doi 10.18699/bgrs2026-1306

Биоинформатическое построение осей днРНК–микроРНК–мРНК, вовлеченных в регуляцию ферроптоза при аденокарциноме легкого

Селезнева Ал.Д.[1]*, Селезнева Ан.Д.[1], Бурденный А.М.[1, 2], Логинов В.И.[1, 3], Брага Э.А.[1, 3]
[1] *Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия*
[2] *Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия*
[3] *Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия*
* *alenaselezneva2000@mail.ru*

Ключевые слова: днРНК; микроРНК; мРНК; аденокарцинома легкого; ферроптоз; конкурентные эндогенные РНК

Мотивация и цель: По данным международных эпидемиологических исследований, рак легкого на протяжении многих лет сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире: в 2022 году было зарегистрировано 2,5 миллиона новых случаев этого злокачественного новообразования, при этом число летальных исходов достигло 1,8 миллиона. Среди гистологических типов рака легкого наиболее распространен немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (80–90% всех случаев данного заболевания), наиболее часто встречающимся подтипом которого является аденокарцинома (40% всех случаев рака легкого). Согласно результатам исследований последних лет, многие опухолевые клетки, в том числе клетки аденокарциномы легкого, характеризуются устойчивостью к индукции различных типов клеточной гибели, включая ферроптоз. Данный процесс регулируется сложной многоуровневой сетью белок-кодирующих генов (БКГ) и генов некодирующих РНК (нкРНК), изменение экспрессии которых может приводить к инициации онкогенеза и способствовать опухолевой прогрессии. К ключевым механизмам нкРНК-опосредованного контроля реализации ферроптотической гибели клеток относится функционирование длинных некодирующих РНК (днРНК) в качестве конкурентных эндогенных РНК (ceRNA), способных взаимодействовать с микроРНК, препятствуя посттранскрипционному подавлению экспрессии генов-мишеней. Эти данные указывают на необходимость идентификации ферроптоз-ассоциированных осей днРНК–микроРНК–мРНК, компоненты которых могут быть использованы в качестве биомаркеров, а также точек терапевтического воздействия в клетках аденокарциномы легкого.
Целью данного исследования является построение осей потенциально взаимодействующих молекул днРНК–микроРНК–мРНК, вовлечённых в регуляцию ферроптоза при аденокарциноме легкого, с использованием инструментов биоинформатики.
Методы и алгоритмы: Отбор БКГ, участвующих в реализации ферроптоза, осуществляли на основании анализа публикаций, представленных в базе данных PubMed. Оценку дифференциальной экспрессии БКГ, микроРНК и днРНК при аденокарциноме легкого, а также проверку наличия корреляций между уровнями экспрессии мРНК, микроРНК и днРНК проводили с помощью ENCORI (https://rnasysu.com/encori/). Для отбора микроРНК, имеющих сайты связывания с целевыми мРНК, использовали TargetScan (https://www.targetscan.org/vert_80/) и miRDB (https://mirdb.org/), а для идентификации днРНК, потенциально взаимодействующих с целевыми микроРНК, – DIANA-LncBase v3 (https://diana.e-ce.uth.gr/lncbasev3). Субклеточную локализацию днРНК определяли по данным GeneCards (https://www.genecards.org/) и lncATLAS (https://lncatlas.crg.eu/).
Результаты: В ходе биоинформатического анализа вокруг трёх предварительно отобранных по литературным данным БКГ (*SLC7A11*, *GCLC* и *GSS*), являющихся компонентами глутатионового пути регуляции ферроптоза, была построена ceRNA-сеть, состоящая из 16 осей днРНК–микроРНК–мРНК и 5 двухкомпонентных взаимодействий микроРНК–мРНК. Сформированная нами схема включает 6 днРНК (TMPO-AS1, TYMSOS, SNHG1, NUTM2A-AS1, SBF2-AS1, CASC15), 5 микроРНК (hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-101-3p, hsa-miR-30d-5p, hsa-miR-6507-5p, hsa-miR-6892-5p) и 3 мРНК (SLC7A11, GCLC, GSS) (рис. 1). Выявленные взаимодействия отражают возможные механизмы регуляции ферроптоза в клетках аденокарциномы легкого.
Выводы: Таким образом, в рамках настоящего исследования с использованием биоинформатических инструментов были сформированы оси потенциально взаимодействующих молекул днРНК–микроРНК–мРНК, которые участвуют в регуляции ферроптоза клеток аденокарциномы легкого. Полученные данные могут быть использованы в качестве теоретической основы для выявления биомаркеров, а также терапевтических мишеней, изменение уровня или активности которых приводит к индукции ферроптоза в опухолевых клетках и подавлению прогрессии этого злокачественного новообразования.
Финансирование: Исследование поддержано государственным заданием № FGFU-2026-0003.

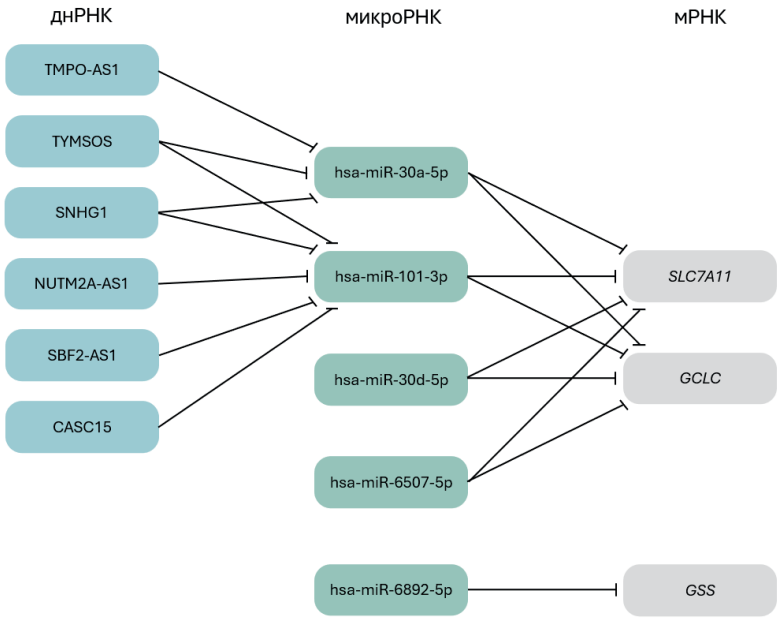


Рис. 1. Предполагаемая схема взаимодействий днРНК, микроРНК и мРНК, вовлеченных в регуляцию ферроптоза, в клетках аденокарциномы легкого.

Bioinformatic construction of lncRNA–microRNA–mRNA axes involved in ferroptosis regulation in lung adenocarcinoma

Selezneva Al.D.[1]*, Selezneva An.D.[1], Burdennyy A.M.[1, 2], Loginov V.I.[1, 3], Braga E.A.[1, 3]
[1] *Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*
[2] *Emanuel Institute for Biochemical Physics RAS, Moscow, Russia*
[3] *Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia*
* *alenaselezneva2000@mail.ru*

Key words: lncRNA; microRNA; mRNA; lung adenocarcinoma; ferroptosis; competing endogenous RNA

Motivation and Aim: According to international epidemiological studies, lung cancer has maintained a leading position in the structure of cancer morbidity and mortality worldwide for many years: in 2022, 2.5 million new cases of this malignancy were registered, while the number of deaths reached 1.8 million. Among the histological types of lung cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common (80–90% of all cases), and adenocarcinoma is its most common subtype (40% of all lung cancer cases). According to the results of recent studies, many tumor cells, including lung adenocarcinoma cells, are resistant to the induction of various types of cell death, including ferroptosis. This process is regulated by a complex multilevel network of protein-coding genes (PCGs) and non-coding RNA (ncRNA) genes, alterations in the expression of which may lead to the initiation of oncogenesis and promote tumor progression. Key mechanisms of ncRNA-mediated control of ferroptotic cell death include the functioning of long non-coding RNAs (lncRNAs) as competing endogenous RNAs (ceRNAs) capable of interacting with microRNAs, preventing the post-transcriptional repression of target gene expression. These data indicate the need to identify ferroptosis-associated lncRNA–microRNA–mRNA axes, the components of which may be used as biomarkers and potential therapeutic targets in lung adenocarcinoma cells.
The aim of this study is to construct axes of potentially interacting lncRNA–microRNA–mRNA molecules involved in the regulation of ferroptosis in lung adenocarcinoma using bioinformatics tools.
Methods and Algorithms: The selection of PCGs involved in ferroptosis was performed based on the analysis of publications available in the PubMed database. Differential expression of PCGs, microRNAs, and lncRNAs in lung adenocarcinoma, as well as the analysis of correlations between mRNA, microRNA, and lncRNA expression levels, were carried out using ENCORI (https://rnasysu.com/encori/). MicroRNAs with binding sites in target mRNAs were identified using TargetScan (https://www.targetscan.org/vert_80/) and miRDB (https://mirdb.org/), while lncRNAs potentially interacting with target microRNAs were identified using DIANA-LncBase v3 (https://diana.e-ce.uth.gr/lncbasev3). Subcellular localization of lncRNAs was determined using data from GeneCards (https://www.genecards.org/) and lncATLAS (https://lncatlas.crg.eu/).
Results: During the bioinformatics analysis, a ceRNA network consisting of 16 lncRNA–microRNA–mRNA axes and 5 two-component microRNA–mRNA interactions was constructed around three PCGs (*SLC7A11*, *GCLC*, and *GSS*), previously selected based on literature data and being components of the glutathione pathway regulating ferroptosis. The resulting scheme includes 6 lncRNAs (TMPO-AS1, TYMSOS, SNHG1, NUTM2A-AS1, SBF2-AS1, CASC15),

5 microRNAs (hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-101-3p, hsa-miR-30d-5p, hsa-miR-6507-5p, hsa-miR-6892-5p), and 3 mRNAs (SLC7A11, GCLC, GSS) (Fig. 1). The identified interactions reflect potential mechanisms of ferroptosis regulation in lung adenocarcinoma cells.

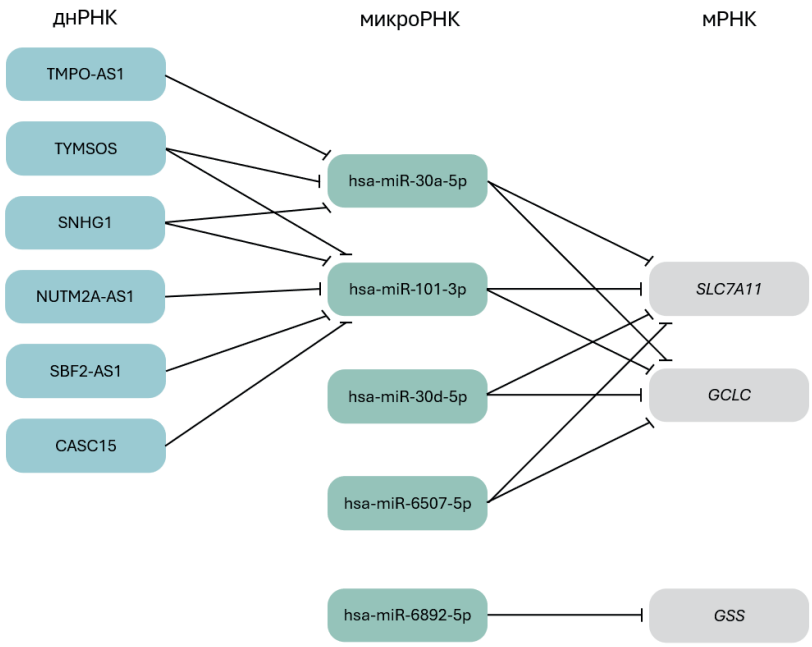


Fig. 1. Proposed scheme of interactions between lncRNAs, microRNAs, and mRNAs involved in the regulation of ferroptosis in lung adenocarcinoma cells.

Conclusion: Thus, in this study, using bioinformatics tools, axes of potentially interacting lncRNA–microRNA–mRNA molecules involved in the regulation of ferroptosis in lung adenocarcinoma cells were constructed. The obtained data can be used as a theoretical basis for the identification of biomarkers and therapeutic targets, modulation of whose expression or activity leads to the induction of ferroptosis in tumor cells and suppression of tumor progression.
Funding: The study is supported by state assignment No. FGFU-2026-0003.