

Chức năng của miR-146b-5p trong Chondrocyte

Potential function of miR-146b-5p in Chondrocyte

Lê Huyền Ái Thúy¹, Lê Thị Trúc Linh^{1*}

¹Trường Đại học Mở Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

*Tác giả liên hệ, Email: linh.ltt@ou.edu.vn

THÔNG TIN

DOI:10.46223/HCMCOUJS.
tech.vi.16.1.1795.2021

Ngày nhận: 07/04/2021

Ngày nhận lại: 20/04/2021

Duyệt đăng: 25/05/2021

Từ khóa:

chức năng; chẩn đoán;
microRNA tuần hoàn; miR-
146b-5p; thoái hoá khớp

Keywords:

diagnostic; circulating
microRNA; miR-146b-5p;
osteoarthritis

TÓM TẮT

MicroRNA (miR, miRNA) là một phân tử RNA nhỏ có chiều dài từ 20 đến 25 nucleotide quy định sự biểu hiện của gene bằng cách liên kết đặc hiệu với trình tự 3'UTR trên mRNA đích. Trước đây, chúng tôi nhận thấy miR-146b-5p tuần hoàn tăng đáng kể trong huyết thanh của bệnh nhân Thoái Hoá Khớp (THK) và có thể có tiềm năng rất lớn để chẩn đoán bệnh sớm. Tuy nhiên, chức năng của miRNA này trong THK vẫn chưa được biết và cần được xác định. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định chức năng miR-146b-5p trong tế bào chondrocyte. Công cụ tin sinh học được thực hiện để dự đoán các con đường tín hiệu tiềm năng có tương tác với miRNA-146b-5p trong tế bào chondrocyte. Trong đó dữ liệu giải trình tự thế hệ mới cho mRNA có thể được biểu hiện trong tế bào khớp có sẵn trước đó được sử dụng. Dữ liệu cho thấy miR-146b-5p có thể tương tác với một số con đường tín hiệu quan trọng bao gồm Wnt, Notch, Toll like receptor, P38 MAPK, Anti apoptosis, Adhesion, Cadherin, Intergin. Do đó, sự biểu hiện bất thường của microRNA 146-5p có thể dẫn đến thoái hoá khớp ít nhất có thể là do rối loạn các đường truyền tín hiệu này.

ABSTRACT

MicroRNA (miR, miRNA) is a small RNA molecule between 20 and 25 nucleotides in length that regulates gene expression by specifically binding to a sequence in 3'UTR on the target mRNA. We previously found circulating miR-146b-5p increased significantly in the serum of patients with Osteoarthritis (OA) and might have huge potential for early disease diagnosis. However, the function of this miRNA in OA was still unknown and needs to explore. This research aimed to identify miR-146b-5p function in chondrocyte. Bioinformatics was performed to predict the potential signaling pathways miRNA-146b-5p interacting in chondrocyte in which Next-generation sequencing data is available for mRNA expressed in primary cells. Data showed that miR-146b-5p could interact with several crucial signaling pathways, including Wnt, Notch, Toll-like receptor, P38 MAPK, Anti apoptosis, Adhesion, Cadherin, Intergin. Therefore, abnormal expression of microRNA 146-5p could lead to osteoarthritis at least through the disorder of these signaling pathways.

1. Giới thiệu

MicroRNA là một nhóm RNA có kích thước từ 20 đến 25 nucleotide, có chức năng điều hòa biểu hiện gene bằng cách gắn đặc hiệu với một trình tự trên mRNA đích (Bartel, 2004). Sự biểu hiện bất thường của các miRNA trong bệnh THK đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu (Díaz-Prado et al., 2012; Le et al., 2016; Nakamura, Inloes, Katagiri, & Kobayashi, 2011). MicroRNA tuần hoàn là các miRNA được phát hiện trong các dịch ngoại bào của cơ thể như máu ngoại vi (huyết tương, huyết thanh), dịch hoạt khớp, nước tiểu hoặc nước bọt. MicroRNA tuần hoàn có thể là sản phẩm phụ của tế bào hoặc là phân tử trung gian trong con đường truyền tín phản ánh tình trạng bệnh lý của tế bào (Turchinovich, Samatov, Tonevitsky, & Burwinkel, 2013). MicroRNA tuần hoàn là phân tử tiềm năng trong chẩn đoán bệnh và điều trị bệnh do phân tử này rất bền khi lưu thông trong máu, thời gian bán rã dài (khoảng 05 ngày trong huyết thanh) (Gantier et al., 2011), không bị phân hủy bởi Rnase, có thể duy trì ổn định ở nhiệt độ phòng và trong các điều kiện bất lợi của việc giải đông nhiều lần (Chen et al., 2008; Mitchell et al., 2008), đặc biệt là việc lấy mẫu không gây xâm lấn ở bệnh nhân. MicroRNA tuần hoàn đã được chứng minh là dấu chứng sinh học quan trọng cho nhiều bệnh như tiểu đường type II (Guay & Regazzi, 2013), Parkinson, cao huyết áp, loãng xương, ung thư (Kumar, Vijayan, Bhatti, & Reddy, 2017).

Rất nhiều nghiên cứu đã tìm thấy sự biểu hiện bất thường của miRNA tuần hoàn ở người bệnh THK so với người bình thường. Các miRNA biểu hiện quá mức trong huyết tương của bệnh nhân THK bao gồm miR-16, miR-20b, miR-19c, miR-30b, miR-93, miR-126, miR-184, miR-186, miR-195, miR-345 và miR-885-5p (Cuadra, González-Huerta, Romero-Cordoba, Hidalgo-Miranda, & Miranda-Duarte, 2014), miR-146a, miRNA-19b-3p, miR-122-5p và miR-486-5p. MicroRNA giảm biểu hiện ở huyết thanh bệnh nhân THK là miR-132, miR-33b-3p, miR-140-3p và miR-671-3p (Ntoumou et al., 2017), miRNA-19b-3p, miR-122-5p và miR-486-5p tăng trong huyết thanh mẫu THK (Kong, Gao, Si, & Zhao, 2017). Các nghiên cứu sau này tiếp tục tìm ra các miRNA khác có biểu hiện bất thường giữa người bệnh THK và người bình thường (Ali et al., 2020; Feng et al., 2020; Rousseau et al., 2020; Xie et al., 2019).

Tại Việt Nam, chúng tôi đã xác định miR-146b-5p tăng trong THK và là phân tử tiềm năng hỗ trợ trong chẩn đoán THK trong tương lai. Tuy nhiên, trước khi tiến hành xây dựng quy trình chẩn đoán sử dụng trong lâm sàng, việc xác định chức năng của miR-146b-5p trong tế bào khớp cung cấp thông tin làm nền tảng để khẳng định tiềm năng của miR-146b-5p như công cụ chẩn đoán bệnh.

Chức năng của miRNA được thực hiện thông qua sự tương tác giữa vị trí seed site trên miRNA và trình tự mục tiêu của nó trên vùng 3'UTR của mRNA. Có nhiều công cụ tin sinh học có thể dự đoán được các mRNA thông qua xác định sự tương tác này. Tuy nhiên, số liệu thu được từ sự tương tác này thường rất nhiều với nhiều trường hợp không chính xác khi kiểm chứng lại bằng thực nghiệm. Một trong những nguyên nhân là do một số mRNA chỉ được biểu hiện trong một loại tế bào cụ thể. Do vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện xác định chức năng của miRNA 146b-5p giới hạn trong tế bào khớp. Kết quả phân tích cho thấy miRNA-146b-5p có thể tương tác với một số con đường truyền tín hiệu quan trọng. Từ đó, có thể thấy sự biến đổi bất thường của miR-146b-5p có thể là nguyên nhân dẫn tới những thay đổi bất thường trong tế bào khớp và từ đó dẫn tới bệnh.

2. Vật liệu và phương pháp

2.1. Các công cụ tin sinh học sử dụng để xác định vị trí di truyền của miR-146b-5p

Vị trí của miRNA-146b-5p được xác định bằng cơ sở dữ liệu Gene của NCBI (n.d.), miRBase (n.d.).

2.2. Dự đoán các đích trực tiếp của miRNA-146b-5p

Trình tự 3'UTR của các mRNA trong bộ gene được tải về từ cơ sở dữ liệu Ensembl Genome browser (n.d.). Các mRNA có vị trí gần của mRNA 146b-5p được xác định bằng R-Studio.

2.3. Dự đoán chức năng của miRNA-146b-5p

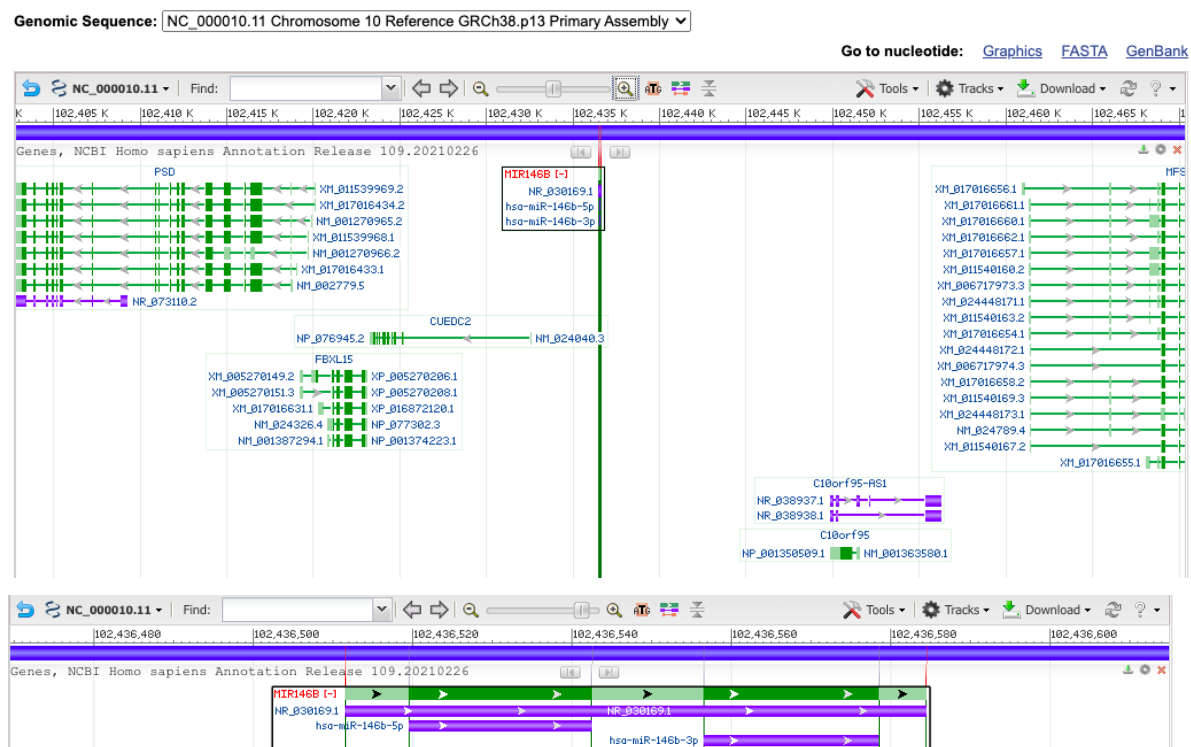
Dự đoán chức năng của miRNA-146b-5p bằng David Bioinformatics Resources (n.d.) và Panther (n.d.).

3. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

3.1. Kết quả

3.1.1. Vị trí di truyền của miR-146b-5p

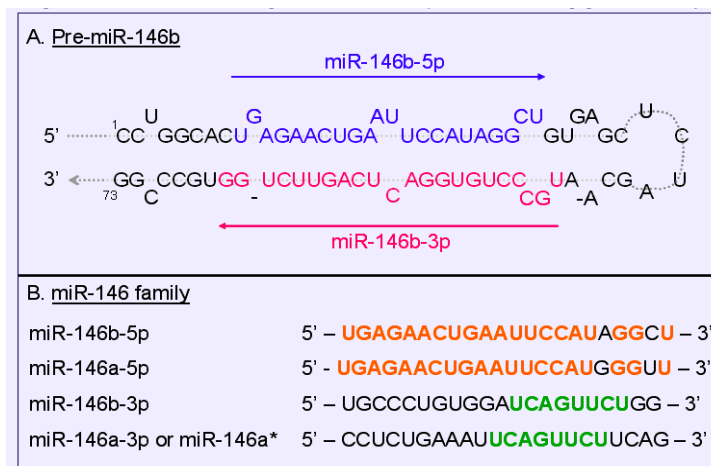
Thực hiện xác định vị trí của miR-146b trên bộ gene người bằng cơ sở dữ liệu Gene của NCBI. Vị trí của miR-146b trên bộ gene người thể hiện trong Hình 1.



Hình 1. Vị trí của miR-146b-5p trên bộ gene người

MicroRNA 146 nằm trên NST số 10, mã số NR_030169.1 tại vị trí 102,436,512 đến 102,436,584 có kích thước 73 nucleotide (Hình 1). MiR-146b không nằm trong vùng mã hoá của bất kỳ một gene này. Đây là một intergenic miRNA. Trình tự miR-146b-5p nằm từ vị trí 102,436,520 đến 102,436,542 có kích thước 23 nucleotide. Tương tự, miR-146b-3p nằm từ vị trí 102,436,557 đến 102,436,578 có kích thước 22 nucleotide.

Thực hiện xác định cấu trúc của tiền miRNA-146b và miR-146b-5p và 3p bằng cơ sở dữ liệu miRbase (miRbase.org). Kết quả được thể hiện trong Hình 2.



Hình 2. Cấu trúc và trình tự của MicroRNA 146b. (A) Cấu trúc kẹp tóc của tiền MicroRNA 146b với trình tự miRNA trưởng thành của miR-146b-5p (màu xanh) và miR-146b-3p (màu đỏ). (B) Họ miR-146 gồm có miR-146b và -146a. Những nucleotide khác nhau được tô màu đen

Tiền miRNA 146b có cấu trúc kẹp tóc dài 73 nucleotide với trình tự miRNA 146b-5p và 3p trưởng thành nằm trên vùng thân của kẹp tóc của tiền miRNA-146b. MiRNA 146b thuộc họ với miR-146a. Về trình tự, miRNA-146a-5p và miRNA-146b-5p gần như tương đồng với nhau, chỉ khác 02 nucleotides. Ngược lại, miR-146a-3p và miR-146b-3p có trình tự khá khác nhau và chỉ tương đồng 08 nucleotides. Tuy nhiên, do những nucleotide khác nhau của họ miR-146 phần lớn thuộc vùng gần của miRNA lên vùng 3' UTR (3' untranslated region) của mRNA, những thành viên của họ miR-146 không có chức năng tương đồng.

3.1.2. Vị trí seed site của miR-146b-5p

MicroRNA thực hiện chức năng của chúng thông qua gắn trực tiếp lên trên vùng 3'UTR của mRNA bằng trình tự seed site của chính nó. Có 04 loại seed sites bao gồm 8mer, 7mer-A1, 7mer-m8 và 6mer. Hiệu quả ức chế của miRNA lên phân tử mRNA có hiệu quả theo thứ tự giảm dần của 8mer > 7mer-A1, 7mer-m8 > 6mer. Chúng ta thực hiện xác định các seed site của miR-146b-5p. Kết quả thể hiện như Hình 3.

mRNA miRNA-	5' ...UGCUCUAGAAAGUUGAGUUCUCA... 3' UUGGGUACCUUAAGUCAAGAGU	8mer	146b-5p	AGTTCTCA
mRNA miRNA-	5' ...GCCUUUCCUUGCCUGUUCUCA... 3' UCGGAUACCUUAAGUCAAGAGU	7mer-A1	146b-5p	GTTCTCA
mRNA miRNA-	5' ...AGCAGCAGUGACCAUAGUUCUCU... 3' UCGGAUACCUUAAGUCAAGAGU	7mer-m8	146b-5p	AGTTCTC

Hình 3. Sự bắt cặp của miRNA-146b-5p với mRNA thông qua các seed sites. MiRNA146b-5p gắn vào mRNA từ vị trí nucleotide 01 - 08 của miRNA. Các vị trí bắt cặp được thể hiện bằng các vạch thẳng

Các vị trí seed sites của miR-146b-5p gồm có 8mer (AGTTCTCA), 7mer-A1 (GTTCTCA), 7mer -A8 (AGTTCTC), 6mer (GTTCTC).

3.1.3. Dự đoán chức năng của miR-146b-5p trong tế bào khớp

MicroRNA thuỷ phân mRNA. Do vậy, chức năng của miRNA phụ thuộc vào mức độ biểu hiện của mRNA trong một loại tế bào cụ thể. Chúng tôi đã có cơ sở dữ liệu về mức độ biểu hiện của các gene trong tế bào khớp (chondrocyte) thông qua giải trình tự thế hệ mới (next generation sequencing). Tiếp theo, tiến hành dự đoán chức năng của miR-146b-5p trong tế bào khớp thông qua kết hợp giữa phân tích xác định các vị trí seed site của miR-146b-5p trên mRNA với kết quả giải trình tự thế hệ mới các gene được biểu hiện trong tế bào khớp.

Kết quả phân tích (Phụ lục, Bảng 1) cho thấy có 328 gene là đích tiềm năng của miR-146b-5p trong tế bào khớp. Những gene này có mức biểu hiện tốt (từ trung bình đến cao) và có vị trí gắn của miR-146b-5p trong vùng 3'UTR.

Tiếp tục thực hiện phân tích chức năng của 328 gene tiềm năng ở trên bằng phần mềm David Bioinformatics Resources, một số chức năng quan trọng của miR-146b-5p trong các con đường truyền tín hiệu quan trọng trong tế bào khớp được tổng hợp trong Bảng 1.

Bảng 1

Chức năng của các đích tiềm năng của miR-146b-5p

STT	Genes	Tên gene
Wnt signalling pathway		
1	FZD1	Frizzled-1
2	PPP2R5C	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 56 kDa regulatory subunit gamma isoform
3	FZD3	Frizzled-3
4	BMPR1A	Bone morphogenetic protein receptor type-1A
5	FZD9	Frizzled-9
6	PRKCE	Protein kinase C epsilon type
7	HDAC8	Histone deacetylase 8
8	SIAH2	E3 ubiquitin-protein ligase SIAH2
Notch signalling pathway		
1	LFNG	Beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase lunatic fringe
2	JAG1	Protein jagged-1
3	NUMB	Protein numb homolog
Toll receptor signalling pathway		
1	TRAF6	TNF receptor-associated factor 6
2	IRAK1	Interleukin-1 receptor-associated kinase 1
P38 MAPK signaling pathway		
1	RAC1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
2	TRAF6	TNF receptor-associated factor 6

STT	Genes	Tên gene
Adhesion signalling		
1	LPP	Lipoma-preferred partner
2	CCN4	CCN family member 4
3	TLN	Talin-2
3	NPTN	Neuroplastin
Apoptosis pathway		
1	CASP7	Caspase-7
2	PRKCE	Protein kinase C epsilon type
Cadherin signalling pathway		
1	FZD1	Frizzled-1
2	PTPN1	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1
3	FZD3	Frizzled-3
4	FZD9	Frizzled-9
5	YES1	Tyrosine-protein kinase Yes
Intergin signalling		
1	CRK	Adapter molecule crk
2	FLNA	Filamin-A
3	RAC1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
Anti apoptosis pathway		
1	PRAMEF1	Family member 1(PRAMEF1)
2	STIL	SCL/TAL1 interrupting locus
3	SIN3A	SIN3 transcription regulator family member A
4	SIX4	SIX homeobox 4
5	TAF9B	TATA-box binding protein associated factor 9b
6	TRAF6	TNF receptor associated factor 6
7	ANKLE2	Ankyrin repeat and LEM domain containing 2
8	FLNA	Filamin A
9	HIPK3	Homeodomain interacting protein kinase 3
10	IFIT3	Interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3
11	IRAK1	Interleukin 1 receptor associated kinase 1
12	ITCH	Itchy E3 ubiquitin protein ligase
13	MED1	Mediator complex subunit 1
14	PRKAA2	Protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 2
15	RARB	Retinoic acid receptor beta
16	SIAH2	Siah E3 ubiquitin protein ligase 2
17	USP47	Ubiquitin specific peptidase 47

MicroRNA 146b-5p có thể tác động lên một số con đường truyền tín hiệu quan trọng trong tế bào khớp như Wnt signalling pathway (08 gene), Notch signalling pathway (03 gene), Toll like receptor signalling pathway (02 gene), P38 MAPK signaling pathway (02 gene), Adhesion signalling (03 gene), Apoptosis pathway (02 gene), Cadherin signalling pathway (05 gene), Intergin signalling (03 gene), Anti apoptosis pathway (17 gene).

3.2. Thảo luận

MicroRNAs lưu thông trong máu là một phân tử quan trọng, có thể sử dụng làm chỉ thị phân tử giúp phát hiện nhiều bệnh ở người do đã được chứng minh có sự liên quan mật thiết đến tình trạng bệnh lý của bệnh nhân. Chúng tôi tìm thấy miR-146b-5p tăng trong huyết thanh của bệnh nhân THK ở Việt Nam.

MicroRNA146b đã được chứng minh tăng biểu hiện trong tế bào chondrocyte trong bệnh THK (Budd, De Andrés, Sanchez-Elsner, & Oreffo, 2017). Tuy nhiên, tiềm năng sử dụng miRNA này như một công cụ hỗ trợ chẩn đoán vẫn chưa được xác định. Việc xác định chức năng của miR-146b-5p trong THK Việt Nam là một tiền đề để xây dựng phương pháp phát hiện sớm khi bệnh còn ở giai đoạn đầu, chưa có các biểu hiện lâm sàng. Tuy nhiên, hiện chức năng của miR-146b-5p trong tế bào khớp vẫn chưa được xác định. Trong nghiên cứu này, kết hợp giữa phương pháp dự đoán bằng công cụ tin sinh học và kết quả giải trình tự thể hệ mới về các mRNA biểu hiện trong tế bào khớp cho thấy, miRNA-146b-5p có thể tác động trực tiếp lên các con đường truyền tín hiệu quan trọng của tế bào khớp như Wnt, Notch, Toll like receptor, P38 MAPK signaling pathway, Adhesion, Apoptosis, Cadherin, Intergin, Anti apoptosis signalling pathway. Sự bất hoạt của các con đường truyền tín hiệu này sẽ dẫn đến các rối loạn cho tế bào khớp và cuối cùng có thể dẫn đến THK.

Việc kết hợp giữa sử dụng kết quả giải trình tự và phân tích tin sinh học giúp dự đoán chức năng của miR-146b-5p chính xác cho tế bào khớp. Loại trừ được trường hợp các đích tiềm năng không có sự biểu hiện.

Ngoài chức năng miRNA-146b-5p trong tế bào khớp, chức năng của miR-146b-5p nói riêng và của miRNA tuần hoàn nói chung cần được xác định trong bức tranh tổng thể khi được vận chuyển trong các bóng màng để di chuyển trong máu và tới truyền thông tin cho các tế bào nhận. Việc xác định chức năng tổng thể này có thể được dự đoán thông qua sử dụng các công cụ tin sinh học xác định tất cả các mRNA trong tế bào có thể là đích tiềm năng của miRNA.

4. Kết luận và gợi ý

MicroRNA-146b-5p có thể tác động trực tiếp lên các con đường truyền tín hiệu quan trọng của tế bào khớp như Wnt, Notch, Toll like, P38 MAPK signaling pathway, Adhesion, Apoptosis, Cadherin, Intergin, Anti apoptosis signalling pathway. Các kết quả dự đoán bằng *in silico* này cần được khẳng định bằng thực nghiệm trong thời gian tới.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Giáo dục và Đào tạo của Việt Nam và Đại học Mở TP.HCM đối ứng cho đề tài của Bộ Giáo Dục và Đào tạo. Mã số: B2019-MBS-11.

Tài liệu tham khảo

Ali, S. A., Gandhi, R., Potla, P., Keshavarzi, S., Espin-Garcia, O., Shestopaloff, K., . . . Perruccio, A. (2020). Sequencing identifies a distinct signature of circulating microRNAs in early radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28(11), 1471-1481.

- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281-297.
- Budd, E., De Andrés, M. C., Sanchez-Elsner, T., & Oreffo, R. O. (2017). MiR-146b is down-regulated during the chondrogenic differentiation of human bone marrow derived skeletal stem cells and up-regulated in osteoarthritis. *Scientific Reports*, 7(1), 1-11.
- Chen, X., Ba, Y., Ma, L., Cai, X., Yin, Y., Wang, K., . . . Zhang, C. Y. (2008). Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Research*, 18(10), 997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282
- Cuadra, V. M. B., González-Huerta, N. C., Romero-Cordoba, S., Hidalgo-Miranda, A., & Miranda-Duarte, A. (2014). Altered expression of circulating microRNA in plasma of patients with primary osteoarthritis and in silico analysis of their pathways. *PloS One*, 9(6), Article e97690.
- David Bioinformatics Resources. (n.d.). *Bioinformatics databse*. Retrieved March 15, 2021, from <https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>
- Díaz-Prado, S., Cicione, C., Muiños-López, E., Hermida-Gómez, T., Oreiro, N., Fernández-López, C., & Blanco, F. J. (2012). Characterization of microRNA expression profiles in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 13(1), 1-14.
- Ensembl Genome browser. (n.d.). Retrieved March 10, 2021, from <https://m.ensembl.org/index.html>
- Ensembl Mobile Site. (n.d.). Retrieved March 16, 2021, from <https://m.ensembl.org/index.html>
- Feng, L., Feng, C., Wang, C. X., Xu, D. Y., Chen, J. J., Huang, J. F., . . . Shen, J. M. (2020). Circulating microRNA let 7e is decreased in knee osteoarthritis, accompanied by elevated apoptosis and reduced autophagy. *International Journal of Molecular Medicine*, 45(5), 1464-1476.
- Gantier, M. P., McCoy, C. E., Rusinova, I., Saulep, D., Wang, D., Xu, D., . . . Williams, B. R. (2011). Analysis of microRNA turnover in mammalian cells following Dicer1 ablation. *Nucleic Acids Research*, 39(13), 5692-5703. doi:10.1093/nar/gkr148
- Guay, C., & Regazzi, R. (2013). Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(9), 513-521. doi:10.1038/nrendo.2013.86
- Kong, R., Gao, J., Si, Y., & Zhao, D. (2017). Combination of circulating miR-19b-3p, miR-122-5p and miR-486-5p expressions correlates with risk and disease severity of knee osteoarthritis. *American Journal of Translational Research*, 9(6), 2852-2864.
- Kumar, S., Vijayan, M., Bhatti, J. S., & Reddy, P. H. (2017). MicroRNAs as peripheral biomarkers in aging and age-related diseases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 146, 47-94. doi:10.1016/bs.pmbts.2016.12.013
- Le, L. T., Swingler, T. E., Crowe, N., Vincent, T. L., Barter, M. J., Donell, S. T., . . . Clark, I. M. (2016). The microRNA-29 family in cartilage homeostasis and osteoarthritis. *Journal of Molecular Medicine*, 94(5), 583-596.
- miRBase (n.d.). Retrieved March 18, 2021, from <http://www.mirbase.org>
- Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., . . . Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for

cancer detection. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(30), 10513-10518. doi:10.1073/pnas.0804549105

Nakamura, Y., Inloes, J. B., Katagiri, T., & Kobayashi, T. (2011). Chondrocyte-specific microRNA-140 regulates endochondral bone development and targets Dnpep to modulate bone morphogenetic protein signaling. *Molecular and Cellular Biology*, 31(14), 3019-3028.

NCBI. (n.d.). *Gene*. Retrieved March 18, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>

Ntoumou, E., Tzetis, M., Braoudaki, M., Lambrou, G., Poulou, M., Malizos, K., . . . Tsezou, A. (2017). Serum microRNA array analysis identifies miR-140-3p, miR-33b-3p and miR-671-3p as potential osteoarthritis biomarkers involved in metabolic processes. *Clinical Epigenetics*, 9(1), 1-15.

Panther. (n.d.). *Genes, genomes and orthologs*. Retrieved March 18, 2021, from <http://www.pantherdb.org/genes>

Rousseau, J. C., Millet, M., Croset, M., Sornay-Rendu, E., Borel, O., & Chapurlat, R. (2020). Association of circulating microRNAs with prevalent and incident knee osteoarthritis in women: the OFELY study. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 1-12.

Turchinovich, A., Samatov, T. R., Tonevitsky, A. G., & Burwinkel, B. (2013). Circulating miRNAs: Cell-Cell communication function? *Frontiers in Genetics*, 4(119), 1-10. doi:10.3389/fgene.2013.00119

Xie, W., Su, W., Xia, H., Wang, Z., Su, C., & Su, B. (2019). Synovial fluid microRNA-210 as a potential biomarker for early prediction of osteoarthritis. *Bio Med Research International*, 2019, 1-4. doi:10.1155/2019/7165406

PHỤ LỤC

Bảng 1

Các mRNA là đích tiềm năng của miR-146b-5p trong tế bào khớp

STT	Gene name	Gene names
1	<u>TRAF6</u>	TNF receptor associated factor 6
2	<u>IRAK1</u>	interleukin 1 receptor associated kinase 1
3	<u>SEC23IP</u>	SEC23 interacting protein
4	<u>WWC2</u>	WW and C2 domain containing 2
5	<u>PPP1R11</u>	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 11
6	<u>BCORL1</u>	BCL6 corepressor like 1
7	<u>SORT1</u>	sortilin 1
8	<u>ZNF649</u>	zinc finger protein 649
9	<u>USP32</u>	ubiquitin specific peptidase 32
10	<u>NUMB</u>	NUMB, endocytic adaptor protein
11	<u>PLSCR4</u>	phospholipid scramblase 4

STT	Gene name	Gene names
12	<u>SRSF6</u>	serine and arginine rich splicing factor 6
13	<u>CARD10</u>	caspase recruitment domain family member 10
14	<u>SIAH2</u>	siah E3 ubiquitin protein ligase 2
15	<u>APPL1</u>	adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1
16	<u>ZNF652</u>	zinc finger protein 652
17	<u>SLC10A3</u>	solute carrier family 10 member 3
18	<u>MRS2</u>	magnesium transporter MRS2
19	<u>EIF4G2</u>	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2
20	<u>C9orf72</u>	chromosome 9 open reading frame 72
21	<u>ZNF354B</u>	zinc finger protein 354B
22	<u>BRK1</u>	BRICK1, SCAR/WAVE actin nucleating complex subunit
23	<u>DCAF12</u>	DDB1 and CUL4 associated factor 12
24	<u>NEMP1</u>	nuclear envelope integral membrane protein 1
25	<u>POFUT2</u>	protein O-fucosyltransferase 2
26	<u>FBXW2</u>	F-box and WD repeat domain containing 2
27	<u>ZBTB2</u>	zinc finger and BTB domain containing 2
28	<u>ABL2</u>	ABL proto-oncogene 2, non-receptor tyrosine kinase
29	<u>HNRNPD</u>	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D
30	<u>MMP16</u>	matrix metalloproteinase 16
31	<u>RHOBTB3</u>	Rho related BTB domain containing 3
32	<u>RARB</u>	retinoic acid receptor beta
33	<u>HIPK3</u>	homeodomain interacting protein kinase 3
34	<u>SRP72</u>	signal recognition particle 72
35	<u>SLC38A1</u>	solute carrier family 38 member 1
36	<u>VASN</u>	vasorin
37	<u>FBXO4</u>	F-box protein 4
38	<u>TMEM19</u>	transmembrane protein 19
39	<u>LRCH1</u>	leucine rich repeats and calponin homology domain containing 1
40	<u>ZNF506</u>	zinc finger protein 506
41	<u>C3orf38</u>	chromosome 3 open reading frame 38
42	<u>SLC12A6</u>	solute carrier family 12 member 6
43	<u>YWHAB</u>	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein beta

STT	Gene name	Gene names
44	<u>ZNF90</u>	zinc finger protein 90
45	<u>C8orf88</u>	chromosome 8 open reading frame 88
46	<u>MED20</u>	mediator complex subunit 20
47	<u>CCK</u>	cholecystokinin
48	<u>STRBP</u>	spermatid perinuclear RNA binding protein
49	<u>YES1</u>	YES proto-oncogene 1, Src family tyrosine kinase
50	<u>TCF20</u>	transcription factor 20
51	<u>PTPRA</u>	protein tyrosine phosphatase, receptor type A
52	<u>GATAD1</u>	GATA zinc finger domain containing 1
53	<u>THAP5</u>	THAP domain containing 5
54	<u>VPS54</u>	VPS54, GARP complex subunit
55	<u>TMEM120B</u>	transmembrane protein 120B
56	<u>AMPH</u>	amphiphysin
57	<u>ZNF257</u>	zinc finger protein 257
58	<u>PPM1K</u>	protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent 1K
59	<u>FLOT2</u>	flotillin 2
60	<u>RPF1</u>	ribosome production factor 1 homolog
61	<u>BIVM</u>	basic, immunoglobulin-like variable motif containing
62	<u>SHCBP1</u>	SHC binding and spindle associated 1
63	<u>MOCS2</u>	molybdenum cofactor synthesis 2
64	<u>ZFYVE1</u>	zinc finger FYVE-type containing 1
65	<u>CASP7</u>	caspase 7
66	<u>ZNF493</u>	zinc finger protein 493
67	<u>ZNF367</u>	zinc finger protein 367
68	<u>LANCL1</u>	LanC like 1
69	<u>FLNA</u>	filamin A
70	<u>MED1</u>	mediator complex subunit 1
71	<u>BHLHE41</u>	basic helix-loop-helix family member e41
72	<u>FZD1</u>	frizzled class receptor 1
73	<u>TOR1A</u>	torsin family 1 member A
74	<u>ZNF253</u>	zinc finger protein 253
75	<u>MPHOSPH6</u>	M-phase phosphoprotein 6
76	<u>ZNF662</u>	zinc finger protein 662

STT	Gene name	Gene names
77	<u>DTNA</u>	dystrobrevin alpha
78	<u>HDAC8</u>	histone deacetylase 8
79	<u>PHKB</u>	phosphorylase kinase regulatory subunit beta
80	<u>TRMT6</u>	tRNA methyltransferase 6
81	<u>ESYT2</u>	extended synaptotagmin 2
82	<u>ZNF136</u>	zinc finger protein 136
83	<u>CYP27B1</u>	cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1
84	<u>JAG1</u>	jagged 1
85	<u>CDKN2AIP</u>	CDKN2A interacting protein
86	<u>TMEM185B</u>	transmembrane protein 185B
87	<u>SIX4</u>	SIX homeobox 4
88	<u>AVL9</u>	AVL9 cell migration associated
89	<u>ROR1</u>	receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1
90	<u>CNIH4</u>	cornichon family AMPA receptor auxiliary protein 4
91	<u>TSPYL1</u>	TSPY like 1
92	<u>CCN4</u>	cellular communication network factor 4
93	<u>INO80D</u>	INO80 complex subunit D
94	<u>FAM210A</u>	family with sequence similarity 210 member A
95	-	
96	<u>NPTN</u>	neuroplastin
97	<u>KLF7</u>	Kruppel like factor 7
98	<u>CEP170B</u>	centrosomal protein 170B
99	<u>PAQR5</u>	progesterin and adipoQ receptor family member 5
100	<u>ZNF436</u>	zinc finger protein 436
101	<u>SLC38A2</u>	solute carrier family 38 member 2
102	<u>CXorf40A</u>	chromosome X open reading frame 40A
103	<u>GALNT10</u>	polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 10
104	<u>C6orf203</u>	chromosome 6 open reading frame 203
105	<u>FAF2</u>	Fas associated factor family member 2
106	<u>MOB1B</u>	MOB kinase activator 1B
107	<u>PTPN1</u>	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1
108	<u>CACNA2D1</u>	calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta 1
109	<u>LRRC15</u>	leucine rich repeat containing 15

STT	Gene name	Gene names
110	<u>ITCH</u>	itchy E3 ubiquitin protein ligase
111	<u>HMBOX1</u>	homeobox containing 1
112	<u>ZDHHC13</u>	zinc finger DHHC-type containing 13
113	<u>ZNF229</u>	zinc finger protein 229
114	<u>BZW1</u>	basic leucine zipper and W2 domains 1
115	<u>INTS2</u>	integrator complex subunit 2
116	<u>PUM1</u>	pumilio RNA binding family member 1
117	<u>MTR</u>	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase
118	<u>C7orf57</u>	chromosome 7 open reading frame 57
119	<u>ELAVL1</u>	ELAV like RNA binding protein 1
120	<u>B3GNT5</u>	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 5
121	<u>POLR3A</u>	RNA polymerase III subunit A
122	<u>KCNMA1</u>	potassium calcium-activated channel subfamily M alpha 1
123	<u>PRCP</u>	prolylcarboxypeptidase
124	<u>TRIP12</u>	thyroid hormone receptor interactor 12
125	<u>LFNG</u>	LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase
126	<u>NUP58</u>	nucleoporin 58
127	<u>DCAF7</u>	DDB1 and CUL4 associated factor 7
128	<u>ST7L</u>	suppression of tumorigenicity 7 like
129	<u>SET</u>	SET nuclear proto-oncogene
130	<u>UMPS</u>	uridine monophosphate synthetase
131	<u>GCFC2</u>	GC-rich sequence DNA-binding factor 2
132	<u>GJC1</u>	gap junction protein gamma 1
133	<u>SLC1A1</u>	solute carrier family 1 member 1
134	<u>ROBO1</u>	roundabout guidance receptor 1
135	<u>RAB8B</u>	RAB8B, member RAS oncogene family
136	<u>IER5L</u>	immediate early response 5 like
137	<u>ZNF365</u>	zinc finger protein 365
138	<u>REEP5</u>	receptor accessory protein 5
139	<u>CCDC6</u>	coiled-coil domain containing 6
140	<u>ZNF737</u>	zinc finger protein 737
141	<u>PRKCE</u>	protein kinase C epsilon
142	<u>FMNL3</u>	formin like 3

STT	Gene name	Gene names
143	<u>KDM2B</u>	lysine demethylase 2B
144	<u>RBL1</u>	RB transcriptional corepressor like 1
145	<u>FBXO28</u>	F-box protein 28
146	<u>ARL8A</u>	ADP ribosylation factor like GTPase 8A
147	<u>NSD1</u>	nuclear receptor binding SET domain protein 1
148	<u>RABGAP1</u>	RAB GTPase activating protein 1
149	<u>ZDHHC7</u>	zinc finger DHHC-type containing 7
150	<u>NFAT5</u>	nuclear factor of activated T cells 5
151	<u>MINDY2</u>	MINDY lysine 48 deubiquitinase 2
152	<u>IGSF1</u>	immunoglobulin superfamily member 1
153	<u>PHF20L1</u>	PHD finger protein 20 like 1
154	<u>TET2</u>	tet methylcytosine dioxygenase 2
155	<u>DCAF17</u>	DDB1 and CUL4 associated factor 17
156	<u>ZNF605</u>	zinc finger protein 605
157	<u>FBXO3</u>	F-box protein 3
158	<u>PDGFRA</u>	platelet derived growth factor receptor alpha
159	<u>ARFGAP3</u>	ADP ribosylation factor GTPase activating protein 3
160	<u>KRTAP1-5</u>	keratin associated protein 1-5
161	<u>SYT1</u>	synaptotagmin 1
162	<u>SIPA1L1</u>	signal induced proliferation associated 1 like 1
163	<u>MPPE1</u>	metallophosphoesterase 1
164	<u>CIAO2A</u>	cytosolic iron-sulfur assembly component 2A
165	<u>ZNF398</u>	zinc finger protein 398
166	<u>TLN2</u>	talin 2
167	<u>ZNF195</u>	zinc finger protein 195
168	<u>TRIM66</u>	tripartite motif containing 66
169	<u>SAMD8</u>	sterile alpha motif domain containing 8
170	<u>USP3</u>	ubiquitin specific peptidase 3
171	<u>BTG2</u>	BTG anti-proliferation factor 2
172	<u>ZNF512B</u>	zinc finger protein 512B
173	<u>CALHM5</u>	calcium homeostasis modulator family member 5
174	<u>DTWD2</u>	DTW domain containing 2
175	<u>WDR47</u>	WD repeat domain 47

STT	Gene name	Gene names
176	<u>ATP5MC2</u>	ATP synthase membrane subunit c locus 2
177	<u>RNF26</u>	ring finger protein 26
178	<u>ZNF138</u>	zinc finger protein 138
179	<u>ITPRID2</u>	ITPR interacting domain containing 2
180	<u>USP47</u>	ubiquitin specific peptidase 47
181	<u>TBC1D20</u>	TBC1 domain family member 20
182	<u>ZNF486</u>	zinc finger protein 486
183	<u>ZNF532</u>	zinc finger protein 532
184	<u>CMTM6</u>	CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 6
185	<u>SRGAP2B</u>	SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 2B
186	<u>TMX1</u>	thioredoxin related transmembrane protein 1
187	<u>TRMT1L</u>	tRNA methyltransferase 1 like
188	<u>NUCKS1</u>	nuclear casein kinase and cyclin dependent kinase substrate 1
189	<u>ARMC8</u>	armadillo repeat containing 8
190	<u>CEMIP</u>	cell migration inducing hyaluronidase 1
191	<u>ZNF841</u>	zinc finger protein 841
192	<u>BCAP29</u>	B cell receptor associated protein 29
193	<u>MCMBP</u>	minichromosome maintenance complex binding protein
194	<u>CREBL2</u>	cAMP responsive element binding protein like 2
195	<u>HOOK3</u>	hook microtubule tethering protein 3
196	<u>EMC1</u>	ER membrane protein complex subunit 1
197	<u>ADAM19</u>	ADAM metallopeptidase domain 19
198	<u>PTAR1</u>	protein prenyltransferase alpha subunit repeat containing 1
199	<u>FBXL17</u>	F-box and leucine rich repeat protein 17
200	<u>PEX19</u>	peroxisomal biogenesis factor 19
201	<u>RAC1</u>	Rac family small GTPase 1
202	<u>NSL1</u>	NSL1, MIS12 kinetochore complex component
203	<u>CHML</u>	CHM like, Rab escort protein 2
204	<u>PSMD3</u>	proteasome 26S subunit, non-ATPase 3
205	<u>MRPS14</u>	mitochondrial ribosomal protein S14
206	<u>ERLEC1</u>	endoplasmic reticulum lectin 1
207	<u>MTAP</u>	methylthioadenosine phosphorylase
208	<u>BMPR1A</u>	bone morphogenetic protein receptor type 1A

STT	Gene name	Gene names
209	<u>SNX21</u>	sorting nexin family member 21
210	<u>RACGAP1</u>	Rac GTPase activating protein 1
211	<u>PMAIP1</u>	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1
212	<u>TRAK1</u>	trafficking kinesin protein 1
213	<u>TMX4</u>	thioredoxin related transmembrane protein 4
214	<u>TNRC6A</u>	trinucleotide repeat containing 6A
215	<u>TFDP2</u>	transcription factor Dp-2
216	<u>CDC37L1</u>	cell division cycle 37 like 1
217	<u>ARFGEF3</u>	ARFGEF family member 3
218	<u>ALX4</u>	ALX homeobox 4
219	<u>ZNF813</u>	zinc finger protein 813
220	<u>BLZF1</u>	basic leucine zipper nuclear factor 1
221	<u>RAB31</u>	RAB31, member RAS oncogene family
222	<u>INPPL1</u>	inositol polyphosphate phosphatase like 1
223	<u>PRC1</u>	protein regulator of cytokinesis 1
224	<u>RALGPS2</u>	Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2
225	<u>ZFAND5</u>	zinc finger AN1-type containing 5
226	<u>PSMF1</u>	proteasome inhibitor subunit 1
227	<u>LEPROT</u>	leptin receptor overlapping transcript
228	<u>FZD3</u>	frizzled class receptor 3
229	<u>ARPIN</u>	actin related protein 2/3 complex inhibitor
230	<u>ZBTB22</u>	zinc finger and BTB domain containing 22
231	<u>PQLC3</u>	PQ loop repeat containing 3
232	<u>PHTF2</u>	putative homeodomain transcription factor 2
233	<u>FAM120AOS</u>	family with sequence similarity 120A opposite strand
234	<u>ZFP3</u>	ZFP3 zinc finger protein
235	<u>IFIT3</u>	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3
236	<u>COPS8</u>	COP9 signalosome subunit 8
237	<u>SIN3A</u>	SIN3 transcription regulator family member A
238	<u>FNBP4</u>	formin binding protein 4
239	<u>STIL</u>	STIL, centriolar assembly protein
240	<u>LPIN2</u>	lipin 2
241	<u>TRIT1</u>	tRNA isopentenyltransferase 1

STT	Gene name	Gene names
242	<u>RPA3</u>	replication protein A3
243	<u>PRKAA2</u>	protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 2
244	<u>ARMH3</u>	armadillo-like helical domain containing 3
245	<u>TRIM2</u>	tripartite motif containing 2
246	<u>TBRG1</u>	transforming growth factor beta regulator 1
247	<u>TBC1D2</u>	TBC1 domain family member 2
248	<u>AUTS2</u>	AUTS2, activator of transcription and developmental regulator
249	<u>TAF9B</u>	TATA-box binding protein associated factor 9b
250	<u>IQGAP1</u>	IQ motif containing GTPase activating protein 1
251	<u>RFX7</u>	regulatory factor X7
252	<u>PRAMEF1</u>	PRAME family member 1
253	<u>ZNF626</u>	zinc finger protein 626
254	<u>RAB29</u>	RAB29, member RAS oncogene family
255	<u>ZNF449</u>	zinc finger protein 449
256	<u>LCOR</u>	ligand dependent nuclear receptor corepressor
257	<u>PNPO</u>	pyridoxamine 5'-phosphate oxidase
258	<u>PAICS</u>	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase and phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase
259	<u>RPL27A</u>	ribosomal protein L27a
260	<u>ARL17A</u>	ADP ribosylation factor like GTPase 17A
261	<u>HIPK1</u>	homeodomain interacting protein kinase 1
262	<u>SPCS1</u>	signal peptidase complex subunit 1
263	<u>DIS3L</u>	DIS3 like exosome 3'-5' exoribonuclease
264	<u>SLC2A3</u>	solute carrier family 2 member 3
265	<u>GRID1</u>	glutamate ionotropic receptor delta type subunit 1
266	<u>C16orf72</u>	chromosome 16 open reading frame 72
267	<u>RHOXF2</u>	Rhox homeobox family member 2
268	<u>ZNF550</u>	zinc finger protein 550
269	<u>MYO1B</u>	myosin IB
270	<u>YAP1</u>	Yes associated protein 1
271	<u>CAMTA1</u>	calmodulin binding transcription activator 1
272	<u>PGM2L1</u>	phosphoglucomutase 2 like 1
273	<u>RHOXF2B</u>	Rhox homeobox family member 2B

STT	Gene name	Gene names
274	<u>ENDOD1</u>	endonuclease domain containing 1
275	<u>PRMT3</u>	protein arginine methyltransferase 3
276	<u>TRIM5</u>	tripartite motif containing 5
277	<u>KIF13B</u>	kinesin family member 13B
278	<u>MYBL1</u>	MYB proto-oncogene like 1
279	<u>FAM98B</u>	family with sequence similarity 98 member B
280	<u>CUL4B</u>	cullin 4B
281	<u>GYG2</u>	glycogenin 2
282	<u>APOL6</u>	apolipoprotein L6
283	<u>RNF4</u>	ring finger protein 4
284	<u>KIF24</u>	kinesin family member 24
285	<u>DCTN5</u>	dynactin subunit 5
286	<u>LPP</u>	LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma
287	<u>PRKAR2A</u>	protein kinase cAMP-dependent type II regulatory subunit alpha
288	<u>TMEM237</u>	transmembrane protein 237
289	<u>CNOT6</u>	CCR4-NOT transcription complex subunit 6
290	<u>PTGFRN</u>	prostaglandin F2 receptor inhibitor
291	<u>CRK</u>	CRK proto-oncogene, adaptor protein
292	<u>SUCLG2</u>	succinate-CoA ligase GDP-forming beta subunit
293	<u>TIMM17B</u>	translocase of inner mitochondrial membrane 17B
294	<u>ADARB1</u>	adenosine deaminase, RNA specific B1
295	<u>PKN2</u>	protein kinase N2
296	<u>SPRTN</u>	SprT-like N-terminal domain
297	<u>GOSR1</u>	golgi SNAP receptor complex member 1
298	<u>ZNF441</u>	zinc finger protein 441
299	<u>TMEM209</u>	transmembrane protein 209
300	<u>PPP2R5C</u>	protein phosphatase 2 regulatory subunit B'gamma
301	<u>DAAM2</u>	dishevelled associated activator of morphogenesis 2
302	<u>RUNDC3B</u>	RUN domain containing 3B
303	<u>MR1</u>	major histocompatibility complex, class I-related
304	<u>CHST15</u>	carbohydrate sulfotransferase 15
305	<u>MLLT1</u>	MLLT1, super elongation complex subunit
306	<u>EEPD1</u>	endonuclease/exonuclease/phosphatase family domain containing 1

STT	Gene name	Gene names
307	<u>JAZF1</u>	JAZF zinc finger 1
308	<u>ZNRF2</u>	zinc and ring finger 2
309	<u>TRIM38</u>	tripartite motif containing 38
310	<u>GART</u>	phosphoribosylglycinamide formyltransferase, phosphoribosylglycinamide synthetase, phosphoribosylaminoimidazole synthetase
311	<u>TMEM216</u>	transmembrane protein 216
312	<u>ERICH1</u>	glutamate rich 1
313	<u>PARP9</u>	poly(ADP-ribose) polymerase family member 9
314	<u>ANKLE2</u>	ankyrin repeat and LEM domain containing 2
315	<u>EHMT2</u>	euchromatic histone lysine methyltransferase 2
316	<u>SS18</u>	SS18, nBAF chromatin remodeling complex subunit
317	<u>ENTPD1</u>	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1
318	<u>SLC4A8</u>	solute carrier family 4 member 8
319	<u>SH3YL1</u>	SH3 and SYLF domain containing 1
320	<u>PSMC6</u>	proteasome 26S subunit, ATPase 6
321	<u>CLN5</u>	CLN5, intracellular trafficking protein
322	<u>KCTD3</u>	potassium channel tetramerization domain containing 3
323	<u>SHISAL1</u>	shisa like 1
324	<u>DPY19L2</u>	dpy-19 like 2
325	<u>SLC9A6</u>	solute carrier family 9 member A6
326	<u>CUL5</u>	cullin 5
327	<u>TOX</u>	thymocyte selection associated high mobility group box
328	<u>FAM171A1</u>	family with sequence similarity 171 member A1

