

文章编号: 1004-0374(2010)07-0697-06

## 哺乳动物细胞 mRNA 剪接调控的分子机制

程 呈, 龚秀峰, 惠静毅\*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所,  
分子生物学国家重点实验室, 上海 200031)

**摘 要:** mRNA 的可变剪接是指一个单一的 mRNA 前体(pre-mRNA) 经过不同的剪接加工方式生成多种 mRNA 变异体(variants) 的过程, 这些变异体最终可以编码合成具有不同结构和功能的蛋白质。在过去的 10 多年中, 大量数据表明, 可变剪接是增加转录组和蛋白质组多样性的重要资源, 也是调控哺乳动物细胞基因表达的重要步骤。可变剪接具有高度的组织与发育阶段特异性, 并受到外界信号的控制。剪接调控的紊乱与疾病的发生发展密切相关。该文将对哺乳动物细胞 mRNA 剪接调控的分子机制进行阐述。

**关键词:** mRNA 剪接; 剪接调控; 可变剪接; 信号转导; miRNA; 染色质结构

**中图分类号:** Q52; Q952

**文献标识码:** A

## Molecular mechanisms of mammalian mRNA splicing regulation

CHENG Cheng, GONG Xiu-feng, HUI Jing-yi\*

(State Key Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** Alternative splicing is a process by which multiple messenger RNAs (mRNAs) are generated from a single pre-mRNA, resulting in functionally and structurally distinct protein products. Over the past decade, accumulating evidence demonstrated that alternative splicing is a major source of transcriptomic and proteomic complexity and represents an important mechanism that regulates mammalian gene expression. Alternative splicing is often regulated in tissue- and developmental stage-specific manner, or in response to extracellular stimuli. Mis-regulation of alternative splicing causes a wide range of human diseases. This review describes the molecular mechanisms that regulate mammalian alternative splicing.

**Key words:** mRNA splicing; splicing regulation; alternative splicing; signal transduction; miRNA; chromatin structure

### 1 mRNA 剪接

追溯至 20 世纪 70 年代末, 美国麻省理工学院的 Phillip A. Sharp<sup>[1]</sup> 和冷泉港实验室的 Richard J. Roberts<sup>[2]</sup> 两个研究小组分别发现了腺病毒 mRNA 序列信息并非来源于连续的 DNA 区域, 并由此提出了分裂基因一说(split genes), 即基因会被插入序列打断, 而这些插入序列被称为内含子(intron)。内含子的发现及其在生物物种中的广泛存在很快被科学界所认识, 并由此诞生了 mRNA 剪接这一新的研究领域。为了表彰两位科学家发现分裂基因和 mRNA

剪接, 在 1993 年他们被授予诺贝尔生理学或医学奖。

在哺乳动物细胞中, 绝大多数蛋白质编码基因是由蛋白质编码序列(外显子)和非编码序列(内含子)组成的。经转录后生成的 mRNA 前体, 通过 mRNA 剪接过程将内含子精确地切除, 并将外显子按一定

收稿日期: 2010-05-07

基金项目: 上海市科技人才计划项目(09PJ1411000);  
国家自然科学基金项目(30970620)

\*通讯作者 E-mail: jyhui@sibs.ac.cn

顺序连接起来,这一过程是基因表达过程中的一个关键步骤,也是基因表达在转录后水平上的一个重要调控环节。

体外实验证明,剪接反应是一个两步转酯反应,它发生在细胞核内的剪接体(spliceosome)中。剪接体是一个大分子的核酸蛋白复合物,它包含了5种小核核糖核蛋白颗粒U1、U2、U4、U5、U6 snRNPs (small nuclear ribonucleoprotein particles)和超过150种的非snRNP剪接因子<sup>[3,4]</sup>。剪接体是按一定顺序、逐步装配而成的<sup>[5]</sup>: (1)U1 snRNA与5'剪接位点互补,SF1 (splicing factor 1,又名branchpoint binding protein, BBP)结合至分支位点。U2 snRNP的辅助因子U2AF (U2 snRNP auxiliary factor)的两个亚基(相对分子质量分别为65 k和35 k)分别识别多嘧啶序列(polypyrimidine tract)和3'剪接位点,从而形成早期剪接体复合物(E complex)。(2)U2 snRNP在ATP水解作用下结合到分支位点形成前剪接体复合物(A complex)。(3)U4/U6/U5 snRNP三聚体与mRNA前体的进一步结合形成B复合物(B complex)。(4)通过RNA-RNA、RNA-蛋白质相互作用使剪接体的组成成分和结构发生重排,U1和U4 snRNP从剪接体中解离,形成由U2、U5和U6 snRNP组成的具有催化活性的C复合物(C complex)。接着,经过两步转酯反应,完成内含子的切除和外显子的连接。以上所提到的剪接体被称为主要剪接体(major spliceosome),它能够识别GT-AG类内含子(即U2类内含子)。还有一类少数剪接体(minor spliceosome),它由U11、U12、U4atac、U6atac和U5 snRNPs组成,识别一类相对罕见的AT-AC类内含子(即U12类内含子)。

大多数哺乳动物基因的剪接发生在同一条mRNA前体上,因此被称为顺式剪接。也有一些基因的剪接发生在不同mRNA前体之间被称为反式剪接。反式剪接最初在较为低等的真核生物中被相继发现<sup>[6]</sup>,在哺乳动物中也有关于基因内的外显子重复和基因间的反式剪接的报道。然而到目前为止,我们对于哺乳动物中反式剪接发生的普遍性及其调控机制与功能的认识还非常有限。

## 2 mRNA 剪接调控

对人类基因组的大规模测序使人们发现人类基因组中仅含有2万~2.5万个蛋白质编码基因<sup>[7]</sup>,这远远低于大家的预想。基因数目与蛋白质数目的显著差异说明了基因表达的复杂性要远远超过人们的

想象。与一个mRNA前体生成一种mRNA的组成型剪接不同的是,可变剪接是一种从单一的mRNA前体生成多种mRNA剪接变异体的剪接过程,这种现象在哺乳动物细胞中普遍存在。在过去的10多年时间中,大量证据显示可变剪接是增加转录组与蛋白质组多样性的一个主要来源。最近的生物芯片与高通量测序结果揭示了大于90%以上的人类基因进行可变剪接<sup>[8,9]</sup>,这充分说明它是一种被生物体广泛使用的调控基因表达的重要机制。

可变剪接主要有7种方式:(1)外显子的包含和跳跃;(2)5'剪接位点的选择性利用;(3)3'剪接位点的选择性利用;(4)外显子互相排斥地引入;(5)内含子去除或保留;(6)启动子和第一个外显子的可变剪接;(7)多聚腺苷位点与最后一个外显子的可变剪接(图1)。

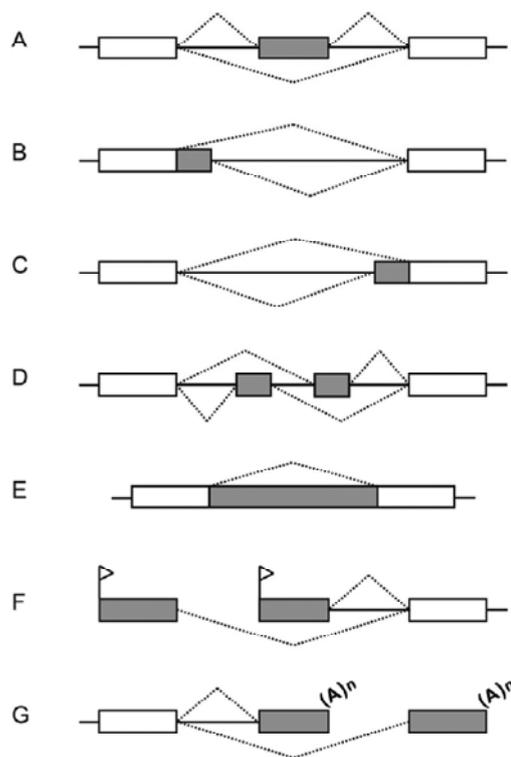


图1 可变剪接的剪接方式

白色盒子:组成型外显子;灰色盒子:可变外显子;黑线:内含子;虚线:发生的剪接事件

### 2.1 调控 mRNA 剪接的顺式与反式作用元件

无论是对组成型剪接还是对可变剪接而言,剪接位点的识别是一个核心问题。剪接位点的识别受到许多顺式调控元件与反式调控因子的控制。顺式调控元件通常是很短且保守的RNA顺序,它们普遍

存在于基因组中。根据它们在基因中的位置以及对剪接的作用, 分为外显子剪接增强子或抑制子(exonic splicing enhancer or silencer, ESE or ESS)以及内含子剪接增强子或抑制子(intronic splicing enhancer or silencer, ISE or ISS)。在对顺式调控元件进行的早期研究中, 主要采用对报告基因进行突变分析的方法。而在过去的10多年中, 鉴定顺式调控元件的方法不断发展, 建立了SELEX(systematic evolution of ligands by exponential enrichment)方法对其进行筛选, 并由此发现了两类外显子剪接增强子: 富含嘌呤和富含CA的元件<sup>[10-12]</sup>。之后, 通过生物信息学的方法也预测了一些外显子剪接增强子和抑制子元件<sup>[13, 14]</sup>。最近, Burge实验室建立了一种在细胞水平进行筛选的系统, 共发现了133个外显子剪接抑制子元件, 并可归纳为7类序列<sup>[15]</sup>。然而, 通过实验或计算的方法所发现的内含子剪接增强子和内含子剪接抑制子并不多。这是因为内含子调控元件与外显子调控元件相比, 其顺序高度退化, 特异性降低, 因此仍有许多ISE和ISS有待被发现。我们曾发现在人类基因内含子中的CA重复序列和富含CA的序列是一类广谱性的调控可变剪接的重要顺式元件, 它不仅可进行正向调控, 也可以负向调控<sup>[16, 17]</sup>。

在大多数情况下, 反式调控因子能够结合存在于mRNA前体中的顺式调控元件, 在mRNA前体上形成复合物, 并通过改变剪接体在mRNA前体上的组装达到对剪接位点进行高度特异性地识别。目前已知的剪接调控蛋白有SR蛋白家族<sup>[18, 19]</sup>、核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)家族<sup>[20]</sup>以及诸如TIA-1、Fox1/2、Nova1/2、CELF、RBM5、YB-1等蛋白。SR蛋白家族成员是由位于氨基端的一个或二个RNA识别结构域(RNA recognition motifs, RRM)和位于羧基端的富含丝氨酸和精氨酸的RS结构域(RS domain)组成的。SR蛋白可与富含嘌呤的剪接增强子结合, 促进U1和U2 snRNP与剪接位点的结合, 并招募U4/U6/U5 snRNP三聚体到剪接体上。hnRNP蛋白家族成员都拥有RNA识别结构域(RRM)和由氨基酸簇所构成的辅助区域。hnRNP蛋白通常识别剪接抑制子, 从而抑制剪接位点的选择和利用。

mRNA前体的二级结构也会对剪接位点的选择产生影响。RNA的二级结构可以暴露或遮掩剪接信号或顺式调控元件, 或通过影响剪接调控元件之间的距离调控剪接位点的识别。另外, 有文献报道可

变外显子两侧的序列相互配对, 形成“茎环”结构, 使处于环部的外显子顺序不被剪接体所识别<sup>[21]</sup>。

## 2.2 信号转导通路 with 可变剪接

最近的一些研究结果显示, 剪接位点的识别可受到生长因子、细胞因子、激素、膜去极化等外界刺激的影响<sup>[22, 23]</sup>。在一些已知的例子中, 细胞信号往往通过激活信号转导通路中的激酶使剪接调控因子发生磷酸化。磷酸化的调控因子的细胞定位与生物活性发生改变, 从而影响剪接位点的识别。已报道的与剪接调控有关的信号转导通路包括: Ras/Raf/MEK/ERK<sup>[24]</sup>、Ras/PI3K/AKT<sup>[25-27]</sup>、Ca<sup>2+</sup>/calmodulin/CaMK IV<sup>[28, 29]</sup>、MKK/p38<sup>[30]</sup>和PKC/Ras<sup>[31, 32]</sup>通路等。

目前, *CD44*基因是被用来研究由细胞信号介导剪接调控的一个模式基因。*CD44*是一类跨膜糖蛋白, 它的分布极为广泛, 并在细胞繁殖、黏附、迁移及侵袭中起重要作用<sup>[33]</sup>。人*CD44*基因位于11号染色体短臂, 全长约50 kb。它有20个外显子, 在第5与第6组成型外显子中含有10个可变外显子。这些可变外显子编码细胞外结构域部分, 它们往往在快速繁殖的细胞或肿瘤细胞中高表达。例如: T细胞激活后, Ras/Raf/MEK/ERK信号通路能够促进*CD44 v5*的引入<sup>[24]</sup>。Sam68是一种RNA结合蛋白, 它能结合到*CD44 v5*中的ESS元件上。细胞外信号调控激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)可将其磷酸化, 从而促使*CD44 v5*的引入<sup>[34]</sup>。最近, 据文献报道Sam68结合一个剪接共活化因子SRm160, 当Ras信号通路开启时, SRm160诱发*CD44 v5*的引入<sup>[35]</sup>。

我们对细胞信号调控可变剪接的认识还非常有限, 信号转导通路究竟是通过什么机制达到对剪接的控制; 剪接体又是怎样应答外界刺激的; 信号通路是否能诱导剪接调控因子的合成。这些问题都还有待回答。

## 2.3 非编码RNA with 可变剪接

miRNA(即microRNA)是一类长约22 nt, 存在于动植物细胞中的小分子非编码RNA。它通过与靶基因mRNA序列的不完全配对, 引起靶基因的mRNA降解或翻译抑制。众多实验结果显示, miRNA的表达在不同组织类型与发育过程中具有高度的专一性, 它在个体发育、细胞增殖、分化、凋亡等活动中扮演着重要角色<sup>[36, 37]</sup>。miRNA和剪接调控是转录后基因表达调控的两个重要环节, 最近的研究结果表明, 它们之间有着密切的联系。hnRNP蛋

白家族成员多聚嘧啶区域结合蛋白(poly pyrimidine tract binding protein, PTB)和它的同系物nPTB是一类剪接负调控因子<sup>[38]</sup>。PTB存在于大多数组织中,而nPTB仅表达于神经元、睾丸和肌肉组织中。PTB/nPTB可结合到可变外显子两侧的富含嘧啶的调控元件上,抑制剪接。PTB还能抑制nPTB外显子10发生剪接,导致nPTB mRNA的无义介导的降解<sup>[39]</sup>。最近,Black实验室发现在成肌细胞分化过程中,肌肉细胞特异表达的miR-133对nPTB的表达起下调作用,并促进被PTB抑制的外显子的剪接<sup>[40]</sup>。此外,Maniatis实验室的研究结果表明神经元特异表达的miR-124能够引起PTB表达水平的下降,并提高神经元分化时nPTB的表达。在神经元细胞中,PTB显示出强于nPTB的剪接抑制作用。因此,miR124能够诱导非神经特异性剪接方式向神经特异性剪接方式的转变<sup>[41]</sup>。这两项研究说明,miRNA可以通过改变反式调控因子的表达水平在转录后的基因表达调控网络中起着重要作用。

小核仁RNA(small nucleolar RNAs, snoRNAs)是细胞核内一类高丰度的小分子非编码RNA,它具有引导rRNA和snRNA中核苷酸修饰的功能。最近的研究结果显示,snoRNA可作为一种反式作用因子参与对可变剪接的调控。Prader-Willi综合征(prader willi syndrome, PWS)是一种先天性遗传病,它是由于在15号染色体上缺失了一段父系表达的印记基因序列引起的。这段序列包含了一群snoRNA,其中HBII-52可以与5-羟色胺受体的可变外显子Vb形成碱基互补配对,并抑制其剪接<sup>[42]</sup>。由于在PWS患者体内没有HBII-52的表达,导致了5-羟色胺受体低受体活性异构体的表达增加,这可能是PWS发病的一个原因。

#### 2.4 染色质结构与可变剪接

在哺乳动物基因表达过程中,mRNA剪接不是一个独立的步骤,大量证据表明,它是伴随着转录而发生的。因此,毋庸置疑的是,与转录相关的过程可以调控可变剪接。目前,被大家广泛接受的转录与剪接偶联机制有两种模式。第一种, RNA聚合酶II的羧端结构域(C-terminal domain, CTD)募集许多RNA加工因子,从而增强剪接;第二种,转录的延伸效率影响了剪接机器对剪接位点的识别。在过去的一年中,一些实验室接连报道了核小体分布和特殊的组蛋白修饰能够影响可变剪接。在这些报道中,首先在线虫的基因组中发现H3K36三甲基

化富集在外显子上<sup>[43]</sup>。紧接着,通过对核小体定位数据进行重新分析后,发现在人、果蝇和线虫中核小体也主要富集在外显子上,尤其在两端带有比较弱的剪接位点的外显子上<sup>[44-46]</sup>。最近,Misteli实验室的工作显示特殊的组蛋白修饰可以通过染色质结合蛋白MRG15招募剪接调控蛋白PTB特异地调控可变剪接<sup>[47]</sup>。我们相信,这些研究只不过是掀开了染色质结构影响可变剪接研究领域的一角,还将有更多的机制有待揭示。

### 3 结语和展望

综上所述,可变剪接是增加基因组多样性的重要机制,也是在生理与病理条件下调控哺乳动物细胞基因表达的重要步骤。越来越多的数据显示剪接调控的紊乱与疾病的发生密切相关。因此,要正确解码哺乳动物基因组所包含的生命信息以及认识相关疾病的发生机制,全面而深入地理解可变剪接的分子机制极为重要。然而,我们对于它的认识还很有限,许多重要的问题还没有解决,例如:剪接调控是如何与基因表达的其他步骤协同作用的;信号转导通路是如何影响可变剪接的;顺式调控元件和反式作用因子之间相互作用网络决定了哪些组织、发育阶段以及疾病进程特异性的剪接调控;染色质的结构是怎样影响剪接位点的识别。在过去的几年里,高通量检测手段包括剪接敏感芯片、深度测序以及HITS-CLIP(high-throughput sequencing of RNA isolated by crosslinking immunoprecipitation)技术已经被广泛地应用于可变剪接调控的研究中。通过使用这些技术,不仅发现了许多新的剪接变体,同时也增进了我们对剪接调控规律的认识。因此,我们相信随着新技术的不断发展和应用,我们将会更加深入地认识mRNA剪接调控的分子机制,并为疾病的诊断与治疗提供新靶点和新手段。

#### [参 考 文 献]

- [1] Berget SM, Moore C, Sharp PA. Spliced segments at the 5' terminus of adenovirus 2 late mRNA. Proc Natl Acad Sci USA, 1977, 74(8): 3171-5
- [2] Chow LT, Gelinis RE, Broker TR, et al. An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA. Cell, 1977, 12(1): 1-8
- [3] Zhou Z, Licklider LJ, Gvgi SP, et al. Comprehensive proteomic analysis of the human spliceosomes. Nature, 2002, 419(6903): 182-5
- [4] Rappsilber J, Ryder U, Lamond AI, et al. Large-scale

- proteomic analysis of the human spliceosomes. *Genome Res*, 2002, 12(8): 1231-45
- [5] Wahl MC, Will CL, Luhrmann R. The spliceosome: design principles of a dynamic RNP machine. *Cell*, 2009, 136(4): 701-18
- [6] Hastings KE. SL trans-splicing: easy come or easy go? *Trends Genet*, 2005, 21(4): 240-7
- [7] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004, 431(7011): 931-45
- [8] Kampa D, Cheng J, Kapranov P, et al. Novel RNAs identified from an in-depth analysis of the transcriptome of human chromosomes 21 and 22. *Genome Res*, 2004, 14(3): 331-42
- [9] Wang ET, Sandberg R, Luo S, et al. Alternative isoform regulation in human tissue transcriptomes. *Nature*, 2008, 456(7221): 470-6
- [10] Coulter LR, Landree MA, Cooper TA. Identification of a new class of exonic splicing enhancers by *in vivo* selection. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(4): 2143-50
- [11] Liu HX, Zhang M, Krainer AR. Identification of functional exonic splicing enhancer motifs recognized by individual SR proteins. *Genes Dev*, 1998, 12(13): 1998-2012
- [12] Schaal TD, Maniatis T. Selection and characterization of pre-mRNA splicing enhancers: identification of novel SR protein-specific enhancer sequences. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(3): 1705-19
- [13] Fairbrother WG, Yeh RF, Sharp PA, et al. Predictive identification of exonic splicing enhancers in human genes. *Science*, 2002, 297(5583): 1007-13
- [14] Zhang XH, Chasin LA. Computational definition of sequence motifs governing constitutive exon splicing. *Genes Dev*, 2004, 18(11): 1241-50
- [15] Wang Z, Rolish ME, Yeo G, et al. Systematic identification and analysis of exonic splicing silencers. *Cell*, 2004, 119(6): 831-45
- [16] Hui J, Stangl K, Lane WS, et al. HnRNP L stimulates splicing of the eNOS gene by binding to variable-length CA repeats. *Nat Struct Biol*, 2003, 10(1): 33-7
- [17] Hui J, Hung LH, Heiner M, et al. Intronic CA-repeat and CA-rich elements: a new class of regulators of mammalian alternative splicing. *EMBO J*, 2005, 24(11): 1988-98
- [18] Fu XD. The superfamily of arginine/serine-rich splicing factors. *RNA*, 1995, 1(7): 663-80
- [19] Graveley BR. Sorting out the complexity of SR protein functions. *RNA*, 2000, 6(9): 1197-211
- [20] Krecic AM, Swanson MS. hnRNP complexes: composition, structure, and function. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11(13): 363-71
- [21] Buratti E, Baralle FE. Influence of RNA secondary structure on the pre-mRNA splicing process. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(24): 10505-14
- [22] Shin C, Manley JL. Cell signalling and the control of pre-mRNA splicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(9): 727-38
- [23] Lynch KW. Regulation of alternative splicing by signal transduction pathways. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 623: 161-74
- [24] Weg-Remers S, Ponta H, Herrlich P, et al. Regulation of alternative pre-mRNA splicing by the ERK MAP-kinase pathway. *EMBO J*, 2001, 20(15): 4194-203
- [25] Blaustein M, Pelisch F, Coso OA, et al. Mammary epithelial-mesenchymal interaction regulates fibronectin alternative splicing via phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem*, 2004, 279(20): 21029-37
- [26] Blaustein M, Pelisch F, Tanos T, et al. Concerted regulation of nuclear and cytoplasmic activities of SR proteins by AKT. *Nat Struct Mol Biol*, 2005, 12(12): 1037-44
- [27] Patel NA, Kaneko S, Apostolatos HS, et al. Molecular and genetic studies imply Akt-mediated signaling promotes protein kinase C $\beta$  II alternative splicing via phosphorylation of serine/arginine-rich splicing factor SRp40. *J Biol Chem*, 2005, 280(14): 14302-9
- [28] Xie J, Black DL. A CaMK IV responsive RNA element mediates depolarization-induced alternative splicing of ion channels. *Nature*, 2001, 410(6831): 936-9
- [29] Lee JA, Xing Y, Nguyen D, et al. Depolarization and CaM kinase IV modulate NMDA receptor splicing through two essential RNA elements. *PLoS Biol*, 2007, 5(2): e40
- [30] van der Houven van Oordt W, Diaz-Meco MT, Lozano J, et al. The MKK(3/6)-p38- signaling cascade alters the subcellular distribution of hnRNP A1 and modulates alternative splicing regulation. *J Cell Biol*, 2000, 149(2): 307-16
- [31] Lynch KW, Weiss A. A model system for activation-induced alternative splicing of CD45 pre-mRNA in T cells implicates protein kinase C and Ras. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(1): 70-80
- [32] König H, Ponta H, Herrlich P. Coupling of signal transduction to alternative pre-mRNA splicing by a composite splice regulator. *EMBO J*, 1998, 17(10): 2904-13
- [33] Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(1): 33-45
- [34] Matter N, Herrlich P, König H. Signal-dependent regulation of splicing via phosphorylation of Sam68. *Nature*, 2002, 420(6916): 691-5
- [35] Cheng C, Sharp PA. Regulation of CD44 alternative splicing by SRm160 and its potential role in tumor cell invasion. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(1): 362-70
- [36] Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*, 2004, 431(7006): 350-5
- [37] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-97
- [38] Black DL. Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72: 291-336
- [39] Spellman R, Llorian M, Smith CW. Cross regulation and functional redundancy between the splicing regulator PTB and its paralogs nPTB and ROD1. *Mol Cell*, 2007, 27(3): 420-34
- [40] Boutz PL, Chawla G, Stoilov P, et al. MicroRNAs regulate the expression of the alternative splicing factor nPTB during muscle development. *Genes Dev*, 2007, 21(1): 71-84
- [41] Makeyev EV, Zhang J, Carrasco MA, et al. The microRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing. *Mol Cell*, 2007, 27(3): 435-48

- [42] Kishore S, Stamm S. The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C. *Science*, 2006, 311(5758): 230-2
- [43] Kolasinska-Zwierz P, Down T, Latorre I, et al. Differential chromatin marking of introns and expressed exons by H3K36me3. *Nat Genet*, 2009, 41(3): 376-81
- [44] Andersson R, Enroth S, Rada-Iglesias A, et al. Nucleosomes are well positioned in exons and carry characteristic histone modifications. *Genome Res*, 2009, 19(10): 1732-41
- [45] Tilgner H, Nikolaou C, Althammer S, et al. Nucleosome positioning as a determinant of exon recognition. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(9): 996-1001
- [46] Schwartz S, Meshorer E, Ast G. Chromatin organization marks exon-intron structure. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(9): 990-5
- [47] Luco RF, Pan Q, Tominaga K, et al. Regulation of alternative splicing by histone modifications. *Science*, 2010, 327(5968): 996-1000