R, Gaughwin PM, Zuccato C, Cattaneo E, Stanton LW. The human accelerated region 1 noncoding RNA is repressed by REST in Huntington's disease. *Physiol Genomics*, 2010, 41:269-274.
- [38] Gagnon KT, Pendergraft HM, Deleavey GF, Swayze EE, Potier P, Randolph J, Roesch EB, Chattopadhyaya J, Damha MJ, Bennett CF, Montallier C, Lemaitre M, Corey DR. Allele - selective inhibition of mutant huntingtin expression with antisense oligonucleotides targeting the expanded CAG repeat. *Biochemistry*, 2010, 49:10166-10178.
- [39] Carroll JB, Warby SC, Southwell AL, Doty CN, Greenlee S, Skotte N, Hung G, Bennett CF, Freier SM, Hayden MR. Potent and selective antisense oligonucleotides targeting single - nucleotide polymorphisms in the Huntington disease gene/allele-specific silencing of mutant huntingtin. *Mol Ther*, 2011, 19: 2178-2185.
- [40] Chung DW, Rudnicki DD, Yu L, Margolis RL. A natural antisense transcript at the Huntington's disease repeat locus regulates HTT expression. *Hum Mol Genet*, 2011, 20:3477 - 3477.

(收稿日期:2015-01-10)

第十届全国脑电图与癫痫诊治进展高级讲授班及学术研讨会征文通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组承办的“第十届全国脑电图与癫痫诊治进展高级讲授班及学术研讨会”拟定于2015年4月16-19日在浙江省杭州市召开。届时将邀请全国著名脑电图和癫痫病学专家与神经内科及相关学科同道共同研讨脑电图和癫痫病学基础与临床研究进展,介绍最新研究成果,推广诊断与治疗新技术和新方法。欢迎全国同道积极参会、踊跃投稿。

1. 征文内容 脑电图与癫痫相关领域基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论文摘要1份,字数800~1000字。请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名(第一作者和通讯作者)、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录官方网站 www.cmancn.org.cn,在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号226室中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦。联系电话:(010)85158559。传真:(010)65123754。Email:zhangyue@cma.org.cn。投稿联系人:陈华雷[(010)89292552转839,18600959473;Email:ncn@cma.org.cn]。会议住宿联系人:李楠[(010)57074015,58158124;Email:linan1@cytsmice.com]。详情请登录会议官方网站:www.cmancn.org.cn。