

## NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 2, Number 320 (2017), 131 – 137

**D. E. Aisina, A. T. Ivashchenko, R. E. Niyazova, S. A. Atambayeva.**Research Institute of Problems of Biology and Biotechnology,  
Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: a\_ivashchenko@mail.ru; dana.aisina03@gmail.com; raiguln@mail.ru; shara79@mail.ru

**CHARACTERISTICS OF INTERACTION OF MIRNA  
WITH MRNA OF GENES OF E2F TRANSCRIPTION  
FACTORS FAMILY**

**Abstract.** Search of binding sites of 6266 miRNA with mRNA of genes of E2F transcription factors family was implemented. mRNA of E2F1 gene was associated with 25 miRNA in 5'UTR, CDS and 3'UTR. The mRNA of E2F1 gene has five binding sites for mir-12-6056-3p located consecutively in the 5'UTR. Three miRNA have completely complementary binding sites in mRNA of E2F1 gene. mRNA of E2F2 gene has binding sites for 10 miRNA. mRNA of E2F3 gene contains binding sites for 37 miRNA in 5'UTR, 3'UTR and other in CDS. Only mRNA of E2F3 gene from mRNA of 17494 investigated genes contain multiple sites for 22 miRNA in CDS. The site of mRNA from 390 n. to 470 n. contains binding sites for 25 miRNA. E2F4 gene has binding sites for seven miRNA in CDS, 5'UTR and 3'UTR. E2F5 gene contains binding sites for nine miRNA located in CDS. E2F6 gene has one binding site for miRNA in 5'UTR, three in 3'UTR. mRNA of E2F7 gene binds miR-14-34881-3p in CDS. All three miRNA, that bind mRNA of E2F8 gene have multiple binding sites in 3'UTR. Binding sites of miR-20-23817-3p in CDS in mRNA of E2F1 gene of 16 mammal species translated in one reading frame with synthesis of the PAAPAAGP octapeptide.

**Keywords:** miRNA, mRNA, transcription factor, E2F1-8 genes, oncogenes.

УДК 577.21

**Д. Е. Айсина, А. Т. Иващенко, Р. Е. Ниязова, Ш. А. Атамбаева**НИИ Проблем биологии и биотехнологии,  
Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан**ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ miRNA С mRNA ГЕНОВ  
СЕМЕЙСТВА ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ E2F**

**Аннотация.** Проведен поиск сайтов связывания 6266 miRNA в mRNA генов семейства транскрипционных факторов *E2F*. С mRNA гена *E2F1* связывались 25 miRNA в 5'UTR, CDS и в 3'UTR. В mRNA гена *E2F1* имелось пять сайтов связывания miR-12-6056-3p расположенных последовательно в 5'UTR. Три miRNA имели полностью комплементарные сайты связывания в mRNA гена *E2F1*. mRNA гена *E2F2* имеет сайты связывания для 10 miRNA. mRNA гена *E2F3* содержит сайты связывания для 37 miRNA в 5'UTR, 3'UTR и остальные в CDS. Из mRNA 17494 изученных генов только mRNA *E2F3* содержит множественные сайты для 22 miRNA в CDS. Участок mRNA с 390 н. по 470 н. содержит сайты связывания для 25 miRNA. Ген *E2F4* имеет сайты связывания для семи miRNA в CDS, 5'UTR и 3'UTR. Ген *E2F5* содержит сайты связывания для девяти miRNA, которые располагаются в CDS. Ген *E2F6* имеет один сайт связывания miRNA в 5'UTR, три в 3'UTR. mRNA гена *E2F7* связывает miR-14-34881-3p в CDS. Все три miRNA, связывающиеся с mRNA гена *E2F8*, имеют множественные сайты связывания в 3'UTR. В mRNA гена *E2F1* у 16 видов млекопитающих сайт связывания miR-20-23817-3p в CDS транскрипировался в одной рамке считывания с синтезом октапептида PAAPAAGP.

**Ключевые слова:** miRNA, mRNA, транскрипционный фактор, гены E2F1-8, онкогенез.

В семейство транскрипционных факторов E2F входят белки E2F1 - E2F8, которые играют важную роль в клеточном цикле животных и растений [1, 2]. Белки семейства по функции разделены на активаторы транскрипции и репрессоры. Активаторы E2F1, E2F2, E2F3 способствуют ускорению клеточного цикла, а E2F4, E2F5, E2F6, E2F7, E2F8 ингибируют клеточный цикл. Члены семейства образуют гетеродимеры, что повышает их стабильность. Баланс между репрессорами и активаторами регулирует течение клеточного цикла [3]. Белки семейства регулируют транскрипцию генов клеточного цикла, негативных регуляторов, чекпойнты, белки апоптоза, синтеза нуклеотидов, ДНК репарации и ДНК репликации [4,5]. Широкий спектр участия E2F в ключевых процессах функционирования клеток диктует необходимость дальнейшего изучения биологической роли членов семейства E2F. В некоторых работах установлено участие белков E2F в онкогенезе. При раке молочной железы показано изменение экспрессии гена E2F1 [10-11], гена E2F2 и гена E2F5 [12]. В последние годы изучено влияние miRNA на экспрессию генов семейства E2F при онкогенезе [13-19]. Однако при раке молочной железы изменения концентрации miRNA и экспрессии генов семейства E2F изучались только для гена *E2F1* [13] и гена *E2F7*. В связи с этим требуется выявить miRNA, которые могут влиять на экспрессию генов семейства E2F.

**Материалы и методы.** Нуклеотидные последовательности mRNA генов человека получены из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). miRNA взяты из miRBase (<http://mirbase.org>). Поиск генов мишеней для miRNA проводили по программе MirTarget [20]. 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 ( $\Delta G$ , kJ/mole) и схемы взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA. Для каждого сайта рассчитывали отношение  $\Delta G/\Delta G_m$  (%), где  $\Delta G_m$  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. Программа MirTarget учитывает взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA генов-мишеней не только между аденином (A) и урацилом (U), гуанином (G) и цитозином (C), но и между A и C, G и U, посредством одной водородной связи.

**Результаты исследований и обсуждение.** Установлено, что с mRNA гена *E2F1* связывались 25 miRNA и характеристики сайтов связывания приведены на таблице 1. Из них 13 miRNA связывались в 5'UTR, девять miRNA - в CDS и четыре miRNA в 3'UTR, что свидетельствует о явном предпочтении связывания miRNA в начале mRNA. В mRNA гена *E2F1* имелось пять сайтов связывания miR-12-6056-3p расположенных последовательно в 5'UTR. Для miR-8-24509-3p имелось четыре сайта связывания и для miR-10-13655-3p, miR-12-5800-5p и miR-20-43381-5p по три сайта в 5'UTR. Наличие множественных сайтов связывания увеличивает в несколько раз вероятность связывания miRNA с mRNA. Связывание miRNA в 5'UTR имеет важное биологическое значение, поскольку позволяет miRNA раньше остановить синтез белка, и не тратить энергию на синтез abortивного белка в случае связывания miRNA в 3'UTR. miR-8-24509-3p, miR-20-23817-3p и miR-20-45152-5p имели полностью комплементарные сайты связывания (величина  $\Delta G/\Delta G_m$  равна 100%) в mRNA гена *E2F1*. Следовательно, эти miRNA могут более эффективно блокировать синтез белка E2F1. Свободная энергия взаимодействия ( $\Delta G$ ) miR-6511b-3p, miR-1-1714-3p, miR-1-1714-3p, miR-3960 и miR-6786-5p с mRNA гена *E2F1* равнялась более -115kJ/mole, что свидетельствует о сильном связывании этих miRNA и более эффективном подавлении синтеза белка E2F1.

Ген *E2F2* состоит из меньшего числа нуклеотидов и, возможно, поэтому его mRNA имеет число сайтов для связывания только для 10 miRNA (таблица 1). Ни одна miRNA не имела множественные сайты связывания. mRNA этого гена содержала семь сайтов связывания в 3'UTR, три сайта в CDS и ни одного сайта в 5'UTR.

mRNA гена *E2F3* содержит сайты связывания для 37 miRNA. miR-7-19239-3p связывалась в 5'UTR, miR-1-2558-3p и miR-5-16871-5p в 3'UTR и остальные miRNA взаимодействовали в CDS. Ген *E2F3* уникален тем, что из mRNA 17494 генов, изученных нами, только его mRNA содержит множественные сайты связывания для 22 miRNA, причем в белок-кодирующей области. miR-8-24509-3p и miR-2-4453-3p имеют соответственно 13 и 12 сайтов связывания, что примерно в 10 раз увеличивает вероятность из взаимодействия с mRNA гена *E2F3* (таблица 2).

Таблица 1 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов *E2F1*, *E2F2*

miRNA	Начало сайтов, nt	Участок mRNA	$\Delta G$ , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина, nt
mRNA of <i>E2F1</i>					
miR-1-1714-3p	90	5'UTR	-117	93	20
miR-1-1714-3p	381	CDS	-119	95	20
miR-2-3313-3p	91	5'UTR	-138	87	25
miR-2-4453-3p	87	5'UTR	-123	94	21
miR-4-11239-3p	84	5'UTR	-115	93	20
miR-6-17487-3p	1642	3'UTR	-113	90	23
miR-8-24509-3p (4)	90 ÷ 97	5'UTR	-93 ÷ -108	86 ÷ 100	17
miR-10-5299-5p	290	CDS	-115	95	19
miR-10-13655-3p (3)	87 ÷ 93	5'UTR	-117 ÷ -119	86 ÷ 87	22
miR-12-5800-5p (3)	83 ÷ 90	5'UTR	-104 ÷ -113	86 ÷ 93	20
miR-12-6056-3p (5)	87 ÷ 97	5'UTR	-89 ÷ -93	86 ÷ 90	17
miR-16-36797-3p	1382	CDS	-115	93	22
miR-17-36033-3p	446	CDS	-129	87	25
miR-19-21199-3p	90	5'UTR	-138	88	25
miR-20-23817-3p	290	CDS	-153	100	24
miR-20-43381-5p (3)	90 ÷ 97	5'UTR	-113 ÷ -119	85 ÷ 90	21
miR-20-45152-5p	85	5'UTR	-149	100	24
miR-21-40861-3p	2178	3'UTR	-110	90	22
miR-22-44137-3p	764	CDS	-115	89	23
miR-1913	29	5'UTR	-115	90	22
miR-3960	88	5'UTR	-115	92	20
miR-4749-3p	2322	3'UTR	-108	91	20
miR-6511b-3p	2326	3'UTR	-121	93	23
miR-6786-5p	267	CDS	-115	90	21
miR-6813-3p	2537	3'UTR	-108	91	21
miR-X-44865-3p	292	CDS	-115	92	20
mRNA of <i>E2F2</i>					
miR-1-875-3p	623	CDS	-115	90	22
miR-2-4804-5p	4107	3'UTR	-113	90	24
miR-10-25954-5p	4482	3'UTR	-119	89	24
miR-17-34996-5p	4165	3'UTR	-110	90	23
miR-548m	2091	3'UTR	-93	90	21
miR-760	624	CDS	-106	93	20
miR-1273g-3p	4127	3'UTR	-113	96	21
miR-1273f	4160	3'UTR	-96	92	19
miR-4539	1406	CDS	-113	90	22
miR-5684	4121	3'UTR	-98	92	20
<i>Примечание.</i> В скобках указано число сайтов связывания miRNA с mRNA.					

Таблица 2 – Характеристики связывания miRNA с mRNA гена *E2F3*

miRNA	Начало сайтов, nt	Участок mRNA	$\Delta G$ , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина, nt
miR-1-155-3p (7)	452 ÷ 470	CDS	-119 ÷ -132	86 ÷ 95	22
miR-1-2121-3p (8)	449 ÷ 462	CDS	-134 ÷ -140	85 ÷ 89	25
miR-1-2558-3p	3712	3'UTR	-113	90	22
miR-2-3313-3p (8)	389 ÷ 462	CDS	-136 ÷ -142	85 ÷ 89	25
miR-2-4005-5p	448	CDS	-132	89	24
miR-2-4453-3p (12)	392 ÷ 467	CDS	-113 ÷ -121	85 ÷ 92	21
miR-2-6409-5p (6)	404 ÷ 470	CDS	-91 ÷ -98	86 ÷ 92	17
miR-3-8100-5p (5)	391 ÷ 461	CDS	-125 ÷ -136	86 ÷ 93	24
miR-3-9439-3p (3)	691 ÷ 703	CDS	-98	87	18
miR-3-9461-3p	461	CDS	-121	89	23
miR-4-6496-3p (5)	401 ÷ 473	CDS	-110 ÷ -119	85 ÷ 92	21
miR-4-11923-3p (3)	405 ÷ 468	CDS	-115 ÷ -129	86 ÷ 97	22
miR-5-15564-3p	696	CDS	-134	97	22
miR-5-16438-3p	457	CDS	-115	87	22
miR-5-16871-5p	4430	3'UTR	-93	92	22
miR-7-15849-3p (3)	469 ÷ 478	CDS	-98 ÷ -104	85 ÷ 91	18
miR-7-19239-3p	24	5'UTR	-125	89	23
miR-8-24509-3p (13)	395 ÷ 468	CDS	-93 ÷ -102	86 ÷ 94	17
miR-9-5204-5p (5)	390 ÷ 463	CDS	-115 ÷ -121	86 ÷ 90	22
miR-9-20317-3p	691	CDS	-136	91	24
miR-9-28523-5p (4)	455 ÷ 464	CDS	-113 ÷ -117	90 ÷ 93	20
miR-10-13655-3p (6)	455 ÷ 467	CDS	-119 ÷ -121	87 ÷ 89	22
miR-11-18690-5p	530	CDS	-110	90	22
miR-12-6056-3p (9)	396 ÷ 468	CDS	-89 ÷ -98	86 ÷ 92	17
miR-15-32047-5p (4)	452 ÷ 461	CDS	-125 ÷ -127	86 ÷ 87	24
miR-16-13062-5p	465	CDS	-132	89	24
miR-17-39416-3p	692	CDS	-123	94	22
miR-17-40348-5p	454	CDS	-123	91	23
miR-17-41310-3p (6)	459 ÷ 561	CDS	-98 ÷ -100	85 ÷ 87	18
miR-17-42540-3p	449	CDS	-115	92	20
miR-19-21199-3p (8)	452 ÷ 464	CDS	-134 ÷ -144	85 ÷ 92	25
miR-19-33623-3p (4)	450 ÷ 462	CDS	-127 ÷ -129	86 ÷ 87	24
miR-19-42593-3p	371	CDS	-115	89	23
miR-19-42772-5p	553	CDS	-127	90	23
miR-19-43966-3p(3)	459 ÷ 471	CDS	-121	86	23
miR-20-43381-5p (5)	459 ÷ 471	CDS	-113 ÷ -125	85 ÷ 95	21
miR-22-23987-3p (4)	461 ÷ 473	CDS	-113 ÷ -119	85 ÷ 90	21

Примечание. В скобках указано число сайтов связывания miRNA с mRNA.

Может возникнуть впечатление, что при таком количестве miRNA, потенциально взаимодействующих с mRNA гена *E2F3*, белок E2F3 совсем не будет синтезироваться.

Однако не все miRNA могут синтезироваться в одно время и в каждой клетке. Для подавления синтеза белка концентрация miRNA должна быть сравнима с концентрацией mRNA, чтобы уменьшить число свободной mRNA и вызвать подавление трансляции. Необходимо учитывать, что при-

мерно половина всех miRNA имеют происхождение из интронов и синтезируются одновременно с хозяйским геном, которые могут не экспрессироваться в данной клетке в данное время. Еще одним фактором, уменьшающим одновременное связывание miRNA, является совпадение участков mRNA, содержащих сайты связывания для нескольких miRNA. Например, участок mRNA с 390 н. по 470 н. содержит сайты связывания для 25 miRNA, причем свободная энергия взаимодействия miRNA с mRNA незначительно отличается для этих miRNA. Это свойство mRNA гена *E2F3* тоже дает основание считать этот ген особенным.

Ген *E2F4* содержит сайты связывания для семи miRNA. Три miRNA связываются в CDS и по две miRNA в 5'UTR и 3'UTR. miR-9-25681-5p имеет множественные сайты связывания в CDS (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов *E2F4*, *E2F5*, *E2F6*, *E2F7*, *E2F8*

miRNA	Начало сайтов, nt	Участок mRNA	$\Delta G$ , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина, nt
mRNA of <i>E2F4</i>					
miR-5-14523-3p	42	5'UTR	-117	92	22
miR-5-15026-5p	11	5'UTR	-125	91	23
miR-9-25681-5p (8)	980 ÷ 1001	CDS	-93 ÷ -100	85	21
miR-11-23098-5p	1745	3'UTR	-110	91	21
miR-19-43662-5p	1756	3'UTR	-115	89	23
miR-20-44817-5p	534	CDS	-123	89	23
miR-6791-3p	159	CDS	-108	91	21
mRNA of <i>E2F5</i>					
miR-2-3313-3p	92	CDS	-142	89	25
miR-7-19239-3p	130	CDS	-125	89	23
miR-8-24124-3p	71	CDS	-115	92	22
miR-9-26166-3p	66	CDS	-113	90	22
miR-12-5800-5p (2)	91 ÷ 97	CDS	-104 ÷ -110	86 ÷ 91	20
miR-16-37595-3p	84	CDS	-115	90	22
miR-18-39953-5p	163	CDS	-129	90	23
miR-6068	103	CDS	-110	90	21
miR-6791-3p	232	CDS	-108	91	21
mRNA of <i>E2F6</i>					
miR-17-38391-3p	3023	3'UTR	-115	90	23
miR-19-43065-3p	228	5'UTR	-115	92	22
miR-151a-5p	2212	3'UTR	-104	92	21
miR-151b	2215	3'UTR	-93	96	18
mRNA of <i>E2F7</i>					
miR-14-34881-3p	71	CDS	-119	93	22
mRNA of <i>E2F8</i>					
miR-3-5147-5p (9)	3278 ÷ 3294	3'UTR	-96 ÷ -100	87 ÷ 90	22
miR-101-27078-5p (7)	3284 ÷ 3296	3'UTR	-104 ÷ -108	86 ÷ 89	23
miR-574-5p (4)	3285 ÷ 3291	3'UTR	-113	93	23
Примечание. В скобках указано число сайтов связывания miRNA в mRNA.					

mRNA гена *E2F5* содержит сайты связывания для девяти miRNA и все они располагаются в белок-кодирующей области. miR-12-5800-5p имеет два сайта связывания и за счет этого она имеет преимущество перед другими miRNA в связывании с mRNA гена *E2F5*.



Ген *E2F6* содержат сайты связывания miRNA один в 5'UTR и три в 3'UTR. mRNA гена *E2F7* связывает miR-14-34881-3p в CDS. Все три miRNA, связывающиеся с mRNA гена *E2F8*, имеют множественные сайты связывания расположенные в 3'UTR.

mRNA генов *E2F1*, *E2F2*, *E2F3* активируют клеточный цикл и, вероятно, поэтому они чаще проявляют себя в качестве онкогенов, поскольку увеличивают пролиферацию клеток. Выявленное нами повышенное число miRNA, взаимодействующих с mRNA генов *E2F1*, *E2F2*, *E2F3*, вероятно служит повышенной защитой от избыточного синтеза белков *E2F1*, *E2F2*, *E2F3*.

Меньшая способность mRNA генов *E2F4*, *E2F5*, *E2F6*, *E2F7*, *E2F8* связывать miRNA позволяет поддерживать апоптоз на необходимом уровне.

При нахождении сайтов связывания miRNA возникает вопрос о уровне достоверности найденных сайтов. Одним из эффективных способов установления достоверности сайтов связывания является установление сайтов связывания в ортологичных генах и в выявлении ортологичных miRNA.

При нахождении сайтов связывания miRNA возникает вопрос о уровне достоверности найденных сайтов. Одним из эффективных способов установления достоверности сайтов связывания является установление сайтов связывания в ортологичных генах и в выявлении ортологичных miRNA. Расположение сайта связывания в белок кодирующей области способствует его сохранению в процессе эволюции, особенно если соответствующий олигопептид играет важную роль в функции белка. Сайт связывания miRNA может транслироваться в трех открытых рамках считывания. В mRNA гена *E2F1* у 16 видов млекопитающих сайт связывания miR-20-23817-3p в CDS транслировался одной рамке считывания с синтезом октапептида PAAPAAGP. Однако, в mRNA гена *E2F1 Nannospalax galili* сайт связывания miR-20-23817-3p в другой рамке считывания кодировал гептапептид PRRPPPP.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что mRNA семейства генов *E2F* связывают miRNA в разной степени. Наибольшее число сайтов связывания miRNA имеют mRNA генов *E2F1*, *E2F2*, *E2F3*, которые способствуют ускорению клеточного цикла. Вероятно, поэтому экспрессия генов *E2F1*, *E2F2*, *E2F3* должна в большей степени находиться под влиянием miRNA, чтобы не допустить неконтролируемое увеличение пролиферации клеток, что обычно наблюдается при онкогенезе. Предсказанные сайты связывания miRNA с mRNA генов семейства *E2F* способствуют нахождению ассоциаций miRNA и их генов-мишеней для разработки методов диагностики онкогенеза, в том числе и развития рака молочной железы.

## REFERENCES

- [1] Gaubatz S.F., Lindeman G.J., Ishida S., Jakoi L., Nevins J.R., Livingston D.M., Rempel R.E. (2000) E2F4 and E2F5 Play an Essential Role in Pocket Protein-Mediated G1 Control, *Molecular Cell*, 6(3): 729–735. DOI:10.1016/S1097-2765(00)00071-X. PMID 11030352.
- [2] Sozzani R., Maggio C., Varotto S., Canova S., Bergounioux C., Albani D., Cella F. (2006) Interplay between Arabidopsis Activating Factors E2Fb and E2Fa in Cell Cycle Progression and Development, *Plant Physiology*, 140 (4): 1355–1366. DOI:10.1104/pp.106.077990. PMC 1435807. PMID 16514015.
- [3] Timmers C., Sharma N., Wu L., Wu J., Orringer D., Trikha P., Saavedra G., Leone P. et al. (2007) E2f1, E2f2, and E2f3 Control E2F Target Expression and Cellular Proliferation via a p53-Dependent Negative Feedback Loop, *Molecular and Cellular Biology*, 27 (1): 65–78. doi:10.1128/MCB.02147-06. PMC 1800646. PMID 17167174.
- [4] Cobrinik D. (2005) Pocket proteins and cell cycle control, *Oncogene*, 24 (17): 2796–809. doi:10.1038/sj.onc.1208619. PMID 15838516.
- [5] Tategu M., Arauchi T., Tanaka R., Nakagawa H., Yoshida K. Systems Biology-Based Identification of Crosstalk between E2F Transcription Factors and the Fanconi Anemia Pathway // *Gene Regulation and Systems Biology–2007*. – Vol. 1 (1). – P. 1–7.
- [6] Kwon M.J., Nam E.S., Cho S.J., Park H.R., Shin H.S., Park J.H., Park C.H., Lee W.J. (2010) E2F1 expression predicts outcome in Korean women who undergo surgery for breast carcinoma, *Ann Surg Oncol*, 17(2): 564–71. doi: 10.1245/s10434-009-0767-z. Epub 2009 Oct 20.
- [7] Worku D., Jouhra F., Jiang G.W., Patani N., Newbold R.F., Mokbel K. Evidence of a tumour suppressive function of E2F1 gene in human breast cancer // *Anticancer Res.* – 2008 Jul-Aug. – Vol. 28(4B) – P. 2135–9.
- [8] Wang Y., Deng O., Feng Z., Du Z., Xiong X., Lai J., Yang X., Xu M., Wang H., Taylor D., Yan C., Chen C., Difeo A., Ma Z., Zhang J. (2016) RNF126 promotes homologous recombination via regulation of E2F1-mediated BRCA1 expression, *Oncogene*, 35(11): 1363–72. doi: 10.1038/onc.2015.198. Epub 2015 Aug 3.
- [9] Zhussupova A., Hayashida T., Takahashi M., Miyao K., Okazaki H., Jimno H., Kitagawa Y. (2014) An E2F1-HOXB9 transcriptional circuit is associated with breast cancer progression, *PLoS One*, 9(8): e105285. doi: 10.1371/journal.pone.0105285. eCollection 2014.

- [10] Sun B., Wingate H., Swisher S.G., Keyomarsi K., Hunt K.K. Absence of pRb facilitates E2F1-induced apoptosis in breast cancer cells // *Cell Cycle*. – 2010 Mar 15 – Vol. 9(6) – P. 1122-30.
- [11] Xu F., You X., Liu F., Shen X., Yao Y., Ye L., Zhang X. (2013) The oncoprotein HBXIP up-regulates Skp2 via activating transcription factor E2F1 to promote proliferation of breast cancer cells, *Cancer Lett*, 333(1): 124-32 doi: 10.1016/j.canlet.2013.01.029. Epub 2013 Jan 22.
- [12] Mavaddat N., Dunning A.M., Ponder B.A., Easton D.F., Pharoah P.D. (2009) Common genetic variation in candidate genes and susceptibility to subtypes of breast cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 18(1): 255-9. doi: [10]1158/1055-9965.EPI-08-0704.
- [13] Sun J.Y., Xiao W.Z., Wang F., Wang Y.Q., Zhu Y.H., Wu Y.F., Miao Z.L., Lin Y.C. (2015) MicroRNA-320 inhibits cell proliferation in glioma by targeting E2F1, *Mol Med Rep*, 12(2): 2355-9. doi: 10.3892/mmr.2015.3657. Epub 2015 Apr 22.
- [14] Zhang K., Dai L., Zhang B., Xu X., Shi J., Fu L., Chen X., Li J., Bai Y. J. (2015) miR-203 is a direct transcriptional target of E2F1 and causes G1 arrest in esophageal cancer cells, *Cell Physiol*, 230(4): 903-10. doi: 10.1002/jcp.24821.
- [15] Yang S., Wu B., Sun H., Ji F., Sun T., Zhao Y., Zhou D. (2015) Interrupted E2F1-miR-34c-SCF negative feedback loop by hyper-methylation promotes colorectal cancer cell proliferation, *Biosci Rep.*, 36(1) – P. e00293. doi: 10.1042/BSR20150290.
- [16] Zhang Y., Han D., Wei W., Cao W., Zhang R., Dong Q., Zhang J., Wang Y., Liu N. (2015) MiR-218 Inhibited Growth and Metabolism of Human Glioblastoma Cells by Directly Targeting E2F2, *Cell Mol Neurobiol.*, 35(8): 1165 – 73. doi: 10.1007/s10571-015-0210-x. Epub 2015 May 27.
- [17] Li T., Luo W., Liu K., Lv X., Xi T. (2015) miR-31 promotes proliferation of colon cancer cells by targeting E2F2, *Biotechnol Lett.*, 37(3): 523-32. doi: 10.1007/s10529-014-1715-y. Epub 2014 Nov 2.
- [18] Kropp J., Degerny C., Morozova N., Pontis J., Harel-Bellan A., Poleskaya A. (2015) miR-98 delays skeletal muscle differentiation by down-regulating E2F5 // *Biochem J.*, 466(1): 85-93. doi: 10.1042/BJ20141175.
- [19] Li Q., Qiu X.M., Li Q.H., Wang X.Y., Li L., Xu M., Dong M., Xiao Y.B. (2015) MicroRNA-424 may function as a tumor suppressor in endometrial carcinoma cells by targeting E2F7, *Oncol Rep.*, 33(5): 2354-60. doi: 10.3892/or.2015.3812. Epub 2015 Feb 20.
- [20] Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformatics*. 2014. - Vol. 10(7). - P. 423-427.

**Д. Е. Айсина, А. Т. Иващенко, Р. Е. Ниязова, Ш. А. Атамбаева**

Биология және биотехнология ғылыми-зерттеу мәселелері институты,  
әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

### **MIRNA MEN E2F ТҰҚЫМДАСТАР ГЕНДЕРІНІҢ ТРАНСКРИПЦИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРЫНЫҢ mRNA-НЫҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСУ СИПАТТАМАЛАРЫ**

**Аннотация.** 6266 miRNA-дарының E2F тұқымдас гендер транскрипциялық факторларының mRNA-да байланысу сайттары зерттелген. *E2F1* геннің mRNA-мен 5'UTR, CDS және 3'UTR-да 25 miRNA байланысқан. *E2F1* геннің mRNA-да miR-12-6056-3p-мен 5 байланысу сайты бар. олар дәйекті түрде 5'UTR-да орналасқан. Үш miRNA *E2F1* геннің mRNA-да толығымен үйлесімді байланысу сайттары болды. *E2F2* геннің mRNA-да 10 miRNA-дың байланысу сайты бар. *E2F3* геннің mRNA-да 5'UTR, 3'UTR және CDS-та 37 miRNA-ға байланысу сайттары бар. 17494 зерттелген гендердің ішінен тек *E2F3* геннің mRNA-ң CDS-та 22 miRNA-ға көптік сайттар бар. 390 нуклеотидтерден 470 нуклеотидтердегі дейінгі mRNA аймағында 25 miRNA үшін байланысу сайттары бар. *E2F4* генінде CDS, 5'UTR және 3'UTR-да жеті miRNA үшін байланысу сайттары бар. *E2F5* генінде тоғыз miRNA-ға байланысу сайттар бар, олар CDS-та орналасқан. *E2F6* геннің miRNA-ға бір байланысу сайты 5'UTR-де, үшеуі 3'UTR-де орналасқан. *E2F7* геннің mRNA-сы miR-14-34881-3p-мен CDS-та байланысады. *E2F8* генінің mRNA-да байланысқан үш miRNA-да 3'UTR-да көптік байланысу сайттары бар. *E2F1* генінің mRNA-да 16 сүтқоректілер түрлерінің CDS-та miR-20-23817-3p байланысу сайты PAAPAAGP октапептид синтезімен бір оқылу шегінде таратылды.

**Түйін сөздер:** miRNA, mRNA, транскрипциялық факторы, E2F1-8 гендері, ісік дамуы.

#### **Сведения об авторах:**

Иващенко Анатолий Тимофеевич – д.б.н., профессор, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ имени аль-Фараби, E-mail: a\_ivashchenko@mail.ru.

Айсина Дана Евгеньевна – PhD докторант 1-курса, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ имени аль-Фараби, E-mail: dana.aisina03@gmail.com.

Атамбаева Шара Алпысбаевна – к.б.н., доцент, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ имени аль-Фараби, E-mail: shara79@mail.ru.

Ниязова Райгуль Есенгельдиевна – к.б.н., доцент, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ имени аль-Фараби, E-mail: raiguln@mail.ru.