دانلودمقاله بررسی ساختمان ، عملکرد و نقش میکروRNAها در آپوپتوز و تشخیص، کنترل ، درمان و پیشگیري سرطان

جهت مشاهده دانلودمقاله بررسی ساختمان ، عملکرد و نقش میکروRNAها در آپوپتوز و تشخیص، کنترل ، درمان و پیشگیری سرطان به پایین همین صفحه مراجعه نمایید

تعداد صفحات : 10 صفحه

برای دریافت اینجا کلیک کنید

فرمت WORD قابل ویرایش

چکیده

از زمان کشف اولین مولکول میکروRNA تا به امروز حدود ۲۰ سال میگذرد و تحقیقات در این زمینه رشد قابل ملاحظه اي داشته است. میکروRNA ها مولکول هاي کوچکی هستند که در فرآیندهاي فیزیولوژیک ، پاتولوژیک ، رگزایی ، آپوپتوز و سرطان نقش کلیدي دارند. این مولکول ها ۱۸-۲۵ نوکلئوتید طول داشته و حفاظت شده هستند که از طریق مهار ترجمه یا القاء تجزیه mRNA مکانیسم خود را اعمال میکنند. میکروRNAها میتوانند به عنوان انکوژن یا مهارکننده تومور ایفاي نقش کنند. افزایش بیان میکروRNAها آپوپتوز و کاهش آنها سرطان را در پی دارد. امروزه از میکروRNAها به عنوان زیست مارکرهایی براي تشخیص و درمان سرطان با هدف جلوگیري از مراحل سخت درمانی در بیماران سرطانی استفاده میشود. در این مقاله مروري بیوژنز میکروRNAها و نقش آنها در آپوپتوز و تشخیص ، کنترل ، درمان و پیشگیري سرطان بررسی میشود.

کلمات کلیدي: میکروRNA ، آپوپتوز ، سرطان ، درمان ، بیان

مقدمه

کشف میکروRNAها در دهه ۱۹۰۰ منجر به انقلابی عظیم در تحقیقات زیستی شد (رینهارت و همکاران، ۲۰۰۰) اما با گذشت حدود ۲۰ سال از این کشف تاریخی ، مکانیسم تنظیم ژنی این مولکول هاي کوچک همچنان بصورت سوالی اساسی مطرح میباشد (گایر و همکاران، .(۲۰۱۰ تا به امروز بیشتر از ۱۶۰۰ مقاله چاپ شده است که محورهاي اصلی تحقیقات بالینی و مولکولی را پوشش میدهد و نقش این مولکول هاي ارزشمند در تنظیم بیان ژن غیرقابل انکار است (لیم و همکاران، .(۲۰۰۵ یک مولکول میکروRNA میتواند به تنهایی با اتصال به ناحیه ترجمه نشدنی‌ص ۱ مانع از ترجمه صدها مولکول ۲mRNA شود (بیک و همکاران، . ۲۰۰۸) مطالعات بیوانفورماتیک بیان کردند که میکروRNA ها یک سوم ژنوم انسانی را کنترل میکنند و تقریبا در تمام پروسه هاي زیستی دخیل هستند همچنین سبب القاء تکثیر، آپوپتوز، ارگانزایی و خیلی موارد دیگر

میشوند (لویس و همکاران، .(۲۰۰۵ از سوي دیگر چنانچه فعالیت آپوپتوزي کاهش پیدا کند سلول به سمت سرطانی شدن پیش میرود (محمودي و همکاران، .(۲۰۱۰

میکروRNAها مولکولهاي ۱۸-۲۵ نوکلئوتیدي هستند (ریان و همکاران، .(۲۰۰۹ این مولکول هاي باعث مهار ترجمه mRNAها و یا القاء تجزیه آن ها از طریق اتصال به ناحیه ترجمه نشدنی ۳′ میگردند (کانلوپولو و همکاران، .(۲۰۰۸ بخشی از پردازش میکروRNAها در هسته و مابقی آن در سیتوپلاسم انجام میشود (وو وهمکاران، . (۲۰۱۰ میکروRNA ها براساس نقشی که در روند ایجاد سرطان دارند به دو گروه تقسیم میشوند. چنانچه در ایجاد و پیشرفت تومور نقش داشته باشند انکومیر۳ و اگر نقش مهاري تومور داشته باشند ساپرسورمیر۴ خوانده میشوند (اسکیولا، .(۲۰۰۶ هرگونه تغییر در سطح میکروRNA میتواند منجر به تومورزایی یا سرطان شود (کومار و همکاران، .(۲۰۰۷ ژن هاي میکروRNA ها میتوانند درون ژن هاي کد کننده پروتئین۵ یا در بین ژنها۶ باشند که میکروRNAهاي بین ژنی خود در چهار مکان اینترونی۷ ، اگزونی۸ ، UTR-′۳ و UTR-′۵ میتوانند قرار بگیرند (وي و همکاران، .(۲۰۰۸ قابل ذکر است که اکثر میکروRNAهاي انسانی شناخته شده در نواحی مرتبط با سرطان قرار دارند (کالین و همکاران، .(۲۰۰۴

در سال ۱۹۹۳ اولین مولکول میکروRNA به نام Lin-4 ۹ در Caenorhabditis elegans شناسایی شد. در سال ۲۰۰۱ با کشف نمونه دیگري در همین گونه به نام Let-7 موفق شدند نقش این مولکول را به عنوان تنظیم کننده زیستی اعلام کنند (رینهارت و همکاران، .(۲۰۰۰ در سال ۲۰۰۱ تنها ۵ مقاله در مورد میکروRNAها به چاپ رسید و تا سال ۲۰۰۸ در پایگاه داده هاي PubMed حدود ۳۵۰۰ مقاله چاپ شد. مطالعات اخیر ارتباط میکروRNA ها را در تشخیص، کنترل و درمان سرطان اعلام کرده اند که منجر به چاپ مقالات زیادي در این رابطه شده است (گایر و همکاران، .(۲۰۱۰ همچنین قابل ذکر است که استفاده از میکروRNA به عنوان زیست مارکر در بیماریهاي انسانی هنوز در مراحل اولیه میباشد (نوري دلوئی، .(۱۳۹۰ هدف از این مقاله پیشنهادي براي محققین براي استفاده وسیع از میکروRNAها در تشخیص، کنترل ، درمان و پیشگیري سرطان میباشد و همچنین این مقاله ساختمان و عملکرد میکروRNAها و نقش آنها در آپوپتوز و سرطان را بررسی میکند.

تاریخچه میکروRNAها

در سال ۱۹۹۳ اولین میکروRNA در کرم نماتود Caenorhabditis elegans شناسایی شد. ژن این میکروRNA به نام Lin-4 گزارش شد که از طریق اتصال ناکامل به ناحیه ′-UTRص موجب مهار ترجمه میشود (آفن و همکاران، .(۲۰۰۰ تا سال ۲۰۰۱ تنها ۵ مقاله در مورد میکروRNAها چاپ شد که یکی از این مقالات که توسط رواکان۱۰ و همکارانش منتشر شده بود میکروRNA دیگري را به نام Let-7 در همان کرم شناسایی و نقش آنرا به عنوان تنظیم کننده زیستی اعلام کردند (بوسی و گروشا، .(۲۰۰۸ تا سال ۲۰۰۸ حدود ۳۵۰۰ مقاله منتشر شد که فقط ۱۵۰۰ مقاله مربوط به سال ۲۰۰۸ بود و این مطالعات همولوگ هایی از Let-7 را در جانوران دیگر مثل مگس سرکه، موش و انسان کشف کردند که گویاي حفاظت شده بودن Let-7 از کرم نماتود تا پستانداران بود (چو، . (۲۰۱۰ همچنین مطالعات دیگر بیان کردند که میکروRNAها در اکثر پروسه هاي سلولی از قبیل رشد نمو، آپوپتوز، ارگانزایی، ترشح انسولین، خون سازي و خیلی موارد دیگر دخالت دارند (سیلوستر و همکاران، .(۲۰۰۷ بررسی ارتباط میکروRNA با سرطان در سال هاي اخیر ۲۰۰۸) تا (۲۰۱۴ سبب رشد سریع مقالات در این زمینه شده است (نوري دلوئی، .(۱۳۹۰

میکروRNAها

میکروRNAها زیرگروه بزرگی از خانواده RNAهاي غیر کد کننده ۱۸-۲۵ نوکلئوتیدي هستند (ریان و همکاران، (۲۰۰۹ که بیان ژن را پس از رونویسی از طریق القاء تجزیه یا مهار ترجمه mRNA از طریق مکانیسم RNAi۱۱

القاء میکنند (نگرینی و همکاران، 2009). RNAi نوعی مکانیسم خاموش کننده پس از رونویسی میباشد که با اتصال جزئی میکروRNA به ناحیه ’-UTRص در mRNA هدف سبب مهار ترجمه یا تجزیه آن میشود. بطور مثال میکرو۲۲ ، RNAنوکلئوتیدي حاصل از Lin-4 در C.elegans با اتصال به ’-UTRص-Lin-14 سبب مهار ترجمه میشود (روکو و شومون، .(۲۰۱۱

چیدمان ژن هاي میکروRNA بر روي کروموزوم

اکثر ژن هاي میکروRNAها بصورت خوشه اي۱۲ بر روي کروموزوم ها قرار گرفته اند. تا به امروز تحقیقات زیادي بیان کرده اند که خوشه هاي گوناگونی بر روي کروموزوم هاي مختلف وجود دارند. برخی از این خوشه ها بصورت چند سیسترونی هستند و در موارد دیگر پس از پردازش از روي چندین میکروRNA تنها یک رونوشت اولیه تهیه میشود که به چندین میکروRNA تبدیل میگردد (میشل و همکاران، .(۲۰۰۸ مطالعات دیگري انجام شده است که که ژن هاي میکروRNA را در دوگروه بین ژنی۱۳ و درون ژنی۱۴ تقسیم میکنند و گروه دوم خود به چهار زیرگروه تقسیم میشوند (وانگ و همکاران، .(۲۰۱۰ (جدول و نمودار(۱

پایداري میکروRNAها

آزمایشات زیادي نشان داده است که برخلاف mRNAها ، میکروRNAها در دماي اتاق و همچنین در چرخه هاي پیاپی انجماد-ذوب ۱۵ میتوانند پایدار بمانند (میشل و همکاران، .(۲۰۰۸ فرضیه هاي گوناگونی براي بیان این پایداري میکروRNAها مطرح شده است که اولین آنها پایداري میکروRNAها را به خاطر طول کوچک آنها میداند . در اوایل فرض براین بود که میکروRNA ها با طول ۲۰ نوکلئوتید میتوانند تجزیه نشوند (گایر و همکاران، .(۲۰۱۰ میشائیل۱۶ و همکارانش با طراحی آزمایش هاي گوناگون نشان دادند که این موضوع صحیح نمیباشد زیرا اضافه کردن میکروRNAهاي سنتز شده یا خالص شده به پلاسما سبب القاء تجزیه آنها میگردد. علاوه براین آریو۱۷ و همکارانش بیان کردند که مهار فعالیت RNAآز۱۸ قبل از اضافه کردن میکروRNAهاي خالص شده سبب مهار تجزیه آنها میشود (بارتل، .(۲۰۰۴ از اینرو طول کوچک میکروRNAها نمیتوانند عامل پایداري آنها باشد (سیلوستر و همکاران، .(۲۰۰۷ بنابراین علت پایداري میکروRNAها هنوز یک سوال باقی مانده و نیازمند تحقیقات بیشتري است.

جدول -۱ طبقه بندي ژن هاي میکروRNA براساس موقعیت قرارگیري در ژنوم (نوري دلوئی و وندرجب پور، ۱۳۹۰)

ردیف نام گروه نام زیرگروه
۱ میکروRNAهاي بین ژنی –
۲ میکوRNAهاي درون ژنی میکروRNAهاي اینترونی
میکروRNAهاي اگزونی
میکروRNAهاي ناحیه UTR’3
میکروRNAهاي ناحیه UTR’5

درصد

۴۶,۵

۴۴

۷

۱,۵

۱

نمودار-۱موقعیت قرارگیري ژن هاي میکروRNA بر روي ژنوم. (نوري دلوئی و وندرجب پور، (۱۳۹۰

پردازش و تولید((Biogenesis میکروRNAها

فرآیند پردازش میکروRNAها طی ۵ مرحله شکل میگیرد که بخشی از آن در هسته و مابقی در سیتوپلاسم انجام میشود (کیم، .(۲۰۰۵

مراحل عبارتند از:
آنزیم RNAپلیمراز I یا II در هسته رشته میکروRNA اولیه۱۹ با طولی حدود هزار نوکلئوتید را تولید میکنند (والادي و همکاران، .(۲۰۰۷ رشته مذکور ساختار ساقه و حلقه با دم پلیA و کلاهک ۵′ دارد (نوري دلوئی، . (۱۳۸۴ معمولا در Pri-miRNA هایی که ناحیه رونویسی بزرگی دارند ، رونویسی به کمک RNAپلیمرازII انجام میشود (والادي و همکاران، .(۲۰۰۷ این دسته معمولا میکروRNAهاي اینترونی هستند که پروموتور ، عناصر تنظیمی و ژنی را که در آن قرار دارند بصورت یک رونوشت تولید میکنند (کاي و همکاران، .(۲۰۰۴

Dorsha دو نسخه Pri-miRNA حاصله را پردازش میکند تا با خروج نواحی اینترونی آن یک میکروRNA پیش ساز اولیه۲۰ حاصل گردد (کیم، 2005). Pre-miRNA طولی حدود ۶۰ -۱۱۰ نوکلئوتید و ساختار ساقه و حلقه با دم پلیA و کلاهک ۵′ دارد (کیم، .(۲۰۰۵ کمپلکس آنزیمی شامل یک RNAپلیمرازIII برش دهنده RNA دو رشته اي غیر وابسته به مسیر((Drosha و پروتئین متصل شونده به RNA دو رشته اي DGCR8/Pasha۲۱ قابل ذکر است که نواحی mitron حاصل از نواحی اینترونی هستند که تشکیل ساختار ساقه و حلقه میدهند و در مسیري جانبی پردازش میشوند که نیازي به استفاده از مسیر پردازشی مذکور ندارد (می و همکاران، .(۲۰۱۲

مرحله سوم با انتقال Pre-miRNAها از هسته به سیتوپلاسم با کمک فاکتور صادر کننده هسته اي۲۲ و فاکتور کمکی وابسته به انتقال دهنده نوکلئوتیدي/ سیتوپلاسمی۲۳ صورت میگیرد (میرندا و همکاران، .(۲۰۰۶ با انتقال Pre-miRNA به سیتوپلاسم RanGTP به RanGDP تبدیل شده که سبب رهاسازي Pre-miRNA در سیتوپلاسم میشود(وو وهمکاران، .(۲۰۱۰

برای دریافت اینجا کلیک کنید

مقالات مرتبط

- دانلودمقاله میکروگرین شیوه ای جدید درپرورش سبزی های تازه در خانه
- دانلودمقاله فرایند انتقال از کشاورزی رایج به پایدار و عوامل موثر بر آن
- دانلودمقاله تفاوت بین کشاورزی پایدار و ارگانیک

از این سایت ها نیز دیدن نمایید

- ترنس لاین ، مرجع مقالات تخصصی فارسی ایران

- گت پیپر ، منبع مقالات انگلیسی و فارسی
- دانش رسان ، بیش از 1.5 میلیون مقاله فارسی