

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

بررسی تغییرالگوی اتصال فاکتورهای مختلف رونویسی و پیرایشی با تغییر

آلی پلیمورفیسم های ژن *Fas*

ناصر پولادی^{۱*}، سماء دیده‌ور تبریزی^۲

۱- ناصر پولادی^{*}، PhD، دانشیار زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی

، srna52@gmail.com

۲- سماء دیده‌ور تبریزی، MSc، دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی

، samadidevar98@gmail.com

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

چکیده

بسیاری از SNP های غیر کد کننده در مناطق نظارتی مانند مناطق پروموتور قرار دارند و از این رو می توانند با تغییر میل اتصال پروتئین های تنظیمی، بر بیان ژن تأثیر بگذارند. FAS یک گیرنده سطح سلولی است که در اثر میان کنش با لیگاند خود (FASL) آبشار سیگنال مرگ سلولی را راه اندازی می کند و اختلال در آن موجب القای تومورزایی می شود. هدف این مطالعه بررسی تغییر الگوی اتصال فاکتورهای مختلف رونویسی و پیرایشی با تغییر آلی پلی مورفیسم های ژن Fas با روش In silico می باشد.

مواد و روش ها: برای این تحلیل از نرم افزارهای آنلاین مانند AliBaba، Spliceaid 2 و Haploreg استفاده شد. پلی مورفیسم های پروموتری rs2234767 و rs1800682 ژن Fas استفاده گردید.

نتایج: نتیجه به دست آمده نشان می دهند که بر اثر تغییر نوکلئوتید A به G در چند شکلی 670 A/G- ژن FAS پروتئین های CEBPB, TBP, POL2, STAT3 CFOS, GATA2, قابلیت اتصال پیدا می کنند. بر اثر تغییر نوکلئوتید G به A در چند شکلی 1377 G/A- ژن FAS پروتئین های EBF1, OCT2, POU2F2 قابلیت اتصال پیدا می کنند. SRp55 که یکی از رایج ترین فاکتورهای پیرایش است با تغییر آلی در پلی مورفیسم rs1800682 ژن Fas قدرت اتصال پیدا می کند.

بحث: تغییرات در قابلیت اتصال پروتئین های تنظیمی مثل فاکتورهای رونویسی و پیرایشی می تواند به درک بهتر مکانیسم های مولکولی که منجر به بیماری های مختلف می شود، کمک کند و به عنوان یک نشانه بیولوژیکی یا هدف درمانی در آینده مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: ژن FAS، پلی مورفیسم، rs1800682، فاکتور رونویسی

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

۱- مقدمه

هدف اصلی ژنتیک انسانی این است که درک کند چگونه تنوع ژنتیکی منجر به تفاوت های فنوتیپی و بیماری های پیچیده می شود. اخیراً، مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) در حال حاضر شامل بیش از یک میلیون پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) که امکان شناسایی SNP ها با اندازه اثر کوچک و مکان های خطر احتمالی مرتبط با صفات و بیماری های مختلف انسانی را، فراهم می کند [۱و۲].

مناطق تنظیم کننده ژنوم نقاطی هستند که پروتئین های خاصی به نام فاکتورهای رونویسی به آنها متصل می شوند. در آن مکان، نحوه کار این فاکتورهای رونویسی (TFs) همراه با مکان های اتصال آنها (که مناطق خاص DNA هستند) و تعامل با یکدیگر، همراه با فعال کننده ها و کمپلکس های بازسازی کروماتین، به کنترل برنامه های ژنتیکی مختلف کمک می کند. این فرآیند بر بیان ژن های خاص در بافت ها و نحوه پاسخ آنها به سیگنال های مختلف خارجی تأثیر می گذارد [۳]. بسیاری از این SNP های غیر کد کننده در مناطق نظارتی مانند مناطق پروموتور قرار دارند و از این رو می توانند با تغییر میل اتصال پروتئین های تنظیمی، بر بیان ژن تأثیر بگذارند. در سال های اخیر، این به اصطلاح SNP های تنظیمی (rsSNPs) در کانون تحقیقات قرار گرفته اند و بسیاری از صفات و بیماری های خاص از نزدیک مورد مطالعه قرار گرفته اند [۴]. از دهه ۱۹۹۰، مطالعات متعددی با تمرکز بر SNP های غیر کد کننده که اتصال TF را مختل می کنند و با آسیب شناسی های مختلفی همراه هستند، انجام شده است. همانطور که نشان داده شده است، آلل های جهش یافته می توانند ۱- یک محل اتصال را برای یک TF از بین ببرند. ۲- یک سایت اتصال برای TF ایجاد کنید. یا قرابت های اتصال را به سمت افزایش یا کاهش تغییر دهید [۵].

آپوپتوز یا مرگ سلولی برنامه ریزی شده، مکانیسم مهمی است که تکثیر سلولی را تنظیم می کند، هموستاز بافت را حفظ می کند و سلول های غیرضروری را از بین می برد. اختلال در آپوپتوز می تواند منجر به بیماری هایی مانند سرطان شود و شناسایی پلی مورفیسم ها در ژن های مرتبط با این مسیر بسیار مهم است [۶]. FAS عضوی از خانواده گیرنده های فاکتور نکروز تومور، از طریق برهمکنش با لیگاند خود FASL، فعال کردن کاسپاز ۸ و تشکیل کمپلکس آبشار سیگنال مرگ سلولی را راه اندازی می کند و اختلال در آن موجب القای تومورزایی می شود [۷]. ژن *Fas* بر روی کروموزوم 10q24.1 انسانی قرار دارد و از ۹ اگزون و ۸ اینترون تشکیل شده است. پروموتور ژن از ۲۰۰۰ جفت باز تشکیل شده است و شامل مناطق پروموتور پایه، تقویت کننده و خاموش کننده است. دو پلی مورفیسم، 1377G/A (rs2234767) - در ناحیه خاموش کننده و 670A/G (rs1800682) - در ناحیه تقویت کننده، شناسایی شده است که بر بیان FAS تأثیر می گذارد [۸].

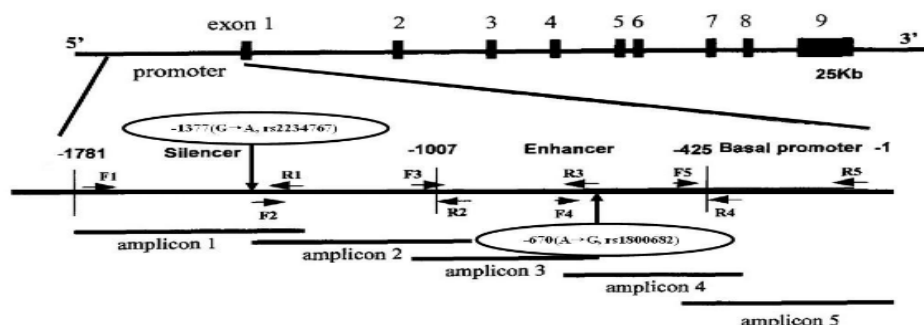
پلی مورفیسم 1377G/A- (rs2234767) یک پلی مورفیسم شناسایی شده در ناحیه پروموتور FAS یک انتقال G به A در موقعیت ۱۳۷۷ است (شکل ۱). این پلی مورفیسم پروتئین تحریکی (SP-1) ۱ و مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی (STAT) ۱ عنصر اتصال دهنده پروتئین را از بین می برد و فعالیت پروموتور را کاهش می دهد و بیان FAS را کاهش می دهد. بنابراین، آلل G ممکن است از سلول های تبدیل شده در برابر آپوپتوز محافظت کند، در حالی که آلل A ممکن است یک عامل خطر برای سرطان باشد [۹].

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۱. ساختار ژنومی ژن FAS انسانی پلی مورفیسم جایگزینی G به A در موقعیت نوکلئوتیدی -۱۳۷۷ در ناحیه خاموش کننده قرار دارد و در توالی اجماع محل اتصال فاکتور رونویسی SP-1 قرار دارد. یکی دیگر از پلی مورفیسم های جایگزینی A به G در موقعیت -۶۷۰ ناحیه پروموتور قرار دارد و در محل اتصال مبدل سیگنال و فعال کننده فاکتور رونویسی (STAT) قرار دارد.

پلی مورفیسم 670A / G - FAS در ناحیه ی افزایش دهنده ژن و در محل اتصال فاکتور رونویسی STAT1 واقع شده است. اگرچه اثر مستقیم STAT1 بر بیان ژن FAS به وضوح روشن نشده است اما پیشنهاد شده است که آلل G در این جایگاه موجب به هم خوردن تنظیم بیان این ژن می گردد. بنابراین، تغییرات توالی در پروموتور ژن FAS روی بیان این ژن اثر گذاشته و موجب عدم تنظیم سیگنال دهی مرگ سلولی شده و به این ترتیب بر حساسیت به سرطان های مختلف از جمله سرطان تیروئید تأثیر می گذارد [۱۰]. شواهدی وجود دارد که پلی مورفیسم های Fas در ایجاد تومور نقش دارند و با انواع سرطان ها مرتبط هستند [۸]. هدف این مطالعه بررسی Insilico تغییراتی است که در تغییر آلی این پلی مورفیسم ها بر الگوی اتصال فاکتورهای تنظیمی و در نتیجه تأثیر احتمالی آنها بر پیشرفت سرطان دارند.

۲- مواد و روش ها

برای این تحلیل از نرم افزارهای آنلاین مانند AliBaba، Spliceaid 2 و Haploreg استفاده شد. از نسخه ۲/۱ وب سایت AliBaba (www.gene-regulation.com) برای تجزیه و تحلیل و حضور جایگاه های اتصال فاکتور رونویسی در نواحی پروموتور ژن استفاده شد. از وب سایت Spliceaid 2 (http://193.206.120.249/splicing_tissue.html) برای بررسی آنلاین، تجزیه و تحلیل و تجسم فرآیند پیرایش که به توالی pre-mRNA متصل می شوند، استفاده شد و در نهایت از HaploReg (www.pubs.broadinstitute.org) که یک نرم افزار برای بررسی بخش های غیرکدکننده ژنوم می باشد و بر SNP های تنظیم کننده مرتبط با بیماری ها تمرکز می کند، برای بررسی تمایل اتصال فاکتورهای رونویسی و پروتئین ها به چندشکلی rs1800682 ژن FAS مورد استفاده قرار گرفت.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

۳- نتایج

نتایج بررسی ما برای پلی مورفیسم rs180068 ژن *FAS* در نرم افزار AliBaba نشان داد که در حالت حضور آل وحشی A تمایل به اتصال فاکتور رونویسی NF-1 و در حالت حضور آل جهش یافته G تمایل به اتصال فاکتور رونویسی TEC1 وجود دارد. نتایج حاصل از بررسی آنلاین با کمک نرم افزار بیوانفورماتیک SpliceAid نشان داد که بر اثر تغییر نوکلئوتید A به G پروتئین SRp55 با امتیاز مثبت ۵ به به توالی pre-mRNA مربوطه متصل می شود. نتایج حاصل از بررسی SNP با نرم افزار HaploReg نشان داد که با تغییر آل وحشی به آل موتانت به ترتیب پروتئین های CFOS, GATA2, Hsf, STAT, ZBRK1, CEBPB, TBP, POL2, STAT3 قابلیت اتصال پیدا می کنند و موتیف های فاکتورهای رونویسی تغییر پیدا می کند. این نتایج به محققان اجازه می دهد تا مکان های اتصال فاکتور رونویسی بالقوه را شناسایی کنند و به ویژه در زمینه مطالعات تنظیم ژن مفید می باشد در شکل ۲ آورده شده است.

نتایج بررسی ما برای پلی مورفیسم rs2234767 ژن *FAS* در نرم افزار AliBaba نشان داد که در حالت حضور آل وحشی G و در حالت حضور آل جهش یافته A تمایل به اتصال فاکتور رونویسی TEC1 وجود دارد. نتایج حاصل از بررسی SNP با نرم افزار HaploReg نشان داد که با تغییر آل وحشی به آل موتانت به ترتیب پروتئین های EBF1, OCT2, POU2F2 قابلیت اتصال پیدا می کنند و موتیف های فاکتورهای رونویسی GLI, Hic1 تغییر پیدا می کند. در شکل ۳ آورده شده است.

Query SNP: rs1800682 and variants with $r^2 \geq 0.8$

chr	pos (hg38)	LD (r ²)	LD (D ²)	variant	Ref	Alt	AFR	AMR	ASN	EUR	SiPhy	Promoter	Enhancer	DNase	Proteins	Motifs	NHGR/EBI	GRASP	QTL	Selected	eQTL	GENCODE	dbSNP
							freq	freq	freq	freq	cons	histone marks	histone marks		bound	changed	GWAS hits	hits	hits	hits	genes	func annot	
10	88981858	0.98	0.99	rs7082101	C	A	0.82	0.53	0.44	0.42			7 tissues	OVRY		4 altered motifs				37 hits		ACTA2	intronic
10	88982198	0.98	0.99	rs7089841	T	C	0.82	0.53	0.44	0.42			5 tissues			4 altered motifs				37 hits		ACTA2	intronic
10	88982292	0.98	0.99	rs7082720	C	T	0.82	0.53	0.44	0.42			5 tissues			hs2				37 hits		ACTA2	intronic
10	88983440	0.98	0.99	rs7910660	G	A	0.82	0.53	0.44	0.42			7 tissues	14 tissues	PU1, GATA2	HNF1, Pax-1				38 hits		ACTA2	intronic
10	88983584	0.98	0.99	rs7910825	G	A	0.82	0.53	0.44	0.42			6 tissues	GI		5 altered motifs			4 hits	42 hits		ACTA2	intronic
10	88986063	0.99	1	rs1926201	G	C	0.82	0.53	0.44	0.42			8 tissues	7 tissues	SIN3AK20, PU1					37 hits		ACTA2	intronic
10	88986776	0.99	1	rs1926200	G	A	0.82	0.53	0.44	0.42			11 tissues	7 tissues	EGR1, PU1, SIN3AK20	EWSR1-FLI1, Ets, GATA				37 hits		ACTA2	intronic
10	88988093	0.99	1	rs1926199	G	T	0.82	0.53	0.44	0.42			7 tissues	7 tissues		9 altered motifs				37 hits		ACTA2	intronic
10	88987690	0.99	0.99	rs7914490	A	G	0.80	0.53	0.44	0.43			9 tissues	BLD, BLD, BLD		4 altered motifs				35 hits		ACTA2	intronic
10	88986869	0.99	1	rs1926197	A	G	0.82	0.53	0.44	0.42			11 tissues	LNG						38 hits		ACTA2	intronic
10	88990206	1	1	rs1800682	A	G	0.77	0.53	0.44	0.43			22 tissues	8 tissues	37 tissues	6 bound proteins	Hsf, STAT, ZBRK1	1 hit	4 hits	41 hits		ACTA2	intronic
10	88991759	0.84	0.96	rs1324551	C	T	0.82	0.56	0.44	0.46			24 tissues		50 tissues	7 bound proteins				45 hits		FAS	intronic
10	88992261	0.85	0.99	rs6586163	A	C	0.82	0.56	0.44	0.46			4 tissues	7 tissues						44 hits		FAS	intronic
10	88992274	0.85	0.99	rs6586164	T	A	0.82	0.56	0.44	0.46			4 tissues	7 tissues						44 hits		FAS	intronic
10	88992859	0.85	0.99	rs3824729	A	G	0.82	0.56	0.44	0.46			8 tissues	8 tissues						40 hits		FAS	intronic
10	88993281	0.85	0.99	rs10887872	A	G	0.82	0.56	0.44	0.46				13 tissues	NFKB, POL24H8	7 altered motifs			44 hits		FAS	intronic	
10	88993503	0.85	0.99	rs7097572	T	C	0.82	0.56	0.44	0.46			10 tissues	11 tissues	NFKB, POL2, POL24H8	7 altered motifs			4 hits	44 hits		FAS	intronic
10	88993991	0.85	0.99	rs1926196	T	C	0.82	0.57	0.44	0.46			12 tissues	8 tissues	POL24H8	NF-IRREB-1			15 hits	45 hits		FAS	intronic
10	88994001	0.85	0.99	rs1926195	G	A	0.82	0.56	0.45	0.46			12 tissues	9 tissues	POL24H8	Cdx, Myc, Pou2f2				44 hits		FAS	intronic
10	88994850	0.82	0.99	rs7897395	T	C	0.82	0.57	0.44	0.47			5 tissues			10 altered motifs				40 hits		FAS	intronic
10	88995152	0.84	0.99	rs7089801	A	G	0.82	0.56	0.44	0.47			6 tissues		POL2, TBP	6 altered motifs				39 hits		FAS	intronic
10	88995196	0.84	0.99	rs7072828	T	A	0.82	0.56	0.44	0.47			6 tissues	BLD	POL2, TBP					40 hits		FAS	intronic
10	88995299	0.85	0.99	rs6586165	T	A	0.82	0.56	0.44	0.46			8 tissues	6 tissues	POL2, TBP	Cdx				44 hits		FAS	intronic
10	88996308	0.85	0.99	rs6586166	C	T	0.83	0.56	0.44	0.46			6 tissues							40 hits		FAS	intronic
10	88996389	0.85	0.99	rs6586167	T	G	0.83	0.56	0.44	0.46			6 tissues	BLD, OVRY	BDP1, E2F					44 hits		FAS	intronic

شکل ۲. نتیجه به دست آمده از نرم افزار HaploReg پلی مورفیسم rs180068 ژن *FAS*: که بر اثر تغییر نوکلئوتید A به G در چندشکلی -670 A/G ژن *FAS* پروتئین های CFOS, GATA2, CEBPB, TBP, POL2, STAT3 قابلیت اتصال پیدا می کنند.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

pos (hg38)	LD (r ²)	LD (D')	variant	F et f	AF R freq	AM R freq	AS N freq	EU R freq	SiPh y cons	Promot er histone marks	Enhanc er histone marks	DNAse	Proteins bound	Motifs changed
88981365	0.92	0.99	rs11202917	CA	0.04	0.15	0.38	0.10			11 tissues	GI,GI,GI		Pax-4,Rad21,SMC3
88985373	0.95	1	rs10887876	CT	0.17	0.18	0.39	0.10					ZNF263	
88986411	1	1	rs11202922	TC	0.04	0.17	0.38	0.11		VAS	7 tissues	ESDR,OVRY		NRSF
88986473	1	1	rs10788624	TC	0.17	0.18	0.39	0.11				BLD,MUS		STAT
88989499	1	1	rs2234767	CA	0.03	0.17	0.38	0.11		14 tissues	16 tissues	KID,OVRY	EBF1,OCT2,POU2F2	GLI,Hic1
88992586	0.95	0.97	rs3781204	CT	0.17	0.19	0.39	0.11		19 tissues	10 tissues			10 altered motifs

شکل ۳. نتیجه به دست آمده از نرم افزار HaploReg برای پلی مورفیزم rs2234767 ژن FAS: که بر اثر تغییر نوکلئوتید G به A در چند شکلی 1377G/A ژن FAS پروتئین های EBF1,OCT2,POU2F2 قابلیت اتصال پیدا می کنند.

۴- بحث و نتیجه گیری

نتایج آنالیزهای Insilico در مطالعه حاضر برای پلی مورفیزم rs1800682 ژن FAS تغییرات عمده ای را در الگوی اتصال فاکتورهای مختلف رونویسی و پیرایشی را با تغییر آلل وحشی به آلل موتانت نشان می دهد. مثلاً پروتئین SRp55 که یکی از رایج ترین فاکتورهای پیرایشی است با تغییر آلل قدرت اتصال پیدا می کند و در صورت آسیب DNA، حتی بدون پروتئین p53، می تواند افزایش یابد. نتیجه مطالعات انجام شده نشان می دهد که کاهش فعالیت SRp55 سلول ها را در برابر آسیب DNA مقاوم تر می کند. Pecce و همکاران با آزمایشهای رسوب دهی ایمنی RNA (RNA immunoprecipitation experiments) نشان دادند که جهش هم معنی p.Cys630 در ژن RET باعث ایجاد موتیف جدید پیرایشی برای اتصال پروتئین

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

SRp55 ایجاد می کند که اتصال این پروتئین به موتیف جدید باعث افزایش میزان mRNA کد کننده رسپتور RET می شود و باعث پیشرفت سرطان می شود [۱۱]. نتایج مطالعه حاضر نیز می تواند تاییدی بر داده های ذکر شده باشد به این صورت که تجزیه و تحلیل *in silico* با نرم افزار SpliceAid نشان می دهد که در چندشکلی rs1800682 ژن FAS پروتئین SRp55 با امتیاز مثبت ۵ به RNA متصل می شود. نتایج حاصل از بررسی SNP با نرم افزار Alibaba نشان داد که با تغییر آل وحشی به آل موتانت فاکتورهای رونویسی TEC1 قابلیت اتصال پیدا می کنند. نتایج حاصل از بررسی چندشکلی rs1800682 با نرم افزار HaploReg به نکات مهمی درباره تأثیر تغییر آل ها بر قابلیت اتصال پروتئین ها و موتیف های فاکتورهای رونویسی اشاره دارند به همین دلیل ممکن است منجر به تغییر در بیان ژن ها و فعالیت های بیولوژیکی مرتبط با آن ها شوند. پروتئین های CFOS، GATA2، TBP، CEBPB، POL2 و STAT3 در درجه اول به عنوان فاکتورهای رونویسی دخیل در تنظیم بیان ژن عمل می کنند. GATA2 و STAT3 فاکتورهای رونویسی چند وجهی است که نقش مهمی در بیولوژی سرطان دارند و بر تکثیر سلولی، پاسخ های ایمنی و رفتار متاستاتیک تأثیر می گذارند عامل رونویسی STAT3 اغلب به عنوان یک انکوژن در نظر گرفته می شود زیرا اغلب در سرطان های مختلف از جمله لنفوم، سرطان پستان، سرطان ریه و سرطان سر و گردن فعال می شود. این فعال سازی مداوم باعث تکثیر و بقای سلول های سرطانی می شود [۱۲ و ۱۳]. تغییر در قابلیت اتصال پروتئین ها به DNA تحت تأثیر SNP مربوطه می توانند بر مسیرهای سیگنالینگ و فرآیندهای سلولی مانند رشد، تمایز و آپوپتوز تأثیرگذار باشند. فاکتور رونویسی TEC1 در تاریخچه و عملکردهای خود در بیولوژی سلولی و سرطان توجه زیادی را به خود جلب کرده است و به طور همزمان می توانند در تنظیم بیان ژن های کلیدی مؤثر در تهاجم و متاستاز سرطان پروستات مؤثر باشند. این دو مؤلفه ممکن است به طور همزمان بر برخی از مسیرهای سیگنالینگ تأثیر بگذارند که در روند پیشرفت بیماری اهمیت بالایی دارند [۱۳].

نتایج آنالیزهای *Insilico* در مطالعه حاضر برای پلی مورفیسم rs2234767 ژن FAS با استفاده از نرم افزار AliBaba نشان می دهد که تغییر آل در این منطقه می تواند تأثیرات قابل توجهی بر قابلیت اتصال فاکتور رونویسی TEC1 داشته باشد. به طور خاص، در حالت وجود آل وحشی G، ممکن است الگوهای اتصال فاکتورهای رونویسی به بخش مربوطه از DNA متفاوت باشد. در این حالت، ممکن است TEC1 نتواند به طور مؤثر به ناحیه مورد نظر متصل شود یا اتصال آن ضعیف باشد. ولی در حالت حضور آل جهش یافته A، تمایل به اتصال TEC1 افزایش می یابد. این تغییر می تواند منجر به فعال سازی یا تنظیم بالاتر بیان ژن های هدف FAS شود که ممکن است بر مسیرهای سیگنالینگ و فرآیندهای بیولوژیکی مانند آپوپتوز یا التهاب تأثیرگذار باشد. نتایج حاصل از بررسی برای پلی مورفیسم rs2234767 ژن FAS با استفاده از نرم افزار HaploReg به جنبه های مهمی در رابطه با تأثیر تغییر آل وحشی به آل موتانت بر قابلیت اتصال پروتئین های مختلف EBF1، OCT2، POU2F2 و تغییرات در موتیف های فاکتورهای رونویسی GLI و Hic1 اشاره می کند. پروتئین های POU2F2، EBF1 و OCT2 به عنوان فاکتورهای رونویسی در تنظیم بیان ژن هایی که در فعالیت های ایمنی و تمایز سلولی نقش دارند، اهمیت دارند [۱۴-۱۶]. تغییرات در موتیف های GLI و Hic1 ممکن است به تغییر در نحوه تنظیم بیان ژن ها و فعالیت های بیولوژیکی منجر شود و بر فرآیندهای زیستی مختلف مانند رشد تومور، تمایز سلولی، و پاسخ های ایمنی تأثیر بگذارند. این نتایج اهمیت بررسی SNP ها و تأثیرات آن ها بر تعاملات پروتئینی و تنظیم بیان ژن را نمایان می سازد. تغییرات در قابلیت اتصال پروتئین های فاکتور رونویسی می تواند به درک بهتر مکانیسم های مولکولی که منجر به بیماری های مختلف می شود، کمک کند و به عنوان یک نشانه بیولوژیکی یا هدف

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

درمانی در آینده مورد توجه قرار گیرد. شکل ۳ و ۲ به وضوح این تغییرات و تأثیر آن‌ها را نشان می‌دهد و می‌تواند به عنوان منبع اطلاع‌رسانی در تحقیقات بیشتر استفاده شود.

مراجع

- [1] Afanasyeva MA, Putlyayeva LV, Demin DE, Kulakovskiy IV, Vorontsov IE, Fridman MV, Makeev VJ, Kuprash DV, Schwartz AM. The single nucleotide variant rs12722489 determines differential estrogen receptor binding and enhancer properties of an IL2RA intronic region. *PLoS One*. 2017 24;12(2):e0172681.
- [2] Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, Cox NJ, Dermitzakis ET, Hurles ME, Kathiresan S, Kenny EE, Lindgren CM, MacArthur DG, North KN. A brief history of human disease genetics. *Nature*. 2020 Jan 9;577(7789):179-89.
- [3] Chen H, Pugh BF. What do transcription factors interact with?. *Journal of molecular biology*. 2021 Jul 9;433(14):166883.
- [4] Klees S, Lange TM, Bertram H, Rajavel A, Schlüter JS, Lu K, Schmitt AO, Gültas M. In Silico Identification of the Complex Interplay between Regulatory SNPs, Transcription Factors, and Their Related Genes in *Brassica napus* L. Using Multi-Omics Data. *International journal of molecular sciences*. 2021 Jan 14;22(2):789.
- [5] Degtyareva AO, Antontseva EV, Merkulova TI. Regulatory SNPs: altered transcription factor binding sites implicated in complex traits and diseases. *International journal of molecular sciences*. 2021 Jun 16;22(12):6454.
- [6] Xu Y, He B, Li R, Pan Y, Gao T, Deng Q, Sun H, Song G, Wang S. Association of the polymorphisms in the Fas/FasL promoter regions with cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis of 52 studies. *PloS one*. 2014 Mar 5;9(3):e90090.
- [7] Sun JM, Chow WY, Xu G, Hicks MJ, Nakka M, Shen J, Ng PK, Taylor AM, Yu A, Farrar JE, Barkauskas DA. The Role of FAS Receptor Methylation in Osteosarcoma Metastasis. *International journal of molecular sciences*. 2023 Jul 29;24(15):12155.
- [8] Fard ZT. Evaluation of the Effect of Menopausal Status and BMI on Polymorphisms in Fas/Fas L and the Risk of Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2024 Jul 25.
- [9] Zhong-Xing Z, Yuan-Yuan M, Hai Zhen M, Jian-Gang Z, Li-Feng Z. FAS-1377 G/A (rs2234767) polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis of 17,858 cases and 24,311 controls. *PLoS One*. 2013 Aug 27;8(8):e73700.
- [10] Valibeigi B, Amirghofran Z, Golmoghaddam H, Hajihosseini R, Kamazani FM: Fas gene variants in childhood acute lymphoblastic leukemia and association with prognosis, *Pathology Oncology Research*, 20(2), 2014, 367-374.
- [11] Pecce V, Sponziello M, Damante G, Rosignolo F, Durante C, Lamartina L, Grani G, Russo D, di Gioia CR, Filetti S, Verrienti A. A synonymous RET substitution enhances the oncogenic effect of an in-cis missense mutation by increasing constitutive splicing efficiency. *PLoS Genet*. 2018 Oct 15;14(10):e1007678. doi: 10.1371/journal.pgen.1007678. PMID: 30321177; PMCID: PMC6201961.
- [12] Zou S, Tong Q, Liu B, Huang W, Tian Y, Fu X. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy. *Molecular cancer*. 2020 Dec;19:1-9.

**18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry**

**هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران**

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

- [13] Rodriguez-Bravo V, Carceles-Cordon M, Hoshida Y, Cordon-Cardo C, Galsky MD, Domingo-Domenech J. The role of GATA2 in lethal prostate cancer aggressiveness. *Nature Reviews Urology*. 2017 Jan;14(1):38-48.
- [14] Emslie D, D'Costa K, Hasbold J, Metcalf D, Takatsu K, Hodgkin PO, Corcoran LM. Oct2 enhances antibody-secreting cell differentiation through regulation of IL-5 receptor α chain expression on activated B cells. *The Journal of experimental medicine*. 2008 Feb 18;205(2):409-21.
- [15] Yang R, Wang M, Zhang G, Li Y, Wang L, Cui H. POU2F2 regulates glycolytic reprogramming and glioblastoma progression via PDPK1-dependent activation of PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cell death & disease*. 2021 Apr 30;12(5):433.
- [16] Vilagos B, Hoffmann M, Souabni A, Sun Q, Werner B, Medvedovic J, Bilic I, Minnich M, Axelsson E, Jaritz M, Busslinger M. Essential role of EBF1 in the generation and function of distinct mature B cell types. *Journal of Experimental Medicine*. 2012 Apr 9;209(4):775-92.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

Investigating the alteration of binding pattern of different transcription and splicing factors with allelic change of Fas gene polymorphisms

Nasser Pouladi ^{*1}, Sama Didevar Tabrizi²

1. Nasser Pouladi *, Ph.D., Associate Professor of Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, srna52@gmail.com
2. Sama Didevar Tabrizi² †Msc., Student of Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, samadidevar98@gmail.com

Abstract

Many non-coding SNPs are located in regulatory regions such as promoter regions and hence can affect gene expression by changing the binding affinity of regulatory proteins. FAS is a cell surface receptor that, due to the interaction with its ligand (FASL), initiates the cell death signal cascade, and its disruption induces tumorigenesis. The aim of this study is to investigate the change of binding pattern of different transcription and splicing factors with allelic change of Fas gene polymorphisms by in silico method.

Materials and methods: Online software such as AliBaba, 2 Spliceaid and Haploreg were used for this analysis. Fas gene promoter polymorphisms rs2234767 and rs1800682 were used.

Results: The obtained results show that due to the change of nucleotide A to G in the -670 A/G polymorphism of the FAS gene, CFOS, GATA2, CEBPB, TBP, POL2, STAT3 proteins can bind. EBF1, OCT2, POU2F2 proteins become able to bind due to the change of G to A nucleotide in FAS gene polymorphism 1377G/A. SRp55, which is one of the most common splicing factors, becomes stronger with the allelic change in the rs1800682 polymorphism of the Fas gene.

Discussion: Changes in the binding ability of regulatory proteins such as transcription and splicing factors can increase our better understanding of the molecular mechanisms that lead to various diseases and be considered as a biological marker or therapeutic target in the future

Key words: FAS gene, polymorphism, rs1800682, transcription factor