

21 Arenas-Huertero C., Perez B., Rabanal F. et al. Conserved and novel miRNAs in the legume *Phaseolus vulgaris* in response to stress. *Plant Molec. Biol.*, 2009, V.70, P.385-401.

22 Jian X., Zhang L., Li G. et al. Identification of novel stress-regulated microRNAs from *Oryza sativa* L. // *Genomics*, 2010, V.95, P.47-55.

23 Juarez M.T., Kui J.S., Thomas J., Heller B.A., Timmermans M.S. microRNA-mediated repression of rolled leaf1 specifies maize leaf polarity // *Nature*, 2004, V.428, P.84-88.

24 Jung H.J., Kang H. Expression and functional analyses of microRNA417 in *Arabidopsis thaliana* under stress conditions // *Plant Physiol. Biochem.*, 2007, V.45, P.805-811.

25 Lee H., Yoo S.L., Lee J.H. et al., Genetic framework for flowering-time regulation by ambient temperature-responsive miRNAs in *Arabidopsis* // *Nucl. Acids Res.*, 2010, V.38, P.3081-3093.

### Тұжырым

Стресс факторларына өсімдіктердің жауабында қатысатын микроРНК туралы мәліметтер қарастырылған. Стресстің әр түрлі түрлеріне жауап реакцияларда және өсімдіктердің дамуының реттелуінде микроРНК-ның маңызды рөлі көрсетілген.

### Summary

It is considered a data by microRNA participation in the answer of plants to stress factors. It is marked the important role mRNA in regulation of development of plants and in response to various kinds of stress.

### УДК 577.21

Берилло О.А., Исабекова А.С., Хайленко В.А., Атамбаева Ш.А., Иващенко А.Т.

## СВОЙСТВА ИНТРОННЫХ miRNA ЧЕЛОВЕКА И ОСОБЕННОСТИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С mRNA

(Казахский национальный университет им. аль-Фараби)

Установлены сайты взаимодействия 686 интронных miRNA с mRNA 51 генов кодирующих интронные miRNA. Выявлены особенности взаимодействия изученных miRNA с 5'UTR, CDS и 3'UTR mRNA каждого гена. Установлена значительная гетерогенность функциональных участков mRNA по плотности расположения этих сайтов и по числу сайтов связывания с miRNA. Выявлены miRNA отличающиеся высокой селективностью к mRNA определенных генов.

В 2001 году было показано, что miRNA (микроРНК) принадлежат к большому классу малых белок-некодирующих РНК. Многие miRNA имеют высокую степень эволюционного консерватизма структуры и выявлены у различных организмов [1]. Основная часть miRNA имеет интронное и межгенное происхождение. Транскрипция miRNA часто связана с экспрессией многих генов, которые кодируют белки и ncRNAs [2]. Около 37% интронных miRNA экспрессируются из интронов белок-кодирующих генов [3].

miRNA могут участвовать в онкогенезе. Некоторые miRNA ведут себя как супрессоры опухолей, то есть подавляют неконтролируемую пролиферацию клеток. Разная степень экспрессии miRNA была обнаружена у больных людей раком поджелудочной железы [2], молочной железы [4-6], рака толстой кишки [7-10], печени [11-12], аденокарциномой поджелудочной железы [13], и в других солидных опухолях относительно здоровых людей [14]. Определены некоторые miRNA, которые вовлечены в процесс метастазирования [15-16].

В настоящей работе изучены свойства интронных miRNA человека и особенности их взаимодействия с mRNA (матричная РНК) в 5'UTR (5'-нетранслируемая часть мРНК), CDS (белок-кодирующая нуклеотидная последовательность) и 3'UTR (3'-нетранслируемая часть мРНК). В качестве мишеней для интронных miRNA (in-miRNA) выбраны mRNA генов, которые кодируют интронные miRNA. По литературным данным, эти гены играют важную роль при развитии различных онкологических заболеваний. Большинство работ по изучению miRNA проводилось с целью выявления взаимодействия отдельных miRNA с конкретными mRNA, а также их взаимосвязанной экспрессии. Цель работы заключается в выявлении особенностей и закономерностей взаимодействия между 686 интронными miRNA и 51 mRNA генов кодирующих miRNA. Представляется важным установить интронные miRNA, регулирующие трансляцию mRNA генов кодирующих эти miRNA.

### Материалы и методы

В качестве материала использованы нуклеотидные последовательности mRNA генов, содержащих в интронах miRNA, заимствованные из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), *Homo sapiens* Genome build 37.2. Нуклеотидные последовательности miRNA и их pre-miRNA получены из базы данных miRBase (<http://www.mirbase.org>).

Для поиска интронных miRNA была разработана программа miRNA Finder 2.2 (<http://sites.google.com/site/malaheene/software/mirna-finder>). Для расчета величины свободной энергии гибридизации ( $\Delta G$ ) использовали программу RNAHybrid 2.1 (<http://bibiserv.techfak.uni-bielefeld.de/mahybrid/>). Поиск сайтов связывания miRNA проводили по всей нуклеотидной последовательности mRNA. Сайты взаимодействия miRNA с mRNA определяли на основании величины  $\Delta G$  и ее стандартного отклонения.

### Результаты и их обсуждение

С помощью разработанной программы для каждого гена были установлены интронные miRNA которые с уровнем достоверности  $p < 0,002$  взаимодействуют с mRNA соответствующего гена (таблицы 1-5). Все гены распределили по группам в зависимости от особенностей взаимодействия их mRNA с in-miRNA. Средняя плотность сайтов связывания интронных miRNA с mRNA и их 5'UTR, CDS и 3'UTR составляла соответственно 7,4; 14,9; 6,8 и 7,4 сайтов в расчете на 1000 нуклеотидов их длины в каждой из этих нуклеотидных последовательностей. После формирования групп генов с отчетливо выраженными особенностями взаимодействия их mRNA и ее 5'UTR, CDS и 3'UTR с in-miRNA (таблицы 1-4) оставшиеся гены включили в таблицу 5.

Было выявлено, что mRNA разных генов существенно отличаются по количеству сайтов взаимодействия с miRNA. Для in-miRNA среднее число сайтов на mRNA гена с нормированием ее длины на тысячу нуклеотидов изменялось от 1,4 (*TNFAIP6*) до 21,9 сайтов (*BBC3*) при сходной длине - 1423 н. (таблица 3) и 1827 н. (таблица 4), соответственно. Следовательно, экспрессия гена *BBC3* находится под сильным селективным контролем со стороны miRNA, а в регуляции экспрессии гена *TNFAIP6* miRNA практически не участвуют. В таблице 1 приведены данные о mRNA генов в 5'UTR которых имеется повышенная плотность сайтов взаимодействия с in-miRNA. В 5'UTR mRNA генов *BRE*, *EPCAM*, *EPHB2*, *HDAC4*, *MAP7D2*, *PTPRJ*, *SLIT2*, *SLIT3* имеется повышенное сродство к in-miRNA. В mRNA этих генов имеется высокая сопряженность между числом сайтов для in-miRNA во всей mRNA, 5'UTR, CDS и 3'UTR. Коэффициент корреляции между числами сайтов связывания равен  $r=0,9$  ( $p < 1,9e-10$ ). Следовательно, сходство mRNA этих генов по сродству к in-miRNA далеко не случайно. Остается неясной причина высокого сходства mRNA этих генов по действию на них in-miRNA.

**Таблица 1** - Характеристики связывания in-miRNA с mRNA генов обладающих высоким сродством 5'UTR к miRNA

Ген	Длина гена, н.	Длина 5'UTR, н.	Длина CDS, н.	Длина 3'UTR, н.	miRNA на ген	Сайты/ ген	Сайты/ 5'UTR	Сайты/ CDS	Сайты/ 3'UTR
<i>ABCF1</i>	3464	95	2538	831	18	5,2	21,3	5,5	2,4
<i>BRE</i>	1891	177	1248	466	15	7,9	34,1	6,4	2,2
<i>EPCAM</i>	1718	358	945	415	17	9,9	36,4	4,2	0,0
<i>EPHB2</i>	4866	145	2961	1760	31	6,2	48,6	3,7	6,8
<i>FOXP1</i>	6222	526	2034	3662	38	6,6	26,7	6,4	3,8
<i>GIPR</i>	2024	99	1401	524	20	10,4	40,4	8,6	9,5
<i>HDAC4</i>	8976	792	3255	4929	79	12,0	54,4	11,1	5,9
<i>MAP7D2</i>	4151	117	2322	1712	23	6,0	25,6	8,2	1,8
<i>PTPRJ</i>	7849	355	4014	3480	36	5,4	53,5	3,0	3,2
<i>SLIT2</i>	4950	204	4590	157	21	4,2	29,4	3,3	0,0
<i>SLIT3</i>	5380	420	4572	389	42	8,6	33,3	7,0	0,0
Ср.знач.	4681	299	2716	1666	31	7,5	36,7	6,1	3,2

Среди изученных генов есть такие (*CDH13*, *EIF4H*, *EVL*, *IGF1R*, *MRE11A*, *NOTCH1*, *TNKS*), mRNA которых не содержит в 5'UTR ни одного сайта для in-miRNA (таблица 2). Отсутствие сайтов гибридизации miRNA с 5'UTR mRNA генов *EIF4H*, *LFNG* и *TNKS* можно объяснить их короткой длиной, равной 8 н., 17 н. и 5н. соответственно. В mRNA гена *NOTCH1* 5'UTR отсутствует. Для остальных генов сложно объяснить отсутствие каких-либо достоверных сайтов связывания miRNA с mRNA.

**Таблица 2** - Характеристики связывания in-miRNA с mRNA генов обладающих низким сродством 5'UTR к miRNA

Ген	Длина гена, н.	Длина 5'UTR, н.	Длина CDS, н.	Длина 3'UTR, н.	miRNA на ген	Сайты/ ген	Сайты/ 5'UTR	Сайты/ CDS	Сайты/ 3'UTR
<i>CDH13</i>	3828	119	2141	1566	13	3,4	0,0	3,7	3,2
<i>EIF4H</i>	2546	8	746	1791	18	7,1	0,0	2,7	8,9
<i>EVL</i>	1842	87	1257	498	23	13,0	0,0	13,5	14,1
<i>FBXW7</i>	3896	149	2124	1623	13	3,9	0,0	5,7	1,9
<i>IGF1R</i>	11242	50	4104	7088	61	6,1	0,0	4,9	6,9
<i>LFNG</i>	2374	17	1140	1217	30	13,9	0,0	12,3	15,6
<i>MRE11A</i>	5141	189	2127	2825	9	1,8	0,0	1,9	1,8
<i>NOTCH1</i>	9294	0	7669	1625	72	10,9	0,0	10,9	9,9
<i>TNKS</i>	9599	5	3984	5610	28	3,2	0,0	5,8	1,4
Ср.знач.	5529	69	2810	2649	30	7,0	0,0	6,8	7,1

К числу не случайных явлений также следует отнести и то, что mRNA некоторых генов не имеет в 3'UTR сайтов связывания с in-miRNA (таблица 3). Приведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что широко распространенное мнение, что miRNA действуют в основном на 3'UTR и все регуляторные действия этих miRNA объясняются с этой позиции неверно. Гены *ABCA6* и *CCAR1* не включены в таблицу 2 с отсутствием сайтов связывания in-miRNA в 5'UTR, потому что длина 5'UTR меньше длины 3'UTR.

**Таблица 3** - Характеристики связывания in-miRNA с mRNA генов обладающих низким средством 3'UTR к miRNA

Ген	Длина гена, н.	Длина 5'UTR, н.	Длина CDS, н.	Длина 3'UTR, н.	miRNA на ген	Сайты/ ген	Сайты/ 5'UTR	Сайты/ CDS	Сайты/ 3'UTR
<i>ABCA6</i>	5296	175	4854	267	11	2,1	0,0	2,3	0,0
<i>CCAR1</i>	3858	119	3453	286	13	3,4	0,0	3,8	0,0
<i>PRKG1</i>	3824	1614	2016	194	7	2,1	1,9	2,0	0,0
<i>TNFAIP6</i>	1423	76	834	513	2	0,0	0,0	2,4	0,0
Ср.знач.	3600	496	2789	315	8	1,9	0,5	2,6	0,0

Среди mRNA изученных генов выявлены такие, которые имеют повышенное содержание сайтов связывания in-miRNA (таблица 4) почти во всех участках, то есть в 5'UTR, CDS и особенно в 3'UTR. К генам с такими свойствами относятся *AATK*, *BBC3*, *BIRC7*, *EGFL7*, *HNF4A*, *LRP1*, *LRR4*. Не смотря на короткую длину 5'UTR mRNA гена *AATK* (80 н.), он имеет высокое средство miRNA к mRNA (38,0).

**Таблица 4** - Характеристики связывания in-miRNA с mRNA генов обладающих повышенным средством большинства участков к miRNA

Ген	Длина гена, н.	Длина 5'UTR, н.	Длина CDS, н.	Длина 3'UTR, н.	miRNA на ген	Сайты/ ген	Сайты/ 5'UTR	Сайты/ CDS	Сайты/ 3'UTR
<i>AATK</i>	5312	80	4125	1107	82	20,1	38	20,4	18,1
<i>BBC3</i>	1827	164	786	877	36	21,9	0,0	19,1	28,5
<i>BIRC7</i>	1322	173	897	252	25	21,2	5,8	25,7	15,9
<i>EGFL7</i>	1529	315	822	392	26	19,6	35,0	9,7	28,1
<i>HNF4A</i>	1600	89	1254	257	24	15,0	22,7	8,0	46,7
<i>LRP1</i>	14905	466	13635	804	120	9,9	25,8	9	16,2
<i>LRR4</i>	3707	1608	1962	137	32	8,6	5,6	9,2	36,2
Ср.знач.	4315	414	3354	547	49	16,6	19,0	14,4	27,1

Для оставшихся генов характеристики связывания их mRNA с in-miRNA (таблица 5) близки приведенным выше средним характеристикам связывания всех интронных miRNA с mRNA 51 гена.

**Таблица 5** - Характеристики связывания in-miRNA с mRNA генов обладающих средним средством к miRNA.

Ген	Длина гена, н.	Длина 5'UTR, н.	Длина CDS, н.	Длина 3'UTR, н.	miRNA на ген	Сайты/ ген	Сайты/ 5'UTR	Сайты/ CDS	Сайты/ 3'UTR
<i>AKT2</i>	5263	262	1446	3555	66	14,6	7,7	5,5	18,9
<i>ANTXR1</i>	5893	356	1695	3842	27	4,6	11,3	9,5	1,8
<i>ATF2</i>	2111	262	1518	331	4	1,9	3,8	2,0	0,0
<i>BCAS1</i>	3475	338	1755	1382	19	5,5	11,9	4,7	5,1
<i>BID</i>	2490	324	726	1440	12	5,2	9,3	6,9	3,5
<i>BIRC6</i>	15703	134	14574	995	47	3,1	15,0	3,2	0,0
<i>DMD</i>	13993	244	11058	2691	24	2,1	4,1	2,3	1,1
<i>DNMT3A</i>	4380	338	2739	1303	30	7,5	11,9	9,1	3,1
<i>DTL</i>	4412	314	2193	1905	8	1,8	6,4	1,8	1,1
<i>EBF3</i>	4361	59	1656	2646	21	5,0	17,2	5,4	4,5
<i>ERBB4</i>	11923	98	3927	7898	27	2,4	10,3	3,3	1,8
<i>HUWE1</i>	14735	402	13125	1207	55	4,3	10,0	4,4	2,5
<i>IGF2</i>	5165	752	543	3870	58	13,8	14,7	1,9	15,3
<i>LFNG</i>	2374	17	1140	1217	30	13,9	0,0	12,3	15,6
<i>MAP2K4</i>	3743	69	1200	2474	14	4,0	14,5	8,3	1,6
<i>MCM7</i>	2900	1117	1632	151	28	9,7	13,4	7,4	6,6
<i>MTUS1</i>	6419	474	3813	2132	13	2,0	4,2	2,1	1,4
<i>NR2F2</i>	5110	1224	1245	2641	33	8,4	7,4	12,1	7,2
<i>PTK2</i>	4453	230	3159	1064	13	2,9	17,4	2,9	0,0
<i>SDCCAG8</i>	2604	156	2142	306	12	4,6	12,8	3,3	9,8
<i>SPATA13</i>	8457	322	3834	4301	48	6,3	18,6	8,1	3,7
Ср.знач.	6380	357	3577	2255	28	5,5	11,1	5,2	4,4

Наибольшая плотность сайтов взаимодействия miRNA с mRNA характерна для 5'UTR. Если исходить из биологической роли miRNA как регуляторов трансляции, то предпочтительнее это делать на 5'UTR, поскольку быстрее и энергетически выгоднее блокировать трансляцию в самом начале процесса без связывания с рибосомой.

Связывание miRNA с CDS предполагает прекращение элонгации белка при достижении соответствующего сайта их взаимодействия. При связывании miRNA с 3'UTR белок может синтезироваться полностью, либо блокироваться на последних этапах элонгации, если комплекс RISC (RNA-induced silencing complex) будет этому препятствовать.

Рассмотренные выше отличия взаимодействия miRNA с mRNA различных генов свидетельствует о неслучайном выборе определенных участков mRNA для взаимодействия с miRNA. Можно предположить, что mRNA этих генов в процессе эволюции обрели такую 3D-конформацию, которая позволяет 5'UTR, CDS и 3'UTR взаимодействовать с соответствующими miRNA. Некоторые in-miRNA имеют предпочтение связываться с 5'UTR относительно других областей mRNA. Например, miR-1268b связывается с 5'UTR mRNA одиннадцати генов, miR-4486 - семи, miR-1228\* - шести, а miR-1908, miR-3173, miR-3178 и miR-4258 - пяти генов.

Некоторые mRNA имеют участки с высокой плотностью связывания miRNA. Например, в 3'UTR mRNA гена *AATK* в участке с началом 3089-3095 н. расположено 8 сайтов, в 5'UTR mRNA гена *MCM2* с началом 245-262 н. - 7 сайтов, а 5'UTR mRNA гена *HDAC4* имеется 4 участка для связывания по 4-7 miRNA. miRNA отличаются по количеству сайтов связывания с mRNA разных генов. Из in-miRNA с mRNA 51 гена наибольшее количество сайтов имеет miR-1268b - 45 сайтов. Эти сайты находятся в mRNA 19 генов, причем в mRNA генов *AATK*, *HDAC4* и *NOTCH1* расположено по 5 сайтов. MiR-4308 и miR-4486 имеют по 26 сайтов соответственно в mRNA 21 и 18 генов. Подавляющее число miRNA имеют по одному сайту связывания с mRNA одного гена.

Многие in-miRNA, связываются в некоторых mRNA с несколькими сайтами. Например, с CDS mRNA гена *NOTCH1* связываются в пяти сайтах miR-1268, miR-3665, miR-4266, miR-4455 и miR-4472. С 5'UTR mRNA гена *HDAC4* связываются в пяти сайтах miR-1268, miR-4443, miR-4466, miR-4483 и в шести сайтах miR-4674. miR-4508 имеет 32 сайта связывания в 18 генах и из этих сайтов 15 расположены в 5'UTR, что явно не случайно. Количество сайтов связывания miRNA с mRNA говорит о силе контроля экспрессии гена со стороны соответствующей miRNA, а количество генов контролируемых конкретной miRNA свидетельствует о функциональной важности этой miRNA.

Анализ результатов действия 51 in-miRNA на mRNA кодирующих их генов показал, что только восемь могут эффективно регулировать трансляцию mRNA. Это miR-558 (*BIRC6*), miR-1228\* (*LRP1*), miR-1250 (*AATK*), miR-1469 (*NR2F2*), miR-2467-3p (*HDAC4*), miR-3182 (*CDH13*), miR-3196 (*BIRC7*), miR-4297 (*EBF3*), где в скобках указаны кодирующие их гены. Отметим, что miR-1469 действует на 2 сайта, а miR-1228\* на 4 сайта mRNA кодирующих их генов. Из приведенных выше восьми miRNA, miR-558, miR-1228\*, miR-1469 и miR-3182 вместе с miR-1250 действуют на mRNA гена *AATK*. Этот пример показывает, насколько взаимосвязано с помощью in-miRNA может происходить экспрессия генов.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о важной регуляторной роли интронных miRNA в большом спектре биологических процессов, хотя исследование проведено только с 51 геном. Увеличение числа генов являющихся мишенями для miRNA позволит получить новые свойства и закономерности регуляции экспрессии генов человека с помощью miRNA.

#### Литература

- 1 Vella M.C., Slack F.C. *C. elegans* microRNAs // *The C. elegans Research Community*. - 2005. - V. 6. - № 2. - P. 11-20.
- 2 Rodriguez A., et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units // *Genome Res*. - 2004. - V. 14. - P. 1902-1910.
- 3 Lutter D., Marr C., Krumsiek J., Lang E.W., Theis F.J. Intronic microRNAs support their host genes by mediating synergistic and antagonistic regulatory effects // *BMC Genomics*. - 2010. - V. 11:224. - doi:10.1186/1471-2164-11-224.
- 4 Ying S.-Y., Lin S.-L. Current Perspectives In Intronic microRNAs (miRNAs) // *Journal of Biomedical Science*. - 2006. - V.13, № 2. - C. 23-30.
- 5 Lee E. J., Gusev Y., Jiang J. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. // *Int J Cancer*. - 2006. - V. 45, № 3. - P. 36-40.
- 6 Bloomston M., Frankel W.L., Petrocca F. Profils d'expression du microARN pour différencier l'adénocarcinome pancréatique d'un pancréas normal et d'une pancréatite chronique // *JAMA*. - 2007. - V. 297. - № 17. - P. 190.
- 7 Iorio M.V., Ferracin M., Liu C.G. MicroRNA gene expression deregulation in // *Cancer Res*. - 2005. - V. 65. - P. 7065-7070.
- 8 Ryan B.M., Robles A.I., Harris C.C. Genetic variation in microRNA networks: the implications for cancer research // *Nat. Rev. Cancer*. - 2010. - V. 10 (6). - P. 389-402.
- 9 Emma V. B., et al. microRNA evaluation of unknown primary lesions in the head and neck // *Molecular Cancer*. - 2009. - V. 8. - № 127. - P. 1-7.

10 Gregersen L.H., Jacobsen A.B., Frankel L.B. et al. *MicroRNA-145 Targets YES and STAT1 in Colon Cancer Cells // PLoS One.* - 2010. - V. 5 (1). - e8836

11 Moore K.J., Rayner K.J., Suárez Y., Fernández-Hernando C. *The Role of MicroRNAs in Cholesterol Efflux and Hepatic Lipid Metabolism // Annu. Rev. Nutr.* - 2010. - aug,18. - e21548778.

12 Ogier-Denis, E., Vandewalle, A., Laburthe, M. *MicroARN et physiopathologie intestinale // Medicine science.* - 2007. - V. 23. - № 1. - P. 1-6.

13 Roldo C., Missiaglia E., Hagan J. P. *MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior // J. Clin. Oncol.* - 2006. - V. 24. - № 29. - P. 4677-4684.

14 Gee H.E., Buffa F.M., Camps C., Ramachandran A. et al. *The small-nucleolar RNAs commonly used for microRNA normalisation correlate with tumour pathology and prognosis // Br. J. Cancer.* - 2011. - V. 104 (7). - P. 1168-1177.

15 Dumas C. *Cancer: découverte d'un nouveau responsable de la métastase // Bulletin du Cancer.* - 2005. - V. 92. - № 9. - P. 757-762.

16 Bandyopadhyay S., Mitra R., Maulik U., Zhang M. *Development of the human cancer microRNA network // Silenc.* - 2010. - 1. - P. 6.

### Тұжырым

Бұл жұмыста 686 интронды miRNA-дың интронды miRNA кодтайтын 51 геннің mRNA-мен байланысу сайттары анықталды. Зерттелген miRNA-дың әрбір геннің mRNA-ның 5'UTR, CDS және 3'UTR-мен байланысу ерекшеліктері зерттелді. RNA функциональді бөліктерінің miRNA-мен байланыстыру сайттарының саны бойынша және бұл сайттардың орналасу тығыздығына байланысты гетерогенділік анықталды. Кейбір miRNA гендердің mRNA-на сұрыптаушылықпен ерекшеленеді.

### Summary

Sites of interaction 686 intronic miRNAs with mRNAs of 51 genes coding intronic miRNAs are established. Peculiarities of interaction of observed miRNAs with mRNAs of each gene in 5'UTR, CDS and 3'UTR are revealed. Appreciable heterogeneity of functional sites of mRNAs on number of sites of linkage miRNAs with mRNAs and on density of locating of these sites is established. Intronic miRNAs differ by selectivity to mRNAs of certain genes are revealed.

УДК 577.21

Исабекова А.С., Берилло О.А., Хайленко В.А., Атамбаева Ш.А., Иващенко А.Т.

## СВОЙСТВА МЕЖГЕННЫХ miRNA ЧЕЛОВЕКА И ОСОБЕННОСТИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С mRNA

(Каззахский национальный университет им. аль-Фараби)

*Установлены сайты взаимодействия 784 межгенных miRNA с mRNA 52 генов кодирующих интронные miRNA. Выявлены особенности взаимодействия изученных miRNA с 5'UTR, CDS и 3'UTR mRNA каждого гена.*

Обнаружение miRNA одно из важных открытий XXI века, которое существенно дополняет представления о регуляции процесса трансляции. miRNA – это малые некодирующие белок последовательности РНК длиной 16-27 нуклеотидов [1]. Эндогенная miRNA кодируется в геномах вирусов [2], бактерий [3], одноклеточных эукариот [4], беспозвоночных [5], высших растительных [6] и животных организмов [7]. miRNA регулируют экспрессию генов на пост-транскрипционном этапе блокируя инициацию или элонгацию трансляции. При высокой комплементарности mRNA гена с miRNA, mRNA подвергается деградации в процессирующих тельцах (п-тельцах) [8].

Большой интерес к miRNA проявляется потому, что нарушение профиля экспрессии miRNA связывают с различными системными заболеваниями, такими как рак [9,10], сердечно-сосудистые [11] и аутоиммунные заболевания [12]. Перспективы дальнейших исследований в этой области связаны с разработкой диагностических методов, развитием новых подходов лечения этих заболеваний на основе miRNA, предсказыванием и прогнозированием эффективности терапии.

Сайты взаимодействия miRNA с mRNA гена расположены на всех участках гена: 3'-нетранслируемом участке (3'UTR), 5'-нетранслируемом участке (5'UTR), белок-кодирующей нуклеотидной последовательности (CDS). Но большинство исследований посвящено изучению взаимодействию miRNA с 3'UTR mRNA [13] и существующие базы данных составлены в основном только по сайтам в 3'UTR mRNA. Однако, опубликованы данные исследований демонстрирующие эффективное взаимодействие miRNA с mRNA в 5'UTR и CDS [14, 15].

Многие miRNA кодируются в межгенных участках ДНК, поэтому эти miRNA называют межгенные miRNA (ig-miRNA). Интронные miRNA (in-miRNA) кодируются в интронах белок-кодирующих генов и транскрибируются с DNA автономно от транскрипции pre-mRNA при наличии собственного промотора, либо вырезаются из pre-mRNA в виде pre-miRNA.