

دخالت microRNA در جنبه های کاربردی و تکاملی سیستم عصبی و در

بیماری های عصبی

چکیده

microRNA، RNAهای کوچک غیر کد کننده ای هستند که بیان ژن را در سطح پس از ترجمه تنظیم می کنند و برای تنظیم مولکولی ضروری به نظر می رسند که در بیان ژن های تعدیل کننده در طی تکامل عصبی و عملکرد آن دخالت دارند. microRNAها نقشی را در طی هماهنگی سلول های بنیادی عصبی و تمایز اولیه ایفا می کنند و هم مراحل پایانی تکامل عصبی را شامل می شوند مثل تشکیل دندریتها و ارتجاع پذیری سیناپسی. یک ارتباط بین microRNAها و بیماری های عصبی مثل تخریب عصبی یا اختلال در عملکرد سیناپسی، با پیشرفت قابل ملاحظه ای در حال آشکار شدن است. این مقاله مروری، یافته های اخیر را درباره عملکرد microRNAها در تکامل و سیستم عصبی بالغ و پتانسیل های قابل ملاحظه آن ها در ارتباط با بیماری های عصبی خلاصه شده است.

مقدمه

کشف microRNAها (miRNAs) یک لایه جدید برای تنظیم کنترل بیان ژن را معرفی کرده است. miRNAها، RNAهای غیر کد کننده کوتاهی هستند که در حدود ۲۱ نوکلئوتید طول دارند که بیان ژن را در سطح پس از ترجمه و با هدایت ماشین مولکولی به ناحیه غیر ترجمه شونده 3'-UTR از mRNA اختصاصی تنظیم می کنند تا بیان آن ها را کنترل کند. از آن جایی بیوژنز و مکانیسم عمل miRNAها به طور گسترده در سایر مقالات بیان شده است، این مقاله فقط به طور خلاصه مروری را مطرح می کند. بسیاری از miRNAها توسط پلیمراز II بیان می شوند،

در حالی که تعداد کمی از miRNAهای انسانی هم نشان داده شده است که توسط پلیمراز III رونویسی می‌شوند. رونوشت اولیه (pri-miRNA) می‌تواند بیشتر از هزار نوکلئوتید طول داشته باشد و دارای ساختارهای سنجاق سری باشد. درون هسته، pri-miRNA توسط آنزیم RNaseIII به نام Drosha دست ورزی می‌شود و منجر به یک پیش ساز سنجاق سری با طول ۷۰ نوکلئوتید می‌شود که دارای آویزهای ۲ نوکلئوتیدی در بخش 3' است. این آویز به وسیله اکسپورتین ۵- شناخته می‌شود که miRNA را به درون سیتوپلاسم منتقل می‌کند. در سیتوپلاسم، pre-miRNA بعداً توسط آنزیم RNaseIII Dicer برش داده می‌شود. این منجر به تشکیل miRNA duplex می‌شود. miRNA: حد واسطی می‌شود که دارای miRN بالغ ۲۱ نوکلئوتیدی و جایگاه ستاره ای آن miRNA* است. با ادامه باز شدن پیچ و تاب miRNA دورشته ای با یک هلیکاز، miRNA بالغ به درون کمپلکس خاموش کننده القایی (RISC)RNA وارد می‌شود در حالی که miRNA* معمولاً تجزیه می‌شود. اتصال miRNA به mRNA هدف نیاز به RISC و حضور پروتئین‌های Argonaute (Ago) دارد. تشخیص miRNA هدف معمولاً دارای جفت شدن بازی بین باقی مانده‌های ۲-۸ در انتهای 5' miRNA می‌باشد که توالی دانه نامیده می‌شود و توالی مکمل آن در 3'-UTR از mRNA هدف وجود دارد. بسته به درجه مکمل بودن میان miRNA و هدفش، mRNA هدف می‌تواند شکسته شود و تجزیه شود یا به صورت ترجمه شونده ای مهار شود. مکمل بودن کامل تخریب mRNA را القا می‌کند در حالی که مکمل بودن ناقص منجر به مهار ترجمه می‌شود. در حیوانات، miRNA خاموش کننده بیان ژن به صورت قابل ملاحظه ای با مهار ترجمه کنترل می‌شود. تاکنون، مکانیسم‌های پشت مهار ترجمه شناخته شده اند. تنظیم در مرحله آغاز ترجمه، به عنوان یکی از مکانیسم‌های اصلی برای مهار ترجمه شناخته شده است اگرچه شواهدی برای تنظیم مراحل پس از آغاز هم تاکنون مورد نظر قرار گرفته اند. miRNAهای القا کننده مهار ترجمه به نظر می‌رسد که در مثال‌های اندکی می‌توانند برگشت پذیر باشند، نشان می‌دهد که miRNA، دینامیک تنظی می‌و پاسخ به نیازهای سلولی خاص را کنترل می‌کند.

ژن‌های miRNA مهره داران هم چنین در ژن‌های جدانشده یا خوشه‌های miRNA بزرگ که در ژن واقع شده اند هم می‌تواند اتفاق بیفتد که به صورت متعاون به صورت رونوشت‌های اولیه پلی سیسترنی ترجمه می‌شوند. ژن‌های

miRNA بدون خوشه می‌توانند از پروموتورهای خودشان ترجمه شوند در حالی که به ترتیب 40% و 10% از ژن‌های miRNA انسانی و موشی درون اینترون‌ها و اگزون‌ها واقع شده‌اند. که رونوشت‌های کد کننده پروتئین و غیر پروتئینی هستند که در طی ژن‌های میزبان بیان می‌شوند.

miRNAها در موجودات پسرلولی بسیار رایج هستند و بر بیان بسیاری از ژن‌های کد کننده پروتئین تاثیر می‌گذارند. تاکنون، حدود 700 miRNA در ژنوم انسانی توصیف شده‌اند و تعداد آن‌ها به طور پیوسته در حال افزایش است. تخمین زده می‌شود که هر miRNA برای بیشتر از ژن هدف می‌تواند تاثیر بگذارد و در کنار هم پیشنهاد می‌شود که miRNA می‌تواند در حدود یک سوم از ژن‌های کد کننده پروتئین در حیوانات را به عنوان هدف قرار دهد و حدود 60% از توالی‌های حفاظت شده بین miRNAهای بالغ انسانی و موش مشاهده شده است. miRNAها در فرآیندهای سلولی مختلفی تاثیر دارند مثل زمان بندی تکامل، آپوپتوز، متابولیسم، میوزوز و کاردیوژنز (تشکیل بافت‌های قلبی).

با در نظر گرفتن پیچیدگی بالایی از مغز و سیستم عصبی آن، اصلا شگفت انگیز نیست که miRNAها به عنوان تنظیم کننده‌های ضروری تکامل و عملکرد سیستم عصبی در نظر گرفته شوند. تحقیقات بر روی miRNA هم چنان یک حوزه جدید محسوب می‌شود و مکانیسم‌های جزئی دخالت miRNA در سیستم‌های تنظیم کننده سیستم‌های عصبی هنوز در ابتدای راه هستند و به طور کامل شناخته نشده‌اند. این مقاله مروری یافته‌های اخیر درباره دخالت مسیرهای تنظی می‌miRNA در عملکرد سیستم‌های عصبی در حال تکامل و در حال توسعه و هم چنین در بیماری‌های عصبی را مورد بررسی قرار داده است.

نقش Dicer و miRNA در سیستم عصبی

مغز منبعی غنی از miRNA است و مطالعات مختلفی با استفاده از پروفایل بیانی miRNA نشان داده است که جزء اصلی miRNAها غنی می‌شوند یا به طور اختصاصی در سیستم‌های عصبی بیان می‌شوند و بیان آن‌ها به صورت دقیقی در طی تکامل مغز تنظیم می‌شود. این امر در ابتدا، نقش مهم miRNA را در تکامل مغز، افتراق نورونی و تنظیم مغز و بیان ژن‌های اختصاصی نورون‌ها را نشان می‌دهد. حذف Dicer ژنومی منجر به حذف همه

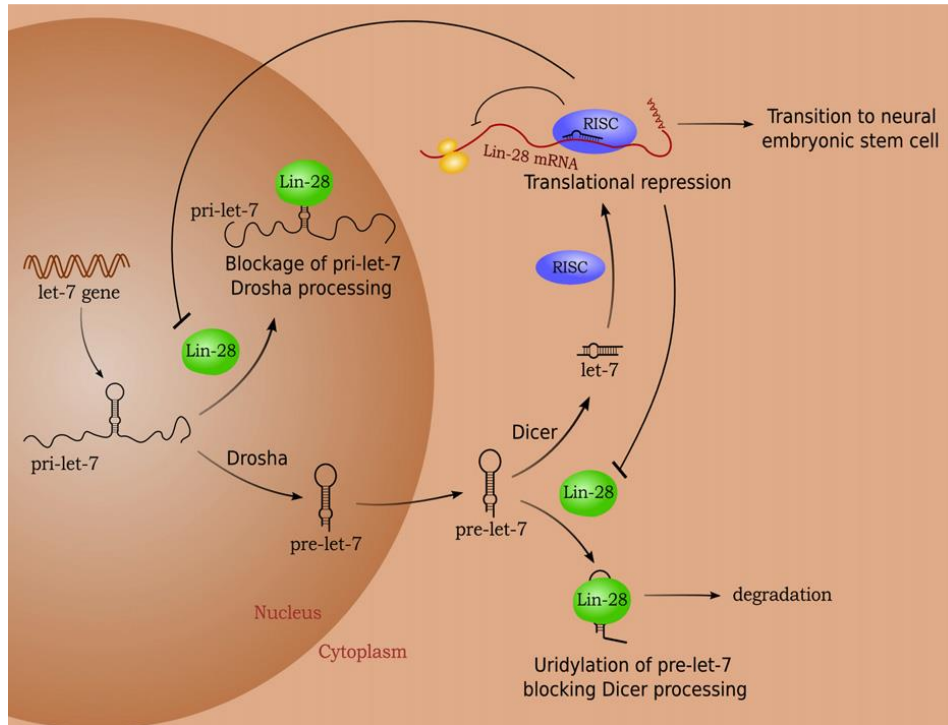
miRNAهای بالغ می‌شود و به عنوان یک ابزار ارزشمند برای مطالعه دخالت کلی مسیرهای تنظی می‌miRNA در سیستم عصبی معرفی می‌شود. نقایص مورفوژنز شدید مغز در موتانت‌های دارای dicer خاموش شده در zebrafish مشاهده شده است. فقدان Dicer می‌تواند توسط miR-430 انجام شود که از خانواده بزرگ miRNA در طی تکامل اولیه zebrafish بیان می‌شود و نقشی اساسی را برای این خانواده miRNA در طی تکامل مغزی ایفا می‌کند. در موش‌ها، حذف Dicer سبب تخریب نورون‌ها و مرگ سلولی در زیرجمعیت‌های نورونی می‌شود مثل نورون‌های دوپامین در مغز، سلول‌های پورکینج پس از میتوز در مخچه و نورون‌های پیش قشری. به علاوه، فقدان Dicer در قشر و هیپوکاموس بر مورفولوژی بافت و سلول، مسیرهای ردیابی آکسونی و آپوپتوز تاثیر می‌گذارد. این امر نشان می‌دهد که miRNAها در چنین فرآیندهای متنوعی دخیل هستند مثل مورفوژنز نورونی و بافتی، زنده ماندن نورونی و احتمالاً بیماری‌های تخریب نورونی. خاموش کردن Dicer در پیش سازهای قشر عصبی، بر افتراق عصبی تاثیر می‌گذارند و منجر به تمایز نهایی غیر عادی در پیش سازهای بویایی در حال تکامل می‌شود. مهار خانواده miR-200 به تنهایی، یک خانواده miRNA است که به میزان بالایی در بافت‌های بویایی بیان می‌شود، فنوکپی‌های افتراقی انتهایی در پیش سازهای بویایی را دچار نقص می‌کند. در کل، این نتایج منجر به نقش کلیدی برای miRNAها در طی تمایز عصبی می‌شود.

مطالعات با استفاده از موتانت‌های Dicer بدون شک نقشی را برای miRNAها در بسیاری از جنبه‌های سیستم عصبی نشان می‌دهند. به علاوه، حذف Dicer هیچ عملکردی از miRNAهای منفرد را نشان نمی‌دهد. بقیه این مقاله مروری بر تاثیر miRNAهای منفرد بر جنبه‌های تکاملی و کاربردی سیستم عصبی می‌پردازد.

miRNAها در اختصاصیت رده‌های سلول عصبی و تمایز آن‌ها

مطالعاتی انجام شده است که اهمیت miRNA را در مسیرهای تنظی می‌در رخداد‌های اولیه تکاملی نشان می‌دهد مثل ارتباط سلول‌های بنیادی عصبی، تمایز و رشد خارجی نورونی. Let5-7 در سینورابتیدیس الگانس به عنوان یک تنظیم کننده زمان بندی تکامل از طریق تنظیم تکثیر سلولی و تمایز شناسایی شده است. این miRNAها در بافت‌های مغز موجودات مختلفی مثل zebrafish و موش بیان می‌شوند. بیان let-7 در سلول‌های بنیادی جنینی

تمایز نیافته، پایین است اما در طی تمایز به رده‌های عصبی افزایش می‌یابد. در فرآیند همکاری سلول‌های بنیادی عصبی، let-7 بخشی از لوپ بازخورد منفی دوگانه است که در سطح بیان let-7 به عنوان کنترلی برای تبدیل سلول‌های جنینی به سلول‌های عصبی شناخته می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱. مدل کاربردی برای نقش let-7 در اختصاصیت رده‌های سلول عصبی. تبدیل سلول‌های جنینی به سلول‌های بنیادی عصبی با let-7 کنترل می‌شود. سطح let-7 توسط یک لوپ بازخورد منفی دو طرفه بین let-7 و Lin-28 تنظیم می‌شود. پروتئین Lin-28، let-7 را در سطح پس از ترجمه مهار می‌کند. در حالی که هویت سلول‌های بنیادی جنینی باقی می‌ماند. مهار ترجمه در Lin-28 در بخش mRNA، توسط let-7، فرآوری let-7 را امکان‌پذیر می‌کند که منجر به هماهنگی سلول‌های عصبی نورونی می‌شود. مهار Lin-28 توسط فرآوری let-7 می‌تواند توسط دو مکانیسم به وجود بیاید: 1. در هسته، Lin-28 به لوپ ساختار سنجاق سری در رونوشت pri-let-7 متصل می‌شود در حالی که فرآیند Drosha مهار می‌شود. 2. در سیتوپلاسم، Lin-28 یوریدیلایسون pre-let-7 را القا می‌کند. pre-let-7 یوریدیل شده توسط Dicer و تجزیه مربوط به آن، شناخته نشده است.

اگرچه، let-7 بالغ در سلول‌های بنیادی جنینی تمایز نیافته بیان نمی‌شود، این سلول‌ها، pre-let-7 را بیان می‌کنند که تنظیمات بعد از رونوشت برداری را برای بیان let-7 اعمال می‌کند. یک از تنظیم‌کننده‌های مورد نظر در Lin-28 پروتئینی است که به علت درگیری اش در زمان تکامل C.elegans به خوبی شناخته شده است. اما آنچه اخیراً نشان داده شده است این است که در برنامه ریزی دوباره برای تبدیل سلول‌های سوماتیک جنینی به پلوریپوتنت‌ها دخیل است. Lin-28 تنظیم منفی را برای بیان let-7 تنظیم می‌کند که از طریق مهار رخدادهای فرآوری let-7 این کار را انجام می‌دهد. شواهدی مربوط به دو مکانیسم برای Lin-28 وجود دارد که مهار فرآوری let-7 را تنظیم می‌کنند. ابتدا، Lin-28 به ناحیه لوپی از ساختار سنجاق سری در رونوشت pri-let-7 متصل می‌شود و فرآوری Drosha را مهار می‌کند. دوم، Lin-28 یوریدیلایسیون pre-let-7 را در انتهای 3' القا می‌کند و منجر به شکست در پیش‌سازهایی می‌شود که متحمل فرآیند Dicer شده‌اند. در طی اختصاصیت رده‌های سلولی عصبی، Lin-28 و Let-7 با هم تعامل می‌کنند تا بلوغ let-7 را کنترل کنند. Lin-28 به صورت پایین دستی توسط let-7 تنظیم می‌شود و اجازه می‌دهد که فرآوری pri/pre-let-7 رخ دهد در حالی که مهار let-7 با Lin-28 منجر به تنظیم بالادستی Lin-28 و فقدان فرآوری pri/pre-let-7 می‌شود.

مطالعه‌ای بر روی درگیری miRNA در تمایز نورون، نقش مهمی را برای miRNAهای اختصاصی مغز، miR-9 و miR-124 را نشان می‌دهد. این miRNAها بیان‌افزاینده‌ای را در طی عصب‌زایی ایجاد می‌کنند. بیان بیش از حد این دو miRNA سبب یک کاهش در تمایز رده‌های آستروسیتی در محیط کشت می‌شود، اگرچه مهار miR-9 به تنهایی یا در ترکیب با miR-124 سبب کاهش تعداد نورون‌ها می‌شود. به علاوه، بیان افزایش یافته miR-125a و miR-125b در طی تمایز سلول‌های کارسینومای جنینی درون نورون‌ها مشاهده شده است. یک هدف تنظی‌می‌از اعضای خانواده miR-125 در Lin-28 پستانداران و دو miRNA مربوط به مهار مشاهده شده در Lin-28 در نورون‌های تمایز پیدا کرده وجود دارد. در موش، miR-9 به طور کلی در این محتوا بیان شده است که در طی تمایز می‌تواند به صورت جدی سلول‌های Cajal-Retzius را در پوسته مغزی میانی تحت تاثیر قرار دهد. این اثر در طی تنظیم Foxg1 ایجاد می‌شود، ژنی که در پایداری حالت تمایز نیافته از سلول‌های Cajal-Retzius

نقش دارند. در نهایت، miR-133b تمایز را در نورون‌های دوپامینی مغز میانی کنترل می‌کند. موضوعی که بعداً در بخش بحث درباره پارکینسون با جزئیات بیشتر مورد بحث قرار گرفته است.

miR-124 یک miRNA اختصاصی نورون است که برای تکامل نورونی مهم است. نقش اصلی miR-124 مهار ژن‌های غیر نورونی در نورون‌هاست که تمامیت سلولی را حفظ می‌کند. مسیر miR-124 با مسیر NRSF/REST (فاکتورهای خاموش کننده محدود کننده نورون/ فاکتور رونویسی خاموش کننده RE-1) که بیان ژن عصبی را در سلول‌های غیر عصبی مهار می‌کند. NRSF/REST در طی تبدیل از پیش سازها با نورون‌های پس از میتوزی به صورت پایین دستی تنظیم می‌شوند. چون رونویسی از miR-124، وابسته به NRSF/REST است، این امر به بیان miR-124 اجازه می‌دهد، که می‌تواند ژن‌های غیر عصبی را مهار کند. جالب است که، هدف miR-124 در دومین کوچک انتهایی C در پروتئازهاست (SPC1). یک فاکتور ضد عصبی که در عملکرد کمپلکس NRSF/REST نقش دارد. به علاوه، miR-124 می‌تواند بیان ژن‌های اختصاصی نورونی عصبی را از طریق تنظیم PTBP1 که یک مهار کننده ویرایش جایگزین است انجام دهد. این موضوع تولید رونوشت‌های اختصاصی نورون را آغاز می‌کند. PTBP1 سطوح بیان بالایی را در سلول‌های غیر عصبی ایجاد می‌کند اما در سلول‌های غیر نورونی منجر به تنظیم پایین دستی بعد از رونویسی می‌شود که این کار توسط miR-124 صورت می‌گیرد. هدف گذاری PTBP1 توسط miR-124 ویرایش‌های جایگزین اختصاصی نورونی را امکان پذیر می‌کند و miR-124 تمایز را در نورون‌ها افزایش می‌دهد.

جدا از نقش miR-124 در خاموش کردن ژن‌های غیر عصبی و آغاز بیان ژن‌های عصبی، miR-124 در رشد نورونی خارجی در سلول‌های سرطانی جنینی موش‌های در حال تمایز هم درگیر هستند. فاکتورهای پایین دستی miR-124 در این پارادایم، Rac1 و Cdc42 هستند که GTPase‌های کوچکی از خانواده Rho هستند که دینامیک فیلامنت‌های اکتین و میکروتوبول‌ها را در سلول‌های مختلفی تنظیم می‌کنند. این نقشی را برای miR-124 در ژن‌های تنظی می‌کنترل کننده بازآرایی اسکلت سلولی نشان می‌دهد. miRNA دیگری که رشد نورونی را تنظیم می‌کند، miR-388 است. ژن miR-338 درون اینترون تیروزین کینازهای مربوط به آپوپتوز قرار گرفته اند،

کینازی که برای تمایز عصبی و گسترش نورون‌ها ضروری است. در طی تکامل نورونی، AATK و miR-388 با هم بیان می‌شوند و هر دو مولکول برای رشد بهینه نورونی مورد نیاز هستند. به علاوه، محصولات ژنی خاموش کننده miR-388 که تنظیم کننده‌های منفی برای تمایز نورون‌ها هستند همراه با AATK عمل می‌کنند تا تمایز نورونی را آغاز کنند.

microRNAها در تکامل مغز

اگرچه درصد بالایی از miRNAهای شناخته شده در مغز وجود دارند، چیز زیادی درباره نقش miRNAها در تکامل مغز مشخص نشده است. به علاوه، دو مطالعه اخیر نشان داده اند که نقش‌های جدید مهمی برای miRNA در نزدیکی لوله عصبی و الگوبندی مغزی وجود دارد. موش‌هایی با ژن‌های Mlin41 موتانت، نقایصی را در تشکیل لوله عصبی در طی تکامل ایجاد می‌کنند و هم چنین مرگ جنینی را سبب می‌شوند. Mlin41 یک ارتولوگ Lin-41 در *C. elegans* است. ژن هدفی که در کنترل تنظیم تمایز سلول‌های هیپودرمی در طی تبدیل لارو *C. elegans* به حالت بالغ نقش دارند. در حالت *in vitro*، let-7 و miR-125 نشان داده اند که بیان Mlin41 را از طریق جایگاه اتصالی در 3'-UTR تنظیم می‌کنند. تنظیم پایین دستی Mlin41 در جنین موش‌های در حال تکامل در حدود E9.5 دست به دست همراه با بیان افزایش یافته let-7 و miR-125 در الگوهای هم پوشانی دهنده منتقل می‌شود و یک نقش حمایتی را برای let-7/miR-125/Lin-41 در چرخه تنظی می‌تکامل لوله عصبی ایفا می‌کند.

در *zebrafish*، miR-9 طراحی شده است تا محدوده‌های مرز مغز میانی و مغز پشتی را تعیین کند، یک مرکز سازمان دهی دارای طول عمر زیاد در لوله عصبی که در تکامل مغز میانی و مغز پشتی نقش دارد. MHB شامل سلول‌های پیش سازی است و مرتبط با نورون‌های MH است. القای اکتوبی از عصب زایی درون MHB منجر به تمایز قبل از بالغ شدن و شکست در نگهداری فعالیت MHB می‌شود. اجزای مهم برای نگهداری و فعالیت MHB، سیگنال‌های فاکتور رشد ۸ فیبروبلاستی هستند که عبارتند از: پذیرنده ۱ فاکتور رشد فیبروبلاست و فاکتورهای رونویسی Her، مهار کننده‌های عصب زایی در MHB. به طور جدی، miR-9 به میزان بالایی از طریق مغز

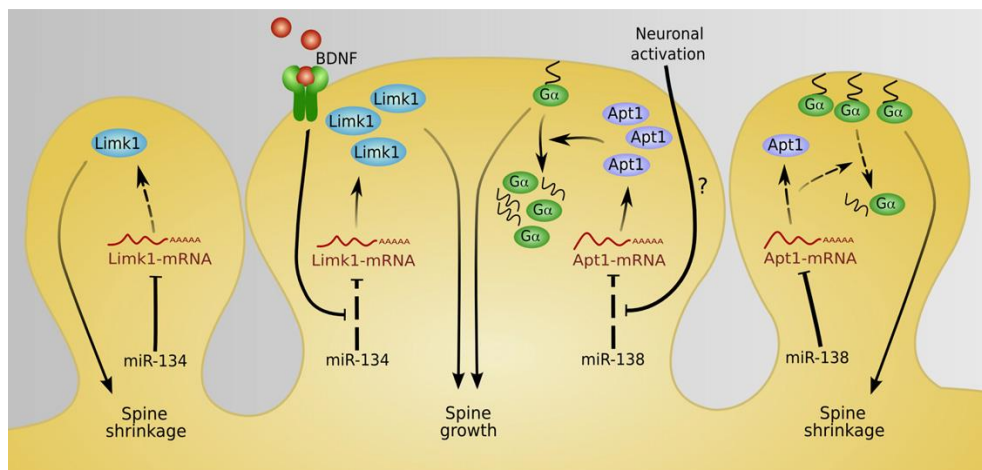
miRNA را بیان می‌کند که در MHB بیان نمی‌شوند. بیان اکتوپیک miR-9 در MHB، عصب زایی را آغاز می‌کند و در نهایت منجر به حذف MHB می‌شود. این اثر miR-9 با تنظیم بیان دستی از Fgf8، FgfR1 و هم‌چنین Her-5 و 9 انجام می‌شود، همه اجزای تنظیم‌کننده که در نگهداری و فعالیت MHB درگیر هستند. miR-9 عصب زایی را در MH آغاز می‌کند و بیان miR-9 در نواحی اطراف MHB، می‌تواند به تعیین محدودیت‌های MHB و هم‌چنین ذخایر پیش‌ساز MHB کمک کند. در کنار هم، این نتایج نقش جدیدی را برای miRNAها در الگوبندی مغز نشان می‌دهند. اگرچه، مطالعات بیشتر باید انجام بگیرد تا تصویر کامل تری از مشارکت miRNAها در پیشبرد تکامل نرمال مغز به دست آید.

microRNAها در ارتجاع پذیری سیناپسی

مغز بالغ شامل شبکه بسیار سازمان یافته‌ای از نورون‌هایی است که از طریق سیناپس با هم ارتباط دارند. تغییرات شدت سیناپسی و ساختار به عنوان مکانیسم اصلی شناخته می‌شود که تشکیل حافظه را سبب می‌شوند. سنتز پروتئین‌های جدید برای فرم‌های مشخصی از توسعه حافظه بلند مدت مورد نیاز است و در بعضی موارد، پروتئین‌های تازه سنتز شده از ترجمه موضعی mRNA درون فرآیندهای عصبی ایجاد می‌شود. یک مجموعه‌ای از این mRNAها در پایه‌های دندریتی و اسپین‌ها قرار دارند. انشعاب‌های غنی از اکتین کوچک که از دندریت‌ها و جایگاه‌های اولیه تماس سیناپسی خارجی به دست می‌آیند. یافته‌های مختلفی اخیراً نشان داده‌اند که عملکرد miRNAها در کنترل ترجمه از mRNAهای دندریت‌های موضعی نقش دارند. هم miRNAها و هم pre-miRs در سیناپتونوزوم شناسایی شده‌اند. اجزای بیوشیمیایی که در غشاهای سیناپس‌ها حضور دارند. به علاوه، Dicer درون اسپین‌های دندریتی جایگیری می‌شود. در اینجا، Dicer به نظر می‌رسد که فقط در طی تحریک سیناپسی از طریق تنظیم شکستن به واسطه کالپین پروتئین‌های وابسته به کلسیم فعال می‌شود. این موضوع احتمال جالبی را بالا می‌برد که تحریک سیناپسی ممکن است منجر به فعال شدن Dicer شود. Dicer فعال شده می‌تواند فرآیندهای بارزی را در pre-miRs قرار گرفته در سیناپس ایجاد کند تا miRNAهای بالغ فعالی را به انجام می‌رساند. بنابراین ترجمه mRNA موضعی تنظی می‌در حالت وابسته به فعالیت صورت می‌گیرد. مطالعه‌ای بر روی

دروزوفیلا به صورت ژنتیکی مسیر miRNA را به سنتز پروتئین محلی و تشکیل حافظه مرتبط می‌کند. آرمیتاژ، جزئی از مسیر RISC است که در سیناپس‌های بدنه قارچ خوراکی دیده می‌شود و در طی فعالیت عصبی به صورت موضعی تخریب می‌شود که منجر به تشکیل حافظه بلند مدت می‌شود. این موضوع منجر به انتقال سیناپسی موضعی از کیناز II وابسته به کلسیم/کالمودولین و تقسیم شدن سیناپسی می‌شود. بنابراین، سنتز پروتئین‌های سیناپسی و تشکیل حافظه پایدار در این مثال تحت کنترل تخریبی مسیر RISC است.

شراکت miRNA در تنظیم کنترل سنتز پروتئین به صورت موضعی در سیناپس‌های پستانداران با مطالعه ای بر روی miRNA اختصاصی مغز فراهم شده است که به نام miR-134 شناخته می‌شود و در نورون‌های هیپوکاموسی رشد داده می‌شود. miR-134 در اجزای سیناپتودندریتیک قرار گرفته است که به صورت جانبی جایگیری کرده است و ترجمه پروتئین کیناز دارای دومین Lim (Limk1) را مهار می‌کند که تنظیم کننده ای از دینامیک رشته‌های اکتین است که در مورفولوژی اسپین دندریتی دخالت دارد. تنظیم پایین دستی از سنتز پروتئین Limk1 رشد اسپین‌های دندریتی را محدود می‌کند و این کار را با محدود کردن تکامل سیناپس‌های صادر کننده انجام می‌دهد. جالب است که بر هم کنش بین Limk1 mRNA و miR-134 با مواجهه با نورون‌ها با کمک فاکتور نوروتروفیک وابسته به مغز (BDNF) صورت می‌گیرد. نوروتروفین در پاسخ به تحریک سیناپسی ترشح می‌شود (شکل ۲).



شکل ۲. نقش miRNA ها در سنتز پروتئین دندریتی موضعی و مورفوژنز اسپین. در سیناپس، miR-134 ترجمه mRNA Limk1 را مهار می کند و miR-138 ترجمه mRNA Apt1 را مهار می کند و این رخدادها در طی رشد اسپین دندریتی محدودیت ایجاد می کند. اثر miR-138 بر مورفوژنز اسپین بیشتر شبیه این است که با پالمیتیلایون $G\alpha$ اضافی ایجاد شده است. وسط: BDNF اثر مهار کنندگی miR-134 را بر ترجمه mRNA ی Limk1 با یک مکانیسم ناشناخته ایجاد می کند. سنتز افزایش یافته از پروتئین Limk1 منجر به رشد اسپین دندریتی می شود. یک فعالیت سیناپسی مشابه ممکن است miR-138 را از طریق مهار ترجمه mRNA Apt1 ایجاد کند. این موضوع می تواند منجر به دپالمیتیلایون افزایش یافته از $G\alpha$ و رشد اسپین دندریتی شود. مکانیسمی که تحت آن تغییر بین مهار ترجمه و فعال شدن Limk1 توسط miR-134 رخ می دهد، تاکنون ناشناخته مانده است.

miR-138 یک miRNA اختصاصی مغز است که ما فهمیدیم باید در دندریت ها قرار گرفته باشد و به صورت منفی اندازه اسپین را تنظیم می کند. miR-138 بیان تیواستراز پروتئین آسپیل (APT1) را مهار کند، یک آنزیم دپامیتله کننده است که حالت پالمیتولایون پروتئین ها را در سیناپس ها کنترل می کند و بنابراین بر ارتباطات غشایی تاثیر می گذارد. مولکول های سیگنال دهی مختلف، سوبستراهایی برای APT1 هستند که غالباً واحد آلفای پروتئین G هستند و نتایج ما نشان می دهد که دپامیتیلایون $G\alpha$ می تواند در فنوتیپ اسپین miR-138 خودش را نشان دهد (شکل ۲).

سندرم X شکننده یک اختلال ذهنی است که به ارث می رسد و سبب حجم وسیعی از تکرارهای سه نوکلئوتیدی CGG درون ناحیه تنظی می از ژن باقی مانده های ذهنی X شکننده می شود و در نهایت سبب فقدان مهار بیان پروتئین این اختلال ذهنی مربوط به X شکننده می شود. اسپین های دندریتی غیر معمول در بیماران FXS و موش های دارای Fmr1 خاموش مشاهده می شود که شامل این است که FMRP می تواند ارتجاع پذیری سیناپسی را فراهم کند. FMRP یک پروتئین اتصال دهنده به RNA است که به عنوان یک مهار کننده ترجمه mRNA محلی در اجزای دندریتی سیناپسی عمل می کند. به علاوه، FMRP یک نقش را در انتقال mRNA به اجزای

دندربیتی از نورون‌ها ایفا می‌کند. در دروزوفیلا، FMRP نشان داده شده است که با Ago1 و Dicer، miRNA واکنش می‌دهند و برهم کنش بین Ago1 و FMRP برای تشکیل سیناپس‌ها ضروری است. Ago1 واکنش می‌دهد و به نظر می‌رسد که برای پایداری کمپلکس‌های Dicer/pre-miR ضروری است. اخیراً، غیاب FMRP گزارش شده است که منجر به تخریب ارتباط بین Dicer-Ago1 و هم‌چنین کاهش فرآوری در pre-miRs می‌شود و پیشنهاد می‌شود که نقش جدیدی برای FMRP در تنظیم ساختن miRNA تعریف شود. بنابراین، FMRP می‌تواند بر مسیر miRNA در دو مرحله تاثیر بگذارد: فرآوری miRNA و تنظیم ترجمه وابسته به miRNA. جالب است که فنوتیپ مشاهده شده از FMRP غیر فعال شده در مورفولوژی اسپین نشان می‌دهد که miR-134 و miR-138 دارای افزایش بیان هستند. این می‌تواند جالب باشد که آیا غیاب FMRP بیوسنتز و یا فعالیت این miRNAها را در طی تکامل اسپین دچار نقص کند.

پذیرنده گلوتامات N-متیل-D-آسپاراتات، تنظیم کننده ارتجاع پذیری سیناپسی هستند. تخریب سیگنال‌های گلوتامات وابسته به NMDA به ناهنجاری‌های روانی مثل شیذوفرنی منجر می‌شود و جالب است که نشان داده شده است که نتایج مربوط به سطوح کاهش یافته از miR-219 اختصاصی مغز در قشر فوق پیشانی در موش‌ها به دست آمده اند. miR-219 اخیراً نشان داده شده است که می‌تواند یک تنظیم کننده منفی برای بیان زیرواحد γ پروتئین کیناز II وابسته به کلسیم/کالمودولین باشد و تنظیم کننده‌های فرودستی سیگنال دهنده NMDA-R هستند. سطوح کاهش یافته از miR-219 می‌تواند یک مکانیسم دقیق را برای کاربرد بیشتر NMDA-R فراهم کند که این کار را با افزایش سطوح سیگنال دهی وابسته به CaMKII انجام می‌شود. به علاوه، مطالعه بر روی حذف‌های کوچک مربوط به 22q11.2 با مسیر تنظی می‌miRNA برای شیذوفرنی در ارتباط است. حذف کوچک، که مرتبط با خطر بالایی از شیذوفرنی رو به پیشرفت است که شامل ژن‌های کد کننده Dgcr8 است. Dgcr8 شامل بیوژنز miRNAها در طی برهم کنش با Drosha است. یک تغییر در بیوژنز miRNA در موش‌های دارای نقص Dgcr8 مشاهده شده است و فرض می‌شود که مرتبط با نقایص عصبی و رفتاری است که با حذف خرد 22q11.2

همراه می‌شود. موش‌های دارای نقص در Dgcr8 تعداد و اندازه اسپین‌های دندریتی را کاهش می‌دهد، پیچیدگی دندریت‌ها را کاهش می‌دهد و عملکردهای رفتاری و شناختی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

با هم، این نتایج اخیر نشان می‌دهد که پیچیدگی ناشناخته‌ای از عملکرد miRNA در ارتجاع پذیری سیناپسی وجود دارد. این موضوع قابل توجه است که miRNAها مثل miR-134 و miR-138 در ارتباط با پنج اسپین مورفوژنز است که در پاسخ به محرک‌های سیناپسی مختلف ایجاد می‌شود. یک پرسش مهم این است که چگونه کنترل وابسته به miRNA در ارتجاع پذیری سیناپسی گسترش می‌یابد و آیا بیشتر miRNAهای دخیل در این فرآیند در طی تنظیم هدف‌های بیشتر به کار می‌روند که شامل مورفوژنز اسپینی هم می‌شوند؟ به علاوه، هنوز ناشناخته است که چگونه miRNAها به سیناپس‌ها منتقل می‌شوند. miRNAها می‌تواند به سیناپس‌های متصل شده به mRNAهای هدف منتقل می‌شود یا با ابزارهای پروتئین‌های متصل شده به RNA در انتقال دندریتی RNA درگیر شود. یک چنین کاندیدایی می‌تواند FMRP باشد. بسیاری از مطالعات باید برای پاسخگویی به این پرسش‌ها انجام شود.

تنظیم وابسته به فعالیت microRNAها در سیستم عصبی

برنامه‌های وابسته به فعالیت از بیان ژن برای فرآیند رشد خارجی دندریتی، بلوغ سیناپسی و حذف آن و هم چنین ارتجاع پذیری در مغز بالغ مهم است. بیان miRNAها در بسیاری از مثال‌ها نشان داده شده است که توسط فعالیت‌های نورونی تعیین می‌شود که منجر به تنظیم miRNA وابسته به فعالیت در ژن‌های هدف می‌شود. اخیراً، ما فهمیدیم که miR-134 نه فقط به صورت موضعی در سیناپس‌ها تنظیم می‌شوند، بلکه به صورت کلی درون نورون‌ها هم توسط برنامه‌های رونویسی وابسته به فعالیت تنظیم می‌شود. ژن miR-134 در خوشه miRNA بزرگی درون دومین Gfl2/Dlk1 قرار گرفته‌اند و شامل حدوداً ۵۰ miRNAهای اختصاصی مغز هستند. رونویسی خوشه miR بعد از فعال شدن نورونی در میوسیت‌ها، حالت وابسته به فاکتور ۲ را افزایش می‌دهد. بیان القا شده از Mef2 در miR-134 برای رشد خارجی دندریتی وابسته به فعالیت نورون‌های هیپوکاموسی نیاز است و این اثر می‌تواند با مهار وابسته به miR-134 از مهار کننده‌های ترجمه Pumilio2 همراه باشد (Pum2).

یک miRNA توصیف شده دیگر در روش وابسته به فعالیت، miR-132 اختصاصی مغز است که با مسیر پروتئین اتصال به عناصر پاسخ دهنده CREB/cAMP (CREB) تنظیم می‌شود. CREB یک تنظیم کننده کلیدی از رشد خارجی نورون‌هاست اگرچه تعدادی از اهداف CREB با ارتجاع پذیری متصل می‌شود. یک تصویر کلی برای اهداف CREB. miR-132 به عنوان هدف تعیین می‌شود و متعاقباً، miR-132 نشان داده است که می‌تواند رشد خارجی نورون را آغاز کند. این اثر با تنظیم پایین دستی پروتئین‌های فعال کننده GTPase از خانواده Rho به نام p250GAP همراه می‌شود که خودش یک تنظیم کننده منفی برای رشد خارجی نورونی است. به علاوه، miR-132 می‌تواند با سندرم Rett همراه باشد، یک بیماری تکاملی نورونی است که وابسته به X است که توسط موتاسیون در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های اتصال CpG متیله ایجاد می‌شود (MeCP2). چون افزایش و کاهش MeCP2 سبب نقایص تکامل عصبی می‌شود، سطوح MeCP2 می‌تواند در محدوده باریکی باشد که به تکامل نرمال عصبی کمک کند. بیان MeCP2 به صورت منفی توسط miR-132 کنترل می‌شود که به طور قابل توجهی از سطوح MeCP2 جلوگیری می‌کند که در طی بلوغ عصبی به صورت بالایی حذف می‌شود. این موضوع هم چنین پیشنهاد می‌کند که بیان غیر نرمال از miR-132 در بیماران سندرم Rett می‌تواند مرتبط با سطوح پروتئینی MeCP2 خارج از تنظیم مشاهده شده در این بیماران باشد.

تغییر ساعت بیولوژیکی، مکانیسم‌های نگهدارنده زمان به بسیاری از موجودات اجازه می‌دهد تا فرآیندهای فیزیولوژیکی و رفتاری را با یک چرخه ۲۴ ساعته سازگار کنند، هم چنین مشاهده شده است که رونویسی وابسته به CREB از miR-132 به صورت *in vivo* مشارکت می‌کند. ساعت بیولوژیکی، که با هسته فراکیاسمایی کنترل می‌شود (SCN)، توسط نور دوباره روشن می‌شود. بیان miR-132 با نور در حالت وابسته به CREB القا می‌شود و در تضعیف اثرات مخرب نور مشارکت می‌کنند. یک miRNA اختصاصی مغز، miR-219-1 است که با ساعت مولکولی خودش از طریق CLOCK و BMAL1 هدف گذاری می‌شود، که فاکتورهای رونویسی کنترل کننده ریتم قلبی هستند. miR-219-1 طول روزهای چرخه قلبی را تنظیم می‌کنند.

رونویسی وابسته به فعالیت miRNA می‌تواند یک مکانیسم بازخوردی باشد که فعالیت چرخه نورونی متفاوتی را براساس مقیاس محرک‌های سیناپسی، مقیاس بندی می‌کند. بنابراین، پنج تنظیم کننده بیان ژن در پاسخ به فعالیت نورونی می‌تواند به عنوان مکانیسم‌های هموستاتیک در نظر گرفته شود. این می‌تواند مهم باشد تا تعیین کند که چرخه عصبی با استفاده از هموستازی کنترل شده با miRNA به صورت *in vivo* اتفاق می‌افتد.

miRNAها در تخریب عصبی

دانش ما درباره درگیری miRNAها در تخریب عصبی عمدتاً از مطالعات اولیه ناشی می‌شود که بر روی حذف Dicer انجام شده است. این مطالعات ضرورت miRNA برای زنده ماندن انواع خاصی از نورون‌ها در مغز را نشان می‌دهد. به علاوه، مطالعه در موضوع بیماری‌های تخریب عصبی در انسان (NDS) که بیان miRNA تنظیم نشده به شدت یک ارتباط بین miRNAهای منفرد را با اصول بیماری زایی نشان می‌دهد. اگرچه، شواهدی برای درگیری جزئی ولی مستقیم miRNA در NDها هنوز ناشناخته است. به عنوان مثال، مشخص نشده است که آیا بیماری مرتبط با miR-NAs می‌تواند برای فنوتیپ‌های اصلی مشاهده شده در NDS قابل استفاده باشد یا اگر عدم تنظیم به سادگی یک محصول جانبی را بسازد، این محصول از فرآیندهای سلولی ناشی شده است که در بیماری تاثیر دارند. قبل از خلاصه کردن بعضی از ارتباطات شناخته شده اخیر درباره مسیرهای تنظی می‌miRNA و NDS انسان‌ها، مناسب است که به مطالعه ای بر روی دروزوفیلا اشاره شود که تنظیم miRNA را با کنترل آپوپتوز مغزی ارتباط می‌دهد. miR-8 دروزوفیلا بیان آتروفین را تنظیم می‌کند که یک کورپرسور رونویسی مرتبط با فعالیت هیستون داستیلازی است. موتانت‌های miR-8 یک بیان افزایش یافته از آتروفین را نشان می‌دهند ه منجر به آپوپتوز افزایش یافته در مغز و نقایص رفتاری می‌شود. بیان بیش از حد miR-8 به طور مشابه مرگ و میر را افزایش می‌دهد و نقش miR-8 را در پنج مرحله از سطوح بیانی آتروفین درون یک محفظه کوچک نشان می‌دهد تا از تخریب نورون‌ها در مغز جلوگیری کند.

جالب است که ارتباط تنظی می‌بین miR-8 و ارتولوگ‌های آتروفین در پستانداران مشاهده شده است و هم چنین این ارتباط برای تخریب عصبی در انسان‌ها مشاهده شده است.

بیماری آلزایمر (AD)، بیماری پارکینسون (PD) و بیماری هانتینگتون (HD) توسط مرگ بیش از اندازه نورون‌ها در مغز بیمار ایجاد می‌شوند. نشانه AD تشکیل پلاگ‌های غیر محلول از پپتید آمیلوئیدی بتا در مغز است. پپتیدهای $A\beta$ از شکست پروتئولیتیکی پروتئین پیش ساز آمیلوئید β توسط آنزیم شکننده APP دارای جایگاه بتا (BACE) ایجاد می‌شوند. به صورت *in vitro*، $miR-20a$ ، $miR-17-5p$ و $miR-106b$ بیان کاهش یافته را در مغز بیماران AD دارند. که ممکن است به علت ارتباط عدم تنظیم APP در تولید بیش از حد $A\beta$ باشد. سطوح افزایش یافته از BACE1 در ارتباط با تجمع $A\beta$ ، و بیان ناقص از در پاسخ به اختلال در مسیر *miRNA* ممکن است مربوط به وجود AD باشد. سطوح $miR-107$ در بیماران AD در مقایسه با افراد سالم کاهش می‌یابد حتی در مراحل اولیه پیشرفت بیماری‌ها هم این کاهش وجود دارد. در حقیقت، سطوح افزایش یافته از BACE1 mRNA مرتبط با کاهش سطوح $miR-107$ در طی پیشرفت بیماری AD در بیماران است. به علاوه، خوشه $miR-29a/b-1$ به عنوان مهار کننده بالقوه اصلی از ترجمه BACE1 عمل می‌کند. یک ارتباط واضح بین سطوح افزایش یافته از پروتئین BACE1 و کاهش $miR-29a/b-1$ در بیماران با AD حاد دیده شده است. در حالت *in vitro*، $miR-29a$ و $miR-29b-1$ توانایی این را دارند که سطوح پروتئینی BACE1 را تنظیم کنند. به علاوه، در آزمایش‌های کشت سلولی، مهار $miR-29a/b1$ منجر به تولید $A\beta$ افزایش یافته می‌شود و این اتفاق بعد از مشارکت $miR-29a$ و $miR-29-b-1$ در تکامل AD رخ می‌دهد.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اختلال در *miRNA* ممکن است مربوط به تکامل PD مزمن باشد، بیماری که با فقدان نورون‌های دوپامینی (DNs) در مغز میانی شناخته می‌شود. در حالت *in vivo*، غیرفعال شدن Dicer منجر به فقدان DNs در مغز میانی می‌شود، فنوتیپی که شبیه PD است. در حالت *in vitro*، $miR-133$ نشان داده شده است که برای تمایز DNs ضروری و کافی می‌باشد. به طور مکانیکی، $miR-133b$ جزئی از لوپ بازخوردی منفی است که تمایز DN را کنترل می‌کند. رونویسی از $miR-133b$ توسط *Pitx3* القا می‌شود که در نهایت در سطح ترجمه توسط $miR-133b$ تنظیم می‌شود. در کنار هم، این به شدت پیشنهاد می‌کند که $miR-133b$ یک تنظیم کننده تمایز ND است و ممکن است در بروز PD نقش داشته باشد. موتاسیون ژنتیکی دقیق ایجاد کننده

PD، هنوز ناشناخته است، اگرچه پلی مرفیسم‌های نوکلئوتیدی منفرد مختلفی (SNPs) در خانواده‌های PD یافت شده اند که در ژن Fgf20 درون جایگاه اتصالی پیش بینی شده برای miR-433 قرار گرفته اند. تخریب SNP متصل به miR-433 منجر به ترجمه افزایش یافته از Fgf20 می‌شود. سطوح افزایش یافته از پروتئین Fgf20 در نهایت، بیان α -سینوکالین را افزایش می‌دهد، پروتئینی که در تجمع انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی تشکیل شده در مغز نقش دارد که اجسام Lewy نامیده می‌شوند. چون بیان بیش از حد α -سینوکالین شناخته شده است که سبب عدم تنظیم در سطوح Fgf20 در بیماران PD مرتبط با مسیر miRNA منجر به تشکیل PD می‌شود. این یافته‌ها تشریح می‌کند که اتصال ناقص miRNA به ژن‌های هدف اصلی منجر به SNPs می‌تواند نتایج بیماری زایی شدیدی را ایجاد کند. این نکته با یافته‌های اخیر از SNP تایید می‌شود که miRNA ناقص متصل شده به ژن Slitrk1 مربوط به سندرم Tourette می‌شود در حالی که شواهدی که به صورت غیر قطعی به دست آمده اند مربوط به شدت کم‌تری از این موتاسیون می‌شوند.

HD و ND به صورت اولیه با گسترش تکرارهای سه نوکلئوتیدی از ژن‌های کد کننده هانتینگتون (Htt) ایجاد می‌شوند. در سطوح مولکولی، HD با نقص در پیشرفت رونویسی در استراتیوم و نواحی قشری دیده می‌شود. در افراد سالم، پروتئین مهار کننده رونویسی REST به صورت اولیه در سیتوپلاسم در نتیجه برهم کنش با Htt یافت می‌شود. در بیماران HD، REST قادر نیست که به Htt متصل شود و در هسته تجمع می‌یابد. در هسته، متراکم کننده‌های توده‌های REST، شامل متراکم کننده‌های REST1 (CoREST1) است که ژن‌های اختصاصی نورو هستند. در حالت *in vitro*، مشخص شده است که miR-9، REST را هدف گذاری می‌کند در حالی که miR-9*، coREST را به عنوان هدف می‌گذارد. بیان miR-9/9* در مراحل اولیه پیشرفت بیماری کاهش می‌یابد که نشان می‌دهد که بیان افزایش یافته از REST و coREST در بیماران HD می‌تواند منجر به کاهش miR-9/9* مرتبط با مهار ترجمه شود. این موضوع در نهایت منجر به مهار نامناسب ژن‌های اختصاصی نورو می‌شود. به علاوه، بیان REST کاهش یافته منجر به بیان افزایش یافته از miR-9/9* می‌شود در حالی که مرتبط با لوپ بازخورد منفی بین REST و miRNAهای تنظیم کننده REST است.

نتیجه گیری

تحقیقات بر روی miRNA هنوز یک موضوع نسبتاً جدید است و دانش ما درباره مکانیسم‌های تنظی می‌ایجاد شده توسط miRNAها در تکامل و کاربرد سیستم عصبی هنوز بسیار محدود است. اگرچه، مشخص است که miRNAs نقش مهمی در ازدیاد کاربردهای CNS دارند مثل اختصاصیت نورونی و تمایز، دندریت زایی و ارتجاع پذیری سیناپسی. بسیار مشخص است که بیشتر کاربردهای miRNAها در CNS در آینده مشخص خواهند شد. تصویر دارای جزئیات بیشتر از تعداد فرآیندهای تنظی می‌شامل miRNAهایی در نورون‌هاست و مغز نیاز دارد که به طور کامل کاربرد و تکامل سیستم‌های عصبی را بشناسد. اهمیت miRNA منفرد به صورت بالقوه بیشتر از آن چیزی است که تاکنون شناخته شده است و این امر هم به دلیل توانایی بالای آنها در تنظیم ژن‌های هدف چندگانه است. و سوالاتی که وجود دارد این است که چگونه miRNAها مدیریت می‌شوند تا یک مسیر فیزیولوژی مشخص را تنظیم کنند وقتی که ظرفیت برهم کنش با صدها mRNA هدف را دارند. به صورت همزمان، در این موضوع، مهم است که مسیرهای تنظی می‌شناخته شود که بیان موقتی و دائمی miRNAها و هم چنین برهم کنش miRNAها با mRNAهای هدفشان را در زیرواحدهای نورونی ویژه در مغز کنترل می‌کنند. بازآرایی دینامیک کمپلکس‌های miRNA در پاسخ به فعالیت، همان طور که با برهم کنش LimK/miR-134 نشان داده شده است، یک موضوع مهم برای مطالعه در آینده است. در نهایت، ارتباطات بین miRNAها و بروز بیماری مشاهده شده است اگرچه این موضوع قطعی نیست که آیا نقص در فعالیت miRNA سبب بیماری‌های عصبی می‌شود یا آنها به سادگی می‌توانند نتیجه یک بیماری باشند. یک نکته قابل توجه این است که مسیر miRNA می‌تواند هدف احتمالی برای توسعه دیدگاه‌های درمانی جدیدی در تیمار بیماری‌های عصبی باشد.

References

- [1] J.F. Abelson, K.Y. Kwan, B.J. O'Roak, D.Y. Baek, A.A. Stillman, T.M. Morgan, C.A. Mathews, D.L. Pauls, M.R. Rasin, M. Gunel, N.R. Davis, A.G. Ercan-Sencicek, D.H. Guez, J.A. Spertus, J.F. Leckman, L.S. Dure IV, R. Kurlan, H.S. Singer, D.L. Gilbert, A. Farhi, A. Louvi, R.P. Lifton, N. Sestan, M.W. State, Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome, *Science* 310 (5746) (2005) 317–320.
- [2] L.N. Antar, J.B. Dichtenberg, M. Plociniak, R. Afroz, G.J. Bassell, Localization of FMRP-associated mRNA granules and requirement of microtubules for activity-dependent trafficking in hippocampal neurons, *Genes Brain Behav.* 4 (6) (2005) 350–359.
- [3] S.I. Ashraf, A.L. McLoon, S.M. Sclarsic, S. Kunes, Synaptic protein synthesis associated with memory is regulated by the RISC pathway in *Drosophila*, *Cell* 124 (1) (2006) 191–205.
- [4] C.H. Bailey, E.R. Kandel, K. Si, The persistence of long-term memory: a molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth, *Neuron* 44 (1) (2004) 49–57.
- [5] S. Barik, An intronic microRNA silences genes that are functionally antagonistic to its host gene, *Nucleic Acids Res.* 36 (16) (2008) 5232–5241.
- [6] D.P. Bartel, microRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function, *Cell* 116 (2) (2004) 281–297.
- [7] S.N. Bhattacharyya, R. Habermacher, U. Martine, E.I. Closs, W. Filipowicz, Relief of microRNA-mediated translational repression in human cells subjected to stress, *Cell* 125 (6) (2006) 1111–1124.
- [8] G.M. Borichert, W. Lanier, B.L. Davidson, RNA polymerase III transcribes human microRNAs, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 13 (12) (2006) 1097–1101.
- [9] N. Bushati, S.M. Cohen, microRNA functions, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 23 (2007) 175–205.
- [10] I. Bussing, F.J. Slack, H. Grosshans, let-7 microRNAs in development, stem cells and cancer, *Trends Mol. Med.* 14 (9) (2008) 400–409.
- [11] X. Cao, S.L. Pfaff, F.H. Gage, A functional study of miR-124 in the developing neural tube, *Genes Dev.* 21 (5) (2007) 531–536.
- [12] A.A. Caudy, M. Myers, G.J. Hannon, S.M. Hammond, Fragile X-related protein and VIG associate with the RNA interference machinery, *Genes Dev.* 16 (19) (2002) 2491–2496.
- [13] H.Y. Cheng, J.W. Papp, O. Varlamova, H. Dziema, B. Russell, J.P. Curfman, T. Nakazawa, K. Shimizu, H. Okamura, S. Impey, K. Obrietan, microRNA modulation of circadian-clock period and entrainment, *Neuron* 54 (5) (2007) 813–829.
- [14] P.S. Choi, L. Zakhary, W.Y. Choi, S. Caron, E. Alvarez-Saavedra, E.A. Miska, M. McManus, B. Harfe, A.J. Giraldez, H.R. Horvitz, A.F. Schier, C. Dulac, Members of the miRNA-200 family regulate olfactory neurogenesis, *Neuron* 57 (1) (2008) 41–55.
- [15] B.R. Cullen, Transcription and processing of human microRNA precursors, *Mol. Cell* 16 (6) (2004) 861–865.
- [16] T.H. Davis, T.L. Cuellar, S.M. Koch, A.J. Barker, B.D. Harfe, M.T. McManus, E.M. Ullian, Conditional loss of Dicer disrupts cellular and tissue morphogenesis in the cortex and hippocampus, *J. Neurosci.* 28 (17) (2008) 4322–4330.
- [17] D. De Pietri Tonelli, J.N. Pulvers, C. Haffner, E.P. Murchison, G.J. Hannon, W.B. Huttner, miRNAs are essential for survival and differentiation of newborn neurons but not for expansion of neural progenitors during early neurogenesis in the mouse embryonic neocortex, *Development* 135 (23) (2008) 3911–3921.
- [18] J. Dostie, Z. Mourelatos, M. Yang, A. Sharma, G. Dreyfuss, Numerous microRNPs in neuronal cells containing novel microRNAs, *RNA* 9 (2) (2003) 180–186.
- [19] Y. Feng, C.A. Gutekunst, D.E. Eberhart, H. Yi, S.T. Warren, S.M. Hersch, Fragile X mental retardation protein: nucleocytoplasmic shuttling and association with somatodendritic ribosomes, *J. Neurosci.* 17 (5) (1997) 1539–1547.
- [20] R. Fiore, S. Khudayberdiev, M. Christensen, G. Siegel, S. Flavell, T.K. Kim, M.E. Greenberg, G. Schratz, MeF2-mediated transcription of the miR379-410 cluster regulates activity-dependent dendritogenesis by fine-tuning Pumilio2 protein levels, *EMBO J.* 28 (6) (2009) 697–710.
- [21] S.W. Flavell, M.E. Greenberg, Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system, *Annu. Rev. Neurosci.* 31 (2008) 563–590.
- [22] A.J. Giraldez, R.M. Cinalli, M.E. Glasner, A.J. Enright, J.M. Thomson, S. Baskerville, S.M. Hammond, D.P. Bartel, A.F. Schier, microRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish, *Science* 308 (5723) (2005) 833–838.
- [23] S. Griffiths-Jones, The microRNA Registry, *Nucleic Acids Res.* 32 (Database issue) (2004) D109–D111.
- [24] S.S. Hebert, K. Horre, L. Nicolai, B. Bergmans, A.S. Papadopoulou, A. Delacourte, B. De Strooper, microRNA regulation of Alzheimer's amyloid precursor protein expression, *Neurobiol. Dis.* 33 (3) (2008) 422–428.
- [25] S.S. Hebert, K. Horre, L. Nicolai, A.S. Papadopoulou, W. Mandemakers, A.N. Silaharoglu, S. Kauppinen, A. Delacourte, B. De Strooper, Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105 (17) (2008) 6415–6420.
- [26] I. Heo, C. Joo, J. Cho, M. Ha, J. Han, V.N. Kim, Lin28 mediates the terminal uridylation of let-7 precursor microRNA, *Mol. Cell* 32 (2) (2008) 276–284.
- [27] P. Jin, D.C. Zarnescu, S. Ceman, M. Nakamoto, J. Mowrey, T.A. Jongens, D.L. Nelson, K. Moses, S.T. Warren, Biochemical and genetic interaction between the fragile X mental retardation protein and the microRNA pathway, *Nat. Neurosci.* 7 (2) (2004) 113–117.
- [28] J.S. Karres, V. Hilgers, I. Carrera, J. Treisman, S.M. Cohen, The conserved microRNA miR-8 tunes atrophin levels to prevent neurodegeneration in *Drosophila*, *Cell* 131 (1) (2007) 136–145.
- [29] G. Lugli, V.I. Torvik, J. Larson, N.R. Smalheiser, Expression of microRNAs and their precursors in synaptic fractions of adult mouse forebrain, *J. Neurochem.* 106 (2) (2008) 650–661.
- [30] E.V. Makeyev, J. Zhang, M.A. Carrasco, T. Maniatis, The microRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing, *Mol. Cell* 27 (3) (2007) 435–448.
- [31] B.R. Maller Schulman, X. Liang, C. Stahlhut, C. DelConte, G. Stefani, F.J. Slack, The let-7 microRNA target gene, *Mlin41/Trim71* is required for mouse embryonic survival and neural tube closure, *Cell Cycle* 7 (24) (2008) 3935–3942.
- [32] E.A. Miska, E. Alvarez-Saavedra, M. Townsend, A. Yoshii, N. Sestan, P. Rakic, M. Constantine-Paton, H.R. Horvitz, Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain, *Genome Biol.* 5 (9) (2004) R68.
- [33] M.A. Newman, J.M. Thomson, S.M. Hammond, Lin-28 interaction with the Let-7 precursor loop mediates regulated microRNA processing, *RNA* 14 (8) (2008) 1539–1549.
- [34] E.A. Nimchinsky, A.M. Oberlander, K. Svoboda, Abnormal development of dendritic spines in FMR1 knock-out mice, *J. Neurosci.* 21 (14) (2001) 5139–5146.
- [35] K. Okamura, A. Ishizuka, H. Siomi, M.C. Siomi, Distinct roles for Argonaute proteins in small RNA-directed RNA cleavage pathways, *Genes Dev.* 18 (14) (2004) 1655–1666.
- [36] A.N. Packer, Y. Xing, S.Q. Harper, L. Jones, B.L. Davidson, The bifunctional microRNA miR-9/miR-9* regulates REST and CoREST and is downregulated in Huntington's disease, *J. Neurosci.* 28 (53) (2008) 14341–14346.
- [37] R.S. Pillai, S.N. Bhattacharyya, W. Filipowicz, Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? *Trends Cell Biol.* 17 (3) (2007) 118–126.
- [38] S. Roush, F.J. Slack, The let-7 family of microRNAs, *Trends Cell Biol.* 18 (10) (2008) 505–516.
- [39] A. Rybak, H. Fuchs, L. Smirnova, C. Brandt, E.E. Pohl, R. Nitsch, F.G. Wolczyn, A feedback loop comprising lin-28 and let-7 controls pre-let-7 maturation during neural stem-cell commitment, *Nat. Cell Biol.* 10 (8) (2008) 987–993.
- [40] A. Schaefer, D. O'Carroll, C.L. Tan, D. Hillman, M. Sugimori, R. Llinas, P. Greengard, Cerebellar neurodegeneration in the absence of microRNAs, *J. Exp. Med.* 204 (7) (2007) 1553–1558.
- [41] G.M. Schratz, F. Tuebing, E.A. Nigh, C.G. Kane, M.E. Sabatini, M. Kiebler, M.E. Greenberg, A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development, *Nature* 439 (7074) (2006) 283–289.
- [42] M. Shibata, D. Kurokawa, H. Nakao, T. Ohmura, S. Aizawa, microRNA-9 modulates Cajal-Retzius cell differentiation by suppressing Foxg1 expression in mouse medial pallidum, *J. Neurosci.* 28 (41) (2008) 10415–10421.
- [43] G. Siegel, G. Obernosterer, R. Fiore, M. Oehmen, S. Bicker, M. Christensen, S. Khudayberdiev, P.F. Leuschner, C.J.L. Busch, C. Kane, K. Hübel, F. Dekker, C. Hed-

- MicroRNAs, *Cell* 127 (4) (2007) 1220–1224.
- [29] J. Kim, K. Inoue, J. Ishii, W.B. Vanti, S.V. Voronov, E. Murchison, G. Hannon, A. Abelevich, A microRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons, *Science* 317 (5842) (2007) 1220–1224.
- [30] M.E. Klein, D.T. Lioy, L. Ma, S. Impey, G. Mandel, R.H. Goodman, Homeostatic regulation of MeCP2 expression by a CREB-induced microRNA, *Nat. Neurosci.* 10 (12) (2007) 1513–1514.
- [31] W.P. Kloosterman, R.H. Plasterk, The diverse functions of microRNAs in animal development and disease, *Dev. Cell* 11 (4) (2006) 441–450.
- [32] J. Kocerha, M.A. Faghihi, M.A. Lopez-Toledano, J. Huang, A.J. Ramsey, M.G. Caron, N. Sales, D. Willoughby, J. Elmen, H.F. Hansen, H. Orum, S. Kauppinen, P.J. Kenny, C. Wahlestedt, microRNA-219 modulates NMDA receptor-mediated neurobehavioral dysfunction, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106 (9) (2009) 3507–3512.
- [33] A. Krek, D. Grun, M.N. Poy, R. Wolf, L. Rosenberg, E.J. Epstein, P. MacMenamin, I. da Piedade, K.C. Gunsalus, M. Stoffel, N. Rajewsky, Combinatorial microRNA target predictions, *Nat. Genet.* 37 (5) (2005) 495–500.
- [34] A.M. Krichevsky, K.S. King, C.P. Donahue, K. Khrapko, K.S. Kosik, A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development, *RNA* 9 (10) (2003) 1274–1281.
- [35] A.M. Krichevsky, K.C. Sonntag, O. Isacson, K.S. Kosik, Specific microRNAs modulate embryonic stem cell-derived neurogenesis, *Stem Cells* 24 (4) (2006) 857–864.
- [36] M. Lagos-Quintana, R. Rauhut, A. Yalcin, J. Meyer, W. Lendeckel, T. Tuschl, Identification of tissue-specific microRNAs from mouse, *Curr. Biol.* 12 (9) (2002) 735–739.
- [37] C. Leucht, C. Stigloher, A. Wizenmann, R. Klafke, A. Folchert, L. Bally-Cuif, microRNA-9 directs late organizer activity of the midbrain-hindbrain boundary, *Nat. Neurosci.* 11 (6) (2008) 641–648.
- [38] B.P. Lewis, C.B. Burge, D.P. Bartel, Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets, *Cell* 120 (1) (2005) 15–20.
- [39] Y. Li, L. Lin, P. Jin, The microRNA pathway and fragile X mental retardation protein, *Biochim. Biophys. Acta* 1779 (11) (2008) 702–705.
- [40] Z. Li, Y. Zhang, L. Ku, K.D. Wilkinson, S.T. Warren, Y. Feng, The fragile X mental retardation protein inhibits translation via interacting with mRNA, *Nucleic Acids Res.* 29 (11) (2001) 2276–2283.
- [41] L.P. Lim, N.C. Lau, P. Garrett-Engle, A. Grimson, J.M. Schelter, J. Castle, D.P. Bartel, P.S. Linsley, J.M. Johnson, Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs, *Nature* 433 (7027) (2005) 769–773.
- [42] G. Lugli, J. Larson, M.E. Martone, Y. Jones, N.R. Smalheiser, Dicer and eIF2c are enriched at postsynaptic densities in adult mouse brain and are modified by neuronal activity in a calpain-dependent manner, *J. Neurochem.* 94 (4) (2005) 896–905.
- [69] G.A. Wayman, M. Davare, H. Ando, D. Fortin, O. Varlamova, H.Y. Cheng, D. Marks, K. Obrietan, T.R. Soderling, R.H. Goodman, S. Impey, An activity-regulated microRNA controls dendritic plasticity by down-regulating p250GAP, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105 (26) (2008) 9093–9098.
- [70] I.J. Weiler, C.C. Spangler, A.Y. Klintsova, A.W. Grossman, S.H. Kim, V. Bertina-Anglade, H. Khaliq, F.E. de Vries, F.A. Lambers, F. Hatia, C.K. Base, W.T. Greenough, Fragile X mental retardation protein is necessary for neurotransmitter-activated protein translation at synapses, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101 (50) (2004) 17504–17509.
- [71] E. Wienholds, W.P. Kloosterman, E. Miska, E. Alvarez-Saavedra, E. Berezikov, E. de Bruijn, H.R. Horvitz, S. Kauppinen, R.H. Plasterk, microRNA expression in zebrafish embryonic development, *Science* 309 (5732) (2005) 310–311.
- [72] L. Wu, J.G. Belasco, Micro-RNA regulation of the mammalian lin-28 gene during neuronal differentiation of embryonal carcinoma cells, *Mol. Cell Biol.* 25 (21) (2005) 9198–9208.
- [58] F.J. Slack, M. Basson, Z. Liu, V. Ambros, H.R. Horvitz, G. Ruvkun, The lin-41 RBCC gene acts in the *C. elegans* heterochronic pathway between the let-7 regulatory RNA and the LIN-29 transcription factor, *Mol. Cell* 5 (4) (2000) 659–669.
- [59] L. Smirnova, A. Grafe, A. Seiler, S. Schumacher, R. Nitsch, F.G. Wulczyn, Regulation of miRNA expression during neural cell specification, *Eur. J. Neurosci.* 21 (6) (2005) 1469–1477.
- [60] K.L. Stark, B. Xu, A. Bagchi, W.S. Lai, H. Liu, R. Hsu, X. Wan, P. Pavlidis, A.A. Mills, M. Karayiorgou, J.A. Gogos, Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model, *Nat. Genet.* 40 (6) (2008) 751–760.
- [61] M.A. Sutton, E.M. Schuman, Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory, *Cell* 127 (1) (2006) 49–58.
- [62] R. Vassar, B.D. Bennett, S. Babu-Khan, S. Kahn, E.A. Mendiaz, P. Denis, D.B. Teplow, S. Ross, P. Amarante, R. Loeloff, Y. Luo, S. Fisher, J. Fuller, S. Edenson, J. Lile, M.A. Jarosinski, A.L. Biere, E. Curran, T. Burgess, J.C. Louis, F. Collins, J. Treanor, G. Rogers, M. Citron, Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, *Science* 286 (5440) (1999) 735–741.
- [63] M.C. Vella, E.Y. Choi, S.Y. Lin, K. Reinert, F.J. Slack, The *C. elegans* microRNA let-7 binds to imperfect let-7 complementary sites from the lin-41 3'UTR, *Genes Dev.* 18 (2) (2004) 132–137.
- [64] J. Visvanathan, S. Lee, B. Lee, J.W. Lee, S.K. Lee, The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development, *Genes Dev.* 21 (7) (2007) 744–749.
- [65] S.R. Viswanathan, G.Q. Daley, R.L. Gregory, Selective blockade of microRNA processing by Lin28, *Science* 320 (5872) (2008) 97–100.
- [66] N. Vo, M.E. Klein, O. Varlamova, D.M. Keller, T. Yamamoto, R.H. Goodman, S. Impey, A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102 (45) (2005) 16426–16431.
- [67] G. Wang, J.M. van der Walt, G. Mayhew, Y.J. Li, S. Zuchner, W.K. Scott, E.R. Martin, J.M. Vance, Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for Parkinson disease by overexpression of alpha-synuclein, *Am. J. Hum. Genet.* 82 (2) (2008) 283–289.
- [68] W.X. Wang, B.W. Rajeev, A.J. Stromberg, N. Ren, G. Tang, Q. Huang, I. Rigoutsos, P.T. Nelson, The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, *J. Neurosci.* 28 (5) (2008) 1213–1223.
- [73] F.G. Wulczyn, L. Smirnova, A. Rybak, C. Brandt, E. Kwizdzinski, O. Ninnemann, M. Strehle, A. Seiler, S. Schumacher, R. Nitsch, Post-transcriptional regulation of the let-7 microRNA during neural cell specification, *FASEB J.* 21 (2) (2007) 415–426.
- [74] X.L. Xu, Y. Li, F. Wang, F.B. Gao, The steady-state level of the nervous-system-specific microRNA-124a is regulated by dFMR1 in *Drosophila*, *J. Neurosci.* 28 (46) (2008) 11883–11889.
- [75] J. Yu, M.A. Vodyanik, K. Smuga-Otto, J. Antosiewicz-Bourget, J.L. Frane, S. Tian, J. Nie, G.A. Jonsdottir, V. Ruotti, R. Stewart, I.I. Slukvin, J.A. Thomson, Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells, *Science* 318 (5858) (2007) 1917–1920.
- [76] J.Y. Yu, K.H. Chung, M. Deo, R.C. Thompson, D.L. Turner, microRNA miR-124 regulates neurite outgrowth during neuronal differentiation, *Exp. Cell Res.* 314 (14) (2008) 2618–2633.
- [77] Y. Zhao, D. Srivastava, A developmental view of microRNA function, *Trends Biochem. Sci.* 32 (4) (2007) 189–197.