مقاله پژوهشی

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره هفتم شماره چهارم. ص ۳۸۹-۳۷۶، ۱۳۹۹

مقایسه پیش‌بینی ژن هدف میکروRNAهای مرتبط با بیماری آلزایمر با ابزارهای بیوانفورماتیکی آنلاین

مریم کرائی[۱]، شمس‌الدین احمدی[۲]*

• **دریافت مقاله:** ۹۹/۲/۲۷ • **پذیرش مقاله:** ۹۹/۵/۲۰

مقدمه: پیش‌بینی میکروRNAهای مرتبط با ژن‌های هدف با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیکی، موجب صرفه‌جویی در وقت و هزینه‌های بررسی آزمایشگاهی می‌شود. در این مطالعه، پیش‌بینی ژن‌های هدف میکروRNAهای مرتبط با بیماری آلزایمر توسط ابزارهای بیوانفورماتیکی مختلف با داده‌های تجربی گزارش شده مقایسه شد.

روش: ۴۱ میکروRNA که بر اساس نتایج آزمایشگاهی گزارش شده در مقالات موجب تغییر در بیان ۲۱ ژن اصلی دخیل در بیماری آلزایمر شده بودند، انتخاب گردید. سپس پیش‌بینی ژن هدف برای هر میکروRNA به وسیله سه ابزار بیوانفورماتیکی شامل MirTarget، TargetScan و Diana-microT انجام شد و نتایج به دست آمده برای هر سه ابزار با توجه به ژن‌های هدف گزارش شده برای آن‌ها با یکدیگر مقایسه گردید.

نتایج: در بررسی ۴۱ میکروRNA گزارش شده برای ۲۱ ژن دخیل در بیماری آلزایمر، ابزار MirTarget در ۶۶ درصد، TargetScan در ۶۱ درصد و Diana-microT در ۲۷ درصد از موارد اتصال میکروRNAهای مورد نظر را به ژن هدف، تأیید نمود؛ اما اتصال ۲۲ درصد از میکروRNAها به ژن‌های هدف، توسط هیچ‌کدام از ابزارها تأیید نشد.

نتیجه‌گیری: ابزارهای MirTarget و TargetScan نسبت به Diana-microT در پیش‌بینی ژن هدف میکروRNAهای دخیل در بیماری آلزایمر توانایی بالاتری دارند. با توجه به الگوریتم به کار گرفته شده در MirTarget، این ابزار بیوانفورماتیکی در پیش‌بینی ژن‌های هدف میکروRNAها نتایج عملکردی و واقعی‌تری را ارائه می‌کند و به عنوان یک نرم‌افزار کاربردی در پیش‌بینی اهداف میکروRNAها توصیه می‌شود. همچنین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تغییرات بیان ژن گزارش شده با واسطه میکروRNAها در بیماری آلزایمر، در مواردی نیاز به بررسی بیشتر دارند.

کلید واژه‌ها: میکروRNA، بیوانفورماتیک، پیش‌بینی ژن هدف، بیماری آلزایمر

•**ارجاع:** کرائی مریم، احمدی شمس‌الدین. مقایسه پیش‌بینی ژن هدف میکروRNAهای مرتبط با بیماری آلزایمر با ابزارهای بیوانفورماتیکی آنلاین. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۹؛ ۷(۴): ۸۹-۳۷۶.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد سلولی و مولکولی، گروه علوم زیستی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

۲. دانشیار رشته فیزیولوژی، گروه علوم زیستی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

* **نویسنده مسئول:** شمس‌الدین احمدی

آدرس: سنندج، بلوار پاسداران، دانشگاه کردستان، دانشکده علوم پایه، گروه علوم زیستی

•**شماره تماس:** ۰۸۷-۳۳۶۶۰۰۷۵ • **Email:** sh.ahmadi@uok.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

مقدمه

بیماری آلزایمر یک بیماری تحلیل برنده عصبی غیرقابل برگشت است که اصلی‌ترین عامل دمانس یا زوال عقل در جمعیت افراد مسن جهان به شمار می‌آید. این بیماری با از دست رفتن پیشرونده حافظه و تحلیل رفتن توانایی‌های ذهنی فرد مبتلا مشخص می‌شود و در نهایت منجر به عدم توانایی فرد مبتلا در انجام کارهای روزمره خود می‌شود. با توجه به افزایش جمعیت سالمند در تمام دنیا، شناسایی عوامل ایجاد و یا مؤثر در پیشرفت بیماری آلزایمر در راستای دستیابی به روش‌های کنترلی و درمانی مؤثرتر این بیماری برای نظام سلامت هر کشوری از نظر اجتماعی و اقتصادی از اهمیت بالایی برخوردار است [۱]. از مهم‌ترین عوامل ایجاد بیماری آلزایمر، دو پروتئین به نام‌های آمیلوئید بتا (Amyloid beta) Aβ و پروتئین تائو (Tau(Tau Protein هستند. این دو پروتئین به ترتیب با تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی در محیط خارج سلولی و کلاف‌های در هم پیچیده داخل نورونی در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر نقش عمده‌ای دارند [۴-۲]. آمیلوئید بتا از شکسته شدن یک پروتئین پیش‌ساز به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید یا (Amyloid precursor protein) APP به وجود می‌آید که تولید زیاد آن نیز موجب تشکیل و رسوب پلاک‌های آمیلوئیدی در فضای خارج سلولی نورون‌ها می‌شود [۶، ۵]. لازم به ذکر است که پپتید آمیلوئید بتا دارای عملکردهای فیزیولوژیکی نیز در مغز هست؛ اما تولید بیش‌ازحد و یا عدم پاک‌سازی به موقع آن از مغز، موجب تجمع این پروتئین و تولید پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود که برای فعالیت نورون‌ها مضر بوده و اختلال سیناپسی و مرگ نورونی را به دنبال دارد [۲]. پروتئین تائو نیز در بیماران آلزایمری دچار هایپرفسفوریلاسیون می‌شود و تجمعات نامحلولی به نام رشته‌های مارپیچی جفت و در نهایت کلاف‌های در هم پیچیده داخل نورونی را تشکیل می‌دهد. در نتیجهٔ تغییرات ایجاد شده در تائو، ساختار میکروتوبول‌ها و به دنبال آن اسکلت سلولی نورون به ویژه در آکسون و دندریت‌ها تخریب می‌شود و در نهایت ساختار سیناپس‌ها و انتقال پیام بین نورون‌ها دچار آسیب جدی خواهند شد [۲]. همچنین بین آمیلوئید بتا و تائو در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر ارتباط متقابلی وجود دارد و افزایش یکی از آن‌ها موجب تشدید تولید دیگری می‌گردد [۷، ۳]. تحقیقات انجام شده در سال‌های اخیر نشان داده‌اند که عوامل متعددی از جمله تغییرات در بیان RNAهای غیرکدکننده به عنوان یکی از عوامل اصلی در تغییرات بیان APP، آمیلوئید بتا و پروتئین تائو عمل می‌کنند و افزایش اطلاعات مولکولی در مورد نقش و نوع RNAهای غیرکدکننده دخیل در بیماری آلزایمر، در تشخیص زودهنگام، کنترل پیشرفت و درمان آن از اهمیت بالای برخوردار است [۱۰-۸].

میکروRNAها گروهی از RNAهای غیرکدکننده کوچک هستند که ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید طول دارند. میکروRNAها اگر چه به پروتئین ترجمه نمی‌شوند؛ اما در تنظیم بیان ژن‌ها در سطوح پس از رونویسی نقش مهمی دارند. اتصال میکروRNA به mRNA هدف، از طریق چندین مکانیسم موجب کاهش سطح mRNA هدف می‌شود که شامل القای د-آدنیلاسیون (D-adenylation) یا حذف نوکلئوتیدهای آدنین در انتهای mRNA، کاهش پایداری mRNA و افزایش میزان تجزیه آن می‌گردد. میکروRNAها همچنین موجب مهار مراحل آغاز و طویل‌سازی ترجمه می‌شوند و به‌طورکلی با این عملکردها از ساخته شدن پروتئین حاصل از ژن هدف جلوگیری می‌کنند [۱۲، ۱۱]. به دلیل پتانسیل میکروRNAها در هدف قرار دادن تعداد زیادی از mRNAها، این دسته از اولیگونوکلئوتیدها به عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی تعداد زیادی از فرآیندهای زیستی شامل تکوین جنینی، تمایز، تکثیر، مهاجرت سلولی و آپوپتوز شناخته شده‌اند [۱۴، ۱۳]. بر اساس شواهد و مطالعات انجام شده در دو دهه اخیر، اختلال در کارکرد میکروRNAها با ایجاد و پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در ارتباط است [۱۶، ۱۵]. نتایج مطالعات زیادی نشان داده‌اند که میکروRNAها نقش حیاتی را در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند و علاوه بر نقش مستقیمی که در کنترل بیان ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر دارند، می‌توانند از طریق تعامل با RNAهای غیرکدکننده طویل نیز در شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر نقش اساسی داشته باشند [۸]. بر اساس نتایج مطالعات تجربی، میکروRNAها در تنظیم تولید مولکول‌های مختلف که عوامل اصلی ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر به شمار می‌آیند، شامل APP، آنزیم بتا سکرتاز (β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme) یا BACE1 و آمیلوئید بتا نقش مهمی دارند. همچنین میکروRNAها در مکانیسم‌های پاک‌سازی آمیلوئید بتا و نیز فسفریلاسیون پروتئین تائو تأثیر دارند [۱۷، ۹]؛ بنابراین دانشمندان معتقدند که شناسایی میکروRNAهای مرتبط با ژن‌های اصلی دخیل در ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر از اهمیت زیادی برخوردار است، اما با توجه به تعداد زیاد میکروRNAهای شناسایی شده

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

هنوز در مورد نحوه دخالت میکروRNAها و نیز انواع با اثرگذاری بیشتر در بیماری آلزایمر اطلاعات کاملی وجود ندارد. خانواده ژنی میکروRNAها یکی از بزرگ‌ترین خانواده‌های ژنی در یوکاریوت‌ها هستند. با توجه به دانش رو به رشد در مورد میکروRNAها و معرفی توالی‌های آن‌ها، پایگاه‌های متنوعی حاوی توالی‌های میکروRNAها راه‌اندازی شده است که یکی از مهم‌ترین آن‌ها داده پایگاه miRBase است. براساس گزارش منتشر شده در نسخه اکتبر سال ۲۰۱۸ تعداد ۳۸۵۸۹ میکروRNA در این داده پایگاه، شناسایی شده‌اند که هر کدام از آن‌ها پتانسیل اتصال به صدها رونوشت از ژن‌های مختلف را دارند [۱۸]. هم‌زمان با شناسایی و کشف میکروRNAها، روش‌های محاسباتی نیز توسعه پیدا کرده‌اند و ابزارهایی برای فهم عملکرد میکروRNAها و پیش‌بینی جفت شدن میکروRNAها با ژن‌های هدف معرفی شده‌اند [۱۹]. در حال حاضر محققان به روش‌هایی روی آورده‌اند که بتوانند ژن‌های هدف میکروRNAها و یا برعکس، میکروRNAهای متصل شونده به ژن‌های خاص را قبل از انجام آزمایش‌های تجربی و صرف زمان و هزینه زیاد، به دقت شناسایی کنند. این روش‌ها می‌توانند موجب تسریع در درک هر چه بهتر عملکرد میکروRNAها در روندهای زیستی و در نتیجه پیش‌بینی اثرات آن‌ها نیز گردد. بر همین اساس، محققین در ابتدا به کمک ابزارهای بیوانفورماتیکی برهمکنش احتمالی ژن‌ها و میکروRNAها را پیش‌بینی نمود و پس از آن به دنبال تأیید تجربی این برهمکنش‌ها و اثبات نقش عملکردی آن‌ها در نمونه‌های زیستی خواهند بود [۱۹]. در این مطالعه در ابتدا قصد با بررسی نتایج منتشر شدهٔ مطالعات قبلی آزمایشگاهی، مهم‌ترین ژن‌ها و میکروRNAهای مرتبط با آن‌ها که در بیماری آلزایمر گزارش شده‌اند مشخص خواهد شد. سپس قدرت پیش‌بینی ژن‌های هدف این میکروRNAها با استفاده از ابزار بیوانفورماتیکی جدیدی به نام MirTarget که در سال ۲۰۱۹ به عنوان جدیدترین و بهترین مدل در شناسایی عملکردی ژن‌های هدف معرفی شده است و نیز با دو نرم‌افزار قدیمی‌تر پیش‌بینی ژن‌های هدف میکروRNAها شامل TargetScan که معمول‌ترین نرم‌افزار برخط مورد استفاده در پیش‌بینی ژن هدف میکروRNA به شمار می‌رود و Diana-microT که در میان ابزارهای پیش‌بینی ژن هدف بالاتر از متوسط قرار دارد، بررسی کرده و نتایج حاصل از آن‌ها با هم مقایسه شد. هدف از این تحقیق ارزیابی قدرت و صحت پیش‌بینی ژن‌های هدف میکروRNAها با این ابزارهای بیوانفورماتیکی و شناسایی بهترین ابزارها برای پیش‌بینی میکروRNAهای مرتبط با ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر است. از طرف دیگر نتایج حاصل از این تحقیق می‌تواند صحت گزارش‌های موجود در مورد میکروRNAهای مرتبط با ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر را نیز اعتبارسنجی نماید.

روش

استخراج میکروRNAها و ژن‌های هدف آن‌ها در بیماری آلزایمر بر اساس گزارش‌های تجربی منتشر شده

بر اساس شواهد موجود، میکروRNAها در بیماری‌زایی آلزایمر نقش مهمی را ایفا می‌کنند [۲۰]. تأثیر میکروRNAها در مراحل مختلف و کلیدی مؤثر در القاء و پیشرفت بیماری آلزایمر مانند تأثیر بر بیان APP، BACE1 و دیگر مولکول‌های تأثیرگذار بر تولید آمیلوئید بتا تا حد زیادی به اثبات رسیده است. همچنین میکروRNAها بر پاک‌سازی و حذف آمیلوئیدبتا و نیز بر فسفریلاسیون پروتئین تائو تأثیر می‌گذارند؛ اما نوع دقیق میکروRNAهای مؤثر در هر یک از این مراحل نیز به مطالعه و آزمایش‌های بیشتری نیاز دارد [۱۷]. در این مطالعه نظری در مرحله اول با بررسی مقالات منتشر شده و بر اساس گزارش‌های موجود در نتایج مطالعات آزمایشگاهی در مورد مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با بیماری آلزایمر، ۴۱ میکروRNA مرتبط با ۲۱ ژن اصلی دخیل در بیماری آلزایمر انتخاب گردید. در جدول ۱ به طور خلاصه مهم‌ترین ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر و میکروRNAهای اصلی مرتبط با آن‌ها و نقش و عملکرد آن‌ها در مراحل مختلف بیماری آلزایمر شامل تولید و انباشت آمیلوئیدبتا، پاک‌سازی آمیلوئید بتا، سمّیت عصبی و اختلال سیناپسی و دیگر مراحل بیماری‌زایی بیماری بر اساس گزارش‌های موجود در مقالات علمی آورده شده است. لازم به ذکر است که در سال‌های اخیر رشد چاپ مقالات علمی در این زمینه افزایش چشمگیری داشته و این موارد به عنوان نمونه‌ای از میکروRNAهای مرتبط با ژن‌های اصلی دخیل در بیماری آلزایمر به شمار می‌روند و ممکن است تمامی موارد منتشر شده در مقالات علمی را شامل نشوند.

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

جدول ۱: نام و نقش ژن‌های اصلی دخیل در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر و میکروRNAهای گزارش شده برای این ژن‌ها

ردیف	نام ژن	نام میکروRNAهای مرتبط	نقش پروتئین حاصل از ژن هدف در بیماری آلزایمر
۱	*APP*	miR-200-b, miR-106a, miR-106b, miR-520c, miR-20a, miR-17-5p, miR-153, miR-16, miR-101	بیان بیش‌ازحد پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا باعث تولید بیشتر آمیلوئید بتا شده و این فرایند منجر به سمّیت عصبی و اختلال سیناپسی و نهایتاً زوال عقل می‌گردد [۲۱].
۲	*BACE1*	miR-339-5p, miR-29a/b, miR-29c, miR-107, miR-298, miR-328, miR-195, miR-124, miR-135a, miR-135b, miR-186	آنزیم حاصل از این ژن موجب شکستن APP و تولید آمیلوئید بتا می‌شود. فرآیند شکسته شدن APP اولین مرحله و مرحله محدود کننده در تشکیل آمیلوئید بتا است. بنابراین افزایش بیان BACE1، تجمع آمیلوئید بتا را افزایش می‌دهد و به تدریج باعث بروز بیماری آلزایمر می‌شود [۲۲].
۳	*Tau*	miR-132	تائو یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول است که در بیماران آلزایمری به شکل غیرطبیعی و بیش از حد فسفریله می‌شود که این حالت موجب عدم تشکیل طبیعی میکروتوبول‌ها و اختلال در شکل زوائد عصبی از جمله آکسون و در نتیجه اختلال در هدایت پیام‌های عصبی می‌شود [۲۳].
۴	*Fyn*	miR-106-b	حذف آن باعث کاهش فسفریلاسیون تائو می‌شود. بنابراین غیرفعال سازی و حذف آن به عنوان یک راه‌کار درمانی برای درمان بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است [۲۴].
۵	*PTPN1*	miR-124	در اختلال سیناپسی نقش دارد. سرکوب PTPN1 به طور چشمگیری باعث اختلالات سیناپسی و کاهش حافظه می‌شود. آزمایش‌هایی نشان داده است که حذف آن در موش باعث ایجاد فنوتیپ شبه آلزایمری می‌شود [۲۵].
۶	*ITPKB*	miR-132	در تجمع و انباشت آمیلوئید بتا نقش دارد. ITPKB باعث فعال شدن آنزیم BACE1 می‌شود و افزایش آن باعث افزایش فعالیت BACE1 و درنتیجه باعث القای بیماری آلزایمر می‌شود [۲۶].
۷	*Sirt1*	miR-132	با د–استیله کردن اهداف پروتئینی مختلف، اثر محافظتی در برابر بیماری آلزایمر دارد. بیان بیش از حد SIRT1 باعث کاهش تولید Aβ و پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود در حالی که حذف SIRT1 سطح Aβ را افزایش می‌دهد. SIRT1 علاوه بر کاهش پلاک‌های Aβ، قادر است سطح تائو فسفریله شده را از طریق د–استیله شدن تنظیم کند؛ بنابراین افزایش فعالیت SIRT1 ممکن است برای بررسی راه‌های درمانی این بیماری مهم باشد [۲۷].
۸	*NOS1*	miR-132	در مسیر فسفریلاسیون تائو درگیر است. افزایش آن باعث افزایش هایپر فسفریلاسیون تائو شده و بدین‌ترتیب در بروز بیماری آلزایمر نقش ایفا می‌کند [۲۸].
۹	*PTEN*	miR-132, miR-212	در سمّیت عصبی آمیلوئید بتا نقش دارد و مهار آن می‌تواند با سمّیت عصبی ناشی از آمیلوئید بتا مقابله کند [۲۹].
۱۰	*FOXO3*	miR-132, miR-212	در سمّیت عصبی آمیلوئید بتا نقش دارد و مهار آن می‌تواند با سمیت عصبی ناشی از آمیلوئید بتا مقابله کند [۲۹].
۱۱	*TNFAIP1*	miR-137	در سمّیت عصبی آمیلوئید بتا نقش دارد. با غیرفعال کردن مسیر NF-kB از طریق هدف قرار دادن TNFAIP1، سمّیت عصبی ناشی از آمیلوئید بتا کاهش می‌یابد. فعال‌سازی مسیر NF-kB به تخریب نورون‌ها در AD کمک می‌کند. بنابراین، مهار مسیر NF-kB ممکن است در درمان بیماران آلزایمری مؤثر باشد [۳۰].
۱۲	*BDNF*	miR-10a	BDNF به عنوان یک نوروتروفین برای جنبه‌های مختلف عصبی از جمله بقای سلولی و انعطاف‌پذیری سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) ضروری است و باعث افزایش تمایز و بهبود بقای بافت‌های عصبی می‌شود و تغییر در بیان BDNF در زیرگروه‌های عصبی خاص ممکن است به آلزایمر منجر شود [۳۱].
۱۳	*Rb1*	miR-26b	تزریق Aβ42 در رت باعث از دست رفتن حافظه و یادگیری می‌شود؛ اما تزریق*Rb1* می‌تواند این فرآیند را معکوس کند و موجب بهبودی شود. همچنین *Rb1* می‌تواند عملکردهای شناختی و حافظه را با مهار سطوح میانجی‌گرهای پیش آپوپتوزی در مغز رت بهبود بخشد [۳۲].
۱۴	*UCHL1*	miR-922	افزایش بیش‌ازحد آن باعث کاهش عملکردهای سیناپسی و شناختی در موش می‌شود [۳۳].
۱۵	*RARA*	miR-138	در فسفریلاسیون تائو نقش دارد و مهار آن باعث افزایش هایپرفسفریلاسیون تائو می‌شود [۳۴].
۱۶	*SNX6*	miR-98-5p	در افزایش مقدار Aβ40، Aβ42 و نیز *BACE1* و ژن‌های دیگر دخیل در بیماری آلزایمر نقش دارد [۳۵].
۱۷	*ROCK1*	miR-146a	در هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو نقش دارد. مهار آن باعث کاهش فسفریلاسیون غیرطبیعی تائو می‌شود [۳۶].
۱۸	*VAMP2*	miR-34C	در اختلال سیناپسی نقش دارد. از آنجا که VAMP2 به شدت در همجوشی وزیکول سیناپسی نقش دارد، تغییر در سطح بیان آن ممکن است باعث تغییر در انتقال دهنده‌های عصبی شود. میزان VAMP2 در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد [۳۷].
۱۹	*SPHK1*	miR-125b	موجب بهبود شرایط بیماری در موش‌های مدل آلزایمری می‌شود و کاهش آن در نورون‌ها باعث کاهش ترشح SPMها و فاگوسیتوز غیرطبیعی مشابه با شرایط بیماری آلزایمر می‌شود [۳۸].
۲۰	*VAV1*	miR-330	بیان بیش‌ازحد آن در بیماران آلزایمری با استرس اکسیداتیو و از کارافتادگی میتوکندریایی در ارتباط است [۳۹].
۲۱	*ApoE*	miR-1908	در پاک‌سازی آمیلوئید بتا نقش دارد؛ بنابراین افزایش بیان آن باعث کاهش تجمع آمیلوئید بتا می‌شود [۴۰].

APP: amyloid precursor protein / BACE1: β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme / Fyn: Src family tyrosine kinase / PTPN1: protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1 / ITPKB: inositol-trisphosphate 3-kinase B / Sirt1: sirtuin 1 / NSO1: nitric oxide synthase1 / PTEN: phosphatase and tensin homolog / FOXO3: forkhead box O3 / TNFAIP1: TNF alpha induced protein 1 / BDNF: Brain-derived neurotrophic factor / Rb1: RB transcriptional corepressor 1 / UCHL1: ubiquitin C-terminal hydrolase L1 / RARA: retinoic acid receptor alpha / SNX6: sorting nexin 6 / ROCK1: Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1 / VAMP2: vesicle associated membrane protein 2 / SPHK1: sphingosine kinase 1 / VAV: vav guanine nucleotide exchange factor 1 / ApoE: apolipoprotein E

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

بررسی اتصال میکروRNAهای موردنظر به ژن‌های هدف با استفاده از سه ابزار بیوانفورماتیکی برخط

پس از تهیه لیستی از ژن‌ها و میکروRNAهای مرتبط با بیماری آلزایمر، در مرحله بعد قابلیت اتصال هر میکروRNA معرفی شده برای هر ژن که در نتایج تحقیقات آزمایشگاهی معرفی شده بود، توسط سه نرم‌افزار برخط پیش‌بینی ژن هدف میکروRNAها شامل داده پایگاه‌ها و نرم‌افزارهای برخط miRDB که از ابزار بیوانفورماتیکی جدید MirTarget استفاده می‌کند، TargetScan و Diana-microT مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت. در هر نرم‌افزار پس از بررسی امکان اتصال هر میکروRNA به هر ژن، نمره‌ای از صفر تا ۱۰۰ توسط الگوریتم نرم‌افزار به اتصال آن میکروRNA به ژن هدف مورد نظر اختصاص داده می‌شود. هر چه این نمره به ۱۰۰ نزدیک‌تر باشد نشان دهنده این است که به احتمال زیاد آن میکروRNA به رونوشت ژن مورد نظر متصل خواهد شد و پیش‌بینی انجام شده به واقعیت نزدیک‌تر است و در نتیجه امکان تنظیم بیان آن ژن به وسیله آن میکروRNA خاص وجود خواهد داشت. همچنین در مواردی که یک داده پایگاه و ابزار بیوانفورماتیکی آن قادر به پیش‌بینی جفت شدن میکروRNA و رونوشت ژن موردنظر نبود، نمره صفر به عنوان کمترین عدد ممکن برای اتصال آن میکروRNA به ژن هدف در نظر گرفته شد.

نتایج

عدم پیش‌بینی اتصال تعدادی از میکروRNAها به ژن‌های هدف مرتبط با بیماری آلزایمر توسط نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی

بر اساس بررسی‌های انجام شده، از تعداد ۴۱ میکروRNA مورد بررسی در این تحقیق، اتصال ۱۱ مورد از آن‌ها به ژن‌های هدف گزارش شده در مطالعات آزمایشگاهی توسط هیچ‌کدام از نرم‌افزارهای برخط مورد استفاده شامل Diana-microT، TargetScan و MirTarget تأیید نشد. نوع این میکروRNAها و ژن‌های هدف مربوط به هریک از آن‌ها در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۲: میکروRNAهای با عدم پیش‌بینی اتصال به رونوشت ژن‌های هدف مرتبط با بیماری آلزایمر توسط نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی

ردیف	نوع میکروRNA	ژن هدف	نمره Diana-microT	نمره TargetScan	نمره MirTarget
۱	miR-200-b	*APP*	۰	۰	۰
۲	miR-186	*BACE1*	۰	۰	۰
۳	miR-132	*Tau*	۰	۰	۰
۴	miR-132	*ITPKB*	۰	۰	۰
۵	miR-132	*NSO1*	۰	۰	۰
۶	miR-132	*PTEN*	۰	۰	۰
۷	miR-212	*PTEN*	۰	۰	۰
۸	miR-137	*TNFAIP1*	۰	۰	۰
۹	miR-146a	*ROCK1*	۰	۰	۰
۱۰	miR-125b	*SPHK1*	۰	۰	۰
۱۱	miR-330	*VAV1*	۰	۰	۰

میکروRNAهای با قابلیت پیش‌بینی اتصال به ژن‌های هدف مرتبط با بیماری آلزایمر توسط یکی از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی

نتایج اتصال ۴۱ میکروRNA گزارش شده برای ۲۱ ژن مرتبط با بیماری آلزایمر که فقط توسط یکی از سه ابزار بیوانفورماتیکی شامل MirTarget، TargetScan و Diana-microT پیش‌بینی شد، در جدول ۳ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که ابزار MirTarget اتصال چهار میکروRNA را به رونوشت ژن‌های هدف پیش‌بینی نمود که دو نرم‌افزار دیگر قادر به پیش‌بینی آن‌ها نبودند. نرم‌افزار TargetScan اتصال دو میکروRNA را به ژن‌های هدف گزارش شده، پیش‌بینی نمود که دو نرم‌افزار دیگر نتوانستند آن‌ها را پیش‌بینی کنند. اما نرم‌افزار Diana-microT نتوانست اتصال هیچ میکروRNAی را از میان ۴۱ مورد بررسی شده پیش‌بینی نماید که توسط دو نرم‌افزار دیگر پیش‌بینی نشده باشند.

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

جدول ۳: میکروRNAهای با پیش‌بینی اتصال به رونوشت ژن‌های هدف مرتبط با بیماری آلزایمر توسط یکی از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی

ردیف	نوع میکروRNA	ژن هدف	نمره Diana-microT	نمره Target-Scan	نمره MirTarget
۱	miR-1908	*ApoE*	۰	۹۰	۰
۲	miR-106b	*Fyn*	۰	۸۸	۰
۳	miR-298	*BACE1*	۰	۰	۷۶
۴	miR-328	*BACE1*	۰	۰	۷۶
۵	miR-107	*BACE1*	۰	۰	۶۰
۶	miR-98-5p	*SNX6*	۰	۰	۵۰

میکروRNAهای با قابلیت پیش‌بینی اتصال به ژن‌های هدف مرتبط با بیماری آلزایمر، حداقل توسط دو نرم‌افزار بیوانفورماتیکی

از میان ۴۱ میکروRNA گزارش شده برای ۲۱ ژن مرتبط با بیماری آلزایمر، ژن هدف تعدادی از آن‌ها حداقل توسط دو تا از سه ابزار بیوانفورماتیکی شامل MirTarget، TargetScan و Diana-microT قابل پیش‌بینی و نمره‌دهی بود که در جدول ۴ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که قابلیت اتصال miR-10a که بر اساس گزارش‌های موجود به ژن BDNF متصل می‌شود، توسط هر دوی نرم‌افزارهای Diana-microT و TargetScan با نمره بالایی تأیید شد. همچنین قابلیت اتصال miR-132 به ژن Sirt1 به طور مشترک توسط نرم‌افزارهای Diana-microT و MirTarget با نمره تقریباً بالایی قابل پیش‌بینی بود؛ اما نرم‌افزارهای TargetScan و MirTarget توانستند به طور مشترک اتصال ۱۳ مورد از ۴۱ میکروRNAی مورد بررسی را به ژن‌های هدف پیش‌بینی نمایند (جدول ۴). لازم به ذکر است که میانگین نمره‌دهی TargetScan در پیش‌بینی اتصال این ۱۳ میکروRNA حدود ۸۹ بود؛ اما میانگین نمره‌دهی MirTarget حدود ۷۹ به دست آمد.

جدول ٤: میکروRNAهای با پیش‌بینی اتصال به رونوشت ژن‌های هدف مرتبط با بیماری آلزایمر توسط حداقل دو نرم‌افزار بیوانفورماتیکی

ردیف	نوع میکروRNA	ژن هدف	نمره Diana-microT	نمره Target-Scan	نمره MirTarget
۱	miR-10a	*BDNF*	۹۹	۹۹	۰
۲	miR-132	*Sirt1*	۹۹	۰	۸۹
۳	miR-34C	*VaMp2*	۰	۸۲	۹۴
۴	miR-153	*APP*	۰	۹۸	۹۲
۵	miR-26b	*Rb1*	۰	۷۳	۹۱
۶	miR-106a	*APP*	۰	۹۷	۸۹
۷	miR-17-5p	*APP*	۰	۹۷	۸۹
۸	miR-520c	*APP*	۰	۹۵	۸۵
۹	miR-135b	*BACE1*	۰	۹۳	۷۶
۱۰	miR-135a	*BACE1*	۰	۹۲	۷۶
۱۱	miR-16	*APP*	۰	۹۵	۶۹
۱۲	miR-29a/b	*BACE1*	۰	۸۹	۶۸
۱۳	miR-29c	*BACE1*	۰	۷۷	۶۸
۱۴	miR-195	*BACE1*	۰	۹۰	۶۵
۱۵	miR-124	*BACE1*	۰	۸۳	۶۰

میکروRNAهای با قابلیت پیش‌بینی اتصال به ژن‌های هدف مرتبط با بیماری آلزایمر توسط سه نرم‌افزار بیوانفورماتیکی

نتایج پیش‌بینی اتصال میکروRNA به رونوشت ژن هدف از میان ۴۱ میکروRNA گزارش شده برای ۲۱ ژن مرتبط با بیماری آلزایمر نشان داد که ۹ عدد از میکروRNAها توسط هر سه نرم‌افزار برخط شامل MirTarget، TargetScan و Diana-microT قابل پیش‌بینی و نمره‌دهی بودند که مشخصات آن‌ها و میزان نمره‌دهی هر یک از ابزارها به اتصال‌های مورد نظر در جدول ۵ نشان داده شده است. البته لازم به ذکر است که در مورد پیش‌بینی اتصال این ۹ میکروRNA، دامنه نمره‌دهی Diana-miroT از ۹۱ تا ۹۹ با

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

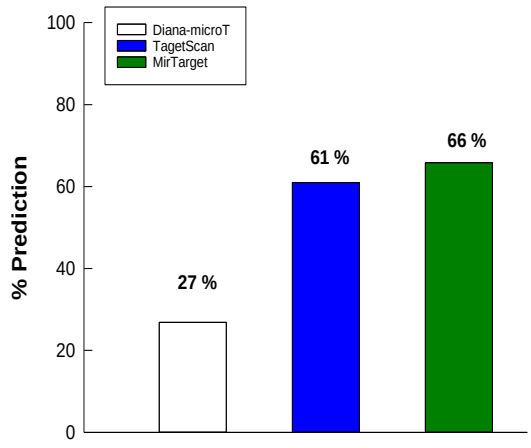
میانگین ۹۸/۷۸، دامنه نمره‌دهی TargetScan از ۸۸ تا ۹۹ بـا میانگین ۹۵/۳۳ و دامنه نمره‌دهی MirTarget از ۷۶ تا ۹۷ بـا میانگین ۸۹/۴۴ بود.

جدول ۵: میکروRNAهای با پیش‌بینی اتصال به ژن‌های هدف مرتبط با بیماری آلزایمر توسط سه ابزار بیوانفورماتیکی

ردیف	نوع میکروRNA	ژن هدف	نمره Diana-microT	نمره Target-Scan	نمره MirTarget
۱	miR-138	*RARA*	۹۰	۹۹	۹۷
۲	miR-339-5p	*BACE1*	۹۷	۹۷	۹۷
۳	miR-101	*APP*	۹۸	۹۹	۹۵
۴	miR-922	*UCHL1*	۹۲	۹۹	۹۴
۵	miR-20a	*APP*	۹۴	۹۶	۸۹
۶	miR-106b	*APP*	۹۱	۹۶	۸۹
۷	miR-132	*FOXO3*	۹۹	۹۰	۸۴
۸	miR-212	*FOXO3*	۹۹	۸۸	۸۴
۹	miR-124	*PTPN1*	۹۳	۹۴	۷۶

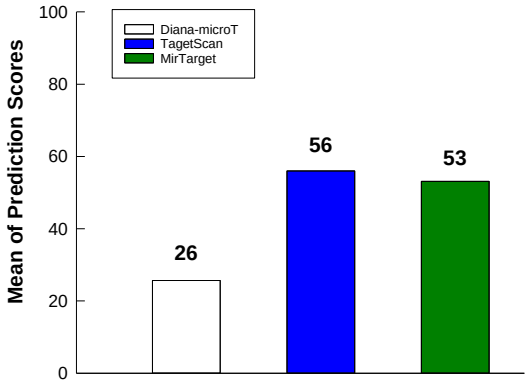
مقایسه درصد پیش‌بینی و میانگین کل نمره‌دهی پیش‌بینی اتصال میکروRNAهای بررسی شده به رونوشت ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر توسط سه نرم‌افزار بیوانفورماتیکی

در ادامه بررسی‌ها تعداد میکروRNAهایی که ژن هدف آن‌ها توسط هر نرم‌افزار پیش‌بینی شد، شمارش گردید و مشخص شد که نرم‌افزار Diana-microT در کل اتصال ۱۱ میکروRNA (۲۷ درصد)، TargetScan اتصال ۲۵ میکروRNA (۶۱ درصد) و MirTarget اتصال ۲۷ میکروRNA (۶۶ درصد) از ۴۱ میکروRNA بررسی شده را به رونوشت ژن‌های هدف گزارش شده، پیش‌بینی نمودند (نمودار ۱). میانگین نمره‌های تعلق گرفته به پیش‌بینی‌های انجام شده برای هر نرم‌افزار نیز محاسبه گردید و مشخص شد که میانگین نمره‌های پیش‌بینی در نرم‌افزار Diana-microT برابر با ۲۶، در TargetScan برابر با ۵۶ و در MirTarget برابر با ۵۳ از ۱۰۰ برای ۴۱ میکروRNA بررسی شده بود (نمودار ۲).



نمودار ۱: مقایسه درصد پیش‌بینی اتصال ٤١ میکروRNAی بررسی شده به ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر توسط سه ابزار بیوانفورماتیکی

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]



نمودار ۲: مقایسه میانگین نمره‌دهی پیش‌بینی اتصال ۴۱ میکروRNAی به ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر توسط سه نرم‌افزار بیوانفورماتیکی

بحث و نتیجه‌گیری

از زمان کشف اولین میکروRNAها و ژن‌های هدف آن‌ها در سال ۱۹۹۳، شناسایی و معرفی میکروRNAها رشد چشمگیری داشته است. شناسایی ژن‌های هدف میکروRNAها نیز یکی از عوامل مهم در مشخص شدن عملکرد آن‌ها به شمار می‌آید. با توجه به این که هر میکروRNA می‌تواند بیان ژن‌های مختلف را کنترل کند و هر ژن به وسیله میکروRNAهای زیادی تحت تأثیر قرار می‌گیرد؛ بنابراین بررسی تغییرات بیان ژن در اثر میکروRNAها بسیار پرهزینه و زمان‌بر است. در سال‌های اخیر روش‌های تشخیص و آنالیز میکروRNAها به سرعت توسعه یافته است. با این وجود آنالیز میکروRNAها با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد آن‌ها مانند کوچک بودن توالی، فراوانی کم و شباهت در توالی بین اعضای یک خانواده نیازمند شرایط ویژه‌ای است. اندازه کوچک میکروRNAها بسیاری از روش‌های سنجش آن‌ها که بر پایه PCR و یا هیبریداسیون است را پیچیده کرده است؛ زیرا پرایمرهای استفاده شده در بسیاری از PCRهای معمولی از نظر طول به میکروRNAها شبیه‌اند و پرایمرهای کوتاه‌تر از پرایمرهای معمول برای سنجش آن‌ها نیاز است که این عامل بر روی بازده PCR تأثیرگذار خواهد بود. همچنین در روش‌های تشخیصی بر پایه هیبریداسیون، نشان‌دار کردن پروب کوتاه برای شناسایی میکروRNA دشوار است. در ضمن دمای ذوب پروب دو رشته‌ای و توالی هدف آن نیز پایین است که به شدت باعث کاهش میزان هیبریداسیون و افزایش تلاقی هیبریداسیون می‌شود؛ بنابراین افزایش استراتژی‌های جدید در جهت افزایش اختصاصیت اندازه‌گیری پروفایل میکروRNAها، ضروری است [۱۹]. با توجه به محدودیت‌های موجود در مطالعه میکروRNAها، پیش‌بینی ژن‌های هدف آن‌ها به کمک روش‌های محاسباتی و بیوانفورماتیکی می‌تواند به پیشرفت تحقیقات در این زمینه کمک شایانی نماید. از سال ۲۰۰۲، ابزارهای بیوانفورماتیکی به منظور تحقیق در مورد میکروRNAها همراه با توسعه روش‌های آزمایشگاهی گسترش یافته‌اند. با وجود پیشرفت‌های فراوان در زمینه برنامه‌های پیش‌بینی ژن‌های هدف میکروRNAها، الگوریتم‌ها و ابزارهای بیوانفورماتیکی که در دسترس هستند هنوز کارایی کاملی ندارند و در پیش‌بینی ژن‌های هدف اشتباهات مکرر دارند و این امر در انجام کارهای آزمایشگاهی مشکلاتی را برای محققین به وجود می‌آورد که گاهی از نظر زمانی و اقتصادی بسیار هزینه‌بر است [۴۲، ۴۱]؛ بنابراین شناسایی نقاط ضعف و قوت این ابزارها و پیشرفت‌های بیشتر در پیش‌بینی ژن‌های هدف میکروRNAها به کمک ابزارهای بیوانفورماتیکی از چالش‌های مهم تحقیقات حال و آینده است [۴۴، ۴۳].

در این مطالعه نظری، ۴۱ میکروRNA متصل‌شونده به ۲۱ ژن مرتبط با بیماری آلزایمر بر اساس نتایج کارهای آزمایشگاهی و تجربی بر روی مدل‌های حیوانی و یا در بیماران آلزایمری انتخاب شدند و پیش‌بینی اتصال این میکروRNAها به ژن‌های مربوطه به وسیله سه ابزار بیوانفورماتیکی و نرم‌افزار برخط شامل MirTarget، TargetScan و Diana-microT بررسی شد. با توجه به نتایج حاصل از این بررسی مشاهده شد که اتصال ۱۱ مورد از ۴۱ میکروRNA بررسی شده به رونوشت ژن‌های هدف شامل اتصال miR-200-b به

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

APP، miR-186 به *BACE1*، miR-132 به *Tau*، miR-132 به *ITPKB*، miR-132 به *NOS1*، miR-132 و miR-212 به *PTEN*، miR-137 به *TNFAIP1*، miR-146a به *ROCK1*، miR-125b به *SPHK1* و miR-330 به *VAV1* توسط هیچ‌کدام از سه ابزار مورد استفاده قابل پیش‌بینی نبود. در تفسیر این نتایج می‌توان پیشنهاد نمود در مطالعاتی که ارتباط بین این میکروRNAها و ژن‌های مورد نظر را گزارش کرده‌اند و تغییراتی در بیان این ژن‌های هدف مشاهده شده است، احتمالاً این میکروRNAها به طور مستقیم بر بیان این ژن‌ها تأثیر نگذاشته باشند و به رونوشت این ژن‌ها نچسبیده باشند بلکه ممکن است به طور غیرمستقیم و از طریق تأثیر بر بیان عوامل دیگری مانند سایر میکروRNAها و یا ژن‌های دیگر، موجب تغییر در بیان ژن‌های گزارش شده برای این نوع از میکروRNAها شده باشند [۴۵]. البته می‌توان در حالت بدبینانه‌تری نیز پیشنهاد نمود که گزارش‌های موجود در مورد اتصال این میکروRNAها به ژن‌های گزارش شده برای آن‌ها از صحت کافی برخوردار نبوده و ادعای ارتباط آن‌ها با بیماری آلزایمر نیازمند آزمایش‌های بیشتری است.

برای پی بردن به توانایی اختصاصی هر یک از سه نرم‌افزار، سعی بر آن بود احتمال اتصال میکروRNAهای مورد نظر که به طور انحصاری توسط یک نرم‌افزار قابل پیش‌بینی باشد، مورد بررسی قرار گیرد. نتایج به دست آمده نشان داد که در این مورد Diana-microT ضعیف‌ترین عملکرد را دارد و هیچ میکروRNAی نبود که این نرم‌افزار بتواند اتصال آن را به ژن هدف پیش‌بینی نماید در حالی که برای دو نرم‌افزار دیگر قابل پیش‌بینی نبوده باشد. نتایج همچنین نشان داد که TargetScan قادر به پیش‌بینی اتصال دو میکروRNA شامل miR-1908 به *ApoE* و miR-106b به *Fyn* بود در حالی که دو ابزار دیگر یعنی MirTarget و Diana-microT برای این موارد قادر به پیش‌بینی ژن هدف نبودند. نتایج همچنین نشان داد که در چهار مورد از میکروRNAهای بررسی شده، ابزار بیوانفورماتیکی MirTarget توانست اتصال miR-298، miR-328 و miR-107 به ژن *BACE1* و اتصال miR-98-5p به ژن *SNX6* را پیش‌بینی و در حد بالایی نمره‌دهی کند و این در حالی بود که TargetScan و Diana-microT قادر به پیش‌بینی هیچ‌کدام از این موارد نبودند. با توجه به نتایجی که در این بخش حاصل شد می‌توان پیشنهاد نمود که ابزار MirTarget نسبت به سایر ابزارهای مورد استفاده در این تحقیق قدرت پیش‌بینی بیشتری دارد. نتایج همچنین مشخص نمود که میانگین نمره اهداف پیش‌بینی شده توسط نرم‌افزار MirTarget کم‌تر از میانگین نمره اهداف پیش‌بینی شده توسط نرم‌افزار TargetScan است که ممکن است به دلیل حساسیت بالای الگوریتم به کار گرفته شده و ارتقاء یافته در ابزار MirTarget در نمره‌دهی به اتصال‌های مورد نظر باشد؛ زیرا این ابزار علاوه بر بررسی امکان اتصال میکروRNA به ژن هدف، داده‌های مربوط به کاهش بیان ژن هدف را نیز مدنظر قرار می‌دهد [۴۵]. بر اساس این پیشنهاد ارائه شده می‌توان نتیجه گرفت که اگر اهداف پیش‌بینی شده توسط ابزار MirTarget نمره بالایی داشته باشند، به احتمال زیاد در بررسی آزمایشگاهی نیز از صحت و دقت بیشتری برخوردار خواهند بود؛ بنابراین می‌توان به محققین پیشنهاد نمود که برای پیش‌بینی ژن هدف میکروRNAها یکی از گزینه‌های بسیار مناسب که نتایج عملکردی یعنی امکان کاهش بیان ژن هدف را نیز بررسی می‌کند، ابزار MirTarget است.

این احتمال وجود دارد که اگر حداقل دو ابزار از ابزارهای بیوانفورماتیکی اتصال میکروRNAها به ژن‌های هدف را پیش‌بینی نمایند، نتیجه می‌تواند از اعتبار بیشتری برخوردار باشد. بر اساس نتایجی که در این مطالعه به دست آمد، ژن‌های هدف ۱۵ مورد از ۴۱ میکروRNAی بررسی شده در این تحقیق حداقل توسط دو ابزار بیوانفورماتیکی مورد استفاده قابل پیش‌بینی بود. نتایج جدول ۴ نشان داد که اتصال miR-10a به ژن *BDNF* به طور مشترک توسط Diana-microT و TargetScan، اتصال miR-132 به ژن *Sirt1* به طور مشترک توسط Diana-microT و MirTarget و اتصال ۱۳ میکروRNA شامل اتصال miR-34C به ژن *VaMp2*، miR-26b به *Rb1*، اتصال miR-153، miR-106a، miR-17-5p، miR-520c و miR-16 به ژن *APP*، اتصال miR-135b، miR-135a، miR-29a/b، miR-29c، miR-195 و miR-124 به ژن *BACE1* به طور مشترک توسط MirTarget و TargetScan قابل پیش‌بینی و نمره‌دهی بودند. بر اساس نتایج این بخش، دو ابزار MirTarget و TargetScan در مجموع برتری نسبی بر Diana-microT نشان دادند.

در ادامه بررسی‌ها، امکان پیش‌بینی اتصال میکروRNAها به ژن‌های هدف به طور مشترک توسط هر سه ابزار بیوانفورماتیکی نیز بررسی شد و نتایج نشان داد که ژن‌های

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

هدف ۹ میکروRNA از ۴۱ مورد بررسی شده توسط هر سه ابزار قابل پیش‌بینی بود. بر اساس نتایج این بخش، اتصال miR-138 به *RARA*، miR-339-5p به *BACE1*، miR-101، miR-20a و miR-106b به *APP*، miR-922 به *UCHL1*، miR-132 و miR-212 به *FOXO3* و miR-124 به *PTPN1* توسط هر سه ابزار پیش‌بینی گردید. شاید بتوان ادعا نمود که گزارش‌های موجود در مورد این میکروRNAها و اتصال آن‌ها به ژن‌های هدف گزارش شده از صحت کافی برخوردار باشند و می‌توانند در تحقیقات آزمایشگاهی با اطمینان بیشتری مورد استناد قرار گیرند.

با توجه به این که هر یک از ابزارهای TargetScan و MirTarget حدود ۹۱ درصد (۱۰ میکروRNA از ۱۱ مورد) از اهداف میکروRNAهای قابل پیش‌بینی توسط Diana-microT را پیش‌بینی نمودند، می‌توان این‌گونه پیشنهاد نمود که در پیش‌بینی میکروRNAهای با قابلیت اتصال به ژن‌های هدف دخیل در بیماری آلزایمر، نیاز خاصی به استفاده از Diana-microT وجود ندارد. همچنین اگرچه ابزار MirTarget در مقایسه با TargetScan درصد بیشتری (به ترتیب ۶۶ درصد و ۶۱ درصد) از اتصال میکروRNAهای مورد بررسی به رونوشت ژن‌های مورد نظر را پیش‌بینی نمود؛ اما میزان همپوشانی نتایج این دو در حدود ۸۱/۵ درصد است که می‌تواند نشان‌دهنده توانایی بالای هر دوی این ابزارها در پیش‌بینی میکروRNAهای کنترل‌کننده ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر باشد. با این وجود میانگین نمره‌دهی به اتصال میکروRNAها به ژن‌های هدف در ابزار MirTarget کمتر از TargetScan بود (به ترتیب ۵۳ و ۵۶ درصد)؛ بنابراین، اگرچه نرم‌افزار برخط TargetScan نسبت به سایر نرم‌افزارها و ابزارهای موجود به طور وسیع‌تری در پیش‌بینی اتصال میکروRNAها به رونوشت ژن‌های هدف استفاده می‌شود؛ اما بر اساس نتایج حاصل از بررسی‌های به عمل آمده در این مطالعه نظری، استفاده از ابزار بیوانفورماتیکی جدید MirTarget در داده پایگاه miRDB برای دستیابی به نتایج عملکردی یا به عبارت دیگر منجر شونده به تغییر در بیان ژن هدف توصیه می‌شود.

با توجه به فقدان داده‌های با کیفیت بالا از مطالعات تجربی، تلاش‌ها برای توسعه الگوریتم‌های ابزارهای بیونفورماتیکی در زمینه پیش‌بینی ژن هدف میکروRNAها با محدودیت‌هایی نیز مواجه است [۴۷، ۴۶]. اگرچه این الگوریتم‌ها هنوز فاقد ویژگی‌های حساسیت و اختصاصیت هستند؛ اما می‌توانند به محققینی که اهداف جدید میکروRNAها را بررسی می‌کنند، کمک‌های ارزشمندی ارائه دهند [۴۳]. در این مطالعه نتایج منتشر شده در مورد تأثیر تعدادی میکروRNA در کنترل بیان ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر توسط سه ابزار بیوانفورماتیکی مورد بررسی مجدد قرار گرفت. با توجه به تنوع ابزارهای بیوانفورماتیکی، نتایج چنین تحقیقات نظری نیز می‌تواند با تعیین میزان دقت و کارایی ابزارهای موجود برای انجام پیش‌بینی‌های دقیق‌تر در این زمینه مؤثر باشد و به نظر می‌رسد که با ادغام چنین رویکردهای محاسباتی با نتایج حاصل از مطالعات تجربی برای ژن‌ها و بیماری‌های مختلف، تحقیقات در مورد ژن‌های هدف میکروRNAها موفق‌تر از گذشته خواهد بود. از آنجایی که الگوریتم‌های موجود برای پیش‌بینی اهداف میکروRNAها بر فرضیات مختلفی متکی هستند و از الگوهای جفت‌شوندگی مختلفی بین میکروRNA و رونوشت ژن هدف استفاده می‌کنند، به نظر می‌رسد ترکیب نتایج حاصل از ابزارهای مختلف یک رویه مناسب باشد و اغلب در کاهش مثبت‌های کاذب و نتایج منفی یا عدم درستی در پیش‌بینی اتصال میکروRNA به ژن هدف تا حد امکان مؤثر باشد. بر این اساس، با بررسی توانایی ابزارهای بیوانفورماتیکی جدید مشاهده می‌شود که الگوریتم‌های موجود به تدریج دقیق‌تر شوند و با بهره‌گیری از دانش جدید به طور مداوم بهبود می‌یابند [۴۸، ۴۴].

داده پایگاه miRDB یک پایگاه اطلاعاتی برخط برای پیش‌بینی اهداف و تفسیر عملکردی اتصال میکروRNAها به رونوشت ژن‌های هدف است [۴۹]. همه ژن‌های هدف میکروRNAها در miRDB به وسیله یک ابزار بیوانفورماتیکی به نام MirTarget به‌وسیله آنالیز هزاران برهمکنش میکروRNA با ژن‌های هدف که از آزمایش‌های توالی‌یابی با توان بالا به دست آمده‌اند، پیش‌بینی می‌شوند. نسخه جدید ابزار بیوانفورماتیکی جدید MirTarget در داده‌پایگاه miRDB در سال ۲۰۱۹ به عنوان جدیدترین و بهترین مدل در شناسایی عملکردی ژن‌های هدف میکروRNAها معرفی شده است [۴۵]. همچنین در داده پایگاه miRDB با ترکیب آنالیزهای عملکردی و استخراج داده‌های مقالات، میکروRNAهای فعال و عملکردی در موش و انسان که موجب تغییراتی واقعی در بیان ژن با عواقب عملکردی در سلول و تغییر در عملکردهای فیزیولوژیک شده‌اند، شناسایی و معرفی شده‌اند [۴۵]. به طور کلی با توجه به سخت‌گیری

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

الگوریتم MirTarget در نمره‌دهی به میزان جفت‌شدگی میکروRNA و رونوشت ژن هدف و نیز لحاظ نمودن داده‌های مربوط به کاهش بیان قابل تشخیص در ژن مورد نظر و کاهش در پروتئین حاصل از آن، می‌توان نتایج حاصل از پیش‌بینی ژن‌های هدف میکروRNAها توسط ابزار MirTarget را به واقعیت نزدیک‌تر دانست [۴۵]. با این وجود با توجه به محدودیت‌های موجود در جهت کامل شدن الگوریتم ابزارهای بیوانفورماتیکی برای پیش‌بینی دقیق ژن‌های هدف میکروRNAها، عدم کامل بودن میکروRNAهای شناسایی شده و ثبت شده در داده پایگاه‌ها و نیز کامل نبودن داده‌های آزمایشگاهی در مورد نتایج عملکردی تغییرات بیان ژن در اثر تغییر در میزان میکروRNAها، استفاده ترکیبی از هر دو ابزار TargetScan و MirTarget می‌تواند در پیش‌بینی دقیق‌تر ژن‌های هدف میکروRNAهای دخیل در بیماری‌ها به ویژه بیماری آلزایمر مؤثرتر باشد و در راستای صرفه‌جویی در وقت و هزینه‌های اقتصادی برای بررسی‌های آزمایشگاهی برای محققین این حوزه بسیار کاربرد خواهد داشت.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

References

1. Khaledi S, Ahmadi S. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D deficiency in aging and Alzheimer's disease. Shefaye Khatam 2020; 8(3):97-110. [In Persian] doi:10.29252/shefa.8.3.97

2. Khaledi S, Ahmadi S. Amyloid Beta and Tau: from Physiology to Pathology in Alzheimer's disease. Shefaye Khatam 2016; 4(4):67-88. [In Persian] doi: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.67

3. Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Götz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid-beta. Acta Neuropathol 2015;129(2):207-20. doi: 10.1007/s00401-014-1371-2

4. Thal DR, Walter J, Saido TC, Fandrich M. Neuropathology and biochemistry of Abeta and its aggregates in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2015;129(2):167-82. doi: 10.1007/s00401-014-1375-y

5. Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, et al. APP processing and synaptic function. Neuron 2003;37(6):925-37. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00124-7

6. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci 2011;34:185-204. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113613

7. Han P, Shi J. A Theoretical Analysis of the Synergy of Amyloid and Tau in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2016;52(4):1461-70. doi: 10.3233/JAD-151206

8. Ahmadi S, Zobeiri M, Bradburn S. Molecular mechanisms underlying actions of certain long noncoding RNAs in Alzheimer's disease. Metab Brain Dis 2020;35(5):681-93. doi: 10.1007/s11011-020-00564-9

9. Delay C, Mandemakers W, Hebert SS. MicroRNAs in Alzheimer's disease. Neurobiol Dis 2012;46(2):285-90. doi: 10.1016/j.nbd.2012.01.003

10. Hebert SS, Horre K, Nicolai L, Bergmans B, Papadopoulou AS, Delacourte A, et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's Amyloid precursor protein expression. Neurobiol Dis 2009;33(3):422-8. doi: 10.1016/j.nbd.2008.11.009

11. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004;116(2):281-97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5

12. Li LC, Okino ST, Zhao H, Pookot D, Place RF, Urakami S, et al. Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(46):17337-42. doi: 10.1073/pnas.0607015103

13. Ambros V. The functions of animal microRNAs. Nature 2004;431(7006):350-5. doi: 10.1038/nature02871

14. Parvini N, Ahmadi S. Role of MicroRNAs in Development of Immune Cells and Nervous System and their Relation to Multiple Sclerosis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam 2015; 3:131-44. [In Persian] doi:10.18869/acadpub.shefa.3.1.131

15. Juzwik CA, S SD, Zhang Y, Paradis-Isler N, Sylvester A, Amar-Zifkin A, et al. microRNA dysregulation in neurodegenerative diseases: A systematic review. Prog Neurobiol 2019;182:101664. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101664

16. Quinlan S, Kenny A, Medina M, Engel T, Jimenez-Mateos EM. MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases. Int Rev Cell Mol Biol 2017; 334:309-43. doi: 10.1016/bs.ircmb.2017.04.002

17. Wang M, Qin L, Tang B. MicroRNAs in Alzheimer's Disease. Front Genet 2019;10:153. doi: 10.3389/fgene.2019.00153

18. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. Nucleic Acids Res 2011;39(Database issue):D152-7. doi: 10.1093/nar/gkq1027

19. Riffo-Campos AL, Riquelme I, Brebi-Mieville P. Tools for Sequence-Based miRNA Target Prediction: What to Choose? Int J Mol Sci 2016;17(12):1987. doi: 10.3390/ijms17121987

20. Femminella GD, Ferrara N, Rengo G. The emerging role of microRNAs in Alzheimer's disease. Front Physiol 2015;6:40. doi: 10.3389/fphys.2015.00040

21. Patel N, Hoang D, Miller N, Ansaloni S, Huang Q, Rogers JT, et al. MicroRNAs can regulate human APP levels. Mol Neurodegener 2008;3:10. doi: 10.1186/1750-1326-3-10

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

22. Lei X, Lei L, Zhang Z, Zhang Z, Cheng Y. Downregulated miR-29c correlates with increased BACE1 expression in sporadic Alzheimer's disease. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(2):1565-74.
23. Derisbourg M, Leghay C, Chiappetta G, Fernandez-Gomez FJ, Laurent C, Demeyer D, et al. Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by new endogenous truncated forms. Sci Rep 2015; 5:9659. doi: 10.1038/srep09659
24. Liu W, Zhao J, Lu G. miR-106b inhibits tau phosphorylation at Tyr18 by targeting Fyn in a model of Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun 2016;478(2):852-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.037
25. Wang X, Liu D, Huang HZ, Wang ZH, Hou TY, Yang X, *et al*. A Novel MicroRNA-124/PTPN1 Signal Pathway Mediates Synaptic and Memory Deficits in Alzheimer's Disease. Biol Psychiatry 2018;83(5):395-405. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.07.023
26. Salta E, Sierksma A, Vanden Eynden E, De Strooper B. miR-132 loss de-represses ITPKB and aggravates amyloid and TAU pathology in Alzheimer's brain. EMBO Mol Med 2016;8(9):1005-18. doi: 10.15252/emmm.201606520
27. Donmez G. The Effects of SIRT1 on Alzheimer's Disease Models. Int J Alzheimers Dis 2012; 2012:509529. doi: 10.1155/2012/509529
28. Wang Y, Veremeyko T, Wong AH, El Fatimy R, Wei Z, Cai W, et al. Downregulation of miR-132/212 impairs S-nitrosylation balance and induces tau phosphorylation in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2017;51:156-66. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.015
29. Zhao Y, Zhao R, Wu J, Wang Q, Pang K, Shi Q, et al. Melatonin protects against Abeta-induced neurotoxicity in primary neurons via miR-132/PTEN/AKT/FOXO3a pathway. Biofactors 2018;44(6):609-18. doi: 10.1002/biof.1411
30. He D, Tan J, Zhang J. miR-137 attenuates Abeta-induced neurotoxicity through inactivation of NF-kappaB pathway by targeting TNFAIP1 in Neuro2a cells. Biochem Biophys Res Commun 2017;490(3):941-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.144
31. Wu BW, Wu MS, Guo JD. Effects of microRNA-10a on synapse remodeling in hippocampal neurons and neuronal cell proliferation and apoptosis through the BDNF-TrkB signaling pathway in a rat model of Alzheimer's disease. J Cell Physiol 2018;233(7):5281-92. doi: 10.1002/jcp.26328
32. Wang Y, Li Y, Yang W, Gao S, Lin J, Wang T, et al. Ginsenoside Rb1 inhibit apoptosis in rat model of Alzheimer's disease induced by Abeta1-40. Am J Transl Res 2018; 10(3): 796–805.
33. Ohrfelt A, Johansson P, Wallin A, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, et al. Increased Cerebrospinal Fluid Levels of Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1 in Patients with Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2016;6(2):283-94. doi: 10.1159/000447239
34. Wang X, Tan L, Lu Y, Peng J, Zhu Y, Zhang Y, et al. MicroRNA-138 promotes tau phosphorylation by targeting retinoic acid receptor alpha. FEBS Lett. 2015;589(6):726-9. doi: 10.1016/j.febslet.2015.02.001
35. Li Q, Li X, Wang L, Zhang Y, Chen L. miR-98-5p Acts as a Target for Alzheimer's Disease by Regulating Abeta Production Through Modulating SNX6 Expression. J Mol Neurosci 2016;60(4):413-20. doi: 10.1007/s12031-016-0815-7
36. Wang G, Huang Y, Wang LL, Zhang YF, Xu J, Zhou Y, et al. MicroRNA-146a suppresses ROCK1 allowing hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease. Sci Rep 2016;6:26697. doi: 10.1038/srep26697
37. Hu S, Wang H, Chen K, Cheng P, Gao S, Liu J, et al. MicroRNA-34c Downregulation Ameliorates Amyloid-beta-Induced Synaptic Failure and Memory Deficits by Targeting VAMP2. J Alzheimers Dis 2015;48(3):673-86. doi: 10.3233/JAD-150432
38. Jin Y, Tu Q, Liu M. MicroRNA125b regulates Alzheimer's disease through SphK1 regulation. Mol Med Rep 2018;18(2):2373-80. doi: 10.3892/mmr.2018.9156
39. Zhou Y, Wang ZF, Li W, Hong H, Chen J, Tian Y, et al. Protective effects of microRNA-330 on amyloid beta-protein production, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease by targeting VAV1 via the MAPK signaling pathway. J Cell Biochem 2018;119(7):5437-48. doi: 10.1002/jcb.26700
40. Wang Z, Qin W, Wei CB, Tang Y, Zhao LN, Jin HM, et al. The microRNA-1908 up-regulation in the peripheral blood cells impairs amyloid clearance by targeting ApoE. Int J Geriatr Psychiatry 2018;33(7):980-6. doi: 10.1002/gps.4881
41. Rehmsmeier M, Steffen P, Hochsmann M, Giegerich R. Fast and effective prediction of microRNA/target duplexes. RNA 2004;10(10):1507-17. doi: 10.1261/rna.5248604
42. Betel D, Koppal A, Agius P, Sander C, Leslie C. Comprehensive modeling of microRNA targets predicts functional non-conserved and non-canonical sites. Genome Biol 2010;11(8):R90. doi: 10.1186/gb-2010-11-8-r90
43. Min H, Yoon S. Got target? Computational methods for microRNA target prediction and their extension. Exp Mol Med. 2010;42(4):233-44. doi: 10.3858/emm.2010.42.4.032
44. Chen L, Heikkinen L, Wang C, Yang Y, Sun H, Wong G. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools. Brief Bioinform 2019;20(5):1836-52. doi: 10.1093/bib/bby054
45. Liu W, Wang X. Prediction of functional microRNA targets by integrative modeling of microRNA binding and target expression data. Genome Biol 2019;20(1):18. doi: 10.1186/s13059-019-1629-z
46. Reczko M, Maragkakis M, Alexiou P, Grosse I, Hatzigeorgiou AG. Functional microRNA targets in protein coding sequences. Bioinformatics 2012;28(6):771-6. doi: 10.1093/bioinformatics/bts043
47. Liu C, Mallick B, Long D, Rennie WA, Wolenc A, Carmack CS, et al. CLIP-based prediction of

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

mammalian microRNA binding sites. Nucleic Acids Res 2013;41(14):e138. doi: 10.1093/nar/gkt435
48. Dweep H, Sticht C, Gretz N. In-Silico Algorithms for the Screening of Possible microRNA Binding Sites and Their Interactions. Curr Genomics 2013;14(2):127-36. doi: 10.2174/1389202911314020005
49. Wong N, Wang X. miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations. Nucleic Acids Res 2015;43(Database issue):D146-52. doi: 10.1093/nar/gku1104

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2021; 7(4): 376-389

Comparing MicroRNA Target Gene Predictions Related to Alzheimer's Disease Using Online Bioinformatics Tools

Koraei Maryam[1], Ahmadi Shamseddin[2]*

• **Received:** 16 May 2020 • **Accepted:** 10 Aug 2020

Introduction: The prediction of microRNAs related to target genes using bioinformatics tools saves time and costs of the experimental analyses. In the present study, the prediction of microRNA target genes relevant to Alzheimer's Diseases (AD) were compared with the experimentally reported data using different bioinformatics tools.

Method: A total of 41 microRNAs associated with 21 essential genes involved in AD were selected based on experimental results reported in previously published literature. Then, the prediction of the target gene for each microRNA was done using three bioinformatics tools, including MirTarget, TargentScan, and Diana-microT. The results of the predictions for all three tools considering the reported target genes were compared with each other.

Results: The results showed that MirTarget, TargetScan, and Diana-microT correctly predicted 66%, 61%, and 27% of microRNAs' attachment to the previously reported target genes involved in AD, respectively. However, none of the tools could predict the attachment of 22% of the microRNAs to the target genes reported in the literature.

Conclusion: It can be concluded that MirTarget and TargetScan can better predict the target gene for microRNAs involved in AD compared with Diana-microT. Considering the algorithm used in MirTarget, this bioinformatics tool provides more functional and accurate results in predicting the target genes for microRNAs and it is recommended for predicting the target genes of microRNAs. It can also be concluded that the reported target genes for microRNAs involved in AD need further investigations in some cases.

Keywords: MicroRNA, Bioinformatics, Target Gene Prediction, Alzheimer Disease

• **Citation:** Koraei M, Ahmadi S. Comparing MicroRNA Target Gene Predictions Related to Alzheimer's Disease Using Online Bioinformatics Tools. Journal of Health and Biomedical Informatics 2021; 7(4): 376-89. [In Persian]

1. M.Sc. Student in Cellular and Molecular Biology, Biological Science Dept., Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran
2. Associate Professor in Physiology, Biological Science Dept., Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

***Corresponding Author:** Shamseddin Ahmadi
Address: Biological Sciences Dept., Faculty of Science, University of Kurdistan, Pasdaran Blvd., Sanandaj, Iran
• **Tel:** +98-87-33660075 • **Email:** sh.ahmadi@uok.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-18]