

УДК 577.21

Длинная некодирующая РНК LL35/Falcor – регулятор экспрессии транскрипционного фактора Foxa2 в гепатоцитах нормальной ткани печени мыши и при фибротических изменениях

О. В. Сергеева^{1*}, С. А. Коринфская¹, И. И. Курочкин¹, Т. С. Зацепин^{1,2}¹Сколковский институт науки и технологий, Центр наук о жизни, 121205, Россия, Москва, территория Инновационного центра «Сколково», Большой бул., 30, стр. 1²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

*E-mail: o.sergeeva@skoltech.ru

Поступила в редакцию 22.04.2019

Принята к печати 20.06.2019

DOI: 10.32607/20758251-2019-11-3-66-74

РЕФЕРАТ Длинные некодирующие РНК (днРНК) играют важную роль в регуляции транскрипции, сплайсинга, трансляции и других процессов в клетке. Ранее у человека и мыши были обнаружены днРНК (DEANR1 и LL35/Falcor соответственно), расположенные в геномном окружении в непосредственной близости от транскрипционного фактора Foxa2. В данной работе показана тканеспецифическая экспрессия днРНК LL35/Falcor в печени и легких мыши. Применение антисмысловых олигонуклеотидов позволило на 90% подавить экспрессию днРНК LL35/Falcor. При этом уменьшилось количество мРНК и белка Foxa2, что подтверждает участие днРНК LL35/Falcor в регуляции фактора транскрипции Foxa2. Нами показано снижение экспрессии днРНК LL35 при фиброзе печени, что коррелирует с выявленным ранее уменьшением количества мРНК фактора Foxa2. Таким образом, днРНК LL35 регулирует экспрессию Foxa2 в печени не только в норме, но и при фиброзе, что позволяет рассматривать эту днРНК в качестве биомаркера этого патологического процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА некодирующие РНК, печень, транскрипционный фактор Foxa2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ днРНК – длинная некодирующая РНК; миРНК – малая интерферирующая РНК; АСО – антисмысловый олигонуклеотид.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ транскриптома человека показал, что менее 2% генома кодирует белки, а среди остальных 98% преобладают гены некодирующих РНК. Среди множества некодирующих РНК можно выделить короткие (меньше 200 нуклеотидов) и длинные РНК (больше 200 нуклеотидов) [1]. Длинные некодирующие РНК (днРНК) выполняют регуляторные функции во всех основных клеточных процессах. Они участвуют в регуляции транскрипции локально (*in cis*) и дистанционно (*in trans*), воздействуя на такие регуляторные элементы, как промоторы и энхансеры, а также на структуру хроматина

и активность РНК-полимеразы [2]. днРНК могут участвовать в регуляции трансляции [3] и альтернативного сплайсинга за счет привлечения белковых факторов [4], а также служить «молекулярными ловушками» для миРНК и регулировать их количество в свободном виде в клетке [5]. днРНК не только выполняют регуляторную функцию в клетке, часто они экспрессируются тканеспецифически и/или транскрибируются только в определенных условиях. Увеличение транскрипции ряда днРНК, таких, как MALAT-1, HOTAIR, H19 и HULC, стимулирует развитие онкологических заболеваний [6].

С каждым годом растет количество известных функционально важных длинных некодирующих РНК, однако механизмы действия большинства из них остаются неизвестными. Несмотря на то что работа с клеточными культурами позволяет исследовать молекулярные механизмы действия днРНК, использование животных моделей обеспечивает более общий и корректный подход к изучению функций днРНК. Однако низкая гомология днРНК даже у близких видов затрудняет подобные исследования, а в ряде случаев гомология наблюдается только на уровне вторичной структуры. Поиск функциональных аналогов человеческих днРНК у мышей также позволяет расширить возможности изучения днРНК за счет использования различных мышиных моделей заболеваний.

Ранее было показано, что днРНК DEANR1 человека участвует в регуляции пролиферации, способствует апоптозу клеток хориокарциномы [7], влияет на сигнальный путь Notch [8] и служит потенциальным биомаркером ряда онкологических заболеваний, таких, как хориокарцинома [9], рак желудка [10], поджелудочной железы [11] и толстой кишки [12], нескольких типов рака легких [13]. Ген днРНК DEANR1 расположен в непосредственной близости от гена транскрипционного фактора Foxa2 в геноме человека. днРНК DEANR1 участвует в регуляции Foxa2 в процессе дифференцировки клеток энтодермы поджелудочной железы человека [14]. Предложен механизм активации транскрипции гена *Foxa2* путем привлечения белков Smad2/3 к его промотору. Foxa2 необходим для развития печени из энтодермы [15] и является транскрипционным активатором печени-специфических генов – альбумина и трансферрина, а также играет важную роль в гомеостазе глюкозы в печени [16]. При анализе геномного окружения *Foxa2* в геноме мыши был обнаружен потенциальный функциональный аналог днРНК DEANR1 – днРНК LL35/Falcor (далее LL35) [17]. Делеция гена, кодирующего днРНК LL35, приводит к снижению уровня мРНК транскрипционного фактора Foxa2 на 25–30% в эпителии легких мыши и не приводит к явному фенотипу при развитии легких эмбриона. Однако LL35 играет важную роль в регулировании Foxa2 в ответ на дополнительные воздействия, такие, как повреждение легких [18]. В рамках данной работы нами охарактеризована днРНК LL35: определена тканеспецифическая экспрессия в органах мыши, показана внутриклеточная локализация, проведено сравнение различных подходов к ингибированию днРНК, впервые получен нокдаун днРНК LL35, показано участие в регуляции транскрипционного фактора Foxa2 в клетках печени мыши. Также впервые выявлено уменьшение количества днРНК при фиброзе печени.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Клеточные линии

Гепатоциты мыши AML12 (ATCC, США) культивировали в среде DMEM/F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, при 37°C и 5% CO₂.

Выделение ядерных и цитоплазматических клеточных экстрактов

Клетки AML12 ($\sim 1 \times 10^6$), выращенные в стандартных условиях, снимали с подложки 0.25% раствором трипсина в 0.5 мМ EDTA, промывали фосфатным буфером (10 мМ фосфата натрия, 100 мМ хлорида натрия, pH 7.4) и осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 500 g. Осадок ресуспендировали в буфере CE (20 мМ HEPES (pH 7.4), 1.5 мМ MgCl₂, 10% глицерин, 0.05% NP-40), содержащем ингибиторы протеаз. После чего суспензию инкубировали на льду в течение 10 мин и центрифугировали при 1700 g в течение 5 мин при 4°C. Фракция супернатанта является цитоплазматическим клеточным экстрактом. Осадок ресуспендировали в буфере NE (20 мМ HEPES (pH 7.4), 1.5 мМ MgCl₂, 10% глицерин, 0.05% NP-40, 500 мМ NaCl), содержащем ингибиторы протеаз. После чего суспензию инкубировали на льду в течение 10 мин и центрифугировали в течение 5 мин при 1700 g при охлаждении до 4°C. Фракция супернатанта является ядерным клеточным экстрактом. Суммарную РНК из разделенных экстрактов выделяли с помощью реагента Trizol (Invitrogen, США) по методике производителя.

Анализ транскрипции генов

Суммарную РНК из органов мыши или клеток AML12 выделяли с помощью реагента Trizol (Invitrogen, США) по методике производителя. Далее ~ 1 мкг суммарной РНК обрабатывали ДНКазой I (Thermo Scientific, США) по методике производителя для удаления остатков геномной ДНК и проводили реакцию обратной транскрипции с использованием набора реагентов Maxima First Strand cDNA synthesis kit (Thermo Scientific, США). Реакционную смесь разбавляли в 3 раза водой и проводили реакцию амплификации в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) с использованием набора реагентов PowerUp SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems, США) по методике производителя (0.3 мкМ смеси праймеров, 0.2 мкг кДНК). Для амплификации днРНК LL35 были выбраны два набора праймеров, которые в дальнейшем использовали во всех экспериментах (таблица). Продукты реакции анализировали методом гелеэлектрофореза в 1% агарозном геле в ТАЕ-буфере

(40 мМ Трис-ацетат, 1 мМ EDTA, pH 7.6). При проведении ОТ-ПЦР разделенных клеточных фракций количество целевой РНК в ядерной фракции нормировали по количеству U2 мяРНК, а количество целевой РНК в цитоплазматической фракции – по мРНК Gapdh.

Трансфекция клеток AML12 миРНК и антисмысловыми олигонуклеотидами

миРНК и антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) (таблица) были синтезированы по амидофосфитной схеме, очищены методом ион-обменной хроматографии, а их чистоту подтверждали методом ВЭЖХ-МС. Клетки AML12 ($\sim 1 \times 10^5$) трансфицировали миРНК или АСО в концентрации 10 и 5 нМ соответственно, используя реагент Lipofectamine-RNAiMAX (Invitrogen) по протоколу производителя. В качестве контроля использовали миРНК и АСО к гену люциферазы (таблица). Для получения смесей миРНК и АСО проводили эквимольное смешивание. миРНК: № 1 1+2+3+6; № 2 1+3+2; № 3 1+3+6; № 4 1+3+6; № 5 2+3+6. АСО: № 1 3+4+7+8+14; № 2 3+7+14; № 3 3+4+14; № 4 3+14. Суммарную РНК выделяли через 24 ч после трансфекции с использованием реагента Trizol (Invitrogen, США) по методике производителя, эффективности ингибирования анализировали методом ОТ-ПЦР.

Вестерн-блоттинг

Клетки AML12 ($\sim 1 \times 10^6$) лизировали в буфере RIPA (Thermo Scientific, США), содержащем 1 мМ ДТТ, 0.05% Тритон X-100, 0.2 мМ фенилметилсульфонилфторида, ингибиторы протеаз и фосфатаз. Концентрацию белков в лизатах определяли методом спектрофотометрии с использованием реактива Брэдфорда (Thermo Scientific, США). Для дальнейшего анализа использовали лизат, содержащий 40 мкг белка, который предварительно денатурировали при 95°C в течение 5 мин. Белки разделяли методом гель-электрофореза в 10% ПААГ в присутствии трис-глицинового буфера (pH 8.3), после чего переносили на мембрану PVDF (Millipore) при напряжении 70 В в течение 1 ч. Далее мембрану инкубировали в течение 1 ч с 5% раствором БСА, а затем с раствором специфических антител. Использовали антитела против белков Фоха2 (ab108422 Abcam, США), актина (ab179467 Abcam, США), конъюгаты пероксидазы хрена с антителами к иммуноглобулинам кролика и мыши (ab6721 и ab6728 Abcam, США). Вторичные антитела визуализировали на мембранах методом хемилюминесценции с использованием набора Pierce ECL (Thermo Scientific, США) по методике производителя.

Статистический анализ экспериментальных данных

Для построения диаграмм в работе были использованы результаты шести независимых экспериментов. Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения GraphPad Prism (версия 6.0) с использованием двухвыборочного *t*-критерия, а также двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA или дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями и *t*-теста Сидака. Данные считали статистически значимыми при $P < 0.05$.

Предсказание вторичной структуры днРНК LL35

Для определения возможной вторичной структуры днРНК LL35 использовали программу ViennaRNA (<http://rna.tbi.univie.ac.at/>), позволяющую предсказывать вторичные структуры РНК, обладающие минимальной свободной энергией и учитывающей вероятность образования пар оснований для РНК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение уровня экспрессии днРНК LL35 в органах мыши и в клетках печени AML12

Согласно данным базы NCBI, ген днРНК LL35 (9020622O22Rik) располагается на расстоянии 2500 нуклеотидов от гена транскрипционного фактора Фоха2 и кодирует 38 аннотированных транскриптов, большая часть которых имеет общие экзоны (первый и два последних) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=9030622O22Rik>). Анализ уровня экспрессии экзонов, общих для всех транскриптов, использован для определения количества днРНК LL35 в органах мыши. Показана тканевая специфичность экспрессии и наибольшая представленность днРНК LL35 в легких и печени (рис. 1А). Для определения локализации днРНК LL35 в клетках AML12 нормальной печени были выделены ядерные и цитоплазматические экстракты с дальнейшим их анализом методом ОТ-ПЦР. Установлено, что днРНК LL35 находится преимущественно в ядре клетки – только ~20% общего количества РНК локализовано в цитоплазме (рис. 1Б). При этом количество РНК LL35 в ядре всего в 1.3 раза меньше количества мяРНК U2, что свидетельствует об уровне транскрипции, высоком для днРНК (рис. 1В).

Ранее было показано, что уровень мРНК транскрипционного фактора Фоха2 снижается при фиброзе печени, а делеция этого фактора предрасполагает к развитию фиброза [19]. Нами выявлено снижение количества днРНК LL35 до 30% от исходного уровня в образцах печени мыши с фиброзом, индуцированным тетрахлоридом углерода, через 2 недели после индукции фиброза, а затем уровень днРНК частично восстанавливается – до 60% к 4 неделям после ин-

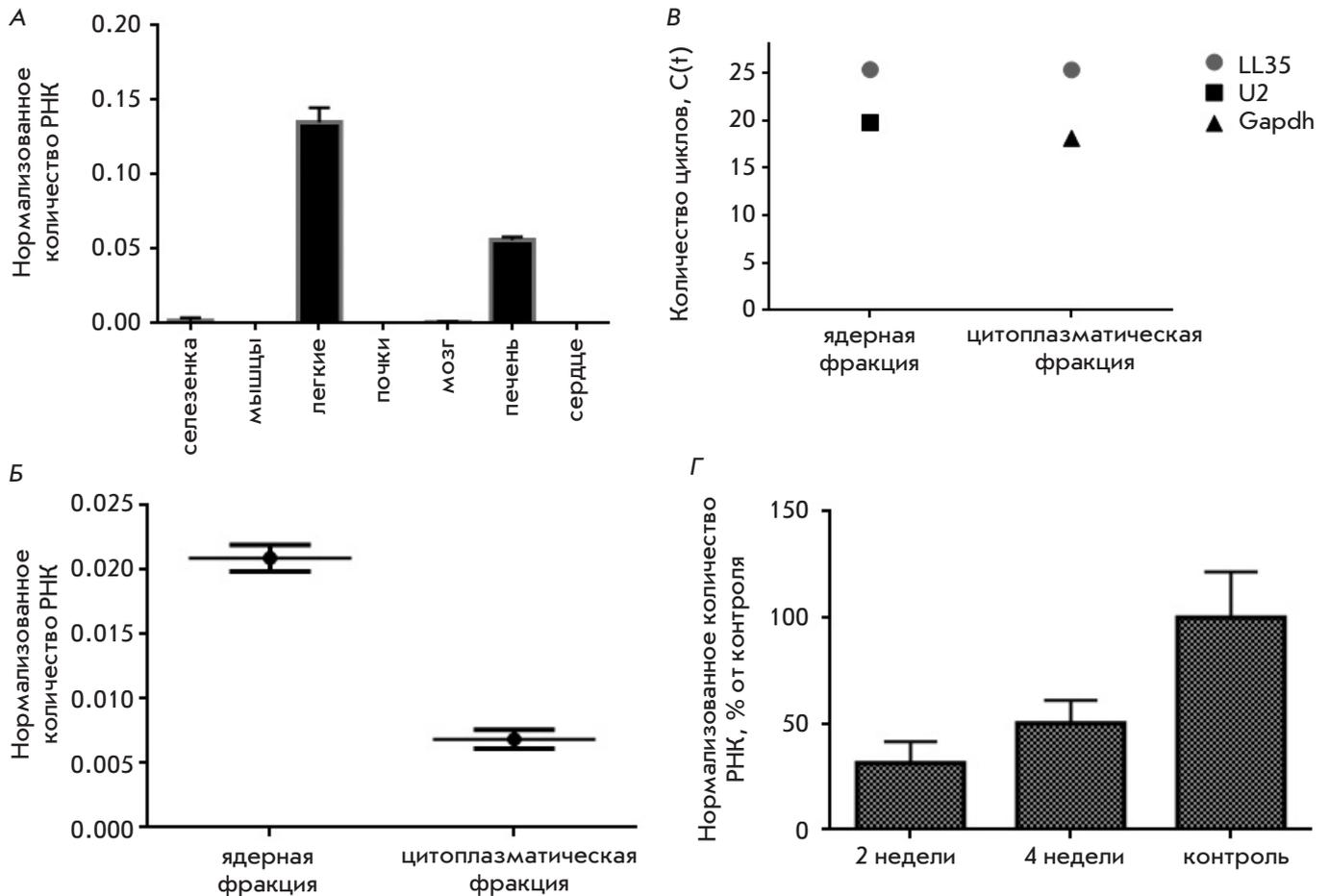


Рис. 1. А – определение количества днРНК LL35 в органах мыши (контроль – мРНК Gapdh); Б – определение локализации днРНК LL35 в гепатоцитах AML12 (контроль – РНК U2 для ядерной клеточной фракции, мРНК Gapdh – для цитоплазматической); В – сравнение уровня экспрессии днРНК LL35 в ядерной и цитоплазматической фракциях гепатоцитов мыши AML12 с контрольными РНК U2 и Gapdh соответственно; Г – количество днРНК LL35 в образцах печени мыши с индуцированным фиброзом, полученных на второй и четвертой неделе после окончания воздействия тетрахлорида углерода (контроль – мРНК Gapdh)

дукции (рис. 1Г).

Подбор условий ингибирования днРНК LL35 в клетках AML12

На первом этапе работы для ингибирования РНК LL35 *in vitro* мы использовали метод РНК-интерференции. Была проанализирована последовательность РНК LL35 и исключены возможные участки связывания миРНК, а также последовательности, встречающиеся в других РНК транскриптома мыши. После чего был проведен дизайн и синтез 10 миРНК, специфичных к РНК LL35, содержащих 2'-O-метильные пиримидиновые нуклеотиды и тиофосфатные группы для увеличения стабильности к действию внутриклеточных нуклеаз. Эффективность ингибирования LL35 отдельными

миРНК не превышала 40% (рис. 2А). С целью улучшения эффективности ингибирования были проверены наборы смесей миРНК (три-четыре миРНК в смеси). В данном случае ингибирование составило примерно 60% от исходного уровня РНК LL35 (рис. 2Б). Одним из объяснений такой невысокой эффективности миРНК может служить преимущественно ядерная локализация днРНК LL35 и отсутствие активного транспорта ядро ↔ цитоплазма.

С учетом локализации днРНК LL35 в ядре в качестве альтернативного подхода к ингибированию днРНК LL35 были выбраны антисмысловые олигонуклеотиды (АСО). С использованием программного обеспечения ViennaRNA для дизайна АСО получена модель вторичной структуры днРНК LL35 (рис. 2В) [20]. Подобраны 14 антисмысловых оли-

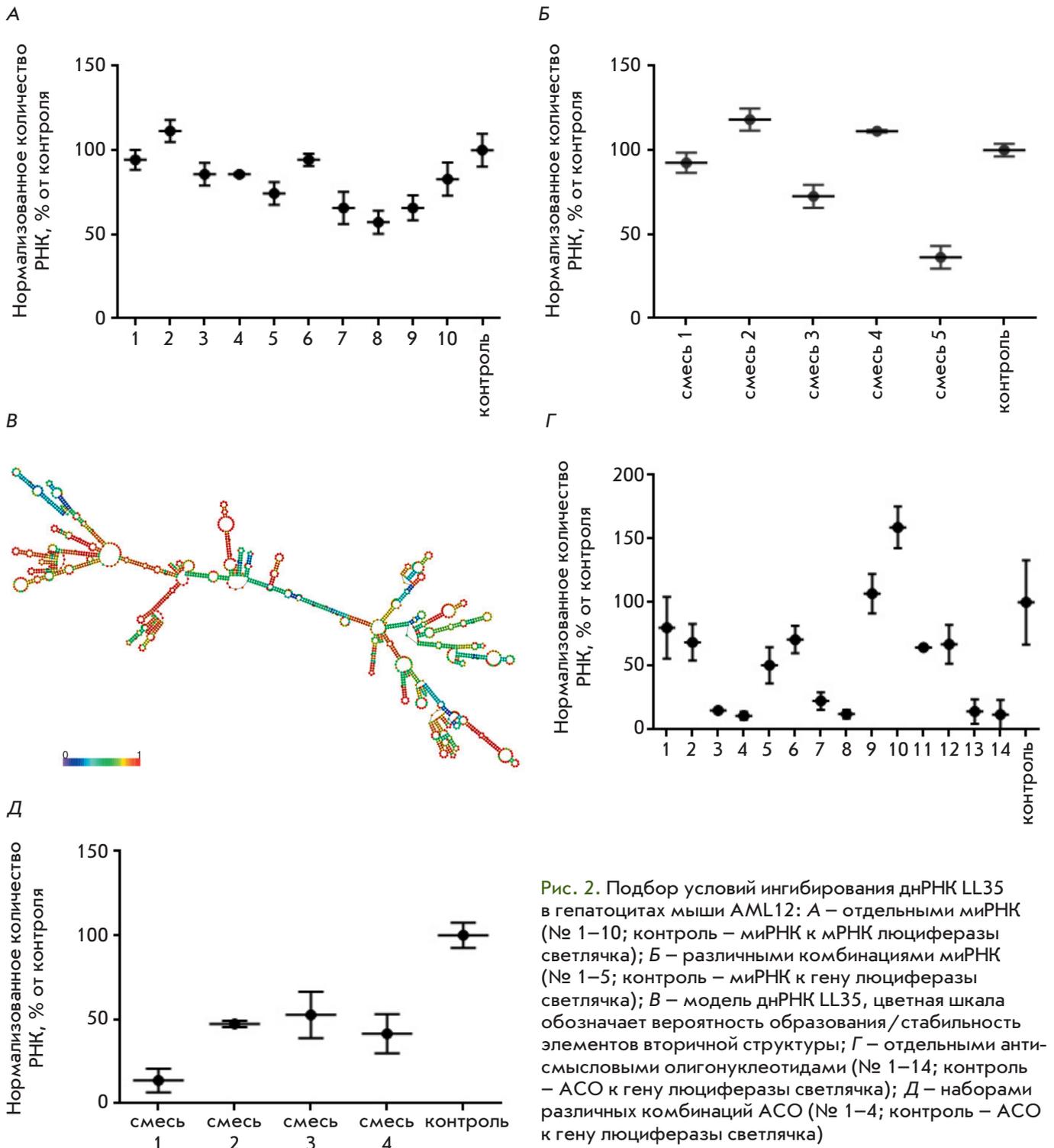


Рис. 2. Подбор условий ингибирования днРНК LL35 в гепатоцитах мыши AML12: А – отдельными миРНК (№ 1–10; контроль – миРНК к мРНК люциферазы светлячка); Б – различными комбинациями миРНК (№ 1–5; контроль – миРНК к гену люциферазы светлячка); В – модель днРНК LL35, цветная шкала обозначает вероятность образования/стабильность элементов вторичной структуры; Г – отдельными антисмысловыми олигонуклеотидами (№ 1–14; контроль – АСО к гену люциферазы светлячка); Д – наборами различных комбинаций АСО (№ 1–4; контроль – АСО к гену люциферазы светлячка)

гонуклеотидов, комплементарных выступающим петлям в предсказанной структуре РНК. АСО 3, 4, 7, 8, 13 и 14 показали более высокую эффективность ингибирования днРНК LL35 (рис. 2Г), чем отдельные миРНК и их смесь. Использование смеси

АСО № 1 позволило добиться снижения уровня экспрессии днРНК LL35 на 90% от исходного, поэтому эту смесь отобрали для дальнейшей работы (рис. 2Д).

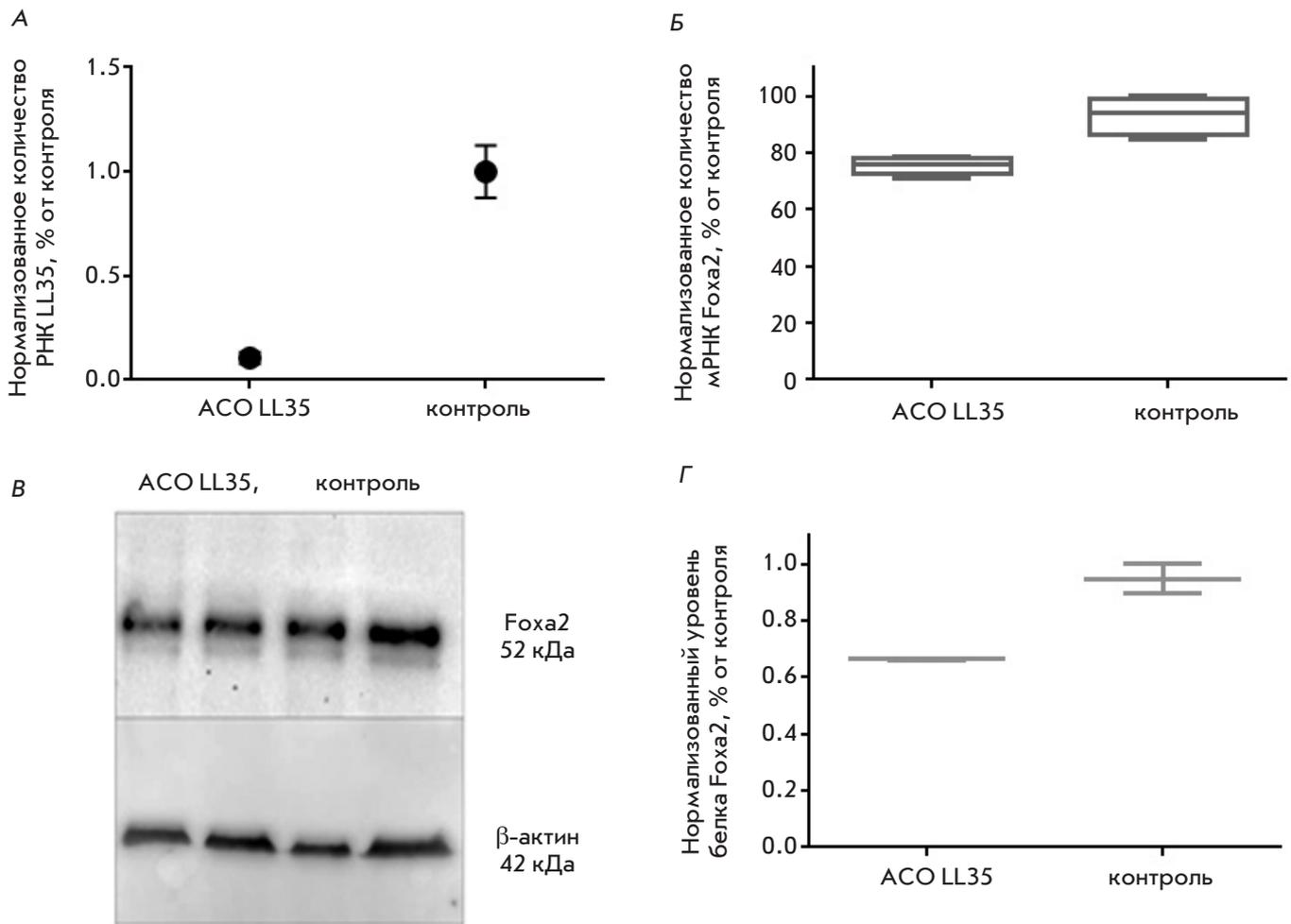


Рис. 3. А – эффективность ингибирования днРНК LL35 в гепатоцитах мыши AML12 смесью ACO № 1; Б – анализ количества мРНК транскрипционного фактора Foxa2 в условиях ингибирования днРНК LL35 методом ОТ-ПЦР-РВ (контроль – РНК Gapdh); В, Г – анализ количества белка транскрипционного фактора Foxa2 в условиях ингибирования днРНК LL35 методом Вестерн-блотинга (контроль – β-актин)

днРНК LL35 участвует в регуляции транскрипционного фактора Foxa2 в гепатоцитах мыши AML12

Ранее анализ транскриптома эмбриональных стволовых клеток человека на стадии дифференцировки выявил корреляцию изменений экспрессии днРНК DEANR1 и мРНК транскрипционного фактора Foxa2. Предложен возможный механизм активации транскрипции мРНК фактора Foxa2 за счет привлечения модуляторов транскрипции Smad2/3, которые прямо взаимодействуют с DEANR1 [14]. При ингибировании функционального аналога DEANR1 – днРНК LL35 (рис. 3А) в гепатоцитах мыши уровень экспрессии мРНК фактора Foxa2 снижается на 20% от исходного уровня мРНК (рис. 3Б). Количество белка транскрипционного фактора Foxa2 снижается на 30% (рис. 3В, Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фактор Foxa2 – важный регулятор дифференцировки энтодермы в различные типы тканей. Во взрослой печени Foxa2 действует как один из основных регуляторов транскрипции печень-специфичных генов, кодирующих ключевые участники липидного метаболизма и кетогенеза, он необходим для нормального функционирования органа [16]. Стоит также отметить важную роль Foxa2 в контроле процесса органогенеза печени [21]. В геноме днРНК DEANR1 человека и LL35 мыши расположены в непосредственной близости от гена транскрипционного фактора Foxa2. Был предложен механизм, посредством которого днРНК DEANR1 человека регулирует транскрипционный фактор Foxa2 в эмбриональных стволовых клетках [14]. Геномная локализация гена днРНК LL35 позво-

лила предположить, что сходные функции выполняет и днРНК LL35, которая может участвовать в регуляции транскрипционного фактора Foxa2.

Согласно данным, представленным в базе NCBI, самое большое количество днРНК DEANR1 человека содержится в печени, на втором месте стоит желудок, потом легкие, поджелудочная железа, кишечник (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/140828>). Анализ количества потенциального функционального аналога DEANR1 – РНК LL35 в органах мыши выявил ее тканеспецифичную экспрессию в легких и печени, что несколько отличается от экспрессии РНК DEANR1 человека. Возможно, что существуют различия в функциях DEANR1 и LL35 в ряде органов, поэтому мы выбрали печень в качестве объекта дальнейшей работы, так как обе эти днРНК высоко представлены в печени.

Нами показано, что в гепатоцитах мыши днРНК LL35, как и днРНК DEANR1 человека, находится, в основном, в ядре. Оптимальным подходом к ингибированию и изучению функции днРНК, мишени которых локализованы в ядре, считается использование антисмысловых олигонуклеотидов, однако при активном транспорте ядро ↔ цитоплазма могут использоваться и мРНК. мРНК обладают преимуществом при работе *in vivo*, так как они эффективны в меньших дозах и обеспечивают большую продолжительность подавления экспрессии мишеней, что позволяет минимизировать гепатотоксичность. После сравнения двух подходов мы остановились на АСО, которые с большей эффективностью подавляют экспрессию днРНК LL35. Однако использование одиночных АСО для подавления днРНК LL35 может приводить к сохранению функционально активной части днРНК. Для повышения вероятности инактивации функционального центра днРНК LL35 проверена эффективность ингибирования LL35 разными комбинациями АСО. С использованием данного подхода нам удалось добиться 90% ингибирования днРНК LL35 в гепатоцитах мыши. В условиях ингибирования днРНК в линии гепатоцитов мыши AML12 снижение мРНК Foxa2 составило 20%, а белка – 30%. Полученные данные хорошо согласуются с опубликованными данными об изменениях Foxa2 в клетках легких мыши в условиях эмбрионального нокаута гена днРНК LL35. Мы предполагаем аналогичный механизм регуляции транскрипционного фактора Foxa2 за счет привлечения белков Smad2/3 к промоторной области Foxa2, что приводит к активации транскрипции [14]. Также можно предположить, что во взрослой здоровой печени днРНК LL35 участвует в поддержании нормальной

функции печени за счет регулирования активации Foxa2 и его мишеней в зависимости от внешних сигналов.

Функции днРНК и молекулярные механизмы изучают преимущественно *in vitro*, что не позволяет определить их роль в развитии различных заболеваний. Оптимальным подходом к решению этой проблемы является изучение функций днРНК *in vivo*. Ранее показали, что при фиброзе печени происходит подавление транскрипционного фактора Foxa2 с последующим стрессом эндоплазматического ретикулула, приводящего к гибели гепатоцитов [19, 22]. Количество Foxa2 снижается также при травмах печени различной этиологии [22]. Обнаруженное нами снижение количества днРНК LL35 в образцах печени с индуцированным фиброзом согласуется с опубликованными ранее данными о снижении количества мРНК транскрипционного фактора Foxa2, что также подтверждает существование регуляции. Более того, уровень экспрессии днРНК LL35 на второй и четвертой неделе после индукции фиброза согласуется с пролиферативной активностью гепатоцитов при регенерации печени при фибротических повреждениях [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных нами и опубликованных ранее данных можно заключить, что днРНК LL35 в мыши является функциональным аналогом днРНК человека DEANR1. В представленной работе показана тканеспецифическая экспрессия днРНК LL35 в печени и легких. Определена их ядерная локализация в клетках печени и впервые показано эффективное ингибирование экспрессии днРНК LL35 с использованием АСО. Снижение уровня РНК LL35 приводит к уменьшению количества мРНК и белка фактора Foxa2 в клетках печени. Впервые установлено снижение количества днРНК LL35 в процессе фиброза печени, что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения днРНК *in vivo*. Исходя из полученных результатов можно предположить, что днРНК LL35 вовлечена в молекулярные механизмы развития стресса эндоплазматического ретикулула гепатоцитов, возникающего при развитии фиброза печени. С другой стороны, днРНК LL35 может также участвовать в развитии фиброза за счет взаимодействия с модуляторами транскрипции Smad2/3 [14] в звездчатых клетках. Например, днРНК LFAR1 регулирует количество и степень фосфорилирования белков Smad2/3, что, в свою очередь, приводит к их транслокации в ядро и активации экспрессии ряда генов, в том числе участвующих в синтезе коллагена типа I [24]. Все эти гипотезы нуждаются в дальнейшей проверке, а возможность адресной доставки

предложенных антисмысловых олигонуклеотидов в клетки печени *in vivo* позволяет изучать днРНК LL35 в различных мышинных моделях заболеваний печени [25]. ●

Авторы благодарят Ю.В. Котелевцева (Сколковский институт науки и технологий) за предоставленные образцы печени мыши

с индуцированным фиброзом; А.Н. Малявко и О.А. Донцову (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова) за ценные советы на начальном этапе работы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 17-74-10140).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Al-Tobasei R., Paneru B., Salem M. // PLoS One. 2016. V. 11. № 2. P. e0148940.
- Long Y., Wang X., Youmans D.T., Cech T.R. // Sci. Adv. 2017. V. 3. № 9. P. eaao2110.
- Dykes I.M., Emanuelli C. // Genom. Proteom. Bioinf. 2017. V. 15. № 3. P. 177–186.
- Tripathi V., Ellis J.D., Shen Z., Song D.Y., Pan Q., Watt A.T., Freier S.M., Bennett C.F., Sharma A., Bubulya P.A., et al. // Mol. Cell. 2010. V. 39. № 6. P. 925–938.
- Militello G., Weirick T., John D., Döring C., Dimmeler S., Uchida S. // Brief. Bioinform. 2017. V. 18. № 5. P. 780–788.
- Smekalova E.M., Kotelevtsev Y.V., Leboeuf D., Shcherbinina E.Y., Fefilova A.S., Zatsepin T.S., Koteliansky V. // Biochimie. 2016. V. 131. P. 159–172.
- Wang Y., Xue K., Guan Y., Jin Y., Liu S., Wang Y., Liu S., Wang L., Han L. // Oncol. Res. 2017. V. 25. № 5. P. 733–742.
- Zhang H.-F., Li W., Han Y.-D. // Cancer Biomark. Sect. Dis. Markers. 2018. V. 21. № 3. P. 575–582.
- Wang Y., Xue K., Guan Y., Jin Y., Liu S., Wang Y., Liu S., Wang L., Han L. // Oncol. Res. 2017. V. 25. № 5. P. 733–742.
- Fan Y., Wang Y.-F., Su H.-F., Fang N., Zou C., Li W.-F., Fei Z.-H. // J. Hematol. Oncol. 2016. V. 9. № 1. P. 57–72.
- Müller S., Raulefs S., Bruns P., Afonso-Grunz F., Plötner A., Thermann R., Jäger C., Schlitter A.M., Kong B., Regel I., et al. // Mol. Cancer. 2015. V. 14. P. 94–112.
- Wang Z.K., Yang L., Wu L.L., Mao H., Zhou Y.H., Zhang P.F., Dai G.H. // Braz. J. Med. Biol. Res. 2017. V. 51. № 2. P. e6793.
- Liu Y., Xiao N., Xu S.-F. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017. V. 21. № 24. P. 5691–5695.
- Jiang W., Liu Y., Liu R., Zhang K., Zhang Y. // Cell Rep. 2015. V. 11. № 1. P. 137–148.
- Lee C.S., Friedman J.R., Fulmer J.T., Kaestner K.H. // Nature. 2005. V. 435. № 7044. P. 944–947.
- Wolfrum C., Asilmaz E., Luca E., Friedman J.M., Stoffel M. // Nature. 2004. V. 432. № 7020. P. 1027–1032.
- Herriges M.J., Swarr D.T., Morley M.P., Rathi K.S., Peng T., Stewart K.M., Morrisey E.E. // Genes Dev. 2014. V. 28. № 12. P. 1363–1379.
- Swarr D.T., Herriges M., Li S., Morley M., Fernandes S., Sridharan A., Zhou S., Garcia B.A., Stewart K., Morrisey E.E. // Genes. Dev. 2019. V. 33. № 11–12. P. 656–668.
- Wang W., Yao L.-J., Shen W., Ding K., Shi P.-M., Chen F., He J., Ding J., Zhang X., Xie W.-F. // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 15532–15547.
- Lorenz R., Bernhart S.H., Höner zu Siederdisen C., Tafer H., Flamm C., Stadler P.F., Hofacker I.L. // Algorithms Mol. Biol. 2011. V. 6. P. 26–40.
- Lee C.S., Friedman J.R., Fulmer J.T., Kaestner K.H. // Nature. 2005. V. 435. № 7044. P. 944–947.
- Wang K. // Cell. Signal. 2015. V. 27. № 4. P. 729–738.
- Koyama Y., Brenner D.A. // J. Clin. Invest. 2017. V. 127. № 1. P. 55–64.
- Peng H., Wan L.-Y., Liang J., Zhang Y.-Q., Ai W.-B., Wu J.-F. // Cell Biosci. 2018. V. 8. P. 63–71.
- Crooke S.T., Witztum J.L., Bennett C.F., Baker B.F. // Cell Metab. 2018. V. 27. № 4. P. 714–739.