Archive of SID

مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی
ISSN 2588-5073 چاپی
ISSN 2588-5081 الکترونیکی
دوره ۷، شماره ۲، پاییز و زمستان ۹۷
صفحه ۲۶۶-۲۴۵

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 7, Number 2

RNAهای غیر کدکننده طولانی (LncRNAs): نقش‌ها، عملکردها و مکانیسم‌ها

Long Non-Coding RNAs (LncRNAs): Roles, Functions, and Mechanisms

فرزاد غفوری[۱]، مصطفی صادقی[۲*]، ابوالفضل بهرامی[۳]

Farzad Ghafouri[1], Mostafa Sadeghi[2*], Abolfazl Bahrami[3]

۱- کارشناسی ارشد، ۲- دانشیار ۳- دکتری ژنتیک و اصلاح نژاد دام
گروه علوم دامی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران، کرج، ایران

1-M.Sc., 2-Associate Professor, 3- PhD, Animal Breeding and Genetics, Department of Animal Science, College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: sadeghimos@ut.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۹۷/۱۲/۷ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۲/۲۶)

چکیده

در پستانداران، بخش عمده‌ای از فرآورده‌های بیان ژن را توالی‌های ریبونوکلئوتیدی غیرکدکننده‌ی پروتئین تشکیل می‌دهند. این توالی‌ها شامل مولکول‌های RNAی کوتاه و بلند، با اندازه‌هایی در بازه ده‌ها تا صدها نوکلئوتید هستند، که به مواردی از آن‌ها با طول بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید، RNAی بلند غیرکدکننده‌ی پروتئین یا LncRNA گفته می‌شود. این LncRNAها از طریق ساختار مولکولی ویژه خود، با سایر مولکول‌ها در میان‌کنش بوده و از این طریق بر شماری از فرآیندهای مهم سلولی تاثیرگذار هستند. هدف از این مطالعه بررسی عملکرد RNAهای غیرکد شونده بلند به عنوان یک جزء مهم در فرآیندهای داخل سلولی بخصوص تنظیم بیان ژن‌ها در انواعی از بیماری‌ها به ویژه سرطان و نقش آن‌ها در زمینه‌های حیوانی می‌باشد. فناوری‌های مدرن و روش‌های بیوانفورماتیکی پیشرفته‌ای جهت شناسایی مولکول‌های LncRNAها توسعه یافته است. در این مطالعه، وضعیت فعلی دانش در زمینه lncRNA را بررسی می‌کنیم، همچنین به بحث در مورد آنچه که با محتوای ژنوم، عملکرد بیولوژیکی و مکانیسم های عمل lncRNA ها شناخته شده است می‌پردازیم. می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نقش‌های عملکردی و تنظیمی این نوع ویژه از RNAها روز به روز در حال گسترش می‌باشد و هنوز هم فضای بسیار زیادی برای گسترش مطالعه و پژوهش در زمینه‌های انسانی و حیوانی وجود دارد و امید است که افق‌های بیشتری از آن‌ها در درمان انواع بیماری‌ها، بویژه بیماری‌هایی که درمان قطعی برای آن‌ها پیدا نشده است، پیدا نمود. همچنین با پیدا کردن نقش‌های جدید عملکردی و تنظیمی در زمینه‌های حیوانی شاهد پیشرفت چشمگیری در زمینه ژنتیک و اصلاح‌نژاد دام و صفات عملکردی و تولیدی در دام‌ها باشیم.

واژه‌های کلیدی

LncRNAها،
سرطان،
سیستم عصبی مرکزی،
درمان،
نقش و عملکرد

www.SID.ir

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

مقدمه

اگرچه سلول‌های مدرن در طول چهار میلیارد سال پیش به طور قابل توجهی تغییر کرده‌اند، اما RNAها به عنوان جزئی از این سلول‌ها نقش اصلی خود را در زیست‌شناسی سلولی حفظ کرده‌اند. بسیاری از اکتشافات RNAها همچون tRNA (۱۹۵۷)، rRNA (۱۹۵۵) و ... که از مدل RNA Messenger به عنوان نظریه مرکزی زیست‌شناسی مولکولی پشتیبانی می‌کنند، برای اولین بار در اواخر دهه‌ی ۱۹۵۰ انجام گرفتند. که می‌شود دلیل کشف زود هنگام این مولکول‌ها را در نقش آن‌ها در بیان پروتئین‌ها دانست. در ادامه در سال ۱۹۶۰ mRNAها کشف و به دنبال آن اشکال دیگری از RNAها معرفی شدند. حدود بیست سال بعد، اولین RNAهای غیرکدکننده ابتدا در باکتری‌ها و سپس در بیشتر ارگانیسم‌های یوکاریوتی شناسایی شدند. در این میان LncRNAهایی همچون H19 در سال ۱۹۸۹ و Xist در سال ۱۹۹۱ که به ترتیب دارای عملکرد نقش‌گذاری در ژنوم و مسئول غیرفعال شدن کروموزوم X در سلول‌های سوماتیک می‌باشند، در دوره‌ی پیش از ژنوم مشخص و کشف شده‌اند. این موضوع تا اوایل سال ۲۰۰۰ به فراموشی سپرده شد. در واقع زمانی که توالی ژنوم انسان در سال ۲۰۰۱ کامل و خبر آن منتشر شد، مطالعات انجام شده نشان داد که تنها در حدود ۱/۲ درصد ژنوم در رمزگذاری پروتئین شرکت می‌کند و مابقی توالی را توالی های غیرکدکننده تشکیل می دهند (Jarroux et al. 2017). بعد از توالی‌یابی کل ژنوم انسان، ژنوم موش نیز در سال ۲۰۰۲ به طور کامل توالی‌یابی شد. با گذشت زمان مشخص شد که ژنوم به شکل گسترده‌ای به بسیاری از ncRNAها رونویسی می‌شود، اما در رابطه با نقش و عملکرد آن‌ها همچنان جای بحث و مطالعه بیشتری بود. در سال ۲۰۰٤ بعد از توالی‌یابی کل ژنوم انسان و موش مشخص شد که ۹۸/۸ درصد از توالی انسان شامل نواحی غیرکدکننده است (Jarroux et al. 2017). با کار بر روی بسیاری از گونه‌های متفاوت و بررسی ژنوم آن‌ها RNAهای غیرکدکننده مهمی همچون RNAهای غیرکدکننده طولانی (LncRNAs) تنظیم‌کننده شناسایی شدند و نشان داده شد که این نوع از RNAهای غیرکدکننده در فرآیندهایی همچون توسعه و آسیب‌شناسی دخیل می‌باشند و افق جدیدی از تنظیم بیان را در سلول‌ها در فرآیند رونویسی نشان دادند (Jarroux et al. 2017). تحقیقات به شکل گسترده‌ای در این زمینه با استفاده از روش‌ها، مدل‌ها و نرم‌افزارهای جدید ادامه پیدا کرد، تا اینکه در سال ۲۰۱۲ گونه‌ی جدیدی از RNAهای غیرکدکننده تحت عنوان RNAهای حلقوی یا circRNAs معرفی شدند (Jarroux et al. 2017). این مدل از انواع RNAها دارای شکل حلقوی بوده و می‌توانند در پی مراحل مختلف ویرایش و پردازش RNAها ایجاد شوند، به طوری که در انسان حدود ۸۰ درصد از LncRNAها به صورت ایزوفورم حلقوی هستند. امروزه، در حدود ۲۰۰۰ نوع از RNAهای حلقوی شناسایی شده‌اند که بیشترین جایگاه عملکردی و بیانی آن‌ها در مغز گزارش شده است. این نوع از RNAها دارای توانایی‌های ویژه‌ای از جمله؛ توانایی همانندسازی به روش دایره غلطان، بازآرایی ژنوم، مقاوم در برابر تجزیه اگزونوکلئازها و همچنین القای Folding و ثبات ساختاری RNAها می‌باشند (Jarroux et al. 2017).

ژنوم انسان دارای ۲۰۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین است که این تعداد کمتر از ۲٪ توالی کل ژنوم انسان است و نکته قابل توجه این است که ۹۰ درصد ژنوم به صورت فعالی رونویسی می‌شوند، اما فاقد پتانسیل کدکردن پروتئین هستند (Mercer *et al.* 2009). طی سال‌های اخیر مطالعات انجام گرفته روی ترانسکریپتوم (Transcriptome) سلول‌های مختلف و مراحل تکاملی آن‌ها نشان داده‌اند که اگر چه 3/4 ژنوم پستانداران دستخوش رونویسی قرار می‌گیرد، اما فقط ۱٪ از رونوشت‌های ایجاد شده، mRNAهای کدکننده

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

پروتئین می‌باشند (Khalil *et al.*; Chen *et al.* 2011; Bertone *et al.* 2004; Katayama *et al.* 2005) و مابقی آن را RNAهای غیرکدشونده (ncRNA) تشکیل می‌دهند.

تقسیم‌بندی RNAهای غیرکدشونده (ncRNAs)

در یک دسته‌بندی، RNAهای غیرکدشونده به دو گروه خانه‌دار و تنظیمی طبقه‌بندی می‌شوند. RNAهای غیرکدشونده خانه‌دار شامل tRNAها، rRNAهاو RNAهای اسپلایسئوزومال (Spliceosomal RNA) می‌باشند که به ترتیب دارای عملکردهای انتقال اسیدآمینه به ریبوزوم و تشکیل زنجیره پلی‌پپتیدی و شرکت در ساختار ریبوزوم و انتقال اطلاعات از DNA به ریبوزوم می‌باشند. این نوع RNAها معمولا" به طور مستمر و پیوسته در سلول‌ها بیان شده و برای عملکردهای حیاتی سلول لازم و ضروری می‌باشند. RNAهای غیرکدشونده تنظیمی به صورت اختصاصی در طول مراحل تکاملی و در بافت‌ها و بیماری‌های مشخصی بیان می‌شوند. دسته‌بندی دیگر RNAهای غیر کدشونده بر اساس اندازه رونوشت می‌باشد، که به دو گروه دسته‌بندی می‌شوند (Gibb *et al.* 2011; Kim *et al.* 2009).

گروه اول: RNAهای غیرکدشونده تنظیمی کوچک که طولی بین ۲۰۰-۲۰ نوکلئوتید دارند و شامل siRNAها (Short Interfering RNAs)، microRNAها، piRNAها (Piwi-interacting RNAs)، snoRNAها (Small nocleolar RNAs) و dsRNAها (Doble-stranded RNAs) می‌باشند (Gibb *et al.* 2011; Kim *et al.* 2009).

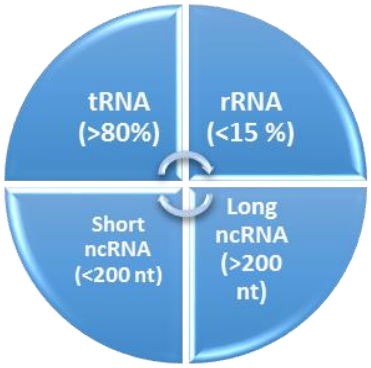
گروه دوم: RNAهای غیرکدشونده تنظیمی بلند که طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید دارند. این دسته از RNAهای غیرکدشونده شامل pRNAها (Promoter-associated RNAs)، eRNAها (Enhancer RNAs)، gsRNAها (Germline small RNAs)، lincRNAها (Long intervening non-coding RNAs) و NATها (Natural Antisense Transcripts) می‌باشند (Gibb *et al.* 2011; Kim *et al.* 2009).

۸۰ درصد کل رونوشت‌های تهیه شده در سلول، مربوط به بخش غیر کد شونده ژنوم می‌باشند (Mercer *et al.* 2009). این نوع از RNAها از لحاظ این که پردازش می‌شوند و دارای سیگنال‌های پلی‌آدنیلاسیون می‌باشند، بسیار مشابه mRNAها هستند (Mattick. 2011). به طور کلی، رده‌های متفاوت ncRNAها (شکل۱) از طریق میان‌کنش‌های مولکولی با DNA، RNA و نیز پروتئین‌ها، در مراحل حیاتی کنترل بیان ژن، مانند تغییر ساختمان کروماتین، تنظیم رونویسی، پیرایش Pre-mRNA، تعیین طول عمر mRNA در سلول و نیز کنترل فرآیند ترجمه نقش مهمی را دارا می‌باشند (Fabian *et al.* 2010). Zhon و همکاران در سال ۲۰۱۳، با استفاده از اطلاعات موجود در داده پایگاه‌های Refseq و Ensemble، تعداد کل ncRNAهای انسانی را ۱۵۸۵۷ عدد اعلام کردند (شکل۲) (Du *et al.* 2013). در این میان بیشترین فراوانی با تعداد ۵۰۸۹ مربوط به LncRNAها می‌باشد (Du *et al.* 2013).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019



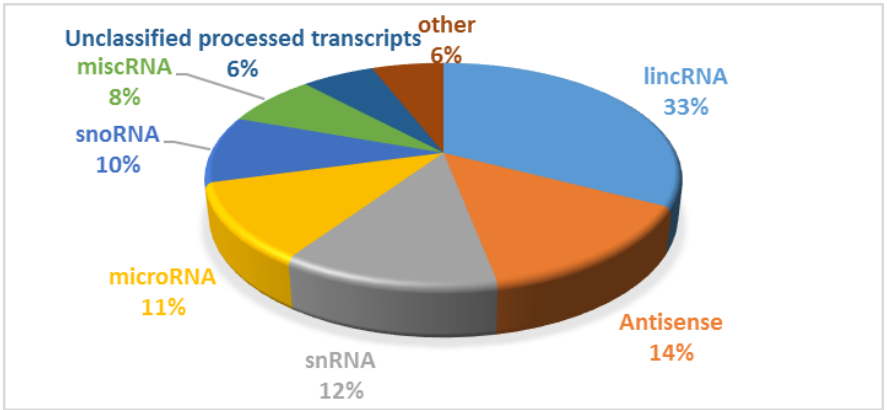
شکل ۱- دسته‌بندی RNAهای غیرکدشونده

Figure 1. Classification of Non-Coding RNAs

LncRNAها (Long non-coding RNAs)

lncRNAها، رونوشت‌های مشابه mRNA می‌باشند که اندازه-ی آن‌ها در بازه‌ی ۲۰۰ نوکلئوتید تا کمتر از ۱۰۰ کیلوباز متغیر است، و همه‌ی آن‌ها به استثنای موارد اندکی، فاقد توانایی کدکردن پروتئین هستند (Spizzo *et al.* 2012).

LncRNAها ممکن است که در درون هسته و یا در سیتوپلاسم سلول حضور داشته باشند، همچنین آن‌ها توسط RNA پلی‌مرازII از روی یکی از رشته‌های DNAی جایگاه رمزگذاری کننده، رونویسی می‌شوند (Carninci *et al.* 2005; ENCODE Project Consortium, 2007). این RNAها از لحاظ پردازش و دارا بودن سیگنال‌های پلی آدنیلاسیون بسیار مشابه mRNAها بوده و همانند آن‌ها مختص به بافت ویژه‌ای می‌باشند و دارای عملکرد تخصصی مختص به آن بافت می-باشند. این نوع از RNAهای غیرکدشونده در بین گونه‌ها حفظ شده و اختصاصی می‌باشند و دارای حالت‌های مختلف تنظیم ژن می‌باشند (Johnsson *et al.* 2014). LncRNAها در ژنوم پستانداران بیان می‌شوند و تنظیم‌کننده‌های اصلی پرتوانی رویانی (Embryonic pluripotency)، تمایز (Differentiation)، الگوسازی محورهای بدنی (Body axis patterning)، جلوگیری از محورهای تکوینی (Development transition) و تغییرات هیستونی (Histone modification) هستند. تغییرات هیستونی به گونه‌ای است که برنامه‌های اپی-ژنتیکی ترانسکریپتوم را متأثر می‌کند (Mattick *et al.* 2011; Batista and Chang. 2013; Spitale *et al.* 2013).



شکل ۲- ncRNAهای انسانی (Mercer *et al.* 2009)

Figure 2. Human ncRNAs (Mercer *et al.* 2009)

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

مکان‌یابی درون سلولی LncRNAها نیز متفاوت می‌باشد. LncRNAها به شکل گسترده‌ای در بافت‌های گوناگون بدن توزیع شده‌اند، اگرچه که برخی از LncRNAها بیان ویژه بافتی دارند و به صورت اختصاصی عمل می‌کنند (Mercer *et al.* 2013). LncRNAها می‌توانند در بازه وسیعی از اجزای درون سلولی مانند هسته، سیتوپلاسم یا در یک یا چند جزء از سلول‌ها مشاهده شوند (Dinger *et al.* 2008). با این وجود الگوهای مکان‌یابی برخی از LncRNAها غیرمعمول یا منحصر به فرد است، به عنوان مثال، Gomafo به صورت اختصاصی در Speckleهای هسته‌ای قرار دارد (Sone *et al.* 2007)؛ در حالی که برخی دیگر از جمله SENCR تنها در سیتوپلاسم سلول یافت شده است (Hutchinson *et al.* 2007; Wang *et al.* 2011). باور عمومی بر این که LncRNAها اغلب در هسته قرار دارند، شاید اشتباه باشد؛ در این راستا مطالعه‌ای در سال ۲۰۱٤ نشان داد که تنها اقلیتی از LncRNAها به وفور در هسته یافت می‌شوند، در حالی که تعداد زیادی از آن‌ها دارای عملکردهای مهم در فرآیندهای سیتوپلاسمی، بویژه در مجموعه‌های ریبوزومی هستند (Van Heesch *et al.* 2014).

گزارش شده است که معمولا LncRNAها قالب‌های خواندنی باز که مختص خود آن‌ها باشد (Open Reading Frame, ORF) ندارند. چارچوب خواندنی باز فرادست (Upstream Open Reading Frame, uORF) ژن‌های LncRNA، نقش مهمی در تنظیم بیان و پایداری مولکول‌های LncRNA ایفا می‌کنند (Calvo *et al.* 2009; Wethmar *et al.* 2010). uORFهای LncRNA، می‌توانند به گونه‌ای ترجمه شوند که LncRNA رونوشت برداری شده از نواحی فرودست، از پویش ریبوزومی (حرکت کمپلکس پیش آغازین یوکاریوتی در فرایند رونویسی از ناحیه ۵′ به ۳′ روی mRNA متصل به زیر واحد کوچک ریبوزومی) در امان بماند و بتواند آزادانه عملکرد خود را در سیتوپلاسم و بدون دخالت ریبوزوم‌ها انجام دهد.

همانند سایر ژن‌های RNA غیرکدکننده، ژن‌های LncRNA فاقد توالی تعریف شده یا شاخص ساختاری ویژه هستند. ژن‌های LncRNAها معمولا کوتاه‌تر از ژن‌های کدکننده پروتئین هستند و نسبت به آن‌ها، دارای اگزون‌های کمتری با تعداد دو تا سه عدد می‌باشند (Derrien *et al.* 2012; Ulitsky *et al.* 2011; Pauli *et al.* 2012). تنظیم رونویسی و الگوهای تغییر کروماتین ژن‌های LncRNA، مشابه ژن‌های کدکننده پروتئین می‌باشد (Noori-Daloii and Eshaghkhani. 2015a). سیگنال‌های پردازش مولکول‌های LncRNA نیز مشابه سیگنال‌های پردازش رونوشت‌های ژن-های کدکننده‌ی پروتئین است، اگر چه گاهی پردازش آن‌ها با کارایی پایین‌تری انجام می‌شود (Pauli *et al.* 2012; Ponjavic *et al.* 2007).

بیان LncRNAها، در مقایسه با بیان mRNA معمولا در بین بافت‌ها تغییرپذیری بیشتری را نشان می‌دهد و بسیاری از LncRNAها به طور ویژه در مغز و بیضه بیان می‌شوند. شباهت بیان بین یک ژن LncRNA و نزدیک‌ترین ژن کدکننده پروتئین مجاور آن، معمولا بیشتر از شباهت بیان بین دو ژن کدکننده‌ی پروتئین مجاور هم نیست (Derrien *et al.* 2012; Pauli *et al.* 2012). میانگین سطوح LncRNA، تنها حدود یک دهم میانگین سطوح mRNA است (Sigova *et al.* 2013). LncRNAها معمولا در سطح پایین بیان می‌شوند و حفظ شدگی اندکی در بین گونه‌ها دارند (Cabili *et al.* 2011; Derrien *et al.* 2012).

چند ویژگی مشترک بین LncRNAها

۱) از لحاظ ژن‌های کدکننده‌ی LncRNAها (Prensner and Chinnaiyan. 2011):

دارای علایم اپی‌ژنتیکی (مطالعه تغییراتی در بیان و یا عملکرد ژن است که به سلول نسل بعد قابل توارث بوده بدون اینکه تغییری در توالی DNA ایجاد شده باشد.) سازگار

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

با یک ژن رونویسی‌شونده هستند.
از طریق آنزیم RNA پلی‌مراز II رونویسی می‌شوند.
تحت تنظیم عوامل رونویسی کاملا تعریف‌شده قرار دارند.
همان طور که قبلا هم ذکر شد، به فراوانی و به صورت ویژه‌ی بافتی بیان می‌شوند.
۲) از لحاظ رونوشت‌های مربوط به LncRNAها:
دستهٔ اول اغلب (حدود ٦٠ درصد) دستخوش تغییرات پلی‌آدنیله شدن می‌شوند. بخش عمده‌ی مولکول‌های LncRNA پلی‌آدنیله می‌شوند، اما گاهی انتهای '3 آن‌ها به شکل دیگری دیده می‌شود. در انسان، حدود ۸۰ LncRNAها با ایزوفورم‌های حلقوی وجود دارد، که این تعداد بسیار کمتر از تعداد ۲۰۰۰، mRNA انسانی با ایزوفورم‌های حلقوی شناخته شده است (Memczak *et al.* 2013). شمار اندکی از LncRNAها، به واسطه ایجاد ساختار سه بعدی در انتهای '3 (Wilusz *et al.* 2012) و برخی دیگر به واسطه مولکول‌های snoRNA در هر دو انتها پایدار می‌شوند (Yin *et al.* 2012).
دستهٔ دوم از طریق موتیف‌های جایگاه پردازش متعارف خود، تحت پردازش قرار می‌گیرند.

دسته‌بندی LncRNAها

براساس موقعیت مکانی نسبت به ژن‌های کدکننده پروتئین (Khalil *et al.* 2012)

سنس (Sense): رونوشت‌های این نوع LncRNAها، با اگزون‌های رونوشت‌های دیگر هم‌پوشانی دارد، به عبارتی دیگر LncRNAهایی هستند که از اگزون‌ها رونوشت می‌شوند.
اینترونی (Intronic): این نوع از LncRNAها به صورت کامل از اینترون‌های رونوشت‌های دیگر مشتق می‌شوند.
بین‌ژنی (Inter genic): ژن کدکننده‌ی این LncRNAها در فاصله بین دو ژن کدکننده پروتئین قرار دارد.
براساس رده‌بندی ذکر شده، مطالعه زیر گروه‌های LncRNAها می‌تواند در شناسایی ارتباط عملکردی بالقوه بین LncRNAها و ژن‌های کدکننده پروتئین مرتبط با آن‌ها، کمک‌کننده باشد.

بر اساس میزان پایداری (Clark *et al.* 2012)

بر این اساس LncRNAها به دو دسته تقسیم می‌شوند:
دسته اول: LncRNAهای ناپایدار (۲۹ درصد) می‌باشند که دارای نیمه عمر حدود ۲ ساعت هستند.
دسته دوم: LncRNA های پایدار (٦ درصد) می باشند که دارای نیمه عمر حدود ۱۲ ساعت به دلیل بالا بودن درصد C/G آن‌ها می‌باشند.
میزان تشکیل ساختار ثانویه، با سطح بیان LncRNA هماهنگی دارد؛ به نحوی که LncRNAهای سازمان یافته‌تر، پایداری بیشتر و بنابراین بیان پایین‌تری دارند. همچنین، محتوی G/C بالاتر، با سازمان یافتگی بیشتر، پایداری بالاتر و بیان پایین‌تر LncRNA همراه است (Kudla *et al.* 2006). برنامه‌هایی مانند Mfold، PPfold و compaRNA برای پیش‌گویی ساختار ثانویه RNA طراحی شده است (Wethmar *et al.* 2010; Sükösd *et al.* 2012; Puton *et al.* 2013). دو مطالعه در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که mRNAها و LncRNAها دارای نیمه عمر مشابهی هستند (Clark *et al.* 2012; Tani *et al.* 2012). فرآیند پردازش LncRNAها، مکان‌یابی سیتوپلاسمی LncRNA و ترکیب نوکلئوتیدی غنی از G/C، با افزایش پایداری LncRNA همراه می‌باشند (Clark *et al.* 2012).

فعالیت‌های اپی‌ژنتیکی و حالت‌های مختلف تنظیم ژن LncRNAها

مفهوم اپی‌ژنتیک نخستین بار توسط کونراد ودینگتن (Conrad Waddington) در سال ۱۹٤۲ بیان شد. واژه‌ی اپی‌ژنتیک در کاربرد جاری خود توسعه یافته و تغییرات قابل توارث در بیان ژن را که از تفاوت‌های کلید رمز ژنتیکی ناشی نمی‌شوند، نیز در بر می‌گیرد. در واقع، اپی‌ژنتیک،

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

تغییرات پایدار و توارثی در ساختار کروماتین بوده و با پدیده جهشی که در سطح توالی DNA رخ می‌دهد، متفاوت است. رویدادهای اپی‌ژنتیکی با تغییر و تعدیل الگوی یوکروماتین به هتروکروماتین و بر عکس، موجب تنظیم بیان ژن‌های متعدد می‌شوند.

بسیاری از LncRNAها دارای فعالیت‌های متنوع در زمینه‌ی اپی‌ژنتیک هستند. برخی از LncRNAها می‌توانند با آنزیم‌های تغییردهنده‌ی حالت کروماتین میان‌کنش برقرار کرده و موجب تغییر در فعالیت رونویسی برخی از ژن‌ها و یا خاموش‌سازی برخی دیگر شوند (Rinn and Chang *et al.* 2012). فعالیت اپی‌ژنتیکی LncRNAها به واسطه دخالت آن‌ها در تغییر شکل کروماتین و تاثیر آن‌ها بر بیان ژن (Wang and Chang *et al.* 2011) در چهار حالت دسته‌بندی می‌شود.

پیام رسانی

رونویسی LncRNAهای ویژه، تا حدودی ویژه بافت و زمان می‌باشد. بیان LncRNAها می‌تواند در پاسخ به تحریکی همچون تنش سلولی و دما تحت تاثیر قرار گیرد، در این حالت با تشکیل کمپلکسی از LncRNA و عامل‌های پروتئینی و اتصال آن به قسمتی از کروماتین باعث فعال‌سازی ژن مربوطه می‌شود.

به دام اندازی مولکول (تله)

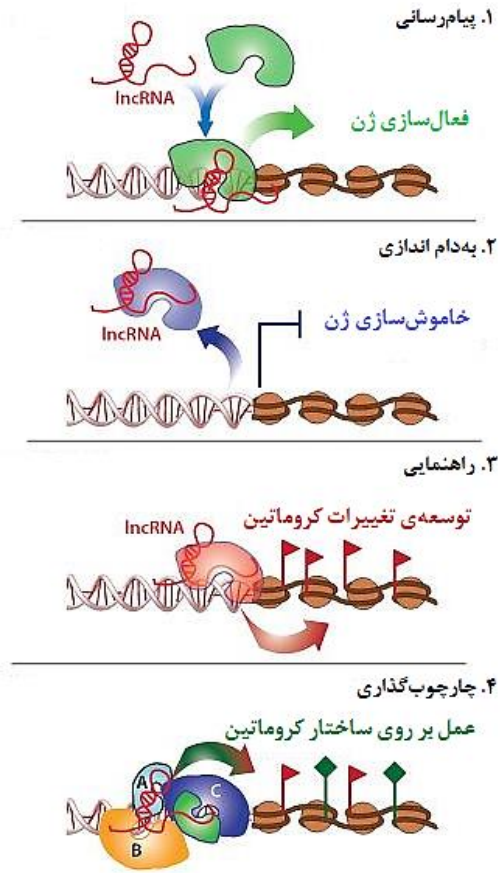
در این حالت LncRNAهای ویژه مانند اسفنج‌های به دام‌انداز یا تله عامل‌های پروتئینی و عامل‌های تغییر دهنده‌ی ساختار پروتئینی را به خود جذب کرده و مانع از فعال‌سازی ژن می‌شوند. بنابراین باعث خاموش شدن ژن می‌شوند.

راهنمایی

LncRNAها به عنوان هدایت‌گرهای مولکولی، با عامل‌های پروتئینی و مجموعه‌های ریبونوکلئوپروتئینی (RNPs) تشکیل کمپلکس داده و آن‌ها را به سمت مکان‌های اختصاصی از کروماتین جهت‌دهی می‌نماید. در نتیجه، این فعالیت می‌تواند موجب تغییراتی در بیان ژن به صورت cis (بر روی ژن‌های مجاور) و یا به صورت trans (بر روی ژن‌های دور) شود.

داربست یا چارچوب‌گذاری

LncRNAها با حمایت از گردهم‌آیی مجموعه‌های پروتئینی به ویژه ریبونوکلئوپروتئین‌ها (RNPs) می‌توانند ارتباطات و عملکردهای جدیدی را در داخل سلول سازماندهی نمایند که نتیجه آن تاثیرگذاری بر ساختار کروماتین است و بدین ترتیب بر فعال‌سازی یا سرکوب رونویسی تاثیر می‌گذارند.



شکل ۳- فعالیت اپی‌ژنتیکی و حالت‌های مختلف تنظیم ژن LncRNAها (Wang and Chang. 2011)

Figure 3. Epigenetic activity and different states of LncRNA gene regulation (Wang and Chang. 2011)

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

نقش و عملکردهای LncRNAها

RNAهای غیرکدشونده بلند به عنوان مولکول‌های کلیدی در تنظیم فرآیندهایی از قبیل بازآرایی ساختار کروماتین، تنظیم رونویسی و فرآیندهای پس از رونویسی، تنظیم اپی‌ژنتیک، تنظیم چرخه سلولی و آپوپتوز، پردازش RNAهای کوچک، تنظیم تخریب mRNAها، تنظیم ترجمه پروتئین‌ها، غیر فعال-سازی کروموزوم X، فرآیندهای آغازین تومورزایی و توسعه تومور، ترمیم DNA آسیب دیده، تغییر حالت کروماتین، حفظ حالت چندتوانی، کنترل تبادلات بین هسته و سیتوپلاسم، هدایت مجموعه‌های ریبونوکلئوپروتئینی و ... نقش دارند.

کاربردهای LncRNAها در زمینه‌های انسانی و حیوانی

امروزه کاربردهای بسیار زیادی به ویژه در زمینه‌ی انسانی با گسترش روزافزون علم و دانش در زمینه ncRNAها کشف و معرفی شده است (Bahrami *et al.*, 2017a, b). حتی در دهه‌ی اخیر با کار بر روی LncRNA در زمینه حیوانی نیز به اکتشافات جدیدی همچون ارتباط میزان بیان آن‌ها در بافت‌ها به صورت ویژه و ارتباط آن‌ها با سایر ژن‌های کدکننده دست پیدا کرده‌اند. در ادامه به کاربردهای LncRNAها در سرطان-های پوست، ریه، کبد، پروستات و ...، در بیماری‌های مربوط و مرتبط با سیستم عصبی مرکزی همچون آلزایمر، پارکینسون و هانتیگتون و همچنین در زمینه‌های سلول‌های بنیادی مانند پیوند مغز استخوان و ... خواهیم پرداخت.

سرطان

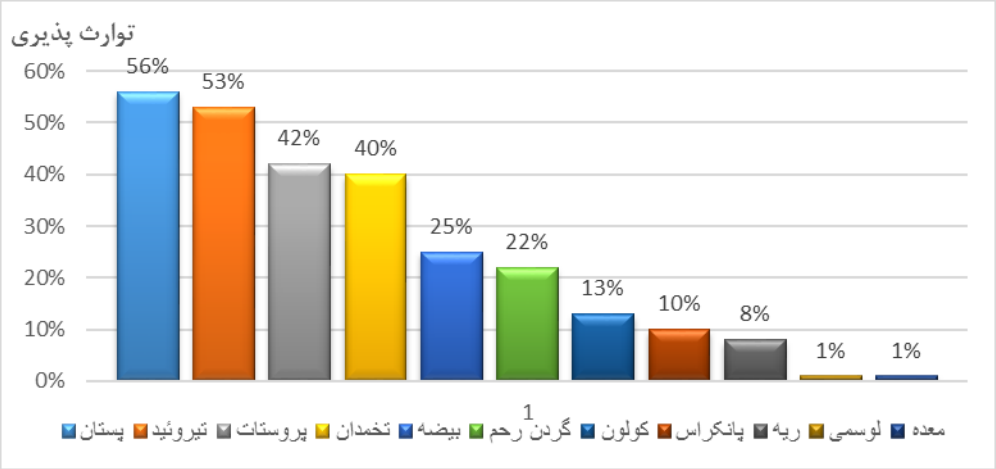
LncRNAها در تعیین سرنوشت سلول نقش بسیار کلیدی ایفا می‌کنند و اختلال در هر یک از نقش‌ها و عملکردهای مرتبط با آن‌ها می‌تواند زمینه‌ساز اصلی فرآیند تغییر شکل به حالت بدخیمی و پیدایش سرطان باشد. مطالعات جدید نشان داده است که LncRNAها به عنوان یک تنظیم‌کننده در ایجاد و توسعه سرطان عمل می‌کنند. توانایی عظیم LncRNAها در تنظیم کارکردهای زیستی متعدد و دانستن این واقعیت که تنظیم آن‌ها می‌تواند در تومورها دستخوش اختلال شود، آن-ها را به نامزدهای جذابی برای درمان سرطان تبدیل کرده است (Noori-Daloii and Eshaghkhani. 2015a; Noori-Daloii and Eshaghkhani 2015b). آن‌ها این کار را با تقویت‌کردن تکثیر سلول توموری، القای آنژیوژنز، متاستاز، حمله و جلوگیری از سرکوب رشد انجام می‌دهند (Mattick *et al.* 2011; Gutschner and Diederichs. 2012; Li *et al.* 2013).

در صورتی که نگاهی جامع و اجمالی به انواع سرطان‌ها وجود داشته باشد و میزان توان وراثت‌پذیری آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد، سرطان‌های پستان، تیروئید و پروستات به ترتیب دارای توارث‌پذیری ٥٦ ٪، ٥٣ ٪ و ٤٢ ٪ می‌باشند. همان طور که در شکل (٤) قابل مشاهده می‌باشد، سرطان-های پستان و تخمدان به ترتیب با میزان توارث‌پذیری ٥٦ ٪ و ٤٠ ٪ میزان بالایی از توارث‌پذیری را به خود اختصاص داده‌اند، که این می‌تواند اثبات‌کننده‌ی بیشترین فراوانی سرطان‌های پستان و تخمدان در زنان باشد (شکل ٤). از نظر توزیع و موقعیت ژنومی SNPهای مرتبط با انواع سرطان‌ها می‌توان این نواحی را به درون ژنی، اینترونی، غیرترجمه‌ای و توالی کدکننده دسته‌بندی کرد. در سرطان‌های پروستات و کولون بیشترین نقش را نواحی درون ژنی دارند. در سرطان ریه که یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جمعیت امروزی می-باشد، برخلاف تصور، نواحی اینترونی، که اغلب نادیده گرفته شده و یا به عنوان بخش دارای نقش ناچیز در نظر گرفته می‌شود، نقش دارند (Noori-Daloii and Eshaghkhani. 2015a) (شکل ٥).

www.SID.ir

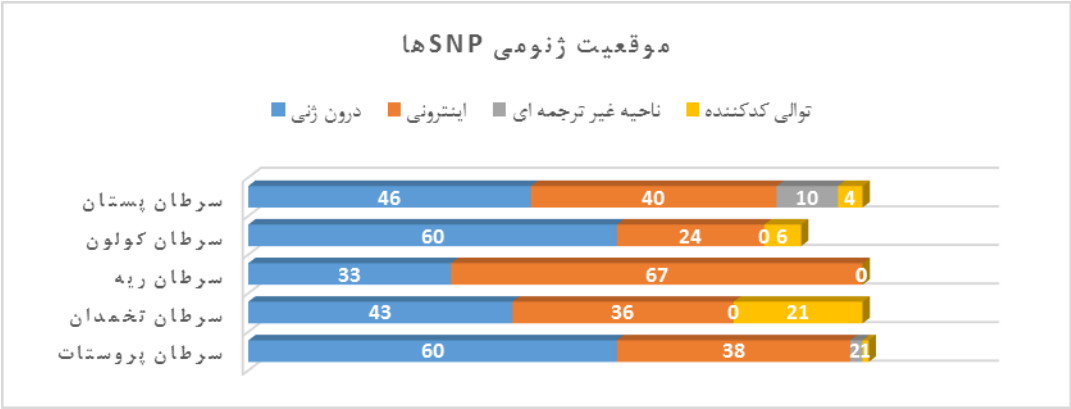
Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019



شکل ٤- توارث‌پذیری انواع سرطان‌ها (Cariaso and Lennon. 2011)

Figure 4. Heredity of Cancer Types (Cariaso and Lennon. 2011).



شکل ٥- توزیع ژنومی SNPها در انواع سرطان‌ها (Cheetham *et al.* 2013)

Figure 5. Genomic distribution of SNPs in a variety of cancers (Cheetham *et al.* 2013).

سرطان پوست یکی از انواع سرطان‌ها می‌باشد که شامل تغییرات غیرعادی در لایه بیرونی پوست است و به سه نوع اصلی ملانوما، سرطان سلول پایه و سرطان سنگفرشی تقسیم می‌شود (Cakir *et al.* 2012). این سرطان در انسان‌های با پوست روشن بسیار رایج‌تر می‌باشد (Leiter *et al.* 2008). حدود ۸۰ درصد سرطان‌های پوست غیرملانومایی سرطان سلول‌های پایه و حدود ۲۰ درصد سرطان سلول‌های سنگفرشی می‌باشد. این دو سرطان به ندرت موجب مرگ می‌شوند. ملانوما از ملانوسیت‌های (سلول‌های تولیدکننده ملانین) که در لایه تحتانی اپی‌درم پوست وجود دارند، منشاء می‌گیرند (George and Scott *et al.* 2012). ملانوما نسبت به سایر سرطان‌های پوست رواج کمتری دارد و اگر در مراحل ابتدایی تشخیص داده نشود، خطرناک‌تر می‌باشد و عامل اکثر مرگ‌های وابسته به سرطان پوست می‌باشد (Jerant *et al.* 2000). در همین راستا یکی از عوامل مهم در به وجود آمدن سرطان‌ها و همچنین ملانوما LncRNAها می‌باشند (Maruyama and Suzuki. 2012). با توجه به نقش ژن Hottip در سرطان‌های مختلف مطالعه‌ای با هدف بررسی بیان ژن Hottip در رده سلولی B16F10 ملانومای موشی صورت گرفت. گزارش دادند که در رده سلولی B16F10 ژن Hottip بیان نمی‌شود، هر چند انتظار داشتند که این ژن در این رده‌ی سلولی دچار افزایش

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

بیان گردد، زیرا Hottip در کراتینوسیت‌های موشی فاقد رسپتور ویتامین D افزایش بیان داشت و از طرفی در سرطان‌های زیای مانند هپاتو سلولار کارسینوما، سرطان پوست، شش، کولون و پروستات نقش آنکوژن دارد (Jiang and Bikle. 2014; Shiri Sichani *et al.* 2017).

سیستم عصبی مرکزی

سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System, CNS) انسان یک سیستم بیولوژیکی پیچیده است که از انواع بی‌شماری از سلول‌ها که به صورت هماهنگ با یکدیگر فعالیت می‌کنند، تشکیل شده است. این سیستم از تعداد بسیار زیادی از سلول‌های نورونی و گلیایی مشخص تشکیل شده است که در شبکه‌های عصبی پویا سازماندهی شده‌اند و اساس مغز و عملکردهای شناختی را تشکیل می‌دهند (Gräff *et al.* 2008). تکامل و عملکرد پیچیده این ساختار منظم، بستگی به کنترل دقیق بیان ژن در سلول‌های تشکیل دهنده‌ی CNS دارد.

در حال حاضر تصور بر این است که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مسئول تولید، حفظ عملکرد و هویت سلول عصبی می‌باشند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک در پاسخ به پیام‌های محیطی و داخلی به صورت انتخابی باعث به کارگیری ژن‌های عملکردی شده و به این ترتیب بیان ژن را تنظیم می‌کنند و از این طریق در هموئوستاز، پاسخ‌های استرسی و بیماری‌های CNS دخالت دارند (Khalil *et al.* 2009; Mattick *et al.* 2009; Chen *et al.* 2011). این مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی دخیل شامل: بازآرایی ساختار کروماتین از طریق متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی می‌باشند که در جایگاه‌های زیادی در سراسر ژنوم اتفاق می‌افتد و به وسیله‌ی طیف خارق‌العاده‌ای از آنزیم‌های ژنتیکی، کمپلکس‌ها و داربست‌های مولکولی انجام می‌شوند (Lin *et al.* 2011; Carninci *et al.* 2005). بنابراین شبکه‌های تنظیمی ژن که سرنوشت و عملکرد سلولی را تحت تاثیر قرار دارند، نقش کلیدی در CNS بازی می‌کنند. تغییر در بیان LncRNAها با چند نوع بیماری مانند آلزایمر، سرطان و آتاکسی مخچه‌ای-نخاعی نوع ۸ در ارتباط است (Esteller. 2011).

در تکامل مغز LncRNAها دارای نقش می‌باشند، به طوری که مطالعات ژنومی، دخالت LncRNAها را در تکامل مغز انسان نشان می‌دهند. بیش از نیمی از تمام LncRNAها در سول‌های CNS بیان می‌شوند و بیان تنظیم شده آن‌ها در تکامل و عملکرد سیستم عصبی با اهمیت است (Lin et al. 2011; Mehler and Mattick. 2007; Mercer et al. 2008; Ng et al. 2012). محققین با مقایسه ژنوم انسان با ژنوم شامپانزه، نواحی معروف به HAR (Human Accelerated Regions) را در ژنوم انسانی شناسایی کردند. HARها مناطق به سرعت در حال تکامل، غیرکدشونده و معمولا مجاور با ژن‌های دخیل در تکامل سیستم عصبی هستند که نشان دهنده‌ی نقش بالقوه آن‌ها در عملکردهای منحصر به فرد مغز انسان است (Pollard et al. 2006). در میان این نواحی، ناحیه‌ی HAR1، بیشترین تغییرات تکاملی را نشان می‌دهد. از ناحیه‌ی HAR1 دو LncRNA به نام‌های HAR1F و HAR1R که به صورت سیس-آنتی‌سنس قرار گرفته‌اند، رونویسی می‌شوند. علاوه بر این محققان در یکی از اولین مطالعات سیستماتیک خود بر روی LncRNAها در مغز دریافتند که کسر قابل توجهی از LncRNAها در مغز موش بالغ بیان می‌شود و در تکامل قسمت‌های مختلف مغز، اختصاصیت و تمایز رده‌ای الیگودندریت نقش دارند (Mercer *et al.* 2008).

همچنین LncRNAها به صورت افتراقی در مناطق مختلفی از مغز بیان می‌شوند که اکثر آن‌ها از مناطق افزاینده بیان (Enhancer) در ژنوم و یا از مناطق مجاور با ژن‌های کدکننده پروتئین‌های کلیدی که تنظیم‌کننده‌های رونویسی و دیگر فاکتورهای دخیل در تکامل سیستم عصبی هستند، رونویسی می‌شوند. این امر نشان‌دهنده نقش تنظیمی آن‌ها

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

برای ژن‌های مجاور خود می‌باشد (Belgard *et al.* 2011; Kim *et al.* 2010). LncRNAها همچنین می‌توانند از لوکوس‌های ژنی که کدکننده پروتئین‌های ضروری برای فرآیندهای تکاملی عصبی هستند، رونویسی شوند.

دستگاه‌های عصبی بالغ و در حال توسعه پروفایل‌های بیانی متمرکز منطقه‌ای، سلولی و تحت سلولی خاصی از LncRNAها را نشان می‌دهند که در تنظیم کردن عملکردهای حیاتی از جمله حفظ سلول‌های بنیادی عصبی (Neural Stem Cells, NCNs) نورون‌زایی (Neurogenesis) و گلیکوژنز، هموئوستاز و اتصال سیناپتیک دخالت دارند (Mehler and Mattick. 2007; Mehler. 2008). LncRNAها نقش بسیار گسترده‌ای در عملکرد طبیعی ونگهداری ساختارهای مغزی دارند و در بسیاری از اختلالات نورولوژیک از تنظیم خارج می‌شوند (Qureshi *et al.* 2010; Mehler and Mattick. 2006).

در جدول ۱ (Lipovich *et al.* 2013)، LncRNAها و ارتباط آن‌ها با برخی از بیماری‌های عصبی آورده شده است. در ادامه به بیان سه بیماری تحلیل برنده‌ی سیستم عصبی و ارتباط آن‌ها با LncRNAها خواهیم پرداخت.

جدول ۱– LncRNAها و ارتباط آن‌ها با برخی از بیماری‌های عصبی (Lipovich *et al.* 2013).

Table 1. LncRNAs and their association with some neurological diseases (Lipovich *et al.* 2013).

LncRNAs	نقش	میزان بیان	بیماری
Sox2OT	بیومارکر تخریب عصبی	افزایش	آلزایمر و پارکینسون
B01Rik1810014	بیومارکر تخریب عصبی	افزایش	آلزایمر و پارکینسون
BC200	همولوگ LncRNA در جوندگان	کاهش	آلزایمر و پارکینسون
BACE1-AS	رونویسی شده از ژن BACE1	افزایش	آلزایمر
NAT-Rad18	رونویسی شده از ژن Rad18	افزایش	آلزایمر
HTTAS	رونوشت آنتی‌سنس طبیعی بیماری هانتینگتون	کاهش	هانتینگتون
DGCR5	نقش در سندرم دی جورج، بر روی قطعه‌ی کرموزومی22q11	کاهش	هانتینگتون

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease, AD) شایع‌ترین بیماری تحلیل‌برنده عصبی (Neurodegenerative Disease) می‌باشد که شاخصه اصلی نوروپاتولوژیک این بیماری، تحلیل پیش‌رونده‌ی سیناپس‌ها و در نهایت خود نورون‌ها می‌باشد. این تحلیل در قشرهای مختلف مغز به خصوص در هیپوکامپ قابل مشاهده و رایج می‌باشد. از دلایل اصلی ایجاد بیماری آلزایمر، تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی است که در اثر تجمع آمیلوئیدهای B به وجود می‌آیند. از این نوع آمیلوئیدها می‌توان به آمیلوئید B-40 و B-42 اشاره کرد که هر دو نوع آمیلوئید اشاره شده در شرایط طبیعی در حالت تعادل با یکدیگر وجود دارند. اما در بیماری آلزایمر مضاعف‌شدگی به وجود آمده و میزان تولید به سمت افزایش میزان آمیلوئید B-42 می‌باشد. BACE1 آنزیمی است که پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (Amyloid Precursor Protein, APP) را برش می‌زند و پپتیدهای آمیلوئید B (Amyloid B Peptide, AB) که از علل ایجاد پلاک‌های آمیلوئید در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر هستند، را تولید می‌کند. BACE1-AS از طریق اتصال به mRNAی BACE1 و افزایش پایداری آن، بیان این ژن را تنظیم می‌کند (Faghihi *et al.* 2008). بیان

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

BACE1-AS در بافت‌های بیماران و موش‌های ترانسژنیک مبتلا به AD افزایش می‌یابد (Faghihi *et al.* 2008). مواجه‌ی سلول‌های عصبی با عوامل استرس‌زای سلولی باعث افزایش بیان BACE1-AS و انتقال آن از هسته به سیتوپلاسم می‌گردد. این امر منجر به افزایش پایداری mRNAی BACE1 و در نتیجه افزایش بیان پروتئین BACE1 و افزایش تولید آمیلوئید B می‌شود. بنابراین BACE1-AS در بیماری آلزایمر از تنظیم خارج شده و باعث افزایش بیان BACE1 و پروتئین آمیلوئید B و در نتیجه پیشبرد بیماری‌زایی (Pathogenesis) AD می‌شود. هدف قرار دادن BACE1-AS و غیرفعال کردن آن به صورت *In vivo* توسط siRNAها منجر به کاهش BACE1-AS، BACE1 و پروتئین B آمیلوئید می‌شود. LncRNAهای دیگری که در AD و پیری مغز از تنظیم خارج می‌شوند. RNAهای سیتوپلاسمی مغزی (Brain Cytoplasmic, BC) مانند BC1 در موش و BC200 در انسان هستند (Muddashetty *et al.* 2002).

بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون (Huntington's Disease) به علت جهش در ژن Htt (Hunting tin) ایجاد می‌شود که این امر منجر به کدشدن یک پروتئین جهش یافته با یک قطعه‌ی پلی‌گلوتامینه می‌شود (Benn *et al.* 2008; Johnson *et al.* 2008). Htt جهش یافته، رفت و آمد نابهنجار هسته‌ای-سیتوپلاسمی کمپلکس بازآرایی کننده‌ی کروماتین Rest را افزایش می‌دهد و سبب از تنظیم خارج شدن بیان ژن‌های هدف Rest می‌شود که هم شامل ژن‌های کدکننده پروتئین و هم LncRNAها در بافت‌های حیوانی وانسانی مبتلا به AD می‌باشد.

BDNF-AS یکی از LncRNAهایی می‌باشد که با بیماری هانتینگتون در ارتباط است. BDNF-AS بیان فاکتور رشد BDNF را پس از رونویسی مهار می‌کند (Sunwoo *et al.* 2009; Zhang *et al.* 2012). BNDF در بلوغ و بقاء نورونی نقش دارد. بیماران مبتلا به HD، سطوح کاهش یافته‌ای از BNDF را در مغز نشان می‌دهند (Xie *et al.* 2012). با توجه به اینکه BNDF نقش کلیدی را در HD بازی می‌کند، تنظیم کاهشی BNDF-AS و در نتیجه سطوح افزایش یافته داخل سلولی BNDF می‌تواند یک راه حل احتمالی برای درمان HD باشد (Modarresi *et al.* 2012).

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease) یک اختلال مزمن و پیش‌رونده‌ی حرکتی می‌باشد که به گروه اختلالات سیستمیک-حرکتی مربوط می‌شود. این بیماری به علت از دست رفتن سلول‌های تولیدکننده دوپامین در مغز ایجاد می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند که naPINK1 یکی از LncRNAهایی است که با تنظیم بیان ژن PINK1 می‌تواند در بیماری پارکینسون نقش داشته باشد (Katayama *et al.* 2005).

کاربردها در زمینه حیوانی

جاسمین و همکاران در سال ۲۰۱۸ که میزان بیان LncRNAها در موش‌های ۱۲ هفتگی و ۲۸ هفتگی را مورد مقایسه قرار داده بودند، نتیجه‌گیری کردند که در بیشتر اهداف و نمونه‌های کارشده miRNA و LncRNAها کاهش قابل توجهی در فرآیند پیرشدن را دارند. این امر مربوط به لوکوس Callipyge می‌باشد، که با رشد عضلانی و هیپرتروفی همراه می‌باشد (Mikovic *et al.* 2018).

در مطالعه‌ای که توسط لامبروس و همکاران در سال ۲۰۱۵ بر روی ۱۸ بافت متفاوت در گونه گاو مورد بررسی قرار گرفت. بیان کردند که در بافت‌های مختلف دام میزان و تنوع LncRNAها متفاوت بوده و بیان آن‌ها در بافت‌ها اختصاصی می‌باشد (Koufariotis *et al.* 2015).

مورت و همکاران در سال ۲۰۱۷، با بررسی میزان

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

LncRNAها در بافت کبد و بافت چربی طیور گزارش کردند که الگوهای جالب همکاری و تعامل بین بیان mRNAها و LncRNAها وجود دارد، که این امر به بهبود حاشیه‌نویسی و عملکردی ژنوم مرغ کمک خواهد کرد. همچنین این مطالعه موضوع و پایه مناسبی برای مطالعات بیشتر در زمینه ذخیره انرژی و صفات متابولیسمی در مرغ خواهد بود (Muret *et al.* 2017).

لی و همکاران در سال ۲۰۱۸، با استفاده از روش RNA-seq، در گوسفند ۱۵٦٦ LncRNA در مراحل رشد قبل از تولد (۱۱۰ روزگی جنین) و ٤۰٤ LncRNA پس از تولد (در بازه ۲-۳ سالگی) شناسایی کردند. در نهایت نتیجه‌گیری کردند که در گوسفند LncRNAها در بافت‌ها و عضلات به میزان بالایی می باشد و سطوح بیان در مراحل مختلف رشد و توسعه متفاوت می‌باشد (Li *et al.* 2018).

کاربردهای LncRNAها به عنوان اهداف دارویی

یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های درمان سرطان، طراحی داروهایی است که بتوانند به صورت وسیع سلول‌های توموری را نابود کنند و بدون اینکه اثری بر روی سلول‌های طبیعی داشته باشند. یکی از راه‌های رسیدن به این هدف، هدف‌گیری مولکول‌های دخیل در تشکیل یا توسعه تومور است که تنها در بافت‌های سرطانی در زمان واحد بیان می‌شوند، می‌باشد. LncRNAها کاندیداهای خوبی برای این روش درمان می‌باشند، چون به صورت ویژه و اختصاصی بافت در سلول‌های توموری بیان می‌شوند. راهکارهایی مانند هدف‌گیری جایگاه ژنومی LncRNAها، هدف‌گیری ساختار اولیه LncRNAها و در نهایت هدف‌گیری ساختار دوم و یا سوم LncRNAها جهت درمان وجود دارد.

هدف‌گیری جایگاه ژنومی LncRNAها

این عمل توسط عناصر ناپایدارکننده RNA RNA) (Destabilizing Elements, REDs جهت مهار کارکرد LncRNA، با واسطه هدف‌گیری جایگاه ژنومی آن است (Gutschner *et al.* 2011). ادغام REDها به درون ژنوم، دارای تاثیرات مشابه خاموش‌سازی بر روی کارکرد ژن است، مانند توالی‌های نشانه پلیA که توالی‌های پایین دست خود را خاموش می‌کنند. این شیوه می‌تواند به ویژه برای هدف-گیری LncRNAهای هسته‌ای مفید باشد، و به همین دلیل به طور موفق برای کاهش بیان MALAT1 مورد استفاده قرار گرفته است (Miller *et al.* 2007). همچنین H19 یک LncRNA با ویژگی‌های آنکوژنی است که سطوح آن در بازه وسیعی از تومورها افزایش می‌یابد. پلاسمید DNAی BC-819 شامل توالی تنظیمی H19 می‌باشد که در آن پروموتور H19، بیانتوکسین A دیفتری (DT-A) را هدایت می‌کند. تزریق BC-819 به درون تومور، به صورت موفقیت آمیزی در بیماران مبتلا به سرطان‌های مثانه، تخمدان و پانکراس، با هدف کاهش اندازه تومور انجام شده است (Hanna *et al.* 2012; Smaldone and Davies. 2010).

هدف‌گیری ساختار اولیه LncRNAها

بیان LncRNAهای ویژه سرطان می‌تواند با هدف‌گیری ساختار اولیه RNA کاهش یابد. این روش مبتنی بر استفاده از:

RNAهای مداخله‌گر کوتاه (Short Interfering RNAs, siRNAs) که مولکول‌های RNA کوچک با طول حدود ۲۰۰ نوکلئوتید هستند، طوری طراحی می‌شوند که در چارچوب RNA interfering به طور کامل به محل دقیق نوکلئوتیدهای هدف خود متصل شوند. نتیجه این اتصال در نهایت منجر به تخریب LncRNA می‌شود (Campos Pereira and Lopes-Cendes. 2012; Noori Daloii and Fazilaty Tabrizi. 2013; Noori-Daloii. 2009). اخیرا غیرفعال‌سازی RNA غیرکد شونده بلند HOTAIR برای کمک به درمان سرطان اندومتر پیشنهاد شده است (Huang *et al.* 2014). برخی از مطالعات نیز نشان داده‌اند که کاهش سطوح بیان MALAT1

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

به واسطه siRNAها می‌تواند بر توانایی مهاجرت و تکثیر سلول‌های سرطانی آدنوکارسینومای ریوی و سرطان گردن رحم در محیط کشت، تاثیر منفی بگذارد (Guo *et al.* 2010; Tano *et al.* 2010).

اولیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس (Oligo nucleotides Antisense, ASOs) مولکول‌های DNA یا RNA تک رشته‌ای هستند که طول آن‌ها بین ۵۰ تا ۸۰ نوکلئوتید است (Crooke ST. 2001). مولکول‌های ASO که RNAهای کدکننده را هدف قرار می‌دهند، به صورت موفقیت آمیزی برای درمان چند بیماری مورد آزمون قرار گرفته‌اند. آزمون‌های *In vitro* و *In vivo* نشان داده‌اند که مولکول‌های ASO ضد MALAT1 می‌توانند بیان آن را کاهش دهند و موجب کاهش متاستاز سرطان ریه شوند (Hanna *et al.* 2012; Tripathi *et al.* 2013; Sheridan. 2012).

ریبوزوم‌ها به ویژه ریبوزوم‌های سرچکشی (Hammer Head Ribozyme) دارای یک حلقه مرکزی احاطه شده با دو بازو هستند و قادر هستند که RNA را در نواحی ویژه برش دهند (Beigelman *et al.* 1995). آن‌ها از هر دو بازوی ۲۰ نوکلئوتیدی خود برای اتصال به مولکول‌های هدف خود استفاده می‌کنند. ریبوزوم‌های سرچکشی نسبت به siRNAها با ویژگی‌های بیشتری نسبت به مولکول هدف خود عمل می‌کنند. علاوه بر این، ریبوزوم‌ها برخلاف همکاری siRNAها با پروتئین‌های خانواده Ago برای عملکرد خود نیازی به همکاری با پروتئین‌ها ندارند. ریبوزوم‌های Anti-VERGFR-1/2 که البته برای تجزیه RNAهای کدکننده در درمان سرطان کولورکتال در الگوهای حیوانی مورد آزمون قرار گرفتند، کارکرد مطلوبی را به نمایش گذاشته، و در درمان سرطان کبد نیز مورد توجه مهار قابل توجهی از متاستاز شده‌اند (Pavco *et al.* 2000).

DNAzymeها مولکول‌های DNA تک رشته‌ای هستند که قادر به برش توالی‌های مکمل خود می‌باشند. کارایی بالقوه درمانی DNAzymeها در درمان بیماری‌های مرتبط با ماهیچه و مغز به اثبات رسیده است (Mastroyiannopoulos *et al.* 2010). این نوع آنزیم‌ها به صورت مهندسی شده و به شیوه مصنوعی تولید شده‌اند.

هدف‌گیری ساختار دوم و یا سوم LncRNAها توسط اپتامرها

رده‌ای از مولکول‌های نوکلئوتیدی یا پروتئینی تحت عنوان "اپتامرها"، خود با تشکیل ساختار سوم به مولکول‌های هدف پروتئین یا RNA متصل می‌شوند، می‌توانند ساختار دوم و سوم LncRNAها را هدف قرار دهند (Noori Daloii and Fazilaty Tabrizi. 2013; Noori-Daloii. 2009; Noori-Daloii and Ghofrani. 2000). اصول اتصال اپتامرها به مولکول هدف، مشابه اتصال آنتی‌بادی به مولکول هدف است، که در نهایت می‌تواند موجب مهار کارکرد پروتئین یا RNA شود. در مقایسه با siRNAها که تنها به یکسری نواحی خاص از ساختار اول LncRNAها متصل می‌شوند، توانایی اپتامرها در اتصال به ساختارهای اول، دوم و سوم LncRNAها نشان دهنده ویژگی بسیار بالای آن‌ها در اتصال به LncRNAها می‌باشد (Darfeuille *et al.* 2006). مزیت دیگر اپتامرها این است که به راحتی توسط روش SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment) تولید شوند (Ellington and Szostak. 1990; Tuerk and Gold. 1990). به منظور افزایش پایداری و نیمه عمر و نیز کاهش پاسخ‌های التهابی القا شونده، می‌توان اپتامرها را دستخوش تغییرات شیمیایی کرد. تاکنون اپتامرهایی که به اهداف پروتئینی متصل می‌شوند، برای درمان بیماری‌های گوناگون مورد استفاده قرار گرفته‌اند. برای نمونه، اپتامر ضد عامل رشد اندوتلیال رگی (VEGA) برای درمان استحاله لکه زرد وابسته به سن، در سال ۲۰۰٤ مورد تایید سازمان غذا و دارو قرار گرفت (Ng and Adamis.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

2006).

کاربرد LncRNAها به عنوان دارو

یک LncRNA، یک ژن کاذب و یا یک circRNA (Circular RNA) (یک نوع RNA تک رشته‌ای حلقوی است) می‌تواند به عنوان یک اسفنج برای جذب ریز RNAها یا پروتئین‌های متصل شونده به RNA به‌ویژه ریبونوکلئوپروتئین‌ها (RNPs) باشد و از این طریق موجب از سرگیری دوباره یک شبکه تنظیمی شود که در سرطان از بین رفته است. همچنین ورود دوباره LncRNAها به داخل سلول می‌تواند بر بسیاری از مسیرهای متفاوت در یک زمان تاثیر بگذارد و یا آن را به حالت طبیعی برگرداند. بنابراین می‌توان گفت که یک LncRNA منفرد می‌تواند مانند یک داروی چند منظوره عمل کند و از تاثیر چند دارو به شکل همزمان تقلید کند.

محدودیت کاربرد LncRNAها به عنوان دارو

استفاده از LncRNAها به عنوان دارو با مشکلاتی همچون مشکلات ارسال و ناپایداری RNAها و همچنین وجود آنزیم‌های ریبونوکلئاز در جریان خون همراه است که توانایی درمانی داروهای بر پایه LncRNA را کاهش می‌دهند. پژوهشگران به منظور افزایش مقاومت LncRNAها، آن‌ها را به صورت شیمیایی تغییر دادند. این روش به دلیل اختلال در عملکرد آن‌ها و تغییر ویژگی‌های مربوط به آن‌ها اکنون به کار گرفته نمی‌شود. امروزه به منظور افزایش پایداری LncRNAها، از روش جداسازی این مولکول‌ها از RNAهای حلقوی (circRNAs) استفاده می‌کنند. این نوع از RNA در مقایسه با LncRNA از مقاومت بیشتری برخوردار می‌باشند (Hansen *et al.* 2013; Hansen *et al.* 2011). CircRNAها خود رده‌ای از LncRNAها هستند که کارکرد آن‌ها در ارتباط نزدیک با ریزRNAها می‌باشد. از این رو به circRNAها "ناقلین LncRNA نیز گفته می‌شود.

روش‌های مطالعه و کشف LncRNAها

روش‌های تحقیق مختلفی جهت مطالعه و کشف سازوکارهای عملکردی و مولکولی LncRNAها در حال توسعه و گسترش می‌باشد. در حال حاضر روش‌ها و رویکردهای ضروری و با اهمیت بالا در کشف و معرفی عملکرد LncRNAها، شامل آنالیز بیان LncRNAها با توان عملیاتی بالا، تایید داده‌های حاصل و مطالعه برهمکنش‌های LncRNA–پروتئین می‌باشد، که انجام مراحل مذکور به واسطه‌ی فرآیندهای ویژه و مختلف آزمایشگاهی امکان‌پذیر است (Ulitsky and Bartel. 2013). به دنبال آن حاشیه نویسی LncRNAها به‌شدت به Pipelineهای بیوانفوراتیکی وابسته است. این امر تا جایی پیشرفت کرده است که حتی کشف و مدل‌سازی و طبقه‌بندی آن‌ها براساس موقعیت ژنومی در حال انجام است. همچنین نرم‌افزارهایی در حال گسترش هستند که LncRNAها را با توجه به فاصله و جهت‌گیری آن‌ها نسبت به نزدیک‌ترین ژن‌های کدکننده پروتئین طبقه‌بندی می‌کنند.

داده پایگاه‌های آنلاین LncRNAها

امروز به دلیل تسهیل در امر پژوهش و تبادل علمی اطلاعات میان پژوهشگران در حوزه ژنتیک داده پایگاه‌های آنلاین متعددی در رابطه با انواع مختلف داده‌ها از جمله RNAseq، Microarray و ... راه اندازی شده است و قابل دسترس می‌باشند. به همین منظور داده پایگاه‌های آنلاین متعددی نیز در رابطه با عملکرد، بیان و سایر اطلاعات مربوط به LncRNAها توسعه یافته‌اند و اکنون نیز در حال گسترش می‌باشند. داده‌های موجود در این داده پایگاه‌ها، از Gene bank و سایر مقالات چاپ شده اقتباس می شوند (Zhu *et al.* 2013). تعدادی از این داده پایگاه‌های آنلاین با ویژگی‌های هر کدام در جدول (۲) فهرست شده‌اند.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

جدول ۲- داده پایگاه‌های آنلاین LncRNAها در دسترس برای عموم

Table 2. LncRNA online databases are available to the public

داده پایگاه	گونه‌ها	بجز LncRNA، شامل miRNA و snoRNA	سایت اینترنتی
LncRNAdb	متعدد	خیر	**http://www.lncrnadb.org/**
fRNA	متعدد	بلی	**http://www.ncrna.org/**
Noncode	متعدد	بلی	**http://www.noncode.org/**
Rnadb	متعدد	بلی	**http://research.imb.uq.edu.au/rnadb/**
Non-coding	متعدد	بلی	**http://www.man.poznan.pl/5SData/ncRNA/index.html**
NRED	انسان، موش	خیر	**http://jsm-research.imb.uq.edu.au/nred/cgi-bin/ncrnadb.pl**
Rfam	متعدد	بلی	**http://rfam.sanger.ac.uk/**
ncFANs	انسان، موش	خیر	**http://www.noncode.org/ncFANs/**
lncRNADisease	انسان	خیر	**http://cmbi.bjmu.edu.cn/lncrnadisease**
LNCipedia	انسان	خیر	**http://www.lncipedia.org**
ChIPBase	متعدد	بلی	**http://deepbase.sysu.edu.cn/chipbase/**

جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

LncRNAها یا RNAهای غیرکدشونده بلند از اجزاء سلولی قابل توجهی هستند که روز به روز از مکانیسم‌های عملکردی و تنظیمی جدید آن‌ها پرده برداشته می‌شود، به گونه‌ای که مطالعات و پژوهش‌ها در این راستا به سرعت در حال انجام می‌باشد. این مولکول‌های کوچک سلولی نقش‌های مهم عملکردی و تنظیمی را در داخل سلول عهده‌دار می‌باشند، که لحظه به لحظه با انجام پژوهش‌های جدید، نقش‌های کلیدی‌تری برای این نوع از مولکول‌ها کشف و معرفی می‌شود. به گونه‌ای که این نوع داده‌ها در زمینه‌های پزشکی و درمانی امروزه نقش قابل توجهی را بازی می‌کنند. بیشتر مطالعات در این مورد، به سمت مطالعه نقش و عملکرد LncRNAها در انواع سرطان‌ها و بیماری‌های سیستم عصبی که بیماری شایع و در حال گسترش در جمعیت جهانی می‌باشد، سوق داده شده است. دستکاری تنظیم بیان ژن و کارکرد این مولکول‌ها می‌تواند نقش کلیدی در درمان عارضه سرطان و بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی همچون آلزایمر، هانتینگتون و ... داشته باشد. در زمینه‌های حیوانی در این راستا کارها و تحقیقات چشمگیری صورت نگرفته است، اما با توجه به کشف اهمیت بالای این مولکول‌ها در داخل سلول، تحقیقات لازمه در سال‌های اخیر شروع شده است. هنوز هم فضای بسیار زیادی برای گسترش مطالعه و پژوهش در زمینه‌های انسانی و حیوانی وجود دارد و امید است که افق‌های بیشتری از آن‌ها در درمان انواع بیماری‌ها، بویژه بیماری‌هایی که درمان قطعی برای آن‌ها پیدا نشده است، پیدا کرد. همچنین با پیدا کردن نقش‌های جدید عملکردی و تنظیمی در زمینه‌های حیوانی شاهد پیشرفت چشمگیری در زمینه ژنتیک و اصلاح‌نژاد دام و صفات عملکردی و تولیدی در دام‌ها باشیم.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

منابع

Bahrami, A., Miraie-Ashtiani, S. R., Sadeghi, M. and Najafi, A. 2017a. miRNA-mRNA network involved in folliculogenesis interactome: systems biology approach. Reproduction 154: 51-65.

Bahrami, A., Miraie-Ashtiani, S. R., Sadeghi, M., Najafi, A. and Ranjbar, R. 2017b. Dynamic modeling of folliculogenesis signaling pathways in the presence of miRNAs expression. Journal of Ovarian Research 10: 76.

Batista, PJ. and Chang, H. Y. 2013. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. Cell 152(6): 1298-1307.

Beigelman, L., McSwiggen, J. A., Draper, K. G., Gonzalez, C., Jensen, K., Karpeisky, A. M., Modak, A. S., Matulic-Adamic, J., DiRenzo, A. B., Haeberli, P. and Sweedler, D. 1995. Chemical modification of hammerhead ribozymes catalytic activity and nuclease resistance. Journal of Biological Chemistry 270(43): 25702-25708.

Belgard, T. G., Marques, A. C., Oliver, P. L., Abaan, H. O., Sirey, T. M., Hoerder-Suabedissen, A., García-Moreno, F., Molnár, Z., Margulies, E. H and Ponting, CP. 2011. A transcriptomic atlas of mouse neocortical layers. Neuron 71(4): 605-616.

Benn, CL., Sun, T., Sadri-Vakili, G., McFarland, K. N., DiRocco, D. P., Yohrling, G. J., Clark, T. W., Bouzou, B. and Cha, J.H.J. 2008. Huntingtin modulates transcription, occupies gene promoters in vivo, and binds directly to DNA in a polyglutamine-dependent manner. Journal of Neuroscience 28(42): 10720-10733.

Bertone, P., Stolc, V., Royce, T. E., Rozowsky, J. S., Urban, A. E., Zhu, X., Rinn, J. L., Tongprasit, W., Samanta, M., Weissman, S. and Gerstein, M. 2004. Global identification of human transcribed sequences with genome tiling arrays. Science 306(5705): 2242-2246.

Cabili, M. N., Trapnell, C., Goff, L., Koziol, M., Tazon-Vega, B., Regev, A. and Rinn, J. L. 2011. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. Genes & Development 25: 1915-1927.

Cakir, B. Ö., Adamson, P. and Cingi, C. 2012. Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer. Facial Plastic Surgery Clinics of North America 20(4): 419-422.

Calvo, S. E., Pagliarini, D. J. and Mootha, V. K. 2009. Upstream open reading frames cause widespread reduction of protein expression and are polymorphic among humans. Proceedings of the National Academy of Sciences 106(18): 7507-7512.

Campos Pereira, T. and Lopes-Cendes, I. 2012. Emerging RNA-based drugs: siRNAs, microRNAs and derivates. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents) 12(3): 217-232.

Cariaso, M., and Lennon, G. 2011. SNPedia: a wiki supporting personal genome annotation, interpretation and analysis. Nucleic acids research 40(1): 1308-1312.

Carninci, P., Kasukawa, T., Katayama, S., Gough, J., Frith, M. C., Maeda, N., Oyama, R., Ravasi, T., Lenhard, B., Wells, C. and Kodzius, R. 2005. The transcriptional landscape of the mammalian genome. Science 309(5740): 1559-1563.

Cheetham, S. W., Gruhl, F., Mattick, J. S., and Dinger, M. E. 2013. Long noncoding RNAs and the genetics of cancer. British journal of cancer 108(12): 2419-2425.

Chen, G., Yin, K., Shi, L., Fang, Y., Qi, Y., Li, P., Luo, J., He, B., Liu, M. and Shi, T. 2011. Comparative analysis of human protein-coding and noncoding RNAs between brain and 10 mixed cell lines by RNA-Seq. PlOS One 6(11): e28318.

Clark, M. B., Johnston, R. L., Inostroza-Ponta, M., Fox, A. H., Fortini, E., Moscato, P., Dinger, M. E. and Mattick, J. S. 2012. Genome-wide analysis of long noncoding RNA stability. Genome Research 22: 885-898.

Crooke, S. T. 2001. Antisense drug technology: principles, strategies, and applications. New York: CRC Press.

Daloii-MR, N. and Ghafrani, M. 2000. Aptamer technology, a new method in molecular medicine, diagnosis and treatment. J Nanotech 7(131): 357-62. (In Farsi with English abstract)

Darfeuille, F., Reigadas, S., Hansen, J. B., Orum, H., Di Primo, C. and Toulmé, J. J. 2006. Aptamers targeted to an RNA hairpin show improved specificity compared to that of complementary oligonucleotides. Biochemistry 45(39): 12076-12082.

Derrien, T., Johnson, R., Bussotti, G., Tanzer, A., Djebali, S., Tilgner, H., Guernec, G., Martin, D., Merkel, A., Knowles, D. G. and Lagarde, J. 2012. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. Genome Research 22(9): 1775-1789.

Dinger, M. E., Pang, K. C., Mercer, T. R. and Mattick, J. S. 2008. Differentiating protein-coding and noncoding RNA: challenges and ambiguities. PLOS Computational Biology 4(11): e1000176.

Du, Z., Fei, T., Verhaak, R. G., Su, Z., Zhang, Y., Brown, M., Chen, Y. and Liu, X. S. 2013. Integrative

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer. Nature Structural & Molecular Biology 20(7): 908.

Ellington, A. D. and Szostak, J. W. 1990. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. Nature 346(6287): 818.

ENCODE Project Consortium. 2007. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. Nature 447(7146): 799.

Esteller, M. 2011. Non-coding RNAs in human disease. Nature Reviews Genetics 12(12): 861.

Fabian, M. R., Sonenberg, N. and Filipowicz, W. 2010. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. Annual Review of Biochemistry 79: 351-379.

Faghihi, M. A., Modarresi, F., Khalil, A. M., Wood, D. E., Sahagan, B. G., Morgan, T. E., Finch, C. E., Laurent III, G. S., Kenny, P. J. and Wahlestedt, C. 2008. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of β-secretase. Nature Medicine 14(7): 723.

George Liddell, H. and Scott, R. 2012. Drugs in clinical development for melanoma. Pharmaceut Med 26: 171–183.

Gibb, E. A., Vucic, E. A., Enfield, K. S., Stwart, G. L., Lonergan, K. M., Kennett, J. Y., Becker-Santos, D. D., MacAulay, C. E., Lam, S., Brown, C. J. and Lam, W. L. 2011. Human cancer long non-coding RNA transcriptomes. PloS One 6(10): e25915.

Gräff, J. and Mansuy, I. M. 2008. Epigenetic codes in cognition and behaviour. Behavioural Brain Research 192(1): 70-87.

Guo, F., Li, Y., Liu, Y., Wang, J., Li, Y. and Li, G. 2010. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion. Acta Biochim Biophys Sin 42(3): 224-229.

Gutschner, T. and Diederichs, S. 2012. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. RNA Biology 9(6): 703-719.

Gutschner, T., Baas, M. and Diederichs, S. 2011. Noncoding RNA gene silencing through genomic integration of RNA destabilizing elements using zinc finger nucleases. Genome Research 21: 1944-1954.

Hanna, N., Ohana, P., Konikoff, F. M., Leichtmann, G., Hubert, A., Appelbaum, L., Kopelman, Y., Czerniak, A. and Hochberg, A. 2012. Phase 1/2a, dose-escalation, safety, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of intratumoral administration of BC-819 in patients with unresectable pancreatic cancer. Cancer Gene Therapy 19(6): 374.

Hansen, T. B., Jensen, T. I., Clausen, B. H., Bramsen, J. B., Finsen, B., Damgaard, C. K. and Kjems, J. 2013. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. Nature 495(7441): 384.

Hansen, T. B., Wiklund, E. D., Bramsen, J. B., Villadsen, S. B., Statham, A. L., Clark, S. J. and Kjems, J. 2011. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. The EMBO Journal 30(21): 4414-4422.

Huang, J., Ke, P., Guo, L., Wang, W., Tan, H., Liang, Y. and Yao, S. 2014. Lentivirus-mediated RNA interference targeting the long noncoding RNA HOTAIR inhibits proliferation and invasion of endometrial carcinoma cells in vitro and in vivo. International Journal of Gynecological Cancer 24(4): 635-642.

Hutchinson, J. N., Ensminger, A. W., Clemson, C. M., Lynch, C. R., Lawrence, J. B. and Chess, A. 2007. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. BMC Genomics 8(1): 39.

Jarroux, J., Morillon, A. and Pinskaya, M. 2017. History, Discovery, and classification of lncRNAs. In Long Non Coding RNA Biology. Springer, Singapore: 1-46

Jerant, A. F., Johnson, J. T., Demastes Sheridan, C. and Caffrey, T. J. 2000. Early detection and treatment of skin cancer. American Family Physician 62(2).

Jiang, Y. J. and Bikle, D. D. 2014. LncRNA profiling reveals new mechanism for VDR protection against skin cancer formation. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 144: 87-90.

Johnson, R., Zuccato, C., Belyaev, N. D., Guest, D. J., Cattaneo, E. and Buckley, N. J. 2008. A microRNA-based gene dysregulation pathway in Huntington's disease. Neurobiology of Disease 29(3): 438-445.

Johnsson, P., Lipovich, L., Grandér, D. and Morris, K. V. 2014. Evolutionary conservation of long non-coding RNAs; sequence, structure, function. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects 1840(3): 1063-1071.

Katayama, S., Tomaru, Y., Kasukawa, T., Waki, K., Nakanishi, M., Nakamura, M., Nishida, H., Yap, C. C., Suzuki, M., Kawai, J. and Suzuki, H. 2005. Antisense transcription in the mammalian transcriptome. Science 309(5740): 1564-1566.

Katayama, S., Tomaru, Y., Kasukawa, T., Waki, K., Nakanishi, M., Nakamura, M., Nishida, H., Yap, C. C., Suzuki, M., Kawai, J. and Suzuki, H. 2005. Antisense transcription in the mammalian transcriptome. Science 309(5740): 1564-1566.

Khalil, A. M., Guttman, M., Huarte, M., Garber, M., Raj, A., Morales, D. R., Thomas, K., Presser, A., Bernstein, B. E., Van Oudenaarden, A. and Regev, A. 2009. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes

www.SID.ir

Archive of SID

and affect gene expression. Proceedings of the National Academy of Sciences 106(28): 11667-11672.

Kim, T. K., Hemberg, M., Gray, J. M., Costa, A. M., Bear, D. M., Wu, J., Harmin, D. A., Laptewicz, M., Barbara-Haley, K., Kuersten, S. and Markenscoff-Papadimitriou, E. 2010. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. Nature 465(7295): 182.

Kim, V. N., Han, J. and Siomi, M. C. 2009. Biogenesis of small RNAs in animals. Nature reviews Molecular cell Biology 10(2): 126.

Koufariotis, L. T., Chen, Y.P.P., Chamberlain, A., Vander Jagt, C. and Hayes, B. J. 2015. A catalogue of novel bovine long noncoding RNA across 18 tissues. PloS One 10(10): e0141225.

Kudla, G., Lipinski, L., Caffin, F., Helwak, A. and Zylicz, M. 2006. High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells. PLoS Biology 4(6): e180.

Leiter, U. and Garbe, C. 2008. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer—the role of sunlight. In Sunlight, vitamin D and skin cancer. Springer, New York, NY. 624: 89-103.

Li, C. Y., Li, X., Liu, Z., Ni, W., Zhang, X., Hazi, W., Ma, Q., Zhang, Y., Cao, Y., Qi, J. and Yao, Y. 2018. Identification and characterization of long non-coding RNA in prenatal and postnatal skeletal muscle of sheep. Genomics.

Li, X., Wu, Z., Fu, X. and Han, W. 2013. Long noncoding RNAs: insights from biological features and functions to diseases. Medicinal Research Reviews 33(3): 517-553.

Lin, M., Pedrosa, E., Shah, A., Hrabovsky, A., Maqbool, S., Zheng, D. and Lachman, H. M. 2011. RNA-Seq of human neurons derived from iPS cells reveals candidate long non-coding RNAs involved in neurogenesis and neuropsychiatric disorders. PloS One 6(9): e23356.

Lipovich, L., Tarca, A. L., Cai, J., Jia, H., Chugani, H. T., Sterner, K. N., Grossman, L. I., Uddin, M., Hof, P. R., Sherwood, C. C. and Kuzawa, C. W. 2013. Developmental changes in the transcriptome of human cerebral cortex tissue: long noncoding RNA transcripts. Cerebral Cortex 24(6): 1451-1459.

Maruyama, R. and Suzuki, H. 2012. Long noncoding RNA involvement in cancer. BMB Reports 45(11): 604.

Mastroyiannopoulos, N. P., Uney, J. B. and Phylactou, L. A. 2010. The application of ribozymes and DNAzymes in muscle and brain. Molecules 15(8): 5460-5472.

Mattick, J. S., Amaral, P. P., Dinger, M. E., Mercer, T. R. and Mehler, M. F. 2009. RNA regulation of epigenetic processes. Bioessays 31(1): 51-59.

Mattick, J.S. 2011. Long noncoding RNAs in cell and developmental biology. In Seminars in Cell and Developmental Biology 22(4): 327.

Mehler, M. F. and Mattick, J. S. 2006. Non-coding RNAs in the nervous system. The Journal of Physiology 575(2): 333-341.

Mehler, M. F. and Mattick, J. S. 2007. Noncoding RNAs and RNA editing in brain development, functional diversification, and neurological disease. Physiological Reviews 87(3): 799-823.

Mehler, M.F. 2008. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. Progress in Neurobiology 86(4): 305-341.

Memczak, S., Jens, M., Elefsinioti, A., Torti, F., Krueger, J., Rybak, A., Maier, L., Mackowiak, S. D., Gregersen, L. H., Munschauer, M. and Loewer, A. 2013. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. Nature 495(7441): 333.

Mercer, T. R., Dinger, M. E. and Mattick, J. S. 2009. Long non-coding RNAs: insights into functions. Nature Reviews Genetics 10(3): 155-9.

Mercer, T. R., Dinger, M. E., Sunkin, S. M., Mehler, M. F. and Mattick, J. S. 2008. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. Proceedings of the National Academy of Sciences 105(2): 716-721.

Mikovic, J., Sadler, K., Butchart, L., Voisin, S., Gerlinger-Romero, F., Della Gatta, P., Grounds, M. and Lamon, S. 2018. MicroRNA and long non-coding RNA regulation in skeletal muscle from growth to old age shows striking dysregulation of the Callipyge locus. Frontiers in Genetics 9: 548.

Miller, J. C., Holmes, M. C., Wang, J., Guschin, D. Y., Lee, Y. L., Rupniewski, I., Beausejour, C. M., Waite, A. J., Wang, N. S., Kim, K. A. and Gregory, P. D. 2007. An improved zinc-finger nuclease architecture for highly specific genome editing. Nature Biotechnology 25(7): 778.

Modarresi, F., Faghihi, M. A., Lopez-Toledano, M. A., Fatemi, R. P., Magistri, M., Brothers, S. P., Van Der Brug, M. P. and Wahlestedt, C. 2012. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation. Nature Biotechnology 30(5): 453.

Muddashetty, R. S., Khanam, T., Kondrashov, A., Bundman, M., Iacoangeli, A., Kremerskothen, J., Duning, K., Barnekow, A., Hüttenhofer, A., Tiedge, H. and Brosius, J. 2002. Poly (A)-binding protein is associated with neuronal BC1 and BC200 ribonucleoprotein particles. Journal of Molecular Biology 321(3): 433-445.

Muret, K., Klopp, C., Wucher, V., Esquerré, D., Legeai, F., Lecerf, F., Désert, C., Boutin, M., Jehl, F., Acloque, H. and Giuffra, E. 2017. Long noncoding

www.SID.ir

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

Archive of SID

RNA repertoire in chicken liver and adipose tissue. Genetics Selection Evolution 49(1): 6.

Ng, E. W. and Adamis, A. P. 2006. Anti-VEGF aptamer (pegaptanib) therapy for ocular vascular diseases. Annals of the New York Academy of Sciences 1082(1): 151-171.

Ng, S. Y., Johnson, R. and Stanton, L. W. 2012. Human long non-coding RNAs promote pluripotency and neuronal differentiation by association with chromatin modifiers and transcription factors. The EMBO journal 31(3): 522-533.

Noori-Daloii, M. R. and Eshaghkhani, Y. 2015a. LncRNAs: significance and function mechanisms. Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch 25(2): 79-94. (In Farsi with English abstract)

Noori-Daloii, M. R. and Eshaghkhani, Y. 2015b. LncRNAs roles in cancer occurrence. Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch 25(3): 163-182. (In Farsi with English abstract)

Noori-Daloii, M.R. 2009. Medical molecular genetics in the third millennium. Tehran: Samer and Nashre Akhar Publishing. (In Farsi with English abstract)

Pauli, A., Valen, E., Lin, M. F., Garber, M., Vastenhouw, N. L., Levin, J. Z., Fan, L., Sandelin, A., Rinn, J. L., Regev, A. and Schier, A. F. 2012. Systematic identification of long noncoding RNAs expressed during zebrafish embryogenesis. Genome Research 22(3): 577-591.

Pavco, P. A., Bouhana, K. S., Gallegos, A. M., Agrawal, A., Blanchard, K. S., Grimm, S. L., Jensen, K. L., Andrews, L. E., Wincott, F. E., Pitot, P. A. and Tressler, R. J. 2000. Antitumor and antimetastatic activity of ribozymes targeting the messenger RNA of vascular endothelial growth factor receptors. Clinical Cancer Research 6(5): 2094-2103.

Pollard, K. S., Salama, S. R., Lambert, N., Lambot, M. A., Coppens, S., Pedersen, J. S., Katzman, S., King, B., Onodera, C., Siepel, A. and Kern, A. D. 2006. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. Nature 443(7108): 167.

Ponjavic, J., Ponting, C. P. and Lunter, G. 2007. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. Genome Research 17(5): 556-565.

Prensner, J. R. and Chinnaiyan, A. M. 2011. The emergence of lncRNAs in cancer biology. Cancer Discovery 1(5): 391-407.

Puton, T., Kozlowski, L. P., Rother, K. M. and Bujnicki, J. M. 2013. CompaRNA: a server for continuous benchmarking of automated methods for RNA secondary structure prediction. Nucleic Acids Research 41(7): 4307-4323.

Qureshi, I. A., Mattick, J. S. and Mehler, M. F. 2010. Long non-coding RNAs in nervous system function and disease. Brain Research 1338: 20-35.

Reza Noori Daloii, M. and Fazilaty Mina Tabrizi, H. 2013. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. Tehran University Medical Journal 70(11). (In Farsi with English abstract)

Rinn, J. L. and Chang, H. Y. 2012. Genome regulation by long noncoding RNAs. Annual Review of Biochemistry 81: 145-166.

Sheridan, C. 2012. Proof of concept for next-generation nanoparticle drugs in humans. Nat Biotechnol 30: 471-473.

Shiri Sichani, L., Emadi-Baygi, M., Rezaei, M., Khanahmad, H. and Nikpour, P. 2017. Evaluation of the expression of Hottip long noncoding RNA in the B16F10 murine melanoma cell line. Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences: 19. (In Farsi with English abstract)

Sigova, A. A., Mullen, A. C., Molinie, B., Gupta, S., Orlando, D. A., Guenther, M. G., Almada, A. E., Lin, C., Sharp, P. A., Giallourakis, C. C. and Young, R. A. 2013. Divergent transcription of long noncoding RNA/mRNA gene pairs in embryonic stem cells. Proceedings of the National Academy of Sciences 110(8): 2876-2881.

Smaldone, M. C. and Davies, B. J. 2010. BC-819, a plasmid comprising the H19 gene regulatory sequences and diphtheria toxin A, for the potential targeted therapy of cancers. Current Opinion in Molecular Therapeutics 12(5): 607-616.

Sone, M., Hayashi, T., Tarui, H., Agata, K., Takeichi, M. and Nakagawa, S. 2007. The mRNA-like noncoding RNA Gomafu constitutes a novel nuclear domain in a subset of neurons. J Cell Sci 120(15): 2498-2506.

Spitale, R. C., Crisalli, P., Flynn, R. A., Torre, E. A., Kool, E. T. and Chang, H. Y. 2013. RNA SHAPE analysis in living cells. Nature Chemical Biology 9(1): 18.

Spizzo, R., Almeida, M. I., Colombatti, A. and Calin, G. A. 2012. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? Oncogene 31(43): 4577.

Sükösd, Z., Knudsen, B., Kjems, J. and Pedersen, C. N. 2012. PPfold 3.0: fast RNA secondary structure prediction using phylogeny and auxiliary data. Bioinformatics 28(20): 2691-2692.

Sunwoo, H., Dinger, M. E., Wilusz, J. E., Amaral, P. P., Mattick, J. S. and Spector, D. L. 2009. MEN ε/β nuclear-retained non-coding RNAs are up-regulated upon muscle differentiation and are essential components of paraspeckles. Genome Research 19(3): 347-359.

www.SID.ir

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

Archive of SID

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

Tani, H., Mizutani, R., Salam, K. A., Tano, K., Ijiri, K., Wakamatsu, A., Isogai, T., Suzuki, Y. and Akimitsu, N. 2012. Genome-wide determination of RNA stability reveals hundreds of short-lived noncoding transcripts in mammals. Genome research 22(5): 947-956.

Tano, K., Mizuno, R., Okada, T., Rakwal, R., Shibato, J., Masuo, Y., Ijiri, K. and Akimitsu, N. 2010. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. FEBS Letters 584(22): 4575-4580.

Tripathi, V., Shen, Z., Chakraborty, A., Giri, S., Freier, S. M., Wu, X., Zhang, Y., Gorospe, M., Prasanth, S. G., Lal, A. and Prasanth, K. V. 2013. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB. PLoS Genetics 9(3): e1003368.

Tuerk, C. and Gold, L. 1990. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. Science 249(4968): 505-510.

Ulitsky, I. and Bartel, D. P. 2013. LincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. Cell 154(1): 26-46.

Ulitsky, I., Shkumatava, A., Jan, C. H., Sive, H. and Bartel, D. P. 2011. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution. Cell 147(7): 1537-1550.

Van Heesch, S., van Iterson, M., Jacobi, J., Boymans, S., Essers, P. B., de Bruijn, E., Hao, W., MacInnes, A. W., Cuppen, E. and Simonis, M. 2014. Extensive localization of long noncoding RNAs to the cytosol and mono-and polyribosomal complexes. Genome Biology 15(1): R6.

Wang, K. C. and Chang, H. Y. 2011. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Molecular Cell 43(6): 904-914.

Wang, K. C., and Chang, H. Y. 2011. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Molecular cell 43(6): 904-914.

Wang, K. C., Yang, Y. W., Liu, B., Sanyal, A., Corces-Zimmerman, R., Chen, Y., Lajoie, B. R., Protacio, A., Flynn, R. A., Gupta, R. A. and Wysocka, J. 2011. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. Nature 472(7341): 120.

Wethmar, K., Smink, J. J. and Leutz, A. 2010. Upstream open reading frames: molecular switches in (patho) physiology. Bioessays 32(10): 885-893.

Wilusz, J. E., JnBaptiste, C. K., Lu, L. Y., Kuhn, C. D., Joshua-Tor, L. and Sharp, P. A. 2012. A triple helix stabilizes the 3′ ends of long noncoding RNAs that lack poly (A) tails. Genes & Development 26: 2392-2407.

Xie, Y., Hayden, M. R. and Xu, B. 2010. BDNF overexpression in the forebrain rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice. Journal of Neuroscience 30(44): 14708-14718.

Yin, Q. F., Yang, L., Zhang, Y., Xiang, J. F., Wu, Y. W., Carmichael, G. G. and Chen, L. L. 2012. Long noncoding RNAs with snoRNA ends. Molecular Cell 48(2): 219-230.

Zhang, B., Arun, G., Mao, Y. S., Lazar, Z., Hung, G., Bhattacharjee, G., Xiao, X., Booth, C. J., Wu, J., Zhang, C. and Spector, D. L. 2012. The lncRNA Malat1 is dispensable for mouse development but its transcription plays a cis-regulatory role in the adult. Cell Reports 2(1): 111-123.

Zhu, J., Fu, H., Wu, Y. and Zheng, X. 2013. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions. Science China Life Sciences 56(10): 876-885.

www.SID.ir

Archive of SID

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 7, Number 2

Long Non-Coding RNAs (LncRNAs): Roles, Functions, and Mechanisms

Farzad Ghafouri[1], Mostafa Sadeghi[2*], Abolfazl Bahrami[3]

1-M.Sc., 2-Associate Professor, 3- PhD, Animal Breeding and Genetics
Department of Animal Science, College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran

Downloaded from gebsj.ir at 9:27 +0330 on Sunday October 20th 2019

Abstract

A major part of the gene-expression products has composed by non-coding protein-binding ribonucleotide sequences including short and long RNA molecules ranged in ten to hundreds which more than 200 nucleotides are called "long non-coding protein RNA, or lncRNA". LncRNAs act important roles in some cellular processes by their special molecular structure. Purposes of this study were to evaluate the function of regulator LncRNAs as a major component in intracellular processes and regulating gene expression at different epigenetic levels, transcription, and post-transcription. We also aimed to evaluate the function of LncRNAs in development of the central nervous system, increase or decrease of their expression in some disease like cancer and their roles in some animal diseases. Many modern technologies and advanced bioinformatics methods have been developed to identify LncRNA molecules. Here, we review the current state of knowledge of the lncRNA field, discussing what is known about the genomic contexts, biological functions, and mechanisms of action of lncRNAs. Although there are several online databases to facilitate researches and share scientific information related to these molecules. Therefore, it is expected that studying on this particular type of RNAs to find out their functional and regulatory roles is increasing; and there is still a great deal of space for developing researches in human and animal diseases. There are hopes that more perspectives to find out therapies for many types of diseases, especially those with no definitive treatment. In addition, we wish to obtain significant advances in genetics and livestock breeding by finding new functional and regulatory roles of LncRNAs in animal productive traits.

Key words: LncRNAs, cancer, central nervous system, treatment, role and function.

www.SID.ir