مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۲، شماره پیوسته ۸۴، ۸ مرداد ۱۴۰۴ https://doi.org/10.47176/rjms.32.84

پژوهشی

کشف MicroRNAهای جدید در ژن فیبروسارکومای آپونوروتیک ماهیچه‌ای

فاطمه زهرا عالمی درونکلائی: پردیس فرزانگان، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

مریم حسنلو: پردیس فرزانگان، 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

زمینه و هدف: ژن فیبروسارکومای آپونوروتیک ماهیچه‌ای (musculoaponeurotic fibrosarcoma یا MAF) یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در رشد و تمایز بسیاری از اندام‌ها و بافت‌ها ایفا می‌کند. ژن MAF ، هم به عنوان یک انکوژن بالقوه و هم به عنوان تنظیم‌کننده پاسخ ایمنی نقش پیچیده‌ای در سرطان‌ها ایفا می‌کند. پیچیدگی عملکرد بسیاری از ژن‌ها مربوط به microRNA (miRNA) هایی است که در درون ژنها وجود دارند و به کمک پروموتر ژن میزبان بیان می‌شوند. در این تحقیق قصد داریم تا به کمک ابزارهای بیوانفورماتیک و تایید به کمک داده‌های 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 microRNAهای بالغ با استفاده از نرم افزارMature Bayes مورد شناسایی قرار گرفت. آنالیز داده‌های حاصل از microRNA seq بیان microRNA های بدست آمده را در بافت‌های توموری مورد تایید قرار داد.

یافته‌ها: 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 داده‌های حاصل از microRNA seq نیز در بافت‌های مختلف بیان نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: به طور کلی شواهد حاکی از وجود miRNAهای جدیدی است که در ژن MAF کدگذاری می‌شوند. حضور این miRNAها می‌تواند توجیه کننده بخشی از پیچیدگی‌های عملکرد پروتو–انکوژن MAF باشد و شاید در آینده بتواند افق‌های جدیدی را در درمان سرطان‌ها در پیش روی جامعه پزشکی قرار دهد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

فاکتور رونویسی *MAF*،

میکرو *RNA*،

پرتوانکوژن،

*RNA*ی تنظیم گر،

سرطان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۱۳

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۵/۰۸

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 به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.84]

Razi Journal of Medical Sciences. 2025(30 Jul);32.84. https://doi.org/10.47176/rjms.32.84

Original

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 SSCprofiler, 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.84]

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 SSCprofiler, 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.84]

مقدمه

فاکتور رونویسی که با نام‌های «پروتو-آنکوژن-c» Maf وهومولوگ 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 می گذارد 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، اتوفاژی، 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 می گیرند (۱۳، ۱۴).

MicroRNA (miRNA)ها مولکول های RNA کوتاهی با طول ۱۹تا ۲۳ نوکلئوتید هستند(۱۵) که از طریق کنترل بیان ژن های مختلف به عنوان تنظیم کننده های اصلی، گستره وسیعی از فرایند های بیولوژیکی از جمله تکامل اولیه، تمایز سلولی، تکثیر و آپوپتوز را کنترل می کنند (۱۶). تغییر در بیان miRNAها نقش مهمی را در بروز بیماری های مختلف از جمله سرطان ایفا می کند. از این رو مطالعات بسیاری در جهت بررسی بیولوژی و عملکرد این دسته از RNAها انجام شده است (۱۷). از miRNAها به عنوان تنظیم کننده های اصلی (master) سلول یاد می شود (۱۸-۲۰). هر miRNA می تواند بیان صدها ژن را تحت تاثیر قرار دهد و به این ترتیب با وجود طول کوتاه تاثیر بسزایی در همئوستاز سلولی دارد (۲۱).

miRNAها در مناطق درون ژنی یا بین ژنی قرار دارند (۲۲). miRNAهای درون ژنی معمولا تحت تاثیر پروموتور ژن میزبان بیان می شوند. به این ترتیب موجب هم بیانی miRNA و ژن میزبانش و دخالت در عملکردهای ژن میزبانش می شود. بسیاری از پیچیدگیهای عملکرد ژنها را می توان 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، پیش بینی بیوانفورماتیکی و تأیید وجود miRNA های جدید در درون ژن MAF است. کشف این miRNAها می تواند توجیه کننده بخشی از پیچیدگیهای عملکرد ژن MAF باشد.

روش کار

پیش بینی بیوانفورماتیکی وجود ساختارهای ساقه-حلقه miRNA در ژن MAF:

به کمک سایت SSCprofiler به آدرس (http://miRNA.imbb.forth.gr/SSCprofiler.html) وجود ساختارهای ساقه-حلقه مشابه miRNA در توالی ژن MAF پیش بینی 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.

پیش بینی توالی بالغ miRNA

برای بدست آوردن توالی miRNAی بالغ، ابزار maturebayes به آدرس http://miRNA.imbb.forth.gr/MatureBayes.html مورد استفاده قرار گرفت. آنالیز داده های 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.84]

عامل اوبونتو است، دانلود شد. با استفاده از ابزار FastQC، داده‌ها از نظر کیفیت بررسی شدند. در نهایت، داده های با کیفیت کنترل‌شده 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، miRهای قبلاً کشف‌شده را از miRهای جدید جدا کرد که منجر به پیش‌بینی miRNAهای جدید شد.

یافته‌ها

پیش بینی بیوانفورماتیکی وجود miRNA در ژن MAF: با بررسی‌های انجام شده در سایت SSCprofiler (https://mirna.imbb.forth.gr/SSC/profiler.html) تعداد ۱۲ miRNA در 5'UTR، اگزون 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 miRNAی بالغ این miRNA ها پیش بینی شد (جدول ۱).

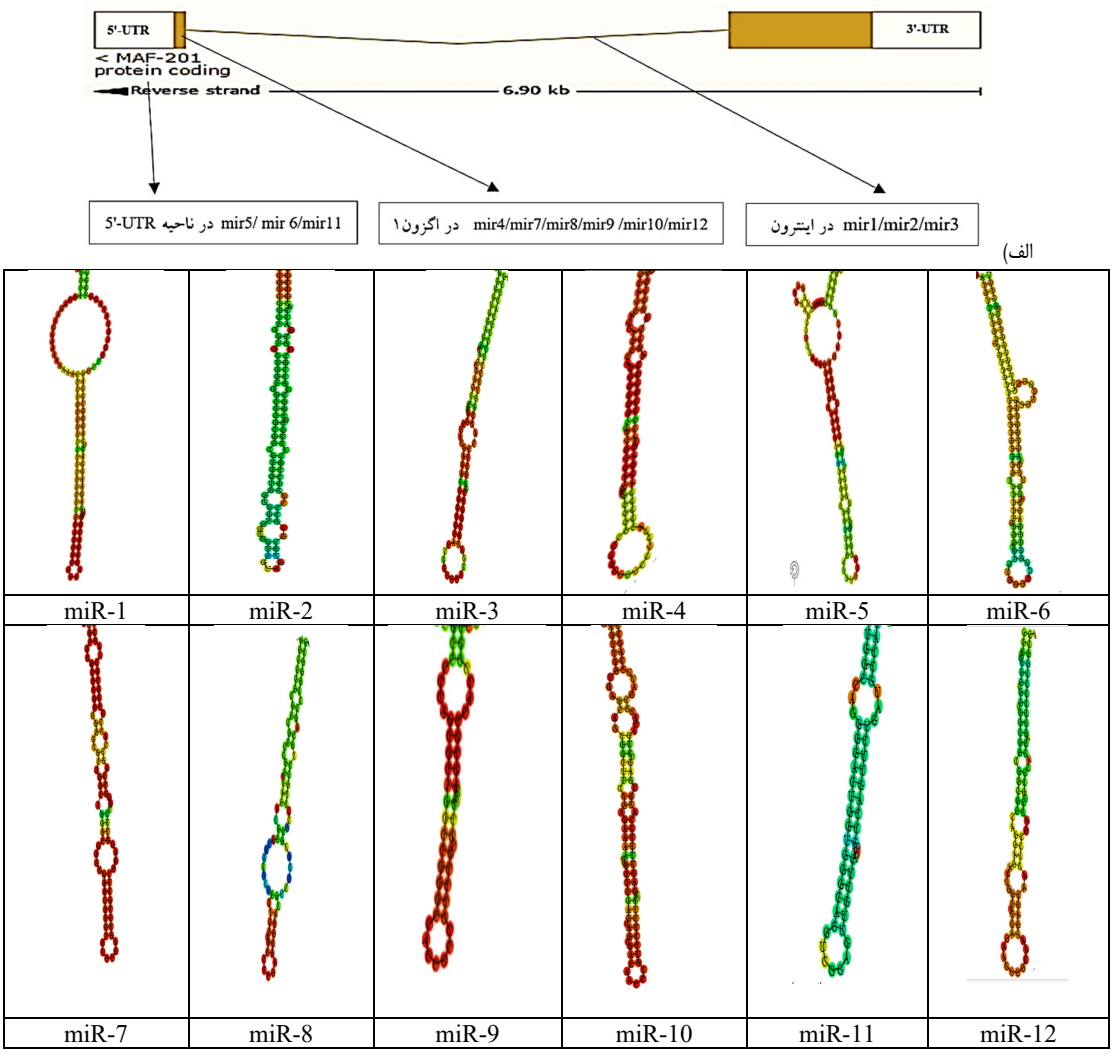
مکان یابی ساختارهای ساقه حلقه پیش‌بینی شده بر روی توالی ژن MAF و پیش بینی ساختار دوم آن:

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

	توالی Pre-miRNA بدست آمده از سایتSscprofiler	توالی miRNAی بالغ بدست آمده از سایت MatureByase
mir-1	TGAAGAACTCAGGAGAAGAAAAAAAAACTTTGCTTTT TTTTTTCTTTCATCTCGGAAGAGATGGGTTGAGAAGGA GTGAGGGTGGAGGTTGGAAAAAAGGTGGG	miR-1-5P: AACUUUGCUUUUUUUUUUCUUU GUUGAGAAGGAGUGAGGGUGGA:miR-1-3P
mir-2	CCGGCCGTCGGGTGGTGGTGGTGGCCGGCGGCGTGGT GGTGGTGGTGGTGGTAGTGCGGGCCCGCGCCGCTCTGC GCGGCGGCCGCGGCGATCACGGCGGACAC	miR-2-5P:GGCCGGCGGCGUGGUGGUGGUG miR-2-3P: CCCGCGCCGCUCUGCGCGGCGG
mir-3	TGGGGGTGGAGGACAGCGAGCCCCCGGCGATGAGACG GCCGCACTGGCTGATGATGCGGTCGGTCTCCACCGGTT CCTTTTTCACTTCAAACTTCATCAGATCG	miR-3-5P:GGACAGCGAGCCCCCGGCGAUG miR-3-3P:UCGGUCUCCACCGGUUCCUUUU
mir-4	GCATCATCAGCCAGTGCGGCCGTCTCATCGCCGGGGGC TCGCTGTCCTCCACCCCCATGAGCACGCCGTGCAGCTC GGTGCCCCCTTCCCCCAGCTTCTCGGCG	miR-4-5P:CAUCAGCCAGUGCGGCCGUCUC miR-4-3P: AUGAGCACGCCGUGCAGCUCGG
mir-5	CTGGGTGGCCAGCGGGTGAGCCAGCTTGCCGGGCTGG GGCGCTTCTAGCTTGCGCGGCGGTGGCTGGCCCGAAAC CTCCGAGCGCGCTCACACACACACCCCCC	miR-5-5P:UGAGCCAGCUUGCCGGGCUGGG miR-5-3P: AGCUUGCGCGGCGGUGGCUGGC
mir-6	TGCGGTGGCGGCGGTGGTGGCTGCGGCGGCGAAGCTG GAGGAGCCCGGCCCGGTGCGCGGCGTCCCCCGCTCGC CGCTCCGCTGCGCGCTTTGCATAAGGAAGG	miR-6-5P: UGGCUGCGGCGGCGAAGCUGGA miR-6-3P: CGGCGUCCCCCGCUCGCCGCUC
mir-7	GGGGGAGGGAGGGCGGGCGCGGGGGGCGCGGGCAGG GCGGGGGGGTGTGTGTGTGAGCGCGCTCGGAGGTTTC GGGCCAGCCACCGCCGCGCAAGCTAGAAGCG	miR-7-5P: GGGUGUGUGUGUGAGCGCGCUC miR-7-3P: GCGCUCGGAGGUUUCGGGCCAG
mir-8	AAGGCCCGCGCCGCCCGGACAGACGCCCGCCGCGCCT CCAGCCCCGAGCGGACGCCGCGCGCGCCCTGCCTGCA GCCCGGGCCGGCGAGGCGAGCCCTTCCTTA	miR-8-5P: GACGCCCGCCGCGCCUCCAGCC miR-8-3P: GCCGCGCGCGCCCUGCCUGCAG
mir-9	CCCCGCCGCCTCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCC CCAGCGCTGGCCGGGCCACCGCCGCCCGCGCCCCCAG CGCCACCGGCCGAGGCGGCCGCGCTGCCC	miR-9-5P: CUCCGCCGCCGCCGCCGCCGCC miR-9-3P: GAGGCGGCCGCGCUGCCC
mir-10	TACGAGAAGTTGGTGAGCAGCGGCTTCCGAGAAAACG GCTCGAGCAGCGACAACCCGTCCTCTCCCGAGTTTTTC ATGTGAGTCTGACACGCGATTCCAGCTAG	miR-10-5P: UCCGAGAAAACGGCUCGAGCAG miR-10-3P: CUCUCCCGAGUUUUUCAUGUGA
mir-11	TCGAAGTCATTAACATATTCCATGGCCAGGGGACTGGT GGGCAGGTCGGAGTTGCTCATTGCCAGTTCTGATGCCA TTCTCCTGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCC	miR-11-5P: GUGGGCAGGUCGGAGUUGCUCA miR-11-3P: AUGCCAUUCUCCUGCCGCCGCC
mir-12	GGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGGAGAATGGCAT CAGAACTGGCAATGAGCAACTCCGACCTGCCCACCAGT CCCCTGGCCATGGAATATGTTAATGACTT	miR-12-5P: GCGGCGGCGGCAGGAGAAUGGC miR-12-3P: AGCAACUCCGACCUGCCCACCA

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.84]



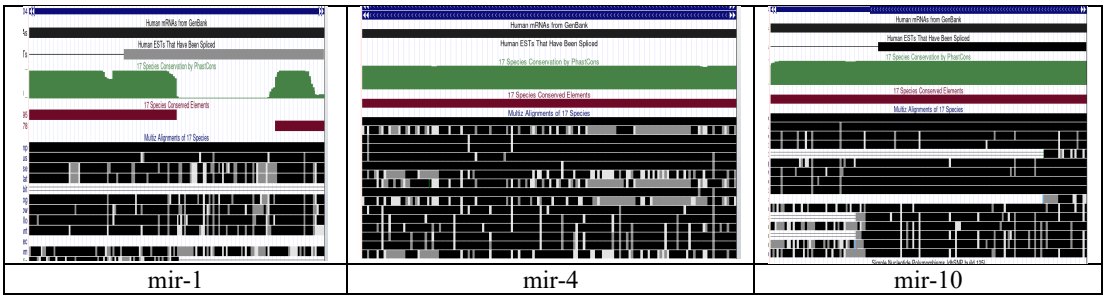
شکل ۱- مکان یابی توالی‌های miRNAها بر روی ژن میزبان MAF و ساختارهای ساقه حلقه پیش‌بینی شده بر روی توالی ژن MAF

توالی‌های miRNAهای پیش بینی شـــده به کمک وبســـایت Ensembl بر روی ژن میزبان MAF مکان یابی شـد (شـکل ۱ الف). نتایج نشـان می دهد که از میان ۱۲ ساختار ساقه حلقه شناسایی شده، پیش ساز miRNAی ۵، ۶ و ۱۱ بـر روی تـوالـی 5'-UTR ژن MAF قرار دارد، miRNAی ۴، ۷، ۸، ۹، ۱۰ و ۱۲ بر روی توالی کدکننده اگزون ۱ و miRNAی ۱، ۲ و ۳ بر روی توالی تنهـا اینترون ژن MAF قرار دارد. بـه کمک وبسـایت آنلاین RNAfold سـاختار سـاقه-حلقه (Stem-loop)های miRNA شـناسـایی شـده پیش بینی شد (شکل ۱ ب).

تایید بیان miRNAهای شـنـاسـایی شـده به کمک داده‌های NGS و بررسی میزان حفاظت شدگی آنها: از میان miRNAهای پیش بینی شـــده تنها miRNAی ۱، ۴ و ۱۰ در آنالیز داده های NGS بیان نشـان دادند که miRNAی ۴ و ۱۰ بر روی توالی کدکننده اگزون ۱ و miRNAی ۱ بر روی توالی تنها اینترون ژن MAF قرار دارد. آنالیز توالی pre-miRNAهای بیان شـده در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.84]



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

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

بحث

در این تحقیق مشـــخص شـــد که دوازده توالی با ساختاری مشابه ساختار حلقه-ساقه miRNA، در ژن MAF وجود دارد. داده های NGS بیان سه miRNAی ۱، ۴ و ۱۰ را در بین ۶۴ بافت مختلف انســـانی تایید کرد. این miRNAها حفاظت شدگی بالایی در بین ۱۷ گونه مختلف نشـــان می دادند که نشـــاندهنده 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 (miRNAها) در اینترون‌های ژن‌های دیگر قرار دارند که اغلب به عنوان ژن‌های میزبان شـناخته می‌شـوند. در انسـان، بیش از نیمی از کل miRNAها درون‌ژنی هســـتند و اکثر این miRNAهای درون‌ژنی در اینترون‌ها قرار دارند. به طور خـاص، miRNAهـای اینترونی بیش از ۸۵٪ از کـل miRNAهای درون‌ژنی را تشـکیل می‌دهند. تخمین‌ها نشـــان می‌دهـد کـه تقریبـاً ۳۷٪ از miRNAهـای پســـتانداران در اینترون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین قرار دارند (۳۴، ۲۵). miRNAهای اینترونی می‌تواننـد ژن‌هـای میزبـان خود را بـه دو روش مســـتقیم و غیرمســـتقیم تنظیم کنند. این بدان معناسـت که آن‌ها می‌تواننـد بیان ژن میزبان خود را مســـتقیماً از طریق اتصـــال بـه mRNA آن یـا بـه طور غیرمســـتقیم بـا تأثیرگذاری بر بیان ســـایر ژن‌ها در یک خوشـــه ژنی عملکردی تحت تـأثیر قرار دهنـد (۲۶). همچنین در نواحی کد کننـده ژنها miRNAهایی وجود دارند که گاهی نقش خود تنظیمی را در بیان ژن میزبان نشـــان می دهنـد. بیـان MiRNA هـای درون ژنی اغلـب بـه کمـک پروموتر ژن میزبـان و بـه همراه ژن میزبـان می باشـــد. این تنظیم همزمان بیان در عملکرد پیچیده و همزمـان بیان ژن میزبان موثر اســـت و به کمک هم مســـیرهای پیامدهی گســـترده ای را در ســـلول به راه می‌اندازند (۲۷).

نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشـان داد که سـه miRNA در ژن MAF وجود دارد که بررسـی عملکرد آنها می‌تواند توجیه کننده بخشـی از پیچیدگی‌های عملکرد ژن MAF باشـــد. در گام بعدی این مطالعه ارزیابی تجربی به کمک روشـــهای RT-PCR می تواند تایید بیشتری بر کشف این miRNA ها باشد. همچنین بررسی اهداف این miRNA های شـناسـایی شـده ممکن اسـت به نقش خود تنظیمی آنها در تنظیم بیـان ژن MAF بیـانجامـد. این مطلب به بررسی های بیوانفورماتیکی و تجربی بیشتری نیاز دارد.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه بیوانفورماتیکی، تمامی اصـول اخلاقی مرتبط با اســـتفاده از داده‌های ژنتیکی رعایـت شـــد. داده‌های خـام و پردازش‌شـده به‌صـورت ناشـناس و بدون هرگونه اطلاعات هویتی ذخیره و تحلیل شـدند تا حریم خصـوصـی شـرکت‌کنندگان حفظ گردد. اسـتفاده از داده‌های عمومی پایگاه‌های معتبر نیز مطابق با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]
[DOI: 10.47176/rjms.32.84]

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 ونویسنده چهارم راهنمایی و هدایت پروژه

References

1. Llorente A, Blasco MT, Espuny I, Guiu 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 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. Biomedicines. 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.84]

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 tumourigenesis. 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.84]