

¹Ниязова Р.Е., ¹Пинский И.В.,
¹Атамбаева Ш.А.,
¹Пыркова А.Ю.,
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 развитием атеросклероза

^{1*}Nijazova R.E., ¹Pinskij I.V.,
¹Atambaeva Sh.A., ¹Pyrkova A.Ju.,
¹Ivashchenko 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

microRNAs and genes associated with the development of atherosclerosis

^{1*}Ниязова Р.Е., ¹Пинский И.В.,
¹Атамбаева Ш.А.,
¹Пыркова А.Ю.,
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.

Атеросклероз дамуымен байланысты микроРНК және гендер

Созданы базы данных по 212 генам и 39 микроРНК (miRNA), участвующих в развитии атеросклероза. Только miR-103a-3p имела сайт связывания в mRNA гена ADAMTS7 с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ более 90% из mRNA 212 генов. 39 miRNA имели 118 сайтов связывания в mRNA генов с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ от 90 до 100%. mRNA гена IRS2 содержала сайты связывания для 17 miRNA. mRNA генов LMNA, MTHFR, F11R, LDLR имели число сайтов связывания miRNA, равное 14, 11, 10 и 9, соответственно. miR-619-5p и miR-5096 имели полностью комплементарные сайты связывания в mRNA генов ADAM17 и IL18. miR-619-5p имела сайты связывания в mRNA 11 генов. miR-466 имела множественные сайты связывания в mRNA пяти генов. miR-1322 имела множественные сайты связывания в mRNA генов PDE4D и RTN3, а miR-574-5p взаимодействовала с множественными сайтами в mRNA гена PPARA. Сайты связывания miRNA в mRNA генов IL18, IL10, LDLR, BRCA1, F11R имели величину $\Delta G/\Delta G_m$ равную 98 – 100%. mRNA генов CDKN1C, SIRT1, TGFB1, APH1B содержали сайты связывания с энергией взаимодействия 127 – 136 kJ/mole. mRNA гена CDKN1C содержала 35 сайтов связывания miR-762 в CDS.

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

It was created a database of 212 genes and 39 microRNAs involved in the development of atherosclerosis. Only miR-103a-3p has binding site in mRNA of ADAMTS7 gene with the value of $\Delta G/\Delta G_m$ more than 90%. 39 miRNAs have 118 binding sites in the mRNA genes with the value of $\Delta G/\Delta G_m$ from 90 to 100%. IRS2 gene mRNA contains 17 binding sites for miRNAs. mRNA of LMNA, MTHFR, F11R, LDLR genes have a number of miRNAs binding sites equal to 14, 11, 10 and 9, respectively. miR-619-5p and miR-5096 have completely complementary binding sites in the mRNA of ADAM17 and IL18 genes. miR-619-5p has binding sites in mRNAs of 11 genes. miR-466 has multiple binding sites in the mRNA of five genes. miR-1322 has multiple binding sites in the mRNA of PDE4D, RTN3 genes, and miR-574-5p interacted with multiple sites in the mRNA PPARA gene. miRNAs binding sites in the mRNA of IL18, IL10, LDLR, BRCA1, F11R genes have a value of $\Delta G/\Delta G_m$ equal to 98 – 100%. mRNAs of CDKN1C, SIRT1, TGFB1, APH1B genes contain binding sites with the interaction energy of 127 – 136 kJ/mole. mRNA of CDKN1C gene contains 35 binding sites for miR-762 in CDS.

Key words: miRNA, mRNA, binding sites, target genes, atherosclerosis.

Атеросклероздың дамуына қатысатын 212 гендер және 39 микроРНК бойынша мәліметтер базалары құрастырылған. miR-103a-3p ADAMTS7 геннің mRNAда $\Delta G/\Delta G_m$ 90% жоғары байланысу сайты анықталған. 39 miRNAдар үшін 118 байланысу сайттар табылған, $\Delta G/\Delta G_m$ 90%-дан 100%-ға дейін. IRS2 геннің mRNAда 17 miRNAдар үшін байланысу сайттар бар. LMNA, MTHFR, F11R, LDLR гендердің mRNAдағы байланысу сайттардың саны 14, 11, 10 және 9. miR-619-5p және miR-5096 ADAM17 мен IL18 гендер mRNAда толық комплементарлы байланысу сайттар бар. miR-619-5p үшін 11 гендердің mRNAда байланысу сайттары бар. miR-466 үшін бес геннің mRNA көптік байланысу сайттары бар. miR-1322 үшін PDE4D және RTN3 гендер mRNAда көптік байланысу сайттары бар, ал miR-574-5p PPARA геннің mRNAда көптік сайттармен байланысады. IL18, IL10, LDLR, BRCA1, F11R гендердің mRNAда miRNAдың байланысу сайттары үшін $\Delta G/\Delta G_m$ 98 – 100% тең. CDKN1C, SIRT1, TGFB1, APH1B гендердің mRNAда байланысу энергиясы 127 – 136 kJ/mole тең байланысу сайттары бар. CDKN1C геннің mRNA CDSте miR-762 үшін 35 байланысу сайттары бар.

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

МИКРОРНК И ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Введение

Атеросклероз является хроническим заболеванием артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающим вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающимся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интима сосудов. Атеросклероз является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире и характеризуется возникновением богатых холестерином бляшек в артериях [1].

miRNA влияют на функцию эндотелиальных клеток при атеросклерозе [2]. В неразветвлённых артериях эндотелиальные клетки подвержены ламинарному течению (спокойному течению, при котором жидкость перемещается слоями без перемешивания и пульсаций) и стрессу высоких перепадов давления. В участках сосудов, склонных к атеросклерозу, где изгибы и разветвления артерий постоянно возмущают течение крови, клетки эндотелия подвержены низким перепадам давления [3]. Это вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток и обеспечивает развитие атеросклеротических повреждений, при которых лейкоциты внедряются в субэндотелиальное пространство, секретируют цитокины, и липопротеины низкой плотности (LDL) окисляются, обеспечивая в дальнейшем воспалительное микроокружение. Большинство сигналов, благоприятных для дисфункции клеток эндотелия, влияют на экспрессию специфических miRNA, которые могут как обострять, так и улучшать фенотип этих клеток [4].

Ниже приводятся примеры miRNA и генов, а также кодируемых этими генами белков, которые связаны с развитием атеросклероза.

Липопротеины низкой плотности (LDL) – класс липопротеинов крови, являющийся наиболее атерогенным. LDL образуются из липопротеинов очень низкой плотности в процессе липолиза, который осуществляет фермент липопротеинлипаза (LPL) [5]. Она регулирует уровень липидов в крови и играет важное значение при атеросклерозе. LPL синтезируется в большинстве тканей организма, кроме печени, где синтезируется специфическая печёночная липаза. Наиболее богаты липопротеинлипазой сердце, скелетные мышцы и жировая ткань

[6]. Частица LDL содержит в качестве белковой компоненты одну молекулу аполипопротеина В-100, кодируемого геном *APOB*, который стабилизирует структуру частицы и является лигандом для ЛНП-рецептора (LDLR). Окисленные ЛНП ответственны за активизацию miR-365, в то же время они ингибируют экспрессию *let-7g*. Регуляция этими miRNA вносит вклад в уменьшение воспаления, апоптоз, и ингибирует физиологическое старение в эндотелиальных клетках [7]. Рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR) — белок, опосредующий эндоцитоз LDL, обогащённых холестерином. Этот рецептор представляет собой мембранный белок, специфически распознающий белки *APOB-100* и *APOE* [8].

miR-10a и miR-126-5p, индуцируемые при высоких перепадах давления в местах ламинарного течения и под действием своих мишеней, в общем и целом снижают воспаление, ингибируют пролиферацию блокированием клеточного цикла и обеспечивают пролиферативный потенциал. miR-21, miR-92a, miR-712 и miR-34a индуцируются беспорядочным течением и обеспечивают воспаление. С другой стороны, miR-663 индуцируется низкими перепадами давления, но она ингибирует воспаление через действие неизвестных мишеней [9]. Экспрессия miR-155 индуцируется фактором некроза опухолей (TNF), который в то же время снижает экспрессию miR-181b; экспрессия miR-222 индуцируется совместным действием цитокинов IL3 и bFGF. Комбинированное действие miRNA, индуцируемых цитокинами, включает в себя уменьшение воспаления, расслабление сосудов и ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток [10].

Фактор некроза опухолей (TNF) — внеклеточный белок, многофункциональный противовоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8, интерферона γ , активирует лейкоциты, один из важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов [11]. Интерлейкины — группа цитокинов, синтезируемая в основном лейкоцитами. Также производятся мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками. Интерлейкины являются частью иммунной системы. Например, интерлейкин 18 (IL-18) — провоспалительный ци-

токин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1. Синтезируется макрофагами и другими клетками организма. Играет значительную роль в инфекционных и аутоиммунных заболеваниях. Был впервые открыт в 1995 году в качестве интерферон- γ -индуцирующего фактора, который увеличивал активность НК-клеток в селезёнке [12]. Ген *NOS3* кодирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), участвующую в регуляции кровяного давления. Данный белок в эндотелии сосудов отвечает за синтез оксида азота NO из L-аргинина и таким образом обеспечивает расслабление гладкой мускулатуры, а также контролирует ангиогенез и другие важные физиологические реакции [13].

miR-126 регулирует воспаление сосудов, контролируя экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. Экспрессия этих молекул может быть постоянной или индуцибельной. VCAM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, член суперсемейства иммуноглобулинов. Этот белок экспрессируется в сосудистом эпителии при ряде воспалительных процессов и является одним из средств мобилизации лейкоцитов из крови в ткань [14]. Показано, что miR-146a играет потенциальную роль в дестабилизации бляшек и наступлении острого коронарного синдрома, а также является новым регулятором воспаления при атеросклерозе [15]. Недавно было обнаружено, что эндотелиальная miR-126-5p обеспечивает пролиферативный резерв в эндотелиальных клетках и предотвращает формирование атеросклеротического повреждения [16].

ADAM-металлопептидазный домен 17 (ADAM17) принадлежит к семейству дисинтегринов и металлопротеаз. Он участвует в процессинге фактора некроза опухоли α (TNF α) на поверхности клетки и во внутриклеточных мембранах транс-сети аппарата Гольджи [17]. ADAM-протеазы — семейство белковых пептидаз, известное также как семейство адамализинов. ADAM-протеазы отщепляют внеклеточный фрагмент мембранных белков [18]. Белки VEGF (например, VEGFA) служат частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям в ситуации, когда циркуляция крови недостаточна. Концентрация VEGF в сыворотке крови повышена при бронхиальной астме и понижена при сахарном диабете. Основные функции VEGF — создание новых кровеносных сосудов в эмбриональном развитии или после травмы, усиление роста мышц после физических

упражнений, обеспечение коллатерального кровообращения (создание новых сосудов при блокировании уже имеющихся) [19]. Факторы роста фибробластов (FGF) относятся к семейству факторов роста, участвующих в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии (например, FGF21, FGF23). Они являются гепарин-связывающими белками. Было доказано, что взаимодействия с расположенными на поверхности клеток протеогликанами необходимы для передачи сигнала этих белков. Они играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференцировки широкого спектра клеток и тканей [20-23].

Недавно сообщалось о новой роли miR-26a и её терапевтическом потенциале для атеросклероза, ассоциированного с апоптотической клеточной смертью [24].

Таким образом, miRNA из эндотелиальных клеток вносят значительный вклад в патогенез атеросклероза. К настоящему времени в научной литературе имеются лишь отрывочные сведения о том, какие конкретно гены и miRNA влияют на процессы возникновения и развития атеросклероза, поэтому мы впервые провели системное исследование, посвящённое данной научной проблеме, с целью проверить, расширить, уточнить и систематизировать имеющиеся данные. Из обширных источников за последние 20 лет нами были созданы базы данных по miRNA и генам, участвующим в развитии атеросклероза, представлялось важным выявить ассоциации miRNA и генов, которые могут служить маркерами атеросклероза и использоваться для диагностики заболевания.

Материалы и методы исследований

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 [25,26].

Результаты исследований и их обсуждение

Перечень 212 генов из базы данных, связанных с развитием атеросклероза представлен в таблице 1. Известно, что изменение уровня экспрессии этих генов или мутации в них способны вызвать развитие атеросклероза. Такое количество генов свидетельствует о том, что атеросклероз может развиваться по причине нарушения экспрессии разного количества и сочетания генов и установление этих генов является трудной, но обязательной задачей. Выяснение молекулярных основ заболевания необходимо, поскольку современные методы терапии основываются на знании молекулярных причин заболевания.

В крови и тканях человека, мыши, крысы и свиньи были выявлены и измерены уровни экспрессии 39 miRNA, которые участвуют в развитии атеросклероза (таблица 2). Из них у 24 miRNA уровень экспрессии при атеросклерозе повышался, а у 15 miRNA – понижался. Обнаружены изменения концентрации 14 miRNA в тканях человека: десяти – в тканях мыши, одной (miR-10a) – в тканях свиньи, miR-126-5p и miR-712 – в тканях других организмов. В крови тоже были обнаружены изменения концентрации miRNA, связанные с развитием атеросклероза. В крови человека был измерен уровень экспрессии 16 miRNA, так в крови мыши уровень экспрессии miR-24 и miR-467b, и в крови крысы miR-21. У некоторых miRNA уровень экспрессии повышался и понижался в течение развития заболевания.

В mRNA генов (из базы данных), связанных с развитием атеросклероза, выявлен только ген *ADAMTS7* с сайтом связывания miR-103a-3p с величиной $\Delta G/\Delta G_m$, равной 91%. Следовательно, приведенные в таблице 2 литературные данные о генах-мишенях требуют экспериментальной проверки.

Нами был проведен поиск сайтов связывания для 2564 miRNA в mRNA 212 генов участвующих в развитии атеросклероза. В таблице 3 представлены данные о 49 генах-мишенях, связанных с развитием атеросклероза, которые имели по одному сайту связывания miRNA с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ более 90%.

Таблица 1 – Гены из базы данных, участвующие в развитии атеросклероза

Ген	Ген	Ген	Ген	Ген	Ген	Ген	Ген
<i>ABCA1</i>	<i>ALOX15</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>FADS2</i>	<i>IL32</i>	<i>NGF</i>	<i>PSMA6</i>	<i>TIMP3</i>
<i>ABCG1</i>	<i>ALOX5AP</i>	<i>CEL</i>	<i>FASLG</i>	<i>IL6</i>	<i>NLRP3</i>	<i>PTGS2</i>	<i>TLR2</i>
<i>ABCG5</i>	<i>ANGPT2</i>	<i>CETP</i>	<i>FGF21</i>	<i>IRS2</i>	<i>NOD2</i>	<i>PTH</i>	<i>TLR4</i>
<i>ABCG8</i>	<i>ANGPTL2</i>	<i>CHI3L1</i>	<i>FGF23</i>	<i>ITGA2</i>	<i>NOS1AP</i>	<i>PTPN22</i>	<i>TNC</i>
<i>ABO</i>	<i>ANGPTL4</i>	<i>COMT</i>	<i>FLT1</i>	<i>KDR</i>	<i>NOS3</i>	<i>PTX3</i>	<i>TNF</i>
<i>ACE</i>	<i>ANXA5</i>	<i>CPE</i>	<i>FOXP3</i>	<i>KLF2</i>	<i>NOX1</i>	<i>RBP4</i>	<i>TNFRSF11B</i>
<i>ACE2</i>	<i>APH1B</i>	<i>CRP</i>	<i>GAS6</i>	<i>LCN2</i>	<i>NPC1</i>	<i>RETN</i>	<i>TNFSF10</i>
<i>ADAM10</i>	<i>APLN</i>	<i>CTSL</i>	<i>GDF15</i>	<i>LDLR</i>	<i>NPY</i>	<i>RGS5</i>	<i>TNFSF12</i>
<i>ADAM15</i>	<i>APOA1</i>	<i>CX3CL1</i>	<i>GNB3</i>	<i>LEPR</i>	<i>NR4A1</i>	<i>ROCK1</i>	<i>TNFSF4</i>
<i>ADAM17</i>	<i>APOA5</i>	<i>CX3CR1</i>	<i>GSTM1</i>	<i>LGALS2</i>	<i>NR4A2</i>	<i>RTN3</i>	<i>TNNT2</i>
<i>ADAM33</i>	<i>APOB</i>	<i>CXCL12</i>	<i>GSTO1</i>	<i>LIPC</i>	<i>OLR1</i>	<i>RTN4</i>	<i>TRIB3</i>
<i>ADAM9</i>	<i>APOC1</i>	<i>CXCL13</i>	<i>GSTP1</i>	<i>LMNA</i>	<i>PCSK9</i>	<i>RYR3</i>	<i>TSPO</i>
<i>ADAMTS13</i>	<i>APOE</i>	<i>CXCL16</i>	<i>HBEGF</i>	<i>LPL</i>	<i>PDE4D</i>	<i>S100A12</i>	<i>UCP2</i>
<i>ADAMTS7</i>	<i>BDNF</i>	<i>CXCL5</i>	<i>HDAC9</i>	<i>LRP6</i>	<i>PDGFD</i>	<i>S100A9</i>	<i>USF1</i>
<i>ADIPOQ</i>	<i>BRAP</i>	<i>CXCR3</i>	<i>HGF</i>	<i>LTA</i>	<i>PF4</i>	<i>SELE</i>	<i>UTS2R</i>
<i>ADIPOR1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>CXCR4</i>	<i>HMGB1</i>	<i>LTA4H</i>	<i>PLA2G10</i>	<i>SELP</i>	<i>VCAM1</i>
<i>ADIPOR2</i>	<i>CAPN10</i>	<i>CXCR6</i>	<i>HMOX1</i>	<i>MBL2</i>	<i>PLA2G7</i>	<i>SELPLG</i>	<i>VDR</i>
<i>ADM</i>	<i>CCL11</i>	<i>CYBA</i>	<i>HNF1A</i>	<i>MIF</i>	<i>PLTP</i>	<i>SERPINE1</i>	<i>VEGFA</i>
<i>ADRB3</i>	<i>CCR5</i>	<i>CYP11B2</i>	<i>HP</i>	<i>MMP1</i>	<i>PNPLA3</i>	<i>SHBG</i>	<i>VWF</i>
<i>ADTRP</i>	<i>CD14</i>	<i>CYP27A1</i>	<i>IGF1</i>	<i>MMP2</i>	<i>PON1</i>	<i>SIRT1</i>	<i>WNT5A</i>
<i>AGER</i>	<i>CD36</i>	<i>CYP2C19</i>	<i>IGF1R</i>	<i>MMP3</i>	<i>PON2</i>	<i>SOCS1</i>	<i>XBPI</i>
<i>AGT</i>	<i>CD4</i>	<i>CYP2C9</i>	<i>IGFBP1</i>	<i>MMP8</i>	<i>PON3</i>	<i>SOCS3</i>	<i>ZNF202</i>
<i>AGTR1</i>	<i>CD40</i>	<i>DAP</i>	<i>IL10</i>	<i>MPO</i>	<i>PPARA</i>	<i>STAT1</i>	<i>IL18</i>
<i>AGTR2</i>	<i>CD59</i>	<i>DKK1</i>	<i>IL17A</i>	<i>MTHFR</i>	<i>PPARD</i>	<i>TFPI</i>	
<i>AGXT2</i>	<i>CDC42</i>	<i>DPP4</i>	<i>IL18</i>	<i>NAT2</i>	<i>PPARG</i>	<i>TGFB1</i>	
<i>AHSG</i>	<i>CDK5</i>	<i>EPHX2</i>	<i>IL1RN</i>	<i>NCEH1</i>	<i>PPARGC1A</i>	<i>THBD</i>	
<i>ALDH2</i>	<i>CDKN1C</i>	<i>F11R</i>	<i>IL27</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>PROC</i>	<i>THBS2</i>	

Таблица 2 – Уровень экспрессии miRNA, участвующих в развитии атеросклероза и их гены мишени

miRNA	Уровень экспрессии	Ген мишень	miRNA	Уровень экспрессии	Ген мишень
let-7g	down	<i>THBS1, TGFBRI, SMAD2</i>	miR-201	down	<i>Ets-1</i>
miR-1	down	<i>CDK-9</i>	miR-208	up	<i>p21</i>
miR-1	up	<i>KLF4</i>	miR-21	up	<i>PPARα, PTEN</i>
miR-100	up		miR-210	up	<i>Ephrin-A3</i>
miR-103	up	<i>KLF4</i>	miR-217	up	<i>Sirt1</i>
miR-10a	down	<i>TAK1, β□TRC</i>	miR-221/222	up	<i>c-Kit, STAT5A</i>
miR-125a-5p	up	<i>ORP9</i>	miR--221-3p	down	
miR-125a-5p/ 125b-5p	up	<i>ET-1</i>	miR-222	up	<i>STAT5A</i>
miR-126	down		miR-222-3p	down	

miRNA	Уровень экспрессии	Ген мишень	miRNA	Уровень экспрессии	Ген мишень
miR-126-3p	up	<i>RGS16, VCAM-1</i>	miR-24	down	<i>CH13L1</i>
miR-126-5p	down		miR-24	up	<i>Trb3</i>
miR-127	up		miR-26a	up	<i>SMAD</i>
miR-145	down		miR-29	up	<i>DNMT3A</i>
miR-145/143	up	<i>KLF4/KLF5</i>	miR-33a/b	up	<i>ABCA1, HDL</i>
miR-146a	down	<i>NOX4</i>	miR-33a/b	down	<i>SREBF2</i>
miR-146a	up	<i>CD40L</i>	miR-342-5p	up	<i>AKT1</i>
miR-155	up	<i>BCL6</i>	miR-34a	up	<i>Sirt1</i>
miR-155	up	<i>MyD88</i>	miR-365	up	<i>Bcl-2</i>
miR-155	down		miR-467b	down	<i>LPL</i>
miR-17	down		miR-663	up	<i>IL8, ATF3, KLF4</i>
miR-181b	up	<i>Importin-α3</i>	miR-712	up	
miR-200	up	<i>ZEB1</i>	miR-92a	up	<i>KLF2, KLF4, SOCS5</i>
miR--21-5p	up				

Таблица 3 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии атеросклероза с $\Delta G/\Delta G_m$ более 90%. Приведены данные связывания одной miRNA с mRNA одного гена

Ген	Характеристики связывания miRNA	Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>ABCA1</i>	miR-4435, 332-5, 91	<i>IL1RN</i>	miR-4463, 634-3, 91
<i>ADAM15</i>	miR-4266, 2349-C, 91	<i>IL27</i>	miR-4710, 769-3, 92
<i>ADIPOR1</i>	miR-4434, 850-C, 90	<i>IL6</i>	miR-4305, 32-5, 93
<i>ADM</i>	miR-4292, 620-C, 90	<i>LCN2</i>	miR-4770, 320-C, 91
<i>ADTRP</i>	miR-3152-5p, 1455-3, 91	<i>LTA4H</i>	miR-7515, 928-C, 90
<i>AHSG</i>	miR-6794-5p, 956-C, 93	<i>MBP</i>	miR-4251, 3201-3, 91
<i>ALOX15</i>	miR-1273g-3p, 2393-2394-3, 98	<i>MMP2</i>	miR-1285-5p, 1376-C, 92
<i>ANGPTL4</i>	miR-4323, 1572-3, 92	<i>MMP3</i>	miR-4270, 857-C, 91
<i>APLN</i>	miR-1233-3p, 162-5, 93	<i>NGF</i>	miR-4279, 12-5, 91
<i>CH13L1</i>	miR-4499, 1624-3, 91	<i>NOS3</i>	miR-4270, 632-C, 91
<i>COMT</i>	miR-4481, 2011-3, 91	<i>OLR1</i>	miR-574-5p, 1504-1506-3, 93
<i>CTSL1</i>	miR-4279, 256-5, 91	<i>PF4</i>	miR-1224-5p, 308-C, 90
<i>CXCL12</i>	miR-4261, 2722-3, 90	<i>PTGS2</i>	miR-3656, 105-5, 94
<i>CXCL5</i>	miR-567, 1818-3, 91	<i>PTPN22</i>	miR-6788-5p, 2204-C, 92
<i>CYP27A1</i>	miR-1281, 2118-3, 91	<i>PTX3</i>	miR-6866-5p, 37-5, 91
<i>DPP4</i>	miR-4478, 1383-C, 91	<i>SELP</i>	miR-4275, 174-C, 92
<i>FADS2</i>	miR-1224-3p, 2763-3, 96	<i>SHBG</i>	miR-6746-5p, 822-C, 90
<i>FASLG</i>	miR-466, 1604-1614(6)-3, 90-93	<i>STAT1</i>	miR-4434, 2305-C, 90
<i>FGF21</i>	miR-4534, 202-5, 91	<i>TFPI</i>	miR-1273g-3p, 2704-3, 98
<i>FLT1</i>	miR-466, 6911-6937(8)-3, 91-93	<i>TRIB3</i>	miR-596, 732-C, 91
<i>GSTO1</i>	miR-4292, 318-5, 90	<i>USF1</i>	miR-4261, 1355-3, 90
<i>HDAC9</i>	miR-4534, 2019-C, 91	<i>VCAM1</i>	miR-1246, 1839-C, 91

Ген	Характеристики связывания miRNA	Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>HMGB1</i>	miR-3653, 264-C, 98	<i>WNT5A</i>	miR-4310, 1646-C, 90
<i>ICOS</i>	miR-7-2-3p, 2175-3, 96	<i>ZNF202</i>	MiR-4531, 3044-3, 95
<i>IGFBP1</i>	miR-6869-5p, 162-5, 92		

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.

Десять сайтов находились в 5'UTR, 20 сайтов – в CDS и 19 сайтов – в 3'UTR. Максимальную величину $\Delta G/\Delta G_m$ имели три сайта связывания: miR-1273g-3p с mRNA гена *ALOX15* (98%), miR-3653 с mRNA гена *HMGB1* (98%), и miR-1273g-3p с mRNA гена *TFPI* (98%), а минимальное значение $\Delta G/\Delta G_m$ (90 %) имели десять генов-мишеней: *ADIPOR1*, *ADM*, *CXCL12*, *GSTO1*, *LTA4H*, *PF4*, *SHBG*, *STAT1*, *USF1* и *WNT5A*.

mRNA 93 генов-мишеней связывали по несколько miRNA со значениями $\Delta G/\Delta G_m$ не менее 90 % (таблица 4). Наибольшее число сайтов связывания miRNA (17) имел ген *IRS2*, что говорит о его сильной регуляции со стороны различных miRNA. mRNA гена *IRS2* содержала сайты связывания miR-1227-5p, miR-4466, miR-1268a, miR-1268b, miR-3913-5p, miR-4488, miR-1181, miR-4258, miR-3960, miR-7977, miR-5703, miR-4468, miR-7704, miR-4279, miR-6806-5p, miR-6071, miR-3665 с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ от 90 до 96 %.

mRNA генов *LMNA*, *MTHFR*, *F11R*, *LDLR* имели число сайтов связывания равное 14, 11, 10 и 9, соответственно. miR-619-5p и miR-5096 имели полностью комплементарные сайты связывания (величина $\Delta G/\Delta G_m$ равнялась 100%) в

mRNA генов *ADAM17* и *IL18*, соответственно.

Уникальная miR-619-5p имела сайты связывания в mRNA генов *TNFSF10*, *PPARA*, *PNPLA3*, *MTHFR*, *LDLR*, *ITGA2*, *IL18*, *IL10*, *BRCA1*, *ADAM33*, *ADAM17*. Уникальная miR-5096 взаимодействовала с mRNA генов *TNC*, *PPARA*, *ITGA2*, *IL18*, *IL10*, *BRCA1*, *ANGPT2*. Уникальная miR-1273g-3p связывалась с mRNA только генов *NLRP3*, *ICAM1*. miR-466 имела множественные сайты связывания в mRNA генов *TNFSF4*, *PPARGC1A*, *PLA2G7*, *NOS1AP*, *ICAM1*. miR-1322 имела множественные сайты связывания в mRNA генов *PDE4D* и *RTN3*, а miR-574-5p взаимодействовала с множественными сайтами в mRNA гена *PPARA*.

Сайты связывания miRNA в mRNA генов *IL18*, *IL10*, *LDLR*, *BRCA1*, *F11R* имели наиболее высокую величину $\Delta G/\Delta G_m$ равную 98 – 100%. mRNA генов *CDKN1C*, *SIRT1*, *TGFB1*, *APH1B* содержали сайты связывания с высокой энергией взаимодействия равной 127 – 136 kJ/mole. Отметим, что mRNA гена *CDKN1C* содержала 35 сайтов связывания в CDS, что, безусловно, обуславливает особый интерес к этой ассоциации mRNA и miR-762.

Таблица 4 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии атеросклероза с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ более 90%. Приведены данные о связывании двух и более miRNA с mRNA одного гена

Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>ABCG1</i>	miR-4312, 1555-C, 92; miR-4481, 1083-C, 91
<i>ABO</i>	miR-4455, 1228-3, 90; 1305-1307(3)-3, 95; 1379-1381(3)-3, 95; miR-1275, 1121-3, 91
<i>ACE</i>	miR-4516, 4115-3, 96; miR-4294, 3837-C, 91; miR-4319, 3360-C, 91; miR-4499, 4083-3, 91; miR-4255, 1319-C, 90
<i>ADAM17</i>	miR-619-5p, 3466-3, 100; miR-1285-5p, 3524-3, 92; miR-4430, 3508-3, 92; miR-4633-5p, 75-5, 90
<i>ADAM33</i>	miR-619-5p, 3228-3, 96; miR-1303, 3478-3, 96; miR-1275, 3121-3, 92; miR-4430, 3452-3, 90; miR-4326, 3147-3, 96
<i>ADAMTS13</i>	miR-6132, 2839-C, 96; miR-6799-5p, 1809-C, 94
<i>ADAMTS7</i>	miR-4253, 708-C, 92; miR-4486, 1307-C, 91; miR-103a-3p, 1460-C, 91; miR-4489, 3274-C, 91; miR-6799-5p, 4897-C, 91; miR-337-5p, 1464-C, 90
<i>ADIPOQ</i>	miR-1273f, 1694-3, 94; miR-5585-5p, 1741-3, 91; miR-4306, 1518-3, 90

Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>ADRB3</i>	miR-6845-5p, 964-C, 96; miR-466, 2452-3, 94; miR-6126, 945-C, 94; miR-4274, 2361-3, 92; miR-4309, 387-C, 91
<i>AGT</i>	miR-4534, 697-C, 91; miR-3126-5p, 327-5, 91
<i>AGTR1</i>	miR-4261, 1051-C, 95; miR-4258, 183-C, 92
<i>ALDH2</i>	miR-4419a, 1657-3, 93; miR-4687-3p, 171-C, 91
<i>ANGPT2</i>	miR-4419b, 488-C, 93; miR-5585-3p, 3221-3, 93; miR-5096, 3152-3, 92; miR-7150, 456-C, 92; miR-7110-3p, 4997-3, 91
<i>ANGPTL2</i>	miR-6820-5p, 267-5, 92; miR-6890-3p, 292-5, 91
<i>ANXA5</i>	miR-3613-5p, 476-C, 92; miR-4434, 131-5, 90
<i>APH1B</i>	miR-4707-5p, 6-5, 92; miR-4478, 3707-3, 91
<i>APOB</i>	miR-4478, 3083-C, 91; miR-4318, 9112-C, 91; miR-4441, 11279-C, 90
<i>APOE</i>	miR-4267, 852-C, 93; miR-4266, 896-C, 91
<i>BDNF</i>	miR-4288, 1526-C, 90; miR-4455, 2182-3, 90
<i>BRAP</i>	miR-4317, 2443-3, 95; miR-4456, 338-C, 93; miR-4531, 474-C, 93; miR-1908-5p, 234-C, 91
<i>BRCA1</i>	miR-619-5p, 6412-3, 98; miR-5096, 6486-3, 98; miR-5585-3p, 6554-3, 94; miR-5095, 6406-3, 91
<i>CAPN10</i>	miR-5008-3p, 793-C, 95; miR-4451, 2327-3, 91
<i>CD36</i>	miR-619-5p, 4042-3, 100; 4169-3, 96; miR-466, 3531-3539(4)-3, 93; miR-5585-3p, 4176-3, 93; miR-5096, 4107-4108-3, 92
<i>CD40</i>	miR-4273, 1337-3, 91; miR-4308, 765-C, 91; miR-6776-5p, 139-C, 90
<i>CD59</i>	miR-1273f, 145-5, 98; miR-4318, 4635-3, 93; miR-1273e, 155-5, 93; miR-1273g-3p, 112-5, 93; miR-4279, 1-5, 91; miR-4288, 5272-3, 90; miR-4261, 3872-3; 90
<i>CDC42</i>	miR-1273g-3p, 135-136-5, 96; miR-8088, 52-5, 91
<i>CDKN1C</i>	miR-762, 739-901(19)-C, 92-97; miR-4463, 864-900(6)-C, 91-94
<i>CX3CL1</i>	miR-1587, 1474-3, 91; miR-4261, 928-C, 90; miR-4261, 3064-3, 90
<i>CXCL13</i>	miR-4326, 831-3, 92; miR-4531, 119-C, 90
<i>CXCL16</i>	miR-1273f, 1707-3, 98; miR-1273g-3p, 1673-1674-3, 93; miR-2117, 1061-C, 90
<i>CXCR3</i>	miR-4451, 777-C, 93; miR-3141, 301-C, 90
<i>CXCR4</i>	miR-7515, 578-C, 93; miR-3119, 737-C, 92; miR-4261, 797-C, 90
<i>CYP11B2</i>	miR-4261, 2218-3, 98; miR-4451, 1744-3, 91
<i>DAP</i>	miR-1227-5p, 173-5, 96; miR-6820-5p, 542-3, 92; miR-6090, 101-5, 91; miR-6762-5p, 526-3, 90; miR-6087, 110-5, 90; miR-3180-3p, 183-5, 90
<i>EPHX2</i>	miR-6124, 5-5, 94; miR-6749-3p, 90-5, 91; miR-4264, 1201-C, 90
<i>F11R</i>	miR-1273e, 4354-4355-3, 98; 3341-3, 91; miR-1273g-3p, 3297-3298-3, 98; miR-1273f, 4345-3, 98; 3331-3, 92; miR-5096, 1947-3, 96; miR-619-5p, 2001-3, 93; miR-4419b, 1334-3, 91; miR-466, 4269-3, 91; miR-5585-3p, 2008-3, 91; miR-5095, 1876-3, 91; miR-1273d, 4346-3, 91
<i>FGF23</i>	miR-326, 853-C, 93; miR-6878-3p, 49-5, 91
<i>FOXP3</i>	miR-762, 1692-3, 92; miR-5088-5p, 2253-3, 92
<i>GAS6</i>	miR-4488, 170-C, 92; miR-3960, 22-23-5, 92; miR-1976, 365-C, 91
<i>GNB3</i>	miR-6736-3p, 1168-C, 91; miR-4499, 1640-3, 91; miR-6833-3p, 1425-C, 90
<i>HMOX1</i>	miR-3155a, 1228-3, 91; miR-4456, 157-C, 91
<i>HNFA</i>	miR-4291, 2326-3, 92; miR-3141, 940-C, 92
<i>Hsa-MPO</i>	miR-1207-3p, 1648-C, 93; miR-4483, 354-C, 93; miR-4442, 750-C, 91
<i>Hsa-RYR3</i>	miR-4419b, 4151-C, 93; miR-1281, 273-C, 93; miR-4307, 11040-C, 93; miR-6839-3p, 4688-C, 91; miR-5591-5p, 2433-C, 90
<i>Hsa-VDR</i>	miR-1275, 2223-3, 93; miR-6877-3p, 1611-3, 91; miR-6763-5p, 2232-3, 90

Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>ICAM1</i>	miR-1273g-3p, 3031-3032-3, 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(10)-3, 93; miR-1273e, 6052-3, 93; miR-320d, 5845-3, 91; miR-320e, 5845-5846-3, 91; miR-566, 6099-3, 90
<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, 100; miR-619-5p, 830-3, 98; miR-5095, 824-3, 95; miR-548au-3p, 103-5, 90
<i>IRS2</i>	miR-1227-5p, 1895-C, 96; miR-4466, 1896-C, 94; miR-1268a, 974-975-C, 94; miR-1268b, 972-C, 93; miR-3913-5p, 2413-C, 92; miR-4488, 961-C, 92; miR-1181, 2100-C, 92; miR-4258, 2104-C, 92; miR-3960, 2594-3605(5)-C, 92; miR-7977, 1659-C, 91; miR-5703, 2849-C, 91; miR-4468, 3341-C, 91; miR-7704, 3609-C, 91; miR-4279, 255-5, 91; miR-6806-5p, 4445-C, 91; miR-6071, 541-C, 90; miR-3665, 1899-C, 90
<i>ITGA2</i>	miR-5096, 6003-3, 98; miR-4279, 6114-3, 93; miR-4430, 6151-3, 92; miR-619-5p, 5931-3, miR-5095, 5925-3, 91
<i>KLF2</i>	miR-3665, 275-C, 92; miR-4787-5p, 270-C, 92; miR-4497, 256-C, 92; miR-4787-5p, 271-C, 90
<i>LDLR</i>	miR-619-5p, 3903-3, 98; 4378-4517(3)-3, 93; miR-5585-3p, 4043-3, 96; miR-5095, 3897-3, 94; miR-1285-5p, 4149-3, 94; miR-1285-5p, 4451-3, 93; miR-4310, 2304-C, 93; miR-151b, 1365-C, 91; miR-1303, 4159-3, 91; miR-1285-5p, 4322-3, 91
<i>LMNA</i>	miR-6124, 2485-3, 96; miR-877-3p, 3034-3, 94; miR-1825, 3044-3, 94; miR-3155b, 1951-C, 94; miR-7111-3p, 3034-3, 93; miR-6756-5p, 2814-3, 92; miR-3656, 2831-3, 92; miR-4433b-5p, 2260-3, 91; miR-520g-5p, 2535-3, 91; miR-3155a, 1948-C, 91; miR-4451, 1415-C, 91; miR-4279, 1390-C, 91; miR-4281, 2618-3, 90; miR-6124, 2486-3, 90
<i>LRP6</i>	miR-4693-3p, 9160-3, 94; miR-320e, 3016-C, 91; miR-6090, 72-5, 91; miR-4266, 6773-3, 91; miR-6752-5p, 69-5, 90
<i>LTA</i>	miR-7106-5p, 577-C, 91; miR-6831-5p, 582-C, 90
<i>MTHFR</i>	miR-619-5p, 6861-3, 95; miR-5585-3p, 7003-3, 95; miR-5095, 6855-3, 95; miR-4279, 3613-3, 93; 7049-3, 93; miR-5585-3p, 6300-3, 93; miR-4426, 1310-C, 93; miR-1285-5p, 6399-3, 92; miR-4311, 4814-3, 91; miR-6716-5p, 4779-3, 91; miR-4306, 2238-3, 90; 4290-3, 90; miR-4265, 5777-3, 90
<i>NCEH1</i>	miR-8072, 3047-3, 91; miR-6728-3p, 3102-3, 91
<i>NFE2L2</i>	miR-3960, 449-450-5, 92; miR-4275, 1624C, 90
<i>NLRP3</i>	miR-1972, 535-5, 97; miR-566, 384-5, 94; miR-1273e, 337-5, 93; miR-1273g-3p, 293-294-5, 93; miR-4291, 3735-3, 92; miR-1273f, 327-5, 92
<i>NOD2</i>	miR-1275, 337-338-C, 93; miR-4478, 1683-C, 91; miR-4266, 357-C, 91; miR-4292, 2769-C, 90
<i>NOS1AP</i>	miR-466, 2100-5, 91; miR-4293, 3849-3, 91; miR-1910-3p, 2391-C, 90
<i>NPC1</i>	miR-4459, 1032-C, 93; miR-4417, 214-5, 92
<i>NR4A1</i>	miR-4507, 911-C, 93; miR-4463, 908-C, 91; miR-1587, 911-C, 91; miR-670-5p, 2623-3, 90; miR-4532, 225-5, 90
<i>PCSK9</i>	miR-6877-3p, 2469-3, 91; miR-4478, 1337-C, 91; miR-4293, 3062-3, 91
<i>PDE4D</i>	miR-3960, 337-416(4)-C, 93; miR-1322, 88-5, 92; miR-4486, 354-C, 91; miR-8072, 337-C, 91
<i>PLA2G7</i>	miR-466, 1644-1652(5), 90-92; miR-4722-5p, 41-5, 90
<i>PLTP</i>	miR-4418, 1234-C, 94; miR-6086, 109-5, 91
<i>PNPLA3</i>	miR-619-5p, 2462-3, 93; miR-5585-3p, 2469-3, 93; miR-3960, 153-5, 92; miR-4483, 1409-C, 91
<i>PON1</i>	miR-5003-3p, 331-C, 92; miR-4492, 98-5, 94; miR-4508, 101-5, 94; miR-4258, 9-5, 92
<i>PPARA</i>	miR-5708, 2260-3, 98; miR-619-5p, 2406-3, 96; miR-5708, 2259-3, 96; miR-574-5p, 9024-9036(6), 93; miR-5096, 2344-2345-3, 92; miR-4430, 2496-3, 92; miR-5585-3p, 2413-3, 91; miR-4266, 1136-C, 91
<i>PPARD</i>	miR-6861-3p, 3017-3, 92; miR-665, 3747-3, 91; miR-5739, 2028-3, 91
<i>PPARGCIA</i>	miR-1281, 2114-C, 91; miR-466, 2807-2823(2)-3, 91
<i>PROC</i>	miR-6736-3p, 1673-3, 93; miR-7162-5p, 1132-3, 93; miR-6732-5p, 1009-C, 91
<i>RBP4</i>	miR-4419b, 784-3, 91; miR-4297, 348-C, 90
<i>ROCK1</i>	miR-5010-3p, 5651-3, 91; miR-4266, 3653-C, 91
<i>RTN3</i>	miR-302f, 2299-3, 92; miR-718, 255-C, 92; miR-3178, 789-C, 92; miR-1322, 266-5, 92; miR-4770, 270-5, 91; miR-6894-5p, 715-C, 90

Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>SERPINE1</i>	miR-4308, 1417-3, 91; miR-4758-3p, 277-C, 90
<i>SIRT1</i>	miR-4294, 899-C, 96; miR-4767, 236-C, 94; miR-1281, 8-5, 91; miR-3182, 3802-3, 90
<i>SOCS3</i>	miR-1237-3p, 1855-3, 93; miR-1915-3p, 260-261-5, 91; miR-1231, 863-C, 91; miR-4443, 2110-3, 91
<i>TGFBI</i>	miR-4651, 2087-3, 95; miR-877-3p, 233-5, 93; miR-4530, 219-5, 92; miR-6089, 2065-3, 91; miR-1281, 242-5, 91; miR-6125, 2-5, 91; miR-3141, 874-5, 90
<i>THBD</i>	miR-320e, 1931-3, 93; miR-4319, 1503-C, 91; miR-4507, 1644-C, 91; miR-4310, 1131-C, 90
<i>THBS2</i>	miR-192-3p, 1597-C, 93; miR-598-3p, 2942-C, 91
<i>TIMP3</i>	miR-1224-5p, 3268-3, 96; miR-3178, 646-5, 92; miR-6763-5p, 1264-C, 90
<i>TNC</i>	miR-5585-3p, 7990-3, 95; miR-7162-5p, 3573-C, 93; miR-1285-5p, 8089-3, 92; miR-4290, 3316-C, 92; miR-1260a, 3927-C, 91; miR-5096, 7910-3, 91; miR-4483, 46-5, 91; miR-4266, 493-C, 91
<i>TNFRSF11B</i>	miR-4508, 275-5, 94; miR-4492, 273-5, 90
<i>TNFSF10</i>	miR-619-5p, 1583-3, 95; 1450-3, 93; miR-4279, 1636-3, 93; miR-5585-3p, 1590-3, 93
<i>TNFSF12</i>	miR-3151-5p, 908-3, 93; miR-6739-3p, 492-C, 92; miR-4266, 752-C, 91
<i>TNFSF4</i>	miR-4297, 1590-3, 95; miR-6127, 846-3, 92; miR-466, 2492-2500-3, 91
<i>UCP2</i>	miR-4468, 1424-3, 91; miR-6878-3p, 510-C, 91; miR-4434, 1026-C, 90
<i>UTS2R</i>	miR-4508, 693-C, 94; miR-4310, 356-C, 90
<i>VEGFA</i>	miR-6852-3p, 2888-3, 93; miR-4258, 1726-C, 92; miR-1281, 2270-3, 91; miR-4279, 345-5, 91; miR-6086, 3213-3, 91
<i>VWF</i>	miR-202-3p, 575-C, 92; miR-4328, 3650-C, 90

Был проведен анализ 17494 генов на наличие в их mRNA сайтов связывания miRNA из составленной нами базы данных. mRNA 29 генов имели наименьшее число сайта свя-

зывания – по два. 39 miRNA, участвующих в развитии атеросклероза, имели 118 сайтов связывания с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ от 90 до 100 % (таблица 5).

Таблица 5 – Связывание miRNA, участвующих в развитии атеросклероза, с mRNA генов-мишеней

miRNA	Ген мишень	Позиция, н.	Сайт mRNA	Энергия, кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина, н.
1	2	3	4	5	6	7
mir-210-3p	<i>ADAMTS8</i>	2842	CDS	-110	90	22
	<i>HTT</i>	301	CDS	-110	90	
	<i>GPR135</i>	777	CDS	-110	90	
mir-210-5p	<i>GHDC</i>	1463	CDS	-115	90	22
	<i>SGSM2</i>	62	5'UTR	-115	90	
	<i>C11orf91</i>	164	CDS	-115	90	
	<i>KLHL25</i>	1229	CDS	-115	90	
	<i>IL6R</i>	5414	3'UTR	-115	90	
mir-342-3p	<i>ZNF317</i>	1642	CDS	-110	90	23
mir-342-5p	<i>ATNI</i>	744	CDS	-104	95	21
	<i>MRPS11</i>	785	CDS	-100	90	
	<i>ZNF80</i>	845	CDS	-100	90	
let-7g-3p	<i>FZD7</i>	2155	3'UTR	-110	95	21
	<i>GRN</i>	809	CDS	-106	91	
	<i>ZFC3H1</i>	3117	CDS	-106	91	
	<i>NYAP2</i>	2080	CDS	-106	91	

miRNA	Ген мишень	Позиция, н.	Сайт mRNA	Энергия, кДж/ моль	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина, н.
1	2	3	4	5	6	7
let-7g-5p	<i>TM2D1</i>	517	CDS	-102	92	22
miR-1	<i>RASA1</i>	3433	3'UTR	-96	90	22
	<i>FAM8A1</i>	4592	3'UTR	-96	90	
miR-103a-3p	<i>ADAMTS7</i>	1460	3'UTR	-96	90	22
miR-10a-3p	<i>EBF1</i>	4921	3'UTR	-100	90	22
miR-125b-5p	<i>TMEM86A</i>	1658	3'UTR	-106	91	22
miR-126-5p	<i>MAP3K19</i>	3584	CDS	-96	90	21
miR-127-3p	<i>RTL1</i>	1792	CDS	-121	100	22
	<i>BDP1</i>	673	CDS	-113	93	
	<i>EIF3B</i>	438	CDS	-110	91	
miR-127-5p	<i>RTL1</i>	1826	CDS	-119	100	22
	<i>RNF181</i>	144	5'UTR	-110	93	
	<i>RTL1</i>	1825	CDS	-110	93	
	<i>CPNE2</i>	1915	CDS	-108	91	
	<i>URM1</i>	3950	3'UTR	-108	91	
miR-145-3p	<i>COL25A1</i>	1923	CDS	-104	92	22
	<i>MAGEB4</i>	35	5'UTR	-102	91	
	<i>CNOT8</i>	565	CDS	-102	91	
	<i>COL11A2</i>	3876	CDS	-102	91	
	<i>FUT1</i>	3664	3'UTR	-102	91	
	<i>LRRC66</i>	1854	CDS	-102	91	
	<i>SPDYC</i>	200	CDS	-102	91	
	<i>MUC16</i>	15785	CDS	-102	91	
miR-145-5p	<i>PRICKLE4</i>	1024	CDS	-113	91	23
	<i>ARNTL</i>	1867	CDS	-110	90	
	<i>COL4A4</i>	3566	CDS	-110	90	
	<i>WWOX</i>	1154	CDS	-110	90	
	<i>SNX24</i>	951	3'UTR	-110	90	
miR-146a-3p	<i>KCTD9</i>	1225	CDS	-104	92	22
	<i>MAML1</i>	3252	CDS	-104	92	
	<i>SLC31A1</i>	3557	3'UTR	-104	92	
	<i>SLC27A1</i>	2125	3'UTR	-102	91	
	<i>METTL8</i>	5586	3'UTR	-102	91	
miR-146a-5p	<i>NCKAP5</i>	2404	CDS	-102	91	22
miR-17-3p	<i>LTBP3</i>	1217	CDS	-106	91	22
miR-181b-3p	<i>HERC1</i>	10906	CDS	-97	92	21
miR-200b-3p	<i>SSMEM1</i>	554	CDS	-100	90	22
	<i>MED18</i>	1269	3'UTR	-100	90	
miR-200b-5p	<i>EHBP1</i>	3378	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-217	<i>FAM120C</i>	948	CDS	-108	91	23
miR-221-5p	<i>PARP14</i>	6886	3'UTR	-100	90	22
miR-222-3p	<i>PXMP4</i>	1713	3'UTR	-104	92	21
	<i>ALG3</i>	555	CDS	-102	91	
	<i>RNPEP</i>	761	CDS	-102	91	
	<i>LRRC10</i>	724	CDS	-102	91	
	<i>KCNJ10</i>	1505	3'UTR	-102	91	

miRNA	Ген мишень	Позиция, н.	Сайт mRNA	Энергия, кДж/ моль	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина, н.
1	2	3	4	5	6	7
miR-222-5p	<i>RS1</i>	1599	3'UTR	-102	91	22
	<i>CRCT1</i>	352	CDS	-106	91	
miR-24-1-5p	<i>IL19</i>	981	CDS	-104	91	22
miR-24-2-5p	<i>RAB42</i>	428	CDS	-106	91	22
miR-24-3p	<i>HCN4</i>	3591	CDS	-110	93	22
	<i>SCN4B</i>	2038	3'UTR	-108	91	
	<i>DCAF10</i>	1976	3'UTR	-108	91	
	<i>NLRC5</i>	3620	CDS	-108	91	
	<i>PTGIR</i>	570	CDS	-108	91	
	<i>OBSCN</i>	16374	CDS	-108	91	
<i>EXOC3L4</i>	1462	CDS	-108	91		
miR-26a-2-3p	<i>COX6B2</i>	407	CDS	-97	90	22
	<i>LILRB1</i>	37	5'UTR	-97	90	
	<i>DNAH5</i>	4686	CDS	-97	90	
miR-26a-5p	<i>CNBP</i>	1014	3'UTR	-102	91	22
miR-26b-3p	<i>FCHSD2</i>	1451	CDS	-108	93	22
	<i>PKD1L2</i>	1922	CDS	-106	91	
	<i>TMEM119</i>	750	CDS	-106	91	
miR-26b-5p	<i>BCAP29</i>	5854	3'UTR	-100	96	21
	<i>B3GNT2</i>	996	CDS	-98	94	
	<i>NXPE3</i>	3161	3'UTR	-96	92	
miR-29a-3p	<i>LAMC2</i>	2312	CDS	-102	91	22
miR-29a-5p	<i>UGT3A1</i>	2943	3'UTR	-102	92	
	<i>CA3</i>	1385	3'UTR	-100	90	
	<i>FIGN</i>	1465	CDS	-100	90	
	<i>GPATCH8</i>	1604	CDS	-100	90	
miR-29b-2-5p	<i>KIAA1755</i>	2352	CDS	-106	91	22
miR-33b-3p	<i>NLGN2</i>	2334	CDS	-115	90	22
	<i>GLDC</i>	792	CDS	-115	90	
	<i>CNNM1</i>	337	CDS	-115	90	
	<i>CIDEB</i>	303	5'UTR	-115	90	
miR-34a-3p	<i>TTN</i>	22116	CDS	-104	91	22
miR-34a-5p	<i>GP5</i>	1218	CDS	-106	91	22
miR-365a-3p	<i>USP22</i>	4323	3'UTR	-100	92	22
miR-365b-3p	<i>USP22</i>	4323	3'UTR	-100	92	22
miR-365b-5p	<i>DISP2</i>	265	CDS	-113	93	22
	<i>TRIM72</i>	130	5'UTR	-110	91	
miR-663a	<i>CPLX1</i>	611	3'UTR	-125	92	22
	<i>TRPM2</i>	1746	CDS	-125	92	
	<i>ADAMTS8</i>	424	CDS	-123	91	
	<i>SDF4</i>	1752	3'UTR	-123	91	
	<i>HHEX</i>	182	CDS	-123	91	
	<i>FZD2</i>	248	CDS	-123	91	
	<i>CCDC85A</i>	426	5'UTR	-123	91	
	<i>VHL</i>	168	5'UTR	-123	91	

miRNA	Ген мишень	Позиция, н.	Сайт mRNA	Энергия, кДж/ моль	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина, н.
1	2	3	4	5	6	7
miR-663b	<i>BEND4</i>	840	CDS	-121	92	
	<i>CD46</i>	9	5'UTR	-119	90	
	<i>HIFX</i>	234	5'UTR	-119	90	
	<i>DHX38</i>	729	CDS	-119	90	
	<i>DLX3</i>	93	5'UTR	-119	90	
miR-92a-1-5p	<i>GNAS</i>	1554	CDS	-110	90	23
miR-92a-2-5p	<i>MED24</i>	1126	CDS	-106	91	22
miR-92a-3p	<i>EZR</i>	1858	CDS	-108	91	22

Наибольшее число сайтов связывания имели miR-145-3p и miR-663a (по восемь генов-мишеней, величина $\Delta G/\Delta G_m$ равна 91-92%). miR-145-3p связывалась с mRNA генов *COL25A1*, *MAGEB4*, *CNOT8*, *COL11A2*, *FUT1*, *LRRC66*, *SPDYC*, *MUC16*, а miR-663a – с mRNA генов *CPLX1*, *TRPM2*, *ADAMTS8*, *SDF4*, *HHEX*, *FZD2*,

CCDC85A, *VHL*. 24 miRNA, наоборот, имеют только по одному гену-мишени.

В качестве диагностических ассоциаций miRNA и генов мишеней можно использовать отмеченные выше пары miRNA и генов мишеней с высокой величиной свободной энергии взаимодействия в сайтах связывания.

Литература

- 1 Vasdev S., Gill V., Singal P.K. Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms // *Vascular Health Risk Management*. – 2006. – V.2(3). – P.263–276.
- 2 Araldi E., Suárez Y. MicroRNAs as regulators of endothelial cell functions in cardiometabolic diseases // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – V.1981(16). – P.30012–30009.
- 3 Xue Y., Wei Z., Ding H., Wang Q., Zhou Z., Zheng S., Zhang Y., Hou D., Liu Y., Zen K., Zhang C.Y., Li J., Wang D., Jiang X. MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1 α in the progression of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2015. – V.241(2). – P.671–681.
- 4 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.
- 5 Davis R.E., Brown K.D., Siebenlist U., Staudt L.M. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells // *J Exp Med*. – 2001. – V.194(12). – P.1861–1874.
- 6 Sun S.C. The noncanonical NF- κ B pathway // *Immunological reviews*. – 2012. – V.246 (1). – P.125–140.
- 7 Lee T.J., Jang J., Kang S., Jin M., Shin H., Kim D.W., Kim B.S. Enhancement of osteogenic and chondrogenic differentiation of human embryonic stem cells by mesodermal lineage induction with BMP-4 and FGF2 treatment // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2013. – V.430(2). – P.793–797.
- 8 Kishimoto T.K., Larson R.S., Corbi A.L., Dustin M.L., Staunton D.E., Springer T.A. The leukocyte integrins // *Advanced Immunology*. – 1989. – V.46. – P.149–182.
- 9 Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия // *Медицина*. – 1995. – С.224.
- 10 Wang Y., Sul H.S. Pref-1 Regulates Mesenchymal Cell Commitment and Differentiation through Sox9 // *Cell Metabolism*. – 2009. – V.9(3). – P.287–302.
- 11 Sugama S., Conti B. Interleukin-18 and stress // *Brain research reviews*. – 2008. – V.58 (1). – P.85–95.
- 12 Keilani S., Sugaya K. Reelin induces a radial glial phenotype in human neural progenitor cells by activation of Notch-1 // *BMC Dev Biol*. – 2008. – V.8(1). – P.69.
- 13 Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // *J Pathol*. – 2008. – V.214(2). – P.149–160.
- 14 Hall S.K., Perregaard D.G., Gabel C.A., Woodworth T., Durham L.K., Huizinga T.W., Breedveld F.C., Seymour A.B. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein // *Arthritis Rheum*. – 2004. – V.50(6). – P.1976–1983.
- 15 Murphy J.M., Young I.G. IL-3, IL-5, and GM-CSF signaling: crystal structure of the human beta-common receptor // *Vitam Horm*. – 2006. – V.74. – P.1–30.
- 16 Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochem J*. – 2001. – V.357(3). – P.593–615.

- 17 Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. MicroRNA regulation of macrophages in human pathologies // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – V.94. – P.107-121.
- 18 Maimaiti A., Maimaiti A., Yang Y., Ma Y. MiR-106b exhibits an anti-angiogenic function by inhibiting STAT3 expression in endothelial cells // *Lipids Health Dis.* – 2016. – V.15. – P.51.
- 19 Reddy M.A., Das S., Zhuo C., Jin W., Wang M., Lanting L., Natarajan R. Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Dysfunction Under Diabetic Conditions by miR-504 // *Arterioscl Throm Vas.* – 2016. – V.36(5). – P.864-873.
- 20 Welten S.M., Goossens E.A., Quax P.H., Nossent A.Y. The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodeling // *Cardiovasc Res.* – 2016. – V.110(1). – P.6-22.
- 21 Vacca M., Eusanio D.M., Cariello M., Graziano G., Amore S., Petridis F.D., Orazio A., Salvatore L., Tamburro A., Folesani G., Rutigliano D., Pellegrini F., Sabba C., Palasciano G., Bartolomeo D.R., Moschetta A. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis // *Cardiovasc Res.* – 2016. – V.109(2). – P.228-239.
- 22 Thum T., Mayr M. Review focus on the role of microRNA in cardiovascular biology and disease // *Cardiovasc Res.* – 2012. – V.93(4). – P.543-544.
- 23 Ouimet M., Ediriweera H.N., Gundra U.M., Sheedy F.J., Ramkhalawon B., Hutchison S.B., Rinehold K., Solingen C., Fullerton M.D., Cecchini K., Rayner K.J., Steinberg G.R., Zamore P.D., Fisher E.A., Loke P., Moore K.J. MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis // *J Clin Invest.* – 2015. – V.125(12). – P.4334-4348.
- 24 Daimiel-Ruiz L., Klett-Mingo M., Konstantinidou V., Mico V., Aranda J.F., Garcia B., Martínez-Botas J., Davalos A., Fernandez-Hernando C., Ordovas J.M. Dietary lipids modulate the expression of miR-107, a miRNA that regulates the circadian system // *Mol Nutr Food Res.* – 2015. – V.59(9). – P.1865-1878.
- 25 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformatics.* – 2014. – V.10(7). – P.423-427.
- 26 Ivashchenko A., Pyrkova A., Niyazova R. A method for clustering of miRNA sequences using fragmented programming // *Bioinformatics.* – 2016. – V.12(1). – P.15-18.

References

- 1 Vasdev S, Gill V, Singal PK (2006) Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms, *Vascular Health Risk Management*, 2(3):263–276. DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.3.263
- 2 Araldi E, Suárez Y (2016) MicroRNAs as regulators of endothelial cell functions in cardiometabolic diseases, *Biochim Biophys Acta*, 1981(16):30012-30019. DOI: 10.1016/j.bbali.2016.01.013
- 3 Xue Y, Wei Z, Ding H, Wang Q, Zhou Z, Zheng S, Zhang Y, Hou D, Liu Y, Zen K, Zhang CY, Li J, Wang D, Jiang X (2015) MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1 α in the progression of atherosclerosis, *Atherosclerosis*, 241(2):671-681. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.031
- 4 Samanta S, Balasubramanian S, Rajasingh S, Patel U, Dhanasekaran A, Dawn B, Rajasingh J (2016) MicroRNA: A new therapeutic strategy for cardiovascular diseases, *Trends Cardiovasc Med*, 26(5):407-419. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.02.004
- 5 Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM (2001) Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells, *J Exp Med*, 194(12):1861–1874. DOI: 10.1084/jem.194.12.1861
- 6 Sun SC (2012) The noncanonical NF- κ B pathway, *Immunological reviews*, 246(1):125–140. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01088.x
- 7 Lee TJ, Jang J, Kang S, Jin M, Shin H, Kim DW, Kim BS (2013) Enhancement of osteogenic and chondrogenic differentiation of human embryonic stem cells by mesodermal lineage induction with BMP-4 and FGF2 treatment, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 430(2):793–797. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.11.067
- 8 Kishimoto TK, Larson RS, Corbi AL, Dustin ML, Staunton DE, Springer TA (1989) The leukocyte integrins, *Advanced Immunology*, 46:149. DOI: 10.1007/978-1-4757-9534-9_12
- 9 Paltsev MA, Ivanov AA (1995) Intercellular communications. *Medicine [Mezhklyetchnye vzaimodejstvija]*, 224 P. (In Russian)
- 10 Wang Y, Sul HS (2009) Pref-1 Regulates Mesenchymal Cell Commitment and Differentiation through Sox9, *Cell Metabolism*, 9(3):287–302. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.01.013
- 11 Sugama S, Conti B (2008) Interleukin-18 and stress, *Brain research reviews*, 58 (1): 85–95. DOI:10.1016/j.brainresrev.2007.11.003e
- 12 Keilani S, Sugaya K (2008) Reelin induces a radial glial phenotype in human neural progenitor cells by activation of Notch-1, *BMC Dev Biol*, 8(1):69. DOI: 10.1186/1471-213X-8-69
- 13 Bradley JR (2008) TNF-mediated inflammatory disease, *J Pathol*, 214(2):149–160. DOI: 10.1002/path.2287
- 14 Hall SK, Perregaux DG, Gabel CA, Woodworth T, Durham LK, Huizinga TW, Breedveld FC, Seymour AB (2004) Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein, *Arthritis Rheum*, 50(6):1976–1983. DOI: 10.1002/art.20310
- 15 Murphy JM, Young IG (2006) IL-3, IL-5, and GM-CSF signaling: crystal structure of the human beta-common receptor, *Vitam Horm*, 74:1–30. DOI: 10.1016/S0083-6729(06)74001-8
- 16 Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG (2001) Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition, *Biochem J*, 357(3):593–615. DOI: 10.1042/bj3570593

- 17 Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV (2016) MicroRNA regulation of macrophages in human pathologies, *J Mol Cell Cardiol*, 94:107-121. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.015
- 18 Maimaiti A, Maimaiti A, Yang Y, Ma Y (2016) MiR-106b exhibits an anti-angiogenic function by inhibiting STAT3 expression in endothelial cells, *Lipids Health Dis*, 15:51. DOI: 10.1186/s12944-016-0216-5
- 19 Reddy MA, Das S, Zhuo C, Jin W, Wang M, Lanting L, Natarajan R (2016) Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Dysfunction Under Diabetic Conditions by miR-504, *Arterioscl Thromb Vas*, 36(5):864-873. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306770
- 20 Welten SM, Goossens EA, Quax PH, Nossent AY (2016) The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodeling, *Cardiovasc Res*, 110(1):6-22. DOI: 10.1093/cvr/cvw039
- 21 Vacca M, Eusanio DM, Cariello M, Graziano G, Amore S, Petridis FD, Orazio A, Salvatore L, Tamburro A, Folesani G, Ruttigliano D, Pellegrini F, Sabba C, Palasciano G, Bartolomeo DR, Moschetta A (2016) Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis, *Cardiovasc Res*, 109(2):228-239. DOI: 10.1093/cvr/cvv266
- 22 Thum T, Mayr M (2012) Review focus on the role of microRNA in cardiovascular biology and disease, *Cardiovasc Res*, 93(4):543-544. DOI: 10.1093/cvr/cvs085
- 23 Ouimet M, Ediriweera HN, Gundra UM, Sheedy FJ, Ramkhelawon B, Hutchison SB, Rinehold K, Solingen C, Fullerton MD, Cecchini K, Rayner KJ, Steinberg GR, Zamore PD, Fisher EA, Loke P, Moore KJ (2015) MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis, *J Clin Invest*, 125(12):4334-4348. DOI: 10.1172/JCI81676
- 24 Daimiel-Ruiz L, Klett-Mingo M, Konstantinidou V, Mico V, Aranda JF, Garcia B, Martínez-Botas J, Davalos A, Fernandez-Hernando C, Ordovas JM (2015) Dietary lipids modulate the expression of miR-107, a miRNA that regulates the circadian system, *Mol Nutr Food Res*, 59(9):1865-1878. DOI: 10.1002/mnfr.201570094
- 25 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: .6026/97320630010423
- 26 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