مجله ایمنی زیستی
دوره ۷، شماره ۲، زمستان ۱۳۹۳

آر.ان.ای‌هاي مداخله‌گر: چالش‌ها و کاربردها از دیدگاه پزشکی و بیوانفورماتیکی

زینب شکوری[۱]، صادق عظیم‌زاده جمالکندی[۲]، بلال صادقی[۳*]، علیرضا صادقی[۳]، محمدعلی محمدی[٤]

[۱]دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران

[۲] دانشجوی دکتری دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، تهران، ایران

[۳*] استادیار گروه بهداشت و مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنرکرمان، کرمان، ایران

[۳]استادیار گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران

[٤]مربی گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

sadeghi.balal@uk.ac.ir

چکیده

آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده، نقش‌های مختلفی در رشد و توسعه گیاهان و حیوانات ایفا می‌کنند. این آر.ان.ای‌های تنظیم‌گر، رشد و نمو را از طریق تنظیم سایر ژن‌ها در سطوح رونویسی، پس از رونویسی و ترجمه هدایت می‌کنند. فعالیت این ژن‌ها از طریق تنظیم در سطح دی.ان.ای از طریق متیلاسیون، تبدیل یوکروماتین به هتروکروماتین و در سطوح دیگر از طریق برش آر.ان.ای‌های هدف، یا ممانعت از ترجمه آن‌ها صورت می‌پذیرد. با توجه به نقش حیاتی این مولکول‌ها در سیستم‌های زیستی، درک مکانیسم خاموشی ژن در سلول‌ها می‌تواند در ابعاد نظری و عملی بسیار راه‌گشا باشد. همچنین کاربرد آر.ان.ای‌های کوچک در طراحی داروهای اختصاصی و هدفمند، وابستگی زیادی به بیوانفورماتیک دارد. در این مقاله مروری تلاش شده است، توضیحاتی در رابطه با میکروآر.ان.ای‌ها به عنوان مهم‌ترین دسته آر.ان.ای‌های کوچک مداخله‌گر ارایه نماید. پیشرفت بیوانفورماتیک در توسعه روش‌های محاسباتی برای آنالیز و کشف اطلاعات آر.ان.ای‌های کوچک غیرکدکننده در سرطان شناسی، با استفاده از فناوری تعیین توالی با توان بالا نشان داده شده است. شناخت آر.ان.ای‌های مداخله‌گر و آگاهی از عملکرد آن‌ها و نیز شناسایی هدف مورد نظر، نیازمند استفاده از علم بیوانفورماتیک هستند. دستیابی به روش‌های شناسایی، طراحی و داروررسانی اختصاصی آر.ان.ای‌های مداخله‌گر، امیدبخش توسعه نسل بعدی داروها در آینده‌ای نزدیک است.

کلمات کلیدی: آر.ان.ای‌های غیر کد کننده، آر.ان.ای‌های کوچک، زیست‌شناسی محاسباتی.

مقدمه

بدون شک، کشف مکانیسم تداخل آر.ان.ای یکی از بزرگترین و تاثیرگذارترین اکتشافات قرن بیستم در زیست‌شناسی محسوب می‌شود. پس از درک این پدیده، پیشرفت‌های فراوانی در حوزه زیست‌شناسی مولکولی اتفاق افتاد و سبب شد تا مسیرهای

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

پیام‌رسانی این فرآیند نیز با سرعت بیشتری آشکار شده و سبب ایجاد فناوری‌های نوینی شود. به عبارت دیگر اکتشافات و توسعه روش‌های مبتنی بر آر.ان.ای‌های مداخله‌گر (RNA interference)، توانمندی فوق‌العاده‌ای برای محققان فراهم نمود. بنابراین، شناسایی انواع مختلف آر.ان.ای‌های کوچک و ویژگی‌های متنوع آن‌ها، از جمله چالش‌های اخیر رشته‌های مختلف علوم پایه در سال‌های اخیر بوده است.

آر.ان.ای‌های کوچک مداخله‌گر (Small RNA interference) توالی‌های خاص و کوچکی هستند که با بهره‌گیری از قابلیت خاموشی ژن، می‌توانند رونویسی سایر ژن ها را کنترل کنند. این مولکول‌ها بسیار متنوع بوده و از طریق مسیرهای مختلفی می‌توانند خاموشی ژن را القا کنند (۱ و ۳).

به‌طور کلی، امروزه میکرو آر.ان.ای‌ها (MicroRNA) جزو مهم‌ترین دسته‌ی این آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده هستند که نقش آن‌ها در بیماری‌های مختلفی در انسان به اثبات رسیده است. با گسترش درک نقش میکروآر.ان.ای‌ها در سیستم خاموشی ژن در انسان، کاربردهای فراوانی در زمینه‌های تحقیقاتی و تجاری پدید آمده است. علی‌رغم تلاش‌های زیاد برای درمان بیماری‌های سرطانی و ویروسی (٤)، از طریق این مولکول‌ها، انتقال این دانش به حوزه درمان با چالش‌های متعددی مواجه بوده است (۵). به‌نحوی که برخی شرکت‌های بزرگ توقف سرمایه‌گذاری در این حوزه را اعلام کرده‌اند. یکی از دلایل اصلی این تصمیم، عدم وجود سیستم‌های داروسازی و دارورسانی اختصاصی و کارا در بدن موجود زنده بوده است.

با توجه به مشکلات اشاره شده در انتقال این دانش زیست شناسی به حوزه طراحی دارو، روش‌های محاسباتی بدلیل برخورداری از انعطاف‌پذیری بالا و هزینه بسیار پایین در مقایسه با روش‌های آزمایشگاهی و همچنین به دلیل سرعت بالای اجرای این روش‌ها، به‌طور گسترده در شناسایی ژن‌ها و رونوشت‌های هدف میکرو-آر.ان.ای‌ها به کار گرفته می‌شود. با بهره‌گیری از روش‌های محاسباتی در شناسایی رونوشت‌های هدف، نرم‌افزارهای متنوعی نیز ارائه شده است که توانایی پیش‌بینی نسبی ژن‌ها و توالی‌های هدف میکرو آر.ان.ای‌ها را دارند. نتایج و کارایی این نرم‌افزارها براساس روش‌های مورد استفاده متفاوت است (٦ و ۷).

مروری بر تاریخچه و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی

فرآیند تداخل آر.ان.ای، فرآیند بازدارندگی اختصاصی بیان ژن با واسطه آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده است. این فرآیند در دامنه وسیعی از موجودات اعم از آغازیان، قارچ‌ها، گیاهان و حیوانات مشاهده شده است (۱) و پروتئین‌های زیادی در این فرآیند سلولی دخیل می‌باشند که یکی از این پروتئین‌ها، پروتئین دایسر (Dicer) می‌باشد. در سال ۱۹۹۰، واندرکورل و همکارانش ژن chsA دخیل در مسیر آنتوسیانین را به منظور تشدید و بهبود رنگ گل، به گیاه اطلسی انتقال دادند. اما بر خلاف انتظار آن‌ها نه تنها رنگ قرمز تشدید نشد، بلکه کمرنگ‌تر نیز شده و در برخی موارد گل‌های سفید نیز مشاهده شد (۸). پس از تحقیقات گوناگون و استخراج رونوشت‌ها از هسته، مشخص شد که عمل نسخه برداری صورت می‌گیرد

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

ولی این رونوشت‌ها در سیتوپلاسم ردیابی نشدند. بنابراین این نتیجه بدست آمد که دلیل کاهش رنگ، ناشی از عدم نسخه برداری نیست. در همان زمان، دو آزمایشگاه دیگر گزارش مشابهی مبنی بر این‌که ژن وارد شده به وسیله مهندسی ژنتیک، بیان ژن اصلی یا درون‌زاد را کاهش می‌دهد، ارائه داده شد. واندرکورل از اصطلاح هم‌بازدارندگی برای تعریف کاهش در بیان ژن‌های درون‌زاد و ژن انتقال یافته استفاده کرد. پس از مشاهده تجزیه‌ی رونوشت‌ها پس از نسخه‌برداری، اصطلاح خاموشی پس از نسخه‌برداری به آن اطلاق شد. شواهد بیوشیمیایی حاکی از این بود که احتمالا مکانیسم‌های مشابهی در این آزمایشات وجود دارد. علاوه براین، خاموشی پس از نسخه‌برداری، نه تنها در گیاهان، بلکه در جانوران و در موجودات پست یوکاریوتی نیز دیده شد. آزمایش‌های بعدی نشان داده‌اند که در واقع رونویسی از ژن انتقال یافته باعث تشکیل رونوشت‌های دو رشته‌ای می‌شود که در واقع آغازگر خاموشی پس از نسخه‌برداری یا همان تداخل آر.ان.ای است. بدین ترتیب، تداخل آر.ان.ای به بازدارندگی اختصاصی از بیان ژن با واسطه آر.ان.ای‌های کوچک غیرکدکننده کوتاه دو رشته‌ای اطلاق می‌شود. این پدیده اولین بار توسط فایر و همکارانش شناسایی شد که به‌صورت واضح ماهیت بیوشیمیایی تحریک کننده‌های خاموشی ژن را با وارد کردن مستقیم رونوشت‌های دو رشته‌ای به بدن نماتد *C. elegans* نشان دادند. فایر و همکارش مِلو توانستند در سال ۲۰۰۶ به خاطر کشف مکانیسم این فرآیند، جایزه نوبل پزشکی را دریافت کنند (۹).

تداخل آر.ان.ای در چندین فرآیند تنظیمی سلول دخیل است: الف) خاموشی ژن در سطح دی.ان.ای و یا تاثیر در رونویسی ژن‌ها که به آن خاموشی در سطح رونویسی گفته می‌شود. این فرآیند با متیلاسیون باز سیتوزین در توالی CpG و خاموشی پروموتر اختصاصی و همچنین با متیلاسیون لایزین شماره ۹ در هیستون ۳، سبب هتروکروماتینه شدن کروموزوم و در نهایت خاموشی ژن می‌شود (۱۰). ب) در سطح رونوشت‌ها یا خاموشی پس از نسخه‌برداری، رونوشت‌های دو رشته‌ای توسط پروتئین دایسر شناسایی شده و به آر.ان.ای‌های مداخله‌گر کوچک تبدیل می‌شوند. این مولکول‌های بوجود آمده سبب فعال شدن کمپلکس آنزیمی ریسک می‌شود. کمپلکس ریسک با اتصال به سوبسترای خود، آر.ان.ای‌های کوچک مداخله‌گر، رونوشت‌های داخل سیتوپلاسم را جستجو نموده و در صورت یافتن ارتباطات مکملی با آن‌ها باعث تجزیه رونوشت هدف و خاموشی ژن می‌شود (۱۱). ج) در صورت تشابه یا همولوژی پائین بین آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده و توالی رونوشت، تجزیه رونوشت هدف صورت نمی‌گیرد، بلکه مولکول آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده به رونوشت همولوگ متصل باقی مانده و سبب ممانعت در فرآیند ترجمه می‌شود. لازم به ذکر است که موجودات مختلف از مکانیسم‌های مشابهی برای تنظیم بیان ژن‌های خود در سطح رونویسی و ترجمه استفاده می‌کنند. علاوه بر این، موجودات از این فرآیند برای تجزیه رونوشت‌ها برای دفاع در برابر ویروس‌ها و ترانسپوزون‌ها بهره می‌گیرند (۱۲).

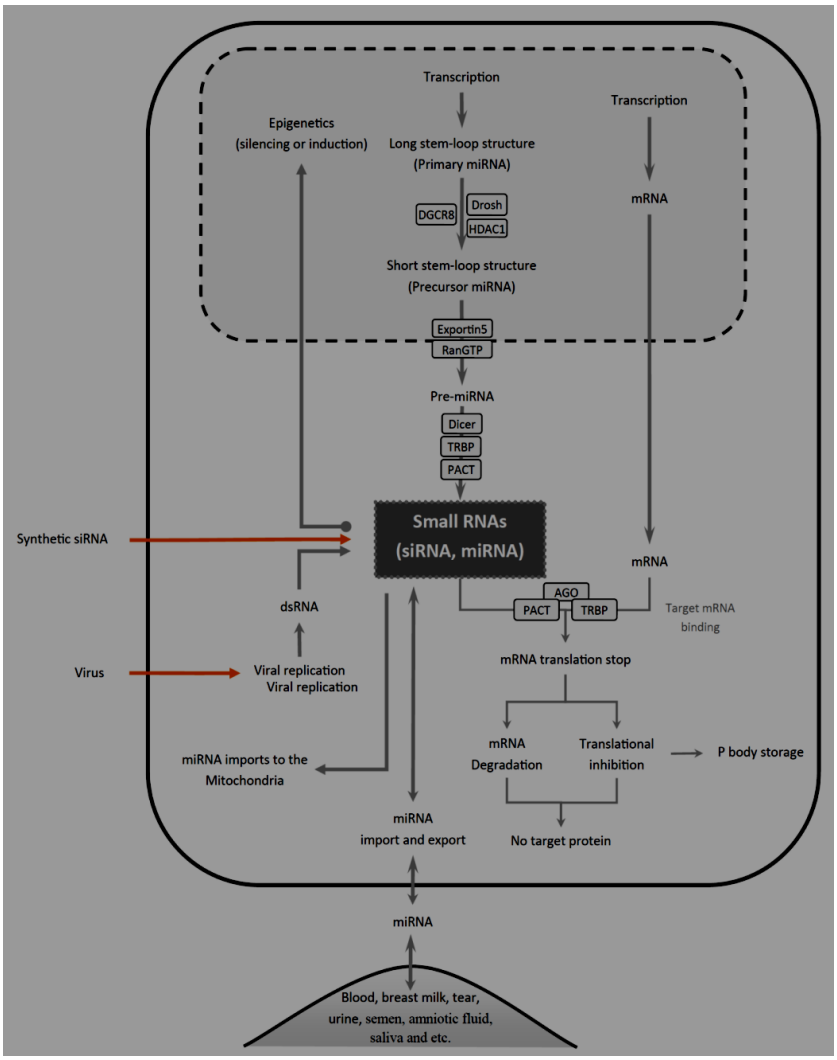
در شکل ۱ مسیرهای مختلفی که تداخل آر.ان.ای در آن‌ها دخیل است، بصورت شماتیک نشان داده شده است. در حقیقت کاری که تداخل آر.ان.ای انجام می‌دهد دخالت در مکانیسم انتقال پیغام از دی.ان.ای

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

به پروتئین است. در این مسیر که ژن به رونوشت رونویسی شده و سپس به پروتئین ترجمه می‌شود، اختلال ایجاد می‌شود. این اختلال می‌تواند در سطح رونویسی، پس از رونویسی و یا در ترجمه باشد.

هنگامی‌که یک آر.ان.ای دو رشته‌ای وارد سیتوپلاسم می‌شود، به وسیله آنزیم دایسر تشخیص داده شده و قطعات دو رشته‌ای ۲۵-۲۱ نوکلئوتیدی آر.ان.ای‌های کوچک مداخله‌گر توسط دایسر تولید می‌شود (۱۳). حال این قطعات کوتاه دو رشته‌ای، سرنوشت‌های مختلفی را دنبال خواهند کرد. ممکن است به کمپلکس ریسک متصل شده و تک رشته‌ای شوند، (یکی از رشته‌ها به کمک یکی از زیر واحدها از کل مجموعه جدا خواهد شد) و سپس به رونوشت‌های مکمل آن متصل شده و توسط کمپلکس ریسک برش بخورند. این رونوشت‌های برش یافته بوسیله RNaseهای سیتوپلاسم (یا توسط یکی از زیر واحدهای کمپلکس ریسک) تجزیه خواهد شد.



شکل۱- مسیرهای مختلف تداخل آر.ان.ای.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

میکرو آر.ان.ای‌ها داری ژن‌هایی در ژنوم هستند که به صورت بین‌ژنی یا درون‌ژنی توسط آر.ان.ای پلیمرازهای سلولی رونویسی می‌شوند. پس از رونویسی ژن‌های میکرو آر.ان.ای، رونوشت‌های آن‌ها به نام میکرو-آر.ان.ای اولیه شناخته می‌شوند که دارای ساختار سنجاق سری هستند و میکرو-آر.ان.ای‌های بالغ درون این ساختار قرار دارند. در داخل هسته، چند آنزیم (Drosha-DGCR8-HDAC1) با همکاری یکدیگر این مولکول‌ها را شناسایی کرده، سپس آن را با الگوی خاصی برش می‌دهند. مولکول ویرایش شده پیش‌میکروآر.ان.ای نامیده می‌شود که دارای الگوی خاصی در انتهای خود است که سبب شده توسط پروتین دیگری بنام Exportin5 و RanGTP شناسایی شده و به داخل سیتوپلاسم انتقال داده شود که در سیتوپلاسم توسط دایسر قابل شناسایی است (۳).

در سیتوپلاسم رونوشت‌های دورشته‌ای بوجود آمده، مولکولی غیرمعمول تلقی می‌شود و سپس توسط دایسر به قطعات حدود ۲۲ نوکلوتیدی برش داده می‌شود. این قطعات را آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده می‌گویند. دایسر، برش آر.ان.ای دو رشته‌ای را با الگوی خاصی انجام می‌دهد. به ترتیبی که ۲ نوکلئوتید در انتهای ′۳ آزاد بوده و ′۵ فسفریله است. الگوی این برش در واقع یک نوع نشانه‌گذاری است تا کمپلکس پروتینی خاصی به نام ریسک آنرا شناسایی کرده و به آن متصل شود. مهم‌ترین آنزیم در این کمپلکس پروتینی آرگونات است که نقش کلیدی برعهده دارد. ریسک، یکی از رشته‌های آر.ان.ای دو رشته‌ای کوچک را انتخاب کرده و به عنوان الگو برای شناسایی رونوشت‌های هدف استفاده می‌کند. اگر ناحیه مکملی حس شود عمل برش رونوشت‌ها انجام می‌شود که آن را تخریب کرده بنابراین رمزی جهت ترجمه به پروتئین در سیتوپلاسم موجود نخواهد بود. پروتین‌های PACT و TRBP همراه با آرگونات در این فعالیت نقش دارند (۳).

نبایستی فراموش نمود که از طریق این مکانیسم است که سلول‌ها می‌توانند در مقابل ویروس‌هایی که ژنوم آر.ان.ای دارند، واکنش نشان دهد. بنابراین می‌توان نگاه ویژه‌ای در رابطه با مقابله ویروسی به این موضوع داشت. جالب این‌که میکروآر.ان.ای‌های تولید شده می‌توانند از طریق روش‌های مختلفی به خارج سلول راه یافته و وظیفه پیام‌رسانی خود را ایفا کنند. از جمله این راه‌ها می‌توان به گوئیچه‌های آپوپتوزی و اگزوزوم‌ها اشاره کرد. پس از انتقال به فضای خارج سلولی، در صورت اتصال به سایر سلول‌ها و ورود این مولکول‌ها به داخل سلول، پیام ثانویه خاموشی در سلول‌های گیرنده القا می‌شود. نکته قابل توجه در مورد این مولکول‌های کوچک این است که در تنظیم بیان ژن بین هسته و اندامک‌ها نیز نقش ایفا می‌کنند و انتقال این مولکول‌ها از سیتوپلاسم به داخل میتوکندری گزارش شده است. علاوه بر این، برخی ویروس‌ها نیز ژن‌های میکرو آر.ان.ای را در ژنوم خود دارند و از طریق تداخل آر.ان.ای مسیر تنظیم بیان ژن میزبان را کنترل می‌کنند (۳).

اهمیت مکانیسم آر.ان.ای‌های تداخلگر در پزشک

امروزه استفاده از داروهای اختصاصی برای بیماری‌های پیچیده همچون سرطان، دیابت و ایدز نیازمند استفاده از روش‌های آزادسازی هدفمند و اختصاصی دارو است. دارورسانی اختصاصی یکی از

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

بزرگترین چالش‌های جامعه علمی کنونی است و سالیانه سرمایه‌گذاری‌های گسترده‌ای در این راستا صورت می‌پذیرد. به عنوان مثال عدم توانایی در انتقال اختصاصی دارو به بیماران سرطانی، تعداد فراوانی از سلول‌های سالم در بدن نیز آسیب می‌بینند. در این میان، امروزه بیشترین سرمایه‌گذاری در رابطه با بررسی انتقال مولکول‌های کوچکی بنام میکرو-آر.ان.ای‌ها مطرح شده است. جامعه علمی جهان بدنبال کشف نحوه انتقال اختصاصی این مولکول‌ها در سلول‌ها است تا با الگوبرداری از این ویژگی بتواند داروهای خود را به‌طور اختصاصی به یک نوع سلول خاص همچون سلول سرطانی برساند. با استفاده از بیوانفورماتیک و از طرفی با توجه به توانمندی‌های موجود، می‌توان با بررسی و پیش‌بینی نحوه انتقال این مولکول‌های کوچک در خون و آزادسازی اختصاصی آن‌ها به درون سلول‌های هدف، ایده‌های دارورسانی را با موفقیت بیشتری عملی نمود.

از بزرگترین چالش‌های بالینی می‌توان به سدهای آناتومی، مقاومت‌های دارویی و واکنش‌های ایمنی اشاره کرد. سرعت، دقت، اقتصادی بودن، هدف مشخص و سالم ماندن بافت هدف و نیز ایجاد حداقل سمیت، از موارد موثر در خاصیت درمانی آر.ان.ای‌های مداخله‌گر هستند. اگرچه کشف این توالی‌ها موجب پیشرفت در علوم زیست شناسی مولکولی و ژنتیک شده است، اما بسیاری از شرکت‌ها از فعالیت در زمینه دارویی آن‌ها خودداری می‌کنند. یکی از علت‌های آن، تغییراتی است که طی گذر از شرایط آزمایشگاهی به شرایط بیولوژیک واقعی به وجود می‌آید. همچنین کار در این زمینه، نیازمند زمان و حمایت‌های مالی است. بدین ترتیب انتقال هدفمند داروهای مبتنی بر آر.ان.ای‌های تداخل‌گر، از بزرگترین چالش‌های درمانی محسوب می‌شود. طی شدن مراحل آر.ان.ای مداخله‌گر به صورت طبیعی، امیدبخش توسعه‌ی نسل بعدی داروها بوده است و به طور کلی می‌توانیم چالش‌ها را در این حوزه به سه گروه تقسیم کنیم؛ بیولوژیکی، ساختاری، بالینی. چالش‌های بیولوژیکی، مبنی بر شناسایی مسیرهای تولید و ویژگی‌های طبیعی این مولکول‌های کوچک است. از نظر ساختاری نیز داروسازان بدنبال ایجاد تغییراتی در روی مولکول‌های کوچک آر.ان.ای‌های تداخل‌گر هستند تا بتوانند پایداری آن‌ها را افزایش دهند. سرانجام، برای انتقال این دانش به حوزه دارو و درمان، بایستی مطالعات گسترده‌ای صورت گرفته و از اختصاصی بودن خاموشی و هدفمند بودن انتقال آن اطمینان حاصل شود.

کاربرد محاسبات و بیوانفورماتیک در تولید داروهای مبتنی بر آر.ان.ای‌های کوچک

امروزه شناسایی "جایگاه‌های هدف"، محل اتصال میکرو-آر.ان.ای‌ها به رونوشت هدف، به بحث بسیار داغی در حوزه علوم زیستی و بالاخص ژنتیک مولکولی تبدیل شده است. روش‌های مورد استفاده در شناسایی این جایگاه‌ها در دو بخش، شامل روش‌های آزمایشگاهی و روش‌های محاسباتی قابل بحث است. انجام آزمایش‌های مربوط به شناسایی اهداف میکرو-آر.ان.ای‌ها، تجهیزات متنوع آزمایشگاهی را طلبیده و همچنین هزینه بسیار بالایی برای کاربران در بردارد (۱٤). همچنین بیان، متاثر از شرایط زمانی و مکانی میکرو-آر.ان.ای‌ها (بیان منحصر به زمان و بافت مشخص) و سطح بیان بسیار پایین آن‌ها، شناسایی و

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

جداسازی آن‌ها را پیچیده‌تر می‌نماید. به همین جهت امروزه روش‌های آزمایشگاهی از اقبال عمومی چندان زیادی برخوردار نیست. بالعکس، روش‌های محاسباتی، بدلیل برخورداری از انعطاف‌پذیری بالا، هزینه بسیار پایین، کم‌خطر بودن و سرعت بالا در مقایسه با روش‌های آزمایشگاهی، به طور گسترده‌ای جهت شناسایی رونوشت‌های هدف میکرو-آر.ان.ای‌ها به کار گرفته می‌شود. با بهره‌گیری از روش‌های محاسباتی در شناسایی رونوشت‌های هدف، نرم‌افزارهای متنوعی ارائه شده است و نتایج و کارآیی این نرم‌افزارها بر اساس روش‌ها و الگوریتم‌های مورد استفاده متفاوت است. البته استفاده از روش‌های محاسباتی در شناسایی جایگاه‌های هدف میکرو آر.ان.ای‌ها، در جانوران از اهمیت بالاتری نسبت به گیاهان برخوردار می‌باشد (۱۵ و ۱۶). به‌همین منظور پاسخ به این سوال که کدام رونوشت‌ها بوسیله کدام میکرو-آر.ان.ای‌ها تنظیم می‌شوند و بالعکس، امروزه ذهن بسیاری از پژوهشگران بیماری‌های انسانی را در این حوزه به خود مشغول کرده است.

علاوه بر این، بیوانفورماتیک برای شناسایی، طبقه‌بندی و ارزیابی بیان صدها آر.ان.ای غیرکدکننده در وضعیت‌های طبیعی و غیرطبیعی مانند سرطان، استفاده شده است. نتایج مطالعات، بیانگر بیان متفاوت آر.ان.ای‌های کوچک غیرکدکننده در بافت‌های سالم و بیمار بوده و این امر منجر به پیشرفت و توسعه روش‌های درمانی سرطان شده است. پیشرفت بیوانفورماتیک در توسعه روش‌های محاسباتی برای آنالیز و کشف اطلاعات آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده در سرطان شناسی با استفاده از فن‌آوری‌های تعیین توالی با توان بالا، نشان داده شده است.

امروزه روش‌های محاسباتی مورد استفاده در شناسایی جایگاه‌های هدف، اغلب از الگوی یادگیری و آزمون تبعیت می‌کنند. بدین صورت که روش‌های ارائه شده بر اساس ویژگی‌های منحصر به‌فرد داده‌های مثبت و منفی میکرو-آر.ان.ای و رونوشت تعلیم داده شده و در نهایت در مرحله آزمون یا تست، الگوریتم براساس پروتکل اجرایی، نسبت به شناسایی جایگاه‌های هدف اقدام می‌کند (جدول ۱). روش‌های زیادی بدین منظور ارائه شده است که هر کدام با بهره‌گیری از روش‌های خاصی، نسبت به شناسایی این جایگاه‌های هدف اقدام می‌کنند. بنابراین، روش‌های محاسباتی اهمیت فوق‌العاده‌ای در شناسایی و پیش‌بینی، طراحی مولکول‌های دارویی اختصاصی، بررسی میزان حساسیت و اختصاصیت آن‌ها در موجودات مختلف، بررسی پایداری این مولکول‌ها در محیط‌های مختلف و همچنین طراحی آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده علیه خانواده‌های مختلف ژنی جایگاه و اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد (جدول ۲).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

جدول ۱- برخی ویژگی‌های مورد استفاده برای پیش‌بینی آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده

شماره	ویژگی	توضیح ویژگی مورد استفاده
۱	%G+C	محتوای C+G
۲	%XY	فراوانی نوکلئوتیدها(XY (A,T,C,G
۳	MFE	شاخص حداقل انرژی آزاد
٤	dG	حداقل انرژی آزاد نرمال شده
٥	Diff	تنوع ساختار
٦	|A-U|/L	تعداد جفت بازها نرمال شده
۷	%(A-U)/s	تعداد متوسط جفت باز در هر رشته

جدول ۲- برخی روش‌های بیوانفورماتیکی موجود برای پیش‌بینی آر.ان.ای‌های کوچک غیر کدکننده

نام برنامه	روش مورد استفاده	کاربرد
MiRscan	Hybrid rule	انسان، موش
miRFinder	Rule based	آرابیدوپسیس
PalGrade	Rule based	انسان
Triplet-SVM	SVM	انسان، گیاه و ویروس
Bayes miRNA find	Naïve Bayes	کرم، گیاه و ویروس
RNAmicro	SVM	پستانداران
MiMatcher	SVM	آرابیدوپسیس
MiPred	Triplet-SVM	انسان

نتیجه‌گیری

عملکرد گوناگون سلولی، شامل کنترل بیان ژن‌های بحرانی، تغییر وضعیت کروماتین و خاموشی ژن‌ها توسط مسیرهای آر.ان.ای‌های مداخله‌گر کنترل می‌شوند. سرعت، دقت، اقتصاد، انتقال هدفمند و نیز ایجاد حداقل سمیت، از موارد موثر در خاصیت درمانی آر.ان.ای‌های مداخله‌گر هستند. آر.ان.ای‌های مداخله‌گر به‌طور بالقوه، دارای قابلیت اثرگذاری بر درمان بسیاری از بیماری‌ها (از جمله سرطان) هستند، اما این حوزه کماکان با چالش‌های متعددی روبه‌رو است. اگرچه کشف این توالی‌ها موجب پیشرفت در علوم زیست شناسی مولکولی و ژنتیک شده است، اما بسیاری از شرکت‌ها، از فعالیت در زمینه دارویی آن‌ها خودداری می‌کنند. یکی از علت‌های آن تغییراتی است که طی جابجایی از شرایط آزمایشگاهی به بیولوژیک به وجود می‌آید. به‌طور کلی می‌توانیم چالش‌ها را به سه دسته بیولوژیکی، ساختاری و بالینی تقسیم کنیم. در این بین، از بزرگترین چالش‌های بالینی، می‌توان به

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

سدهای آناتومی، مقاومت‌های دارویی، واکنش‌های ایمنی و دارورسانی هدفمند آن‌ها اشاره کرد. در این بین، شناخت آر.ان.ای‌های مداخله‌گر و آگاهی از عملکرد آن‌ها و نیز شناسایی هدف مورد نظر، نیازمند استفاده از علم بیوانفورماتیک هستند. دستیابی به روش‌های شناسایی، طراحی و دارورسانی اختصاصی آر.ان.ای‌های مداخله‌گر، امید بخش توسعه نسل بعدی داروها در آینده‌ای نزدیک است.

فهرست منابع

References

1- Jamalkandi, S.A. and Masoudi-Nejad, A., (2009). Reconstruction of Arabidopsis thaliana fully integrated small RNA pathway. *Functional & integrative genomics*, *9*(4), p.419.

2- Jamalkandi, S.A. and Masoudi-Nejad, A., (2011). RNAi pathway integration in Caenorhabditis elegans development. *Functional & integrative genomics*, *11*(3), p.389.

3- Jamalkandi, S.A., Azadian, E. and Masoudi-Nejad, A., (2014). Human RNAi pathway: crosstalk with organelles and cells. *Functional & integrative genomics*, *14*(1), pp.31-46.

4- Lu, R., Maduro, M., Li, F., Li, H.W., Broitman-Maduro, G., Li, W.X. and Ding, S.W., (2005). Animal virus replication and RNAi-mediated antiviral silencing in Caenorhabditis elegans. *Nature*, *436*(7053), p.1040.

5- Shim, M.S. and Kwon, Y.J., (2010). Efficient and targeted delivery of siRNA in vivo. *The FEBS journal*, *277*(23), pp.4814-4827.

6- Ahmadi, H., Ahmadi, A., Azimzadeh-Jamalkandi, S., Shoorehdeli, M.A., Salehzadeh-Yazdi, A., Bidkhori, G. and Masoudi-Nejad, A., (2013). HomoTarget: a new algorithm for prediction of microRNA targets in Homo sapiens. *Genomics*, *101*(2), pp.94-100.

7- Sadeghi, B., Ahmadi, H., Azimzadeh-Jamalkandi, S., Nassiri, M.R. and Masoudi-Nejad, A., (2014). BosFinder: a novell pre-micro RNA gene prediction algorithm in Bos taurus. *Animal genetics*, *45*(4), pp.479-484.

8- Van der Krol, A.R., Mur, L.A., Beld, M., Mol, J.N. and Stuitje, A.R., (1990). Flavonoid genes in petunia: addition of a limited number of gene copies may lead to a suppression of gene expression. *The Plant Cell*, *2*(4), pp.291-299.

9- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E. and Mello, C.C., (1998). Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. *nature*, *391*(6669), p.806.

10- Al-Kaff, N.S., Covey, S.N., Kreike, M.M., Page, A.M., Pinder, R. and Dale, P.J., (1998). Transcriptional and posttranscriptional plant gene silencing in response to a pathogen. *Science*, *279*(5359), pp.2113-2115.

11- Baulcombe, D.C., (1996). RNA as a target and an initiator of post-transcriptional gene silencing in trangenic plants. In *Post-Transcriptional Control of Gene Expression in Plants* (pp. 79-88). Springer, Dordrecht.

12- Dunoyer, P. and Voinnet, O., (2005). The complex interplay between plant viruses and host RNA-silencing pathways. *Current opinion in plant biology*, *8*(4), pp.415-423.

13- Taylor, D.W., Ma, E., Shigematsu, H., Cianfrocco, M.A., Noland, C.L., Nagayama, K., Nogales, E., Doudna, J.A. and Wang, H.W., (2013). Substrate-specific structural rearrangements of human Dicer. *Nature structural & molecular biology*, *20*(6), p.662.

14- Jamali, A.A., Pourhassan-Moghaddam, M., Dolatabadi, J.E.N. and Omidi, Y., (2014).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]

Nanomaterials on the road to microRNA detection with optical and electrochemical nanobiosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *55*, pp.24-42.

15- Doran, J. and Strauss, W.M., (2007). Bio-Informatic Trends for the Determination of miRNA–Target Interactions in Mammals. *DNA and cell biology*, *26*(5), pp.353-360.

16- Sun, Y.H., Lu, S., Shi, R. and Chiang, V.L., (2011). Computational prediction of plant miRNA targets. In *RNAi and Plant Gene Function Analysis* (pp. 175-186). Humana Press.

RNAi: applications and challenges from bioinformatics and medical science aspects

Zainab Shakouri [1], Sadegh Azimzadeh Jamalkandi [2], Bilal Sadeghi [3]*, Alireza Sadeghi [3], Mohammad Ali Mohammadi [4]

[1]M.S.c student of Islamic Azad University, Sciences and Research Branch, Tehran, Iran

[2]PhD. student of Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[3*]Assistant Professor, Department of Food Hygiene and Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

[3]Assistant Professor, Department of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resource, Gorgan, Iran

[4]Instructor, Department of parasitology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

sadeghi.balal@uk.ac.ir

Abstract

Small non-coding RNAs (ncRNAs) have acquired various functions in plant and animal's development. These riboregulators moderate the growth and development through regulation of other genes at the transcriptional, post-transcriptional and translational levels. Basically, these genes act through DNA regulation levels like methylation, conversion of euchromatin to heterochromatin and at other levels they act through mRNA target cleavage or inhibition of translation. RNA interference is a sequence-specific gene silencing phenomenon in which small interfering RNAs (siRNAs) can trigger gene transcriptional and posttranscriptional silencing. Given the critical role of these molecules in biological systems, understanding the mechanism of gene silencing in cells can be very helpful in theoretical and practical aspects. In addition, application of these molecules in genetics and specific drug design is highly dependent on binformatics. This review provides a basic explanation of miRNA bioinformatics and their therapeutic challenges. Bioinformatics progress in the development of computational methods to analyze and discover small RNA Noncoding in oncology using high throughput sequencing technologies has been demonstrated. Interfering RNA recognition and awareness of their performance and the identification of the target requires the use of bioinformatics. Access to methods for identification, design and delivery of interfering RNA, can be promising for Development of next-generation drugs in the near future.

Keywords: Non coding RNAs, Small RNAs, Computational Biology

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-23]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.2.7.7]