

Identification and Discovery of Novel microRNAs in the Human Genome

Sadat Dokanehiifard¹, Bahram Mohammad Soltani^{2*}

1- Ph.D. Candidate, Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

*Corresponding Address: P.O.Code: 1411713116, Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Email: soltanib@modares.ac.ir

Received: 21/Jun/2014, Accepted: 05/Nov/2014

Abstract

Although more than 98% of the human genome is transcribed, most of these transcripts are not translated into proteins. Rather, they are considered as non-coding RNAs. MicroRNAs (miRNAs) are very short non-coding RNAs approximately 22 nucleotides in length which regulate many key processes of cells such as growth, proliferation, differentiation, cell cycle, apoptosis (programmed cell death) and metabolism. On the other hand, it is known that these small regulatory molecules are involved in many human diseases such as different cancers and cardiovascular disorders. Therefore, discovery and functional characterization of novel miRNAs is a prominent achievement. Low abundance and spatiotemporal expression of these mediator molecules make their discovery difficult by conventional methods. Therefore, bioinformatics software have been designed for the prediction of stem-loop structures capable of producing miRNA precursors in the human genome. On the other hand, there are several bioinformatics tools for prediction of miRNA target genes. Prediction of miRNA target genes helps to characterize the function of a miRNA. In this paper, we have reviewed some of the common efficient bioinformatics tools and experimental approaches used for prediction and identification of the miRNA genes and their target genes.

Keywords: miRNA, miRNA target genes, Bioinformatics

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol. 18 (2015-2016), No. 1, Pages: 1-21

MicroRNA

Ev p 2 A U U "a Akk... Evp Ua... ak @Bn ua... U U E

k RNA a B k k l O a ... x k ... Y " @ Y " u p k A ... U E

a a a j k j n " E w a v j U s s - A j k B a w U j ... E U x k @ # ... B j j ... Y " P w C E k U Y

U O a e v Y U W A U x s i a e " A E D i n j - O ... a - j " P @ C U a U U n P Y k O B C a i B a @ O n

P o N k 2 O P " - E U O a j l a O m r a N j W j v ... a k i r n a B ... a @ U o a l - j u a @ a a n k @

x s A E x a ~ v k e a j , U Y E U k Y " Y k n - v ... t j - a e % v s P q a e u O B - U n k D B n O " B j U C E - v

q a e v U k j U E A m ~ U O x a ~ U - j - a - v i k n i D O % v a " a e v U i O E U U ... a " a e v U i O E U U - i a t N j k U a O U a O E W O " U ,

O a e v U i O E U U - i a t N j k U a O U a O E W O " U , ... (= " Y A j e a - a a U j - O a e w i r n a E a e w U s

P @ n x u o U i r n a @ B , U O O % v j U U k B ... k j @ k @ B @ j a O @ a i x U O - k B a p - E a a k i B u a - j A k u l e U j a k B k O w E d o p T M p B U N U

U @ p O a e a e N B l a w j a j k E U P - w C E k j a N D E j v O k j i A i O A C O R N A a N j k u i v j Y " Y Y j ... - a k i r n a - P n k p i O U a k R e d a n d a n c y k a ... A - a t U - j N j a a a k j a v w U j u p O U i P a e w k a e n a l

x j " @ i r n a q a e v U a U - A - z n j P o N k 2 O = O U U s - k A E U l a U Y ... t U i r n a j k @ B - m a n # u c a e u c O

x k a e n i a O k C E : j k U B j - k r k a a U i a e j ^ E B U K N B U O B i r n a a a k B C p j a k A E O ... a i r n a B A @ j E - Y " a O O 1 q a U i N j @ % O e a j Y E j / U Y k i U Y

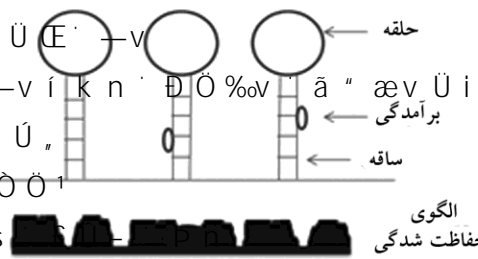
A @ P E k E - k @ B " a O a a P k O Y a " a U @ i N j x S O @ a j l O a e n j " a O K U ~ ... Deep Y - w @ C I E U a n k a r n a a N j a k @ B % O - P @ U O U C E P @ a j n k a j B " Y

I U O j i r n a U j E " a v r k j B E S e q u e n c i n g Y " @ a a i x ^ @ Y k a e A i r n a O k B - w j a e n

a c h n a P n D a E - o T n U - j j U U j - v a e n k j : E a j Y " Y a i a - n a O n U Y i U ... U D a w O - i Y s f e a O P n - p t k k U w O A D e q Y U j E " U k E e a j a o i j j O a ~ D E Y

P j k # U a O a N j U P w C E k a e v - v k o 2 A k @ j a e @ r P @ a U U k z - k w C E k @ j ... Y " @ Y A @ j E i r n a O a j a k k n a - a k i r n a B o a v k B " @ a a U i (a O a r n a N j l

a k a @ B i x a U - i r n a C E P n a C E j n l O i n O x ^ E v C E D P E u i j a U s x l ... # # ! U @ a N j U @ v O a e a v U x U O E U - P A k B e i a P o R a n : F @ a U U -



· P n ' ð x á ^ ' ' oá w w á j Ü Ü ' ' j k B k v j ð v í Ü ± x k a j B a j a Ö j É ' Ü A k k a w t a j ð k n s É A i { Ö

· Ü ATP ' ' j ' ' Ý ' ð k É A j w j ' j Ø á k j n Ü Ü ' ' w a n j j ' - Á n Ü Ü k ' a w ' ; ' ' Þ Ö K j É j Ö j a u Á k n ' P n ' ' Ü

· P p a y a n Ó ' ' P o l y a P o l y m e r a s e ä á k @ @ á - w É k n ' ' Ö á ^ M @ @ Ü ^ ' ' É l ä Y á k j ; k Ü ¥

· Ý s j l ä Y Ö ' ' P Á k - j ä k n s a Ö k a j k v a ' w w j j j

· ' ' S Ü Ö l i g o d T Q P r i m e r ' ' - í ' ' k È @ / a ^ ' ' j ' ' Ý ' ' k k A B R N A ä k B Ö t a ; k k É B Ü -

· ' ' j ' ' l ä Y Ö - Ü Ü N A u C E K A n c h o r e d ' ' P - N j k ' o Ü ' ' æ Ü @ B P @ r æ Y R N A ' ' Þ ä Ü æ u n j j ' ' ä - Ü - -

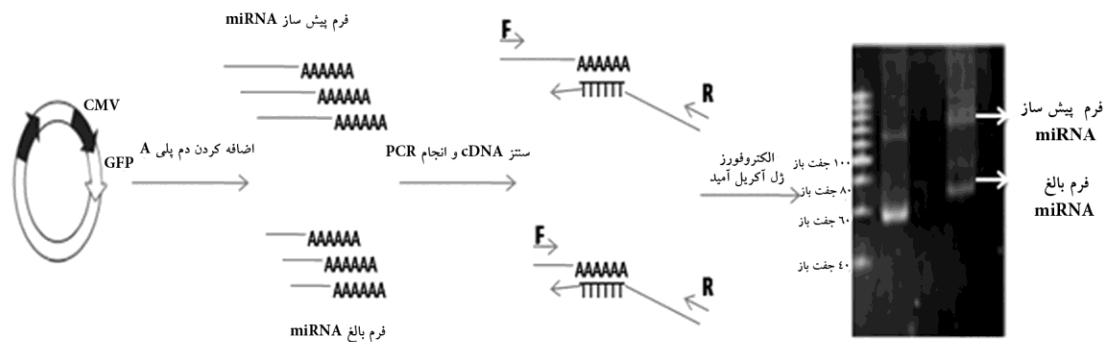
· ' ' D i g e s t ' ' P S Ö N ' k ' e Ü ' ' É ð ^ ' ' j x ^ Y ' ' k u A w i j æ a a a n v - É a j - - n Ü a ¥ ä á a v ' ' ä B k í j ;

· ' ' Ð @ Ö É - Ö l ' ' É k Ü 2 ^ a Ü Ö ' ' Ý " æ Ö l k ' Ü k j a ^ Ö Ü Ö ' ') ' ' - j ' ' ' a U e r Ü m i R N A " B ¥ ' ' ä Ü æ r

· ' ' ä N j i Ü Ü @ a Y Ö Ö a k a Ü e a Ü l j j R N A ' ' u j j

· ' ' u @ j j " m i R N A Ü u á Ü ß Ö P C R ' ' Ü Ü É Ü Ö " æ ä a v P C R ä k Ü o Ö ' - ð Ü Ö É É w Ü Ö ' ' ä

· ' ' l u j j ' ' Ý " ¥ ' Ð É ¥ j ' ' - x k É Ü # ; # Ø á j ; ' ' Ö k É Ü j i ; Ð ^ i ; Ö k k P - É ^ k



· ' ' ä @ Ö r a ' ' Ö Ö r ' ' Ð ä - Ö l ' ' P C R ' ' ä j k Ü n Ö A - Ö æ j k v a j Ö É j a " E k Ü j - m i R N A ' ' 1 / 2 N k k n a w j i Ö - k a j n ä Ð É ¥ k Ü ¥ ' ' Ý Ü

· ' ' a - k í B ' k j 2 ^ P C R k A Ü V É x j ^ Ü ' k Y Ö k - t a - P Ü N k - Ü Ü æ l N j k n s ' ' u C E k j ; ' ' Ý Ö j Y m i R N A Ü A j j N k e m e r Ü ä a k k a j w Ü j ' ' P n

· ' ' Ü x Ü @ Ö É ' ' Ý s @ Ð ä Ü - É P C R j s Ü Ö a Y Ö Ö Ü Ö k a Ü Ö j k É Ü m i R N A ' ' S Ü - - í Ö k k 1 / 2 ^ ' ' k É Ü á j ; - ' ' ' ' P N k Ö

· ' ' É # # Ü ¥ ' ' ' ' ; Ö ' ' Ý " ¥ - - æ Ö É v ä N j k Ü v 2 Ö æ u e a

· ' ' ^ M @ @ æ Ü ' ' j ä k n s k x @ @ a j n a v j w e j Ü Ö Y Northern Blot ' ' x - ' ' P Ü É Ü Ö l ' k i

· ' ' É ' ' Ü Ö Ü ' ' ' ' ' ' Ö ' ' x k @ a a n Ö Ü - Ö a n j j ' ' Y k Ü a n v e j j ' ' x j Ü

· ' ' ' ' " @ a t h k a P n ä f ' ' Ü - Ö E n a ^ a j Ü ' ' t j j - Ü j

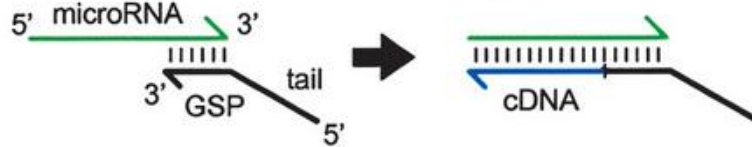
· ' ' ä j - P r i m e r E x t e n s i o n - í ' ' Ö Ö q 1 / 2 v ' ' # \$; ' ' ' ' u @ j j ' ' Ý " @ Y m i R N A ' ' k Ä w e a j j

· ' ' m i R N A É á 7 ä k ä Ö w e j j P r o b e ' ' l Ü - Ö r ' ' @ n j Ü x @ S Ü 1 É ä l ä k ä Ö Ü @ Ü

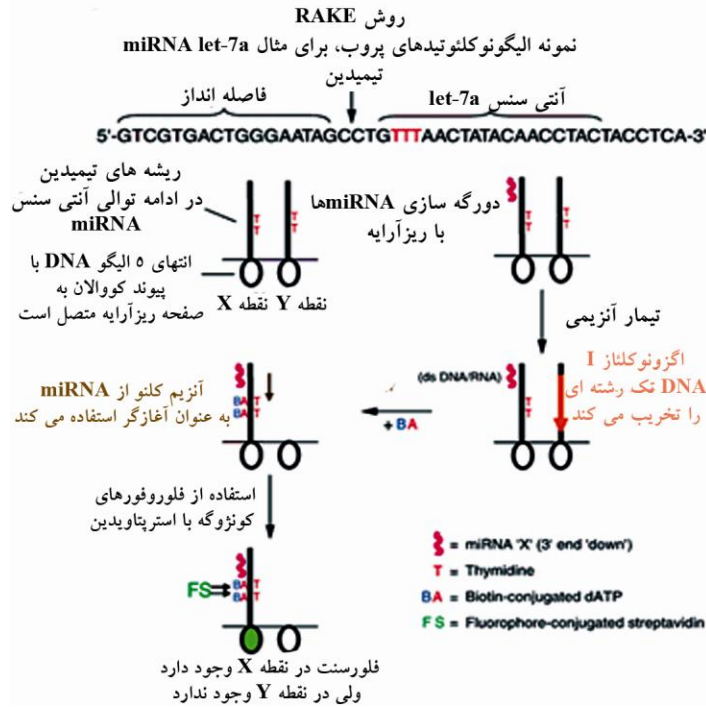
· ' ' - í ' ' k k e a n 2 ^ c D N A ' ' ' ' Ø w C e k @ j ; ' ' ä j - @ n ^ A í P U @ Ö Ö - ä n - j Ý Ü - ¥ @ n Y ' ' k Ä w

MicroRNA: A | E

... j - ... s k @ E ... k @ n ... E @ a ... j DNA u ... w ... Ca ... N ... A ... v j j - A ...
 ... Y s q DNA U x U ... - ... U ... a j - n ... x ^ a N j j U - v U ... P A ... v j j > j a U k n ...
 ... E U - ... 0 @ a j # ... a v O k U O Y ... - k a A U w j v j ... E x P @ a ... j a v ... a k a w U j ...
 ... k u j Y " Y x j k # ... O a T M U ^ " c DNA Y Y " * A P w v j k a k n x U U j v ...



Gene Specific Primer: GSP ... miRNA a k a w U j ... Y > a U ... k j ^ Y j k A w j ... P E O j ... w n j E ... a k O Y ...
 ... a O U ... DNA U j E k j



Y' k P A v j a - j r ... DNA a ... a v U N a j ... U U w j j y x j k P E U a i k n p E ... a k l B U ... RAKE U ... E k O a k U s a E Y ...
 O a v ... a E U U ... P i x k x c Y ... a P C a j N B j k a O - k w O j v U - u ... s p j e r E ... j P O U j N j a U k y B - U a O a E a k l a w U U a Y O - ... E ...
 ... k u @ m i R N A a U k @ P N A P E U U O U ... E u s a j k v a P u j y A n i R N A Y j v y A N P X U M U ... j a - B - a e P a v O k a O P o e v ...
 ... a k v l e B O - k e O v k i O a a U a P T M N K E P w k O ... j a j ... x ^ a O P j l " u y j r U " a e j u B M N U k - B a j ... P a a j i P j e T M a - ...
 ... Y ' k A w p n i U j - r j U j DNA O a j K l u w Fragment " U U P O E 2 O A O k y " C A j j ... a U ; e w O C U Y O n a - v P Y " a j P U w Y - ...
 ... I U - ... O a U " a U w y O - k w A o p e v j U a k n e E a O B O k l E U k j B i U i R N A a k a P w j D e n P D a e v O A S T P x ' U U A O j ... U ...
 ... # . & U a O ... x O E . N j a E E Y ... u j j m i R N A w A P i l - k * U " U P E a B E N U a O j k . F l u o r o p h o r e - A U U - U O A

miRNA A; É

ÓÉ xÚk æn j\$ "á-kjr" 'É' Ú ~ miRNA k c Ú j " Ð Ú É Ð @ ; É ' Ú x @ @ @ @ Ð miRNA x m k i á @ @ @ ; j
ä É v æ ú f i Ð k É ' u Á k n ' É á ' - ' ' x k æ n k @ æ ú v m # @ Ð n j Ð @ @ É j k @ ú Ú Ó K É ;
j miRNA ä - k k miRNA ~ ä x Ú Ð É Ú ä k B ' - @ @ R S C ' ä ä ' k ' @ @ @ ' ä ' U miRNA Ö ' ä ' k @ @ ' - æ
Ð ä j \$ - n k @ @ n j ' ä w k E j k @ P Ä I Ð - É @ B Ð u á ' Ú u @ % Ð j' Ð Ú É á j Ú É ' miRNA k B
' P @ É ' @ Y ä j ä k @ C j - ± k æ c n ' ä É æ v ' Ú Ö - @ Y Ä Ú j' Ú P æ n @ ä k B u æ Ð Ú Ó k W E E j ' P
Ð # j, Z' Ú Ú ' Y' k Ä miRNA ' ä ú æ n - ä j k B miRNA k ö ' Y' j Ú Ú k k @ P ä k @ @ Ö v ä k B n @
Ð æ @ æ P miRNA ' Y' " k Ú @ Ä ' Ö v ä j æ n Ú Ú - N Ú j - x Ú j miRNA k k @ B æ v Ú i - Ð É Ú Ú @ æ Ú æ Ú B
' - Ð É Ö - Ö ' ä j miRNA u v N Ä Ä ' Ó - Ä N T - Ð Ú - x j ä Ú Ú É ' Y Ú n Y ä k - P Ö ä j - Ú " n
t - Ú @ @ @ n j Ú Ð v æ n k @ miRNA v ä Ð n j - Ö ' t \$ \$ Z' - É ' Y k miRNA j Ö ä j k æ PCR x B k É
É Ø ' ä k @ @ a w Ú j ' Ú ' ' Ä - @ @ @ Ö ' ä k @ @ Ð ä Y Ü æ n miRNA k j Ö ä j w v Ö Ö æ @ @ æ @
' ä k @ B ä @ ú r ä v ä k j ä - Y n j miRNA ' 7 Ø ' RISC P ' Ú Ó k @ a æ É ' Ú v É - É ' Ö ä j Ú v TM æ Ú
' t u j j ' miRNA Ú - - B ' high-throughput HITS-CLIP = ä ' k @ @ w Ú ^ ' - j ' Y
" @ Ú Ü @ Y j ä k k R S A' m Ö ½ j k ^ P É j k sequencing of RNA isolated by crosslinking
\$ @ m R s d a n - æ n j ' Ú Ö ä Ú j j B - Y j TM Ä j ' Ð Ö K E v photoactivatable - PAR-CLIP immunoprecipitation
Ó Ú @ j miRNA " Ú k æ É ' ä í " Y ' u µ k Ä Bigtin œ k j - n ribonucleoside-enhanced crosslinking and
Ú ' = t \$ + mi R e c k e r " - j ' Ö @ @ Ä Ú k Ú B " v Ú k Ö Ú ä j - R M C R A C E ' É Ú \$! u j k B Ú Ø Ð j Ö Ö -
x k @ B \$ k @ miR F I N D E R Ú \$, mi R c h e c k - j Ö TM Ä j ' s k @ É ' ä @ miRNA % Ö É ä ' ä j - " * " - É É
ä P c ä Y k Ä Ö Ú É Ú S - P ä k Ä Ú j j Y " ä Y j - ± PCR ' P Ð æ k E r Ú - - @ @ ä j j ' u m j k Ú Ö " ä k n
' ä j - @ n É Ú - C o m p ä r a t i v e G e n o m i c j ' k @ n 7 Ø ' ä k B miRNA w Ú j Ú @ - @ n j É Ü j k B Ú w i j
' Ø @ ä j ' ä @ N miRNA æ þ æ m Y ' Ð @ k ' Y i s Ú É U % Ö P Ä k - miRNA j t ' k S A c Ä
' u B k o @ miRNA @ É É ' ä u ' c e ä Ú - - ' ä k k Ä @ B k B
t " @ B ' ' æ ' j v miRNA " k n j ä Ú j Y Ú Y ' P w k E k Ú Y ' ä k B
x ^ " k @ Ð Ú Ü ä l k @ B N - j j - Ú Ú Ö ä P É - ± Ú ' j @ @ n É - Ú v ' ä k @ k B @ @ @ TM B ä Y ' k
k @ miRNA æ ä Ú æ n ' Ú ' P ° N k 2 Ö ' x k É Ö j . @ B ' s ä k @ B @ j k k Ú @ É - ä É æ v - k @ ä
É \$ + " - j " Ú P c ä Y k Ä Ö Ú É Ú S - ' j ' Y ' k Ä w i j j miRNA B P É ' ä v k @ ä Y " @ w Ä miRNA ä j - n

miRNA ä k x B S i k ä j ; k k Ú B Ö -

' miRNA v ' ä í " @ Ú Ü ä n j " Ú @ É v ' æ j ä " @ ä " Ú k É v k n f ä v k Ú Ö ä Ú k j ; % k Ú B Ö -
Ä k € Ú @ ; ' ä k B e h k - w Ú Ó k - @ ; j Ö TM Ä j Ú - æ í ' - j - Ä
= ' Ú @ @ - Ú k Ø ä @ ; æ P Ú k v @ @ É þ - W Ä j Ö ' Ú k miRNA
j u @ ä - j w ; k e n æ miRNA Y x ä Ú æ n ä ° Ä j @ ä k y i Ú k Ú Y miRNA k @ Ú Z ' Z' Ö Ú Ú S ' x - Ú Ú É k v
' ä j - @ r ä ' ä É @ w @ ; k B ä j k TM Ä j ' i k ' @ \$ \$ \$ Z' Z' É x æ s ' P - É n " u ; u j j j Y " Y Y ' Y

Uac@ad@erj - h@nka@Bw@ \$N'j Ú ¥k o Ú " @ ð @ ð miRNA @ ¶ Ú Ý " - Û ~ k @¶ ær- k wCEk
 P @ © P @ (utj - j Ú äy @ YRNA äk xß " Ú ß Ò Ú yä Ú j æ Ö B ' È " P Ò - j - % Ú M @ Ò Ú ä k ä B -
 È Ý j " zj Ò Ú " ~ - ä ' @ miRNA È ä ä k'p - k' Ú k B Ä Ö j @ Ú j É - j '

miRNA ä k xß " ð Ú ß ä k - ß Ó Ú j z ä i Ú Ú " ~

URL	Year	Method	Model	Accuracy	Notes
http://mima.imb.forth.gr/SSCprofiler.html	2007	Hidden Markov Models	HMM	1	SSC profiler
http://tagc.univ-mrs.fr/mireval/	2013	triplet-SVM support vector machines	SVM	2	MirEval 2.0
http://www.bioinf.seu.edu.cn/miRNA/	2007	random forest	RF	3	MiPred
http://demol.int.ragon.com/miRNA/cgi-bin/MicroprocessorSVM.cgi		support vector machine	SVM	#	Microprocessor
http://mima.jnu.ac.in/cidmirna/		stochastic context free grammar		\$	CID-miRNA

SSC profiler
 @ Ä ^ ^ x j V M æ Ö ä ð Ú - ä k Ú v K Ö k j i j - ä n N j ð Ú Ö k Ú ß ä ð ð miRNA È @ ð ä y - n
 ä N j Ú @ v ' ä @ w = ä N j Ú ä @ v i ä k " k xß - Ú j @ Ú j - k wCEk i k È @ ð æ - k w
 x k @ ð j - Ú ð ð j ð " - k ä miRNA æ r ' j ð æ @ k k æ j Ö j @ ð ä k j ð j miRNA k ä ß É
 HeLa ä k i @ B Ö @ Ý " æ r ' ä - Ú k a m C E k U Ú s j ' ä ä N Q ¶ Ú v ä Ö ä ^ Ä k È Ú j w C E k i
 - @ ¶ Ú z k - @ v Ö æ @ n ' x ^ ' ä ä Ö ä j @ - j j ' Ý ' - Ú " @ % Ö r Ú k ' @ ¶ Ý p a n k B u - x k j w C E k j i k Ä t -
 - k wCEk @ ð j j ' Ö Y @ k " - Ú ä Y Ö - ð j V M @ Ä j - j miRNA i @ ð N ä Ú Ö ' A - k ' i ' k ' i Ú ¥ ' P ä Í ' ä - N Ü k
 k @ ð B @ @ Ö ^ miRNA ' Ý " @ @ % k v @ @ j @ @ ä - k @ @ ð i Ä k æ ð j @ @ r ä k @ @ @ j Ä j Ú ' ä k B - k w
 = " @ ¥ k ñ j Ö @ ð v k @ ä B % " ð È B æ v v - Ú @ ¶ Ú Ö - Ø æ @ ð ð æ ð Ö ð j ' ä - @ j
 Ú " ' & " Ö É ä - k v " B Ö ^ - n p Ü P N Ä k Ö y ' Ö ä ä j B æ Ö Ö - j - Ú Ä j È u j j ' ' Ý " Ö W Ö ä ä Ú k j B N j
 È " @ ¥ k i n ' ä Y k " B @ ¥ ä v Ö i \$ Ö È j Ú Ú ä æ n j Ú Ä ð // m i m a . i m b . f o r t h . g r / S S C p r o f i l e r . h t m l

