

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/malaheene/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'										
CGUUCUGUCUCCAGGCU	GGAGUGCAGUGGCAUGAUCUCGGCCUACUGCAACCUCCAGGUUCAAGUGAUUCUCCUGAGU	SNTB2	3639*							
U·C·	·G·U·	·G·	·UG·	·UU·U·CGA·	·C·	·G·CUCAG	AAK1	16607		
UAC	·A·	·G·	·U·	·CG·	·CA·	·CC·	AFMD	1368		
·AC·	·G·	·UG·	·U·	·G·	·C·A·	·C·	ALDH1B1	2760		
·ACG·	·A·G·	·GC·	·A·	·G·	·G·	·CA·	·UCC·	ANGEL2	3545	
U·C·	·UG·	·CA·	·A·A·	·C·	·A·	·CA·	·CAUC·	APOOL	2297	
·AC·	·GG·	·GCA·	·U·	·C·	·	·	·UC·	ARHGAP26	5262	
·AC·	·A·CUG·	·U·	·CC·	·C·	·	·G·	·CA·	·UCAUC·	ATG14	3414
U·C·	·A·	·C·	·	·CAA·	·	·CA·	·CCC·	C22ORF25	1729	
·C·	·C·	·CU·	·	·CG·	·U·	·C·	·CC·	CA5B	2335	
U·C·	·U·UG·	·G·	·	·CG·	·CAG·	·UGCCUC·	CBX5	8493		
GC·CU·	·C·	·GCC·	·U·	·G·	·C·U·	·C·	·CC·	CHST6	5857	
·AC·G·	·A·	·GCA·	·A·	·U·	·CG·A·	·C·	·U·	·CC·	COX18	1819
A·C·	·G·	·C·	·A·	·G·	·U·	·CG·	·C·	·CC·	CRX	1579
GAGGUCUCAG	·	·G·	·A·	·U·	·CCA·	·C·	·CC·	CYP20A1	9341	
·CA·	·UG·	·G·	·	·C·	·GG·A·	·CA·	·C·	·CC·	CYP2B6	1739
·C·U·	·UG·	·UC·	·	·G·	·A·CG·	·AC·	·	·	DSEL	8539
U·C·	·G·	·UGA·	·A·	·G·	·G·	·G·	·CC·	EHD2	2763	
U·C·	·A·	·AU·	·U·	·G·	·G·	·C·	·CC·	·GC·	ENPP1	6281
·C·	·CA·UG·	·UGCU·	·	·G·	·	·CA·	·CC·	ENTPD1	4764	
UC·CACUG·	·A·	·U·C·	·U·	·G·	·	·C·	·CC·	EVI5	4674	
U·C·	·A·	·G·	·	·G·	·	·C·	·CC·	EXPH5	7134	
U·CC·	·UG·	·C·	·	·G·	·G·	·CA·	·CC·	FOXJ3	3129	
U·C·GCA·	·C·	·U·	·	·G·	·G·	·C·	·CC·	FUT2	2316	

B

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

B

miR-1273g-3p		miR-1273f														
3'	GAGUCCGACCUCACGUCACCA 5'	3'	GUGACGUUGGAGGUAGAGG 5'	3'												
5'																
CACUCUGUCACCCAGGCU	GGAGUGCAGUGGCAACUCCUGCCUACUGCAACCUCCCGGAUCAAGUGAUUCUCCUGCCU	SPAG6	429													
·G·	·UAC·	·UG·	·A·A·	·G·	·UUA·	·CGAUC·	·U·C·	·AC	ADARB1	1847						
UCGCUCUGUCA	·	·UG·	·U·	·G·	·A·	·G·	·G·	·U·	·A·	ADRALA	1723					
GG·	·	·UG·	·ACAG·	·	·A·	·UUGGAC·	·CA·	·	·CA·	BEND2	408					
·U·	·	·C·	·	·G·	·AG·	·UC·	·G·	·	·A·	·U·	·	C11orf80	344			
GCUCU·	·A·	·G·	·	·UG·	·UCAG·	·U·	·A·	·	·A·	·U·	·CA·	·	CCNJL	553		
·G·U·	·C·	·G·	·	·A·	·	·GUG·	·U·	·G·	·	·U·	·A·	·	EFCAB2	483		
·G·	·G·	·	·UG·	·UC·	·G·	·	·A·	·UG·	·	·G·	·U·	·C·	FAM122C	536		
UG·	·C·	·UG·	·	·UGUG·	·A·	·G·	·	·UG·	·	·A·	·C·	·C·	·A·	GINS3*	410	
GCU·	·GGC·	·C·	·	·G·	·UC·	·	·A·	·U·	·	·A·	·U·	·CA·	·	MAP4K1	2500	
GCUC·	·UG·	·	·A·	·AG·	·G·	·U·	·G·	·	·G·	·A·	·U·	·CC·	·CAUCAGACU·	A	SGCE	1385
GG·	·	·	·AG·	·UCAG·	·	·A·	·C·	·U·	·AG·	·U·	·	·CA·	·	SLC36A3	843	
UUGCUCUGUUG	·	·A·	·	·UG·	·UC·	·G·	·	·A·	·A·	·U·	·	·C·	·	SPAG6	429	
UG·	·C·	·UG·	·	·GAAG·	·ACAG·	·	·G·	·UC·	·UGG·	·CU·	·A·	·GCGAUCCUC·	·GAC·	UC	SYS1	469
·UG·	·	·	·A·	·A·	·ACAA·	·U·	·	·UG·	·U·	·GA·	·C·	·	·CAU·	·	TRIM54	838
·G·	·	·	·GUG·	·UC·	·G·	·A·	·	·A·	·CA·	·GUUGCCCUGG·	·CU·	·GC	·	TUBGCP2	1019	
UUGCUCUGUCA	·	·G·	·A·	·UC·	·G·	·	·	·G·	·U·	·	·C·	·	·C·	ZMAT1		
UG·	·	·	·G·	·A·	·UCAG·	·	·	·G·	·	·A·	·U·	·	·CA·	·	ZNF573	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.