

УДК 577.21

О.А. Берилло*, А.Т. Иващенко, Р.Е. Ниязова, А.Ю. Пыркова, Ш.А. Атамбаева
 Национальная нанотехнологическая лаборатория КазНУ им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан
 *e-mail: devolia18@mail.ru

Особенности сайтов связывания miRNA семейства miR-1273 с mRNA генов человека

Проведен поиск сайтов связывания 2036 miRNA в mRNA 12175 генов человека, используя программу MirTarget. miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273g-5p, miR-1273h-3p и miR-1273h-5p имеют от 33 до 1074 генов-мишеней при свободной энергии гибридизации с мРНК равной 90% и более. Уникальные miRNA (miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p) имеют более 400 генов-мишеней. Установлены 100-нуклеотидные участки mRNA, содержащие несколько сайтов связывания с miRNA семейства miR-1273. Выявлена высокая консервативность упорядоченно расположенных сайтов связывания в 5'UTR, CDS и 3'UTR многих mRNA. В 3'UTR mRNA некоторых генов-мишеней выявлено до пяти повторяющихся участков с несколькими сайтами связывания с miRNA семейства miR-1273. Олигонуклеотиды сайтов связывания miRNA семейства miR-1273, расположенные в CDS, кодируют гомологичные олигопептиды в белках генов-мишеней.

Ключевые слова: mRNA, miR-1273, miRNA, сайты связывания.

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

miR-1273 жиынтығының адам гендерінің mRNA-мен байланысу сайттарының ерекшеліктері

MirTarget бағдарламасын қолданып, 12175 адам гендерінің mRNA-да 2037 miRNA-дың байланысу сайттарын іздестіру жүргізілген. MiR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273g-5p, miR-1273h-3p және miR-1273h-5p 33-тен 1074-ке дейін нысана гендері бар, олардың мРНК-мен байланысу энергиясы 90%-дан жоғары. Уникалды miRNA-дың (miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p) 400 нысана гендері бар. MiRNA-мен байланысатын бірнеше сайттары бар mRNA-ның 100 нуклеотидтік учаскілері табылған. Көп mRNA-дың 5'UTR, CDS және 3'UTR-де орналасқан сайттардың жоғары консервативтілігі анықталған. Кейбір нысана гендердің mRNA-ның 3'UTR-де miR-1273 жиынтығы miRNA-мен байланысатын беске дейін учаскілері бар. CDS орналасқан MiR-1273 жиынтығының байланысу сайттарының олигонуклеотидтері нысана гендердің ақуыздарында гомологиялық олигопептидтерді кодтайды.

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

O.A. Berillo, A.T. Ivashchenko, R.Y. Niyazova, A.Y. Pyrkova, S.A. Atambayeva

Features of binding sites of miR-1273 family with mRNA of human genes

The binding sites of 2,036 miRNAs with the mRNAs of 12,175 human genes was studied using the MirTarget program. miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273g-5p, miR-1273h-3p and miR-1273h-5p had from 33 to 1,074 mRNA target genes with a free hybridization energy of 90% and more. Unique miRNAs (miR-1273e, miR-1273f and miR-1273g-3p) had more than 400 target genes. It was established that 100 nucleotide sequences of mRNA contained binding sites for the miR-1273 family. High conservation of miRNA binding site was found in the 5'UTR, CDS or 3'UTR of many mRNAs. Five repeating sites containing some of the miR-1273 family's binding sites were found in the 3'UTR of several target genes. The oligonucleotides of miR-1273 family binding sites that were located in CDSs coded for homologous oligopeptides in the proteins of target genes.

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

После обнаружения microRNA (miRNA) [1], число публикаций, посвященных выяснению их биологической роли, постоянно и быстро растет. Интерес к miRNA вызван их участием в пост-транскрипционной регуляции экспрессии белок-кодирующих генов [2]. Эти наноразмерные молекулы прямо или опосредованно участвуют практически во всех ключевых процессах развития организмов [1-3]. Выявление генов-мишеней для miRNA часто несовершенно и некоторые программы предсказывают большое число ложно-положительных сайтов связывания. Поскольку miRNA регулируют экспрессию генов, то они являются участниками многих патологических процессов [4-8]. Показано изменение концентрации miRNA при развитии рака молочной железы [4], рака легкого [5], кишечника [6] и рака других локализаций [7, 8]. Одной из причин злокачественных заболеваний является изменение взаимодействия miRNA с mRNA онкогенов [9] и генов-супрессоров [10]. В связи с этим, необходимо выяснение роли miRNA в развитии этих заболеваний.

В настоящей работе изучено связывание 2036 miRNA с 12175 mRNA генов, большинство из которых участвуют в развитии рака легкого, молочной железы, органов желудочно-кишечного тракта и рака других органов. Необходимо установить особенности связывания miRNA с mRNA этих

генов. Обычно одна miRNA связывается только с одной или несколькими mRNA, а некоторые mRNA имеют по несколько сайтов связывания с разными miRNA и в пределах одного семейства. Экспрессия большинства белок-кодирующих генов человека прямо или опосредованно зависит от более 2000 miRNA, выявленных в настоящее время в его геноме. Необходимо установить связь между сайтами разных мРНК одного семейства во всех участках mRNA и организацию системы регуляции экспрессии множества генов.

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/malaheenee/software>). miRNA взяты из miRBase (<http://mirbase.org>). Семейство miR-1273 состоит из miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273g-5p, miR-1273h-3p и miR-1273h-5p. 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'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 [11]. Расстояние между A и C равно расстоянию между нуклеотидами G-C, A-U, G-U [12].

Результаты и их обсуждение

В работе рассчитывали степень связывания 2015 hsa-miRNA с mRNA 12175 генов человека. Некоторые члены семейства miR-1273 имели необычно много генов-мишеней относительно других miRNA. Например, miR-1273g-3p и miR-1273f могут связываться с 1074 и 766 генами-мишенями соответственно. MiRNA, имеющие несколько сот генов-мишеней, мы назвали уникальными miRNA (umiRNA). Члены семейства miR-1273 отличаются по месту кодирования, по длине, количеству и свойствам сайтов связывания с mRNA и т.д. Ниже приведены некоторые характеристики семейства miR-1273.

miR-1273a имеет 154 сайта связывания с 148 mRNA генов-мишеней. Некоторые mRNA имеют по два сайта связывания miR-1273a. 146 сайтов связывания miR-1273a расположено в 3'UTR, шесть сайтов – в 5'UTR и два сайта – в CDS. мРНК 84 генов-мишеней имеют по одному сайту связывания с miR-1273c и один ген имеет два сайта. Семь сайтов связывания miR-1273c расположены в 5'UTR, два сайта – в CDS и 76 сайтов – в 3'UTR. Шесть сайтов связывания miR-1273d расположены в 5'UTR, пять сайтов – в CDS и 104 сайтов – в 3'UTR. miR-1273e имеет 449 сайтов связывания в мРНК 413 генов-мишеней. Среди них, 19 сайтов связывания miR-1273e расположены в 5'UTR, девять сайтов – в CDS и 421 сайтов – в 3'UTR. В мРНК 766 генов miR-1273f имеет 886 сайтов связывания. Среди них, 45 сайтов расположены в 5'UTR, 40 сайтов – в CDS и 801 сайтов – в 3'UTR. Нуклеотидные последовательности этих сайтов связывания некоторых mRNA представлены на рисунке 1. mRNA десяти генов имели полностью комплементарные сайты связывания miR-1273f. mRNA генов *GNL3L*, *IRGQ*, *ORAI2*, *PLCXD1* имели по четыре сайта связывания с miR-1273f, которые расположены в 3'UTR. miR-1273g-3p имеет 1330 сайтов-связывания в мРНК 1074 генов. 69 сайтов связывания miR-1273g-3p расположены в 5'UTR, 38 сайтов – в CDS и 1223 сайтов – в 3'UTR. mRNA семи генов имели полностью комплементарные сайты связывания с miR-1273g-3p. mRNA генов *NOL9*, *PLCXD1*, *ZNF490*, *CYP20A1*, *GNL3L*, *PPMIK*, *RBMS2*, *SAR1B* и *SLC35E2* имели по четыре сайта связывания. mRNA генов *IRCQ*, *ZNF850* имели пять сайтов связывания, и mRNA гена *MDM4* – 6 сайтов связывания с miR-1273g-3p. Все эти сайты расположены в 3'UTR. мРНК 33 генов-мишеней имели по одному сайту связывания miR-1273g-5p. Два сайта расположены в 5'UTR, пять сайтов – в CDS и 26 сайтов – в 3'UTR. miR-1273h-3p имеет 38 генов-мишеней: три сайта расположены в 5'UTR, в CDS нет сайтов и 35 сайтов – в 3'UTR. miR-1273h-5p имеет 127 сайтов связывания в мРНК 126 генов-

мишеней. 11 сайтов расположены в 5'UTR, 14 сайтов – в CDS и 102 сайтов – в 3'UTR. В результате исследований, выявлены 100-нуклеотидные участки mRNA нескольких сот генов-мишеней, в которых упорядоченно расположены сайты связывания семейства miR-1273 (Рисунок 1). Упорядоченно расположенные сайты связывания двух miRNA в mRNA одного гена мы будем называть парными сайтами. miR-1273g-3p и miR-1273f имели 582 общих генов-мишеней, в mRNA которых содержатся парные сайты связывания этих miRNA. В mRNA 24 генов парные сайты расположены в 5'UTR, в mRNA 18 генов в CDS и 540 парных сайтов связывания расположено в 3'UTR. На рисунке 1 (А) изображены схемы расположения сайтов связывания miR-1273g-3p и miR-1273f в 3'UTR mRNA нескольких генов-мишеней.

Участок нуклеотидной последовательности 3'UTR гена *SNTB2*, содержащий парный сайт связывания miR-1273g-3p и miR-1273f, выбран для сравнения с парными сайтами других mRNA генов-мишеней. В большинстве случаев, в сайтах связывания происходят замены нуклеотидов (пурин на пурин и пиримидин на пиримидин) с сохранением водородной связи. Данные рисунка 1 показывают, что сайты связывания miR-1273g-3p и miR-1273f в mRNA всех генов расположены друг от друга на расстоянии 12 нуклеотидов. Нуклеотидные последовательности выявленных участков 3'UTR mRNA генов-мишеней являются высоко гомологичными, что свидетельствует об их не случайном происхождении. mRNA многих генов содержат два и более участков с парными сайтами связывания miR-1273g-3p и miR-1273f. В 3'UTR гена *IRGQ* выявлено шесть упорядоченных парных сайтов связывания с miR-1273g-3p и miR-1273f. 5'UTR 24 генов тоже имеют упорядоченные парные сайты связывания miR-1273g-3p и miR-1273f, которые представлены на рисунке 1 (Б). Степень гомологии нуклеотидов в участках 5'UTR mRNA этих генов высокая. Расстояние между сайтами связывания равно 12 нуклеотидам, что свидетельствует об общности происхождения участков в 5'UTR и 3'UTR, содержащих сайты связывания с miR-1273g-3p и miR-1273f. Схемы расположения парных сайтов связывания miR-1273g-3p и miR-1273f в CDS для mRNA 12 генов приведены на рисунке 1 (Б). Расстояние между сайтами связывания равно 12 нуклеотидам. Гомология нуклеотидов вне сайтов связывания miR-1273g-3p и miR-1273f меньше, чем в участках расположенных в 5'UTR и 3'UTR.

Поиск сайтов связывания представителей семейства miR-1273 с mRNA 12175 генов показал что miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1273g-5p, miR-1273h-3p и miR-1273h-5p имеют от 33 до 1074 генов-мишеней. Наличие сайтов связывания одной miRNA в сотнях mRNA позволяет контролировать экспрессию этих генов следующим образом. Уникальная miRNA будет связываться с mRNA-мишенями в зависимости от сродства к этим mRNA и их концентрации. В большей степени будет ингибироваться трансляция mRNA с высоким сродством к miRNA и находящаяся в меньшей концентрации по сравнению с miRNA. Гены-мишени, которые экспрессируются в большем количестве относительно miRNA и имеют низкое сродство к ней, будут менее зависимы от этой miRNA.

Такая система взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней будет работать как буфер на основе miRNA, то есть, пул этой miRNA будет поддерживать определенное соотношение экспрессии генов-мишеней. Трансляция mRNA, которые не имеют сайтов связывания с miRNA, может опосредованно зависеть от них через изменение экспрессии соответствующие транскрипционных факторов. В итоге, регуляция экспрессии множества генов-мишеней одной miRNA в клетке может распространяться на экспрессию значительно большего числа генов, чем генов-мишеней.

miRNA, имеющие один или несколько генов-мишеней, дополняют регуляторную роль уникальных miRNA. В норме, экспрессия подконтрольных miRNA генов происходит сбалансировано. Существенные увеличения или уменьшения синтеза miRNA, особенно miRNA, могут привести к дисбалансу экспрессии генов в геноме. Таким образом, при изменении экспрессии генов miRNA может нарушаться течение метаболических процессов, реализация программы развития организма, ответ организма на разные воздействия и т.д., что может привести к развитию различных патологий.

Предполагаемая нами роль miRNA и других miRNA возможна, поскольку они циркулируют в крови и для них доступны практически все клетки организма [4-8].

A

miR-1273g-3p		miR-1273f			
3'	GAGUCCGACCUCACGUCACCA 5'	3'	GUGACGUUGGAGGUAGAGG 5'	3'	
5'		5'			
CGUUCUGUCUCCAGGCU	GGAGUGCAGUGGCAUGAUCUCGGCU	CACUGCAACCUCU	AGGUUCAAGUGAUUCUCCUGAGU	<i>SNTB2</i> 3639*	
U·C·	·G·U·	·G·	·UG·	·UU·U·CGA·	<i>AAK1</i> 16607
UAC·	·A·	·G·	·U·	·CG·	<i>AFMD1</i> 1368
·AC·	·G·	·UG·	·U·	·G·	<i>ALDH1B1</i> 2760
·ACG·	·A·G·	·GC·	·A·	·G·	<i>ANGEL2</i> 3545
U·C·	·UG·	·CA·	·A·A·	·C·	<i>APOOL</i> 2297
·AC·	·GG·	·GCA·	·U·	·C·	<i>ARHGAP26</i> 5262
·AC·	·A·CUG·	·U·	·CC·	·C·	<i>ATG14</i> 3414
U·C·	·A·	·C·	·C·	·CAA·	<i>C22ORF25</i> 1729
·C·	·C·	·CU·	·	·CG·	<i>CA5B</i> 2335
U·C·	·U·UG·	·G·	·G·	·CG·	<i>CBX5</i> 8493
GC·CU·	·C·	·GCC·	·U·	·G·	<i>CHST6</i> 5857
·AC·G·	·A·	·GCA·	·A·	·U·	<i>COX18</i> 1819
A·C·	·G·	·C·	·A·	·G·	<i>CRX</i> 1579
GAGGUCUCAG·		·G·	·A·	·U·	<i>CYP20A1</i> 9341
·CA·	·UG·	·G·	·C·	·GG·	<i>CYP2B6</i> 1739
·C·U·	·UG·	·UC·	·	·G·	<i>DSEL</i> 8539
U·C·	·G·	·UGA·	·A·	·G·	<i>EHD2</i> 2763
U·C·	·A·	·A·	·U·	·G·	<i>ENPP1</i> 6281
·C·	·CA·	·UG·	·UGCU·	·G·	<i>ENTPD1</i> 4764
UC·CACUG·	·A·	·U·C·	·U·	·G·	<i>EVI5</i> 4674
U·C·	·A·	·G·	·G·	·G·	<i>EXPH5</i> 7134
U·CC·	·UG·	·C·	·C·	·G·	<i>FOXJ3</i> 3129
U·C·GCA·	·C·	·U·	·G·	·G·	<i>FUT2</i> 2316

B

miR-1273g-3p		miR-1273f		
3'	GAGUCCGACCUCACGUCACCA 5'	3'	GUGACGUUGGAGGUAGAGG 5'	3'
5'		5'		
CGCUCUGUCGCCAGGCU	GGAGUGCAGUGGCGUGAUCUUGGCU	CACUGCAACCUCU	CGGCUUCU	<i>KCNJ11</i> 103
·U·	·A·CC·	·C·	·C·	<i>ACUR6</i> 13
·C·	·A·	·AG·	·A·	<i>APOBEC3D</i> 36
·U·	·U·	·A·	·ACAG·	<i>CD59</i> 112
·C·	·A·	·A·	·C·	<i>FAIM</i> 258
·A·CG·	·U·	·A·	·C·	<i>GPR63</i> 226
U·GC·	·A·A·	·C·	·C·	<i>HMOX2</i> 164
UA·	·U·	·ACA·	·U·	<i>LGMN</i> 230
·AUU·	·U·C·	·CA·	·G·	<i>LTB4R</i> 520
·U·	·C·	·U·	·U·	<i>MTIF2</i> 608
·A·	·U·	·AU·	·A·	<i>NCOA7</i> 304
U·C·	·U·	·A·	·U·	<i>NDE1</i> 681
U·	·U·	·G·	·A·	<i>NLRP3</i> 294
U·	·A·	·CA·	·C·	<i>POU5F1</i> 203
·A·	·A·	·AC·	·C·	<i>RGS12</i> 297
·A·	·A·	·ACA·	·C·	<i>SDSL</i> 87
·U·	·U·	·A·	·U·	<i>SLC52A1</i> 148
GU·	·U·	·A·	·C·	<i>TEX11</i> 142
UA·	·U·	·U·	·C·	<i>TMC1</i> 133
A·U·	·U·	·CC·	·U·	<i>TMEM30</i> 365
·A·	·U·	·U·	·U·	<i>TTC23</i> 460
·C·	·C·	·UAC·	·A·	<i>ZNF18</i> 421
GCUCU·	·U·	·U·	·C·	<i>ZNF761</i> 76

B

miR-1273g-3p		miR-1273f		
3'	GAGUCCGACCUCACGUCACCA 5'	3'	GUGACGUUGGAGGUAGAGG 5'	3'
5'		5'		
CACUCUGUCACCCAGGCU	GGAGUGCAGUGGCAACUCCUGCCUCACUGCAGCCUCCACCU	CCCCGGAUCAAGUGAUUCUCCUGCCU		<i>SPAG6</i> 429
·G·	·UAC·	·UG·	·A·A·	<i>ADARB1</i> 1847
UCGCUCUGUCA·		·UG·	·U·G·	<i>ADRALA</i> 1723
GG·		·UG·	·ACAG·	<i>BEND2</i> 408
·U·	·C·	·G·	·AG·	<i>C11orf80</i> 344
GCUCU·	·A·G·	·UG·	·UCAG·	<i>CCNJL</i> 553
·G·U·	·C·G·	·A·	·GUG·	<i>EFCAB2</i> 483
·G·	·G·	·UG·	·UC·	<i>FAM122C</i> 536
UG·	·C·UG·	·UGUG·	·A·G·	<i>GINS3*</i> 410
GCU·	·GGC·	·C·	·G·	<i>MAP4K1</i> 2500
GCUC·	·UG·	·A·	·AG·	<i>SGCE</i> 1385
GG·		·AG·	·UCAG·	<i>SLC36A3</i> 843
UUGCUCUGUUG·		·A·	·U·	<i>SPAG6</i> 429
UG·	·C·UG·	·GAAG·	·ACAG·	<i>SYS1</i> 469
·UG·		·A·A·	·ACAA·	<i>TRIM54</i> 838
·G·	·G·	·GUG·	·UC·	<i>TUBGCP2</i> 1019
UUGCUCUGUCA·		·G·	·A·	<i>ZMAT1</i>
UG·	·G·	·A·	·C·	<i>ZNF573</i> 522

"|" - водородные связи между нуклеотидами miRNA и mRNA; "*" - позиция начала сайта связывания miR-1273g-3p в mRNA гена; "-" - одинаковые нуклеотиды.

Рисунок 1 - Упорядоченно расположенные сайты связывания miR-1273g-3p и miR-1273f в mRNA генов-мишеней. (А) в 3'UTR, (Б) в 5'UTR, (В) в CDS.

Результаты настоящей работы отражают только часть полученных нами данных о свойствах разных групп *umiRNA* и являются основой для дальнейшего исследования их биологической роли. Важным результатом работы является установление сайтов связывания *umiRNA* и обычных *miRNA* в CDS, 5'UTR и, особенно, в 3'UTR. Обнаружение в 3'UTR упорядоченно расположенных сайтов связывания *miRNA* с высоким сродством и многократным повторением этих участков позволяет по-новому рассматривать биологическую роль 3'UTR в экспрессии белок-кодирующих генов.

Литература

- Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W., Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs // *Science*. 2001. - Vol. 294. - No. 5543. - P.853-858.
- Chen P.Y., Meister G. microRNA-guided posttranscriptional gene regulation // *Biol Chem*. - 2005. - Vol. 386. - No. 12. - P.1205-1218.
- Mendell J.T. MicroRNAs: critical regulators of development, cellular physiology and malignancy // *Cell Cycle*. - 2005. - Vol. 4. - No. 9. - P.1179-84.
- Sun Y., Wang M., Lin G., Sun S., Li X., Qi J., Li J. Serum microRNA-155 as a potential biomarker to track disease in breast cancer // *PLoS One*. 2012. - Vol. 7. - No. 10. - P. e47003.
- Subramaniam S., Thakur R.K., Yadav V.K., Nanda R., Chowdhury S., Agrawal A. Lung cancer biomarkers: State of the art // *J Carcinog*. 2013. - Vol. 28. - P. 12-13.
- Yang I.P., Tsai H.L., Huang C.W., Huang M.Y., Hou M.F., Juo S.H., Wang J.Y. The functional significance of microRNA-29c in patients with colorectal cancer: a potential circulating biomarker for predicting early relapse // *PLoS One*. 2013. - Vol. 8. - No. 6. - P. e66842.
- Rotkrua P., Shimada S., Mogushi K., Akiyama Y., Tanaka H., Yuasa Y. Circulating microRNAs as biomarkers for early detection of diffuse-type gastric cancer using a mouse model // *Br J Cancer*. 2013. - Vol. 108. - No. 4. - P. 932-940.
- Takeshita N., Hoshino I., Mori M., Akutsu Y., Hanari N., Yoneyama Y. et al. Serum microRNA expression profile: miR-1246 as a novel diagnostic and prognostic biomarker for oesophageal squamous cell carcinoma // *Br J Cancer*. 2013. - Vol. 108. - No. 3. - P. 644-652.
- Berillo O. A., Baidildinova G.K., Ivashchenko A.T. MiRNAs as Regulators of Tumour Suppressor Expression // *WASET*. - 2013. - Vol. 73. - P. 82-86
- Kang J., Lee S.Y., Lee S.Y., Kim Y.J., Park J.Y., Kwon S.J. Et al. microRNA-99b acts as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by directly targeting fibroblast growth factor receptor 3 // *Exp. Ther. Med*. - 2012. - Vol. 3. - No. 1. - P. 149-153.
- Kool E.T. Hydrogen bonding, base stacking, and steric effects in DNA replication // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct*. 2001. - Vol. 30. - P. 1-22.
- Leontis N.B., Stombaugh J., Westhof E. The non-Watson-Crick base pairs and their associated isostericity matrices // *Nucleic Acids Res*. 2002. - Vol. 30. - No. 16. - P. 3497-3531.