

DOI: 10.13376/j.cbls/2016096

文章编号: 1004-0374(2016)07-0752-05

# 几种类型的环状RNA: 潜在的分子标记物

周 丽<sup>1</sup>, 史济洲<sup>2\*</sup>, 张 蒙<sup>1\*</sup>

(1 安徽医科大学深圳市第二人民医院临床医学院, 深圳 518000; 2 胜利油田中心医院胃肠外科, 东营 257000)

**摘要:** 环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一种共价闭合环状 RNA 分子, 主要在外显子剪接过程中产生。circRNA 有丰富的生物性状及功能, 尤其可以作为 miRNA 海绵 (microRNA sponge) 参与到与 miRNA 相关的疾病进程中, 并可作为一个潜在疾病筛查指标用于疾病诊治。circRNA 在生物体中普遍存在, 目前已知的 circRNA 绝大部分是外显子 circRNA。现归纳几种类型的 circRNA 及其相关的生物合成、性质及功能应用, 助于研究者了解 circRNA 的研究现状及应用前景。

**关键词:** 环状 RNA; 微小 RNA 海绵; 疾病筛查

**中图分类号:** Q522      **文献标志码:** A

## Several kinds of circRNA: potential molecular markers

ZHOU Li<sup>1</sup>, SHI Ji-Zhou<sup>2\*</sup>, ZHANG Meng<sup>1\*</sup>

(1 Shenzhen Second People's Hospital, Clinical Medicine College of Asnhui Medical University, Shenzhen 518000, China; 2 Department of General Surgery, Shengli Oilfield Center Hospital, Dongying 257000)

**Abstract:** circRNA is a kind of covalently closed circular RNA molecule and mainly arises from backsplice. circRNA has a variety of biology characteristics and functions. Especially, it can work as microRNA sponge to be involved in miRNA-associated diseases, and be regarded as a potential disease screening biomarker. circRNA is widely existing in living bodies, and the majority of circRNA is exonic circRNA. Here, we briefly summarize several kinds of circRNA and their biosynthesis, properties, functions and applications, aiming to help researchers comprehend its research progress and prospective application.

**Key words:** circRNA; microRNA sponge; disease screening

除了经典的 mRNA、tRNA、rRNA, 细胞中还包含多种其他 RNA 类型, 如 miRNA、siRNA、piRNA、lncRNA 等。近几年, circRNA 作为 RNA 家族的新成员出现在人们视野中<sup>[1]</sup>。1976 年, Sanger 等<sup>[2]</sup>发现某些高等植物类病毒是共价闭合环状 RNA 分子, 这是 circRNA 首次被发现并命名。1986 年, Kos 等<sup>[3]</sup>从动物体内发现了第一个包含 circRNA 的分子, 即 HDV。在过去的 40 年间, 人们已经从人类、大鼠、果蝇等动物以及水稻、拟南芥等植物、酵母和原生生物中发现了少数 circRNA 的存在, 但对它的功能和作用机制了解尚少。随着高通量测序技术的发展、CIRI 和多分裂映射算法<sup>[4-5]</sup>的应用及 CircBase、Circ2Traits 等<sup>[6-7]</sup>数据库的建立, 现阶段有关 circRNA 的研究已逐渐从零星到系统化, 对于

circRNA 功能的认识也更为全面。

## 1 circRNA 序列特点

### 1.1 外显子 circRNA (exonic circRNA)

#### 1.1.1 circRNA 合成

过去人们常常认为, circRNA 是剪接错误的副产物或者内含子套索脱分支的中间体。而现在更多研究发现, 绝大多数外显子 circRNA 是通过 RNA 索尾插接 (backsplicing) 形成, 即剪接供体剪接到上游的剪接受体位点, 此时 circRNA 首尾相连, 缺乏游离的 3' 和 5' 末端<sup>[8]</sup>。就 circRNA 的形成,

收稿日期: 2015-12-16; 修回日期: 2016-01-22

\*通信作者: E-mail: zhangmeng1930@126.com(张蒙); share19852003@163.com(史济洲)

Jeck 等<sup>[9]</sup>提出两种机制: 一种是“套索驱动环化 (lariat-driven circularization)”, 即 3' 端剪接供体与 5' 端剪接受体间通过碱基配对形成套索, 然后由剪接体在供受体位点处进行剪接, 套索环化形成 circRNA; 另一种是“内含子配对驱动环化 (intron-pairing driven circularization)”, 即两个内含子间通过碱基配对形成环状结构, 内含子可以保留, 可以清除。并且, 一些证据表明, 内含子配对驱动环化要比套索驱动环化更常见<sup>[10]</sup>。就其合成过程的影响因素而言, Zhang 等<sup>[11]</sup>认为侧翼内含子互补序列对于外显子环化很重要, 只是并非其充分条件。进一步探究还发现, 互补序列 RNA 配对间的竞争可以调节外显子环化的效率, 并可导致一个基因转录出多个 circRNA, 称之为选择性环化 (alternative circularization), 尤其是内含子中 ALU 组件 (30~40 核苷酸), 其数量丰富 (Jeck 等<sup>[9]</sup>发现在人体中大约有 88% circRNAs 有 ALU 组件), 并且能够促进外显子环化, 在选择性环化中发挥着重要作用。Liang 等<sup>[12]</sup>也强调内含子中的侧翼重复序列必须能够碱基配对。这样才能够使得剪接位点彼此靠近, 其中 A-to-I 的编辑是内含子重复序列中最常见的碱基配对。但并非所有的重复序列都有助于环化, 增加重复序列间发夹稳定性可能抑制环化。

除了侧翼互补序列, RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 同样在 circRNA 形成中发挥重要作用。上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是一个细胞分化过程, 在胚胎发育、伤口愈合及癌转移中扮演重要角色。在经历 EMT 细胞中, QKI 蛋白 (RNA-binding protein quaking I) 增加, circRNA 的表达水平也相应变化。进一步利用 Western 印迹和定量 RT-PCR 技术发现, 敲除 QKI 可导致 circRNA 减少, 说明 QKI 蛋白可以上调 circRNA 的合成<sup>[13]</sup>。另外, 与其合成有关的影响因素还有: 外显子长短问题, 较长的外显子有助于提高环化效率<sup>[12]</sup>; RNA 编辑酶 ADAR1, 其在不同情况下可以促进, 也可抑制 circRNA 合成<sup>[14]</sup>; 外显子跳跃 (exon skipping), Kelly 等<sup>[15]</sup>认为外显子环化与外显子跳跃有关; hnRNP (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein) 和 SR 蛋白 (serine-arginine protein) 在果蝇体内还可能与 Laccase2 circRNA 及 Plexin A circRNA 等 circRNA 的合成有关<sup>[16]</sup>。对于 circRNA 产生时间这一问题, 研究结果显示大部分果蝇的 circRNA 在转录时合成<sup>[17]</sup>, 而人细胞中外显子环化更多发生于转录后<sup>[18]</sup>。

## 1.1.2 circRNA的性质

首先, circRNA 广泛存在于生物体, 在细胞质和细胞核中都发现 circRNA 存在, 其表达水平动态变化在不同细胞中存在差异<sup>[1]</sup>。Jack 等<sup>[9]</sup>发现, 在人成纤维细胞中, 大约有 14.4% 的活性转录基因可以合成 circRNA, 且对大多数能够转录线性 RNA 与 circRNA 的基因来说, circRNA 表达水平比较低, 大约是线性 RNA 的 0.1%~10%, 其中大部分 <1%, 只是由于其稳定性使其在细胞中积累, 从而达到可检测的水平, 但是也有少数 circRNA (至少 50 个) 表达水平要比线性 RNA 高<sup>[1]</sup>。其次, 一方面 circRNA 凭借自身特殊结构抵抗脱支酶 (debranching enzyme, DBE) 和 RNA 核酸外切酶 (RNA exonuclease, REN) 的作用而稳定存在于细胞内; 除此之外, 相关实验发现, 至少有 1 000 个 circRNA 存在于人血清外泌体中 (exo-circRNA)<sup>[19]</sup> 及超过 400 个 circRNA 存在于无细胞唾液中 (cell-free saliva, CFS)<sup>[20]</sup>。而另一方面, 由于体循环中存在 RNA 核酸内切酶 (endonuclease), 导致 circRNA 在血清中不稳定<sup>[21]</sup>。再者, 绝大部分内源性 circRNA 目前被认为都不具备翻译潜能, 就这点而言, circRNA 更像是一类长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 尽管一般所说的长链非编码 RNA 指的是长度超过 200 nt 的线性非编码 RNA。而在外源 circRNA 起始密码子的上游插入内部核糖体进入位点 (internal ribosome entry site, IRES) 使之具备连续开放阅读框 (open reading frame, ORF)<sup>[22]</sup> 或者插入 kozak 序列后 (即使没有 IRES 和 ATG 序列), 也能够启动翻译过程<sup>[23]</sup>。最后, 值得一提的是, circRNA 在不同物种间的进化上保守, 其表达受到细胞类型特异性调控并有目的地合成<sup>[24]</sup>。

## 1.1.3 circRNA功能应用

### 1.1.3.1 circRNA主要功能

首先, 关于 circRNA 的功能应用了解较全面的是其能够作为 miRNA 海绵 (miRNA 的一种, 通过与 miRNA 结合来阻碍 miRNA 与 mRNA 靶点结合, 进而抑制 miRNA 功能) 或者竞争内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)<sup>[25-26]</sup>。其次, 无论是线性 ceRNA, 还是 circRNA 都可以参与调节 miRNA 并发挥功能, 只是 circRNA 更加稳定, 因此, 其调节效率要比线性 ceRNA 高<sup>[27]</sup>。目前有关这一功能还是以 CIRS-7 (circular RNA sponge for miR-7, 也称作 CDR1as, antisense to the cerebellar degeneration-related protein 1, 小脑变性相关蛋白 1 反义链)

和 Sry (sex-determining region Y, 性别决定区域 Y) circRNA 研究最多。已有研究表明, miR-7 在肿瘤的增殖调控方面发挥双向调节作用<sup>[21]</sup>。CIRS-7/CDR1as 作为 circRNA 的一种, 有超过 70 个 miRNA 结合位点, 可以作为 miR-7 海绵来抑制 miR-7 的活动, 从而提高 miR-7 靶向转录产物水平<sup>[21]</sup>。Sry 基因编码睾丸决定因子, 它的转录产物 Sry circRNA 有 16 个 miR-138 结合位点并可作为 miR-138 海绵<sup>[28]</sup>。另外, 据报道, 它的另一种转录产物线性 Sry RNA 同样可作为 miRNA 海绵或 miR-138 的竞争性内源 RNA<sup>[29]</sup>。

但是, 争议同样存在。由于外显子 circRNA 上的 miRNA 结合位点缺乏多样性, 导致其功能也在一定程度上受限<sup>[27]</sup>, 而且与果蝇 circRNA 有上千的 miRNA 结合位点相比, 人体细胞中有多个 miRNA 结合位点的 circRNA 很少, 因此, 能够作为 miRNA 海绵的 circRNA 少之又少<sup>[30]</sup>。此外, 鉴于 CIRS-7/CDR1as 和 Sry circRNA 能够作为 miRNA 海绵是由特定 RNA 序列决定的, Lasda 和 Parker<sup>[1]</sup> 认为仍然需要进一步探索这一功能是否具有普遍性。

对 circRNA 的认知远不止是 miRNA 海绵, 越来越多的实验数据表明, circRNA 能够调控可变剪接, 与 RBPs 结合进而形成大的 RNA 蛋白质复合物 (RNA-protein complexes, RPCs) 等<sup>[21]</sup>。

### 1.1.3.2 circRNA与疾病

Memczak 等<sup>[24]</sup> 发现在正常人体中, circRNA 与人的压力处理、细胞增殖及脑发育有一定关联。另外, circRNA 与某些疾病的发生也有相关性。Bachmayr-Heyda 等<sup>[31]</sup> 对比癌细胞和正常培养细胞发现, 在癌细胞中 circRNA 表达水平是普遍降低的, 且 circRNA 数量与肿瘤细胞增殖呈负相关。Cir-ITCH 在大肠癌 (CRC)、食管鳞状细胞癌 (ESCC) 中表达下调, 通过增加 ITCH 水平来间接调节 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径进而调控 CRC、ESCC 的发生和发展<sup>[32-33]</sup>; Hsa\_circ\_002059 在胃癌患者血浆中表达减少, 而且对比胃癌患者术前术后血浆 hsa\_circ\_002059 水平发现同样存在明显差异<sup>[34]</sup>; CIRS-7/CDR1as 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者脑细胞中表达减少, 使得 miR-7 表达增加, 进而下调 AD 相关的靶点, 如 UBE2A (一个具有吞噬能力的蛋白, 在 AD 淀粉样蛋白和炎症样变性的清除中必不可少, 但 AD 患者缺乏)<sup>[35]</sup>。更进一步的研究发现, CIRS-7/CDR1as 可以通过 miR-7 和它的靶标 (Myrip 和 Pax6) 来调控胰岛细胞转录和胰岛

素分泌<sup>[36]</sup>, 并且鉴于 PrPC 朊蛋白能够诱导 CIRS-7/CDR1as 表达, 推测 CIRS-7/CDR1as 可能参与朊病毒类疾病<sup>[1]</sup>。此外, 还有报道称, CDR1as 还可能与乳腺癌、肺癌、肌萎缩性脊髓侧索硬化及胶质瘤等疾病发生相关<sup>[37]</sup>。

### 1.2 内含子circRNA (circular intronic RNA, ciRNA)

Zhang 等<sup>[38]</sup> 报道了一种从内含子衍生的 circRNA, 即 ciRNA。就其生物学性状而言, ciRNA 主要存在于人类细胞核中, 在套索内含子脱分支障碍中产生, 具有组织/细胞特异性, 只是这些套索内含子抵抗脱分支的机制尚未知晓。另外, 其进化的保守性虽然不如相邻外显子, 但却比相应亲本基因稳定。结构上, ciRNA 的启动子主要来源于亲本基因转录本, 这类 circRNA 很少有 miRNA 靶点并且都有一个共同的 RNA 基序: 近 5' 剪接位点有 7-nt GU 序列及邻近分支点部位有 11-nt C 序列。功能上, 它们与 RNA 聚合酶 II 共定位, 尤其与磷酸化的 RNA 聚合酶 II 相关并顺式调控亲本基因表达。而在 ALS 疾病模型中, 一些 ciRNA 可以充当“分子海绵”下调 TDP43 毒性<sup>[39]</sup>。此外, Gardner 等<sup>[4]</sup> 发现, 在热带爪蟾的卵母细胞核中有许多稳定的内含子序列 RNA (stable intronic sequence RNA, sisRNA)。随后, Talhouarne 和 Gall<sup>[40]</sup> 进一步证实卵母细胞中的 ciRNA 可以传递给受精卵, 并通过参与调节 mRNA 的翻译来影响后代的遗传表型。

### 1.3 外显子-内含子circRNA (exon-intron circular RNA, EIciRNA)

EIciRNA 是同时包含有外显子和内含子的 circRNA, 如 EIciEIF3J 和 EIciPAIP2, 它们主要存在于细胞核中, 与 U1 snRNA (U1 small nuclear ribonucleoprotein RNA) 结合并通过与 RNA 聚合酶 II 作用来顺式促进 EIF3J 和 PAIP2 的转录。据此, Li 等<sup>[41]</sup> 推测, EIciRNA 能够调节亲本基因转录。

## 2 circRNA物种、组织特异性

### 2.1 植物circRNA

Ye 等<sup>[42]</sup> 通过对水稻和拟南芥进行全基因组测序发现, 在单子叶和双子叶中都存在 circRNA, 而且主要来源于基因编码区。与动物 circRNA 相似的是, 植物 circRNA 在不同种间同样具有进化保守性及组织特异性表达, 部分 circRNA 与其亲本基因表达水平呈正相关; 与动物 circRNA 不同之处在于, 动物 circRNA 可以作为 miRNA 海绵, 而植物 circRNA 与 miRNA 间的关系仍然未有定论。此外,

植物 circRNA 侧翼内含子中的反向互补序列和重复元件比动物 circRNA 侧翼内含子中的少, 表明其合成更多与外显子序列有关而不是侧翼内含子, 提示两者合成机制可能不同。

## 2.2 神经系统 circRNA

Satterlee 等<sup>[43]</sup>探究了几种存在于神经系统的 RNA 分子, 如 m<sup>6</sup>A、m<sup>5</sup>C、Inosine 及 circRNA, 发现存在于神经系统的 circRNA 绝大多数来源于外显子基因, 在序列上属外显子 circRNA, 功能上其能作为 miRNA 海绵, 参与调节基因表达等, 在中脑发育及神经系统退行性变中发挥重要作用, 其中以 CDR1as 描述最多。通过高分辨率原位杂交技术, You 等<sup>[44]</sup>进一步发现, 神经系统 circRNA (neural circular RNA) 主要来源于编码突触蛋白的宿主基因, 其数量在一定程度上受到突触发生的影响, 且在神经组织发育过程中参与调节突触的功能。有关神经系统内 circRNA 的功能仍需进一步探索, 尤其是它在人类学习记忆中可能扮演的角色。

## 3 circRNA研究现状及展望

从 1970 年至今, 越来越多的 circRNA 被发现。circRNA 是一类有着极大丰富性和稳定性的分子, 有关它的合成机制、生物学性状及功能已经有了一定的认识。然而, 与其他 RNA 相比, 现阶段关于 circRNA 的研究还是存在明显差距, 它是如何表现出组织细胞特异性的, 它与相关线性 mRNA 间比例关系是怎样调控的, 它是如何被分解的等等, 一系列问题还有待进一步的研究<sup>[45]</sup>。虽然 circRNA 在疾病中的研究尚不多, 但基于现有的临床数据发现, circRNA 在许多疾病中表现出了不同程度的表达水平改变, 并影响着相关信号途径或蛋白质水平, 提示 circRNA 可能与疾病相关, 并有将其作为潜在分子标记物用于疾病筛查及靶向治疗的可能。circRNA 将会在未来大放异彩。

### [参 考 文 献]

[1] Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function. *RNA*, 2014, 20: 1829-42

[2] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73: 3852-6

[3] Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, et al. The hepatitis  $\delta$  virus possesses a circular RNA. *Nature*, 1986, 323: 558-60

[4] Gao Y, Wang J, Zhao F. CIRI: an efficient and unbiased

algorithm for *de novo* circular RNA identification. *Genome Biol*, 2015, 16: 4

[5] Hoffmann S, Otto C, Doose G, et al. A multi-split mapping algorithm for circular RNA, splicing, trans-splicing and fusion detection. *Genome Biol*, 2014, 15: R34

[6] Glazar P, Papavasileiou P, Rajewsky N. circBase: a database for circular RNAs. *RNA*, 2014, 20: 1666-70

[7] Ghosal S, Das S, Sen R, et al. Circ2Traits: a comprehensive database for circular RNA potentially associated with disease and traits. *Front Genet*, 2013, 4: 283

[8] Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: a new star of noncoding RNAs. *Cancer Lett*, 2015, 365: 141-8

[9] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with Alu repeats. *RNA*, 2013, 19: 141-57

[10] Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 453-61

[11] Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell*, 2014, 159: 134-47

[12] Liang D, Wilusz JE. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production. *Genes Dev*, 2014, 28: 2233-47

[13] Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell*, 2015, 160: 1125-34

[14] Ivanov A, Memczak S, Wyler E, et al. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals. *Cell Rep*, 2015, 10: 170-7

[15] Platten M, Ochs K, Lemke D, et al. Microenvironmental clues for glioma immunotherapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14: 440

[16] Kramer MC, Liang D, Tatomer DC, et al. Combinatorial control of *Drosophila* circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins. *Genes Dev*, 2015, 29: 2168-82

[17] Huang C, Shan G. What happens at or after transcription: insights into circRNA biogenesis and function. *Transcription*, 2015, 6: 61-4

[18] Liang D, Wilusz JE. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production. *Genes Dev*, 2014, 28: 2233-47

[19] Li Y, Zheng Q, Bao C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res*, 2015, 25: 981-4

[20] Bahn JH, Zhang Q, Li F, et al. The landscape of microRNA, piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva. *Clin Chem*, 2015, 61: 221-30

[21] Li J, Yang J, Zhou P, et al. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications. *AM J Cancer Res*, 2015, 5: 472-80

[22] Chen CY, Sarnow P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs. *Science*, 1995, 268: 415-7

[23] Abe N, Matsumoto K, Nishihara M, et al. Rolling circle translation of circular RNA in living human cells. *Sci Rep*, 2015, 5: 16435

- [24] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 2013, 495: 333-8
- [25] Kelly S, Greenman C, Cook PR, et al. Exon skipping is correlated with exon circularization. *J Mol Biol*, 2015, 427: 2414-7
- [26] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, 495: 384-8
- [27] Thomas LF, Saetrom P. Circular RNAs are depleted of polymorphisms at microRNA binding sites. *Bioinformatics*, 2014, 30: 2243-6
- [28] Capel B, Swain A, Nicolis S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene *Sry* in adult mouse testis. *Cell*, 1993, 73: 1019-30
- [29] Granados-Riveron JT, Aquino-Jarquín G. Does the linear *Sry* transcript function as a ceRNA for miR-138? The sense of antisense. *F1000 Res*, 2014, 3: 90
- [30] Feng S, Yao J, Chen Y, et al. Expression and functional role of reprogramming-related long noncoding RNA (lincRNA-ROR) in glioma. *J Mol Neurosci*, 2015, 56: 623-30
- [31] Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation--exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep*, 2015, 5: 8057
- [32] Huang G, Zhu H, Shi Y, et al. Cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *PLoS One*, 2015, 10: e0131225
- [33] Li F, Zhang L, Li W, et al. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on escc by suppressing the wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Oncotarget*, 2015, 6: 6001-13
- [34] Li P, Chen S, Chen H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta*, 2015, 444: 132-6
- [35] Lukiw WJ. Circular RNA (circRNA) in Alzheimer's disease (AD). *Front Genet*, 2013, 4: 307
- [36] Xu H, Guo S, Li W, et al. The circular RNA *Cdr1as*, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells. *Sci Rep*, 2015, 5: 12453
- [37] 付丽云, 胡耀仁, 郭俊明. 环状RNA与人类疾病. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31: 771-8
- [38] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2013, 51: 792-806
- [39] Armakola M, Higgins MJ, Figley MD, et al. Inhibition of RNA lariat debranching enzyme suppresses TDP-43 toxicity in ALS disease models. *Nat Genet*, 2012, 44: 1302-9
- [40] Talhouarne GJ, Gall JG. Lariat intronic RNAs in the cytoplasm of *Xenopus tropicalis* oocytes. *RNA*, 2014, 20: 1476-87
- [41] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22: 256-64
- [42] Ye CY, Chen L, Liu C, et al. Widespread noncoding circular RNAs in plants. *New Phytologist*, 2015, 208: 88-95
- [43] Satterlee JS, Basanta-Sanchez M, Blanco S, et al. Novel RNA modifications in the nervous system: Form and function. *J Neurosci*, 2014, 34: 15170-7
- [44] You X, Vlatkovic I, Babic A, et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 603-10
- [45] Chen L, Shan G. Circular RNAs remain peculiarly unclear in biogenesis and function. *Sci Chn: Life Sci*, 2015, 58: 616-8