

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., ¹Иващенко А.Т.,
²Лабейт З.Б.

¹Научно-исследовательский институт проблем биологии и биотехнологии Казахского национального университета им. аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы
²Медицинский центр университета Гейдельберга, Германия, г. Мангейм

МикроРНК и гены, связанные с артериальной гипертензией

¹Nijazova R.E., ¹Atambaeva Sh.A.,
¹Pinskij I.V., ¹Ivashhenko A.T.,
²Labejt Z.B.

¹Biology and biotechnology problems scientific-research institute of the Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty
²University Medical Centre Mannheim of University of Heidelberg, Germany, Mannheim

MicroRNA and genes associated with arterial hypertension

¹Ниязова Р.Е., ¹Атамбаева Ш.А.,
¹Пинский И.В., ¹Иващенко А.Т.,
²Лабейт З.Б.

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті Биология және биотехнология проблемаларының ғылыми-зерттеу институты, Қазақстан, Алматы қ.
²Гейдельберг университетінің Медициналық орталығы, Германия, Мангейм қ.

Артериалды гипертензия мен байланысты микроРНК-лар және гендер

Изучено связывание miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии. Выявлено 128 генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии. При артериальной гипертензии установлены изменения экспрессии 25 miRNA, для которых найдены их гены мишени. В mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии, найдено 189 сайтов связывания для 82 miRNA. Из них 48 сайтов расположены в CDC, 18 – в 5'UTR и 122 – в 3'UTR. Некоторые miRNA имеют несколько сайтов связывания с mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии. miR-1273e имеет три сайта связывания с mRNA гена F11R, miR-466 – пять сайтов связывания с mRNA гена CD36 и шесть сайтов связывания с mRNA гена MYADM, miR-574-5p имеет 9 сайтов с mRNA гена IGF1, miR-3960 – пять сайтов с mRNA гена ADRB1 и четыре сайта для mRNA гена PDE4D, miR-762 – четыре сайта для mRNA гена STK39. miR-619-5p с $\Delta G/\Delta G_m$ 100% связывается с генами CACNB2 и CD36, miR-3960, miR-1273e, miR-1273g-3p, miR-5095, miR-3665, miR-1273f с $\Delta G/\Delta G_m$ 98% связываются с генами ADRB1, BMPR2, GSTM3, F11R, ICAM1, IGF1, LEP, MYADM, NEDD4L, TBXA2R.

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

It was identified 128 genes involved in the development of arterial hypertension and binding there mRNAs with miRNAs was studied. It was found 189 binding sites for 82 miRNAs. The changes in expression of 25 microRNAs which were found their target genes were found. From thus, 48 binding sites are located in the CDS, 18 – in the 5'UTR and 122 – in the 3'UTR. Some miRNAs have multiple binding sites with mRNA of genes participating in the development of arterial hypertension. miR-1273e has three binding sites with F11R gene mRNA, miR-466 – five binding sites with CD36 gene mRNA and six binding sites with MYADM gene mRNA, miR-574-5p has nine binding sites with IGF1 gene mRNA, miR-3960 – five sites with ADRB1 gene mRNA and four sites for PDE4D gene mRNA, miR-762 – four binding sites with STK39 gene mRNA. miR-619-5p binds with CACNB2 and CD36 genes mRNA with $\Delta G/\Delta G_m$ value equal to 100%, miR-3960, miR-1273e, miR-1273g-3p, miR-5095, miR-3665, miR-1273f binds with ADRB1, BMPR2, GSTM3, F11R, ICAM1, IGF1, LEP, MYADM, NEDD4L, TBXA2R genes with $\Delta G/\Delta G_m$ value equal to 98%.

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

Жұмыста артериалды гипертензияның дамуына қатысатын гендердің mRNAмен miRNAдың байланысуы зерттелген. Артериалды гипертензияның дамуына қатысатын 128 гендер анықталды. Артериалды гипертензия кезінде 25 miRNAдың экспрессиясының өзгеруі байқалды және олардың нысана гендері табылған. Артериалды гипертензияның дамуына қатысатын гендердің mRNAнда 82 miRNA үшін 189 байланысу сайттар бар. Олардың 48 CDC, 18 – 5'UTR және 122 – 3'UTR орналасқан. Кейбір miRNA үшін бірнеше байланысу сайттар анықталды. miR-1273e үшін F11R геннің mRNAда үш сайт, miR-466 үшін CD36 геннің mRNAда бес сайт, MYADM геннің mRNAда алты сайт, miR-574-5p үшін IGF1 геннің mRNAда 9 сайт, miR-3960 үшін ADRB1 геннің mRNAда бес сайт, PDE4D геннің mRNAда төрт сайт, miR-762 STK39 геннің mRNAда төрт сайт. miR-619-5p CACNB2 және CD36 гендермен $\Delta G/\Delta G_m$ 100% байланысады, miR-3960, miR-1273e, miR-1273g-3p, miR-5095, miR-3665, miR-1273f ADRB1, BMPR2, GSTM3, F11R, ICAM1, IGF1, LEP, MYADM, NEDD4L, TBXA2R гендермен $\Delta G/\Delta G_m$ 98% байланысады.

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

**МИКРОРНК И ГЕНЫ,
СВЯЗАННЫЕ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ****Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) или гипертоническая болезнь (первичная или эссенциальная гипертензия) остается крупнейшей нерешенной медицинской и, одновременно, социальной проблемой. В мире насчитывается миллионы людей, страдающих данной патологией. АГ связана с различными сосудистыми нарушениями: при прогрессировании заболевания возникают атеросклеротические изменения. В заключительной стадии заболевания возникают осложнения органов-мишеней и обусловленные атеросклерозом заболевания: инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность. С связи с неблагоприятными социальными факторами гипертензия и ее влияние на сердечно-сосудистую систему будут приобретать все большую значимость. Смертность от сердечно-сосудистой патологии, причинно связанной с гипертензией, превышает все остальные причины смерти населения. Диагностика и лечение АГ наиболее эффективны в ранней бессимптомной стадии. Несмотря на прогресс в биологии и медицине, до последнего времени не сформировалось единого представления о патогенезе первичной гипертензии, в то же время нет решающих данных и в отношении выяснения ее генетических основ [1]. Несмотря на постоянный прогресс в вариантах лечения, она является проблемой здоровья повышенной важности, затрагивая, по меньшей мере, 1 млрд. людей по всему миру с высокой заболеваемостью и смертностью.

Сравнительно недавно микроРНК (miRNA) стали изучать в качестве потенциальных биомаркеров для регуляции артериальной гипертензии [2]. Имеет место репрессия miR-204 в связанных с гипертензией гладкомышечных клетках лёгочных артерий [3]. miR-21 считается важным регулятором контроля патогенетической сигнализации гипертензии, поскольку является смягчающей гипертензию miRNA при регуляции мишеней, участвующих в сигнальных путях морфогенетических костных белков (BMP) и Rho/Rho-киназ [4]. Другое исследование раскрыло, что miR-124 контролирует пролиферативный, миграционный и воспалительный фенотип фибробластов лёгочных сосудов [5]. Кроме того, она регулирует пролиферацию фи-

бробластов путём прямого связывания с 3'-UTR mRNA белка 1, связывающего полипиримидиновые участки (PTBP1), и последующей регуляции сигнальных путей NOTCH1/PTEN/FOXO3/p21Cip1 и p27Kip1 [6]. miR-124 и miR-135a ассоциированы с регуляцией минералкортикоидного рецептора (NR3C2). Это лиганд-зависимый транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию переносчиков ионов и молекул воды в ответ на стероидные гормоны, в первую очередь альдостерон. Мутации в его гене вызывают аутосомно-доминантный псевдоальдостеронизм I типа, характеризуемый избыточным выделением соли с мочой. Дефект этого гена также ассоциирован с ранним началом гипертензии с серьёзными осложнениями при беременности [7]. miR-124 и miR-135a ослабляют сигнализацию в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РАА) и, таким образом, участвуют в регуляции кровяного давления [8]. Song M.S. и сотрудники изучали сложность системы РАА, её проявление и роль miRNA в развитии гипертензии [9]. Они выявили, что miR-155 является существенным регулятором экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и зависимого от эпителия расширения сосудов одновременно с посредничеством в воспалении при гипертензии. Оксид азота, генерируемый eNOS, играет существенную роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. Следовательно, ингибирование miR-155 может быть новым терапевтическим подходом в исправлении эндотелиальной дисфункции во время развития сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Недавнее аналитическое исследование молекулярных сетей показало, что семейство miR-130/301 является важным регулятором в контроле клеточной пролиферации при гипертензии с помощью неожиданных взаимодействий друг с другом путём нацеливания на PPAR γ [11]. К сожалению, сведений о роли miRNA в регуляции генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии, мало, поэтому требуется выявление микроРНК регулирующих экспрессию этих генов.

Материалы и методы исследований

В базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) был произведен поиск генов, при этом было использовано название заболевания как ключевое слово (подбор ключевых слов был в различных вариациях). Так, на каждый запрос по ССЗ, поиск выдавал несколько сот генов-кандидатов, все из которых проверялись отдельно.

Проверка проводилась путем поиска связи этого гена с соответствующим заболеванием в публикациях за последние двадцать лет (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Таким образом, выяснялась связь гена с соответствующими заболеваниями, и создавались базы генов, участвующих в развитии ССЗ. Далее проводился сравнительный анализ полученных баз данных генов-кандидатов.

Все нуклеотидные последовательности mRNA генов заимствованы 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].

Результаты исследований и их обсуждение

В результате поиска генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии, нами выявлено 128 генов, краткая информация о которых приведена в таблице 1. Экспрессия этих генов изменялась при артериальной гипертензии, либо выявленные в этих генах мутации, влияли на функциональную активность генов.

Из таблицы 1 видно, что гены *CYBA*, *CYP11B2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *CYP11B1*, *CYP21A2*, *CYP2D6*, *CYP4A11*, *CYP4F2*, которые относятся к суперсемейству ферментов P450 участвуют в развитии артериальной гипертензии. Как известно фермент P450 относится к монооксигеназной ферментной системе и участвует в метаболизме лекарственных соединений, а также в синтезе холестерина, стероидов и других липидов. Нужно отметить, что в развитии артериальной гипертензии активно участвуют также члены семейства транспортных мембранных белков (*SLC12A1*, *SLC2A1*, *SLC4A2*, *SLC4A7*, *SLC8A1*, *SLC9A2*). Некоторые хемокины также отвечают за развитие артериальной гипертензии.

Таблица 1 – Гены, участвующие в развитии артериальной гипертензии

Ген (синонимические названия)	Полное название гена	Ген (синонимические названия)	Полное название гена
<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme	<i>GSTM3</i>	glutathione S-transferase mu 3 (brain)
<i>ACE2</i>	angiotensin I converting enzyme 2	<i>GSTP1</i>	glutathione S-transferase pi 1
<i>ADAMTS13</i>	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 13	<i>GUCY1A3</i>	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3
<i>ADD1</i>	adducin 1 (alpha)	<i>HFE</i>	hemochromatosis
<i>ADD2</i>	adducin 2 (beta)	<i>HLA-DRB1</i>	major histocompatibility complex, class II, DR beta 1
<i>ADM</i>	adrenomedullin	<i>ICAM1</i>	intercellular adhesion molecule 1
<i>ADRA2A</i>	adrenoceptor alpha 2A	<i>IFIH1</i>	interferon induced with helicase C domain 1
<i>ADRB1</i>	adrenoceptor beta 1	<i>IGF1</i>	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)
<i>ADRB2</i>	adrenoceptor beta 2, surface	<i>IGF1R</i>	insulin-like growth factor 1 receptor
<i>AGER</i>	advanced glycosylation end product-specific receptor	<i>IL1R2</i>	interleukin 1 receptor, type II
<i>AGT</i>	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	<i>IL6</i>	interleukin 6
<i>AGTR1</i>	angiotensin II receptor, type 1	<i>ITGB3</i>	integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61)
<i>ALDH2</i>	aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial)	<i>JAG1</i>	jagged 1
<i>APLN</i>	apelin	<i>KLF5</i>	Kruppel-like factor 5 (intestinal)
<i>APOE</i>	apolipoprotein E	<i>KLK1</i>	kallikrein 1
<i>AQP2</i>	aquaporin 2 (collecting duct)	<i>LEP</i>	leptin
<i>ARHGAP42</i>	Rho GTPase activating protein 42	<i>LEPR</i>	leptin receptor
<i>ATP2B1</i>	ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, plasma membrane 1	<i>LPL</i>	lipoprotein lipase
<i>BMP4</i>	bone morphogenetic protein 4	<i>MED13L</i>	mediator complex subunit 13-like
<i>BMPR2</i>	bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)	<i>MMP3</i>	matrix metalloproteinase 3
<i>CACNA1D</i>	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1D subunit	<i>MMP9</i>	matrix metalloproteinase 9
<i>CACNB2</i>	calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit	<i>MOV10</i>	Mov10 RISC complex RNA helicase
<i>CALCA</i>	calcitonin-related polypeptide alpha	<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)
<i>CASZ1</i>	castor zinc finger 1	<i>MYADM</i>	myeloid-associated differentiation marker
<i>CCL2</i>	chemokine (C-C motif) ligand 2	<i>NEDD4L</i>	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like, E3 ubiquitin protein ligase
<i>CD36</i>	CD36 molecule (thrombospondin receptor)	<i>NOS2</i>	nitric oxide synthase 2, inducible
<i>CLOCK</i>	clock circadian regulator	<i>NPR3</i>	natriuretic peptide receptor 3
<i>CORIN</i>	corin, serine peptidase	<i>PDE4D</i>	phosphodiesterase 4D, cAMP-specific
<i>CSK</i>	c-src tyrosine kinase	<i>PER1</i>	period circadian clock 1
<i>CX3CL1</i>	chemokine (C-X3-C motif) ligand 1	<i>PLEKHA7</i>	pleckstrin homology domain containing, family A member 7
<i>CX3CR1</i>	chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	<i>PON1</i>	paraoxonase 1
<i>CXCL10</i>	chemokine (C-X-C motif) ligand 10	<i>PPARGC1A</i>	peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha

Ген (синонимические названия)	Полное название гена	Ген (синонимические названия)	Полное название гена
<i>CXCL8</i>	chemokine (C-X-C motif) ligand 8	<i>PRCP</i>	prolylcarboxypeptidase (angiotensinase C)
<i>CYBA</i>	cytochrome b-245, alpha polypeptide	<i>PTGER3</i>	prostaglandin E receptor 3 (subtype EP3)
<i>CYP11B2</i>	cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2	<i>PTGS2</i>	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)
<i>CYP17A1</i>	cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1	<i>RETN</i>	resistin
<i>CYP19A1</i>	cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1	<i>RNLS</i>	renalase, FAD-dependent amine oxidase
<i>CYP1B1</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1	<i>ROCK2</i>	Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase 2
<i>CYP21A2</i>	cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2	<i>S100A10</i>	S100 calcium binding protein A10
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	<i>SELE</i>	selectin E
<i>CYP4A11</i>	cytochrome P450, family 4, subfamily A, polypeptide 11	<i>SELPLG</i>	selectin P ligand
<i>CYP4F2</i>	cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 2	<i>SERPINE1</i>	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1
<i>DRD1</i>	dopamine receptor D1	<i>SHBG</i>	sex hormone-binding globulin
<i>DRD5</i>	dopamine receptor D5	<i>SLC12A1</i>	solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporter), member 1
<i>ECE1</i>	endothelin converting enzyme 1	<i>SLC2A1</i>	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1
<i>EDNRA</i>	endothelin receptor type A	<i>SLC4A2</i>	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 2
<i>ELN</i>	elastin	<i>SLC4A7</i>	solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 7
<i>EPO</i>	erythropoietin	<i>SLC8A1</i>	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1
<i>ESR2</i>	estrogen receptor 2 (ER beta)	<i>SLC9A2</i>	solute carrier family 9, subfamily A (NHE2, cation proton antiporter 2), member 2
<i>F11R</i>	F11 receptor	<i>SOX6</i>	SRY (sex determining region Y)-box 6
<i>FABP2</i>	fatty acid binding protein 2, intestinal	<i>STK39</i>	serine threonine kinase 39
<i>FABP3</i>	fatty acid binding protein 3, muscle and heart	<i>TAGAP</i>	T-cell activation RhoGTPase activating protein
<i>FAS</i>	Fas cell surface death receptor	<i>TBX3</i>	T-box 3
<i>FGF23</i>	fibroblast growth factor 23	<i>TBXA2R</i>	thromboxane A2 receptor
<i>FGF5</i>	fibroblast growth factor 5	<i>TGFB1</i>	transforming growth factor, beta 1
<i>FIGN</i>	figetin	<i>TGFBR2</i>	transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa)
<i>FNI</i>	fibronectin 1	<i>TIMP2</i>	TIMP metalloproteinase inhibitor 2
<i>FOS</i>	FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog	<i>TLR4</i>	toll-like receptor 4
<i>GDF15</i>	growth differentiation factor 15	<i>TXNIP</i>	thioredoxin interacting protein
<i>GHRL</i>	ghrelin/obestatin prepropeptide	<i>UCP1</i>	uncoupling protein 1 (mitochondrial, proton carrier)
<i>GNAS</i>	GNAS complex locus	<i>ULK4</i>	unc-51 like kinase 4

Ген (синонимические названия)	Полное название гена	Ген (синонимические названия)	Полное название гена
<i>GOSR2</i>	golgi SNAP receptor complex member 2	<i>UMOD</i>	uromodulin
<i>GPX3</i>	glutathione peroxidase 3	<i>VCAMI</i>	vascular cell adhesion molecule 1
<i>GRK4</i>	G protein-coupled receptor kinase 4	<i>VEGFA</i>	vascular endothelial growth factor A

Из таблицы 1 видно, что к генам, кодирующим хемокины относятся *CX3CLI*, *CX3CRI*, *CXCL8*, *CXCL10*. Как известно хемокины контролируют

процессы активации клеток иммунной системы. Нами выявлены 25 miRNA, краткая информация о которых приведена в таблице 2.

Таблица 2 – miRNA, участвующие в развитии артериальной гипертензии

miRNA	Уровень экспрессии	Ген мишень	Объект где измерялась miRNA
hcmv-miR-UL112	up		plasma, human
let-7e	up		plasma, human
miR-1	up		peripheral blood mononuclear cells, human
miR-106b	up		plasma, human
miR-122	up		plasma, human
miR-132	up		
miR-132	up in the heart, aorta and kidneys of rats who received a 10-day infusion of angiotensin-II		tissue, rat
miR-132	down in the internal mammary artery of patients treated with angiotensin-II receptor type 1 blockers		tissue, rat
miR-133	down		peripheral blood mononuclear cells, human
miR-133b	down		plasma, human
miR-143	polymorphism		blood, human
miR-143	down		peripheral blood mononuclear cells, human
miR-143/145	down	Klf4; Klf5	tissues, mouse
miR-145	down		peripheral blood mononuclear cells, human
miR-16	up		plasma, human
miR-20b	up		plasma, human
miR-21	up		plasma, peripheral blood mononuclear cells, human
miR-212	up in the heart, aorta and kidneys of rats who received a 10-day infusion of angiotensin-II		tissue, rat
miR-212	down in the internal mammary artery of patients treated with angiotensin-II receptor type 1 blockers		tissue, rat
miR-223	up		plasma, human
miR-296-5p	up		plasma, human
miR-296-5p	down		plasma, human

miRNA	Уровень экспрессии	Ген мишень	Объект где измерялась miRNA
miR-423-5p	up		plasma, human
miR-505	down		endothelial cells, human
miR-637	up		plasma, human
miR-9	down		peripheral blood mononuclear cells, human
miR-93	up		plasma, human
miR-126	down		skeletal muscle rat
miR-126	down		peripheral blood mononuclear cells, Human
miR-16	up	VEGF	skeletal muscle, rat
miR-21	up	PTEN; Bcl-2	skeletal muscle, rat
miR-UL112	up		plasma, human

Длина miRNA, участвующих в развитии артериальной гипертензии, варьирует в пределах 21-23 нуклеотида.

Из базы данных по miRNA, участвующих в развитии артериальной гипертензии, 13 miRNA имели сайты связывания с $\Delta G/\Delta G_m$

более 85% в mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии. Обнаруженные сайты локализованы в CDS, 5'UTR и в 3'UTR.

Связывание этих miRNA с генами мишенями и их характеристики приводятся в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии с $\Delta G/\Delta G_m$ менее 90%

miRNA	Ген мишень	Позиция, н.	Участок	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина, н.
let-7e-5p	<i>ALDH2</i>	1652	3'UTR	-95.5	85	22
miR-106b-3p	<i>FOS</i>	1367	3'UTR	-104	85	23
miR-122-3p	<i>GSTM3</i>	1397	3'UTR	-93.4	86	22
miR-122-5p	<i>ULK4</i>	4099	3'UTR	-99.8	87	22
miR-143-3p	<i>SLC2A1</i>	2424	3'UTR	-95.5	87	21
miR-143-3p	<i>DRD1</i>	2071	CDS	-95.5	87	21
miR-143-3p	<i>CASZ1</i>	33	5'UTR	-93.4	85	21
miR-143-3p	<i>ACE</i>	2564	CDS	-93.4	85	21
miR-145-3p	<i>TGFBR2</i>	2734	3'UTR	-97.7	87	22
miR-16-1-3p	<i>GHRL</i>	322	CDS	-99.8	87	22
miR-16-1-3p	<i>ELN</i>	875	CDS	-97.7	85	22
miR-16-1-3p	<i>SOX6</i>	3958	3'UTR	-97.7	85	22
miR-16-1-3p	<i>SERPINE1</i>	700	CDS	-97.7	85	22
miR-20b-5p	<i>CACNAID</i>	357	CDS	-104	86	23
miR-21-5p	<i>BMPR2</i>	7547	3'UTR	-93.4	85	22
miR-296-3p	<i>ADRA2A</i>	39	5'UTR	-106	85	22
miR-296-5p	<i>CASZ1</i>	5751	3'UTR	-101.9	86	21
miR-296-5p	<i>SI00A10</i>	313	5'UTR	-101.9	86	21
miR-505-5p	<i>MOV10</i>	2106	CDS	-99.8	85	22
miR-505-5p	<i>ACE2</i>	218	CDS	-99.8	85	22
miR-93-3p	<i>VEGFA</i>	737	CDS	-106	88	22

В mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии, с $\Delta G/\Delta G_m$ более 90% найдено 189 сайтов связывания для 82 miRNA (таблица 4). Из них 48 сайтов расположены в СДС, 18 в 5'UTR и 122 в 3'UTR. Некоторые miRNA имеют несколько сайтов связывания с mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии. miR-1273e имеет три сайта связывания с mRNA гена *F11R*, miR-466 – пять сайтов связывания с mRNA гена *CD36*, шесть

сайтов связывания с mRNA гена *MYADM*, miR-574-5p – 9 сайтов с mRNA гена *IGF1*, miR-3960 – пять сайтов с mRNA гена *ADRB1*, четыре сайта для mRNA гена *PDE4D*, miR-762 – четыре сайта для mRNA гена *STK39*. miR-619-5p с $\Delta G/\Delta G_m$ 100% связывается с генами *CACNB2* и *CD36*, miR-3960, miR-1273e, miR-1273g-3p, miR-5095, miR-3665, miR-1273f с $\Delta G/\Delta G_m$ 98% связывается с генами *ADRB1*, *BMP2*, *GSTM3*, *F11R*, *ICAM1*, *IGF1*, *LEP*, *MYADM*, *NEDD4L*, *TBXA2R*.

Таблица 4 – Характеристики связывания одной miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии с $\Delta G/\Delta G_m$ более 90%

Ген	Характеристики связывания miRNA	Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>ADD1</i>	miR-6793, 67-5, 93	<i>KLF5</i>	miR-6787-5p, 528-C, 92
<i>ADD2</i>	miR-6124, 2817-3, 92	<i>NOS2</i>	miR-6894-3p, 1438-C, 91
<i>AGT</i>	miR-3126, 327-5, 91	<i>PDE4D</i>	miR-3960, 337-416(4)-C, 93
<i>ALDH2</i>	miR-4687, 171-C, 91	<i>PON1</i>	miR-5003-3p, 331-C, 92
<i>CYP21A2</i>	miR-4676, 562-C, 91	<i>PPARGCIA</i>	miR-466, 2807-2823(2)-3, 91
<i>CYP4F2</i>	miR-378i, 176-C, 92	<i>PRCP</i>	miR-3135a, 91-5, 91
<i>DRD1</i>	miR-6783, 596-5, 91	<i>SERPINE1</i>	miR-4758-3p, 277-C, 90
<i>EDNRA</i>	miR-4496, 385-5, 91	<i>SHBG</i>	miR-6746-5p, 822-C, 90
<i>FIGN</i>	miR-29a-5p, 1465-C, 90	<i>SLC2A1</i>	miR-6845-3p, 2587-3, 91
<i>GHRL</i>	miR-4686, 141-C, 91	<i>SLC8A1</i>	miR-3158-5p, 3179-3, 91
<i>GNAS</i>	miR-92a-1-5p, 1554-C, 90	<i>SLC9A2</i>	miR-6789-3p, 160-C, 91
<i>GPX3</i>	miR-466, 1109-3, 91	<i>TAGAP</i>	miR-6824-5p, 935-C, 93
<i>GRK4</i>	miR-6825-3p, 265-5, 90	<i>TBX3</i>	miR-4769-3p, 4469-3, 90
<i>HFE</i>	miR-5095, 2196-3, 95	<i>UMOD</i>	miR-138-2-3p, 2188-3, 91

Примечание. Во втором столбце последовательно указаны: miRNA, начало позиции сайта связывания miRNA в mRNA (нт), величина $\Delta G/\Delta G_m$ (%); -5, -C и -3 – сайты локализованы в 5'UTR, CDS и 3'UTR, соответственно.

Таблица 5 – Характеристики связывания двух и более miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии артериальной гипертензии с $\Delta G/\Delta G_m$ более 90%

Ген	Характеристика связывания miRNA
<i>ADAMTS13</i>	miR-6132, 2839-C, 96; miR-6799, 1809-C, 95; miR-6861, 3468-C, 90
<i>ADRB1</i>	miR-3960, 951-C, 98; 926-C, 93; 957-C, 92; miR-3665, 1402-C, 98; miR-6799, 44-5, 93; miR-1587, 32-5, 93
<i>APLN</i>	miR-1233, 162-5, 93; miR-3661, 1261-3, 90
<i>AQP2</i>	miR-1237, 2414-3, 95; miR-4484, 1133-3, 94; miR-708, 4053-3, 93; miR-5190, 656-C, 93; miR-1224, 1183-3, 91; miR-1251, 1994-3, 91
<i>BMP2</i>	miR-619, 9098-3, 98; 9231-3, 91; miR-5095, 9092-3, 98; miR-5585, 7629-3, 96; 9238-3, 95; miR-1285, 9340-3, 94; miR-5096, 7556-3, 92; miR-3141, 116-5, 90; miR-4261, 860-5, 90
<i>CACNB2</i>	miR-619, 4301-3, 100; miR-5096, 4375-3, 94; miR-5095, miR-4748, 1852-C, 91
<i>CASZ1</i>	miR-4505, 3653-C, 96; miR-5571-3p, 753-C, 94; miR-3158, 851-C, 91; miR-4732, 1590-C, 90; miR-150-3p, 6204-3, 90
<i>CD36</i>	miR-619-5p, 4042-3, 100; 4169-3, 97; miR-466, 3533-3539-3, 93; miR-5585, 4176-3, 93; miR-5096, 4107-4108-3, 93

Ген	Характеристика связывания miRNA
<i>ECE1</i>	miR-5096, 3685-3, 96; miR-619, 3611-3, 93; miR-8052, 4473-3, 91
<i>ELN</i>	miR-4800,3134-3, 94; 2773-3, 93; miR-331,173-C, 91; miR-877, 2592-3, 91; miR-6809-3p, 2592-3, 91; miR-6734-3p, 2592-3, 90
<i>F11R</i>	miR-1273e, 4355-3, 98; miR-1273g-3p, 3297-3298-3, 98; miR-1273f, 4345-3, 98; miR-5096, 1947-3, 96; miR-619-5p, 2001-3, 93; miR-1273e, 4354-3, 93; 3341-3, 91; miR-466, 4269-3, 91; miR-5585-3p, 2008-3, 91; miR-5095, 1876-3, 91; miR-1273d, 4346-3, 91; miR-1972, 3537-3, 90
<i>FGF23</i>	miR-326, 853-C, 93; miR-6878-3p, 49-5, 91
<i>FGF5</i>	miR-1273f, 3439-3, 96; miR-1273g-3p, 3405-3406-3, 95, 91; miR-7111-5p, 238-C, 90
<i>FNI</i>	miR-6892-3p, 17-5, 93; miR-3926, 2596-C, 92; miR-6756-5p, 1156-C, 92; miR-1914-3p, 230-5, 90
<i>GSTM3</i>	miR-619, 2132-3, 98; miR-1285-5p, 2673-3, 94; miR-5585-3p, 2272-3, 93; miR-1303, 2848-3, 93
<i>ICAM1</i>	miR-1273g-3p, 3032-3, 98; miR-3621, 326-C, 93; miR-1273g-3p, 3031-3, 93; miR-466, 2989-3, 91
<i>IFIH1</i>	miR-8072, 186-5; miR-8077, 1307-C, 90
<i>IGF1</i>	miR-1273f, 6042-3, 98; miR-1273g-3p, 6008-6009 (2)-3, 96; miR-574-5p, 4042-4062 (10)-3, 93; miR-1273e, 6052-3, 93
<i>ITGB3</i>	miR-3126-5p, 3351-3, 95; miR-7107-5p, 2925-3, 92
<i>LEP</i>	miR-619-5p, 3100-3, 98; miR-5095, 3094-3, 95; miR-5585-3p, 3240-3, 93; miR-5096, 3171-3172 (2)-3, 92
<i>MTHFR</i>	miR-619-5p, 6861-3, 95; miR-5585-3p, 7003-3, 95; miR-5095, 6855-3, 95; miR-5585-3p, 6300-3, 93; miR-1285-5p, 6399-3, 62
<i>MYADM</i>	miR-619-5p, 2366-3, 98; miR-1273g-3p, 1600-1601(2)-3, 98; miR-5096, 2439-3, 96; miR-5095, 2360-3, 95; miR-1273f, 1634-3, 94; miR-1273e, 1643-1644 (2)-3, 93; miR-466, 1983-1993 (6), 91; miR-3120-3p, 1947-3, 91
<i>NEDD4L</i>	miR-1273g-3p, 6469-3, 98; miR-4459, 855-C, 92; miR-744-5p, 7621-3, 90
<i>ROCK2</i>	miR-5096, 6208-3, 92; miR-619-5p, 6134-3, 91; miR-1237-3p, 501-C, 91
<i>S100A10</i>	miR-3125, 863-3, 94; miR-6779-3p, 300-5, 93
<i>STK39</i>	miR-762, 278-284(5)-C, 97, 92; miR-1237-5p, 280-C, 92
<i>TBXA2R</i>	miR-1273f, 1784-3, 98; 2083-3, 96; miR-1273g-3p, 1750-1751(2)-3, 96; miR-1273e, 1794-3, 95; 2093-3, 93; miR-1972, 2156-3, 90
<i>TGFBI</i>	miR-4651, 2087-3, 95; miR-877-3p, 233-5, 93; miR-6089, 2065-3, 91; miR-6824-5p, 708-5, 90; miR-6877-5p, 5-5, 90; miR-6742-5p, 2047-C, 90
Примечание. Во втором столбце последовательно указаны: miRNA, начало позиции сайта связывания miRNA в mRNA (нт), величина $\Delta G/\Delta G_m$ (%); -5, -C и -3 – сайты локализованы в 5'UTR, CDS и 3'UTR, соответственно.	

Все гены в таблице 5 имеют величину $\Delta G/\Delta G_m$ равную от 90% до 100% от максимальной свободной энергии связывания. Из 156 сайтов связывания 31 локализованы в CDS, 12 сайтов связывания в 5'UTR и 113 сайта в 3'UTR. Степень взаимодействия miRNA с mRNA определяется величиной свободной энергии (ΔG) их связывания. По этому показателю можно выделить несколько miRNA. Наибольшая величина ΔG наблюдается при взаимодействии miR-6089 с mRNA гена *TGFBI* равная -136 kJ/mole. miR-762 связывается с mRNA гена *STK39* с ΔG равной -132 kJ/mole.

miR-466 имеет 4 генов-мишеней, она связывается с mRNA генов *CD36* (5 сайтов связывания), *F11R* (1 сайт связывания), *MYADM*

(6 сайтов связывания), *ICAM1* (1 сайт связывания) с энергией от -104 kJ/mole до -108 kJ/mole и величиной $\Delta G/\Delta G_m$ равной от 89% до 93% от максимальной свободной энергии связывания miR-466-3p с mRNA равной -108 kJ/mole. Взаимодействие miR-466 с геном *MYADM* характеризуется расположением сайтов связывания через каждый 2 нуклеотида, также как и с геном *CD36*. Все сайты этой miRNA находятся в 3'UTR. Гены *CD36* и *MYADM* имеют большее количество сайтов связывания, следовательно, вероятность изменения экспрессии, в результате нарушения артериального давления, больше, чем у генов с наличием 1-3 сайтов связывания.

miR-619-5p имеет 10 генов-мишеней: *BMPR2* (2 сайта), *SACNB2* (1 сайт), *CD36* (2 сайта), *ECE1*

(1 сайт), *F11R* (1 сайт), *GSTM3* (1 сайт), *LEP* (1 сайт), *MTHFR* (1 сайт), *MYADM* (1 сайт), *ROCK2* (1 сайт) с энергией от -110 kJ/mole до -119 kJ/mole и величиной $\Delta G/\Delta G_m$ равной от 91% до 100% от максимальной свободной энергии связывания. Это свидетельствует о важной роли miR-619-5p в регуляции экспрессии многих генов.

Белок, кодируемый геном *CD36* является представителем основных гликопротеинов на поверхности тромбоцитов и служит рецептором для тромбоспондина (TSP) в тромбоцитах и различных клеточных линиях. Так как тромбоспондины широко распространенные белки, участвующие в различных спаечных процессах, этот белок может выполнять функции молекулы клеточной адгезии. Он связывает коллаген, тромбоспондин, анионные фосфолипиды и окисленные ЛПНП. Он напрямую выступает посредником адгезии малярийного плазмодия пораженных эритроцитов и связывает длинноцепочечные жирные кислоты, и может функционировать в транспорте и/или в качестве регулятора транспорта жирных кислот. Мутации в этом гене

вызывают дефицит тромбоцитарного гликопротеина. miR-619-5p имеет множественные сайты связывания с mRNA гена *CD36*.

miR-3960 имеет множественные сайты связывания с mRNA гена *ADRB1* расположенные последовательно через 2 нуклеотида в CDS. Ген *ADRB1* относится к подтипу beta 1, семейство прототипных гуанин нуклеотид-связывающих регуляторных белков-сопряженных рецепторов, которые опосредуют физиологические эффекты гормона адреналина и нейромедиатора норадреналина. Определенные полиморфизмы в этом гене, как было показано, влияют на частоту сердечных сокращений и может быть причастен к сердечной недостаточности.

miR-574-5p имеет множественные сайты связывания с mRNA гена *IGF-1*, которые располагаются последовательно через 2 нуклеотида в 3'UTR. Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), в больших количествах присутствующий у молодых людей, предотвращает образование атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах.

Таблица 6 – Характеристики связывания miRNA, участвующих в развитии артериальной гипертензии с mRNA генов-мишеней

miRNA	Ген мишень	Позиция, н.	Участок	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина, н.
hcmv-miR-UL112-3p	<i>YPEL5</i>	154	5'UTR	-110	93	22
let-7e-3p	<i>ANKRD13D</i> <i>TLL11</i>	104 3689	5'UTR 3'UTR	-108 -108	91 91	22
let-7e-5p	<i>GPR83</i> <i>HIF3A</i> <i>TACC2</i> <i>EPB41L4A</i>	1580 2800 7289 2299	3'UTR 3'UTR CDS CDS	-102 -102 -102 -104	91 91 91 92	22
miR-106b-3p	<i>SLC4A3</i>	1034	CDS	-113	91	21
miR-106b-5p	<i>NBEAL2</i> <i>PLEKHM1</i> <i>CCDC141</i>	6124 4123-4124 8157	CDS 3'UTR 3'UTR	- 98 -100 -98	90 92 90	21
miR-122-3p	<i>CNN1</i>	1500	3'UTR	- 98	90	22
miR-122-5p	<i>KCNIP2</i> <i>STARD9</i>	2371 3287	3'UTR CDS	-104 -104	91 91	22
miR-132-3p	<i>PTCHD3</i>	2426	3'UTR	- 106	91	22
miR-133a-3p	<i>ACTC1</i> <i>C16orf58</i> <i>BID</i> <i>GPR179</i> <i>POLE2</i> <i>PTPRA</i> <i>TMEM71</i> <i>C16orf72</i>	51 1045 839 426 1290 1876 607 1629	5'UTR CDS CDS CDS CDS CDS CDS 3'UTR	-108 -108 -108 -108 -100 -100 -113 -100	91 91 91 91 91 90 95 90	22

miRNA	Ген мишень	Позиция, н.	Участок	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина, н.
miR-133b	<i>ACTC1</i>	51	5'UTR	-110	95	22
	<i>TMEM71</i>	607	CDS	-108	91	
	<i>ARHGAP26</i>	2411	CDS	-106	91	
	<i>PTPN4</i>	2445	CDS	-106	91	
miR-143-3p	<i>ZNF423</i>	2681	CDS	-100	90	21
	<i>OLIG2</i>	494	CDS	-100	90	
	<i>UBIAD1</i>	502	CDS	-100	90	
	<i>LILRB4</i>	935	CDS	-100	90	
	<i>C21orf91</i>	4650	3'UTR	-100	90	
	<i>CYP4V2</i>	4082	3'UTR	-100	90	
	<i>SAMD5</i>	1558	3'UTR	-102	92	
	<i>SZRD1</i>	1798	3'UTR	-100	90	
miR-145-3p	<i>MAGEB4</i>	35	5'UTR	-102	91	22
	<i>CNOT8</i>	565	CDS	-102	91	
	<i>COL25A1</i>	1923	CDS	-104	92	
	<i>COL11A2</i>	3876	CDS	-102	91	
	<i>LRRC66</i>	1854	CDS	-102	91	
	<i>SPDYC</i>	200	CDS	-102	93	
	<i>MUC16</i>	15785	CDS	-102	91	
	<i>FUT1</i>	3664	3'UTR	-102	91	
miR-145-5p	<i>PRICKLE4</i>	1024	CDS	-113	91	23
miR-16-1-3p	<i>CASC1</i>	959	CDS	-106	93	22
miR-16-2-3p	<i>SCN2A</i>	3780	CDS	-106	90	22
miR-20b-3p	<i>SEZ6L2</i>	2766	CDS	-106	91	22
miR-21-3p	<i>GRIN2D</i>	2488	CDS	-108	94	21
miR-21-5p	<i>KSR2</i>	12192	3'UTR	-100	90	22
miR-212-3p	<i>CAPN1</i>	1500	CDS	-106	93	21
	<i>CUL4A</i>	632	CDS	-106	93	
	<i>KPNA4</i>	361	CDS	-104	91	
	<i>PAN3</i>	2557	CDS	-104	91	
	<i>TRMT1</i>	1475	CDS	-104	91	
miR-223-3p	<i>C5orf42</i>	2201	CDS	-102	91	22
	<i>VNN1</i>	1160	CDS	-102	91	
miR-296-5p	<i>PDCD10</i>	118	5'UTR	-108	91	21
miR-423-5p	<i>CREB3L1</i>	1094	CDS	-115	92	23
	<i>SLFN1</i>	50	5'UTR	-115	92	
	<i>FMNL1</i>	1866	CDS	-115	92	
miR-93-5p	<i>NOSTRIN</i>	2565	3'UTR	-115	93	23
	<i>FZD5</i>	1811	CDS	-113	91	
miR-505-3p	<i>RDH11</i>	357	CDS	-106	91	22
miR-505-5p	<i>SLC38A3</i>	1130	CDS	-108	93	22

Все гены в таблице 6 имеют величину $\Delta G/\Delta G_m$ равную от 91% до 95% от максимальной свободной энергии связывания. Из 64 сайтов связывания 41 локализованы в участке CDS, 5 сайтов связывания в участке 5'UTR и 18 сайта в участке 3'UTR.

mRNA генов *ACTC1*, *C16orf58*, *BID*, *GPR179*, *POLE2*, *PTPRA*, *TMEM71*, *C16orf72* имеют сайты

связывания с miRNA-133a-3p с энергией от -100 kJ/mole до -113 kJ/mole и величиной $\Delta G/\Delta G_m$ равной от 91% до 95%. Следовательно, изменение экспрессии этих генов под влиянием miR-133a-3p может привести к развитию заболевания.

ACTC1 является высококонсервативным белком, который участвует в различных видах клеточной подвижности. Альфа актин найден в

мышечной ткани и является одной из важнейших составляющих сократительного аппарата. Дефекты в этом гене были связаны с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и семейной гипертрофической кардиомиопатией. *ACTC1* связывается с miR-133a-3p (91%) и miR-133b (95%).

Каждый из всех генов мишеней для miRNA может значительно изменить скорость развития артериальной гипертензии. Некоторые, уникальные miRNA связываются с несколькими генами.

Следовательно, эти miRNA имеют повышенную вероятность стать причиной развития заболевания. Необходимо учитывать, что некоторые miRNA могут функционировать как гены, вызывая развитие заболевания. Другие miRNA являются ингибиторами или супрессорами mRNA. Это двунаправленное действие miRNA осложняет однозначную интерпретацию их действия, однако в любом случае отклонение их экспрессии от нормы будет вызывать изменение скорости развития артериальной гипертензии.

Литература

- 1 Samanta S., Balasubramanian S., Rajasingh S., Patel U., Dhanasekaran A., Dawn B., Rajasingh J. MicroRNA: A new therapeutic strategy for cardiovascular diseases // *Trends Cardiovas Med.* - 2016. - V.26(5). - P.407-419.
- 2 Chen D., Zhao M., Mundy G.R. Bone Morphogenetic Proteins // *Growth Factors.* - 2004. - V.22(4). - P.233-241.
- 3 Bustelo X.R., Sauzeau V., Berenjano I.M. GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo // *Bioessays.* - 2007. - V.29(4). - P.356-370.
- 4 Song M.S., Salmena L., Pandolfi P.P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor // *Nat Rev Mol Cell Bio.* - 2012. - V.13(5). - P.283-296.
- 5 Mitrea D.M., Yoon M.K., Ou L., Kriwacki R.W. Disorder-function relationships for the cell cycle regulatory proteins p21 and p27 // *Biol Chem.* - 2012. - V.393(4). - P.259-274.
- 6 Feige J.N., Gelman L., Michalik L., Desvergne B., Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions // *Prog Lipid Res.* - 2006. - V.45(2). - P.120-59.
- 7 Kriegel A.J., Baker M.A., Liu Y., Liu P., Cowley A.W., Liang M. Endogenous microRNAs in human microvascular endothelial cells regulate mRNAs encoded by hypertension-related genes // *Hypertension.* - 2015. - V.66(4). - P.793-799.
- 8 Zhou S., Li M., Zeng D., Xu X., Fei L., Zhu Q., Zhang Y., Wang R. A single nucleotide polymorphism in 3' untranslated region of epithelial growth factor receptor confers risk for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Cell Physiol Biochem.* - 2015. - V.36(1). - P.166-178.
- 9 Xing Y., Zheng X., Li G., Liao L., Cao W., Xing H., Shen T., Sun L., Yang B., Zhu D. MicroRNA-30c contributes to the development of hypoxia pulmonary hypertension by inhibiting platelet-derived growth factor receptor β expression // *Int J Biochem Cell B.* - 2015. - V.64. - P.155-166.
- 10 Gonsalves C.S., Li C., Mpollo M.S., Pullarkat V., Malik P., Tahara S.M., Kalra V.K. Erythropoietin-mediated expression of placenta growth factor is regulated via activation of hypoxia-inducible factor-1 α and post-transcriptionally by miR-214 in sickle cell disease // *Biochem J.* - 2015. - V.468(3). - P.409-423.
- 11 Hromadnikova I., Kotlabova K., Ondrackova M., Pirkova P., Kestlerova A., Novotna V., Hympanova L., Krofta L. Expression profile of C19MC microRNAs in placental tissue in pregnancy-related complications // *DNA Cell Biol.* - 2015. - V.34(6). - P.437-457.

References

- 1 Samanta S, Balasubramanian S, Rajasingh S, Patel U, Dhanasekaran A, Dawn B, Rajasingh J (2016) MicroRNA: A new therapeutic strategy for cardiovascular diseases, *Trends Cardiovas Med*, 26(5):407-419. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.02.004
- 2 Chen D, Zhao M, and Mundy GR (2004) Bone Morphogenetic Proteins, *Growth Factors*, 22(4):233-241. DOI: 10.1080/08977190412331279890
- 3 Bustelo XR, Sauzeau V, Berenjano IM (2007) GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo, *Bioessays* 29(4):356-370. DOI: 10.1002/bies.20558
- 4 Song MS, Salmena L, Pandolfi PP (2012) The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor, *Nat Rev Mol Cell Bio*, 13(5):283-296. DOI: 10.1038/nrm3330
- 5 Mitrea DM, Yoon MK, Ou L, Kriwacki RW (2012) Disorder-function relationships for the cell cycle regulatory proteins p21 and p27, *Biol Chem*, 393(4):259-274. DOI: 10.1515/hsz-2011-0254
- 6 Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W (2006) From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions, *Prog Lipid Res*, 45(2): 120-59. DOI: 10.1016/j.plipres.2005.12.002
- 7 Kriegel AJ, Baker MA, Liu Y, Liu P, Cowley AWJ, Liang M (2015) Endogenous microRNAs in human microvascular endothelial cells regulate mRNAs encoded by hypertension-related genes, *Hypertension*, 66(4):793-799. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05645

- 8 Zhou S, Li M, Zeng D, Xu X, Fei L, Zhu Q, Zhang Y, Wang R (2015) A single nucleotide polymorphism in 3' untranslated region of epithelial growth factor receptor confers risk for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease, *Cell Physiol Biochem*, 36(1):166-178. DOI: 10.1159/000374061
- 9 Xing Y, Zheng X, Li G, Liao L, Cao W, Xing H, Shen T, Sun L, Yang B, Zhu D (2015) MicroRNA-30c contributes to the development of hypoxia pulmonary hypertension by inhibiting platelet-derived growth factor receptor β expression, *Int J Biochem Cell B*, 64:155-166. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.04.001
- 10 Gonsalves CS, Li C, Mpollo MS, Pullarkat V, Malik P, Tahara SM, Kalra VK (2015) Erythropoietin-mediated expression of placenta growth factor is regulated via activation of hypoxia-inducible factor-1 α and post-transcriptionally by miR-214 in sickle cell disease, *Biochem J*, 468(3):409-423. DOI: 10.1042/BJ20141138
- 11 Hromadnikova I, Kotlabova K, Ondrackova M, Pirkova P, Kestlerova A, Novotna V, Hympanova L, Krofta L (2015) Expression profile of C19MC microRNAs in placental tissue in pregnancy-related complications, *DNA Cell Biol*, 34(6):437-457. DOI: 10.1089/dna.2014.2687

