

نقش microRNA در تنظیم سر نوشت سلول های بنیادی

اندونوکلئاز دو رشته ای به نام Droscha , pri-miRNA را به precursor miRNA که ۶۰-۷۰ نوکلئوتیدی است و ساختار stem loop دارد، تبدیل می کند. درگام دیگر pre-miRNA با اکسپرتین ۵ به سیتوپلاسم منتقل می شود.

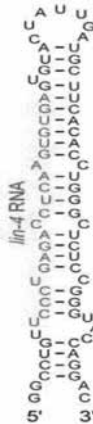
رویداد های درون سیتوپلاسم در biogenesis miRNA

در درون سیتوپلاسم pre-miRNA به گونه میکروویزیکول به بیرون از سلول تراوش می شود، یا اینکه یا پروتئینی به نام دایسر به miRNA بالغ دو رشته ای تبدیل شده و به صورت میکروویزیکول به خارج از سلول ترشح می شود یا اینکه همین miRNA بالغ دو رشته ای به پروتئینی به نام RISC متصل شده و سپس داخل این کمپلکس ریسک رشته ی passenger از miRNA بالغ دو رشته ای حذف شده و رشته ی guide باقی می ماند. این رشته guid می تواند درست به mRNA هدف پیوند شده و آن را تباہ کند و یا اینکه به گونه ی صورت ناقص به mRNA هدف متصل شده و باعث ناپایداری و آدنیلایسیون mRNA هدف شود. بدین گونه کارکرد mRNA تنظیم می شود.

سلول های بنیادی، منبع بالقوه ای برای کاربردهای مهندسی بافت و پزشکی بازساختی است. از ویژگی های برجسته ی یاخته های بنیادی، خود نوزایی و تمایز به گونه های سلول ها است. برای کنترل این دو ویژگی ویژه ی خود، مسیرهای سیگنالینگ خارجی، فرایند اپی ژنتیک و تنظیم در سطح رونویسی و بعد از رونویسی درگیر است. بررسی های تازه نشان می دهد که microRNA ها (miRNA) نقش مهمی در تنظیم خود نوزایی و تمایز سلول های بنیادی از راه مهار mRNA در سطح ترجمه دارد که به تمایز به چندین رده سلولی مشخص می انجامد.

تاریخچه کشف miRNA

طی دو دهه گذشته در بررسی ژن های هتروکرونیک (heterochronic) کرم c.elegans توسط Ambros و همکارانش Rosalind Lee and Rhonda Feinbaum نخستین miRNA به نام Lin-4 کشف شد. Lin-14 به عنوان اولین mRNA هدف است که ترجمه اش توسط Lin-4 مهار می شود.

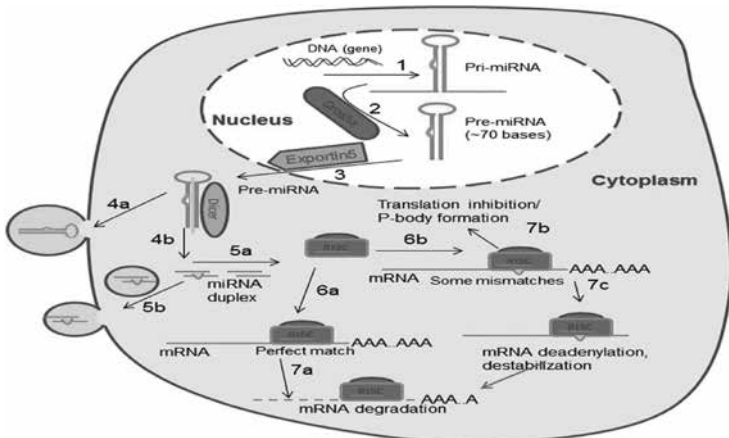


شیوه ی ساخت microRNA

miRNA بالغ ۲۲~ نوکلئوتید طول دارد و با تارگت قرار دادن mRNA هدف باعث مهار ترجمه یا تخریب mRNA می شود. از این رو بیان ژن ها را در مرحله ی بعد از رونویسی (سطح ترجمه) تنظیم می کند.

رویدادهای درون هسته در biogenesis miRNA :

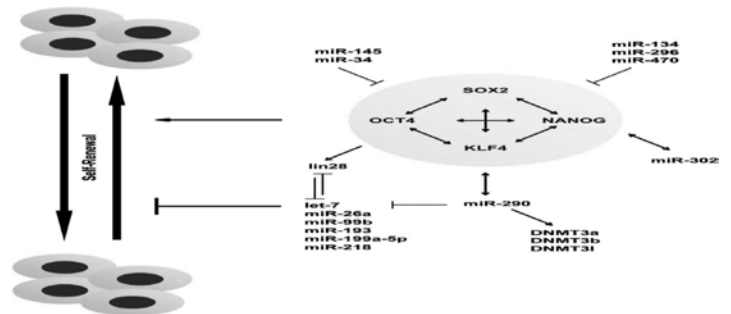
ژن miRNA با RNAPol II به primary miRNA که ساختار hairpin دارد، رونویسی می شود. سپس یک



توانایی خودنوزایی نامحدود و تمایز به همه ی انواع سلول های سوماتیک را دارد. بنابراین جزو سلول های خاص به شمار می رود.

◀ سلول های بنیادی بزرگسال Adult Stem Cells (ASCs)

ASCs با داشتن خصوصیت multipotent، توانایی تمایز به انواع سلول های پیش ساز بافت خاص خودشان را دارند. در حقیقت این سلول های تمایز یافته جهت جایگزینی سلول های مرده و ترمیم بافت های آسیب دیده ایفای نقش می کنند. قسمتی از بافت که ASCs در آن قرار گرفته niche می گویند.

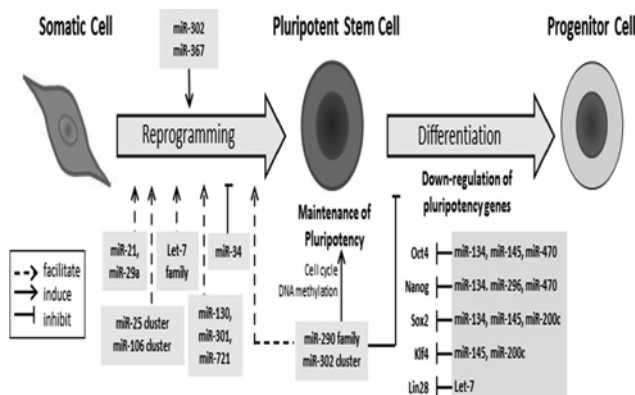
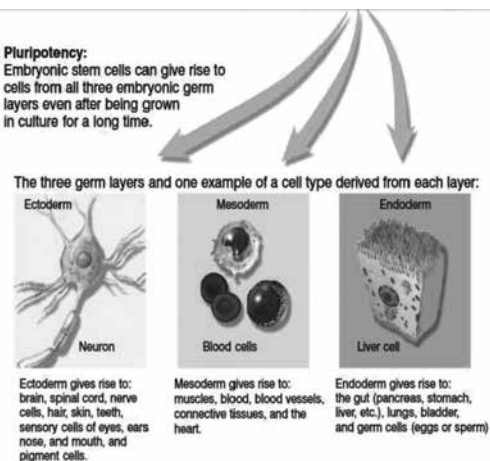
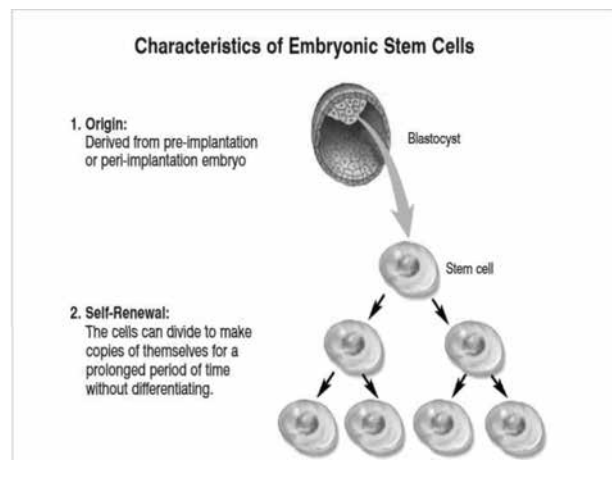


◀ سلول های بنیادی پرتوان القایی Induced pluripotent stem cells (iPSCs)

به سلول های بنیادی شبه جنینی، سلول های بنیادی پرتوان القا شده می گویند که به پاس تحقیقات یاماناکا، طی القای بیان ژن های پرتوانی (Oct4, Sox2, Klf4, Nanog, Lin28, c-Myc) فرایند reprogramming به دست می آید.

◀ سلول های بنیادی سرطانی Cancer Stem Cells (CSCs)

برخی سلول های سرطانی با داشتن توانایی خود نوزایی که به صورت کنترل نشده تقسیم می شود با سلول های بنیادی مشابهت دارد. CSCs به شدت به داروهای شیمی درمانی مقاومت نشان می دهند و خاصیت تهاجمی دارد.

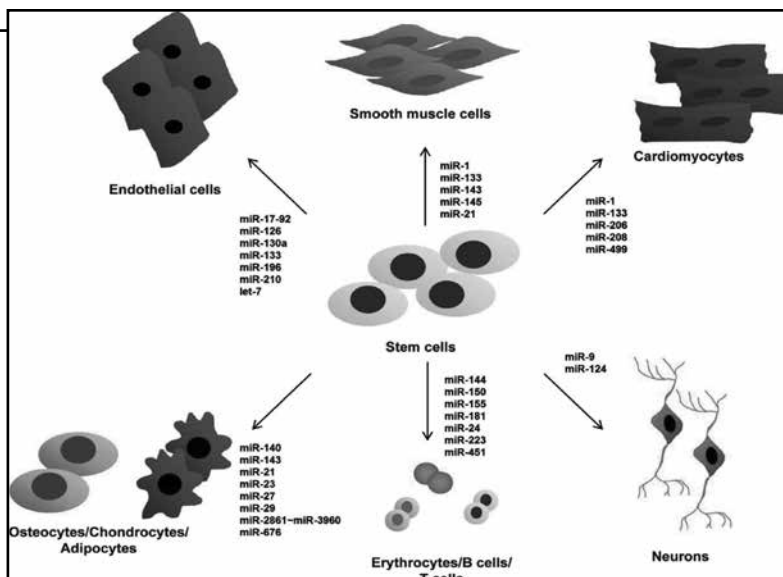


گونه های یاخته های بنیادی ◀ سلول های بنیادی جنینی Embryonic Stem Cells (ESCs)

سلول های بنیادی جنینی با داشتن ویژگی pluripotency،

منابع

1. Ong S-G, Lee WH, KodoK, Wu JC. MicroRNA-mediated regulation of differentiation and trans-differentiation in stem cells. *Advanced drug delivery reviews*. 2015;88:3-15.
2. Yao S. MicroRNA biogenesis and their functions in regulating stem cell potency and differentiation. *Biological procedures online*. 2016;18:8.
3. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
4. Mathieu J, Ruohola-Baker H. Regulation of stem cell populations by microRNAs. *Advances in experimental medicine and biology*. 2013;786:329-51.
5. Berardi E, Pues M, Thorrez L, Sampaoli M. miRNAs in ESC differentiation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2012;303(8):H931-9.
6. Heinrich EM, Dimmeler S. MicroRNAs and stem cells: control of pluripotency, reprogramming, and lineage commitment. *Circulation research*. 2012;110(7):1014-22.
7. Pfaff N, Moritz T, Thum T, Cantz T. miRNAs involved in the generation, maintenance, and differentiation of pluripotent cells. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2012;90(7):747-52.
8. Huang, X.A. and H. Lin, The microRNA regulation of stem cells. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2012. 1(1): p. 83-95.



نتیجه گیری

miRNA ها نقش قابل توجهی را در فرایند باز برنامه ریزی جهت تولید سلول های بنیادی پرتوان القا شده و همچنین کنترل تکثیر سلول های بنیادی و سرنوشت آن ها در بازسازی بافت و مهندسی بافت دارد. miRNA ها از طریق مسیرهای سیگنالینگ چندگانه مولکولی و فاکتورهای رونویسی به طور دقیق تنظیم شده و سرنوشت سلول های بنیادی را کنترل می کند. با استدلال بر شواهد امیدوارکننده روزافزون حاکی از نقش تنظیمی miRNA ها در تنظیم سرنوشت سلول های بنیادی، می توان گفت که miRNA ها بخش مهمی از تحقیقات بیولوژی و بیومدیکال و پزشکی بازساختی را تشکیل می دهد.