

نقش microRNA ها در تکامل سیستم عصبی مرکزی

Role of microRNAs in Central Nervous System Development

Farideh Talebi^{1,2}, Samira Ghorbani Gazar¹فریده طالبی^{۱،۲}، سمیرا قربانی گازار^۱1. Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.۱. دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء تهران، ایران.

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، نوروزنز 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 miRNA ها 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.

اطلاعات مقاله

دریافت: ۲۰ خرداد ۱۳۹۲

پذیرش: ۳۰ خرداد ۱۳۹۲

کلید واژه:

MicroRNAs

سیستم عصبی،

نوروزنز،

بیماری های سیستم عصبی.

ABSTRACT

Article info:

Received: 10 Jun. 2013

Accepted: 20 Jun. 2013

Key words:

MicroRNAs,
Nervous System,
Neurogenesis,
Nervous System
Diseases.

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.

* Corresponding Author:

Farideh Talebi
E-mail: Talebi_f@hotmail.com

• نویسنده مسئول:

فریده طالبی
آدرس الکترونیکی: Talebi_f@hotmail.com

مقدمه

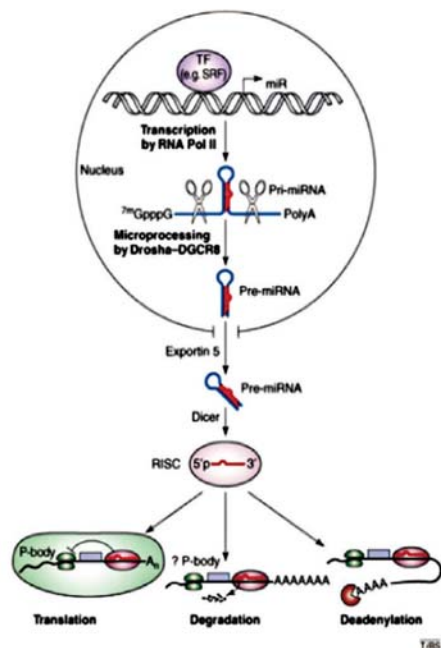
سیستم اعصاب مرکزی از نورون‌ها و سلول‌های گلیال تشکیل شده و دارای ساختارهای پیچیده‌ای است. اعمال سیستم عصبی مرکزی دریافت، تلفیق، هدایت و پاسخ به محرک‌های محیطی می‌باشد که توسط شبکه‌های عصبی مستقر در مغز انجام می‌گیرد (۱).

در طی تکامل، بسیاری از سلول‌های داخل سیستم عصبی مرکزی (CNS) از سلول‌های بنیادی پیش ساز ایجاد می‌گردند. این فرایند تولید سلول‌های چند توانی (Multipotent) اختصاصی تحت عنوان سلول‌های بنیادی عصبی نقش مهمی را ایفا می‌کنند. با توجه به اینکه منشا سلول‌های بنیادی عصبی از بافت مغز می‌باشد، بنابراین می‌توان گفت که این سلول‌ها طی فرایند خاصی، پیش سازهای نورونی را که یک رده سلول اختصاصی هستند ایجاد کرده و تحت تاثیر سیگنال‌های خارجی و داخلی متعددی به سلول‌های ویژه‌ای تحت عنوان نورون‌ها یا سلول‌های گلیال تمایز می‌یابند (۱).

عملکرد مناسب سیستم عصبی مرکزی به تمایز صحیح و مناسب سلولی وابسته است. تمایز مناسب سلولی نیازمند برنامه هماهنگی است که توسط سیگنال‌های مثبت و منفی فراهم می‌گردد و منجر به تنظیم الگوهای بیانی ژن‌های مورد نیاز جهت تشکیل رده‌های خاص سلولی، می‌شود. به عنوان مثال نوروزنر به بیان ژن‌های خاصی نیاز دارد که به مسیرهای فیدبکی تنظیمی دقیق و کنترل شده از قبیل miRNA ها وابسته می‌باشد (۲).

miRNAها RNAهای غیر کدکننده تک‌ رشته‌ای با اندازه ۲۴-۲۲ نوکلئوتید هستند که غالباً توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند. حاصل رونویسی ساختار اولیه یا pri-miRNA می‌باشد که توسط پردازشگرهای داخل هسته مانند آنزیم Drossha (RNase III enzyme Drossha) و DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene8) پردازش شده و پیش ساز miRNA یا pre-miRNA با طول ۶۰-۱۰۰ نوکلئوتید را تولید می‌نماید. 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 می‌گردد. 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 می‌کنند (تصویر ۱).

miRNA ها در ارگانیسم‌های مختلف عملکردهای مشابهی دارند. این RNA های کوچک و غیر کد کننده در فرایندهای متنوع سلولی از قبیل تکامل سلول‌ها و بافت‌ها، آپوپتوز، تمایز و سیکل سلولی شرکت می‌کنند و در هر بافت و سلولی دارای



تصویر ۱. مراحل بیوزنر miRNA ها

الگوی بیانی متفاوت می‌باشند (۳). در واقع miRNA ها در روند بیان ژن، نقش مهمی دارند و به عنوان عوامل تنظیمی فعال در فرایند تمایز سلولی از قبیل سلول‌های عصبی مطرح می‌گردند. نتایج مطالعات متعدد نشان داده‌اند که miRNA ها نقش مهمی در مراحل مختلف تمایز سلول‌های عصبی ایفا می‌کنند (۴).

رونویسی microRNA ها

miRNA ها در پستانداران بر اساس قرارگیری در جایگاه‌های ژنی متفاوت به دو نوع داخل ژنی و بین ژنی تقسیم می‌شوند. 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 می‌شوند (۴). miRNA های بین ژنی که از نظر تکاملی محافظت شده‌تر از miRNA های داخل ژنی هستند از پروموتورهای خاص خودشان رونویسی شده و سنتز می‌گردند در حالیکه miRNA های داخل ژنی با استفاده از جایگاه‌های آغاز رونویسی میزبان، سنتز می‌گردند (۴، ۵).

RNA پلیمراز III در رونویسی miRNA هایی که در ناحیه بالادست پروموتور توالی tRNA، Alu و MWIR (توالی‌های تکراری پراکنده پستانداران) قرار دارند، نقش دارد. کروموزوم شماره ۱۹ انسانی که حاوی ۴۶ نوع miRNA اینترونیک، ۳۷ اگزون تکرار شده و بسیاری از سکانس‌های Alu می‌باشد توسط پلیمراز III رونویسی می‌شود (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-miRNA با طول تقریبی ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نوکلئوتید تحت تاثیر پدیده پیرایش قرار می‌گیرد. 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 می‌کنند (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 (اندونوکلاز RNase III) نیاز دارد. آنزیم Dicer با ایجاد برش در pre-miRNA، باعث جدا شدن ساختار Loop شده و در نهایت RNA دو رشته‌ای با طول ۲۲ نوکلئوتید تشکیل می‌شود که شکل بالغ miRNA می‌باشد (۶).

در پردازش miRNA علاوه بر پروتئین‌های دیگری از قبیل آرگونات‌ها (Ago-2) نیز شرکت می‌کنند. 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 نمی‌باشد، نقش دارد (۷).

هدف گیری ژن‌ها توسط miRNA ها

miRNA های بالغ ۲۲ نوکلئوتیدی از کمپلکس پردازش کننده Dicer به داخل کمپلکس (RISC; RNA-induced silencing complex) منتقل می‌شوند. کمپلکس RISC حاصل تجمع پروتئین‌هایی از قبیل آرگونات‌ها (Ago، GW182، MOV10) و سایر پروتئین‌ها می‌باشد. مهمترین جزء RISC پروتئین Ago2 است که عضوی از خانواده پروتئین‌های محافظت شده می‌باشد. در پستانداران خانواده Ago حاوی ۴ عضو در انسان و ۲ عضو در موش است که تعدادی در سلول‌های سوماتیک و تعدادی در سلول‌های زایا بیان می‌گردند. از بین این پروتئین‌ها، Ago2 مهمترین نوع در سلول‌های سوماتیک است که در سیتوپلاسم بیان شده و همان جا مستقر می‌گردد (۷).

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

پروتئین Ago2 دارای دو دومن است که از طریق دومن PAZ به انتهای 3' و از طریق دومن MID به انتهای 5' در miRNA ها 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 3' UTR در mRNA ژن‌های خاصی متصل شده و بدین طریق آنها را مورد هدف قرار می‌دهد (۸، ۷).

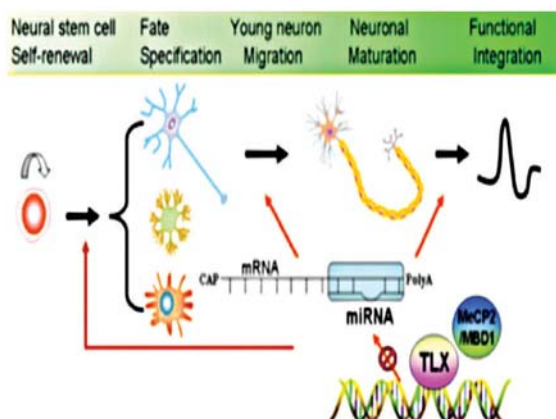
miRNA ها با هدف قرار دادن mRNA ها یا مانع ترجمه آنها به پروتئین‌ها می‌شوند و یا اینکه از طریق برداشتن کلاهک انتهای 5' و دآدنیل‌کردن باعث افزایش تجزیه آنها می‌گردند. سپس miRISC ها در ناحیه خاصی از سیتوپلاسم به نام اجسام P تجمع می‌یابند. در اجسام P آنزیم‌های دآدنیل‌کننده وجود دارند (۸) که باعث افزایش تجزیه mRNA می‌شوند (تصویر ۱).

مسیر پردازش miRNA ها در تمایز بسیاری از سلول‌ها از قبیل سلول‌های عصبی نقش مهمی را ایفا می‌کند. در سلول‌های بنیادی از قبیل ES و NS/PC مکانیسم‌های مولکولی بسیاری از قبیل انتقال پیام سایتوکاینی، تنظیم رونویسی، تغییرات اپی ژنتیک و تنظیم miRNA ها، می‌توانند 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 نوروژن‌ها و تکامل سیستم اعصاب مرکزی انجام گرفته است. در این مطالعات با حذف پروتئین‌هایی که در بیوژن‌ها یا عملکرد miRNA ها دخالت دارند مانند Dicer یا پروتئین Ago2، اهمیت miRNA ها مشخص شده است (۴، ۲). اهمیت Dicer در نوروژن‌ها در حدی است که طی مطالعه‌ای مشخص شده، حذف ژن کد کننده Dicer در موش‌ها، قبل از شکل‌گیری سیستم عصبی منجر به مرگ می‌شود زیرا این آنزیم در تکثیر، تمایز، خودنوسازی و جلوگیری از آپوپتوز سلول‌های بنیادی عصبی دخالت دارد (۹).

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

اثر متقابل miRNA ها و TLX در تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی

گیرنده‌های هسته‌ای، خانواده بزرگی از پروتئین‌هایی هستند که بیان ژن‌های حیاتی را در فرایندهای بیولوژیک متعددی از قبیل تکامل، رشد، تمایز و هومئوستاز تنظیم می‌کنند. TLX



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

D1 (تنظیم کننده سیکل سلولی)، فرایند تکثیر و تمایز سلول های بنیادی عصبی را تنظیم کرده و باعث افزایش نوروزن می گردد (۱۱).

Let-7b همچنین با هدف قرار دادن ژن کد کننده hmga2 باعث کاهش خودنوسازی سلول های NSC در مغز افراد سالخورده می شود. 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 سلول های بنیادی عصبی و نوروزن

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 های NSC و بلوغ نوروون 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 mec2 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 می تواند در مورفوزن دندریت های سلول های نوروون جوان واقع

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 تنظیم کننده 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 می کند miR-9 می باشد (۹، ۱۰). miR-9 هم در مغز جنین و هم در افراد بالغ در نواحی نوروزنیک 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 مهار کننده 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 REST، FoxG1، Hairy/E (spl)، Her5، Her9 و اجزاء مسیر سیگنالینگ FGF و استاتمین (پروتئینی که در افزایش استحکام میکروتوبول ها نقش دارد) را مورد هدف قرار می دهد. بنابراین می توان گفت که miR-9 از طریق برهمکنش با mRNA های هدف که در نواحی مختلف سلول های عصبی بیان می شوند، می توانند 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 Lethal-7 (let-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 نوروزن 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 سلول های بنیادی عصبی و بنابراین افزایش تمایز این سلول ها به سمت سلول های عصبی آستروگلیال و نوروون ها می شود. Let-7b با هدف قرار دادن ژن کد کننده TLX و عوامل اجرایی پایین دست آن مانند سیکلین

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) در هیپوکمپ و ریتم‌های شبانه‌روزی را تنظیم می‌کند. اخیراً miRNA جدیدی از خانواده miR-132/212 شناسایی شده که توسط فعالیت سیناپتیک شدیداً تنظیم شده و شکل‌گیری طناب نخاعی را در نوروهای هیپوکمپ تنظیم می‌کند (۱۳).

نقش miRNA ها در انعطاف پذیری سیناپتیک

عملکرد مغز توسط شبکه گسترده نورونی که از ارتباطات یا سیناپس‌های عصبی تشکیل شده‌اند، تنظیم می‌شود. تغییر این سیناپس‌ها یا انعطاف‌پذیری سیناپسی در پاسخ به فعالیت‌های نورونی تحت شرایط خاص و فعالیت و عملکردهای نورون‌ها در انتقال پیام از قبیل شکل‌گیری حافظه بلند مدت رخ می‌دهد (۱۲).

درک اساس شکل‌گیری حافظه دراز مدت بر این که چگونه سیناپس‌ها می‌توانند سیگنال‌های نورونی را به تغییرات دراز مدت در ساختار و عملکرد نورون‌ها ترجمه کنند متمرکز شده است. کنترل موقتی سنتز پروتئین‌ها در بخش‌های سیناپتودندریت در چندین سطح کنترل می‌شود. یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی سنتز پروتئین‌ها miRNA ها هستند که بیان ژن را پس از رونویسی کنترل می‌کنند (۱۲).

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

جهت بررسی نقش miRNA ها در شکل‌گیری سیناپس‌های سیستم عصبی ژن‌های بسیاری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. از جمله این ژنها، LYPLA1 است که در دپالمیتوتیله کردن اسکلت سلولی دخالت دارد. از آنجا که پالمیتوتیله شدن یک تغییر قابل برگشت پس از ترجمه است که اخیراً نقش آن در انعطاف‌پذیری سیناپسی مشخص شده است، بنابراین آنزیم LYPLA1 در انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها نقش موثری ایفا می‌کند. mRNA ژن کدکننده LYPLA1 توسط miR-138 مورد هدف قرار می‌گیرد. LYPLA1 و miR-138 با همکاری یکدیگر می‌توانند در تشکیل و انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها نقش تنظیمی داشته باشند (۱۴).

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

miR-148 یکی از اهداف تنظیمی این پروتئین می‌باشد. miR-148 با هدف قرار دادن ژن Numblake، تکثیر سلول‌های NSC را افزایش می‌دهد اما تمایز سلول‌های عصبی را مهار می‌کند. بنابراین حلقه تنظیمی بین miR-148، MBD1 و Numblake ممکن است شبکه تنظیمی را ایجاد کند که تعادل تمایز و تکثیر سلول‌های NSC را کنترل می‌کند (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 می‌دهند که اثر متقابل بین تنظیم فرایند اپی‌ژنتیک و مسیر miRNA می‌تواند در تنظیم نورون‌ها در بالغین نقش مهمی را ایفا کند (۱۲).

نقش اثر متقابل بین miRNA ها و ژن REST در نورون‌ها

یکی دیگر از miRNA هایی که در تمایز سلول‌های عصبی نقش دارند، miR-124 است که در مغز بالغین به مقدار زیاد بیان می‌شود. این miRNA به طور اختصاصی در سیستم اعصاب مرکزی بیان می‌شود. در طی نورون‌ها، بیان miR-124 در سلول‌های پیش‌ساز به مقدار کم و در نورون‌های تمایز یافته و بالغ به میزان زیادی بیان می‌شود (۱۳، ۱۱).

فاکتور رونویسی REST می‌تواند 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 سلول‌های عصبی می‌شود (۱۲).

نقش miRNA ها 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 سلول‌های عصبی مستقر می‌گردند و در تمایز سلول‌های عصبی، تکامل سیناپس و انعطاف‌پذیری سیناپتیک شرکت می‌کنند (۱۳).

مسیر رونویسی (CREB; cAMP response element binding) در تنظیم رشد و فعالیت دندریت‌ها، سیناپتوژنز و انعطاف‌پذیری سیناپتیک نقش مهمی دارد. مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت

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.

نتیجه گیری

تکامل سیستم اعصاب مرکزی یکی از فرایندهای پیچیده در طبیعت می باشد. اخیراً miRNA ها به عنوان تنظیم کننده های ضروری بیان ژنها مطرح شده اند. miRNA ها در مراحل مختلف نوروزن 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.