



Predicting the targets of medicinal plant miRNAs in human mRNAs by using computational methods

Azita Salampour^{1*} Dariush Salimi²

*1. University of Zanjan

2. University of Zanjan

ARTICLE INFO

Article history

Submitted: 2026-01-08

Revised: 2026-07-27

Accepted: 2026-08-02

KEYWORDS

Plant miRNAs,
Cross-kingdom gene
regulation, effective feature,
Target site.

ABSTRACT

Cross-kingdom regulation of human genes by plant miRNAs has always been a topic of discussion and attention. Several reports have been published on the presence of dietary plant miRNAs in the human digestive tract, raising great hopes for their discovery as potential therapeutics. Recent studies have demonstrated that plant miRNAs can enter the bloodstream and plasma of mammals through the digestive tract, subsequently reaching tissues and cells. miRNAs are a type of single-stranded non-coding RNAs with a length of approximately 19–24 nucleotides, which are known as potent regulators of gene expression. These small molecules can regulate mRNAs by cleavage or inhibition of translation. Therefore, discovering the targets of miRNAs is of great importance in biological research. However, due to their short length and limited sequence complementarity with target genes, developing algorithms for accurate prediction of miRNA targets has always been challenging. In this study, the Kronecker method and the mintRULS algorithm, the regularized least squares objective function, were used to predict the targets of plant miRNAs in the human body. Thus, by the effective features that are used in mintRULS algorithm and applying them in the plant miRNA and human mRNA sequence datasets in a similarity-based manner, we were able to achieve a very promising level of model performance as PmintRULS in the experimental dataset from 0.839 to 0.842 in identifying human target sites and classifying them into three classes of strong, medium, and weak, which indicates its high generalizability. For the purpose of prognosis and treatment of various diseases.

* Corresponding author: Azita Salampour

✉ E-mail: azita.salampour@yahoo.com





^{۱*} کارشناسی ارشد، دانشگاه زنجان.

^۲ دکترای تخصصی، استادیار، دانشگاه زنجان.

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۴۰۴-۱۰-۱۸

بازنگری: ۱۴۰۵-۰۵-۰۵

پذیرش: ۱۴۰۵-۰۵-۱۱

واژگان کلیدی:

miRNA گیاهی، تنظیم بیان ژن Cross Kingdom، ویژگی موثر، جایگاه هدف.

چکیده: miRNAها، نوعی از RNAهای تک رشته‌ای غیررمزگذار با طول تقریبی ۱۹ الی ۲۴ نوکلئوتید هستند که به عنوان تنظیم کننده‌های قوی بیان ژن شناخته می‌شوند. این مولکول‌های کوچک می‌توانند mRNAها را از طریق برش یا مهار ترجمه تنظیم کنند. بنابراین، کشف اهداف miRNA در تحقیقات زیستی اهمیت زیادی دارد. تنظیم ژن‌های انسانی به صورت Cross Kingdom توسط miRNAهای گیاهی در مطالعات مختلف همواره مورد بحث و توجه بوده است مطالعات اخیر نشان داده‌اند که miRNAهای گیاهی می‌توانند از طریق دستگاه گوارش وارد جریان خون و پلاسمای پستانداران و سپس بافت‌ها و سلول‌های گیرنده شوند و mRNAهای انسانی را مورد هدف قرار دهند. اما به دلیل کوتاهی طول آنها و مکمل بودن محدود توالی‌شان با ژن‌های هدف پیش‌بینی دقیق اهداف miRNAها همواره چالش برانگیز بوده است. در این مطالعه، از روش Kronecker و مدل mintRULS که از تابع هدف حداقل مربعات منظم بهره می‌برد، برای پیش‌بینی اهداف miRNAهای گیاهی در بدن انسان استفاده شده است. به گونه‌ای که، با اعمال وزن به ویژگی‌های موثر در مجموعه داده‌های توالی miRNAهای گیاهی و mRNAهای انسانی به صورت شباهت محور و همچنین تولید مجموعه داده انسان گیاه، توانستیم به سطح امیدوارکننده‌ای از عملکرد مدل در مجموعه داده‌های آزمایشی در شناسایی جایگاه‌های هدف انسانی و طبقه‌بندی آنها در سه کلاس قوی، متوسط و ضعیف برسیم به طوریکه نام مدل پیشنهادی که با اعمال وزن به ویژگی‌ها و داده‌های جدید ایجاد شد با عنوان PmintRULS معرفی گردید. این مدل در شناسایی miRNAهای گیاهی در این مجموعه داده‌ای که شامل برنج، دانه سویا، ذرت و گیاهان برگ سبز مانند کلم بروکلی می‌باشند از ۰.۸۳۹ به ۰.۸۴۲ بهبود یافت. این نتیجه می‌تواند نشان‌دهنده قابلیت تعمیم‌پذیری آن در پیش‌آگهی مجموعه‌ای از بیماری‌ها می‌باشد.

✉ azita.salampour@yahoo.com

Journal homepage: jmpb.znu.ac.ir

*نویسنده مسئول: آزیتا سلام پور



مقدمه

ظهور miRNAها به عنوان تنظیم کننده های اصلی در تنظیم ژن، منجر به کشف یافته های جدیدی در حوزه زیستی شده است. miRNAها متعلق به دسته ای از RNAهای کوچک غیرکدکننده ای هستند که طولی برابر ۱۹ تا ۲۴ نوکلئوتید دارند و مشتق شده از ساختارهای ثانویه ژن های رونویسی شده هستند. این مولکول های کوچک با تنظیم بیان ژن در سطح بعد از رونویسی در گیاهان، پستانداران و ویروس ها، ایفای نقش می کنند [۱۷، ۳۹، ۳۸، ۱۵، ۱۴].

اولین miRNA شناسایی شده (lin-4) در سال ۱۹۹۳ توسط آمبروس در کرم *aenorhabditis elegans* کشف شد [۱۱، ۱۰]. تحلیل های بیشتر نشان داده اند که miRNAها در محیط خارج سلولی به صورت محصور شده و در وزیکول های کوچک غشایی^۱ مانند اگزوزومها^۲ و میکرووزیکولها^۳ یا همراه با پروتئین های اتصال دهنده RNA^۴ مانند AGO^۵ و یا در کنار لیپوپروتئین های^۶ با چگالی بالا وجود دارند [۱۴، ۱۸، ۲۰، ۲۱، ۲۳].

طبق مطالعات صورت گرفته مشخص شده است که miRNAها در فرایندهای مختلفی در گیاهان، از جمله رشد و نمو، انتقال سیگنال، پاسخ به تنش های زیستی و غیرزیستی و تنظیم متابولیت های ثانویه و حتی در تنظیم فرایند رسیدن میوه نقش دارند [۱۶]؛ به علاوه، تحقیقات نشان دادند که گیاهان می توانند miRNAهای تولید شده توسط گیاهان مجاور خود را جذب کنند و از طریق آن، خاموشی ژن پس از رونویسی را در گیاه گیرنده فعال سازند [۲۸]. به تازگی نیز تنظیم بیان ژن به صورت Cross Kingdom^۷ توسط miRNAهای گیاهی به موضوعی قابل توجه میان پژوهشگران تبدیل شده است [۱]. در سال ۲۰۱۲، ژانگ و همکاران گزارش دادند که miRNAهای مشتق شده از گیاهان می توانند در سرم خون انسان یا در پستاندارانی که از گیاهان تغذیه می کنند، وجود داشته باشند و بیان ژن های خاصی را در سطح پساترجمه ای تنظیم کنند [۲۶، ۱۳، ۲۱]. این یافته های جالب، شواهد اولیه ای را فراهم کرده اند که miRNAهای گیاهی ممکن است توانایی انتقال از گیاهان

^۵ Argonaut^۶ Lipoproteins^۷ Cross Kingdom

به مطالعه چگونگی انتقال مولکول هایی مانند miRNAها یا سایر RNAهای کوچک و اعمال اثرات عملکردی بین گونه های زیستی مختلف، مانند گیاهان و حیوانات، اشاره دارد و نشان می دهد که چگونه این مولکول ها که از یک گونه زیستی نشئت گرفته اند، می توانند بیان ژن را در گونه دیگر تنظیم کنند و به طور بالقوه بر فیزیولوژی و سلامت ارگانیسم گیرنده تأثیر بگذارند.

^۱ وزیکول پوشش سلولی کوچکی است و مواد را درون سلول منتقل می کند و در فرایندهای مختلف سلولی، مانند متابولیسم و ذخیره آنزیم، شرکت می کند. اساساً آن ها مانند حباب های کوچکی درون سلول ها هستند که مواد را از مکانی به مکان دیگر حمل می کنند.

^۲ Exosome^۳ Micro Vesicle^۴ RNA binding proteins

به پستانداران از طریق دستگاه گوارش را داشته باشند [۲۷، ۲۴، ۲۵]. این توانایی نوین miRNA های گیاهی برای تنظیم ژن های هدف در موجودات مختلف ممکن است درک کنونی ما را به طور کامل دگرگون کند و فرصت های تازه ای را برای درمان های نوین مبتنی بر رژیم غذایی گیاهی فراهم آورد [۲، ۵، ۹، ۱۰، ۸، ۱۲، ۱۹].

مطالعات اخیر شواهدی ارائه داده اند که نشان می دهند miRNA های گیاهی حتی پس از گذراندن فرایندهای مختلفی مانند ذخیره سازی، فرایند پخت یا هضم، همچنان قابل شناسایی هستند [۲۲]. گیاهان حاوی متابولیت هایی با خواص ضدالتهابی، ضدباکتریایی، ضدویروسی، ضدانگل، ضداسهال، آنتی اکسیدانی و ضدسرطانی هستند [۳]؛ لذا پتانسیل گیاهان دارویی در درمان سرطان رو به افزایش است. گیاهان دارویی با خواص ضدسرطانی، پتانسیل قابل توجهی به عنوان جایگزین یا مکمل درمان های متداول دارند [۴]. در واقع، داروهای ضدسرطان مشتق شده از گیاهان به دلیل هدف گیری مؤثر miRNA ها، به شدت برای درمان بیشتر بیماری های سرطانی توصیه می شوند [۲۹]؛ برای نمونه، ترکیب گیاهی سولفورافان^۸ در گیاهانی مانند جوانه کلم بروکلی، کلم و هویج، سلول های سرطانی معده در انسان را با افزایش بیان miR-124 سرکوب می کند [۳۰]. همچنین تعامل بین miRNA گندم و mRNA انسانی می تواند در تنظیم

شبکه هایی از بیماری های پیچیده، مانند اسکیزوفرنی، صرع، سرکوبگر تومور و التهاب، نقش مؤثری داشته باشد [۳۱]. از آنجا که تشخیص زودهنگام سرطان در بهبود نتیجه درمان حیاتی است، قابلیت شناسایی مراحل اولیه سرطان ها با حساسیت و ویژگی بالا همراه است [۳۲].

شناسایی اهداف miRNA یکی از روش های کشف نقش آن در فرایندهای زیستی طبیعی است؛ زیرا مطالعات اولیه نشان دادند که miRNA های گیاهی می توانند به صورت کامل و یا تقریباً کامل با mRNA های هدف گیاهی خود جفت شوند [۳۳، ۳۴].

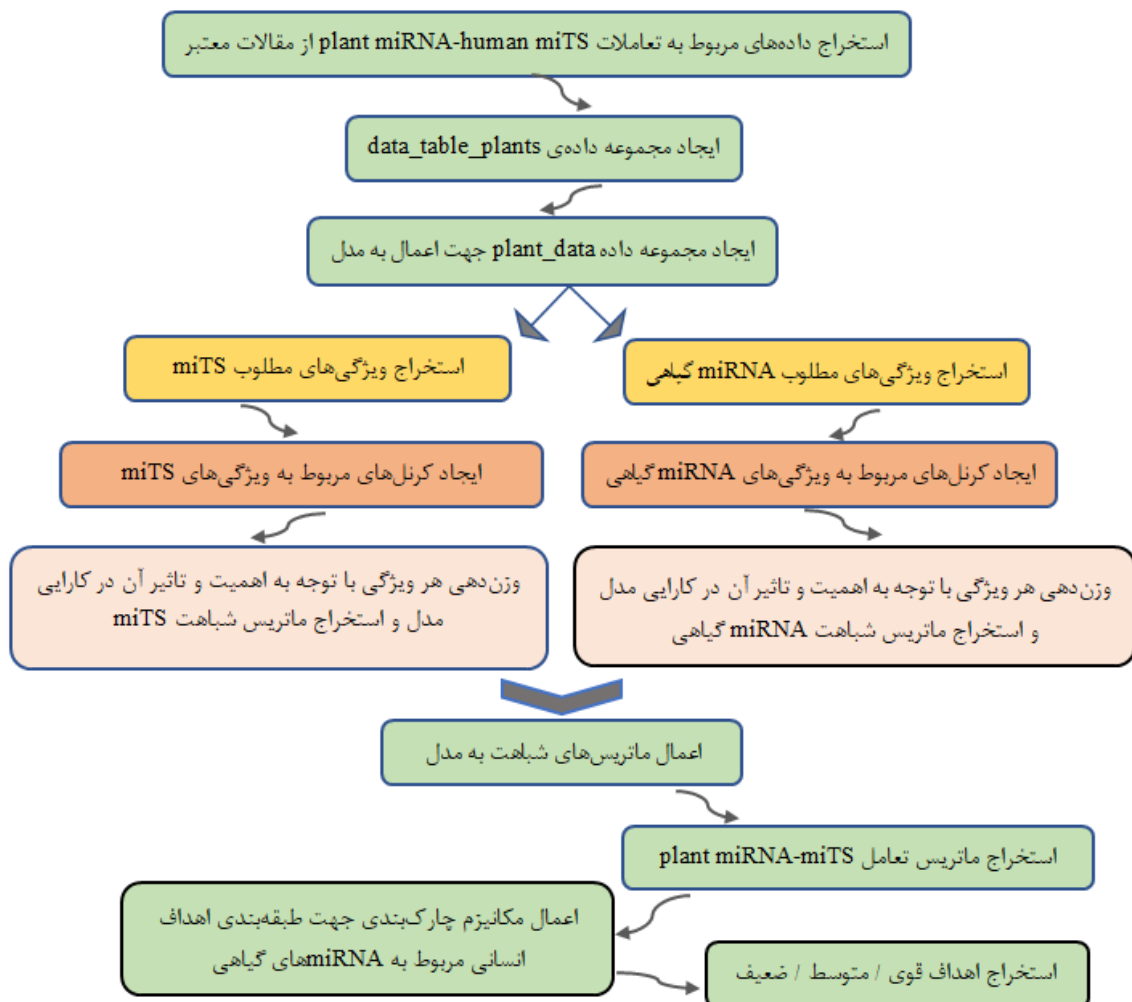
در این مطالعه با اطلاعات مجموعه داده ایجاد شده انسان - گیاه (مجموعه داده های miRNA گیاهی و mRNA انسانی) که پیش تر به آن اشاره شد، الگوریتم یادگیری ماشین مبتنی بر تابع هدف حداقل مربعات منظم، روش Kronecker و همچنین تعیین میزان اهمیت هر ویژگی، تعاملات بین miRNA-miTS ها را مورد بررسی قرار دادیم تا بدین وسیله بتوانیم اهداف پیش بینی شده را در سه دسته قوی، متوسط و ضعیف طبقه بندی کنیم [۶۰، ۶۹، ۷۰]. در نهایت، با داده های تجربی مدل را ارزیابی کردیم و به نتایج مطلوبی در شناسایی اهداف دست یافتیم تا بدین وسیله بتوانیم به درمان و پیش آگهی طیف وسیعی از بیماری ها سرعت بیشتری ببخشیم. از چالش های موجود در این پژوهش

^۸ Sulforaphane

در این مطالعه به پیش‌بینی اهداف انسانی miRNAهای گیاهی حاصل از مصرف خوراکی در بدن انسان خواهیم پرداخت و سپس این اهداف را در سه کلاس قوی، متوسط و ضعیف طبقه‌بندی خواهیم کرد؛ لذا فرایند تولید ماتریس تعاملات plant miRNA-human miTS بر اساس میزان اهمیت آن‌ها از ایجاد مجموعه داده تا استخراج نتیجه نهایی را می‌توان در گام‌های زیر به‌وضوح مشاهده کرد.

می‌توان به عدم وجود پایگاه داده‌ای منسجم انسان - گیاه اشاره نمود. همان‌طور که می‌دانیم، وجود داده کافی در آموزش مدل و پیش‌بینی دقیق، از اهمیت بالایی برخوردار است [۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶]. با وجود هرچه بیشتر این داده‌ها، کارایی مدل در پیش‌بینی اهداف افزایش می‌یابد و از دقت بالاتری برخوردار خواهد شد.

مواد و روش‌ها



شکل ۱: فرایند تولید ماتریس تعاملات plant miRNA-human miTS و طبقه‌بندی اهداف انسانی بر اساس میزان اهمیت آن‌ها از ایجاد مجموعه داده تا استخراج نتیجه نهایی

تولید مجموعه داده انسان – گیاه

به دلیل عدم وجود پایگاه داده‌ای منسجم که نشان‌دهنده اهداف و تعاملات بین miRNA های گیاهی و mRNA های انسانی باشد، داده‌های مورد استفاده در مدل از مقالات به‌روز و متعدد که نتایج مربوط به این تعاملات را به‌صورت پیش‌بینی‌شده و تجربی آزمایشگاهی شناسایی کرده‌اند، جمع‌آوری شده است. سپس اطلاعات مورد نیاز از این داده‌ها که تنها شامل نام miRNA گیاهی و ژن مورد هدف در بدن انسان بود، استخراج شد تا مجموعه داده مورد نظر برای اعمال به مدل، مورد استفاده قرار گیرد [۱۰، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰]. مراحل و نحوه استخراج اطلاعات در شکل ۲ نشان داده شده است. این مقالات شامل طیف نسبتاً وسیعی از miRNA های گیاهی در تعامل با ژن‌های انسانی هستند که از این میان، تعداد محدودی از گیاهان که توالی محافظت‌شده‌ای داشتند، انتخاب شده‌اند که شامل دانه سویا^۹ [۵۱]، برنج^{۱۰} [۵۲]، ذرت^{۱۱} [۵۳]، گیاه MTR^{۱۲} [۵۴]، جنسینگ^{۱۳} [۵۵]، دانه کلزا^{۱۴} [۵۶]، گوجه فرنگی^{۱۵} [۵۷]، انواع کلم و کلم بروکلی^{۱۶} و گیاه *Arabidopsis thaliana* [۵۸] می‌شوند. شایان ذکر است که تعداد داده‌های استخراج‌شده

از منابع مطالعاتی شامل ۳۲۹ miRNA گیاهی در تعامل با ۱۵۲۷ ژن انسانی به‌عنوان داده‌های آموزشی و ۸ miRNA گیاهی در تعامل با ۴ ژن انسانی به‌عنوان داده‌های آزمایشی در نظر گرفته شده است.

طبق منبع مطالعاتی ذکر شده، انتخاب این داده‌ها به‌عنوان پیش‌بینی‌شده بر این اساس انجام شده است که ابتدا ۲۰ miRNA انسانی که ژن‌های خاصی را هدف قرار می‌دادند و ناحیه هسته آن‌ها توالی یکسانی با ناحیه هسته ۸ miRNA گیاهی ذکر شده دارد، به روش *in silico*^{۱۷} (نوعی روش آزمایشگاهی – محاسباتی) مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند. معیار انتخاب این تعداد محدود برای بررسی، محافظت‌شده بودن و ثبات بالای توالی آن‌ها ذکر شده است. همچنین ژن‌های انسانی هدف بیان‌شده در منبع مطالعاتی در پایگاه داده miRTarBase اعتبارسنجی شده‌اند. طی محاسبات صورت‌گرفته، ژن‌های مورد هدف miRNA های انسانی نیز توانستند مورد هدف miRNA های گیاهی انتخاب‌شده قرار گیرند. در نهایت، نتیجه حاصل‌شده به کل ۳۲۹ miRNA و ۱۵۲۷ ژن تعمیم داده شد؛ لذا این تعداد از miRNA ها و ژن‌ها

¹⁷ in silico

روش *in silico* یکی از مهم‌ترین رویکردهای پژوهشی در زیست‌شناسی محاسباتی، بیوانفورماتیک و زیست‌فناوری است که امروزه در مطالعات ژنومیک، ترنسکریپتومیک، طراحی دارو، طراحی واکسن، پیش‌بینی ساختار پروتئین و شناسایی برهم‌کنش‌های مولکولی، به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد.

⁹ Glycine Max

¹⁰ Oryza Sativa

¹¹ Zea Mays

¹² Medicago Truncatula

¹³ Panax Ginseng

¹⁴ Brassica Napus

¹⁵ Solanum Lycopersicum

¹⁶ Brassica Oleracea

به‌عنوان داده‌های پیش‌بینی‌شده در این تحقیق در نظر گرفته شده‌اند. اعتبارسنجی مدل در این پژوهش مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

بقیه داده‌ها نیز طبق مطالعات صورت‌گرفته در مقالات ارجاع‌شده کاملاً تجربی - آزمایشگاهی بوده‌اند که در miRNAهای گیاهی و ژن‌های مورد هدف آن‌ها با توجه به یافته‌های آزمایشگاهی بر نمونه‌های انسانی بیان شده است.

جدول ۲: نقش عملکردی miRNAهای گیاهی در بدن انسان. گونه‌های گیاهی به همراه miRNAهای موجود در آن‌ها و اهداف انسانی که می‌توانند منجر به درمان و یا تشدید بیماری شوند.

منبع	بیماری	ژن مورد هدف	miRNA	گونه گیاهی
[۴۸-۵۰، ۵۸]	افزایش کلسترول	LDLRAP1	osa-miR168a	برنج
[۴۹]	سرکوب فیبروز ریوی	Tab1(TGFβ)	osa-miR172d-5p	
[۵۹]	رشد سلول‌های سرطان پستان	TCF7	gma-miR159a-3p ath-miR159a	سویا، کلم بروکلی و <i>Arabidopsis thaliana</i>
[۵۰]	کنترل بیماری‌های قلبی و عروقی و جلوگیری از پیشرفت تصلب شرایین	JAM-A	ath-miR156a osa-miR156a zma-miR156a-5p bol-miR156	اسفناج، کاهو، ذرت، برنج و <i>Arabidopsis thaliana</i>

ناقص حذف شوند؛ برای مثال، تمام miRNAهایی که

یک یا چند حرف «N» در توالی نوکلئوتیدی خود داشتند، حذف شدند. همچنین کمتر از چهار تطابق به‌عنوان عدم وجود تعامل بین miRNA گیاهی و mRNA انسانی در نظر گرفته شده است. گام‌های تولید مجموعه داده انسان - گیاه در شکل ۲ نشان داده شده است.

استخراج اطلاعات زیستی و ژنتیکی

در این مطالعه از پایگاه داده‌های مختلفی همچون PNRD، TargetScan 8.0، miRbase 22.1 و NCBI برای استخراج اطلاعات مربوط به توالی‌های گیاهی و انسانی استفاده شده است. همچنین داده‌های موجود پیش‌پردازش شدند تا جفت‌هایی با اطلاعات

پیش بینی اهداف miRNA های گیاهان دارویی در mRNA های انسانی با روش محاسباتی / سلام پور؛ آزیتا، سلیمی؛ داریوش.



شکل ۲: مسیر ایجاد مجموعه داده ی data_table_plants

داشت؛ به گونه ای که برای طبقه بندی سه کلاس با عنوان اهداف قوی، متوسط و ضعیف بین miRNA-miTS های انسانی - گیاهی، از این داده ها استفاده خواهیم کرد.

اطلاعات حاصل از تعاملات plant miRNA-human mRNA

بخشی از اطلاعات استخراج شده از مجموعه داده data_table_plants در مجموعه داده نهایی plant_data و در جدول ۳ قابل مشاهده است. بر این اساس، از ۱۵۳۱ ژن انسانی، ۱۰۳۲۶ جایگاه اتصال برای ۳۳۷ miRNA گیاهی شناسایی شده است؛ بنابراین، تعداد ۱۰۷۰۱ تعامل بین miRNA-mRNA به عنوان داده مثبت استخراج شد؛ لذا یک ماتریس همجواری $A_{337 \times 10326}$ از داده های موجود خواهیم

جدول ۳: بخشی از اطلاعات و نتایج استخراج شده از مجموعه داده data_table_plants

miRNAs	mRNAs(miTS)	Genes	MTAs
۳۳۷	۱۰۳۲۶	۱۵۳۱	۱۰۷۰۱

محاسبه امتیاز مبتنی بر شباهت برای miRNA گیاهی

در این بخش، سیستم امتیازدهی جامع مبتنی بر شباهت بین miRNAهای گیاهی طراحی می‌شود؛ به طوری که این امتیازها بر اساس میزان شباهت دو miRNA به دست می‌آیند. این ویژگی‌ها شامل موارد زیر هستند که به ترتیب مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

- شباهت مبتنی بر انرژی آزاد در miRNA گیاهی (Free energy)
- شباهت مبتنی بر پروفایل تعامل گوسی
- شباهت مبتنی بر روش Needleman-Wunsch
- شباهت مبتنی بر الگوهای تکراری ساده توالی (Simple Sequence Repeat)

شباهت مبتنی بر انرژی آزاد در miRNAs گیاهی

انرژی آزاد miRNA و mRNA عامل مهمی در تسهیل برهم‌کنش آن‌ها است؛ زیرا امکان باز شدن نواحی اتصال و جفت شدن نوکلئوتیدها را فراهم می‌کند. در این مطالعه، حداقل انرژی آزاد هر miRNA با استفاده از بسته پایتونی seqfold و بر اساس قوانین ترمودینامیکی محاسبه شد. سپس شباهت بین جفت miRNAها طبق رابطه ۱ بر

همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، ویژگی‌های فراوانی می‌توان از داده‌های توالی‌یابی شده miRNA گیاهی و mRNA انسانی استخراج نمود؛ ولی لزوماً کلیه این ویژگی‌ها باعث افزایش کارایی مدل در پیش‌بینی اهداف نخواهند شد؛ بنابراین، انتخاب ویژگی‌های مطلوب یکی از مهم‌ترین و اساسی‌ترین موارد در این مطالعه خواهد بود [۳۵، ۳۶].

همچنین پیشرفت‌های اخیر در فناوری توالی‌یابی نسل بعد، امکان تحلیل مجموعه داده بزرگ حاصل از miRNAهای گیاهی را فراهم کرده است [۳۷، ۳۹، ۴۰].

طبق ویژگی‌های پیشنهاد شده در مدل mintRULS که مدل مورد استفاده در این مطالعه است، پیش‌بینی اهداف انسانی توسط miRNAهای گیاهی صورت خواهد گرفت

[۶۰]؛ لذا برای پیش‌بینی بهتر نیاز است تا توالی miRNAهای گیاهی با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرند تا بتوان ویژگی‌های مطلوبی از آن‌ها استخراج نمود. این ویژگی‌ها به صورت شباهت محور استخراج شده‌اند. امتیاز هریک به صورت جداگانه محاسبه و سپس ماتریس امتیاز هر ویژگی به صورت جداگانه تولید شده است. سپس بر اساس معادلات رگرسیون، هر ویژگی بر اساس میزان اهمیتش وزن‌دهی می‌شود.

• φ'_m مقداری ثابت بوده و بر اساس مطالعات قبلی برابر با ۱ در نظر گرفته شده است [۶۰].

شباهت توالی مبتنی بر روش Needleman-Wunsch

بر اساس داده‌های تجربی miTS-miRNA، miRNA های با توالی‌های مشابه در ناحیه هسته معمولاً ژن‌های هدف مشترکی را تنظیم می‌کنند؛ بنابراین، شباهت زوجی توالی miRNA ها با استفاده از الگوریتم Needleman-Wunsch محاسبه و به صورت امتیاز شباهت و ماتریس شباهت نمایش داده می‌شود [۹۰]. امتیاز شباهت بین دو miRNA، m_i و m_j با نماد $NS_m(m_i, m_j)$ و ماتریس شباهت با نماد NS_m نشان داده خواهد شد.

شباهت مبتنی بر الگوهای تکراری ساده توالی در miRNA های گیاهی

الگوهای تکراری ساده در miRNA ها شامل توالی‌های کوتاه ۱ تا ۶ نوکلئوتیدی هستند که می‌توانند بر نحوه اتصال miRNA به mRNA تأثیر بگذارند [۶۵]. با توجه به اهمیت این الگوها، آن‌ها با استفاده از ابزار ssrtool^{۱۸}، از هر miRNA استخراج شدند. فرایند استخراج بر اساس حداقل دو تکرار متوالی انجام گرفت؛ زیرا انتخاب آستانه‌های بالاتر منجر به ایجاد ماتریس تنک و کاهش عملکرد مدل می‌شود.

پایه فاصله اقلیدسی محاسبه و ماتریس شباهت انرژی آزاد miRNA ها با نماد FE_m حاصل خواهد شد [۶۰].

$$ED(mi_i, mi_j) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (Fmi_i - Fmi_j)^2} \quad (۱)$$

Fmi بیانگر انرژی آزاد هر miRNA گیاهی است.

شباهت مبتنی بر پروفایل تعاملی گاوسی

شباهت مبتنی بر پروفایل تعاملی گاوسی در بسیاری از پیش‌بینی‌های مربوط به تعاملات استفاده می‌شود که شامل drug-target [۶۱]، drug-drug [۶۲] و ارتباطات miRNA-disease [۶۳] است. در اینجا شباهت کرنل پروفایل تعاملی گاوسی بین دو miRNA، یعنی m_i و m_j ، به صورت زیر تعریف شده است و با نماد $GP_m(m_i, m_j)$ نشان داده می‌شود [۶۴].

$$GP_m(m_i, m_j) = e^{(-\varphi_m \|IP(m_i) - IP(m_j)\|^2)} \quad (۲)$$

$IP(m_i)$ بردار باینری شامل مقادیر صفر و یک است که پروفایل تعاملات miRNA، m_i را نشان می‌دهد. این بردار بیانگر این است که m_i با کدام mRNA ها تعامل دارد و با کدامیک تعامل ندارد.

φ_m پارامتری برای تنظیم پهنای باند کرنل است و مقدار آن از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\varphi_m = \frac{\varphi'_m}{\left(\frac{1}{nm} \sum_{i=1}^{nm} \|IP(m_i)\|^2\right)} \quad (۳)$$

• nm تعداد کل miRNA های انتخاب شده است.

¹⁸ Simple Sequence Repeat tool
(<https://archive.gramene.org/db/markers/ssrtool>)

مشابه با امتیازهای اختصاص داده شده به miRNAهای گیاهی، ما مجموعه‌ای از ویژگی‌های متمایز را برای miTSهای انسانی که اهداف miRNAهای گیاهی هستند، به کار بردیم که به شرح زیر است:

- شباهت mRNAها بر پایه انرژی آزاد (FE)
- شباهت mRNAها بر پایه دسترس پذیری به جایگاه هدف (TS_{access})^{۲۱}
- شباهت mRNAها بر پایه محتوای AU (AU_{content})
- شباهت مبتنی بر الگوهای تکرار شونده ساده توالی در mRNAهای انسانی (SSR)

شباهت mRNAها بر پایه انرژی آزاد

ابزار seqfold به روشی مشابه با miRNAهای گیاهی برای محاسبه حداقل انرژی آزاد هر جایگاه هدف miRNA به کار گرفته می‌شود. سپس شباهت بین دو جایگاه اتصال با نام‌های t_i و t_j ، طبق فاصله اقلیدوسی و بر اساس انرژی آزاد که با نماد (t_i, t_j) FE_{t_i, t_j} نمایش داده می‌شود، محاسبه می‌گردد و در نهایت، ماتریس شباهت‌های جفتی بر اساس انرژی آزاد که با نماد FE_t نشان داده می‌شود، به دست می‌آید [۶۰].

$$ED(m_i, m_j) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (Fm_i - Fm_j)^2} \quad (۷)$$

^{۲۱} Target Site Accessibility

در این مرحله برای استخراج توالی‌های تکرار شونده با در نظر گرفتن تعداد تکرارهای الگوهای تکراری در هر miRNA، شباهت زوجی مبتنی بر تکرار الگوها بین دو miRNA، یعنی m_i و m_j ، با استفاده از تابع گاوسی^{۱۹} به صورت زیر محاسبه می‌شود [۶۴]:

$$SR_m(m_i, m_j) = e^{(-\varphi_m \|RF(m_i) - RF(m_j)\|^2)} \quad (۴)$$

- $RF(m_i)$ و $RF(m_j)$ بردارهای دودویی هستند که وجود یا عدم وجود تمام الگوهای تکراری در miRNAهای m_i و m_j را نشان می‌دهند.
- φ_m نیز پارامتر تنظیم کننده پهنای باند کرنل است و از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\varphi_m = \frac{\varphi'_m}{\left(\frac{1}{nm} \sum_{i=1}^n \|RF(m_i)\|^2\right)} \quad (۵)$$

ادغام امتیازهای شباهت miRNAها

ویژگی‌های به دست آمده از مراحل قبل با استفاده از روش ترکیب وزنی^{۲۰} با یکدیگر ترکیب می‌شوند تا ماتریس شباهت یکپارچه‌ای برای miRNAها با نام S_m به دست آید که به صورت زیر تعریف می‌شود [۶۰]:

$$S_m = \{(\alpha_1 \times FE_m) + (\alpha_2 \times GP_m) + (\alpha_3 \times NS_m) + (\alpha_4 \times SR_m)\} \quad (۶)$$

محاسبه امتیاز مبتنی بر شباهت برای mRNA انسانی

^{۱۹} Kernel Gaussian Profile

^{۲۰} weighted Combination Approach

شباهت mRNA ها بر پایه دسترسی پذیری به جایگاه هدف

دسترسی پذیری جایگاه هدف miRNA عامل مهمی در اتصال miRNA به miTS و تنظیم بیان ژن است. برای محاسبه این ویژگی از ماژول RNAplfold در بسته ViennaRNA استفاده می شود [۶۰] و شباهت دسترسی پذیری بین جایگاه های هدف بر اساس فاصله اقلیدسی سنجیده و در قالب ماتریسی به نام TA_t نمایش داده می شود.

شباهت mRNA ها بر پایه محتوای AU

افزایش محتوای AU و کاهش GC در نزدیکی محل هدف و ناحیه ۳' mRNA، دسترسی miRNA و کارایی برهم کنش را افزایش می دهد [۶۶]؛ بنابراین، محتوای ^{22}GC در هر ناحیه از هدف miRNA و پس از آن، شباهت زوجی بر اساس ^{23}AU بین دو miTS، یعنی t_i و t_j ، بر اساس فاصله اقلیدسی محاسبه می گردد و با نماد $AU_t(t_i, t_j)$ نشان داده می شود.

شباهت مبتنی بر الگوهای تکرار شونده ساده توالی در

mRNA های انسانی

مشابه miRNA های گیاهی، الگوهای تکراری از توالی هر جایگاه هدف miRNA استخراج می شوند؛ با این تفاوت که معیار فیلترینگ الگوی تکراری بر مبنای حداقل سه تکرار انجام می شود. سپس شباهت دوتایی مبتنی بر

پروفایل گاوسی، یعنی t_i و t_j ، با استفاده از تابع گاوسی $SR_t(t_i, t_j)$ محاسبه می شود و ماتریس دوتایی شباهت ها با نماد SR_t نمایش داده خواهد شد [۶۰].

ادغام امتیازهای شباهت mRNA ها

مشابه با تحلیل صورت گرفته در miRNA های گیاهی، امتیاز ویژگی های به دست آمده از مراحل قبل با استفاده از روش ترکیب وزنی با یکدیگر ترکیب می شوند تا ماتریس شباهت یکپارچه ای برای mRNA ها با نام S_t به دست آید که به صورت زیر تعریف می شود [۶۰]:

$$S_t = \{(\beta_1 \times FE_t) + (\beta_2 \times TA_t) + (\beta_3 \times AU_t) + (\beta_4 \times SR_t)\} \quad (۸)$$

محاسبه میزان اهمیت ویژگی ها

برای بهبود کارایی مدل، اهمیت ویژگی های miRNA گیاهی و miTS انسانی ارزیابی و بر اساس آن ها وزن دهی انجام شد؛ به طوری که با ثابت نگه داشتن ویژگی های mRNA، تأثیر مستقل ویژگی های miRNA گیاهی و بالعکس به دست می آید که طبق جدول ۴ قابل مشاهده است.

²² Guanine Cytosine

²³ Adenine Uracil

جدول ۴: ویژگی‌های استخراج‌شده miRNA گیاهی و miTS انسانی و میزان اهمیت آن‌ها بر اساس معیار AUC

miRNA features	AUC	miTS features	AUC
K_{mi1} : Free energy	0.70	K_{m1} : Free energy	0.84
K_{mi2} : Needleman sequence similarity	0.84	K_{m2} : AU content	0.85
K_{mi3} : Gaussian profile-based similarity	0.84	K_{m3} : Accessibility	0.84
K_{mi5} : SSRs Gaussian-based similarity	0.73	K_{m5} : SSRs Gaussian-based similarity	0.64

طبق شکل ۳ ماتریس مجاورت A_{nm*nt} بر اساس

تعاملات بین تعداد nm miRNA و nt miTS ایجاد

می‌شود؛ به‌گونه‌ای که در صورت وجود ارتباط بین $miRNA m_i$ و $miTS t_j$ مقدار $A_{m_i \times t_j}$ برابر با یک و در غیر این صورت، برابر با صفر خواهد شد. در این مدل، مجموعه داده‌ای تصادفی با k تا $miRNA$ به‌صورت $M = \{m_1, m_2, \dots, m_k\}$ و l تا $miTS$ به‌صورت $L = \{t_1, t_2, \dots, t_l\}$ از ماتریس همجواری A_{nm*nt} انتخاب می‌شوند؛ به‌گونه‌ای که $A_{k*l} \subset A_{nm*nt}$ است [۶۰].

الگوریتم حداقل مربعات منظم

در این مدل تابع هدف، رگرسیون کمترین مربعات منظم‌شده به‌صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\arg \min_H \frac{1}{2} (F - f(K))^2 + \frac{\lambda}{2} \|f\|_K^2 \quad (9)$$

$\|f\|_K$ نرم تابع f است که توسط کرنل K اندازه‌گیری می‌شود و با استفاده از پارامتر λ بین خطای پیش‌بینی و پیچیدگی مدل، تعادل برقرار می‌کند [۶۷، ۶۸].

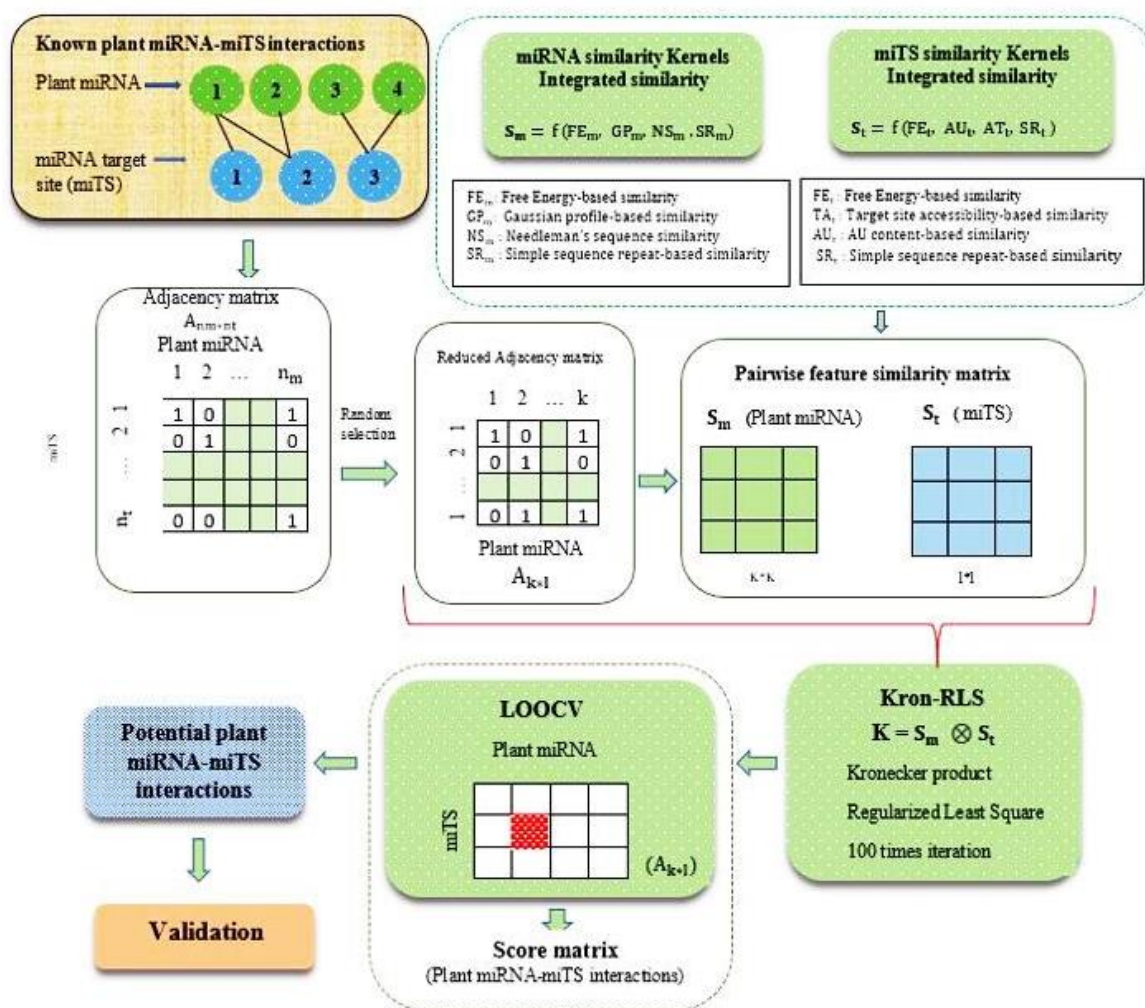
مدل mintTULS

در فاز اول این مسئله ابتدا می‌بایست جایگاه‌های اتصال در بدن انسان که توسط miRNA های گیاهی مورد هدف قرار می‌گیرند، شناسایی شوند که هدف آن پیش‌بینی احتمال وجود ارتباط بین دو گره دلخواه در یک شبکه است؛ لذا در این مطالعه از مدلی محاسباتی با عنوان mintRULS استفاده شده که از ماتریس همجواری $MTAs^{24}$ طبق تعاملات موجود بین miRNA گیاهی و نواحی هدف انسانی شکل گرفته است. این مدل از ماتریس‌های شباهت محور miRNA و miTS، همان‌طور که پیش‌تر محاسبه شد، بهره می‌برد. سپس نتیجه حاصل بر اساس امتیاز به‌دست‌آمده بر پایه روش Kronecker و حداقل مربعات منظم 25 محاسبه می‌گردد [۶۰].

عملکرد مدل PmintRULS

²⁴ miRNA Target Site Association
²⁵ The Regularized Least Square

پیش بینی اهداف miRNA های گیاهان دارویی در mRNA های انسانی با روش محاسباتی / سلام پور؛ آزیتا، سلیمی؛ داریوش.



شکل ۳: مدل PmIntRULS به کار رفته به منظور پیش‌بینی تعاملات plant miRNA-miTS بین انسان و گیاه و ویژگی‌های استخراج شده از توالی‌های miRNA گیاهی و نواحی هدف انسانی [۶۰].

جفت‌های miRNA-miTS را به هم مرتبط می‌سازد، راه‌حل بهتری خواهد بود. برای این منظور، از کرنل ضرب Kronecker استفاده می‌شود [۶۹]. طبق محاسبات پیشین که کرنل miRNA را با S_m و کرنل mRNA را با S_t نشان دادیم، در این صورت کرنل حاصل از ضرب Kronecker به‌صورت زیر خواهد بود:

$$K = S_m \otimes S_t \quad (10)$$

در این روش، کرنل‌های miRNA و miTS به‌صورت جداگانه از بردارهای ویژگی استخراج و جفت‌های miRNA-miTS به‌ترتیب از ماتریس‌های ساختار شیمیایی و شباهت توالی، حاصل می‌شوند و با استفاده از ضرب Kronecker کرنل‌های مربوط محاسبه می‌شوند.

روش Kronecker

در مسئله حاضر، دو فضای ویژگی وجود دارد: فضای miRNA و فضای mRNA. برای حل این مسئله، ترکیب کرنل‌های دو فضا در کرنلی بزرگ‌تر که به‌طور مستقیم

مقدار منفرد^{۲۶} تجزیه کرد [۷۱]. لذا، ماتریس‌های کرنل S_m و S_t به صورت زیر تجزیه خواهند شد:

$$S_m = V_m \Lambda_m V_m^T \quad \text{and} \quad S_t = V_t \Lambda_t V_t^T \quad (۱۴)$$

بررسی کارایی مدل

عملکرد مدل PmIntRULS با انجام اعتبارسنجی متقابل^{۲۷} به روش LOOCV^{۲۸} روی داده‌های انسان - گیاه ارزیابی می‌شود؛ به‌طوری که در هر تکرار، تعامل-miRNA-miTS به‌عنوان آزمون و سایر تعامل‌ها به‌عنوان آموزش در نظر گرفته می‌شوند. برای کاهش هزینه محاسباتی و بیش‌برازش، زیرماتریسی تصادفی از داده‌ها به‌گونه‌ای که $k=nm$ و $l=0.3 \times nt$ است، در ۱۰۰ تکرار انتخاب و ارزیابی انجام می‌شود.

نرمال‌سازی امتیاز و ارزیابی عملکرد

برای محاسبه نرخ مثبت واقعی^{۲۹} و نرخ مثبت کاذب^{۳۰}، از تعاملات واقعی و پیش‌بینی‌شده -miRNA-miTS استفاده می‌شود. عملکرد مدل از طریق منحنی ROC و معیار AUC ارزیابی می‌شود. در شبیه‌سازی‌ها، حداقل طول miTS برابر ۴۰ نوکلئوتید در نظر گرفته شده است و امتیازهای خروجی PmIntRULS با روش

که در آن نماد $\otimes$ نشان‌دهنده ضرب Kronecker است. حال با اعمال کرنل حاصل ضرب Kronecker، تابع هدف ۹ به فرم زیر تبدیل خواهد شد:

$$\arg \min_H \frac{1}{2} \left\| \text{vec}(\mathbf{F}) - \mathbf{f}(\mathbf{K}) \right\|_F^2 + \frac{\lambda}{2} \left\| \mathbf{f} \right\|_K^2 \quad (۱۱)$$

در رابطه ۱۱، تابع f که برای کاهش خطای تابع هدف در نظر گرفته شده است، به فرم زیر است:

$$\mathbf{f}(\mathbf{K}) = \sum_{i=1}^n \mathbf{a}_i k(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) = (\mathbf{K}) = \mathbf{K} \mathbf{a} \quad (۱۲)$$

به‌گونه‌ای که $k(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i)$ کرنل و $\mathbf{a}$ وزنی است که به هر جفت، داده خواهد شد:

با مشتق‌گیری از رابطه ۱۱ پارامتر $\mathbf{a}$ به صورت زیر حاصل خواهد شد:

$$\mathbf{a} = (\mathbf{K} + \lambda \mathbf{I}_{NM})^{-1} \text{vec}(\mathbf{F}) \quad (۱۳)$$

در رابطه ۱۲، $\mathbf{K}$ کرنل حاصل از ضرب Kronecker و $\mathbf{I}$ ماتریس همانی خواهد بود.

در این مرحله می‌بایست معکوس ماتریس $(\mathbf{K} + \lambda \mathbf{I})$ را محاسبه کنیم. [۹۶]. از آنجاکه ماتریس‌های کرنل، مثبت-معین هستند، بنابراین می‌توان آنها را توسط روش تجزیه

²⁶ Singular Value Decomposition

²⁷ Cross-Validation

²⁸ Leave One Out Cross Validation

²⁹ True Positive Rate (TPR)

³⁰ False Positive Rate (FPR)

Unity-Based Normalization در بازه ۰ تا ۱

نرمال سازی می شوند.

$$X' = a + \frac{X - X_{\min}}{X_{\max} - X_{\min}} \times (b - a) \quad (15)$$

X' امتیاز نرمال شده به دست آمده از امتیاز X برای

جفتی تعاملی است که توسط مدل به دست آمده است. در

نهایت، همه جفت ها بر اساس نرمال سازی چارکی^{۳۱} به سه

دسته تقسیم می شوند که به شرح زیر است:

• اهداف ضعیف (Weak Targets): کمتر از چارک

پایین (چارک ۲۵ درصد)

• اهداف متوسط (Moderate Targets): بین چارک

پایین (۲۵ درصد) و چارک بالا (۷۵ درصد)

• اهداف قوی (Strong Targets): بیشتر از چارک بالا

(۷۵ درصد)

در این مطالعه از محیط های پیاده سازی Python 3.11.3,

R 4.4.2 و Collab استفاده شده است.

نتایج حاصل از مدل mintRULS

طبق مطالعات مروری صورت گرفته و روش های ارائه شده از

جنبه های جدید این نوآوری، می توان به جمع آوری

داده های تجربی miRNAهای گیاهی و نقش تنظیمی

آنها به صورت Cross Kingdom بر ژن های انسانی، به

مقالات معتبر و ایجاد مجموعه داده ای منسجم مبتنی بر

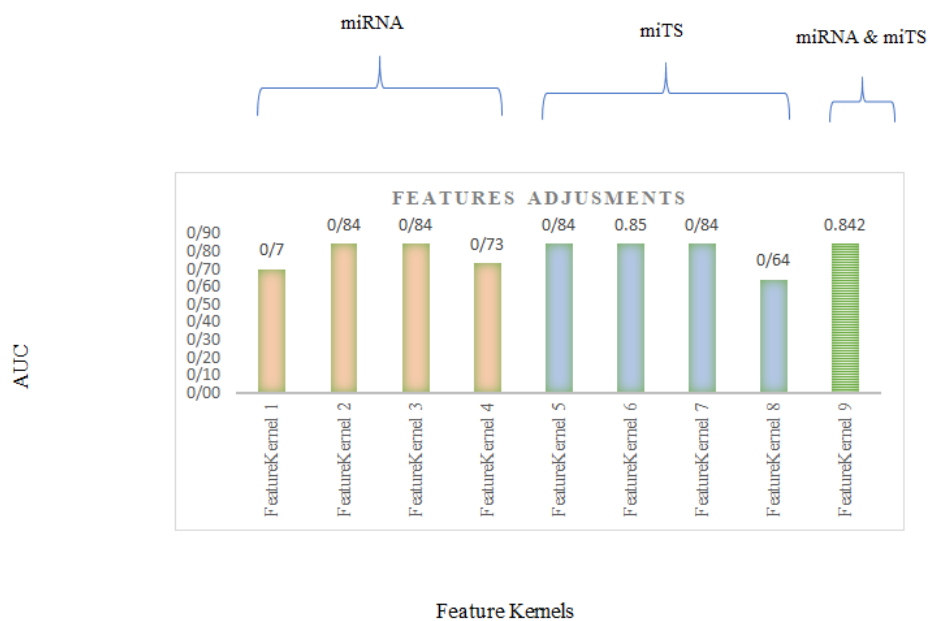
³¹ Quantile Normalization

جدول ۵: ویژگی‌های منتخب miRNAهای گیاهی و miTS انسانی

miRNA features	miTS features
K_{mi1} : Free Energy	K_{m1} : Free Energy
K_{mi2} : Needleman sequence similarity	K_{m2} : AU content
K_{mi3} : Gaussian profile-based similarity	K_{m3} : Accessibility
K_{mi4} : SSRs Gaussian-based similarity	K_{m4} : SSRs Gaussian-based similarity

جدول ۶: محاسبه اهمیت هر ویژگی. برای محاسبه اهمیت هر ویژگی miRNA، کلیه ویژگی‌های mRNA ثابت و به نسبت مساوی در نظر گرفته می‌شود. همین فرایند برای محاسبه اهمیت هر ویژگی mRNA نیز انجام می‌گیرد

Feature Kernels	Feature Combinations
Feature kernel 1	$(K_{mi1}) \times (0.25 * K_{m1} + 0.25 * K_{m2} + 0.25 * K_{m3} + 0.25 * K_{m4})$
Feature kernel 2	$(K_{mi2}) \times (0.25 * K_{m1} + 0.25 * K_{m2} + 0.25 * K_{m3} + 0.25 * K_{m4})$
Feature kernel 3	$(K_{mi3}) \times (0.25 * K_{m1} + 0.25 * K_{m2} + 0.25 * K_{m3} + 0.25 * K_{m4})$
Feature kernel 4	$(K_{mi4}) \times (0.25 * K_{m1} + 0.25 * K_{m2} + 0.25 * K_{m3} + 0.25 * K_{m4})$
Feature kernel 5	$(K_{m1}) \times (0.25 * K_{mi1} + 0.25 * K_{mi2} + 0.25 * K_{mi3} + 0.25 * K_{mi4})$
Feature kernel 6	$(K_{m2}) \times (0.25 * K_{mi1} + 0.25 * K_{mi2} + 0.25 * K_{mi3} + 0.25 * K_{mi4})$
Feature kernel 7	$(K_{m3}) \times (0.25 * K_{mi1} + 0.25 * K_{mi2} + 0.25 * K_{mi3} + 0.25 * K_{mi4})$
Feature kernel 8	$(K_{m4}) \times (0.25 * K_{mi1} + 0.25 * K_{mi2} + 0.25 * K_{mi3} + 0.25 * K_{mi4})$
Feature kernel 9	$(0.10 * K_{mi1} + 0.40 * K_{mi2} + 0.40 * K_{mi3} + 0.10 * K_{mi4}) \times (0.30 * K_{m1} + 0.30 * K_{m2} + 0.30 * K_{m3} + 0.10)$



شکل ۴: ویژگی‌های منتخب با توجه به میزان اهمیت آن‌ها برای مجموعه داده‌های miRNA گیاهی و miTS انسانی و برآورد کارایی مدل با AUC برابر با ۰.۸۴۲ نشان داده شده است.

مقایسه حالت های محتمل

به منظور ارزیابی دقیق تر مدل و ویژگی های انتخاب شده لازم است تا مدل با مقایسه حالت های مختلفی از ویژگی های موجود و نیز وزن های ثابت و متفاوت، مورد بررسی قرار گیرد تا از انتخاب صحیح ویژگی ها اطمینان حاصل شود.

همان طور که در شکل ۴ قابل مشاهده است، مدل برای ویژگی های miRNA، به AUC های برابر با ۰,۸۴۰ برای شباهت های مبتنی بر توالی نیدلمن K_{mi2} و پروفایل گاوسی K_{mi3} رسیده است که در مقایسه با سه ویژگی دیگر، K_{mi1} و K_{mi4} که به ترتیب نشان دهنده انرژی آزاد و شباهت مبتنی بر الگوهای تکراری هستند، از اهمیت بیشتری برخوردارند.

جدول ۷: مقایسه ارزیابی مدل PmIntRULS با وزن های ثابت و متغیر

miRNA features	Free energy	Needleman sequence	Gaussian profile	SSR	AUC
Weights	۰,۲۵	۰,۲۵	۰,۲۵	۰,۲۵	۰,۸۳۹
miTS features	Free energy	AU content	Target Accessibility	SSR	
Weights	۰,۲۵	۰,۲۵	۰,۲۵	۰,۲۵	
miRNA features	Free energy	Needleman sequence	Gaussian profile	SSR	AUC
Weights	۰,۱۰	۰,۴۰	۰,۴۰	۰,۱۰	۰,۸۴۲
miTS features	Free energy	AU content	Target Accessibility	SSR	
Weights	۰,۳۰	۰,۳۰	۰,۳۰	۰,۱۰	

ارزیابی عملکرد مدل PmIntRULS

برای اعتبارسنجی پیش بینی مدل mintRULS، از داده های تجربی گیاهی و انسانی استفاده شده است که تعاملات بین miRNA گیاهی و ژن های هدف انسانی را مورد ارزیابی قرار می دهد. بر این اساس توانستیم به میانگین AUC برابر با ۰,۸۴۲ در مجموعه داده های تجربی انسان - گیاه دست یابیم؛ بنابراین، با اعمال وزن های متغیر با توجه به میزان اهمیت هر ویژگی، توانایی مدل در شناسایی تعاملات بین miRNA های گیاهی و ژن های هدف نمایان شد. پس

مطابق با جدول ۷، در حالتی که وزن هریک از ویژگی ها ثابت در نظر گرفته شده است، حاصل $AUC = ۰,۸۳۹$ و در حالتی که ضریب وزنی هر ویژگی بر اساس اهمیت آن متغیر است، حاصل $AUC = ۰,۸۴۲$ به دست آمده است. از این بررسی، این نتیجه حاصل می شود که در نظر گرفتن وزن متغیر بر اساس اهمیت هر ویژگی منجر به بهبود عملکرد مدل خواهد شد.

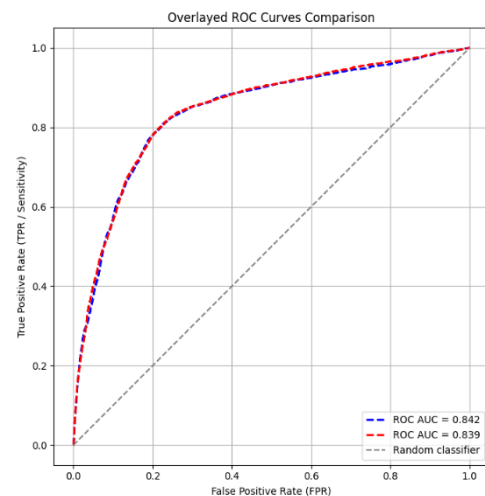
می توان نتیجه گرفت که مدل PmintRULS با این رویکرد توانایی بیشتری در شناسایی تعاملات بین miRNA های گیاهی و ژن های هدف انسانی دارد.

جدول ۸: اندازه گیری کارایی مدل PmintRULS توسط معیارهای ارزیابی مختلف با استفاده از مجموعه داده های انسان - گیاه و مجموعه ویژگی های مختلف

	Sensitivity (Recall)	F-score	AUC(ROC)
LOOCV	۰,۸۱۸	۰,۹۰۰	۰,۸۴۲
	۰,۸۱۸	۰,۸۹۹	۰,۸۳۹

طبق تعاملات واقعی و پیش بینی شده plant-

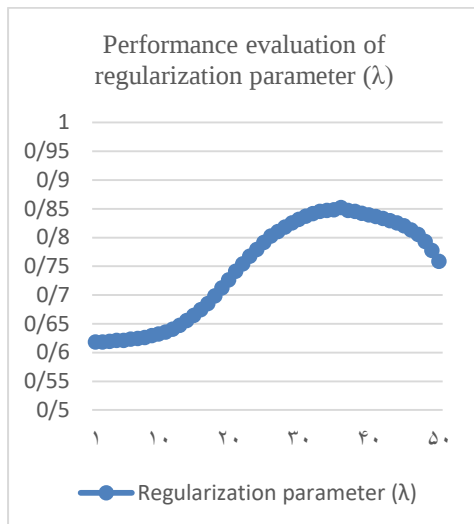
miRNA و human-miTS. منحنی ویژگی های عملکرد (ROC) در شکل ۵ ترسیم شده است تا سطح زیرمنحنی AUC(ROC) برای برآورد عملکرد مدل در دو حالت $AUC = ۰,۸۴۲$ و $AUC = ۰,۸۳۹$ مشخص گردد؛ بنابراین، می توان نتیجه گرفت که مدل توانسته است از بین نمونه هایی که واقعاً هدف بوده اند، تعداد قابل توجهی را به عنوان هدف واقعی شناسایی نماید.



شکل ۵: عملکرد مدل PmintRULS با استفاده از پروفایل AUC(ROC)

ارزیابی پارامتر منظم سازی λ

در این مطالعه، پارامتر منظم سازی λ به منظور کاهش بیش برآزش با استفاده از LOOCV روی داده های انسان - گیاه تنظیم شد. با مقایسه چند ماتریس داده تصادفی، مجموعه داده $A_{337 \times 3000}$ به عنوان بهترین گزینه انتخاب گردید و در نهایت، مقدار بهینه $\lambda = 36$ با دستیابی به بیشترین AUC برابر با ۰,۸۴۲، عملکرد مطلوب مدل در پیش بینی اهداف انسانی miRNA های گیاهی را فراهم کرد.



شکل ۶: کارایی پارامتر منظم سازی λ که در مدل PmintRULS با

$\lambda = 36$ بهترین ویژگی ها استخراج می شود.

اعتبارسنجی مدل با داده های تجربی

برای اعتبارسنجی مدل بر اساس داده های تجربی، از miRNA های زیر استفاده شده است: osa-miR168a, ath-miR156a, osa-miR156a, zma-miR156a-5p, bol-miR156, ath-miR159a, gma-miR159a-3p, osa-miR172d-5p.

طبق جدول ۹، از بین ژن های مورد هدف osa-miR168a، ژن LDLRAP1 از اهمیت بالایی برخوردار

است؛ زیرا آزمایش‌های تجربی بسیاری روی انسان به‌صورت Cross Kingdom انجام شده که با مصرف مواد غذایی حاوی osa-miR168a ژن LDLRAP1 مورد هدف قرار گرفته است؛ بنابراین، طبق پیش‌بینی صورت‌گرفته توسط مدل، این miRNA موجود در برنج می‌تواند به‌عنوان نشانگری مهم در بدن انسان در کنترل میزان چربی مضر مورد استفاده قرار گیرد.

همچنین ath-miR159a که در گیاه *Arabidopsis thaliana* یافت می‌شود و گیاه سویا که حاوی gma-

miR159a-3p است و توالی مشابهی در ناحیه هسته خود با *Arabidopsis thaliana* دارد، طبق مدل PmintRULS پیش‌بینی می‌شود که با هدف قرار دادن ژن TCF7 به‌عنوان هدف قوی، منجر به سرکوب تومور و همچنین سرکوب سلول‌های سرطانی پستان در بدن انسان می‌شوند. شایان ذکر است که این miRNA در گیاه بروکلی نیز به‌وفور وجود دارد.

جدول ۹: اهداف تعیین‌شده osa-miR168a مربوط به برنج که در سه دسته قوی، متوسط و ضعیف طبقه‌بندی شده‌اند.

دسته	ژن مورد هدف	نام miRNA	گونه گیاهی
Mild-Target	SPEN	osa-miR168a	برنج
Strong-Target	WDFY3		
Mild-Target	FRY		
Mild-Target	PPP1R3E		
Mild-Target	RHBDF1		
Strong-Target	LDLRAP1		
Strong-Target	NOVA2		
Mild-Target	MATK		
Mild-Target	MED16		
Weak-Target	ASTN2		
Strong-Target	PLXNA3		
Mild-Target	NUP210		
Mild-Target	ATP2B2		
Mild-Target	PARG		

جدول ۱۰: TCF7 به عنوان هدف تعیین شده ath-miR159a و gma-miR159a-3p مربوط به گیاهان *Arabidopsis thaliana* و سویا که توسط مدل PmIntRULS شناسایی شده است.

دسته	ژن مورد هدف	نام miRNA	گونه گیاهی
Strong-Target	TCF7	ath-miR159a	گیاه <i>Arabidopsis thaliana</i>
Strong-Target	TCF7	gma-miR159a-3p	گیاه سویا

همچنین osa-miR172-5p و gma-miR172g که انسان سرکوب و از بروز فیبروز ریه جلوگیری می کنند. بر در برنج و سویا یافت می شوند، بیان ژن Tab1 و مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با فیبروز القا شده توسط TGF β را در شناسایی و پیش بینی شده است.

جدول ۱۱: شناسایی ژن Tab1 به عنوان هدف قوی Osa-miR172-5p و gma-miR172g توسط مدل mintRULS

دسته	ژن مورد هدف	نام miRNA	گونه گیاهی
Strong-Target	Tab1 (TGF β)	osa-miR172-5p	برنج
Strong-Target	Tab1 (TGF β)	gma-miR172g	سویا

جدول ۱۲: هدف تعیین شده JAM-A(F11R) به عنوان هدف قوی توسط گونه های گیاهی برنج، ذرت، کلم بروکلی و گیاه *Arabidopsis thaliana* که به ترتیب حاوی osa-miR156a، zma-miR156a-5p، bol-miR156 و ath-miR156a هستند.

دسته	ژن مورد هدف	نام miRNA	گونه گیاهی
Strong-Target	JAM-A (F11R)	ath-miR156a	گیاه <i>Arabidopsis thaliana</i>
Strong-Target	JAM-A (F11R)	osa-miR156a	برنج
Strong-Target	JAM-A (F11R)	zma-miR156a-5p	ذرت
Strong-Target	JAM-A (F11R)	bol-miR156	کلم بروکلی

می شود که منجر به سرکوب پیشرفت تومور و به طور قابل توجهی باعث کاهش تهاجم سلولی در بدن انسان شود. گونه های گیاهی ذکر شده و اهداف شناسایی شده توسط مدل PmIntRULS قابل مشاهده هستند. *Arabidopsis* ath-miR156a نیز که در گیاه *Arabidopsis thaliana* osa-miR156a در برنج، zma-miR156a-5p در ذرت و bol-miR156 در گیاه بروکلی یافت می شوند، با هدف قرار دادن ژن JAM-A که در این مدل به عنوان هدف قوی شناسایی شده است، پیش بینی

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه با تمرکز بر تنظیم بیان ژن به صورت Cross-Kingdom توسط miRNA های گیاهی، مجموعه داده ای جامع از miRNA های گیاهی و اهداف انسانی با ارزش پزشکی ایجاد کرده و با استفاده از مدل یادگیری ماشین با عنوان PmIntRULS، اهداف انسانی را به سه دسته قوی، متوسط و ضعیف طبقه بندی نموده است. در نهایت، با وزن دهی بهینه ویژگی ها و ارزیابی با داده های تجربی، عملکرد مدل بهبود یافته و نتایج به دست آمده تطابق بالایی با شواهد آزمایشگاهی داشته است. یافته ها بیانگر پتانسیل بالای miRNA های گیاهی در درمان های مبتنی بر مصرف غذایی، شناسایی نشانگرهای زیستی و کاربردهای دارویی هستند و مسیر روشنی برای تحقیقات آینده در پیشگیری و درمان بیماری هایی مانند دیابت، سرطان، بیماری های قلبی - عروقی و اختلالات متابولیک ارائه می دهند.

منابع

- and environmental sciences, vol. 14, no. 4, p. 104, 2024.
- [^۹] H. Liang *et al.*, "Effective detection and quantification of dietetically absorbed plant microRNAs in human plasma ", *The Journal of nutritional biochemistry*, vol. 26, no. 5, pp. 505-512, 2015.
- [^{۱۰}] Q.-G. Mai, H.-V. Vo-Nguyen, T. L. Tran, and H. Tran-Van, "All-in-One Molecular Cloning as a New Gene Manipulation Method," *Journal of Applied Biotechnology Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 511-515, 2022.
- [^{۱۱}] N. S. Redhu *et al.*, "Plant microRNAs: Unexplored biogenesis, prediction tools and applications," *Gene Reports*, vol. 32, p. 101799, 2023.
- [^{۱۲}] D. Li *et al.*, "A timely review of cross-kingdom regulation of plant-derived MicroRNAs," *Frontiers in Genetics*, vol. 12, p. 613197, 2021.
- [^{۱۳}] M. Cieřlik, K. Bryniarski, and K. Nazimek, "Dietary and orally-delivered miRNAs: are they functional and ready to modulate immunity?," *AIMS Allergy and Immunology*, vol. 7, no. 1, pp. 104-131, 2023.
- [^{۱۴}] Z. Li, R. Xu, and N. Li, "MicroRNAs from plants to animals, do they define a new messenger for communication?," *Nutrition & metabolism*, vol. 15, pp. 1-21, 2018.
- [^{۱۵}] Q. Wu, L. Li, Y. Jia, T. Xu, and X. Zhou, "Advances in studies of circulating microRNAs: origination, transportation, and distal target regulation," *Journal of cell communication and signaling*, vol. 17, no. 3, pp. 445-455, 2023.
- [^{۱۶}] L. Shi, C. Guo, M. Fang, Y. Yang, F. Yin, and Y. Shen, "Cross-kingdom regulation of plant microRNAs: potential application in crop improvement and human disease therapeutics," *Frontiers in Plant Science*, vol. 15, p. 1512047, 2024.
- [^{۱۷}] D. Yu *et al.*, "PmiRDiscVali: an integrated pipeline for plant microRNA
- [^۱] A. F. A. Samad, M. F. Kamaroddin, and M. Sajad, "Cross-kingdom regulation by plant microRNAs provides novel insight into gene regulation," *Advances in Nutrition*, vol. 12, no. 1, pp. 197-211, 2021.
- [^۲] Z. Li, R. Xu, and N. Li, "MicroRNAs from plants to animals, do they define a new messenger for communication?," *Nutrition & metabolism*, vol. 15, no. 1, p. 68, 2018.
- [^۳] A. Julián-Flores *et al.*, "Exploring the Therapeutic Potential of Medicinal Plants in the Context of Gastrointestinal Health: A Review ", *Plants*, vol. 14, no. 5, p. 642, 2025.
- [^۴] X. Huang, P. Arjsri, K. Srisawad, S. Yodkeeree, and P. Dejkriengkraikul, "Exploring the anticancer potential of traditional Thai medicinal plants: a focus on *Dracaena loureiri* and its effects on non-small-cell lung cancer," *Plants*, vol. 13, no. 2, p. 290, 2024.
- [^۵] G. Atampugbire, E. E. A. Adomako, and O. Quaye, "Medicinal Plants as Effective Antiviral Agents and Their Potential Benefits," *Natural Product Communications*, vol. 19, no. 9, p. 1934578X241282923, 2024.
- [^۶] A. Mishra and S. Krishnamurthy, "Recent advancements in the role of phytochemicals and Medicinal plants in prophylaxis and management of Alzheimer's disease," *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, vol. 27, no. 11, p. 1357, 2024.
- [^۷] S. Bordoloi *et al.*, "Some promising medicinal plants used in Alzheimer's disease: An ethnopharmacological perspective," *Discover Applied Sciences*, vol. 6, no. 5, p. 215, 2024.
- [^۸] R. Rajalekshmi and D. K. Agrawal, "Therapeutic Efficacy of Medicinal Plants with Allopathic Medicine in Musculoskeletal Diseases," *International journal of plant, animal*

- microRNAs in cross-kingdom regulation of gene expression," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 7, p. 2007, 2018.
- [۲۶] Q. Li, H. Shen, S. Yuan, X. Dai, and C. Yang, "miRNAs and lncRNAs in tomato: Roles in biotic and abiotic stress responses," *Frontiers in Plant Science*, vol. 13, p. 1094459, 2023.
- [۲۷] T. Rabuma, O. P. Gupta, and V. Chhokar, "Recent advances and potential applications of cross-kingdom movement of miRNAs in modulating plant's disease response," *RNA biology*, vol. 19, no. 1, pp. 519-532, 2022.
- [۲۸] E. Loreti and P. Perata, "Mobile plant microRNAs allow communication within and between organisms," *New Phytologist*, vol. 235, no. 6, pp. 2176-2182, 2022.
- [۲۹] A. Baran, A. Erdoğan, M. C. Adıgüzel, and T. Turgut, "A New Therapeutic Approach to Foods: microRNA," *Erzincan University Journal of Science and Technology*, vol. 12, no. 3, pp. 1266-1274, 2019.
- [۳۰] N. Shanmugapriya and S. Sasidharan, "MicroRNA deregulation and cancer and medicinal plants as microRNA regulator," *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 10, no. 2, pp. 4۲۰۲۰, ۵۳-۷
- [۳۱] D. Sánchez-Romo, C. I. Hernández-Vásquez, B. Pereyra-Alfárez, and J. H. García-García, "Identification of potential target genes in Homo sapiens, by miRNA of Triticum aestivum: A cross kingdom computational approach," *Non-coding RNA Research*, vol. 7, no. 2, pp. 89-97, 2022.
- [۳۲] P. T. Ho, I. M. Clark, and L. T. Le, "MicroRNA-based diagnosis and therapy," *International journal of molecular sciences*, vol. 23, no. 13, p. 7167, 2022.
- [۳۳] J. Liu, X. Liu, S. Zhang, S. Liang, W. Luan, and X. Ma, "TarDB: an online database for plant miRNA targets and miRNA-triggered phased siRNAs," *discovery and validation*, *BMC genomics*, vol. 20, pp. 1-7, 2019.
- [۱۸] R. Kumar and S. S. Kanwar, "Biotechnological production and applications of ribonucleases," in *Biotechnological Production of Bioactive Compounds*: Elsevier, 2020, pp. 363-389.
- [۱۹] J. Xiao et al., "Identification of exosome-like nanoparticle-derived microRNAs from 11 edible fruits and vegetables," *PeerJ*, vol. 6, p. e5186, 2018.
- [۲۰] M. A. Kumar et al., "Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases," *Signal transduction and targeted therapy*, vol. 9, no. 1, p. 27, 2024.
- [۲۱] L. del Pozo-Acebo, M. C. López de las Hazas, A. Margollés, A. Dávalos, and A. García-Ruiz, "Eating microRNAs: pharmacological opportunities for cross-kingdom regulation and implications in host gene and gut microbiota modulation," *British Journal of Pharmacology*, vol. 178, no. 11, pp. 2218-2245, 2021.
- [۲۲] E. Díez-Sainz, F. I. Milagro, P. Aranaz, J. I. Riezu-Boj, and S. Lorente-Cebrián, "MicroRNAs from edible plants reach the human gastrointestinal tract and may act as potential regulators of gene expression," *Journal of Physiology and Biochemistry*, vol. 80, no. 3, pp. 655-670, 2024.
- [۲۳] L. Olmi, G. Pepe, M. Helmer-Citterich, A. Canini, and A. Gismondi, "Looking for plant microRNAs in human blood samples: bioinformatics evidence and perspectives," *Plant Foods for Human Nutrition*, vol. 78, no. 2, pp. 399-406, 2023.
- [۲۴] Sanchita, R. Trivedi, M. H. Asif, and P. K. Trivedi, "Dietary plant miRNAs as an augmented therapy: cross-kingdom gene regulation," *RNA biology*, vol. 15, no. 12, pp. 1433-1439, 2018.
- [۲۵] W. Wang, D. Liu, X. Zhang, D. Chen, Y. Cheng, and F. Shen, "Plant

- and target prediction," *Current Genomics*, vol. 20, no. 8, pp. 537-544, 2019.
- [۴۲] I. Walsh *et al.*, "DOME: recommendations for supervised machine learning validation in biology," *Nature methods*, vol. 18, no. ۱, pp. 1122-1127, 2021.
- [۴۳] S. Bandyopadhyay, D. Ghosh, R. Mitra, and Z. Zhao, "MBSTAR: multiple instance learning for predicting specific functional binding sites in microRNA targets," *Scientific reports*, vol. 5, no. 1, p. 8004, 2015.
- [۴۴] M. Yousef, S. Jung, A. V. Kossenkova, L. C. Showe, and M. K. Showe, "Naïve Bayes for microRNA target predictions—machine learning for microRNA targets," *Bioinformatics*, vol. 23, no. 22, pp. 2987-2992, 2007.
- [۴۵] A. Pla, X. Zhong, and S. Rayner, "miRAW: A deep learning-based approach to predict microRNA targets by analyzing whole microRNA transcripts ", *PLoS computational biology*, vol. 14, no. 7, p. e1006185, 2018.
- [۴۶] B. Lee, J. Baek, S. Park, and S. Yoon, "deepTarget: end-to-end learning framework for microRNA target prediction using deep recurrent neural networks," in *Proceedings of the 7th ACM international conference on bioinformatics, computational biology, and health informatics*, 2016, pp. 434-442 .
- [۴۷] F. Marzano *et al.*, "Plant miRNAs reduce cancer cell proliferation by targeting MALAT1 and NEAT1: a beneficial cross-kingdom interaction," *Frontiers in genetics*, vol. 11, p. 552490, 2020.
- [۴۸] L. Zhang *et al.*, "Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA," *Cell research*, vol. 22, no. 1, pp. 107-126, 2012.
- [۴۹] M. Kumazoe *et al.* ", Plant miRNA osa-miR172d-5p suppressed lung fibrosis *BMC genomics*, vol. 22, no. 1, p. 348, 2021.
- [۳۴] Y. Sun, F. Xiong, Y. Sun, Y. Zhao, and Y. Cao, "A miRNA target prediction model based on distributed representation learning and deep learning," *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2022, no. 1, p. 4490154, 2022.
- [۳۵] S. M. Peterson, J. A. Thompson, M. L. Ufkin, P. Sathyanarayana, L. Liaw, and C. B. Congdon, "Common features of microRNA target prediction tools ", *Frontiers in genetics*, vol. 5, p. 23, 2014.
- [۳۶] R. P. Bonidia, D. S. Domingues, D. S. Sanches, and A. C. De Carvalho, "MathFeature: feature extraction package for DNA, RNA and protein sequences based on mathematical descriptors," *Briefings in bioinformatics*, vol. 23, no. 1, p. bbab434, 2022.
- [۳۷] X. Zheng, L. Chen, X. Li, Y. Zhang, S. Xu, and X. Huang, "Prediction of miRNA targets by learning from interaction sequences," *PLoS One*, vol. 15, no. 5, p. e0232578, 2020.
- [۳۸] P. K. Srivastava, T. R. Moturu, P. Pandey, I. T. Baldwin, and S. P. Pandey, "A comparison of performance of plant miRNA target prediction tools and the characterization of features for genome-wide target prediction," *BMC genomics*, vol. 15, pp. 1-15, 2014.
- [۳۹] Y. Zhang, J. Huang, F. Xie, Q. Huang, H. Jiao, and W. Cheng, "Identification of plant microRNAs using convolutional neural network," *Frontiers in Plant Science*, vol. 15, p. . ۲۰۲۴, ۱۳۳۰۸۵۴
- [۴۰] W. Zhang *et al.*, "Improving plant miRNA-target prediction with self-supervised k-mer embedding and spectral graph convolutional neural network," *PeerJ*, vol. 12, p. e17396, 2024.
- [۴۱] A. Parveen, S. H. Mustafa, P .Yadav, and A. Kumar, "Applications of machine learning in miRNA discovery

- [۵۹] A. Samad, M. Kamaroddin, and M. Sajad, "Cross-kingdom regulation by plant microRNAs provides novel insight into gene regulation. *Adv Nutr* 12 (1): 197–211," ed, 2021.
- [۶۰] S. Shakyawar, S. Southekal, and C. Guda, "mintRULS: Prediction of miRNA–mRNA Target Site Interactions Using Regularized Least Square Method," *Genes*, vol. 13, no. 9, p. 1528, 2022.
- [۶۱] L. Liu, S. Yao, Z. Ding, M. Guo, D. Yu, and K. Hu, "Drug-Target Interaction Prediction Based on Gaussian Interaction Profile and Information Entropy," in *International Symposium on Bioinformatics Research and Applications*, 2021: Springer, pp. 388-399 .
- [۶۲] C. Yan, G. Duan, Y. Pan, F.-X. Wu, and J. Wang, "DDIGIP: predicting drug-drug interactions based on Gaussian interaction profile kernels," *BMC bioinformatics*, vol. 20, pp. 1-10, 2019.
- [۶۳] L. Jiang and J. Zhu, "Review of MiRNA-disease association prediction," *Current Protein and Peptide Science*, vol. 21, no. 11, pp. 1044-1053, 2020.
- [۶۴] T. Van Laarhoven, S. B. Nabuurs, and E. Marchiori, "Gaussian interaction profile kernels for predicting drug–target interaction," *Bioinformatics*, vol. 27, no. 21, pp. 3036-3043, 2011.
- [۶۵] M. K. Biswas, D. Biswas, M. Bagchi, G. Yi, and G. Deng, "A comprehensive plant microRNA simple sequence repeat marker database to accelerate genetic improvements in crops," *Agronomy*, vol. 11, no. 11, p. 2298, 2021.
- [۶۶] H. Hwang, H. R. Chang, and D. Baek, "Determinants of functional microRNA targeting," *Molecules and cells*, vol. 46, no. 1, pp. 21-32, 2023.
- [۶۷] G. Pillonetto, T. Chen, A. Chiuso, G. De Nicolao, and L. Ljung, "Regularization in Reproducing Kernel Hilbert Spaces for linear system by targeting Tab1," *Scientific reports*, vol. 13, no. 1, p. 2128, 2023.
- [۵۰] D. Hou *et al.*, "The potential atheroprotective role of plant MIR156a as a repressor of monocyte recruitment on inflamed human endothelial cells," *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 57, pp. 197-205, 2018.
- [۵۱] R. Mishra, M. Tripathi, R. Sikarwar, Y. Singh, and N. Tripathi, "Soybean (*Glycine max* L. Merrill): A multipurpose legume shaping our world," *Plant Cell Biotechnol. Mol. Biol*, vol. 25, pp. 17-37, 2024.
- [۵۲] T. Suddal *et al.*, "Target prediction of potential candidate miRNAs from *Oryza sativa* to silence the *Pyricularia oryzae* genome in rice blast," *Scientific Reports*, vol. 14, no. 1, p. 21813, 2024.
- [۵۳] R. N. Kimotho, E. H. Baillo, and Z. Zhang, "Transcription factors involved in abiotic stress responses in Maize (*Zea mays* L.) and their roles in enhanced productivity in the post genomics era," *PeerJ*, vol. 7, p. e7211, 2019.
- [۵۴] L. Du, S. Adkins, and M. Xu, "Leaf development in medic *Ago truncatula*," *Genes*, vol. 13, no. 7, p. 1203, 2022.
- [۵۵] Y. Wang *et al.*, "Identification of microRNA and analysis of target genes in *Panax ginseng*," *Chinese Herbal Medicines*, vol. 15, no. 1, pp. 69-75, 2023.
- [۵۶] L. Wang *et al.* , "Cloning and characterization of microRNAs from *Brassica napus*," *FEBS letters*, vol. 581, no. 20, pp. 3848-3856, 2007.
- [۵۷] T. Arazi and J. Khedia, "Tomato microRNAs and their functions," *International journal of molecular sciences*, vol. 23, no. 19, p. 1197 ,^۹ ۲۰۲۲
- [۵۸] C. Zheng, M. Ye, M. Sang, and R. Wu, "A regulatory network for miR156-SPL module in *Arabidopsis thaliana*," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 24, p. 6166, 2019.

- identification," in *Regularized System Identification: Learning Dynamic Models from Data*: Springer, 2022, pp. 247-311.
- [۶۸] J. Hainmueller and C. Hazlett, "Kernel regularized least squares: Reducing misspecification bias with a flexible and interpretable machine learning approach," *Political Analysis*, vol. 22, no. 2, pp. 143-168, 2014.
- [۶۹] J. Luo, Q. Xiao, C. Liang, and P. Ding, "Predicting MicroRNA-disease associations using Kronecker regularized least squares based on heterogeneous omics data," *Ieee Access*, vol. 5, pp. 2503-2513, 2017.
- [۷۰] R. Raymond and H. Kashima, "Fast and scalable algorithms for semi-supervised link prediction on static and dynamic graphs," in *Joint european conference on machine learning and knowledge discovery in databases*, 2010: Springer, pp. 131-147 .
- [۷۱] K. Lange, "Singular value decomposition," in *Numerical analysis for statisticians*: Springer, 2010, pp. 129-142.