

3-бөлім  
**МОЛЕКУЛАЛЫҚ  
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА**

---

Раздел 3  
**МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА**

---

Section 3  
**MOLECULAR  
BIOLOGY AND GENETICS**

МРНТИ 31.27.31; 34.02.23; 34.15.25; 76.03.31

**Айсина Д.<sup>1</sup>, Имянитов Е.<sup>2</sup>, Иващенко А.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>студент PhD-докторантуры, стажер-исследователь Научно-исследовательского института проблем биологии и биотехнологии Казахского национального университета имени аль-Фараби,

Казахстан, г. Алматы, e-mail: dana.aisina03@gmail.com

<sup>2</sup>доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий отдела биологии опухолевого роста Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова, Россия, г. Санкт-Петербург, e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru, imyanyitov@mail.ru

<sup>3</sup>доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института проблем биологии и биотехнологии Казахского национального университета имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы, e-mail: a\_ivashchenko@mail.ru

## **ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ miR-1322 С mRNA ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Работа посвящена нахождению сайтов связывания miR-1322 в mRNA кандидатных генов AFF3, AR, ARID3B, E2F4, NCOA3, NCOR2, SMARCA2, участвующих в развитии рака молочной железы. В mRNA гена AFF3 человека выявлены два полисайта связывания miR-1322 кодирующих полисерина. Три полисайта связывания miR-1322 в mRNA гена AR кодировали полиглутамины. Два полисайта связывания miR-1322 в mRNA гена ARID3B человека кодировали два полиглутамин. mRNA ортологичных генов NCOA3 содержала от 10 до 15 сайтов связывания miR-1322. Сайты связывания miR-1322 с mRNA гена E2F4 кодировали полисерин. mRNA ортологичных генов NCOA3 содержала от 10 до 15 сайтов связывания miR-1322. Ортологичные гены NCOR2 кодировали полиглутамин, характеристики взаимодействия miR-1322 с mRNA были близки. Все сайты связывания miR-1322 с mRNA гена SMARCA2 кодировали полиглутамин и имели одинаковые характеристики взаимодействия. Все полисайты связывания miR-1322 в mRNA всех ортологичных генов были фланкированы консервативными нуклеотидными последовательностями. Характеристики связывания miR-1322 с mRNA всех ортологичных генов были близкими. miR-1322 вместе с этими генами можно использовать в качестве маркеров для ранней диагностики рака молочной железы и других онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** miR-1322; mRNA; онкогенез; рак молочной железы; ортологичные гены.

Ajsina D.<sup>1</sup>, Imjanitov E.<sup>2</sup>, Ivashhenko A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PhD-student, trainee researcher of Scientific Research Institute of Biology and Biotechnology Problems, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: dana.aisina03@gmail.com

<sup>2</sup>doctor of medical sciences, professor, member of corr. of RAS, Head of Biology of Tumor Growth Department of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Russia, Saint-Petersburg, e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru

<sup>3</sup>doctor of biological sciences, professor, chief researcher of Scientific Research Institute of Biology and Biotechnology Problems, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: a\_ivashchenko@mail.ru

### **Characteristics of miR-1322 interaction with mRNA of genes involved in the development of breast cancer**

The work is devoted to finding miR-1322 binding sites in mRNAs candidate genes AFF3, AR, ARID3B, E2F4, NCOA3, NCOR2, SMARCA2, involved in the development of breast cancer. In mRNAs of human AFF3 gene have been identified two binding polysites of miR-1322 encoding polyserines. Three binding polysites of miR-1322 in mRNAs of AR gene encoded polyglutamins. Two binding polysites of miR-1322 in mRNAs of human ARID3B gene encoded two polyglutamine. mRNAs of orthologous NCOA3 genes contained 10 to 15 miR-1322 binding sites. The binding sites of miR-1322 with mRNAs of E2F4 gene

encoded polyserin. Orthological genes of NCOR2 encoded polyglutamine, the interaction characteristics of miR-1322 with mRNAs were similar. All miR-1322 binding sites with mRNAs of SMARCA2 gene encoded polyglutamine and had the same interaction characteristics. All miR-1322 binding polypeptides in mRNAs of all orthologous genes were flanked by conserved nucleotide sequences. The binding characteristics of miR-1322 with mRNA of all orthologous genes were close. miR-1322, together with these genes, can be used as markers for early diagnosis of breast cancer and other cancers.

**Key words:** miR-1322; mRNA; oncogenesis; breast cancer; orthologous genes.

Айсина Д.<sup>1</sup>, Имянитов Е.<sup>2</sup>, Иващенко А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PhD-докторантураның студенті, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің Биология және биотехнология мәселелерінің ғылыми-зерттеу институтының тәжірибе-жинақтаушы, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: dana.aisina03@gmail.com

<sup>2</sup>медицина ғылымдарының докторы, профессор, PFA-ның корреспондент-мүшесі, Н.Н. Петров атындағы Онкология ұлттық медициналық зерттеу орталықтың ісік өсу биология бөлімінің меңгерушісі, Ресей, Санкт-Петербург қ., e-mail: evgeny@imyunitov.spb.ru

<sup>3</sup>биология ғылымдарының докторы, профессор, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің Биология және биотехнология мәселелерінің ғылыми-зерттеу институтының бас ғылыми қызметкері, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: a\_ivashchenko@mail.ru

### **miR-1322 мен сүт безі қатерлі ісігінің дамуына қатысатын гендерінің mRNA өзара әрекеттесуінің сипаттамалары**

Бұл жұмыс сүт безі қатерлі ісігінің дамуына қатыстырылған mRNA-ның AFF3, AR, ARID3B, E2F4, NCOA3, NCOR2, SMARCA2 гендердің miR-1322-мен байланыстыратын сайттардың іздеуге арналған. Адам AFF3 генінің mRNA-да miR-1322-дың полисериндерді кодтайтын екі байланыстыратын полисайт анықталды. Үш miR-1322-нің байланыстыратын полисайт AR геннің mRNA-да полиглутаминды кодталған. Екі miR-1322-нің байланыстыратын полисайт ARID3B адам геннің mRNA-да екі полиглутаминды кодталған. NCOA3-тің ортологтық гендеріндегі mRNA-ның 10-нан 15-ке дейін miR-1322 байланыстыратын сайттары бар. miR-1322 мен mRNA E2F4 генінің байланыстыратын учаскелері полисеринді кодталған. NCOR2 ортологтық гендері полиглутаминді кодталған, mRNA мен miR-1322 өзара әрекеттесу сипаттамалары ұқсас болған. Барлық miR-1322 мен SMARCA2 генінің mRNA байланыстыратын сайттары полиглутаминді кодталған және сол өзара әрекеттесу сипаттамаларына бірдей болған. Барлық miR-1322 мен mRNA ортологтық гендерінің байланыстыратын полисайттары консерваторлық нуклеотидті тізбектермен қоршалған. miR-1322 мен mRNA барлық ортологтық гендеріндегі байланыстыратын сипаттамалары бірдей болды. miR-1322, осы гендермен қатар, сүт безі қатерлі ісігінің және басқа да қатерлі ісіктердің ерте диагностикасы үшін маркер ретінде қолдануға болады.

**Түйін сөздер:** miR-1322; mRNA; онкогенез; сүт безі қатерлі ісігі; ортологтық гендер.

## **Введение**

Поиск причин развития онкологических заболеваний в последние десятилетия активно ведется на молекулярно-генетическом уровне. Основное направление в этой области заключается в выявлении генов (кандидатных генов), участвующих в развитии опухолей различной локализации. Установление генов, отвечающих за развитие злокачественных заболеваний, позволяет увеличить эффективность диагностики и успешно применять таргетную терапию. Важную роль в развитии злокачественных заболеваний играют малые RNA, в частности miRNA. miRNA регулируют экспрессию значительной части белок кодирующих генов генома человека, поэтому выяснение их роли в онкогенезе рака молочной железы актуально (MacFarlane, 2010: 537-561). Настоящая работа посвящена

изучению роли miR-1322 в регуляции кандидатных генов рака молочной железы.

Объектами исследований служили кандидатные гены, участвующие в развитии рака молочной железы и других онкологических заболеваний. Предметом исследования служили взаимодействия miR-1322 с mRNA кандидатных генов рака молочной железы. Цель работы заключалась в установлении характеристик взаимодействия miR-1322 с mRNA кандидатных генов рака молочной железы. Задачи исследования направлены на определение количественных характеристик связывания miR-1322 с mRNA кандидатных генов. Для установления характеристик взаимодействия miR-1322 с mRNA кандидатных генов применялись компьютерные технологии и использованы ортологичные кандидатные гены разных видов животных. Цель исследования связана с доказательством роли

miRNA в регуляции экспрессии генов в качестве участников взаимодействия генов.

Ранее было показано, что miR-1322 имеет сайты связывания в 48 генах, в том числе и кандидатных генов, участвующих в развитии рака молочной железы (Niyazova, 2015: 1-7). miR-1322 коэкспрессируется с хозяйственным геном *PINX1* который экспрессируется во многих тканях и влияет на рак молочной железы (Li, 2016: 66267-66275). Ген *PINX1* проявляет себя как онкосупрессор, подавляет метастазы и развитие рака молочной железы, однако конкретные механизмы его действия не известны. Ген *PINX1* рекомендуется как прогностический маркер и как терапевтическая мишень при раке молочной железы (Shi, 2015: 66). Показано, что ген *PINX1* может быть потенциальным супрессором не мелкоклеточного рака легкого (Wang, 2017: 7956437; Tian, 2017: 74). Участие гена *PINX1* в развитии рака молочной железы установлено в нескольких работах (Shi, 2014: 978984; Jiang, 2013: 2216-24), что дает основание выяснить каким образом ген *PINX1* может оказывать влияние на развитие рака молочной железы посредством коэкспрессируемой miR-1322. Предсказанные гены мишени miR-1322 требуют подтверждения достоверности их взаимодействия. Одним из эффективных способов установления достоверности взаимодействия miRNA с mRNA является проверка наличия сайтов связывания в mRNA ортологических генов млекопитающих, в том числе и в mRNA генов лабораторных животных. Выбранные для исследования гены *AFF3*, *AR*, *ARID3B*, *E2F4*, *NCOA3*, *NCOR2*, *SMARCA2* участвуют в развитии рака молочной железы и злокачественных опухолей других локализаций (Chen, 2017: 991-99; Fujii, 2017: e0185231; Akhavantabasi, 2012: 27-38; Lee, 2011: 139; González-Hernández, 2012: e219-26; Wargon, 2015: 2680-92; Herpel, 2017: 47-51; Khaleel, 2014: 486; Bertucci, 2015: 54). Однако, влияние miRNA на их экспрессию изучено не достаточно. Поэтому требуется изучение количественных характеристик взаимодействия miRNA с mRNA выбранных кандидатных генов, что позволит использовать эти гены в диагностике и таргетной терапии рака молочной железы.

### Материалы и методы исследования

Нуклеотидные последовательности mRNA генов *AFF3*, *AR*, *ARID3B*, *E2F4*, *NCOA3*, *NCOR2*, *SMARCA2* заимствованы из GenBank ([http://www.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

[ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). Нами были использованы следующие сокращения названий видов: *Ailuropoda melanoleuca* – *Ame*, *Alligator mississippiensis* – *Ami*, *Anolis carolinensis* – *Aca*, *Balaenoptera acutorostrata scammoni* – *Bacs*, *Bos indicus* – *Bin*, *Bos mutus* – *Bmu*, *Bos taurus* – *Bta*, *Callithrix jacchus* – *Cjc*, *Camelus dromedaries* – *Cdr*, *Camelus bactrianus* – *Cba*, *Camelus ferus* – *Cfe*, *Canis familiaris* – *Cfa*, *Capra hircus* – *Chi*, *Cavia porcellus* – *Cpo*, *Chlorocebus sabaeus* – *Csa*, *Coturnix japonica* – *Cja*, *Cricetulus griseus* – *Cgr*, *Danio rerio* – *Dre*, *Equus asinus* – *Eas*, *Equus caballus* – *Eca*, *Equus przewalskii* – *Epr*, *Felis catus* – *Fca*, *Gallus gallus* – *Gga*, *Gorilla gorilla* – *Ggo*, *Heterocephalus glaber* – *Hgl*, *Loxodonta Africana* – *Laf*, *Lipotes vexillifer* – *Lve*, *Macaca fascicularis* – *Mfa*, *Macaca mulatta* – *Mml*, *Microcebus murinus* – *Mmr*, *Monodelphis domestica* – *Mdo*, *Mus musculus* – *Mmu*, *Myotis brandtii* – *Mbr*, *Myotis davidii* – *Mda*, *Nannospalax galili* – *Nga*, *Nomascus leucogenys* – *Nle*, *Ornithorhynchus anatinus* – *Oan*, *Oryctolagus cuniculus* – *Ocu*, *Ovis aries* – *Oar*, *Pan paniscus* – *Ppa*, *Pan troglodytes* – *Ptr*, *Panthera tigris altaica* – *Pti*, *Papio Anubis* – *Pan*, *Pantholops hodgsonii* – *Pho*, *Pongo abelii* – *Pab*, *Pteropus alecto* – *Pale*, *Rattus norvegicus* – *Rno*, *Rhinopithecus roxellana* – *Rro*, *Saimiri boliviensis* – *Sbo*, *Sus scrofa* – *Ssc*, *Taeniopygia guttata* – *Tgu*, *Tupaia chinensis* – *Tup*, *Ursus maritimus* – *Uma*, *Xenopus laevis* – *Xla*, *Xenopus tropicalis* – *Xtr*.

miRNA 1322 была взята из miRBase (<http://mirbase.org>). Поиск генов мишеней для miRNA проводили по программе MirTarget (Ivashchenko, 2014: 423-427). Программа определяет начало сайтов связывания miRNA с mRNA, расположение сайтов в 5'-нетранслируемом участке (5'UTR), в белок-кодирующей части (CDS) и в 3'-нетранслируемом участке (3'UTR) mRNA, свободную энергию гибридизации ( $\Delta G$ , kJ/mole) и схемы взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA. Для каждого сайта рассчитывали отношение  $\Delta G/\Delta G_m$  (%), где  $\Delta G_m$  равна свободной энергии связывания miRNA с полностью комплементарной нуклеотидной последовательностью. Сайты связывания miRNA с mRNA отбирали с отношением  $\Delta G/\Delta G_m$  равным более 90%. Позиция сайтов связывания указана от первого нуклеотида 5'UTR mRNA. Программа MirTarget учитывает взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA генов-мишеней не только между аденином (A) и урацилом (U), гуанином (G) и цитозином (C), но и между A и C, G и U, посредством одной водородной связи.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Характеристики взаимодействия miR-1322 с mRNA гена *AFF3* приведены в таблице 1. У чело-

века полисайт I связывания miR-1322 состоит из пяти сайтов связывания, кодирующих олигопептид, содержащий 14 остатков серина (таблица 2). Полисайт II кодировал октапептид SSSSSSSS.

**Таблица 1** – Характеристики взаимодействия miR-1322 с mRNA генов *AFF3*, *AR*, *ARID3B*, *E2F4*, *NCOA3*, *NCOR2*, *SMARCA2*

Ген	Начало сайтов, нт	$\Delta G_m$ , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$ , %
<i>Hsa-AFF3</i> (5)	1472 ÷ 1487	-87 ÷ -89	85 ÷ 87
<i>Hsa-AFF3</i> (3)	3722	-87	85
<i>Hsa-AR</i> (17)	1287 ÷ 1335	-89	87
<i>Hsa-AR</i>	1367	-89	87
<i>Hsa-ARID3B</i> (5)	214 ÷ 226	-89	87
<i>Hsa-ARID3B</i> (3)	1788 ÷ 1797	-87 ÷ -89	85 ÷ 87
<i>Hsa-E2F4</i> (10)	981 ÷ 1008	-87 ÷ -89	85 ÷ 87
<i>Hsa-NCOA3</i> (11)	4003 ÷ 4066	-89	87
<i>Hsa-NCOR2</i> (7)	1813 ÷ 1831	-89 ÷ -91	87 ÷ 90
<i>Hsa-SMARCA2</i> (14)	760 ÷ 811	-87 ÷ -89	85 ÷ 87

Примечание. В скобках указано число сайтов связывания miR-1322

В полисайте I расположены сайты связывания miR-1322 с близкими характеристиками взаимодействия miR-1322 с mRNA гена *AFF3* человека. Полисайт II содержал три сайта связывания с идентичными свойствами. Характеристики сайтов связывания miR-1322 с mRNA гена *AFF3* у *Cjc*, *Mmu*, *Ptr* и *Hsa* были близки. Полисайт I кодировал олигопептиды, фланкиру-

емые консервативными пентапептидом PSSKG и тетрапептидом DSES. Полисайт II содержался в участке mRNA, который кодировал абсолютно консервативный полипептид в белке *AFF3* 14 изученных видов (таблица 2). Полученные результаты показывают, что у видов *Csa*, *Cjc*, *Mfa*, *Nle*, *Ppa*, *Ptr*, *Rro*, *Sbo* сайты связывания miR-1322 идентичны таковым у человека.

**Таблица 2** – Вариабельность аминокислот в участках белка *AFF3*, содержащем олигопептиды кодируемые полисайтом I и полисайтом II связывающими miR-1322

Номера полисайтов	Аминокислоты участка белка <i>AFF3</i>	Названия видов животных
Полисайт I	TSVPSSKGGSSSSSSSSGSSSSSSDSESSSGS	<i>Hsa</i> , <i>Rro</i> , <i>Csa</i> , <i>Ptr</i> , <i>Nle</i> , <i>Mfa</i> , <i>Ppa</i>
	ASVPSSKGGSSSSSSSSGSSSSSSDSESSSGS	<i>Cjc</i> , <i>Sbo</i>
	ASVPSSKGGSSSGSSSGSSSSSSDSESSSGS	<i>Laf</i>
	GSPVSSKGGSSSGSSSGSSSSSSDSESSSGS	<i>Nga</i>
	ASVPSSKGGSSSGSSSGSSSSSSDSESSSGS	<i>Cfa</i>
	ASAPSSKGGSSSGSSSGSSSSSSDSESSSGS	<i>Bta</i> , <i>Chi</i>
	GSAPSSKGGSSSSSSSGSSSSSSDSESTSGS	<i>Mmu</i>
Полисайт II	SKEFIETESSSSSSSSDSDLSESEQ	<i>Hsa</i> , <i>Cjc</i> , <i>Sbo</i> , <i>Csa</i> , <i>Ptr</i> , <i>Nle</i> , <i>Mfa</i> , <i>Cfa</i> , <i>Nga</i> , <i>Bta</i> , <i>Ppa</i> , <i>Chi</i> , <i>Laf</i> , <i>Mmu</i>

Примечание: здесь и в других таблицах жирным выделены олигопептиды, кодируемые сайтами связывания miRNA



**Таблица 4** – Вариабельность аминокислот в участках белка AR, содержащем олигопептиды кодируемые третьим полисайтом связывающим miR-1322

Аминокислоты участка белка AR	Названия видов животных
EASTMQLLQQQQQ.....EAVSEGSSS	<i>Hsa, Ptr, Ppa, Bmu, Mml</i>
EASTMQLLQQQQQ.....EAVSKGSSS	<i>Cja</i>
EAGTMQLLQQQQQ.....EVLGSSS	<i>Ame</i>
EAGTMQLLQQQQQQQQ.....EAVSEGSSS	<i>Bacs</i>
EAGTMQLLQQQQQQQQQ.....EAVSEGSSS	<i>Scs</i>
EAGTMQLLHHNQQQQQQQQ.....EAVSEGSNS	<i>Laf</i>
EAGTMQLLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQ.....EAVSEGSSS	<i>Fca</i>
EAGTMQLLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQ..EVISEGSSS	<i>Rno</i>
EAGTMQLLQQQRQQQQQQQQQQQQQQQQQQQEVVSEGSSS	<i>Cfa</i>

**Таблица 5** – Вариабельность аминокислот в участках белка ARID3B, содержащего олигопептиды кодируемые полисайтом связывающим miR-1322

Аминокислоты участка белка ARID3B	Названия видов животных
MEPLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQRQQQQQQQQQQQKQPHLAPLQM	<i>Ptr</i>
MEPLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQ...KQPHLAPLQM	<i>Mml, Mfa</i>
MEPLQQQQQQQQRQQQQQQQQQQQ.....KQPHLAPLQM	<i>Ppa</i>
MEPLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQ.....KQPHLAPLQM	<i>Rro</i>
MEPLQQQQQQQKRQQQQQQQ.....KQPHLAPLQM	<i>Pab</i>
MEPLQQQQQQQQQQQQQQQ.....KQPHLAPLQM	<i>Csa</i>
MEPLQQQQQQQQQQQQQ.....KQPHLAPLQM	<i>Ggo</i>
MEPLQKQQQQQQQQQQQ.....KQPHLAPLQM	<i>Sbo</i>
MEPLQQQQQQQQQQQ.....KQPHLAPLQM	<i>Hsa, Cjc</i>

Характеристики взаимодействия miR-1322 с mRNA в каждом сайте были близки. Нуклеотидные последовательности сайтов связывания miR-1322 располагались между абсолютно консервативными нуклеотидными последовательностями, кодирующими олигопептиды MEPL и KQPHLAPLQM.

Еще одним геном, имеющим сайты связывания для miR-1322, был ген *E2F4*. Как и в предыдущих случаях характеристики связывания miR-1322 с mRNA гена *E2F4* были близки. Нуклеотидные последовательности сайтов связывания считывались так, что кодировали полисерин. Отличительной особенностью кодируемого полисерина являлись замены серина на аспарагин и треонин у *Hgl* (таблица 6). Однако малое число замен нуклеотидов практически не сказывалось на характеристиках связывания miR-1322 с mRNA (таблица 1).

mRNA ортологичных генов *NCOA3* содержала от 10 до 15 сайтов связывания miR-1322.

Нуклеотидный состав полисайтов был настолько близким, что характеристики всех сайтов связывания были идентичны не только в mRNA гена *NCOA3* человека, но и в mRNA изученных ортологичных генов. Декапептид TQAF-SPPPNV, фланкирующий С-конец полиглутамина, абсолютно консервативен, несмотря на десятки миллионов лет дивергенции изученных видов. Декапептид FRQQRVAMMM тоже был консервативен, за исключением у *Sbo* (таблица 7).

Изученные ортологичные гены *NCOR2* кодировали полипептид глутамина весьма вариабельной длины. Однако, характеристики взаимодействия miR-1322 с mRNA гена *NCOR2* были близки и величина  $\Delta G/\Delta G_m$  в нескольких сайтах составляла 90%. Декапептид RRSYRRRGKG, фланкирующий N-конец полиглутамина, был абсолютно консервативен, а олигопептиды с С-конца изменялись за счет различного числа пролина (таблица 8).





ках рака молочной железы. Белок E2F4 является членом семейства E2F **транскрипционных факторов**, которые играют решающую роль в контроле клеточного цикла, апоптоза и онкогенеза молочной железы (González-Hernández, 2012: e219-26; Khaleel, 2014: 486; Bertucci, 2015: 54). Белок NCOA3 является **транскрипционным коактиватором**, выявлена его связь с онкогенезом молочной железы (Lee, 2011: 139; Wagner, 2013: 570; Burwinkel, 2005: 2169-74; Ao, 2016: e2463). NCOR2 участвует в регуляции транскрипции, aberrантная экспрессия ассоциируется с канцерогенезом (Wargon, 2015: 2680-92; Blackmore, 2014: 3251-61; Smith, 2012: 253-65). SMARCA2 белок входит в семейство белков, имеющих хеликазную и АТФазную активность, регулирует транскрипцию изменяя структуру хроматина вокруг генов (Herpel, 2017: 47-51; Wu, 2015: 2683-94). Общим свойством изученных белков является их участие в процессах транскрипции. Ранее нами было установлено, что гены многих транскрипционных факторов являются мишенями для miRNA (Ivashchenko, 2014: e8; Ivashchenko, 2014: e11; Atambayeva, 2017: 428).

miRNA по своей биологической роли предназначены регулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Фактически хозяйственный ген посредством коэкспрессирующейся miRNA оказывает влияние на экспрессию одного или более генов, не прибегая к синтезу собственного белка, который потенциально мог бы действовать на гены мишени его miRNA. Таким образом природой создана система взаимодействия генов посредством miRNA без участия белков. Белок хозяйственного гена не в состоянии взаимодействовать с белками нескольких генов мишеней. Например, белок PINX1 после своего синтеза должен найти белки 48 (Niyazova, 2015: 1-7) генов мишеней для подавления их активности. Даже в одной клетке это большая проблема, а в ткани или организме крайне маловероятна. miRNA, появляясь во время созревания mRNA хозяйственного гена, благодаря своим свойствам (малые размеры, высокая стабильность и способность преодолевать внутриклеточные барьеры, возможность благодаря циркуляции в крови переноситься практически в любую ткань организма и т.д.) могут быстро достигать своей мишени, то есть соответствующей mRNA. Есть примеры, когда десятки miRNA взаимодействуют с mRNA в участке длиной всего лишь 150 нуклеотидов. Показано, что одна miRNA может связываться с несколькими сотнями mRNA генов мишеней (Ivashchenko, 2014:

e8; Ivashchenko, 2014: e11; Atambayeva, 2017: 428). На уровне белков подобные взаимосвязи генов не реальны в силу ограниченности таких взаимодействий белков и по причине долговременных, а порой и невозможных перемещений белков в клетке, ткани или организме. Таким образом, регуляция экспрессии генов в геноме осуществляется посредством miRNA на всех уровнях структурной организации организма.

На основе изложенных представлений о биологической роли miRNA, полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о том, что ген *PINX1* может регулировать экспрессию изученных генов посредством miR-1322. Поскольку синтез miR-1322 ограничен экспрессией гена, то концентрации miR-1322 недостаточно для одновременной регуляции экспрессии всех генов мишеней. Если же случается резкое увеличение синтеза miR-1322, то это не приведет к резкому угнетению экспрессии всех генов мишеней в силу их разной доступности. То есть, работает система сглаживания эффекта резкого изменения концентрации miRNA, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения концентрации miRNA.

Существующие в мире программы предсказания сайтов связывания miRNA обладают многими недостатками, в частности не обнаруживают полисайты связывания какой-либо одной miRNA. Наша программа MiRTarget способна выявлять такие сайты (Ivashchenko, 2014: 423-427). Поэтому нами впервые показано, что участки mRNA, содержащие повторы нуклеотидов в 5'-нетранслируемом участке, белок-кодирующей части и 3'-нетранслируемом участке, являются сайтами связывания различных miRNA.

## Заключение

Полученные в настоящей работе результаты показывают возможность регулировать с помощью miR-1322, коэкспрессируемой с геном *PINX1*, экспрессию генов *AFF3*, *AR*, *ARID3B*, *E2F4*, *NCOA3*, *NCOR2* и *SMARCA2*.

miRNA хозяйственных генов могут регулировать экспрессию других генов на посттранскрипционном уровне на стадии синтеза соответствующих белков.

Установленные количественные характеристики взаимодействия miR-1322 с mRNA кандидатных генов *AFF3*, *AR*, *ARID3B*, *E2F4*, *NCOA3*, *NCOR2* и *SMARCA2* является основой для разработки методов ранней диагностики рака молоч-

ной железы с помощью ассоциаций miR-1322 с mRNA кандидатных генов.

*Работа выполнена по гранту №00115RK00286 Министерства образования и*

*науки Республики Казахстан. Выражаем благодарность Пыrkовой А.Ю. за создание программы MiRTarget. Авторы признательны Ниязовой Р.Е. и Атамбаевой Ш.А. за создание баз данных miRNA человека.*

### Литература

- 1 Akhavantabasi S, Sapmaz A, Tuna S, Erson-Bensan AE. miR-125b targets ARID3B in breast cancer cells // *Cell Struct Funct.* – 2012. – Vol. 37, No 1. – P. 27-38.
- 2 Ao X, Nie P, Wu B, Xu W, Zhang T, Wang S, Chang H, Zou Z. Decreased expression of microRNA-17 and microRNA-20b promotes breast cancer resistance to taxol therapy by upregulation of NCOA3 // *Cell Death Dis.* – 2016. – Vol. 7, No 11. – P. e2463. doi: 10.1038/cddis.2016.367.
- 3 Atambayeva S, Niyazova R, Ivashchenko A, Pyrkova A, Pinsky I, Akimniyazova A, Labeit S. The Binding Sites of miR-619-5p in the mRNAs of Human and Orthologous Genes // *BMC Genomics.* – 2017. – Vol. 18, No. 1. – P. 428. doi: 10.1186/s12864-017-3811-6.
- 4 Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Christenson JL, Elias A, Richer JK. Androgen Receptor Biology in Triple Negative Breast Cancer: a Case for Classification as AR+ or Quadruple Negative Disease // *Horm Cancer.* – 2015. – Vol. 6, No. 5-6. – P. 206-13. doi: 10.1007/s12672-015-0232-3. Epub 2015 Jul 23. Review.
- 5 Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D. The E2F4 prognostic signature is also predictive of the pathological response of breast cancer to chemotherapy // *Breast Cancer Res.* – 2015. – Vol. 17. – P. 54. doi: 10.1186/s13058-015-0559-2.
- 6 Blackmore JK, Karmakar S, Gu G, Chaubal V, Wang L, Li W, Smith CL. The SMRT coregulator enhances growth of estrogen receptor- $\alpha$ -positive breast cancer cells by promotion of cell cycle progression and inhibition of apoptosis // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155, No. 9. – P. 3251-61. doi: 10.1210/en.2014-1002.
- 7 Burwinkel B, Wirtenberger M, Klaes R, Schmutzler RK, Grzybowska E, Försti A, Frank B, Bermejo JL, Bugert P, Wapenschmidt B, Butkiewicz D, Pamula J, Pekala W, Zientek H, Mielzynska D, Siwinska E, Bartram CR, Hemminki K. Association of NCOA3 polymorphisms with breast cancer risk // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, No. 6. – P. 2169-74.
- 8 Chen Y, Wang X, Wang G, Li Z, Wang J, Huang L, Qin Z, Yuan X, Cheng Z, Zhang S, Yin Y, He J. Integrating multiple omics data for the discovery of potential Beclin-1 interactions in breast cancer // *Mol Biosyst.* – 2017. – Vol. 13, No. 5. – P. 991-999. DOI: 10.1039/c6mb00653a.
- 9 Fujii T, Reuben JM, Huo L, Espinosa Fernandez JR, Gong Y, Krupa R, Suraneni MV, Graf RP, Lee J, Greene S, Rodriguez A, Dugan L, Louw J, Lim B, Barcenas CH, Marx AN, Tripathy D, Wang Y, Landers M, Dittamore R, Ueno NT. Androgen receptor expression on circulating tumor cells in metastatic breast cancer // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, No. 9. – P. e0185231. DOI: 10.1371/journal.pone.0185231
- 10 González-Hernández A, Henríquez-Hernández LA, Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez Mdel C, Murias-Rosales A, Domínguez-Coello S, Brito-Díaz B, Almeida-González D, Aguirre-Jaime A, Díaz-Chico BN. Microsatellite polymorphisms in the EGFR, NOTCH4 and E2F4 genes and their association with breast cancer risk // *Int J Biol Markers.* – 2012. – Vol. 27, No. 3. – P. e219-26. doi: 10.5301/IJBM.2012.9583.
- 11 Herpel E, Rieker RJ, Dienemann H, Muley T, Meister M, Hartmann A, Warth A, Agaimy A. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens // *Ann Diagn Pathol.* – 2017. – Vol. 26. – P. 47-51. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.10.006
- 12 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva Sh. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformatics.* – 2014. – Vol. 10, No. 7. – P. 423-427.
- 13 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva Sh. 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. – Vol. 2014. – P. e8.
- 14 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R. Binding Sites of miR-1273 Family on the mRNA of Target Genes // *Biomed Research International.* – 2014. – Vol. 2014. – P. e11.
- 15 Jiang Y, Chen J, Wu J, Hu Z, Qin Z, Liu X, Guan X, Wang Y, Han J, Jiang T, Jin G, Zhang M, Ma H, Wang S, Shen H. Evaluation of genetic variants in microRNA biosynthesis genes and risk of breast cancer in Chinese women // *Int J Cancer.* – 2013. – Vol. 133, No. 9. – P. 2216-24. DOI: 10.1002/ijc.28237
- 16 Khaleel SS, Andrews EH, Ung M, DiRenzo J, Cheng Ch. E2F4 regulatory program predicts patient survival prognosis in breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2014. – Vol. 16. – P. 486. DOI: 10.1186/s13058-014-0486-7
- 17 Lee K, Lee A, Song BJ, Kang CS. Expression of AIB1 protein as a prognostic factor in breast cancer // *World J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 139. doi: 10.1186/1477-7819-9-139.
- 18 Li HL, Song J, Yong HM, Hou PF, Chen YS, Song WB, Bai J, Zheng JN. PinX1: structure, regulation and its functions in cancer // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, No. 40. – P. 66267-66275. doi: 10.18632/oncotarget.11411.
- 19 MacFarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer // *Curr Genomics.* – 2010. – Vol. 11, No. 7. – P. 537-561. DOI: 10.2174/138920210793175895
- 20 Niyazova R, Berillo O, Atambayeva Sh, Pyrkova A, Alybaeva A, Ivashchenko A. miR-1322 Binding Sites in Paralogous and Orthologous Genes // *Biomed Research International.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-7.

21 Payandeh M, Shazad B, Madani S, Ramezani M, Sadeghi M. Androgen Receptor Expression and its Correlation with Other Risk Factors in Triple Negative Breast Cancers: a Report from Western Iran // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17, No. 7. – P. 3321-4.

22 Shi M, Cao M, Song J, Liu Q, Li H, Meng F, Pan Z, Bai J, Zheng J. PinX1 inhibits the invasion and metastasis of human breast cancer via suppressing NF- $\kappa$ B/MMP-9 signaling pathway // *Mol Cancer.* – 2015. – Vol. 14. – P. 66. DOI: 10.1186/s12943-015-0332-2

23 Shi R, Zhou JY, Zhou H, Zhao Z, Liang SH, Zheng WL, Ma WL. The role of PinX1 in growth control of breast cancer cells and its potential molecular mechanism by mRNA and lncRNA expression profiles screening // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 978984. DOI: 10.1155/2014/978984

24 Smith CL, Migliaccio I, Chaubal V, Wu MF, Pace MC, Hartmaier R, Jiang S, Edwards DP, Gutiérrez MC, Hilsenbeck SG, Oesterreich S. Elevated nuclear expression of the SMRT corepressor in breast cancer is associated with earlier tumor recurrence // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012. – Vol. 136, No. 1. – P. 253-65. doi: 10.1007/s10549-012-2262-7.

25 Tian XP, Jin XH, Li M, Huang WJ, Xie D, Zhang JX. The depletion of PinX1 involved in the tumorigenesis of non-small cell lung cancer promotes cell proliferation via p15/cyclin D1 pathway // *Mol Cancer.* – 2017. – Vol. 16, No. 1. – P. 74. DOI: 10.1186/s12943-017-0637-4

26 von der Heyde S, Wagner S, Czerny A, Nietert M, Ludewig F, Salinas-Riester G, Arlt D, Reißbarth T. mRNA profiling reveals determinants of trastuzumab efficiency in HER2-positive breast cancer // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, No. 2. – P. e0117818. doi: 10.1371/journal.pone.0117818.

27 Wagner M, Koslowski M, Paret C, Schmidt M, Türeci O, Sahin U. NCOA3 is a selective co-activator of estrogen receptor  $\alpha$ -mediated transactivation of PLAC1 in MCF-7 breast cancer cells // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 570. doi: 10.1186/1471-2407-13-570.

28 Wang S, Zhang H, Zhu J, Li C, Zhu J, Shi B, Zhang B, Wang C. PinX1 Is a Potential Prognostic Factor for Non-Small-Cell Lung Cancer and Inhibits Cell Proliferation and Migration // *Biomed Res Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 7956437. DOI: 10.1155/2017/7956437

29 Wargon V, Riggio M, Giulianelli S, Sequeira GR, Rojas P, May M, Polo ML, Gorostiaga MA, Jacobsen B, Molinolo A, Novaro V, Lanari C. Progesterin and antiprogesterin responsiveness in breast cancer is driven by the PRA/PRB ratio via AIB1 or SMRT recruitment to the CCND1 and MYC promoters // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136, No. 11. – P. 2680-92. doi: 10.1002/ijc.29304

30 Wu Q, Madany P, Akech J, Dobson JR, Douthwright S, Browne G, Colby JL, Winter GE, Bradner JE, Pratap J, Sluder G, Bhargava R, Chiosea SI, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB, Nickerson JA, Imbalzano AN. The SWI/SNF ATPases Are Required for Triple Negative Breast Cancer Cell Proliferation // *J Cell Physiol.* – 2015. – Vol. 230, No. 11. – P. 2683-94. doi: 10.1002/jcp.24991.

## References

1 Akhavantabasi S, Sapmaz A, Tuna S, Erson-Bensan AE. (2012) miR-125b targets ARID3B in breast cancer cells, *Cell Struct Funct.*, vol. 37, no. 1, pp. 27-38.

2 Ao X, Nie P, Wu B, Xu W, Zhang T, Wang S, Chang H, Zou Z. (2016) Decreased expression of microRNA-17 and microRNA-20b promotes breast cancer resistance to taxol therapy by upregulation of NCOA3, *Cell Death Dis.*, vol. 7, no. 11, pp. e2463. doi: 10.1038/cddis.2016.367.

3 Atambayeva S, Niyazova R, Ivashchenko A, Pyrkova A, Pinsky I, Akimniyazova A, Labeit S. (2017) The Binding Sites of miR-619-5p in the mRNAs of Human and Orthologous Genes, *BMC Genomics*, vol. 18, no. 1, p. 428. doi: 10.1186/s12864-017-3811-6.

4 Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Christenson JL, Elias A, Richer JK. (2015) Androgen Receptor Biology in Triple Negative Breast Cancer: a Case for Classification as AR+ or Quadruple Negative Disease, *Horm Cancer*, vol. 6, no. 5-6, pp. 206-13. doi: 10.1007/s12672-015-0232-3. Epub 2015 Jul 23. Review.

5 Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D. (2015) The E2F4 prognostic signature is also predictive of the pathological response of breast cancer to chemotherapy, *Breast Cancer Res.*, vol. 17, p. 54. doi: 10.1186/s13058-015-0559-2.

6 Blackmore JK, Karmakar S, Gu G, Chaubal V, Wang L, Li W, Smith CL. (2014) The SMRT coregulator enhances growth of estrogen receptor- $\alpha$ -positive breast cancer cells by promotion of cell cycle progression and inhibition of apoptosis, *Endocrinology*, vol. 155, no. 9, pp. 3251-61. doi: 10.1210/en.2014-1002.

7 Burwinkel B, Wirtenberger M, Klaes R, Schmutzler RK, Grzybowska E, Försti A, Frank B, Bermejo JL, Bugert P, Wappenschmidt B, Butkiewicz D, Pamula J, Pekala W, Zientek H, Mielzynska D, Siwinska E, Bartram CR, Hemminki K. (2005) Association of NCOA3 polymorphisms with breast cancer risk, *Clin Cancer Res.*, vol. 11, no. 6, pp. 2169-74.

8 Chen Y, Wang X, Wang G, Li Z, Wang J, Huang L, Qin Z, Yuan X, Cheng Z, Zhang S, Yin Y, He J. (2017) Integrating multiple omics data for the discovery of potential Beclin-1 interactions in breast cancer, *Mol Biosyst.*, vol. 13, no. 5, pp. 991-999. DOI: 10.1039/c6mb00653a.

9 Fujii T, Reuben JM, Huo L, Espinosa Fernandez JR, Gong Y, Krupa R, Suraneni MV, Graf RP, Lee J, Greene S, Rodriguez A, Dugan L, Louw J, Lim B, Barcenas CH, Marx AN, Tripathy D, Wang Y, Landers M, Dittamore R, Ueno NT. (2017) Androgen receptor expression on circulating tumor cells in metastatic breast cancer, *PLoS One*, vol. 12, no. 9, p. e0185231. DOI: 10.1371/journal.pone.0185231

10 González-Hernández A, Henríquez-Hernández LA, Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez Mdel C, Murias-Rosales A, Domínguez-Coello S, Brito-Díaz B, Almeida-González D, Aguirre-Jaime A, Díaz-Chico BN. (2012) Microsatellite polymorphisms

in the EGFR, NOTCH4 and E2F4 genes and their association with breast cancer risk, *Int J Biol Markers*, vol. 27, no. 3, pp. e219-26. doi: 10.5301/JBM.2012.9583.

11 Herpel E, Rieker RJ, Dienemann H, Muley T, Meister M, Hartmann A, Warth A, Agaimy A. (2017) SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens, *Ann Diagn Pathol.*, vol. 26, pp. 47-51. doi: 10.1016/j.anndiagnpath.2016.10.006

12 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva Sh. (2014) MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes, *Bioinformatics*, vol. 10, no. 7, pp. 423-427.

13 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva Sh. (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*, vol. 2014, pp. e8.

14 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R. (2014) Binding Sites of miR-1273 Family on the mRNA of Target Genes, *Biomed Research International*, vol. 2014, pp. e11.

15 Jiang Y, Chen J, Wu J, Hu Z, Qin Z, Liu X, Guan X, Wang Y, Han J, Jiang T, Jin G, Zhang M, Ma H, Wang S, Shen H. (2013) Evaluation of genetic variants in microRNA biosynthesis genes and risk of breast cancer in Chinese women, *Int J Cancer*, vol. 133, no. 9, pp. 2216-24. DOI: 10.1002/ijc.28237

16 Khaleel SS, Andrews EH, Ung M, DiRenzo J, Cheng Ch. (2014) E2F4 regulatory program predicts patient survival prognosis in breast cancer, *Breast Cancer Res.*, vol. 16, p. 486. DOI: 10.1186/s13058-014-0486-7

17 Lee K, Lee A, Song BJ, Kang CS. (2011) Expression of AIB1 protein as a prognostic factor in breast cancer, *World J Surg Oncol.*, vol. 9, p. 139. doi: 10.1186/1477-7819-9-139.

18 Li HL, Song J, Yong HM, Hou PF, Chen YS, Song WB, Bai J, Zheng JN. (2016) PinX1: structure, regulation and its functions in cancer, *Oncotarget*, vol. 7, no. 40, pp. 66267-66275. doi: 10.18632/oncotarget.11411.

19 MacFarlane LA, Murphy PR. (2010) MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer, *Curr Genomics*, vol. 11, no. 7, pp. 537-561. DOI: 10.2174/138920210793175895

20 Niyazova R, Berillo O, Atambayeva Sh, Pyrkova A, Alybaeva A, Ivashchenko A. (2015) miR-1322 Binding Sites in Paralogous and Orthologous Genes, *Biomed Research International*, vol. 2015, pp. 1-7.

21 Payandeh M, Shazad B, Madani S, Ramezani M, Sadeghi M. (2016) Androgen Receptor Expression and its Correlation with Other Risk Factors in Triple Negative Breast Cancers: a Report from Western Iran, *Asian Pac J Cancer Prev.*, vol. 17, no. 7, pp. 3321-4.

22 Shi M, Cao M, Song J, Liu Q, Li H, Meng F, Pan Z, Bai J, Zheng J. (2015) PinX1 inhibits the invasion and metastasis of human breast cancer via suppressing NF- $\kappa$ B/MMP-9 signaling pathway, *Mol Cancer*, vol. 14, p. 66. DOI: 10.1186/s12943-015-0332-2

23 Shi R, Zhou JY, Zhou H, Zhao Z, Liang SH, Zheng WL, Ma WL. (2014) The role of PinX1 in growth control of breast cancer cells and its potential molecular mechanism by mRNA and lncRNA expression profiles screening, *Biomed Res Int.*, vol. 2014, p. 978984. DOI: 10.1155/2014/978984

24 Smith CL, Migliaccio I, Chaubal V, Wu MF, Pace MC, Hartmaier R, Jiang S, Edwards DP, Gutiérrez MC, Hilsenbeck SG, Oesterreich S. (2012) Elevated nuclear expression of the SMRT corepressor in breast cancer is associated with earlier tumor recurrence, *Breast Cancer Res Treat.*, vol. 136, no. 1, pp. 253-65. doi: 10.1007/s10549-012-2262-7.

25 Tian XP, Jin XH, Li M, Huang WJ, Xie D, Zhang JX. (2017) The depletion of PinX1 involved in the tumorigenesis of non-small cell lung cancer promotes cell proliferation via p15/cyclin D1 pathway, *Mol Cancer*, vol. 16, no. 1, p. 74. DOI: 10.1186/s12943-017-0637-4

26 von der Heyde S, Wagner S, Czerny A, Nietert M, Ludewig F, Salinas-Riester G, Arlt D, Beißbarth T. (2015) mRNA profiling reveals determinants of trastuzumab efficiency in HER2-positive breast cancer, *PLoS One*, vol. 10, no. 2, p. e0117818. doi: 10.1371/journal.pone.0117818.

27 Wagner M, Koslowski M, Paret C, Schmidt M, Türeci O, Sahin U. (2013) NCOA3 is a selective co-activator of estrogen receptor  $\alpha$ -mediated transactivation of PLAC1 in MCF-7 breast cancer cells, *BMC Cancer*, vol. 13, p. 570. doi: 10.1186/1471-2407-13-570.

28 Wang S, Zhang H, Zhu J, Li C, Zhu J, Shi B, Zhang B, Wang C. (2017) PinX1 Is a Potential Prognostic Factor for Non-Small-Cell Lung Cancer and Inhibits Cell Proliferation and Migration, *Biomed Res Int.*, vol. 2017, p. 7956437. DOI: 10.1155/2017/7956437

29 Wargon V, Riggio M, Giulianelli S, Sequeira GR, Rojas P, May M, Polo ML, Gorostiaga MA, Jacobsen B, Molinolo A, Novaro V, Lanari C. (2015) Progesterin and anti-progesterin responsiveness in breast cancer is driven by the PRA/PRB ratio via AIB1 or SMRT recruitment to the CCND1 and MYC promoters, *Int J Cancer*, vol. 136, no. 11, pp. 2680-92. doi: 10.1002/ijc.29304

30 Wu Q, Madany P, Akech J, Dobson JR, Douthwright S, Browne G, Colby JL, Winter GE, Bradner JE, Pratap J, Sluder G, Bhargava R, Chiosea SI, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB, Nickerson JA, Imbalzano AN. (2015) The SWI/SNF ATPases Are Required for Triple Negative Breast Cancer Cell Proliferation, *J Cell Physiol.*, vol. 230, no. 11, pp. 2683-94. doi: 10.1002/jcp.24991.