

УДК 577.21

Р.Е. Ниязова*, Ш.А. Атамбаева, О.А. Берилло,
А.Ю. Пыркова, А.Т. Иващенко

Национальная нанотехнологическая лаборатория КазНУ им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

*e-mail: raiguln@mail.ru

**Множественные сайты связывания некоторых
miRNA в mRNA генов человека**

Установлена структурная организация сайтов связывания miR-3960, miR-3620-5p и miR-8072 в mRNA генов человека. Выявлены участки mRNA в которых последовательно через 1-3 нуклеотидов локализованы несколько сайтов связывания miR-3960. Нуклеотидные последовательности этих участков в CDS кодируют полиаланин или полипролин. В 5'UTR и 3'UTR структурная организация сайтов связывания miRNA идентична таковой в CDS. Показано, что **miR-3960, miR-3620-5p и miR-8072 могут связываться с генами, участвующими в регуляции клеточного цикла и апоптоза.** Обсуждаются свойства **miR-3960, miR-3620-5p и miR-8072 и их роль в развитии онкологических заболеваний.**

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

Р.Е. Ниязова, Ш.А. Атамбаева, О.А. Берилло, А.Ю. Пыркова, А.Т. Иващенко
Кейбір miRNA-дың адам гендерінің mRNA-мен байланысатын көптік сайттары

miR-3960, miR-3620-5p және miR-8072-ның адам гендерінің mRNA-мен байланысу сайттарының құрылымдық ұйымдасуы қарастырылған. MiR-3960 бірнеше байланысу сайттары 1-5 нуклеотидтен кейін орналасқан mRNA учаскілері анықталған. Бұл учаскілердің нуклеотидтік тізбектерін CDS-те полиаланин или полипролин кодтайды. 5'UTR және 3'UTR-дегі mRNA байланыстыру сайттардың құрылымдық ұйымдасуы CDS-ге тән. miR-3960, miR-3620-5p және miR-8072 жасушалық цикл мен апоптозға қатысатын гендермен байланысуы көрсетілген. miR-3960, miR-3620-5p және miR-8072 қасиеттері мен онкологиялық аурулардың пайда болуындағы ролі қарастырылған.

Түйін сөздер: miRNA, mRNA, нуклеотидтер, байланысу сайттар, нысана гендер.

R.Y. Niyazova, S.A. Atambayeva, O.A. Berillo, A.Y. Pyrkova, A.T. Ivashchenko
Multiple binding sites miRNA with mRNA of human genes

We searched the structural organization of binding sites miR-3960, miR-3620-5p and miR-8072 in the mRNA of human genes. Identified sites mRNA in which through 1-5 nucleotides several binding sites of miR-3960 are located. The nucleotide sequences of these sites in the CDS encode polyalanine or polyproline. In 5'UTR and 3'UTR structural organization of miR binding sites identical to that in the CDS. Shown that miR-3960, miR-3620-5p and miR-8072 can bind with genes involved in cell cycle regulation and apoptosis. Discusses the properties of miR-3960, miR-3620-5p and miR-8072 and their role in the development of cancer.

Keywords: miRNA, mRNA, nucleotides, binding sites, target genes.

Количество обнаруженных miRNA в геноме человека постоянно увеличивается и требуется установление их генов мишеней. Определение точной локализации сайтов связывания miRNA и свободной энергии взаимодействия их с mRNA генов мишеней важно для прогнозирования степени регуляции экспрессии генов с помощью miRNA. Публикаций, посвященных обнаружению и изучению сайтов связывания miRNA

в белок кодирующей области mRNA очень мало [1]. В то же время в последние годы было предсказано, что для некоторых miRNA число сайтов в CDS может превышать число сайтов в 3'UTR [2]. В связи с этим необходимо выяснение структурной организации сайтов связывания miRNA в CDS mRNA. Расположение множественных сайтов связывания miRNA в белок кодирующей области ограничено необходимостью избежать в

структуре белка дополнительных аминокислот, не связанных с функцией белка. Как правило, в CDS расположены сайты связывания miRNA, точно соответствующие длине этих miRNA. Замены нуклеотидов по третьему положению в кодоне часто приводят к изменению свободной энергии связывания miRNA с mRNA, но не сказываются на аминокислотном составе белка [3]. Поэтому сохранение таких сайтов связывания имеет слабую поддержку со стороны белка. В настоящей работе установлен принципиально новый способ сохранения геном устойчивой связи с miRNA. Необходимо знать какую функцию выполняют гены содержащие в своих mRNA множественные сайты связывания miRNA.

Материалы и методы

Нуклеотидные последовательности mRNA генов человека получены из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) через использование компьютерной программы Lextractor002 (<http://sites.google.com/site/malaheene/software>). miRNA взяты из miRBase (<http://mirbase.org>). Поиск генов мишеней для miRNA проводили используя программу MirTarget, написанную в нашей лаборатории. 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 (ΔG , kJ/mole) и схемы взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA. Для каждого сайта рассчитывали отношение $\Delta G/\Delta G_m$ (%), где ΔG_m равно 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. Особенностью программы MirTarget является учет взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA генов-мишеней не только между аденином (A) и урацилом (U), гуанином (G) и цитозином (C), G-U, но и между A и C посредством одной водородной связи [4]. Расстояние между A и C равно расстоянию между нуклеотидами G-C, A-U, G-U [5].

Результаты и их обсуждение

Среди более двух тысяч miRNA человека miR-3960, miR-3620-5p и miR-8072 имели сайты

связывания преимущественно в 5'UTR и CDS (таблицы 1-3). Некоторые характеристики этих miRNA были рассмотрены нами ранее [6]. Нуклеотидные последовательности участков CDS, содержащих сайты связывания miR-3960, консервативны в mRNA генов мишеней по сравнению с примыкающими к ним участками CDS. Эти данные свидетельствуют о важности сохранения нуклеотидной последовательности сайтов связывания, а не последовательности аминокислот в кодируемом белке.

В таблице 1 приведены характеристики множественных сайтов связывания miR-3960 с mRNA нескольких генов. Начала сайтов связывания miR-3960 располагаются через три нуклеотида и эти участки CDS кодируют полиаланин или полипролин. Такое число сайтов связывания miR-3960 обуславливает более высокую вероятность ее связывания и повышенную способность тормозить синтез белка. Есть гены мишени, чьи mRNA содержат сайты связывания miR-3960, расположенные с интервалом 1-3 нуклеотида (табл.1).

В 5'UTR mRNA генов мишеней локализовано 565 сайтов связывания miR-3960. Консервативность нуклеотидных последовательностей сайтов связывания miR-3960 в 5'UTR mRNA генов мишеней высока [6]. Величина свободной энергии взаимодействия miR-3960 с mRNA равна более 90% от ΔG_m (табл. 2). Следовательно, экспрессия этих генов находится под общим и сильным контролем со стороны miR-3960.

В 3'UTR mRNA нескольких генов мишеней сайты связывания miR-3960 тоже были высоко гомологичны, величина свободной энергии взаимодействия высока (табл. 3) и значение отношения $\Delta G/\Delta G_m$ более 90%. Сайты связывания miR-3960 располагались преимущественно в 5'UTR, CDS и только 1,8% в 3'UTR. В mRNA десяти генов содержались по два сайта связывания miR-3960. Эти сайты связывания miR-3960 располагались в 5'UTR, CDS и 3'UTR. В mRNA гена *AFF2* три сайта связывания miR-3960 располагались в 5'UTR. Нуклеотидные последовательности miR-3960 и miR-8072 имеют одинаковую длину и отличаются по семи позициям нуклеотидов (выделены жирным шрифтом): miR-8072 5'GGCGGCGGGGAGGUAGGCAG 3' и miR-3960 5'GGCGGCGGCGGAGGCGGGG 3'. Поэтому есть вероятность совпадения сайтов связывания этих miRNA. В таблице 4 приведены схемы взаимодействия miR-3960 и miR-8072 с mRNA таких генов мишеней. Несмотря

Таблица 1 – Характеристики сайтов связывания miR-3960 с интервалом 1-3 нуклеотида в CDS mRNA генов человека

Гены мишени miR-3960	Начало сайтов связывания, н.	Интервал ΔG , kJ/mole	Олигопептид, кодируемый сайтом связывания
Сайты связывания miR-3960 с интервалом 3 нуклеотида			
<i>BTBD2</i>	125, 126, ... 143 (7)	-114,6	AAAAAAAAAAAAAAAA
<i>CASKIN1</i>	4066, 4069, ... 4075 (4)	-114,6	AAAAAAAAAAAAA
<i>FMNL1</i>	2004, 2007, ... 2013 (4)	-114,6	PPPPPPPPPP
<i>FOXE1</i>	1166, 1169, ... 1178 (5)	-114,6	AAAAAAAAAAAAAAAA
<i>FOXE2</i>	206, 209, ... 218 (5)	-114,6	AAAAAAAAAA
<i>GSGIL</i>	276, 279, ... 288 (5)	-112,5 ÷ -121,0	ААРААААААА
<i>PRDM12</i>	1103, 1106, ... 1115 (5)	-114,6	AAAAAAAAAAAAA
<i>SKIDA</i>	2957, 2960, ... 2966 (4)	-114,6	AAAAAAAAAAAAA
Сайты связывания miR-3960 с интервалом 1-3 нуклеотида			
<i>ADRB1</i>	951 – 960 (4)	-114,6 ÷ -123,1	PPRPAАААА
<i>CEBPB</i>	678 -688 (5)	-114,6 ÷ -123,1	PPPPPPPPP
<i>CHD3</i>	221 -225 (4)	-114,6	PPPPPPPPP
<i>CTNND2</i>	796 -803 (5)	-114,6	PAPPPPPPP
<i>DLX6</i>	132 -139 (6)	-114,6	PPPPPPPPP
<i>FOXB2</i>	486 -502 (5)	-114,6 ÷ -116,8	PPQPPPPPPPPP
<i>HTT</i>	262 – 269 (6)	-114,6	PPPPPPPPPPP
<i>IRF2BPL</i>	1367 – 1374 (6)	-114,6	AAAAAAAAAA
<i>IRS2</i>	2594 – 2598 (4)	-114,6	AAAAAAAAAA
<i>MEX3C</i>	424 – 427 (3)	-114,6 ÷ -121,0	PPPPPPPPPLPPP
<i>MNX1</i>	676 – 683 (6)	-114,6	AAAAAAAAAAAA
<i>RANBP9</i>	263 – 309 (5)	-114,6 ÷ -123,1	PPPPPPPPPPP
<i>SCXA</i>	471 – 474 (3)	-114,6	PPPPPPPPP
<i>SKOR2</i>	2080 – 2086* (5)	-114,6 ÷ -121,0	PAPPPPPPPPPPP
<i>SYNPO</i>	2919 – 2928(5)	-116,8	PPPPPPPPP
<i>TPRN</i>	462 – 472 (5)	-114,6 ÷ -121,0	PPPPPPP
<i>TRIM67</i>	798 – 805 (5)	-114,6	PPPPPPPPP
<i>ZIC3</i>	635 -645 (7)	-114,6	AAAAAAAAAAAA
<i>ZIC5</i>	1476 – 1492 (12)	-114,6	PPPPPPPPPPPPPP
<i>ZNF703</i>	1713 – 1720 (6)	-114,6	AAA АААААА
<i>ZSWIM6</i>	520 – 530 (8)	-114,6	AAAAAVAA

Примечание: в скобках указано число сайтов связывания в участке.

Таблица 2 – Характеристики сайтов связывания miR-3960 с интервалом 1-3 нуклеотида в 5'UTR mRNA некоторых генов человека

Гены мишени miR-3960	Начала сайтов, н.	Интервал ΔG , kJ/mole	Гены мишени miR-3960	Начала сайтов, н.	ΔG , kJ/mole
<i>BLMH</i>	182 – 192 (8)	-114,6 ÷ -121,0	<i>RAB26</i>	1 -14 (10)	-114,6
<i>C4orf19</i>	74 – 80 (5)	-114,6 ÷ -121,0	<i>RPRD2</i>	140 -149 (7)	-114,6 ÷ -121,0
<i>CUL3</i>	198 -202 (4)	-114,6	<i>SBFI</i>	42 -49 (6)	-114,6
<i>DCAF12L2</i>	117 -127 (8)	-114,6	<i>SMAD9</i>	57 – 64 (6)	-114,6
<i>DISP2</i>	13 – 26 (8)	-114,6	<i>TCEA1</i>	147 – 151 (4)	-114,6
<i>FAM50A</i>	66 -85 (10)	-114,6 ÷ -121,0	<i>USP25</i>	182 – 189 (6)	-114,6
<i>KCMF1</i>	168 – 175 (6)	-114,6 ÷ -121,0	<i>ZNF219</i>	279 -292 (9)	-114,6
<i>MTHFDIL</i>	43 -50 (6)	-114,6 ÷ -121,0			

Примечание: в скобках указано число сайтов связывания в участке.

на отличие нуклеотидных последовательностей miR-3960 и miR-8072 при взаимодействии их с mRNA этих генов величина $\Delta G/\Delta G_m$ равняется более 90%. Это объясняется тем, что замены пуринов на пурины и пиримидины на пиримидины в

сайтах связывания существенно не изменяют свободную энергию взаимодействия miRNA с mRNA. Кроме приведенных в таблице 4 генов мишеней miR-8072 имеются и другие гены, экспрессия которых может подавляться этой miR-

Таблица 3 – Характеристики сайтов связывания miR-3960 с интервалом три нуклеотида и miR-3620-5p с интервалом пять нуклеотидов в mRNA генов человека

Гены мишени miR-3960	Начало сайтов связывания, н.	Интервал ΔG, kJ/mole	Гены мишени miR-3620-5p	Начала сайтов связывания, н.	ΔG, kJ/mole
<i>AFF2</i>	21, 24, ... 45 (9)	-114,6*	<i>C20orf112</i>	96, 101, 106	-123,1, ÷ -118,9*
<i>BCL11A</i>	181, 184, ... 193 (9)	-114,6*	<i>CCNA1</i>	138, 143	-123,1, -118,9*
<i>BCL2L11</i>	68, 71, ... 89 (9)	-114,6*	<i>KLF13</i>	196, 201	-123,1, -121,0*
<i>CDH2</i>	390, 393, ... 405 (6)	-112,5 ÷ -116,8*	<i>LIMK1</i>	92, 97	-123,1, -121,0*
<i>DAZAP1</i>	37, 40, ... 58 (8)	-114,6*	<i>OLFM1</i>	227, 232	-118,9, -121,0*
<i>GNB2</i>	79, 82, ... 94 (8)	-114,6*	<i>PHKG2</i>	3471, 3476	-123,1, -118,9***
<i>KIF3B</i>	54, 57, ... 75 (8)	-114,6 ÷ -121,0*	<i>PIK3R2</i>	755, 761	-121,0, -123,1**
<i>NDRG3</i>	20, 23, ... 38 (7)	-114,6 ÷ -116,8*	<i>STK32A</i>	16, 21	-118,9, -125,2*
<i>PRKG1</i>	128, 131, ... 40 (5)	-114,6*	<i>TBX2</i>	58, 63	-118,9, -121,0*
<i>RHOT</i>	2, 5, ... 29 (10)	-114,6*	<i>TGFBR3</i>	3065, 3090	-123,1, ** - 125,2***
<i>TSPAN7</i>	24, 27, ... 36 (6)	-114,6 -118,8*			

Примечание: в скобках указано число сайтов связывания в участке;
*, ** и *** – сайты локализованы в 5'UTR, CDS и 3'UTR, соответственно.

Таблица 4 – Схемы взаимодействия miR-3960 и miR-8072 с mRNA в общих сайтах

3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCCGCCGCCGCCGCCGCC 3' <i>BCL11A</i> 180* 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072	3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCCGCCGCCGCCGCCGCC 3' <i>CTNND2</i> 875** 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072
3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCCGCCGCCGCCGCCGCC 3' <i>FAM135B</i> 35* 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072	3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCTGCCGCCGCCGCCGCC 3' <i>FZD8</i> 500** 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072
3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCCGCCGCCGCCGCCGCC 3' <i>RIMS4</i> 14* 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072	3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCCGCCGCCGCCGCCGCC 3' <i>FOXF2</i> 205** 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072
3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCTGCCGCCGCCGCCGCC 3' <i>TSPAN7</i> 30* 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072	3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCACCTGCCCCCGCCGCCGCC 3' <i>PDE4D</i> 337** 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072
3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCCGCCGCCGCCGCCGCC 3' <i>ZNF219</i> 282* 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072	3'GG-GGGCGGAGGCGGCGGCGG 5'miR-3960 5'CCGCCAGCCCCCGCCGCCGCC 3' <i>PDX1</i> 225** 3'GACGGAUGGAGG-GGCGGCGG 5'miR-8072

Примечание. * и ** – сайты локализованы в 5'UTR и CDS, соответственно.

НА. Сайты связывания miR-8072 располагались преимущественно в 5'UTR, CDS и только 17% в 3'UTR.

Нами высказано предположение, что локализация сайтов связывания miRNA в 5'UTR и CDS способствует более ранней остановке синтеза белка, что экономит энергию и время по сравнению с остановкой синтеза белка в случае

локализации сайта связывания miRNA в 3'UTR [3]. Данные настоящей работы о локализации сайта связывания в miRNA в CDS показывают, что он в большинстве случаев расположен ближе к старт-кодону.

Изученные miRNA имеют гены мишени участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза при онкогенезе (табл. 5). Для miR-3960 гены

мишени *E2F1*, *STEAP3*, *TP53BP2* участвуют в регуляции как клеточного цикла, так и апоптоза. Для miR-8072 таким геном является *HIPK2*. Для обеих miRNA в регуляции клеточного цикла имеются общие гены мишени (*CDK2AP1*, *DAB2IP*, *NF1*, *TSPYL2*). В регуляции апоптоза для miR-3960 и miR-8072 участвуют гены мишени (*BBC3*, *BMF*, *CSRNPI*).

Ген *TGFBI*, регулирующий клеточный цикл и апоптоз, является мишенью для miR-3620-5p, которая имеет несколько сайтов связывания с mRNA данного гена в 3'UTR. Ген *LZTS1*, участвующий в регуляции клеточного цикла, является мишенью для miR-3620-5p и сайты связывания ее выявлены как в 5'UTR, так и в 3'UTR (табл. 5). Таким образом, в системе генов, уча-

ствующих в клеточном цикле и апоптозе имеются как специфичные, так общие гены, экспрессия которых может регулироваться изученными miRNA.

К сожалению, экспериментальных данных по установлению сайтов связывания miR-3960, miR-3620-5p и miR-8072 мало, однако имеющиеся данные подтверждают высокую предсказательную силу разработанной нами программы. Например, установлено связывание miR-3960 в CDS mRNA гена *HOXA2* [7]. В работе отчетливо показано сильное торможение синтеза *HOXA2* при наличии miR-3960. Продукция *HOXA2* восстанавливалась при снятии действия miR-3960. Сверхэкспрессия miR-3960 способствует BMP2-индуцированному остеобластогенезу [7].

Таблица 5 – Гены мишени miRNA участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза

miRNA	Гены клеточного цикла	Гены апоптоза
mir-3960	5'UTR: <i>CDK2AP1</i> , 47, 86; <i>CDK2AP1</i> , 455, 93; <i>E2F1</i> , 89, 92; <i>EGFR</i> , 87, 86; <i>EXT1</i> , 99, 92; <i>HRAS</i> , 61, 88; <i>KAT2B</i> , 217, 88; <i>LATS2</i> , 94, 88; <i>MAPRE3</i> , 108, 90; <i>NF1</i> , 300, 86; <i>PCBP4</i> , 99, 88; <i>PTMA</i> , 64, 90; <i>RHOV</i> , 206, 90; <i>SMARCB1</i> , 187, 865; <i>STEAP3</i> , 22, 86; <i>TP53BP2</i> , 158, 88. CDS: <i>DAB2IP</i> , 2749, 92; <i>E2F3</i> , 460, 88; <i>E2F5</i> , 133, 86; <i>FOXCl</i> , 715, 92; <i>HIC1</i> , 686, 88; <i>LATS2</i> , 1857, 93; <i>RASSF5</i> , 147, 88; <i>RBI</i> , 224, 95; <i>TSPYL2</i> , 215, 97; <i>WT1</i> , 574, 90. 3'UTR: <i>AXINI</i> , 3470, 86; <i>GTSE1</i> , 2911, 86.	5'UTR: <i>AKT1</i> , 139, 88; <i>BCL2L11</i> , 67, 92; <i>BMF</i> , 80, 92; <i>CSRNPI</i> , 26, 93; <i>E2F1</i> , 90, 92; <i>GSK3B</i> , 13, 92; <i>GSK3B</i> , 358, 88; <i>HTRA2</i> , 243, 88; <i>MAP3K1</i> , 196, 92; <i>PIK3CA</i> , 3, 88; <i>PRKACA</i> , 180, 86; <i>STAT5A</i> , 539, 88; <i>STEAP3</i> , 22, 86; <i>TNFSF12</i> , 85, 86; <i>TP53BP2</i> , 158, 88. CDS: <i>FASLG</i> , 323, 90; <i>MAP3K5</i> , 493, 88; <i>TRADD</i> , 653, 88. 3'UTR: <i>BBC3</i> , 1136, 88.
mir-3620-5p	5'UTR: <i>LZTS1</i> , 71, 85; <i>RASSF1</i> , 70, 85; <i>SMARCB1</i> , 139, 87. CDS: <i>NDN</i> , 341, 90. 3'UTR: <i>LZTS1</i> , 4442, 85; <i>TGFBI</i> , 2056, 86; <i>TGFBI</i> , 2086, 87.	5'UTR: <i>AKT1</i> , 165, 94; <i>NFKB1</i> , 297, 89. CDS: <i>CSRNPI</i> , 1153, 87. 3'UTR: <i>TGFBI</i> , 2056, 86; <i>TGFBI</i> , 2086, 87.
mir-8072	5'UTR: <i>CDK2AP1</i> , 446, 89; <i>NF1</i> , 341, 86; <i>PTMA</i> , 76, 89. CDS: <i>DAB2IP</i> , 2746, 86; <i>HIPK2</i> , 2228, 86; <i>ING1</i> , 1486, 89; <i>KLK10</i> , 232, 86; <i>TSPYL2</i> , 208, 87.	5'UTR: <i>BMF</i> , 48, 88; <i>BMF</i> , 70, 88; <i>CSRNPI</i> , 20, 86. CDS: <i>BBC3</i> , 397, 91; <i>BBC3</i> , 434, 86; <i>BBC3</i> , 460, 86; <i>FOXO1</i> , 788, 88; <i>HIPK2</i> , 2228, 86.

Литература

- 1 Hausser J., Syed A.P., Bilén B., Zavolan M. Analysis of CDS-located miRNA target sites suggests that they can effectively inhibit translation // *Genome Res.* – 2013. – Vol. 23. – P. 604-615.
- 2 Ivashchenko A.T., Issabekova AS, Berillo O.A. miR-1279, miR-548j, miR-548m, and miR-548d-5p Binding Sites in CDSs of Paralogous and Orthologous PTPN12, MSH6, and ZEB1 Genes // *Biomed Res Int.: Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-10.
- 3 Berillo O., Régner M., Ivashchenko A. Binding of intronic miRNAs with mRNAs of genes coding intronic microRNAs and proteins participating in tumorigenesis // *Computers in Biology and Medicine.* – 2013. – Vol. 43. – P. 1374-1381.
- 4 Kool E.T. Hydrogen bonding, base stacking, and steric effects in DNA replication // *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* – 2001. – Vol. 30. – P. 22.
- 5 Leontis N.B., Stombaugh J., Westhof E. The non-Watson-Crick base pairs and their associated isosteric matrices // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – Vol. 30. – P. 3497-3531.
- 6 Ниязова Р.Е., Иващенко А.Т., Берилло О.А. и др. Особенности сайтов связывания miR-3960, miR-3620-5p и miR-8072 с mRNA генов человека // *Вестник КазНУ серия биологическая.* – 2013. – Т. 3/1, № 59. – С. 281-285.
- 7 Hu R. A Runx2/miR-3960/miR-2861 regulatory feedback loop during mouse osteoblast differentiation // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 12328-12339.