

میکرو RNA ها و پاسخ آسیب DNA

غیر هومولوگ، اصلاح برش نوکلئوتید، سنتز DNA آسیب دیده و چیزهای دیگری را شامل می شود. سطوح آسیب DNA که ظرفیت ترمیمی سلول ها را افزایش می دهد منجر به فعال شدن آپوپتوز و پیری می شود.

مکانیسم هایی که پاسخ miRNA القا کننده ی آسیب DNA را تحت تاثیر قرار می دهند.

تنظیم بیان miRNA می تواند در هر دو سطح رونویسی و پس از رونویسی در پاسخ به آسیب DNA رخ دهد. ATM، یک کیناز کلیدی است که پاسخ آسیب به DNA را تنظیم می کند، همچنین نقش اصلی را در بیان miRNA بعد از آسیب DNA بازی می کند، همچنانکه از دست دادن ATM از تغییر مجموعه ی بزرگی از miRNA بعد از آسیب DNA جلوگیری می کند.

ATM بیان miRNA را از طریق چندین مکانیسم متفاوت تنظیم می کند. یک مکانیسم فسفوریله شدن وابسته به ATM پروتئین تنظیمی تکه کننده ی نوع KSRP (KH) است. فاکتور برهمکنش کننده ی Dirsha و Dicer است و بلوغ زیرمجموعه ای از miRNA را با شناخت سه جزئی GGG در ناحیه ی لوپ انتهایی شان تنظیم میکند. فسفوریلاسیون با واسطه ی ATM، KSRP، در 5132، 5274 و 5670، به صورت چشمگیری برهمکنش بین KSRP و pri-miRNA را قدرتمند میکند و همچنین فعالیت KSRP را در مکانهایی که برای DDR مهم است، نامشخص باقی مانده است.

به صورت قابل توجهی، هنگامیکه همه ی 29 miRNA های وابسته به KSRP در رفتار وابسته به ATM در پاسخ به تیمار نئوکارزینوستین (فاکتور شیمی درمانی) القا شده است، 42 miRNA اضافی در یک رفتار وابسته به ATM نه در رفتار مستقل از KSRP القا شده است.

یک مکانیسم مستقل KSRP مستقل از تنظیم miRNA با واسطه ی ATM از طریق p53 است. مکانیسم های دیگری همچنین به القای miRNA مستقل از ATM بعد از آسیب DNA مرتبط هستند. فسفوریلاسیون وابسته به ATM، $\Delta Np63\alpha$ موجب تغییر بیان miRNA به وسیله ی بیان miRNA واسطه ای

میکرو RNA ها (miRNAs) دسته ای از مولکول های تک رشته ای غیر کد شونده، اندوژن با زنجیره ای کوتاه (معمولا 21-25 نوکلئوتید) هستند. ژن های miRNA در هر دو ناحیه ی درون ژنی و بین ژنی در سرتاسر ژنوم قرار دارند، جاییکه آن ها به صورت مستقل یا با ژن های میزبان شان نسخه برداری می شوند. miRNA ها دسته ی جدیدی از تنظیم کننده های بیان ژن بعد از رونویسی را ارائه میکنند و نقش های مهمی را در پردازش های بیولوژیکی و فنوتیپ های بیماری بازی می کنند. به ویژه بیان miRNA به تحریکات اندوژنی و آگزوژنی متعددی پاسخ دهنده است، مثل درمان با فاکتور های ضد سرطان آسیب رسان به DNA.

مسیرهای پاسخ DNA (DDR) نقش مهمی را در حمایت از آسیب DNA بازی می کند. لغو DDR اغلب به بی ثباتی ژنتیکی افزایش یافته و حساسیت سلولی به فاکتور های آسیب رساننده ی DNA می انجامد. پروتئین های زیادی در DDR بررسی شده اند تا تنظیم دقیق در چندین سطح مثل کنترل نسخه برداری و تغییرات پس از ترجمه، در پاسخ به آسیب DNA بررسی شود. میکرو RNA ها کلاسی از RNA های کوچک غیر کد شونده است که به صورت منفی بیان ژن را در سطوح پس از ترجمه تنظیم می کند. سطوح بیان بعضی از miRNA در پاسخ به آسیب DNA تغییر می یابند. بعضی miRNA ها مثل miR-24، 138، 96، 182 در DDR و یا ترمیم DNA شرکت کرده اند و حساسیت سلولی به فاکتور های آسیب رسان DNA را تحت تاثیر قرار می دهند.

پاسخ آسیب DNA و ترمیم DNA

DDR یک شبکه ی سیگنال دهی است که با شناسایی آسیب آغاز شده و به وسیله ی چندین سیگنال دهنده ی میانجی تقویت شده است، که سرانجام فاکتور های پایین دست را فعال می کنند تا سرنوشت سلول ی را به وسیله ی دستکاری بیان ژن، مهار سیکل سلولی، اصلاح DNA آپوپتوز و پیری را وساطت می کنند. فعال شدن نقاط بازرسی سیکل سلولی در G₁/S، یا G₁/M به سلول ها زمان می دهد تا ماشین های اصلاح DNA برای حل آسیب های DNA را مداخله کنند. این مسیر ها ترمیم برش تک رشته ای، ترمیم ترکیب هومولوگ، ترمیم با انتهای اتصال

A role for small RNAs in DNA double-strand break repair. *Cell* 2012; 149:101-12; PMID:22445173; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.002>

5. Ciccio A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell* 2010; 40:179-204; PMID:20965415; <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.019>

6. Zhang X, Wan G, Berger FG, He X, Lu X. The ATM kinase induces microRNA biogenesis in the DNA damage response. *Mol Cell* 2011; 41:371-83; PMID:21329876; <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2011.01.020>

7. Wan G, Mathur R, Hu X, Zhang X, Lu X. miRNA response to DNA damage. *Trends Biochem Sci* 2011; 36:478-84; PMID:21741842; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2011.06.002>

8. Trabucchi M, Briata P, Garcia-Mayoral M, Haase AD, Filipowicz W, Ramos A, et al. The RNA-binding protein KSRP promotes the biogenesis of a subset of microRNAs. *Nature* 2009; 459:1010-4; PMID:19458619; <http://dx.doi.org/10.1038/nature08025>

9. Huang Y, Guerrero-Preston R, Ratovitski EA. Phospho- Δ Np63 α -dependent regulation of autophagic signaling through transcription and micro-RNA modulation. *Cell Cycle* 2012; 11:1247-59; PMID:22356768; <http://dx.doi.org/10.4161/cc.11.6.19670>

10. Huang Y, Chuang A, Hao H, Talbot C, Sen T, Trink B, et al. Phospho- Δ Np63 α is a key regulator of the cisplatin-induced microRNAome in cancer cells. *Cell Death Differ* 2011; 18:1220-30; PMID:21274007; <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2010.188>

11. Kawai S, Amano A. BRCA1 regulates microRNA biogenesis via the DROSHA microprocessor complex. *J Cell Biol* 2012; 197:201-8; PMID:22492723; <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.201110008>

12. Garcia AI, Buisson M, Bertrand P, Rimokh R, Rouleau E, Lopez BS, et al. Down-regulation of BRCA1 expression by miR-146a and miR-146b-5p in triple negative sporadic breast cancers. *EMBO Mol Med* 2011; 3:279-90; PMID:21472990; <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201100136>

13. Valeri N, Gasparini P, Fabbri M, Braconi C, Veronese A, Lovat F, et al. Modulation of mismatch repair and genomic stability by miR-155. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:6982-7; PMID:20351277; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002472107>

14. Mao G, Lee S, Ortega J, Gu L, Li GM. Modulation of microRNA processing by mismatch repair protein; MutL α . *Cell Res* 2012; 22:973-85; PMID:22290424

به صورت رونویسی شده و به وسیله ی تنظیم افزایشی Dicer را موجب می شود تا بلوغ miRNA را بعد از تیمار با سیسپلاتین تحریک کند. BRC1، فعال شده با ATM به محض آسیب DNA، پردازش بعضی از pri-miRNA ها را از طریق برهمکنش مستقیم با Drosha، DDX5 و pri-miRNA آسان می کند. هرچندکه این مکانیسم ها نمی توانند کاهش وابسته به ATM بعضی از miRNA ها را توضیح دهند. بنابراین، احتمالاً، سوبستراهای اضافی ATM وجود دارد که مرتبط با کاهش وابسته به ATM از miRNA ها هستند. شناسایی چنین سوبستراهایی برای درک ما از مکانیسم های تغییرات القا کننده ی آسیب DNA بیان miRNA مهم است.

اعمال miRNA ها در پاسخ آسیب به DNA

miRNA هایی وجود دارند که در پاسخ به آسیب DNA تنظیم افزایشی یافته اند و ترمیم DNA و ژن های DDR را هدف قرار داده اند. این miRNA ها ممکن است آستانه ی روی فعال سازی ترمیم DNA و DDR را تحمیل کنند. بنابراین، سیستم سلولی را برای فعالیت بهینه ترمیم DNA و DDR را بافری می کند. بعضی از میکرو RNA های غیر پاسخگو به آسیب DNA ممکن است همچنین DDR را تنظیم کند.

نتیجه

بیان miRNA در پاسخ به آسیب DNA در سطح رونویسی یا پس از رونویسی تعدیل شده است و بعضی از این miRNA ها می توانند بیان یک رنج وسیعی از ژن های ترمیم DDR/DNA را تنظیم کنند و حساسیت سلولی با فاکتور های آسیب رسان DNA را تعدیل کنند. این سطح از تنظیم در فواصل بین تغییرات پس از ترجمه ای القا شده و کنترل مرحله ی آخر شروع رونویسی انجام می شود، بنابراین نقش های اساسی روی یکپارچگی DDR دارد.

منابع:

1. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116:281-97; PMID:14744438; [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
2. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136:642-55; PMID:19239886; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.035>
3. Pothof J, Verkaik NS, van IJcken W, Wiemer EA, Ta VT, van der Horst GT, et al. MicroRNA-mediated gene silencing modulates the UV-induced DNA-damage response. *EMBO J* 2009; 28:2090-9; PMID:19536137; <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2009.156>
4. Wei W, Ba Z, Gao M, Wu Y, Ma Y, Amiard S, et al.