



ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

1(16) 2016

КАЗАХСТАНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ



ИННОВАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ ВЗЯТИЯ КРОВИ В СОЧЕТАНИИ С МАКСИМАЛЬНЫМ КОМФОРТОМ ПАЦИЕНТА

ОДНА СИСТЕМА - 2 МЕТОДА

- Комплексное решение проблем преаналитического этапа
- Высокое качество и надежность
- Достоверный результат исследования
- Уникальная возможность выбора техники взятия крови
- Совместимость со всеми типами анализаторов и автоматическими лабораторными системами
- Безопасность медицинского персонала и пациентов без компромиссов
- Удобство использования
- Отсутствие дискомфорта пациента
- Цветовая маркировка пробирок
- Оптимальный визуальный контроль качества пробы крови
- Немецкое качество



 **Labtronic**[®]

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РЕАГЕНТЫ



www.labmed.kz

Q EQAS



ВНЕШНЯЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА

ПРОГРАММЫ ПО:

- ГЕМАТОЛОГИИ
- КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
- КОАГУЛЯЦИИ
- ИММУНОЛОГИИ
- МИКРОБИОЛОГИИ
- СОЗ

 **Labtronic**[®] | LABQUALITY

+7 (727) 341 00 50 | info@labtronic.kz | www.labtronic.kz



ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

1(16) 2016

Казахстанская Ассоциация Медицинской Лабораторной Диагностики

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии – Рысулы М.Р.

Абильдинова Г.Ж., Аблаев Н.Р. (зам. председателя редакционной коллегии), Ахматуллина Н.Б., Баймуратова М.А., Бейсембаева Ш.А., Беляев Н.Н., Беркинбаев С.Ф., Длимбетов Е.Т., Жангелова М.Б., Иванов А.В., Калимолдаева С.Б., Ким Т.Я., Шибанова А.И.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Уразбаева Д.Ч.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Азизов И.С. (Караганда), Аканов А.А. (Алматы), Бекиров Д.С. (Алматы), Билялова К.И. (Алматы), Бисенова Н.М. (Астана), Булегенова М.Г. (Алматы), Дурумбетов Е.Е. (Алматы), Жакипбаева Б.Т. (Алматы), Канжегалина З.К. (Алматы), Каральник Б.В. (Алматы), Курманова Г.М. (Алматы), Лебедев А.С. (Астана), Маймакова А.М. (Алматы), Мека-Меченко Т.В. (Алматы), Мусаев А.Т. (Алматы), Мухаметкалиев Н.А. (Алматы), Мендешева Г.Г. (Алматы), Ордабаев Ж.К. (Актобе), Плешкова С.М. (Алматы), Рамазанова Б.А. (Алматы), Сейдуалиева Б.С. (Алматы), Тугамбаев Т.И. (Алматы), Тукеев М. (Алматы), Турланов К.М. (Алматы), Утешева Ж.А. (Алматы), Шопаева Г.А. (Алматы)

КООРДИНАТОР КАМЛД

Ольга ХАРЛАМОВА

Редакция не всегда разделяет мнение авторов публикации. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, не разрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств, изделий медицинского назначения и оборудования. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Лабораторная медицина» обязательна.

Редакция журнала «Лабораторная медицина» принимает для опубликования статьи по вопросам организации, управления и модернизации здравоохранения.

К сведению авторов:

1. Статьи предоставляются на бумажном и электронном носителях. Допустима пересылка электронной версии по e-mail.
2. На первой странице указываются инициалы авторов, их должности, ученые степени и звания, полное название учреждения, где работают авторы.
3. На последней странице должны быть подписи авторов с указанием почтового адреса и телефонов.
4. Таблицы, графики и рисунки должны быть компактными, иметь порядковый номер, название и четко обозначенные графы.
5. Редакция оставляет за собой право редактирования и сокращения текста.

Собственник и издатель: ТОО «МедМедиа Казахстан»



Зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК, свидетельство о постановке на учет №11928-Ж от 16.08.2011 г.

Электронная версия журнала на сайтах

www.labmed.kz, www.medmedia.kz, www.kamld.kz

Генеральный директор-главный редактор:

Айдын ДЖАНКУРАЗОВА

Верстка и дизайн:

Асель РАХИМБАЕВА

Руководитель отдела рекламы:

Ольга ХАРЛАМОВА

Менеджер по

распространению и подписке:

Ольга ХАРЛАМОВА,

Водитель:

Тимур КАУЛАНБАЕВ

Веб-дизайнер:

Дмитрий КОНШИН

Отдел подписки

+7 (727) 250 00 11

e-mail: podpiska@medmedia.kz

Адрес редакции:

Республика Казахстан, 050022,

г. Алматы, ул. Шагабутдинова 169, 2-этаж

тел.: +7 (727) 250 00 11 (вн.712)

e-mail: info@medmedia.kz, info@kamld.kz

skype: medmedia.kz

Отпечатано в типографии

ТОО "ПК Муравей"

Адрес: ул. Толе би, 304, оф. 301

тел.: +7 (727) 238 14 28, 238 14 29

www.muravei.kz

Тираж: 500 экз.

Журнал «Лабораторная медицина» распространяется по подписке, на открытых площадках общественно значимых мероприятий и в медицинских учреждениях.

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА**

| | | |
|---|----|---|
| Перекисное окисление липидов и деградация малонового диальдегида у детей с церебральным параличом <i>А.Т. Муссаев, Г.Е. Алибаева, М.А. Абдинасыр, П.А. Мусабаяева, Р.С. Юсупова, Е.Н. Алдабергенов, С.К. Торыбаева</i> | 4 | Lipid peroxidation and degradation of malondialdehyde In children with cerebral palsy <i>A.T. Mussayev, G.E. Alibayeva, M.A. Abdinasyr, P.A. Mussabayeva, R.S.Yussupova, E.N. Aldabergenov, S.K. Torybaeva</i> |
| Қазақстан республикасының зертханалық қызметін жетілдіру моделдері <i>Г.Е. Аскарова</i> | 9 | Model transformation laboratory service of the Republic of Kazakhstan <i>G.E. Askarov</i> |
| Postprandial hyperglycemia in the prevention of vascular complications in children with type 1 diabetes mellitus <i>N. Bekenov, P. Kalmenova, A. Duysenbaeva</i> | 14 | Постпрандиальная гипергликемия в профилактике сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей <i>Н. Бекенов, П. Калменова, А. Дүйсенбаева</i> |
| Особенности клинических и лабораторных показателей менингококкового менингита <i>Л.Т. Ералиева, А.Т. Муссаев, Г.Е. Алибаева, З.М. Жанен, З.А. Неметова, Д.Т. Жандильдина</i> | 18 | Special features of meningococcal meningitis clinical and laboratory parameters <i>L.T. Yeraliyeva, A.T. Mussayev, G.E. Alibayeva, Z.M. Janen, Z.A. Nemetova, D.T. Zhandildina</i> |
| Исследование полиморфизма генов фолатного цикла у женщин казахской этнической группы с осложнениями беременности <i>А.М. Калимагамбетов, А.Х. Ерденова, Н.К. Дегемерзанова, З.Б. Ракишева, Ш.А. Бейсембаева, М.И. Валяева, С.Б. Даулетбаева</i> | 24 | Styding of the polymorphism of the folate cycle genes in kazakh woman pregnancy complications <i>A.M. Kalimagambeto, A.H. Erdenova, N.K. Degemerzanova, Z.B. Rakisheva, A.Sh. Beysembaev, M.I. Valyaeva, S.B. Dauletbaeva</i> |
| Молекулярно-генетическая диагностика при мужском бесплодии <i>З.Б. Ракишева, Н.К. Дегемерзанова, А.Х. Ерденова, М.В. Соломадин</i> | 30 | Molecular genetics diagnosis in male infertility <i>Z. B. Rakisheva, N. To.Daemarteba, Erdenova A. H., M. V. Solomatin</i> |
| Карнозин и его биомедицинское значение <i>Н.Р. Аблаев</i> | 34 | Carnosine and its biomedical value <i>N.R. Ablayev</i> |
| Медицина 5 п и лабораторная медицина как основа новой системы здравоохранения <i>С.Н. Щербо, Д.С. Щербо</i> | 41 | Medicine 5 P and laboratory medicine as a basis the new health care system <i>S.N. Scherbo, D.S. Scherbo</i> |
| Serum hyaluronic acid as a test for liver fibrosis assessment in chronic liver diseases <i>Jérôme Guéchet, Pharm D, PhD</i> | 48 | Концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке в качестве анализа для обследования фиброза печени при хронических заболеваниях печени <i>Жером Гешо, доктор фармацевтических наук, PhD</i> |

БИОМЕДИЦИНА

| | | |
|--|----|---|
| Взаимодействие miRNA с mRNA генов, участвующих в циркадных ритмах человека <i>А.Т. Иващенко, Р.Е. Ниязова, А.А. Акимниязова, Ш.А. Атамбаева</i> | 52 | Interaction between miRNAs and the mRNAs of genes involved in human circadian rhythms <i>A.T. Ivashchenko, R.Y. Niyazova, A.A. Akimniyazova, S.A. Atambaeva</i> |
| Биофотоника в нейронных сетях <i>И.С. Блохин, М.И. Касымбаев, А. Татенов, С. Тулеуханов</i> | 59 | Biophotonics in neural networks <i>I.S. Blokhin, M.I. Kasymbaev, A. Tatin, S. Tuleuhanov</i> |
| Современные аспекты хрономедицины <i>С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Аблайханова, М.С. Кулбаева, Е.В. Швецова, Э.А. Калиев</i> | 62 | Modern aspects chronomedicine <i>S.T. Tleuhanov, N.T. Ablayhanova, M.S. Kulbaev, E.V. Shvetsova, E.A. Kaliev</i> |
| Электроферментативная аналитическая система для скрининга биологически активных веществ <i>Ю.А. Шаповалов, С.Т. Тулеуханов, Е.В. Швецова, Г.Д. Ткачева</i> | 67 | Elektrofermentativnaya analytical system for screening biologically active substances <i>Y.A. Shapovalov, S.T. Tuleuhanov, E.V. Shvetsova, G.D. Tkacheva</i> |
| Создание клинической базы в рамках медико- биологического кластера КазНУ им. аль-Фараби <i>Э.А. Калиев, Е.А. Ан</i> | 72 | The development of a clinical site within the medical-biological cluster of the al-farabi kazakh national university <i>E.A. Kaliev, E.A.An</i> |

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ miRNA С mRNA ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ЦИРКАДНЫХ РИТМАХ ЧЕЛОВЕКА

А.Т. Иващенко, Р.Е. Ниязова, А.А. Акимниязова, Ш.А. Атамбаева
Казахский национальный университет им. Аль-Фараби
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Изучено взаимодействие 2564 miRNA с mRNA 83 генов кандидатов, участвующих в циркадных ритмах человека. mRNA генов BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1, STAT5A имеют множественные сайты связывания miR-466-3p с свободной энергией (ΔG) от -104 до -108 кJ/mole и величиной $\Delta G/\Delta G_m$ равной 89 - 93%. mRNA генов PAX4, PRARA, PRKCB, SMAD4 и TFAP2A имеют множественные сайты связывания с miR-574-5p с энергией от -108 до -115 кJ/mole и величиной $\Delta G/\Delta G_m$ равной 90 - 93%. miR-3960 имеет множественные сайты связывания в mRNA генов ALAS1, NKX2-5 и PRKACB. Наибольшая величина ΔG (-136 кJ/mole) наблюдается при взаимодействии miR-6089 с mRNA гена TGFB1. Сайт связывания miR-619-5p в mRNA гена PROKR2 полностью комплементарен этой miRNA. mRNA гена AANAT имеет сайты связывания для семейства miR-1273a, miR-1273g-3p и miR-1273h-5p. mRNA гена IRF1 связывает преимущественно члены ассоциации miR-miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p и 619-5p. mRNA генов ARNTL2 и CRX имеют сайты связывания для членов семейства miR-1273 и ассоциации miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, 619-5p. Обсуждается роль miRNA в регуляции циркадных ритмов.

Ключевые слова: miRNA, ген, циркадные ритмы, сердечно-сосудистые заболевания.

В геноме человека кодируется более 2500 miRNA которые влияют на экспрессию множества генов, участвующих во всех ключевых процессах клеток. Показано их действие на клеточный цикл [1], апоптоз [2], дифференцировку [3], рост и развитие организмов [4]. Циркадные ритмы формируются экспрессией многих генов. Регуляция циркадных ритмов включает в себя посттранскрипционные, трансляционные и посттрансляционные механизмы [4-5].

На молекулярном уровне, поддержание циркадных ритмов включает сложное взаимодействие между экзогенными и эндогенными сигналами, и множество циркадных процессов регулируются относительно небольшим набором циркадных генов. Эти гены имеют способность образовывать отрицательную и положительную систему обратной связи, которая позволяет достаточно четко контролировать экспрессию этих генов [6]. Важную роль в регуляции циркадных ритмов играют miRNA [7-14]. Установлено участие мiPНК в развитии заболеваний [15-22]. Цель настоящей работы определить miRNA и их гены мишени, которые участвуют в циркадных ритмах, что даст возможность лучше понять механизмы регуляции циркадных ритмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нуклеотидные последовательности mRNA генов циркадных ритмов взяты их GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Нуклеотидные последовательно-

сти 2564 miRNA взяты из базы данных miRBase (<http://mirbase.org>). Поиск генов-мишеней для miRNA проводили с помощью программы MirTarget [23]. Эта программа дает возможность определить начало сайтов связывания miRNA с mRNA; расположение сайтов связывания в 5'UTR, CDS, 3'UTR; свободную энергию гибридизации и схемы взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения miRNA, мишенями которых являются гены циркадных ритмов, был проведен поиск сайтов связывания в 83 mRNA генов человека, ответственных за циркадные ритмы. В результате изучения было установлено, что 59 из 83 генов имеют сайты связывания с высоким сродством к miRNA (таблица 1). miR-466-3p имеет наибольшее число генов-мишеней равное 11. miR-466-3p связываются с мPНК генов BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1, STAT5A с энергией от -104 кJ/mole до -108 кJ/mole и величиной $\Delta G/\Delta G_m$ равной от 89% до 93% от максимальной свободной энергии связывания miR-466-3p с mRNA равной -125.3 кJ/mole. Ген BHLHE40 является транскрипционным фактором и экспрессируется в различных тканях. Кодированный им белок BHLHE40 участвует в контроле циркадных ритмов, клеточной дифференцировки, пролиферации, клеточном цикле, апоптозе и развитии различных заболеваний

Таблица 1 – Характеристики сайтов связывания miRNA с mRNAs генов циркадных ритмов

| Gene | Characteristics of miRNA binding sites | Gene | Characteristics of miRNA binding sites |
|---------|--|----------|--|
| ARTNL | miR-145-5p, 1905▲, 90 | OPN3 | miR-6165, 366▲, 94 |
| BHLHE40 | miR-466, 1684-1710, 89-93 | PAX4 | miR-574-5p, 1728-1736, 89-93 |
| CREB3 | miR-6858-3p, 1634, 90 | PPARGC1A | miR-466, 2807-2823, 91 |
| CRY2 | miR-466, 3220, 89 | PRF1 | miR-6812-5p, 203▲, 88 |
| CSNK2A1 | miR-6743-3p, 120●, 89 | PRKACB | miR-3960, 39-40●, 92 |
| DBP | miR-4695-5p, 772▲, 90 | PRKACG | miR-3960, 6●, 95 |
| ESRRA | miR-484, 341▲, 90 | PRKAR1A | miR-6778-5p, 1328, 90 |
| HTR7 | let-7a-3p, 2909, 92 | PRKAR1B | miR-4695-5p, 1838, 90 |
| MAPK14 | miR-7110-5p, 2338●, 93 | PRKAR2B | miR-1281, 438▲, 98 |
| MAPK3 | miR-6778-5p, 1377●, 90 | PRKCB | miR-574-5p, 7056-7089, 89-93 |
| MYOD1 | miR-6826-3p, 63●, 91 | SLC9A3 | miR-3620-5p, 48●, 90 |
| NR1D1 | miR-7845-5p, 2701, 91 | TIMELESS | miR-1285-5p, 4740, 91 |
| NR2F6 | miR-4763-3p, 1194▲, 91 | OPN4 | miR-4507, 253▲, 93 |

Notes: - последовательно приведены miRNA; начало сайта связывания, nt; величина $\Delta G/\Delta G_m$, %; ▲ - denotes CDS; ● - denotes 5'UTR.

[24-28]. miR-466-3p относится к уникальным miRNA имеющим несколько сот генов мишеней и в mRNA каждого гена имеются множественные сайты связывания ее. Гены BHLHE40 и BHLHE41 участвуют в регуляции и устойчивости молекулярных ритмов [29]. В системе циркадных ритмов млекопитающих белки BHLHE40 и BHLHE41 служат как транскрипционные репрессоры [30]. Ген EGR3 является регулятором биологических ритмов у млекопитающих, а также геном, ответственным за контролем развития мышечных тканей, нейронов и лимфоцитов [31, 32]. Ген SP1 регулирует механизм клеточной дифференциации, клеточного роста, апоптоза и иммунного ответа [33]. Ген PPARGC1A ответственен за контроль кровяного давления. Ген PPARGC1A является ключевым белком метаболизма, который индуцирует и координирует экспрессию генов метаболизма, благодаря специфическому взаимодействию с транскрипционными факторами, которые в свою очередь связываются с промоторным регионом генов. Это стимулирует митохондриальный биогенез и является регулятором клеток жировых тканей, скелетных мышц и глюкогенеза печени [34]. Белок PPARGC1A является важнейшим регулятором метаболических путей и при его участии вызываются нарушения метаболизма, сердечная недостаточность и диастолическая дисфункция, диабет и резистентность к инсулину [35], ожирение [36], гипертензии [37]. Следовательно, изменение экспрессии BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1, STAT5A генов при связывании их mRNA с miR-466-3p может с повышенной

вероятностью подавлять экспрессию этих генов и вызывать многие патологии.

mRNA генов PAX4, PRARA, PRKCB, SMAD4 и TFAP2A имеют множественные сайты связывания с miR-574-5p с энергией от -108 kJ/mole до -115 kJ/mole и величиной $\Delta G/\Delta G_m$ равной от 90% до 93% (таблица 2). Следовательно, изменение экспрессии этих генов под влиянием miR 574-5p может привести к нарушению циркадных ритмов. Ген PAX4 является членом семейства транскрипционных факторов. Эти гены играют важную роль в процессе внутриутробного развития и роста раковых клеток. Ген PPARs влияет на экспрессию генов-мишеней, участвующих в клеточной пролиферации, дифференцировке клеток и в иммунных и воспалительных реакциях. Этот ген кодирует субтип PPAR-альфа, который является ядерным транскрипционным фактором. Ген PRKCA - член семейства PKC, фосфорилирует широкий спектр белковых мишеней и, как известно, участвует в различных путях передачи клеточных сигналов. Это протеинкиназа может быть вовлечена в различные клеточные функции, такие как активация В-клеток, индукция апоптоза, пролиферация эндотелиальных клеток, SMAD4 сигнальной трансдукции белков. Белок, кодируемый геном TFAP2A является транскрипционным фактором. Этот белок активирует транскрипцию некоторых генов при одновременном подавлении транскрипции других. Экспрессия этих генов посредством связывания miR-574-5p с их мРНК может привести к существенным нарушениям циркадных ритмов.

Таблица 2 – Характеристики двух и более сайтов связывания miRNA с tRNAs генов циркадных ритмов

| Gene | Characteristics of miRNA binding sites |
|---------|--|
| AANAT | miR-1273a, 710-711●, 87-89; miR-1285-3p, 716-717●, 91-93; miR-1972, 831●, 90; miR-1273g-3p, 732-733●, 91-96; miR-1273h-5p, 759●, 93; |
| ALAS1 | miR-7160-3p, 674▲, 91; miR-3960, 134●, 92 |
| ARNTL2 | miR-892a, 1020▲, 91; miR-1273a, 4946, 87; miR-4452, 2921, 91; miR-619-5p, 2875, 95; miR-1972, 5208, 90; miR-1273g-3p, 4967-4968, 91-96; miR-5095, 2869, 95; miR-5096, 2949, 94; miR-1285-5p, 3191, 91; miR-566, 5055, 96 |
| BHLHE41 | miR-4734, 1295▲, 90; miR-466, 90●, 91; miR-5583-3p, 2766, 94 |
| CAMK2A | miR-6076, 1866, 93; miR-2392, 1854, 94 |
| CAMK2B | miR-5705, 993▲, 90; miR-3620-5p, 62●, 90; miR-6787-5p, 65●, 90; miR-4673, 69●, 90; miR-4539, 58●, 90 |
| CAMK2D | miR-5006-3p, 2227●, 91; miR-6893-3p, 99●, 90 |
| CHRNA2 | miR-493-3p, 3423, 91; miR-520d-5p, 4005, 92 |
| CREB1 | miR-1277-5p, 4450, 90; miR-619-5p, 2797, 98; miR-5585-3p, 2939, 93; miR-3144-5p, 7967, 92; miR-5095, 2791, 95; miR-5096, 2871, 94; miR-619-5p, 2932, 91; |
| CRX | miR-619-5p, 3450-3585, 93-98; miR-1914-5p, 3429, 92; miR-1972, 3673, 91; miR-5585-5p, 1659, 3592, 91; miR-5096, 3524, 98; miR-1972, 2132, 90; miR-1273g-3p, 1578-1887, 91-96; miR-5095, 3444, 95; |
| CSNK1D | miR-4667-5p, 3161, 91; miR-4690-5p, 3550, 90 |
| CSNK1E | miR-466, 2118-2124, 89-91; miR-6893-5p, 1821, 91 |
| EGR1 | miR-4763-3p, 52●, 88; miR-4787-5p, 12●, 90 |
| EGR3 | miR-6798-5p, 857▲, 89; miR-466, 2027-2673, 89-93 |
| HLF | miR-466, 1555, 91; miR-466, 5327-5349, 89-95 |
| IRF1 | miR-619-5p, 2523-2659, 91-98; miR-5585-3p, 2800, 95; miR-1303; 2909, 91; miR-5096, 2597, 98; miR-5095, 2229-2653, 95; miR-1285-5p, 2899, 94 |
| KCNMA1 | miR-4800-5p, 343▲, 91; miR-3176, 3560▲, 94 |
| MAPK1 | miR-7108-5p, 11●, 92; miR-1285-3p, 3078, 93; miR-6880-3p, 5455, 91 |
| NCOA3 | miR-1264, 3197▲, 89; miR-466, 5967-5983, 89-91 |
| NKX2-5 | miR-6780b-5p, 1338, 92; miR-6787-5p, 1364, 90; miR-3960, 1142-1146, 92-97 |
| PER2 | miR-659-5p, 829▲, 91; miR-1273g-3p, 5355-5356, 91-96 |
| POU2F1 | miR-1273d, 6931, 87; miR-1273e, 6940, 91; miR-566, 6987, 94 |
| PPARA | miR-574-5p, 9024-9036, 89-93; miR-619-5p, 2406, 96; miR-5585-3p, 2413, 91; miR-1913, 3950, 90; miR-5096, 2344-2345, 91-92; miR-5708, 2259-2260, 96-98 |
| PRKCA | miR-1273e, 6820, 91; miR-5689, 6867, 91; miR-1273g-3p, 6776-6777, 91-96; miR-548ae, 4169, 92; miR-1273f, 6810, 98 |
| PROKR2 | miR-4747-5p, 298▲, 93; miR-619-5p, 1925, 100; miR-5096, 1998, 92; miR-4430, 2148, 96 |
| RORA | miR-1277-5p, 9103, 90; miR-466, 5294-5308, 91 |
| SMAD4 | miR-1273d, 4346, 87; miR-574-5p, 7740-7830, 89-93; miR-1972, 4552, 90; miR-1273g-3p, 4312, 95 |
| SP1 | miR-466, 4145-4161, 89-91; miR-6891-5p, 7439, 94 |
| SREBF1 | miR-623, 690▲, 90; miR-6756-5p, 4801, 89 |
| STAT5A | miR-6820-3p, 1943▲, 91; miR-6873-3p, 3444, 91; miR-466, 3136, 89; miR-6870-3p, 4200, 91 |
| TFAP2A | miR-574-5p, 444●, 89; miR-6127, 2295, 94 |
| TGFB1 | miR-6742-5p, 2047▲, 90; miR-6877-5p, 5●, 90; miR-6824-5p, 708●, 90; miR-877-3p, 233●, 93; miR-6089, 2060-2065, 89-91; miR-4651, 2087, 95 |

| | |
|--|---|
| WEE1 | miR-877-3p, 351▲, 91; miR-604, 197●, 94 |
| Notes: - последовательно приведены miRNA; начало сайта связывания, nt; величина $\Delta G/\Delta G_m$, %; ▲ - denotes CDS; ● - denotes 5'UTR. | |

miR-3960 имеет множественные сайты связывания только в mRNA генов ALAS1, NKX2-5 и PRKACB (таблица 2). Gene ALAS1 ассоциируется с нарушением утилизации железа [38]. Ген NKX2-5 кодирует homeobox-содержащий транскрипционный фактор [39]. Это фактор транскрипции участвует в формировании и развитии сердца. Белок, кодируемый геном PRKACB является членом серин/треонин протеинкиназного семейства. Кодируемый белок представляет собой каталитическую субъединицу циклической АМФ-зависимой протеинкиназы, которая опосредует сигнализации через цАМФ. цАМФ сигнализация важна для ряда процессов, в том числе для пролиферации и дифференцировки клеток [40].

Степень взаимодействия miRNA с mRNA определяется величиной свободной энергии (ΔG) их связывания. По этому показателю можно выделить несколько miRNA. Наибольшая величина ΔG наблюдается при взаимодействии miR-6089 с mRNA гена TGFB1 равная -136 kJ/mole. miR-4763-3p имеет длину 24 nt и связывается с mRNA генов NR2F6 и EGR1 с ΔG равной -130 kJ/mole и -125 kJ/mole соответственно. miR-6812-5p длиной 25 nt связывается с mRNA гена PRF1 с величиной равной -123 kJ/mole. Сайт связывания miR-619-5p в mRNA гена PROKR2 полностью комплементарен нуклеотидной последовательности этой miRNA, то есть $\Delta G/\Delta G_m$ равна 100%.

Ген ARNTL2 кодирует белок который принадлежит семейству транскрипционных факторов играющих важную роль в адаптации к низкому атмосферному и клеточному уровню кислорода, и изменению света и температуры [41]. mRNA гена ARNTL2 может связывать несколько уникальных miRNA: miR-1273a, miR-1273g-3p, miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-

619-5p и еще четырех miRNA (таблица 1).

Ген CRX кодирует фоторецептор-специфичный транскрипционный фактор который играет важную роль в дифференцировке фоторецепторных клеток [42]. Его mRNA имеет сайты связывания с уникальных miRNA: miR-1273g-3p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, 619-5p и еще двумя miRNA. Ген AANAT кодирует белок принадлежащий семейству ацил-трансфераз. This gene may contribute to numerous genetic diseases such as delayed sleep phase syndrome [43]. mRNA этого гена имеет сайты для нескольких miRNA семейства miR-1273: miR-1273a, miR-1273g-3p и miR-1273h-5p. mRNA гена IRF1 связывает преимущественно члены другой ассоциации miRNA: miR-miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, 619-5p.

Большинство из 59 изученных генов кодируют транскрипционные факторы, которые участвуют в проявлении циркадных ритмов. mRNA этих генов с высоким сродством связываются с miRNA и, следовательно, могут при изменении их концентрации вызывать нарушения циркадных ритмов. К сожалению, влияние предсказанных miRNA на экспрессию 59 изученных генов мало изучено. Поэтому на основе полученных данных можно с большой вероятностью получить положительный результат о взаимодействии соответствующих miRNA и mRNA этих генов.

Установленные в работе характеристики взаимодействия miRNA с mRNAs генов циркадных ритмов можно использовать как для диагностики нарушений экспрессии этих генов, так и для разработки методов терапии этих нарушений на молекулярном уровне. Учитывая, что miRNA являются эндогенными регуляторами экспрессии генов, эти методы вполне реализуемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Luo Q., Li X., Li J., Kong X., Zhang J., Chen L., Huang Y., Fang L. MiR-15a is underexpressed and inhibits the cell cycle by targeting CCNE1 in breast cancer. *International Journal of Oncology* - 2013, - Vol. 43, №4, - p. 1212-1218
2. Li X., Chen Y.T., Jossion S., Mukhopadhyay N.K., Kim J., Freeman M.R., Huang W.C. MicroRNA-185 and 342 inhibit tumorigenicity and induce apoptosis through blockade of the SREBP metabolic pathway in prostate cancer cells. *PloS One*. - 2013, - 9;8(8)
3. Yuan Z., Ding S., Yan M., Zhu X., Liu L., Tan S., Jin Y., Sun Y., Li Y., Huang T. Variability of miRNA expression during the differentiation of human embryonic stem cells into retinal pigment epithelial cells. *Gene*. - 2015, - Vol. 569, №2, - p. 239-249
4. Lin J.D., Liu C., Li S. Integration of energy metabolism and the mammalian clock. *Cell Cycle*. - 2008, - Vol. 7, №4, - p. 453-457
5. Reppert S.M., Weaver D.R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev. Physiol.* - 2001, - Vol. 63, - p. 647-676
6. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. - 2002, - Vol. 418, №6901, - p. 935-941
7. Chen W., Liu Z., Li T., Zhang R., Xue Y., Zhong Y., Bai W., Zhou D., Zhao Z. Regulation of *Drosophila* circadian rhythms by miRNA let-7 is mediated by a regulatory cycle. *Nat. Commun.* - 2014, - Vol. 5, - p. 5549

8. Liu K., Wang R. MicroRNA-mediated regulation in the mammalian circadian rhythm. *J. Theor. Biol.* - 2012, - Vol. 304, - p. 103-110
9. Figueredo De S., Barbosa M.R., Gitai D.L., de Andrade T.G. Predicted microRNAs for mammalian circadian rhythms. *J. Biol. Rhythms.* - 2013, - Vol. 28, №2, - p. 107-116
10. Alvarez-Saavedra M., Antoun G., Yanagiya A., Oliva-Hernandez R., Cornejo-Palma D., Perez-Iratxeta C., Sonenberg N., Cheng H.Y. miRNA-132 orchestrates chromatin remodeling and translational control of the circadian clock. *Hum. Mol. Genet.* - 2011, - Vol. 20, №4, - p. 731-751
11. Na Y.J., Sung J.H., Lee S.C., Lee Y.J., Choi Y.J., Park W.Y., Shin H.S., Kim J.H. Comprehensive analysis of microRNA-mRNA co-expression in circadian rhythm. *Exp. Mol. Med.* - 2009, - Vol. 41, №9, - p. 638-647
12. Kadener S., Menet J.S., Sugino K., Horwich M.D., Weissbein U., Nawathean P., Vagin V.V., Zamore P.D., Nelson S.B., Rosbash M. A role for microRNAs in the *Drosophila* circadian clock. *Genes Dev.* - 2009, - Vol. 23, №18, - p. 2179-2191
13. Pegoraro M., Tauber E. The role of microRNAs (miRNA) in circadian rhythmicity. *J. Genet.* - 2008, - Vol. 87, №5, - p. 505-511
14. Bechtold D.A., Gibbs J.E., Loudon A.S. Circadian dysfunction in disease. *Trends Pharmacol. Sci.* - 2010, - Vol. 31, №5, - p. 191-198
15. Ganesan J. et al. miR-155 promotes Cardiac Hypertrophy and Failure. *Circulation.* - 2013, - Vol. 127, - p. 2097-2106
16. Stephane Heymans et al. miRNA profiling by sequencing showed 38 miRNAs are differentially expressed in 24h-Ang II-treated rat vascular smooth muscle cells (VSMC). *Circulation.* - 2013, - Vol. 128, - p. 1420-1432
17. Kwekkeboom R.F., Lei Z., Doevendans P.A., Musters R.J., Sluijter J.P. Targeted delivery of miRNA therapeutics for cardiovascular diseases: opportunities and challenges. *Clin. Sci. (Lond).* - 2014, - Vol. 127, №6, - p. 351-365
18. Wang F., Chen C., Wang D. Circulating microRNAs in cardiovascular diseases: from biomarkers to therapeutic targets. *Front. Med.* - 2014, - Vol. 8, №4, - p. 404-418
19. De Rosa S., Curcio A., Indolfi C. Emerging role of microRNAs in cardiovascular diseases. *Circ. J.* - 2014, - Vol. 78, №3, - p. 567-575
20. Hulsmans M., Holvoet P. MicroRNAs as early biomarkers in obesity and related metabolic and cardiovascular diseases. *Curr. Pharm. Des.* - 2013, - Vol. 19, №32, - p. 5704-5717.
21. Luck M.E., Muljo S.A., Collins C.B. Prospects for Therapeutic Targeting of MicroRNAs in Human Immunological Diseases. *J. Immunol.* - 2015, - Vol. 194, №11, - p. 5047-5052
22. Das J., Podder S., Ghosh T.C. Insights into the miRNA regulations in human disease genes. *BMC Genomics.* - 2014, - Vol. 15, - p. 1010
23. Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes. *Bioinformatics.* - 2014, - V 10(7), - p. 423-427.
24. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Sioridis E., Turley H., Wykoff C.C., Gatter K.C., Harris A.L. DEC1 (STRA13) protein expression relates to hypoxia-inducible factor 1-alpha and carbonic anhydrase-9 overexpression in non-small cell lung cancer. *J. Pathol.* - 2003, - Vol. 200, №2, - p. 222-228
25. Liu Y., Miao Y., Wang J., Lin X., Wang L., Xu H.T., Wang E.H. DEC1 is positively associated with the malignant phenotype of invasive breast cancers and negatively correlated with the expression of claudin-1. *Int. J. Mol. Med.* - 2013, Vol. 31, №4, - p. 855-860
26. Sato F., Kawamoto T., Fujimoto K., Noshiro M., Honda K.K., Honma S., Honma K., Kato Y. Functional analysis of the basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 in circadian regulation. Interaction with BMAL1. *Eur. J. Biochem.* - 2004, - Vol. 271, №22, - p. 4409-4419
27. Thin T.H., Li L., Chung T.K., Sun H., Taneja R. Stra13 is induced by genotoxic stress and regulates ionizing-radiation-induced apoptosis. *EMBO Rep.* - 2007, - Vol. 8, №4, - p. 401-407
28. Talmud P.J., Drenos F., Shah S., Shah T., Palmen J., Verzilli C., Gaunt T.R., Pallas J., Lovering R., Li K., Casas J.P., Sofat R., Kumari M., Rodriguez S., Johnson T., Newhouse S.J., Dominiczak A., Samani N.J., Caulfield M., Sever P., Stanton A., Shields D.C., Padmanabhan S., Melander O., Hastie C., Delles C., Ebrahim S., Marmot M.G., Smith G.D., Lawlor D.A., Munroe P.B., Day I.N., Kivimaki M., Whittaker J., Humphries S.E., Hingorani A.D. Gene-centric association signals for lipids and apolipoproteins identified via the HumanCVD BeadChip. *Am. J. Hum. Genet.* - 2009, - Vol. 85, №5, - p. 628-642
29. Kato Y., Kawamoto T., Fujimoto K., Noshiro M. DEC1/STRA13/SHARP2 and DEC2/SHARP1 coordinate physiological processes, including circadian rhythms in response to environmental stimuli. *Curr. Top. Dev. Biol.* - 2014, - Vol. 110, - p. 339-372
30. Nakashima A., Kawamoto T., Honda K.K., Ueshima T., Noshiro M., Iwata T., Fujimoto K., Kubo H., Honma S., Yorioka N., Kohno N., Kato Y. DEC1 modulates the circadian phase of clock gene expression. *Mol. Cell. Biol.* - 2008, - Vol. 28, №12, - p. 4080-4092
31. Li S., Miao T., Sebastian M., Bhullar P., Ghaffari E., Liu M., Symonds A.L., Wang P. The transcription factors Egr2 and Egr3 are essential for the control of inflammation and antigen-induced proliferation of B and T cells. *Immunity.* - 2012, - Vol. 37, №4, - p. 685-696
32. Oliveira Fernandes M., Tourtellotte W.G. Egr3-dependent muscle spindle stretch receptor intrafusal muscle fiber differentiation and fusimotor innervation homeostasis. *J. Neurosci.* - 2015, - Vol. 35, №14, - p. 5566-5578

33. Safe S., Imanirad P., Sreevalsan S., Nair V., Jutooru I. Transcription factor Sp1, also known as specificity protein 1 as a therapeutic target. *Expert. Opin. Ther. Targets.* - 2014, - Vol. 18, №7, - p. 759-769
34. Puigserver P. Tissue-specific regulation of metabolic pathways through the transcriptional coactivator PGC1- α . *Int. J. Obes. (Lond).* - 2005, - Vol. 29, Suppl. 1, - p. 5-9
35. Arnlöv J., Lind L., Sundström J., Andrén B., Vessby B., Lithell H. Insulin resistance, dietary fat intake and blood pressure predict left ventricular diastolic function 20 years later. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2005, - Vol. 15, №4, - p. 242-249
36. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W., Benjamin E.J., Larson M.G., Kannel W.B., Vasan R.S. N Engl Obesity and the risk of heart failure. *J. Med.* - 2002, - Vol. 347, №5, - p. 305-313
37. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P., Beiser A., D'Agostino R.B., Kannel W.B., Murabito J.M., Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure. Framingham Heart Study. *Circulation.* - 2002, - Vol. 106, №24, - p. 3068-3072
38. Simcox J.A., Mitchell T.C., Gao Y., Just F., Cooksey R., Cox J., Ajioka R., Jones D., Lee S.H., King D., Huang J., McClain D.A. Dietary iron controls circadian hepatic glucose metabolism through heme synthesis. *Diabetes.* - 2015, - Vol. 64, №4, - p. 1108-1119
39. Kojic S., Nestorovic A., Rakicevic L., Protic O., Jasnica-Savovic J., Faulkner G., Radojkovic. Cardiac transcription factor Nkx2.5 interacts with p53 and modulates its activity. *Arch. Biochem. Biophys.* - 2015, - Vol. 569, - p. 45-53
40. Søberg K., Jahnsen T., Rognes T., Skålhegg B.S., Laerdahl J.K. Evolutionary paths of the cAMP-dependent protein kinase (PKA) catalytic subunits. *PLoS One.* - 2013, - Vol. 8, №4, - e60935
41. Hogenesch J.B., Gu Y.Z., Moran S.M., Shimomura K., Radcliffe L.A., Takahashi J.S., Bradfield C.A. The basic helix-loop-helix-PAS protein MOP9 is a brain-specific heterodimeric partner of circadian and hypoxiafactors. *J. Neurosci.* - 2000, - Vol. 20, №13, - RC83
42. Seko Y., Azuma N., Ishii T., Komuta Y., Miyamoto K., Miyagawa Y., Kaneda M., Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Genes Cells.* - 2014, - Vol. 19, №3, - p. 198-208
43. Blomeke B., Golka K., Griefahn B., Roemer H.C. Arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) genotype as a personal trait in melatonin synthesis. *J. Toxicol. Environ. Health A.* - 2008, - Vol. 71, №13-14, - p. 874-876

ТҮЙІНДЕМЕ

АДАМНЫҢ ЦИРКАДТЫ АҒЫМДАРЫНА ҚАТЫСАТЫН ГЕНДЕРДІҢ mRNA-МЕН miRNA-ДЫҢ БАЙЛАНЫСУЫ

А.Т. Иващенко, Р.Е. Ниязова, А.А. Акимниязова, Ш.А. Атамбаева
 Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті
 Қазақстан, Алматы

Адамның циркадты ағымдарына қатысатын 83 гендердің mRNA-мен 2564 miRNA-дың байланысуы зерттелген. BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1, STAT5A гендердің mRNA-да miR-466-3p байланысатын көптік сайттары бар, байланысу энергиясы (ΔG) -104 - (-108) kJ/mole және $\Delta G/\Delta G_m$ 89 – 93% аралығында. PAX4, PRARA, PRKCB, SMAD4, TFAP2A гендердің mRNA-да miR-574-5p байланысатын көптік сайттары бар, байланысу энергиясы -108 - (-115) kJ/mole және $\Delta G/\Delta G_m$ 90 – 93% аралығында. miR-3960 үшін ALAS1, NKX2-5, PRKACB гендердің mRNA-да байланысатын көптік сайттары бар. Ең үлкен ΔG (-136 kJ/mole) miR-6089-ның TGFB1 геннің mRNA-мен байланысқанда байқалады. miR-619-5p-ның PROKR2 геннің mRNA-да байланысу сайты осы miRNA-ға толық комплементарлы. AANAT геннің mRNA-да miR-1273a, miR-1273g-3p және miR-1273h-5p байланыстыратын сайттар бар. IRF1 геннің mRNA негізінен miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p және miR-619-5p байланыстырады. ARNTL2 және CRX гендердің mRNA-ры miR-1273 отбасының және miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, miR-619-5p ассоциация miRNA-ды байланыстырады. miRNA-дың циркадты ағымдарды реттеудегі ролі талқыланады.

Түйін сөздер: miRNA, ген, циркадты ағымдар, жүрек-қан тамырлар аурулар.



SUMMARY

INTERACTION BETWEEN MIRNAS AND THE MRNAS OF GENES INVOLVED IN HUMAN
CIRCADIAN RHYTHMS

A.T. Ivashchenko, R.Y. Niyazova, A.A. Akimniyazova, S.A. Atambayeva
*Al-Farabi Kazakh National University,
Kazakhstan, Almaty*

The interactions between 2564 microRNAs (miRNAs) and the mRNAs of 83 candidate genes involved in human circadian rhythms were examined. miRNA binding sites were identified in the mRNAs of 59 genes, most of which encode transcription factors. The mRNAs of BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1 and STAT5A genes contain multiple binding sites for miR-466-3r with free energy (ΔG) values ranging from -104 to -108 kJ/mole and $\Delta G/\Delta G_m$ values of 89% to 93%. The mRNAs of PAX4, PPARA, PRKCB, SMAD4, and TFAP2A genes contain multiple binding sites for miR-574-5p with ΔG values ranging from -108 to -115 kJ/mole and $\Delta G/\Delta G_m$ values of 90% to 93%. miR-3960 has multiple binding sites in the mRNAs of ALAS1, NKX2-5, and PRKACB. The highest ΔG value, -136 kJ/mole, was observed for the interaction between miR-6089 and the mRNA of TGFB1. miR-4763-3r, which is 24 nt in length, binds to the mRNAs of NR2F6 and EGR1 with ΔG values of -130 and -125 kJ/mole, respectively. miR-6812-5p, which is 25 nt in length, binds to the mRNA of PRF1 with a ΔG of -123 kJ/mole. miR-619-5r and its binding site in the mRNA of PROKR2 are fully complementary. The mRNA of AANAT contains binding sites for members of the miRNA-1273 family including miR-1273a, miR-1273 g-3p, and miR-1273h-5p. The mRNA of IRF1 binds predominantly to the miRNA group comprised of miR-miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, and 619-5p. The mRNAs of ARNTL2 and CRX contain binding sites for members of the miR-1273 family and the miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, and 619-5p group. The role of miRNAs in the regulation of circadian rhythms is discussed.

Key words: *miRNA, gene, circadian rhythms, cardio-vascular diseases.*