

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

Мірзакул Алтынбек Бақытұлы

Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен
әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B070100 – «Биотехнология» мамандығы

Алматы 2022

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы



ҚАЗҰҒА ЖІБЕРІЛДІ
ХБІ кафедрасының меңгерушісі
Ph.D. докторы
Амитова А.А.
2022ж.

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу»

5B070100—«Биотехнология» мамандығы

Орындаған: Мірзақұл А.Б.

Пікір беруші
Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-ның
Биология және биотехнология
кафедрасының
профессоры, б.ғ.к.

Атамбаева Ш.А.

Ғылыми жетекші

Ph.D. докторы

Амитова А.А.

“24” 05 2022ж

Алматы 2022

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы



БЕКІТЕМІН

ХБІІ кафедра меңгерушісі

Ph.D. доктор

Амитова А.А.

05 2022ж.

Дипломдық жұмыс орындауға
ТАПСЫРМА

Білім алушы Мірзақұл А.Б.

Тақырыбы : «Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу»

Университет Ректорының 2021 жылғы "24" желтоқсан №489 П/Ө бұйрығымен бекітілген

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2022 жылғы "31" мамыр

Дипломдық жұмыстың бастапқы берілістері: *диплом алдындағы тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері, теориялық мәліметтер жиыны*

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі

а) Онкологиялық ауру түрлері;

б) Онкологиялық ауруларға әсер ететін гендер тобы;

в) Электронды дерекқор базасымен miRNA-ның нысана-гендерін анықтау;

Ұсынылатын негізгі әдебиет: 37 атау

Дипломдық жұмысты дайындау
КЕСТЕСІ

Бөлімдер атауы, қарастырылатын мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Тақырыптар бойынша әдебиетке шолу, мақалалар оқу, аудару	Қаңтар	-
Лабораторияға келу, дипломдық жұмыстың жазылу ретімен танысу, әдістермен танысу, жұмысқа кіріспе	Қараша-Ақпан	-
Тақырыптар бойынша қолданылған әдістерді дипломдық жұмысқа қосу	Наурыз	-
Алынған нәтижелерді талқылау, дипломдық тақырып бойынша студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясына тезис дайындау	Наурыз-Сәуір	-

Дипломдық жұмыс бөлімдерінің кеңесшілері мен
норма бақылаушының аяқталған жұмысқа қойған
қолтаңбалары

Бөлімдер атауы	Кеңесшілер, аты, әкесінің аты, тегі (ғылыми дәрежесі, атағы)	Қол қойылған күні	Қолы
Норма бақылау	Белкожаев А.М. (тьютор, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, PhD кандидат)	26.05.2022ж	
Ғылыми кеңесшісі	Белкожаев А.М. (тьютор, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, PhD кандидат)	06.05.2022ж	

Ғылыми жетекші



Ph.D. докторы Амитова А.А.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы



Мірзақул А.Б.

Күні

" 24 " 05 2022 ж

АНДАТПА

«Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу» атты дипломдық жұмыс 34 бетте баяндалған. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтіні 5 кесте және 20 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 37.

Зерттеу жұмысының мақсаты: miRNA-дың онкологиялық ауруларда негізгі рөл атқаратын нысана гендердің mRNA-мен әрекеттесуін *in silico* жағдайында зерттеу. Дипломдық жұмыстың міндеттері: Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен онкологиялық ауруларда негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау; Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, ENSEMBL) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау; miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалардың көмегімен miRNA-ның байланысатын онкологиялық нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлерды табу.

Түйін сөздер: miRNA, mRNA, гендер, NCBI, miRBase, miRDB.

АННОТАЦИЯ

Дипломная работа «биоинформатическое исследование взаимодействия miRNA с mRNA генов в связи с развитием рака» изложена на 34 страницах. В структуру дипломной работы входит введение и 3 раздела (обзор источников научной литературы, использованные материалы и подходы и результаты исследований). Текст дипломной работы представлен 5 таблицами и 20 рисунками. Количество изученной научной литературы – 37.

Цель исследовательской работы: изучение взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней, играющих ключевую роль при онкологических заболеваниях в условиях *in silico*. Задачи дипломной работы: выявление и составление списка генов, выполняющих основную функцию при онкологических заболеваниях, с помощью биоинформатических программ; определение генов-мишеней основной miRNA и особенностей их связывания в базе электронных баз данных (NCBI, miRBase, ENSEMBL); и поиск предполагаемых биомаркеров генов связывающих онкологических мишеней miRNA с помощью программ компьютеров miRDB и RNA22.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, гены, NCBI, miRBase, miRDB.

ANNOTATION

The diploma work "bioinformatic study of the interaction of miRNA with mRNA genes in connection with the development of cancer " is presented on 34 pages. The structure of the diploma work includes an introduction and 3 sections (review of sources of scientific literature, materials and approaches used, and research results). The text of the diploma is represented by 5 tables and 20 figures. The number of scientific literature studied is 37.

The purpose of the research work is to study the interaction of miRNA with mRNA of target genes that play a key role in oncological diseases under in silico conditions. The objectives of the diploma work: identification and compilation of a list of genes that perform the main function in oncological diseases using bioinformatic programs; identification of target genes of the main miRNA and features of their binding in the database of electronic databases (NCBI, miRBase, ENSEMBL); search for prospective biomarkers of genes binding oncological targets of miRNA using computer programs miRDB and RNA22.

Keywords: miRNA, mRNA, genes, NCBI, miRBase, miRDB.

МАЗМҰНЫ

Кіріспе	9
Негізгі бөлім	
1 Әдебиетке шолу	10
1.1 Қатерлі ісік ауруы және оған әсер ететін негізгі факторлар	10
1.2 miRNA және оның биогенезі	12
1.3 Қатерлі ісік кезіндегі miRNA -ның негізгі рөлі және miRNA биогенезінің тұрақсыздануы	14
2 Материалдар мен зерттеу әдістері	17
2.1 Зерттеуде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар	17
2.2 NCBI сайтында гендердің құрылысын, қызметін анықтау	17
2.3 miRBase базасымен жұмыс жасау	18
2.4 miRDB және RNA22 программасы бойынша miRNA молекулаларын анықтау	19
3 Нәтижелер мен талқылаулар	21
3.1 Биоинформатикалық miRDB бағдарламаларының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері	21
Қорытынды	30
Қысқартулар тізімі	31
Әдебиеттер тізімі	32

КІРІСПЕ

Қатерлі ісік аурулары бүкіл әлемде адам өлімінің басты себептерінің бірі болып табылады. Сонымен қатар бұл ауруларды ерте сатыда алдын ала анықтаудың шынайы әдістерінің болмауы осы ауру түрін емдеудің басты мәселесі болып отыр. Соңғы жылдары адамдағы онкогенездік механизмдердің зерттеудің жаңа бағыты пайда болды, және де бұл бағыт miRNA-на байланысты. miRNA барлық биологиялық процестерге қатысады. Адамның әртүрлі ұлпаларында қалыпты жағдайда және әртүрлі патологияда, соның ішінде онкологиялық ауруларда әртүрлі miRNA спектрлері анықталды.

Өзектілігі. Қазіргі таңда *in vitro*, *in vivo*-лық зерттеулермен қатар *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық тұрғыда зерттеулерге биология ғылымдарында қызығушылық артуда. *In silico*-лық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда экономикалық және уақыт жағынан тиімдірек болып келеді. Сонымен қатар алға қойған мақсатты эксперименттік жұмыс барысына бағыт бағдар бере алады. Соңғы жылдары miRNA-ның онкологиялық аурулар дамуына жауапты гендердің mRNA-мен өзара әрекеттесуі белсенді түрде зерттелуде. Өйткені miRNA-гендердің реттелуіне қатысатын RNA молекулалары. miRNA-ның әліде болса зерттелмеген қырлары өте көп. Осыған орай зерттеу жұмысымыз «Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу» тақырыбында орындалып отыр.

Зерттеу мақсаты: miRNA-дың онкологиялық ауруларда негізгі рөл атқаратын нысана гендердің mRNA-мен әрекеттесуін *in silico* жағдайында зерттеу. Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:

1. Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен онкологиялық ауруларда негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау;
2. Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, ENSEMBL) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау.
3. miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалардың көмегімен miRNA-ның байланысатын онкологиялық нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлерді табу.

Ғылыми жаңалығы. Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен miRNA-дың топтарымен нысана гендері анықталып, онкологиялық ауруларда биомаркер ретінде қолдануға боджамды ұсынылады.

Зерттеу нысаны: miRNA-дың және гендердің нуклеотидтік тізбектері.

Зерттеу әдістері: NCBI, miRBase, ENSEMBL, miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалары.

Жұмысты орындаудың практикалық базасы: Satbayev University-нің химиялық және биохимиялық кафедрасының компьютерлік класстарында *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық зерттеу жұмыстары жүргізілді. М. Ә. Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институтында Белкожаев А.М. кеңесшілігімен практикадан өту барысы жүргізілді.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 Қатерлі ісік ауруы және оған әсер ететін негізгі факторлар

Ісік (неоплазма) жаңадан пайда болған тінмен сипатталатын патологиялық процесс, онда жасушалардың генетикалық аппаратының өзгеруі олардың өсуі мен дифференциациясының реттелуінің бұзылуына әкеледі [1]. Органның немесе тіnnің бөлігінің көлемінің жергілікті үдемелі ұлғаюымен, ондағы жасушалар санының артуына байланысты ісіктер бастапқы локализацияланған (түйін түрінде) деп аталады. Бірақ гемобластоздарда ісік жасушалары бүкіл денеге таралады, сүйек кемігі тінінің суспензия болуына байланысты түйінді жергілікті түзілімдер болмауы мүмкін. Мұндай ісік процестері бастапқы жүйелік деп аталады, яғни бір жүйенің әртүрлі бөліктерінде кездеседі. Ісіктерді қатерсіз және қатерлі деп бөліп қарастырады [2].

Қатерсіз ісіктер морфологиялық жағынан жетілген ісіктерге сәйкес келеді, қоршаған тіндерден анық бөлінген, әдетте түйін немесе полип (шырышты қабатта) түрінде болады, олар баяу кеңейетін немесе таралатын, бірақ инфильтрацияланбайтын өсумен сипатталады. Олар метастаз бермейді және қайталанбайды [3]. Көбінесе олар толығымен өсуді тоқтатады. Қатерсіз ісіктер, әдетте, денеге айқын жағымсыз әсер етпейді, бірақ көбінесе өмірге қауіп төндіретін ауыр асқынуларға әкелуі мүмкін. Мысалы, ішек некрозын, қан кетуді тудыруы мүмкін. Қатерсіз ісіктер эндокриндік бұзылыстарды тудыратын болса, пациенттің өміріне де қауіп төндіруі мүмкін, мысалы гормоналды белсенді бүйрек үсті безі, қалқанша маңы безі, асқазан асты аденомалары [4].

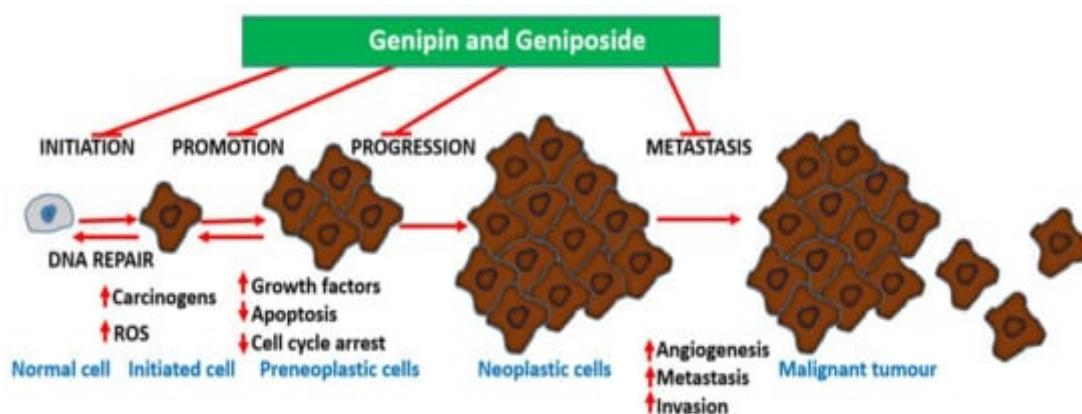
Қатерлі ісіктер жетілмеген ісіктерге сәйкес келеді, өзіне тән морфологиялық белгілері бар, тез өседі, инвазивті, таралу және метастазға қабілетті [5].

Қатерсіз ісіктердің қатерлі болу мүмкіндігі туралы мәселе екі түрлі пікірлер қарастырылған. Дегенмен, көбінесе қатерсіз ісіктер қатерлі ісікке тікелей енбейді. Әдетте, қатерлі ісік жасушалардың жаңа клонның пайда болуына негізделген қатерсіз ісік жаңадан қалыптасады [6].

Жергілікті деструктивті ісіктер неоплазмалардың аралық түрі болып табылады. Жергілікті деструктивті ісіктер үшін, сондай-ақ қатерлі ісіктер үшін инфильтрациялық өсу тән, тіпті оларды түбегейлі алып тастағаннан кейін де рецидивтер жиі кездеседі. Дегенмен, олар қатерлі емес және метастаз беру қабілеті жоқ. Жергілікті деструктивті ісіктердің типтік өкілдері терінің базалиомасы, десмоидты, миксома, сілекей безінің аралас ісігі болып табылады [7].

Жасушалық деңгейде қатерлі ісіктің дамуы көп сатылы процесс ретінде қарастырылады, оның ішінде мутация және көбею, өмір сүру, басып алу және метастаз беру қабілеті біртіндеп артып келе жатқан жасушаларды таңдау (1-

сурет). Бұл процестің бірінші қадамы, ісік инициациясы, бір жасушаның қалыптан тыс пролиферациясына әкелетін генетикалық өзгерістің нәтижесі болып табылады. Содан кейін жасуша пролиферациясы клондық текті ісік жасушаларының популяциясының ұлғаюына әкеледі. Ісіктердің өсуі ісік популяциясының жасушаларында қосымша мутациялар пайда болған сайын жалғасады. Бұл мутациялардың кейбіреулері жасушаға селективті артықшылық береді, мысалы, тезірек өсу, ал мұндай мутацияны тасымалдаушы жасушаның ұрпақтары кейіннен ісік популяциясында басым болады. Бұл процесс клондық іріктеу деп аталады, себебі ісік жасушаларының жаңа клоны олардың өсу жылдамдығына немесе селективті артықшылық беретін басқа қасиеттеріне (өмір сүру, инвазия немесе метастаз сияқты) негізделген. Клондық іріктеу ісік дамуының барлық кезеңінде жалғасады, сондықтан ісіктер үнемі тезірек өседі және қатерлі болады [8].

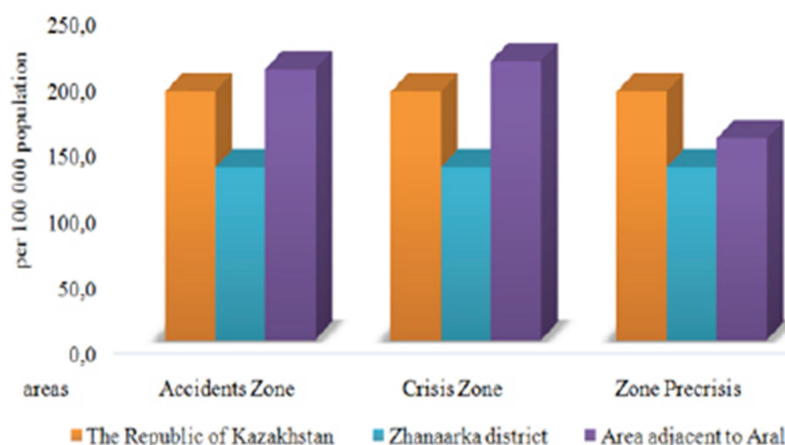


1 Сурет – Қатерлі ісіктің дамуы бір мутацияға ұшыраған жасуша қалыптан тыс көбейе бастағанда басталады. Қосымша мутациялар, содан кейін популяциядағы жылдам өсетін жасушаларды таңдау, содан кейін ісіктің бұрынғыдан да жылдам өсуіне және қатерлі ісікке ұласуына әкеледі.

Қатерлі ісіктердің дамуы күрделі көп сатылы процесс болғандықтан, онкологиялық аурулардың даму ықтималдығына көптеген факторлар әсер етуі мүмкін және көптеген ісіктердің жеке себептері туралы айтуға болар еді. Дегенмен, көптеген агенттер, соның ішінде радиация, химиялық заттар және вирустар эксперименталды жануарларда да, адамдарда да қатерлі ісік тудыратыны анықталды. Радиация және көптеген химиялық канцерогендер DNA-ны зақымдап, мутацияларды тудырады. Бұл канцерогендерді әдетте инициаторлар деп атайды, өйткені негізгі мақсатты гендердегі мутацияларды индукциялау қатерлі ісіктің дамуына әкелетін бастапқы оқиға болып саналады. Адамдарда қатерлі ісік ауруын қоздыратын кейбір қоздырғыш агенттерге күннің ультракүлгін сәулесі, темекі түтініндегі канцерогенді химиялық заттар және афлатоксин (жержаңғақ пен басқа дәндердің дұрыс сақталмаған қорларын ластайтын кейбір зәңдер шығаратын күшті бауыр канцерогені) жатады. Темекі

түтініндегі канцерогендер қатерлі ісіктің негізгі себептері болып табылады. Шылым шегу өкпенің қатерлі ісігінің 80-90% -ның негізгі себебі болып табылады және сонымен қатар ауыз қуысының, жұтқыншақтың, көмейдің, өңештің және басқа мүшелердің ісіктерімен байланысты. Тұтастай алғанда, темекі шегу барлық қатерлі ісік өлімінің үштен біріне дерлік жауап береді [1-2].

Қазақстанның оңтүстік өңірі өңеш және өкпе обырымен ауыратын науқастардың орта жасының ұлғаю үрдісін анықтады 2-суретте көрсетілген. Оған негізгі себеп қоршаған орта факторларының әсері мен халықтың денсаулық жағдайы арасында байланыс орнату проблемасы, оның ішінде экологиялық қауіп факторларын бағалау күрделі, бірақ өзекті міндет болып табылады. Атмосфералық ауаның кәсіпорындар мен өндірістердің шығарындыларымен, су мен топырақтың ауыр металдармен ластануының артуы сырқаттанушылықтың оның ішінде онкологиялық аурулардың өсуіне алып келеді [9].



2 Сурет – Арал өңірі аймақтары бойынша сырқаттанушылықтың орташа көпжылдық көрсеткіштері.

1.2 miRNA және оның биогенезі

miRNAs - ақпараттық РНҚ (mRNA) трансляциясын тежеу немесе mRNA деградациясын ынталандыру арқылы транскрипциядан кейінгі деңгейде ген экспрессиясын модуляциялау мүмкіндігі бар кодталмаған шағын RNA молекулалары. Көптеген физиологиялық процестер мен патологиялардың, соның ішінде қатерлі ісік, жүрек-қан тамырлары және метаболикалық аурулардың нәтижесі көбінесе miRNA-ға байланысты [11]. Дегенмен, осы патофизиологиялық контексттердегі спецификалық miRNA-ның нақты рөлін ашу олардың әрекеттерінің күрделілігінің жоғары деңгейіне байланысты қиын. Осы саладағы соңғы жетістіктер физиологиялық немесе ауру жағдайында олардың биогенезін, жетілуін және жасушаға тәуелді әрекетін қатаң реттейтін көптеген молекулалық механизмдерді ашты. Мысалы, бір нуклеотидті полиморфизмдер; гистон немесе DNA метилденуі; miRNA тізбектерінің

асимметриялық таңдауы; басқа кодталатын және кодталмаған RNA молекулаларымен немесе RNA байланыстыратын ақуыздармен (RBP) әрекеттесу; және RNA өңдеуі miRNA биогенезін немесе белсенділігін реттейтін жақында анықталған механизмдер болып табылады [12].

miRNA тізбегі жиі интрондарда орналасады және экзондарда өте сирек кездеседі және олар қожайын генімен ортақ промоторды бөлісуі мүмкін немесе тәуелсіз промоторға ие болуы мүмкін және генаралық аймақтарда орналасқан кезде транскрипцияны тәуелсіз реттейді. Сонымен қатар, miRNA бір бірлік ретінде немесе тандемді түрде би- немесе полицистрондық кластерлерде ұйымдастырылған және олар Y-ден басқа барлық адам хромосомаларында бар [13]. Олардың көпшілігі ядродағы RNA полимераза II арқылы транскрипцияланады, өйткені құрамында 5' қарапайым қалпақшасы және 3' поли(А) құйрығы бар бірнеше жүздеген нуклеотидтерден тұратын (pre- miRNA) бастапқы miRNA транскрипттері [9]. Бұл прекурсор микропроцесс кезінде Дроша рибонуклеаза III (*DROSHA*) және оның кофакторы, ДиДжордж синдромының критикалық аймағының 8 микропроцессорлық кешенінің қос тізбекті RNA байланыстыруының (*DGCR8*) қосалқы бірлігі арқылы бөлінеді. Бұл ұзындығы 60-70 нуклеотидтерден тұратын miRNA прекурсорларына (pre-miRNA) ілмекті-шашты құрылымы бар [14]. Содан кейін pre-miRNA-лар экспортин-5 (*XPO5*)/рангуанозинтрифосфат (*GTP*) тасымалдаушысының көмегімен ядродан цитоплазмаға белсенді түрде экспортталады, содан кейін pre-miRNA-лар рибонуклеаза III арқылы терминалдық контурдың жанында бөлінеді. *DICER1* трансактивацияға сезімтал RNA-байланыстырушы протеинмен (*TRBP*, *TARBP2*) немесе интерферон-индукцияланған протеинкиназа активатор ақуызымен (*PACT*, *PRKRA*) кешенде. Бұл шамамен 22 нуклеотидті miRNA дуплекстерін қамтамасыз етеді [15]. 5' UTR тұрақсыз жұптасуы бар miRNA жіптері әдетте бағыттаушы жіптер болып табылады, ал тұрақты жұптасуы бар жолаушы жіптер әдетте нашарлайды [16]. Жетілген miRNA бағыттаушы тізбегі рибонуклеаза аргонавт 2 (*AGO2*) мен байланысты, ал miRNA-индукцияланған дыбыссыздандыру кешені (miRISC) ұзындығы 2-8 нуклеотидтер тізбегіндегі miRNA комплементарлылығына байланысты нысана mRNA-ның 3' UTR-мен байланысады. miRNA-ның биогенезі 2-суретте бейнеленген.

Жақын жұптасу стерикалық кедергіге байланысты miRNA деградациясына әкеледі, ал ішінара комплементация mRNA-ны жою арқылы немесе трансляцияны бұзу арқылы экспрессияның төмендеуіне әкеледі, өйткені RNA полимераза инициация алаңы бұғатталған [18]. Алайда бірнеше жарияланған зерттеулер miRNA-ның нысана mRNA-ның басқа аймақтарымен байланысуы mRNA аудармасын сақтауға көмектесетінін көрсетті. Бұл өзара әрекеттесу mRNA-ны трансляцияның тежелуінен босататын ақуызды репрессорлық кешендерді тартуға әкелді [19]. Одан әрі зерттеу транскрипцияның басталуын нақты miRNA-дарды адамның ұрық бүйректеріндегі және Вилмс ісіктерінің 5' UTR нысана mRNA-дарымен тікелей байланыстыру арқылы көрсетті [20].

[illegible]

Жеке miRNA әдетте көптеген нысана mRNA экспрессиясына әсер етіп, бір уақытта әртүрлі биологиялық процестерді реттей алады. Сау жасушалардағы miRNA биогенезінің әрбір сатысы, транскрипциядан жетілген miRNA-дарды өндіруге дейін, көптеген реттегіштермен бақыланады. Бұл жануарлар жасушаларында көрсетуге болады. Осы бақылау механизмдерінің бұзылуы және miRNA пулындағы теңгерімсіздік адамның көптеген ауруларымен байланысты [21].

1.3 Қатерлі ісік кезіндегі miRNA -ның негізгі рөлі және miRNA биогенезінің тұрақсыздануы

14

қатысатын кішкентай кодталмайтын RNA-ның үлкен класы. Көптеген зерттеулер қатерлі ісіктің бірнеше түріне белгілі бір miRNA-ның дифференциалды экспрессиясын анықтады [23].

miRNA-ның ісік жасушаларында да, биологиялық сұйықтықтарда да (жасушасыз пішінде) табылуы қасиеті басқа онкогенді биомаркерлермен салыстырғанда бұл молекулаларды қолданудың басты артықшылығы болып табылады. miRNAs белсенді секреция, апоптоз немесе некроз арқылы бастапқы немесе метастатикалық ісіктерден қан ағымына тікелей енеді, осылайша айналымдағы miRNA мөлшерінің өзгеруі патологиялық процесті көрсетуі мүмкін. Осыған байланысты miRNA маркерінің деңгейін аз инвазивті әдіспен анықтауға болады. Биологиялық сұйықтықтардағы miRNA-ның жоғары тұрақтылығы оларды қатерлі ісік биомаркерлері ретінде өте қолайлы таңдау жасайды. Бірнеше miRNA сүт безі қатерлі ісігінің дамуының патологиялық механизмдеріне ықпал ететіні анықталды және олардың көпшілігі алдыңғы зерттеулерде диагностикалық немесе болжамдық маркерлер ретінде ұсынылды [24].

Қатерлі ісікке байланысты miRNA әдетте екі санатқа бөлінеді. Бірінші санаттағы онкогенді miRNAs (oncomiRs) әдетте жоғары экспрессияға ие. Олар ісіктің өршуіне ықпал етеді және ісік фенотипін сақтауда маңызды. Екінші санатта жасушалардың өсуін, апоптозды, иммундық жасушалардың дамуын және басқа да қатерлі ісікке байланысты оқиғаларды реттеу арқылы онкогенезді тежейтін ісіктерді басатын miRNA (miRsupps) бар және жиі қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерінде басылады. Кейбір қатерлі ісікпен байланысты miRNA-дар контекстке тәуелді miRNA-дар ретінде де белгілі, өйткені олар тінге спецификалық түрде әрекет ете алады, осылайша жекелеген miRNA-дар әртүрлі ісіктерде не онкогендік, не ісіктерді басатын рөл атқара алады. Бірнеше авторлар сипаттаған қосарлы функциялары бар miRNA мысалдарына miR-17 (сүт безі обырында ісіктерді басатын және В-жасушалы лимфомаларда онкогенді), miR-26 (гепатоцеллюлярлық карциномада ісіктерді басатын және глиомалар мен метастаздық өкпе обырында онкогенді) жатады, және miR-29. (өкпе ісіктері, жасушалық лимфомалар және жедел миелоидты лейкоздардағы ісіктерді басатын және В-жасушалық созылмалы лимфоцитарлы лейкоздар мен сүт безі қатерлі ісігіндегі онкогенді) [25].

Жақында жүргізілген зерттеулер сонымен қатар miRNA рак клеткаларының метастатикалық таралуында маңызды рөл атқаратынын көрсетті. Оларға инвазия мен миграция, микроортамен байланыс және нашар болжамды фенотиптің дамуы жатады. Бұл miRNA метастамиРНК (metastamiRNA) деп аталады және әртүрлі неоплазияларда, соның ішінде СБІ кезінде жоғары және төмен көрінеді [26]. Бұрынғы зерттеулер адамның көптеген қатерлі ісіктеріндегі miRNA экспрессия профильдерінің қалыпты тіндердегімен салыстырғанда miRNA пулының жаһандық төмендеуін көрсететінін құжаттағанымен, әртүрлі ісік түрлерінде қатерлі ісік түрін немесе тіннің шығу тегін ажырату үшін қолдануға болатын әртүрлі miRNA экспрессия профильдері бар [27].

Бұл адам қатерлі ісігіндегі miRsupp-ке қарағанда oncomiR нысана mRNA-ды ыдырату ықтималдығын көрсетеді. Сонымен қатар, хромосомалардың жойылған аймақтарында жиі орналасқан miRsupp тізбектерінен айырмашылығы, oncomiR кодтайтын тізбектер хромосомалардың күшейтілген аймақтарында басым болды [28]. Бұл жаңашыл нәтижелер онкологиялық науқастардағы oncomiRs жалпы реттелетінін және miRsupps жойылатынын немесе басылатынын дәлелдейтінімен, пациенттің плазма үлгілеріндегі бірнеше дәстүрлі oncomiR экспрессиясы СБІ прогрессиясы кезінде төмендейді. Бұл деректер жеке miRNA-дардың онкогендік немесе ісік супрессорларының сипаттамаларын қатаң түрде анықтау мүмкін еместігін көрсетеді [29]. Молекулалық әдістемедегі қазіргі жетістіктер miRNA және NSG микромассивтерін әртүрлі жасуша түрлерін, соның ішінде ісік жасушаларын дәлірек ажырататын miRNA серияларын анықтау үшін пайдалануға әкелді. Сонымен қатар, қатерлі ісікпен байланысты көптеген miRNA изоформаларының ашылуы бұл isomiRNA-дардың miRNA - mRNA реттеу желілерінде маңызды екенін және өзгертілген isomiRNA экспрессиялық профильдері қатерлі ісіктің дамуына ықпал ететінін растайды [30].

Зерттеулерде сонымен қатар *DROSHA* және *DICER1* гендерінің төмендеу реттелуі және көптеген әртүрлі ісіктердегі кейінгі ақуыз экспрессиясы miRNA деңгейінің төмендеуіне әкелетінін және клиникалық түрде инвазиямен, метастазбен және пациенттің нашар өмір сүруімен байланысты екенін көрсетті [31].

miRNA реттеу факторларының генетикалық және эпигенетикалық өзгерістері miRNA биогенезінің бұзылуына әсер етеді. *DROSHA*, *DGCR8*, *XPO5* және *DICER1* гендеріндегі әртүрлі соматикалық және ұрық сызығының мутациялары Вилмс ісіктерінде (балалар бүйрек ісігі) анықталды. Өрі қарай *DICER1* мутациялары плевропульмональды бластомада (балалар өкпе ісігі), сондай-ақ эпителиальды емес аналық без ісігінде табылды [32]. Сонымен қатар, микросателлиттік тұрақсыздығы бар эндометрияның, тоқ ішектің және асқазанның ісіктерінде *XPO5*-ті инактивациялайтын гетерозиготалы мутациялар табылды, бұл miRNA-ның ядродан цитоплазмаға экспортының бұзылуына әкеледі. Жақында жүргізілген мета-талдау екі *DROSHA* полиморфизмі мен *DGCR8* полиморфизмін анықтады, олар көмей ісігінде де, СБІ-де де адамның ісік пайда болуында маңызды рөл атқарады [33]. Қалыпты іргелес тінмен салыстырғанда үш есе теріс сүт безі обырында (*TNBC*) *DICER1* mRNA экспрессиясының төмендеуі және *DROSHA* деңгейінің жоғарылауы табылғанымен, лимфа түйіндерінің метастаздары мен бастапқы ісіктер арасында *DROSHA* экспрессиясында ешқандай айырмашылық болмады, бірақ *DICER1* экспрессиясы айтарлықтай өсті. *DROSHA* жоғарылауының және *DICER1* төмендеуінің комбинациясы бастапқы miRNA транскрипттерінің жинақталуын және miRNA-ның толық емес жетілуін бастауы мүмкін, бұл қатерлі ісіктің өршуіне ықпал етуі мүмкін [34].

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеуде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар

Бұл зерттеу жұмыстарында арнайы гендердің және miRNA-дың базасын анықтайтын (NCBI GenBank және mirBase) компьютерлік бағдарламалар қолданылды. miRNA-мен нысана гендердің mRNA-мен өзара байланысуын miRDB және RNA22 сияқты биоинформатикалық бағдарламалардың есептеуімен жүзеге асты. Қатерлі ісік ауруларының негізгі рөл атқаратын, ықтималдылығы жоғары 18 ген ғылыми мақалалардан, және NCBI GenBank базасынан іріктеліп алынды. Зерттеу жұмысымызда кеңінен қолданылған маңызды биоинформатикалық бағдарламалардың тізімі 1-кестеде көрсетілген.

1 Кесте – Зерттеу жұмысымызда қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар

Бағдарлама	Ақпараттық сілтеме	Сипаттама
NCBI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/	Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы
miRBase	https://www.mirbase.org/	miRNA тізбектерімен аннотацияларының мұрағаты ретінде әрекет ететін биологиялық деректер қоры болып табылады
miRDB	http://mirdb.org/	miRNA-мен гендердің mRNA-ның байланысуын зерттеу
RNA22	https://cm.jefferson.edu/rna22/	RNA22 құралы жаңа miRNA мен mRNA өзара әрекеттесулерін іздеуге мүмкіндік береді. Яғни 3'UTR, 5'UTR және CDS аймақтары бойынша өзара әрекеттесулерді қамтиды.
The human protein atlas	https://www.proteinatlas.org/	mRNA және белок деңгейлеріндегі адам тіндеріндегі гендердің экспрессиясын анықтайды.

2.2 NCBI сайтында гендердің құрылысын, қызметін анықтау

Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы (NCBI) анықтамалық реттілік деректер базасы (RefSeq) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>) геномдық деректерді, транскрипттерді және ақуыздарды көрсететін реттіліктердің жинағын қамтамасыз етеді. Мақсаты кез-келген түр үшін толық

реттілік туралы ақпаратты көрсететін толық деректер жинағын қамтамасыз ету. Деректер базасы 2400-ден астам организмдер туралы деректерді қамтиды және прокариоттарды, эукариоттарды және вирустарды қамтитын айтарлықтай таксономиялық әртүрлілікті білдіретін миллионнан астам ақуызды қамтиды [10]. Нуклеотидтер мен ақуыздар тізбегін NCBI Map Viewer және Gene бағдарламаларымен анықтауға болады (4-сурет).



4 Сурет – NCBI сайтындағы *ABLIM1* генінің тізбегін анықтау барысы.

NCBI АҚШ-тағы GenBank, Ұлыбританиядағы EMBL деректер кітапханасы және Жапониядағы DNA деректер банкі мұрағат деректерінен RefSeq құрады.

2.3 miRBase базасымен жұмыс жасау

miRBase Sequence дерекқоры жарияланған miRNA тізбектері мен аннотация деректері үшін негізгі репозиторий болып табылады. miRBase пайдаланушыға кілт сөз немесе реттілік бойынша іздеуге, miRNA ашылулары туралы айтатын негізгі әдебиеттерге сілтемелерді қадағалауға, геномдық координаттар мен контекстті талдауға және miRNA тізбектері арасындағы қатынастарды анықтауға мүмкіндік беретін miRBase пайдаланушыға ыңғайлы веб-интерфейсті қамтамасыз етеді (5-сурет) [36].

A

miRNA count: 38589 entries
[Release 22.1](#)

Search by miRNA name or keyword

Download published miRNA data
[Download page](#)

Б

Stem-loop sequence hsa-mir-8485

Accession	MI0027288 (change log)
Symbol	HGNC:MIR8485
Description	<i>Homo sapiens</i> miR-8485 stem-loop
Literature search	1 open access papers mention hsa-mir-8485 (1 sentences)
Stem-loop	

5 Сурет – miRNA нысанасын болжауға арналған miRBase веб-интерфейсі. А) miRNA нысандарын іздеу. Б) miRBase-тен алынған болжау деректерінің скриншоты.

2.4 miRDB және RNA22 программасы бойынша miRNA молекулаларын анықтау

miRNA және нысана ген аннотацияларын пайдалана отырып, болжау деректерінің негізгі жаңартуын орындадық. Мұнда 3'-UTR тізбектерін анықтау үшін NCBI RefSeq дерекқорын пайдаланылды. Қысқаша айтқанда, RefSeq тізбектері NCBI ftp сайтынан жүктелді, 6-суретте бейнеленген [35].

A

Search by miRNA name
 Human

Search by gene target
 Human Gene Symbol

Б

MicroRNA and Target Gene Description:

miRNA Name	hsa-miR-200a-3p	miRNA Sequence	UAACACUGUCUUGGUAACGAUGU
Previous Name	hsa-miR-200a	Seed Location	208, 734, 775, 1825
Target Score	100		
NCBI Gene ID	9839	GenBank Accession	NM_001171653
Gene Symbol	ZEB2	3' UTR Length	5076
Gene Description	zinc finger E-box binding homeobox 2		

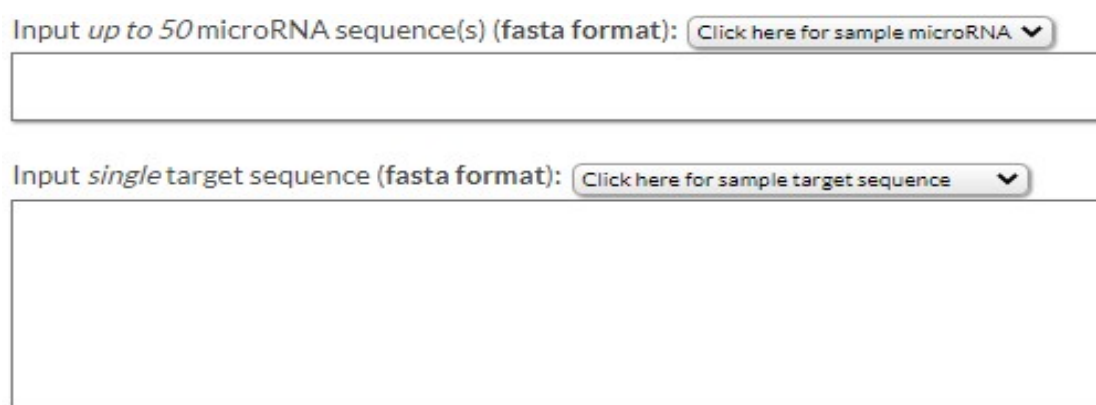
3' UTR Sequence

```

1  TAACTACTG  CATTTTAAGC  TTCCTATTTT  TTTTCCAGT  AGTATTGTTA  CCTGCTTGAA
61  AACACTGCTG  TGTAAAGCTG  TTCATGCACG  TGCCTGACGC  TTCCAGGAAG  CTGTAGAGAG
121  GGACAGAAAG  GGCAGTTTCA  CCAAGACAGA  TGTAGACGGA  GTTGGAGCTG  GGTATTGTTA
181  AAAACTGCAT  TATGCAAAAA  TTTTGTACAG  TGTTAAGGCC  TAAAACTGT  GTGGTTCAGA
241  GACTAATTC  TGTGTTTAA  AGCATTTAIA  CTTTAAGCAC  AACTAGAAAA  TTGTAAAGAT
301  TGCACCTAC  TATGTATCA  CTACAACTT  TAAAAACTA  TGTCTAATTT  ATATTATATC
361  ATTTTAAAA  GGTGCCCGCA  CTACCATA  TCAATTTTT  TATTATTATT  AITGTTATTC
421  CTTTTAATT  TAATGTGCTC  GCACATAAAT  GCATCAGTAT  TATGATTCCT  CTGACTTTTC
481  CTTTCGCTAT  TCATCAATTT  CCCATTTTTT  TTTTCAGCTT  AAGTAACCCAC  ACAATTTTAG
541  GCCTCAATTT  TTTTTTTTTT  CTGTGAAGGA  ACTTGAAGTG  ATGCATGTGT  GAATTTAAGA
601  TACCGAATTC  TTAAGTCTAC  CTGACCTCA  ACCAAAACT  AACATCAGAA  ATAAACAAAG
661  CCTTTGTAAG  GTGGTTTTAA  AAGCCTTATA  TGCAACCTT  TTAATCTGTG  TTTCTGCAAG
  
```

6 Сурет – miRNA нысанасын болжауға арналған miRDB веб-интерфейсі. А) Бір miRNA нысанасы немесе гені бойынша miRNA нысандарын іздеу. Б) miRDB-тен алынған болжау деректерінің скриншоты.

RNA22 басқа алгоритмдерден бірнеше жолмен ерекшеленеді: ол эксперименталды түрде расталған гетеродуплекстермен емес, белгілі miRNA көмегімен оқытылады; ол G: U тербелістерінің және гетеродуплекстің тұқым қуалау аймағындағы үйлесуіне мүмкіндік береді. RNA22 канондық емес нысандарды, сондай-ақ 3' - UTR аймақтан тыс нысандарды сәтті болжайды [37]. RNA22 бағдарламасымен жұмыс жүргізу тәртібі 7-суретте көрсетілген.



The image shows a web interface for the RNA22 tool. It contains two main input sections. The first section is labeled "Input up to 50 microRNA sequence(s) (fasta format):" and includes a button with a dropdown arrow that says "Click here for sample microRNA". Below this is a large, empty text input box. The second section is labeled "Input single target sequence (fasta format):" and includes a button with a dropdown arrow that says "Click here for sample target sequence". Below this is another large, empty text input box.

7 Сурет – RNA22 базасында miRNA мен mRNA әрекеттесуін көрсету үшін 1-тізбекте miRNA тізбегін қоямыз, ал 2-тізбекте нысана геннің тізбегін көрсетеміз.

3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

3.1 Биоинформаткалық miRDB бағдарламаларының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

miRNA-мен нысана гендердің mRNA-ның өзара әрекеттесу барысын іздеу мақсатында miRDB компьютерлік бағдарламасын қолдандық. miRDB бағдарламасының нәтижесінде miR-6885-3p, miR-8485, miR-5011-5p, miR-371b-5p, miR-371b-5p, miR-5680, miR-186-5p, miR-6867-5p, miR-6512-5p, miR-665, miR-642a-5p, miR-9-5p, miR-190a-3p, miR-6884-3p, miR-185-3p, let-7c-3p, miR-4430, miR-95-5p, miR-190a-3 молекулалары онкологиялық ауруларда негізгі қызмет ететін 18(*ABLIM1*, *BAZ2A*, *CBX3*, *CD3EAP*, *CDK6*, *REEP3*, *ANO8*, *ARHGAP35*, *ARRB1*, *BDH1*, *DOK6*, *E2F8*, *EHD3*, *FAM163A*, *GLI2*, *MNT*, *WNT4*, *ZRANB1*) нысана гендермен өзара байланысатыны анықталды (2-кесте).

2 Кесте – miRNA-мен нысана гендердің mRNA-ның өзара әрекеттесуі

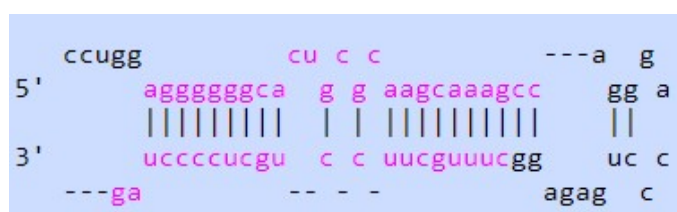
Ген	Геннің толық тай атауы	miRNA	miRNA тізбегі	Орналасу аймағы	Ауру түрі
<i>ABLIM1</i>	actin binding LIM protein 1	miR-6885-3p	CUUUGCUUCCUGCUC CCCUAG	583, 680, 901, 2849, 3685, 4456, 4887	Гепатоцеллюлярлық карцинома
<i>BAZ2A</i>	bromodomain adjacent to zinc finger domain 2A	miR-8485	CACACACACACACAC ACGUAAU	944, 946, 948, 950, 952, 954, 956, 958, 960, 962, 964, 966, 968, 970, 972, 974, 997, 999, 1001, 1003, 1005, 1007, 1009, 1011, 1036, 1038, 1040, 1042, 1044, 1046, 1048	Қуық асты безінің қатерлі ісігі
<i>CBX3</i>	chromobox 3	miR-5011-5p	UAUAUAUACAGCCAU GCACUC	19, 21, 29, 31, 33, 35	Бауыр обыры, бүйрек обыры, ұйқы безі обыры және сүт безі обыры
<i>CD3EAP</i>	CD3ε molecule associated protein	miR-371b-5p	ACUCAAAAAGAUGGCG GCACUUU	405, 699	Қуық асты безі және бүйрек ісігі
<i>CDK6</i>	cyclin dependent kinase 6	miR-5680	GAGAAAUGCUGGACU AAUCUGC	608, 795, 1526, 2467, 2675, 3114, 3949, 4507, 4579, 7009, 7220, 7447	Ұйқы безінің қатерлі ісігі және уротелий ісігі
<i>REEP3</i>	receptor accessory protein 3	miR-186-5p	CAAAGAAUUCUCCUU UUGGGCU	466, 2177, 2249	Ұйқы безінің обыры, бауыр обыры және бас және мойын обыры

2-кестенің жалғасы

<i>ANO8</i>	anoctamin 8	miR-6867-5p	UGUGUGUGUAGAGGAAGAAGGGA	173, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198	Қалқанша безінің қатерлі ісігі
<i>ARHGA P35</i>	Rho GTPase activating protein 35	miR-6512-5p	UACCAUUAGAAGAGCUGGAAGA	150, 3985	Колоректалды қатерлі ісігі
<i>BDH1</i>	3-hydroxybutyrate dehydrogenase 1	miR-642a-5p	GUCCCUCUCCAAAUGUGUCUUG	140	Бүйрек обыры, бауыр обыры және жатыр мойны обыры
<i>DOK6</i>	docking protein 6	miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA	2325, 2633, 2852	Асқазан және сүт безі қатерлі ісігі
<i>E2F8</i>	E2F transcription factor 8	hsa-miR-190a-3p	CUAUUAUCAAACAUAUCCU	148, 150, 152, 154	Жатыр мойны қатерлі ісігі
<i>EHD3</i>	EH domain containing 3	miR-6884-3p	CCCAUCACCUUCCGUCUCCCCU	962, 1546	Глиома
<i>FAM163 A</i>	family with sequence similarity 163 member A	miR-185-3p	AGGGGCUGGCUUCCUCUGGUC	79, 269	Гепатоцеллюлярлық карцинома
<i>GLI2</i>	GLI family zinc finger 2	let-7c-3p	CUGUACAACCUUCUAGCUUCC	1795	Колоректалды обыры
<i>MNT</i>	MAX network transcriptional repressor	miR-4430	AGGCUGGAGUGAGCGGAG	82, 675, 1180, 2263	Лимфомала ісік жасушалары
<i>WNT4</i>	Wnt family member 4	miR-95-5p	UCAAUAAAUGUCUGUUGAAUU	137, 1055	меланома обыры
<i>ZRANB1</i>	zinc finger RANBP2-type containing 1	miR-190a-3p	CUAUUAUCAAACAUAUCCU	2372, 2374, 2376, 2378, 2380	колоректалды обыры

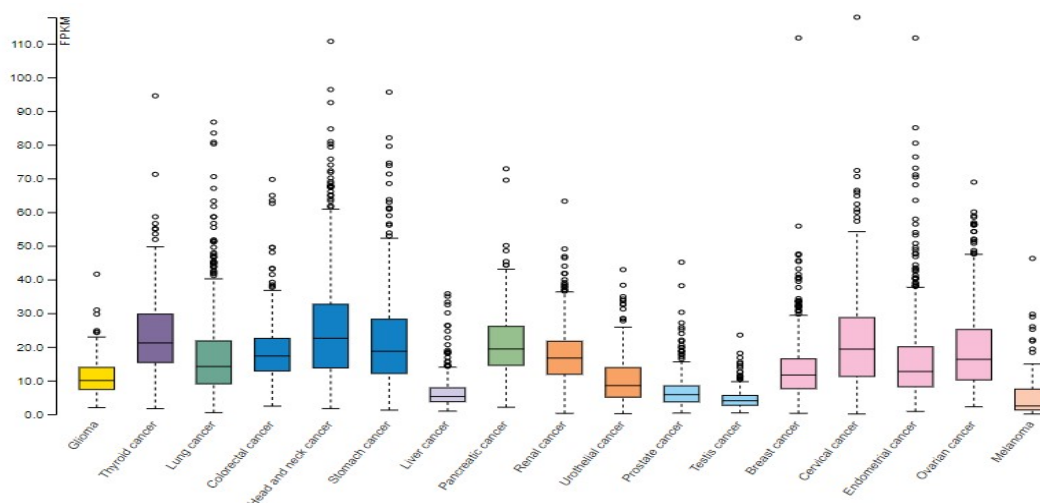
2-кестеде miRDB бағдарламасы бойынша есептелінді. Алайда, бір miRNA түрімен бірнеше гендердің mRNA-лары байланыса алатыны белгілі, дегенмен бұл жерде пайыздық көрсеткіші жоғары miRNA-ның түрлерін таңдап алдық. Сонымен қатар, бұл miRNA-лар қатерлі ісік кезінде транскрипциясы тежеледі соның салдарынан ген экспрессиясы жалпы алғанда төмен болады. Кестеде көрсетілген miRNA-мен байланысқан нысана гендер онкологиялық ауруларда негізгі гендер екендігі анықталды. Осы байланысқан гендердің бірнешеуіне мысал ретінде сипаттама беріп кеттік:

ABLIM1 – актин жіпшелерімен байланысатын және актин мен цитоплазмалық нысандар арасындағы өзара әрекеттесуге мүмкіндік туындататын LIM мырышпен байланыстыратын домені бар ақуызды кодтайды. *ABLIM1* гені miRDB бағдарламасында 172 miRNA-ға бағытталған. Соның ішінде miR-6512-5p түрі жоғарғы 100% дәлділікті көрсетті. Нуклеотидтік тізбегі 8-суретте көрсетілген.



8 Сурет – miRBase бағдарламасынан алынған miR-6512-5p циклдік тізбегі көрсетілген.

The human protein atlas бағдарламасының көмегімен RNA экспрессиясына талдау 9-суретте көрсетілген. *ABLIM1* гені қатерлі ісік тіндерінде төмен экспрессия көрсеткен гепатоцеллюлярлық карцинома екенін байқауға болады.

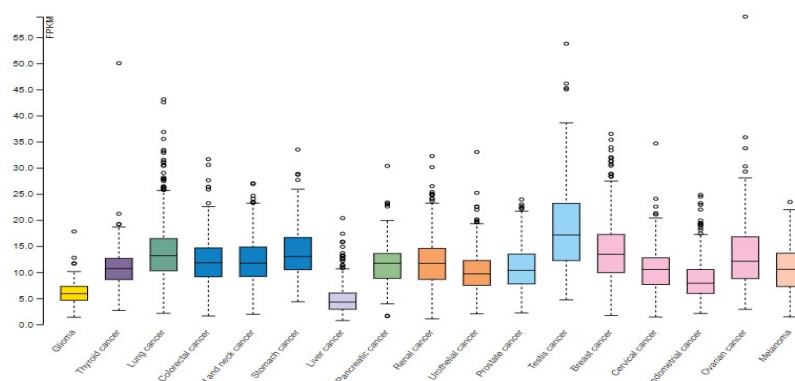


9 Сурет – *ABLIM1* генінің RNA экспрессиясы көрсетілген

3 Кесте – miR-8485-мен нысана ген *BAZ2A* арасындағы байланыс

miR Name	transcript name	leftmost position of predicted target site	folding energy (in - Kcal/mol)	heteroduplex	p value
hsa_miR_8485	NC_000012.12_c56636816_56595596 Homo sapiens chromosome 12, GRCh38.p13 Primary Assembly	39137	-30.90	GAGCGCTGTGTGTGTGTGTGTG : TATGC-ACACACACACACACAC	0E0
hsa_miR_8485	NC_000012.12_c56636816_56595596 Homo sapiens chromosome 12, GRCh38.p13 Primary Assembly	39146	-32.30	GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG : :: TATGCACACACACACACACAC	0E0
hsa_miR_8485	NC_000012.12_c56636816_56595596 Homo sapiens chromosome 12, GRCh38.p13 Primary Assembly	39152	-32.30	GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG : :: TATGCACACACACACACACAC	0E0
hsa_miR_8485	NC_000012.12_c56636816_56595596 Homo sapiens chromosome 12, GRCh38.p13 Primary Assembly	39156	-32.30	GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG : :: TATGCACACACACACACACAC	0E0
hsa_miR_8485	NC_000012.12_c56636816_56595596 Homo sapiens chromosome 12, GRCh38.p13 Primary Assembly	39195	-31.20	CTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG : TATGCACACACACACACACAC	2E-6
hsa_miR_8485	NC_000012.12_c56636816_56595596 Homo sapiens chromosome 12, GRCh38.p13 Primary Assembly	39234	-31.20	CTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG : TATGCACACACACACACACAC	5E-6
hsa_miR_8485	NC_000012.12_c56636816_56595596 Homo sapiens chromosome 12, GRCh38.p13 Primary Assembly	4304	-20.80	GCCAGTG-GTGGGTGTGTGTG TATGCACACACACACACACAC	8.38E-2

11-суретте көрсеткендей бауыр ісігі кезінде RNA экспрессиясының төмен болғанын байқаймыз, бірақ Каплан-Майер схемасы бойынша RNA экспрессиясы жоғары болған жағдайда ғана бауыр ісігінде биомаркер болуға болжам бар. Сонымен қатар, қуық асты безінің қатерлі ісігі кезінде жоғары экспрессияны көрсетеді, дегенменде энхансерлердің көмегімен простата ісігі кезінде транскрипцияны тежеуге маңызды рөл атқарады. Қуық асты безінің қатерлі ісігі кезінде Каплан-Майер схемасына үнілетін болсақ, мұнда жоғары экспрессия кезінде потенциалды биомаркер болуына ықтимал екенін 11-суреттен көруге болады.



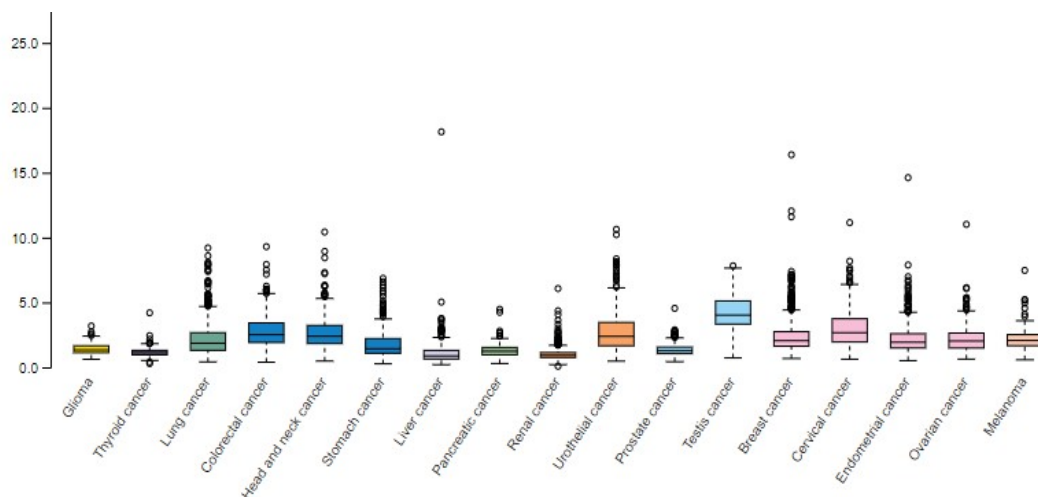
11 Сурет – Қатерлі ісік кезіндегі *BAZ2A* генің RNA экспрессиясы көрсетілген.

13-суретте көрсетілгендей RNA экспрессиясы гепатоцеллюлярлық карцинома (бауыр ісігі), қуық асты безінің қатерлі ісігі (простата ісігі), сүт безінің қатерлі ісігі, бүйрек ісігі, ұйқы безінің қатерлі ісігі сияқты ауру түрлерінде төмен экспрессияны көрсетті.

CD3EAP немесе *POLR1G* DNA-тәуелді RNA полимераза субстрат ретінде төрт рибонуклеозидтрифосфатты пайдалана отырып, DNA-ның RNA-ға транскрипциясын катализдейді. *CD3EAP* гені 67 түрлі miRNA-мен байланысады, соның ішінде miR-371b-5p молекуласының пайыздық көрсеткіші 98%-ға тең (14-сурет).



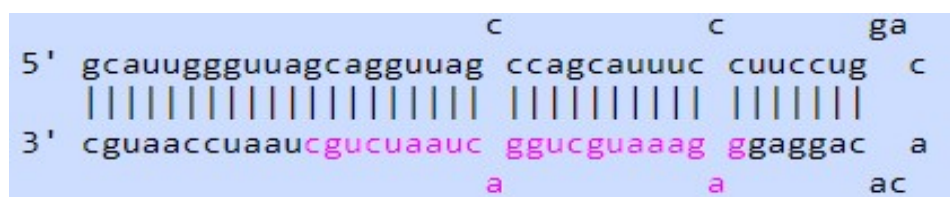
14 Сурет – miRBase бағдарламасында жүргізілген miR-371b-5p молекуласының тізбегі көрсетілген.



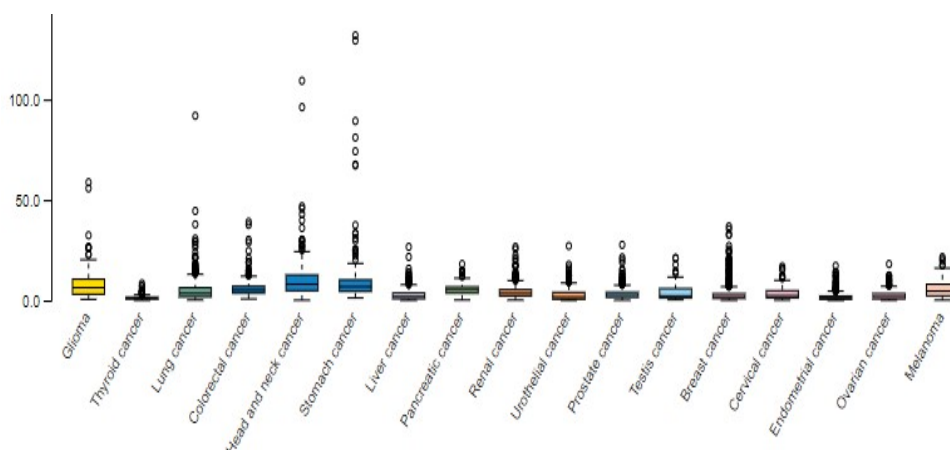
15 Сурет – *POLR1G* генінің RNA экспрессиясы көрсетілген.

15-суретте көрсетілгендей қатерлі ісік тіндерінің көпшілігі орташа және күшті ядролық иммунореактивтілікті көрсетті. Лимфомалардың, қуық асты безінің және бүйрек ісіктерінде экспрессияның төмен болғанын байқаймыз.

CDK6 – Бұл генмен кодталған ақуыз серин/треонин протеин киназаларының *CMGC* отбасының мүшесі болып табылады. Бұл киназа жасуша циклінің G1 фазасының прогрессиясы және G1/S ауысуы үшін маңызды болып табылатын протеинкиназа кешенінің каталитикалық суббірлігі болып табылады. miRDB бағдарламасының көрсетуі бойынша *CDK6* гені 601 түрлі miRNA түрімен байланысты және miR-5680 молекуласы таңдалып алынды (16-сурет).

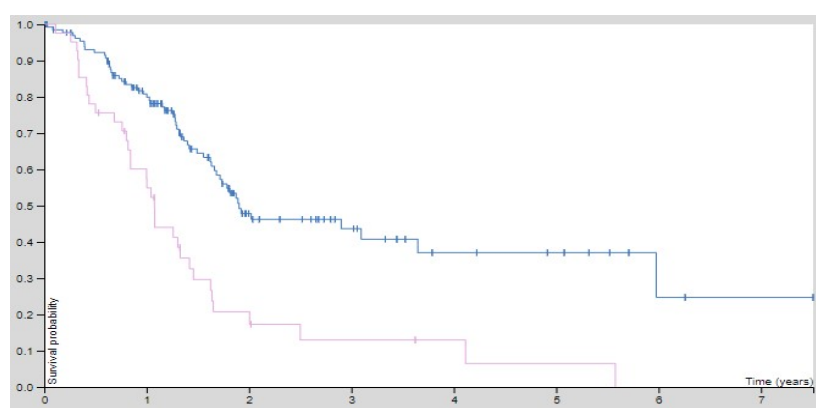


16 Сурет – miR-5680 молекуласының циклдік тізбегі көрсетілген.



17 Сурет – *CDK6* генінің қатерлі ісік кезіндегі RNA экспрессиясы көрсетілген.

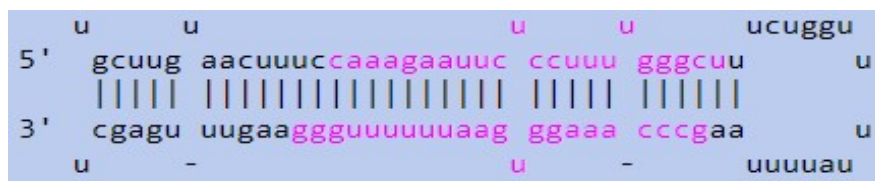
17-сурет көрсеткендей жалпы қатерлі ісік кезінде *CDK6* генінің RNA экспрессиясының төмен екенін көрсетеді. *CDK6* әдетте, гемопоэтикалық жүйенің қатерлі ісіктерінде, сүт безі қатерлі ісігінде, ұйқы безінің қатерлі ісігінде және меланомада кездесетін киназа белсенділігінің жоғарылауымен өзгереді, бұл *CDK6*-ны терапевтік емдеудің нысаны ретінде қарастыруға болады. Сонымен қатар, *CDK6* ингибиторлары сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарды емдеуде қолданылып келеді.



18 Сурет – Ұйқы безінің қатерлі ісігінің Каплан-Майер жоғарғы және төмен экспрессия кезіндегі 10 жыл аралығындағы өмір сүру схемалары көрсетілген.

REEP3 – микротүтікшелерді байланыстыратын ақуыз митоз кезінде эндоплазмалық торды хромосомалардан бөлу арқылы жасушаның дұрыс

бөлінуін және ядролық қабықтың қайта жиналуын қамтамасыз ету үшін қажет. *REEP3* гені 278 түрлі miRNA-мен байланысты, соның ішінде miR-186-5p бағытталған. miR-186-5p молекуласының нуклеотидті тізбегі 19-суретте бейнеленген.

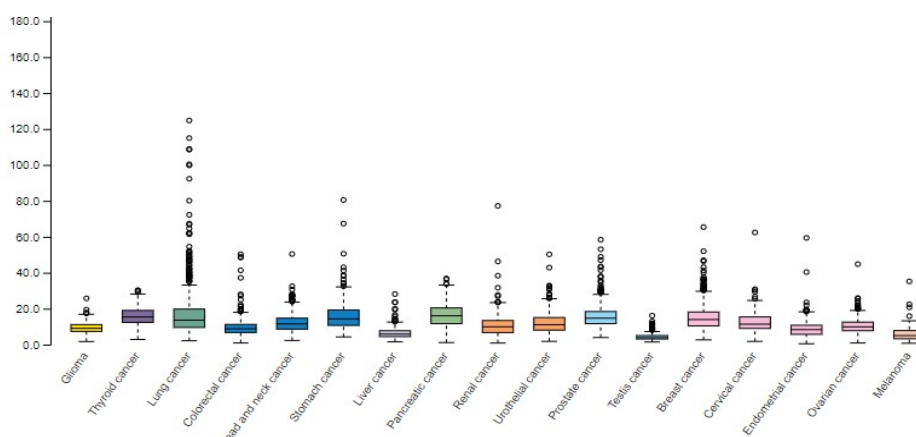


19 Сурет – miR-186-5p молекуласының циклдік тізбегі.

5-кестеде RNA22 бағдарламасының көмегімен анықталған *REEP3* гені мен miR-186-5p молекуласының байланыс сайттарын анықтауға болады.

5 Кесте – miR-186-5p-мен нысана ген *REEP3* арасындағы байланыс

miR Name	transcript name	leftmost position of predicted target site	folding energy (in - Kcal/mol)	heteroduplex	p value
hsa_miR_186_5p	NC_000010.11_63521353_63625128 Homo sapiens chromosome 10, GRCh38.p13 Primary Assembly	51630	-13.20	ATCCCCAAACCCAGTTTCTTTG TCGGGTTTTCTCTTAAGAAAC	3.52E-1
hsa_miR_186_5p	NC_000010.11_63521353_63625128 Homo sapiens chromosome 10, GRCh38.p13 Primary Assembly	86227	-16.50	TGCCATCTATGGAGAAGTCTTTA TCGG-GTTTTCTCTTAAGAAAC	1.89E-1



20 Сурет – *REEP3* генінің RNA экспрессиясы көрсетілген.

Ұйқы безінің қатерлі ісігі үшін болжамдық маркер ретінде қарастырамыз. *REEP3* гені экспрессиясын ынталандырушы miR-186-5p молекуласы болып табылады (20-сурет). Сонымен қатар, *REEP3* miR-186-5p нысана геномы болды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазіргі таңда кез келген онкологиялық аурулардың алдын алуда арнайы диагностикалар, оны емдеудің әдіс тәсілдері жүйелі емес. Осыған орай бүгінгі күні молекулалық биология және генетика саласында miRNA-ның алатын орны ерекше. Айтып кеткендей miRNA-лар гендердің реттелуіне ғана қатысып қоймай, организмде әртүрлі биологиялық процестерге жауапты.

Біздің қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу тақырыбымыз бойынша қойылған міндеттерден келесідей нәтижелер алынды:

-Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен онкологиялық ауруларда негізгі қызмет атқаратын 18 (*ABLIM1, BAZ2A, CBX3, CD3EAP, CDK6, REEP3, ANO8, ARHGAP35, ARRB1, BDH1, DOK6, E2F8, EHD3, FAM163A, GLI2, MNT, WNT4, ZRANB1*) гендерді анықтап, тізімін жасадық.

-Электрондық дерекқорлар базасынан негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтадық.

-miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалардың көмегімен - байланысатын атты miR-6885-3p, miR-8485, miR-5011-5p, miR-371b-5p, miR-371b-5p, miR-5680, miR-186-5p, miR-6867-5p, miR-6512-5p, miR-665, miR-642a-5p, miR-9-5p, miR-190a-3p, miR-6884-3p, miR-185-3p, let-7c-3p, miR-4430, miR-95-5p, miR-190a-3p miRNA-дың әрекеттесетін онкологиялық нысана гендерін анықтадық.

-miRDB және RNA22 атты биоинформатикалық бағдарламалардың есептеуін альтернативті түрде салыстыру ретінде қолданып, miRDB бағдарламасымен есептеудің дәлдігін көрсете алдық.

Осы аталған miRNA-мен гендердің тобын онкологиялық ауруларды диагностикалауда болжамды түрде биомаркер ретінде ұсынуға болады. Өйткені осы аталған miRNA-мен байланысқан гендер әртүрлі онкологиялық ауруларда негізгі қызмет атқарады. Сонымен қатар осы ұсынған miRNA-мен гендердің тобын эксперименттік жағдайда зерттеуге бағыт бағдар ретінде таңдап алып, эксперименттік жүйемен салыстырып көру алдағы магистрлік жұмыстарымда орындалатын болады.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

DNA (deoxyribonucleic acid) – дезоксирибонуклеин қышқылы

RNA (ribonucleic acid) – рибонуклеин қышқылы

mRNA(matrix RNA) – ақпараттық рибонуклеин қышқылы

miRNA (microRNA)– микро- рибонуклеин қышқылы

XPO5 – экспортин 5

СБІ – сүт безінің қатерлі ісігі

UTR (untranslated region)– кодталмайтын аймақ

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Berman J. Modern classification of neoplasms: reconciling differences between morphologic and molecular approaches. BMC Cancer. 2005; 5:100. Published 2005 Aug 10. doi:10.1186/1471-2407-5-100
- 2 Kriehoff-Henning E., Folkerts J, Penzkofer A., Weg-Remers S. Cancer – an overview. Med Monatsschr Pharm. 2017 Feb; 40(2):48-54. English, German. PMID: 29952494.
- 3 Sarkar S, Horn G, Moulton K, et al. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. Int J Mol Sci. 2013; 14(10):21087-21113. Published 2013 Oct 21. doi:10.3390/ijms141021087
- 4 Hausman DM. What Is Cancer? Perspect Biol Med. 2019; 62(4):778-784. doi: 10.1353/pbm.2019.0046. PMID: 31761807.
- 5 Adjiri A. Identifying and Targeting the Cause of Cancer is Needed to Cure Cancer. Oncol Ther. 2016; 4(1):17-33. doi:10.1007/s40487-015-0015-6
- 6 Upadhyay A. Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. Genes Dis. 2020; 8(5):655-661. Published 2020 Sep 18. doi:10.1016/j.gendis.2020.09.002
- 7 Wacholder S. Precursors in cancer epidemiology: aligning definition and function. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Apr; 22(4):521-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0084. PMID: 23549395; PMCID: PMC3738010.
- 8 G. L. Russo. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. Biochem. Pharmacol. 74:533–544 (2007) doi: [10.1016/j.bcp.2007.02.014](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.02.014).
- 9 Mamyrbayev A., Djarkenov T., Dosbayev A., et al. The Incidence of Malignant Tumors in Environmentally Disadvantaged Regions of Kazakhstan. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17(12):5203-5209. Published 2016 Dec 1. doi:10.22034/APJCP.2016.17.12.5203
- 10 Scott Federhen. The NCBI Taxonomy database, Nucleic Acids Research. Volume 40, Issue D1, 1 January 2012, Pages D136–D143, <https://doi.org/10.1093/nar/gkr1178>
- 11 Correia de Sousa M., Gjorgjieva M., Dolicka D., Sobolewski C., Foti M. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. Int J Mol Sci. 2019; 20(24):6249. Published 2019 Dec 11. doi:10.3390/ijms20246249
- 12 Wang N., Zheng J., Chen Z., Liu Y., Dura B., Kwak M., Xavier-Ferrucio J., Lu Y.C., Zhang M., Roden C., et al. Single-cell microRNA-mRNA co-sequencing reveals non-genetic heterogeneity and mechanisms of microRNA regulation. Nat. Commun. 2019; 10:95. doi: 10.1038/s41467-018-07981-6.
- 13 Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in cancer. Annu. Rev. Pathol. 2014, 9, 287–314.
- 14 Hosseini H., Obradović M.M., Hoffmann M., Harper K.L., Sosa M.S., Werner-Klein M., Nanduri L.K., Werno C., Ehrl C., Maneck M., et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. Nature 2016, 540, 552–558.

- 15 Han J., Lee Y., Yeom K.H., Kim Y.K., Jin, H., Kim V.N. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes Dev.* 2011, 18, 3016–3027.
- 16 Park J.E., Heo I., Tian Y., Simanshu D.K., Chang H., Jee D., Patel D.J., Kim V.N. Dicer recognizes the 5' end of RNA for efficient and accurate processing. *Nature* 2011, 475, 201–205.
- 17 Schwarz D.S., Hutvagner G., Du T., Xu Z., Aronin N., Zamore P.D. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell* 2012, 115, 199–208.
- 18 Chen L., Heikkinen L., Wang C., Yang Y., Sun H., Wong G. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools. *Brief Bioinform.* 2019; 20(5):1836–1852. doi:10.1093/bib/bby054
- 19 Pasquinelli A.E. MicroRNAs and their targets: Recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat. Rev. Genet.* 2012, 13, 271–282.
- 20 Eiring A.M., Harb J.G., Neviani P., Garton C., Oaks J.J., Spizzo R., Liu S., Schwind S., Santhanam R., Hickey C.J., et al. miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts. *Cell* 2010, 140, 652–665.
- 21 Liu M., Roth A., Yu M., Morris R., Bersani F., Rivera M.N., Lu J., Shioda T., Vasudevan S., Ramaswamy S., et al. The IGF2 intronic miR-483 selectively enhances transcription from IGF2 fetal promoters and enhances tumorigenesis. *Genes Dev.* 2013, 27, 2543–2548.
- 22 Díaz-López A., Moreno-Bueno G., Cano A. Role of microRNA in epithelial to mesenchymal transition and metastasis and clinical perspectives. *Cancer Manag. Res.* 2014, 6, 205–216.
- 23 Acunzo M., Romano G., Wernicke D., Croce CM. 2015. MicroRNA and cancer a brief overview. *Advances in Biological Regulation* 57:1–9 DOI 10.1016/j.jbior.2014.09.013
- 24 McGuire A., Brown J.A., Kerin M.J. 2015. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. *Cancer and Metastasis Reviews* 34(1):145–155 DOI 10.1007/s10555-015-9551-7.
- 25 Hemmatzadeh M., Mohammadi H., Jadidi-Niaragh F., Asghari F., Yousefi M. The role of oncomirs in the pathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2016, 78, 129–139.
- 26 Serpico D., Molino L., Di Cosimo S. microRNAs in breast cancer development and treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2014, 40, 595–604.
- 27 Hemmatzadeh M., Mohammadi H., Jadidi-Niaragh F., Asghari F., Yousefi M. The role of oncomirs in the pathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2016, 78, 129–139.
- 28 Eichelser C., Flesch-Janys D., Chang-Claude J., Pantel K., Schwarzenbach H. Deregulated serum concentrations of circulating cell-free microRNAs miR-17, miR-34a, miR-155, and miR-373 in human breast cancer development and progression. *Clin. Chem.* 2013, 59, 1489–1496.

- 29 Yang C., Tabatabaei S.N., Ruan X., Hardy P. The Dual Regulatory Role of MiR-181a in Breast Cancer Cell. *Physiol. Biochem.* 2017, 44, 843–856.
- 30 Lan C., Peng H., McGowan E.M., Hutvagner G., Li J. An isomiR expression panel based novel breast cancer classification approach using improved mutual information. *BMC Med. Genomics* 2018, 11, 118.
- 31 Lin S., Gregory R.I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2015, 15, 321–333.
- 32 Walz A.L., Ooms A., Gadd S., Gerhard D.S., Smith M.A., Guidry Auvil J.M., Meerzaman D., Chen Q.R., Hsu C.H., Yan C., et al. Recurrent DGCR8, DROSHA, and SIX homeodomain mutations in favorable histology Wilms tumors. *Cancer Cell* 2015, 27, 286–297.
- 33 Wen J., Lv Z., Ding H., Fang X., Sun M. Association of miRNA biosynthesis genes DROSHA and DGCR8 polymorphisms with cancer susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2018, 38, BSR20180072.
- 34 Yan M., Huang H.Y., Wang T., Wan Y., Cui S.D., Liu Z.Z., Fan Q.X. Dysregulated expression of dicer and drosha in breast cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2012, 18, 343–348.
- 35 Nathan Wong, Xiaowei Wang. miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations. *Nucleic Acids Research*, Volume 43, Issue D1, 28 January 2015, Pages D146–D152, <https://doi.org/10.1093/nar/gku1104>
- 36 Ana Kozomara, Maria Birgaoanu, Sam Griffiths-Jones. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Research*, Volume 47, Issue D1, 08 January 2019, Pages D155–D162, <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
- 37 Phillipe Loher, Isidore Rigoutsos. Interactive exploration of RNA22 microRNA target predictions. *Bioinformatics*, Volume 28, Issue 24, December 2012, Pages 3322–3323, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts615>

ғылыми кеңесшісінің «Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу» тақырыбына

ПІКІРІ

Қазіргі таңда *in vitro*, *in vivo*-лық зерттеулермен қатар *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық тұрғыда зерттеулерге биология ғылымдарында қызығушылық артуда. *In silico*-лық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда экономикалық және уақыт жағынан тиімдірек болып келеді. Сонымен қатар алға қойған мақсатты эксперименттік жұмыс барысына бағыт бағдар бере алады. Соңғы жылдары miRNA-ның онкологиялық аурулар дамуына жауапты гендердің mRNA-мен өзара әрекеттесуі белсенді түрде зерттелуде. Өйткені miRNA-гендердің реттелуіне қатысатын, ұзындығы 18-25 нуклеотидтен тұратын кодталмаған РНҚ молекулалары. miRNA-ның әліде болса зерттелмеген қырлары өте көп. Осыған орай Алтынбектің зерттеу тақырыбы «Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу» тақырыбында орындалып отыр.

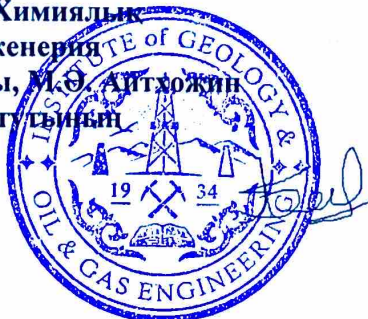
Мірзақұл Алтынбек Бақытұлы 2021-2022 оқу жылының басынан М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтының «Құрылымдық және функционалдық геномика» зертханасында менің кеңесшілігіммен диплом жұмысы бойынша практикасын өтті. Сонымен қатар Satbayev University-нің химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының меңгерушісі Амитова А.А. жетекшілігімен өзара белсенді жұмыс жасағаны дипломдық жұмыстан көрініп тұр. Практикадан өту барысында биоинформатикалық программалармен жұмыс жасауды, сонымен қатар эксперименттік жағдайда РНҚ/ДНҚ бөлу, ПТР әдістерін меңгерді. Алтынбектің зерттеу жұмысында гендердің базасын NCBI GenBank, miRNA-дың базасын miRBase базасынан жүктеп алынды. miRNA-мен гендердің mRNA-ның әрекеттесуі miRDB және RNA22 сияқты miRNA-лармен гендердің байланыс сайттарын табатын програманы қолдану арқылы жүзеге асты.

М. Алтынбектің биоинформатикалық тұрғыда зерттеу тақырыбы бойынша халықаралық конференцияларда жұмыстары жарияланды. Жұмысының нәтижесінде қазіргі таңдағы онкологиялық ауруларды зерттеуде арнайы miRNA-мен гендердің топтары сипатталды. Сонымен қатар miRNA-мен гендердің mRNA-ның өзара байланысу сайттарын анықтаудағы биоинформатикалық програмаларды салыстырмалы түрде қолданып программалардың есептеу дәлдігін көрсете білді. Алтынбектің жұмысы нәтижелі, әрі өзекті екенін ескере отырып, жақсы деген пікірдемін.

Ғылыми кеңесшісі:

Satbayev University-нің Химиялық және Биохимиялық инженерия кафедрасының тьюторы, М.Ә. Айтхожин атындағы МБЖБ институтының

ғылыми қызметкері



Белкожаев А.М.

**Satbayev University, химиялық және биохимиялық
инженерия кафедрасының 4 курс студенті**
**Мірзақұл Алтынбектің «Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-
дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда
зерттеу» тақырыбына**

РЕЦЕНЗИЯ

Мірзақұл Алтынбектің «Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу» тақырыбы қазіргі таңда өзекті мәселе болып табылады. Өйткені биоинформатикалық зерттеу жұмыстары биотехнология ғылымының негізгі бағыттарының бірі болып отыр. Зерттеу жұмысында әдебиетке шолу бөлімі толыққанды бөлім тақырыптарымен қамтылған. Дипломдық жұмыс құрылымы кіріспеден және 3 бөлімнен тұрады. Қолданылған ғылыми әдебиеттер саны pubmed бөліміндегі соңғы шыққан мақалалардан жинақталған.

Зерттеу әдістерінде Мірзақұл Алтынбек биоинформатикалық қол жетімді miRDB, miRWalk және RNA22 сияқты микроРНК-лармен гендердің байланыс сайттарын табатын програмаларды қолданған. Зерттеу әдістері заманауи программаларды қамтып, биоинформатиканың жаңа қырында зерттеу жұмыстарын атқарған.

Зерттеу жұмысының мақсаты miRNA-дың онкологиялық ауруларда негізгі рөл атқаратын нысана гендердің mRNA-мен әрекеттесуін *in silico* жағдайында зерттеу болып табылады. Дипломдық жұмыстың міндеттеріне сай яғни, биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен онкологиялық ауруларда негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасап, электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, ENSEMBL) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтап, miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалардың көмегімен miRNA-ның байланысатын онкологиялық нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлерды тапқан.

Дипломдық жұмыстың академиялық жазу сапасы өте жоғары, ұқыпты жауапкершілікпен жазылған. Жұмыста кестелер, схемалар және суреттер толығымен қамтылған. Студенттің дипломдық жұмысын жақсы деп бағалап, дипломдық жұмыс толығымен орындалғанын растаймын.

Рецензент:

Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-ның
Биология және биотехнология кафедрасының
профессоры, б.ғ.к.



Атамбаева Ш.А.

Метаданные

Подразделение

ИГИНГД

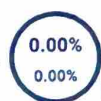
Список возможных попыток манипуляций с текстом

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще всего характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

Замена букв		0
Интервалы		0
Микропробелы		2
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		0

Объем найденных подоби

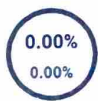
Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



КП1

25

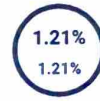
Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

4792

Количество слов



КЦ

37302

Количество символов

Подобия по списку источников

Просмотрите список и проанализируйте, в особенности, те фрагменты, которые превышают КП №2 (выделенные жирным шрифтом). Используйте ссылку «Обозначить фрагмент» и обратите внимание на то, являются ли выделенные фрагменты повторяющимися короткими фразами, разбросанными в документе (совпадающие сходства), многочисленными короткими фразами расположенными рядом друг с другом (парафразирование) или обширными фрагментами без указания источника («криптоцитаты»).

10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	--	---

из базы данных RefBooks (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из домашней базы данных (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из программы обмена базами данных (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из интернета (0.00 %)

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

АҢДАТПА

«Қатерлі ісіктің дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу» атты дипломдық жұмыс 34 бетте баяндалған. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтіні 5 кесте және 20 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны - 37.

Зерттеу жұмысының мақсаты: miRNA-дың онкологиялық ауруларда негізгі рөл атқаратын нысана гендердің mRNA-мен әрекеттесуін in silico жағдайында зерттеу. Дипломдық жұмыстың міндеттері: Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен онкологиялық ауруларда негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау; Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, ENSEMBL) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау; miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалардың көмегімен miRNA-ның байланысатын онкологиялық нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлерді табу. Түйін сөздер: miRNA, mRNA, гендер, NCBI, miRBase, miRDB.

АННОТАЦИЯ

Дипломная работа «биоинформатическое исследование взаимодействия miRNA с mRNA генов в связи с развитием рака» изложена на 34 страницах. В структуру дипломной работы входит введение и 3 раздела (обзор источников научной литературы, использованные материалы и подходы и результаты исследований). Текст дипломной работы представлен 5 таблицами и 20 рисунками. Количество изученной научной литературы - 37.

Цель исследовательской работы: изучение взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней, играющих ключевую роль при онкологических заболеваниях в условиях in silico. Задачи дипломной работы: выявление и составление списка генов, выполняющих основную функцию при онкологических заболеваниях, с помощью биоинформатических программ; определение генов-мишеней основной miRNA и особенностей их связывания в базе электронных баз данных (NCBI, miRBase, ENSEMBL); и поиск предполагаемых биомаркеров генов связывающих онкологических мишеней miRNA с помощью программ компьютеров miRDB и RNA22.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, гены, NCBI, miRBase, miRDB.

ANNOTATION

The diploma work "bioinformatic study of the interaction of miRNA with mRNA genes in connection with the development of cancer" is presented on 34 pages. The structure of the diploma work includes an introduction and 3 sections (review of sources of scientific literature, materials and approaches used, and research results). The text of the diploma is represented by 5 tables and 20 figures. The number of scientific literature studied is 37.

The purpose of the research work is to study the interaction of miRNA with mRNA of target genes that play a key role in oncological diseases under in silico conditions. The objectives of the diploma work: identification and compilation of a list of genes that perform the main function in oncological diseases using bioinformatic programs; identification of target genes of the main miRNA and features of their binding in the database of electronic databases (NCBI, miRBase, ENSEMBL); search for prospective biomarkers of genes binding oncological targets of miRNA using computer programs miRDB and RNA22.

Keywords: miRNA, mRNA, genes, NCBI, miRBase, miRDB.

МАЗМҰНЫ

Кіріспе	НЕГІЗГІ БӨЛІМ	9
1	ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	10
1.1	Қатерлі ісік ауруы және оған әсер ететін негізгі факторлар	10
1.2	miRNA және оның биогенезі	12
1.3	Қатерлі ісік кезіндегі miRNA-ның негізгі рөлі және miRNA биогенезінің тұрақсыздануы	15
2	МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ	17
2.1	Зерттеуде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар	17
2.2	NCBI сайтында гендердің құрылысын, қызметін анықтау	18
2.3	miRBase базасымен жұмыс жасау	18
2.4	miRDB және RNA22 программасы бойынша miRNA молекулаларын анықтау	19
3	НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР	20
3.1	Биоинформатикалық miRDB бағдарламаларының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері	20
	ҚОРЫТЫНДЫ	30
	Қысқартулар тізімі	31
	ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	32
	Қосымша	35

КІРІСПЕ

Қатерлі ісік аурулары бүкіл әлемде адам өлімінің басты себептерінің бірі болып табылады. Сонымен қатар бұл ауруларды ерте сатыда алдын ала анықтаудың шынайы әдістерінің болмауы осы ауру түрін емдеудің басты мәселесі болып отыр. Соңғы жылдары әлемдегі онкологиялық науқандардың зерттелуін және басты фактор болып және олардың miRNA-ға байланысты miRNA