Поиск циклических РНК генов, участвующих в метаболизме липидов и атерогенезе

Носова Е.В.¹, Филиппенков И.Б.¹, Рожкова А.В.¹, Дмитриева В.Г.¹, Дергунов А.Д.², Лимборская С.А.¹, Дергунова Л.В.¹

1 — ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН
123182, г. Москва, площадь академика Курчатова, 2

2 — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10

Известно, что некодирующие регуляторные РНК влияют на функцию генов. Ранее мы обнаружили отрицательную корреляцию уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) с содержанием транскриптов ряда генов, участвующих в метаболизме ЛВП и в атерогенезе. В данной работе проведен поиск циклических РНК генов *HDLBP* и *TNFRSF1A*, а также анализ их представленности в мононуклеарных клетках пациентов с различающимся содержанием ХС-ЛВП. С помощью биоинформатического анализа предсказаны сети возможных конкурентных взаимодействий мРНК с мРНК или циклоРНК данных генов. Сделано предположение, что обнаруженные циклические РНК играют роль конкурентных эндогенных молекул, участвующих в регуляции функционирования соответствующих генов.

Ключевые слова: атерогенез, метаболизм липидов, микроРНК, циклические РНК (циклоРНК), белок аргонавт-2.

Для цитирования: Носова Е.В., Филиппенков И.Б., Рожкова А.В., Дмитриева В.Г., Дергунов А.Д., Лимборская С.А., Дергунова Л.В. Поиск циклических РНК генов, участвующих в метаболизме липидов и атерогенезе. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 46-47.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.46-47

Автор для корреспонденции: Носова Елена Валерьевна, e-mail: el.nosova94@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект №17-04-00217).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила:

Search for circular RNAs of the genes involved in lipid metabolism and atherogenesis

Nosova E.V.¹, Filippenkov I.B.¹, Rozhkova A.V.¹, Dmitrieva V.G.¹, Dergunov A.D.², Limborska S.A.¹, Dergunova L.V.¹

1 — Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences; 2,
Academician Kurchatov square, 123182 Moscow, Russia;

2 — National Research Centre for Preventive Medicine;
10, Petroverigsky street, 101990, Moscow, Russia

Non-coding regulatory RNAs are known to affect gene function. We found earlier a negative correlation of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) with transcripts of some genes involved in HDL metabolism and atherogenesis. In this work, we searched for circular RNA of *HDLBP* and *TNFRSF1A* genes in mononuclear cells of patients with different level of HDL-C. The network of competitive interactions of siRNAs with mRNA or circRNA of these genes are predicted by bioinformatic analysis. These circRNAs are suggested to function as the competitive endogenous molecules that are involved in the regulation of gene function.

Keywords: atherogenesis, lipid metabolism, microRNA, circular RNA (circRNA), protein Argonaute-2 (AGO-2).

For citation: Nosova E.V., Filippenkov I.B., Rozhkova A.V., Dmitrieva V.G., Dergunov A.D., Limborska S.A., Dergunova L.V. Search for circular RNAs of the genes involved in lipid metabolism and atherogenesis. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 46-47. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.46-47

Corresponding author: Nosova Elena Valeryevna, e-mail: el.nosova94@mail.ru

Funding. This work was supported by a grant RFBR № 17-04-00217.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

В настоящее время выявлено большое число генов, нарушение функционирования которых приводит к развитию дислипидемий и атеросклероза, лежащего в основе ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Определяющую роль в механизме

развития атеросклероза наряду с воспалительным процессом играет снижение в плазме крови липопротеинов высокой плотности (ЛВП), антиатерогенная роль которых определяется их участием в обратном транспорте холестерина (ХС) из периферических тканей в клетки печени.

Ранее нами была показана негативная корреляция уровня ХС-ЛВП с содержанием транскриптов генов, участвующих в метаболизме ЛВП (*ABCA1, BMP1, CUBN, HDLBP, LCAT, LDLR, PRKACG, PRKACB, SCARB1 и ZDHHC8*) и генов, вовлеченных в атерогенез (*CSF2RB, CSF1R, ITGB3, IL18R1, ITGAM, PRKCQ, SREBF1, TLR5, TLR8, TNFRSF1A, TNFRSF1B*) [1]. Для изучения функционирования генов, участвующих в развитии атеросклероза и в реализации атеропротективной роли ЛВП, помимо мРНК, направляющих синтез белка, большое значение имеет исследование роли некодирующих регуляторных РНК (нкРНК). Наибольший интерес представляют микроРНК, а также циклические РНК (циклоРНК), которые образуются в белок-кодирующих генах в процессе альтернативного сплайсинга. Взаимодействие микроРНК с сайтами-мишенями на мРНК приводит к деградации или репрессии трансляции кодирующих транскриптов [2]. В свою очередь циклоРНК, взаимодействуя с микроРНК, могут нивелировать их активность и тем самым препятствовать микроРНК-опосредованной репрессии мРНК [3]. Таким образом, накопление данных о роли нкРНК представляет интерес с точки зрения разработки таргетных лекарственных препаратов.

Цель работы — поиск циклоРНК генов *HDLBP* и *TNFRSF1A*, а также анализ их представленности в мононуклеарных клетках пациентов с различающимся содержанием ХС-ЛВП, выявление возможных конкурентных взаимодействий микроРНК с мРНК или циклоРНК, участвующих в регуляции функционирования исследуемых генов.

Материалы и методы

С использованием баз данных circBase, exoRBase, CircNet, CircInteractome проведен поиск циклоРНК для исследуемых генов. Поиск мест связывания белка AGO2 с мРНК генов выполнен с использованием базы данных doRiNA. С помощью базы данных STarMirDB проведен поиск микроРНК, опосредующих взаимодействия белков AGO2 и мРНК или соответствующих циклоРНК. Анализ представленности циклоРНК в препаратах РНК, выделенных из мононуклеарных клеток 29 пациентов с различающимся содержанием ХС-ЛВП, проводили методом ПЦР в реальном времени.

Результаты

С использованием биоинформатических подходов обнаружено 80 и 16 циклоРНК для генов *HDLBP*

и *TNFRSF1A* соответственно. Поскольку взаимодействие микроРНК с сайтами-мишенями на мРНК или циклоРНК происходит с привлечением белка AGO2, был проведен поиск мест связывания этого белка с мРНК изучаемых генов. Из числа циклоРНК, кодируемых геном *HDLBP*, была выявлена 41 циклоРНК, для гена *TNFRSF1A* — 5 циклоРНК, содержащих последовательности сайтов связывания белка AGO2. С помощью базы данных STarMirDB проведен поиск микроРНК, которые могли опосредовать взаимодействия белков AGO2 с мРНК или с соответствующими циклоРНК. Для транскриптов генов *HDLBP* и *TNFRSF1A* было выявлено 61 и 36 микроРНК соответственно. Таким образом, мы предсказали сети возможных конкурентных взаимодействий микроРНК с мРНК или циклоРНК для генов *HDLBP* и *TNFRSF1A* человека.

Для изучения экспрессии циклоРНК в препаратах РНК, выделенных из мононуклеарных клеток пациентов с различающимся содержанием ХС-ЛВП, были выбраны 6 циклоРНК гена *HDLBP* и 3 циклоРНК гена *TNFRSF1A*. Содержание отдельных циклоРНК исследованных генов заметно варьировало. В образцах РНК для циклоРНК гена *HDLBP* (hsa_circ_0119488) была обнаружена значимая отрицательная корреляция с уровнем соответствующей мРНК.

Выводы

В препаратах РНК, полученных из мононуклеарных клеток крови человека, выявлены циклоРНК генов *HDLBP* и *TNFRSF1A*. С помощью биоинформатического анализа предсказаны сети возможных конкурентных взаимодействий микроРНК с мРНК или циклоРНК для исследованных генов. Сделано предположение, что обнаруженные циклические РНК выполняют роль конкурентных эндогенных молекул, участвующих в регуляции функционирования соответствующих генов.

Литература/ References

1. Dergunova L.V., Nosova E.V., Dmitrieva V.G., Rozhkova A.V., Bazaeva E.V., Limborska S.A., Dergunov A.D. HDL cholesterol is associated with PBMC expression of genes involved in HDL metabolism and atherogenesis. *Journal of Medical Biochemistry* 2020; 39: 1–12.
2. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215–233.
3. Hansen T.B., Jensen T.I., Clausen B.H., Bramsen J.B., Finsen B., Damgaard C.K., Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384–388.