

两个保守的snoRNA基因SNORA50和SNORA71在灵长类和啮齿类的转录活性及组织表达谱

翟丽丽 邹小婷 周玉长 贾春实 张勇* 朱大海*

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京 100005)

摘要 核仁小分子RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)的主要功能是参与rRNA的修饰。最近研究表明, snoRNA可能具有广泛的生物学功能。大部分snoRNA比较保守, 但也有一些snoRNA基因具有种属特异性。有意义的是, 该研究发现, 基因序列高度保守的snoRNA(SNORA50和SNORA71)呈现物种特异性的组织表达谱。SNORA50位于*Cnot1*基因内含子中, 在脊椎动物中高度保守。表达谱分析发现, SNORA50在灵长类(人和恒河猴)和鸟类(鸡)的各种组织中广泛表达, 但在正常发育的小鼠组织中检测不到。SNORA71位于一个非编码RNA基因*snhg11*的内含子中, 在哺乳动物中比较保守。研究发现, SNORA71在灵长类各种组织广泛表达, 而小鼠中主要在脑组织表达, 与宿主基因*snhg11*表达谱一致。随小鼠脑发育过程的进展, SNORA71表达水平逐渐上调, 提示其参与小鼠脑发育的调控。而在恒河猴从胚胎到成体的脑发育过程中, SNORA71表达没有显著的改变。这些结果表明, SNORA71对灵长类和啮齿类的神经发育可能存在不同的调控模式。基因序列保守的SNORA50和SNORA71呈现物种特异的表达模式, 说明snoRNA在个体发育和系统进化中都发挥着重要的调控功能。

关键词 核仁小分子RNA; SNORA50; SNORA71; 核仁小分子RNA宿主基因; 物种特异性

Two Conserved snoRNAs, SNORA50 and SNORA71, Demonstrated Divergent Tissue Expression Pattern Between Primates and Rodent Species

Zhai Lili, Zou Xiaoting, Zhou Yuchang, Jia Chunshi, Zhang Yong*, Zhu Dahai*

(Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China)

Abstract The small nucleolar RNA (snoRNA) functions mainly as modulators of ribosomal RNA (rRNA). Growing evidence suggested that snoRNA may have broader functions than previously appreciated. Although the majority of known snoRNAs are conserved during vertebrate evolution, some of them have been documented to be species-specific. Significantly, we herein found that two conserved intron-encoded snoRNAs, SNORA50 and SNORA71, demonstrated species-specific tissue expression pattern, suggesting their functions in regulating individual organogenesis and phylogenesis. SNORA50, hosted by CCR4-NOT transcription complex, subunit 1 (*Cnot1*), was ubiquitously expressed in various tissues of primate species (human and monkey) and bird (chicken). However, there was no detectable signal of SNORA50 in all 8 examined mouse tissues. SNORA71, hosted by small nucleolar RNA host gene 11 (*snhg11*), was pervasively transcribed in the human and monkey tissues. Interestingly, SNORA71 was predominantly expressed in mouse brain as same as its host gene *snhg11* did. SNORA71 was upregulated during mouse brain development. However, no obvious upregulation was observed during monkey brain develop-

收稿日期: 2014-04-22 接受日期: 2014-05-16

国家重点基础研究发展计划(973计划)(批准号: 2007CB946903)资助的课题

*通讯作者。Tel: 010-65105081, E-mail: dhzhu@pumc.edu.cn; dr_zhangyong@126.com

Received: April 22, 2014 Accepted: May 16, 2014

This work was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (Grant No.2007CB946903)

*Corresponding authors. Tel: +86-10-65105081, E-mail: dhzhu@pumc.edu.cn; dr_zhangyong@126.com

网络出版时间: 2014-07-18 10:47 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.08.0138.html>

ment from embryonic to adult stage, indicating that *SNORA71* might have different functions in regulating neuron development of primates and mouse species. Collectively, we have identified a neurogenically highly expressed *SNORA71* in mice, which provides important information to support snoRNA functions in regulating organogenesis during animal development. In addition, the species-specific transcriptional regulation of the conserved snoRNAs suggested their functional role in regulating individual development and phylogenesis.

Key words small nucleolar RNA; *SNORA50*; *SNORA71*; snoRNA host gene 11; species-specific

核仁小分子RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)是一类非编码RNA分子, 主要位于核仁中, 参与核糖体RNA(rRNAs)的修饰^[1]。根据序列、结构特征及功能, snoRNA可以分为两类: 一类是C/D盒snoRNA, 位点特异性地指导核糖体RNA的2'-O-核糖的甲基化; 另一类是H/ACA盒snoRNA, 用于位点特异性地指导rRNA的假尿嘧啶修饰^[2-3]。除了rRNAs, 研究发现, snoRNA也参与tRNA的甲基化修饰^[4-5], 甚至指导mRNA的选择性剪接^[6]。有一类snoRNA既含有C/D盒、也含有H/ACA盒, 称为scaRNAs(small Cajal body RNA), 参与snRNA的转录后修饰^[7]。有趣的是, 有些snoRNAs可以作为microRNA的前体, 经过加工产生成熟的miRNAs^[8-9]。这些研究提示, snoRNA可能具有比较广泛的生物学功能。

编码snoRNA的基因成簇或分散存在于基因组中。一些snoRNA基因位于基因间区(intergenic region), 作为一个独立转录单元; 大部分snoRNA基因位于蛋白编码基因和非编码RNA基因的内含子中(intragenic region)^[3,10]。内含子编码的snoRNA可以由宿主基因启动子转录、也可以独立转录^[11]。研究表明, 一些snoRNA基因的表达具有明显的时空特异性^[12-13]。Cavaille等^[14]报道, 脑组织特异表达的snoRNA可能参与神经发育的调节。骨骼肌组织高丰度表达的snoRNA可能参与骨骼肌发育调控^[12-13]。时空特异的表达调控模式表明, snoRNA可能参与调节个体发育和组织器官的发生。

在脊椎动物进化过程中, 大部分snoRNA基因比较保守^[15]。但是也有些snoRNA保守性差, 甚至表现为物种特异性。鸭嘴兽是一种比较古老的哺乳类, Schmitz等^[16]研究报道了49个鸭嘴兽特异的snoRNAs。我们实验室通过构建文库的方法, 克隆了一批鸡和恒河猴组织中表达的snoRNA, 其中一些snoRNA基因序列表现为种属特异性, 同时发现一些序列保守的snoRNA在不同种属中表现为不同的表达特性^[12-13], 提示这些snoRNA对物种特异性决定可能有调控作用。

前期工作中, 我们在恒河猴组织内鉴定了117个snoRNA^[13], 其中两个H/ACA型snoRNA(*SNORA50*和*SNORA71*)的表达具有种属特异性。所以, 本研究针对这两个snoRNA进行分析, 探讨它们的序列保守性、在不同物种中的转录活性及组织表达谱差异。本文发现, *SNORA50*和*SNORA71*在灵长类的各种组织中广泛表达, 但在正常发育的小鼠组织中检测不到*SNORA50*, 而*SNORA71*主要在小鼠脑组织表达, 说明snoRNA在个体发育和系统进化中都可能发挥着重要的调控功能。进一步研究*SNORA71*和宿主基因*snhg11*对神经系统发育调控的分子机制将对阐明snoRNA对组织器官发育的调节功能具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 实验动物和试剂

恒河猴组织取材, 采用氯胺酮(Ketamine, 25 mg/kg)和戊巴比妥(Pentobarbital, 30 mg/kg)麻醉后, 处死, 取各种组织, 置液氮中速冻, 然后转移到-80 °C超低温冰箱, 直至提取RNA。小鼠组织取自8周龄C57BL/6, 鸡的组织取自AA肉用型鸡。小鼠和鸡的各种组织离体以后快速置于液氮速冻, 然后转移到-80 °C超低温冰箱, 直至提取RNA。所有动物实验操作严格遵照中国医学科学院动物保护和伦理委员会通过的实验程序。人的各种组织RNA购自上海浩然生物技术有限公司; Trizol购自Life Science公司; Sp6和T7 RNA聚合酶购自Fermentas公司; Dig-UTP、anti-Dig及CDP-star购自Roche公司; 杂交液购自Ambion公司; 尼龙膜购自Pharmacia公司。

1.2 Northern杂交

用Trizol提取组织总RNA。对于snoRNA的检测, 2~5 μg总RNA采用尿素变性的聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 转移至尼龙膜, 紫外交联后备用。对于snoRNA宿主基因的检测, 取10~15 μg的RNA进行MOPs凝胶电泳, 电泳结束后, 采用虹吸的方法将RNA条带转移到尼龙膜上, 紫外交联后备用。探针采用体外

转录的方法用Dig-UTP标记并纯化,将已变性的探针加入到含尼龙膜的杂交液中,42 °C杂交14~16 h,洗膜后,用抗Dig的抗体检测杂交信号。

1.3 整胚原位杂交(whole mount *in situ* hybridization)

首先收集胚胎经多聚甲醛固定后,梯度甲醇脱水、水化,根据胚胎的日龄用10~20 μg/mL蛋白酶K在室温消化适当的时间。处理好的胚胎在68 °C的杂交炉内预杂交2~3 h,加目的基因的探针在68 °C的杂交炉内杂交过夜。去掉探针后将胚胎依次在2×SSC和0.2×SSC溶液中于68 °C各洗3次。然后用20%灭活的羊血清室温封闭3 h,加1:1 000~1:2 000的抗地高辛抗体4 °C孵育过夜。去掉抗体,胚胎在

KTBT室温洗6次,每次1 h,随后用NTMT缓冲液洗两次。最后用NBT/BCIP底物进行显色,直到出现满意的信号后终止显色,拍照。

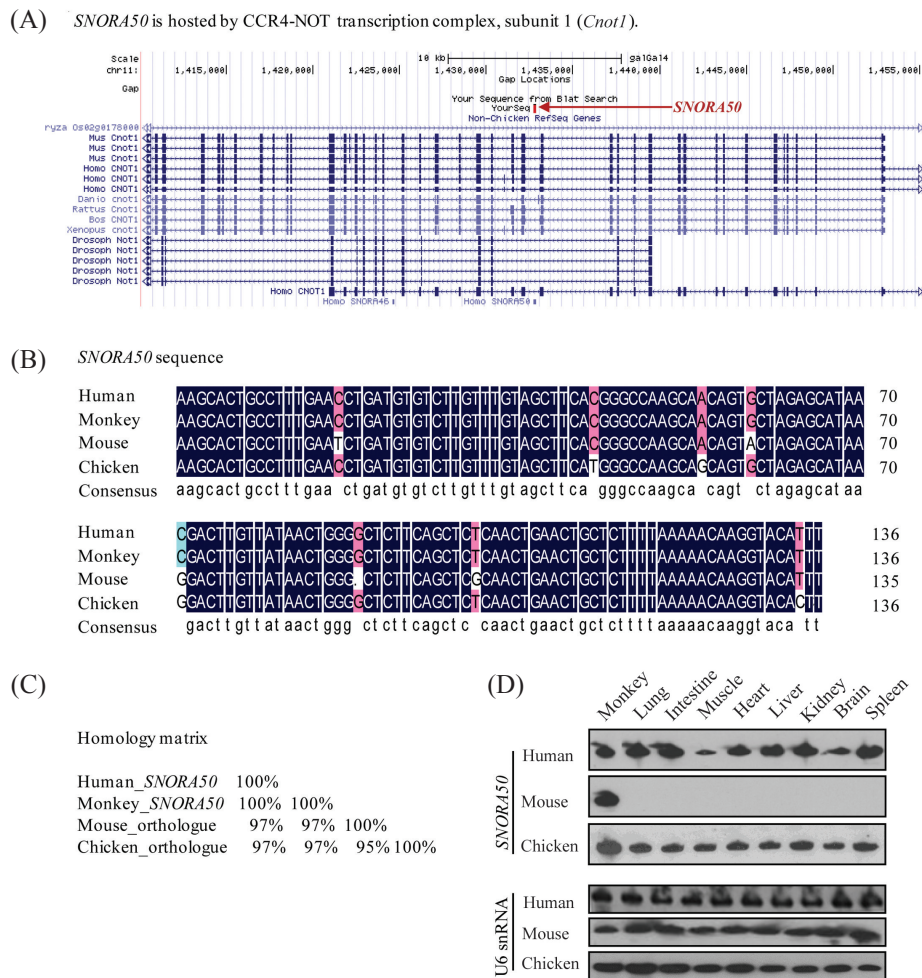
1.4 软件及统计学分析

用制图软件Image J定量Northern blot结果。实验结果采用Excel软件分析,组间数据差异分析采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 认为有显著差异。

2 结果

2.1 保守的SNORA50在灵长类和鸟类各种组织广泛表达,而在小鼠中检测不到

SNORA50定位于Cnot1基因的内含子中(图1A)。



A: SNORA50位于宿主基因*Cnot1*内含子中,基因定位图来自UCSC网站的截图;B:人、恒河猴、小鼠和鸡的SNORA50用DNAMAN软件做序列比对;C:DNAMAN软件分析人、恒河猴、小鼠和鸡的SNORA50同源性;D:Northern方法检测人、恒河猴、小鼠和鸡的各种组织中SNORA50的表达,U6 snRNA作为上样量的对照。恒河猴的RNA来自于骨骼肌组织。

A: SNORA50 was hosted by a very conserved gene CCR4-NOT transcription complex, subunit 1 (*Cnot1*). The illustration was snapped from UCSC genome browser; B: sequence alignment of SNORA50 from *Homo sapiens* (human), *Macaca mulatta* (rhesus monkey), *Mus musculus* (mouse), and *Gallus gallus* (chicken), respectively, was performed with DNAMAN; C: homologue matrix was generated with DNAMAN; D: expressions of SNORA50 in the indicated tissues from human, monkey, mouse and chicken were examined with Northern blot. U6 snRNA served as loading control. The first lane was RNA from monkey skeletal muscle.

图1 SNORA50在人、鸡和小鼠的各种组织的表达谱

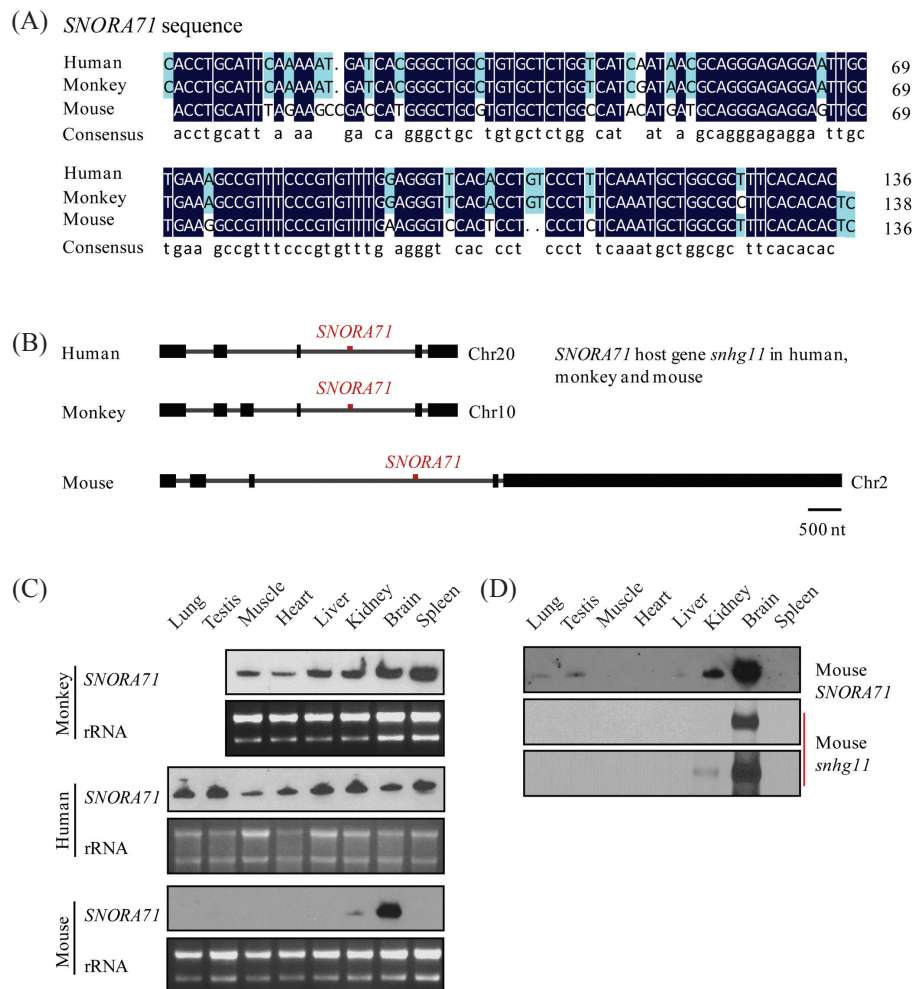
Fig.1 The expression pattern of SNORA50 in various tissues of human, chicken and mouse

*Cnot1*基因在脊椎动物进化中非常保守, *SNORA50*在*Cnot1*基因内含子的位置也非常保守(图1A)。跟它的宿主基因一样, *SNORA50*的保守性也较高(图1B和图1C)。为了探讨高度保守的*SNORA50*在不同物种中的功能, 我们采用Northern杂交的方法分析*SNORA50*基因的组织表达谱。我们已发表的结果表明, *SNORA50*在恒河猴的各种组织中广泛表达^[13]。本文的研究发现, *SNORA50*在人和鸡的各种组织都有表达(只用2 μg总RNA), 但在小鼠的组织中采用10~15 μg总RNA检测不到*SNORA50*的表达(图1D)。为了避免杂交实验本身存在问题, *SNORA50*最初是在恒河猴组织鉴定到的, 因此我们在做Northern blot时加了恒

河猴的骨骼肌组织作为对照。对照杂交结果说明, 小鼠组织确实没有*SNORA50*的表达。*SNORA50*在小鼠中可能是处于沉默的假基因, 或者只在某些病理条件下诱导表达。

2.2 SNORA71在灵长类各种组织广泛表达, 在小鼠中主要在脑组织表达

灵长类和小鼠的*SNORA71*有很高的相似性(图2A)。*SNORA71*位于一个非编码RNA基因*snhg11*(small nucleolar RNA host gene 11)的内含子中(图2B)。为了探讨高度保守的*SNORA71*在不同物种中的功能, 我们采用Northern杂交的方法分析*SNORA71*基因在不同物种中的组织表达谱。结果表

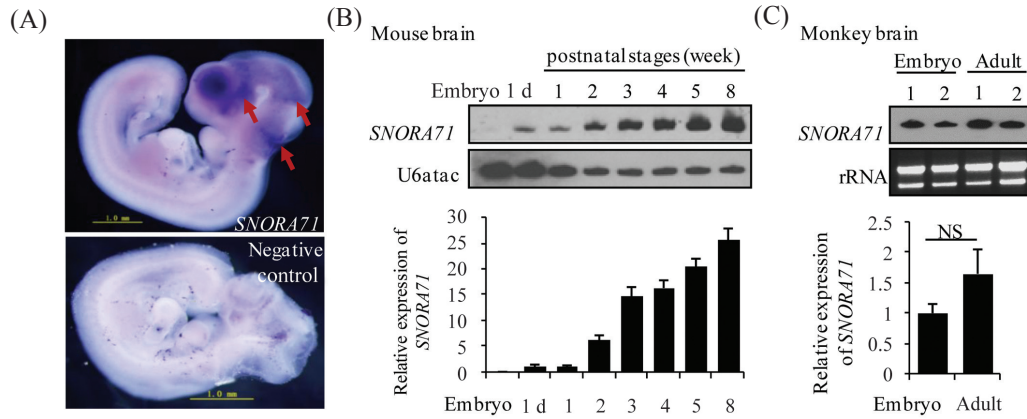


A: 人、恒河猴和小鼠的*SNORA71*用DNAMAN软件做序列比对; B: *SNORA71*位于宿主基因*snhg11*内含子中, 基因结构图根据UCSC的基因注释绘制; C: Northern方法检测人、恒河猴和小鼠的各种组织中*SNORA71*的表达, rRNA作为上样量的对照, 本研究没有收集到恒河猴的肺和睾丸组织; D: Northern方法检测*SNORA71*和宿主基因*snhg11*在小鼠的各种组织中的表达, 所有RNA样品与C图是一样的。

A: sequence alignment of *SNORA71* from *Homo sapiens* (human), *Macaca mulatta* (rhesus monkey) and *Mus musculus* (mouse), respectively, was performed with DNAMAN; B: genomic organization of *SNORA71* and its host gene *snhg11* in human, rhesus monkey, and mouse species, respectively, were plotted based on UCSC gene annotation; C: expressions of *SNORA71* in the indicated tissues of human, monkey and mouse were examined with Northern blot. rRNAs served as loading control. Lung and testis tissues from monkey were not available; D: expressions of *SNORA71* and its host gene *snhg11* in the mouse tissues were analyzed with Northern blot. All mouse RNA samples were the same as used in C.

图2 *SNORA71*在人、恒河猴和小鼠各种组织中的表达谱

Fig.2 The expression pattern of *SNORA71* in various tissues of human, monkey and mouse



A: 整胚原位杂交检测*SNORA71*在胚胎11.5天的表达。阴性对照为正义链探针;红色箭头表示*SNORA71*的表达部位,标尺=1.0 mm; B: Northern方法检测*SNORA71*在小鼠脑发育过程中的表达,U6atac作为上样量的对照。Northern杂交的信号强度用软件定量,下图是用U6atac的信号强度标准化以后的*SNORA71*的表达; C: Northern方法检测*SNORA71*在恒河猴的胚胎期脑和成年猴脑中的表达,rRNA作为上样量的对照,下图是用rRNA的信号强度标准化以后的*SNORA71*的表达。NS代表没有显著性。Embryo指的是来自于猴胚胎16周龄的脑组织。Adult指的是来自于两年的成年猴脑组织。

A: expression of *SNORA71* at embryonic stage (E11.5 d) was examined with whole mount in situ hybridization. Sense probe of *SNORA71* served as negative control. Red arrows represented the locations of *SNORA71*, scale bar=1.0 mm; B: the expression of *SNORA71* during mouse brain development was analyzed by Northern blot. U6atac served as loading control. Signal intensities of Northern blot were quantified, respectively. The lower panel presented the normalized *SNORA71* expressions using U6atac signals. Embryo was brain tissues from embryos at embryonic 13.5 d. 1 d was brain tissues from one day after birth; C: *SNORA71* expressions in embryonic and adult monkey brain were detected with Northern blot. rRNAs served as loading control. The normalized expressions of *SNORA71* were shown in the lower panel. NS stood for non-significant. Embryo was brain tissues from embryos at embryonic 16 weeks old. Adult was brain tissues from 2 years old monkey.

图3 *SNORA71*在小鼠脑发育过程中的表达谱

Fig.3 The expression pattern of *SNORA71* during mouse brain development

明,采用2 μ g总RNA在人和恒河猴的各种组织中均能检测到高水平的*SNORA71*表达,而采用10~15 μ g总RNA可以在小鼠的脑组织中检测到*SNORA71*,说明小鼠的*SNORA71*主要在脑组织中表达(图2C)。与此结果一致,*SNORA71*的宿主基因*snhg11*也表现为类似的组织表达特异性(图2D)。这些结果提示,*SNORA71*可能对灵长类和啮齿类动物的发育发挥不同的调控功能。

2.3 *SNORA71*在小鼠和猴的脑发育中具有不同的表达谱

由于*SNORA71*在小鼠的脑组织高丰度表达,促使我们进一步探讨*SNORA71*在小鼠脑发育过程中的表达模式。首先,我们采用原位杂交方法检测*SNORA71*在小鼠胚胎11.5(E11.5)天的表达,发现*SNORA71*在胚胎E11.5天主要表达于头部组织(图3A),眼睛部位有杂交信号(但背景比较高,图3A)。进一步检测小鼠出生当天(1 d)及出生后的各个发育阶段(1~8周)的脑组织中*SNORA71*的表达发现,随着小鼠脑的发育进程,*SNORA71*基因表达水平逐渐上调(图3B)。而在恒河猴的脑发育过程中,检测胚胎期(E)和成年后(adult)的脑组织中*SNORA71*的表达没有显

著性区别(图3C)。这些结果提示,*SNORA71*可能对灵长类和啮齿类的神经发育具有不同的调控模式。

3 讨论

snoRNA的主要功能是位点特异性地参与rRNA的2'-O-核糖的甲基化或假尿嘧啶化修饰。rRNA在脊椎动物进化中非常保守,因此,大部分snoRNA基因和功能也非常保守。尽管如此,人们也发现一些snoRNA基因具有种属特异性^[6],而且,一些基因序列保守的snoRNA在不同物种中的表达特征也不尽相同。本研究发现了两个序列保守的snoRNA(*SNORA50*和*SNORA71*)呈现出物种特异性的组织表达谱,提示*SNORA50*和*SNORA71*在个体发育和系统进化中发挥调控功能。

本研究发现,*SNORA50*在灵长类和鸟类各种组织中广泛表达,而在小鼠组织中不表达。*SNORA71*主要在小鼠脑组织中表达,而在人和恒河猴各种组织中广泛表达。有几种可能的原因或机制:首先,限于Northern杂交的敏感性,低水平表达的基因可能检测不到,本研究已采用10~15 μ g总RNA在小鼠的组织中检测不到*SNORA50*。因此,尽管在小鼠中有

SNORA50表达, 要比灵长类和鸟类表达水平低得多, 仍然说明SNORA50在啮齿类中的功能可能不同于灵长类和鸟类。第二, 在脊椎动物进化过程中, 基因组中保留了很多拷贝的snoRNA的假基因, 没有转录活性^[17]。因此, 小鼠中的SNORA50可能是不表达的假基因, 导致本研究中没有检测到信号。第三, 与蛋白编码基因一样, snoRNA等非编码RNA的表达受到精密调控, 我们在小鼠正常发育情况下各种组织没有检测到SNORA50基因表达, 不排除在小鼠的其他发育阶段或在某些病理状态会诱导表达。比如, 最近的研究报道, SNORA71和宿主基因*snhg11*在射线照射以后被诱导表达^[18-19]。

越来越多的研究表明, 除了参与rRNA修饰之外, snoRNA可能具有广泛的生物学功能。一些具有时空表达特异性的snoRNA的生物学功能研究, 将阐明snoRNA在特定组织发育和病理发生过程的作用机制。尽管作用机制还不清楚, 目前已有研究发现神经系统发育过程中特异表达一些snoRNA^[14], 说明snoRNA参与神经系统发育调控。本研究发现, SNORA71和它的宿主基因*snhg11*主要在小鼠脑组织中高丰度表达, 而且随着脑发育的进程表达水平逐渐上调, 提示SNORA71与其宿主基因对神经系统发育具有重要调控作用。与此一致的是, 人们在研究脑和视网膜发育相关的调控基因时发现, *snhg11*(NM_175692)和SNORA71在脑和视网膜组织有特征性分布^[20-21]。因此, 进一步研究SNORA71和宿主基因*snhg11*对神经系统发育调控的分子机制将对阐明snoRNA对组织器官发育的调节功能具有重要意义。

总之, 本研究鉴定了一个小鼠脑组织特异表达的SNORA71, 在脑发育过程中的表达上调进一步说明SNORA71参与神经系统发育的调控, 为snoRNA在组织器官发育中的调控功能提供理论依据。同时, 本研究发现两个保守的snoRNA具有种属特异性的组织表达调控模式, 提示snoRNA不仅参与个体发育的调控而且可能在系统进化过程中发挥重要功能。

参考文献 (References)

- Maxwell ES, Fournier MJ. The small nucleolar RNAs. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 897-934.
- Kiss-Laszlo Z, Henry Y, Bachelier JP, Caizergues-Ferrer M, Kiss T. Site-specific ribose methylation of preribosomal RNA: A novel function for small nucleolar RNAs. *Cell* 1996; 85(7): 1077-88.
- Kiss T. Small nucleolar RNA-guided post-transcriptional modification of cellular RNAs. *EMBO J* 2001; 20(14): 3617-22.
- Clouet d'Orval B, Bortolin ML, Gaspin C, Bachelier JP. Box C/D RNA guides for the ribose methylation of archaeal tRNAs. The tRNATrp intron guides the formation of two ribose-methylated nucleosides in the mature tRNATrp. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(22): 4518-29.
- Zemann A, op de Bekke A, Kiefmann M, Brosius J, Schmitz J. Evolution of small nucleolar RNAs in nematodes. *Nucleic Acids Res* 2006; 34(9): 2676-85.
- Kishore S, Stamm S. The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C. *Science* 2006; 311(5758): 230-2.
- Darzacq X, Jady BE, Verheggen C, Kiss AM, Bertrand E, Kiss T. Cajal body-specific small nuclear RNAs: A novel class of 2'-O-methylation and pseudouridylation guide RNAs. *EMBO J* 2002; 21(11): 2746-56.
- Ender C, Krek A, Friedlander MR, Beitzinger M, Weinmann L, Chen W, et al. A human snoRNA with microRNA-like functions. *Mol Cell* 2008; 32(4): 519-28.
- Saraiya AA, Wang CC. snoRNA, a novel precursor of microRNA in *Giardia lamblia*. *PLoS Pathog* 2008; 4(11): e1000224.
- Tanaka-Fujita R, Soeno Y, Satoh H, Nakamura Y, Mori S. Human and mouse protein-noncoding snoRNA host genes with dissimilar nucleotide sequences show chromosomal synteny. *RNA* 2007; 13(6): 811-6.
- Li T, Zhou X, Wang X, Zhu D, Zhang Y. Identification and characterization of human snoRNA core promoters. *Genomics* 2010; 96(1): 50-6.
- Zhang Y, Wang J, Huang S, Zhu X, Liu J, Yang N, et al. Systematic identification and characterization of chicken (*Gallus gallus*) ncRNAs. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(19): 6562-74.
- Zhang Y, Liu J, Jia C, Li T, Wu R, Wang J, et al. Systematic identification and evolutionary features of rhesus monkey small nucleolar RNAs. *BMC Genomics* 2010; 11: 61.
- Cavaille J, Buiting K, Kiefmann M, Lalande M, Brannan CI, Horsthemke B, et al. Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(26): 14311-6.
- Pang KC, Frith MC, Mattick JS. Rapid evolution of noncoding RNAs: Lack of conservation does not mean lack of function. *Trends Genet* 2006; 22 (1): 1-5.
- Schmitz J, Zemann A, Churakov G, Kuhl H, Grutzner F, Reinhardt R, et al. Retroposed SNOfall—a mammalian-wide comparison of platypus snoRNA. *Genome Res* 2008; 18(6): 1005-10.
- Flicke P, Amode MR, Barrell D, Beal K, Billis K, Brent S, et al. Ensembl 2014. *Nucleic Acids Res* 2014; 42(Database issue): D749-55.
- Chaudhry MA. Expression pattern of small nucleolar RNA host genes and long non-coding RNA in X-rays-treated lymphoblastoid cells. *Int J Mol Sci* 2013; 14(5): 9099-110.
- Chaudhry MA. Small nucleolar RNA host genes and long non-coding RNA responses in directly irradiated and bystander cells. *Cancer Biother Radiopharm* 2014; 29(3): 135-41.
- Blackshaw S, Harpavat S, Trimarchi J, Cai L, Huang H, Kuo WP, et al. Genomic analysis of mouse retinal development. *PLoS Biol* 2004; 2(9): E247.
- Jensen P, Magdaleno S, Lehman KM, Rice DS, Lavallie ER, Collins-Racie L, et al. A neurogenomics approach to gene expression analysis in the developing brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 132(2): 116-27.