نقش microRNA ها در تکامل سیستم عصبی مرکزی

Role of microRNAs in Central Nervous System Development

فریده طالبی[۱،۲]، سمیرا قربانی گازار[۱]

۱. دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران.

Farideh Talebi[1,2], Samira Ghorbani Gazar[1]

1. Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.

اطلاعات مقاله
دریافت: ۲۰ خرداد ۱۳۹۲
پذیرش: ۳۰ خرداد ۱۳۹۲

کلید واژه:
MicroRNAs،
سیستم عصبی،
نوروژنز،
بیماری‌های سیستم عصبی.

چکیده

مقدمه تنظیم بیان ژن جهت عملکرد مناسب سلول ها دارای اهمیت بسیاری می باشد. فرایندهای پیچیده ای از قبیل تکامل، آپوپتوز، تمایز سلولی و سیکل سلولی نیازمند بیان ژنهای مناسبی هستند. microRNA ها، RNA های کوچکی هستند که به عنوان عوامل تنظیمی مهمی در بیان ژنها مطرح می باشند. در واقع miRNA ها، RNA های تنظیمی کوچکی هستند که در فرایندهای متعدد سلولی از قبیل تکامل، تکثیر، تمایز، نوروژنز و انعطاف پذیری دخالت دارند. miRNA ها در سیستم عصبی نیز تنظیم کننده های حیاتی بیان ژن ها می باشند. **نتیجه گیری** مطالعات گسترده نشان داده اند که miRNAها هم تکامل و هم عملکرد سیستم عصبی را تنظیم می کنند. نقص در عملکرد miRNA ها باعث بروز تعدادی از اختلالات عصبی می شوند. عملکردهای miRNA ها دیدگاه های جدیدی را در مورد پیچیدگی و هماهنگی سیستم عصبی ایجاد کرده است.

Article info:
Received: 10 Jun. 2013
Accepted: 20 Jun. 2013

Key words:
MicroRNAs,
Nervous System,
Neurogenesis,
Nervous System Diseases.

ABSTRACT

Introduction Gene expression regulation is essential for correct functioning of the cell. Complex processes such as development, apoptosis, cell differentiation, and cell cycling require a fine tuning of gene expression. microRNAs (miRNAs) are small RNAs that have been recognized as key components of the gene expression regulatory machinery. microRNAs are a class of small RNA regulators that are involved in numerous cellular processes, including development, proliferation, differentiation, neurogenesis, and plasticity. miRNAs are critical contributors to the regulation of gene expression in the nervous system. **Conclusion** Emerging evidence indicates that microRNAs regulate both the development and function of the nervous system. Deficiency in microRNA function has also been implicated in a number of neurological disorders. Understanding the roles of microRNAs will provide new insights into the complexity and operation of the nervous system.

• نویسنده مسئول:
فریده طالبی
آدرس الکترونیکی: Talebi_f @hotmail.com

* Corresponding Author:
Farideh Talebi
E-mail: Talebi_f @hotmail.com

مقدمه

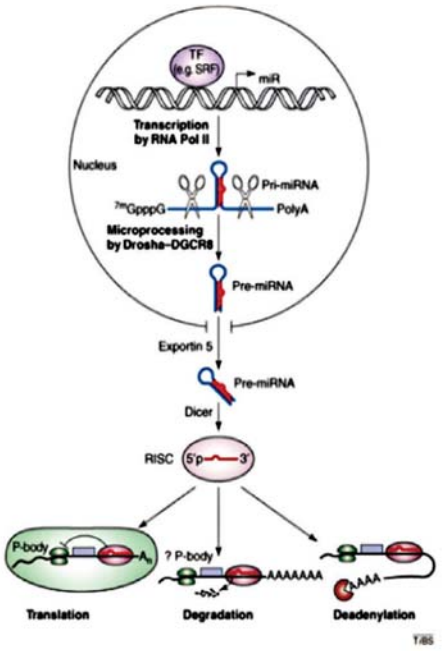
سیستم اعصاب مرکزی از نورون‌ها و سلول‌های گلیال تشکیل شده و دارای ساختارهای پیچیده ای است. اعمال سیستم عصبی مرکزی دریافت، تلفیق، هدایت و پاسخ به محرک‌های محیطی می‌باشد که توسط شبکه‌های عصبی مستقر در مغز انجام می گیرد (۱).

در طی تکامل، بسیاری از سلولهای داخل سیستم عصبی مرکزی (CNS) از سلولهای بنیادی پیش ساز ایجاد می گردند. در این فرایند تولید سلول های چند توانی (Multipotent) اختصاصی تحت عنوان سلولهای بنیادی عصبی نقش مهمی را ایفا می کنند. با توجه به اینکه منشا سلول های بنیادی عصبی از بافت مغز می باشد، بنابراین می توان گفت که این سلول ها طی فرایند خاصی، پیش سازهای نورونی را که یک رده سلول اختصاصی هستند ایجاد کرده و تحت تاثیر سیگنال های خارجی و داخلی متعددی به سلول های ویژه ای تحت عنوان نورون ها یا سلول های گلیال تمایز می یابند (۱).

عملکرد مناسب سیستم عصبی مرکزی به تمایز صحیح و مناسب سلولی وابسته است. تمایز مناسب سلولی نیازمند برنامه هماهنگی است که توسط سیگنال های مثبت و منفی فراهم می گردد و منجر به تنظیم الگوهای بیانی ژن های مورد نیاز جهت تشکیل رده های خاص سلولی، می شود. به عنوان مثال نوروژنز به بیان ژنهای خاصی نیاز دارد که به مسیرهای فیدبکی تنظیمی دقیق و کنترل شده از قبیل miRNA ها وابسته می باشد (۲).

miRNAها RNAهای غیر کدکننده تک‌رشته‌ای با اندازه ۲۴-۲۲ نوکلئوتید هستند که غالبا توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند. حاصل رونویسی ساختار اولیه یا pri-miRNA می‌باشد که توسط پردازشگرهای داخل هسته مانند آنزیم Drosha (RNase III enzyme Drosha) و DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene8) پردازش شده و پیش ساز miRNA یا pre-miRNA با طول ۱۰۰-۶۰ نوکلئوتید را تولید می نماید. سپس pre- miRNA از طریق exportin- 5 و Ran- GTP به سیتوپلاسم منتقل شده و تحت تاثیر آنزیم RNase III به نام Dicer به شکل بالغ تبدیل می گردد. miRNA بالغ پس از قرارگیری در کمپلکس RISC و تشکیل کمپلکس miRISC به ناحیه 3′UTR در mRNA ژنهای خاصی متصل شده (۳) و با مهار ترجمه پروتئین یا تجزیه mRNA، بیان ژنها را تنظیم می کنند (تصویر ۱).

miRNA ها در ارگانیسم های مختلف عملکردهای مشابهی دارند. این RNA های کوچک و غیر کد کننده در فرایندهای متنوع سلولی از قبیل تکامل سلول ها و بافت ها، آپوپتوز، تمایز و سیکل سلولی شرکت می کنند و در هر بافت و سلولی دارای



تصویر ۱. مراحل بیوژنز miRNAها

الگوی بیانی متفاوت می باشند (۳). در واقع miRNA ها در روند بیان ژن، نقش مهمی دارند و به عنوان عوامل تنظیمی فعال در فرایند تمایز سلولی از قبیل سلول های عصبی مطرح می گردند. نتایج مطالعات متعدد نشان داده اند که miRNA ها نقش مهمی در مراحل مختلف تمایز سلول های عصبی ایفا می کنند (۴).

رونویسی microRNA ها

miRNA ها در پستانداران بر اساس قرارگیری در جایگاه های ژنی متفاوت به دو نوع داخل ژنی و بین ژنی تقسیم می شوند. هر دو نوع RNA پلیمراز II و III در رونویسی miRNA ها شرکت می‌کنند ولی اکثر miRNA ها از قبیل miRNA های اگزونیک و اینترونیک توسط پلیمراز II رونویسی می شوند (۴). miRNAهای بین ژنی که از نظر تکاملی محافظت شده تر از miRNA های داخل ژنی هستند از پروموتورهای خاص خودشان رونویسی شده و سنتز می گردند در حالیکه miRNA های داخل ژنی با استفاده از جایگاه‌های آغاز رونویسی میزبان، سنتز می‌گردند (۵،۴).

RNA پلیمراز III در رونویسی miRNA هایی که در ناحیه بالادست پروموتر توالی tRNA، Alu و MWIR (توالی های تکراری پراکنده پستانداران) قرار دارند، نقش دارد. کروموزوم شماره ۱۹ انسانی که حاوی ۴۶ نوع miRNA اینترونیک، ۳۷ اگزون تکرار شده و بسیاری از سکانس های Alu می باشد توسط پلیمراز III رونویسی می شود (۵).

پیرایش و پردازش microRNA ها

پس از رونویسی، miRNA اولیه یا (pri- miRNA) با ساختار Stem –Loop ایجاد می‌گردد و همزمان با رونویسی pri- miR-NA با طول تقریبی ۱۰۰تا ۱۰۰۰ نوکلئوتید تحت تاثیر پدیده پیرایش قرار می گیرد. در این مرحله پردازشگرهایی از قبیل آنزیم دروشا و پروتئین DGCR8 با ایجاد برش در pri- miRNA، آن را به پیش ساز miRNA یا pre-miRNA با طول تقریبی ۶۰ تا ۱۰۰ نوکلئوتید (ساختاری سنجاق سری حاوی یک بخش دو زنجیره‌ای و جزیی به نام Loop) تبدیل می کنند (۶).

Pre-miRNA از طریق رسپتورهای Exportin5 از هسته وارد سیتوپلاسم شده و طی مرحله دوم پردازش به miRNA بالغ تبدیل می‌گردد. این مرحله به فعالیت آنزیم Dicer (اندونوکلئاز RNase III) نیاز دارد. آنزیم Dicer با ایجاد برش در pre- miRNA ، باعث جدا شدن ساختار Loop شده و در نهایت RNA دو رشته ای با طول ۲۲ نوکلئوتید تشکیل می شود که شکل بالغ miRNA می باشد (۶).

در پردازش miRNA علاوه بر Dicer پروتئین های دیگری از قبیل آرگونات ها (Ago-2) نیز شرکت می کنند. پروتئین Ago2 دارای فعالیت کاتالیتیک است که در مسیری مستقل از Dicer در برش miRNA هایی که طول ساختار آنها مناسب برای برش توسط Dicer نمی باشد، نقش دارد (۷).

هدف گیری ژن‌ها توسط miRNA ها

miRNAهای بالغ ۲۲ نوکلئوتیدی از کمپلکس پردازش‌کننده Dicerبه‌داخل کمپلکس(RNA-induced silencing complex; RISC) منتقل می شوند. کمپلکس RISC حاصل تجمع پروتئین هایی از قبیل آرگونات ها (Ago، GW182، MOV10) و سایر پروتئین ها می باشد. مهمترین جزء RISC پروتئین Ago2 است که عضوی از خانواده پروتئین های محافظت شده می باشد. در پستانداران خانواده Ago حاوی ۴ عضو در انسان و ۲ عضو در موش است که تعدادی در سلول های سوماتیک و تعدادی در سلول های زایا بیان می گردند. از بین این پروتئین ها، Ago2 مهمترین نوع در سلول های سوماتیک است که در سیتوپلاسم بیان شده و همان جا مستقر می گردد (۷).

miRNA ها از کمپلکس پردازش کننده Dicer به داخل کمپلکس RISC حاوی Ago2 منتقل می شوند. از دو رشته تشکیل دهنده miRNA، فقط یکی از رشته ها تحت عنوان Guide Strend انتخاب شده و داخل کمپلکس RISC قرار می‌گیرد و رشته دیگر دور از کمپلکس RISC قرار می گیرد (۷).

پروتئین Ago2 دارای دو دومن است که از طریق دومن PAZ به انتهای ′3 و از طریق دومن MID به انتهای ′5 در miRNAها متصل می‌شود که این مجموعه miRISC نامیده می‌شود.

miRNA ای که داخل کمپلکس RISC قرار می‌گیرد در انتهای ′5 حاوی توالی ۸-۲ نوکلئوتیدی به نام Seed region می‌باشد که توسط آن به انتهای ′3UTR در mRNA ژن های خاصی متصل شده و بدین طریق آنها را مورد هدف قرار می‌دهد (۸، ۷).

miRNA ها با هدف قرار دادن mRNA ها یا مانع ترجمه آنها به پروتئین ها می شوند و یا اینکه از طریق برداشتن کلاهک انتهای ′5 و دآدنیله کردن باعث افزایش تجزیه آنها می گردند. سپس miRISC ها در ناحیه خاصی از سیتوپلاسم به نام اجسام P تجمع می یابند. در اجسام P آنزیم های دآدنیله کننده وجود دارند (۸) که باعث افزایش تجزیه mRNA می شوند (تصویر۱).

مسیر پردازش miRNA ها در تمایز بسیاری از سلولها از قبیل سلول های عصبی نقش مهمی را ایفا می کند. در سلول های بنیادی از قبیل ES و NS/ PC مکانیسم های مولکولی بسیاری از قبیل انتقال پیام سایتوکاینی، تنظیم رونویسی، تغییرات اپی ژنتیک و تنظیم miRNA ها، می توانند در مهار تمایز سلولی موثر باشند (۲). مطالعات زیادی در مورد شناسایی اهمیت miRNA ها در بیولوژی سلول‌های بنیادی عصبی، تکثیر و تمایز آنها به نورون‌ها و تکامل سیستم اعصاب مرکزی انجام گرفته است. در این مطالعات با حذف پروتئین هایی که در بیوژنز یا عملکرد miRNA ها دخالت دارند مانند Dicer یا پروتئین Ago2، اهمیت miRNA ها مشخص شده است (۴، ۲). اهمیت Dicer در نوروژنز در حدی است که طی مطالعه ای مشخص شده، حذف ژن کد کننده Dicer در موش ها، قبل از شکل گیری سیستم عصبی منجر به مرگ می شود زیرا این آنزیم در تکثیر، تمایز، خودنوسازی و جلوگیری از آپوپتوز سلول های بنیادی عصبی دخالت دارد (۹).

بیشترین اثر تنظیمی miRNAها در کنترل سلول‌های (Neural Stem Cells; NSC) و تکامل سیستم عصبی حاصل همکاری این RNA های کوچک و فاکتورهای رونویسی می باشد. حلقه فیدبکی بین miRNA ها و فاکتورهای رونویسی ممکن است به عنوان یک مکانیسم معمول در کنترل تکثیر و تمایز سلول های بنیادی و تعیین سرنوشت سلول مطرح باشد (۹). در واقع RNA های غیر کدکننده در تنظیم شبکه‌های رونویسی نقش‌های مهمی را ایفا می‌کنند و در تکامل مغز و نوروژنز اهمیت بسیاری دارند.

اثر متقابل miRNA ها و TLX در تکثیر و تمایز سلول های بنیادی عصبی

گیرنده های هسته ای، خانواده بزرگی از پروتئین هایی هستند که بیان ژن های حیاتی را در فرایندهای بیولوژیک متعددی از قبیل تکامل، رشد، تمایز و هومئوستاز تنظیم می کنند. TLX

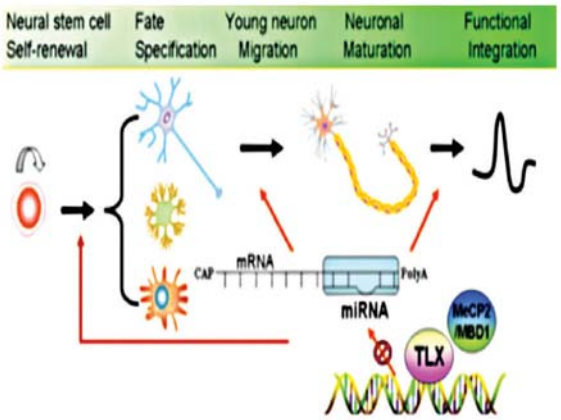
نوعی رسپتور هسته ای است که در عملکردهای مغز مهره داران نقش مهمی را ایفا می کند. مطالعات اخیر نشان داده اند که اثر متقابلی که بین miRNA ها و این گیرنده وجود دارد در سرنوشت سلول های بنیادی عصبی (NSC) و ایجاد سلول های اختصاصی سیستم عصبی اهمیت بسزایی دارد (۹).

TLX یک تنظیم‌کننده ضروری برای خودنوسازی (Self-renewal) سلول های بنیادی عصبی است که از طریق تنظیم ژنهای حیاتی در کنترل این سلول ها، آثار خود را اعمال می کند. یکی از مهمترین miRNA هایی که با TLX در ارتباط بوده و حلقه فیدبکی تنظیمی را در کنترل تکثیر و تمایز سلول های بنیادی عصبی ایجاد می‌کند miR-9 می باشد (۹، ۱۰). miR-9 هم در مغز جنین و هم در افراد بالغ در نواحی نوروژنیک به میزان زیادی بیان می شود و می توان گفت که miRNA اختصاصی بافت مغز می باشد. این miRNA در طی تمایز سلولهای بنیادی عصبی (NSC) افزایش بیان داشته و با هدف قرار دادن ژن TLX، آثار خود را اعمال می کند. از طرفی TLX مانند یک مهارکننده عمل کرده و مانع رونویسی از ژن miR-9 می شود. این حلقه فیدبکی منفی بین TLX و miR-9 گذر سلول های NSC را به سمت سلول های تمایز یافته عصبی (۱۱) سرعت می بخشد (تصویر ۲).

علاوه بر TLX ژن های متعدد دیگری از قبیل فاکتورهای رونویسی Her9، Her5، Hairy/E (spl)، FoxG1، REST و اجزاء مسیر سیگنالینگ FGF و استاتمین (پروتئینی که در افزایش استحکام میکروتوبول ها نقش دارد) را مورد هدف قرار می‌دهد. بنابراین می توان گفت که miR-9 از طریق برهمکنش با mRNA های هدف که در نواحی مختلف سلول‌های عصبی بیان می‌شوند، می‌توانند به عنوان یک عامل تنظیمی در مراحل مختلف تکامل سیستم عصبی در ارگانیسم های مختلف نقش داشته باشد (۲).

مطالعاتی که در سالهای اخیر انجام شده نشان می دهد که miRNA نوع let-7b نیز تکامل سلول های NSC را تنظیم می کند. ژن (let-7) Lethal-7 جزء اولین miRNA هایی است که در C.elegans شناسایی شده است. توالی miRNA های متعدد این خانواده در پستانداران فقط در تعداد کمی از نوکلئوتیدها با هم تفاوت دارند. اعضای این خانواده در بافتهای مختلفی بیان می شوند ولی نقش آنها در نوروژنز اهمیت بسیاری دارد. از بین اعضای این خانواده انواع let-7 a, b, c, d, e در بافت مغز افزایش بیان دارد (۱۱، ۲).

افزایش بیان let-7b منجر به مهار تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی و بنابراین افزایش تمایز این سلول‌ها به سمت سلول‌های عصبی آستروگلیال و نورون‌ها می‌شود. Let-7b با هدف قرار دادن ژن کدکننده TLX و عوامل اجرایی پایین دست آن مانند سیکلین



تصویر ۲. miRNAها مراحل مختلف نوروژنز را تنظیم می کنند.

D1 (تنظیم‌کننده سیکل سلولی)، فرایند تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی را تنظیم کرده و باعث افزایش نوروژنز می گردد (۱۱).

Let-7b همچنین با هدف قرار دادن ژن کد کننده hmga2 باعث کاهش خودنوسازی سلول های NSC در مغز افراد سالخورده می‌شود. بنابراین Let-7b با هدف قرار دادن مولکول های کلیدی می تواند در مراحل مختلف تکامل سلول های بنیادی عصبی نقش مهمی را ایفا کند (۱۲).

اثر متقابل miRNAها و تنظیم اپی ژنتیک در سلول‌های بنیادی عصبی و نوروژنز

مکانیسم های اپی ژنتیک از قبیل متیله شدن DNA و تغییر هیستون ها در تنظیم تکثیر و تمایز سلول های NSC نقش مهمی را ایفا می کنند. متیله شده DNA با جلوگیری از اتصال فاکتورهای رونویسی به جایگاه اتصالشان روی DNA، آنها را مهار می کند. اهمیت تنظیم اپی ژنتیک در تکامل مغز و اختلالات سیستم عصبی به اثبات رسیده است. دو پروتئین MBD1 و Mecp2 که در تنظیم تکثیر و تمایز سلول هایNSC و بلوغ نورون های جوان موثر هستند با تحت تاثیر قرار دادن تعدادی از miRNA ها می توانند اثر خود را اعمال کنند (۱۲، ۲).

در مطالعاتی مشخص شده که mecp2 در سلول های NSC تعدادی از miRNA های خاص را تنظیم میکند. miR-137 یکی از miRNA هایی است که تحت اثر تنظیمی این پروتئین قرار می گیرد. miR-137 با مهار ژنهای خاصی باعث افزایش تکثیر و مهار تمایز سلول های NSC می شود. از طرفی افزایش بیان miR-137 می‌تواند در مورفوژنز دندریت های سلول های نورونی جوان واقع

در هیپوکمپ موثر واقع شود. miR-137 با مهار یوبیکوئیتین لیگاز Mind bomb-1 که در نوروژنز و تکامل سیستم عصبی اهمیت دارد، در بلوغ سلول های عصبی نقش مهمی را ایفا می کند. بنابراین می توان گفت کهmiR-137 می تواند در طول مراحل مختلف نوروژنز آثار متفاوتی داشته باشد (۱۲، ۱۱). MBD1 نیز مانند Mecp2 می‌تواند miRNA های خاصی را در سلول های بنیادی عصبی بالغ مورد تنظیم قرار دهد.

miR-148 یکی از اهداف تنظیمی این پروتئین می‌باشد. miR-148 با هدف قرار دادن ژن Numblike، تکثیر سلول های NSC را افزایش می دهد اما تمایز سلول های عصبی را مهار می کند. بنابراین حلقه تنظیمی بین miR-148، MBD1 و Numblike ممکن است شبکه تنظیمی را ایجاد کند که تعادل تمایز و تکثیر سلول های NSC را کنترل می کند (۱۱).

اگرچه اثر متقابل بین miRNA و متیله شدن DNA یک مکانیسم معمول در تنظیم فرایندهای حیاتی سلولی است ولی شواهد دال بر اثر این فرایند در سلول‌های NSC، محدود می‌باشد. مطالعات گسترده نشان می دهند که اثر متقابل بین تنظیم فرایند اپی ژنتیک و مسیر miRNA می تواند در تنظیم نوروژنز در بالغین نقش مهمی را ایفا کند (۱۲).

نقش اثر متقابل بین miRNA ها و ژن REST در نوروژنز

یکی دیگر از miRNA هایی که در تمایز سلول های عصبی نقش دارند، miR-124 است که در مغز بالغین به مقدار زیاد بیان می شود. این miRNA به طور اختصاصی در سیستم اعصاب مرکزی بیان می شود. در طی نوروژنز، بیان miR-124 در سلول های پیش ساز به مقدار کم و در نورون های تمایز یافته و بالغ به میزان زیادی بیان می شود (۱۳، ۱۱).

فاکتور رونویسی REST می تواند بیان miR-124 را خاموش کند و کاهش بیان REST باعث افزایش بیان miR-124 و بیان ژنهای عصبی شود که منجر به افزایش تمایز سلول های عصبی می شود (۱۲).

نقش miRNAها در بلوغ سیستم عصبی و تشکیل سیناپس‌های جدید

همانطور که اشاره شد miRNA ها در تکامل سیستم عصبی نقش تنظیمی دارند و در نواحی مختلفی از سلول های عصبی مستقر می گردند و در تمایز سلول های عصبی، تکامل سیناپس و انعطاف پذیری سیناپتیک شرکت می کنند (۱۳).

مسیر رونویسی (CREB; cAMP response element binding) در تنظیم رشد و فعالیت دندریت ها، سیناپتوژنز و انعطاف پذیری سیناپتیک نقش مهمی دارد. مطالعات نشان داده اند که فعالیت CREB با بیان miRNA هایی مانند miR-132 و miR-212 مرتبط است. miR-132 رشد دندریت‌ها، رشد طناب نخاعی، مورفولوژی طناب نخاعی، آزاد شدن خودبخودی نوروترانسمیترها (میانجی‌های عصبی) درهیپوکمپ و ریتم‌های شبانه‌روزی را تنظیم می‌کند. اخیرا miRNA جدیدی از خانواده miR-132/212 شناسایی شده که توسط فعالیت سیناپتیک شدیدا تنظیم شده و شکل‌گیری طناب نخاعی را در نورون‌های هیپوکمپ تنظیم می‌کند (۱۳).

نقش miRNA ها در انعطاف پذیری سیناپتیک

عملکرد مغز توسط شبکه گسترده نورونی که از ارتباطات یا سیناپس های عصبی تشکیل شده اند، تنظیم می شود. تغییر این سیناپس ها یا انعطاف پذیری سیناپسی در پاسخ به فعالیت‌های نورونی تحت شرایط خاص و فعالیت و عملکردهای نورون‌ها در انتقال پیام از قبیل شکل گیری حافظه بلند مدت رخ می دهد (۱۲).

درک اساس شکل گیری حافظه دراز مدت بر این که چگونه سیناپس ها می توانند سیگنال‌های نورونی را به تغییرات دراز مدت در ساختار و عملکرد نورون ها ترجمه کند متمرکز شده است. کنترل موقتی سنتز پروتئین‌ها در بخش های سیناپتودندریت در چندین سطح کنترل می شود. یکی از تنظیم کننده های اصلی سنتز پروتئین ها miRNA ها هستند که بیان ژن را پس از رونویسی کنترل می کنند (۱۲).

همانطور که در قسمت های قبلی اشاره شد miRNA ها با کمک کمپلکس RISC می توانند mRNA ژن خاصی را مورد هدف قرار داده و مانع بیان آن شوند. مطالعه ای نشان داده که حذف ژن کد کننده MOV10 که فاکتور کلیدی در RISC است می تواند مانع سرکوب ترجمه پروتئین شود. MOV10، هلیکازی است که در هنگام فعال شدن گیرنده NMDA یا دپلاریزاسیون، توسط پروتئازوم تخریب می شود. بنابراین تخریب کنترل شده این هلیکاز منجر به رفع سرکوب mRNA های ژن ها در سیناپس‌ها می گردد (۱۴).

جهت بررسی نقش miRNA ها در شکل گیری سیناپس های سیستم عصبی ژن های بسیاری مورد مطالعه قرار گرفته اند. از جمله این ژنها، LYPLa1 است که در دپالمیتوئیله کردن اسکلت سلولی دخالت دارد. از آنجا که پالمیتوئیله شدن یک تغییر قابل برگشت پس از ترجمه است که اخیرا نقش آن در انعطاف پذیری سیناپسی مشخص شده است، بنابراین آنزیم LYPLa1 در انعطاف پذیری سیناپس ها نقش موثری ایفا می کند. mRNA ژن کد کننده LYPLa1 توسط miR-138 مورد هدف قرار می گیرد. LYPLa1 و miR-138 با همکاری یکدیگر می توانند در تشکیل و انعطاف پذیری سیناپس ها نقش تنظیمی داشته باشند (۱۴).

نتیجه گیری

تکامل سیستم اعصاب مرکزی یکی از فرایندهای پیچیده در طبیعت می باشد. اخیرا miRNA ها به عنوان تنظیم کننده های ضروری بیان ژنها مطرح شده اند. miRNA ها در مراحل مختلف نوروژنز نقش مهمی را ایفا می کنند و در طول تکامل سلول ها عملکردهای متفاوتی، مناسب نوع سلول ها اعمال می کنند. در واقع این RNA های کوچک می توانند در تمام مراحل تکامل سیستم عصبی از تشکیل سلول های بنیادی در دوران جنینی گرفته تا بروز فنوتیپ های عصبی موثر واقع شوند.miRNA ها از طریق برهمکنش و هدف قرار دادن تعدادی از ژنها، فاکتورهای رونویسی، تنظیم کننده های اپی ژنتیکی و مولکول های دخیل در انتقال پیام و ایجاد حلقه های تنظیمی با این عوامل در شکل گیری بخش های مختلف سیستم اعصاب مرکزی نقش تنظیمی مهمی را ایفا می کنند.

منابع

1. Meza-Sosa KF, Valle-Garcia D, Pedraza-Alva G, Perez-Martinez L. Role of microRNAs in central nervous system development and pathology. J Neurosci Res. 2012; 90(1): 1-12.

2. Shi Y, Zhao X, Hsieh J, Wichterle H, Impey S, Banerjee S, et al. MicroRNA regulation of neural stem cells and neurogenesis. J Neurosci. 2010; 30(45): 14931-6.

3. Nilsen TW. Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animal cells. Trends Genet. 2007; 23(5): 243-9.

4. Kosik KS. The neuronal microRNA system. Nat Rev Neurosci. 2006; 7(12): 911-20.

5. Zhao Y, Srivastava D. A developmental view of microRNA function. TIBS. 2007; 32(4): 189-97.

6. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. Nat Rev Genet. 2004; 5(7): 522-31.

7. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004; 116(2): 281-97.

8. Antonis S Manolis, Theodora A Manolis.Micro RNAs: a Revolutionary Discovery in Biology. Hospital Chronicles. 2012; 7(1): 4-9.

9. Cochella L, Hobert O. Diverse functions of microRNAs in nervous system development. Curr Top Dev Biol. 2012; 99: 115-43.

10. Friedman JM, Jones PA. MicroRNAs: critical mediators of differentiation, development and disease. Swi Med Wkly. 2009; 139(33-34): 466-72.

11. Zeng Y. Regulation of the mammalian nervous system by microRNAs. Mol Pharmacol. 2009; 75(2): 259-64.

12. Shi Y, Zhao X, Hsieh J, Wichterle H, Impey S, Banerjee S, et al. MicroRNA regulation of neural stem cells and neurogenesis. J Neurosci. 2010; 30(45): 14931-6.

13. Lang MF, Shi Y. Dynamic Roles of microRNAs in Neurogenesis. Front Neurosci. 2012; 6: 71.

14. Corbin R, Olsson-Carter K, Slack F. The role of microRNAs in synaptic development and function. BMB Reports. 2009; 42(3): 131-5.