

人類微型核糖核酸標靶基因之查詢平台建置

江長志

亞洲大學生物資訊系

e-mail :

i_mac0513@hotmail.com

翁嘉偉

亞洲大學生物資訊系

e-mail :

jeff19811029@gmail.com

吳家樂

亞洲大學生物資訊系

e-mail :

ppiddi@gmail.com

摘要

本研究主要以資料分析的方式探討微型核糖核酸 (microRNA) 做為致癌基因 (Oncogene) 或腫瘤抑制基因 (Tumor suppressor gene) 的可能性。藉由整合 TarBase 資料庫所提供的微型核糖核酸及其經實驗技術驗證過的標靶基因 (Target gene) 的資料, 並整合 NCI-60 資料庫所提供的癌症細胞株中微型核糖核酸及訊息核糖核酸表現量資料 (Microarray profile), 以皮爾森相關係數量化微型核糖核酸及其標靶基因的相關程度。並藉由文獻搜尋及文件探勘軟體獲得癌症相關的微型核糖核酸及其標靶基因的資料, 進而利用 miRanda 及 RNAHybrid 兩種微型核糖核酸標靶預測工具計算癌性相關微型核糖核酸及其標靶基因的最低自由能 (Minimum free energy) 及 3' 端非轉譯區的鍵結位置 (position of 3'-untranslated region)。本研究相關結果已設置為網站資料庫, 可於以下網址存取: http://ppi.bioinfo.asia.edu.tw/mirna_target。

關鍵詞: 微型核糖核酸, 微陣列資料分析, 皮爾森相關係數, 腫瘤抑制基因, 致癌基因

Abstract

This research is focused on computationally approach to understand the possibility that micorRNA could act as an Oncogene or Tumor Suppressor Gene. Experimentally verified microRNA targeted genes information (TarBase) are integrated with microRNA and mRNA expression data (NCI-60) to study this research, in which the Pearson correlation coefficient is used to quantify these relations. Cancer related microRNA and genes information are retrieved by literature search and a text mining program. Two microRNA targets prediction tools, miRanda and RNAHybrid, are used to obtained the binding minimum free energy and 3'UTR binding position. A web based interface is set up for information query and data display, which can be accessed at http://ppi.bioinfo.asia.edu.tw/mirna_target

Keywords: microRNA, Microarray data analysis,

Pearson correlation coefficient, Tumor suppressor gene, Oncogene

1. 前言

微型核糖核酸 (microRNA 或 miRNA) 是一種普遍存在於動物、植物及病毒的非蛋白編碼核糖核酸 (Non-coding RNA), 有別於可轉譯 (Translation) 為基因的訊息核糖核酸 (messenger RNA 或 mRNA), 此種核糖核酸不會轉譯為基因, 但其具有副調控基因表現的功能, 參予影響動植物的許多生理機制, 例如, 細胞生長、細胞分化、細胞凋亡、癌症... 等等 [13, 2, 3]。微型核糖核酸大小約二十幾個鹼基, 其調控基因表達的方式通常透過與訊息核糖核酸的序列互補鍵結 (Sequence complementarity), 即微型核糖核酸會將自身的 5' 端序列與訊息核糖核酸序列 3' 端的非轉譯區域 (3'-Untranslated region 或 3'-UTR) 進行互補接合, 依照序列互補的程度不同, 進而導致訊息核糖核酸的降解 (mRNA cleavage) 或轉譯的抑制 (Translational repression) [12], 微型核糖核酸調控訊息核糖核酸的行為, 亦可稱為微型核糖核酸標靶 (Target) 訊息核糖核酸。

最近有關微型核糖核酸的研究指明微型核糖核酸可能與人類癌症病理機制有關, 微型核糖核酸可能標靶人類致癌基因 (Oncogene) 或腫瘤抑制基因 (Tumor suppressor gene), 以調控此兩類基因的表現 [18, 7, 16, 4]。本研究藉由整合 TarBase [14]、miRBase [6] 及 NCI-60 [15, 1] 等資料庫, 並搭配使用兩種微型核糖核酸標靶預測工具: miRanda [10] 及 RNAHybrid [9], 進而建立一個網路平台提供有關人類微型核糖核酸標靶基因的資訊, 資訊包括: (1) 微型核糖核酸與其標靶基因的核糖核酸微陣列表現數據的相關程度數據, (2) 癌症相關微型核糖核酸與訊息核糖核酸標靶的預測結果, 包括: 最低自由能 (Minimum free energy) 及訊息核糖核酸 3'-UTR 的鍵結位置, (3) 9 種不同癌症組織的微陣列表現數據查詢。

2. 研究資料介紹

2.1 微陣列晶片資料集

本研究中，我們所採用的微陣列晶片表現資料為美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute) 於 Developmental Therapeutics 計畫所製作出的癌症相關微陣列晶片表現數據 – NCI-60 癌症細胞株微陣列表現資料集。此資料集為公開開放，可於美國 Genomics and Bioinformatics Group 的官方網站下載取得。Genomics and Bioinformatics Group 為美國國家癌症研究院轄下的研究相關組織，其官網中專門提供生物資訊相關軟體、微陣列晶片分析數據及供基因體學者或蛋白質體學者研究的生物分子相關數據。Genomics and Bioinformatics Group 對於其官網上許多資料集的管理，利用其官網所設置的 CellMiner [5] 來控管，本研究所採用的資料集，便是透過 Genomics and Bioinformatics Group 官網上的 CellMiner 工具來下載。

NCI-60 癌症細胞株微陣列表現資料集，包含有 60 種人類癌症細胞株，此 60 種癌症細胞株可區分為 9 大種不同病理組織或病理情形下所取得的細胞株，包括乳癌 (Breast cancer)、中樞神經系統 (Central neural system cancer)、結腸 (Colon cancer)、白血病 (Leukemia)、黑色素瘤 (Melanoma)、肺 (Non-small cell lung cancer)、卵巢 (Ovarian cancer)、前列腺 (Prostate cancer)、腎臟 (Renal cancer)。

本研究共採用 3 種 NCI-60 癌症細胞株訊息核糖核酸表現資料集，一種為微型核糖核酸表現數據，一種為 Affymetrix U95(A-E) 訊息核糖核酸表現數據，其它兩種分別為 Affymetrix U133A 及 U133B。訊息核糖核酸表現數據。Affymetrix 表現數據，又分別採用了 3 種正規化方法 – GCRMA、RMA、MAS5，合計本研究中共採用十種核糖核酸表現資料集。

2.2 TarBase 資料集

TarBase 資料庫為一個專門收集有關微型核糖核酸及此微型核糖核酸經由實驗技術檢測過後的標靶位置 (Target site) 資訊的網站。此網站藉由探討含有 “miRNA that binds target site”、”the gene in this target site”……等字彙、詞語的論文，藉由這些論文的內容，以獲得微型核糖核酸及其實驗驗證的標靶基

因的資訊。本研究採用 TarBase 第 5 版資料集。

TarBase 資料庫建於 DIANA 實驗室網站，此網站隸屬於希臘官方的 Alexander Fleming 生物醫學科學研究中心 (Alexander Fleming Biomedical Science Research Center)。

2.3 資料集前處理

本研究的第一部分為計算癌症細胞株中微型核糖核酸及其經實驗驗證的標靶基因之間表現情形的相互關係，為量化此關係程度，本研究採用皮爾森相關係數 (Pearson correlation coefficient) 進行關係程度的計算。

進行計算之前，必須先將 TarBase 資料集與 NCI-60 資料集中的微型核糖核酸及基因的識別符號標準化，由於此兩種資料集的識別符號不相同，因此必須先採用一個做為標準的識別符號，再將此兩種資料集的識別符號轉為標準識別符號，以方便 TarBase 資料集及 NCI-60 資料集間各筆資料的比對。微型核糖核酸以 miRBase 資料庫中的人類微型核糖核酸識別符號做為標準，基因則以美國國家生物技術資訊中心 (National Center of Biotechnology Information, NCBI) 所公布的 Gene official symbol 做為標準。

miRBase 為英國桑格研究所 (Sanger Institute) 所轄下的微型核糖核酸資料庫，專門用於提供許多物種的前驅及成熟微型核糖核酸 (Precursor and mature microRNA) 相關資訊，包括；標靶基因資訊、FASTA 格式序列資訊……等，miRBase 組織致力於微型核糖核酸命名的標準化，因此本研究以此資料庫的微型核糖核酸命名原則作為標準。

關於基因轉換為 Official symbol，則利用台灣中央研究院資訊科學研究所提供的 Gene name service [11] 做為識別符號的轉換工具，Gene name service 提供 26 種人類基因識別符號的轉換。

識別符號標準化的過程，由於有某些資料的識別符號無法對應於標準識別符號，因此這些資料便無法納入相關係數的計算。將 TarBase 資料集及 NCI-60 資料集識別符號標準化後，便藉由 TarBase 資料集中的每筆微型核糖核酸及其標靶基因的識別符號與 NCI-60 資料集中的識別符號進行比對，以獲取每筆核糖核酸表現量數據，進而計算相關係數以量化微型核糖核酸及其標靶基因的關係程度。

2.4 癌症相關微型核糖核酸

許多文獻指出許多微型核糖核酸與某些癌症有關，本研究另一部分則藉由關鍵字搜尋癌症相關微型核糖核酸文獻，並利用文件探勘軟體搜尋 Pubmed 公開醫學文獻資料庫中關於此類的文獻，搜尋結果共計有 111 筆癌症相關微型核糖核酸及其標靶基因的資料。

獲取這些癌症相關微型核糖核酸的資料後，進一步於 miRBase 資料庫及 NCBI 資料庫中取得成熟微型核糖核酸序列資料與其標靶基因相關的 Reference 序列 (Reference sequence, Refseq)，進而利用微型核糖核酸標靶預測工具 (miRanda、RNAHybrid) 計算微型核糖核酸與 Reference 序列的最低自由能及 3' 端非轉譯區資訊。

2.5 癌症相關微陣列資料

本研究亦搜尋有關癌症相關微陣列表現數據，藉由搜尋歐洲生物資訊研究所 (European Bioinformatics Institute, EBI) 所設置的微陣列表現數據資料庫-ArrayExpress，及美國國家生物技術資訊中心所設置的表現數據資料庫-GEO (Gene Expression Omnibus)，共蒐集有 9 種不同病理狀態的微陣列表現數據，包括腦、中樞神經系統、結腸、白血病、黑色素瘤、肺、卵巢、前列腺、腎臟，並將搜尋結果包含於本研究網站中。

3. 研究方法介紹

3.1 相關係數計算

本研究利用皮爾森相關係數 (Pearson correlation coefficient, PCC) 以量化微型核糖核酸及其標靶基因的微陣列表現關係程度。

$$PCC = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (1)$$

公式中， x_i 表示 NCI-60 資料集中微型核糖核酸的表現數據， y_i 表示 NCI-60 資料集中訊息核糖核酸的表現數據， \bar{x} 表示 NCI-60 資料集中相同病理組織的微型核糖核酸表現數據的平均值， \bar{y} 表示 NCI-60 資料集中相同病理組織的訊息核糖核酸表現數據的平均值， n 為每筆 NCI-60 表現數據中相同病理組織的數目。

關於 PCC 的計算包括有 9 種不同病理

組織，如下：乳房、中樞神經系統、結腸、脊髓、皮膚、肺、卵巢、前列腺、腎臟。

3.2 癌症相關微型核糖核酸標靶預測

miRanda 是目前最常用來偵測微型核糖核酸標靶位置的工具之一。miRanda 所使用的演算法乃利用動態程式規畫 (Dynamic programming)，分別給予微型核糖核酸序列配對於訊息核糖核酸序列中各個相配位置 (Match position) 與錯配位置 (Miss match position) 相對應的罰值，來找尋序列上的最佳標靶位置。RNAhybrid 是一項簡單易用及彈性設定相當彈性的預測工具，他所使用的演算法乃利用熱力學及比較兩結構差異來找尋最佳結合位置。RNAhybrid 在使用上，可依照參數設定來尋找理想的結合結構，例如髮夾結構(loop) 大小、是否包含擺動情形(Wobble)。本研究依序使用 RNAhybrid 與 miRanda 工具，來預測最佳結合位置。

miRanda 參數配置如下：G:C 和 A:T 相配給予 +5、G:U 處於擺動情形 (Wobble) 給予 +2、錯配給予 -3 [8]。本研究中，關於 miRanda 的參數配置，我們將分數門檻值設為 120、最低自由能上限設為 -15 KJ/mol，在 Gap open penalty 與 Gap extend penalty 分別設置 -2 與 -1。RNAhybrid 參數配置如下：最低標靶預測數目設為 1，以此參數設置減少預測量，進而達到減少錯誤預測結果 (False positive) 的目的。

實作時將由 miRBase 資料庫及 NCBI 資料庫所取得的微型核糖核酸與訊息核糖核酸的 FASTA 格式序列檔案，分別送進 miRanda 及 RNAHybrid 以計算此兩筆序列的最低自由能及訊息核糖核酸 3' 端未轉譯區域較佳的標靶位置。

本研究分別運用 miRanda 與 RNAHybrid 來進行微型核糖核酸與訊息核糖核酸標靶位置的預測，再藉由預測出的標靶位置來計算訊息核糖核酸 3' 端未轉譯區域百分比 (percentage of untranslated region, 3'UTR%)。3' 端未轉譯區域百分比可用來判斷預測標靶結果的品質，百分比愈大代表愈靠近 3' 端，也代表此預測標靶結果愈具有可靠性，有關未轉譯區域百分比計算公式如下：

$$3'UTR\% = \left(\frac{\text{Target Position}}{\text{mRNA Length}} \right) \times 100\% \quad (2)$$

4. 結果

TarBase 資料集內容為經由實驗技術所驗證的微型核糖核酸與其標靶基因的資料，NCI-60 資料集則包括癌症細胞株中微型核糖核酸與訊息核糖核酸的微陣列表現數據。本研究藉由 TarBase 資料集中的每筆微型核糖核酸與其標靶的基因資料，利用 miRBase 資料庫所提供的微型核糖核酸識別符號和 NCBI 資料庫所提供的基因識別符號 (Gene official symbol) 做為標準識別符號。進而進行 TarBase 資料集與 NCI-60 資料集識別符號的標準化。經由此標準化的過程，TarBase 資料集的資料數目由原本的 648 筆減少為 420 筆，此原因乃由於 Tarbase 資料集的資料並非每筆成熟微型核糖核酸識別符號均可對應到 miRBase 資料庫中的成熟微型核糖核酸識別符號。NCI-60 資料集的 mRNA 資料數目亦因標準化的動作，由原本的 47990 筆減少為 44855 筆 (Affymetrix U95(A-E) 資料集)，21225 筆減少為 20169 筆 (Affymetrix U133A 資料集)，17910 筆減少為 16441 筆 (Affymetrix U133B 資料集)。

TarBase 資料集與 NCI-60 資料集標準化後，便藉由選取 TarBase 資料集對應於 NCI-60 資料集的表現數據，進而計算 9 種不同組織的癌症細胞株微型核糖核酸表現量和訊息核糖核酸表現量的 PCC。例如：TarBase 資料集中紀錄 has-miR-16 會標靶 BCL2，它們的 PCC 在乳癌組織裡的表現量為 -0.7。

本研究利用 PCC 來了解微型核糖核酸及其標靶基因在癌症細胞株的表現關係。目前已知微型核糖核酸會以完全或不完全互補訊息核糖核酸的方式，進而導致此訊息核糖核酸的降解 (mRNA cleavage) 或抑制 (mRNA repression)。假設 TarBase 資料集中的每筆微型核糖核酸與其實驗驗證的標靶基因為確實的相互作用關係，則本研究所計算的 PCC 應呈現顯著的負調控關係，例如 PCC 計算結果低於 -0.8。表 1 列出乳房組織中微型核糖核酸 hsa-miR-16 與 癌症相關基因 BCL2 的 PCC 計算結果，顯示 hsa-miR-16 可能與癌症相關基因 BCL2 具有調控關係，因 PCC 計算結果均低於 -0.8，另有兩筆呈現高於 -0.8。

表 1. 乳癌組織中微型核糖核酸 hsa-miR-16 與其標靶癌症相關基因 BCL2 的 PCC 數據

Dataset	Normalization	PCC
---------	---------------	-----

U95(A_E)	GCRMA	-0.918
	MAS5	-0.949
	RMA	-0.718
U133A	GCRMA	-0.957
	MAS5	-0.960
	RMA	-0.791
U133B	GCRMA	-0.970
	MAS5	-0.963
	RMA	-0.954

經由關鍵字搜尋文獻以及文件探勘軟體共得到 111 筆疾病 (包括癌症) 相關微型核糖核酸及其標靶基因的資料，其中癌症相關資料共計 32 筆，表 2 列出部分結果，列出資訊包括微型核糖核酸識別符號 (miRNA 欄位)、被標靶基因 (Gene 欄位)、癌症種類 (Cancer 欄位)：

表 2. 癌症相關微型核糖核酸及其標靶基因

miRNA	Gene	Cancer
hsa-miR-15a	BCL2	Leukemia
hsa-miR-1	FoxP1	Liver
hsa-miR-1	HDAC4	Liver
hsa-miR-21	PTEN	Liver
hsa-miR-21	RECK	Gastric
hsa-miR-15b	BCL2	Gastric
hsa-miR-16	BCL2	Gastric
hsa-miR-27b	CYP1B1	breast
hsa-miR-196a	ANXA1	esophageal
hsa-miR-125b	BAK1	prostate

上述 111 筆疾病相關微型核糖核酸及其標靶基因的資料，進一步利用 miRanda 與 RNAhybrid 兩種微型核糖核酸標靶預測軟體來計算微型核糖核酸與其疾病相關標靶基因的最低自由能與 3' 端非轉譯區標靶位置的資訊，藉由最低自由能與疾病相關訊息核糖核酸上標靶位置的預測，可更進一步確認微型核糖核酸與疾病相關基因作用的可能性。例如表 3 列出微型核糖核酸 hsa-miR-16 與胃部癌症相關基因 BCL2 的最低自由能與 3' 端非轉譯區標靶資訊。由於 BCL2 所對應的訊息核糖核酸序列有多條，在此僅將其中之一的預測結果列上(見表三)。本研究針對疾病相關微型核糖核酸及其標靶基因的預測結果包括，miRanda 共預測有 256 筆標靶資訊、RNAhybrid 共預測有 166 筆標靶資訊。

針對標靶資料預測的結果評估，本研究利用最低自由能和標靶序列上 3' 端非轉譯區標靶位置相對於整體序列的百分比 (3'UTR%) 來評估預測結果的品質。3'UTR% 的評估方式，由於以往研究指出微型核醣核酸與訊息核醣核酸的標靶位置通常發生在訊息核醣核酸的 3' 端，因此若 3'UTR% 愈大表示標靶位置愈靠近標靶序列的 3' 端，則此筆預測標靶結果愈可靠。最低自由能的評估方式，則以愈低愈佳，最低自由能表現出微型核醣核酸與訊息核醣核酸鍵結的穩定程度，若最低自由能愈低，可推測為其間的鍵結程度愈穩定愈緊密。上述的評估條件，乃由於最近有研究指出多數的微型核醣核酸與其標靶序列的作用特徵，通常有標靶位置趨近標靶序列的 3' 端非轉譯區，且具較低的自由能 [17]。

表 3. 微型核醣核酸 hsa-miR-16 與胃部癌症相關基因 BCL2 的最低自由能與 3' 端非轉譯區標靶資訊

miRNA	mRNA	miRnada		RNAhybrid	
		MFE	3'UTR	MFE	3'UTR
hsa-miR-16-1*	NM000633	-16.97	91.2%	-24.5	56.37%
hsa-miR-16	NM000633	-21.84	57.1%	-24.1	57.2

本研究結果設置於一個網站平台，以提供查詢的使用，查詢方法設置有 (1) 藉由輸入成熟核醣核酸識別符號，例如 hsa-miR-1 以查詢 9 種癌症組織下此微型核醣核酸與其標靶基因的最低自由能、3' 端未轉譯區域百分比與相關係數的計算結果，(2) 可藉由輸入最低自由能、3' 端未轉譯區域百分比與相關係數的門檻值，以篩選門檻值內的計算結果，(3) 可藉由上述的查詢方式，查詢 9 種不同病理組織的微陣列表現數據。下圖顯示微型核醣核酸 has-miR-16 與其標靶序列 NM_000633 查詢結果的頁面，本研究網站網址如下 http://ppi.bioinfo.asia.edu.tw/mirna_target

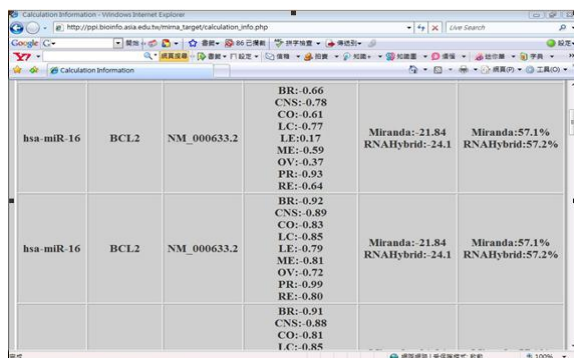


圖 1 顯示微型核醣核酸 has-miR-16 與其標靶序列 NM_000633 查詢結果

5. 結論

本研究出發點乃藉由利用微型核醣核酸及其經實驗技術驗證過的標靶基因 (TarBase dataset) 的相關資訊，整合 NCI-60 資料集的微型核醣核酸及訊息核醣核酸的微陣列表現數據，以計算微型核醣核酸與其經實驗技術驗證過的標靶基因在 9 種不同癌症病理細胞株下表現量的相關程度 (PCC)，並搭配使用 miRanda 以及 RNAhybrid 兩種微型核醣核酸標靶預測工具，以計算出最低自由能 (MFE) 與標靶序列上 3' 端未轉譯區域 (3'UTR%) 作為進一步的評估條件。

另外本研究亦利用文獻搜尋及文件探勘軟體以蒐集癌症相關微型核醣核酸及其標靶基因資訊，並分別計算出這些資訊的相關係數 (PCC)、最低自由能 (MFE)、3' 端未轉譯區域 (3'UTR%)，以此結果搭配前述的 TarBase 資料集整合 NCI-60 資料集的結果，進而推測微型核醣核酸與癌症相關基因作用的可能性，計算所得到的結果放置於本研究所提供的資料庫網站上供使用者查詢，此研究可供生醫相關研究進一步探討微型核醣核酸在癌症上所扮演的調控角色。

參考文獻

- [1] Blower P.E., Verducci J.S., Lin S., Zhou J., Chung J.H., Dai Z., Liu C.G., Reinhold W., Lorenzi P.L., Kaldjian E.P., Croce C.M., Weinstein J.N., Sadee W., "MiRNA expression profiles for the NCI-60 cancer cell panel", *Molecular Cancer Therapeutics*, Vol. 6, No.5, pp. 1483-1491, 2007.
- [2] Brennecke J., Hipfner D.R., Stark A., Russell R.B. and Cohen S.M., "Bantam encodes a developmentally regulated microRNA that controls cell proliferation and regulates the proapoptotic gene hid in Drosophila," *Cell*, Vol. 113, pp. 25-36, 2003.
- [3] Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D., Hyslop T., Noch E., Yendamuri S., Shimizu M., Rattan S., Bullrich F., Negrini M., "Human microRNAs are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers." *Proc. Natl Acad. Sci.*, Vol. 101, pp. 999-3004., 2004.
- [4] Garzon Ramiro, Fabbri Muller, Cimmino

- Amelia, Calin George A. and Croce Carlo M., "MiRNA expression and function in cancer", *TRENDS in Molecular Medicine*, Vol.12, No.12, pp. 580-588, 2006.
- [5] Genomics and Bioinformatics Group, Laboratory of Molecular Pharmacology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute,
"CellMiner™": <http://discover.nci.nih.gov/cellmij>
- [6] Griffiths-Jones S., Grocock Russell J., van Dongen Stijn, Bateman Alex, Enright Anton J., "miRBase: miRNA sequences, targets and gene nomenclature", *Nucleic Acids Research*, Vol. 34, pp. 140-144, 2006.
- [7] He Xiaoting, Cao Xiufeng, "MiRNA and esophageal carcinoma", *JNMU*, Vol. 21, No. 4, pp. 201-206, 2007.
- [8] Hsu Paul W.C., Huang Hsien-Da, Hsu Sheng-Da, Lin Li-Zen, Tsou Ann-Ping, Tseng Ching-Ping, Stadler Peter F., Washiet Stefan and Hofacker Ivo L., "miRNAMap: genomic maps of miRNA genes and their target genes in mammalian genomes", *Nucleic Acids Research*, Vol. 34, pp. 135-139, 2006.
- [9] Jan Kruger and Rehmsmeier Marc, "RNAhybrid: miRNA target prediction easy, fast and flexible", *Nucleic Acids Research*, Vol. 34, pp. 451-454, 2006.
- [10] John Bino, Enright Anton J., Aravin Alexei, Tusch Thomas, Sander Chris, Marks Debora S., "Human MiRNA Targets", *PLoS BIOLOGY*, Vol. 2, No. 11, pp. 1862-1879, 2004.
- [11] Lin Kuan-Ting, Liu Chia-Hung, Chiou Jen-Jie, Tseng Wen-Hsien, Lin Kuang-Lung, Hsu Chun-Nan, "Gene Name Service: No-Nonsense Alias Resolution Service for Homo Sapiens Genes", *Proceedings of the 2007 IEEE/WIC/ACM International Conferences on Web Intelligence and Intelligent Agent Technology-Workshops*, pp. 185-188, 2007.
- [12] Pillai R.S., "MicroRNA function: Multiple mechanisms for a tiny RNA?", *RNA*, Vol. 11, pp. 1753-1761, 2005.
- [13] Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M., Pasquinelli A.E., Bettinger J.C., Rougvié A.E., Horvitz H.R. and Ruvkun G., "The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*," *Nature*, Vol. 403, pp. 901-906, 2000.
- [14] Sethupathy P., Corda B. and Hatzigeorgiou A.G., "TarBase: A comprehensive database of experimentally supported animal miRNA targets", *RNA*, Vol. 12, pp. 192-197, 2005.
- [15] Shankavaram Uma T., Reinhold William C., Nishizuka Satoshi, Major Sylvia, Morita Daisaku, Chary Krishna K., Reimers Mark A., Scherf Uwe, Kahn Ari, Dolginow Douglas, Cossman Jeffrey, Kaldjian Eric P., Scudiero Dominic A., Petricoin Emanuel, Liotta Lance, Lee Jae K., Weinsteinu John N., "Transcript and protein expression profiles of the NCI-60 cancer cell panel: an integromic microarray study", *Molecular Cancer Therapeutics*, Vol. 6, No. 3, pp. 820-832, 2007.
- [16] Wu Dan and Hu Lan, "Micro-RNA: A New Kind of Gene Regulators", *Agricultural Sciences in China*, Vol. 5, No. 1, pp. 77-80, 2006.
- [17] Yousef Malik, Jung Segun, Kossenkov Andrew V., Showe Louise C. and Showe Michael K., "Naive Bayes for miRNA target predictions-machine learning for miRNA targets", *Bioinformatics*, Vol. 23, No. 22, pp. 2987-2992, 2007.
- [18] Zhang Baohong, Pan Xiaoping, Cobb George P., Anderson Todd A., "miRNAs as oncogenes and tumor suppressors", *Developmental Biology*, Vol. 302, pp. 1-12., 2007.