

## Identification of Key Oligonucleotide Fragments in the Hepatitis C Virus Genome in Evasion of Interferon Mechanisms Using Weighting Algorithms

Zahra Arab-Bafrani<sup>1,2</sup>, Majid Nikoubin-Boroujeni<sup>3</sup>, Elham Mousavi<sup>4,5\*</sup>

1. Associate Professor, PhD in Medical Physics, Metabolic Disorders Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

2. Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

3. M.Sc. in Software Engineering, Department of Computer Engineering, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran

4. Assistant Professor, PhD in Medical Virology, Medical Mycology and Bacteriology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5. Department of Medical Microbiology (Bacteriology and Virology), Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

### ARTICLE INFO:

#### Article History:

Received: 26 Jun 2025

Accepted: 3 Sep 2025

Published: 22 Sep 2025

#### \*Corresponding Author:

Elham Mousavi

#### Email:

emosavi94@yahoo.com

**Citation:** Arab-Bafrani Z, Nikoubin-Boroujeni M, Mousavi E. Identification of Key Oligonucleotide Fragments in the Hepatitis C Virus Genome in Evasion of Interferon Mechanisms Using Weighting Algorithms. Journal of Health and Biomedical Informatics 2025; 12(2): 124-31. [In Persian]

### Abstract

**Introduction:** The presence of short oligonucleotide fragments that constitute the viral genome is unique, and the variation in their abundance among different species significantly influences the pathogenicity of viral strains, evasion of the immune system, and response to antiviral treatment. Data mining and the use of weighting models are effective methods for identifying these characteristic fragments. Given the importance of oligonucleotide fragments in the genomic sequence of the hepatitis C virus (HCV) concerning resistance to interferon treatment and evasion of the host's innate immune system, this study aims to identify these characteristic fragments using weighting models applied to the HCV genomic sequence.

**Method:** In this study, we employed ten different weighting models for the first time to identify short oligonucleotide fragments, including distinguishing dinucleotide, trinucleotide, and tetranucleotide sequences, between two groups of individuals infected with HCV who exhibit different therapeutic responses to interferon (INF) treatment. Ten weighting algorithms were executed and evaluated based on the relative abundance of short oligonucleotide fragments constituting the HCV genome in genotypes 1a, 1b, and 2b from two groups of patients resistant and sensitive to interferon treatment using Rapid Miner software.

**Results:** Several oligonucleotide fragments, including UU, UA, and UC among dinucleotide sequences, and GUA, CUA, and CGUA among trinucleotide and tetranucleotide sequences, showed significant differences between the two groups. Previous studies indicate that the presence of these sequences plays a crucial role in the interferon response against viruses.

**Conclusion:** The results of this study suggest that employing various weighting models in data mining can help predict important genomic indicators of the virus that are effective in evading the host's immune system and antiviral treatments at early stages. These indicators can subsequently be targeted in experimental studies for drug and vaccine design.

**Keywords:** Weighting algorithms, Data mining, Genome sequences, Oligonucleotide fragments



CrossMark

مقاله پژوهشی

## شناسایی قطعات الیگونوکلئوتیدی شاخص در ژنوم ویروس هپاتیت سی در فرار از مکانیسم اینترفرونی با استفاده از روش‌های وزن دهی در داده کاوی

زهرا عرب بافرانی<sup>۱،۲</sup>، مجید نیکوبین بروجنی<sup>۳</sup>، الهام موسوی<sup>۴،۵\*</sup>

۱. دانشیار، دکترای فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۲. گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۳. کارشناسی ارشد مهندسی نرم افزار، گروه مهندسی کامپیوتر، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

۴. استادیار، دکترای ویروس‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ‌شناسی و باکتری‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۵. گروه باکتری و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

### چکیده

**مقدمه:** حضور قطعات کوتاه الیگونوکلئوتیدی تشکیل دهنده ژنوم ویروس‌ها، منحصر به فرد بوده و تفاوت در فراوانی آن‌ها در بین گونه‌های مختلف، نقش بسزایی در بیماری‌زایی گونه ویروسی، فرار از سیستم ایمنی و پاسخ به درمان ضد ویروسی ایفا می‌کند. داده‌کاوی و استفاده از مدل‌های وزن‌دهی از جمله روش‌هایی است که به نظر می‌رسد در شناسایی این قطعات شاخص می‌تواند کمک کننده باشد. با توجه به اهمیت حضور قطعات الیگونوکلئوتیدی شاخص در توالی ژنومی ویروس هپاتیت C در مقاومت به درمان اینترفرونی و فرار از سیستم ایمنی ذاتی میزبان در این مطالعه تصمیم گرفته شد این قطعات شاخص، با به کارگیری مدل‌های وزن‌دهی بر روی توالی ژنومی ویروس هپاتیت C مورد شناسایی قرار گیرد.

**روش کار:** در این مطالعه تصمیم گرفته شد برای اولین بار، با به کارگیری ده مدل مختلف وزن‌دهی، قطعات الیگونوکلئوتیدی کوتاه از جمله، توالی‌های دی نوکلئوتیدی، تری نوکلئوتیدی و تترا نوکلئوتیدی متمایز کننده دو گروه افراد آلوده به ویروس هپاتیت C (HCV)، با پاسخ درمانی متفاوت به داروی اینترفرون (INF) مورد شناسایی قرار گیرد. برای این هدف، ده مدل الگوریتم وزن‌دهی (Weighting algorithms)، بر روی فراوانی نسبی قطعات الیگونوکلئوتیدی کوتاه تشکیل دهنده ژنوم HCV، در ژنوتیپ 1a, 1b و 2b در دو گروه از بیماران مقاوم و حساس به درمان اینترفرونی با استفاده از نرم افزار Rapid Miner اجرا و مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در ادامه تعدادی از قطعات الیگونوکلئوتیدی، از جمله UC, UA, UU در بین توالی‌های دی نوکلئوتیدی و GUA, CUA, CGUA، در بین توالی‌های تری نوکلئوتیدی و تترانوکلئوتیدی به طور معنی‌داری در بین دو گروه از افراد متفاوت بودند، که با توجه به مطالعات قبلی حضور این توالی‌ها نقش مهمی در پاسخ اینترفرونی بر علیه ویروس‌ها ایفا می‌کند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که با به کارگیری مدل‌های مختلف وزن‌دهی در داده کاوی می‌توان شاخص‌های مهم ژنومی ویروس را که در فرار سیستم ایمنی میزبان و درمان‌های ضد ویروسی مؤثر هستند، در مراحل اولیه پیش‌بینی کرده و در ادامه، در مطالعات تجربی، برای طراحی دارو و واکسن آن‌ها را مورد هدف قرار داد.

**کلیدواژه‌ها:** مدل‌های وزن‌دهی، داده‌کاوی، توالی ژنومی، قطعات الیگونوکلئوتیدی

### اطلاعات مقاله

#### سابقه مقاله

دریافت: ۱۴۰۴/۴/۵

پذیرش: ۱۴۰۴/۶/۱۲

انتشار برخط: ۱۴۰۴/۶/۳۱

#### \*نویسنده مسئول:

الهام موسوی

ایمیل:

emosavi94@yahoo.com

#### ارجاع:

عرب بافرانی زهرا، نیکوبین بروجنی مجید، موسوی الهام. شناسایی قطعات الیگونوکلئوتیدی شاخص در ژنوم ویروس هپاتیت سی در فرار از مکانیسم اینترفرونی با استفاده از روش‌های وزن‌دهی در داده کاوی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۴؛ ۱۲(۲): ۱۳۱-۱۲۴.

## مقدمه

در میان عوامل بیماری‌زا، ویروس‌ها از جمله پاتوژن‌هایی هستند که می‌توانند با سرعت توالی ژنومی خود را تغییر داده و با میزبان سازگار شوند [۱]. در حقیقت این ذرات عفونی، به ویژه ویروس‌ها با توالی ژنومی از جنس RNA، با این استراتژی، از دسترس مکانیسم‌های ضد ویروسی سیستم ایمنی میزبان فرار خواهند کرد [۲]. ژنوم ویروس‌ها مانند میکروارگانیسم‌های دیگر، ترکیبی از چهار نوکلئوتید آدنین، تیمیدین، گوانین و سیتوزین تشکیل شده است که در مورد ویروس‌های RNA دار، به جای تیمیدین، یوراسیل در ساختار ژنومی وجود دارد [۳]. ترکیبی از فراوانی نوکلئوتیدها در ژنوم، مجموعه‌ای از قطعات الیگونوکلئوتیدی کوتاه متنوع را، در ژنوم تشکیل می‌دهد [۳]. به عنوان مثال، شاخص‌ترین این قطعات، قطعات سه نوکلئوتیدی است که به عنوان کدون شناخته شده، و کدکننده اسید آمینه‌های مختلف برای تولید پروتئین‌های ساختاری و یا غیر ساختاری در هر گونه ویروسی است [۴]. به غیر از آن، بررسی‌ها نشان می‌دهد حضور بعضی از توالی‌های الیگونوکلئوتیدی شاخص در توالی ژنوم ویروس، در بیماری‌زایی، پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان دارویی عفونت‌های ویروسی، به طور قابل توجهی تأثیرگذار است [۵، ۶]. ویروس‌ها با تغییر در توالی‌های الیگونوکلئوتیدی شاخص در ژنوم خود، که در نتیجه جهش ایجاد می‌شود، از دسترس سیستم ایمنی میزبان و پاسخ به درمان فرار می‌کنند [۷]. به عنوان مثال در سلول‌های انسانی، پروتئینی با نام پروتئین ضد ویروسی انگشت - روی (zinc-finger antiviral protein) در پاسخ به بعضی از عفونت‌های ضد ویروسی در سلول آلوده تولید می‌شود. این پروتئین با اتصال به نواحی از ژنوم ویروس که غنی از توالی دی نوکلئوتیدی سیتوزین- گوانین (Cytosine-Guanine) است، تکثیر ژنوم ویروسی را مهار می‌کند. هر چند بررسی‌ها نشان می‌دهد ویروس HIV (Human Immunodeficiency Virus)، برای فرار از فعالیت این پروتئین ضد ویروسی، با فرآیند جهش، فراوانی دی نوکلئوتیدی CG را در ژنوم خود کاهش می‌دهد [۸، ۹]. مثال دیگر در مورد استراتژی ویروس هپاتیت C برای فرار از پاسخ ضد ویروسی و مقاومت به درمان اینترفرونی است [۱۰]. ویروس HCV از خانواده فلاوی ویریده، عامل هپاتیت مزمن، سیروز و هپاتوکارسینوما محسوب می‌شود [۱۱]. در دهه‌های گذشته، یکی از درمان‌های اولیه افراد آلوده به این ویروس، استفاده از اینترفرون‌ها بوده است [۱۲]. با این حال بعضی از بیماران به درمان اینترفرونی مقاومت نشان داده، که از مهم‌ترین علت‌های آن، آلودگی به نوع خاصی از ژنوتیپ و توالی ژنومی ویروس نسبت داده شده است [۱۳]. بر طبق آنالیز ژنومی و مطالعات تجربی، ژنوتیپ‌هایی از ویروس هپاتیت C، که فراوانی کمتر از دی نوکلئوتیدهای UU و UA را در ژنوم خود داشته باشند به اینترفرون مقاوم هستند [۱۴]. امروزه با توسعه برنامه‌نویسی و استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی، پیش‌بینی توالی‌های الیگونوکلئوتیدی تشکیل دهنده در ژنوم میکروارگانیسم‌ها به صورت جامع به طور چشمگیری، قابل ارزیابی است. اخیراً در چندین مطالعه، با استفاده از روش‌های داده‌کاوی و استفاده از الگوریتم‌های وزن‌دهی، توانسته‌اند توالی‌های الیگونوکلئوتیدی و اسید آمینه‌ای شاخص را در گروه‌های مختلف شناسایی کنند [۱۵-۱۷]. در این مطالعه تصمیم گرفته شد برای اولین بار، با به‌کارگیری این مدل‌ها، مطالعه‌ای جامع، برای شناسایی الیگونوکلئوتیدهای متمایز در توالی ژنومی ویروس HCV، در دو گروه از افراد با پاسخ درمانی متفاوت به اینترفرون (Interferon) انجام گیرد. با توجه به این که اینترفرون یکی از اجزای اصلی در سیستم ایمنی میزبان در پاسخ ضد ویروسی و طراحی دارو برای درمان‌های ضد ویروسی است [۱۸]. نتایج این مطالعه می‌تواند در شناسایی حضور الیگونوکلئوتیدهای شاخص در توالی ژنومی ویروس‌ها که منجر به مقاومت ضد ویروسی در مسیر اینترفرونی می‌شود کمک کننده باشد.

## روش کار

## جستجو و استخراج توالی‌های کامل از ژنوم ویروس HCV

ابتدا، جستجو در پایگاه داده‌های الکترونیکی PubMed، Web of Science و Scopus با استفاده ترکیبی از اصطلاحات زیر، از جمله «ویروس هپاتیت C»، «ژنوم کامل»، «اینترفرون» و «پاسخ ویروسی پایدار» انجام شده تا به مطالعاتی که بر روی تأثیر توالی ژنومی ویروس هپاتیت C در پاسخ به درمان با INF انجام شده بود، دسترسی پیدا شود. در کل، از بین ده مطالعه به دست آمده در این زمینه، تنها توالی‌های ژنومی کامل HCV از دو مطالعه، در بانک ژنی پایگاه NCBI به ثبت رسیده بود. اطلاعات کامل مربوط به مطالعات، در جدول ۱ ذکر شده است [۱۹، ۲۰]. در مجموع، ۱۳۴ توالی ژنومی کامل از ژنوتیپ‌های 1a، 1b و ژنوتیپ و 2b ویروس HCV از



پایگاه NCBI استخراج و طبق اطلاعات مربوط در دو گروه افراد مقاوم و حساس به درمان اینترفرونی قرار گرفتند. در ادامه فراوانی الیگنوکلئوتیدهای کوتاه تشکیل دهنده توالی هر ژنوم، محاسبه و هر کدام از آن‌ها به عنوان یک متغیر، در تمایز دو گروه افراد بیمار با پاسخ به درمان اینترفرونی (Sustained virologic response) و مقاوم به درمان اینترفرونی (non-Sustained virologic response) در نظر گرفته شدند.

جدول ۱: مطالعات و توالی‌های وارد شده در این مطالعه

نویسنده	سال	کشور	تعداد بیمار مورد مطالعه	ژنوتیپ HCV	تعداد بیمار در پاسخ به درمان اینترفرونی	شماره توالی‌ها در پایگاه NCBI
Kadokura	۲۰۱۱	ژاپن	۶۰	2b	SVR (44) vs non-SVR (16)	AB661373-AB661429
Donlin	۲۰۰۷	امریکا	۳۵	1a	SVR (22) vs non-SVR (13)	EF407411 - EF407455
			۳۹	1b	SVR (26) vs non-SVR (13)	EF407458- EF407504

### محاسبه فراوانی الیگنوکلئوتیدها در هر توالی از ژنوم ویروس HCV

برای انجام تجزیه و تحلیل اولیه، در ابتدا، برنامه‌ای به منظور خوانش توالی‌های ژنومی ویروس HCV، با فرمت Fasta text، در نرم افزار Lab view نوشته شد. با استفاده از این برنامه، هر توالی ژنومی به صورت متوالی اسکن شده و ترکیب کلی نوکلئوتیدی، به همراه فراوانی هر الیگنوکلئوتید تشکیل دهنده توالی ژنومی به ترتیب، با نرم‌افزار محاسبه شد. در این مطالعه، فراوانی الیگنوکلئوتیدهای دو تا چهارتایی در هر توالی ژنومی به عنوان فراوانی قابل مشاهده محاسبه شد. همچنین با استفاده از روش مارکو (Markow)، فراوانی الیگنوکلئوتیدهای قابل انتظار در هر توالی ژنومی نیز به دست آمد. در نهایت برای جلوگیری از خطای فاکتور طول، نسبت احتمالی حضور هر قطعه الیگنوکلئوتید در ژنوم ویروس، با تقسیم فراوانی قابل مشاهده به فراوانی قابل انتظار محاسبه، و این فاکتور به عنوان متغیر اصلی حاضر، در توالی ژنومی ویروس در نظر گرفته شد [۲۱، ۲۲]. در مجموع ۳۳۶ متغیر، (۱۶ دی‌نوکلئوتید، ۶۴ تری‌نوکلئوتید، ۲۵۶ تترا نوکلئوتید) برای هر توالی ویروسی توسط نرم‌افزار lab view استخراج شد.

### ایجاد فایل داده‌ها

برای هر کدام از ژنوتیپ‌های 1a, 1b و 2b از ویروس HCV، فایل‌های داده جداگانه مربوط به هر قطعه الیگنوکلئوتیدی تشکیل شد. در مجموع برای هر ژنوتیپ بر اساس قطعه الیگنوکلئوتیدی سه فایل مجزا، مربوط به قطعات دی نوکلئوتیدی، تری نوکلئوتیدی و تترا نوکلئوتیدی ایجاد شد که در هر فایل، هر قطعه الیگنوکلئوتیدی بین دو گروه از بیماران مقاوم و حساس به درمان اینترفرونی مقایسه شدند. برای این کار، هر فایل به نرم افزار Rapid Miner (Rapid Miner, Germany) وارد شده و با استفاده از الگوریتم‌های مختلف وزن‌دهی، مهمترین الیگنوکلئوتید متمایز کننده این دو گروه، مشخص شد.

### داده‌کاوی

#### فیلتر داده‌ها

برای دستیابی به یک فایل نهایی پاک‌سازی شده، متغیرهای تکراری، متغیرها با ضریب همبستگی پیرسون بزرگ‌تر از ۰/۹ و همچنین متغیرهای عددی، با انحراف معیار کمتر یا مساوی ۰/۱ از مجموعه داده‌ها حذف شدند [۲۳].

#### وزن‌دهی به متغیرها

ده مدل مختلف از الگوریتم‌های وزن‌دهی شامل Information Gain, Information Gain Ratio, Rule Deviation, Chi Squared, Gini Index, Uncertainty, Relief, Support Vector Machine (SVM), PCA ایجاد شده، در نرم افزار rapid miner اجرا شد. در نتیجه اعمال هر کدام از این الگوریتم‌ها، هر متغیر، عددی بین ۰ تا ۱ به دست آورد،

که نشان از درجه اهمیت آن متغیر در تمایز دو گروه مورد نظر بود [۱۶،۱۷]. در ادامه متغیری که در بین همه الگوریتم‌ها، عددی بالای ۰/۵ را به دست آورد، به عنوان مهم‌ترین متغیر تمایز دهنده دو گروه از بیماران با پاسخ متفاوت به درمان اینترفرونی گزارش شد.

## نتایج

بعد از اعمال پاک‌سازی داده‌ها، برای حذف متغیرهای بی‌اثر، مشخص شد که همه متغیرها ارزشمند بوده، بنابراین همه داده‌ها، در فایل‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. همان طور بیان شد، اهمیت هر متغیر، با استفاده از الگوریتم‌های وزن‌دهی در بین دو گروه از افراد با پاسخ‌دهی متفاوت به درمان اینترفرون مورد سنجش قرار گرفت. از بین ۱۰ الگوریتم استفاده شده برای وزن‌دهی، با استفاده از تابع *countif*، متغیری که وزن بالای ۰/۵ در بین ۱۰ الگوریتم را به دست آورد، انتخاب شد. در جدول ۴-۲، به ترتیب بالاترین نمره مربوط به قطعات الیگونوکلئوتیدی تشکیل دهنده توالی ژنومی ویروس HCV، ژنوتیپ‌های 1a, 1b و 2b، در تمایز دو گروه افراد حساس و مقاوم به درمان اینترفرونی گزارش شده است. با توجه به اهمیت فراوانی دی نوکلئوتیدها در توالی ژنومی ویروس HCV در ایجاد مقاومت به درمان اینترفرونی، همان طور که در جدول مشاهده می‌شود، بالاترین وزن در بین قطعات دی نوکلئوتیدی در تمایز دو گروه بیمار حساس و مقاوم به اینترفرون در ژنوتیپ 1a، مربوط به دی نوکلئوتیدهای UA, UC, UU است. هرچند در گروه ژنوتیپ‌های 1b و 2b قطعات دی نوکلئوتیدی دیگر، مانند GA بالاترین وزن را به خود اختصاص داد که این یافته‌ها قابل توجه است.

جدول ۲: مهم‌ترین قطعه الیگونوکلئوتیدی در توالی ژنومی ویروس هپاتیت C ژنوتیپ a1 در تمایز گروه افراد به درمان اینترفرونی در مقایسه با افراد مقاوم

وزن	تترا نوکلئوتیدی	وزن	تری نوکلئوتیدی	وزن	دی نوکلئوتیدی
۸	AGUC	۸	GCU	۹	UA
۸	UAAG	۸	GUA	۶	UC
۷	GCAC	۷	GGG	۶	UU
۷	UUCG	۷	CUA		

جدول ۳: مهم‌ترین قطعه الیگونوکلئوتیدی در توالی ژنومی ویروس هپاتیت C ژنوتیپ b1 در تمایز گروه افراد حساس به درمان اینترفرونی در مقایسه با افراد مقاوم

وزن	تترا نوکلئوتیدی	وزن	تری نوکلئوتیدی	وزن	دی نوکلئوتیدی
۸	AGCG	۸	AGA	۹	GA
۸	ACCU	۸	CCU	۶	GU
۸	GCGU	۸	AAU	۶	UG
۸	GAGA	۷	CGU		
۸	UGUG				
۸	AAGU				
۸	AAAA				
۷	CCAG				
۷	GUUC				
۷	GAUU				
۷	CCCC				
۷	GUUA				
۷	UCUG				
۷	UCUG				
۷	CCCU				
۷	CUAC				
۷	UGAU				



جدول ۴: مهم‌ترین قطعه الیگونوکلئوتیدی در توالی ژنومی ویروس هپاتیت C ژنوتیپ b2 در تمایز گروه افراد حساس به درمان اینترفرونی در مقایسه با افراد مقاوم

وزن	تترا نوکلئوتیدی	وزن	تری نوکلئوتیدی	وزن	دی نوکلئوتیدی
۹	AAAU	۸	UCC	۹	GA
۸	UCCC	۸	UUG	۶	CC
۸	AUUG	۸	GAA		
۸	UAUC	۷	CGA		
۷	CCUA				
۷	AAUC				
۷	CAAC				
۷	CAAU				
۶	UUGC				
۶	UGCG				
۶	AUGU				
۶	UGAA				
۶	GUCC				
۶	AGGA				
۶	UAGU				
۶	CAGA				
۶	CCUA				

## بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به اهمیت توالی ژنومی ویروس‌ها، در فرار از سیستم ایمنی میزبان و پاسخ به درمان، مطالعه حاضر با هدف تجزیه و تحلیل جامع توالی‌های ویروسی هپاتیت C در بیماران مقاوم به درمان اینترفرون در مقایسه با افراد حساس به درمان با استفاده از روش داده کاوی و مدل‌های وزن‌دهی انجام گرفت. به طور کلی نتایج نشان داد که در بین توالی‌های دو نوکلئوتیدی، در ژنوتیپ 1a از ویروس HCV، توالی دی نوکلئوتیدی UA دارای بالاترین وزن است و بعد از آن، توالی‌های UC و UU بالاترین وزن را به دست آوردند. با توجه به مطالعات آزمایشگاهی، توالی‌های دی نوکلئوتیدی UA و UU، محل اثر آنزیم RNASE L هستند که موجب شکسته شدن RNAهای سلولی و توالی ژنومی ویروس‌های RNA دار، از این نواحی می‌شود [۱۴]. آنزیم RNASE L یکی از آنزیم‌های سلولی که توسط میزبان‌های مختلف، از جمله انسان تولید می‌شود. این آنزیم یکی از اجزای مهم سیستم ایمنی ذاتی انسان شناخته شده است که معمولاً در نتیجه عفونت با پاتوژن‌ها به خصوص ویروس‌ها، در سلول‌های آلوده ویروسی فعال شده، و با شکست توالی ژنومی ویروس‌های RNA دار، منجر به مهار بیماری در فرد می‌شود. در حقیقت این آنزیم در نتیجه فعال شدن مسیر اینترفرونی در سلول‌های آلوده به ویروس فعال خواهد شد [۲۴، ۲۵]؛ بنابراین علت مقاومت دارویی افراد بیمار مبتلا به هپاتیت C به درمان‌های اینترفرونی، مقاومت توالی ژنومی ویروس هپاتیت C در برابر تخریب توسط آنزیم RNASE L است. با توجه به مطالعات آزمایشگاهی گذشته و همچنین نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر، ویروس هپاتیت C می‌تواند با ایجاد جهش و کاهش توالی‌های دی نوکلئوتیدی UU و UA در ژنوم خود، در برابر تخریب آنزیمی و پاسخ اینترفرونی مقاومت کرده و در نتیجه با این استراتژی از پاسخ ایمنی میزبان و درمان اینترفرونی فرار کند [۱۴]. لازم به ذکر است که مطالعات بالینی گذشته نشان می‌دهد افراد آلوده به ژنوتیپ 1 ویروس هپاتیت C در مقایسه با افراد آلوده به ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ مقاومت بالاتری به درمان اینترفرونی نشان می‌دهند [۲۶]. در ادامه، بررسی‌های تکمیلی بر روی ژنوم ژنوتیپ‌های مختلف ویروس HCV نشان داد که فراوانی دی نوکلئوتیدی UA و UU در ژنوم سویه‌های 1 کمتر از دی نوکلئوتیدهای دیگر است [۲۷]؛ بنابراین با توجه به این که یافته‌های این مطالعه با نتایج مربوط به مطالعات قبلی همسو است، می‌توان از مدل‌های وزن‌دهی در داده کاوی برای مقایسه توالی ژنوم ویروس‌های مختلف در پیش‌بینی پاسخ به درمان استفاده کرد.

از طرف دیگر مطالعات تجربی نشان می‌دهد شکست توالی‌های دی نوکلئوتیدی UU و UA بروی RNA، توسط آنزیم RNASEL، به نوکلئوتیدهای همجوار آن‌ها نیز بستگی دارد؛ به گونه‌ای که در یک مطالعه آزمایشگاهی نشان داده شده است که آنزیم RNASEL تمایلی به شکست توالی‌های دی نوکلئوتیدی که در اطراف آن‌ها نوکلئوتیدهای C و G وجود دارد، ندارند [۲۶]. در مطالعه داده کاوی حاضر نیز در بین توالی‌های سه و چهار نوکلئوتیدی، توالی‌های GUA, CUA, CGUA در ژنوتیپ 1a وزن قابل ملاحظه‌ای را نسبت به توالی‌های دیگر نشان دادند.

همان‌طور که عنوان شد، برخلاف ژنوتیپ 1a، در مورد دو ژنوتیپ‌های دیگر، توالی دی نوکلئوتیدی GA، متمایزکننده دو گروه افراد در پاسخ به درمان اینترفرونی است که حضور و نقش این توالی در مطالعات تجربی گذشته مورد بررسی قرار نگرفته است. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد با استفاده از مدل‌های مختلف وزن‌دهی در روش‌های داده کاوی، می‌توان به صورت غربالگری، شاخص‌های الیگونوکلئوتیدی کوتاه در توالی ژنومی میکروارگانیسیم‌ها را که در بیماری‌زایی، فرار از سیستم ایمنی میزبان و پاسخ به درمان مؤثر هستند، شناسایی کرد.

### تشکر و قدردانی

با تشکر از مرکز تحقیقات قارچ شناسی و باکتری شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان که در انجام این پروژه هم راه بودند.

### کد اخلاق

این مقاله حاصل از طرح تحقیقاتی ثبت شده در دانشگاه علوم پزشکی کرمان با کد اخلاق IR.KMU.REC.1397.577 و با همکاری دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام گرفت.

### تعارض منافع

نویسندگان با یکدیگر تعارض منافع نداشتند.

### مشارکت نویسندگان

نویسنده اول و سوم در تمامی مراحل پژوهش شامل طراحی مطالعه، گردآوری و تحلیل داده‌ها، نگارش و ویرایش مقاله فعالیت داشته‌اند. نویسنده دوم در برنامه‌نویسی و گردآوری داده‌ها فعالیت داشته‌اند.

### References

- [1]. Sanjuán R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. Viral mutation rates. *J Virol* 2010;84(19):9733–48. doi: [10.1128/JVI.00694-10](https://doi.org/10.1128/JVI.00694-10)
- [2]. Kamp C, Wilke CO, Adami C, Bornholdt S. Viral evolution under the pressure of an adaptive immune system: optimal mutation rates for viral escape. *Complexity* 2002;8(2):28–33. <https://doi.org/10.1002/cplx.10067>
- [3]. Bernaola-Galván P, Carpena P, Gómez-Martín C, Oliver JL. Compositional structure of the genome: A review. *Biology (Basel)* 2023;12(6):849. doi: [10.3390/biology12060849](https://doi.org/10.3390/biology12060849)
- [4]. Belalov IS, Lukashov AN. Causes and implications of codon usage bias in RNA viruses. *PLoS One* 2013;8(2):e56642. doi: [10.1371/journal.pone.0056642](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056642)
- [5]. Yin C. Dinucleotide repeats in coronavirus SARS-CoV-2 genome: evolutionary implications. arXiv:2006.00280; 2020. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2006.00280>
- [6]. Bahiri-Elitzur S, Tuller T. Codon-based indices for modeling gene expression and transcript evolution. *Comput Struct Biotechnol J* 2021;19:2646-63. doi: [10.1016/j.csbj.2021.04.042](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.042)



- [7]. Ibrahim A, Fros J, Bertran A, Sechan F, Odon V, Torrance L, et al. A functional investigation of the suppression of CpG and UpA dinucleotide frequencies in plant RNA virus genomes. *Sci Rep* 2019;9(1):18359. doi: [10.1038/s41598-019-54853-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-54853-0)
- [8]. Ficarelli M, Antzin-Anduetza I, Hugh-White R, Firth AE, Sertkaya H, Wilson H, et al. CpG dinucleotides inhibit HIV-1 replication through zinc finger antiviral protein (ZAP)-dependent and-independent mechanisms. *J Virol* 2020;94(6):e01337-19. doi: [10.1128/JVI.01337-19](https://doi.org/10.1128/JVI.01337-19)
- [9]. Miyazato P, Matsuo M, Tan BJY, Tokunaga M, Katsuya H, Islam S, et al. HTLV-1 contains a high CG dinucleotide content and is susceptible to the host antiviral protein ZAP. *Retrovirology* 2019;16(1):38. doi: [10.1186/s12977-019-0500-3](https://doi.org/10.1186/s12977-019-0500-3)
- [10]. Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, Soll SJ, York A, Blanco-Melo D, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature* 2017;550(7674):124–7. doi: [10.1038/nature24039](https://doi.org/10.1038/nature24039)
- [11]. Petruzzello A. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. *Open Virol J* 2018;12:26-32. doi: [10.2174/1874357901812010026](https://doi.org/10.2174/1874357901812010026)
- [12]. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967–72. doi: [10.1038/nature04082](https://doi.org/10.1038/nature04082)
- [13]. Pawlotsky JM, Germanidis G, Neumann AU, Pellerin M, Frainais PO, Dhumeaux D. Interferon resistance of hepatitis C virus genotype 1b: relationship to nonstructural 5A gene quasispecies mutations. *J Virol* 1998;72(4):2795–805. doi: [10.1128/JVI.72.4.2795-2805.1998](https://doi.org/10.1128/JVI.72.4.2795-2805.1998)
- [14]. Washenberger CL, Han JQ, Kechris KJ, Jha BK, Silverman RH, Barton DJ. Hepatitis C virus RNA: dinucleotide frequencies and cleavage by RNase L. *Virus Res* 2007;130(1–2):85–95. doi: [10.1016/j.virusres.2007.05.020](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.05.020)
- [15]. KayvanJoo AH, Ebrahimi M, Haqshenas G. Prediction of hepatitis C virus interferon/ribavirin therapy outcome based on viral nucleotide attributes using machine learning algorithms. *BMC Res Notes* 2014;7(1):565. doi: [10.1186/1756-0500-7-565](https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-565)
- [16]. Ebrahimie E, Ebrahimi M, Sarvestani NR, Ebrahimi M. Protein attributes contribute to halo-stability, bioinformatics approach. *Saline Syst* 2011;7(1):1. doi: [10.1186/1746-1448-7-1](https://doi.org/10.1186/1746-1448-7-1)
- [17]. Ebrahimi M, Lakizadeh A, Agha-Golzadeh P, Ebrahimie E, Ebrahimi M. Prediction of thermostability from amino acid attributes by combination of clustering with attribute weighting: a new vista in engineering enzymes. *PLoS One* 2011;6(8):e23146. doi: [10.1371/journal.pone.0023146](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023146)
- [18]. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):778–809. doi: [10.1128/CMR.14.4.778-809.2001](https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.778-809.2001)
- [19]. Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, Li J, Wahed A, Taylor MW, et al. Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J Virol* 2007;81(15):8211–24. doi: [10.1128/JVI.00487-07](https://doi.org/10.1128/JVI.00487-07)
- [20]. Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, et al. Analysis of the complete open reading frame of hepatitis C virus in genotype 2a infection reveals critical sites influencing the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepato Int* 2011;5(3):789–99.
- [21]. Rima BK, McFerran N V. Dinucleotide and stop codon frequencies in single-stranded RNA viruses. *J Gen Virol*. 1997;78(11):2859–70. doi: [10.1099/0022-1317-78-11-2859](https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-11-2859)
- [22]. Pride DT, Wassenaar TM, Ghose C, Blaser MJ. Evidence of host-virus co-evolution in tetranucleotide usage patterns of bacteriophages and eukaryotic viruses. *BMC Genomics* 2006;7:8. doi: [10.1186/1471-2164-7-8](https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-8)
- [23]. KayvanJoo AH, Ebrahimi M, Haqshenas G. Prediction of hepatitis C virus interferon/ribavirin therapy outcome based on viral nucleotide attributes using machine learning algorithms. *BMC Res Notes* 2014;7:565. doi: [10.1186/1756-0500-7-565](https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-565)
- [24]. Iliou MS, da Silva-Diz V, Carmona FJ, Ramalho-Carvalho J, Heyn H, Villanueva A, et al. Impaired DICER1 function promotes stemness and metastasis in colon cancer. *Oncogene* 2014;33(30):4003-15. doi: [10.1038/onc.2013.398](https://doi.org/10.1038/onc.2013.398)
- [25]. Cooper DA, Jha BK, Silverman RH, Hesselberth JR, Barton DJ. Ribonuclease L and metal-ion – independent endoribonuclease cleavage sites in host and viral RNAs. *Nucleic Acids Res* 2014;42(8):5202-16. doi: [10.1093/nar/gku118](https://doi.org/10.1093/nar/gku118)
- [26]. Han J qiu, Wroblewski G, Xu ZA, Silverman RH, Barton DJ, Rnase RL, et al. Sensitivity of Hepatitis C Virus RNA to the Antiviral Enzyme Ribonuclease L Is Determined by a Subset of Efficient Cleavage Sites. *J Interferon Cytokine Res* 2004;24(11):664-7. doi: [10.1089/jir.2004.24.664](https://doi.org/10.1089/jir.2004.24.664)
- [27]. Han J qiu, Barton DJ. Activation and evasion of the antiviral 2' 5' oligoadenylate synthetase / ribonuclease L pathway by hepatitis C virus mRNA. *RNA Society* 2002; 8(4):512–25. doi: <https://doi.org/10.1017/S1355838202020617>