

5-бөлім
**МОЛЕКУЛАЛЫҚ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА**

Раздел 5
**МОЛЕКУЛЯРНАЯ
БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА**

Section 5
**MOLECULAR
BIOLOGY AND GENETICS**

¹Ниязова Р.Е.,
¹Атамбаева Ш.А.,
¹Пинский И.В.,
¹Акимниязова А.Н.,
¹Мамирова А.А.,
¹Пыркова А.Ю.,
¹Ивашченко А.Т., ²Лабейт З.Б.

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы
²Медицинский центр университета Гейдельберга, Германия, г. Мангейм

MicroRNA и гены, связанные с метаболическим синдромом

Создана база данных генов и miRNA, участвующих в развитии метаболического синдрома. mRNA 118 генов, связываются с 94 miRNA с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ более 90%. Для 48 miRNA сайты связывания располагаются в CDS, 19 miRNA – в 5'UTR, 43 miRNA – в 3'UTR. Для некоторых miRNA в mRNA генов-мишеней имеются полисайты: для miR-466 – четыре сайта в mRNA гена CD36 и девять сайтов в mRNA гена JAK2; для miR-619-5p – три сайта в mRNA гена LDLR и для miR-3960 – три сайта связывания в mRNA гена CEBPA. Некоторые miRNA имеют несколько генов-мишеней, участвующих в развитии метаболического синдрома. miR-3960 связывается с mRNA 4 генов, miR-466 – 6, miR-1273f, miR-5095 – 7, miR-1285-5p – 8, miR-5096 – 9, miR-5585-3p – 10, miR-1273g-3p, miR-619-5p – 13 генов-мишеней. Из 42 miRNA, принимающих участие в развитии метаболического синдрома, экспрессия 33 miRNA повышается, а девяти miRNA понижается. Некоторые miRNA имеют по семь и более генов-мишеней: miR-185-3p, miR-378g имеют по 11 генов, miR-197-3p, miR-378d – по десять, miR-150-3p, miR-378a-3p, miR-378i – по девять, miR-145-3p – восемь, miR-197-5p, miR-378b – по семь генов-мишеней.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, сайты связывания, гены-мишени, метаболический синдром.

¹Niyazova R.Y.,
¹Atambayeva S.A.,
¹Pinsky I.V.,
¹Akimniyazova A.N.,
¹Mamirova A.A.,
¹Pyrkova A.Y.,
¹Ivashchenko A.T., ²Labeit S.B.

¹Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty
²University Medical Centre Mannheim of University of Heidelberg, Germany, Mannheim

MicroRNAs and genes associated with metabolic syndrome

It was created the database of genes and miRNAs, involved in the development of metabolic syndrome. 118 mRNA of genes bind with 94 miRNAs with the value of $\Delta G/\Delta G_m$ more than 90%. For 48 miRNAs binding sites are located in the CDS, 19 miRNA – 5'UTR, 43 miRNA – 3'UTR. Some miRNAs have polysites: miR-466 – four in mRNA of the CD36 gene, nine mRNA in mRNA of JAK2 gene, miR-619-5p – three mRNA of LDLR gene, miR-3960 – three mRNA CEBPA gene. miR-3960 binds to mRNA of four target genes, miR-466 – six, miR-1273f, miR-5095 – seven, miR-1285-5p – eight, miR-5096 – nine, miR-5585-3p – ten, miR-1273g-3p, miR-619-5p – 13 target genes. Of the 42 miRNA, the expression of 33 miRNA rises and nine miRNA decreases in metabolic syndrome. Some miRNAs have a large number of target genes: miR-185-3p, miR-378g have 11 target genes, miR-197-3p, miR-378d – ten, miR-150-3p, miR-378a-3p, miR-378i – nine target genes, miR-145-3p – eight, miR-197-5p, miR-378b – seven target genes.

Key words: miRNA, mRNA, binding sites, target genes, metabolic syndrome.

¹Ниязова Р.Е.,
¹Атамбаева Ш.А.,
¹Пинский И.В.,
¹Акимниязова А.Н.,
¹Мамирова А.А.,
¹Пыркова А.Ю.,
¹Ивашченко А.Т., ²Лабейт З.Б.

¹Эл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.
²Гейдельберг Университетінің Медициналық орталығы, Германия, Мангейм қ.

Метаболиттік синдроммен байланысты микроРНК мен гендер

Метаболиттік синдромның дамуына қатысатын гендер мен miRNAдың мәліметтер базасы құрастырылған. 118 гендердің mRNAмен 94 miRNA байланысады, $\Delta G/\Delta G_m$ 90% астам. 48 miRNA үшін байланысу сайттар CDS, 19 miRNA үшін 5'UTR, 43 miRNA үшін 3'UTRде орналасқан. Кейбір miRNA үшін нысана гендердің mRNAда полисайттар бар екені анықталған: miR-466 – төрт сайт CD36 геннің mRNAда, тоғыз сайт JAK2 геннің mRNAда, miR-619-5p – үш сайт LDLR геннің mRNAда, miR-3960 – үш сайт CEBPA геннің mRNAда. Кейбір miRNA үшін метаболиттік синдромның дамуына қатысатын бірнеше нысана гендер анықталған. miR-3960 үшін төрт нысана гендер, miR-466 – алты, miR-1273f, miR-5095 – жеті, miR-1285-5p – сегіз, miR-5096 – тоғыз, miR-5585-3p – он, miR-1273g-3p, miR-619-5p – 13 нысана гендер бар. Метаболиттік синдромның дамуына қатысатын 42 miRNA қатарынан, 33 miRNAдың экспрессиясы жоғарылайды, тоғыз miRNAдың экспрессиясы төмендейді. Кейбір miRNA үшін бірнеше нысана гендері бар: miR-185-3p, miR-378g – 11 нысана гендер, miR-197-3p, miR-378d – он ген, miR-150-3p, miR-378a-3p, miR-378i – тоғыз ген, miR-145-3p – сегіз ген, miR-197-5p, miR-378b – жеті нысана гендер.

Түйін сөздер: miRNA, mRNA, байланысу сайттары, нысана гендер, метаболиттік синдром.

^{1*}Ниязова Р.Е., ¹Атамбаева Ш.А., ¹Пинский И.В.,
¹Акимниязова А.Н., ¹Мамирова А.А., ¹Пыркова А.Ю.,
¹Иващенко А.Т., ²Лабейт З.Б.

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби,
Республика Казахстан, г. Алматы

²Медицинский центр университета Гейдельберга, Германия, г. Мангейм

*E-mail: raiguln@mail.ru

MicroRNA И ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер родственных метаболических нарушений, среди которых ожирение, гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, и резистентность к инсулину [1, 2]. Двумя наиболее значимыми факторами риска для развития метаболического синдрома является большое количество жира вокруг брюшной полости (висцеральное ожирение) и сопротивление периферических тканевых клеток к действию инсулина. Метаболический синдром представляет совокупность факторов высокого риска, которые приводят к развитию ишемической болезни и сахарного диабета 2 типа. Метаболический синдром становится все более распространенной проблемой в мире, из-за малоподвижного образа жизни, чрезмерного потребления калорий, и ухудшения условий окружающей среды. Он наблюдается у 30% населения среднего и старшего возраста [2]. Лица с метаболическим синдромом имеют в два раза повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами без синдрома. МС повышает риск развития сахарного диабета 2 типа примерно в 5 раз. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в большинстве стран 20-30% взрослого населения могут быть охарактеризованы как имеющие метаболический синдром. В некоторых группах населения распространенность еще выше [3, 4].

Метаболический синдром представляет собой прогрессирующее состояние, включающее в себя широкий спектр нарушений со специфическими метаболическими нарушениями. Эти нарушения могут быть обнаружены и контролироваться с помощью биомаркеров сыворотки [1, 5]. Открытие циркулирующих miRNA в экзосомах обуславливает их важность как эндокринных сигнальных молекул и как потенциальных маркеров заболевания. Их дисрегуляция при метаболических заболеваниях, таких, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз подчеркивает их потенциал для терапевтических целей. Большое количество микроРНК вовлечены в развитие метаболического синдрома и сахарного диабета, но в настоящее время, не существует четко выявленных микроРНК, характеризующих различные субфенотипы болезни обмена веществ [6]. микроРНК выступают в качестве ма-

стер-регуляторов широкого спектра клеточных процессов путем модуляции экспрессии гена. Определены 42 микроРНК дифференцировано выраженных у истощенных ксенотрансплантатов, выращенных при МС мыши, которые могут быть перспективными биомаркерами или терапевтическими мишенями. Экспрессия hsa-let-7e-3p, hsa-miR-4448, АСП-miR-223-3p, hsa-miR-3151-5p, hsa-miR-940, hsa-miR-378a-3p и hsa-miR-146a-5P была обнаружена при раке [7]. Несмотря на то, что точный механизм действия еще предстоит выяснить, микроРНК могут регулировать экспрессию гена на транскрипционном или пост-транскрипционном уровне, путем подавления белок-кодирующих генов, или расщеплением mRNA. Необходимы дальнейшие исследования всего потенциала микроРНК в качестве новых биомаркеров и терапевтических агентов при МС [8].

Материалы и методы исследования

Все нуклеотидные последовательности mRNA генов заимствовали из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Нуклеотидные последовательности miRNA получены из базы miRBase (<http://www.mirbase.org>). Программа RNAHybrid использовалась для поиска сайтов связывания, свободной энергии связывания (ΔG) и схемы их взаимодействия. Величину $\Delta G/\Delta G_m$ использовали в качестве сравнительного количественного критерия силы взаимодействия miRNA с mRNA, где ΔG_m равна энергии связи miRNA с полностью комплементарной ей нуклеотидной последовательностью. Программа E-RNAhybrid рассчитывает отношение $\Delta G/\Delta G_m$, значение достоверности, определяет область расположения сайта microRNA в 5'-нетранслируемом участке (5'UTR), белок-кодирующей части (CDS) или 3'-нетранслируемом участке (3'UTR). Поиск генов-мишеней для miRNA проводили по программе MirTarget [9, 10].

Результаты исследования и их обсуждение

Создана база данных генов, участвующих в развитии метаболического синдрома, включающая 181 генов, информация о которых приведена в таблице 1.

М. Troseid с соавторами показали роль интерлейкина 18 как независимого прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений с МС [11]. IL-18 связан с различными маркерами атеросклероза. Известно, что повышенные уровни

IL-18 прогнозируют сердечно-сосудистые осложнения и смертельный исход при метаболическом синдроме.

Полиморфизмы в человеческом гене *KL* связаны с такими сердечно-сосудистыми осложнениями как инсульт и ишемическая болезнь сердца, а также сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как пониженный уровень холестерина в липопротеинах высокой плотности и повышенное систолическое кровяное давление. Также было показано, что ген *KL* вовлечен в проявление резистентности к инсулину [12].

Компоненты метаболического синдрома являются широкоизвестными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, при совокупности этих компонентов риск заболевания ССЗ увеличивается. Ghattas M.H. с соавторами выявили потенциальный биомаркер МС – ген *RLN3*. Было продемонстрировано, что риск метаболического синдрома увеличивается с повышением уровня экспрессии *RLN3* [13].

ABCA1, белки семейства APO, CETP, белки семейства CYP, LDLR, NPY, OLR1, PLTP принимают участие в метаболизме холестерина. Изменения экспрессии генов *ADRB2*, *APLN*, *CAPN10*, *ENPPI1*, *FAAH*, *GHRL*, *HNF4A*, *HP*, *HSD11B1*, *IDE*, *IL6*, *INPPL1*, *INSR*, *IRS1*, *LPIN1*, *LRP5*, *PPARG*, *SH2B1*, *STEAP4*, *TCF7L2*, *TM6SF2* связаны с резистентностью к инсулину и развитием сахарного диабета. Высокий уровень экспрессии генов *ACE1*, *AGTR1*, *GNB3*, *SGK1* связан с изменением артериального давления и объема сердечно-сосудистой системы.

Согласно нашим расчетам, mRNA генов, участвующих в развитии метаболического синдрома, связываются с 94 miRNA с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ более 90% (таблицы 2 и 3). Для 48 miRNA сайты связывания располагаются в CDS, для 19 miRNA – в 5'UTR, для 43 miRNA – в 3'UTR. Для некоторых miRNA в mRNA генов-мишеней имеются полисайты: для miR-466 – четыре сайта в mRNA гена *CD36*, девять сайтов в mRNA гена *JAK2*, для miR-619-5p – три сайта в mRNA гена *LDLR*, для miR-3960 – три сайта в mRNA гена *CEBPA* с $\Delta G/\Delta G_m$ более 90%. Данные miRNA ранее упоминались нами как уникальные [9, 14-15]. Наличие полисайтов говорит о большей вероятности связывания данных miRNA в mRNA генов-мишеней и регуляции экспрессии данных генов. miR-619-5p и miR-5096 имеют сайты с наибольшей энергией связывания 121 kJ/m с $\Delta G/\Delta G_m$ равным 100%. Некоторые miRNA имеют несколько генов мишеней, участвующих в

развитии метаболического синдрома. miR-3960 связывается с mRNA четырех генов, miR-466 – шести, miR-1273f, miR-5095 – семи, miR-1285-5p – восьми, miR-5096 – девяти, miR-5585-3p – десяти, miR-1273g-3p, miR-619-5p – 13 генов-мишеней.

Таблица 1 – Гены, участвующие в развитии метаболического синдрома

Ген	Полное название гена	Ген	Полное название гена
<i>ABCA1</i>	ATP binding cassette subfamily A member 1	<i>IGF1</i>	insulin like growth factor 1
<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme	<i>IGF2BP1</i>	insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 1
<i>ACSL1</i>	acyl-CoA synthetase long-chain family member 1	<i>IGF2BP3</i>	insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 3
<i>ACVR1C</i>	activin A receptor type 1C	<i>IGFBP1</i>	insulin like growth factor binding protein 1
<i>ADAM28</i>	ADAM metalloproteinase domain 28	<i>IGFBP2</i>	insulin like growth factor binding protein 2
<i>ADIPOQ</i>	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	<i>IL1RN</i>	interleukin 1 receptor antagonist
<i>ADIPOR1</i>	adiponectin receptor 1	<i>IL6</i>	interleukin 6
<i>ADRA1A</i>	adrenoceptor alpha 1A	<i>IL6R</i>	interleukin 6 receptor
<i>ADRA2A</i>	adrenoceptor alpha 2A	<i>IL6ST</i>	interleukin 6 signal transducer
<i>ADRA2B</i>	adrenoceptor alpha 2B	<i>IL10</i>	Interleukin 10
<i>ADRB2</i>	adrenoceptor beta 2	<i>IL15</i>	Interleukin 15
<i>ADRB3</i>	adrenoceptor beta 3	<i>IL17A</i>	interleukin 17A
<i>AFM</i>	afamin	<i>IL18</i>	Interleukin 18
<i>AGTR1</i>	angiotensin II receptor type 1	<i>INPPL1</i>	inositol polyphosphate phosphatase like 1
<i>AGTR2</i>	angiotensin II receptor type 2	<i>INS</i>	insulin
<i>AHL1</i>	Abelson helper integration site 1	<i>INSIG1</i>	insulin induced gene 1
<i>AHSG</i>	alpha 2-HS glycoprotein	<i>INSIG2</i>	insulin induced gene 2
<i>AKT1</i>	AKT serine/threonine kinase 1	<i>INSR</i>	insulin receptor
<i>ALDH2</i>	aldehyde dehydrogenase 2 family	<i>IRS1</i>	insulin receptor substrate 1
<i>ANGPT2</i>	angiotensinogen 2	<i>JAK2</i>	Janus kinase 2
<i>ANGPTL3</i>	angiotensinogen like 3	<i>KL</i>	klotho
<i>ANGPTL4</i>	angiotensinogen like 4	<i>LBP</i>	lipopolysaccharide binding protein
<i>ANGPTL6</i>	angiotensinogen like 6	<i>LCAT</i>	lecithin-cholesterol acyltransferase
<i>APLN</i>	apelin	<i>LCN2</i>	Lipocalin 2
<i>APOA1</i>	apolipoprotein A1	<i>LDLR</i>	low density lipoprotein receptor
<i>APOA2</i>	apolipoprotein A2	<i>LEP</i>	leptin
<i>APOA5</i>	apolipoprotein A5	<i>LEPR</i>	leptin receptor
<i>APOB</i>	apolipoprotein B	<i>LIPG</i>	lipase G, endothelial type
<i>APOC1</i>	apolipoprotein C1	<i>LMNA</i>	lamin A/C
<i>APOC3</i>	apolipoprotein C3	<i>LPIN1</i>	lipin 1
<i>APOE</i>	apolipoprotein E	<i>LPL</i>	lipoprotein lipase
<i>AR</i>	androgen receptor	<i>LRP5</i>	LDL receptor related protein 5
<i>BCHE</i>	butyrylcholinesterase	<i>LRP6</i>	LDL receptor related protein 6
<i>BDNF</i>	brain derived neurotrophic factor	<i>LTA</i>	lymphotoxin alpha
<i>BRAP</i>	BRCA1 associated protein	<i>MC4R</i>	melanocortin 4 receptor
<i>BTN2A1</i>	butyrophilin subfamily 2 member A1	<i>MIF</i>	macrophage migration inhibitory factor
<i>CAPN10</i>	Calpain 10	<i>MKKS</i>	McKusick-Kaufman syndrome

Ген	Полное название гена	Ген	Полное название гена
<i>CAV1</i>	Caveolin 1	<i>MMP2</i>	matrix metalloproteinase 2
<i>CD34</i>	CD34 molecule	<i>MMP9</i>	matrix metalloproteinase 9
<i>CD36</i>	CD36 molecule	<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase
<i>CDH13</i>	Cadherin 13	<i>MTMR9</i>	myotubularin related protein 9
<i>CEBPA</i>	CCAAT/enhancer binding protein alpha	<i>MTRR</i>	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase
<i>CETP</i>	cholesteryl ester transfer protein	<i>MTPP</i>	microsomal triglyceride transfer protein
<i>CFTR</i>	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	<i>NEDD4L</i>	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like, E3 ubiquitin protein ligase
<i>CIDEA</i>	cell death-inducing DFFA-like effector a	<i>NGF</i>	nerve growth factor
<i>CLOCK</i>	clock circadian regulator	<i>NOS3</i>	nitric oxide synthase 3
<i>CNR1</i>	cannabinoid receptor 1 (brain)	<i>NPY</i>	neuropeptide Y
<i>CRP</i>	C-reactive protein, pentraxin-related	<i>NPY2R</i>	neuropeptide Y receptor Y2
<i>CST3</i>	cystatin C	<i>NR3C1</i>	nuclear receptor subfamily 3 group C member 1
<i>CUL7</i>	Cullin 7	<i>OLR1</i>	oxidized low density lipoprotein receptor 1
<i>CXCL16</i>	C-X-C motif chemokine ligand 16	<i>PDK4</i>	pyruvate dehydrogenase kinase 4
<i>CXCR6</i>	C-X-C motif chemokine receptor 6	<i>PLIN1</i>	Perilipin 1
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19	<i>PLTP</i>	phospholipid transfer protein
<i>CYP3A4</i>	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4	<i>PNPLA3</i>	patatin like phospholipase domain containing 3
<i>CYP4F2</i>	cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2	<i>PON1</i>	Paraoxonase 1
<i>CYP11B2</i>	cytochrome P450 family 11 subfamily B member 2	<i>PPARG</i>	peroxisome proliferator activated receptor gamma
<i>CYP46A1</i>	cytochrome P450 family 46 subfamily A member 1	<i>PRDM16</i>	PR domain 16
<i>DIO2</i>	deiodinase, iodothyronine, type II	<i>PRL</i>	prolactin
<i>DYRK1B</i>	dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1B	<i>PTEN</i>	phosphatase and tensin homolog
<i>ENPP1</i>	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	<i>PTH</i>	parathyroid hormone
<i>EPO</i>	erythropoietin	<i>PTPN1</i>	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1
<i>ESR1</i>	estrogen receptor 1	<i>PYY</i>	peptide YY
<i>ESR2</i>	estrogen receptor 2	<i>RBP4</i>	retinol binding protein 4
<i>FAAH</i>	fatty acid amide hydrolase	<i>RETN</i>	resistin
<i>FABP2</i>	fatty acid binding protein 2	<i>RLN3</i>	Relaxin 3
<i>FABP3</i>	fatty acid binding protein 3	<i>SCAP</i>	SREBF chaperone
<i>FABP4</i>	fatty acid binding protein 4	<i>SCD</i>	stearoyl-CoA desaturase
<i>FADS2</i>	fatty acid desaturase 2	<i>SCG3</i>	secretogranin III
<i>FGF19</i>	fibroblast growth factor 19	<i>SERPINE1</i>	serpin family E member 1
<i>FGF21</i>	fibroblast growth factor 21	<i>SGK1</i>	serum/glucocorticoid regulated kinase 1
<i>FGF23</i>	fibroblast growth factor 23	<i>SH2B1</i>	SH2B adaptor protein 1
<i>FTO</i>	fat mass and obesity associated	<i>SHBG</i>	sex hormone binding globulin
<i>GCKR</i>	glucokinase (hexokinase 4) regulator	<i>SIRT1</i>	sirtuin 1
<i>GHRL</i>	ghrelin/obestatin prepropeptide	<i>SLC22A12</i>	solute carrier family 22 member 12
<i>GIP</i>	gastric inhibitory polypeptide	<i>SREBF2</i>	sterol regulatory element binding transcription factor 2
<i>GNB3</i>	G protein subunit beta 3	<i>STEAP4</i>	STEAP4 metalloproteinase

Ген	Полное название гена	Ген	Полное название гена
<i>GPT</i>	glutamic--pyruvic transaminase	<i>TCF7L2</i>	transcription factor 7 like 2
<i>GPX1</i>	glutathione peroxidase 1	<i>TGFB1</i>	transforming growth factor beta 1
<i>GPX3</i>	glutathione peroxidase 3	<i>TH</i>	tyrosine hydroxylase
<i>H6PD</i>	hexose-6-phosphate dehydrogenase/glucose 1-dehydrogenase	<i>TIMP1</i>	TIMP metalloproteinase inhibitor 1
<i>HAMP</i>	hepcidin antimicrobial peptide	<i>TM6SF2</i>	transmembrane 6 superfamily member 2
<i>HMGA1</i>	high mobility group AT-hook 1	<i>TNF</i>	tumor necrosis factor
<i>HMOX1</i>	heme oxygenase 1	<i>TPM1</i>	Tropomyosin 1
<i>HNF1A</i>	homeobox A	<i>TRIB1</i>	tribbles pseudokinase 1
<i>HNF4A</i>	hepatocyte nuclear factor 4 alpha	<i>TRIB3</i>	tribbles pseudokinase 3
<i>HP</i>	haptoglobin	<i>UCP1</i>	uncoupling protein 1
<i>HSD11B1</i>	hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 1	<i>UCP3</i>	uncoupling protein 3
<i>HTR2A</i>	5-hydroxytryptamine receptor 2A	<i>USF1</i>	upstream transcription factor 1
<i>HTR2C</i>	5-hydroxytryptamine receptor 2C	<i>VDR</i>	vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor
<i>ICAM1</i>	intercellular adhesion molecule 1	<i>VEGFA</i>	vascular endothelial growth factor A
<i>IDE</i>	insulin degrading enzyme		

Таблица 2 – Характеристики связывания по одной miRNA в mRNA генов, участвующих в развитии метаболического синдрома

Ген	Характеристика связывания miRNA	Ген	Характеристика связывания miRNA
<i>ABCA1</i>	miR-4435, 332-5, 91	<i>IGFBP1</i>	miR-6869-5p, 162-5, 92
<i>ADIPOR1</i>	miR-6768-3p, 331-C, 89	<i>INSR</i>	miR-466, 4883-3, 89
<i>ADRA2A</i>	miR-3960, 262-5, 92	<i>IRS1</i>	miR-4655-3p, 2380-C, 91
<i>AHSG</i>	miR-6794-5p, 956-C, 93	<i>JAK2</i>	miR-466, 5182-7337-3, 89-93
<i>AKT1</i>	miR-6769a-3p, 299-5, 91	<i>LEPR</i>	miR-3136-5p, 3591-3, 89
<i>ANGPTL6</i>	miR-4685-5p, 3-5, 86	<i>LIPG</i>	miR-8089, 127-5, 88
<i>BRAP</i>	miR-1908-5p, 234-C, 91	<i>LTA</i>	miR-6831-5p, 582-C, 90
<i>CAV1</i>	miR-6515-3p, 236-5, 94	<i>MC4R</i>	miR-4725-3p, 1107-C, 90
<i>CEBPA</i>	miR-3960, 653-657-C, 92	<i>MMP2</i>	miR-1285-5p, 1376-C, 92
<i>CETP</i>	miR-671-5p, 1311-C, 89	<i>MTTP</i>	miR-5088-3p, 3437-3438-3, 96
<i>CNR1</i>	miR-4743-3p, 375-5, 92	<i>NOS3</i>	miR-6501-3p, 983-C, 90
<i>CYP4F2</i>	miR-378i, 176-C, 92	<i>OLR1</i>	miR-574-5p, 1504-1508-3, 89-93
<i>DIO2</i>	miR-4753-3p, 2010-3, 92	<i>PON1</i>	miR-5003-3p, 331-C, 92
<i>DYRK1B</i>	miR-6805-3p, 1444-C, 90	<i>SCAP</i>	miR-3960, 105-107-5, 91-93
<i>ESR1</i>	miR-6879-5p, 3593-3, 90	<i>SCG3</i>	miR-7110-5p, 282-5, 91
<i>FADS2</i>	miR-1224-3p, 2763-3, 96	<i>SERPINE1</i>	miR-4758-3p, 277-C, 90
<i>FGF19</i>	miR-6784-3p, 170-5, 90	<i>SHBG</i>	miR-6746-5p, 822-C, 90
<i>FTO</i>	miR-1273g-3p, 3672-3, 91	<i>SIRT1</i>	miR-4767, 236-C, 94
<i>GIP</i>	miR-6832-3p, 156-C, 92	<i>SREBF2</i>	miR-6756-5p, 564-C, 92
<i>GNB3</i>	miR-6736-3p, 1168-C, 91	<i>TCF7L2</i>	miR-6124, 308-5, 92
<i>GPX1</i>	miR-1181, 93-C, 92	<i>TH</i>	miR-149-3p, 1836-3, 91
<i>GPX3</i>	miR-466, 1109-3, 91	<i>TPM1</i>	miR-1247-5p, 348-C, 90

Ген	Характеристика связывания miRNA	Ген	Характеристика связывания miRNA
<i>HAMP</i>	miR-149-3p, 336-3, 93	<i>TRIB1</i>	miR-4669, 360-5, 91
<i>HMOX1</i>	miR-3155a, 1228-3, 91	<i>TRIB3</i>	miR-596, 732-C, 91
<i>HNFA1A</i>	miR-3605-5p, 2565-3, 90	<i>UCP3</i>	miR-6769b-5p, 2248-3, 89
<i>HTR2C</i>	miR-3942-3p, 2282-3, 91	<i>VEGFA</i>	miR-1277-5p, 2085-3314-3, 88

Таблица 3 – Характеристики связывания по две и более miRNA в mRNA генов, участвующих в развитии метаболического синдрома

Ген	Характеристика связывания miRNA
<i>ADIPOQ</i>	miR-1273f, 1694-3, 94; miR-5585-5p, 1741-3, 91
<i>ADRA1A</i>	miR-1273f, 1757-C, 96; miR-1273g-3p, 1723-C, 95; miR-1972, 1977-3, 91; miR-1273g-3p, 1724-C, 91; miR-1273d, 1758-C, 87
<i>ADRB3</i>	miR-6845-5p, 964-C, 96; miR-466, 2444-2464-3, 89-95
<i>AHI1</i>	miR-5096, 4539-3, 100; miR-619-5p, 4461-4462-3, 91; miR-4452, 4508-3, 91; miR-5096, 4538-3, 91
<i>ALDH2</i>	miR-4687-3p, 171-C, 91; miR-1226-5p, 156-C, 86
<i>ANGPT2</i>	miR-5585-3p, 3221-3, 93; miR-5096, 3152-3, 92; miR-7110-3p, 4997-3, 91; miR-4452, 3124-3, 89
<i>APLN</i>	miR-1233-3p, 162-5, 93; miR-3661, 1261-3, 90
<i>CAPN10</i>	miR-5008-3p, 793-C, 95; miR-4669, 2076-C, 90
<i>CD34</i>	miR-6124, 1302-3, 92; miR-4716-3p, 2459-3, 91
<i>CD36</i>	miR-619-5p, 4169-4042-3, 96-100; miR-5585-3p, 4176-3, 93; miR-5096, 4107-4108-3, 91-92; miR-466, 3531-3543-3, 89-93
<i>CUL7</i>	miR-6792-5p, 49-5, 91; miR-4679, 2163-C, 90; miR-329-5p, 1155-C, 89
<i>CXCL16</i>	miR-1273f, 1707-3, 98; miR-1273g-3p, 1673-1674-3, 93
<i>CYP3A4</i>	miR-619-5p, 2293-3, 95; miR-5096, 2367-3, 94; miR-5095, 2287-3, 91; miR-6751-3p, 2534-3, 91; miR-6835-3p, 2667-3, 89
<i>ENPP1</i>	miR-1273f, 6646-3, 98; miR-1273g-3p, 6280-6281-3, 91-96; miR-1273g-3p, 6280-3, 91; miR-1273e, 6656-3, 91; miR-1273d, 6647-3, 87; miR-1273a, 6591-3, 87
<i>FGF23</i>	miR-326, 853-C, 93; miR-6878-3p, 49-5, 91
<i>GHRL</i>	miR-4686, 141-C, 91; miR-1254, 113-C, 89
<i>H6PD</i>	miR-619-5p, 5754-3, 100; miR-1273g-3p, 8762-3, 96; miR-1273e, 4684-3, 95; miR-1285-5p, 5829-3, 94; miR-1273f, 4674-3, 94; miR-1273g-3p, 8761-3, 91; miR-5585-3p, 5892-3, 91; miR-1273a, 8740-3, 89
<i>HMGA1</i>	miR-6086, 1696-3, 94; miR-4290, 762-C, 94; miR-3154, 1701-3, 93; miR-4432, 777-C, 92; miR-3154, 1700-3, 91
<i>HTR2A</i>	miR-1285-5p, 3407-3579-3, 94-96; miR-4452, 3378-3, 91
<i>ICAM1</i>	miR-1273g-3p, 3031-3032-3, 93-98; miR-3621, 326-C, 93; miR-466, 2989-3, 91
<i>IGF1</i>	miR-1273f, 6042-3, 98; miR-1273g-3p, 6008-6009-3, 96; miR-574-5p, 4042-4062-3, 93; miR-1273e, 6052-3, 93; miR-1273d, 6043-3, 87
<i>IL10</i>	miR-619-5p, 1216-3, 98; miR-5095, 1210-3, 98; miR-5096, 1290-3, 94
<i>IL18</i>	miR-5096, 903-904-3, 91-100; miR-619-5p, 830-3, 98; miR-5095, 824-3, 95
<i>IL6R</i>	miR-5095, 4090-3, 98; miR-619-5p, 4096-3, 95; miR-1273h-3p, 3233-3, 93; miR-6089, 346-5, 93; miR-3921, 4984-3, 91; miR-6809-3p, 2604-3, 91; hsa-mir-210-5p, 5414-3, 90
<i>INPPL1</i>	miR-762, 50-56-5, 92; miR-6810-3p, 1759-C, 92; miR-6862-3p, 3718-3719-C, 91; miR-6777-5p, 3312-C, 89
<i>KL</i>	miR-559, 4887-3, 91; miR-4734, 20-C, 90

Ген	Характеристика связывания miRNA
<i>LCAT</i>	miR-6792-5p, 1306-C, 91; miR-3666, 628-C, 91
<i>LDLR</i>	miR-1285-5p, 4149-4322-3, 91-94; miR-1303, 4159-3, 91; miR-5095, 3897-3, 95; miR-5585-3p, 4043-3, 96; miR-619-5p, 3903-4517-3, 98; miR-6751-5p, 1438-C, 90
<i>LEP</i>	miR-619-5p, 3100-3, 98; miR-5095, 3094-3, 95; miR-5585-3p, 3240-3, 93; miR-5096, 3171-3172-3, 91-92
<i>LMNA</i>	miR-6124, 2485-3, 96; miR-877-3p, 3034-3, 95; miR-7111-3p, 3034-3, 93; miR-6756-5p, 2814-3, 92; miR-3155a, 1948-C, 91; miR-4433b-5p, 2260-3, 91; miR-520g-5p, 2535-3, 91
<i>LRP5</i>	miR-4651, 4844-C, 93; miR-6515-3p, 875-C, 92; miR-412-3p, 204-C, 92
<i>LRP6</i>	miR-4693-3p, 9160-3, 94; miR-6752-5p, 69-5, 90; miR-1277-5p, 6096-6098-3, 88
<i>MTHFR</i>	miR-619-5p, 6861-3, 95; miR-5095, 6855-3, 95; miR-5585-3p, 6300-7003-3, 93-95; miR-1285-5p, 6399-3, 92; miR-8089, 3460-3, 88
<i>MTMR9</i>	miR-5585-3p, 6103-3, 96; miR-619-5p, 5962-3, 95; miR-1285-5p, 4089-3, 91; miR-1273h-3p, 4038-3, 90; miR-4763-3p, 184-185-5, 88
<i>NEDD4L</i>	miR-1273g-3p, 6469-3, 98; miR-4459, 855-C, 92; miR-744-5p, 7621-3, 90
<i>PNPLA3</i>	miR-619-5p, 2462-3, 93; miR-5585-3p, 2469-3, 93; miR-3960, 153-5, 92; miR-4452, 2373-3, 89
<i>PRDM16</i>	miR-4748, 1495-C, 91; miR-4494, 163-C, 90
<i>SH2B1</i>	miR-6848-5p, 4111-4112-C, 88-89; miR-4763-3p, 3238-C, 88
<i>SLC22A12</i>	miR-6876-5p, 1340-C, 91; miR-432-3p, 2172-C, 91; miR-6511a-5p, 2919-3, 89
<i>STEAP4</i>	miR-1273g-3p, 3164-3, 98; miR-1273f, 3197-3, 94; miR-5684, 3158-3, 92; miR-5585-5p, 3244-3, 91

Согласно экспериментальным данным 42 miRNA принимают участие в развитии метаболического синдрома [16-22]. Краткая информация о них приведена в таблице 4. Из них экспрессия 33 miRNA повышается, а девяти понижается при метаболическом синдроме.

Уменьшение холестерина, липопротеинов с высокой (ЛПВП) и низкой плотностью в плазме наблюдаются после ингибирования miR-122. Эти изменения в липидном обмене коррелируют с понижением экспрессии генов *ACC2* и *SCD1*, которые являются ключевыми при регулировании синтеза и окисления жирных кислот [16].

Экспериментально обнаружено, что уровни циркулирующих miRNA (**let-7g** и **miR-221**) повышены у пациентов с МС. Повышение уровня **let-7g** в сыворотке коррелирует с низким уровнем ЛПВП и высоким кровяным давлением [17].

Показано, что содержание miR-197, miR-23 и miR-509-5p в крови положительно коррелируют с индексом массы тела, а повышение циркулирующих miR-130a и miR-195 связано с высоким кровяным давлением. Используя анализ *in silico*, авторы предсказали, что гены-мишени этих miRNA могут быть вовлечены в пути, связанные

с метаболизмом сфинголипидов, жирных кислот и передачей сигналов в сосудах [18].

Heneghan и соавторы сравнили профили экспрессии циркулирующих miRNA у страдающих ожирением и здоровых пациентов и обнаружили уменьшение miR-132 и miR-17-5p в крови у страдающих ожирением пациентов [19].

Анализ репортерного гена люциферазы показал, что miR-148, miR-27, miR-144, miR-145 и miR-33a/33b значительно подавляют активность гена *ABCA1*. MiR-143 участвует в дифференцировке адипоцита и является потенциальной терапевтической мишенью для лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ [20].

Повышенная экспрессия miR-17 ускоряет дифференцировку адипоцита, и возможно является фактором, способствующим накоплению триглицеридов при МС [21].

miR-758 на посттранскрипционном уровне контролирует *ABCA1* в различных клетках и регулирует уровень холестерина, воздействуя на ген *apoA1* [22].

В таблице 5 приведены характеристики связывания miRNA с mRNA генов-мишеней, принимающих участие в развитии метаболического синдрома.

Таблица 4 – miRNA, участвующие в развитии метаболического синдрома

miRNA	Экспрессия при MC	miRNA	Экспрессия при MC	miRNA	Экспрессия при MC	miRNA	Экспрессия при MC
let-7g	up	miR-150	down	miR-23a	up	miR-378	up
let-7e	up	miR-155	up	miR-27a	up	miR-509-5p	up
miR-103	down	miR-17-3p	down	miR-29a	up	miR-584	down
miR-122	up	miR-17-5p	up	miR-29b	up	miR-652	down
miR-125a	down	miR-183	down	miR-30c	up	miR-758	up
miR-126	up	miR-185	up	miR-320a	up	miR-92a	down
miR-130a	up	miR-192	down	miR-322	up	miR-96	up
miR-132	up	miR-195	up	miR-33	up	miR-99a	up
miR-143	up	miR-197	up	miR-33a	up	miR-146a	up
miR-144	up	miR-221	up	miR-33b	up		
miR-145	up	miR-223	up	miR-33b	up		

Таблица 5 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов-мишеней, принимающих участие в развитии метаболического синдрома

miRNA, длина, н.	Ген-мишень	Пози-ция, н.	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	miRNA, длина, н.	Ген-мишень	Пози-ция, н.	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %
let-7e-3p, 22	<i>AN-KRD13D</i>	104**	-108	91	miR-29a-5p, 22	<i>CA3</i>	1385	-100	90
	<i>TLL11</i>	3689	-108	91		<i>FIGN</i>	1465*	-100	90
let-7e-5p, 22	<i>EPB41L4A</i>	2299*	-104	92		<i>GPATCH8</i>	1604*	-100	90
	<i>GPR83</i>	1580	-102	91		<i>UGT3A1</i>	2943	-102	92
	<i>HIF3A</i>	2800	-102	91	miR-30c-2-3p, 22	<i>PAX1</i>	4048	-106	91
	<i>TACC2</i>	7289*	-102	91		<i>PURG</i>	422*	-106	91
let-7g-3p, 21	<i>FZD7</i>	2155	-110	95		<i>SIPAIL1</i>	4056*	-106	91
	<i>GRN</i>	809*	-106	91		miR-320a, 22	<i>PCSKIN</i>	469*	-108
	<i>NYAP2</i>	2080*	-106	91			<i>ZFYVE1</i>	4275	-108
	<i>ZFC3H1</i>	3117*	-106	91	miR-33b-3p, 22	<i>CIDEB</i>	303**	-115	90
miR-103a-3p, 23	<i>ADAMTS7</i>	1460*	-110	91		<i>CNNM1</i>	337*	-115	90
miR-122-5p, 22	<i>KCNIP2</i>	2371	-104	91		<i>GLDC</i>	792*	-115	90
	<i>STARD9</i>	3287*	-104	91		<i>NLGN2</i>	2334*	-115	90
miR-125a-3p, 22	<i>CELSR2</i>	5802*	-110	91	miR-378i, 21	<i>AKT3</i>	1650	-102	91
	<i>OBSCN</i>	1592*	-110	91		<i>CLTB</i>	1064	-102	91
	<i>PIDD</i>	2814*	-110	91		<i>CYP4F2</i>	176*	-104	92

miRNA, длина, н.	Ген- мишень	Пози-ция, н.	ΔG , kJ/ mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	miRNA, длина, н.	Ген- мишень	Пози-ция, н.	ΔG , kJ/ mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %
miR-145- 3п, 22	<i>CNOT8</i>	565*	-102	91		<i>KIAA0141</i>	2854	-102	91
	<i>COL11A2</i>	3876*	-102	91		<i>MGAT3</i>	2747	-104	92
	<i>COL25A1</i>	1923*	-104	92		<i>NFASC</i>	9131	-108	96
	<i>FUT1</i>	3664	-102	91		<i>SDR9C7</i>	93**	-102	91
	<i>LRRC66</i>	1854*	-102	91		<i>TRABD2B</i>	3324	-104	92
	<i>MAGEB4</i>	35**	-102	91		<i>ZBTB20</i>	114**	-104	92
	<i>MUC16</i>	15785*	-102	91	miR-378a- 5п, 22	<i>C9orf142</i>	538*	-110	91
	<i>SPDYC</i>	200*	-102	91		<i>CACTIN</i>	3108	-110	91
miR-145- 5п, 23	<i>ARNTL</i>	1867*	-110	90		<i>COL7A1</i>	5130*	-119	98
	<i>COL4A4</i>	3566*	-110	90		<i>VAV3</i>	2145*	-110	91
	<i>PRICKLE4</i>	1024*	-113	91	miR-378b, 19	<i>GPR144</i>	2840*	-96	94
<i>SNX24</i>	951	-110	90	<i>METTL6</i>		100**	-98	96	
<i>WWOX</i>	1154*	-110	90	<i>MLH3</i>		6100	-96	94	
miR-146a- 3п, 22	<i>KCTD9</i>	1225*	-104	92		<i>SEC24B</i>	969*	-96	94
	<i>MAML1</i>	3252*	-104	92		<i>TC- TEX1D4</i>	230**	-96	94
	<i>METTL8</i>	5586	-102	91		<i>VTN</i>	446*	-96	94
	<i>SLC27A1</i>	2125	-102	91		<i>WIPF1</i>	1123*	-98	96
	<i>SLC31A1</i>	3557	-104	92					
miR-150- 3п, 22	<i>AATK</i>	3293*	-113	90	miR-378d, 20	<i>ATP1B4</i>	4057	-96	92
	<i>AHRR</i>	1473*	-113	90		<i>C9orf5</i>	7481	-98	94
	<i>ALPI</i>	2344	-113	90		<i>GF11</i>	1621	-98	94
	<i>C19orf48</i>	882**	-115	92		<i>GSG1L</i>	2071	-96	92
	<i>CASZ1</i>	6204	-113	90		<i>LDLRAD2</i>	1852	-98	94
	<i>EPHA8</i>	4100	-113	90			4250**	-98	94
	<i>MMP21</i>	406*	-113	90		<i>TMEM245</i>	7481	-98	94
	<i>NTN3</i>	797*	-113	90		<i>VTN</i>	445*	-96	92
	<i>PLXNB3</i>	3576*	-113	90		<i>ZBTB20</i>	114**	-98	94
miR-183- 5п, 22	<i>ATP13A3</i>	6261	-104	92		<i>ZBTB20</i>	115**	-96	92
	<i>KLHL6</i>	4492	-102	91					
miR-185- 3п, 22	<i>CELF3</i>	670**	-113	91					
	<i>CPNE6</i>	1266*	-113	91	miR-378e, 19	<i>BAHCC1</i>	5835*	-96	94
	<i>EHD1</i>	2921	-117	95		<i>BEST3</i>	1675*	-96	94
	<i>HES5</i>	614	-110	90		<i>GSG1L</i>	2072	-98	96
	<i>ITPK1</i>	491*	-110	90		<i>KNDC1</i>	5080*	-96	94

miRNA, длина, н.	Ген-мишень	Пози-ция, н.	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	miRNA, длина, н.	Ген-мишень	Пози-ция, н.	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %
	<i>PCGF3</i>	2195	-110	90		<i>LDLRAD2</i>	1853	-98	96
	<i>PROC</i>	745*	-110	90		<i>ZBTB20</i>	116**	-98	96
	<i>SLC28A1</i>	795*	-110	90	miR-378f, 20	<i>C9orf5</i>	7481	-100	92
	<i>SLC2A8</i>	58*	-110	90		<i>CCDC149</i>	3421	-100	92
	<i>ZNF469</i>	1856*	-113	91		<i>FANCG</i>	462**	-100	92
	<i>ZNF469</i>	1855*	-110	90		<i>TMEM245</i>	7481	-100	92
miR-185-5p, 22	<i>ELL3</i>	1006*	-110	95		<i>ZNF727</i>	83**	-102	94
	<i>PMVK</i>	91**	-106	91		<i>C9orf5</i>	7481	-100	92
miR-192-3p, 22	<i>C12orf68</i>	175**	-108	93	miR-378g, 20	<i>FANCG</i>	462**	-100	92
	<i>DTX2</i>	609*	-106	91		<i>HDGFRP2</i>	1280*	-100	92
	<i>THBS2</i>	1597*	-108	93		<i>MARK2</i>	646*	-100	92
miR-195-5p, 21	<i>DCLK3</i>	2229*	-100	92		<i>SPTBN2</i>	2237*	-100	92
	<i>VSIG10L</i>	1614*	-100	92		<i>SYNJ2</i>	7053	-100	92
miR-197-3p, 22	<i>CELF5</i>	2894	-110	91		<i>TMEM245</i>	7481	-100	92
	<i>CTAG2</i>	497*	-113	93		<i>TRABD2B</i>	3324	-102	94
	<i>DAAM2</i>	3461	-110	91		<i>TRABD2B</i>	3325	-100	92
	<i>DPF2</i>	140*	-110	91		<i>VTN</i>	445*	-104	96
	<i>HEATR8</i>	3035*	-113	93		<i>ZCCHC3</i>	2082	-100	92
	<i>MORC2</i>	3697*	-113	93	miR-378h, 21	<i>MGAT3</i>	2747	-102	91
	<i>MROH7</i>	3035*	-113	93		<i>MYH9</i>	4101*	-102	91
	<i>SDK2</i>	958*	-110	91		<i>PPFIBP2</i>	2718*	-102	91
	<i>TMTC2</i>	329**	-113	93		<i>AKT3</i>	1650	-102	91
miR-197-5p, 23	<i>FMN2</i>	3018*	-119	90	miR-378i, 21	<i>CLTB</i>	1064	-102	91
	<i>MAP3K10</i>	2609*	-119	90		<i>CYP4F2</i>	176*	-104	92
	<i>PRDM1</i>	3535	-119	90		<i>KIAA0141</i>	2854	-102	91
	<i>TNRC18</i>	1344*	-119	90		<i>MGAT3</i>	2747	-104	92
	<i>ZFP36L1</i>	684**	-119	90		<i>NFASC</i>	9131	-108	96
miR-221-5p, 22	<i>PARP14</i>	6886	-100	90		<i>SDR9C7</i>	93**	-102	91
	<i>PARP14</i>	6887	-100	90		<i>TRABD2B</i>	3324	-104	92
miR-223-3p, 22	<i>C5orf42</i>	2201*	-102	91		<i>ZBTB20</i>	114**	-104	92
	<i>VNN1</i>	1160*	-102	91	miR-378j, 19	<i>ABHD5</i>	1019*	-93	94

miRNA, длина, н.	Ген-мишень	Пози-ция, н.	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	miRNA, длина, н.	Ген-мишень	Пози-ция, н.	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %
miR-23a-5p, 22	<i>HECTD1</i>	5870*	-110	91		<i>FAM196A</i>	248**	-93	94
	<i>PLA2G4E</i>	4369	-113	93	miR-584-3p, 22	<i>GFOD1</i>	40**	-110	91
	<i>RAB44</i>	2515*	-110	91		<i>GPR3</i>	608*	-110	91
miR-27a-3p, 21	<i>CD93</i>	318*	-102	91	miR-652-3p, 21	<i>ANKS6</i>	597*	-104	91
	<i>CTTNB-P2NL</i>	27**	-104	92		<i>CLCN4</i>	1318*	-104	91
	<i>LYL1</i>	1044*	-104	92		<i>DUPD1</i>	501*	-104	91
	<i>PCDHGA2</i>	427*	-102	91		<i>FDX1</i>	1588	-110	96
						<i>GPR179</i>	1600*	-104	91

Примечание: 3'UTR, * - CDS, ** - 5'UTR.

Некоторые miRNA имеют большую свободную энергию связывания с mRNA нескольких генов. miR-378a-5p, состоящая из 22 н. связывается с mRNA гена *COL7A1* с свободной энергией связывания равной -119 kJ/mole, что составляет 98% от максимальной свободной энергии связывания. miR-197-5p состоящая из 23 н. связывается с mRNA генов *FAM212B*, *FMN2*, *C22orf46*, *PRDM1*, *ZFP36L1*, *MAP3K10*, *TNRC18* с свободной энергией связывания равной -119 kJ/mole, что составляет 90% от максимальной свободной энергии связывания. Некоторые miRNA имеют большое количество генов-мишеней: miR-185-3p, miR-378g имеют по 11 генов-мишеней miR-197-3p, miR-378d – 10, miR-150-3p, miR-378a-3p, miR-378i – по 9 генов-мишеней, miR-145-3p – 8, miR-197-5p, miR-378b – 7 генов-мишеней. Семейство miRNA miR-378 имеют сайты связывания в 3'UTR, 5'UTR и CDS множества генов-мишеней. miR-378a-3p, имеющая длину 21 н., связывается с mRNA 9 генов-мишеней, из которых шесть сайтов локализованы в 3'UTR, два – в CDS, один – в 5'UTR. miR-378a-3p име-

ет длину 22 н. и связывается с mRNA четырех генов-мишеней, три из которых расположены в CDS, один – в 3'UTR. miR-378b (длина 19 н.) имеет семь генов-мишеней, miR-378d – десять, miR-378e – шесть, miR-378f – пять, miR-378g – 11, miR-378h – три, miR-378i – девять, miR-378j – два гена-мишени.

Уникальные miR-466, miR-3960, miR-619-5p, имеющие множественные сайты связывания могут использоваться в качестве диагностических маркеров. Полученные данные позволяют рекомендовать для диагностики MC ассоциации miR-466 с генами мишенями *CD36*, *JAK2*, ассоциации miR-619-5p с геном *LDLR*, miR-3960 с mRNA гена *CEBPA*. miRNA, имеющие несколько генов-мишеней также могут быть рекомендованы в качестве диагностических маркеров. Среди таких miRNA miR-3960, связывающаяся с mRNA четырех генов, miR-466 – шести, miR-1273f, miR-5095 – семи, miR-1285-5p – восьми, miR-5096 – девяти, miR-5585-3p – десяти, miR-1273g-3p, miR-619-5p – 13 генов-мишеней, а также miRNA семейства miR-378.

Литература

- 1 Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., Shapiro J.I., Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population // International Journal of Medical Sciences. – 2016. – V.13(1). – P.25-38. Doi:10.7150/ijms.13800
- 2 Ramic E., Prasko S., Mujanovic O.B., Gavran L. Metabolic syndrome – theory and practice // Mater Sociomed. – 2016. – V.28(1). – P.71-73. Doi: 10.5455/msm.2016.28.71-73

- 3 Grundy S.M. Metabolic Syndrome Pandemic // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – V.28. – P.629-636. Doi:10.1161/atvbaha.107.151092
- 4 Grundy S.M. Metabolic syndrome update // *Trends in cardiovascular medicine.* – 2016. – V.26. – P.364-373. Doi:10.1016/j.tcm.2015.10.004
- 5 O'Neill S., Bohl M., Gregersen S., Hermansen K., O'Driscoll L. Blood-Based Biomarkers for Metabolic Syndrome // *Trends Endocrinol Metab.* – 2016. – V.27(6). – P.363-374. Doi:10.1016/j.tem.2016.03.012
- 6 Vienberg S., Geiger J., Madsen S., Dalgaard L.T. MicroRNAs in metabolism // *Acta Physiol.* – 2016. – [Epub ahead of print]. Doi:10.1111/apha.12681
- 7 De Luca P., Dalton G.N., Scalise G.D., Moiola C.P., Porretti J. CtBP1 associates metabolic syndrome and breast carcinogenesis targeting multiple miRNAs // *Oncotarget.* – 2016. – V.7(14). – P. 18798-18811. Doi:10.18632/oncotarget.7711
- 8 Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies // *BMC Medicine.* – 2011. – V.9. – P.48. Doi:10.1186/1741-7015-9-48
- 9 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformation.* – 2014. – V.10(7). – P.423-427. Doi:10.6026/97320630010423
- 10 Ivashchenko A., Pyrkova A., Niyazova R. A method for clustering of miRNA sequences using fragmented programming // *Bioinformation.* – 2016. – V.12(1). – P.15-18. Doi:10.6026/97320630012015
- 11 Hjerkin E., Arnesen H. Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome // *Atherosclerosis.* – 2010. – V.209. – P.337-339. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.028
- 12 Arking D.E., Krebsova A., Macek Sr. M. Association of human aging with a functional variant of klotho // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2002. – V.99. – P.856-861. Doi:10.1073/pnas.022484299
- 13 Majumdar V., Christopher R. Association of exonic variants of Klotho with metabolic syndrome in Asian Indians // *Clinica Chimica Acta.* – 2011. – V.412. – P.1116-1121. Doi:10.1016/j.cca.2011.02.034
- 14 Niyazova R., Atambayeva S., Akimniyazova A., Pinsky I., Alybaeva A., Faye B., Ivashchenko A.T. Features of mir-466-3p binding sites in mRNA genes with different functions // *International Journal of Biology and Chemistry.* – 2015. – V.8 (2). – P.44-51
- 15 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes // *Biomed Research International.* – 2014. – V.2014. – P.1-8. DOI:10.1155/2014/720715
- 16 Esau C., Davis S., Murray S.F., et al. Monia: miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting // *Cell Metabolism.* – 2006. – V.3. – P.87-98. Doi:10.1016/j.cmet.2006.01.005
- 17 Wang Y.T., Tsai P.C., Liao Y.C., Hsu C.Y., Juo S.H. Circulating microRNAs have a sex-specific association with metabolic syndrome // *Journal of Biomedical Science.* – 2013. – V.20. – P.72. Doi:10.1186/1423-0127-20-72
- 18 Karolina D.S., Tavintharan S., Armugam A., et al. Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – V.97. – P.E2271-2276. Doi:10.1210/jc.2012-1996
- 19 Heneghan H.M., Miller N., McAnena O.J., O'Brien T., Kerin M.J. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. V.96. – P.E846-850. Doi:10.1210/jc.2010-2701
- 20 Esau C., Kang X., Peralta E., et al. Griffey: MicroRNA-143 Regulates Adipocyte Differentiation // *The Amer Soc for Biochem and Mol Biol.* – 2004. – V.279. – P.52361-52365. Doi:10.1074/jbc.C400438200
- 21 Karolina D.S., Tavintharan S., Armugam A., et al. Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – V.97(12). – P.E2271-E2276. Doi:10.1210/jc.2012-1996
- 22 Ramirez C.M., Dávalos A., Goedeke L., et al. miR-758 regulates cholesterol efflux through post-transcriptional repression of ABCA1 // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. – V.31(11). – P.2707-2714. Doi:10.1161/ATVBAHA.111.232066

References

- 1 Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K (2016) Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population, *International Journal of Medical Sciences*, 13(1):25-38. Doi:10.7150/ijms.13800
- 2 Ramic E, Prasko S, Mujanovic OB, Gavran L (2016) Metabolic syndrome – theory and practice, *Mater Sociomed*, 28(1):71-73. Doi: 10.5455/msm.2016.28.71-73
- 3 Grundy SM (2008) Metabolic Syndrome Pandemic, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28:629-636. Doi:10.1161/atvbaha.107.151092
- 4 Grundy SM (2016) Metabolic syndrome update, *Trends in cardiovascular medicine*, 26:364-373. Doi:10.1016/j.tcm.2015.10.004
- 5 O'Neill S, Bohl M, Gregersen S, Hermansen K, O'Driscoll L (2016) Blood-Based Biomarkers for Metabolic Syndrome, *Trends Endocrinol Metab*, 27(6):363-74. Doi:10.1016/j.tem.2016.03.012
- 6 Vienberg S, Geiger J, Madsen S, Dalgaard LT (2016) MicroRNAs in metabolism, *Acta Physiol*. Doi:10.1111/apha.12681
- 7 De Luca P, Dalton GN, Scalise GD, Moiola CP, Porretti J (2016) CtBP1 associates metabolic syndrome and breast carcinogenesis targeting multiple miRNAs, *Oncotarget*, 7(14). Doi:10.18632/oncotarget.7711
- 8 Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G (2011) Metabolic syndrome: definitions and controversies, *BMC Medicine*, 9:48. Doi:10.1186/1741-7015-9-48

- 9 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva S (2014) MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes, *Bioinformatics*, 10(7):423-427. Doi:10.6026/97320630010423
- 10 Ivashchenko A, Pyrkova A, Niyazova R (2016) A method for clustering of miRNA sequences using fragmented programming, *Bioinformatics*, 12(1):15-18. Doi:10.6026/97320630012015
- 11 Hjerkin E, Arnesen H (2010) Arterial stiffness is independently associated with interleukin- 18 and components of the metabolic syndrome, *Atherosclerosis*, 209: 337-339. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.028
- 12 Arking DE, Krebsova A, Macek Sr M (2002) Association of human aging with a functional variant of klotho, *Proc Natl Acad Sci USA*, 99:856-61. Doi:10.1073/pnas.022484299
- 13 Majumdar V, Christopher R (2011) Association of exonic variants of Klotho with metabolic syndrome in Asian Indians, *Clinica Chimica Acta*, 412:1116-1121. Doi:10.1016/j.cca.2011.02.034
- 14 Niyazova R, Atambayeva S, Akimniyazova A, Pinsky I, Alybaeva A, Faye B, Ivashchenko AT (2015) Features of mir-466-3p binding sites in mRNA genes with different functions, *International Journal of Biology and Chemistry*, 8 (2):44-51
- 15 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva S (2014) The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes, *Biomed Research International*, 2014:1-8. DOI:10.1155/2014/720715
- 16 Esau C, Davis S, Murray SF, et al (2006) Monia: miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting, *Cell Metabolism*, 3:87-98. Doi:10.1016/j.cmet.2006.01.005
- 17 Wang YT, Tsai PC, Liao YC, Hsu CY, Juo SH (2013) Circulating microRNAs have a sex-specific association with metabolic syndrome, *Journal of Biomedical Science*, 20:72. Doi:10.1186/1423-0127-20-72
- 18 Karolina DS, Tavintharan S, Armugam A, et al (2012) Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 97:E2271-2276. Doi:10.1210/jc.2012-1996
- 19 Heneghan HM, Miller N, McAnena OJ, O'Brien T, Kerin MJ (2011) Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers, *J Clin Endocrinol Metab*, 96:E846-850. Doi:10.1210/jc.2010-2701
- 20 Esau C, Kang X, Peralta E, et al (2004) Griffey: MicroRNA-143 Regulates Adipocyte Differentiation, *The Amer Soc for Biochem and Mol Biol*, 279:52361-52365. Doi:10.1074/jbc.C400438200
- 21 Karolina DS, Tavintharan S, Armugam A, et al (2012) Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 97(12):E2271-E2276. Doi:10.1210/jc.2012-1996
- 22 Ramirez CM, Dávalos A, Goedeke L, et al (2011) miR-758 regulates cholesterol efflux through post-transcriptional repression of ABCA1, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(11): 2707-2714. Doi:10.1161/ATVBAHA.111.232066