

Р. Е. НИЯЗОВА, О. А. БЕРИЛЛО, Ш. А. АТАМБАЕВА, А. Т. ИВАЩЕНКО

(Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан. E-mail: raiguln@mail.ru)

СВОЙСТВА miRNA СПЕЦИФИЧНЫХ ДЛЯ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗВИТИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Аннотация. Изучено связывание miRNA¹ человека с mRNA генов, участвующих в развитии мелкоклеточного рака легкого. Найдены сайты связывания miRNA с mRNA 36 генов, локализованных в 5'UTR, CDS и 3'UTR mRNA. В работе показано, что уникальные miRNA имеют сайты связывания с mRNA генов, экспрессия которых меняется при мелкоклеточном раке легкого. miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-466, miR-3960, miR-574-5p, miR-619 связываются с несколькими генами, со значением $\Delta G/\Delta G_m$ равным и более 90%. Некоторые из этих miRNA имеют от двух до восьми упорядоченных сайтов связывания. Полученные данные по влиянию miRNA на экспрессию mRNA генов, участвующих в онкогенезе, способствуют разработке методов ранней диагностики мелкоклеточного рака легкого.

Ключевые слова: ген, miRNA, mRNA, мелкоклеточный рак легкого.

Тірек сөздер: ген, miRNA, mRNA, өкпенің ұсақ жасушалық обыры.

Keywords: gene, miRNA, mRNA, small cell lung cancer.

Мелкоклеточный рак легкого (small-cell lung cancer, SCLC) является самым агрессивным субтипом рака легкого. В мире ежегодно диагностируется более 15% новых случаев SCLC среди всех субтипов рака легкого и около 25% больных умирает от этого заболевания [1, 2]. Несмотря на

¹Сокращения: mRNA – матричная РНК; miRNA – микроРНК; 3'UTR – 3'-нетранспируемая часть mRNA; 5'UTR – 5'-нетранспируемая часть mRNA, CDS – белок-кодирующая часть mRNA.

активные исследования, проводимые в данной области, молекулярные характеристики SCLC не достаточно хорошо изучены и отсутствует ранняя диагностика этого заболевания.

miRNA являются ключевыми регуляторами различных физиологических процессов и участвуют в развитии патологий, включая развитие опухоли и метастазирование [3]. В связи с чем, необходимо установить особенности связывания miRNA с mRNA генов, экспрессия которых изменяется при SCLC. Обычно одна miRNA связывается только с одной или несколькими mRNA, а некоторые mRNA имеют по несколько сайтов связывания с miRNA. Недавно обнаружены уникальные miRNA, имеющие по несколько сот генов-мишеней, с mRNA которых они связываются с высоким сродством. Сайты связывания этих уникальных miRNA упорядоченно расположены в 3'-нетранслируемой области mRNA (3'UTR), белок-кодирующей области (CDS) и 5'-нетранслируемой области (5'UTR) [4-6]. Представляется важным установить, какие miRNA и в какой степени связываются с mRNA генов, участвующих в развитии SCLC. Эти сведения необходимы для разработки методов ранней диагностики SCLC и будут способствовать улучшению лечения этого заболевания.

Материалы и методы

Нуклеотидные последовательности mRNA генов человека получены из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) с использованием компьютерной программы Lextractor002 (<http://sites.google.com/site/malaheenee/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'UTR, в 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 равна свободной энергии связывания miRNA с полностью комплементарной нуклеотидной последовательностью. Сайты связывания miRNA с mRNA отбирали с отношением $\Delta G/\Delta G_m$ равным и более 90%. Начало сайтов связывания указано 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 [7] на основании того, что расстояние между A и C равно расстоянию между нуклеотидами G-C, A-U, G-U [8].

Результаты и обсуждение

Нами выявлено 36 генов с измененной экспрессией в SCLC. Из них 28 генов повышено экспрессируются при SCLC [9-13]. Четыре гена (*AXL*, *BCL2*, *ING1*, *NLK*) ответственны за апоптоз, четыре гена (*CDK6*, *EGFR*, *EZH2*, *RBI*) связаны с клеточным циклом и 13 генов (*ASCL1*, *E2F1*, *E2F2*, *E2F3*, *ID2*, *INSM1*, *JUNB*, *PRDM2*, *PTRF*, *SMAD4*, *SOX11*, *SUZ12*, *TP53*) являются транскрипционными факторами. Перечисленные гены, особенно транскрипционные факторы, участвуют в двух и более процессах, приводящих в развитие SCLC. Например, белки генов *BCL2*, *LAMC1* принимают участие в адгезии, *CDK6* – в P53-сигнальном пути, *ASCL1* – в PPAR-сигнальном пути [14-16]. Белок *BCL2* обладает антиапоптозным действием [17]. *CDK6* регулирует активность опухолевого супрессора Rb, экспрессия которого изменяется при некоторых видах рака, в том числе при SCLC [18]. Белки семейства генов *E2F* играют важную роль в контроле клеточного цикла и в функционировании супрессорных белков опухолевых клеток [19]. Ген *ING1* кодирует белок, индуцирующий остановку роста клеток и апоптоз [20]. Сверхэкспрессия фактора транскрипции p53 может индуцировать остановку клеточного цикла и апоптоза через регуляцию транскрипции некоторых генов [21].

Выявленные 39 генов, участвующих в развитии SCLC, являются мишенями для нескольких miRNA (таблица 1 и 2). Кроме miRNA, концентрация которых изменяется при раке легкого [22-24], нами найдены уникальные miRNA эффективно связывающиеся с генами, участвующими в развитии SCLC [4-6]. Например, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-466, miR-3960, miR-574-5p, miR-619 связываются с mRNA нескольких генов, экспрессия которых меняется при SCLC, со значением $\Delta G/\Delta G_m$ равным 90% и более (таблица 1). mRNA некоторых из этих генов имеют от двух до восьми упорядоченно расположенных сайтов связывания. Наибольшее количество сайтов связывания с разными miRNA имеют mRNA генов *SOX11*, *ASCL1*, *CDK6*, *STMN1*. mRNA генов *E2F2*, *ERCC1*, *SMAD4*, *STMN1* имеют сайты связывания с miR-1273g-3p, которые расположены в 3'UTR.

Таблица 1 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, повлеченно экспрессирующихся при SCLC

Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>ASCL1</i>	miR-1281, 328 ⁵ , 91; 330 ⁵ , 91; miR-5739, 138 ⁵ , 92; miR-6817-3p, 1933 ^C , 92; miR-6878-3p, 4490 ³ , 91; miR-4317, 3821 ^C , 90; miR-23a-3p, 3820 ^C , 90; miR-4271, 153 ⁵ , 90; miR-1279, 7196 ³ , 90; miR-3652, 1173 ^C , 90.
<i>BCL2</i>	miR-1343-5p, 605 ^C , 90.
<i>CDK6</i>	miR-466, 1895-1917 (8) ³ , 91-93; miR-548aq-3p, 1677 ³ , 94; miR-548az-3p, 1677 ³ , 94; miR-1238-3p, 653 ^C , 92; miR-548h-3p, 1676 ³ , 91; miR-548z, 1676 ³ , 91; miR-548ah-3p, 1677 ³ , 90; miR-4455, 6950 ³ , 90; miR-1468-3p, 10596 ³ , 90.
<i>COL4A1</i>	miR-4259, 3541 ^C , 93; miR-4260, 3535 ^C , 92; miR-1825, 2156 ^C , 92; miR-4293, 1248 ^C , 91; miR-4266, 1442 ^C , 91; miR-4306, 160 ^C , 90.
<i>DSCAM</i>	miR-665, 4045 ^C , 93; miR-7847-3p, 6302 ^C , 91; miR-6727-3p, 5297 ^C , 91; miR-6801-3p, 432 ⁵ , 91; miR-4279, 394 ⁵ , 91; miR-5189-5p, 30 ⁵ , 91; miR-4695-5p, 30 ⁵ , 90.
<i>E2F1</i>	miR-3960, 88 ⁵ , 92; miR-6511b-3p, 2326 ³ , 93; miR-4251, 1846 ³ , 93; miR-6511a-3p, 2327 ³ , 91; miR-4749-3p, 2322 ³ , 91; miR-6813-3p, 2537 ³ , 91; miR-6786-5p, 267 ^C , 90; miR-1913, 29 ⁵ , 90.
<i>E2F2</i>	miR-1273g-3p, 4127 ³ , 96; miR-1273f, 4160 ³ , 92; miR-4534, 39 ⁵ , 96; miR-760, 624 ^C , 93; miR-5684, 4121 ³ , 92; miR-4539, 1406 ^C , 90; miR-548m, 2091 ³ , 90.
<i>E2F3</i>	miR-1281, 376 ^C , 91; miR-1279, 848 ^C , 90.
<i>ERCC1</i>	miR-1273e, 2654 ³ , 96; miR-1273g-3p, 2611 ³ , 93; miR-4266, 2176 ³ , 91; miR-6074, 3025 ³ , 90.
<i>EZH2</i>	miR-7162-3p, 1168 ^C , 90; miR-4258, 115 ⁵ , 90.
<i>GRP</i>	miR-6086, 46 ⁵ , 91.
<i>ID2</i>	miR-3713, 492 ^C , 90.
<i>ING1</i>	miR-762, 594 ³ , 92; miR-4266, 1426 ^C , 91; miR-4310, 328 ⁵ , 90; miR-1268a, 666 ⁵ , 90; miR-4532, 863 ⁵ , 90; miR-378b, 150 ⁵ , 90.
<i>INSM1</i>	miR-3960, 708 ^C , 750 ^C , 90; miR-6724-5p, 539 ^C , 91; miR-1268a, 42 ⁵ , 90; miR-3656, 1101 ^C , 90; miR-4519, 221 ^C , 90; miR-6499-5p, 1649 ^C , 90; miR-4497, 14 ⁵ , 90.
<i>JUNB</i>	miR-4532, 1214 ^C , 90; miR-1260b, 616 ^C , 90.
<i>LAMC1</i>	miR-4458, 6816 ³ , 91; miR-1282, 4665 ^C , 90; miR-4258, 34 ⁵ , 90.
<i>MAP3K4</i>	miR-1281, 33 ⁵ , 93; miR-3960, 213 ^C , 92.
<i>MYC</i>	miR-1227-5p, 28 ⁵ , 94; miR-6761-5p, 988 ^C , 91.
<i>NLK</i>	miR-574-5p, 2144-2152 (5) ³ , 93; miR-4290, 2312 ³ , 92.
<i>PCDHAI</i>	miR-3681-5p, 295 ^C , 91; miR-4251, 133 ^C , 91; miR-6845-5p, 3160 ³ , 90.
<i>PRDM2</i>	miR-4463, 5473 ^C , 91; miR-1281, 1655 ^C , 91; 1671 ^C , 91; miR-6124, 6489 ³ , 90; miR-1227-5p, 3896 ^C , 90; miR-556-3p, 1894 ^C , 90; miR-1297, 6036 ³ , 90; miR-6879-5p, 6488 ³ , 90.
<i>RAD51</i>	miR-5585-3p, 2099 ³ , 91; miR-3925-3p, 1650 ³ , 94.
<i>SMAD4</i>	miR-574-5p, 7743-7755 (7) ³ , 93; miR-1273g-3p, 4311 ³ , 95; miR-1273f, 4344 ³ , 92; miR-5579-5p, 5307 ³ , 90; miR-3195, 338 ⁵ , 90; miR-1972, 4551 ³ , 90.
<i>SOX11</i>	miR-4257, 4853 ³ , 94; miR-1181, 672 ^C , 92; miR-1260b, 1492 ³ , 92; miR-6812-3p, 3746 ³ , 91; miR-1251-5p, 3417 ³ , 91; miR-4306, 3242 ³ , 90; miR-6763-5p, 4851 ³ , 90; miR-4426, 2823 ³ , 90; miR-4292, 4155 ³ , 90; miR-4258, 482 ^C , 90; miR-4271, 3242 ³ , 90; miR-296-3p, 4841 ³ , 90; miR-1279, 7626 ³ , 90; miR-5008-3p, 3689 ³ , 90.
<i>STMN1</i>	miR-1273g-3p, 1750 ³ , 93; miR-5585-5p, 1830 ³ , 91; miR-1285-3p, 1733 ³ , 91; miR-1972, 1990 ³ , 95; miR-1268a, 1854 ³ , 94; miR-4261, 2009 ³ , 93; miR-566, 1840 ³ , 92; miR-550a-3-5p, 1342 ³ , 90; miR-593-3p, 1227 ³ , 90.
<i>SUZ12</i>	miR-6124, 70 ⁵ , 96; miR-7847-3p, 381 ^C , 93; miR-4800-5p, 108 ⁵ , 93; miR-4255, 3570 ⁵ , 90.
<i>TCF4</i>	miR-4488, 292 ⁵ , 92; miR-5196-5p, 363 ⁵ , 92; miR-4442, 2550 ^C , 91; miR-6852-3p, 785 ^C , 91; miR-6126, 288 ⁵ , 90; miR-302f, 4955 ³ , 90.
<i>TIAM1</i>	miR-1281, 4801 ^C , 93.
<i>TP53</i>	miR-1273c, 2296 ³ , 91; miR-1273h-5p, 2350 ³ , 91; miR-1285-3p, 2300 ³ , 95; miR-1227-5p, 647 ^C , 92; miR-4314, 2518 ³ , 91.

Примечание. В таблицах 1 и 2 последовательно расположены: miRNA, позиция сайта связывания miRNA в mRNA (нт), величина $\Delta G/\Delta G_m$ (%); ⁵, ^C и ³ – сайты локализованы в 5'UTR, CDS и 3'UTR, соответственно.

mRNA *TP53* является мишенью для miR-1285 и семейства miR-1273. mRNA генов *E2F1*, *MAP3K4* имеют упорядоченные сайты связывания с miR-3960 в 5'UTR и в CDS, соответственно. mRNA гена *INSM1* имеет парные сайты связывания с miR-3960, расположенные в CDS. mRNA

генов *NLK*, *SMAD4*, *CDK6* имеют множественные сайты связывания с некоторыми miRNA. Например, 3'UTR mRNA *NLK* и *SMAD4* имеют по пять и семь упорядоченных сайтов связывания с miR-574-5p, соответственно. Восемь упорядоченных сайтов связывания miR-466 расположены в 3'UTR mRNA гена *CDK6*. Гены *STNMI* и *RAD51* являются мишенями для уникальных miR-5585 и miR-1285, которые связываются в 3'UTR mRNA. miR-1281 имеет парные сайты связывания с mRNA генов *ASCL1*, *PRDM2*. Величина свободной энергии взаимодействия для уникальных miR-1273g-3p и miR-1273e, составляет 96% от максимальной энергии связывания. Для генов *AXL*, *EGFR*, *EPHB4*, *PTK2B*, *PTRF*, *RBI*, *SSTR2*, *THBD* отмечена пониженная экспрессия при SCLC [25-26]. Установлено, что mRNA генов, которые имеют пониженную экспрессию при SCLC, образуют сайты связывания с некоторыми miRNA при отношении $\Delta G/\Delta G_m$ более 90% (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, которые пониженно экспрессируются при SCLC

Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>AXL</i>	miR-1273g-3p, 3322 ³ , 98; miR-1273f, 3355 ³ , 94; miR-6086, 2791 ^C , 94; miR-7152-3p, 2619 ^C , 94; miR-3156-3p, 1804 ^C , 90; miR-6743-5p, 123 ⁵ , 90; miR-3929, 3517 ³ , 90.
<i>EGFR</i>	miR-525-5p, 1853 ^C , 91; miR-4323, 1168 ^C , 90; miR-7155-5p, 3155 ^C , 90.
<i>EPHB4</i>	miR-4463, 1184 ^C , 98; miR-4535, 686 ^C , 93; miR-4419a, 49 ⁵ , 93; miR-1268a, 86 ⁵ , 92; miR-4257, 176 ⁵ , 92; miR-6787-5p, 168 ⁵ , 92; miR-4486, 1343 ^C , 91; miR-6730-3p, 3829 ³ , 91; miR-5701, 2966 ^C , 91; miR-6845-5p, 3524 ³ , 90; miR-1237-5p, 274 ⁵ , 90; miR-4519, 3529 ³ , 90; miR-6126, 74 ⁵ , 90; miR-648, 335 ⁵ , 90.
<i>PTK2B</i>	miR-6817-3p, 2874 ^C , 92; miR-4319, 1518 ^C , 91; miR-3917, 6 ⁵ , 91.
<i>PTRF</i>	miR-619-5p, 2155 ³ , 95, 2303 ³ , 91; miR-1285-5p, 2410 ³ , 92; miR-4507, 176 ⁵ , 91; miR-6890-3p, 299 ^C , 91; miR-4455, 1014 ^C , 90; miR-4505, 171 ⁵ , 90.
<i>RBI</i>	miR-3960, 223 ^C , 92; miR-4736, 276 ^C , 90.
<i>SSTR2</i>	miR-619-5p, 2692 ³ , 91; miR-5096, 2766 ³ , 98; miR-4674, 181 ⁵ , 90.
<i>THBD</i>	miR-320e, 1930 ³ , 93; miR-4319, 1502 ^C , 91; miR-4507, 1643 ^C , 91; miR-4310, 1130 ^C , 90; miR-4302, 217 ^C , 90; miR-4999-3p, 3788 ³ , 90.

Наибольшее количество (14) сайтов связывания с разными miRNA имеет mRNA гена *EPHB4*. mRNA гена *AXL* имеет сайт связывания с miR-1273g-3p в 3'UTR, гена *RBI* – сайт связывания с miR-3960 в CDS. mRNA генов *PTRF*, *SSTR2* имеют парные сайты связывания с miR-619 в 3'UTR. Ген *PTRF* является мишенью для miR-1285, ген *SSTR2* – для miR-5096. Они связываются с 3'UTR mRNA генов. Величина свободной энергии взаимодействия для miR-1273g-3p и miR-5096 составляет 98% от максимальной энергии связывания.

Изменения концентрации miRNA могут сильно влиять на экспрессию генов, участвующих в развитии SCLC. 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, в том числе, к онкологическим заболеваниям. Например, показано, что сверхэкспрессия miR-3960 способствует BMP2-индуцированному остеобластогенезу [27]. Понижение экспрессии miR-1285 значительно ингибирует пролиферацию, инвазию и миграцию клеток карциномы почки. miR-1285 выявлена как потенциальный биомаркер рака простаты [23]. miR-574-5p повышенно экспрессируется при раке легкого человека [24]. miR-1281 вместе с некоторыми другими miRNA подавляются в двух типах опухоли желчного пузыря [28].

Из таблицы 2 видно, что девять miRNA miR-466, miR-548aq-3p, miR-548az-3p, miR-1238-3p, miR-548h-3p, miR-548z, miR-548ah-3p, miR-4455 и miR-1468-3p могут влиять на экспрессию *CDK6*. Активность гена *EZH2* может контролироваться miR-7162-3p и miR-4258. Вероятно, при пониженных концентрациях соответствующих miRNA, гены, участвующие в клеточном цикле повышенно экспрессируются, что приводит к развитию SCLC.

miR-1273g-3p, miR-1273f, miR-6086, miR-7152-3p, miR-3156-3p, miR-6743-5p, miR-3929 могут влиять на активность гена *AXL* (таблица 2). Следовательно, эти miRNA повышенно экспресси-

руются и могут воздействовать на ген *AXL*, подавляя апоптоз, и способствовать онкогенезу. Повышенная экспрессия гена *BCL2*, регулируемая miR-1343-5p и пониженная экспрессия *RB1*, регулируемая miR-3960 и miR-4736 способствуют онкогенезу за счет ингибирования апоптоза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о регуляции определенными miRNA экспрессии генов, участвующих в развитии SCLC, что позволяет предложить их в качестве диагностических маркеров этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Stupp R., Monnerat C., Turrisi A.T., et al. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives // *Lung Cancer*. – 2004. – Vol. 45. – P. 105-117.
- 2 Sher T., Dy G.K., Adjei A.A. Small cell lung cancer // *Mayo Clin Proc*. – 2008. – Vol. 83. – P. 355-367.
- 3 Zagryazhskaya A., Zhivotovsky B. miRNAs in lung cancer: A link to aging // *Ageing Research Reviews*. – 2014. – <http://dx.doi.org/10.1016>.
- 4 Атамбаева Ш.А., Берилло О.А., Иващенко А.Т., Пыrkova А.Ю., Ниязова Р.Е. Особенности сайтов связывания miR-1285-3p, miR-5684 и семейства miR-1273 с mRNA генов человека // *Вестник КазНУ. Серия биол.* – 2013. – Т. 3, № 1(59). – С. 243-247.
- 5 Ниязова Р.Е., Берилло О.А., Атамбаева Ш.А., Пыrkova А.Ю., Иващенко А.Т. Сайты связывания miR-3960, miR-3620-5p и miR-8072 с mRNA генов человека участвующих в онкогенезе // «Биотехнология и качество жизни» матер. межд. конф. – М., 2014. – С. 45-46.
- 6 Ivashchenko A.T., Berillo O.A., Pyrkova A.Y., Niyazova R.Y. The arrangements of the locations of miR-619, miR-5095, miR-5096 and miR-5585 binding sites in the human mRNAs // *Proceedings of the inter. conf. on Biology and Biomedical Engineering*. – Venice, Italy, 2014. – P. 144-150.
- 7 Kool E.T. Hydrogen bonding, base stacking, and steric effects in DNA replication // *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. – 2001. – Vol. 30. – P. 1-22.
- 8 Leontis N.B., Stombaugh J., Westhof E. The non-Watson-Crick base pairs and their associated isostericity matrices // *Nucleic Acids Res*. – 2002. – Vol. 30. – P. 3497-3531.
- 9 Taniwaki M., Daigo Y., Ishikawa N., et al. Gene expression profiles of small-cell lung cancers: molecular signatures of lung cancer // *Int J Oncol*. – 2006. – Vol. 29. – P. 567-575.
- 10 Coe B.P., Lockwood W.W., Girard L., et al. Differential disruption of cell cycle pathways in small cell and non-small cell lung cancer // *British Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 94. – P. 1927-1935.
- 11 Dy P., Penzo-Mendez A., Wang H., et al. The three SoxC proteins–Sox4, Sox11 and Sox12–exhibit overlapping expression patterns and molecular properties // *Nucleic Acids Res*. – 2008. – Vol. 36. – P. 3101-3117.
- 12 Zheng Z., Chen T., Li X., et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356(8). – P. 800-808.
- 13 Takahashi T., Obata Y., Sekido Y., et al. Expression and amplification of Myc gene family in small cell lung cancer and its relation to biological characteristics // *Cancer research*. – 1989. – Vol. 49. – P. 2683-2688.
- 14 Campos E.I., Chin M.Y., Kuo W.H., Li G. Biological functions of the ING family tumor suppressors // *Cell Mol Life Sci*. – 2004. – Vol. 61. – P. 2597-2613.
- 15 Lundberg A.S., Weinberg R.A. Control of the cell cycle and apoptosis // *Eur J Cancer*. – 1999. – Vol. 35. – P. 1886-1894.
- 16 Hoser M., Potzner M.R., Koch J.M., et al. Sox12 deletion in the mouse reveals nonreciprocal redundancy with the related Sox4 and Sox11 transcription factors // *Mol Cell Biol*. – 2008. – Vol. 28. – P. 4675-4687.
- 17 Mei H., Lin Z., Wang Y., et al. Autophagy inhibition enhances pan-Bcl-2 inhibitor AT-101-induced apoptosis in non-small cell lung cancer // *Neoplasia*. – 2014. – Vol. 61(2). – P. 186-192.
- 18 Harbour J.W., Luo R.X., Dei Santi A., et al. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1 // *Cell*. – 1999. – Vol. 17, N 98(6). – P. 859-869.
- 19 Wu C., Zhu J., Zhang X. Network-based differential gene expression analysis suggests cell cycle related genes regulated by E2F1 underlie the molecular difference between smoker and non-smoker lung adenocarcinoma // *BMC Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 17, N 14. – P. 365.
- 20 Ly Y., Purbey B.K., Huang Y., et al. Adenovirus-mediated expression of p33 (ING1b) induces apoptosis and inhibits proliferation in gastric adenocarcinoma cells in vitro // *Gastric Cancer*. – 2012. – Vol. 15(4). – P. 355-362.
- 21 Jiang P., Du W., Yang X. p53 and regulation of tumor metabolism // *J Carcinog*. – 2013. – Vol. 12. – P. 21.
- 22 Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis // *Cancer Cell*. – 2006. – Vol. 9. – P. 189-198.
- 23 Tian S., Huang S., Wu S., et al. MicroRNA-1285 inhibits the expression of p53 by directly targeting its 3'untranslated region // *Biochem Biophys Res Com*. – 2010. – Vol. 396. – P. 435-439.
- 24 Li Q., Li X., Guo Z., et al. MicroRNA-574-5p was pivotal for TLR9 signaling enhanced tumor progression via down-regulating checkpoint suppressor 1 in human lung cancer // *Plos One*. – 2012. – Vol. 7(11). – e48278.
- 25 Tatematsu A., Shimizu J., Murakami Y., et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Small Cell Lung Cancer // *Clin Cancer Res*. – 2008. – Vol. 14. P. 6092-6096.
- 26 Sutherland K.D., Proost N., Brouns I., et al. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung // *Cancer Cell*. – 2011. – Vol. 19. – P. 754-764.
- 27 Hu R.A. Runx2/miR-3960/miR-2861 regulatory feedback loop during mouse osteoblast differentiation // *J Biol Chem*. – 2011. – Vol. 286. – P. 12328-12339.

28 Pignot G., Cizeron-Clairac G., Vacher S., et al. microRNA expression profile in a large series of bladder tumors: identification of a 3-miRNA signature associated with aggressiveness of muscle-invasive bladder cancer // *Int J Cancer*. – 2013. – Vol. 132(11). – P. 2479-2491.

REFERENCES

- 1 Stupp R., Monnerat C., Turrisi A.T., et al. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer*. 2004. Vol. 45. P. 105-117.
- 2 Sher T., Dy G.K., Adjei A.A. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008. Vol. 83. P. 355-367.
- 3 Zagryazhskaya A., Zhivotovsky B. miRNAs in lung cancer: A link to aging. *Ageing Research Reviews*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016>.
- 4 Atambaeva Sh.A., Berillo O.A., Ivashhenko A.T., Pyrkova A.Ju., Nijazova R.E. Osobennosti sajtov svjazyvanija miR-1285-3p, miR-5684 i semejstva miR-1273 s mRNA genov cheloveka. *Vestnik KazNU. Cerija biol*. 2013. T. 3, № 1(59). S. 243-247.
- 5 Nijazova R.E., Berillo O.A., Atambaeva Sh.A., Pyrkova A.Ju., Ivashhenko A.T. Sajty svjazyvanija miR-3960, miR-3620-5r i miR-8072 s mRNA genov cheloveka uchastvujushih v onkogeneze. *Biotehnologija i kachestvo zhizni: mater. mezhd. konf. M.*, 2014. S. 45-46.
- 6 Ivashchenko A.T., Berillo O.A., Pyrkova A.Y., Niyazova R.Y. The arrangements of the locations of miR-619, miR-5095, miR-5096 and miR-5585 binding sites in the human mRNAs. *Proceedings of the inter. conf. on Biology and Biomedical Engineering. Venice, Italy*, 2014. P. 144-150.
- 7 Kool E.T. Hydrogen bonding, base stacking, and steric effects in DNA replication. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 2001. Vol. 30. P. 1-22.
- 8 Leontis N.B., Stombaugh J., Westhof E. The non-Watson-Crick base pairs and their associated isostericity matrices. *Nucleic Acids Res*. 2002. Vol. 30. P. 3497-3531.
- 9 Taniwaki M., Daigo Y., Ishikawa N., et al. Gene expression profiles of small-cell lung cancers: molecular signatures of lung cancer. *Int J Oncol*. 2006. Vol. 29. P. 567-575.
- 10 Coe B.P., Lockwood W.W., Girard L., et al. Differential disruption of cell cycle pathways in small cell and non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2006. Vol. 94. P. 1927-1935.
- 11 Dy P., Penzo-Mendez A., Wang H., et al. The three SoxC proteins—Sox4, Sox11 and Sox12—exhibit overlapping expression patterns and molecular properties. *Nucleic Acids Res*. 2008. Vol. 36. P. 3101-3117.
- 12 Zheng Z., Chen T., Li X., et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med*. 2007. Vol. 356 (8). P. 800-808.
- 13 Takahashi T., Obata Y., Sekido Y., et al. Expression and amplification of Myc gene family in small cell lung cancer and its relation to biological characteristics. *Cancer research*. 1989. Vol. 49. P. 2683-2688.
- 14 Campos E.I., Chin M.Y., Kuo W.H., Li G. Biological functions of the ING family tumor suppressors. *Cell Mol Life Sci*. 2004. Vol. 61. P. 2597-2613.
- 15 Lundberg A.S., Weinberg R.A. Control of the cell cycle and apoptosis. *Eur J Cancer*. 1999. Vol. 35. P. 1886-1894.
- 16 Hoser M., Potzner M.R., Koch J.M., et al. Sox12 deletion in the mouse reveals nonreciprocal redundancy with the related Sox4 and Sox11 transcription factors. *Mol Cell Biol*. 2008. Vol. 28. P. 4675-4687.
- 17 Mei H., Lin Z., Wang Y., et al. Autophagy inhibition enhances pan-Bcl-2 inhibitor AT-101-induced apoptosis in non-small cell lung cancer. *Neoplasma*. 2014. Vol. 61 (2). P. 186-192.
- 18 Harbour J.W., Luo R.X., Dei Santi A., et al. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*. 1999. Vol. 17, N. 98(6). P. 859-869.
- 19 Wu C., Zhu J., Zhang X. Network-based differential gene expression analysis suggests cell cycle related genes regulated by E2F1 underlie the molecular difference between smoker and non-smoker lung adenocarcinoma. *BMC Bioinformatics*. 2013. Vol. 17, N. 14. P. 365.
- 20 Ly Y., Purbey B.K., Huang Y., et al. Adenovirus-mediated expression of p33 (ING1b) induces apoptosis and inhibits proliferation in gastric adenocarcinoma cells in vitro. *Gastric Cancer*. 2012. Vol. 15(4). P. 355-362.
- 21 Jiang P., Du W., Yang X. p53 and regulation of tumor metabolism // *J Carcinog*. 2013. Vol. 12. P. 21.
- 22 Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*. 2006. Vol. 9. P. 189-198.
- 23 Tian S., Huang S., Wu S., et al. MicroRNA-1285 inhibits the expression of p53 by directly targeting its 3'untranslated region. *Biochem Biophys Res Com*. 2010. Vol. 396. P. 435-439.
- 24 Li Q., Li X., Guo Z., et al. MicroRNA-574-5p was pivotal for TLR9 signaling enhanced tumor progression via down-regulating checkpoint suppressor 1 in human lung cancer. *Plos One*. 2012. Vol. 7(11). e48278.
- 25 Tatematsu A., Shimizu J., Murakami Y., et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2008. Vol. 14. P. 6092-6096.
- 26 Sutherland K.D., Proost N., Brouns I., et al. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. *Cancer Cell*. 2011. Vol. 19. P. 754-764.
- 27 Hu R.A. Runx2/miR-3960/miR-2861 regulatory feedback loop during mouse osteoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2011. Vol. 286. P. 12328-12339.
- 28 Pignot G., Cizeron-Clairac G., Vacher S., et al. microRNA expression profile in a large series of bladder tumors: identification of a 3-miRNA signature associated with aggressiveness of muscle-invasive bladder cancer. *Int J Cancer*. 2013. Vol. 132 (11). P. 2479-2491.

Резюме

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

(Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан)

ӨКПЕНІҢ ҰСАҚЖАСУШАЛЫҚ ОБЫРЫНЫҢ ДАМУЫНА ҚАТЫСАТЫН ГЕНДЕРГЕ ТАЛҒАМДЫ МикроРНК-дың ҚАСИЕТТЕРІ

Адам өкпесінің ұсақжасушалық обырының дамуына жауапты гендердің mRNA-мен miRNAның байланысуы зерттелген. miRNAның 36 гендердің mRNA-мен байланысатын сайттары 5'UTR, CDS және 3'UTR-де орналасқан. Ұсақжасушалық обыры кезінде экспрессиясы өзгертін гендердің mRNA-мен уникалды miRNA-дың байланысатын сайттары анықталған. miR-1273-f, miR-1273g-3p, miR-466, miR-3960, miR-574-5p және miR-619 ұсақжасушалық обырының дамуына жауапты бірнеше гендермен байланысады, $\Delta G/\Delta G_m$ 90% жоғары, кейбіреулерінің екіден сегізге дейін сайттары анықталған. miRNAның онкогенезге қатысатын гендердің экспрессиясына әсері бойынша алынған мәліметтер ұсақжасушалық обырының ерте диагностикасын жүргізуге мүмкіндік бере алады.

Тірек сөздер: ген, miRNA, mRNA, өкпенің ұсақ жасушалық обыры.

Summary

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

(Kazakh national technical university after K. I. Satpayev, Almaty, Kazakhstan)

PROPERTIES OF MicroRNAs SPECIFIC FOR GENES INVOLVED IN DEVELOPMENT OF THE SMALL CELL LUNG CANCER

Binding of human miRNAs with mRNAs of genes involved in the development of small cell lung cancer was studied. The sites of miRNA and 36 genes miRNA binding, localized in 5'UTR, CDS and 3'UTR, were revealed. It was shown that the unique miRNAs have binding sites with mRNA of genes associated with small cell lung cancer. miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-466, miR-3960, miR-574-5p, miR-619 are associated with multiple genes whose expression changes at small cell lung cancer, with value $\Delta G/\Delta G_m$ equaled to more than 90 %. Some of them have two to eight arranged binding sites. The obtained data on influence of miRNA on mRNA expression of the genes involved in tumorigenesis, promote the development of methods of early diagnostics of small cell lung cancer.

Keywords: gene, miRNA, mRNA, small cell lung cancer.