مقاله مروری

نقش RNAهای غیر کد شونده در تنظیم بیان ژن و بیماری

حسین محمدی*، محمد مرادی شهر بابک، مصطفی صادقی، حسین مرادی شهر بابک، حمید رضا قدیمی

چکیده

برای ۵۰ سال واژه ژن مترادف با مناطقی از ژنوم بود که توسط mRNAs رمزگذاری و به پروتئین ترجمه می‌شدند. با این حال، مطالعات گسترده اخیر ژنوم نشان داده است که در ژنوم انسان رونویسی و تولیدات بوسیله هزاران RNAهای غیر کد شونده تنظیم‌گر انجام می‌شود که شامل Small Nucleolar RNA، Micro RNA ، و Small Interfering RNAمی‌باشند که از جمله مولکول‌های کارکردی هستند که در گروه RNAهای غیر کد شونده کوچک قرار می‌گیرند و دسته‌های مختلف RNAهای غیرکد شونده بلند است. طبق بررسی‌های اخیر، مشخص شده است که این RNAها نقش‌های حیاتی در تنظیم رونویسی و پس از رونویسی، خاموشی ژن و دمتیلاسیون DNA دارند. شواهد نشان می‌دهد که مناطق اینترژنیک با بیان RNAهای غیرکد شونده بیماری‌های پیچیده مرتبط بوده و استفاده از RNAهای غیرکد شونده به عنوان نشانگر در تشخیص بیماری و اهداف درمانی مفید خواهد بود. این مشاهدات بر این نکته تأکید دارند که شناخت محدوده ژن‌های کد کننده پروتئین و ادامه تحقیقات سیر تکاملی و عملکرد RNAهای غیرکد شونده برای درک جامع بیماری‌های انسان ضروری می‌باشند.

واژه‌های کلیدی:RNA های غیر کد شونده؛ RNA تداخلی؛ میکرو RNA؛ خاموشی ژن

مقدمه

در دهه ۱۹۵۰ نقش اساسی RNA در ترجمه، در قالب نظریه اساسی مولکولی[1]، توسط جیمز واتسون، مطرح شد. این نظریه از آنجا نشأت گرفت که در سلول‌های یوکاریوت، DNA درون فضای هسته محصور است ولی با این وجود، این پروتئین‌ها در فضای سیتوپلاسمی و در حضور RNAهای فراوان ساخته می‌شوند. با در نظر گرفتن نقش DNA و حضور آن در هسته و نیز کد شدن این اطلاعات در قالب پروتئین در سیتوپلاسم، حضور مولکولهای واسطه‌ای به نام RNA مطرح شد. همچنین بر اساس نظریه دیگری به نام نظریه تطبیق دهنده[2]، فرانسیس کریک پیشنهاد کرد یک مولکول واسطه برای انطباق کد ژنتیکی با اسیدهای آمینه وجود دارد. این مولکول در

* حسین محمدی، M.Sc.
دانشجوی ارشد ژنتیک و اصلاح نژاد، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشکده علوم و مهندسی کشاورزی، دانشگاه تهران
پست الکترونیکی: mohammadi37@ut.ac.ir
تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱۲/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۳/۱۵

1. Central Dogma
2. Adaptor Hypothesis

Archive of SID
www.SID.ir

دسته دیگری از انواع RNA قرار دارد که به آن Transfer RNA می‌گویند (۱). متعاقباً snRNA[3]دیگری نیز یافت و جداسازی شدند که در میان آنها مولکول‌های غنی از یوراسیل به میزان زیادی وجود داشت (۸، ۹).

بسیاری از این snRNAها همراه با پروتئین‌ها، مجموعه‌های ریبونوکلئوپروتئینی (RNP) به وجود می‌آورند. انواعی از این RNAها، به نام‌های U۱، U۲، U۴، U۵ و U۶، در مجموعه اسپلایسئوزوم[4] در پردازش mRNA نقش دارند (۱و ۲). طی سال‌های اخیر و با چندین طرح غربالگری مختلف، شمار شگفت‌آوری از ژن‌های ncRNAs شناسایی شده‌اند (۱، ۳، ۴). شاخص‌های عملکردی RNAهای غیر کد شونده در جدول ۱ ارائه شده است.

از مدت‌ها پیش مشخص شده است که ncRNAها کوچک و بلند از طریق توالی‌های ویژه‌ای با نواحی تنظیم کننده برهم کنش داشته و به این ترتیب در تنظیم بیان ژن دخیل دانسته شده‌اند (۱۷). این ncRNAها بر اساس تعداد نوکلئوتید و عملکردی که در بدن دارند در دسته‌های مختلف قرار می‌گیرند (جدول ۲).

RNAهایی که دارای ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند، به خانواده miRNAs[5]و siRNAs[6] تعلق دارند. علاوه بر این، مولکول‌های کوچک RNA با ۲۰ تا ۳۰۰ نوکلئوتید، معمولاً تنظیم کننده‌های ترجمه و رونویسی هستند و مولکول‌های RNA با بیش از ۳۰۰ نوکلئوتید در سایر فرآیندها درگیرند (۲۷،۲۶). ncRNAs در مسیرهای مختلفی، مانند خاموشی ژن، رونویسی ژن، متیلاسیون و دمتیلاسیون DNA و مسیرهای تداخلی RNA دخالت دارند (۲۸،۱۷). یکی از نقش‌های جالب ncRNAها در ساختار کروماتین مشاهده شده است. یکی دیگر از نقش‌های مهم ncRNAها خاموشی ژن است که در مراحل مختلف رونویسی و پس از رونویسی اعمال می‌شود و به این ترتیب بیان ژن را به طور اختصاصی تنظیم می‌کند. این مسیر عمدتاً از راه miRNAs و siRNAs صورت می‌گیرد. در خاموشی ژن در سطح رونویسی عموماً تغییراتی مانند متیلاسیون منطقه آغازگر و یا تغییر ساختار کروماتینی ژن اتفاق می‌افتد و در نتیجه رونویسی صورت نمی‌گیرد. در خاموشی پس از رونویسی، mRNA ساخته می‌شود ولی به دلایلی، مانند تجزیه سریع رونوشت و یا تأخیر در ترجمه، تظاهر ژن دیده نمی‌شود. خاموشی پس از رونویسی ژن (PTGS) [7] در جانوران شناخته شده است و به مسیر تداخلی RNA معروف است. در انسان حداقل ۷۰۰ miRNAs، صدها siRNA و میلیون‌ها piRNA منحصر به فرد توالی یابی شده است (۲۱،۲۰،۱۹).

مطالعات گسترده ترانس‌کریپتومیک ژنومی (مطالعه کل RNA های کد شونده و غیر کد شونده) نشان داده است رونویسی در ژنوم پستانداران به وفور انجام می‌گیرد (۳۱،۳۰)، که حداقل ۸۰٪ این رونویسی منحصراً در ارتباط با IncRNAs هستند (۳۲). اگر چه IncRNAs اغلب به عنوان شی بازسازی شده کروماتینی یا تغییر پذیری اولیه رونویسی، نادیده گرفته می‌شوند (۳۳) اما مطالعات زیادی نشان می‌دهند که آنها ژن‌های کد کننده پروتئینی کوچک می‌باشند (۳۴).

IncRNAs به طور کلی RNAهای غیر کد شونده بالای ۲۰۰ نوکلئوتید می‌باشند (۳۴). IncRNAs بر خاموشی ژن، سیگنال‌های آدنیلاسیون و فاکتورهای موثر بر رونویسی تأثیر دارند (۳۵). از جمله IncRNAs می‌توان ۴/Oct۳ ، ،Nanog، CREB Sp۱، Sox۲، c-myc، NF-kB و p۵۳ را نام برد (۳۷،۳۶). IncRNAs نقش ویژه ای در تغییرات هیستون‌ها دارند (۳۹،۳۸). به طور کلی حداقل ده‌ها هزار از IncRNAs در انتخاب نقش مؤثر دارند و بسیاری از آنها مشابه RNAهای غیر کد شونده کوچک، در بافت و مراحل رشد و نمو سلولی نقش دارند (۳۵،۳۸، ۳۹).

اخیراً نوع دیگری از RNAها شناخته شده است که طول آنها بیشتر از میانگین طول miRNA و siRNA، یعنی حدود ۲۶ تا ۳۱ نوکلئوتید است. این RNA تک رشته‌ای است و RNA تداخلی با piwi یا piRNA [8] نام دارد و به طور اختصاصی در سلولهای اسپرماتوگونی دیده می‌شود. piRNA به همراه پروتئین‌های piwi [9]، سامانه‌ای برای مهار عناصر ترانسپوزونی در سلول‌های لایه زاینده ایجاد می‌کند و ظاهراً منشاء و روند تشکیل آنها با siRNA و miRNA متفاوت است. البته مراحل زیست زایی این مولکول‌ها کاملاً شناخته نشده است (۴۰).

اگر چه تا به امروز تعداد زیادی از انواع ncRNAs شناخته شده‌اند،

3. Small Nucleolar RNA
4. Spliceosome
5. Micro RNA
6. Small Interfering RNA
7. Post-Transcriptional Gene Silencing
8. Piwi-Interacting RNA
9. P-Element Induced Wimpy Testis

Archive of SID
www.SID.ir

اطلاعات موجود درباره آنها در موارد زیادی به توصیف و یا شناسایی اهدافشان محدود بوده است و حلقه‌های گم شده زیادی در مسیرهای مرتبط با این مولکول‌ها به چشم می‌خورد. با توجه به نقش‌های متنوع ncRNA در موجودات مختلف، مانند تنظیم بیان ژن، تمایز و تکامل سلولی، ارتباط آنها با بیماری‌های پیچیده مانند سرطان بررسی و مطالعات گسترده‌تر در جهت اهداف مورد نظر ضروری است.

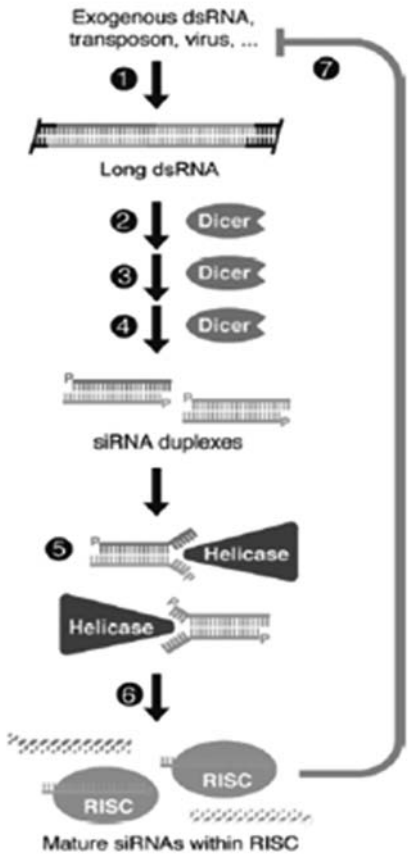
لذا با توجه به اهمیت RNAi، شکل‌گیری و عملکرد siRNA و مشابهت آن به نوع دیگری از ncRNA به نام miRNA، هدف از مطالعه حاضر مسیر تداخلی RNA، نحوه تولید و تفاوت آنها، شباهت‌های siRNA و miRNA و نقش ncRNA در ایجاد بیماری و به عنوان نشانگر در تشخیص بیماری می‌باشد.

Interfering RNA

خاموشی پس از رونویسی، نوعی خاموشی ژنی وابسته به هومولوژی است که طی تحقیقات فایر[10] و همکاران در سال ۱۹۹۸ بر روی نماتود کانورهابدیتیس الگانس[11] مطرح شد. آنها در تلاش برای وارد کردن آنتی سنس RNA، با هدف کاهش بیان ژن، دریافتند که اگر رشته‌های سنس و آنتی سنس، همراه با هم فرستاده شوند، اثر تشدید کننده‌ای بر خاموشی ژن دارند. به این ترتیب dsRNA در این نماتود به خاموشی ژن مشابه با توالی dsRNA منجر شد. این مسیر خاموشی که بر مبنای RNA دو رشته‌ای شکل می‌گیرد، RNAi نام گرفت (۲۹) که وظیفه آنها این است که پیش سازهای دو رشته‌ای RNA را توسط آنزیمی به نام دایسر[12] به قطعات کوچکتری، در حدود ۱۹ تا ۲۵ نوکلئوتید، بشکنند. این مولکول‌های کوچک RNA که siRNA نام دارند، می‌توانند mRNAهای هدف را شناسایی و آنها را به کمک RISC [13] تخریب کنند (۴۱،۴۲)، (شکل ۱).

از اجزای اصلی مسیر RNA، RNAi دو رشته‌ای، آنزیم‌هایی مانند دایسر و دورشا [14]، RISC با واسطه RNA و RdRP [15] را می‌توان نام برد.

RNA دو رشته‌ای عامل اصلی تحریک دایسر است. دایسر به خانواده RNase III تعلق دارد و با قرار گرفتن بر روی RNA دو رشته‌ای آن را به قطعات کوچکی می‌شکند (۴۱، ۲۹) و در انتهای ۵/ قطعات، یک گروه فسفات و در انتهای ۳/ آنها دو نوکلئوتید باقی می‌گذارد. دایسر هومولوگ‌های مختلفی دارد و قطعات مختلفی در



شکل ۱– دایسر با شکستن dsRNA آن را به قطعات RNA کوچک siRNA تبدیل می‌کند. siRNA داخل RISC قرار می‌گیرد و با تشخیص هدف آن را برش می‌دهد.

حدود ۱۹ تا ۲۵ نوکلئوتید ایجاد می‌کند (۴۳). قطعات دو رشته‌ای کوتاه تشکیل شده از هم باز می‌شوند و یکی از رشته‌ها وارد RISC می‌شود. SiRNA موجود در RISC توالی مشابه را شناسایی می‌کند و شکستن mRNA هدف به وسیله RISC انجام می‌شود. RISC دارای پروتئین آرگونائوت[16] است که با فعالیت ریبونوکلئازی خود از طریق piwi باعث ایجاد RNAهای ناقص در سیتوپلاسم

10. Fire
11. Caenorhabdities Elegans
12. Dicer
13. RNA-Induced Silencing Complex
14. Dorsha
15. RNA- Dependent RNA Polymerase
16. Argonaute

Archive of SID
www.SID.ir

می‌شود. برای مولکول‌های ناقص RNA دو مسیر وجود دارد. ممکن است RNAهای ناقص تحت تأثیر ریبونوکلئازها تجزیه شوند و یا مانند آغازگر روی رشته هایی که با آنها هومولوژی بالایی دارند، قرار گیرند و به وسیلهRNA پلیمراز وابسته به RNA مجدداً دو رشته‌ای شوند که این کار باعث تداوم مسیر تداخلی RNA می‌شود، زیرا بار دیگر دایسر RNA های دو رشته‌ای موجود را هدف می‌گیرد و روند بالا تکرار می‌شود (۲۹). به این ترتیب، با از بین رفتن mRNAها اثر ژن مشاهده نمی‌شود و اصطلاحاً گفته می‌شود که خاموشی پس از رو نویسی اتفاق افتاده است. محققان عمدتاً RNAi را مسیر طبیعی موجود برای دفاع در مقابل ویروس‌ها می‌دانند. احتمالاً مسیر RNAi در جریان تکامل اولیه یوکاریوتی، هنگامی که دفاع سلولی در مقابل ویروس و انگل‌های ژنتیکی صورت می‌گرفت منشاء گرفته است. ویروس‌های حاوی RNA دو رشته‌ای و عناصر ژنتیکی متحرک که توان ایجاد dsRNA را دارند، به طور طبیعی حضور دارند و می‌توانند موجب خاموشی وابسته به RNAi در کانورهابدیتیس الگانس، دروزوفیلا، مخمر و پستانداران شوند.

شکل گیری Micro RNA

miRNAs خانواده ژنی متداولی در تنظیم ژن‌ها هستند. این مسیر با تکثیر و مرگ سلولی، تمایز، آپوپتوز، سوخت و ساز چربی و سرطان مرتبط است (۴۴). این نوع از RNAها با سه راه اساسی کشف شدند: کلونینگ مستقیم[17]، ژنتیک پیش رو[18] و پیش بینی‌های بیوانفورماتیکی که به دنبال آن ارزیابی‌های آزمایشی انجام می شود. کلونینگ بر جداسازی RNAهای کوچک از نمونه‌های تهیه شده و کلون کردن آنها استوار است. کلون کردن RNA به منظور یافتن RNAهای غیر کد شونده از اولین روش‌هایی است که به این منظور استفاده شده و به شناسایی تعداد زیادی از آنها انجامیده است. آزمایش‌های اولیه کلونینگ در آرابیدوپسیس ۱۹ miRNAs را شناسایی کرد که در ۱۵ خانواده قرار گرفتند (۴۲). اما تلاش‌هایی که بر اساس ژنتیک پیش رو انجام شد با محدودیت‌هایی همراه بود. اولین بار miRNA با ژنتیک پیش رو در کرم کشف شد. محدودیت عمده روش‌های ژنتیک پیش رو این است که احتمالاً کارکردهای اعضا یک خانواده از miRNA با هم همپوشانی دارند و فقدان عملکرد یک مکان منفرد از miRNA تحت تأثیر عملکرد سایر اعضاء است. پیش بینی‌های بیوانفورماتیک نیز در شناسایی miRNA مورد توجه بوده‌اند. اساس این روش‌ها، جست و جوی ژنوم برای یافتن توالی‌های مشابه miRNAهایی است که پیشتر شناسایی شده‌اند (۴۲).

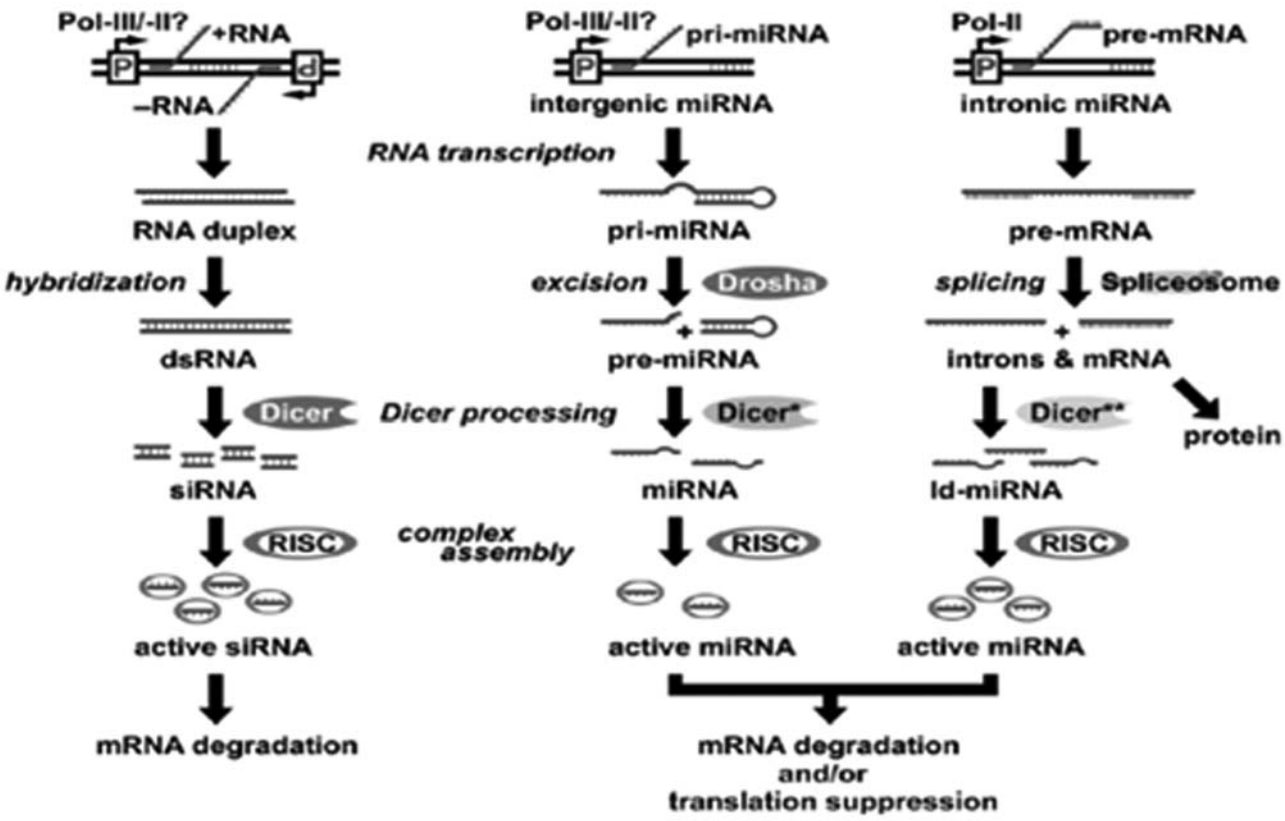
به طور کلی روند تشکیل miRNAها مشابه با siRNA است (شکل ۲). اما بر خلاف آن، پیش ساز ایجاد کننده miRNA یک RNA تک رشته‌ای است که به صورت ساقه- حلقه[19] در آمده است و اصطلاحاً pri-miRNA نام دارد (۴۱، ۴۲، ۴۴). یعنی در اینجا به جای یک RNA دو رشته‌ای که عامل تحریک دایسر و تشکیل siRNA بود، ساختاری ایجاد می‌شود که حاصل تا خوردگی درونی یک رشته RNA است و pri-miRNA نام دارد. پردازش ابتدایی این رو نوشت اولیه در جانوران و متازوان[20] با آنزیم دروشا که همانند دایسر از آنزیم های RNase III است، صورت می‌گیرد. به این ترتیب، این رونوشت بخشی از توالی‌های خود را از دست می‌دهد. با این پردازش ابتدایی، پیش ساز کوتاه‌تری به وجود می‌آید که pri-miRNA نام دارد. pri-miRNA به کمک پروتئین اکسپورتین[21]۵ به سیتوپلاسم وارد می‌شود. سپس دایسر آن را برش می‌زند و قطعه‌ای از RNA دو رشته‌ای کوچک به وجود می‌آید (۴۵). امروزه RNAi فناوری مهمی در تحقیقات مرتبط با ژن‌ها است. از جمله کاربردهای این روش، خاموشی ژن های دلخواه مورد مطالعه در تجزیه و تحلیل‌های کارکردی است. با توجه به مراحل این مسیر می‌توان گفت که RNAi روش مناسبی جهت خاموشی هدفمند ژن است. بنابراین با وارد کردن RNAهای دو رشته‌ای مصنوعی که دارای توالی خاصی هستند، می‌توان دایسر را تحریک کرد و با توجه به تشابه siRNA با mRNA مورد نظر، موجب کاهش سطح بیان[22] و یا متوقف شدن بیان ژن[23] شد.

تفاوت‌ها و شباهت‌های miRNAs و siRNAs

یکی از مهم‌ترین تفاوت‌های miRNAs و siRNAs منشاء

17. Direct Cloning
18. Forward
19. Stem-Loop
20. Metazoan
21. Exportin 5
22. Knockdown
23. Knockout

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۲- پردازش Micro RNA: همان طور که در شکل مشاهده می‌شود، آنزیم شبیه دایسر (DCL۱) مراحل پردازش تا تشکیل miRNA: miRNA را درون هسته انجام می‌دهد. پردازش miRNA در متازوان، آنزیم دروشا پردازش درون هسته را بر عهده دارد و پس از انتقال pre-miRNA به سیتوپلاسم، پردازش بعدی با دایسر، تا تشکیل miRNA: miRNA درون سیتوپلاسم صورت می‌گیرد.

آنهاست. همان طور که شرح داده شد، siRNAs از dsRNAs بلند به وجود می‌آیند، اما miRNAs حاصل RNAهای تک رشته‌ای هستند که در قالب ساختار ثانویه، به صورت ساقه- حلقه درآمده‌اند (۴۲، ۴۴). از تفاوت‌های دیگر این دو مولکول این است که siRNAها عموماً ژن‌هایی را خاموش می‌کنند که یا به آنها شباهت زیادی دارند و یا از همان ژن ایجاد شده‌اند (۴۲). اما miRNAها حاصل پردازش mRNA هستند و از اینترون‌ها ایجاد می‌شوند. به عبارت دیگر اینترون‌های برخی از mRNAها خود مکان ژنی miRNAهای تنظیم کننده آنها هستند که پس از رهایی از اگزون‌ها، تا خورده و ساختار اولیه‌ای برای تشکیل miRNA ایجاد می‌کنند. همچنین در مواردی مناطق ژنی مستقل در ژنوم وجود دارد که به عنوان مکان‌های ژنی miRNAها عمل می‌کنند.

به عنوان مثال بیشتر ژن‌های miRNA از مناطق ژنومی کاملاً دور از ژن‌های مورد اثر مشتق می‌شوند. با این حال اقلیت قابل توجهی (مثلاً در حدود یک چهارم ژن‌های miRNA در انسان) حاصل اینترون‌های mRNAهای نابالغ هستند. دسته دیگری از ژن‌های miRNA موجود در ژنوم خوشه‌ای هستند. بیشتر ژن‌های جدا شده miRNA انسان و کرم حالت خوشه ای ندارند اما بیش از نیمی از miRNAهای دروزوفیلا این گونه هستند. برخی دیگر از مکان‌های ژنومی miRNA شامل ژن‌هایی است که در خوشه‌های HOX قرار دارند (۴۴).

اما از شباهت‌های miRNAs و siRNAs می‌توان به طول آنها اشاره کرد. به طور متوسط این توالی ۲۰ تا ۲۴ نوکلئوتیدی می باشد. همچنین همان طور که توضیح داده شد روند شکل‌گیری آنها و حضور

Archive
www.SID.ir

عواملی مانند دایسر و RISC از دیگر عوامل تشابه آنهاست (۴۲، ۴۴). البته miRNAs، هم از دیدگاه شیمیایی و هم از دیدگاه عملکردی، مشابه siRNAs هستند و می‌توانند در پدیده‌های مرتبط با خاموش کردن ژن در مرحله رونویسی و پس از آن مداخله کنند (۴۲).

کاربردهای مسیر RNAi

فرآیند مسیر RNAi پیشاپیش تحقیقات بنیادین، کلید کاربردهای تکنولوژیک آینده است. پروژه‌های توالی ژنوم منابع اطلاعاتی بسیاری به دست می‌دهند که هدف نهایی آنها شتاب دادن به روند شناسایی عملکرد ژن‌ها است. عملکرد ژن‌ها نیز باید با پیمانه‌ای مناسب تحلیل شود. این کار از راه ارزیابی فنوتیپ موجوداتی که حاوی ژن جهش یافته‌اند و بر پایه دانش حاصل از مطالعه ژن‌های مرتبط در موجودات دیگر صورت می‌گیرد. اگر چه نمی‌توان با استفاده از روش‌های سنتی عملکرد بسیاری از ژن‌هایی که اخیراً توسط پروژه‌های توالی‌یابی شناسایی شده‌اند را با سرعت تعیین کرد، فناوری مسیر RNAi ممکن است در تحلیل سریع عملکرد شماری از ژن‌ها در یک تنوع طبیعی از موجودات زنده مفید باشد. این فناوری در دروزوفیلا، برای شناسایی ژن‌هایی که در پیام رسانی بیوشیمیایی نقش اساسی دارند و نیز در بررسی تکامل جنینی و دیگر فرآیندهای پایه در سلول به کار گرفته شده است.

استفاده از amiRNA [۲۴] دانشمندان را کمک می‌کند تا یک یا چند ژن خاص را هدف بگیرند. از جمله در سال ۲۰۰۸، وارتمان[۲۵] و همکاران از میکروRNAهای مصنوعی در اوریزا ساتیوا[۲۶] استفاده کردند(۱۹). ممکن است در آینده بررسی کامل ژنوم توسط RNAi به صورت یک روش معمول در آید. این در میان فناوری‌های موجود برای غیر فعال کردن ژن، جایگزین مشابهی ندارد و ممکن است در موجوداتی که راهکارهایی برای خاموش کردن ژن در دسترس نیست، کاربرد زیادی داشته باشد. احتمال دارد مسیر RNAi کاربردهای درمانی نیز پیدا کند. براساس داده‌های موجود چنین برداشت می‌شود که siRNAها می‌توانند با ویژگی بالا، اثر ژن را از بین ببرند و در رهیافت‌های پیچیده و در هدف یابی‌های دارویی به کار روند. از siRNAها برای خاموشی آلل‌های جهش یافته ژن‌های بیمار استفاده شده است، در حالی که آلل‌های وحشی یا سالم دست نخورده باقی می‌مانند. نشان داده شده است که siRNAها از آلودگی رگه‌های سلولی کشت داده شده در محیط ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و هپاتیت C ممانعت می‌کنند. بیتکو و باریک[۲۷] به طور موفقیت‌آمیزی ازsiRNAها برای خاموش کردن ژن‌های بیان شده ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV)[۲۸] استفاده کردند. همچنین تیمار siRNA برای کاهش بیان انکوپروتئین BCR-ABL در لوسمی کمک کرده است. امکان درمان با روش‌های siRNA در موش‌ها نیز نشان داده شده است. سونگ و مک کافری[۲۹] نیز در کبد موش، آثار هدفمند یک توالی از ویروس هپاتیت C و ژن fas را با استفاده از RNAi نشان دادند (۲۹)

RNAهای غیر کد شونده و بیماری‌ها

RNAهای کوچک غیر کد شونده[۳۰] (sncRNAs)

ncRNAss تقریباً در تمام فرآیندهای رشد و نمو، از جمله سلول‌های بنیادی، انتقال ذخایر ژنتیکی، رشد و تمایز، رونویسی، خاموشی پس از رو نویسی ژن و مکان‌های اجزاء سلولی نقش مهمی دارند (۴۷،۴۶، ۲۱). بنابراین، جای تعجب نیست اختلال در آنها با بیماری‌های پیچیده انسانی مرتبط است. به عنوان مثال، اختلال در بیان شدن miRNAsبا سرطان‌های کبد، پانکراس، مری، معده، روده بزرگ، مغز استخوان، تخمدان، پستان، هیپوفیز، پروستات، تیروئید، بیضه و مغز در ارتباط است (۴۸،۴۹،۵۰)، همچنین اختلات سیستم عصبی مانند اختلال روانی و آلزایمر (۵۱) و بیماریهای قلبی و عروقی (۵۳،۵۲) مرتبط می‌باشد.

RNAهای کوچک تنظیمی مانند ژن‌های کد کننده پروتئین، می‌توانند فعال کننده یا مهار کننده بیماری باشند. let-۷، علاوه بر نقش خود به عنوان یک عامل تمایز، سرکوب‌گر تومور نیز می‌باشد (۵۴،۵۵) که با کاهش بیان و بقاء در سرطان‌های ریه انسان ارتباط دارد (۵۶). به همین ترتیب، بیان RNA کوچک دیگری مانند mir-b۲۹ با بیماری سرطان سروز تخمدانی در ارتباط است (۵۷). در واقع، تغییر در بیان مجموعه گسترده‌ای از miRNAs، بسته به گیرنده‌های هدف، می‌تواند به عنوان سرکوب‌گر یا القاء کننده

24. Artificial Micro RNA
25. Warthmann
26. Oriza Sativa
27. Bitko & Barik
28. Respiratory Syncytial Virus
29. Song & McCaffery
30. small non-coding RNAs

Archive of SID
www.SID.ir

تومور (به اصطلاح oncomiRs) عمل کنند که تقریباً در تمام انواع سرطان مورد آزمایش قرار گرفته است (۱۵۱،۵۸،۵۵). روابط مشابه در بیماری‌های قلبی عروقی مشخص شده است (۵۳،۵۲). به طور مثال، miR-۹۲a درکنترل عملکرد بازیابی بافت‌های دارای کمبود خون در موش نقش دارد (۶۰) و یا miR-۱۴۵ و miR-۱۴۳در رگ‌های آسیب دیده و رگ‌های آترواسکلروز نقش دارد (۶۱).

miRNAs حتی ممکن است نقش مستقیم در دفاع از بیماری‌های ویروسی داشته باشند. در مطالعه‌ای بر روی لنفوسیت‌های T انسانی نشان داده شده است که گیرنده‌های HIV-۱ در سلول‌های هدف مستقیماً توسط RISC سرکوب می‌شوند (۶۲).

مکان miRNAs و ترکیبات انفرادی آنها در طی روند تکامل بیماری غالباً در دامنه وسیعی از سرطان‌ها از بین رفته یا تقویت می‌شوند (۶۴،۶۳) و در حال حاضر مدارک گسترده‌ای وجود دارد که نشان میدهد عمل miRNAs به عنوان فاکتورهای تمایز در سرطان‌ها به طور عمده‌ای با کاهش تنظیم در بیان ایجاد می‌شوند (۶۶،۶۵،۶۴). در واقع، در بیماران مبتلا به سرطان تخمدانی نشان داده شده است که بیان دایسر و دروشا کاهش می یابد (۶۷). به همین ترتیب، جهش منجر به پایان پیش از بالغ شدن DICER۱ شده که نتایج آن منجر به تومور ریه اطفال می گردد (۶۸). مطابق با این یافته‌ها، مطالعات انجام شده در موش نشان داده است که سیستم‌های پستانداران بسیار حساس به فعالیت دایسر است. از دست دادن کامل دایسر منجر به اختلال در برنامه رشد و تمایز در جنین و منجر به مرگ جنین در اوایل دوره می‌گردد (۶۹).

RNAهای طولانی غیر کد شونده [۳۱] (lncRNAs)

نتایج به دست آمده تا به امروز به شدت بر این نکته تأکید دارند که lncRNAs در تنظیم ژن‌های کد کننده پروتئین نقش دارند. این نقش در سطوح رونویسی (مانند اپی‌ژنتیک) و پس از رونویسی (مانند دینامیک‌های اجزاء سلولی) و مسیرهای رشد و تمایز در سلول‌های مختلف وجود دارد (۷۰). lncRNAs با بسیاری از خصوصیات اولیه بیماری‌های پیچیده انسان، از جمله سرطان خون (۷۱)، سرطان روده بزرگ (۷۲)، سرطان پروستات (۷۳)، سرطان پستان (۷۴)، سرطان کبد (۷۵،۷۱)، بیماری خود ایمنی (۷۶)، بیماری قلبی (کاهش جریان خون) (۷۸،۷۷)، بیماری آلزایمر (۷۹) و آتاکسی نوع ۸ ارتباط دارند (۸۰).

RNAهای غیر کد شونده به عنوان نشانگر تشخیص بیماری

تحقیقات نشان می‌دهند که در بدن انسان در حال رشد، ncRNAs ممکن است سبب تنظیمات اولیه ژنتیکی گردد که این امر آنها را به عنوان نشانگر تشخیصی ایده‌آل معرفی می‌کند. برای مثال، در برخی از موارد براساس میزان بیان miRNAs، توانایی شناسایی منشاء تومورهای مختلف و سرطان امکان پذیر است (۸۲،۸۱). در واقع، اثر ۲۰۰ miRNAs ممکن است برای طبقه بندی سرطان کافی باشد (۸۲) و به نظر می‌رسد که برخی از مشکلات تشخیص زودرس سرطان روده بزرگ و دیگر سرطان‌های پنهان بوسیله miRNAs بدست آمده از سرم، پلاسما، بزاق و بافت‌ها حل شود (۸۳). به همین ترتیب پیش بینی سرطان‌های روده بزرگ، ریه و پستان که به شدت در ارتباط با مجموعه کوچکی از miRNAs هستند، امکان پذیر خواهد شد(۸۴).

نتیجه گیری

تعداد مطلق ژن‌های کد کننده رمز پروتئینی توسط ژنوم اساساً در تمام حیوانات از نماتود ساده تا انسان ثابت است (۸۵)، که این امر نشان می‌دهد که عناصر اضافی ژنتیکی باید به طور فزاینده‌ای در توسعه سلولی سیستم های پیچیده فیزیولوژیکی و عصبی نقش اساسی داشته باشند. NcRNAها به احتمال زیاد کاندیدای این امر هستند، به علت اینکه آنها قادر به تنظیم فرآیندهای گسترده در هر دو سیستم‌های اجزای سلولی و رشد و تمایز هستند. اگر چه تا به امروز تعداد زیادی از انواع ncRNAها شناخته شده‌اند، اطلاعات موجود درباره آنها در موارد زیادی به توصیف و یا شناسایی اهدافشان محدود بوده است و حلقه‌های گم شده زیادی در مسیرهای مرتبط با این مولکول‌ها به چشم می‌خورد. این روشن است که برای تبدیل شدن آنها به یک راه حل جامع، درک زیست شناختی انسان باید شامل هر دو RNAهای کوچک و بلند غیر کد شونده باشد و این امر شاید فقط از طریق گنجاندن این عناصر در دستور کار تحقیقات زیست پزشکی امکان‌پذیر باشد و این مطالعات می‌تواند برای تعیین مبنای مکانیسم موجود و در نهایت رمزگشائی بیماری‌های پیچیده انسانی مانند سرطان گردد.

31. long non-coding RNAs

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱. شاخص‌های عملکردی RNAهای غیر کد شونده

ویژگی	منابع
حفاظت از پروموترها	۷، ۶، ۵
حفاظت از اتصالات اسپلایس	۶
حفاظت از توالی	۸،۷،۶
حفاظت از موقعیت ژنوم	۹
حفاظت از ساختار ثانویه	۱۱،۱۰
انتخاب مثبت	۱۱
حفاظت از بیان	۱۲
بیان دینامیک و اسپلایسنگ جایگزین	۹،۷
تغییر بیان و یا اسپلایسنگ در سرطان و سایر بیماری‌ها	۱۳،۱۲
ارتباط با اثرات کروماتینی خاص	۹،۷
تنظیم توسط مورفوژن ها و فاکتورهای رونویسی	۹،۷
الگوهای بیان بافت و سلول خاص	۱۴
موقعیت خاص اجزای سلولی	۱۶،۱۵

جدول ۲.دسته بندیNon coding RNA s براساس تعداد نوکلئوتید و عملکرد آنها

کلاس Non coding RNA	خصوصیات	منابع
long non-coding RNAs	کلیه RNAهای غیر کد شونده بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید، وظایف آنها شامل تنظیم اپی ژنتیک و مکان اجزای سلولی	۱۸
Small interacting RNAs	۲۱-۲۲ نوکلئوتید، مشتق شده از تقسیم دایسر مکمل شده با RNA دو رشته‌ای، وظایف آنها شامل تنظیم ژن، کنترل جایجایی و دفاع سلولی در مقابل ویروس‌ها	۲۱،۲۰،۱۹
microRNAs	۲۲نوکلئوتید، مشتق شده از تقسیم دایسر حاصل از رونویسی اولیه یا اینترون‌های کوتاه، وظایف آنها در ارتباط با پروتئین های کاتالیزور کننده خاموشی ژن و تنظیم رونویسی و پس از رونویسی ژن	۲۱،۲۱
PIWI-interacting RNAs	۲۶-۳۱ نوکلئوتید، تشکیل شده از قطعات سلول‌های زایا و سوماتیک. وظایف آنها نظیم فعالیت جابجایی و موقعیت کروماتین	۲۱،۱۹
promoter-associated RNAs	عموماً دربرگیرنده RNAهای کوچک و بلند هستند که وظایف آنها رونویسی اولیه RNAها، تنظیم بیان ژن و رونویسی	۲۲
small nucleolar RNAs	نقش در متیلاسیون rRNA و مدارکی دال بر وظایف تنظیم ژن	۲۳
Telomere small RNAs	۲۴ نوکلئوتید، مشتق شده از رشته تلومر در محل تکرارهای غنی از گوانین وظایف آنها حفظ تلومر	۲۴
Centrosome-associated RNAs	۳۴-۴۲ نوکلئوتید، مشتق شده از سانتروم‌ها، وظایف آنها تغییرات کروماتینی	۲۵
tRNA-derived RNAs	RNAهای کوچک مخصوصاً بوسیله آنژیوژنین شدن تبدیل به tRNA می‌شوند، همچنین توانایی سرکوب کردن ترجمه را دارند	۲۶

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Eddy SR. No coding RNA genes and the modern RNA world. Nat rev Genet 2001; 2: 919-29.
2. Mattick JS. RNA regulation: a new genetics. Nature Reviews 2004; 5: 316-23.
3. Eddy SR. Non coding RNA genes. Curr opin in genet Dev1999; 9: 695-99.
4. Eddy SR. Computational genomics of noncoding RNA genes. Cell 2002; 109: 137-40.
5. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, Gough J, Frith MC. The transcriptional landscape of the mammalian genome. Science 2005; 309: 1559–1563.
6. Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. Genome Res 2007; 17: 556–565.
7. Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. Nature 2009; 458: 223–227.
8. Pang KC, Frith MC, Mattick JS. Rapid evolution of noncoding RNAs: lack of conservation does not mean lack of function. Trends Genet 2006; 22: 1–5.
9. Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, Pang KC, Bruce SJ. Long noncoding RNAs in mouse embryonic stem cell pluripotency and differentiation. Genome Res 2008; 18: 1433–1445.
10. Washietl S, Hofacker IL, Lukasser M, Huttenhofer A, Stadler PF. Mapping of conserved RNA secondary structures predicts thousands of functional noncoding RNAs in the human genome. Nat Biotechnol 2005; 23: 1383–1390.
11. Torarinsson E, Yao Z, Wiklund ED, Bramsen JB, Hansen C. Comparative genomics beyond sequence-based alignments: RNA structures in the ENCODE regions. Genome Res 2008; 18: 242–251.
12. Thrash-Bingham CA, Tartof KD. aHIF: a natural antisense transcript overexpressed in human renal cancer and during hypoxia. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 143–151.
13. Mutsuddi M, Marshall CM, Benzow KA, Koob MD, Rebay I. The spinocerebellar ataxia 8 noncoding RNA causes neurodegeneration and associates with staufen in Drosophila. Curr Biol 2004; 14: 302–308.
14. Ravasi T, Suzuki H, Pang KC, Katayama S, Furuno M. Experimental validation of the regulated expression of large numbers of noncoding RNAs from the mouse genome. Genome Res 2006; 16: 11–19.
15. Mercer TR, Dinger ME, Sunkin SM, Mehler MF, Mattick JS¬. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. Proc Natl Acad Sci US¬A 2008; 105: 716–721.
16. Sone M, Hayashi T, Tarui H, Agata K, Takeichi M. The mRNA like noncoding RNA Gomafu constitutes a novel nuclear domain in a subset of neurons. J Cell Sci 2007; 120: 2498–2506
17. Zaratiegui, M., Irvine, D. V. Robert, A. Non coding RNAs and gene silencing. Cell 2007; 128: 763-76.
18. Mette MF, Aufsatz W, van der Winden J, Matzke MA, Matzke AJ. Transcriptional silencing and promoter methylation triggered by double-stranded RNA. EMBO J 2000; 19:5194–5201.
19. Pal-Bhadra M, Bhadra U, Birchler JA. RNAi related mechanisms affect both transcriptional and posttranscriptional transgene silencing in Drosophila. Mol Cell 2002; 9:315–327.
20. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. Cell 2009;

Archive of SID
www.SID.ir

136:642–655.
21. Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: an expanding universe. Nat Rev Genet 2009; 10:94–108.
22. Belostotsky D. Exosome complex and pervasive transcription in eukaryotic genomes. Curr Opin Cell Biol 2009; 21:352–358.
23. Matera AG, Terns RM, Terns MP. Non-coding RNAs: lessons from the small nuclear and small nucleolar RNAs. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8: 209–220.
24. Cao F, Li X, Hiew S, Brady H, Liu Y, Dou Y. Dicer independent small RNAs associate with telomeric heterochromatin. RNA 2009; 15: 1274–1281.
25. Carone D, Longo M, Ferreri G, Hall L, Harris M, Shook N. A new class of retroviral and satellite encoded small RNAs emanates from mammalian centromeres. Chromosoma 2009;118:113–125.
26. Thompson DM, Parker R. Stressing out over tRNA cleavage. Cell 2009; 138:215–219.
27. Storz, G., Opdyke, J. A. Zhang, A. Controlling Mrna stability and translation with small, non coding RNAs. Curr Opin Microbiol 2007; 7: 140-44.
28. Costa, M. F. Non coding RNAs: lost in translation? Gene 2007; 386: 1-10.
29. Agrawal, N., Dasaradhi, P. V. N. Mohmmed, A. RNA interference: biology, mechanism and applications. Microbiol Mol Biol Rev 2003; 67(4): 657-85.
30. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigo R, Gingeras TR, Margulies EH. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. Nature 2007; 447:799–816.
31. Seila AC, Calabrese JM, Levine SS, Yeo GW, Rahl PB, Flynn RA. Divergent transcription from active promoters. Science 2008; 322: 1849–1851
32. Kapranov P, Cheng J, Dike S, Nix DA, Duttagupta R, Willingham AT. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. Science 2007; 316:1484–1488.
33. Brosius J. Waste not, want not transcript excess in multicellular eukaryotes. Trends Genet 2005; 21:287–288.
34. Furuno M, Pang KC, Ninomiya N, Fukuda S, Frith MC, Bult C, et al. Clusters of internally primed transcripts reveal novel long noncoding RNAs. PLoS Genet 2006; 2: 37.
35. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long noncoding RNAs: insights into functions. Nat Rev Genet 2009; 10:155–159.
36. Loh YH, Wu Q, Chew JL, Vega VB, Zhang W, Chen X, et al. The Oct4 and Nanog transcription network regulates pluripotency in mouse embryonic stem cells. Nat Genet 2006; 38:431–440.
37. Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. Nature 2009; 458:223–227.
38. Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, Issac B, Lieberman E, Giannoukos G. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. Nature 2007; 448: 553–560.
39. Amaral PP, Dinger ME, Mercer TR, Mattick JS. The eukaryotic genome as an RNA machine. Science 2008; 319:1787–1789.
40. Bateman, J. R., Wu, C. T. DNA replication and models for the origin of piRNAs. Bio Essays 2007; 29: 382–85.
41. Matzke, M. A. RNAi-mediated pathways in the nucleus. Nature Rev Genet 2005; 6: 24-35.

Archive of SID

www.SID.ir

42. Jones – Rhoades, M. W., Bartel, D. P. Bartel, B. MicroRNAs and their regulatory roles in plants. Annu Rev plant Biol 2006; 57: 19-53.
43. Isaacs, F. J., Dwyer, D. J. Collins, J. J. RNA synthetic biology. Nat biotechnol 2006; 24(5): 545-54.
44. Bartel, D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism and function. Cell 2004; 116: 281-97¬
45. Leonardo Alves Junior, L. A. Prediction, validationand and functional analysis of miRNAs targets in Arabidopsis Thaliana. 2007. [Dissertation] Bielefeld university.
46. Voinnet O. Origin, biogenesis, and activity of plant microRNAs. Cell 2009; 136:669–687.
47. Moazed D. Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence. Nature 2009; 457:413–420.
48. Novakova J, Slaby O, Vyzula R, Michalek J. MicroRNA involvement in glioblastoma pathogenesis. Biochem Biophys Res Commun 2009; 386:1–5.
49. Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M, Gillis AJ, Stoop H, Nagel R. A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. Cell 2006; 124:1169–1181.
50. Yang P K. Noncoding RNAs and intranuclear positioning in monoallelic gene expression. Cell¬. 2007; 124: 777-86.
51. Kocerha J, Kauppinen S, Wahlestedt C. MicroRNAs in CNS disorders. Neuromol Med 2009; 1–11.
52. Barringhaus K, Zamore P. MicroRNAs: regulating a change of heart. Circulation 2009; 119:2217–2224.
53. Sen CK, Gordillo GM, Khanna S, Roy S. Micromanaging vascular biology: tiny microRNAs play big band. J Vasc Res 2009; 46:527–540.
54. Brueckner B, Stresemann C, Kuner R, Mund C, Musch T, Meister M. The human let-7a-3 locus contains an epigenetically regulated microRNA gene with oncogenic function. Cancer Res 2007; 67:1419–1423.
55. Medina PP, Slack F. MicroRNAs and cancer: an overview. Cell Cycle 2008; 7:2485–2492.
56. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. Cancer Res 2004; 64:3753–3756.
57. Flavin R, Smyth P, Barrett C, Russell S, Wen H, Wei J. miR-29b expression is associated with disease-free survival in patients with ovarian serous carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2009; 19:641–647.
58. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. Nat Rev Genet 2009; 10:704–714.
59. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. Annu Rev Med 2009; 60:167–179.
60. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. Science 2009; 324:1710–1713.
61. Cordes KR, Sheehy NT, White MP, Berry EC, Morton SU, Muth AN. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. Nature 2009; 460:705–710.
62. Nathans R, Chu C, Serquina AK, Lu C, Cao H, Rana TM. Cellular microRNA and P bodies modulate host–HIV-1 interactions. Mol Cell 2009;34:696–709.
63. Zhang L, Huang J, Yang N, Greshock J, Megraw

Archive of SID
www.SID.ir

MS, Gian- nakakis A. MicroRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:9136–9141.
64. Duan S, Mi S, Zhang W, Dolan ME. Comprehensive analysis of the impact of SNPs and CNVs on human microRNAs and their regulatory genes. RNA Biol 2009; 6: 194-205.
65. Visone R, Croce CM. MiRNAs and cancer. Am J Pathol 2009; 174:1131–1138.
67. Merritt WM, Lin YG, Han LY, Kamat AA, Spannuth WA, Schmandt R, et al. Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. N Engl J Med 2008; 359:2641–2650.
68. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, Gurnett CA, Dehner LP, Desruisseau D, et al. DICER1 mutations in familial pleuropul- monary blastoma. Science 2009; 325:965.
69. Bernstein E, Kim SY, Carmell MA, Murchison EP, Alcorn H, Li MZ, et al. Dicer is essential for mouse development. Nat Genet 2003; 35:215–217.
70. Mattick JS. The genetic signatures of noncoding RNAs. PLoS Genet 2009; 54-59.
71. Calin GA, Liu CG, Ferracin M, Hyslop T, Spizzo R, Sevignani C. Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas. Cancer Cell 2007; 12:215–229.
72. Pibouin L, Villaudy J, Ferbus D, Muleris M, Prosperi MT, Remvikos Y. Cloning of the mRNA of overexpression in colon carcinoma-1: a sequence overexpressed in a subset of colon carcinomas. Cancer Genet Cytogenet 2002; 133:55–60.
73. Fu X, Ravindranath L, Tran N, Petrovics G, Srivastava S. Regulation of apoptosis by a prostate-specific and prostate cancer-associated noncoding gene, PCGEM1 . DNA Cell Biol 2006; 25:135–141.
74. Guffanti A, Iacono M, Pelucchi P, Kim N, Solda G, Croft LJ. A transcriptional sketch of a primary human breast cancer by 454 deep sequencing. BMC Genomics 2009; 10:163.
75. Lin R, Maeda S, Liu C, Karin M, Edgington TS. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. Oncogene 2007; 26:851–858.
76. Sonkoly E, Bata-Csorgo Z, Pivarcsi A, Polyanka H, KenderessySzabo A, Molnar G. Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS . JBiol C hem 2005; 280: 24159–24167.
77. Ishii N, Ozaki K, Sato H, Mizuno H, Saito S, Takahashi A. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction. J Hum Genet 2006; 51:1087–1099.
78. Pasmant E, Laurendeau I, Heron D, Vidaud M, Vidaud D, Bieche I. Characterization of a germline deletion, including the entire INK4/ARF locus, in a melanoma-neural system tumor family: identification of ANRIL, an antisense noncoding RNA whose expression coclusters with ARF. Cancer Res 2007; 67:3963–3969.
79. Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, Wood DE, Sahagan BG,Morgan TE. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of β-secretase. Nat Med 2008; 14:723–730.
80. Daughters RS, Tuttle DL, Gao W, Ikeda Y, Moseley ML, Ebner TJ. RNA gain-of-function in spinocerebellar ataxia type 8. PLoS Genet 2009; 5.
81. Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E, Rosenwald S, Spector Y, Zepeniuk M. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. Nat Biotechnol 2008;

Archive of SID
www.SID.ir

26:462–469.
82. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D. MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature 2005; 435:834–838.
83. Cortez MA, Calin GA. MicroRNA identification in plasma and serum: a new tool to diagnose and monitor diseases. Expert Opin Biol Ther 2009; 9:703–711.
84. Swanton C, Caldas C. Molecular classification of solid tumours: towards pathway-driven therapeutics. Br J Cancer 2009; 100: 1517–1522.
85. Taft RJ, Pheasant M, Mattick JS. The relationship between non-protein-coding DNA and eukaryotic complexity. Bioessays 2007; 29:288–299.

Archive of SID

www.SID.ir