

УДК 577.21

Ш.А. Атамбаева, Р.Е. Ниязова, А.Т. Иващенко*

Национальная нанотехнологическая лаборатория КазНУ имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан
*e-mail: a_ivashchenko@mail.ru

Взаимодействие miRNA семейства miR-1273 с mRNA генов, регулирующих клеточный цикл и апоптоз

Показано, что гены, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза, являются мишенями для семейства miR-1273. Гены *ATM*, *TP53* и *VHL* регулируют как клеточный цикл, так и апоптоз. Их mRNA имеют сайты связывания с miRNA семейства miR-1273. Гены *CLSPN*, *MDM2*, *NF2*, *TRIM13* и *LZTS1* участвуют в регуляции клеточного цикла и их mRNA тоже являются мишенями для большинства изученных miRNA. Гены *SPN*, *CASP*, *STK4* и *DDFB* участвуют в регуляции апоптоза и служат мишенями для семейства miRNA-1273. Изученные miRNA при соответствующих концентрациях могут сильно влиять на экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза.

Ключевые слова: miRNA, ген, апоптоз, клеточный цикл, рак.

Ш.А. Атамбаева, Р.Е. Ниязова, А.Т. Иващенко

Жасушалық цикл мен апоптозды реттейтін гендердің mRNA miR-1273 жиынтығының miRNA байланысуы

Жасушалық цикл мен апоптозды реттейтін гендердің 1273 жиынтығының miRNA үшін нысана болатыны көрсетілген. *ATM*, *TP53* және *VHL* гендер жасушалық цикл мен апоптозды да реттейді және олардың mRNA 1273 жиынтығының miRNA-мен байланысатын сайттары бар. *CLSPN*, *MDM2*, *NF2*, *TRIM13* және *LZTS1* жасушалық циклді реттеуге қатысады және олардың да mRNA зерттелген miRNA үшін нысана болып келеді. *SPN*, *CASP*, *STK4* және *DDFB* гендер апоптозға қатысады және 1273 жиынтығының miRNA нысанасы болып келеді. Зерттелген miRNA белгілі концентрацияда жасушалық цикл мен апоптозға қатысатын гендердің экспрессиясына күшті әсер етеді.

Түйін сөздер: miRNA, ген, апоптоз, жасушалық цикл, обыр.

S.A. Atambayeva, R.Y. Niyazova, A.T. Ivashchenko

Interaction miRNA miR-1273 family with mRNA genes regulating cell cycle and apoptosis

It was shown that genes involved in cell cycle regulation and apoptosis, are targets for the miR-1273 family. *ATM*, *TP53* and *VHL* genes regulate the cell cycle and apoptosis and their mRNA have binding sites with miR-1273 family. *CLSPN*, *MDM2*, *NF2*, *TRIM13* and *LZTS1* genes proteins involved in cell cycle regulation and their mRNA are also targets for the majority of the studied miRNA. *SPN*, *CASP*, *STK4* and *DDFB* genes participate in the regulation of apoptosis and they are targets for miR-1273 family. Studied miRNA under the appropriate concentrations can greatly affect the expression of genes involved in cell cycle regulation and apoptosis.

Keywords: miRNA, gene, apoptosis, cell cycle, cancer.

Развитие злокачественной опухоли – многофакторный и многостадийный процесс, в основе которого лежит накопление клетками различных генетических изменений, приводящих к злокачественной трансформации. Часто эти нарушения происходит в генах, регулирующих клеточный цикл и процесс апоптоза. Экспрессия белков, регулирующих клеточный цикл и апоптоз, часто нарушается в опухолевых клетках [1].

Известно, что miRNA влияют на экспрессию множества генов, участвующих во всех ключевых процессах клеток. Так, показано их действие на клеточный цикл [2], апоптоз [3], дифференцировку [4], рост и развитие организмов. miRNA регулируют экспрессию генов участвующих в онкогенезе [5-8], однако мишени многих miRNA не определены. Нами недавно выявлены уникальные miRNA, в том числе семейство miR-

1273, имеющие несколько сотен генов мишеней [9]. Поэтому представляется важным выяснить на какие гены клеточного цикла и апоптоза влияют эти miRNA.

Материалы и методы

Нуклеотидные последовательности mRNA генов человека взяты из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Нуклеотидные последовательности miR-1273 семейства взяты из базы данных miRBase (<http://mirbase.org>). Поиск генов-мишеней для miRNA проводили с помощью программы MirTarget, написанной в нашей лаборатории. Эта программа определяет: начало сайтов связывания miRNA с mRNA; расположение сайтов в 5'-нетранслируемом участке (5'UTR), в белок-кодирующей части (CDS) и в 3'UTR mRNA; свободную энергию гибридизации (ΔG , kJ/mole) и схемы взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA. Рассчитано отношение $\Delta G/\Delta G_m$ (%), где ΔG_m равно свободной энергии связывания miRNA с полностью комплементарной нуклеотидной последовательностью. Сайты связывания miRNA с mRNA отобраны с отношением $\Delta G/\Delta G_m$ равным более 85%. Позиция сайтов связывания указана от первого нуклеотида mRNA.

Результаты и их обсуждение

Белки изученных в работе генов участвуют в различных процессах, включая апоптоз и клеточный цикл. Они определяют развитие многих патологических процессов.

В таблице 1 приведены характеристики связывания miR-1273 семейства с mRNA генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Все представители miR-1273 семейства имеют сайты связывания с mRNA генов, регулирующих клеточный цикл и апоптоз, энергия связывания составляет более 85% от максимальной.

Гены *CLSPN*, *MDM2*, *NF2*, *TRIM13* и *LZTS1* участвуют в регуляции клеточного цикла и их mRNA являются мишенями для miRNA семейства miR-1273 (таблица 1). Изученные гены участвуют в развитии онкологических заболеваний разной локализации. Ген *CLSPN* участвует в развитии рака молочной железы [11]. В mRNA гена *CLSPN* выявлены сайты связывания для miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p. 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 [10]. Из таблицы 1 видно, что ген *MDM2* является мишенью для шести miR семейства miR-1273.

Белковый продукт *NF2* действует как супрессор опухоли, необходим при апоптозе в развитии имгинальных дисков, показано его значение как потенциальной мишени в управлении колоректальным раком [12]. mRNA гена *NF2* является мишенью для 7 miRNA из девяти (таблица 1). Появление клинических данных показало участие белков *TRIM* в развитии и прогрессии ряда опухолей [13]. mRNA гена *TRIM13* имеет сайты связывания miR-1273a, miR-1273d, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273h-5p. Шесть miRNA действуют на ген *LZTS1* – miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273g-3p, miR-1273h-5p. *LZTS1* был изучен в качестве гена-супрессора опухолей человека, показано его участие в развитии рака яичников [14]. Ген *BRCAl* является опухолевым супрессором, показано его участие в развитии рака молочной железы и пищевода [15]. 1273h-5p имеет мишени в mRNA гена *BRCAl*, miR-1273c, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273h-5p – мишени в mRNA гена *KRAS*. Мутации *KRAS* связаны с различными биологическими процессами, такими как дифференцировка, пролиферация, изучено участие в развитии немелкоклеточного рака – легкого (НМПЛ) и колоректального рака (CRC) [16].

Некоторые miR имеют по несколько сайтов связывания с определенными генами. Два сайта связывания для miR-1273e выявлено в mRNA *NF2*, для miR-1273g-3p – mRNA *TRIM13*. Самое большое количество мишеней среди генов, регулирующих клеточный цикл представлено для miR-1273g-3p и miR-1273h-5p (таблица 1).

Гены *SPN*, *CASP*, *STK4* и *DFFB* участвуют в регуляции апоптоза. Ген *SPN* кодирует белок, участвующий в межклеточных взаимодействиях. Показано участие его в развитии рака легкого [17]. В mRNA гена *SPN* имеются сайты связывания для miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-

1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273g-5p (таблица 1).

Каспазы – пример цистеиновых протеаз, необходимых клеткам для апоптоза. Фактор фрагментации ДНК – DFF играет роль в апоптозе с участием каспазы-3. DFFA и DFFB являются проапоптотическими белками, разрушают ДНК [18]. Ген *DFFB* является мишенью для трех miR: miR-1273c, miR-1273f, miR-1273g-3p, ген *CASP*

– для miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273h-5p. *STK4* кодирует протеинкиназы, участвующие в пролиферации клеток, апоптозе, онкогенезе и росте органов. Недавние исследования показали, что *STK4* имеет функцию супрессора опухоли [19]. mRNA гена *STK4* является мишенью для miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273h-3p и miR-1273h-5p.

Таблица 1 – Гены регулирующие клеточный цикл и апоптоз – мишени для семейства miR-1273

miRNA	Cell cycle genes	Apoptosis genes
mir-1273a	<i>ATM</i> , 11054, 90; <i>CLSPN</i> , 4378, 87; <i>EIF2AK2</i> , 2445, 90; <i>HECA</i> , 3404, 86; <i>LZTS1</i> , 3305, 87; <i>MDM2</i> , 2795, 86; <i>NF2</i> , 4324, 90; <i>RBBP4</i> , 6768, 86; <i>TADA3</i> , 1905, 86; <i>TP53</i> , 2295, 86. <i>TRIM13</i> , 2364, 92; <i>VHL</i> , 1801, 86.	<i>APAF1</i> , 4912, 87; <i>ATM</i> , 11056, 88; <i>CASP2</i> , 2806, 93; <i>CASP8</i> , 1836, 90; <i>EIF2AK2</i> , 2445, 90; <i>FASLG</i> , 69, 86; <i>SPN</i> , 1484, 91; <i>TP53</i> , 2295, 86; <i>VHL</i> , 1801, 86.
mir-1273c	<i>ATM</i> , 11056, 86; <i>CLSPN</i> , 6787, 88; <i>EIF2AK2</i> , 2447, 90; <i>KRAS</i> , 3155, 88; <i>LZTS1</i> , 3474, 95; <i>MDM2</i> , 3215, 86; <i>NF2</i> , 4326, 88; <i>RBBP4</i> , 6770, 91; <i>TP53</i> , 2297, 91.	<i>APAF1</i> , 4914, 88; <i>ATM</i> , 11056, 86; <i>CASP2</i> , 2806, 93; <i>CASP8</i> , 1836, 90; <i>DFFB</i> , 2190, 90; <i>EIF2AK2</i> , 2447, 90; <i>FASLG</i> , 69, 86; <i>SPN</i> , 1484, 91; <i>TP53</i> , 2297, 91.
mir-1273d	<i>CLSPN</i> , 5975, 86; <i>EIF2AK2</i> , 2501, 86; <i>FLCN</i> , 3170, 89; <i>HECA</i> , 3461, 86; <i>LZTS1</i> , 3361, 88; <i>NF2</i> , 3645, 89; <i>PPMID</i> , 3374, 88; <i>TRIM13</i> , 2420, 89; <i>VHL</i> , 1858, 89.	<i>APAF1</i> , 5265, 88; <i>CASP10</i> , 2623, 88; <i>CTSB</i> , 2450, 86; <i>EIF2AK2</i> , 2501, 86; <i>SPN</i> , 4944, 91; <i>STK4</i> , 3856, 88; <i>TNFRSF1A</i> , 737, 88; <i>VHL</i> , 1858, 89.
miR-1273e	<i>ATM</i> , 11119, 93; <i>AURKA</i> , 502, 86; <i>CLSPN</i> , 5984, 93; <i>E2F2</i> , 4171, 86; <i>FLCN</i> , 3179, 93; <i>HECA</i> , 3470, 87; <i>KRAS</i> , 3219, 87; <i>LZTS1</i> , 3369, 87; <i>MDM2</i> , 2521, 93; <i>NF2</i> , 3646, 95; <i>NF2</i> , 5139, 91; <i>PPMID</i> , 3383, 86; <i>VHL</i> , 1867, 86.	<i>APAF1</i> , 4975, 90; <i>ATM</i> , 11119, 93; <i>CASP8</i> , 1899, 89; <i>CFLAR</i> , 3710, 87; <i>SPN</i> , 5693, 93; <i>STK4</i> , 3865, 93; <i>TDGF1</i> , 1294, 87; <i>TNFRSF10B</i> , 3660, 89; <i>VHL</i> , 1867, 86.
mir-1273f	<i>ATM</i> , 11009, 86; <i>AURKA</i> , 492, 88; <i>BRMS1</i> , 1057, 86; <i>CLSPN</i> , 5974, 92; <i>DAB2IP</i> , 2759, 86; <i>DLECI</i> , 5123, 88; <i>E2F2</i> , 4161, 92; <i>EGFR</i> , 18, 86; <i>FLCN</i> , 3169, 92; <i>HECA</i> , 3460, 92; <i>KRAS</i> , 3209, 100; <i>MCC</i> , 5239, 92; <i>MDM2</i> , 6772, 92; <i>NF1</i> , 298, 86; <i>NF2</i> , 3636, 98; <i>PPMID</i> , 3373, 86; <i>PTCHI</i> , 2208, 88; <i>RASSF2</i> , 4537, 86; <i>RBBP4</i> , 5439, 92; <i>RBBP6</i> , 3223, 86; <i>RUNX3</i> , 515, 86; <i>SASH1</i> , 5544, 92; <i>SFN</i> , 840, 86; <i>SUFU</i> , 74, 90; <i>TADA3</i> , 1960, 90; <i>TP53</i> , 1534, 88; <i>TRIM13</i> , 2419, 92; <i>VHL</i> , 1857, 92; <i>WT1</i> , 423, 86.	<i>ABL1</i> , 4705, 86; <i>AIFM2</i> , 2043, 86; <i>ATM</i> , 11009, 86; <i>BAK1</i> , 210, 88; <i>CASP10</i> , 2622, 86; <i>CASP2</i> , 2859, 90; <i>CASP8</i> , 1899, 88; <i>CTSB</i> , 2449, 92; <i>DFFB</i> , 2243, 92; <i>EXOSC5</i> , 349, 86; <i>FOXO1</i> , 750, 88; <i>PIDD</i> , 1194, 88; <i>SFN</i> , 840, 86; <i>SMO</i> , 3372, 86; <i>SPN</i> , 1536, 92; <i>STK4</i> , 4657, 96; <i>TDGF1</i> , 1284, 90; <i>TNFRSF10B</i> , 3651, 90; <i>TP53</i> , 1534, 88; <i>TP63</i> , 1695, 96; <i>TP73</i> , 1548, 88; <i>VHL</i> , 1857, 92.
mir-1273g-3p	<i>ATM</i> , 11076, 96; <i>AURKA</i> , 458, 89; <i>CHMP1A</i> , 1985, 87; <i>CLSPN</i> , 4911, 91; <i>E2F2</i> , 4128, 96; <i>EIF2AK2</i> , 2467, 89; <i>FLCN</i> , 3136, 93; <i>HECA</i> , 3427, 95; <i>KRAS</i> , 3176, 93; <i>LZTS1</i> , 3326, 96; <i>MCC</i> , 5205, 91; <i>MDM2</i> , 2117, 96; <i>NF2</i> , 5096, 93; <i>PLK1</i> , 363, 88; <i>PPMID</i> , 3509, 95; <i>RASSF2</i> , 4504, 98; <i>RBBP4</i> , 5436, 86; <i>SASH1</i> , 5511, 93; <i>SUFU</i> , 70, 86; <i>TADA3</i> , 1927, 96; <i>TP53</i> , 2317, 91; <i>TRIM13</i> , 2386, 95; <i>TRIM13</i> , 2416, 89; <i>TSC1</i> , 4495, 89; <i>VHL</i> , 3423, 98.	<i>AIFM2</i> , 2010, 96; <i>APAF1</i> , 4933, 91; <i>APAF1</i> , 5231, 96; <i>ATM</i> , 11076, 96; <i>BAK1</i> , 328, 87; <i>CASP10</i> , 2589, 93; <i>CASP2</i> , 2826, 93; <i>CASP8</i> , 1856, 96; <i>CFLAR</i> , 3667, 96; <i>CTSB</i> , 2416, 96; <i>DFFB</i> , 2210, 96; <i>EIF2AK2</i> , 2467, 89; <i>SPN</i> , 5650, 93; <i>STK4</i> , 4624, 96; <i>TNFRSF10B</i> , 2050, 95; <i>TP53</i> , 2317, 91; <i>VHL</i> , 3423, 98.
mir-1273g-5p		<i>CTSB</i> , 2446, 88; <i>FOXO3</i> , 689, 88; <i>SPN</i> , 4990, 88; <i>TP53</i> , 2347, 86.
mir-1273h-3p	<i>BRCAl</i> , 6602, 86; <i>IL2RA</i> , 2271, 86; <i>LZTS1</i> , 1909, 86; <i>MN1</i> , 3069, <i>PML</i> , 379, 87.	<i>CFLAR</i> , 6519, 86; <i>IL2RA</i> , 2271, 86; <i>IRAK1</i> , 2896, 93; <i>PML</i> , 379, 87; <i>STK4</i> , 5514, 86.
mir-1273h-5p	<i>BTG3</i> , 628, 86; <i>E2F2</i> , 4162, 87; <i>HECA</i> , 3626, 86; <i>HIC1</i> , 967, 86; <i>KRAS</i> , 3210, 86; <i>MDM2</i> , 6940, 86; <i>NF2</i> , 4380, 87; <i>PPMID</i> , 3374, 86; <i>SASH1</i> , 5545, 86; <i>TP53</i> , 2351, 91; <i>TRIM13</i> , 2420, 93.	<i>CASP10</i> , 2623, 100; <i>CTSB</i> , 2450, 86; <i>HRK</i> , 140, 86; <i>MAP3K14</i> , 4232, 86; <i>STK4</i> , 3856, 87; <i>TNFRSF10B</i> , 2084, 89; <i>TP53</i> , 2351, 91; <i>VTN</i> , 912, 87.

Примечание: * – ген, позиция сайта связывания в mRNA (н), значение $\Delta G/\Delta G_m$ (%).

ATM, *TP53* и *VHL* регулируют как клеточный цикл, так и апоптоз [20, 21]. Широко известный и активно изучаемый ген *p53* – супрессор опухолей содержит мутацию примерно в 50% клеток при раковых заболеваниях людей. Экспрессия белка *p53* мала в нормальных клетках, но значительно возрастает в ответ на повреждение ДНК и сигналы бедствия клеток. Сверхэкспрессия фактора транскрипции *p53* может индуцировать остановку клеточного цикла и апоптоза через регуляцию транскрипции некоторых генов [22]. В таблице 1 приводятся характеристики связывания гена *TP53* с miR-1273 семейства и mRNA имеет сайты связывания с шестью miRNA семейства miR-1273. Из таблицы видно, что ген *ATM* является одновременно мишенью для пяти из изученных miP, *VHL* – для пяти (miR-1273a, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p). Ген *ATM* принадлежит семейству **PI3/PI4-киназ и продукт его экс-**

прессии фосфорилирует многие регуляторные белки клеточного цикла: опухолевые супрессоры *p53* и *BRCA1*, киназу *CHK2*, белки *RAD17* и *RAD9*, контролирующие клеточный цикл, фермент *NBS1*, осуществляющий репарацию DNA. Мутации в гене *ATM* связаны с развитием рака легкого и молочной железы [23, 24]. Ген *VHL* участвует в процессе пролиферации и развитии онкозаболеваний различной локализации: карциномы почки, простаты, эндометрия, толстой кишки, языка, и рака молочной железы и легкого [25, 26].

Таким образом, из полученных результатов видно, что miRNA 1273 семейства могут влиять на экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Для оценки влияния этих miRNA на клеточный цикл и апоптоз, определяющих развитие опухолей, требуется точная количественная диагностика концентрации miRNA и mRNA их генов мишеней.

Литература

- 1 Lowe S.W., Lin A.W. Apoptosis in cancer // *Carcinogenesis*. – 2000. – Vol.21. – P. 485–495.
- 2 Luo Q., Li X., Li J., Kong X., Zhang J., Chen L., et al. MiR-15a is underexpressed and inhibits the cell cycle by targeting CCNE1 in breast cancer // *Int J Oncol*. – 2013. – Vol. 43. – P. 1212–1218.
- 3 Li X., Chen Y.T., Jossan S., Mukhopadhyay N.K., Kim J., Freeman M.R., et al. MicroRNA-185 and 342 inhibit tumorigenicity and induce apoptosis through blockade of the SREBP metabolic pathway in prostate cancer cells // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e70987.
- 4 Qian N.S., Liu W.H., Lv W.P., Xiang X., Su M., Raut V., et al. Upregulated MicroRNA-92b regulates the differentiation and proliferation of EpCAM-positive fetal liver cells by targeting C/EBP β // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e68004.
- 5 Cheng Q., Yi B., Wang A., Jiang X. Exploring and exploiting the fundamental role of microRNAs in tumor pathogenesis // *Oncotargets Ther*. – 2013. – Vol. 6. – P. 1675-1684.
- 6 Wang H., Zhu Y. et al. MiRNA-29c suppresses lung cancer cell adhesion to extracellular matrix and metastasis by targeting integrin β 1 and matrix metalloproteinase2 (MMP2) // *PLoS One*. – 2013. – Vol.8. – e70192.
- 7 Zhong S., Li W., Chen Z., et al. MiR-222 and miR-29a contribute to the drug-resistance of breast cancer cells // *Gene*. – 2013. – S0378-1119(13)01122-0.
- 8 Cheng Q., Yi B., Wang A., Jiang X. Exploring and exploiting the fundamental role of microRNAs in tumor pathogenesis // *Oncotargets Ther*. – 2013. – Vol. 6. – P. 1675-84.
- 9 Берилло О.А., Иващенко А.Т., Пыркова А.Ю. и др. Особенности сайтов связывания miRNA семейства miR-1273 с mRNA генов человека // *Вестник КазНУ серия биологическая*. – 2013. – 3/1(59). – С. 251-256.
- 10 Nag S., Zhang X., Srivenugopal K.S., et al. Targeting MDM2-p53 Interaction for Cancer Therapy: Are We There Yet? // *Curr Med Chem*. – 2014. – Vol. 21. – 553-574.
- 11 Erkkö H., Pyrkäs K., Karppinen S.M., Winqvist R. Germline alterations in the CLSPN gene in breast cancer families // *Cancer Lett*. – 2008. – Vol. 261. – P. 93-97.
- 12 Hamaratoglu F., Willecke M., Kango-Singh M., et al. The tumour-suppressor genes NF2/Merlin and Expanded act through Hippo signalling to regulate cell proliferation and apoptosis // *Nat Cell Biol*. – 2006. – Vol. 8. – P. 27-36.
- 13 Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer // *Nat Rev Cancer*. – 2011. – Vol. 11. – P. 792-804.
- 14 Califano D., Pignata S., Pisano C., et al. FEZ1/LZTS1 protein expression in ovarian cancer // *J Cell Physiol*. – 2010. – Vol. 222. – P. 382-386.
- 15 Menkiszak J., Chudecka-Głaz A., Gronwald J., et al. Characteristics of selected clinical features in BRCA1 mutation carriers affected with breast cancer undergoing preventive female genital tract surgeries // *Ginekol Pol*. – 2013. – Vol. 84. – P. 758-764.
- 16 Maus M.K., Grimminger P.P., Mack P.C., et al. KRAS mutations in non-small-cell lung cancer and colorectal cancer: Implications for EGFR-targeted therapies // *Lung Cancer*. – 2013. – S0169-5002(13)00521-7.
- 17 Fu Q., Cash S.E., Andersen J.J., et al. CD43 in the nucleus and cytoplasm of lung cancer is a potential therapeutic target // *Int J Cancer*. – 2013. – Vol. 132. – P. 1761-1770.

- 18 Iglesias-Guimaraes V., Gil-Guiñon E., Sánchez-Osuna M., et al. Chromatin collapse during caspase-dependent apoptotic cell death requires DNA fragmentation factor, 40-kDa subunit-/caspase-activated deoxyribonuclease-mediated 3'-OH single-strand DNA breaks // *J Biol Chem.* – 2013. – Vol. 288. – P. 9200-9215.
- 19 Xu C, Liu C, Huang W, et al. Effect of Mst1 overexpression on the growth of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells and the sensitivity to cisplatin in vitro // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* – 2013. – Vol. 45. – P. 268-279.
- 20 Khalil H.S., Tummala H., Chakarov S., et al. Targeting ATM pathway for therapeutic intervention in cancer // *Biodiscovery.* – 2012. – Vol. 1. – P. 3.
- 21 Zhou Q., Pardo A., Königshoff M., et al. Role of von Hippel-Lindau protein in fibroblast proliferation and fibrosis // *FASEB J.* – 2011. – Vol. 25. – P. 3032-3044.
- 22 Jiang P., Du W., Yang X. p53 and regulation of tumor metabolism // *J Carcinog.* – 2013. – Vol. 12. – P. 21.
- 23 Hsia TC, Tsai CW, Liang SJ, et al. Effects of ataxia telangiectasia mutated (ATM) genotypes and smoking habits on lung cancer risk in Taiwan // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33. – P. 4067-4071.
- 24 Hai Jiang H., Reinhardt C., Bartkova J., et al. The combined status of ATM and p53 link tumor development with therapeutic response // *Genes & Dev.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1895-1909.
- 25 Zhou Q., Chen T., Ibe JC., et al. Knockdown of von Hippel-Lindau protein decreases lung cancer cell proliferation and colonization // *FEBS Lett.* – 2012. – Vol. 586. – P. 1510-1515.
- 26 Zia M.K., Rmali K.A., Watkins G., et al. The expression of the von Hippel-Lindau gene product and its impact on invasiveness of human breast cancer cells // *Int J Mol Med.* – 2007. – Vol. 20. – P. 605-611.