

УДК 577.21

О.А. Берилло, Р.Е. Ниязова, А.К. Шылмырзаева, А.Т. Иващенко*

Национальная нанотехнологическая лаборатория
КазНУ им. аль-Фараби, Республика Казахстан, г. Алматы
*E-mail: a_ivashchenko@mail.ru

Взаимодействие miRNA с mRNA генов клеточного цикла при раке легкого

Изучено связывание miRNA с mRNA генов, участвующих в клеточном цикле. Установлены miRNA, связывающиеся с высокой эффективностью с mRNA генов, участвующих в клеточном цикле. miR-619-5p, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-574-5p, miR-3960, miR-619-5p, miR-1273e, miR-5096 и miR-5095 могут связываться с mRNA нескольких генов. Уникальные miRNA могут оказывать доминирующее влияние на экспрессию существенной части белок-кодирующих генов человека, в том числе на экспрессию генов клеточного цикла. Множественное число сайтов связывания miRNA в mRNA генов свидетельствует о повышенной зависимости их экспрессии от miRNA. На основании полученных результатов по взаимодействию miRNA и генов мишеней предлагаем в качестве маркеров онкогенеза использовать уникальные miRNA. Обсуждаются характеристики взаимодействия miRNA с mRNA генов клеточного цикла при раке легкого.

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

O.A. Berillo, R.Y. Niyazova, A.K. Shylmyrzayeva, A.T. Ivashchenko

The interaction of miRNA with mRNA of the cell cycle genes in lung cancer

It was studied binding of miRNAs with mRNAs of genes involved in the cell cycle. miRNAs binding with high efficiency with mRNAs of genes involved in the cell cycle were established. miR-619-5p, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-574-5p, miR-3960, miR-619-5p, miR-1273e, miR-5096 and miR-5095 can bind with mRNA of several genes. Unique miRNAs can dominantly influence on the expression of the essential parts of human protein-coding genes, including cell cycle genes. Multiple binding sites of some miRNAs demonstrate high interaction between them and genes expression. We offer using unique miRNAs as tumorigenesis markers based on the results of the interaction of miRNAs and target genes. The characteristics of the interaction of miRNA with mRNA of the cell cycle genes in lung cancer are discussed.

Key words: miRNA, mRNA, binding sites, target genes, cell cycle.

O.A. Берилло, Р.Е. Ниязова, А.К. Шылмырзаева, А.Т. Иващенко

Өкпе обыры кезінде miRNA-дың жасушалық циклдің гендерінің mRNA-мен байланысуы

Жасушалық циклге қатысатын гендердің mRNAмен miRNAдың байланысуы зерттелген. Жасушалық циклге қатысатын гендердің mRNA-мен жоғары эффективтілігімен байланысатын miRNAлар анықталған. miR-619-5p, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-574-5p, miR-3960, miR-619-5p, miR-1273e, miR-5096 және miR-5095 бірнеше гендердің mRNAмен байланыса алады. Уникальды miRNAлар

адамның ақуыз кодтайтын гендердің көбіне, сонымен бірге жасушалық циклдің гендерінің экспрессиясына әсер ете алады. Кейбір miRNAдың байланысу сайттарының көп болуы гендер экспрессиясының miRNAдан жоғары тәуелділігін көрсетеді. miRNAлар мен нысана гендердің байланысуы бойынша алынған нәтижелер негізінде уникальды miRNAды онкогенездің маркерлары ретінде қолдануға ұсынамыз. miRNA-дың жасушалық циклдің гендерінің өкпе обыры кезіндегі байланысу сипаттамалары қарастырылады.

Түйін сөздер: miRNA, mRNA, байланысу сайттар, нысана гендер, жасушалық цикл.

Наиболее характерным свойством злокачественных опухолей является повышенная пролиферация опухолевых клеток, которая обусловлена изменениями скорости клеточного цикла и апоптоза. Эти два процесса во многом определяют онкогенез. Например, если miRNA будут ускорять клеточный цикл и тормозить апоптоз, то пролиферация клеток будет значительно повышаться. Если miRNA будут тормозить клеточный цикл и ускорять апоптоз, то пролиферация будет снижаться [1-4]. Поэтому необходимо установить, какие miRNA и в какой степени действуют на клеточный цикл и апоптоз. Потенциально число маркеров онкогенеза велико, поскольку сотни генов и miRNA участвуют в развитии злокачественных новообразований. Представляется важным выявить ассоциации miRNA и их генов мишеней, которые могли бы специфически характеризовать особенности типов и субтипов онкозаболевания.

В последние годы выявлены новые miRNA, обладающие уникальными свойствами, но слабо изученные. Установлено, что каждая из этих miRNA имеет несколько сот генов-мишеней с высокой степенью связывания с их mRNA [5-7]. Поэтому уникальные miRNA могут оказывать доминирующее влияние на экспрессию существенной части белок-кодирующих генов человека, в том числе на экспрессию генов клеточного цикла.

В настоящей работе представлены результаты изучения взаимодействия miRNA с mRNA генов, участвующих в клеточном цикле по данным Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), которые широко используются в исследовательской и медицинской практике (<http://www.genome.jp/kegg/>).

Материалы и методы

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 (DG) и схемы их взаимодействия. Величину DG/DG_m использовали в качестве сравнительного количественного критерия силы взаимодействия miRNA с mRNA, где DG_m равна энергии связи miRNA с полностью комплементарной ей нуклеотидной последовательностью. Программа E-RNAhybrid рассчитывает отношение DG/DG_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 [8]. Для поиска miRNA, онкогенов, онкосупрессоров и других сведений о процессах онкогенеза использованы разработанные в лаборатории программы: программы miRAFinder и GeneAFinder для поиска информации по microRNA и генам; программы TmiRUSite и TmiROSite для поиска нуклеотидных фрагментов mRNA с сайтами связывания и кодируемых ими аминокислотных последовательностей [9, 10].

Результаты и их обсуждение

Нами установлены miRNA, связывающиеся с высокой эффективностью с mRNA генов, участвующих в клеточном цикле (таблица 1, рисунок 1).

В таблице 1 представлены характеристики сайтов связывания miRNA с мРНК генов клеточного цикла. На рисунке 1 изображены гены, участвующие в клеточном цикле на разных стадиях и miRNA, которые связываются с mRNA генов клеточного цикла. Полученные результаты показывают, что экспрессия большинства генов клеточного цикла может регулироваться под действием miRNA. На некоторые гены действуют по несколько miRNA, что свидетельствует о сильной зависимости экспрессии этих генов от miRNA. Например, mRNA гена DP-2 связы-

вают восемь miRNA. По пять miRNA связывают mRNA генов *GSK3β*, *TGFβ*, *h300*, *SMAD4*, *h53*, *ATMATR*, *PTTG*. По четыре miRNA связывают mRNA генов *CDH1*, *MEN1*, *CDC6*, *CDK4*, *E2F1*. По три miRNA связывают mRNA генов *SMAD3*, *RAD21*, *p57*, *ESP1*, *ABI*, *E2F1*, *E2F5*, *E2F4*, *CHK1*.

Каждый из всех генов мишеней для miRNA может значительно изменить скорость клеточного цикла. Некоторые, уникальные miRNA (miR-619-5p, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-574-5p, miR-3960, miR-619-5p, miR-1273e, miR-5096, miR-5095) связываются с несколькими генами. Следовательно, эти miRNA имеют повышенную вероятность стать причиной онкогенеза. Необходимо учитывать, что некоторые miRNA могут функционировать как онкогены, вызывая развитие опухоли. Другие miRNA являются супрессорами опухолей. Это двунаправленное действие miRNA осложняет однозначную интерпретацию их действия, однако в любом случае отклонение их экспрессии от нормы будет вызывать изменение скорости клеточного цикла, что может привести к онкогенезу. Часть генов, приведенных на схеме, являются транскрипционными факторами, которые могут как ускорять экспрессию зависимых от них генов, так и замедлять.

Гены *ATM*, *MDM2*, *CDH1*, *CDC6*, *EF2*, *SMAD1*, *SMAD4*, *TFDP2* и *TP53* участвуют в регуляции клеточного цикла, и их mRNA являются мишенями для miRNA семейства miR-1273. Изученные гены участвуют в развитии онкологических заболеваний разной локализации. Например, MDM2 – онкоген-кодируемый клеточный фосфопротеин, связывается с p53 и таким образом блокирует p53-опосредованную

трансактивацию. Ген *MDM2* функционирует в значительном количестве человеческих сарком и в этих клетках сохраняются аллели p53 дикого типа, что позволяет предположить, что MDM2 может действовать путем нейтрализации функций p53 в процессе онкогенеза [11].

Ген *MDM2* является мишенью для трех miR семейства miR-1273. miR-1273g-3p имеет множественные сайты связывания с mRNA гена. Мутации в гене *CDH1* коррелируют с опухолями различной локализации, в том числе с развитием немелкоклеточного рака легкого. Потеря функции кодируемого им белка отражается в прогрессировании опухоли за счет повышения пролиферации, инвазии и/или метастаза [12]. miRNA гена *CDH1* является мишенью для трех miR семейства miR-1273. Специфичность экспрессии гена *CDH1* показана для крупноклеточной карциномы легкого [13].

miR-3960 имеет сайты связывания преимущественно в 5'UTR и CDS. Для miR-3960 и miR-574-5p гены мишени *E2F1*, *GSK3B*, *RBI*, *EP300* участвуют в регуляции клеточного цикла. Семейство белков E2F играет ключевую роль в контроле клеточного цикла и действии опухолевых белков супрессоров [14, 15]. *E2F1* наряду с генами *E2F2*, *MYC*, *SMAD4*, *TP53* ответственны за развитие мелкоклеточного рака легкого [16-19]. Белок, кодируемый *RBI*, подавляет клеточный цикл [15]. EP300 действует как опухолевый супрессор в новообразовании рака легкого [20]. miR-574-5p имеет множественные сайты связывания с mRNA гена *EP300*. Известно, что *miR-574-5p* *повышенно экспрессируется при раке легкого человека* [21].

Таблица 1 – Характеристики сайтов связывания miRNA с мРНК генов клеточного цикла

Гены	Характеристики связывания miRNA	Гены
<i>CDC20</i>	miR-556-5p, 1323•, 90.	<i>CDC45</i>
<i>DBF4</i>	miR-5096, 3250•, 92.	<i>HDAC1</i>
<i>HRK</i>	miR-6803-3p, 61°, 91.	<i>MYT1</i>
<i>SSSCA1</i>	miR-4316, 314•, 98.	<i>STAG1</i>
<i>STAG2</i>	miR-548ag, 3816•, 90.	<i>TTK</i>
<i>WEE1</i>	miR-877-3p, 351•, 91.	
<i>ABL1</i>	miR-149-3p, 3425•, 90; miR-3685, 5136•, 91; miR-383-3p, 4007•, 90; miR-4519, 3648•, 90.	
<i>ATM</i>	miR-1273a, 11053•, 90; miR-1273e, 11118•, 93; miR-1273g-3p, 11075•, 96; miR-1972, 11315•, 90; miR-3681-3p, 9439•, 91; miR-5095, 9786•, 93; miR-5096, 9881•, 92; miR-5585-3p, 9949•, 95; miR-5585-5p, 11155•, 91; miR-619-5p, 9792•, 98; miR-6507-5p, 2162•, 90; miR-6829-3p, 266°, 91.	
<i>CDC25A</i>	miR-6749-3p, 1879•, 90; miR-6809-3p, 1885•, 94.	
<i>CDC25B</i>	miR-4463, 457°, 96; miR-4487, 756°, 90; miR-6124, 664°, 94; 668°, 90.	

Продолжение таблицы 1

<i>CDC6</i>	miR-1273g-3p, 2286•, 93; miR-566, 2376•, 90; miR-5684, 2280•, 92; miR-6833-3p, 102°, 90.
<i>CDC7</i>	miR-4486, 1281•, 91; miR-765, 81°, 91.
<i>CDH1</i>	miR-1273c, 3250•, 91; miR-1273g-3p, 3270•, 93; miR-1273h-5p, 3304•, 96; miR-3656, 486•, 90; miR-4430, 51°, 94; miR-7160-3p, 185•, 91.
<i>CDK4</i>	miR-1285-5p, 1940•, 92; miR-5095, 1694•, 91; miR-5096, 1774•, 96; miR-619-5p, 1700•, 95.
<i>CDKN1C</i>	miR-1227-5p, 1871•, 90; miR-3714, 561•, 90; miR-4463, 810•, 91; 864•, 94; 870•, 94; 882•, 91; 888•, 91; 900•, 91; miR-4505, 904•, 90; miR-762, 739•, 92; 745•, 91; 805•, 94; 811•, 94; 817•, 91; 829•, 92; 835•, 92; 859•, 95; 860•, 92; 865•, 94; 871•, 94; 877•, 97; 883•, 97; 889•, 95; 895•, 92; 901•, 92.
<i>CDKN2D</i>	miR-3940-3p, 133°, 90; miR-4274, 115°, 92; miR-6769a-3p, 734•, 91.
<i>CHEK1</i>	miR-4271, 63°, 90; miR-5585-3p, 2574•, 93; miR-619-5p, 2567•, 95.
<i>E2F1</i>	miR-1913, 29°, 90; miR-3960, 89°, 92; miR-4749-3p, 2322•, 91; miR-6511a-3p, 2327•, 91; miR-6511b-3p, 2326•, 93; miR-6786-5p, 268•, 90; miR-6813-3p, 2537•, 91.
<i>E2F2</i>	miR-1273f, 4160•, 92; miR-1273g-3p, 4127•, 96; miR-4534, 39°, 96; miR-4539, 1407•, 90; miR-548m, 2091•, 90; miR-5684, 4121•, 92; miR-760, 625•, 93.
<i>E2F4</i>	miR-4265, 852•, 90; miR-6791-3p, 160•, 91; miR-7704, 80•, 93.
<i>E2F5</i>	miR-1268a, 143•, 90; miR-6068, 104•, 90; miR-6791-3p, 233•, 91.
<i>ELL</i>	miR-3714, 3230•, 90; miR-4800-5p, 2827•, 91; miR-6777-3p, 2964•, 93; miR-6817-3p, 2923•, 92.
<i>EP300</i>	miR-1908-3p, 155°, 90; miR-2682-3p, 298°, 90; miR-3960, 52°, 90; miR-574-5p, 8795•, 93; 8797•, 93; 8799•, 93; 8801•, 93; 8803•, 93; 8805•, 93; 8807•, 93; 8809•, 93; 8811•, 93; 8813•, 93; miR-581, 1690•, 90.
<i>ESPL1</i>	miR-6505-3p, 576•, 90; miR-6735-3p, 1878•, 95; miR-6815-3p, 3126•, 91.
<i>GSK3B</i>	miR-1268a, 361°, 92; miR-1268b, 359°, 91; miR-3156-3p, 2491•, 90; miR-3960, 9°, 92; 12°, 92; miR-466, 4712•, 91.
<i>MAD1L1</i>	miR-4489, 2505•, 91; miR-6078, 1943•, 98; miR-6132, 2467•, 90;
<i>MDM2</i>	miR-1273e, 2520•, 93; miR-1273f, 6771•, 92; miR-1273g-3p, 2116•, 96; 2485•, 91; 6738•, 96; miR-1285-3p, 3217•, 91; miR-3929, 3012•, 93; miR-5684, 2479•, 90; 6732•, 90.
<i>MYC</i>	miR-1227-5p, 28°, 94; miR-6761-5p, 989•, 91.
<i>RAD21</i>	miR-1322, 1575•, 92; miR-3656, 186°, 90; miR-4762-5p, 320•, 90; miR-6124, 191°, 92.
<i>RBI</i>	miR-3960, 224•, 92; miR-4736, 277•, 90.
<i>RBL1</i>	miR-3677-3p, 46°, 90; miR-4430, 3755•, 92; miR-5095, 3528•, 93; miR-5096, 3608•, 96; miR-619-5p, 3534•, 93; 3668•, 96.
<i>REEP5</i>	miR-574-5p, 1477•, 93; 1479•, 93; 1481•, 93; 1483•, 93; 1485•, 93; 1487•, 93; 1489•, 93; 1491•, 93; 1493•, 93; 1495•, 93.
<i>SMAD2</i>	miR-1273f, 6124•, 90; miR-566, 6181•, 92.
<i>SMAD3</i>	miR-1227-5p, 4°, 90; miR-4492, 107°, 94; miR-4507, 2065•, 91; miR-4508, 110°, 94; 242°, 90; miR-4690-5p, 2065•, 92; miR-6089, 2077•, 91.
<i>SMAD4</i>	miR-1273f, 4344•, 92; miR-1273g-3p, 4311•, 95; miR-1972, 4551•, 90; miR-3195, 338°, 90; miR-5579-5p, 5307•, 90.
<i>SMAD4</i>	miR-574-5p, 7741•, 91; 7743•, 93; 7745•, 93; 7747•, 93; 7749•, 93; 7751•, 93; 7755•, 91.
<i>SMC1A</i>	miR-1282, 2128•, 90; miR-3119, 3496•, 90.
<i>TFDP2</i>	miR-1273f, 5323•, 90; 5858•, 92; 7373•, 92; miR-1273g-3p, 5292•, 98; 5824•, 91; 7341•, 96; miR-1285-5p, 9171•, 91; miR-1303, 4500•, 93; miR-4430, 4474•, 92; 6869•, 90; miR-5096, 9004•, 96; miR-5585-3p, 4393•, 91; 6786•, 95; 9071•, 91; miR-5684, 5286•, 92; 7335•, 92; miR-619-5p, 6779•, 95; 8930•, 96; 9064•, 96.
<i>TGFB1</i>	miR-1234-5p, 2089•, 90; miR-3141, 873°, 90; miR-4274, 254°, 90; miR-4508, 2060•, 90; miR-4530, 218°, 92; miR-4651, 2086•, 95; miR-6089, 2064•, 91; miR-6125, 1°, 91; miR-6742-5p, 2047•, 90; miR-6816-5p, 2051•, 90; miR-6824-5p, 707°, 90; miR-6877-5p, 4°, 90; miR-877-3p, 232°, 93.
<i>TP53</i>	miR-1227-5p, 648•, 92; miR-1273c, 2296•, 91; miR-1273g-3p, 2316•, 91; miR-1273h-5p, 2350•, 91; miR-1285-3p, 2300•, 95.
Примечание: * – miRNA, позиция сайта связывания в mRNA (н), значение $\Delta G/\Delta G_m$ (%); • - обозначает CDS; ° – обозначает 3'UTR; ° – обозначает 5'UTR.	

Литература

- 1 Wong R.S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2011. – Vol. 30. – P. 87.
- 2 Jin J., Zhou S., Li C., Xu L., You J., Zhang B. MiR-517a-3p accelerates lung cancer cell proliferation and invasion through inhibiting FOXJ3 expression // *Life Sciences*. – 2014. – Vol. 108(1). – P. 48–53.
- 3 Kopp F., Wagner E., Roidl A. The proto-oncogene KRAS is targeted by miR-200c // *Oncotarget*. – 2014. – Vol. 5(1). – P. 185–195.
- 4 Wang H., Zhu Y. et al. MiRNA-29c suppresses lung cancer cell adhesion to extracellular matrix and metastasis by targeting integrin $\alpha 1$ and matrix metalloproteinase2 (MMP2) // *PLoS One*. – 2013. – V.8(8). – e70192.
- 5 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. and Atambayeva Sh. Binding sites of miR-1273 family on the mRNA of target genes // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 620530.
- 6 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. and 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. 720715.
- 7 Berillo O., Régner M., Ivashchenko A. Binding of intronic microRNAs with mRNAs of genes coding intronic microRNAs and proteins participating in tumourigenesis // *Computers in Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 43(10). – P. 1374–1381.
- 8 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. and Atambayeva Sh. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 10(7). – P. 423–427.
- 9 Berillo O., Regnier M., Ivashchenko A.T. miRAFinder and GeneAFinder scripts: large-scale searching for microRNA and related information in indexed literature abstracts // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 10(8). – P. 539–543.
- 10 Berillo O., Regnier M., Ivashchenko A.T. TmiRUSite and TmiROSite scripts: searching for mRNA fragments with microRNA binding sites and their encoded for amino acid sequences // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 10(7). – P. 472–473.
- 11 Zhao Y., Yu H., Hu W. The regulation of MDM2 oncogene and its impact on human cancers // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. – 2014. – Vol. 46(3). – P. 180–189.
- 12 Kim E.Y., Kim A., Kim S.K., Kim H.J., Chang J., Ahn C.M., Chang Y.S. Inhibition of mTORC1 induces loss of E-cadherin through AKT/GSK-3 β signaling-mediated upregulation of E-cadherin repressor complexes in non-small cell lung cancer cells // *Respiratory Research*. – 2014. – Vol. 15. – P. 26.
- 13 Nomura M., Fukuda T., Fujii K., et al. Preferential expression of potential markers for cancer stem cells in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung // *An FFPE J Clin proteomic study*. *Bioinforma*. – 2011. – Vol. 1(1). – P. 23.
- 14 Wu C., Zhu J., Zhang X. Network-based differential gene expression analysis suggests cell cycle related genes regulated by E2F1 underlie the molecular difference between smoker and non-smoker lung adenocarcinoma // *BMC Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 14. – P. 365.
- 15 Coe B.P., Thu K.L., Aviell-Ronen S., Vucic E.A., Gazdar A.F., Lam S., Tsao M.S., Lam W.L. Genomic deregulation of the E2F/Rb pathway leads to activation of the oncogene EZH2 in small cell lung cancer // *Plos One*. – 2013. – Vol. 8(8). – e71670.
- 16 Takahashi T., Obata Y., Sekido Y., et al. Expression and amplification of Myc gene family in small cell lung cancer and its relation to biological characteristics // *Cancer research*. – 1989. – Vol. 49. – P. 2683–2688.
- 17 Wu C., Zhu J., Zhang X. Network-based differential gene expression analysis suggests cell cycle related genes regulated by E2F1 underlie the molecular difference between smoker and non-smoker lung adenocarcinoma // *BMC Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 17, N. 14. – P. 365.
- 18 Taniwaki M., Daigo Y., Ishikawa N., et al. Gene expression profiles of small-cell lung cancers: molecular signatures of lung cancer // *International Journal of Oncology*. – 2006. – Vol. 29. – P. 567–575.
- 19 Ниязова Р.Е., Берилло О.А., Атамбаева Ш.А., Иващенко А.Т. Свойства miRNA, специфичных для генов, участвующих в развитии мелкоклеточного рака легкого // *Известия НАН РК*. – 2014. – №5.
- 20 Wang S.A., Hung C.Y., Chuang J.Y., Chang W.C., Hsu T.I., Hung J.J. Phosphorylation of p300 increases its protein degradation to enhance the lung cancer progression // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – Vol. 1843(6). – P. 1135–1149.
- 21 Li Q., Li X., Guo Z., et al. MicroRNA-574-5p was pivotal for TLR9 signaling enhanced tumor progression via down-regulating checkpoint suppressor 1 in human lung cancer // *Plos One*. – 2012. – Vol. 7(11). – e48278.
- 22 Chen T.J., Lee S.W., Lin L.C., Lin C.Y., Chang K.Y., Li C.F. Cyclin-dependent kinase 4 overexpression is mostly independent of gene amplification and constitutes an independent prognosticator for nasopharyngeal carcinoma // *Tumour Biology*. – 2014. – Vol. 35(7). – P. 7209–7216.
- 23 Grabauskiene S., Bergeron E.J., Chen G., Chang A.C., Lin J., Thomas D.G., Giordano T.J., Beer D.G., Morgan M.A., Reddy R.M. CHK1 levels correlate with sensitization to pemetrexed by CHK1 inhibitors in non-small cell lung cancer cells // *Lung Cancer*. – 2013. – Vol. 82(3). – P. 477–484.

References

- 1 Wong R.S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2011. – Vol. 30. – P. 87.
- 2 Jin J., Zhou S., Li C., Xu L., You J., Zhang B. MiR-517a-3p accelerates lung cancer cell proliferation and invasion through inhibiting FOXJ3 expression // *Life Sciences*. – 2014. – Vol. 108(1). – P. 48–53.

- 3 Kopp F., Wagner E., Roidl A. The proto-oncogene KRAS is targeted by miR-200c // *Oncotarget*. – 2014. – Vol. 5(1). – P. 185–195.
- 4 Wang H., Zhu Y. et al. MiRNA-29c suppresses lung cancer cell adhesion to extracellular matrix and metastasis by targeting integrin $\beta 1$ and matrix metalloproteinase2 (MMP2) // *PLoS One*. – 2013. – V. 8(8). – e70192.
- 5 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. and Atambayeva Sh. Binding sites of miR-1273 family on the mRNA of target genes // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 620530.
- 6 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. and 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. 720715.
- 7 Berillo O., Régnier M., Ivashchenko A. Binding of intronic microRNAs with mRNAs of genes coding intronic microRNAs and proteins participating in tumorigenesis // *Computers in Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 43(10). – P. 1374–1381.
- 8 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. and Atambayeva Sh. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 10(7). – P. 423–427.
- 9 Berillo O., Regnier M., Ivashchenko A.T. miRAFinder and GeneAFinder scripts: large-scale searching for microRNA and related information in indexed literature abstracts // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 10(8). – P. 539–543.
- 10 Berillo O., Regnier M., Ivashchenko A.T. TmiRUSite and TmiROSite scripts: searching for mRNA fragments with microRNA binding sites and their encoded for amino acid sequences // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 10(7). – P. 472–473.
- 11 Zhao Y., Yu H., Hu W. The regulation of MDM2 oncogene and its impact on human cancers // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. – 2014. – Vol. 46(3). – P. 180–189.
- 12 Kim E.Y., Kim A., Kim S.K., Kim H.J., Chang J., Ahn C.M., Chang Y.S. Inhibition of mTORC1 induces loss of E-cadherin through AKT/GSK-3 β signaling-mediated upregulation of E-cadherin repressor complexes in non-small cell lung cancer cells // *Respiratory Research*. – 2014. – Vol. 15. – P. 26.
- 13 Nomura M., Fukuda T., Fujii K., et al. Preferential expression of potential markers for cancer stem cells in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung // *An FFPE J Clin proteomic study*. *Bioinforma*. – 2011. – Vol. 1(1). – P. 23.
- 14 Wu C., Zhu J., Zhang X. Network-based differential gene expression analysis suggests cell cycle related genes regulated by E2F1 underlie the molecular difference between smoker and non-smoker lung adenocarcinoma // *BMC Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 14. – P. 365.
- 15 Coe B.P., Thu K.L., Aviel-Ronen S., Vucic E.A., Gazdar A.F., Lam S., Tsao M.S., Lam W.L. Genomic deregulation of the E2F/Rb pathway leads to activation of the oncogene EZH2 in small cell lung cancer // *Plos One*. – 2013. – Vol. 8(8). – e71670.
- 16 Takahashi T., Obata Y., Sekido Y., et al. Expression and amplification of Myc gene family in small cell lung cancer and its relation to biological characteristics // *Cancer research*. – 1989. – Vol. 49. – P. 2683–2688.
- 17 Wu C., Zhu J., Zhang X. Network-based differential gene expression analysis suggests cell cycle related genes regulated by E2F1 underlie the molecular difference between smoker and non-smoker lung adenocarcinoma // *BMC Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 17, N. 14. – P. 365.
- 18 Taniwaki M., Daigo Y., Ishikawa N., et al. Gene expression profiles of small-cell lung cancers: molecular signatures of lung cancer // *International Journal of Oncology*. – 2006. – Vol. 29. – P. 567–575.
- 19 Nijazova R.E., Berillo O.A., Atambaeva Sh.A., Ivashchenko A.T. Svoystva miRNA, specifichnyh dlja genov, uchastvujushhih v razvitiu melkokletochnogo raka legkogo // *Izvestija NAN RK*. – 2014. – №5.
- 20 Wang S.A., Hung C.Y., Chuang J.Y., Chang W.C., Hsu T.I., Hung J.J. Phosphorylation of p300 increases its protein degradation to enhance the lung cancer progression // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – Vol. 1843(6). – P. 1135–1149.
- 21 Li Q., Li X., Guo Z., et al. MicroRNA-574-5p was pivotal for TLR9 signaling enhanced tumor progression via down-regulating checkpoint suppressor 1 in human lung cancer // *Plos One*. – 2012. – Vol. 7(11). – e48278.
- 22 Chen T.J., Lee S.W., Lin L.C., Lin C.Y., Chang K.Y., Li C.F. Cyclin-dependent kinase 4 overexpression is mostly independent of gene amplification and constitutes an independent prognosticator for nasopharyngeal carcinoma // *Tumour Biology*. – 2014. – Vol. 35(7). – P. 7209–7216.
- 23 Grabauskiene S., Bergeron E.J., Chen G., Chang A.C., Lin J., Thomas D.G., Giordano T.J., Beer D.G., Morgan M.A., Reddy R.M. CHK1 levels correlate with sensitization to pemetrexed by CHK1 inhibitors in non-small cell lung cancer cells // *Lung Cancer*. – 2013. – Vol. 82(3). – P. 477–484.