SID

فیلم‌های آموزشی

سامانه ویراستاری STES

بلاگ مرکز اطلاعات علمی

کارگاه‌های آموزشی

سرویس ترجمه تخصصی

ابزارهای پژوهش

سامانه ویراستاری (ویرایش متون فارسی، انگلیسی، عربی)

۴۰ درصد تخفیف نوروزی ویژه کارگاه‌ها و فیلم‌های آموزشی

روش تحقیق کمی

آموزش مهارت‌های کاربردی در تدوین و چاپ مقالات ISI

آموزش نرم‌افزار Word برای پژوهشگران

مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره دوم، شماره پنجم، زمستان ۱۳۹۰

short communication
گزارش کوتاه

خاموشی ژن ها و بیوتکنولوژی

فاطمه قلی زاده

کارشناس ارشد بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، باشگاه پژوهشگران جوان، مشهد، ایران

چکیده

تداخل ژنی یک وسیله مهم دفاعی در زیست شناسی مولکولی و به خصوص در ارگانیسم های رده پایین است که در آن قطعات مشخصی از RNA دو رشته ای در بیان یک ژن خاص مداخله می کنند. تداخل RNA اخیرا به عنوان یک تکنیک آزمایشی موفق به منظور تعیین عملکرد ژن ها از طریق تخریب ژن ها در مدل های موجودات به کار رفته است. اهمیت RNA دو رشته ای به عنوان یک هدف یا واسطه ساختار کلیدی است که تمام مسیر های خاموشی RNA را در تمام موجودات مختلف به هم مرتبط می کند. تداخل RNA متد مهمی است که تنها روی تعداد اندکی از مولکول های دو رشته ای RNA در هر سلول برای خاموشی بیان ژن ها به کار می رود و در حال حاضر یکی از برجسته ترین موضوعات بیولوژی مولکولی است. توانایی قابل توجه دستکاری خاموشی RNA، طیف وسیعی از کاربرد بیوتکونولوژی را در بیولوژی مولکولی و ژن درمانی در موجودات فراهم کرده است. این تکنولوژی قادر است ویروس های القا کننده خاموشی را به عنوان ابزاری مناسب جهت مطالعات ژنتیک کاربردی به کار برد. تکنیک تداخل RNA، با انجام تحقیقات گسترده رو به تکامل است. در این مقاله مکانیسم تداخل RNA، مسیرهای موجود در آن و همچنین تکنیک RNA درمانی مورد بررسی قرار گرفته اند.

کلمات کلیدی: Gene Silencing, microRNA, RNAi

مقدمه

تداخل RNA[1] فرآیندی است که طی آن یک مولکول RNA دو رشته ای از بیان ژن معینی جلوگیری می کند. این ژن، ضرورتا از نظر توالی با RNA دو رشته ای همولوگ است. مهار بیان ژن، از طریق تجزیه mRNA انجام می شود و به همین دلیل این فرآیند را نوعی مکانیسم خاموشی بعد از ترجمه ژن می نامند. خاموشی RNA ابتدا در آزمایش هایی برای تولید گیاهان اطلسی تراریخت با رنگ دانه تغییریافته دیده شد. متعاقباً این پدیده در گستره وسیعی از موجودات زنده، از جمله گیاهان، جانوران، جلبک ها و قارچ ها، شناسایی شد (Paddison et al., 2002; Fire et al., 1998).

کشف تکان دهنده تداخل RNA، حاصل نتایج غیر منتظره از آزمایشاتی بود که توسط گیاه شناسان آمریکایی و هلندی انجام شد. هدف، تولید گل های اطلسی بود که رنگ گلبرگ در آن ها بهبود یافته باشد. برای رسیدن به این هدف، کپی های اضافه تری از ژن کد کننده رنگ دانه به گیاه وارد شد، ولی دانشمندان در کمال تعجب مشاهده کردند که اغلب اطلسی ها که انتظار می رفت ارغوانی تیره یا قرمز تیره باشند، کاملا سفید یا تا حدودی سفید بودند. آن ها با بررسی های دقیق تر، متوجه شدند که هر دو نوع ژن، ژن گیاه و ژن ارائه شده به آن، خاموش شده اند (Paddison et al., 2002; Fire et al., 1998). این پدیده co-suppression نامیده شد ولی مکانیسم مولکولی آن ناشناخته باقی ماند. چند سال بعد، ویروس شناسان گیاهی، مشاهدات مشابهی را دریافت کردند. این دانشمندان درصدد بودند تا مقاومت گیاهان را در برابر ویروس های گیاهی

1-RNA interference

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، باشگاه پژوهشگران جوان، مشهد
Email: Fatima.gholizadeh64@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۰۵/۲۴
تاریخ پذیرش:۹۰/۱۱/۱۶

Archive of SID
www.SID.ir

بهبود بخشند، که در آن زمان مشاهده شده بود: گیاهانی که پروتئین های مخصوص ویروس را بیان می کنند یا با گونه ملایم تری از هم خانواده آن ویروس آلوده شده باشند، مقاومت بیشتری در برابر عفونت ویروسی دارند، آن ها برخلاف انتظار مشاهده کردند گیاهانی که دارای ناحیه کوچکی از RNA ویروسی باشند هم، مقاومت در برابر ویروس نشان می دهند. پس نتیجه گرفتند، احتمالا RNA ویروسی که به وسیله یک ژن خارجی در گیاه بیان شده است، می تواند به ژنوم ویروس حمله کند و از تکثیر آن جلوگیری نماید. در همین راستا آزمایشات معکوسی نیز انجام شد، که در آن ها، قطعات کوتاهی از ژن های گیاهان، در ویروس های گیاهی قرار داده می شد. پس از عفونت گیاهان با این ویروس های دست کاری شده، بیان ژن های گیاه خاموش می شود. این پدیده را VIGS[1] نامیدند. پس از این مشاهدات، دانشمندان جستجوهای گسترده ای برای یافتن این پدیده در ارگانیسم های دیگر انجام دادند. Fire و همکارانش در سال ۱۹۹۸، Sense RNA و Antisense را همزمان به بدن کرم وارد کردند و با تعجب مشاهده نمودند که اثر بازدارندگی نسبت به زمانی که هر رشته به صورت منفرد به بدن کرم وارد می شد، به مراتب بیشتر است، بنابراین اولین بار این پدیده توسط Fire و همکارانش، تداخل RNA یا RNA interference نامیده شد (Paddison et al., 2002; Fire et al., 1998).

مکانیسم

RNAi با فرآیند های سلولی مختلف شامل شکل گیری ساختار سنترومریک، تنظیم ژن از طریق microRNA ها و شکل گیری هتروکروماتین ها مرتبط است. حداقل ۴ موضوع مستقل از تحقیقات منجر به تشخیص این پدیده شدندکه شامل:

۱- خاموشی ژن وابسته به موجودات ترانس ژن در گیاهان.

۲- فرو نشاندن درقارچ ها.

۳- دخالت RNA در حیوانات.

۴- خاموشی عناصر ترانسپوزون.

مهره های کلیدی در این فرآیند، دو آنزیم به نام های Dicer و Argonaute و یک نوع مولکول RNA کوچک به نام siRNA[2] است (Chen et al., 2008; Paddison et al., 2002; Fire et al., 1998).

مولکول‌های RNA دو رشته‌ای به طول حدوداً ۵۰۰-۲۰۰ جفت باز توسط فعالیت ریبواندونوکلئازی آنزیم‌هایی از خانواده RNase III به نام (Dicer DCR) و Dicer-like، با مصرف ATP به قطعات کوچک ۲۳-۲۱ نوکلئوتیدی به نام RNAهای کوچک یا کوتاه مداخله‌گر siRNA که به عنوان RNAهای راهنما عمل خواهند کرد، شکسته می‌شوند. اعضای خانواده آنزیم‌های RNase III جزء معدود نوکلئازهایی هستند که فعالیت اختصاصی برای مولکول‌های[3] dsRNA دارند و آن ها را در انتهای ۳َ به گونه‌ای برش می‌دهند که ۳-۲ نوکلئوتید بطور آویزان (overhang) باقی می‌ماند و دنباله های ۵َ و ۳َ هیدروکسیله ایجاد می‌کنند. این نوکلئازها از نظر تکاملی در کرم‌ها، مگس سرکه، قارچ‌ها، گیاهان و پستانداران کاملاً حفظ شده‌اند (Paddison et al., 2002; Chen et al., 2008). مراحل این فرآیند را می توان در دو بخش در نظر گرفت که در شکل ۱ نمایش داده شده است:

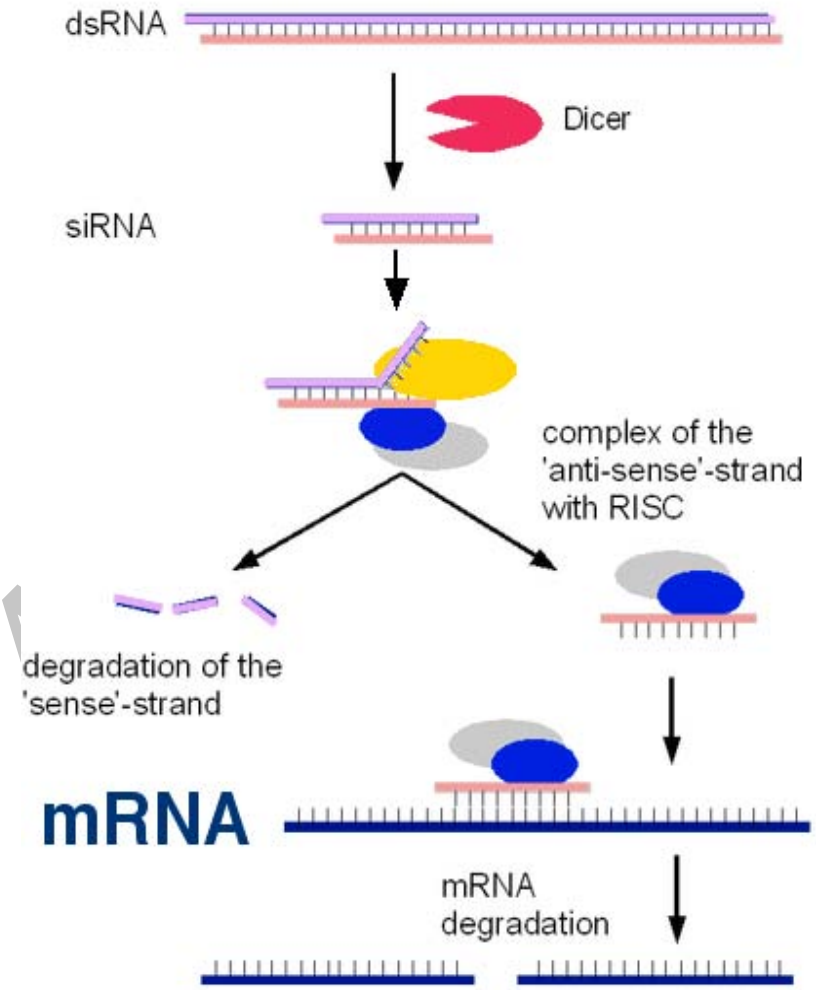
۱- **مرحله آغاز:** RNA دو رشته ای بلند (dsRNA) توسط آنزیم Dicer به قطعاتی با طول ۲۳-۲۱ جفت باز شکسته می شوند که به آن ها siRNA می گویند. siRNA ها مولکول های اجرایی این فرآیند هستند. منشا RNA های دو رشته ای بلند می تواند ژنوم ویروس، ژنوم باکتری و یا RNA های ساختگی توسط محقق باشد.

۲- **مرحله اثر:** siRNA داخل یک کمپلکس چند پروتئینی به نام[4](RISC) قرار می گیرد. سپس رشته آنتی سنس siRNA، این کمپلکس را به سمت mRNA هدف هدایت می کند. در این صورت آنزیم Argonate که عضوی از کمپلکس RISC است سبب شکست در mRNA می شود. با تخریب mRNA، بیان ژن متوقف می شود. بر خلاف دیگر موجودات نظیر نماتدها و گیاهان siRNA ها در سلول های پستانداران مشاهده نشده است اما نوعی از RNA های کوچک به نام miRNA وجود دارد. این RNA ها از برش یک پیش ساز بلند (۷۰ نوکلئوتیدی) که ساختار سنجاق سری دارد، طی عملکرد آنزیمی ایجاد می شوند. اعتقاد بر این است که miRNA به توالی های مکمل خود در ناحیه 3َ-UTR از

1-Virus-Induced Gene Silencing
2-Small interfering RNA
3- Double- Stranded RNA
4-RNA- induced silencing complex

Archive of SID
www.SID.ir

mRNA هدف متصل شده و مهار سنتز پروتئین را باعث می شوند (Moissiard et al., 2006; Paddison et al., 2002; Chen et al., 2008). روند خاموشی RNA ویروس ها توسط گیاهان یک روند اساسی دفاع علیه ویروس ها است. پس از حمله ویروس به سلول های میزبان، ممکن است مسیر خاموشی RNA میزبان فعال شود. این رخداد، غلظت ویروس را در گیاهان محدود می کند. خاموشی RNA، علیه ویروس ها توسط siRNA های کوتاه، با اندازه ۲۱ تا ۲۴ نوکلئوتید، ایجاد می شود. با توجه به این که خاموشی RNA، یک مسیر کلیدی در دفاع ضد ویروسی گیاه است، در بسیاری از ویروس ها توانایی مختل کردن این سامانه تکامل یافته است (Berkhout et al., 2010) برخی ویروس ها پروتئین هایی را بیان می کنند که خاموشی ایجاد شده توسط siRNA و miRNA را سرکوب می کنند، غلظت ویروس را افزایش می دهند و باعث اختلالاتی در نمو گیاه می شوند. برخی ویروس ها، مانند ویروس موزائیک گل کلم با DNA دورشته ای، ممکن است siRNA های خود را کد کنند. تعدادی از RNA های دارای توالی تقریباً مکمل mRNA های میزبان توسط رونوشت های ویروس موزائیک گل کلم تولید می شوند. چنین RNAهایی در محیط درون سلولی به عنوان یک siRNA عمل می کنند و میزان رونوشت میزبان را کاهش می دهند. خاموشی RNA ممکن است سبب حفاظت تقاطعی بین نژاد های ویروسی شوند که توالی مشابهی دارند. هم چنین



شکل ۱- بررسی مکانیسم فرآیند تداخل RNA

www.SID.ir

خاموشی RNA می تواند برای مهندسی گیاهان مقاوم به ویروس و نیز به عنوان ابزاری برای تحلیل های مولکولی مفید باشد (Friedman et al., (2009; Moissiard et al., 2006ص.

منابع مختلف dsRNA جهت شروع فرآیند RNAi

حضور مولکول‌های RNA دو رشته‌ای بلند جهت شروع فرآیند تداخل RNA مهم و حیاتی می‌باشد. این مولکول‌های dsRNA از منابع زیر تامین می شوند:

۱-از طریق لوکوس‌های ژنی بازآرایی شده قابل رونویسی.

۲-از طریق نسخه‌برداری ژن‌های دارای پروموترهای همگرا (Converging promoters).

۳-توسط تزریق ترانسژن‌های با توالی تکراری معکوس (Inverted repeat transgenes)، که ابتدا در هسته‌ی سلول به صورت مولکول‌های RNA دو رشته‌ای سنجاق‌سری (hairpin dsRNA) نسخه‌برداری شده و پس از ورود به سیتوزول به dsRNA تبدیل می‌شوند.

۴- از طریق نسخه‌برداری از روی عناصر قابل انتقال، همچون ترانسپوزون‌ها که در ژنوم اکثر سلول‌های یوکاریوتی وجود دارند و می‌توانند نسخه‌هایی از ژن‌ها را برای هر دو رشته تولید کنند. این رشته‌ها به صورت سنس و آنتی‌سنس رونویسی شده و سپس به یکدیگر اتصال یافته تا مولکول dsRNA تشکیل دهند.

۵- بعضی از ویروس‌های حاوی RNA و حتی حاوی DNA طی مراحل تکثیرشان به طور طبیعی می‌توانند مولکول RNA دو رشته‌ای تولید کنند.

۶- می‌توان مولکول‌های dsRNA را به طور سنتتیک در خارج از سلول تولید و سپس به طرق مختلف به سلول تزریق کرد.

۷- تولید مولکول‌های siRNA به وسیله‌ی ورود ناقل‌های DNA همچون پلاسمیدهای باکتریایی و وکتورهای ویروسی به درون سلول (Merai et al., 2006; Moissiard et al., 2006).

سیستم‌های انتقالی و تحویل‌دهنده siRNA به درون سلول:

از روش‌های مختلفی جهت انتقال مولکول‌های siRNA به درون سلول‌ها استفاده می‌شود. مهم‌ترین و رایج‌ترین روش‌های انتقال شامل موارد ذیل می‌باشد:

۱- استفاده از روش الکتروپوریشن (Electroporation).

۲-تزریق به سلول با روش Microinjection.

۳- از طریق تجویز داخل وریدی کپسول‌های لیپیدی حاوی (siRNA Lipid-encapsulated siRNA).

۴- تحویل و هدایت siRNA به سلول توسط آنتی بادی‌های اختصاصی ویژه سلول (Antibody-directed).

۵- با استفاده از سیستم‌های تحویل‌دهنده بر پایه فن‌آوری نانو و ذرات نانو (Nanoparticle-based siRNA delivery).

کاربردهای تحقیقاتی و درمانی فرآیند تداخل RNA

با ظهور دانش زیست‌شناسی مولکولی، عملکرد بسیاری از ژن‌ها با مطالعه فنوتیپ ژن‌های جهش یافته (Forward genetics) تا حدی مشخص شد و سر نخی از عملکرد ژن مورد نظر به دست آمد. اما با تکمیل پروژه‌های تعیین توالی در مقیاس گسترده، هزاران ژن در موجودات گوناگون بدون اینکه عملکردشان مشخص باشد؛ شناسایی شدند (Berkhout et al., 2010). امروزه با استفاده از دانش ژنتیک معکوس، که در حال حاضر کارآمدترین روش ارزیابی نقش و عملکرد ژن‌ها می‌باشد، عملکرد بسیاری از ژن‌های تعیین توالی شده، مشخص شده است. چندین روش مولکولی که در ژنتیک معکوس جهت هدف قرار دادن ژن‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند عبارتند از: روش نوترکیبی همسان (Homologous recombination) که روشی وقت‌گیر و گران است، استفاده از الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس (antisense oligonucleotides) و فن‌آوری ریبوزیم (Ribozyme technol-ogy). این روش‌ها علی رغم این که در دانش ژنتیک معکوس مفید بوده‌اند، اما دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشند. اما با ظهور فن‌آوری تداخل RNA و بکارگیری RNAهای کوچک مداخله‌گر یا همان siRNA جهت خاموش کردن بیان هر ژنی (Gene knockdown technonlogy)، انقلاب بزرگی در دانش ژنتیک معکوس حاصل شده است. بر طبق آخرین تحقیقاتی که در زمینه منشاء بسیاری از بیماری‌ها از جمله اختلالات التهابی و سرطان‌های خاص انجام گرفته‌است، اغلب این بیماری‌ها و ناهنجاری‌ها، منشاء ژنی (gene-based) دارند. برای مثال در درمان بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان روده بزرگ (colon

Archive of SID
www.SID.ir

cancer)، سرطان سینه، انواع کارسینوماها، انواع لوسمی‌ها و سرطان پانکراس، با سرکوب بیان ژن و یا ژن‌های دخیل در ایجاد بدخیمی توسط فرآیند تداخل RNA، موفقیت‌هایی حاصل شده است. همچنین در درمان بسیاری از عفونت‌های ویروسی و انگلی نیز با بکارگیری سرکوب بیان ژن در سطح پس از نسخه‌برداری با استفاده از مولکول‌های siRNA، از تکثیر و پیشرفت عفونت جلوگیری به عمل آمده است. برای مثال با سرکوب ژن Vif که یک ژن تنظیمی در ویروس HIV-1 می‌باشد، از همانندسازی و تکثیر ویروس ممانعت به عمل آمده است. علاوه بر این در درمان برخی از عفونت‌های باکتریایی همچون پنومونی و شوک عفونی (septic shock) نیز از این تکنیک با موفقیت استفاده شده است (Gregory et al., 2002; Jean-Marc et al., 2002; Leonid et al., 2002; Berkhout et al., 2010).

تکنیک RNAi در تحقیقات پزشکی، دارویی و کشاورزی کاربرد فراوان دارد. هم اکنون این روش ابزار تحقیقاتی مهمی در پزشکی می باشد. تاکنون مقالات بسیاری از موفقیت خاموشی ژن در سلول های حیوانات آزمایشگاهی و انسان به چاپ رسیده است. بعنوان مثال اخیراً محققین موفق به خاموش کردن ژن افزایش دهنده میزان کلسترل خون در حیوانات آزمایشگاهی شده اند. این تکنیک در گیاهان نیز کاربردهای مهمی دارد و در اصلاح نباتات با ارزش اقتصادی بالا استفاده می شود. از کاربردهای مهم RNAi در کشاورزی می توان به ایجاد واریته های قهوه با میزان کافئین پایین، تولید اولین گل رز آبی در تاریخ کشاورزی و افزایش مطلوب اسید چرب سویا، تولید پنبه دانه خوراکی، القاء بازآرایی میتوکندریایی نر عقیمی سیتوپلاسمی و تولید چقندر مقاوم به Rhizomania اشاره کرد (Julia et al., 2000; Putral et al., 2006).

کاربرد فرآیند RNAi در درمان عفونت‌های باکتریایی

باکتری‌ها به دلیل اینکه اکثراً خارج سلولی بوده و در خارج سلول تکثیر پیدا می‌کنند؛ فاقد مکانیسم RNAi می‌باشند و اصولاً تحت تاثیر خاموشی ژن‌ها توسط فرآیند تداخل RNA قرار نمی‌گیرند. این امکان وجود دارد که بتوان با سرکوب بیان آن دسته از ژن‌هایی که در تحریک بیش از حد سیستم ایمنی منجر به پاسخ‌های ناخواسته می‌شوند، میزان مرگ و میر ناشی از عفونت‌های باکتریایی را کاهش داد، برای مثال می‌توان با سرکوب بیان ژن‌های مسئول در تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی و التهابی همچون IL-1 و TNF-α که در ایجاد شوک عفونی نقش بسزایی دارند، پاسخ ایمنی میزبان را کنترل کرد، بدون ایجاد خللی در توسعه‌ی پاسخ ایمنی حفاظتی (Merai et al., 2006).

سرکوبگرهای ویروسی خاموشی RNA گیاهان

خاموشی RNA، دفاع ضد ویروسی قدرتمندی است و ویروس ها به منظور دوام خود و توانایی سرکوب یا فرار از این پدیده تکامل یافته اند. برخی ویروس ها بیش از یک پروتئین سرکوبگر تولید می کنند. برای مثال ویروس تریستزای مرکبات از دسته کلسترووویروس ها، سه پروتئین سرکوبگر تولید می کند. چون دو سرکوبگر ویروسی خاموشی RNA، یعنی P19 و Hc-pro، پروتئین های متصل شونده به RNA هستند، ممکن است این نحوه اثر در میان سرکوبگرهای ویروسی خاموشی RNA عمومی باشد. اغلب سرکوبگرهای ویروسی خاموشی RNA، می توانند به یک یا دو مجموعه RNA دورشته ای siRNA متصل شوند (Gordon et al.,2002).

نتیجه گیری

پس از کشف تداخل RNA، این پژوهش سرآغازی برای فعالیت و تحقیقات بعدی شرکت های دارویی و زیست فناوری شد. تحقیق آن ها می تواند منجر به ابداع روش هایی برای متوقف کردن تظاهر ژن ها در بیماری هایی مثل سرطان شود و در نهایت باعث کند شدن رشد تومور ها شود. در مورد علت وجود فرآیند RNAi، عقیده بر این است که در طی تکامل این پدیده به عنوان یک مکانیسم دفاعی در برابر ویروس ها و عناصر ژنتیکی خارجی ایجاد شده باشد. همان طور که می دانیم چرخه زندگی خیلی از ویروس ها شامل مرحله RNA دو رشته ای است. این RNA توسط آنزیم های درون سلولی شناسایی و به siRNA تجزیه می شود. سپس siRNA با mRNA ویروس مداخله نموده و مانع از تکثیر آن می شود. از طرف دیگر این مکانیسم برای تنظیم بعضی از ژن های خود سلول هم به کار می رود. از

Archive of SID
www.SID.ir

این طریق سلول بیان برخی ژن ها را کاهش می دهد. برای مثال می توان به هتروکروماتینه کردن بخش هایی از DNA سلولی در راستای رشد و تمایز سلولی اشاره کرد. یکی از محصولات خاموشی RNA، گوجه فرنگی تراریخته است که نسبت به بیماری باکتریایی گال طوقه مقاوم شده است. در مقایسه با دانش فعلی ما در این رشته از علوم، RNAi پیشرفتی بزرگ در زمینه ژنتیک مولکولی گیاهی است و پتانسیل زیادی در زمینه کنترل بیان ژن ها دارد و بعنوان ابزاری موثر در جهت ژنومیک کاربردی مطرح است. از کاربرد های فراوان پژوهشی RNAi می توان به موارد ذیل اشاره کرد:

۱- Gene knock down

۲- درمان بیماری های عفونی و سرطان

۳- کاربرد در کشاورزی

گر ما بتوانیم مکانیسم خاموش شدن ژن را در مورد ژن های عامل بیماری های خاص فعال کنیم در واقع توانسته ایم جلوی بیماری را بگیریم. اخیراً نتایج چندین پژوهش منتشر شده که توانسته اند ژن عامل کلسترول بالای خون را با ساخت RNA خاصی خاموش کنند. در مورد گیاهان هم توانسته اند چنین کاری را برای دفاع در مقابل حملات ویروسی انجام دهند. امید می رود خاموش کردن ژن ها به درمان بیماری‌های قلبی عروقی، اندوکرین، ویروسی و بدخیمی ها بیانجامد. در خاتمه باید اذعان کرد علاوه بر کاربردهای فرآیند تداخل RNA در جنبه‌های مختلف تحقیقات پایه از جمله ژنومیک عملکردی (Functional genomics) و تایید اهداف دارویی جدید، فن‌آوری سرکوب بیان ژن توسط siRNA می‌تواند به عنوان یک گزینه درمانی کارآمد، جهت پیشگیری و مهار پروسه‌های بیماری‌زایی عفونت‌های میکروبی، خصوصاً عوامل بیماری زای مقاوم به چند دارو مورد توجه روز افزون قرار گیرد.

Archive of SID
www.SID.ir

منابع

Berkhout B, Brake TO. RNAi Gene Therapy to Control HIV-1 Infection. RNA Interference and Viruses: Current Innovations and Future Trends. Caister Academic Press, 2010; 978-1-904455-56-1.

Chen JF, Murchison EP, Tang R. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failu re. Proc. Natl Acad Sci USA, 2008; 105 (6): 2111–6.

Fire A, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE. Potent and specific genetic interference by double stranded RNA in Caenorhabditis elegans. Nature, 1998; 391: 806–811.

Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microR NAs. Genome Res, 2009; 19: 92-105.

Gordon G. Carmichael, Silencing Viruses with RNA. Nature, 2002; 418: 379-380.

Gregory H. RNA Interference. Nature, 2002; 418: 244-251.

Jean-Marc J, Karine T, Marlo S. Modulation of HIV-1 Replication by RNA Interference. Nature, 2002; 418: 435-438.

Julia M. Bosher, Michel L. RNA Interference: Genetic Wand and Genetic Watchdog. Nat Cell Biolo, 2000; 2:E31-E36.

Leonid G, Sveta K, Raul A. Short Interfering RNA Confers Intracellular Antiviral Immunity in Hu man Cells. Nature, 2002; 418: 430-434.

Merai Z, Ker´enyi Z, Kertesz S, Double stranded RNA binding may be a general plant viral strategy to suppress RNA silencing. J Virol, 2006; 80: 5747–56.

Moissiard G, Voinnet O. RNA silencing of host transcripts by cauliflower mosaic virus requires coordinated action of the four Arabidopsis DICER-like proteins. Proc. Natl Acad Sci USA, 2006; 103: 1953–8.

Paddison P, Caudy A, Hannon G. Stable suppression of gene expression by RNAi in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2002; 99 (3): 1443–8.

Putral L, Gu W, McMillan N. RNA interference for the treatment of cancer. Drug News Perspect, 2006; 19 (6): 317–24.

Archive of SID

www.SID.ir

SID

فیلم‌های آموزشی

سامانه ویراستاری STES

بلاگ مرکز اطلاعات علمی

کارگاه‌های آموزشی

سرویس ترجمه تخصصی

ابزارهای پژوهش

سامانه ویراستاری (ویرایش متون فارسی، انگلیسی، عربی)

۴۰ درصد تخفیف نوروزی ویژه کارگاه‌ها و فیلم‌های آموزشی

روش تحقیق کمی

آموزش مهارت‌های کاربردی در تدوین و چاپ مقالات ISI

آموزش نرم‌افزار Word برای پژوهشگران