Archive of SID

12th July 2017
۲۱ تیرماه ۱۳۹۶
3rd. International Conference on
Agricultural Engineering and Natural Resources
سومین کنفرانس بین المللی
مهندسی کشاورزی و منابع طبیعی

شبکه بر هم کنش پویای ژنهای پیرایش متناوب در شرایط فیزیولوژیکی مختلف

بهمن پناهی[1]، سید ابوالقاسم محمدی[۲]

۱-گروه بیوتکنولوژی و به نژادی گیاهی، دانشگاه تبریز، panahibahman@tabrizu.ac.ir
۲-گروه بیوتکنولوژی و به نژادی گیاهی، دانشگاه تبریز، Mohammadi@tabrizu.ac.ir

چکیده:
حذف اینترون‌ها از mRNA اولیه با استفاده از فرایند پیرایش متناوب، مرحله کلیدی در بیان ژن یوکاریوتی می‌باشد. یکی از اهداف اصلی تحقیقات مربوط به پیرایش متناوب روشن کردن سیستمیک نقش فیزیولوژیکی فرایندپیرایش متناوب و نیز تعیین این که چگونه این فرایند به طور هماهنگ با مراحل دیگر بیان ژن، فعالیت‌های اختصاصی سلول را کنترل می‌کنند. پیرایش متناوب نقش مهمی در شکل‌گیری و تنظیم برهم کنش‌های پروتئین-پروتئین دارد .نسبت به رونوشت های ژن‌های چند نسخه‌ای، رونوشت‌های تک نسخه‌ای بیشتر تحت تاثیر فرایند پیرایش متناوب قرار می‌گیرند همچنین پروتئین های هاب با برهم کنش های بالا نسبت به نود های دیگر در شبکه بیشتر تحت تاثیر فرایند پیرایش متناوب قرار می گیرند.

کلید واژه ها: پیرایش متناوب، شبکه، برهم کنش.

۱-مقدمه

با کشف توالی‌های بینابینی در ژن‌های یوکاریوتی، مشخص گردید که حذف اینترون‌ها از mRNA اولیه با استفاده از فرایند پیرایش متناوب، مرحله کلیدی در بیان ژن یوکاریوتی می‌باشد [1]. پیرایش، توالی‌های اینترونی را که به وسیله موتیف‌های توالی حفاظت شده (جایگاه پیرایش ´۵ و ´۳) تعریف می‌شوند، به منظور اتصال اگزون‌های کناری و تولید یک چهارچوب خواندن آزاد[1] پیوسته برای ترجمه، حذف می‌کند. این فرایند بوسیله اسپلایسوزوم[۲]، مجموعه‌ای با وزن مولکولی بالا، که روی اینترون تجمع می‌یابند صورت می‌گیرد. این مجموعه شامل پنج ریبونوکلئوپروتئین هسته‌ای کوچک[۳] یا snRNPs و بیش از ۲۰۰ پروتئین اضافی می‌باشد[2]. پنج snRNP شامل RNAهای غنی از یوردین کوچک مانندU1، U2، U4، U5 و U6 snRNP است. ذرات مرکزی snRNPهای U1، U2، U4 و U5 بوسیله پروتیئن‌های Sm شکل می‌گیرد در حالی که snRNPی U6 حاوی پروتئین‌های Lsm2 (شبه Sm2) تا Lsm8 می‌باشد[3] . مرحله اولیه در تشخیص جایگاه پیرایش، شامل اتصال U1-SnRNP به جایگاه پیرایش ´۵ و اتصال فاکتور کمکی U2AF به جایگاه پیرایش ´۳ می‌باشد. $U2AF^{35}$، زیر واحد کوچک U2AF، به مرز اینترون/ اگزون متصل می‌شود در حالی که زیر واحد بزرگ $U2AF^{65}$ به نواحی غنی از پریمیدین که قطعه پلی‌پریمیدن نامیده می‌شود، اتصال می یابد [4].

۲- شبکه ژنی در فرایند پیرایش متناوب

یکی از اهداف اصلی تحقیقات مربوط به پیرایش متناوب روشن کردن سیستمیک نقش فیزیولوژیکی فرایندپیرایش متناوب و نیز تعیین این که چگونه این فرایند به طور هماهنگ با مراحل دیگر بیان ژن، فعالیت‌های اختصاصی سلول را کنترل می‌کنند. بر اساس تجزیه توالی‌های موجود، فقط ۱۰ درصد از فرایندهای پیرایش متناوب به صورت بالقوه دمین‌های عملکردی معین در پروتئین‌ها را حذف، درج و یا تعدیل می‌کنند و این فرایندها یک رویکرد نسبتا مستقیمی را جهت مشخص کردن پیامدهای عملکردی ناشی از پیرایش متناوب فراهم می‌کند[7-5] با این حال ۹۰ درصد بقیه فرایندهای پیرایش متناوب در ناحیه‌ای از ژن اتفاق می‌افتد که با مرز دمین‌های عملکردی تعیین شده و یا نواحی مهم در خمش پروتئین‌ها انطباقی ندارند. بر اساس مکان‌یابی نواحی رمز کننده اگزون‌های متناوب روی ساختارهای Solved، مشخص شده است که بسیاری از فرایندهای پیرایش متناوب، نواحی فشرده (Coil) و حلقه ساختارهای ثانویه را تحت تاثیر قرار می‌دهند. این نواحی عمدتا در قسمت های سطحی پروتئین‌ها قرار می‌گیرند و واسطه برهم کنش‌های پروتئین-پروتئین و یا برهم کنش انواع دیگر لیگاندها می‌باشند[8] در توافق با این نکته که پیرایش متناوب نقش مهمی در شکل‌گیری و تنظیم برهم کنش‌های پروتئین-پروتئین دارد، مشاهداتی است که در آن نسبت به رونوشت‌های ژن‌های چند نسخه‌ای، رونوشت‌های تک نسخه‌ای بیشتر تحت تاثیر فرایند پیرایش متناوب قرار می‌گیرند همچنین عمده پروتئین‌های رمز شده غالبا در گره‌های

---

1. Open reading frame (ORF)
2. Spliceosome
3. Small nuclear ribonucleoprotein particles

www.SID.ir

Archive of SID

با تعداد ارتباطات بالا در شبکه‌های بر هم کنشی یافت می‌شوند [9] این نتایج اهمیت کاربرد رویکردهای سرتاسری را در شناسایی اهداف برهم کنشی در شبکه پروتئینی نشان می‌دهد.

نتایج مطالعات روی پیرایش متناوب با استفاده از تکنیک‌های ریزآرایه و RNA-Seq، بینش عمیقی را در رابطه با نحوه عملکرد پیرایش متناوب در سطوح سرتاسری فراهم کرده است. مطالعات قبلی مبتنی بر ریز آرایه‌های سنتی مشخص کرد که گروهی از ژن‌ها که در سطح رونویسی در بافت‌ها، سلول‌ها و یا شرایط رشدی بخصوص به صورت هماهنگ تنظیم می‌شوند، تمایل دارند که در فرایندها و مسیرهای مشابهی عمل کنند [10]. این ویژگی ژن‌هایی با تنظیم هماهنگ منجر به پیش بینی عملکردی بسیاری از ژن‌های تفسیر نشده گردید. نکته قابل توجه این که مجموعه‌ای از ژن هایی که در سطح پیرایش متناوب در سلول‌ها، بافت‌ها و شرایط بخصوصی به صورت هماهنگ بیان می‌شوند با ژن‌هایی که در سطح رونویسی بصورت هماهنگ بیان می‌گردند، تفاوت اساسی باهم تفاوت دارند. این نکته بیانگر این است که گروه دیگری از ژن‌ها، این دو سطح از تنظیم بیان ژن را با هم هماهنگ می‌کند[5]

گزارش شده است که پیرایش متناوب در بین عوامل رونویسی و mRNA رمز کننده پروتئین‌های متصل شونده به DNA، شبکه تنظیمی رونویسی را در سلول‌های جنینی کنترل می‌کند [11]. نشان داده شده است که ۴۰ درصد از ژن‌هایی که تحت تاثیر تغییرات پیرایش متناوب قرار می‌گیرند، بین فرایندهای دیگر ارتباط برقرار می‌کنند. در حالی که مسیر بیان ژنی عمدتا بوسیله عوامل رونویسی و پیرایش کنترل می‌شود، فعالیت آن‌ها بوسیله عوامل دیگر و تغییرات پس از ترجمه تعدیل می‌یابد. تغییرات بعد از ترجمه مانند فسفریله شدن می‌تواند عملکرد عوامل رونویسی را همانطور که در مورد CEBPB نشان داده شد، کنترل کنند. همچنین نشان داده شده است که تغییرات بعد از ترجمه، انتخاب جایگاه پیرایش، تغییر در ترکیب دستگاه پیرایش و تغییر در جایگذاری پروتئین‌های تنظیمی را تحت تاثیر قرار می‌دهد[12]

راج و همکاران [13] با مطالعه سرتاسری تنظیم پیرایش و رونویسی، ارتباطات دوگانه‌ای را بین عوامل تنظیم کننده و اهداف آن‌ها گزارش کردند. با این وجود، نمی‌توان برهم کنش پیچیده بین ژن‌ها و پاسخ سلول به محیط را به درستی در سطح برهم کنش‌های سلولی بدست آورد. این درحالی است که این اطلاعات بر اساس برهم کنش‌های پیچیده تنظیم کننده‌های مختلف و ژن‌های هدف قابل فهم خواهد بود. فهم بر هم کنش‌های پیچیده بین تنظیم کننده‌های مختلف در سلول برای روشن شدن شبکه تنظیمی در یوکاریوت لازم و ضروری است. مطالعاتی انجام شده برای تلفیق شبکه تنظیمی رونویسی و شبکه تنظیمی پیرایش متناوب طی بیان ژن میتوزی نشان دادند که برخی از زیر گروه‌های کینازی دارای شدت بالایی از جایگاه فسفریله شدن نسبت به عوامل رونویسی و پیرایش دارند[14] . تلفیق شبکه رونویسی و فسفریله شدن در گونه‌های مختلف، ارتباط معنی‌داری را بین پیچیدگی موجودات و همکاری بین شبکه‌های مختلف ژنی را مشخص کرده است [14].

۳- نتیجه گیری

پیرایش متناوب نقش مهمی در شکل‌گیری و تنظیم برهم کنش‌های پروتئین-پروتئین دارد، مشاهداتی است که در آن نسبت به رونوشت‌های ژن های چند نسخه‌ای، رونوشت‌های تک نسخه‌ای بیشتر تحت تاثیر فرایند پیرایش متناوب قرار می‌گیرند همچنین عمده پروتئین‌های رمز شده غالبا در گره‌های با تعداد ارتباطات بالا در شبکه‌های بر هم کنشی یافت می‌شوند. این نتایج اهمیت کاربرد رویکردهای سرتاسری را در شناسایی اهداف برهم کنشی در شبکه پروتئینی نشان می‌دهد

۴- مراجع

[1] Panahi, B., Abbaszadeh, B., Taghizadeghan, M., and Ebrahimie, E., 2014. Genome-wide survey of alternative splicing in *sorghum bicolor*. Physiology and Molecular Biology of Plant, 203: 323-329.

[2] Reddy, A.S.N., Marquez, Y., Kalyna, M., and Barta, A. 2013. Complexity of the alternative splicing landscape in plants. Plant Cell, 25: 3657-3683.

[3] Tharun, S. 2009. Roles of eukaryotic Lsm proteins in the regulation of mRNA function. International Review of Cell and Molecular Biology, 272: 149-189.

[4] Reddy, A.S.N. 2007. Alternative splicing of pre-messenger RNAs in plants in the genomic era. Annual Review of Plant Biology, 58: 267-294.

[5] Panahi B, Mohammadi SA, Ebrahimie khaksefidi R, Ebrahimie E, Genome-Wide analysis of Alternative Splicing Events in *Hordeum vulgare:* highlighting retention of intron-based splicing and its possible function through network analysis. *FEBS Letter, 2015, 589:3564–3575. doi:10.1016/j.febslet.2015.09.023*

[6] Riehs, N., Akimcheva, S., Puizina, J., Bulankova, P., Idol, R.A., Siroky, J., Schleiffer, A., Schweizer, D., Shippen, D.E., and Riha, K. 2008. Arabidopsis SMG7 protein is required for exit from meiosis. Journal of Cell Sciecne, 121: 2208-2216.

www.SID.ir

Archive of SID

[7] Panahi B., Ebrahimie Khaksefiedi R., Afzal Sarikhanbagloo R., Mohammadi S.A, Ebrahimie E., 2014 a, Gene Ontology of Alternative Splicing affected genes in *Arabidopsis thaliana*. First International Genetic Congress, Tehran, Iran, Jun 2014. (Abstrac).
[8] Wang, P., Yan, B., Guo, J.T., Hicks, C., and Xu, Y. 2005. Structural genomics analysis of alternative splicing and application to isoform structure modeling. Proceeding of National Academy of Science USA, 102: 18920-18925
[9] Hughes, A.L., and Friedman, R. 2005. Gene duplication and the properties of biological networks. Journal of Molecular Evolution, 61: 758-764.
[10] Miki, R., Kadota, K., Bono, H., Mizuno, Y., Tomaru, Y., Carninci, P., Itoh, M., Shibata, K., Kawai, J., and Konno, H. 2001. Delineating developmental and metabolic pathways in vivo by expression profiling using the RIKEN set of 18,816 full-length enriched mouse cDNA arrays. Proceeding of National Academic Science USA, 98: 2199-2204.
[11] Gabut, M., Samavarchi-Tehrani, P., Wang, X., Slobodeniuc, V., and O'Hanlon, D. 2011. An alternative splicing switch regulates embryonic stem cell pluripotency and reprogramming. Cell, 147: 132-146.
[12] Stamm, S., Ben-Ari, S., Rafalska, I., Tang, Y., Zhang, Z., Toiber, D., Thanaraj, T.A., and Soreq, H. 2005. Function of alternative splicing. Gene, 344: 1-20.
[13] Raj, B., O'Hanlon, D., Vessey, J.P., Pan, Q., and Ray, D. 2011. Cross-regulation between an alternative splicing activator and a transcription repressor controls neurogenesis. Molecular Cell, 43: 843-850.
[14] Bhardwaj, N., Carson, M.B., Abyzov, A., Yan, K.K., and Lu, H. 2010. Analysis of combinatorial regulation: scaling of partnerships between regulators with the number of governed targets. PLoS Computattional Biology, 6: e1000755, doi: 10.1371/journal.pcbi.1000755.

Dynamic interaction network of Alternative splicing genes in different physiological condition

Bahman Panahi[a], Seyed Abolghasem Mohammadi[b]

[a]Department of Plant Breeding and Biotechnology, University of Tabriz, Tabriz, Iran, Email: panahibahman@tabrizu.ac.ir, panahibahman@ymail.com
[b]Department of Plant Breeding and Biotechnology, University of Tabriz, Tabriz, Iran, Email: Mohammadi@tabrizu.ac.ir

Abstract. Intron removing with the alternative splicing process is a key step in the eukaryotic gene expression. Systemic Elucidation of alternative splicing function and determining of the how these processes along with the other gene expression regulation levels, controls the specific activities of cells, is a main of research fields in the alternative splicing. Alternative splicing has a special function in the formation and regulation of the protein-protein interactions. Transcripts of genes with multiple copies are frequently undergoing of alternative splicing, in comparison of the genes with single copies. Also in comparison to the other nodes, Hub proteins with high connections mostly undergoing to the alternative splicing process.

Keywords. Alternative splicing, network, interaction,

www.SID.ir