****

**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 ‌می‌کنند و برای تنظیم مولکولی ضروری به نظر ‌می‌رسند که در بیان ژن‌های تعدیل کننده در طی تکامل عصبی و عملکرد آن دخالت دارند. microRNAها نقشی را در طی هماهنگی سلول‌های بنیادی عصبی و تمایز اولیه ایفا ‌می‌کنند و هم مراحل پایانی تکامل عصبی را شامل ‌می‌شوند مثل تشکیل دندریت‌ها و ارتجاع پذیری سیناپسی. یک ارتباط بین microRNAها و بیماری‌های عصبی مثل تخریب عصبی یا اختلال در عملکرد سیناپسی، با پیشرفت قابل ملاحظه ای در حال آشکار شدن است. این مقاله مروری، یافته‌های اخیر را درباره عملکرد microRNA‌ها در تکامل و سیستم عصبی بالغ و پتانسیل‌های قابل ملاحظه آن‌ها در ارتباط با بیماری‌های 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 ‌می‌کنند تا بیان آن‌ها 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 ‌می‌کند. بسیاری از miRNAها توسط پلیمرازII بیان ‌می‌شوند، در حالی که تعداد ک‌می‌از 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 بعدا توسط آنزیم RNaseIII Dicer برش داده ‌می‌شود. این منجر به تشکیلmiRNA duplex :miRNA حدواسطی ‌می‌شود که دارای miRN بالغ ۲۱ نوکلئوتیدی و جایگاه ستاره ای آن miRNA⃰ است. با ادامه باز شدن پیچ و تاب miRNA دورشته ای با یک هلیکاز، miRNA بالغ به درون کمپلکس خاموش کننده القایی RNA(RISC) وارد ‌می‌شود در حالی که miRNA⃰ معمولا تجزیه ‌می‌شود. اتصال miRNA به mRNA هدف نیاز به RISC و حضور پروتئین‌های Argonaute(Ago) دارد. تشخیص miRNA هدف معمولا 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 miRNAو 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 تنظی‌می‌و پاسخ به نیازهای سلولی خاص را کنترل ‌می‌کند.

ژن‌های miRNA مهره داران هم چنین در ژن‌های جداشده 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 پروموترهای خودشان ترجمه شوند در حالی که به ترتیب 40% و 10% از ژن‌های miRNA انسانی و موشی درون اینترون‌ها و اگزون‌ها واقع شده اند. که رونوشت‌های کد کننده پروتئین و غیر پروتئینی هستند که در طی ژن‌های میزبان بیان ‌می‌شوند.

miRNA‌ها در موجودات پرسلولی بسیار رایج هستند و بر بیان بسیاری از ژن‌های کد کننده پروتئین تاثیر ‌می‌گذارند. تاکنون، حدود 700 miRNA در ژنوم انسانی توصیف شده اند 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 ‌می‌توانددر 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، میوژنز 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 نشده اند. این مقاله مروری یافته‌های اخیر درباره دخالت مسیرهای تنظی‌می‌miRNA 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 ژنو‌می‌منجر به حذف همه miRNAهای بالغ ‌می‌شود و به عنوان یک ابزار ارزشمند برای مطالعه دخالت کلی مسیرهای تنظی‌می‌miRNA در سیستم عصبی معرفی ‌می‌شود. نقایص مورفوژنز شدید مغز در موتانت‌های دارای dicer خاموش شده در zebrafishمشاهده 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 موروفولوژی 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 احتمالا 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 تنظی‌می‌در 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 رده های سلول عصبی. تبدیل سلول های جنینی به سلول های بنیادی عصبی با let-7 کنترل می شود. سطح let-7 توسط یک لوپ بازخورد منفی دو طرفه بین let-7 و Lin-28 تنظیم می شود. پروتئین Lin-28، let-7 را در سطح پس از ترجمه مهار می کند. در حالی که هویت سلول های بنیادی جنینی باقی می مانند. مهار ترجمه در Lin-28 در بخش mRNA، توسط let-7، فرآوری let-7را امکان پذیر می کند که منجر به هماهنگی سلول های عصبی نورونی می شود. مهار Lin-28 توسط فرآوری let-7 می تواند توسط دو مکانیسم به وجود بیاید: 1. در هسته، Lin-28 به لوپ ساختار سنجاق سری در رونوشت pri-let-7 متصل می شود در حالی که فرآیند Dorsha مهار می شود. 2. در سیتوپلاسم، Lin-28 یوریدیلاسیون pre-let-7 را القا می کند. pre-let-7 یوریدیله 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 تنظیم کننده‌های مورد نظر در Lin-28 پروتئینی است که به علت درگیری اش در زمان تکامل C.elegans به خوبی شناخته شده است. اما آنچه اخیرا 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 یوریدیلاسیون pre-let-7 را در انتهای 3′ القا ‌می‌کند و منجر به شکست در پیش سازهایی ‌می‌شود که متحمل فرآیند Dicer شده اند. 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.

مطالعه ای بر روی درگیری miRNA در تمایز نورون، نقش مه‌می‌را برای miRNAهای اختصاصی مغز. miR-9 و miR-124 را نشان ‌می‌دهد. این miRNAها بیان افزاینده ای را در طی عصب زایی 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-125aو 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-Retzuis نقش دارند. در نهایت، miR-133b تمایز را در نورون‌های دوپامینی مغز میانی کنترل ‌می‌کند. موضوعی که بعدا 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. مسیرmiR-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 انتهای 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. افکتورهای 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 تنظی‌می‌کنترل 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 مطالعهه اخیر نشان داده اند که نقش‌های جدید مه‌می‌برای 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 درc. elegans است. ژن هدفی که در کنترل تنظیم تمایز سلول‌های هیپودر‌می‌در 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 تنظی‌می‌تکامل 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 اکتوپی 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 هم چنین Her-5 و9 انجام ‌می‌شود، همه اجزای تنظیم کننده 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 هم چنین ذخایر پیش ساز 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 یافته ای 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 مجموعه ای 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 اخیرا نشان داده اند که عملکرد miRNAها در کنترل ترجمه از mRNAهای دندریت‌های موضعی نقش دارند. هم miRNA‌ها و هم pre-miRs در سیناپتونوزوم شناسایی شده اند. 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 پروتئازهای 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 تنظی‌می‌در حالت وابسته به فعالیت صورت ‌می‌گیرد. مطالعه ای 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 کینازII 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 mRNA Limk1 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 پالمتیلاسیون Gα 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 دپالمتیلاسیون افزایش یافته از Gα و رشد اسپین دندریتی شود.

مکانیسمی‌که تحت آن تغییر بین مهار ترجمه و فعال شدن Limk1 توسط miR-134 رخ ‌می‌دهد، تاکنون ناشناخته مانده است.

miR-138 یک miRNA اختصاصی مغز است که ما فهمیدیم باید در دندریت‌ها قرار گرفته باشد و به صورت منفی اندازه اسپین را تنظیم ‌می‌کند. miR-138 بیان تیواستراز پروتئین آسیل(APT1) را مهار کند، یک آنزیم دپامیتله کننده است که حالت پالمیتولاسیون پروتئین‌ها را در سیناپس‌ها کنترل ‌می‌کند و بنابراین بر ارتباطات غشایی تاثیر ‌می‌گذارد. مولکول‌های سیگنال دهی مختلف، سوبستراهایی برای APT1 هستند که غالبا واحد آلفای پروتئین G هستند و نتایج ما نشان ‌می‌دهد که دپامتیلاسیون Gα ‌می‌تواند در فنوتیپ اسپین miR-138 خودش را نشان دهد(شکل ۲).

سندرم X شکننده یک اختلال ذهنی است که به ارث ‌می‌رسد و سبب حجم وسیعی از تکرارهای سه نوکلئوتیدی CGG درون ناحیه تنظی‌می‌از ژن باقی مانده‌های ذهنی X شکننده ‌می‌شود و در نهایت سبب فقدان مهار بیان پروتئین این اختلال ذهنی مربوط به X شکننده ‌می‌شود. اسپین‌های دندریتی غیر معمول در بیماران FXS و موش‌های دارای Fmr1 خاموش مشاهده ‌می‌شود که شامل این است که FMRP ‌می‌تواند 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 ‌می‌کند. به علاوه، FMRP یک نقش را در انتقال mRNA به اجزای دندریتی از نورون‌ها ایفا ‌می‌کند. در دروزوفیلا، FMRP نشان داده شده است که با miRNA، Dicer و Ago1 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. اخیرا، غیاب FMRP گزارش شده است که منجر به تخریب ارتباط بین Dicer-Ago1 و هم چنین 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 غیابFMRP بیوسنتز و یا فعالیت این miRNAها را در طی تکامل اسپین دچار نقص کند.

پذیرنده گلوتامات N-متیل-D- آسپارتات، تنظیم کننده ارتجاع پذیری سیناپسی هستند. تخریب سیگنال‌های گلوتامات وابسته به NMDA به ناهنجاری‌های روانی مثل شیزوفرنی 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 اخیرا 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 تنظی‌می‌miRNA برای شیزوفرنی در ارتباط است. حذف کوچک، که مرتبط با خطر بالایی از شیزوفرنی 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 ناشناخته ای 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. اخیرا، 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 گرفته اند و شامل حدودا 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 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 متعاقبا، 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 اتصالی 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-219-1طول 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 عمدتا 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 درNDs 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 تنظی‌می‌miRNA 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 تنظی‌می‌بین miR-8و ارتولوگ‌های آتروفین در پستانداران مشاهده شده است و هم چنین این ارتباط برای تحریب عصبی در انسان‌ها مشاهده شده است.

بیماری آلزایمر(AD)، بیماری پارکینسون(PD) و بیماری‌هانتینگتون(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 Aβ از شکست پروتئولیتیکی پروتئین پیش ساز آمیلوئیدβ توسط آنزیم شکننده APP دارای جایگاه بتا(BACE) ایجاد ‌می‌شوند. به صورت in vitro، miR-20a، miR-17-5pو 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 Aβ باشد. سطوح افزایش یافته از BACE1 در ارتباط با تجمع Aβ، 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 mRNA BACE1 مرتبط با کاهش سطوح miR-107 در طی پیشرفت بیماری ADدر 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 Aβ 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-سینوکلین را افزایش ‌می‌دهد، پروتئینی که در تجمع انکلوزیون‌های سیتوپلاس‌می‌تشکیل شده در مغز نقش دارد که اجسام Lewy نامیده ‌می‌شوند. چون بیان بیش از حد α-سینوکلین شناخته شده است که سبب عدم تنظیم در سطوح Fgf20 دربیماران 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 ک‌می‌از این موتاسیون ‌می‌شوند.

HD و ND به صورت اولیه با گسترش تکرار‌های سه نوکلئوتیدی از ژن‌های کد کننده‌هانتینگتون(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 نورون هستند. در حالت in vitro، مشخص شده است که miR-9، REST را هدف گذاری ‌می‌کند در حالی که miR-9⃰، coREST را به عنوان هدف ‌می‌گذارد. بیان miR-9/9⃰ 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-9/9⃰ مرتبط با مهار ترجمه شود. این موضوع در نهایت منجر به مهار نامناسب ژن‌های اختصاصی نورون ‌می‌شود. به علاوه، بیان REST کاهش یافته منجر به بیان افزایش یافته از miR-9/9⃰ ‌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 نسبتا جدید است و دانش ما درباره مکانیسم‌های تنظی‌می‌ایجاد شده توسط miRNAها در تکامل و کاربرد سیستم عصبی هنوز بسیار محدود است. اگرچه، مشخص است که miRNAs نقش مه‌می‌در 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 تنظی‌می‌شامل 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 تنظی‌می‌شناخته شود که بیان موقتی و دائ‌می‌miRNA‌ها 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.











