

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 577.21

O. A. БЕРИЛЛО, B. A. ХАЙЛЕНКО, A. T. ИВАЩЕНКО

**СВЯЗЬ ИНТРОННЫХ miRNA С pre-mRNA И mRNA ГЕНОВ,  
УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗВИТИИ РАКА ОРГАНОВ  
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА**

(Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы)

Созданы базы данных по инtronным miRNA генома человека и по сайтам взаимодействия их с pre-mRNA и mRNA генов, принимающих участие в развитии онкологических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Выявлены особенности связей инtronных miRNA с pre-mRNA и mRNA онкогенов. Обсуждается использование miRNA в качестве маркеров для диагностики рака органов желудочно-кишечного тракта.

Изучение miRNA<sup>1</sup> было начато всего несколько лет назад и за это время установлена их важная роль в регуляции экспрессии генов эукариотических клеток на посттранскрипционном уровне в протистах, низших грибах, растениях и животных [1-8]. Они регулируют экспрессию более чем 30% белок-кодирующих генов человека и контролируют множество биологических процессов: клеточный цикл [9], апоптоз [10, 11], дифференцировку [12], пролиферацию [13, 14], метаболизм [15, 16], иммунную систему [17], биологические ритмы [18, 19], ответы на стресс [20]. miRNA участвуют в развитии патологий, в том числе и онкологических заболеваний [21-25]. Установлено, что существует уникальный профиль экспрессии miRNA в различных опухолях на разных стадиях развития [26-28]. На основании этого предполагается, что miRNA могут служить биомаркерами в диагностике онкозаболеваний и их лечении с использованием технологий интерферирующих RNA [29, 30].

miRNA являются классом малых RNA длиной 19-24 нуклеотидов и могут кодироваться в различных функциональных участках генома человека. Около 60% генов miRNA расположено в инtronах белок-кодирующих генов и остальные локализованы в межгеновых участках, в экзонах, в 3'UTR и 5'UTR. Пути посттрансляционного подавления экспрессии генов с помощью miRNA

в основном известны [31, 32], однако, механизмы этих процессов недостаточно изучены.

Впервые участие miRNA в развитии онкологических заболеваний было показано для двух генов *miR-15* и *miR-16*, расположенных в области 13q14. Наблюдалась частая делеция или репрессия этих генов у 68% пациентов с хронической В-лимфоцитарной лейкемией. Последующие исследования показали, что в большинстве случаев при разных онкозаболеваниях (рак легких, лейкемия, рак молочной железы, рак мозга и т.д.) наблюдается альтернативный профиль экспрессии miRNA по сравнению с соответствующими нормальными тканями [33, 34]. Получены данные об участии miRNA в процессах инвазии и метастазирования опухолей [35-37].

Несмотря на то, что многие исследования убедительно доказали возможность применения профиля экспрессии miRNA для идентификации и классификации дифференцированных опухолей, многое еще предстоит сделать для применения этого подхода в клинической практике. В настоящее время многие исследования направлены на сравнение профилей экспрессии miRNA в опухолевой и соответствующей здоровой ткани. Перспективным является определение профилей экспрессии miRNA в разных гистологических субтипах опухолей [38]. В большинстве случаев несколько miRNA могут регулировать один и тот

<sup>1</sup>Сокращения: RNA – РНК; mRNA – матричная РНК; pre-mRNA – предшественник зрелой матричной РНК; miRNA – микроРНК; pre-miRNA – предшественник зрелой микроРНК; 3'UTR – 3'-нетранслируемая часть мРНК; 5'UTR – 5'-нетранслируемая часть мРНК.

же ген, а один ген может кодировать несколько miRNA. Взаимосвязь таких miRNA, их влияние на экспрессию генов остаются мало изученными и поэтому необходимо решение этих проблем.

## Материалы и методы

В качестве материала использованы нуклеотидные последовательности, mRNA всех генов человека (*Homo sapiens*), взятые из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) build 37.1. Два списка miRNA (905 последовательностей зрелых miRNA и 721 последовательности не зрелых pre-miRNA) получены из базы данных miRBase (<http://mirbase.org>) от 13 апреля 2010 г. Информация о роли и функции генов взята из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Список miRNA, которые связываются с mRNA определенного гена взят из базы данных microRNA.org. (<http://www.microrna.org/microrna/home/do>). Для поиска инtronных miRNA была разработана программа miRNA Finder 0.8.1 (<http://sites.google.com/site/malaheenee/software>). С помощью этой программы находили miRNA, которые имеют происхождение из инtronов всех генов человека. Анализировали mRNA, pre-mRNA и интроны каждого гена из всех хромосом. Гены с инtronными miRNA обрабатывали с помощью программы Arabella Extractor 2007 (<http://sites.google.com/site/malaheenee/software>). Для построения генной сети также была разработана программа GeneNet Builder 0.13.1 (<http://sites.google.com/site/malaheenee/software>). При сравнении последовательностей mRNA и CDS генов определяли наличие 5'UTR и 3'UTR для каждого гена. 5'UTR и 3'UTR в базе данных GenBank включены в первый и последний экзон соответственно.

## Результаты и обсуждение

Была создана база данных по miRNA, имеющих инtronное происхождение. 300 (33,2% от 905 miRNA) инtronных зрелых miRNA было найдено в 265 (36,8% от 721 pre-miRNA) инtronных pre-miRNA человека, поскольку некоторые из них содержат по две зрелые miRNA.

После выяснения функции генов, в интранах которых содержатся miRNA, были отобраны 25 генов-мишеней (*COL3A1*, *DNMT3A*, *EIF4H*, *ERBB4*, *EVL*, *HNRNPK*, *HUWE1*, *IGF2*, *LRP1*,

*MAP2K4*, *MCM7*, *MGAT4B*, *NR2F2*, *PINX1*, *PKD1*, *PLEC1*, *SLIT2*, *TP63*, *ZNF141*, *PRKCA*, *PRKG1*, *PTK2*, *SND1*, *ST8SIA4*, *TNKS*), участвующих в развитии рака органов ЖКТ и имеющих в mRNA и pre-mRNA сайты связывания с miRNA. Была создана другая база данных по 628 miRNA (экзонные, инtronные и межгенные), которые имеют сайты связывания с mRNA и pre-mRNA этих 25 генов. Большая часть этих miRNA имела сайты связывания с mRNA и pre-mRNA нескольких генов. Так, miR-548n и miR-590-3p могут каждая подавлять процесс трансляции mRNA 12 генов, участвующих в развитии рака органов ЖКТ. Из пяти miRNA (miR-181b, miR-181d, miR-548c-3p, miR-548l, miR-559) каждая может связываться с mRNA 11 онкогенов органов ЖКТ. Каждая из четырех miRNA (miR-1324, miR-548d-5p, miR-577, miR-579) может регулировать экспрессию десяти генов, 12 miRNA – девяти генов, 23 miRNA – восьми генов, 23 miRNA – семи генов, 48 miRNA – шести генов, 76 miRNA – пяти генов, 118 miRNA – четырех генов, 125 miRNA – трех генов, 112 miRNA – двух генов, а остальные 80 miRNA оказывают специфическую регуляцию экспрессии по одному гену.

При создании этой базы данных учитывали, что некоторые miRNA могут иметь по несколько сайтов связывания в разных участках мРНК и пре-мРНК одного гена. Например, в mRNA и pre-mRNA гена *IGF2* (miR-1245) и гена *ST8SIA4* (miR-548d-5p) содержится по пять сайтов для одной и той же miRNA. В mRNA и pre-mRNA генов *ERBB4* (13), *IGF2* (2), *LRP1* (1), *MAP2K4* (2), *PLEC1* (1) и *ST8SIA4* (4) содержится по четыре сайта связывания с одной и той же miRNA, где в скобках указано количество miRNA с подобными повторами (см. таблицу).

Тройные сайты связывания miRNA найдены в mRNA и pre-mRNA генов-мишеней: *EIF4H* (1), *ERBB4* (22), *HNRNPK* (1), *IGF2* (7), *MAP2K4* (4), *NR2F2* (1), *TP63* (4), *ZNF141* (1), *PRKCA* (4), *PRKG1* (2), *ST8SIA4* (18), *TNKS* (11). Почти все гены содержат по 2 сайта связывания для некоторых miRNA, наибольшее количество найдено в генах *ERBB4* (66), *ST8SIA4* (53) и *TNKS* (50). Для mRNA и pre-mRNA каждого гена рассчитана доля двух и более сайтов связывания с miRNA. Наибольшие доли таких сайтов имели гены *ERBB4* (36,5%), *ST8SIA4* (33,8%), *ZNF141* (27,3%) и *TNKS* (24,8%). Выявленные частоты

**Статистические данные двух и более сайтов связывания инtronных miRNA  
с mRNA и pre-mRNA некоторых генов, принимающих участие в развитии рака органов ЖКТ**

Название гена	5 сайтов	4 сайта	3 сайта	2 сайта	1 сайт	Все miRNA	Доля 2-х и более сайтов, %
<i>COL3A1</i>	—	—	—	2	63	65	3,1
<i>DNMT3A</i>	—	—	—	5	95	100	5,0
<i>EIF4H</i>	—	—	1	2	40	43	7,0
<i>ERBB4</i>	—	13	22	66	176	277	36,5
<i>HNRNPK</i>	—	—	1	13	96	110	12,7
<i>HUWE1</i>	—	—	—	2	37	40	5,0
<i>IGF2</i>	1	2	7	21	118	149	20,8
<i>LRP1</i>	—	1	—	3	53	57	7,0
<i>MAP2K4</i>	—	2	4	37	166	209	20,6
<i>MGAT4B</i>	—	—	—	2	29	31	6,5
<i>NR2F2</i>	—	—	1	5	83	89	6,7
<i>PINX1</i>	—	—	—	3	35	38	7,9
<i>PKD1</i>	—	—	—	3	35	38	7,9
<i>PLEC1</i>	—	1	—	8	44	53	17,0
<i>TP63</i>	—	—	4	24	151	179	15,6
<i>ZNF141</i>	—	—	1	5	16	22	27,3
<i>PRKCA</i>	—	—	4	20	115	139	17,3
<i>PRKG1</i>	—	—	2	5	85	92	7,6
<i>PTK2</i>	—	—	—	17	76	93	18,3
<i>SND1</i>	—	—	—	1	55	56	1,8
<i>ST8SIA4</i>	1	4	18	53	149	225	33,8
<i>TNKS</i>	—	—	11	50	185	246	24,8

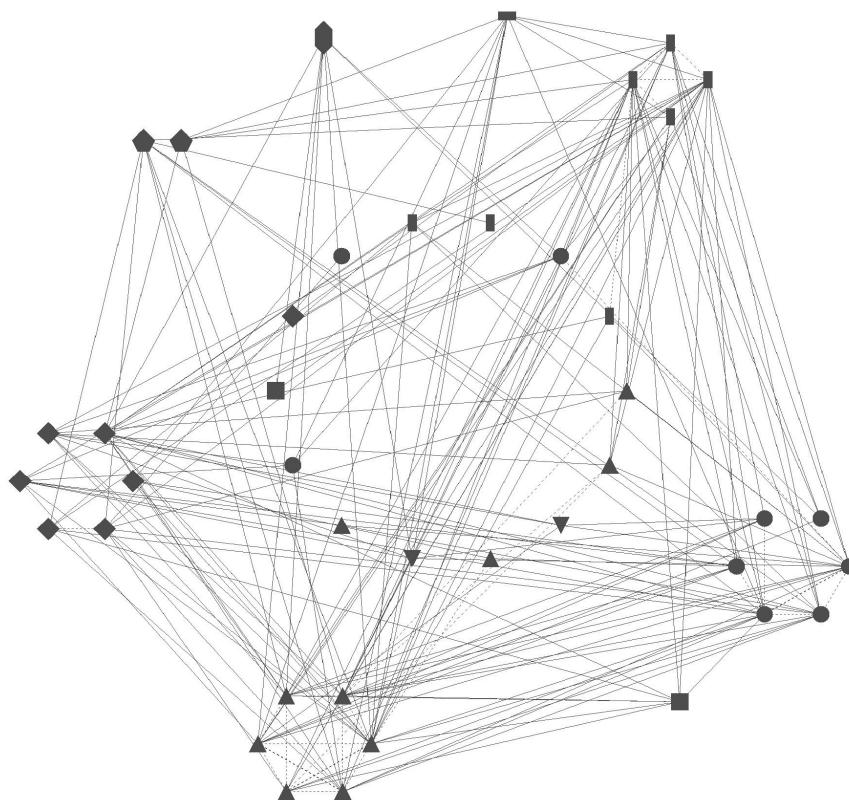
встречаемости двух и более сайтов связывания miRNA с mRNA и pre-mRNA могут быть не случайными и иметь биологическое значение. Так, miRNA, которые имеют по несколько сайтов связывания с mRNA, имеют большую возможность связываться и осуществить регуляцию трансляции. Особенно это важно, когда miRNA является полностью комплементарной нуклеотидной последовательности mRNA и может вызывать не только ингибирование трансляции, но и ее расщепление.

Коэффициент корреляции между долей всех сайтов связывания и числом mRNA равнялся 0,733 ( $p<0,0002$ ). Следовательно, чем большее количество miRNA действует на ген, тем больше его mRNA имеет множественные сайты связывания с miRNA и тем самым повышается вероятность (эффективность) действия miRNA на мишень. Основной вклад в эту корреляцию вносят miRNA с двумя и тремя сайтами связывания с mRNA. Так, коэффициенты корреляции между долей всех сайтов связывания и числом сайтов связывания в mRNA соответствующих генов для 1, 2 и 3 сайтов равнялись соответственно 0,625 ( $p<0,002$ ); 0,860 ( $p<0,000002$ ) и 0,831 ( $p<0,002$ ).

При развитии онкологических заболеваний пищевода участвует шесть генов, из инtronов которых происходят следующие miRNA: miR-944

(*TP63*), miR-641 (*AKT2*), miR-1245 (*COL3A1*), miR-151 (*PTK2*), miR-483 (*IGF2*), miR-559 (*EPCAM*). При развитии рака желудка участвует девять генов, из инtronов которых происходят следующие miRNA: miR-571 (*ZNF141*), miR-1322 (*PINX1*), miR-1225 (*PKD1*), miR-634 (*PRKCA*), miR-1301 (*DNMT3A*), miR-151 (*PTK2*), miR-1245 (*COL3A1*), miR-483 (*IGF2*), miR-5481 (*MRE11A*). При развитии рака толстой кишки участвует девять генов, из инtronов которых происходят следующие miRNA: miR-218 (*SLC2*), miR-593 (*SND1*), miR-597 (*TNKS*), miR-126 (*EGFL7*), miR-605 (*PRKG1*), miR-744 (*MAP2K4*), miR-5481 (*MRE11A*), miR-559 (*EPCAM*), miR-151 (*PTK2*). При развитии онкологических заболеваний прямой кишки участвует 14 генов, из инtronов которых происходят следующие miRNA: miR-548f-2 (*ERBB4*), miR-106b (*MCM7*), miR-25 (*MCM7*), miR-590 (*EIF4H*), miR-93 (*MCM7*), miR-661 (*PLEC1*), miR-1228 (*LRP1*), miR-342 (*EVL*), miR-1469 (*NR2F2*), hsa-let-7f (*HUWE1*), miR-98 (*HUWE1*), miR2276 (*SPATA13*), miR-483 (*IGF2*), miR-744 (*MAP2K4*), miR-5481 (*MRE11A*), miR-559 (*EPCAM*), miR-1301 (*DNMT3A*).

Гены-мишени, участвующие в развитии онкологических заболеваний, в разной степени регулируются miRNA. В настоящее время существует



Генная сеть между генами, являющимися источниками инtronных miRNA и участвующими в развитии онкозаболеваний ЖКТ. Фигурами показаны гены, принимающие участие в развитии рака ЖКТ, а линиями показаны связи между генами посредством инtronных miRNA.

Гены распределены в группы по кодируемым ими функциям. ■ – клеточный цикл; ● – апоптоз; ◆ – репарация, репликация, метилирование; □ – транскрипция, процессинг, трансляция; ■ – убиквнтинизация; ▲ – пролиферация и миграция; ▼ – регуляторная и сигнальная функции; ◆ – транспортная функция; □ – структурная функция

незначительное количество генов, например, *AKT2*, *EGFL7* и *EPCAM*, pre-miRNA и mRNA, которые не имеют ни одного сайта связывания с miRNA, но участвуют в развитии онкозаболеваний ЖКТ и являются источником инtronных miRNA. Другие гены могут регулироваться через инtronные miRNA большим количеством генов, белки которых выполняют разнообразные функции в клетке. pre-miRNA и mRNA гена *ERBB4* имеют 277 сайтов связывания с miRNA, из которых 108 miRNA имеют инtronное происхождение. Из них 31 miRNA имеет двойные сайты связывания с mRNA, восемь тройных и пять сайтов связывания, повторяющихся по четыре раза. При определенных онкологических заболеваниях количество некоторых miRNA в крови значительно возрастает относительно здоровых доноров.

miRNA, наиболее значимые для диагностики онкозаболеваний, можно выявлять с помощью

связей между ними и pre-miRNA или mRNA генов-мишеней. В качестве примера на рисунке приведена схема таких связей для 35 инtronных miRNA, происходящих из 27 генов (внешний круг генов, см. рисунок), принимающих участие в развитии рака ЖКТ.

Схема построена на основе базы инtronных miRNA, которые имеют сайты связывания с 39 генами-мишениями, принимающими участие в развитии рака ЖКТ. Из них 14 генов играют важную роль при раке ЖКТ и являются мишениями для инtronных miRNA. Они расположены во внутреннем круге генов на рисунке. 25 генов являются одновременно и мишениями для различных miRNA, а 2 гена являются только источниками инtronных miRNA. На схеме показаны 118 связей между генами, которые являются источниками инtronных miRNA и генами-мишениями, посредством 35 инtronных miRNA. Одна miRNA

имеет сайты связывания с несколькими генами-мишениями. По результатам созданных баз данных можно предложить некоторые miRNA в качестве маркеров для диагностики онкозаболеваний ЖКТ. К ним относятся те инtronные miRNA, которые могут регулировать экспрессию большого количества генов, принимающих участие в развитии рака ЖКТ. miR-548n (*DPY19L1*) имеет сайты связывания с mRNA и pre-mRNA 17 генов (*COL3A1*, *ERBB4*, *HNRNPK*, *MAP2K4*, *MGAT4B*, *NR2F2*, *SLIT2*, *TP63*, *PRKCA*, *PTK2*, *ST8SIA4*, *TNKS*, *CDH1*, *SMAD4*, *KRAS2*, *TGFBR2*, *CD44*), которые принимают участие при развитии рака ЖКТ. Каждая из трех miRNA miR-548c-3p (*RASSF3*), miR-590-3p (*EIF4H*), miR-641 (*AKT2*) может регулировать экспрессию по 16 различных генов, имеющих отношение к развитию ЖКТ. Три miRNA miR-1252 (*SYT1*), miR-5481 (*MRE11A*), miR-577 (*UGT8*) каждая регулирует по 15 генов, две miRNA miR-582-5p (*PDE4D*) и miR-608 (*SEMA4G*) имеют сайты связывания каждая с mRNA и pre-mRNA 14 генов, две miRNA miR-548d-3p (*ATAD2*) и miR-561 (*GULP1*) регулируют экспрессию по 13 генов. Шесть miRNA могут регулировать экспрессию по 12 генов, восемь miRNA – по 11 генов, десять miRNA – по 10 генов, девять miRNA – по 9 генов, 13 miRNA – по 8 генов, 27 miRNA – по 7 генов, 26 miRNA – по 6 генов, 41 miRNA – по 5 генов, 39 miRNA – по 4 гена, 24 miRNA – по 3 гена, 30 miRNA – по 2 гена и 20 miRNA – только по 1 гену.

Из приведенных данных видно, что на основе существующих связей между miRNA и генами-мишениями нарушение экспрессии какого-либо онкогена приведет к нарушениям экспрессии многих других онкогенов. Вероятно, поэтому с каждым годом растет число генов, выявляемых при онкогенезе. Таким образом, на посттранскрипционном уровне посредством инtronных miRNA осуществляется регуляция экспрессии генов, участвующих в развитии онкозаболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Carrington J.C., Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development // Science. 2003. V. 301. P. 336-338.
2. Miska E.A., Alvarez-Garcia I. MicroRNA functions in animal development and human disease // Development. 2005. V. 132. P. 4653-4662.
3. Millar A.A., Waterhouse P.M. Plant and animal microRNAs: similarities and differences // Function. Integr. Genomics. 2005. V. 5. P. 129-135.
4. Simon S.A., Meyers B.C., Sherrier D.J. MicroRNAs in the Rhizobia-legume symbiosis // Plant Physiology. 2009. V. 151. P. 1002-1008.
5. Saralya A.A., Wang C.C. snoRNA, a novel precursor of microRNA in *Gardia lamblia* // PLoS pathogens. 2008. V. 4. P. e1000224.
6. Chen X., Collins L.J., Biggs P.J., Penny D. High throughput genome-wide survey of small RNAs from the parasitic protist *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* // Genome Biol. Evol. 2009. V. 10. P. 165-176.
7. Liu W.-C., Huang K.-Y., Chen S.-C. et al. Malate dehydrogenase is negatively regulated by miR-1 in *Trichomonas vaginalis* // Parasitol. Res. 2009. V. 105. P. 1683-1689.
8. Ying S.Y., Chang C.P., Lin S.L. Intron-mediated RNA interference, intronic microRNAs, and applications // Methods Mol. Biol. 2010. V. 629. P. 205-237.
9. Takahashi Y., Forrest A.R., Maeno E. et al. MiR-107 and miR-185 can induce cell cycle arrest in human non small cell lung cancer cell lines // PLoS One. 2009. V. 4. P. e6677.
10. Tarasov V., Jung P., Verdoort B. et al. Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest // Cell Cycle. 2007. V. 6. P. 1586-1593.
11. Galluzzi L., Morselli E., Vitale I. et al. MiR-181a and miR-630 regulate cisplatin-induced cancer cell death // Cancer Res. 2010. V. 70. P. 1793-1803.
12. Huang H., Xie C., Sun X. et al. MiR-10a contributes to retinoid acid-induced smooth muscle cell differentiation // Journ. Biol. Chem. 2010. V. 285. P. 9383-9389.
13. Hofmann M.H., Heinrich J., Radziwil G. et al. A short hairpin DNA analogous to miR-125b inhibits C-Raf expression, proliferation, and survival of breast cancer cells // Mol. Cancer Res. 2009. V. 7. P. 1635-1644.
14. Sun Y., Bai Y., Zhang F. et al. MiR-126 inhibits non-small cell lung cancer cells proliferation by targeting EGFL7 // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. V. 391. P. 1483-1489.
15. Menendez J.A., Lupu R. RNA interference-mediated silencing of the p53 tumor-suppressor protein drastically increases apoptosis after inhibition of endogenous fatty acid metabolism in breast cancer cells // Int. J. Mol. Med. 2005. V. 15. P. 33-40.
16. Nakanishi N., Nakagawa Y., Tokushige N. et al. The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice // Biochem. Bioph. Res. Comm. 2009. V. 385. P. 492-496.
17. Inomata M., Tagawa H., Guo Y.M. et al. MicroRNA-17-92 down-regulates expression of distinct targets in different B-cell lymphoma subtypes // Blood. 2009. V. 113. P. 396-402.
18. Pegoraro M., Tauber E. The role of microRNAs (miRNA) in circadian rhythmicity // Journal of Genetics. 2008. V. 87. P. 505-511.
19. Shi L., Ko M.L., Ko G.Y.-P. Rhythmic expression of microRNA-26a regulates the L-type voltage-gated calcium channel 61C subunit in chicken cone photoreceptors // Journ. Biol. Chemistry. 2009. V. 284. P. 25791-25803.
20. van Rooij E., Sutherland L.B., Qi X. et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA // Science. 2007. V. 316. P. 575-579.
21. Saba R., Goodman C.D., Huzarewicz R.L.C.H. et al. A miRNA signature of prion induced neurodegeneration // PLoS ONE. 2008. V. 3. P. e3652.

22. Selcuklu S.D., Donoghue M.T.A., Spillane C. MiR-21 as a key regulator of oncogenic processes // Biochem. Soc. Trans. 2009. V. 37. P. 918–925.
23. Zhu S., Wu H., Wu F. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis // Cell Research. 2008. V. 18. P. 350-359.
24. Khoshnaw S.M., Green A.R., Powe D.G. et al. MicroRNA involvement in the pathogenesis and management of breast cancer // J Clin. Pathol. 2009. V. 62. P. 422-428.
25. Connolly E.C., Van Doorslaer K., Rogler L.E. et al. Overexpression of miR-21 promotes an in vitro metastatic phenotype by targeting the tumor suppressor RHOB // Mol. Cancer Res. 2010. V. 8. P. 691–700.
26. Volinia S., Calin G.A., Liu C.-G. et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets // PNAS. 2006. V. 103. P. 2257-2261.
27. Zhang Y., Li M., Wang H. et al. Profiling of 95 microRNAs in pancreatic cancer cell lines and surgical specimens by real-time PCR analysis // World J. Surg. 2009. V. 33. P. 698-709.
28. Bauer J.A., Ye F., Marshall C.B. RNA interference (RNAi) screening approach identifies agents that enhance paclitaxel activity in breast cancer cells // BCR. 2010. V. 12. P. R41-R57.
29. Shi M., Guo N. MicroRNA expression and its implications for the diagnosis and therapeutic strategies of breast cancer // Cancer Treat Rev. 2009. V. 35. P. 328-334.
30. Duan Y., Guan X., Ge J. et al. Cationic nano-copolymers mediated IKK $\beta$  targeting siRNA inhibit the proliferation of human Tenon's capsule fibroblasts in vitro // Molecular Vision. 2008. V. 14. P. 2616-2628.
31. Esquela-Kerscher A., Slack F.J. Oncomirs – microRNAs with a role in cancer // Nature Rev. Cancer. 2006. V. 6. P. 259-269.
32. Slezak-Prochazka I., Durmus S., Kroesen B.-J. et al. MicroRNAs, macrocontrol: Regulation of miRNA processing // RNA. 2010. V. 16. P. 1087-1095.
33. Shimono Y., Zabala M., Cho R.W. et al. Downregulation of miRNA-200c Links Breast Cancer Stem Cells with Normal Stem Cells // Cell. 2009. V. 138. P. 592-603.
34. Rachagani S., Kumar S., Batra S.K. MicroRNA in pancreatic cancer: Pathological, diagnostic and therapeutic implications // Cancer Letters. 2010. V. 292. P. 8-16.
35. Arndt G.M., Dossey L., Cullen L.M. et al. Characterization of global microRNA expression reveals oncogenic potential of miR-145 in metastatic colorectal cancer // BMC Cancer. 2009. V. 9. P. 374.
36. Tian Y., Luo A., Cai Y. et al. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines // Journ. Biol. Chem. 2010. V. 285. P. 7986-7994.
37. Tie J., Pan Y., Zhao L. et al. Mir-218 inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by targeting the Robo1 receptor // PLoS genetics. 2010. V. 6. P. 1-11.
38. Landil M.T., Zhao Y., Rotunno M. et al. MicroRNA expression differentiates histology and predicts survival of lung cancer // Clin. Cancer Res. 2010. V. 16. P. 430-441.

### Резюме

Адам гендерінің инtronды miRNA-ның және асқорыту жолы мүшелерінің онкологиялық аууларының дамуына қатысатын гендердің pre-mRNA мен mRNA байланысатын сайттары бойынша мәліметтер базасы жасалды. Инtronды miRNA мен онкогендердің pre-mRNA мен mRNA-мен байланысының ерекшеліктері анықталды. Ас корыту жолы мүшелерінің ісігін анықтау үшін маркер ретінде miRNA-ны пайдалану талқыланды.

### Summary

Databases of intronic miRNA of the human genome and on sites of their interaction with pre-mRNA and mRNA of the genes have been created. These genes are take part in development of oncologic gastrointestinal diseases. Peculiarities of interactions intronic miRNA with pre-mRNA and mRNA oncogenes have been revealed. Using miRNA as markers for diagnostics of a cancer of gastroenteric tract is discussed.