

## ПРИНЦИПИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ МІКРОРНК-ОПОСЕРЕДКОВАНИХ СИГНАЛЬНИХ МЕРЕЖ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЮДИНИ

О. П. Мінцер, В. М. Заліський

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

Розглянуто підходи до обчислювального моделювання нових функціональних асоціацій між диференційованою експресією miRNAs і захворюваннями, а також фенотипових патернів експресії miRNAs у генних регуляторних мережах. Метою концептуалізації стали результати порівняно недавніх досліджень системної біології, в яких використано різні методи кінетичного моделювання, що допомагають виявити можливості стосовно регуляторної функції і терапевтичного потенціалу miRNAs при захворюваннях людини. Розглянуто також деякі з ключових обчислювальних аспектів математичного моделювання, що включають: регуляції опосередкованих miRNAs мережевих мотивів у регуляції експресії генів, моделі біогенезу miRNAs і взаємодії miRNA-мішеней, включення таких моделей у складні шляхи розвитку захворювань, системного розуміння їх патофізіологічного контексту. Зроблено висновок про ефективність і практичність використання невеликих miRNA-асоційованих мережевих мотивів, спрощених до декількох компонентів, для вивчення прогностичних характеристик модельованої мережевої динаміки при захворюваннях і фізіологічних станах. Підкреслюється, що більшість експериментальних досліджень зосереджуються на прямих взаємодіях miRNA-мішеней. Отже, розкривається роль мікроРНК у системах, забезпечуючи системне розуміння опосередкованої мікроРНК репресії генів. Однак, окрім звичайних взаємодій miRNA-мішеней, нещодавні експерименти показали, що первинні miRNA або попередники miRNA, що утворюються під час біогенезу miRNA, також можуть конкурувати зі зрілими miRNA за місця зв'язування на цільових miRNA. Також важливо перейти від тимчасової динаміки регуляції генів за допомогою miRNAs, до аналізу та моделювання просторової інформації miRNA в клітинах, як різних субклітинних розташуваннях.

**Ключові слова:** мікроРНК, сигнальні мережі, математичне моделювання.

## PRINCIPLES OF MATHEMATICAL MODELING OF MICRORNA-MEDIATED SIGNALING NETWORKS IN HUMAN DISEASES

O. P. Mintser, V. M. Zaliskyi

*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*

**Background.** Taking into account the growth of scientific knowledge and the discovery of new miRNAs and their gene targets, approaches to computational modeling of new functional associations between differentiated expression of miRNAs and diseases, as well as phenotypic patterns of miRNAs expression in gene regulatory networks. The goal of the conceptualization was the results of comparatively recent studies in systems biology, which use various kinetic modeling methods to help identify possibilities regarding the regulatory function and therapeutic potential of miRNAs in human diseases.

**Materials and methods. Results.** Some of the key computational aspects of mathematical modeling are also considered, which include: regulation of miRNAs-mediated network motifs in the regulation of gene expression; models of miRNAs biogenesis and miRNA target interactions; inclusion of such models in complex pathways of disease development, systemic understanding of their pathophysiological context. It is concluded that the efficiency and practicality of using small miRNA-associated network motifs, simplified to several components, to study the prognostic characteristics of the simulated network dynamics in diseases and physiological conditions. It is emphasized that most experimental studies focus on direct interactions of target miRNAs. Thus, the role of miRNAs in systems is revealed and, therefore, a systematic understanding of gene-mediated miRNA gene repression is provided.

**Conclusions.** However, in addition to the usual interactions of target miRNAs, recent experiments have shown that primary miRNAs or miRNA precursors formed during miRNA biogenesis can also compete with mature miRNAs for binding sites on target miRNAs. It is also important to move from the temporal dynamics of gene regulation by miRNAs, to the analysis and modeling of miRNA spatial information in cells as different subcellular locations.

**Key words:** microRNA, signaling networks, mathematical modeling.

## ПРИНЦИПЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ МИКРОРНК-ОПОСРЕДОВАННЫХ СИГНАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

О. П. Минцер, В. Н. Залесский

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

Принимая во внимание рост научных знаний и открытие новых miRNAs и их генных мишеней, рассмотрены подходы к вычислительному моделированию новых функциональных ассоциаций между дифференцированной экспрессией miRNAs и заболеваниями, а также фенотипических паттернов экспрессии miRNAs в генных регуляторных сетях. Целью концептуализации были результаты сравнительно недавних исследований системной биологии, в которых использованы различные методы кинетического моделирования, помогают выявить возможности, касающиеся регуляторной функции и терапевтического потенциала miRNAs при заболеваниях человека. Рассмотрены также некоторые из ключевых вычислительных аспектов математического моделирования, включающие: регуляции опосредованных miRNAs сетевых мотивов в регуляции экспрессии генов; модели биогенеза miRNAs и взаимодействия miRNA мишеней; включение таких моделей в сложные пути развития заболеваний системного понимания их патофизиологического контекста. Сделан вывод об эффективности и практичности использования небольших miRNA-ассоциированных сетевых мотивов, упрощенных до нескольких компонентов, для изучения прогностических характеристик моделируемой сетевой динамики при заболеваниях и физиологических состояниях. Подчеркивается, что большинство экспериментальных исследований сосредотачиваются на прямых взаимодействиях микроРНК-мишень. Таким образом, раскрывается роль микроРНК в системах и, следовательно, обеспечивается системное понимание опосредованной микроРНК репрессии генов. Однако, кроме обычных взаимодействий микроРНК-мишень, недавние эксперименты показали, что первичные микроРНК или предшественники микроРНК, образующиеся при биогенезе микроРНК, также могут конкурировать со зрелыми микроРНК за места связывания на целевых микроРНК. Также важно перейти от временной динамики регуляции генов с помощью miRNAs, к анализу и моделированию пространственной информации miRNA в клетках, как различных субклеточных размещений.

**Ключевые слова:** микроРНК, сигнальные сети, математическое моделирование.

**Вступ.** miRNA (мікроРНК) — це клас коротких (~ 19-25 нуклеотидів у довжину) молекул РНК із високо стабільними послідовностями. Ці малі РНК діють як регулятори, що призводить до розщеплення мРНК або трансляційної репресії шляхом комплементарної гібридації з 3' - нетрансляційними областями (3' UTR) їх цільових мРНК. Зрілі miRNA5 є одноланцюговими та мають інгібуючий вплив на експресію основ-мішеней, зв'язуючись переважно з 31 нетрансляційними областями (UTR) їх цільових mRNA через досконалу або не досконалу комплементарність пари основ [27]. Крім того, miRNA5 можуть також взаємодіяти з іншими областями на mRNA, такими як 51 UTR та індукувати не репресивні ефекти (наприклад, трансляційне просування), а також взаємодіяти з довгими некодуючими РНК і навіть окремими білками з універсальними регуляторними функціями [1, 27].

Проте системний погляд на роль miRNA дотепер не синтезований.

**Мета роботи:** аналіз результатів недавніх досліджень системної біології, в яких використані різні методи кінетичного моделювання для виявлення можливостей регуляторної функції і терапевтичного потенціалу miRNAs при захворюваннях людини.

Результати та їх обговорення. Відомо, що понад 1900 miRNAs анотовані у людини, а близько двох третин усіх білок-кодуючих генів у людини є потенційними мішенями мікроРНК. При цьому передбачається, що miRNA — опосередкована регуляція генів є універсальним і вирішальним фактором у здоров'ї людини та при патологічних станах [33]. У зв'язку з цим фармацевтична та біотехнологічна промисловість в останні роки робить значні зусилля по створенню лікарських засобів для реалізації терапевтичного потенціалу miRNAs при багатьох захворюваннях [22].

Біогенез miRNAs — це жорстко регульований канонічний процес, у ході якого ряд білків може потенційно моделювати функції численних мікроРНК. Цей процес починається в клітинному ядрі, де гени, що кодують miRNAs транскрибуються РНК-полімеразами (RNA polymerase II/III) для отримання первинних транскриптів мікроРНК (pre-miRNAs), які згодом обробляються мікропроцесорним комплексом білків («microprocessor proteins»), що мінімально складається з Drosha та DGCR8 і перетворюється на попередників мікроРНК (Pre-miRNAs). Ці попередники поглинаються Ra GTP-залежним експортером (Exportin-5) і транспортуються в цитоплазму.

Pre-miRNAs далі вивільняються та розширюються ендорибонуклеазою — Dicer — (умовах реформування TRBP) у дволанцюгові зрілі дуплекси мікроРНК, в які пізніше включаються Argonaute (AGO) білки. Argonaute-білки (AGO1-4) разом із зрілими одноланцюговими мікроРНК і декількома іншими білками утворюють miRNA — індукований комплекс (miRISC), у середині якого цільова мРНК пов'язує мікроРНК. Деякі зі зрілих miRNAs, Pre-miRNAs, mRRNA та білки обробки мікроРНК сортуються в багатовізуальні тіла (MVB), що пізніше стають екзосомами [4].

Роль обчислювального моделювання в оцінюванні критичних функцій мікроРНК. В умовах хвороби багато основних факторів, таких як епігенетичні зміни та мутації генів, можуть викликати аномальну експресію мікроРНК, що може призвести до порушення регуляції ряду складних клітинних шляхів і, таким чином, сприяти прогресуванню захворювань [26].

Використання обчислювального моделювання, особливо кінетичних моделей, що об'єднують експериментальні дані в різних масштабах, необхідно для розуміння ходу патологічних процесів на системному рівні та особливостей участі мікроРНК у них, при розгляді багатфакторного процесу розвитку захворювання [24].

Критичні функції для мікроРНК можуть бути продемонстровані шляхом моделювання специфічних мережевих мотивів, що являють собою спрощені регуляторні схеми, які включають фактори транскрипції (TFs), miRNAs та їх цільові гени [5]. Інший широкий тип обчислювальних моделей, що допомагають вивчати функцію miRNAs, фокусується на шляхах, які впливають на певні захворювання. Ці моделі описують взаємодію між мережевими моделями сигнальної трансдукції (наприклад, рецепторами, лігандами, сигнальними адаптерами, TFs і miRNAs). Обидва типи обчислювальних моделей мають спільні риси з точки зору того, як вони побудовані з використанням методів системної біології. Підкреслюється, що метою обох типів моделей є здатність відображати та феноменологічно передбачати (прогнозувати) експериментальні дані [33].

Концепція та методологія моделювання в системній біології стосовно дослідження miRNAs, істотно просунули наше розуміння того, як miRNA регулюють клітинні фенотипи та шляхи розвитку захворювання, що продемонстровано серією кінетичних обчислювальних моделей, розроблених

за останні десятиліття при різних захворюваннях. Тому доцільно проаналізувати деякі приклади моделювання miRNA-опосередкованих мережевих мотивів і те, як фенотипова поведінка клітин формується з цих мережевих структур. Необхідно також розглянути, як різні етапи біогенезу мікроРНК і репресії мРНК реалізуються в кількісних моделях. Важливим також є аналіз потенційних проблем і можливостей в області модельних трансляційних досліджень miRNAs, коли інтегрується ряд методологій і декілька підтипів моделювання.

Розглянемо моделювання функції miRNA в мережевих мотивах. Мережеві мотиви — це повторювані регуляторні мережеві патерни, що існують у великих генних регуляторних мережах [25]. MiRNAs відіграють важливу роль у цих мережевих мотивах завдяки взаємодії з їх miRNA-мішенями та факторами транскрипції [3, 5, 30]. Найчастіше мережеві мотиви існують у вигляді петель прямого та зворотного біологічного зв'язку, і сприяє широкому спектру стійких варіантів контролю таких реакцій як підтримка гомеостазу або мультистабільне фенотипове перемикання [5, 30].

Після визначення miRNA-таргетної взаємодії на основі експериментальних даних та біоінформаційних підходів було виявлено, що кінетичні моделі мікроРНК-опосередкованих сигнальних мереж беруть участь у побудові мережевих мотивів шляхом визначення та представлення кожного з видів молекул (мікроРНК, протеїн/TFs, mRNA) у системі диференційних рівнянь [11]. Моделювана стабільна поведінка miRNA-опосередкованих мережевих мотивів дозволяє забезпечувати можливість кількісного розуміння того як формуються фактичні фенотипічні патерни, що спостерігаються в експерименті.

У роботі [10] розроблено математичну модель міграції і проліферації клітин гліоми, розглянуто важливу роль, що miR-451 відіграє в розвитку гліобластоми. Моделювання показує, що при зміні рівня глюкози шляхом періодичних ін'єкцій глюкози ракові клітини будуть зазнавати майже періодичні зміни від режимів міграції до режимів проліферації, а варіації глюкози істотно впливають на рівень miR-451 і, в свою чергу, на міграцію клітин. Модель передбачає, що коливання рівня глюкози збільшують зростання первинної пухлини. В інших дослідженнях [7, 18] розроблено динамічні моделі мікроРНК-опосередкованих мережевих мотивів для вивчення поведінки генних регуляторних мереж, що управляють епітеліально-мезенхімальним трансформуванням (EMT, «epithelial mesenchymal

transition») [18]. При цьому, три стабільних стани КО-регуляторних мереж, miR-200 ZEB, LIN28/Let+7 і miR — 34/SNAI1 виявилися пов'язаними з трьома різними фенотипами (E — епітеліальним, M — мезенхімальним і E/M — гібридним) клітинної долі при EMT [18].

Надалі [7] зв'язок мережевих мотивів miR — 200 ZEB і LIN28/Let+7 дозволив передбачити, що доля клітини в гібридному стані (E/M) з проміжними рівняннями LIN28/Let+7 коригувала з високим потенціалом плюрипотентності — ключовою особливістю пухлинних стовбурових клітин.

У дослідженні [9] автори для встановлення ролі miRNAs при визначенні фенотипу пухлинних клітин використовували метод біфуркаційного аналізу в побудові моделі мережевого мотиву, що складається з miR-193a, c-Kit і E2F6 в оваріальній пухлинній клітині. Це дозволило уточнити роль бістабільного перемикача в реакції c-Kit на рівні E2F6, та намітити нові терапевтичні підходи застосування мікроРНК-опосередкованих сигнальних мереж (що включають ce-RNA, «competing endogenous-RNA») при канцерогенезі [9]. Особливості математичного моделювання дозволяють припустити, що клітини пухлин яєчників можуть включати та вимикати маркер стовбурових клітин (c-Kit) для стимулювання або придушення клітинного росту, у відповідь на зміни внутрішньоклітинної активації білка E2F6, регульованою як специфічною для пухлинного росту естрогенною сигналізацією, так і експресією miR-193 a [23].

Моделювання біогенезу miRNA5 та їхньої взаємодії при онкологічних та неонкологічних захворюваннях. Біогенез і подальша цільова взаємодія miRNAs — це динамічний багатостадійний процес, в якому беруть участь багато моделюючих білків. Як зазначено раніше, усередині ядра гени miRNAs транскрибуються для утворення довгих первинних транскриптів miRNA5 (pre-miRNAs), що розщеплюються мікропроцесорними білками, а сформовані продукти (pre-miRNAs) потім експортуються в цитоплазму. Ці pre-miRNAs надалі обробляються білками Dicer і Argonautes з утворенням одноланцюгових зрілих мікроРНК, у складі цитоплазматичних комплексів miRISC і можуть асоціюватися з цільовим мРНК через базове спарювання. В результаті трансляція пов'язаних мРНК буде пригнічена і вони можуть бути захищені та збережені в краплеподібних тілах (p-тілах) у цитоплазмі. Однак мРНК можуть виходити з Р-тіл і повторно ініціювати трансляцію при впливі зовнішніх стимулів.

Для більш точного опису тимчасової динаміки загального шляху miRNAs, враховуючи його багатоступінчастий характер, у роботі [29] авторами запропоновано обчислювальну модель, що включає кілька ключових етапів оброблення та функціонування мікроРНК (таких як розщеплення pre-miRNAs, транспорт pre-miRNAs, розщеплення pre-miRNAs) [29]. Автори підкреслили, що корегуляторна мережа TF (Transcription factors) — miRNA, безсумнівно, забезпечує всебічне уявлення про регуляції експресії генів на системному рівні. Логіка управління буде ще більш потужною, як тільки будуть включені надійні та повні дані щодо мішеней miRNA і TF. Підкреслено, що для ідентифікації мішеней міРНК високоефективні методи CLIP-seq (cross-linking immunoprecipitation high-throughput sequencing) і CLASH (cross-linking, ligation and sequencing of hybrids) прискорюють цей процес. Відзначено, що в сценарії регресії вихід мРНК і експресія білка з плином часу набагато вище, в той час як швидкість зміни рівня експресії набагато повільніше. Особливо важливо, що TFs і miRNAs можуть спільно регулювати експресію генів у формах FFLs і FBLs (forms of feed-forward loops, feedback loops), які впливають на багато аспектів нормальних клітин і захворювань. FFLs і FBLs можуть бути класифіковані на різні типи залежно від головного регулятора або регулюючого впливу. Оскільки сценарій репресії імітує присутність Р-тіл, що секвеструють і ранять мРНК, передбачення моделі вказували на те, що miRNA-опосередковані трансляційні репресії у Р-тілах можуть сприяти полегшенню клітинної адаптації до зміни мікрооточення для підтримки гомеостазу та представлення раптових зрушень експресії генів [29, 33].

Розглянуті моделі розроблялися на основі загальної функції miRNAs, а також механізмів їхнього біогенезу, і тому можуть бути доповнені, уточнені відповідним чином для вивчення *in silico* функцій конкретних молекул мікроРНК у регуляції їх цільових генів в умовах певних фізіологічних і патологічних контекстів.

Уже давно існують свідчення того, що багато miRNAs, враховуючи наявність їх широкого спектру мішеней, володіють потужними пухлина-стимулюючими та пухлина-гальмуючими функціями в специфічних умовах пухлинного зросту, регулюючи ключові шляхи, таких як: ангиогенез [13], проліферація й апоптоз пухлинних клітин [6], а також метастатичну міграцію та імунну відповідь [19].

Ураховуючи підходи системної біології та біоінформатики, автори [12], шляхом комбінованих інструментів моделювання з механічною концепцією побудови комплексної кінетичної моделі протеїну (P21), що був таргетований 15 різними miRNAs одночасно, перевірили модель на даних, отриманих на основі пухлинної клітинної лінії, а також успішно передбачили експресію P21 у різних тканинах у людини (з урахуванням патернів експресії тканеспецифічних п'ятнадцяти miRNAs).

Побудова детальної технічної та мережевої моделі, на основі даних більш ніж 20 клітинних сигнальних шляхів (що включають 18 miRNAs, які просувають від 3500 видів молекул і до 6000 реакцій), дозволило пов'язати результати моделювання з процесом онкогенезу [15, 16]. Доповнення даної моделі всеосяжними даними, отриманими в лабораторних умовах із бази даних TCGA (Раковий геном «Атлас») про наявність miRNAs і експресії генів, дозволило у конкретного пацієнта з колоRECTALНИМ раком виявити особливості персоналізованої відповіді на протипухлинну терапію [15].

На етапі переходу від внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, багато масштабні математичні моделі успішно застосували для моделювання мікро-опосередкованих фенотипів пухлин на основі використання методів гібридного (технології формат ODF і PDF-файлів), а також таргетного моделювання [10, 23].

Складна мережева динаміка шляхів клітинних процесів також використовувалася при інших (неонкологічних) захворюваннях. Так, одні автори [20] вивчали вплив miRNAs при старінні, інші — при остеоартрози (РА) [21], застосовуючи кінетичні математичні моделі. Для порівняння рівнів експресії (наприклад, — міогенних та ОФ — остеоартроз-асоційованих [аггрекан/коллаген2]) біомаркерів у процесі лікування пацієнтів із використанням miRNA проведено успішне моделювання різних умов стимуляції, що імітують цитокинову дисрегуляцію при цих захворюваннях [20, 21].

Використовуючи моделі гіпоксії, що розглядається як істотний фактор при ішемічній хворобі серця та пухлинному процесі, автори [32] детально описали складні події трансдукції сигналів при гіпоксія-обумовленій продукції двох ключових регуляторів ангиогенезу (SEФР і ТСП-1). Функції miRNA, завдяки їх націлюванню на ключові вузли мережевої моделі, динамічно регулюються як безпосередньо, так і побічно низькою напругою кисню [31].

**Висновки.** Більшість експериментальних досліджень зосереджуються на прямих взаємодіях міРНК-мішеней. Отже, розкривається роль мікроРНК у системах і, забезпечується системне розуміння опосередкованої мікроРНК репресії генів. Однак, окрім звичайних взаємодій міРНК-мішеней, нещодавні експерименти показали, що первинні міРНК або попередники

міРНК, що утворюються під час біогенезу міРНК, також можуть конкурувати зі зрілими міРНК за місця зв'язування на цільових мРНК. Також важливо перейти від тимчасової динаміки регуляції генів за допомогою міRNAs, до аналізу та моделювання просторової інформації міRNA в клітинах, як різних субклітинних розташуваннях.

### Література.

1. Аушев В. Н. МікроРНК: малі молекули з великим значенням / Аушев В. Н. // Клінічна онкогематологія. — 2015. — № 8 (1). — С. 1-12.
2. Мінцер О. П. Системні взаємодії в мікроРНК в патогенезі серцево-судинних захворювань / Мінцер О. П., Заліський В. М. // Медична інформатика та інженерія. — 2019. — № 3. — С. 4-19.
3. Cora D. Мікро НР-опосередковані регуляторні ланцюги: перспективи / Cora D., Re, A., Cassele M, ltd // Phys. biol. — 2017. — № 14. — P. 045001.
4. Regulation of miRNA biogenesis / Ha M., Kim V. N. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2014. — № 15. — С. 509-524.
5. MicroRNA and gene regulatory networks imaging the impact of noise in biological systems / Herranz H., Cahen S. M. // Genes Dev. — 2010. — № 24 (13). — P. 1339-44.
6. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis / Hwang H. W., Mendell J. T. // Brit. J. Cancer. — 2007. — № 96, suppl. — P. R40-44.
7. Towards elucidating the connection between epithelial-mesenchymal transitions and stemness / M. Jolly, B. Huang, M. Lu, S. Mani, H. Levine and E. Ben-Jacob // J. R. Soc. Interface. — 2014. — № 11. — 20140962.
8. A Mathematical Model for MicroRNA in Lung / Hye W. K., Crawford M., Muller F., Gerard N., et all. // Cancer PLoS One. — 2013. — № 8 (1). — P. e53663.
9. Competing endogenous RNAs (ceRNAs): new entrants to the intricacies of gene regulation / Reena V. K., Subbaya S. // Front. Genet. — 2014. — № 5. — P. 8.
10. MiR451 and AMPK Mutual Antagonism in Glioma Cell Migration and Proliferation: A Mathematical Model / Kim. Y., Roh S., Lawler S. et all. // PLoS One. — 2011. — № 6 (12). — P. e28293.
11. Understanding microRNA-mediated gene regulatory networks through mathematical modeling / Lai X., Wolkenhauer O. et all. // Nucleic Acid Res. — 2016. — № 44. — C. 6019-6035.
12. A systems' biology approach to study microRNA-mediated gene regulatory networks / Lai X., Bhattacharya A., Schmitz U. et all. // Biomed Research International. — 2013. — P. 703849.
13. MiRNAs as modulators of angiogenesis / Landskroner-Eiger S., Moneke I., Sessa W. C. // Cold Spring Harb Perspect Med. — 2013. — № 3 (2). — P. a006643.
14. Modeling miRNA Regulation in Cancer Signaling Systems: miR-34a Regulation of the p53/Sirt1 / Lai X., Wolkenhauer O., Vera J. // Signaling Module May. — 2012. — Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). — 880. — P. 87-108.
15. Modeling of miRNA and Drug Action in the EGFR / Li J., Pandey V, Kessler T. // Signaling Pathway — January 11, 2012.
16. MicroRNAs in cancer metastasis and angiogenesis / Lou W., Liu J., Gao Y. et all. // Oncotarget. — 2017. — № 8 (70). — P. 115787-115802.
17. MicroRNA-based regulation of epithelial-hybrid-mesenchymal fate determination / Lu M., Jolly M. K., Levine H. // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2013. — 110 (45). — P. 18144-9.
18. Targeting microRNAs as key modulators of tumor immune response / Paladini S., Fabris L., Bottai G. // J Exp Clin Cancer Res. — 2016. — № 35. — P. 103.
19. Using computer simulation models to investigate the most promising microRNAs to improve muscle regeneration during ageing / Proctor C. J., Goljanek-Whysall K. // Sci Rep. — 2017/ — № 7. — P. 12314.
20. Computer simulation models as a tool to investigate the role of microRNAs in osteoarthritis / Proctor C. J., Smith G. R. // PLOS ONE — 2017. — 12. — P. ev187568.
21. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases / Rupaimoole R., Slack F. G. // Nature Reviews Drug Discovery. — 2017. — Vol. 16. — P. 203-222.
22. Modelling of glioblastoma growth by linking a molecular interaction network with an agent-based model / Schuetz T. A., Becker S., Mang A. et all. // Journal Mathematical and Computer. — 2013. — № 19. — C. 417- 433.
23. The RNA world in the 21st century—a systems approach to finding non-coding keys to clinical questions / Schmitz U., Meshkin H. N., Shailendra K Gupta // Brief Bioinform. — 2016. — 17 (3). — P. 380-92.
24. SnapShot: network motifs / Shoval O., Alon U. // Cell. — 2010. — 143 (2). — P. 326-e1.

25. Epigenetic alteration and microRNA dysregulation in cancer / Suzuki H., Maruyama R., Yamamoto E. // *Front Genet.* — 2013. — № 4. — P. 258.
26. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways / Treiber T., Treiber N., Meister G. // *Rev Mol Cell Biol.* — 2018. — № 20. — P. 5-20.
27. Kinetic Modeling-Based Detection of Genetic Signatures That Provide Chemoresistance via the E2F1-p73/DNp73-miR-205 Network / Vera J., Schmitz U., Lai X. // *Cancer Research.* — 2013. — № 73. — Режим доступу: [https://www.researchgate.net/publication/235750811\\_Kinetic\\_Modeling-Based\\_Detection\\_of\\_Genetic\\_Signatures\\_That\\_Provide\\_Chemoresistance\\_via\\_the\\_E2F1-p73DNp73-miR-205\\_Network](https://www.researchgate.net/publication/235750811_Kinetic_Modeling-Based_Detection_of_Genetic_Signatures_That_Provide_Chemoresistance_via_the_E2F1-p73DNp73-miR-205_Network).
28. Toward a system-level understanding of microRNA pathway via mathematical modeling / Wang X., Li Y., Wang Y. // *Biosystems.* — 2010. — № 100. — P. 1.31-38.
29. Transcription factor and microRNA co-regulatory loops: important regulatory motifs in biological processes and diseases / Zhang H. M., Kuang S., Xiong X. // *Brief bioinform.* — 2015. — № 16. — P. 1.45-58.
30. Human expression patterns: Qualitative and quantitative analysis of thrombospondin-1 under physiological and pathological conditions / Zhao C., Isenberg J. S, Popel A. S. // *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* — 2018. — № 22 (Pt 3).
31. Transcriptional and Post-Transcriptional Regulation of Thrombospondin-1 Expression: A Computational Model / Zhao C., Isenberg J. S, Popel A. S. // *PLoS Comput Biol.* — 2017. — № 13 (1). — P. e1005272.
32. Mechanistic Computational Models of MicroRNA-Mediated Signaling Networks in Human Diseases / Zhao C., Zhang Y., Popel A. S. // *J. Mol. Sci.* — 2019. — № 20 (2). — P. 424.
7. Jolly M., Huang B., Lu M., Mani S., Levine H., Ben-Jacob E. (2014). Towards elucidating the connection between epithelial-mesenchymal transitions and stemness. *J. R. Soc. Interface.* 11:20140962.
8. Hye W. K., Crawford M., Muller F., Gerard N. et al. (2013). A Mathematical Model for MicroRNA in Lung Cancer. *PLoS One.*, 8 (1), e53663.
9. Reena V. K., Subbaya S. (2014). Competing endogenous RNAs (ceRNAs): new entrants to the intricacies of gene regulation. *Front. Genet.*, 5, 8.
10. Kim Y., Roh S., Lawler S. et al. (2011). MiR451 and AMPK Mutual Antagonism in Glioma Cell Migration and Proliferation: A Mathematical Model. *PLoS One*, 6 (12), e28293.
11. Lai X., Wolkenhauer O. et al. (2016). Understanding microRNA-mediated gene regulatory networks through mathematical modeling. *Nucleic Acid Res.*, 44, 6019-6035.
12. Lai X., Bhattacharya A., Schmitz U. et al. (2013). A systems' biology approach to study microRNA-mediated gene regulatory networks. *Biomed Research International*, 17 Nov, 703849.
13. Landskroner-Eiger S., Moneke I., Sessa W. C. (2013). MiRNAs as modulators of angiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, Feb 1; 3 (2), a006643. doi: 10.1101/cshperspect.a006643.
14. Lai X., Wolkenhauer O., Vera J. (2012). Modeling miRNA Regulation in Cancer Signaling Systems: miR-34a Regulation of the p53/Sirt1 Signaling Module. *Methods in molecular biology* (Clifton, N. J.), 880, 87-108.
16. Li J., Pandey V., Kessler T. (2012). Modeling of miRNA and Drug Action in the EGFR. *Signaling Pathway January 11*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030140>.
17. Lou W., Liu J., Gao Y. et al. (2017). MicroRNAs in cancer metastasis and angiogenesis. *Oncotarget.*, Dec 29; 8(70), 115787-115802.
18. Lu M., Jolly M. K., Levine H. (2013). MicroRNA-based regulation of epithelial-hybrid-mesenchymal fate determination. *Proc Natl Acad Sci USA*, Nov 5; 110 (45), 18144-9.
19. Paladini S., Fabris L., Bottai G. (2016). Targeting microRNAs as key modulators of tumor immune response. *J Exp Clin Cancer Res.*, 35, 103.
20. Proctor C. J., Goljanek-Whysall K. (2017). Using computer simulation models to investigate the most promising microRNAs to improve muscle regeneration during ageing. *Sci Rep.*, 7, 12314.
21. Proctor C. J., Smith G. R. (2017). Computer simulation models as a tool to investigate the role of microRNAs in osteoarthritis. *PIOSONE*, 12, ev187568.
22. Rupaimoole R., Slack F. G. (2017). MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nature Reviews Drug Discovery volume* 16, 203–222.

## References.

1. Aushev V. N. (2015). Micro NRC: small molecules with high value. *Clinical oncohematology*, 8(1), 1-12. [In Ukrainian].
2. Mintser O. P., Zaliskyi V. M. (2019). Systems interaction micrnas in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Medical Informatics and Engineering*, 3, 4-19. doi: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2019.3.10428>. [In Ukrainian].
3. Cora D., Re A., Cassele M. (2017). Micro-NRA-mediated regulatory chains: perspectives and prospects. *Phys – boil*, 14, 045001. [In Ukrainian].
4. Ha M., Kim V. N. (2014). Regulation of miRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 15, 509-524.
5. Herranz H., Cahen S. M. (2010). microRNA and gene regulatory networks imaging the impact of noise in biological systems. *Genes Dev.*, 24 (13), 1339-44.
6. Hwang H. W., Mendell J. T. (2007). MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Brit. J. Cancer.*, 96, suppl., R40-44.

23. Schuetz T. A., Becker S., Mang A. et al. (2013). Modelling of glioblastoma growth by linking a molecular interaction network with an agent-based model. *PLoS Comput Biol.*, 9(12), e1003033.
24. Schmitz U., Meshkin H. N., Shailendra K. G. (2016). The RNA world in the 21st century—a systems approach to finding non-coding keys to clinical questions. *Brief Bioinform.*, 17(3), 380-92.
25. Shoval O., Alon U. (2010). *SnapShot: network motifs*. *PLoS Comput Biol.*, 6(2), e163.
26. Suzuki H., Maruyama R., Yamamoto E. (2013). *Epigenetic alteration and microRNA dysregulation in cancer*. *Cancer Research*, 73(12), 3001-3009.
27. Treiber T., Treiber N., Meister G. (2018). Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Rev Mol Cell Biol.*, 20, 5-20.
28. Vera J., Schmitz U., Lai X. (2013). Kinetic Modeling-Based Detection of Genetic Signatures That Provide Chemoresistance via the E2F1-p73/DNp73-miR-205 Network. *Cancer Research*, 73(12), 3001-3009.
29. Wang X., Li Y., Wang Y. (2010). Toward a system-level understanding of microRNA pathway via mathematical modeling. *Biosystems*, 100, 1.31-38.
30. Zhang H. M., Kuang S., Xiong X. (2015). Transcription factor and microRNA co-regulatory loops: important regulatory motifs in biological processes and diseases. *Brief bioinform.*, 16, 1.45-58.
31. Zhao C., Isenberg J. S., Popel A. S. (2018). Human expression patterns: Qualitative and quantitative analysis of thrombospondin-1 under physiological and pathological conditions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(Pt 3), 300-310.
32. Zhao C., Isenberg J. S., Popel A. S. (2017). Transcriptional and Post-Transcriptional Regulation of Thrombospondin-1 Expression: A Computational Model. *PLoS Comput Biol.*, 13(1), e1005272.
33. Zhao C., Zhang Y., Popel A. S. (2019). Mechanistic Computational Models of MicroRNA-Mediated Signaling Networks in Human Diseases. *J. Mol. Sci.*, 20(2), 424.