

**МАТЕРИАЛЫ
ФОРУМА**

**FORUM
PROCEEDINGS**



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ

INTERNATIONAL FORUM

**БИОТЕХНОЛОГИЯ:
СОСТОЯНИЕ
И ПЕРСПЕКТИВЫ
РАЗВИТИЯ**

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

**23 - 25 МАЯ 2018
МОСКВА, ГОСТИНЫЙ ДВОР,
ИЛЬИНКА, 4**

**23 - 25 MAY, 2018
ILYNKA 4, GOSTINY DVOR,
MOSCOW**

БИОИНФОРМАТИКА И ИТ

BIOINFORMATICS AND IT

БОЛЬШИЕ МАССИВЫ ДАННЫХ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

BIG DATA IN CLINICAL MEDICINE

1. АНАЛИЗ ТРЕХМЕРНЫХ ПАТТЕРНОВ, СВЯЗАННЫХ С ФЕРМЕНТАТИВНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ, Веселова Д.А., Карасев Д.А., Веселовский А.В., Соболев Б.Н.	525
ANALYSIS OF 3D PATTERNS RELATED TO ENZYME SPECIFICITY OF PROTEIN PHOSPHORYLATION, Veselova D.A., Karasev D.A., Veselovsky A.V., Sobolev B.N.	525
2. АССОЦИАЦИИ MIRNA И MRNA КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА, Пинский И.В., Лабейт З., Лабейт Д., Иващенко А.Т.	526
ASSOCIATIONS OF MIRNAS AND CANDIDATE GENES OF HUMAN CARDIOVASCULAR DISEASES, Pinsky I.V., Labeit S., Labeit D., Ivashchenko A.T.	527
3. ОСОБЕННОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ MIRNA С mRNA ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА E2F, Айсина Д.Е., Ниязова Р.Е., Имянитов Е.Н., Иващенко А.Т.	528
FEATURES OF MIRNA BINDING WITH mRNA OF E2F FAMILY GENES, Aisina D.E., Niyazova R.E., Imyanitov E.N., I vashchenko A.T.	529
4. ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ МОНИТОРИНГА ЭМОЦИЙ ЧЕЛОВЕКА, Сидоров К.В., Филатова Н.Н.	530
A SOFTWARE PACKAGE FOR MONITORING HUMAN EMOTIONS, Sidorov K.V., Filatova N.N.	531
5. РАСПРЕДЕЛЁННАЯ ИНФРАСТРУКТУРА ДЛЯ БЕЗОПАСНОГО ХРАНЕНИЯ И СОВМЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ, Пономарев А.В.	532
FULLY DISTRIBUTED INFRASTRUCTURE ALLOWS SECURE STORAGE AND SHARING OF GENETICS DATA, Ponomarev A.V.	533
6. СВОЙСТВА ПОЛИСАЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ mRNA С mRNA ГЕНА ZFH3 И ЕГО ОРТОЛОГОВ, Кондыбаева А.М., Акимниязова А.Н., Каменова С.У., Иващенко А.Т.	534
THE PROPERTIES OF miRNA BINDING POLYSITES IN mRNA OF ZFH3 GENE AND ITS ORTHOLOGS, Kondybayeva A.M., Akimniyazova A.N., Kamenova S.U., Ivashchenko A.T.	535
7. СВОЙСТВА САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ miR-1322-3p В mRNA ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ОРТОЛОГОВ, Юрикова О.Ю., Атамбаева Ш.А., Большой А., Иващенко А.Т.	536
PROPERTIES OF miR-1322-3p BINDING SITES IN mRNA OF HUMAN TARGET GENES AND T HEIR ORTHOLOGS, Yurikova O.Yu., Atambayeva Sh.A., Bolshoy A., Ivashchenko A.T.	538
8. СИСТЕМА МОНИТОРИНГА КОГНИТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА, К.В.Сидоров, Н.Н.Филатова, П.Д.Шемаев	538
A SYSTEM FOR MONITORING HUMAN COGNITIVE ACTIVITY AND EMOTIONAL REACTIONS, K.Sidorov, N.Filatova, P.Shemaev	539

Using the data on phosphosite locations in sequences of proteins whose 3D structure is known, we investigated the conformational variability of site environments. We calculated distances between the alpha carbon of the modifiable residue and alpha carbons of the surrounding amino acid positions based on the atom coordinates retrieved from the PDB database. The obtained results were compared depending on the modifying enzyme type (protein kinase family). When analyzing the results obtained for sites modified by the studied protein kinases types, the most spatial stability was observed within local fragments of five residues (two ones at both sides of the site). The obtained results will be used to establish the more accurate patterns of phosphorylation in the amino acid sequences and plan the further studies in the considered area.

The work was performed in the framework of the Program for Basic Research of State Academies of Sciences for 2013–2020.

УДК 577.21

АССОЦИАЦИИ miRNA И mRNA КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Пинский И.В. ¹, Лабейт З. ², Лабейт Д. ², Иващенко А.Т. ¹

¹ Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан
050040, Алматы, пр. аль-Фараби, 71
e-mail: ilya.pinskyi@mail.ru

² Медицинский факультет Маннгейма университета Гейдельберга, Маннгейм, Германия
68167, Маннгейм, Theodor-Kutzer Ufer 1-3

Выявлены ассоциации miRNA с кандидатными генами сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут играть ключевую роль в развитии инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, атеросклероза и метаболического синдрома.

Ключевые слова: miRNA; mRNA; инфаркт миокарда; ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия; атеросклероз; метаболический синдром

В последние годы активно изучается регуляция экспрессии кандидатных генов различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, с помощью miRNA. miRNA по многим свойствам являются удобными и надежными молекулами, позволяющими объективно отражать происходящие в клетках метаболические и молекулярно-генетические процессы. Нами создана программа поиска сайтов связывания miRNA в mRNA генов, определяющая с высокой достоверностью ключевые количественные характеристики взаимодействия miRNA с mRNA в 5'-UTR, CDS и 3'-UTR [1]. Было изучено связывание 6271 miRNA человека с mRNA 74 кандидатных генов, которые, предположительно, могут быть биомаркерами и играть ключевую роль в развитии инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, атеросклероза и метаболического синдрома. Мы отобрали 438 сайтов связывания miRNA в mRNA этих генов с учётом свободной энергии связывания (ΔG , кДж/моль) и длины miRNA. Больше всего сайтов связывания выявлено у кандидатных генов ишемической болезни сердца (155). Только четыре гена имели полностью комплементарные сайты связывания miRNA: TPM1, GATA5, NKX2-5 и F2. Наибольшее число сайтов связывания miRNA содержалось в mRNA генов GATA4, NKX2-5, TTN, LDLR и PPARGC1A. Выявлены ассоциации miRNA и mRNA кандидатных генов сердечно-сосудистых заболеваний, которые имели величину ΔG более -130 кДж/моль. Ассоциации miR-19-44540-3p с mRNA гена ACTA2, miR-17-40081-5p с mRNA AST1, miR-4763-3p с mRNA гена MYL4, miR-15-35627-5p с mRNA гена TPM1 рекомендуются в качестве биомаркеров инфаркта миокарда. Ассоциации miR-7-21068-3p с mRNA гена GATA2, miR-2-3313-3p, miR-2-3313-3p, miR-3-8100-5p, miR-16-13062-5p, miR-1-155-3p с mRNA гена GATA4, miR-20-43102-5p с mRNA гена GATA5, miR-6-17815-3p с mRNA гена GATA6, miR-6789-5p и miR-6-16980-5p с mRNA гена HIF1A, miR-1273g-3p с mRNA гена ICAM1, miR-12-33610-3p, miR-9-20317-3p, miR-19-41910-5p с mRNA гена MAPK1, miR-19-21199-3p, miR-20-22562-3p, miR-2-3313-3p, miR-1-2121-3p с mRNA гена NKX2-5, miR-9-20317-3p, miR-5-15733-3p с mRNA гена PPARGC1A, miR-22-45834-5p с mRNA гена PYGB, miR-19-21199-3p, miR-1-2121-3p, miR-20-22562-3p, miR-19-33623-3p, miR-19-30988-5p, miR-3-8100-5p с mRNA гена VEGFB, miR-2-3313-3p, miR-15-32047-5p, miR-17-40081-5p, miR-20-45152-5p с mRNA гена VEGFC рекомендуются в качестве биомаркеров ишемической болезни сердца. Ассоциации miR-3-8100-5p с mRNA гена ACE1, miR-11-30672-3p с mRNA гена F2, miR-20-43102-5p с mRNA гена GATA5, miR-6-17815-3p с mRNA гена GATA6, miR-9-20317-3p, miR-5-15733-3p с mRNA гена PPARGC1A рекомендуются в качестве биомаркеров артериальной гипертензии. Ассоциации miR-1-1109-3p с mRNA гена ICAM1, miR-4-11316-5p с mRNA гена INSR, miR-619-5p с mRNA гена LDLR, miR-9-20317-3p, miR-9-20317-

3p, miR-5-15733-3p с mRNA гена PPARGC1A, miR-619-5p и miR-5095 с mRNA гена VDR, miR-9-20317-3p с mRNA гена VLDLR рекомендуются в качестве биомаркеров метаболического синдрома. Эти же ассоциации за исключением miR-4-11316-5p и гена INSR рекомендуются для диагностики атеросклероза. Концентрации предложенных для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний miRNA и mRNA кандидатных генов легко контролируются в крови.

Литература:

1 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. *MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes*//Bioinformatics. 2014. Vol. 10. № 7. P. 423-427.

UDC 577.21

ASSOCIATIONS OF MIRNAS AND CANDIDATE GENES OF HUMAN CARDIOVASCULAR DISEASES

Pinsky I.V. ¹, Labeit S. ², Labeit D. ², Ivashchenko A.T. ¹

¹ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
050040, Almaty, Al-Farabi Avenue, 71
e-mail: ilya.pinsky@mail.ru

² Medical Faculty Mannheim of the University of Heidelberg, Mannheim, Germany
68167, Mannheim, Theodor-Kutzer Ufer 1-3

Associations of miRNAs and candidate genes of cardiovascular diseases are identified. These associations can play key role in the development of myocardial infarction, ischemic heart disease, arterial hypertension, atherosclerosis and metabolic syndrome

Key words: miRNA; mRNA; myocardial infarction; ischemic heart disease; arterial hypertension; atherosclerosis; metabolic syndrome

The regulation of different diseases' candidate gene expression, including cardiovascular diseases, by miRNAs is actively studied in the last years. miRNAs are reliable and suitable molecules by many properties because they allow to reflect objectively metabolic and molecular-genetic processes occurring in cells. We have created a program of searching miRNA binding sites in mRNAs of genes. This program determinates key quantitative characteristics of these sites in 5'-UTR, CDS and 3'-UTR [1]. The binding of 6271 human miRNAs with mRNAs of 74 candidate genes was studied. These genes, presumably, can be biomarkers and play a key role in the development of myocardial infarction, ischemic heart disease, arterial hypertension, atherosclerosis and metabolic syndrome and perform various functions. We have selected 438 miRNA binding sites in mRNAs of these genes, taking into account free binding energy (ΔG , kJ/mole) and the length of miRNAs. The largest number of binding sites (155) is found in mRNAs of ischemic heart disease candidate genes. Only four genes had completely complementary miRNA binding sites in their mRNAs: TPM1, GATA5, NKX2-5 and F2. GATA4, NKX2-5, TTN, LDLR and PPARGC1A genes contained the largest number of miRNA binding sites in their mRNAs. Associations of miRNAs and mRNAs of candidate genes of human cardiovascular diseases, which had values of ΔG more than -130kJ/mole, were found. Associations of miR-19-44540-3p and mRNA of ACTA2 gene, miR-17-40081-5p and mRNA of AST1 gene, miR-4763-3p and mRNA of MYL4 gene, miR-15-35627-5p and mRNA of TPM1 gene are recommended as biomarkers of myocardial infarction. Associations of miR-7-21068-3p and mRNA of GATA2 gene, miR-2-3313-3p, miR-2-3313-3p, miR-3-8100-5p, miR-16-13062-5p, miR-1-155-3p and mRNA of GATA4 gene, miR-20-43102-5p and mRNA of GATA5 gene, miR-6-17815-3p and mRNA of GATA6 gene, miR-6789-5p и miR-6-16980-5p and mRNA of HIF1A gene, miR-1273g-3p and mRNA of ICAM1 gene, miR-12-33610-3p, miR-9-20317-3p, miR-19-41910-5p and mRNA of MAPK1 gene, miR-19-21199-3p, miR-20-22562-3p, miR-2-3313-3p, miR-1-2121-3p and mRNA of NKX2-5 gene, miR-9-20317-3p, miR-5-15733-3p and mRNA of PPARGC1A gene, miR-22-45834-5p and mRNA of PYGB gene, miR-19-21199-3p, miR-1-2121-3p, miR-20-22562-3p, miR-19-33623-3p, miR-19-30988-5p, miR-3-8100-5p and mRNA of VEGFB gene, miR-2-3313-3p, miR-15-32047-5p, miR-17-40081-5p, miR-20-45152-5p and mRNA of VEGFC gene are recommended as biomarkers of ischemic heart disease. Associations of miR-3-8100-5p and mRNA of ACE1 gene, miR-11-30672-3p and mRNA of F2 gene, miR-20-43102-5p and mRNA of GATA5 gene, miR-6-17815-3p and mRNA of GATA6 gene, miR-9-20317-3p, miR-5-15733-3p and mRNA of PPARGC1A gene are recommended as biomarkers of arterial hypertension. Associations of miR-1-1109-3p and mRNA of ICAM1 gene, miR-4-11316-5p and mRNA of INSR gene, miR-619-5p and mRNA of LDLR gene, miR-9-20317-3p, miR-9-20317-3p, miR-5-15733-3p and mRNA of PPARGC1A gene, miR-619-5p and miR-5095 with mRNA of VDR gene, miR-9-20317-3p and mRNA of VLDLR gene

are recommended as biomarkers of metabolic syndrome. All these associations with exception of miR-4-11316-5p and mRNA of INSR gene are recommended for diagnostics of atherosclerosis. Concentrations of these miRNAs and mRNAs of candidate genes, suggested for early diagnostics of cardiovascular diseases, are easy controlled in the blood.

References:

1 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes//Bioinformatics. 2014. Vol. 10. № 7. P. 423-427.

УДК 577.21

ОСОБЕННОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ miRNA С mRNA ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА E2F

Айсина Д.Е. ¹, Ниязова Р.Е. ¹, Имянитов Е.Н. ², Иващенко А.Т. ¹

¹ НИИ Проблем биологии и биотехнологии, КазНУ им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия 050038, Алматы, Проспект аль-Фараби, д. 71, корп. 6
 e-mail: dana.aisina03@gmail.com

Установлены характеристики взаимодействия miRNA с mRNA генов семейства транскрипционных факторов E2F. Сайты связывания miRNA расположены в 5'UTR, CDS и 3'UTR. mRNA ортологичных генов E2F1-E2F8 содержат сайты связывания miRNA многих видов животных, что свидетельствует о раннем возникновении регуляции экспрессии этих генов посредством miRNA.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, E2F гены, ортологичные гены, онкогенез.

Белки семейства E2F регулируют экспрессию генов клеточного цикла, апоптоза и участвуют в онкогенезе. Участие E2F в онкогенезе определяет необходимость изучения особенностей связывания miRNA с mRNA генов семейства E2F. Нуклеотидные последовательности mRNA генов человека и ортологичных генов загружены из NCBI GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Нуклеотидные последовательности 2565 miRNA человека взяты из базы данных miRBase (<http://mirbase.org>), а 3701 miRNA заимствованы из публикации [1]. Сайты связывания miRNA предсказывали с использованием программы MirTarget [2]. 22 miRNA связываются с mRNA гена E2F1, из которых десять связываются в 5'UTR, восемь - в CDS и четыре - в 3'UTR. Установлено наличие сайтов связывания для miR-20-23817 в CDS mRNA ортологичных генов E2F1. Нуклеотидные последовательности сайтов связывания miR-20-23817-3p кодируют октапептид PAAPAAGP, который сохраняется у 17 видов млекопитающих. Ген E2F2 имеет сайты связывания только для восьми miRNA, расположенные в 3'UTR и CDS. Гептапептид TPHGPEG, кодируемый сайтом связывания miR-760-3p, консервативен у 18 видов млекопитающих. mRNA гена E2F3 имеет сайты связывания для 30 miRNA. miR-7-19239-3p связывается в 5'UTR, miR-1-2558-3p и miR-5-16871-5p в 3'UTR, а другие miRNA в CDS. mRNA гена E2F3 имеет множественные сайты связывания для 15 miRNA в CDS. Сайт связывания miR-19-42593-3p кодирует олигопептид AAVVAAAAA, который является высоко консервативным в белке E2F3 12 видов млекопитающих. Ген E2F4 содержит сайты связывания для шести miRNA в 5'UTR, CDS и 3'UTR. miR-1322 имеет множественные сайты связывания в mRNA ортологичных генов E2F4, кодирующих полипептид SSSSSSSSSNSNSSSSS разной длины, в зависимости от вида млекопитающих. mRNA гена E2F5 имеет сайты связывания для восьми miRNA, расположенные в CDS. Гептапептид LLQEAKD, кодируемый сайтом связывания miR-6791-3p, консервативен у 19 видов млекопитающих. miR-18-39953-5p в mRNA гена E2F5 кодирует консервативный октапептид GGAGGGSS. mRNA гена E2F6 имеет сайты связывания в 5'UTR и 3'UTR. Участки связывающие miR-19-43065-3p полностью гомологичны у Homo sapiens, Pan troglodytes, Nomascus leucogenys, Pan paniscus. Сайт связывания miR-14-34881-3p полностью гомологичен в mRNA гена E2F7 H. sapiens, Rhinopithecus roxellana, Chlorocebus sabaeus, P. paniscus, а в mRNA остальных видов имеется только одна замена нуклеотидов. Три miRNA, связывающиеся с mRNA гена E2F8, имеют множественные сайты связывания, расположенные в 3'UTR. miR-3-5147-5p имеет девять сайтов связывания в mRNA гена E2F8, miR-101-27078-5p связывается в семи сайтах, miR-574-5p имеет четыре сайта связывания в mRNA гена E2F8.

Полученные результаты показывают, что мРНК семейства генов E2F могут связываться с miRNA в разной степени. Наибольшее количество сайтов связывания показано для генов E2F1, E2F2, E2F3. Сайты связывания в mRNA ортологичных генов E2F1-E2F8 кодируют олигопептиды, которые являются консервативными у разных видов. На основании полученных данных определены ассоциации miRNA-mRNA, позво-