



[WWW.BIOMOS.RU](http://WWW.BIOMOS.RU)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ

INTERNATIONAL FORUM

**БИОТЕХНОЛОГИЯ:  
СОСТОЯНИЕ  
И ПЕРСПЕКТИВЫ  
РАЗВИТИЯ**

**BIOTECHNOLOGY:  
STATE OF THE ART  
AND PERSPECTIVES**

ВЫПУСК 18

ISSUE 18

28-30 ОКТЯБРЯ 2020  
МОСКВА

28-30 OCTOBER, 2020  
MOSCOW

## САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ miRNA В mRNA КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА ЧЕЛОВЕКА

Пинский И. В.

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан  
050040, Алматы, проспект аль-Фараби, 71  
e-mail: iya.pinskyi@mail.ru

Было обнаружено, что 29 генов человека, связанных с биполярным расстройством, имеют 153 сайта связывания для 113 miRNA с уровнем комплементарности, равным 90% и более. Полученные результаты могут быть использованы для разработки будущих методов ранней диагностики психических заболеваний человека, основанных на miRNA и их генах-мишенях.

**Ключевые слова:** miRNA; mRNA; кандидатные гены; биполярное расстройство.

Биполярное расстройство (БПР) – это психическое заболевание, проявляющееся повторяющимися фазами мании, депрессии и эутимии в поведении человека [1]. 29 белок-кодирующих кандидатных генов тесно связаны с развитием этого заболевания [2]. Экспрессия многих белок-кодирующих генов человека на пост-транскрипционном уровне регулируется с помощью miRNAs (microRNA), связывающихся с mRNA этих генов и подавляющих или блокирующих их трансляцию. Экспериментальные исследования показали, что некоторые miRNA регулируют экспрессию генов БПР [3]. Таким образом, было важно найти *in silico* сайты связывания miRNA в mRNA кандидатных генов БПР. Нуклеотидные последовательности mRNA белок-кодирующих генов БПР человека были загружены с сайта NCBI GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). Нуклеотидные последовательности 2654 «зрелых» miRNA человека были загружены из miRBase (<http://mirbase.org>). Сайты связывания miRNA в 5'UTR, CDS и 3'UTR mRNA генов были предсказаны с помощью программы miRDB (<http://mirdb.org/>). В результате исследования было найдено, что 29 генов БПР человека имеют 153 сайта связывания для 113 miRNA с уровнем комплементарности, равным или превышающим 90%. Только десять генов (*ZCCHC2*, *FADS2*, *SSBP2*, *STK4*, *CACNA1C*, *ALPK3*, *RPS6KA2*, *NCAN*, *THSD7A* и *PLEKH01*) имеют 14 сайтов связывания для 11 miRNA (miR-3960, miR-1224-3p, miR-1273g-3p, miR-1273f, miR-1281, miR-4456, miR-6852-3p, miR-4441, miR-6726-5p, miR-574-5p и miR-466) с уровнем комплементарности от 95% и более. 16 се-



мейств miRNA имеют по два и более гена-мишени каждое. MiR-1273 (f, g-3p, e(x)) связывается с mRNA генов *SSBP2* и *STK4*. MiR-1281 связывается с mRNA генов *CACNA1C* и *ITIH1*. MiR-6852-3p имеет сайты связывания в mRNA генов *HDAC5*, *RPS6KA2* и *STK4*. MiR-6726 имеет сайты связывания в mRNA генов *FSTL5* и *PLEKH01*. MiR-3960 связывается с mRNA генов *PACST1* и *ZCCHC2*. MiR-619-5p имеет сайты связывания в mRNA генов *ADCY2* и *SSBP2*. MiR-1915-3p связывается с mRNA генов *PACST1* и *ZCCHC2*. MiR-4478 связывается с mRNA генов *NCAN*, *PACST1* и *TRANK1*. MiR-4266 связывается с mRNA генов *ANK3*, *SHANK2* и *ZCCHC2*. Гены *GRIN2A*, *PACST1*, *POU3F2* и *THSD7A* являются мишенями для miR-4258. MiR-574-5p имеет сайты связывания в mRNA генов *THSD7A* и *RIMS1*. MiR-6127 связывается с mRNA генов *SHANK2* и *SSBP2*. MiR-6087 связывается с mRNA генов *PLEKH01*, *RPS6KA2* и *SHANK2*. MiR-1285 имеет сайты связывания в mRNA генов *ADCY2* и *STK4*. MiR-4297 связывается с mRNA генов *CACNA1C* и *SHANK2*. MiR-4497 имеет сайты связывания в mRNA генов *SRPK2* и *ZCCHC2*. Каждый из следующих генов БПР (*ADCY2*, *CACNA1C*, *PACST1*, *PLEKH01*, *RPS6KA2*, *SHANK2*, *SSBP2*, *STK4*, *THSD7A*, *ZCCHC2*) имеет сайты связывания разных miRNA. Таким образом, мы можем наблюдать пересечение множества регуляторных путей между miRNA и генами БПР человека.

### Литература

1. Witt S. H., Juraeva D., Sticht C., Strohmaier J., Meier S., Treutlein J., Dukal H., Frank J., Lang M., Deuschle M., Schulze T. G., Degenhardt F., Mattheisen M., Brors B., Cichon S., Nöthen M. M., Witt C. C., Rietschel M. Investigation of manic and euthymic episodes identifies state- and trait-specific gene expression and *STAB1* as a new candidate gene for bipolar disorder//*Transl. Psychiatry*. 2014. Vol. 4:e426.
2. Stahl E. A., et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder//*Nat. Genet.* 2019. Vol. 51. № 5. P. 793-803.
3. Gruzdev S. K., Yakovlev A. A., Druzhkova T. A., Guekht A. B., Gulyaeva N. V. The Missing Link: How Exosomes and miRNAs can Help in Bridging Psychiatry and Molecular Biology in the Context of Depression, Bipolar Disorder and Schizophrenia//*Cell Mol. Neurobiol.* 2019. Vol. 39. № 6. P. 729-750.



## MIRNA BINDING SITES IN MRNAS OF HUMAN BIPOLAR DISORDER GENE CANDIDATES

Pinsky I. V.

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan  
050040, Almaty, Al-Farabi Avenue, 71  
e-mail: iya.pinsky@mail.ru

It was found that 29 human genes, connected with bipolar disorder, have 153 binding sites for 113 miRNAs with level of complementarity equal to 90% and more. Obtained results can be used for the development of future early diagnostic methods of human mental diseases based on miRNAs and their gene targets.

**Key words:** miRNAs; mRNAs; gene candidates; bipolar disorder.

Bipolar disorder (BPD) is a mental disease expressing in repeating maniac, depressive and euthymic phases of human behavior [1]. There are 29 protein-coding gene candidates that are strongly connected with the development of this disease [2]. The expression of many human protein-coding genes is regulated on the post-transcriptional level by miRNAs (microRNAs) binding with mRNAs of the genes and repressing or blocking their translation. Experimental studies showed some miRNA candidates regulating the expression of BPD genes [3]. So it was important to find in silico miRNA binding sites in mRNAs of human bipolar disorder gene candidates. The nucleotide sequences of mRNAs of human protein-coding genes, connected with bipolar disorder, were downloaded from NCBI GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). Nucleotide sequences of 2654 human mature miRNAs were downloaded from the miRBase (<http://mirbase.org>). miRNA binding sites in the 5'-untranslated regions (5'UTRs), the coding domain sequences (CDSs) and the 3'-untranslated regions (3'UTRs) of mRNAs of genes were predicted by miRDB program (<http://mirdb.org/>). As a result of the study it was found that 29 human genes of bipolar disorder have 153 binding sites for 113 miRNAs with level of complementarity equal to 90% and more. Only ten genes (*ZCCHC2*, *FADS2*, *SSBP2*, *STK4*, *CACNA1C*, *ALPK3*, *RPS6KA2*, *NCAN*, *THSD7A* and *PLEKH01*) have fourteen binding sites for eleven miRNAs (miR-3960, miR-1224-3p, miR-1273g-3p, miR-1273f, miR-1281, miR-4456, miR-6852-3p, miR-4441, miR-6726-5p, miR-574-5p and miR-466) with level of complementarity equal to 95% and more. 16 miRNA families have two and more gene targets each. miR-1273 (f, g-3p, e(x)) bind with mRNAs of *SSBP2* and *STK4* genes. miR-1281 binds with mRNAs of *CACNA1C* and *ITIH1* genes. miR-6852-3p has binding sites in mRNAs of *HDAC5*, *RPS6KA2* and

### BIoinformatics and IT

BIoinformatics tasks in gene researching and development of gene technologies for health care, agriculture and manufacturing industry



*STK4* genes. miR-6726 has binding sites in mRNAs of *FSTL5* and *PLEKH01* genes. miR-3960 binds with mRNAs of *PACS1* and *ZCCHC2* genes. miR-619-5p has binding sites in mRNAs of *ADCY2* and *SSBP2* genes. miR-1915-3p binds with mRNAs of *PACS1* and *ZCCHC2* genes. miR-4478 binds with mRNAs of *NCAN*, *PACS1* and *TRANK1* genes. miR-4266 binds with mRNAs of *ANK3*, *SHANK2* and *ZCCHC2* genes. Four genes (*GRIN2A*, *PACS1*, *POU3F2* and *THSD7A*) are targets for miR-4258. miR-574-5p has binding sites with mRNAs of *THSD7A* and *RIMS1* genes. miR-6127 binds with mRNAs of *SHANK2* and *SSBP2* genes. miR-6087 binds with mRNAs of three genes: *PLEKH01*, *RPS6KA2* and *SHANK2* genes. miR-1285 has binding sites in mRNAs of *ADCY2* and *STK4* genes. miR-4297 binds with mRNAs of *CACNA1C* and *SHANK2* genes. miR-4497 has binding sites in mRNAs of *SRPK2* and *ZCCHC2* genes. Each of the following ten bipolar disorder genes (*ADCY2*, *CACNA1C*, *PACS1*, *PLEKH01*, *RPS6KA2*, *SHANK2*, *SSBP2*, *STK4*, *THSD7A*, *ZCCHC2*) has binding sites for different miRNAs. So, we can observe a lot of crossing regulatory pathways between miRNAs and genes connected with human bipolar disorder.

### References

- Witt S. H., Juraeva D., Sticht C., Strohmaier J., Meier S., Treutlein J., Dukal H., Frank J., Lang M., Deuschle M., Schulze T. G., Degenhardt F., Mattheisen M., Brors B., Cichon S., Nöthen M. M., Witt C. C., Rietschel M. Investigation of manic and euthymic episodes identifies state- and trait-specific gene expression and *STAB1* as a new candidate gene for bipolar disorder//*Transl. Psychiatry*. 2014. Vol. 4:e426.
- Stahl E. A., et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder//*Nat. Genet.* 2019. Vol. 51. № 5. P. 793-803.
- Gruzdev S. K., Yakovlev A. A., Druzhkova T. A., Gueht A. B., Gulyaeva N. V. The Missing Link: How Exosomes and miRNAs can Help in Bridging Psychiatry and Molecular Biology in the Context of Depression, Bipolar Disorder and Schizophrenia//*Cell Mol. Neurobiol.* 2019. Vol. 39. № 6. P. 729-750.