مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره ششم شماره اول. ص۶۷-۵۹، ۱۳۹۸

مقاله پژوهشی

بررسی بیوانفورماتیکی تأثیر فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز بر میزان بیان ژن در رده سلولی SH-SY5Y

کورش بامداد [۱]، فرشته دادفر [۲*]، شهناز اشراقی [۳]

• دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۶/۱۷ • پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۷/۱۴

مقدمه: با توجه به اهمیت بررسی و شناسایی مسیرهای حفاظتی BDNF، تحقیق اخیر با استفاده از پایگاه‌های داده بیوانفورماتیکی با هدف آنالیز میزان بیان ژن‌های ثبت شده در پایگاه داده NCBI به منظور شناخت ژن‌های بیان شده در رده سلولی SH-SY5Y در نتیجه تیمار با BDNF و استرس اکسیداتیو و شناسایی مسیرهای حفاظتی BDNF انجام شد.

روش: در مطالعه حاضر با استفاده از سرورهای بیوانفورماتیکی و پایگاه داده NCBI و با جستجوی کتابخانه‌هایی حاوی بیش از ۴۸۰۰۰ واحد داده حاصل از تجزیه و تحلیل نرم افزار Illumina و Bid studio با نمونه‌برداری دستی در مرحله نخست (بر اساس P -value) و در مرحله دوم بر اساس میزان ارتباط با سازگاری نورون توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ میزان همبستگی پیرسون و همبستگی اسپیرمن و رابطه خطی با سنجش میزان برازش یا رگرسیون اندازه‌گیری و آنالیزها انجام شد.

نتایج: همبستگی پیرسون بین داده‌های CTR و CMP مثبت و رابطه خطی بین آن‌ها با اندازه‌گیری رگرسیون مثبت تأیید گردید. بر اساس نتایج به دست آمده، درصد پروتئین‌های سازگار کننده نورون از داده‌های CTR نسبت به داده‌های CMP بیشتر بود. بیشترین پروتئین‌های حفاظت نورون مربوط به حفظ شکل سلول و اسکلت سلولی و مرتبط با بقای نورون بودند.

نتیجه‌گیری: در نتیجه تماس نورون‌ها با BDNF، برخی از ژن‌ها به صورت اختصاصی بیان شدند؛ بنابراین این عامل می‌تواند سبب افزایش طول عمر و سازگاری بیشتر نورون‌ها باشد.

کلید واژه‌ها: نورون، فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز، SH-SY5Y، NCBI

•**ارجاع:** بامداد کورش، دادفر فرشته، اشراقی شهناز. بررسی بیوانفورماتیکی تأثیر فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز بر میزان بیان ژن در رده سلولی SH-SY5Y . مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۸؛ ۶(۱): ۶۷-۵۹.

۱. دکتری بیوفیزیک، استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
۲. دکتری فیزیولوزی جانوری، استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
۳. کارشناس ارشد بیوفیزیک ، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

* **نویسنده مسئول:** داراب، دانشگاه پیام نور

• **شماره تماس:** ۰۷۱۵۳۵۶۴۵۰۲ • **Email:** fereshtehdadfar2003@yahoo.com

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

مقدمه

فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز (Brain-Derived Neurotropic Factor) BDNF از جنس پروتئین با وزن تقریبی ۱۴ کیلو دالتون (۲۴۷ اسیدآمینه) و ساختار سه بعدی واجد دو جفت رشته ناموازی بتا و از خانواده نوروتروفین‌ها بوده که بیشترین میزان بیان آن در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد [۱]. به طور کلی نوروتروفین‌ها دسته‌ای از ترکیبات شیمیایی و عامل رشد هستند که توانایی تمایز یاخته‌های بنیادی به نورون‌ها را دارا می‌باشند که این فعالیت نورون‌زایی نامیده می‌شود و BDNF یکی از مهم‌ترین اعضای این خانواده بوده و با اتصال به گیرنده‌های تیروزین کینازی خاصی سبب راه‌اندازی آبشارهای درون یاخته‌ای و در نهایت تولید و تمایز نورون‌های جدید می‌شود. ژن کد کننده این فاکتور پروتئینی بر روی کروموزوم شماره ۱۱ انسانی قرار گرفته است و تنظیم فیزیولوژیک بیان این ژن نقش بسزایی در توسعه بافت مغز ایفا می‌کند [۲]. این پروتئین که اولین بار در اوایل سال ۱۹۸۰ کشف شد قادر است سبب رشد و توسعه سیستم عصبی مرکزی و محیطی شود و همچنین سبب راه‌اندازی سیناپس‌های عصبی و برقراری ارتباطات نورونی نیز شود [۳].

از جمله نقش‌های احتمالی دیگر می‌توان به فعال کردن سیستم دوپامینی، کمک به شکل‌گیری و توسعه سیستم عصبی، ارتباط و تمایز نورون‌ها، برقراری سیناپس و همچنین یادگیری و حافظه نیز اشاره کرد [۴]. بیماری‌های تحلیل برنده عصبی بیماری‌هایی هستند که در اثر عوامل آسیب‌رسان به سلول‌های عصبی ایجاد می‌شوند و با ناتوانی حرکتی یا اختلال حافظه و علائم روانی توأم هستند. شیوع این بیماری‌ها در حال افزایش است و در کشورهای صنعتی در حال تبدیل شدن به اپیدمی است و بیماران زیادی از ابتلاء به آلزایمر، پارکینسون و مولتیپل اسکلروزیس رنج می‌برند. مهم‌ترین عوامل آسیب سلول عصبی، استرس اکسیداتیو است که به معنی افزایش گونه‌های فعال اکسیژن مانند پراکسید هیدروژن، سوپراکساید و رادیکال بسیار فعال هیدروکسیل است. به دلیل مصرف بالای اکسیژن در مغز و فراوانی لیپیدهای غیر اشباع در سیستم عصبی که نقاط حساس به رادیکال آزاد ایجاد کرده، واکنش‌های زنجیری آسیب‌رسان به اسید چرب به راه می‌افتد [۵]. فرایند آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، روشی حفاظتی و تحت کنترل ژن‌ها است که به منظور حذف سلول‌های ناخواسته یا غیر ضروری در موجودات زنده به کار می‌رود و در بسیاری مکانیسم‌های سیستم ایمنی و بیماری‌ها مداخله می‌کند [۶]. عوامل بسیاری می‌توانند سبب آپوپتوز شوند، مانند پرتوهای یونیزان داروهای رادیواکتیو، هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، برخی از انواع میکروارگانیسم‌ها، اجزاء کمپلکس‌های ۱ و ۳ میتوکندری و ورود آنزیم‌ها و کلسیم به داخل سلول. آپوپتوز با اتصال یک لیگاند به گیرنده در سطح سلول شروع و در اثر فقدان فاکتورهای رشد ادامه یافته و با تخریب DNA سبب مرگ سلول می‌شود. به هم خوردن سرعت وقوع آپوپتوز سبب بیماری سرطان یا تحلیل سیستم عصبی می‌شود و شناسایی عوامل آن می‌تواند داده‌های ضد سرطانی و ضد التهابی را مشخص کند [۶]. نوروتروفین‌ها گروهی از پروتئین‌ها هستند که در سیستم عصبی تولید شده و مقادیر کم آن‌ها برای زنده ماندن سلول عصبی لازم است. فاکتور نورون‌زایی از جمله نوروتروفین مشتق‌شده از مغز عامل مهم پایداری و تکثیر و تمایز در سلول عصبی و از جمله نوروتروفین‌ها است [۷]. این مولکول در مراحل اولیه زندگی سبب شکل‌گیری و توسعه سیستم عصبی مرکزی شده و تکثیر و شکل مناسب نورون‌ها مثل محل رشد اکسون و دندریت و تمایز و بقای بافت عصبی را سبب می‌شود [۷،۸]. تحقیقات حاکی از آن است که در افراد مبتلا به آلزایمر و پارکینسون میزان بیان این فاکتور شیمیایی بسیار پایین است. فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز سبب فعال شدن سیستم دوپامینی می‌شود [۹]. البته بسیاری از مواد و ترکیبات سمّی نظیر سرب قادرند میزان این ماده را کاهش دهند [۱۰]. مطالعات نشان داده است که ورزش و فعالیت بدنی مثل دویدن سبب افزایش معنی‌دار در میزان بیان فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز در خون می‌شود [۱۱]. آزمایش‌ها بر نخاع قورباغه نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو سبب افزایش فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز در نخاع می‌شود [۱۲]. این ماده در رشد و تمایز سلول‌های عصبی موش هم نقش مؤثری ایفا می‌کند [۱۳]. تحقیقات گواه آن است که برخی از پلی‌موفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز قادرند در ابتلای افراد به بیماری آلزایمر و یا پارکینسون و تولید دوپامین مؤثر باشند [۱۴،۱۵]. فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز همچنین قادر است سبب بیان ژن‌های مؤثر در سم‌زدایی نیز شود [۱۶]. در مجموع می‌توان چنین ادعا کرد که از جمله مهم‌ترین نقش‌های این ترکیب شیمیایی جلوگیری از مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و تخریب سلول‌های عصبی است [۱۴].

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

SH-SY5Y رده سلولی استخراج شده از انسان در سال ۱۹۷۰ است که با روش بیوپسی و از فرد واجد نوروبلاستوما به منظور تحقیقات علمی و به عنوان مدلی از عملکرد نورونی و تمایز یافتگی نورون‌ها به صورت In vitro مورد استفاده قرار می‌گیرد و البته بیشترین مورد استفاده آن در مطالعه نقص‌های وابسته به بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی نظیر آلزایمر و پارکینسون می‌باشد [۱۷]. SH-SY5Y قادر است با قرار گرفتن در شرایط مختلف، آل‌های گوناگون را بروز و در برابر ترکیباتی مانند رتینوییک اسید و یا BDNF به سلول عصبی تبدیل شود. بررسی آزمایش‌های انجام شده روی این سلول و داده‌های mRNA ثبت شده که از سلول‌ها استخراج شده‌اند می‌توانند عملکرد BDNF را در حمایت از سلول عصبی و جلوگیری از بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی نشان دهند [۱۸]. هدف از مطالعه حاضر بررسی بیوانفورماتیکی بیان ژن SH-SY5Y در برابر BDNF و مینیمال پراکساید است.

روش

در این مطالعه تحلیلی به منظور شناسایی مسیرهای متابولیسمی و بیان ژن در سلول عصبی تحت تأثیر BDNF داده‌های ثبت شده از آزمایش‌های متعدد بر رده سلولی SH-SY5Y که در زمان‌های ۸ و ۲ ساعت در برابر BDNF و هیدروژن پراکساید حداقل که سبب مرگ فوری سلول نمی‌شود قرار گرفته بودند، بررسی شدند. برای بررسی به پایگاه NCBI(National Center for Biotechnology Information) پایگاه ملی تحقیقات بیولوژی وارد شده و روی آیکن Develop کلیک شد. پس با انتخاب Geo از بخش Gene به صفحه بررسی بیان ژن وارد و کلمه Brain BDNF در قسمت جستجو تایپ و به صفحه‌ای حاوی ۷۷۰ کتابخانه وارد و کتابخانه‌های حاوی داده‌ها مربوط به رابطه BDNF و سلول عصبی جستجو شدند. از ایلومینا، idهای مهم می‌توان به ۱۸۰۶۱۴۷، ۱۷۹۸۹۷۵، ۱۶۶۱۳۴۲ ، ۱۶۹۲۳۹۰، ۱۶۵۸۷۴۳، ۱۷۲۵۹۱۰، ۱۷۰۶۵۴۸، ۱۶۹۸۹۲۵ در کتابخانه‌های ۸ ساعته که با تأثیر بر چرخه سلول یا تنظیم تقسیم سلول و کمک به تولید اسکلت سلولی سبب پایداری یاخته می‌شوند و از ایلومینا، idهای ۲ ساعته ۱۷۱۸۹۶۰، ۲۱۲۱۴۰۸، ۱۷۱۸۹۹۰، ۱۷۳۷۲۵۲، ۱۸۰۸۵۰۸، ۱۷۷۲۶۸۲ شناسایی شدند که ممانعت از آپوپتوز و فاکتور رشد و کمک به دوام و استحکام سلول را بر عهده داشتند. چهار تا از این کتابخانه‌ها داده‌های محیط کشت ۸ ساعت تماس با BDNF و چهارتا حاوی داده‌های محیط کشت ۲ ساعته تماس با BDNF بودند. از بین کتابخانه‌های ۲ و ۸ ساعته نیمی از داده‌های محیط کشت با حضور مینیمال پراکساید یا محیط (Chronic Mimimal Proxide) CMP و نیم دیگر داده‌های مربوط به محیط فاقد مینیمال پراکساید یا (Control) CTR بودند و کتابخانه‌های ۵۹۱ و ۶۰۰ مربوط به محیط کشت ۸ ساعته بار اول و ۵۹۰ و ۵۹۹ مربوط به کتابخانه‌های ۸ ساعته بار دوم بودند و همچنین کتابخانه به شماره ۶۰۶ و۵۹۷ مربوط به محیط کشت‌های ۲ ساعته تماس با BDNF و کتابخانه‌های ۵۹۶ و ۶۰۵ تکرار کشت ۲ ساعته بررسی شدند در تمام آن‌ها BDNF به میزان ۱۰ نانو گرم اضافه شده بود [۱۹].

جامعه آماری مورد بررسی داده‌های ثبت شده به کمک نرم‌افزار ایلومینا بود. این نرم‌افزار از پایگاه NCBI قادر به دریافت و ذخیره حجم انبوهی از mRNA و مقایسه و بررسی و شناسایی داده‌ها است. نرم افزار بید استودیو(Bid Studion) از ایلومینا فراوانی خام و میزان P-value را برای هر داده محاسبه و ثبت نموده که این مقادیر از صفحه ایلومینا دانلود شدند [۱۹]. پس در مرحله اول نمونه‌برداری به روش دستی و بر اساس میزان P-value بین ۰/۰۲ و ۰/۰۵ انجام شد و از چهل و هشت هزار داده حدود چهار هزار داده روی کاغذ ثبت شدند. در مر حله دوم با کلیک روی آیکن Gpl از صفحه دسترسی به داده‌های ایلومینا به آرشیو نرم‌افزار Illumina software به آدرس (support. Illumina. com) که در سایت NCBI بخش Geo Accession viewer به ثبت رسیده وارد و از جدول داده‌های رمز گشایی شده از هر کتابخانه فایلی حدود ۷ مگابایت دانلود شد که هر کدام حاوی ۴۹۰۰۰ داده بودند. در این فایل‌ها هر ID مربوط به یک mRNA بیان شده و اطلاعات آن از جمله پروتئین‌های حاصل از ترجمه آن‌ها بود. مرحله دوم نمونه‌برداری به صورت دستی و جستجو در فایل‌های دانلود شده و به منظور رمزگشایی کدهای ثبت شده روی کاغذ که Value مناسب داشتند، انجام شد و پروتئین‌های شناخته شده از هر ژن ثبت و بر اساس ارتباط با بقای سلول عصبی یا تولید آپوپتوز دسته‌بندی شدند. تجزیه و تحلیل روابط میان محیط کشت‌های CMP و CTR با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ و با اندازه گیری ضریب همبستگی پیرسون رابطه خطی میان بیان ژن و مینیمال پراکساید محیط و میزان ناپارامتری با سنجش ضریب اسپیرمن و جهت بررسی ارتباط کتابخانه‌ها و قابلیت پیش‌بینی آن‌ها محاسبه میزان برازش یا رگرسیون انجام شد. همچنین رسم

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

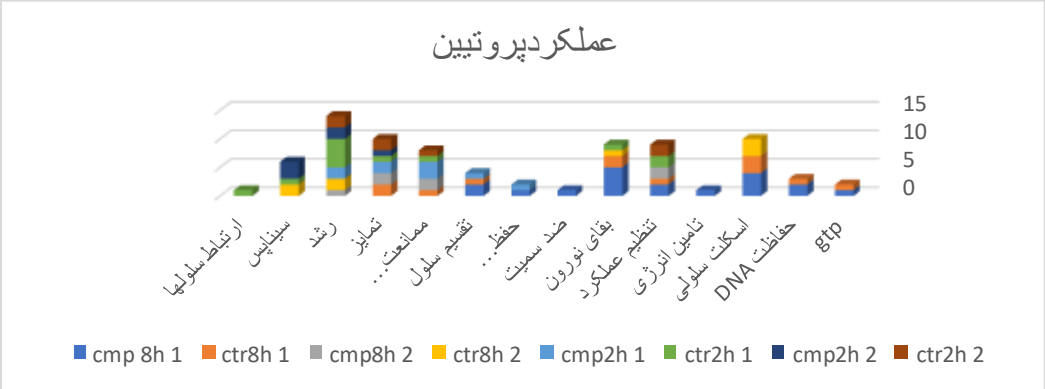
نمودار به کمک نرم افزار اکسل و به منظور بررسی پراکندگی پروتئین در کتابخانه‌ها و نمایش رابطه خطی و فراوانی آن‌ها انجام شد.

نتایج

پس از بررسی نتایج، پروتئین‌های مؤثر بر سلول عصبی مشخص شدند و در جدول ۱ ثبت شدند و همراه با نام هر پروتئین عملکرد آن هم ثبت شد. از پروتئین‌های مرتبط با سازگاری نورون، بیشترین پراکندگی کتابخانه‌ها و بیان ژن در ارتباط با حفظ شکل و اسکلت سلول و پروتئین‌های مرتبط با دوام نورون بودند و کمترین پراکندگی را پروتئین‌های مربوط به حفظ شکل کروموزوم و تأمین انرژی داشتند که در نمودار ۱ نشان داده شد. همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده شد، بیشترین فراوانی مربوط به پروتئین‌های مرتبط با حفظ اسکلت سلولی و بقای نورون و کمترین فراوانی مربوط به پروتئین‌های دخیل در حفظ کروموزوم و تأمین انرژی است.

همچنین مقایسه درصد پروتئین‌ها در هر کتابخانه در نمودار ۲ نشان داده شد و پروتئین‌های عامل حفظ اسکلت سلول، حفاظت DNA، ضد سمیت سلول و تأمین انرژی فقط در محیط کشت‌های ۸ ساعته و پروتئین‌های توقف آپوپتوز، فاکتور رشد کمک به سیناپس، عوامل تقسیم سلول و مرتبط با بقای نورون در هردو نوع داده‌های ۸ و ۲ ساعته مشاهده شدند. از کتابخانه CMP BDNF 8h 1، ۱۳۹ داده مرتبط با نورون ثبت شد که ۱۴/۳ درصد ضد آپوپتوز بودند. کتابخانه CTRBDNF8 h 1 از ۴۰ داده ۳۲ درصد به دوام نورون مربوط بودند. در کتابخانه CMPBDNF 8h 2، ۱۰۰ داده ثبت شد که ۷ درصد به دوام نورون مربوط بود. در CTR BDNF 8 h 2 از ۱۱۱ داده ۸ درصد به دوام نورون مربوط بودند. در کتابخانه CMP BDNF 2h 1 از ۱۲۹ داده آماری ۷ درصد با بقای نورون مربوط بودند و از CTR BDNF 2h 1، ۱۲۹ داده ثبت شد که ۹ درصد با دوام نورون مربوطاند. از کتابخانه CMP BDNF 2h 2، ۱۱۰داده ثبت شد که ۵ درصد مرتبط به دوام نورون بودند. در کتابخانه CTR BDNF 2h 2، ۹۸ داده شناسایی شدند که ۸ درصد مربوط به دوام نورون بودند.

نمودار ۱: پراکندگی پروتئین‌ها



نمودار ۲: مقایسه فراوانی پروتئین‌ها در هر کتابخانه

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

جدول ۱: مهم‌ترین پروتئین‌های بیان شده در کتابخانه‌ها

پروتیین	فعالیت	پروتیین	فعالیت	پروتئین	فعالیت	پروتئین	فعالیت	پروتئین	فعالیت	پروتئین	فعالیت
G Protein	BDNF مؤثر در تولید	Fbox48	جلوگیری از تخریب DNA	پلاکوفیلین ۴	اسکلت سلولی	سپتین ۶	مؤثر برسیتوکینز	گیرنده آلفا ۴	گیرنده نوروتروفین	گیرنده افرین	مرتبط با بقای نورون
گوانیلیت کیناز	تنظیم چرخه سلول	ایزوزیم دهیدروزناز	ATPکمک به تولید	کیناز	رونویسی	اینتگرین	اسکلت سلول	سیکلین	تنظیم چرخه	Ras فعال ساز	مرتبط به بقای نورون
ترانسفراز	سم زدایی	Fbox7	DNAبازسازی	گیرنده ی نوروتروفین	مرتبط با بقای نورون	ترانسفراز ۲	مرتبط با بقای نورون	فعال کننده پروتئین‌های شکل ساز	حفظ شکل سلول	پوشش هیستونی	حفظ کروموزوم
نوعی گیرنده رشدی	مرتبط با بقای نورون	Rho associated coiled coil	اسکلت سلولی مؤثر بر میتوز	NfkBiB	DNAحفاظت	Rab1factor	نوعی بقای GProtein سلول	بای کودال دی	حفظ اسکلت سلول	Ferodoxin8	ساخت اسکلت سلول
b اسپکترین	اسکلت سلول	Rho GDP inhibitor	جلوگیری از تخریب GTP	GTP activator	بقای سلول	پروتیین سانتروزومی	تقسیم سلول	Krupple like factori	تنظیم رونویسی	Ganglion differentiation	تمایز عصبی
Proline rich protein	بقای نورون	D نوروپپتید	فاکتور رشد	Netrin receptor	حفاظت نورون	Sesterin3	تنظیم سوخت وساز	Apopetosis caspase inhibitor	ممانعت از فعالیت کاسپاز	M6Aگلیکوپروتیین	تمایز نورون
اسپکترین ۴	اسکلت سلولی	Glutamate inotropic receptor kinate	کمک به سیناپس	Ciliary neurotrophic factor	بقای سلول	Metalo peptide	توقف سیگنال آپوپتوز	اینترلوکین ۱۷	عامل رشد	Opioid binding protein	سلامت پروتیین
نوروکندریون	سلامت نورون	باندینگ پروتیین فیبروبلاست	فاکتور رشد	Nuclear factor Related to kappa binding Glyco Protein.	تنظیم رونویسی	نوروگلین ۱	فعال ساز گیرنده Bdnf	Deadinducer Obliterator	رفع مرگ سلول	Dynamine 2	انتقال پیام
Rho growth factor	تنظیم انتقال پیام	Purinerich binding protein	رونویسی و همانندسازی		تمایز نورون	فاکتور افزایش طول	طویل شدن نورون	ممانعت از سرین پپتیداز	ممانعت تخریب یاخته	نورو کولین ۸	تمایز نورون

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

داده‌های مهم عامل آپوپتوز در جدول ۲ ثبت شده و بیشترین آن‌ها آنزیم‌هایی هستند که موجب تخریب غشاهای میتوکندری و غشای سلول یا ماده ژنتیک هستند. درصد پروتئین‌های دوام نورون از کتابخانه‌های CMP و CTR به نرم‌افزار SPSS داده شد و ضریب همبستگی پیرسون به میزان ۹۵ درصد تعیین شد و این بیانگر رابطه خطی معنی‌دار بین وجود مینیمال پراکساید و بیان ژن و BDNF در هر دو محیط بود اندازه‌گیری همبستگی اسپیرمن ۰/۶۳۲ با خطای ۰/۳۶۸ نشان داد که رابطه خطی بیش از ناپارامتری وجود دارد. همچنین برای دستیابی به یک مدل خطی میزان برازش میان داده‌های کتابخانه‌ها نزدیک به ۱ و جدول ANOVA با توجه به مقدار Sig =۰/۰۳۱ و میزان f کمتر از ۵۰ درصد برازش مثبت تأیید و فرض آماری H: b=۰ , H: a=۰ رد شد و با توجه به مقادیر B= ۳/۷۹۸ , T=۰/۳۱۸ رابطه خطی y=۳/۷۹۸+۰/۳۱۸ برآورد شد (جدول ۳).

جدول ۲: مهم ترین پروتئین‌های آپوپتوز از ۸ کتابخانه داده بررسی شده

یوبی کویتین پپتیداز usp15	گیرنده تیروزین فسفات A	Dffaقطعه کردن DNA	کوانزیم هیدروژناز	Unc5b گیرنده آپوپتوز
Shox2 تنظیم رونویسی	Snx6	Metyltransferase	Arginine decarboxilase	دهیدروتیت اکسیداز دهیدروژناز
Nrbp1 گیرنده هسته‌ای	Tmub2	Gltbd1 بیوسنتز کربوهیدرات	انواع انگشت روی	گلیسروفسفو دی استراز
Manealمانوزیداز	Prkd3	Ppap2b متابولیسم چربی	اکسیدوردوکتاز	مانوزیداز آلفا
Peptidase	Hdhd3	Gen1 اندونوکلیاز	آکواپورین ۱۰	Nek11 مانع میتوز
Tnfreceptor associated) Traf2(factor	Mbd2	Kiaa1614	متصل گوانیلیت کاینز	Thap2 از مجموعه ی آپوپتوز
Pqbp1	Helicase	Kcnmn3 هدایت پاسیم	متالو پپتیداز	Atp2b1 هیدرولاز
Cyt p450	نورولیزین، هیدرولاز	فاکتور کاپا B9	گیرنده‌ی گابا	آمینو پپتیداز
(countertop binding protein) Osbp2 متابولیسم لیپید	C1qtnf6 نکروز تومور	pfdn غیرفعال‌کننده چاپرون 4	کلادین ۵	سکرتین ۳ دی پپتیداز
Nuclear program. مؤثر در آپوپتوز	ممانعت کننده متابولیسم گلیکوژن	Rbp1 رپرسور	Rho GDP inhibitor	متالو پپتیداز
Translinassociated factor interacting ورود کلسیم	Maxinteractorتوقف تکثیر سلول	گالاکتوزیل سرامیداز	گلیکوزیل ترانسفراز	Depolimerase
AMpk توقف چرخه سلول	Palp2 توقف ترجمه	Scn3b کانال ولتاژی سدیم	Deoxiribonucleas	Double cortin like kinase

جدول ۳: آنالیز داده‌ها

Model	Sums of square	Df	Mean square	F	Sig
Regression	۴۳/۰۸۸	۱	۴۳/۸۸۰	۳۰/۵۸۰	۰/۰۳۱
Residual	۲/۸۷۰	۲	۱/۴۳۵		
Total	۴۶/۷۵۰	۳			

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه پروتئین‌های سرپین ۸ و متالو پپتید، ضد آپوپتوز و تأییدی بر نقش BDNF در مطالعات Jang و همکاران هستند [۲۰]. پروتئین سانتروزومی و پروتئین‌های تمایز گانگلیون‌های عصبی و فاکتور (i) مؤثر بر رونویسی از کتابخانه CTR BDNF8 h 1 و نوروپپتید D عامل رشد، ترکیب گلیکوپروتیینی منوآمین اکسیداز که در مهاجرت و تمایز نورون‌ها مؤثر است از کتابخانه CMP BDNF 8h 2،

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

نوروپپتید B و پروتئین‌های حمایتی از CTR BDNF 8h 2 پروتئین مربوط به ژن Uc1h51p در تقسیم سلول، اینتر لوکین ۱۷ و مارکر A2B5، فاکتور رشدی HbE متصل به هپارین از عوامل مؤثر بر رشد از کتابخانه‌های CMP دو ساعته و پروتیین FOX2 فاکتور هسته مربوط به رونویسی، اینتر لوکین آلفا و فاکتور رشد فیبروبلاستی در داده‌های CTR دو ساعته مشاهده و نقش BDNF در توسعه سیستم عصبی و تولید فاکتورهای رشد که در تحقیقات فتحی و همکاران به آن اشاره شده و نتایج مطالعات زکوی و ولی پور در نقش BDNF در توسعه عصبی تأیید شد [۸،۱۱]. همچنین پروتئین‌های مؤثر بر کاتالیز دوپامین مانند منوآمین اکسیداز و تولید پروتیین پیام‌رسان PGC- 1 و گیرنده BDNF و گیرنده فاکتور رشد Netrin از CMP8H 2 و گیرنده گلوتامات از CTR 8h 2، نوروگلین ۱ فعال کننده گیرنده رشد از CTR BDNF 2 h 1 و پروتئین تنظیم فعالیت تیروزین کیناز از CTR BDNF 2h 2 نقش BDNF را که در تحقیقات رضایی و همکاران به عنوان فعال‌ساز دوپامین شناخته شده تأیید کردند و این پروتئین‌ها می‌توانند با پیشگیری از تجزیه دوپامین از بیماری پارکینسون جلوگیری کنند [۹]. باید توجه داشت که بررسی‌های انجام شده بیشتر به هدف شناسایی پروتئین‌ها و مسیرهای متابولیسمی تولید شده از اثر BDNF بر سلول عصبی بوده؛ اما با توجه به ارتباط خطی میان داده‌های CMP و CTR می‌توان گفت BDNF در سازگاری نورون‌ها با محیط نامساعد و شرایط سخت مانند گرسنگی مؤثر بوده؛ اما با توجه به درصد بالای بیان پروتئین‌های آپوپتوزی در این مطالعات مقدار ۱۰ نانوگرم BDNF که در تمام مطالعات ثابت بوده نتوانسته از مرگ سلول جلوگیری کند؛ اما در افزایش مقاومت سلول و به تعویق انداختن آسیب مؤثر بوده است. علی‌رغم ۱۴ مسیر حفاظتی شناخته شده که توسط BDNF در سلول عصبی راه‌اندازی شدند. بیشترین عملکرد مشاهده شده از BDNF در این مطالعه تأثیر آن در بیان ژن‌های مرتبط با اسکلت سلولی، کمک به مقابله با سمیت، استرس اکسیداتیو و ورود و فعال‌سازی فاکتورهای رشدی بوده که می‌تواند سازگاری نورون‌ها را در برابر شرایط تنش و سختی افزایش دهد. پس BDNF می‌تواند به عنوان دارویی مناسب در بیماری‌های آسیب عصبی انتخاب شود؛ اما با توجه به این که تأثیرات کلی بر سلول عصبی مطالعه شده پیشنهاد می‌شود آزمایش‌های مشابه با دوزهای متغیر BDNF در زمان‌های ثابت یا متفاوت از این مطالعه انجام شود.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تضاد منافع اعلام نکرده‌اند.

References

1. Chao MV, Bothwell M. Neurotrophins: to cleave or not to cleave. Neuron. 2002;33(1):9-12.

2. Cabelli R, Hohn A, Shatz C. Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. Science 1995;267(5204):1662-6.

3. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. Nature 1995;374(6521):450-3.

4. Skaper SD.The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. Method in molecular Biology.2012;846:1-12.

5. Rajabi S, Noori S, Zal F, Jahanbazi Jahan-Abad A. Oxidative stress and its different roles in neurodegenerative diseases. Shefaye Khatam 2014; 5(1): 73-86. Persian

6. Honardoost M, Soleimanjahi H, Rajaei F. Apoptosis: programmed cell death . J Qazvin Univ Med Sci. 2013; 17 (3) :48-57. Persian

7. Taheri Chadorneshin H, Afzalpour ME, Foadoddini M, Abtahi H. The Effect of high intensity intermittent trainings on brain-derived neurotrophic factor and glial cell linederived neurotrophic factor levels in brain of rats. Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences 2015; 22(1): 180 -8.

8. Rajabi S, Noori SH, Zal F, Jahanbazi Jahan-Abad A. Oxidative Stress and its Different Roles in Neurodegenerative Diseases. Shafaye khatam.2016;5(1):73-86.

9. Rezaee Z, Marandi SM, Ghaedi K, Esfarjani F. molecular mechanisms of Neurotrophins actions on diseases of nervous system. Genetics in the Third Millennium 2015; 12(4):3778-93. Persian

10. Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V. Effects of curcumin supplementation on bdnf and oxidative/antioxidative process in rat's hippocampus which exposed to lead. Journal of Gorgan University of Medical Sciences 2011; 13 2(2): 1 -8. Persian

11. Zakavi I, Valipoor A, Banihashemi Emam Ghaysi M, Bijani B, Eisazadeh R. The effect of pilates exercises on serum BDNF level in elderly men. Journal of Sport Biosciences 2015;7(4):675-88. Persian

12. Picard M, McEwen BS. Mitochondria impact brain function and cognition. Proceedings of the National Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111(1):7-8.

13. Hosseini SA, Mojtahedi S, Kordi MR , Shabkhiz F, Fallah Omran S. Effect of short term and light forced

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

treadmill running on BDNF and TrkB in the hippocampus of adult wistar male rats . Razi Journal of Medical Sciences 2011; 19(101): 61-7. Persian

14. SNP, National centr for biothecnologyinformation , 2017 , http: //www. NCBI.nlm .nih . GOV/project / SNP/sub summury .cig

15. Schneider L, Giordano S, Zelickson BR, S Johnson M, A Benavides G, Ouyang X, et al. Differentiation of SH-SY5Y cells to a neuronal phenotype changes cellular bioenergetics and the response to oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2011 Dec 1;51(11):2007-17.

16. Sepe M, Lignitto L, Porpora M, Delle Donne R, Rinaldi L, Belgianni G, Colucci G, Cuomo O, Viggiano D, Scorziello A, Garbi C. Proteolytic control of neurite outgrowth inhibitor NOGO-A by the cAMP/PKA pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences 2014;111(44):15729-34.

17. Biedler JL, Helson L, Spengler BA. Morphology and growth, tumorigenicity, and cytogenetics of human neuroblastoma cells in continuous culture. Cancer Res1973;33(11):2643-52.

18. Tiller G. Brain-derived neurotrophic factor; BDNF. 9. Available from: https://www.omim.org/entry/113505?search=bdnf&highlight=bdnf

19. Johannes CM, Schlachetzki SWS, Antonio Carlos PO. Studying neurodegenerative disease in culture model.Revista Brasileira de Psiquiatria. 2013; 35:S92–S100 .

20. Jang SW, Liu X, Pradoldej S, Tosini G, Chang Q, Iuvone PM, et al. N-acetylserotonin activates TrkB receptor in a circadian rhythm. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(8): 3876–81.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2019; 6(1): 59-67

Bioinformatics Study of the Effect of Brain-derived Neurogenic Factor (BDNF) on Gene Expression in SH-SY5Y Cell Line

Bamdad Kourosh [1], Dadfar Fereshteh *[2], Eshraghi Shahnaz[3]

• **Received:** 8 Sept, 2018 • **Accepted:** 6 Oct, 2018

Introduction: Considering the importance of the evaluation and identification of BDNF protective pathways, this study was conducted to analyze the expression rate of genes registered in the NCBI database to identify the genes expressed in SH-SY5Y cell line due to BDNF protection and oxidative stress and also to identify the protective pathways of BDNF.
Method: In this study, bioinformatics and NCBI databases and libraries including 48000 datasets were explored and data were collected using Illumina and Bid studio software. In the first phase, sampling was performed manually based on the P-value, and in the second phase, based on the relationship with compatibility of neurons, the Pearson correlation coefficient, Spearman's correlation coefficient, and linear relationship were calculated by measuring fit or regression using SPSS version 20.
Results: The Pearson correlation between CMP and CTR data was positive; and the linear regression between them was also positive. The frequency percentage of neuron adapter proteins obtained from CTR data was higher than that from CMP data; and a great number of protective proteins were related to the protection of cell shape and cellular skeleton, and neuron survival.
Conclusion: Due to the contact of neurons with BDNF, some genes are specifically expressed, therefore, BDNF can increase the life and compatibility of neurons.

Keywords: Neuron, Brain-derived neurogenic factor, SH-SY5Y, NCBI

• **Citation:** Bamdad K, Dadfar F, Eshraghi SH. Bioinformatics Study of the Effect of Brain-derived Neurogenic Factor (BDNF) on Gene Expression in SH-SY5Y Cell Line. Journal of Health and Biomedical Informatics 2019; 6(1): 59-67. [In Persian]

1. Ph.D. in Biophysics, Assistant Professor, Biology Dept., Faculty of Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran
2. Ph.D., in Animal physiology, Assistant Professor, Biology Dept., Faculty of Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran
3. MSc, in Biophysics, of Biology Dept., Faculty of Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran

***Correspondence**: Pyame Noor University, Darab, Iran.
• **Tel:** 01753564502 • **Email:** fereshtehdadfar2003@yahoo.com

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]