



کشف MicroRNA های جدید در ژن فیبروسار کوما ی آپونوروتیک ماهیچه ای

فاطمه زهرا عالمی درونکلانی: پردیس فرزندگان، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

مریم حسنلو: پردیس فرزندگان، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران (✉نویسنده مسئول) m.hassanlou@semnan.ac.ir

امیر رضا جوانمرد: گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

مریم عبیری: گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه ها

فاکتور رونویسی MAF

میکرو RNA

پروتئوکوزن،

RNA تنظیم گر،

سرطان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۱۳

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۵/۰۸

زمینه و هدف: ژن فیبروسار کوما ی آپونوروتیک ماهیچه ای (musculoaponeurotic fibrosarcoma یا MAF) یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در رشد و تمایز بسیاری از اندام ها و بافت ها ایفا می کند. ژن MAF، هم به عنوان یک انکوژن بالقوه و هم به عنوان تنظیم کننده پاسخ ایمنی نقش پیچیده ای در سرطان ها ایفا می کند. پیچیدگی عملکرد بسیاری از ژن ها مربوط به microRNA (miRNA) هایی است که در درون ژن ها وجود دارند و به کمک پروموتور ژن میزبان بیان می شوند. در این تحقیق قصد داریم تا به کمک ابزارهای بیوانفورماتیک و تایید به کمک داده های ترانسکریپتومیکس وجود miRNA های جدید را در ژن MAF بررسی کنیم.

روش کار: به این منظور به کمک نرم افزار SSCprofiler، ساختارهای ساقه-حلقه مشابه پیش سازهای microRNA در توالی ژن MAF شناسایی شد. ساختار دوم این ساختارها به کمک نرم افزار RNAfold با حداقل انرژی آزاد برای توالی RNA ترسیم شد. توالی microRNA های بالغ با استفاده از نرم افزار Mature Bayes مورد شناسایی قرار گرفت. آنالیز داده های حاصل از microRNA seq بیان microRNA های بدست آمده را در بافت های توموری مورد تایید قرار داد.

یافته ها: نتایج نشان داد که ژن MAF دارای سه توالی miRNA با ساختار ساقه-حلقه است که حفاظت شدگی بالایی در میان موجودات مختلف دارد و در داده های حاصل از microRNA seq نیز در بافت های مختلف بیان نشان می دهد.

نتیجه گیری: به طور کلی شواهد حاکی از وجود miRNA های جدیدی است که در ژن MAF کدگذاری می شوند. حضور این miRNA ها می تواند توجیه کننده بخشی از پیچیدگی های عملکرد پروتو-انکوژن MAF باشد و شاید در آینده بتواند افق های جدیدی را در درمان سرطان ها در پیش روی جامعه پزشکی قرار دهد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Alami Daronkalai FZ, Hassanlou M, Javanmard AR, Abiri M. Discovery of Novel microRNAs in the Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Gene. Razi J Med Sci. 2025(30 Jul);32.84.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.**

Discovery of Novel microRNAs in the Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Gene

Fatemeh Zahra Alami Daronkalai: Farzanegan Campus, Semnan University, Semnan, Iran

Maryam Hassanlou: Farzanegan Campus, Semnan University, Semnan, Iran (* Corresponding Author)
m.hassanlou@semnan.ac.ir

Amir-reza Javanmard: Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Maryam Abiri: Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: MicroRNAs (miRNAs) are short, non-coding RNAs, 20–24 nucleotides long, that regulate gene expression post-transcriptionally. By binding to complementary sites in the 3' UTRs of target mRNAs, they cause translational repression or mRNA degradation. Through this mechanism, miRNAs critically influence diverse cellular processes, including cell cycle control, differentiation, apoptosis, immune function, and adaptation to stress, highlighting their broad biological significance (1–3). Their ability to fine-tune gene expression makes them indispensable components of cellular homeostasis. Over the past twenty years, miRNAs have emerged as crucial regulators in human health and disease. Dysregulated expression contributes to diverse disorders, especially cancer. Aberrant miRNA profiles are found across nearly all malignancies, where they act either as oncogenes (oncomiRs) or tumor suppressors, influencing tumor development and progression (2, 4–6). This duality underscores their potential utility as diagnostic biomarkers, prognostic indicators, and therapeutic targets (3, 7). The musculoaponeurotic fibrosarcoma (MAF) gene encodes a transcription factor of the AP-1 superfamily. MAF proteins possess a basic leucine zipper (bZIP) domain that mediates DNA binding and dimerization, regulating gene expression programs controlling cell fate. MAF is crucial for differentiation of diverse cell types, including T cells, macrophages, and lens epithelial cells (8). Importantly, aberrant expression or mutation of MAF has been associated with several malignancies, such as multiple myeloma, angiosarcoma, and certain soft tissue sarcomas (9–11). In these cancers, MAF may contribute to oncogenesis by promoting proliferation, inhibiting apoptosis, and altering cellular metabolism (10). Although MAF plays a critical role in tumor biology, its regulatory mechanisms remain poorly defined. Transcriptional and post-translational regulation have been studied, but miRNA involvement is underexplored. Considering miRNAs' central role in gene regulation, novel miRNAs may reside within the MAF locus or target its transcripts, potentially influencing MAF expression and function in cancer (12).

Recent progress in high-throughput sequencing and advanced computational tools enables systematic discovery of novel miRNAs. Researchers can scan genomic regions for hairpin-like precursors, predict secondary structures, and evaluate evolutionary conservation and expression profiles, providing comprehensive insights into miRNA biology and regulatory roles across the genome (13, 14). In this context, the present study aims to discover and characterize novel miRNAs associated with the MAF gene, with the goal of uncovering new regulatory elements that may contribute to its oncogenic potential. By integrating bioinformatic predictions with expression data from tumor tissues, this research seeks to provide a deeper understanding of the miRNA-mediated regulation of MAF and its implications for cancer biology.

Methods: To explore novel microRNAs within the MAF gene, a multi-step bioinformatic pipeline was applied, integrating structural prediction, thermodynamic evaluation, and expression profiling. The process began with scanning the gene sequence for stem-loop structures resembling canonical miRNA precursors using SSCprofinder, a tool specialized in detecting hairpin motifs based on sequence and structural features. Candidate precursors were then analyzed with RNAfold, which predicts RNA secondary structures through minimum free energy (MFE) calculations. This analysis provided insights into the thermodynamic stability of RNA molecules, a key determinant of miRNA precursor functionality. Stable hairpin

Keywords

MAF transcription factor,
miRNA,
Proto-oncogene,
RNA regulator,
Cancer

Received: 03/05/2025

Published: 30/07/2025

structures with low MFE values were considered more likely to undergo proper processing by the cellular miRNA biogenesis machinery, including Drosha and Dicer enzymes (15-17). Following structural validation, the predicted precursors were analyzed using MatureBayes, a probabilistic model-based tool that predicts the location and sequence of mature miRNAs within precursor hairpins (18). MatureBayes utilizes sequence features and positional information to identify the most likely mature miRNA products, enabling researchers to pinpoint the functional regions of the precursor molecules. To assess the biological relevance of the predicted miRNAs, expression data from publicly available microRNA sequencing (miRNA-seq) datasets were examined. These datasets include profiles from various tissue types, including normal and tumor samples, allowing for comparative analysis of miRNA expression patterns. The presence of the predicted miRNAs in tumor tissues was considered a key indicator of their potential involvement in oncogenic processes (3, 6, 19).

Results: The computational analysis of the MAF gene sequence yielded three distinct microRNA candidates, each exhibiting hallmark features of canonical miRNA precursors. These candidates were characterized by well-defined stem-loop structures, as identified by SSCprofler, and demonstrated favorable thermodynamic profiles with low MFE values, as confirmed by RNAfold modeling (15–17). The predicted secondary structures were consistent with those observed in known functional miRNAs, suggesting that these molecules may be processed by the endogenous miRNA biogenesis pathway.

MatureBayes analysis further refined the predictions by identifying the precise sequences of the mature miRNA products derived from each precursor (18). These sequences were mapped to the MAF gene locus and found to reside within intronic or untranslated regions, consistent with the genomic architecture of many miRNAs (13). Importantly, sequence alignment across multiple vertebrate species revealed high conservation of these miRNA candidates, indicating evolutionary preservation and potential functional importance (14). Expression profiling using miRNA-seq data provided compelling evidence for the transcriptional activity of the predicted miRNAs. All three candidates were found to be expressed in a variety of tissue types, with notable enrichment in tumor samples (3, 6, 19). This pattern suggests that the miRNAs may play a role in cancer-related gene regulation, possibly by modulating MAF expression or interacting with downstream targets involved in cell proliferation and survival. The consistent expression across diverse biological contexts supports the hypothesis that these miRNAs are not merely transcriptional noise but may have functional significance in oncogenesis.

Conclusion: The findings of this study offer strong evidence for the existence of previously uncharacterized microRNAs within the musculoaponeurotic fibrosarcoma (MAF) gene locus. Through a rigorous bioinformatic approach, three novel miRNA candidates were identified, structurally validated, and shown to be expressed in tumor tissues. These miRNAs exhibit features consistent with functional regulatory molecules, including stable secondary structures, conserved sequences, and tissue-specific expression patterns. The discovery of these miRNAs adds a new dimension to the regulatory landscape of the MAF proto-oncogene. Given MAF's role in cell differentiation, proliferation, and transformation, the presence of embedded miRNAs may contribute to its fine-tuned regulation under physiological and pathological conditions (8–11). These miRNAs could act as internal modulators of MAF activity or participate in broader gene networks that influence tumor behavior. From a clinical perspective, the identification of novel miRNAs associated with MAF opens up exciting possibilities for cancer diagnostics and therapeutics. These miRNAs may serve as biomarkers for MAF-driven malignancies or as targets for RNA-based interventions aimed at restoring normal gene regulation (1–3, 6). Further validation and functional studies are needed to clarify miRNAs' roles in cancer progression. This research demonstrates the strength of integrative bioinformatics in revealing hidden regulatory layers and emphasizes miRNAs' influence on oncogenes. Advancing miRNA biology promises innovative strategies for cancer therapy and personalized medicine in the future (2, 4, 6).

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Alami Daronkalai FZ, Hassanlou M, Javanmard AR, Abiri M. Discovery of Novel microRNAs in the Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Gene. *Razi J Med Sci.* 2025;(30 Jul);32.84.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

فاکتور رونویسی که با نام‌های «پروتو-آنکوژن-c» Maf و هومولوگ آنکوژن آن «فیبروسارکومای آپونوروتیک ماهیچه‌ای V-maf» شناخته می‌شود، یک فاکتور رونویسی است که در انسان توسط ژن MAF کدگذاری می‌شود. ژن MAF نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت سرطان، به ویژه در سرطان سینه و میلوما چندگانه، ایفا می‌کند (۱، ۲). این ژن به عنوان یک فاکتور رونویسی، بر بیان بسیاری از ژن‌ها تأثیر می‌گذارد و اختلال در تنظیم آن می‌تواند در رفتار سلول‌های سرطانی نقش بسزایی داشته باشد. ژن MAF در فرآیندهای متعددی از جمله چرخه سلولی، تکثیر، آپوپتوز، استرس اکسیداتیو، التهاب، اتوفژی، مقاومت دارویی و سرطان‌زایی نقش دارد (۳-۱۰).

بنابراین، نقشی که این ژن در سلامت و بیماری انسان ایفا می‌کنند از اهمیت بالایی برخوردار است. نقص در عملکرد و اختلال در تنظیم بیان MAF می‌تواند بر سرنوشت سلول تأثیر بگذارد و در تشکیل تومور نقش داشته باشد (۱۱، ۱۲). شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد بیان MAF واسطه شروع و پیشرفت سرطان‌های انسانی هستند و به عنوان نشانگرهای زیستی در طول تومورزایی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۳، ۱۴).

MicroRNA (miRNA) ها مولکول‌های RNA کوتاهی با طول ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید هستند (۱۵) که از طریق کنترل بیان ژن‌های مختلف به عنوان تنظیم کننده‌های اصلی، گستره وسیعی از فرایندهای بیولوژیکی از جمله تکامل اولیه، تمایز سلولی، تکثیر و آپوپتوز را کنترل می‌کنند (۱۶). تغییر در بیان miRNA نقش مهمی را در بروز بیماری‌های مختلف از جمله سرطان ایفا می‌کند. از این رو مطالعات بسیاری در جهت بررسی بیولوژی و عملکرد این دسته از RNAها انجام شده است (۱۷). از miRNAها به عنوان تنظیم کننده‌های اصلی (master) سلول یاد می‌شود (۱۸-۲۰). هر miRNA می‌تواند بیان صدها ژن را تحت تأثیر قرار دهد و به این ترتیب با وجود طول کوتاه تأثیر بسزایی در هم‌نوشتاز سلولی دارد (۲۱).

miRNAها در مناطق درون ژنی یا بین ژنی قرار دارند (۲۲). miRNAهای درون ژنی معمولاً تحت تأثیر پروموتور ژن میزبان بیان می‌شوند. به این ترتیب موجب هم‌بیانی miRNA و ژن میزبان و دخالت در عملکردهای ژن میزبان می‌شود. بسیاری از پیچیدگیهای عملکرد ژن‌ها را می‌توان به وجود miRNAهایی که در درون آنها وجود دارند نسبت داد (۲۳). به تایید پایگاه miRBase تا کنون هیچ miRNAیی در ژن MAF شناسایی نشده است. هدف از این مطالعه، پیش‌بینی بیوانفورماتیکی و تأیید وجود miRNAهای جدید در درون ژن MAF است. کشف این miRNAها می‌تواند توجیه کننده بخشی از پیچیدگیهای عملکرد ژن MAF باشد.

روش کار

پیش‌بینی بیوانفورماتیکی وجود ساختارهای

ساقه-حلقه miRNA در ژن MAF: به کمک سایت

SSCprofler به آدرس (<http://miRNA.imbb.forth.gr/>)

(SSCprofler.html) وجود ساختارهای ساقه-حلقه

مشابه miRNA در توالی ژن MAF پیش‌بینی شد.

رسم ساختار دوم ساقه-حلقه miRNA به کمک

ابزار RNAfold به آدرس (<http://rna.tbi.univie.ac.at/>)

(cgi-bin/RNAWebSuite/RNAfold.cgi) بهترین شکل

ساختار دوم miRNAهای پیش‌بینی شده از لحاظ

انرژی آزاد، بدست آمد. آنالیز میزان حفاظت شدگی

miRNA: از قسمت BLAT وبسایت UCSC به آدرس

<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgBlat> به منظور

مشاهده میزان حفاظت شدگی miRNA، در میان ۱۷

گونه مختلف استفاده شد.

پیش‌بینی توالی بالغ miRNA برای بدست آوردن

توالی miRNA می‌بالغ، ابزار maturebayes به آدرس

<http://miRNA.imbb.forth.gr/MatureBayes.html>

مورد استفاده قرار گرفت. آنالیز داده‌های NGS برای

بررسی بیان miRNAهای شناسایی شده در بافتهای

مختلف: به کمک وبسایت SRA در NCBI به آدرس

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/> داده‌های

miRNA seq برای ۶۴ بافت مختلف انسانی شامل مغز،

کبد، پوست، مغز استخوان، پلاسما، کلیه، قلب و غیره

با استفاده از ابزار SRA-toolkit که مبتنی بر سیستم

یافته‌ها

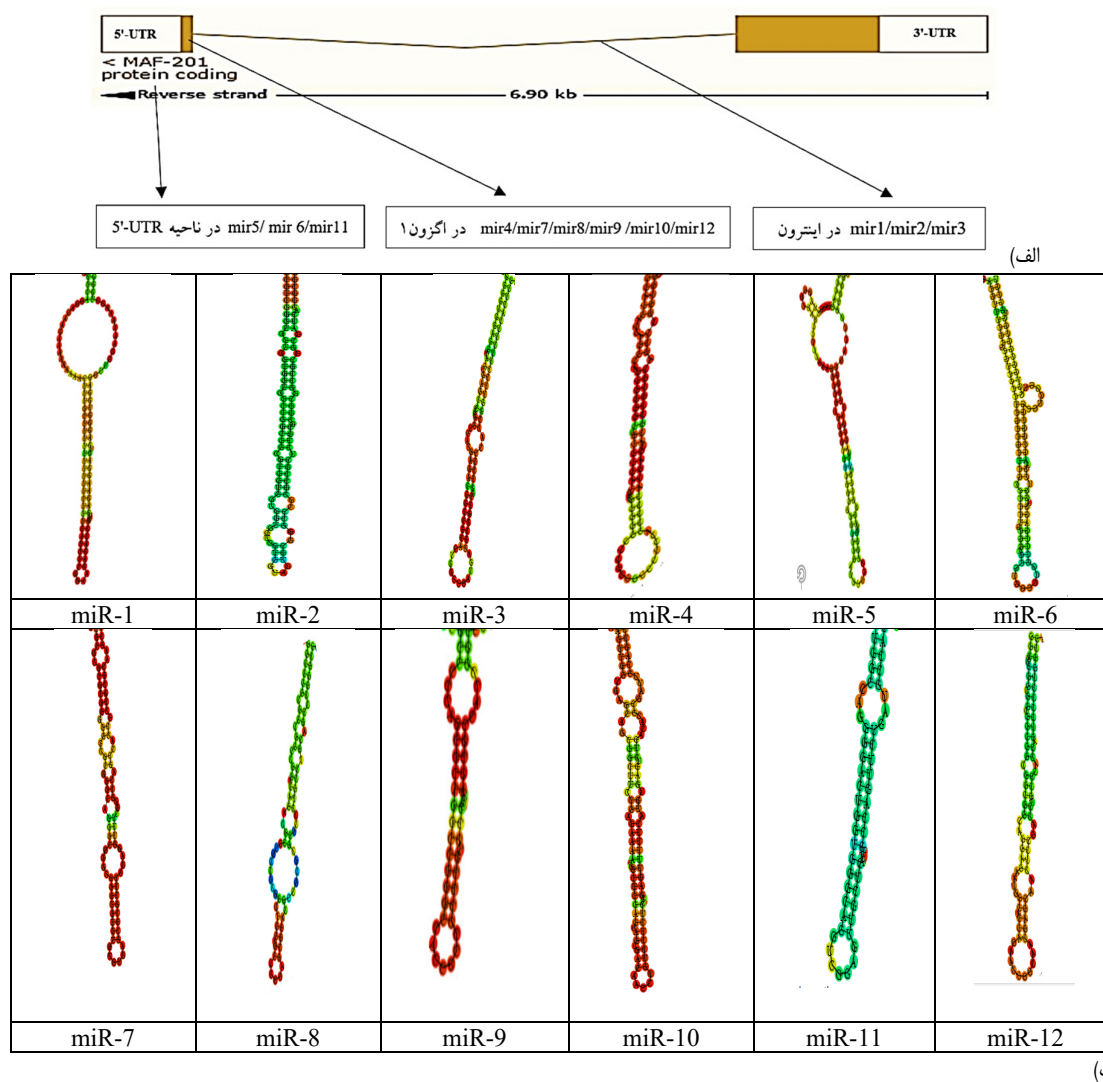
پیش بینی بیوانفورماتیکی وجود miRNA در ژن MAF: با بررسی‌های انجام شده در سایت SSCprofler (<https://mirna.imbb.forth.gr/SSC>) profiler.html تعداد ۱۲ miRNA در 5'UTR، اگرزون ۱، اینترون ۱ ژن MAF شناسایی شد (شکل ۱ الف) که توالی پیش ساز (Pre-miRNA) آن در جدول ۱ آمده است. همچنین به کمک سایت maturebayes (<https://mirna.imbb.forth.gr/MatureBayes.html>) توالی miRNA می بالغ این miRNA ها پیش بینی شد (جدول ۱).

مکان یابی ساختارهای ساقه حلقه پیش‌بینی شده بر روی توالی ژن MAF و پیش بینی ساختار دوم آن:

عامل اوبونتو است، دانلود شد. با استفاده از ابزار FastQC، داده‌ها از نظر کیفیت بررسی شدند. در نهایت، داده‌های با کیفیت کنترل شده انتخاب شدند. برای شناسایی miRNAهای جدید با ساختار ساقه-حلقه مانند و خوانش‌های موجود در این داده‌ها، از miRdeep2 mapper برای هم‌ترازی داده‌های miRNAseq روی ژنوم انسان استفاده کردیم. از miRdeep2 qualifier برای انتخاب داده‌های هم‌تراز شده واجد شرایط استفاده شد. miRdeep2 finder، miRNAهای قبلاً کشف‌شده را از miRNAهای جدید جدا کرد که منجر به پیش‌بینی miRNAهای جدید شد.

جدول ۱- نام فرضی و توالی پیش ساز و بالغ miRNAهای پیش بینی شده به کمک نرم افزار sscprofler و maturebyase

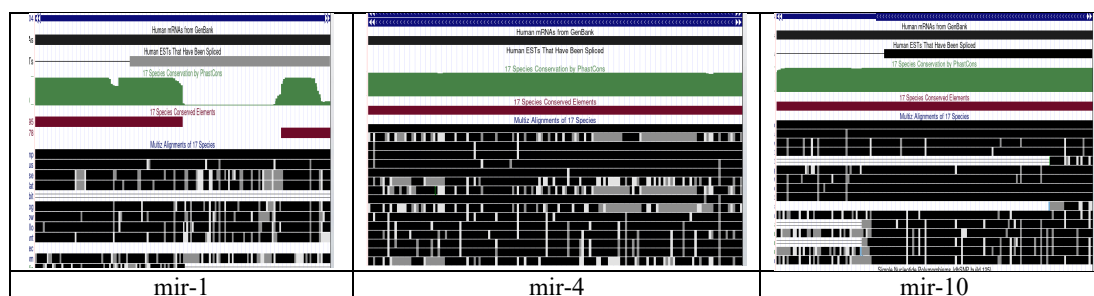
توالی miRNA بالغ بدست آمده از سایت MatureByase	توالی Pre-miRNA بدست آمده از سایت Sscprofler
miR-1-5P: AACUUUGCUUUUUUUUUUCUUU GUUGAGAAGGAGUGAGGGUGGA:miR-1-3P	mir-1 TGAAGAACTCAGGAGAAGAAAAAACTTGTCTTT TTTTTCTTTCATCTCGGAAGAGATGGGTTGAGAAGGA GTGAGGGTGGAGGTGGAAAAAAGGTGGG
miR-2-5P:GGCCGGCGGCGUGGUGGUGUG miR-2-3P: CCCGCGCCGUCUCGCGGGCGG	mir-2 CCGGCGGTCGGGTGGTGGTGGTGGCCGGCGGTGGT GGTGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGCGCGCTCTGC GCGGCGGCGCGGCGATCACGGCGGACAC
miR-3-5P:GGACAGCGAGCCCCGGCGAUG miR-3-3P:UCGGUCUCCACCGGUUCCUUUU	mir-3 TGGGGGTGGAGGACAGCGAGCCCCGGCGATGAGACG GCCGCACTGGCTGATGATGCGGTGCGTCTCCACCGGTT CCTTTTCACTTCAAACCTTCATCAGATCG
miR-4-5P:CAUCAGCCAGUGCGGCCGUCUC miR-4-3P: AUGAGCACGCCGUGAGCUCGCG	mir-4 GCATCATCAGCCAGTGCAGCGCTCTCATCGCGGGGGC TCGTGTCTTCCACCCCATGAGCACGCGTGCAGCTC GGTGGCCCCCTCCCCAGCTTCTCGGCG
miR-5-5P:UGAGCCAGCUUGCCGGGCGUGGG miR-5-3P: AGCUUGCGCGGCGUGGCGUGGC	mir-5 CTGGGTGGCCAGCGGGTGAGCCAGCTTGCCGGGCTGG GGCGCTTCTAGCTTGCAGCGGCTGGCTGGCCGAAAC CTCCGAGCGCGCTCACACACACACCCCC
miR-6-5P: UGGCUGCGGCGGCGAAGCUGGA miR-6-3P: CGGCGUCCCCCGCUCGCCGCU	mir-6 TGCGGTGGCGGCGGTGGTGGCTGCGGCGCGCAAGCTG GAGGAGCCCGGCCGCTGCGCGGCGTCCCCGCTCGC CGCTCCGCTGCGCGCTTTCATAAGGAAGG
miR-7-5P: GGGUGUGUGUGAGCGCGCUC miR-7-3P: GCGCUCGAGGUUUCGGGCCAG	mir-7 GGGGAGGGAGGGCGGGCGGGGGCGCGGGCAGG GCGGGGGGTGTGTGTGAGCGCGCTCGGAGGTTTC GGGCCAGCCACCGCGCAAGCTAGAAGCG
miR-8-5P: GACGCCCGCGCGCCUCCAGCC miR-8-3P: GCCGCGCGCGCCUGCCUGCAG	mir-8 AAGGCCCGCGCGCCCGGACAGACGCCCGCGCGCT CCAGCCCCGAGCGACGCCGCGCGCCCTGCCTGCA GCCCGGGCGGCGAGGCGAGCCCTTCTTCA
miR-9-5P: CUCCGCCCGCGCGCCGCCGCC miR-9-3P: GAGGCGGCCGCGUGCCCC	mir-9 CCCCGCCGCTCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCC CCAGCGCTGGCCGGGCCACCGCGCGCGCGCCCCAG CGCCACCGGCCGAGGCGGCGCGCTGCC
miR-10-5P: UCCGAGAAAACGGCUCGAGCAG miR-10-3P: CUCUCCCGAGUUUUUCAUGUGA	mir-10 TACGAGAAGTTGGTGAGCAGCGCTTCCGAGAAAACG GCTCGAGCAGCGACAACCGCTCTTCCGAGTTTTTC ATGTGAGTCTGACACGCGATTCCAGCTAG
miR-11-5P: GUGGGCAGGUCGAGUUGCUCA miR-11-3P: AUGCCAUCUCCUGCCGCCGCC	mir-11 TCGAAGTCATTAACATATTCCATGGCCAGGGGACTGGT GGGAGGTGCGAGTTGCTATTGCGAGTTCTGATGCCA TTCTCTGCCGCGCGCGCGCGCGCGCGC
miR-12-5P: GCGGCGGCGGCGAGGAGAAUGGC miR-12-3P: AGCAACUCCGACCUGCCACCA	mir-12 GGCGGCGGCGGCGCGGCGGCGGCGAGGAATGGCAT CAGAAGTGGCAATGAGCAACTCCGACCTGCCACCACT CCCCTGCCATGGAATATGTTAATGACTT



شکل ۱- مکان یابی توالی‌های miRNA بر روی ژن میزبان MAF و ساختارهای ساقه حلقه پیش‌بینی شده بر روی توالی ژن MAF

توالی‌های miRNA (Stem-loop) شناسایی شده پیش‌بینی شد (شکل ۱ ب). تایید بیان miRNA شناسایی شده به کمک داده‌های NGS و بررسی میزان حفاظت شدگی آنها: از میان miRNAهای پیش‌بینی شده تنها miRNA ۱، ۴ و ۱۰ در آنالیز داده‌های NGS بیان نشان دادند که miRNA ۴ و ۱۰ بر روی توالی کدکننده اگزون ۱ و miRNA ۱ بر روی توالی تنها اینترون ژن MAF قرار دارد. آنالیز توالی pre-miRNA بیان شده در

توالی‌های miRNAهای پیش‌بینی شده به کمک وبسایت Ensembl بر روی ژن میزبان MAF مکان یابی شد (شکل ۱ الف). نتایج نشان می‌دهد که از میان ۱۲ ساختار ساقه حلقه شناسایی شده، پیش‌ساز miRNA ۵، ۶ و ۱۱ بر روی توالی 5'-UTR ژن MAF قرار دارد، miRNA ۴، ۷، ۸، ۹، ۱۰ و ۱۲ بر روی توالی کدکننده اگزون ۱ و miRNA ۱، ۲ و ۳ بر روی توالی تنها اینترون ژن MAF قرار دارد. به کمک وبسایت آنالیز RNAfold ساختار ساقه-حلقه



شکل ۲- حفاظت شدگی miRNAهای کشف شده در بین ۱۷ گونه مختلف. مناطق سبز رنگ شدت حفاظت شدگی را نشان می دهد. پیش ساز miRNA ۱ حفاظت شدگی دو قله ای دارد که در بین miRNA معمول است و پیش ساز miRNA ۴ و ۱۰ کاملاً حفاظت شده هستند.

تأثیرگذاری بر بیان سایر ژن‌ها در یک خوشه ژنی عملکردی تحت تأثیر قرار دهند (۲۶). همچنین در نواحی کد کننده ژنها miRNAهایی وجود دارند که گاهی نقش خود تنظیمی را در بیان ژن میزبان نشان می دهند. بیان MiRNA های درون ژنی اغلب به کمک پروموتور ژن میزبان و به همراه ژن میزبان می باشد. این تنظیم همزمان بیان در عملکرد پیچیده و همزمان بیان ژن میزبان موثر است و به کمک هم مسیرهای پیامدهی گسترده ای را در سلول به راه می‌اندازند (۲۷).

نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که سه miRNA در ژن MAF وجود دارد که بررسی عملکرد آنها می‌تواند توجه کننده بخشی از پیچیدگی‌های عملکرد ژن MAF باشد. در گام بعدی این مطالعه ارزیابی تجربی به کمک روشهای RT-PCR می‌تواند تایید بیشتری بر کشف این miRNA ها باشد. همچنین بررسی اهداف این miRNA های شناسایی شده ممکن است به نقش خود تنظیمی آنها در تنظیم بیان ژن MAF بیانجامد. این مطلب به بررسی های بیوانفورماتیکی و تجربی بیشتری نیاز دارد.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه بیوانفورماتیکی، تمامی اصول اخلاقی مرتبط با استفاده از داده‌های ژنتیکی رعایت شد. داده‌های خام و پردازش شده به صورت ناشناس و بدون هرگونه اطلاعات هویتی ذخیره و تحلیل شدند تا حریم خصوصی شرکت کنندگان حفظ گردد. استفاده از داده‌های عمومی پایگاه‌های معتبر نیز مطابق با

داده های NGS، به کمک وب سایت UCSC نشان داد که این توالیها حفاظت شدگی بالایی را در میان ۱۷ گونه مختلف نشان می دهند (شکل ۲).

بحث

در این تحقیق مشخص شد که دوازده توالی با ساختاری مشابه ساختار حلقه-ساقه miRNA، در ژن MAF وجود دارد. داده های NGS بیان سه miRNA ۱، ۴ و ۱۰ را در بین ۶۴ بافت مختلف انسانی تایید کرد. این miRNA ها حفاظت شدگی بالایی در بین ۱۷ گونه مختلف نشان می دادند که نشاندهنده اهمیت توالی آنها می باشد. تا کنون miRNAیی در ژن MAF شناسایی نشده است. در مطالعات مختلف نشان داده اند که درصد زیادی از میکروRNAها (miRNA) در اینترون های ژن های دیگر قرار دارند که اغلب به عنوان ژن های میزبان شناخته می شوند. در انسان، بیش از نیمی از کل miRNA ها درون ژنی هستند و اکثر این miRNA های درون ژنی در اینترون ها قرار دارند. به طور خاص، miRNA های اینترونی بیش از ۸۵٪ از کل miRNA های درون ژنی را تشکیل می دهند. تخمین ها نشان می دهد که تقریباً ۳۷٪ از miRNA های پستانداران در اینترون های ژن های کدکننده پروتئین قرار دارند (۳۴، ۲۵). miRNA های اینترونی می توانند ژن های میزبان خود را به دو روش مستقیم و غیرمستقیم تنظیم کنند. این بدان معناست که آنها می توانند بیان ژن میزبان خود را مستقیماً از طریق اتصال به mRNA آن یا به طور غیرمستقیم با

Z, et al. The deubiquitinase USP7 stabilizes Maf proteins to promote myeloma cell survival. *J Biol Chem*. 2020;295(7):2084–2096.

9. Eychène A, Rocques N, Pouponnot C. A new MAFia in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(9):683–693.

10. Kannan MB, Solovieva V, Blank V. The small MAF transcription factors MAFF, MAFG and MAFK: current knowledge and perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(10):1841–1846.

11. Amit I, Wides R, Yarden Y. Evolvable signaling networks of receptor tyrosine kinases: relevance of robustness to malignancy and to cancer therapy. *Mol Syst Biol*. 2007;3:151.

12. Kerppola TK, Curran T. Maf and Nrl can bind to AP-1 sites and form heterodimers with Fos and Jun. *Oncogene*. 1994;9(3):675–684.

13. Lin G, Liu H, Lin J, Liu X, Xu L. Correlation between long non-coding RNA MAFG-AS1 and cancer prognosis: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1286610.

14. Deng Y, Lu L, Zhang H, Fu Y, Liu T, Chen Y. The role and regulation of Maf proteins in cancer. *Biomark Res*. 2023;11(1):17.

15. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018;173(1):20–51.

16. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215–233.

17. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281–297.

18. Trionfini P, Benigni A. MicroRNAs as Master Regulators of Glomerular Function in Health and Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1686–1696.

19. Mancikova V, Castelblanco E, Pineiro-Yanez E, Perales-Paton J, de Cubas AA, Inglada-Perez L, et al. MicroRNA deep-sequencing reveals master regulators of follicular and papillary thyroid tumors. *Modern Pathol*. 2015;28(6):748–757.

20. Sun W, Julie Li YS, Huang HD, Shyy JYJ, Chien S. microRNA: A Master Regulator of Cellular Processes for Bioengineering Systems. *Ann Rev Biomed Eng*. 2010;12(1):1–27.

21. Levantini E, Rizzo M. miRNAs: From Master Regulators of Gene Expression to Biomarkers Involved in Intercellular Communication. *Biomedicine*. 2024;12(4).

22. Hinske LC, França GS, Torres HA, Ohara DT, Lopes-Ramos CM, Heyn J, et al. miRIAD-integrating microRNA inter- and intragenic data. *Database (Oxford)*. 2014;2014.

23. Liu B, Shyr Y, Cai J, Liu Q. Interplay between miRNAs and host genes and their role in cancer. *Brief Funct Genomics*. 2018;18(4):255–266.

24. Lin SL, Miller JD, Ying SY. Intronic

قوانین و شرایط آن پایگاهها انجام شد. نتایج مطالعه تنها در قالب یافته‌های علمی منتشر می‌شوند و از هرگونه کاربردی که منجر به تبعیض یا سوءاستفاده ژنتیکی شود جلوگیری شد.

مشارکت نویسندگان

مشارکت نویسندگان: نویسنده اول انجام آنالیزها، نویسنده دوم هدایت و راهنمایی پروژه و نوشتن مقاله و نویسنده سوم انجام آنالیز NGS و نویسنده چهارم راهنمایی و هدایت پروژه

References

1. Llorente A, Blasco MT, Espuny I, Guix M, Ballaré C, Blanco E, et al. MAF amplification licenses ERα through epigenetic remodelling to drive breast cancer metastasis. *Nat Cell Biol*. 2023;25(12):1833–1847.

2. Katsarou A, Trasanidis N, Ponnusamy K, Kostopoulos IV, Alvarez-Benayas J, Papaleonidopoulou F, et al. MAF functions as a pioneer transcription factor that initiates and sustains myelomagenesis. *Blood Adv*. 2023;7(21):6395–6410.

3. Pfänder P, Eiers AK, Burret U, Vettorazzi S, Deletion of Cdk5 in Macrophages Ameliorates Anti-Inflammatory Response during Endotoxemia through Induction of C-Maf and Il-10. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17).

4. Wang M, Liu F, Fang B, Huo Q, Yang Y. Proteome-scale profiling reveals MAFF and MAFG as two novel key transcription factors involved in palmitic acid-induced umbilical vein endothelial cell apoptosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):448.

5. Nagai Y, Matsuoka TA, Shimo N, Miyatsuka T, Miyazaki S, Tashiro F, et al. Glucotoxicity-induced suppression of Cox6a2 expression provokes β-cell dysfunction via augmented ROS production. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;556:134–141.

6. Pajares M, Rojo AI, Arias E, Díaz-Carretero A, Cuervo AM, Cuadrado A. Transcription factor NFE2L2/NRF2 modulates chaperone-mediated autophagy through the regulation of LAMP2A. *Autophagy*. 2018;14(8):1310–1322.

7. Nian F, Zhu J, Chang H. Long non-coding RNA ANGPTL1-3 promotes multiple myeloma bortezomib resistance by sponging miR-30a-3p to activate c-Maf expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;514(4):1140–1146.

8. He Y, Wang S, Tong J, Jiang S, Yang Y, Zhang

microRNA (miRNA). J Biomed Biotechnol. 2006;2006(4):26818.

25. Berillo O, Régnier M, Ivashchenko A. Binding of intronic miRNAs to the mRNAs of host genes encoding intronic miRNAs and proteins that participate in tumorigenesis. Computers in Biology and Medicine. 2013;43(10):1374–1381.

26. Zeidler M, Hüttenhofer A, Kress M, Kummer KK. Intragenic MicroRNAs Autoregulate Their Host Genes in Both Direct and Indirect Ways-A Cross-Species Analysis. Cells. 2020;9(1).

27. Hinske LC, Galante PA, Kuo WP, Ohno-Machado L. A potential role for intragenic miRNAs on their hosts' interactome. BMC Genomics. 2010;11:533.