

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

Турабаева Ляззат Избасаровна

Қазақстан тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуымен ассоциациясын
анықтау үшін FOXP3 генінің құрылымдық ерекшеліктерін талдау

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



КОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ
ХжБИ кафедра меңгерушісі
Ph.D. докторы
Амитова А.А.
05 2022 ж.

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Қазақстан тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуымен ассоциациясын анықтау үшін FOXR3 генінің құрылымдық ерекшеліктерін талдау»

5B070100 – «Биотехнология» мамандығы

Орындаған: Турабаева Л.И.

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 2022 ж.

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

ХЖБИ кафедра меңгерушісі

Ph.D. доктор

Амитова А.А

05 2022ж.

Дипломдық жұмыс орындауға
ТАПСЫРМА

Білім алушы: Турабаева Л.И.

Тақырыбы : «Қазақстан тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуымен ассоциациясын анықтау үшін *FOXР3* генінің құрылымдық ерекшеліктерін талдау»

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

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2022 жылғы "1" маусым

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

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі

а) Ген, ДНК/РНҚ, геннің полиморфизмі, ген экспрессиясы, FOXР3 генінің құрылысы, қызметі;

б) Онкология, сүт безі ісігі;

в) ДНК бөлу әдісі. ПТР немесе ПЦР әдісі, оның түрлері;

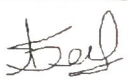
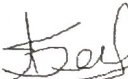
Ұсынылатын негізгі әдебиет: 40 атау

Дипломдық жұмысты дайындау

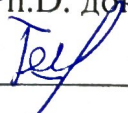
КЕСТЕСІ

Бөлімдер атауы, қарастырылған мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Әдебиетке аналитикалық шолу	Қаңтар	-
Материалдар мен әдістер	Ақпан	-
Зерттеу қорытындылары: лабораториялық жұмыстар	Наурыз	-

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)	26.05.2022	
Ғылыми кеңесшісі	Белкожаев А.М. (тьютор, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, PhD кандидат)	06.05.2022	

Ғылыми жетекші  Ph.D. докторы Амитова А. А.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы  Турабаева Л.И.

Күні

" 04 " 05 2022 ж

АНДАТПА

Зерттеу жұмысымыздың тақырыбы: «Қазақстан тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуымен ассоциациясын анықтау үшін *FOXP3* генінің құрылымдық ерекшеліктерін талдау». Дипломдық жұмыс кіріспеден, 3 бөлімнен және қорытындыдан, 7 суреттен, 2 кестеден, 40 әдебиет көздерінен, жалпы көлемі 30 беттен тұрады. Дипломдық жұмыстың мақсаты: Қазақстан Республикасының тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуына байланысты *FOXP3* генінің құрылымдық-функционалдық ерекшеліктерін зерттеу. Зерттеу жұмыстың негізгі міндеттері: *FOXP3* генінің құрылымдық қызметтерін NCBI сайтында анықтап, талдау жасау; Сүт безі ісігімен *FOXP3* генінің арасындағы байланыстар бойынша ғылыми мақалалар қарастыру; Сүт безі ісігімен ауыратын және сау әйелдердің қан үлгілерін топтастыру, және ДНҚ бөлу әдісін үйрену; *FOXP3* генінің rs3761548 аймағындағы полиморфизмді тексеру. Қолданылған зерттеу әдістері: ДНҚ бөлу әдісі, полимеразды тізбекті реакция (ПТР), полиакриламидті гелдегі электрофорез әдісі, статистикалық талдау әдісі. *Кілттік сөздер*: ген, полиморфизм, сүт безі ісігі, онкология.

АННОТАЦИЯ

Тема нашей исследовательской работы: «Анализ структурных особенностей гена *FOXP3* для выявления ассоциации с развитием рака молочной железы среди населения Казахстана». Дипломная работа состоит из введения, 3 глав и заключения, 7 рисунков, 2 таблиц, 40 источника литературы, общим объемом 30 страниц. Цель дипломной работы: изучить структурно-функциональные особенности гена *FOXP3*, связанные с развитием рака молочной железы у населения Республики Казахстан. Основные задачи исследовательской работы: выявление и анализ структурных функций гена *FOXP3* на сайте NCBI; Рассмотрение научных статей по связям между геном *FOXP3* при опухоли молочной железы; группировка образцов крови больных и здоровых женщин при опухоли молочной железы и изучение метода разделения ДНК; исследование полиморфизма гена *FOXP3* в области rs3761548. Используемые методы исследования: выделение ДНК, полимеразная цепная реакция (ПЦР), метод электрофореза в полиакриламидном геле, метод статистического анализа. *Ключевые слова:* ген, полиморфизм, опухоль молочной железы, онкология.

ANNOTATION

The topic of our research work: «Analysis of the structural features of the *FOXP3* gene to identify an association with the development of breast cancer among the population of Kazakhstan». The thesis consists of an introduction, 3 chapters and a conclusion, 7 figures, 2 tables, 40 sources of literature, with a total volume of 30 pages. The purpose of the thesis: to study the structural and functional features of the *FOXP3* gene associated with the development of breast cancer in the population of the Republic of Kazakhstan. The main objectives of the research work: identification and analysis of the structural functions of the *FOXP3* gene on the NCBI website; Review of scientific articles on the links between the *FOXP3* gene in breast tumors; grouping of blood samples of patients and healthy women with breast tumors and studying the method of DNA separation; study of the polymorphism of the *FOXP3* gene in the rs3761548 region. Research methods used: DNA separation method, polymerase chain reaction (PCR), polyacrylamide gel electrophoresis method, statistical analysis method.

Key words: gene, polymorphism, breast tumor, oncology.

МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ	9
НЕГІЗГІ БӨЛІМ	
1 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	10
1.1 Сүт безінің қатерлі ісігі	10
1.2 Қатерлі ісіктің дамуындағы геномның рөлі	11
1.3 <i>FOXP3</i> генінің құрылымы және локализациясы	13
1.4 <i>FOXP3</i> генінің механизмі мен қызметі және <i>FOXP3</i> учаскелерінің ассоциациялары	14
1.5 <i>FOXP3</i> генінің қатерлі ісік ауруының дамуындағы рөлі	15
2 МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ	17
2.1 ДНҚ-ны бөліп алу әдісі	17
2.2 Концентрацияны өлшеу әдістері	18
2.3 Полимеразды тізбекті реакция және оның кезеңдері	18
2.4 Гель-электрофорез	19
2.5 Статистикалық талдау	21
3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР	22
3.1 <i>FOXP3</i> генінде полиморфизмді тестілеу	22
3.2 <i>FOXP3</i> генінің rs3761548 учаскесінде полиморфизмді сынау	22
ҚОРЫТЫНДЫ	22
Қысқартулар тізімі	23
ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	24

КІРІСПЕ

Бүгінгі күнде онкологиялық аурулардың ішінде сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ) агрессивті өсуімен және белсенді метастаздану қабілетімен сипатталатын қатерлі ісік болып табылады. Статистикаға сәйкес, Қазақстанда сүт безінің қатерлі ісіктерімен ауыратындардың деңгейі соңғы 15 жылда екі еседен астам өсуде. Алматы облысында соңғы бес жыл ішінде әйел кеудесінің қатерлі ісіктерінің саны біртіндеп артып келеді. Қатерлі ісікті зерттеу саласындағы айтарлықтай жетістіктерге қарамастан, сүт безі қатерлі ісігі денсаулық сақтаудың маңызды мәселесі болып қала береді. Молекулярлық биологиялық әдістер адам геномынында қазіргі уақытта канцерогенез механизмдерін зерттеуде қажетті және тез дамып келе жатқан компонентке айналды.

Өзектілігі. Онкологиялық ауруларда ДНҚ диагностикасы мутациялардың тасымалдаушыларын анықтауға және профилактикалық емдеу жүргізуге көмектеседі. Кандидат гендердегі полиморфты маркерлерді іздеу және олардың гендік аурулармен байланысын анықтау ең перспективалы және қазірдің өзінде дәлелденген зерттеу әдістерінің бірі болып табылады. Сондықтан біздің зерттеу жұмысымызда сүт безі ісігімен *FOXP3* генінің құрылымдық-функционалдық ерекшеліктерін зерттеу маңызды жұмыстардың бірі болып табылады.

Ғылыми жаңалығы. Зерттеу жұмысы сүт безі ісігінің даму қаупінің жоғарылауымен байланысты гендерінің полиморфты маркерлерін іздеуге және анықтауға бағытталған.

Зерттеу нысаны: Сүт безі ісігі анықталған науқастардың және сау әйел-донорлардың күре тамырынан бөлініп алынған ДНҚ үлгілері.

Зерттеу әдістері: ДНҚ бөлу әдісі, полимеразды тізбекті реакция (ПТР), полиакриламидті гелдегі электрофорез әдісі, статистикалық талдау әдісі.

Жұмыстың мақсаты: Қазақстан Республикасының тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуына байланысты *FOXP3* генінің құрылымдық-функционалдық ерекшеліктерін зерттеу.

Міндеттер:

1. *FOXP3* генінің құрылымдық қызметтерін NCBI сайтында анықтап, талдау жасау
2. Сүт безі ісігімен *FOXP3* генінің арасындағы байланыстар бойынша ғылыми мақалалар қарастыру
3. Сүт безі ісігімен ауыратын және сау әйелдердің қан үлгілерін топтастыру, және ДНҚ бөлу әдісін үйрену
4. *FOXP3* генінің rs3761548 аймағындағы полиморфизмін тексеру

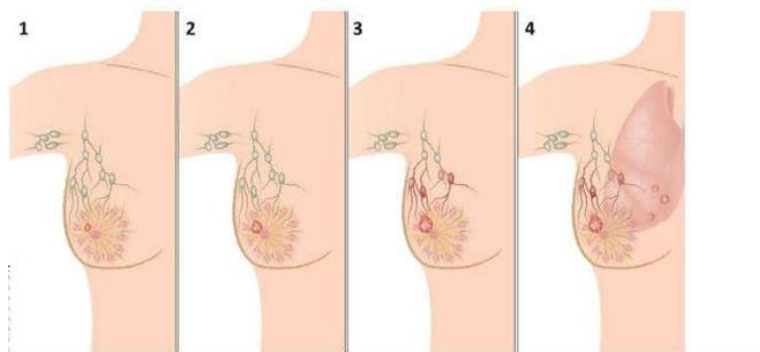
Жұмысты орындаудың практикалық базасы: М. Ә. Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институтының ғылыми қызметкері Белкожаев Аяз Маратовичтің кеңесшілігімен, осы институттың құрылымдық және функционалдық зертханасында практикадан өту барысы жүргізілді.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

1 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 Сүт безінің қатерлі ісігі

Зерттеулердегі маңызды жетістіктерге қарамастан, сүт безі қатерлі ісігі денсаулық сақтаудың маңызды проблемасы және биомедициналық зерттеулердің басты басымдығы болып қала береді. Онымен ауыру агрессивті, дүние жүзі бойынша ауыратын адамдар саны шамамен 17 000 000. Жаңа жыл сайын, бұл ауру алаңдатарлық жоғары болып қалады [1-2]. Дегенмен, қазірдің өзінде әйелдер үшін орнатылған диагноз өлім - жітімді жақсартты, бірақ, өкінішке орай, метастаз жағдайында өмір сүрудің медианасы күрт төмен (1-сурет). Бүкіл әлемде сүт безі ісігі - бұл әйелдерге әсер ететін, ең көп таралған қатерлі ісік және ол ауру 5-10 жыл таяуда күтіледі және өлім айтарлықтай өседі [3].

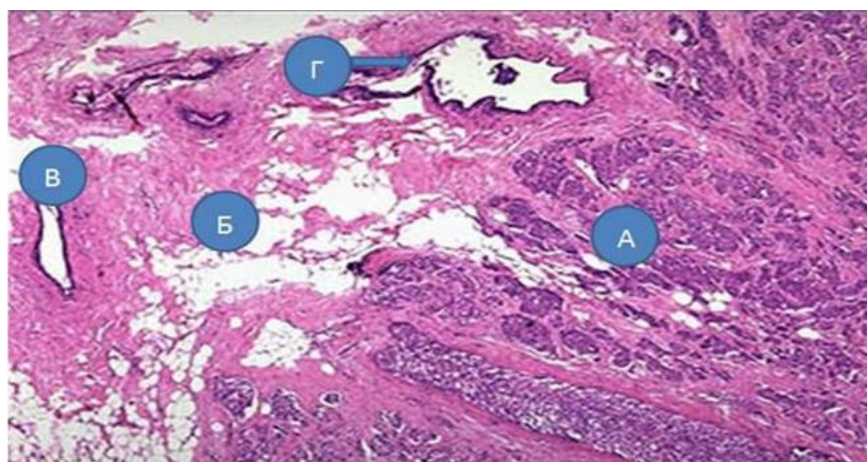


1 Сурет - Сүт безі ісігінің дамуының 4 сатыға жіктелуі:

1 - Сатысында, түйін 2 см-ге іскен май клеткасына кіріп іспеген, метастаз жоқ. 2 - Сатысында 2-5 см дейін, метастаз жоқ. 3 - Сатысында 5 см-ден үлкен, регионалды метастаз бар. 4 - Сатысында 5 см жоғары метастаз бар, басқа ағзаларға таралған.

Қатерлі ісік ауруының бұл көрсеткіштері дамушы елдерде пропорционалды түрде жоғары болады деп күтілуде, 20 жылдан кейін өлім-жітімнің 55% және 58% өсуіне қол жеткізілді [4]. Әрине, жүйелік стандарттаудың арқасында көпшілік үшін алтын стандартты тәсіл ретінде химиотерапия, қатерлі ісік түрлері және қалыпты жақсарту өмір сүру және уыттылықтың төмендеуі, ғылыми тұрғыдан үлкен қызығушылық тудырады, фармацевтика өнеркәсібінің қоғамдастығы және қаржыландыруы таргеттік терапияға тартылды [5-6]. Дегенмен, терапияға төзімділік "үлкен" проблема болып табылады және өмір сүру деңгейінің айтарлықтай жақсаруы бұрынғысынша зерттеушілердің арманы болып қалады. Соңғы онжылдықта сүт безі қатерлі ісігі саласында үлкен күш жұмсалды [7]. Зерттеушілердің қызығушылығы - жақында сүт безі обыры пайда болатын жас әйелдер. Сенімді дәлелдер 45 жастан асқан әйелдерде сүт безінің қатерлі ісігі бар деп болжайды,

өлімнің басты себебі - қатерлі ісік ауруынан болатын сөзсіз (2-сурет). Сонымен қатар, қазіргі кездегі деректер, дамушы елдерде жас әйелдерде, дамыған елдермен салыстырғанда айтарлықтай ауыртпалық бар және бұл жас әйелдердің пропорционалды емес саны жыл сайын қатерлі ісіктің осы түріне байланысты өледі. Сүт безі онкологиясы жағдайында жас әйелдің нақты анықтамасы әр түрлі болады, сонымен қатар, көптеген мақалаларда 35, 40 немесе 45 жастағы әйелдер туралы айтады [8]. Алайда бірнеше зерттеулер мұны растайды, әйелдер арасында сүт безі ісігімен пременопаузе, одан әрі өте ерте ауруы бар әйелдерге бөлу (40 жаста), салыстырмалы түрде ерте ауру (40-49 жас) болуы [9].



2 Сурет - Сүт безі ісігі

А. Ісік жасушаларының инвазиясы; Б. Май тіні; В. Строма;
Г. Өзгерген протокип.

1.2 Қатерлі ісіктің дамуындағы геномның рөлі

Геном - организмнің жасушасында орналасқан тұқым қуалайтын материалдың жиынтығы. Геномда денені құру және сақтау үшін қажетті биологиялық ақпарат бар. Көптеген геномдар, соның ішінде адам геномы және барлық басқа жасушалық тіршілік формаларының геномдары ДНҚ-дан тұрады, бірақ кейбір вирустарда РНҚ геномдары болады [10].

Қатерлі ісіктің себебінің, байланысын түсінудің жақсаруына қарамастан, көп нәрсе қалады, геномдық және геномдық емес факторлар қоздыратын механизмдерге қатысты белгісіз канцерогенез, жасушалық инвазия мен метастазды ынталандырады және қатерлі ісік ауруының дамуына ықпал етеді. Технологиялық жетістіктер бүкіл геномдарды талдауға мүмкіндік берді, оның ішінде әр түрлі мыңдаған ісіктер бар байланысты мутация қолтаңбаларын анықтау мақсатында бүкіл әлем бойынша ісіктердің түрлері қарастырылады. Ауқымды бірлескен күш-жігер анықтауға және жақсартуға әкелді, себеп-салдар факторларын түсіну және қатерлі ісік ауруының алдын-алудың жаңа мүмкіндіктерін ашты [11].

Қатерлі ісік осы жаңа дәуірде халықаралық масштабта жүргізілген геномикасындағы зерттеулерден алынған ашылымдар. Геномика мен оның перспективаларына деген құлшыныс артып келеді, жеке медицинаны дамыту керек. Геномдық ақпарат ондаған жылдар бойы облыстарды қамти отырып, медициналық көмекті дербестендіру үшін жүрек-қан тамырлары аурулары, жұқпалы аурулар, Эндокринология, метаболикалық медицина және гематология пайдаланылды. Алайда онкологияда жиі кездеседі, геномиканы клиникалық трансляциялау үшін алғашқы сынақ диагностикалық, болжамдық және терапиялық қолдану стенді болды.

Тұқым қуалайтын қатерлі ісік ауруының белгілі мысалдары *BRCA1* - де мутацияны тексеруді қамтиды немесе *BRCA2* әсер етпейтін әйелдерде сүт безі мен аналық без қатерлі ісігінің даму қаупі едәуір жоғарылаған адамдарды анықтау және жаңадан диагноз қойылған колоректальды қатерлі ісігі бар науқастарды мутацияға тексеру үшін, ауру мен өлімді азайту үшін олардың туыстары сәйкессіздікті қалпына келтірудің 4 генінде. Соматикалық геномдық тестілеу де жиі қолданылады, онкологияда сүт безі ісіктері гендерінің экспрессиясын және жиі қолданылатын мысалдар болып табылатын емге реакцияны болжау ГСЖ тестілеу [12].

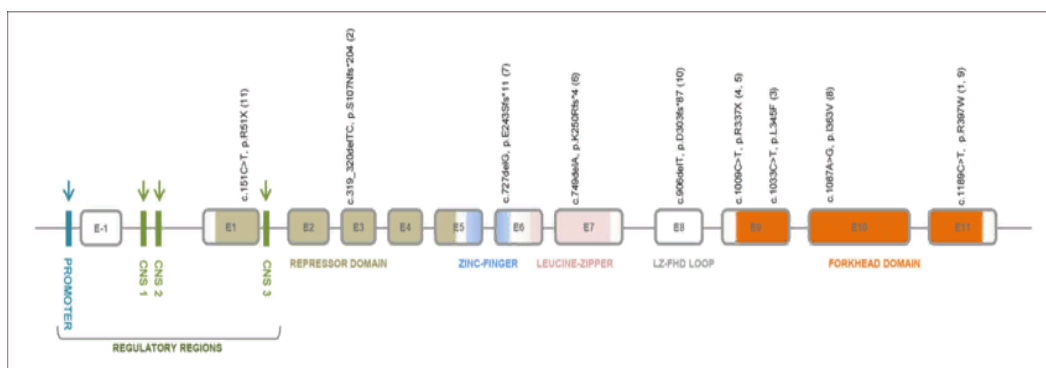
Денсаулық сақтау технологияларын бағалау мыналарды қамтамасыз етеді: негізделген клиникалық және саяси шешімдер қабылдаудың қатаң құралдары, дәлел базасын жүйелі бағалау арқылы, сонымен қатар медициналық көмек көрсету үшін клиникалық тиімділік, экономикалық тиімділік және тәуекелдер мен пайдаларды есепке алу қағидаттары. Бұл бағалау іске асырудағы негізгі қадам болып табылады, кез келген жаңа терапиялық, процедуралық немесе диагностикалық тест көмек, жаңа әзірлемелер осы стандартқа қауіп төндіруі мүмкін. Оларға геномдық тәуекелдерді бағалау қызметтері "тікелей тұтынушы үшін" және келесі буын секвенирлеу технологиялары (NGS) арқылы алынған кездейсоқ нәтижелерге байланысты проблемалар. Денсаулық сақтау саласына NGS технологияларын жауапты енгізуді басқаруға арналған ойлар. Онда елеулі дәлелдер бар деген қорытынды жасалады, геномдық технологияларды күнделікті клиникалық тәжірибеге енгізуде, әсіресе тиімділік, денсаулық нәтижелері, экономикалық тиімділік және денсаулық сақтау саласындағы зерттеулерде олқылықтар сақталуда. Бұл ескертулер әсіресе NGS контекстінде маңызды, онда күш жұмсалады NGS нәтижелерін аудару, олардың шектеулі дәлдігіне қарамастан, дәлелденген жоқ тиімділігі және есептеу мен кеңес берудегі маңызды мәселелер. Осы салалардағы қосымша зерттеулер қатерлі ісік ауруын емдеуде геномиканың тиімді және әділ енгізілуін қамтамасыз ету үшін өте маңызды [13].

1.3 *FOXP3* генінің құрылымы және локализациясы

FOXP3 (Forkhead Box P3), сондай-ақ *scurfin* ретінде белгілі, иммундық жүйенің реакцияларына қатысатын ақуыз [14]. *FOX* ақуыздар отбасының мүшесі ретінде *FOXP3* реттеуші Т жасушаларының дамуы мен жұмыс істеуінде реттеуші жолдың негізгі реттегіші ретінде қызмет етеді [15-17]. Реттеуші Т жасушалары

әдетте иммундық реакцияны басады. Қатерлі ісік кезінде Т жасушаларының артық реттеушілік белсенділігі иммундық жүйенің рак клеткаларын жоюға кедергі келтіруі мүмкін. Аутоиммунды ауруларда реттеуші Т жасушаларының белсенділігінің жетіспеушілігі басқа аутоиммунды жасушаларға дененің өз тіндеріне шабуыл жасауға мүмкіндік береді [18-19].

Адамның *FOXP3* гендерінде 11 кодталған экзон бар. Экзон-интрон шекаралары тінтуір мен адам гендерінің кодтау аймақтарында бірдей. Геномдық тізбекті талдау арқылы *FOXP3* гені р х хромосомасының иығына сәйкес келеді (атап айтқанда, Хр11.23).



3 Сурет - *FOXP3* генінің локализациясы

FOXP3 реттеуші аймақтарды, репрессор доменін, мырыш саусақ доменін, лейцин найзағай доменін, LZ-FHK ілмегін және форкхед доменін көрсететін ген құрылымы. ДНҚ метилизациясының мақсатты сайттары болып табылатын реттеуші аймақтар көк және жасыл көрсеткілермен белгіленеді; ал гистонды өзгерту үшін - жасыл көрсеткілер (3-сурет). Жатырішілік IPЕХ жемістерінде немесе 11 отбасынан шыққан нәрестелерде анықталған мутациялардың экзональды локализациясы көрсетілген. Аннотациялар кодтау реттілігі мен ақуыздың өзгеру позицияларына жатады; отбасы идентификаторы жақшалар арасында пайда болады.

FOX3 генінің құрылымы

Tregs-те *FOXP3* гені Tregs дамуының негізгі реттегіші ретінде әрекет етеді және оның құраушы өрнегі Treg-ті басатын функция үшін қажет [20]. *FOX3* генетикалық ақаулары тышқандардағы *scurfy* фенотипін және адамдарда IPЕХ синдромын (иммундық дисфункция, полиэндокринопатия, энтеропатия, х-байланысқан синдром) тудырады [20-21]. *FOXP3* генінде 11 кодталған және 3 кодталмайтын экзон бар [22]. 2 экстремалды 5' кодталмайтын экзон (-2А және -2В) 640 п.Ф. бөлінген және бұл 2 экзон екінші жалпы кодталмайтын экзонмен (-1) біріктірілген. Экзондар -2b және -1 шамамен 5000 п. н. бөлінген және бірнеше реттеуші цис элементтері бар. Ехон 8-ге 2 п.н. (амин қышқылдары [AA]) енгізу тышқандарда қышыманың пайда болуына әкелетіні атап өтілді [22]. IPЕХ-пен бірге адамдардың үлкен когортының реттілігі пациенттердің 60%-ында негізінен

9, 10 және 11 экзондарда миссенс мутациясы бар (олар бірге forkhead доменін құрайды), ал басқа мутациялар генге таралады [20].

FOXP3 ақуызы ірі қара, иттер, мысықтар, тышқандар, макакалар мен адамдарда жоғары консервативті [23]. Шынында да, адамның *FOXP3* ақуыз тізбегі (ген нөмірі pr_054728) және тінтуір (ген нөмірі NP_473380) 86% жеке басын және 91% аминқышқылдарының ұқсастығын көрсетеді. Батыс блот талдауы көрсеткендей, адам жасушалары *FOXP2* изоформаларын білдіреді. Жоғарғы жолақ *FOXP3* тінтуіріне ұқсас, ал төменгі жолақ адамдарға ғана тән және *FOXP3* ақуызындағы репрессор доменінің бөлігі болып табылатын экзон 2 (71-105 аминқышқылдары) жоқ. Бұл аймақ ретиноин қышқылымен байланысқан жетім рецептор- α (ROR- α) және ROR- γ т қызметін өзара әрекеттеседі және тежейді [24-25]. Адамның CD4 + CD25-*FOXP3* Т-жасушаларындағы *FOXP3* Дехон2 өрнегі толық өлшемді *FOXP3*-ке қарағанда Т-жасуша рецепторын (TCR) ынталандыруға жауап ретінде IL-2 секрециясы мен көбеюіне әкеледі. *FOXP3* Дехон2 басым теріс *FOXP3* мутанты ретінде әрекет етеді деген болжам айтылды [20]. Адам Tregs сонымен қатар Exon 2 және Exon 7 (аминқышқылдары 239-260) жоқ үшінші изоформаны білдіреді [26]. Exon 7 найзағайдың лейциндік мотивін кодтайды, ол димеризацияның құрылымдық элементі ретінде әрекет етеді. Алайда, табиғи *FOXP3* Δ 2 Δ 7-де экзон 7 болмауы димеризацияға әсер етпейді, бірақ Tregs-тің басым функциясын жоққа шығарады [27].

1.4 *FOXP3* генінің механизмі мен қызметі және *FOXP3* учаскелерінің ассоциациялары.

Нақты бақылау механизмі әлі орнатылмаған болса да, *FOX* ақуыздары forkhead /winged-helix транскрипциялық реттегіштер тобына жатады және транскрипция кезінде ДНҚ-ны байланыстыратын ұқсас өзара әрекеттесулер арқылы бақылауды жүзеге асырады. Реттеуші Т-жасушалық модельдік жүйелерде *FOXP3* транскрипция факторы Т-жасушалардың реттеуші функциясына қатысатын гендер үшін промоторларды алады және Т-жасушалық рецепторларды ынталандырғаннан кейін негізгі гендердің транскрипциясын тежеуі мүмкін [28].

Реттеуші Т-жасушалар (Treg) перифериялық төзімділіктің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. *FOXP3* сызықты анықтайтын транскрипциялық фактормен басқарылатын, олардың күшті иммуносупрессивті функцияларын ескере отырып, аутоиммундылық пен қатерлі ісік кезіндегі осы жасушалардың клиникалық модуляциясы перспективалы терапевтік мақсат болып табылады. Алайда, тышқандар мен адамдарға жүргізілген соңғы зерттеулер Treg жасушалары иммундық жасушалардың фенотиптік және функционалды гетерогенді популяциясы екенін көрсетеді. Шынында да, адамның қанында CD25 және *FOXP3* сияқты классикалық Treg жасушалық маркерлерін қолдана отырып, бір-бірінен ажыратылмайтын супрессивті және супрессивті емес Treg жасушалары бар. Сонымен қатар, тышқандарда жұмыс жасау Treg жасушалары оңтайлы басу үшін қажетті икемділік дәрежесін

көрсетеді, ол арқылы мақсатты эффекторлы Т жасушалары (Teff) бар тіндерге жеткізу үшін қажетті трафик жолдарын алады. Алайда, бұл икемділік Treg жасуша сызығының тұрақсыздығына және Teff жасушаларының қабынуға қарсы функцияларын алуға әкелуі мүмкін. Демек, бұл дисфункционалды $CD4^+FOXP3^+$ жасушалары перифериялық төзімділікті қолдамауы мүмкін және оның орнына иммунопатологияны қолдайды. Адамның Treg жасушаларының дисфункциясына әкелетін механизмдер айтарлықтай анықталмаған және сенімді иммунофенотиптік маркерлердің жетіспеушілігімен және функционалды талдауларда Treg жасушаларының антиген ерекшелігін елемей қараңғыланады. Мұнда біз *FOXP3* өрнегін және Treg жасуша сызығының фенотипінің тұрақтылығын бақылайтын механизмдерді қарастырамыз. Treg-адам жасушаларының дамуы мен функционалдық гетерогенділігіне, сондай-ақ осы тетіктерді алып тастау Гипекс синдромы, 1 типті қант диабеті, ревматоидты артрит және қатерлі ісік сияқты адам ауруларында Treg-жасушалар желісінің тұрақсыздығына және дисфункциясына қалай әкелетініне ерекше назар аударылады.

1.5 *FOXP3* генінің қатерлі ісік ауруының дамуындағы рөлі

Т жасушаларын реттеуші саралаудағы *FOXP3* рөлінен басқа, көптеген мәліметтер *FOXP3* қатерлі ісік ауруының дамуында маңызды рөл атқаратынын көрсетеді. *FOXP3* экспрессиясы сүт безі, простата және аналық без қатерлі ісігімен ауыратын науқастардан алынған ісіктердің үлгілерінде төмендету туралы хабарланды, бұл *FOXP3* ісіктің ықтимал басатын геномы екенін көрсетеді. *FOXP3* өрнегі ұйқы безінің қатерлі ісігі, меланома, бауыр, қуық, қалқанша безі, жатыр мойны обырын қоса, қатерлі ісіктің басқа түрлерінен алынған ісіктердің үлгілерінде де табылды. Алайда, бұл есептерде тиісті қалыпты тіндер талданбады, сондықтан *FOXP3* осы ісіктердегі ісікке қарсы молекула ма, жоқ па белгісіз болып қалды [29].

Функционалды дәлелдердің екі жолы *FOXP3* қатерлі ісіктің дамуындағы ісікті басатын транскрипция факторы ретінде қызмет ететіндігін растайды. Біріншіден, *FOXP3*, *HER2*, *SKP2*, *SATB1* және *MYC* онкогендерінің экспрессиясын басады және сүт безі мен простата обыры жасушаларында *P21* және *LATS2* ісік басатын гендердің экспрессиясын тудырады. Екіншіден, меланома, глиома, сүт безі, простата және аналық без қатерлі ісігінің жасушалық сызықтарындағы *FOXP3* суперэкспрессиясы *in vitro* және *in vivo* өсуін тежейтін терең әсерлерді тудырады. Алайда, бұл гипотеза болашақ зерттеулерде одан әрі зерттеуді қажет етеді [30].

FOXP3 *CD39* және *CD8* сияқты басқа ісікке қарсы ферменттерді жалдаушы болып табылады [31]. *CD39* суперэкспрессиясы меланома, лейкомия, ұйқы безінің қатерлі ісігі, тоқ ішек қатерлі ісігі және аналық без қатерлі ісігі сияқты бірнеше қатерлі ісік аурулары бар науқастарда кездеседі [31]. Бұл суперэкспрессия ісік жасушаларын қорғап, олардың "қашу фазасын" құруға мүмкіндік береді [31]. Қатерлі ісіктің "қашу фазасы" - бұл кезде ісік тез өсіп,

клиникалық көрінбейтін болады, жасушадан тыс матрицадан тәуелсіз болады және ісіктің өзіндік иммуносупрессивті микро ортасын жасайды [31]. Қатерлі ісік жасушасының "қашу фазасына" жетуінің салдары - бұл иммундық жүйеден толығымен бас тартуға мүмкіндік береді, бұл иммуногенділікті және клиникалық анықтау қабілетін төмендетеді, бұл оның бүкіл денеге таралуына және таралуына мүмкіндік береді. Сондай-ақ, кейбір қатерлі ісік ауруымен ауыратын науқастарда мутацияланған CD4+ жасушаларының саны көбірек болатыны белгілі. Содан кейін бұл мутацияланған жасушалар иммундық жүйенің сигналдарын басатын және ісіктен аулақ болатын TGF- β және IL-10 (өсу факторы β және ингибиторлық цитокин) шығарады [31]. Осылайша, *FOXP3* полиморфизмі (rs3761548) Treg жасушаларының белсенділігі мен il-10, IL-35 және TGF- β сияқты иммуномодуляциялық цитокиндердің секрециясына әсер ету арқылы асқазан қатерлі ісігі сияқты қатерлі ісіктің дамуына ықпал етуі мүмкін [32]. Бір экспериментте 15-мер синтетикалық пептид, P60, *FOXP* тежеуге қабілетті болды, жұмыс істеу қабілеті. P60 мұны жасушаларға кіріп, содан кейін *FOXP3*-ке хабарласу арқылы жасады, онда ол *FOXP3*-тің ядроға өту қабілетіне кедергі келтіреді [33]. Осыған байланысты *FOXP3* NF-kB және nfat транскрипция факторларын дұрыс баса алмады, екеуі де ДНҚ транскрипциясын, цитокин өндірісін және жасушалардың өмір сүруін реттейтін - ақуыз кешендері [33]. Бұл жасушаның апоптозды жүргізу және өзінің жасушалық циклін тоқтату қабілетін тежейді, бұл зардап шеккен рак клеткасының өмір сүруіне және көбеюіне мүмкіндік береді.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1. ДНҚ-ны бөліп алу әдісі

ДНҚ бөлу әдісі:

1. 1,5 мл түтікке 20 мкл *Proteinase K* ферментін қосылады.
 2. Келесі 200 мкл веноздық қан қосылады.
 3. Түтікке 200 мкл AL буфері қосылады, содан кейін 15 секунд бойы қатты араластырады.
 4. Алынған қоспаны 56 С температурада 10 минут бойы инкубациялайды, және центрифугаланған түтіктерді 1000 айналымда 10-15 секундта центрифугаланады.
 5. Пробиркаға 200 мкл 96% этил спирті қосылады, содан кейін ол 15 секунд бойы араластырылады.
 6. Алынған қоспа колоннаның ортасына ауыстырылады, содан кейін ол центрифугаланады (60 секунд ішінде 6000 айналым).
 7. Келесі қадамда бағананы 2 мл жаңа түтікке ауыстырады.
 8. Осыдан кейін колоннаның ортасына 500 мкл AW1 буфері қосылады және центрифугаланады (1 минутқа 6000 айналым).
 9. Колонна жаңа 2 мл түтікке ауыстырылады және 500 мкл буфер қосылады, AW2, 20000 айналымда 3 минут бойы центрифугаланады.
 10. Келесі қадамда бағананы жаңа 1,5 мл түтікке ауыстырып, 200 мкл AE буферін қосамыз.
 11. Бөлме температурасында 60 секунд инкубациядан кейін 1 минутта 6000 айналымда центрифугалау қажет.
 12. Бөлінген ДНҚ 4°C температурада сақталуы керек [34].
- Содан кейін бөлінген ДНҚ-ның Nano Vue Plus спектрофотометрімен концентрациясы өлшенеді (4-сурет).



4 Сурет- ДНҚ бөлу әдісі

2.2. Концентрацияны өлшеу әдістері

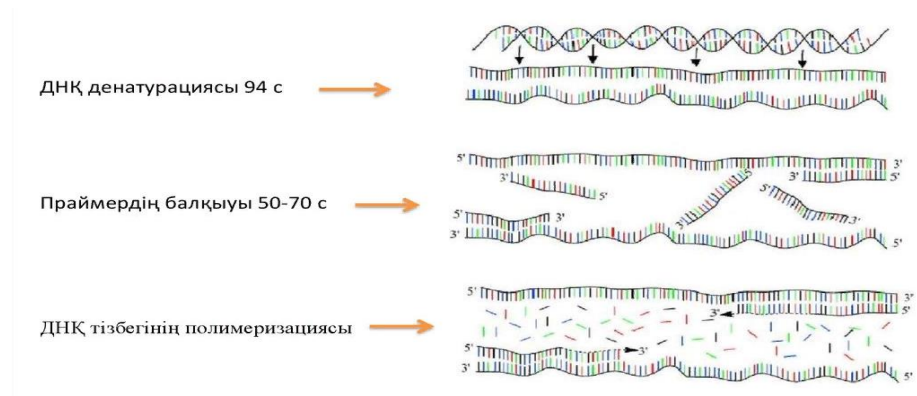
ДНҚ концентрациясын өлшеу - базалық әдіс болып табылады, тиімділігі сенімділігіне, одан әрі сақтау және пайдалану үлгілеріне байланысты. ДНҚ концентрациясын өлшеудің бірнеше кең таралған және дәлелденген әдістері бар, дегенмен олардың бір-бірімен үйлесімділік дәрежесі жеткіліксіз зерттелген. Жұмыстың мақсаты: бірдей үлгілердің концентрациясын әртүрлі өлшеу, алынған нәтижелерге салыстырмалы талдау жүргізу болды. Екі тәуелсіз экспериментте 100 геномдық үлгіні қосқан ДНҚ, ДНҚ концентрациясын анықтаудың үш әдісін салыстырды: спектрофотометриялық (Nanodrop), флуориметриялық (Qubit) және нақты ПТР уақыт (Quantifiler). Әр түрлі әдістермен алынған ДНҚ концентрациясының мәндері бір-бірімен жақсы байланысатыны анықталды (коэффициенттер корреляциялар 0,98–0,99). Алайда, салыстырмалы концентрация шамаларының, осындай керемет корреляциясымен алынған абсолютті шамалар әр түрлі әдістер, айтарлықтай екі есе айырмашылыққа дейін өзгереді. Спектрофотометриялық әдіс ең жоғары концентрацияны береді.

Нақты уақыттағы ПТР - аралық, ал флуориметриялық ПТР - ең төменгі болып табылады. Нәтижелердегі айырмашылық үлгілері төмен концентрация үшін көрсетілген. Алынған ДНҚ концентрациясының өлшемдері арасында осы жүйелі айырмашылықтарды, әртүрлі әдістерді ескеруді ұсынамыз [35].

2.3 Полимеразды тізбекті реакция және оның кезеңдері

ПТР (полимеразды тізбекті реакция) - ДНҚ-ның немесе РНҚ-ның минуттық мөлшерінен тұратын үлгілерде де ДНҚ-ның (немесе РНҚ-ның) қысқа тізбегін талдау әдісі. ПТР, ДНҚ немесе РНҚ-ның таңдалған бөлімдерін көбейту (күшейту) үшін қолданылады. Бұрын ДНҚ-ны күшейтуге қызығушылық сегменттерін бактериялардың экспрессиясы үшін векторларға клондау қажет болды және бірнеше аптаға созылды. Бірақ қазір пробиркаларда жасалған ПТР бірнеше сағатқа созылады. ПТР ДНҚ-дан көшірмелердің жасалынбайтын көптеген тиімділігі бар. Сонымен қатар, ПТР табиғатта ДНҚ-ны көшіру үшін қолданатын молекулаларды қолданады [36].

- Көшіру үшін ДНҚ созылуының басына және аяқталуына сәйкес синтезделген екі «праймер», қысқа бір тізбекті ДНҚ тізбегі;
- ДНҚ сегменті бойымен қозғалатын, оның кодын оқып, көшірмесін құрастыратын полимераза деп аталатын фермент;
- Полимераза сол көшірмені жасауы керек ДНҚ құрылыс материалдарының үйіндісі.



5 Сурет - ПТР-де 3 негізгі кезеңдері

ПТР-де үш негізгі кезең бар (5-сурет). Осы үш кезең 30 немесе 40 циклде қайталанады. Циклдар реактивті қоспасы бар пробиркаларды тез қыздыратын және салқындататын автоматтандырылған циклда жасалады. Әрбір кезең - денатурация (құрылымды өзгерту), күйдіру (біріктіру) және элонгация - әр түрлі температурада жүреді:

Денатурация: 94 С (201,2 F) температурада екі тізбекті ДНҚ балқып, екі тізбекті ДНҚ бөліктеріне ажырайды.

Күйдіру кезінде орташа температурада, шамамен 54 С, праймерлер бір тізбекті «шаблонмен» жұптасады. Екі тізбекті ДНҚ-ның кішкене ұзындығында (біріктірілген праймер және шаблон), полимераза үлгіні қосып, көшіре бастайды.

Элонгация кезінде 72 С температурада полимераза жақсы жұмыс істейді және шаблонмен толықтырылатын ДНҚ құрылыс блоктары праймерге қосылып, екі тізбекті ДНҚ молекуласын құрайды.

Рестриктелік талдауы тиісті ферменттер жиынтығын және нақты эксперименттік талаптарға сәйкес ферменттерді сүзу критерийлерін қолдана отырып, ДНҚ тізбегіндегі шектеу картасын құру сайттарын анықтаудан тұрады [37].

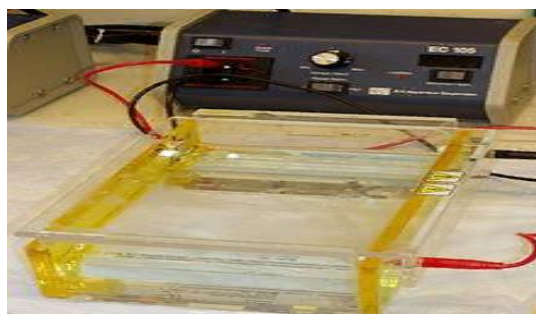
2.4 Гель-электрофорез

Гель электрофорезі - бұл макромолекулаларды (ДНҚ, РНҚ және ақуыздар) және олардың фрагменттерін олардың мөлшері мен зарядына қарай бөлу және талдау әдісі. Ол клиникалық химияда ақуыздарды заряд немесе өлшем бойынша бөлу үшін қолданылады (IEF agarose, негізінен мөлшеріне тәуелсіз), сонымен қатар биохимия мен молекулалық биологияда ДНҚ мен РНҚ фрагменттерінің аралас популяциясын ұзындығы бойынша бөлу, ДНҚ мен РНҚ фрагменттерінің мөлшерін бағалау немесе ақуыздарды заряд бойынша бөлу үшін қолданылады (6-сурет) [38].

Нуклеин қышқылдарының молекулалары теріс зарядталған молекулаларды матрица арқылы, агарозадан немесе басқа заттардан жылжыту үшін электр өрісін

қолдану арқылы бөлінеді. Қысқа молекулалар ұзағырақ молекулаларға қарағанда тезірек қозғалады және одан әрі қозғалады, өйткені қысқа молекулалар гельдің тесіктері арқылы оңай қозғалады. Бұл құбылыс скрининг деп аталады [39]. Ақуыздар агароздағы зарядпен бөлінеді, өйткені гель тері тесігі ақуыздарды електен өткізу үшін тым кішкентай. Гель электрофорезін нанобөлшектерді бөлу үшін де қолдануға болады.

Гель электрофорезі - электрофорез кезінде электр тогындағы зарядталған бөлшектің қозғалысы кезінде, гельді анти-конвективті орта немесе елек ортасы ретінде пайдаланады. Гельдер электр өрісін қолдану нәтижесінде пайда болатын жылу конвекциясын тежейді, сонымен қатар молекулалардың өтуін баяулататын елек ортасы ретінде әрекет ете алады; сондай-ақ, гельдер электрофорезден кейін дақ кетіру үшін, дайын бөлуді сақтауға қызмет ете алады [40]. ДНҚ гель электрофорезі әдетте аналитикалық мақсатта, көбінесе полимеразды тізбекті реакциямен (ПТР) ДНҚ күшейтілгеннен кейін жүзеге асырылады, бірақ оны одан әрі сипаттау үшін масс-спектрометрия, RFLP, ПТР, клондау, *dnk* немесе Southern Blotting сияқты басқа әдістерді қолданар алдында дайындық әдісі ретінде қолдануға болады.



6 Сурет - Гель электрофорез аппараты - агарозды гель осы буфермен толтырылған қорапқа салынып, электр тогы қуат көзі арқылы артқы жағына беріледі. Теріс терминал алыс жақта (қара сым) орналасқан, сондықтан ДНҚ оң зарядталған анодқа (қызыл сым) көшеді.

Бөлінген ДНҚ-ның тазалығы мен табиғилығын бағалау үшін 8% полиакриламидті геледе (ПААГ) гель электрофорезі қолданылды. Электрофорезді жүргізу кезінде 5 мкл ДНҚ препаратын 1-3 мкл қолдану үшін буфермен араластырды (0,25% бромфенол көк, 0,25% ксиленианол, 40% сахароза) және 1 сағат ішінде 100 В буферде электрофорез жасалады. Күшейту және одан кейінгі шектеу өнімдері полиакриламидті геледе 8% электрофорез әдісімен талданды (ТВЕ-буфер). Фрагменттер 3 сағат ішінде 40 мА-да бөлініп, бромды этидиямен боялған, содан кейін ультракүлгін сәуледе бейнеленеді. Нәтижелер сандық форматта сақталды және талданады (Bio rad, USA геледокациялық жүйесі).

2.5 Статистикалық талдау

Генотиптердің таралуы мен Аллель жиіліктеріндегі айырмашылықтардың сенімділігі Пирсон критерийі (χ^2) арқылы есептелді, сынамалардағы генотиптердің таралуы Харди-Вайнберг теңдеуіне (HWE) сәйкестігін тексерді. Аллельдер мен генотиптердің байқалатын мәндері арасындағы байланыс дәрежесінің индикаторы ретінде ықтималдық қатынасы (odds ratio - OR), сенімділік интервалы (confidence interval – CI) пайдаланылды. Фишердің дәл сынағы генотиптік жиілік мәндері кесте ұяшықтары арасында тең бөлінбеген жағдайларда қолданылды (мәндердің бірі – 6-дан аз). *Microsoft Excel* және *Statistica 2005* бағдарламалары қолданылады.

Гендердің экспрессиясын талдау барысында алынған нәтижелерді өңдеу *StepOnePlus 2.2.2* және *ExpressionSuite 1.0.3 Software* бағдарламаларында жүргізілді. Сенімділікті бағалау үшін *Benjamini-Hochberg* гипотезаларының жалған ауытқуларының күтілетін үлесін бақылау әдісіне түзетумен $P \leq 0,05$ маңыздылық деңгейімен студенттің t-критерийі қолданылды.

3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

3.1 *FOXP3* генінің полиморфизмдерін тексеру

Транскрипцияны реттеу факторларының бірін кодтайтын *FOXP3* гені салыстырмалы түрде төмен полиморфизмі бар жеткілікті консервативті ген болып табылады. Осыған қарамастан, бұл геннің ауыспалы учаскелері зерттеушілерді қызықтырады, өйткені бұл геннің өнімі аутоиммундық және ісік ауруларының пайда болуына әкелетін процестерге қатысады. Бұл геннің төмен полиморфизмінен басқа, әртүрлі популяцияларда осы гендегі SNP байланысының жоғары дәрежесі де байқалды. *FOXP3* микросателлитпен бөлінген екі гапоблоктан тұрады. Тиісінше, осындай жоғары дәрежелі байланыстың көмегімен бір немесе екі SNP ауруымен ассоциацияларды зерттеу нәтижелері бүкіл генге экстраполяциялануы мүмкін. Бізді қызықтыратын құрылымдық нұсқалары, rs3761548 және rs3761549, геннің промоторлық бөлігінде, атап айтқанда, 5' трансляцияланбаған тізбектің ішінде тікелей орналасқан бірінші интронда орналасқан.

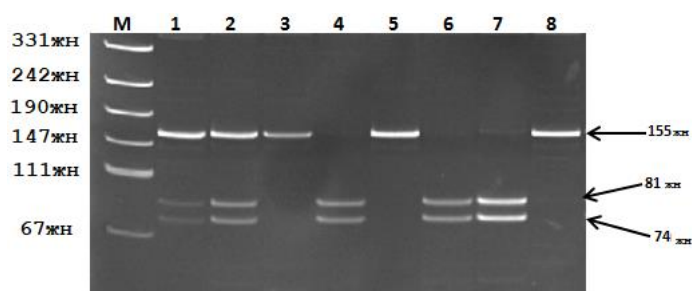
Көптеген зерттеушілер бұл полиморфизмдер геннің экспрессиясына және соның нәтижесінде зерттелетін геннің ақуыз өнімі қатысатын процестерге тікелей әсер етеді деп болжайды. *FOXP3* ісік процестерін басудағы рөлі ғылыми әдебиеттерде жиі айтылатындықтан, Қазақстанның қазақтар мен орыстар арасындағы этникалық тобында сүт безі обыры бар науқастарда жоғарыда аталған екі SNP зерттелді.

3.2 *FOXP3* генінің rs3761548 аймағындағы полиморфизмді тестілеу

Полимеразды тізбекті реакция үшін rs3761548 полиморфты аймақта генотиптеу үшін келесі праймерлер қолданылды:

F 5'-GGCAGAGTTGAAATCCAAGC-3'
R 5'-CAACGTGTGAGAAGGCAGAA-3',

PstI рестрикциялық ферменті нәтижесінде бұл өнім 71+84 негізгі жұп фрагменттеріне бөлінді (С аллельін анықтау). *FOXP3* генінің rs3761548 полиморфты нұсқасының амплификациялық және рестрикциялық өнімдерінің типтік электрофорограммасы (7-суретте) көрсетілген. Өзгергіштік «Материалдар мен әдістер» бөлімінде сипатталғандай ПТР- Рестрикциялық фрагментінің ұзындығының полиморфизмі көмегімен тестіленді. Генотиптеу нәтижелері (1-кестеде) көрсетілген.



М, молекулалық салмақ маркері; жолақтар: 1,2 СА генотипі; 3,5,8 - АА генотипі; 4,6,7 - СС генотипі

7 Сурет - *FOXP3* генінің rs3761548 полиморфты нұсқасының амплификациялық және рестрикциялық өнімдерінің электрофорограммасы

1-кестеде көрсетілген генотиптеу нәтижелерінен *FOXP3* генінің генотиптерінің таралуы мен аллель жиілігінде қазақ және орыс этникалық топтарында айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ. χ^2 және p мәндері статистикалық ауытқулар шегіне сәйкес келетін генотиптер мен аллель жиіліктерінің таралуындағы айырмашылықтардың минималды дәрежесін көрсетеді. Генотиптердің таралуы екі зерттелген топта да Харди-Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкес келді.

1 Кесте - Сүт безі обыры бар науқастар мен сау донорлардағы қазақ және орыс этникалық топтарындағы *FOXP3* rs3761548 генінің генотиптеу деректері

Қазақ этникалық тобы						
Аллельдер/генотиптер	Тәжірбие n = 377	Бақылау n = 286	χ^2	p	OR	95% CI
A	0.341	0.362	0.63	0.43	0.91	0.73 – 1.14
C	0.659	0.638			1.10	0.87 – 1.38
AA	0.103	0.122	0.74	0.69	0.83	0.51 – 1.34
AC	0.475	0.479			0.98	0.72 – 1.34
CC	0.422	0.399			1.10	0.80 – 1.50
Орыс этникалық тобы						
Аллельдер/генотиптер	Тәжірбие n = 241	Бақылау n = 247	χ^2	p	OR	95% CI
A	0.411	0.419	0.07	0.79	0.97	0.75 – 1.25
C	0.589	0.581			1.03	0.80 – 1.33
AA	0.149	0.170	0.48	0.79	0.86	0.53 – 1.39
AC	0.523	0.498			1.10	0.77 – 1.58
CC	0.328	0.332			0.98	0.67 – 1.43

Зерттелген екі популяцияларда және бақылауда тепе-теңдік болып шыққандықтан, біз зерттеуімізде және басқа әлемдік популяцияларында аллель жиіліктері мен генотиптердің таралуы қалай ерекшеленетінін салыстырдық. 2-кестеде біздің топтармен салыстырғанда әртүрлі этникалық топтарда (*HarMap*

бойынша) аллельдік және генотиптік жиіліктердің таралуы көрсетілген. Көріп отырғанымыздай, орыс тобында *FOXP3* генінің rs3761548 үшін аллельдік және генотиптік жиіліктердің таралуы еуропалық шығу тегі тобына жақын, ал қазақтар еуропалықтар мен азиялықтар арасында аралық орынды алады.

2-кесте – Осы зерттеуде зерттелгендерді қоса, әртүрлі популяциялардағы *FOXP3* гендік промоторының rs3761548 полиморфизмінің аллельдері мен генотиптерінің жиілігінің таралуы

Популяция	A/A	A/C	C/C	A	C
НарМар-CEU (European)	0.292	0.239	0.469	0.412	0.588
НарМар-HCB (Chinese)	0.093	0.209	0.698	0.198	0.802
НарМар-JPT (Japanese)	0.105	0.116	0.779	0.163	0.837
үндістер [8]	0.150	0.820	0.030	0.560	0.440
Қазақтар (осы зерттеу)	0.122	0.479	0.399	0.362	0.638
Орыстар (осы зерттеу)	0.170	0.498	0.332	0.419	0.581

Ескерту. CEU, Орталық Еуропадан шыққан халық; HCB, Хань халқы, Пекин, Қытай; JPT - Токио, Жапония халқы.

Жоғарыда айтылғандай, *FOXP3* гені ісік супрессоры ретінде сүт безі қатерлі ісігінің патогенезіне қатысатынын көрсететін зерттеулер бар. Соңғы зерттеулер *FOXP3* генінің сүт безінің, аналық бездің және простата безінің қалыпты тіндерінің эпителий жасушаларында экспрессияланатынын көрсетті. Бұл тіндердің эпителийіндегі агрессивті қатерлі ісік көбінесе *FOXP3* экспрессиясының қалыптан тыс экспрессиясымен корреляцияланады, ол транскрипт немесе ақуыз деңгейінде болмауы немесе төмендеуі мүмкін. Қалыпты *FOXP3* экспрессиясының болмауы дамуға қатысатын бірқатар онкогендер экспрессиясының реттелуінің бұзылуына әкеледі және кейіннен метастазға әкеледі деген идея пайда болды. Соңғы деректерге сәйкес, *FOXP3* гені химокиндік рецепторлардың экспрессиясын реттеуге қатысуы мүмкін, бұл ісіктің әртүрлі түрлерінде метастаздардың химокинмен басқарылатын, тінге тән таралуын қамтамасыз етеді.

Сонымен қатар, *FOXP3* гендік өнім екі онкогеннің, HER2 және SKP2 транскрипциялық белсенділігін тікелей басу арқылы ісіктің дамуын тежейді. HER2-теріс пациенттер тобындағы *FOXP3* генінің промоторлық полиморфизмдері мен сүт безі обыры арасында байланыс бар-жоғын анықтау үшін біз сүт безі обырының үштік теріс субтипі бар науқастар тобын зерттедік. rs3761548 үшін ассоциация тек қазақ тобында табылды ($\chi^2=4,37$, $p=0,04$). Дегенмен, бұл қатынастың анық еместігі туралы айту қиын, өйткені үштік теріс топ 23 пациенттен тұрады және нәтижелердің сенімділігін арттыру үшін топтың ұлғаюы қажет. Фишер сынамасын қолданғанда (ұяшықтардың біреуінің мәні 6-дан аз болғандықтан) p мәні 0,41-ге дейін көтеріледі, бұл үштік теріс топ үшін де айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығын теңестіреді.

Бұл полиморфизм, rs3761548, ең алдымен аутоиммунды ауруларға қатысты зерттелуде. Атап айтқанда, оның витилиго, псориаз және аллергиялық ауруларға тұқым қуалайтын бейімділік атопияның дамуындағы рөлі расталды.

Сондай-ақ оның бүйрек трансплантациясын қабылдамау, қайталанатын өздігінен түсік түсіру және преэклампсия сияқты иммундық қақтығыстардың әртүрлі түрлерінде рөл атқаратыны расталды.

Жоғарыда айтылғандарды қорытындылай келе, сүт безі қатерлі ісігінің патогенезіндегі rs3761548 рөлі екі жақты, бірақ Қазақстанның екі этникалық тобы (қазақтар мен орыстар) үшін сүт безі қатерлі ісігінің байланысы біздің зерттеуімізде анықталған жоқ деп қорытынды жасауға болады. Сүт безі обыры бар науқастардан ДНҚ үлгілерінің бірегей жинағы құрастырылды - 896 үлгі және бақылау тобынан 696 үлгі.

Бағдарламаны дайындау барысында жоспарланған *FOXP3* гендерінде (rs3761548 сайттары) сүт безі обырының дамуына байланысты Қазақстан Республикасының халқына тән жаңа генетикалық маркерлерге іздеу жүргізілді.

Осылайша, нақты уақыттағы ПТР көмегімен сандық талдау нәтижесінде сүт безі қатерлі ісігінде дифференциалды түрде экспрессияланған патогенетикалық маңызды гендер анықталды: *FOXP3*. Қолда бар ақпаратты ескере отырып, *FOXP3* генінің экспрессия күйін зерттеу молекулалық онкологиядағы диагностика мен болжамда маңызды рөл атқаруы мүмкін.

ҚОРЫТЫНДЫ

Сүт безінің қатерлі ісігі – геномдық және сыртқы орта факторларының күрделі өзара әрекеттесуінің нәтижесінде пайда болатын және дамитын, көп факторлы, гендік ауру. Халық денсаулығының жай-күйі қоғамның әлеуметтік бағытының қазіргі таңда молекулалық, биологиялық әдістер организмде геномды тікелей зерттеу нәтижесінде онкологиялық аурулардың механизмдерін зерттеуде қажетті және тез дамып келе жатқан ажырамас компонентке айналды. Кандидат гендердегі полиморфты маркерлерді іздеу және олардың гендік аурулармен байланысын анықтау ең перспективалы және қазірдің өзінде дәлелденген зерттеу әдістерінің бірі болып табылады. Сондықтанда біздің зерттеу жұмысымыз сүт безі ісігінің туындауына қатысатын гендердің құрылымдық-функционалдық ассоциациясын молекулалық-генетикалық тұрғыда зерттеу болды.

Алынған нәтижелерге сүйенсек, Қазақстандағы орыс және қазақ тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуымен ассоциациясын анықтау үшін *FOXP3* генінің құрылымдық ерекшеліктерін талдау жұмысы бойынша келесідей нәтижелер алынды:

- FOXP3* генінің құрылымдық қызметтерін NCBI сайтында анықталып, талдау жасалды.

- Сүт безі ісігімен *FOXP3* генінің арасындағы байланыстар бойынша ғылыми мақалалар қарастырылды.

- Сүт безі ісігімен ауыратын және сау әйелдердің қан үлгілерін топтастырып жиналды, және ДНҚ бөлу, ПТР, Электрофорез сияқты әдістермен жұмыс жасалып, әр әдістің өзіндік ерекшеліктерін игердім.

- FOXP3* генінің rs3761548 аймағындағы полиморфизмін тексерілді.

Генотиптеу нәтижелерінен *FOXP3* генінің генотиптерінің таралуы мен аллель жиілігінде қазақ және орыс этникалық топтарында айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ. χ^2 және p мәндері статистикалық ауытқулар шегіне сәйкес келетін генотиптер мен аллель жиіліктерінің таралуындағы айырмашылықтардың минималды дәрежесін көрсетеді. Генотиптердің таралуы екі зерттелген топта да Харди-Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкес келді.

БЕЛГІЛЕРМЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

СБҚІ - Сүт безі қатерлі ісігі

ДНҚ – Дезоксирибонуклеин қышқылы

РНҚ - Рибонуклеин қышқылы

ГСЖ – Гломерулярлық сүзу жылдамдығы

NGS – New Generation Sequence (Жаңа буын реттілігі)

ПАЙДАЛАНЫЛҖАН ӘДЭБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 DeSantis C., Ma J., Bryan L., Jemal A. Breast cancer statistics // CA Cancer J Clin. -2013. -64(1). -52–62
- 2 DeSantis C., Howlader N., Cronin KA., Jemal A. Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining // Cancer Epidemiol Bio-markers Prev. -2011. -20. -733–749
- 3 Greaney ML., Sprunck-Harrild K., Ruddy KJ. Et al Study protocol for Young & Strong: a cluster randomized design to increase attention to unique issues faced by young women with newly diagnosed breast cancer // BMC Public Health. -2015. -31(15). -37
- 4 Villarreal-Garza C., Aguila C., Magallanes-Hoyos MC., Mohar A. Et al Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden // Oncologist. -2013. -18(Suppl). -26–34. doi:10. 1634/theoncologist.18-S2-26
- 5 Schmidt C. Immunology: another shot at cancer // Nature. -2015. -527(7578). -105–107
- 6 Adams JU. Genetics: big hopes for big data // Nature. -2015. 527(7578). -108–109
- 7 Eisenstein M. Medicine: eyes on the target // Nature. -2015. 527(7578). -110–112
- 8 Reyna C., Lee MC. Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care // J Multidiscip Healthc. -2014. 29(7). -419–429
- 9 Kroman N., Jensen MB., Wohlfahrt J., Mouridsen HT., Andersen PK., Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study // BMJ. -2000. -320. -474–478
- 10 Venter J. C., Adams M. D., Myers E. W., Li P. W., Mural R. J., Sutton G. G., Smith H. O., Yandell M., Evans C. A., Holt R. A., Gocayne J. D., Amanatides P., Ballew R. M., Huson D. H., Wortman J. R., Zhang Q., Kodira C. D., Zheng X. H., Chen L., Skupski M., Zhu X. The sequence of the human genome // Science (New York, N.Y.). -2001. -291(5507). -1304–1351
- 11 Molina J. R., Yang P., Cassivi S. D., Schild S. E., Adjei A. A. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship // Mayo Clinic proceedings. -2008. -83(5). -584–594
- 12 Bancroft E. K., Page E. C., Castro E., Lilja H., Vickers A., Sjoberg D., Assel M., Foster C. S., Mitchell G., Drew K., Mæhle L., Axcrona K., Evans D. G., Bulman B., Eccles D., McBride D., Van Asperen C., Vasen H., Kiemeny L. A., Ringelberg J., Eeles R. A. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study // European urology. -2014. -66(3). -489–499
- 13 Bombard Y., Bach P. B., Offit K. Translating genomics in cancer care // Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. -2013. -11(11). -1343–1353
- 14 Bombard Y., Bach P. B., Offit K. Translating genomics in cancer care // Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. -2013. -11(11). -1343–1353
- 15 Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor *FOXP3* // Science. -2013. -299 (5609). -1057–61.

- 16 Fontenot JD., Gavin MA., Rudensky AY. *FOXP3* programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells // *Nature Immunology*. -2003. -4(4). - 330–6
- 17 Fontenot JD., Rasmussen JP., Williams LM., Dooley JL., Farr AG., Rudensky AY. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor *FOXP3* // *Immunity*. -2005. -22(3). -329–41. doi: 10. 1016 / j.immuni.2005.01.016
- 18 Josefowicz SZ., Lu LF., Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function // *Annual Review of Immunology*. -2012. -531–64. doi:10.1146/ annurev.immunol.25.022106.141623
- 19 Zhang L., Zhao Y. The regulation of *FOXP3* expression in regulatory CD4(+) CD25(+) T cells: multiple pathways on the road // *Journal of Cellular Physiology*. - 2007. -211(3). -590–7
- 20 Ziegler SF. *FOXP3*: of mice and men // *Annu Rev Immunol*. -2006. -24. -209-226
- 21 Khattri R., Cox T., Yasayko SA., Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells // *Nat Immunol*. -2003. -4. -337-342
- 22 Brunkow ME., Jeffery EW., Hjerrild KA. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse // *Nat Genet*. -2001. -27(1). -68-73
- 23 Lankford S., Petty C., LaVoy A., Reckling S., Tompkins W., Dean GA. Cloning of feline *FOXP3* and detection of expression in CD4+CD25+ regulatory T cells // *Vet Immunol Immunopathol*. -2008. -122(1). -159-166
- 24 Du J., Huang C., Zhou B., Ziegler SF. Isoform-specific inhibition of ROR alpha-mediated transcriptional activation by human *FOXP3* // *J Immunol*. -2008. -180(7). - 4785-4792
- 25 Ichiyama K., Yoshida H., Wakabayashi Y., *FOXP3* inhibits RORgammat-mediated IL-17A mRNA transcription through direct interaction with RORgammat // *J Biol Chem*. -2008. -283(25). -17003-17008
- 26 Smith EL., Finney HM., Nesbitt AM., Ramsdell F., Robinson MK. Splice variants of human *FOXP3* are functional inhibitors of human CD4+ T-cell activation // *Immunology*. -2006. -119(2). -203-211
- 27 Mailer RK., Falk K., Rotzschke O. Absence of leucine zipper in the natural *FOXP3* Delta2Delta7 isoform does not affect dimerization but abrogates suppressive capacity // *PLoS ONE*. -2009. -4(7). -6104
- 28 Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor *FOXP3* // *Science (New York, N.Y.)*. -2003. -299(5609). -1057–1061
- 29 Szyllberg Ł., Karbownik D., Marszałek A. Роль *FOXP3* в раке человека. -2016
- 30 Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor *FOXP3* // *Science (New York, N.Y.)*. -2003. -299(5609). - 1057–1061
- 31 Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor *FOXP3* // *Science*. -2003. -299(5609). -1057-61. Bibcode:2003Sci...299.1057H

- 32 Ezzeddini R., Somi MH., Taghikhani M., Moaddab SY., Masnadi Shirazi K., Shirmohammadi M., Eftekharsadat AT., Sadighi Moghaddam B., Salek Farrokhi A. Association of *FOXP3* rs3761548 polymorphism with cytokines concentration in gastric adenocarcinoma patients. -2021
- 33 Asares N., Rudilla F., Arribillaga L., Llopiz D., Riezu-Boj JI., Lozano T., López-Sagaseta J., Guembe L., Sarobe P., Prieto J., Borrás-Cuesta F., Lasarte JJ. A peptide inhibitor of *FOXP3* impairs regulatory T cell activity and improves vaccine efficacy in mice // Journal of Immunology. -2010
- 34 The Nobel Prize in Chemistry. -1993
- 35 O. P. Balanovsky. Research design, data analysis, writing the text of the article. J. A. Kagazezheva. Conducting experimental work. M. V. Olkova. Conducting experimental work, selection of literature.
- 36 Green M. R., Sambrook J. Touchdown Polymerase Chain Reaction (PCR) // Cold Spring Harbor protocols. -2018. -2018(5). -10.1101/pdb.prot095133.
- 37 Gouvea V., Ramirez C., Li B., Santos N., Saif L., Clark H. F., Hoshino Y. Restriction endonuclease analysis of the vp7 genes of human and animal rotaviruses // Journal of clinical microbiology. -1993. -31(4). -917–923
- 38 Kryndushkin DS., Alexandrov IM., Ter-Avanesyan MD., Kushnirov VV. Yeast [PSI+] prion aggregates are formed by small Sup35 polymers fragmented by Hsp104 // J Biol Chem. -2003. -278(49). -49636–43
- 39 Sambrook., Joseph. Molecular cloning: a laboratory manual (in Spanish) // Cold Spring Harbor, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press. -2001. ISBN 978-0-87969-576-7. OCLC 45015638
- 40 Berg., Jeremy. Biochemistry (in Estonian) // New York: W.H. Freeman. -2002. ISBN 978-0-7167-4955-4. OCLC 48055706

Satbayev University,
Химиялық және биохимиялық инженерия
кафедрасының 4 курс студенті
Турабаева Ляззат Избасаровнаға

**«Қазақстан тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуымен ассоциациясын
анықтау үшін *FOXP3* генінің құрылымдық ерекшеліктерін талдау» тақырыбына
ғылыми кеңесшісі Белкожаев Аяз Маратовичтің**

ПІКІРІ

Турабаева Ляззат Избасаровнаның таңдаған тақырыбындағы кандидат гендердегі полиморфты маркерлерді іздеу және олардың гендік аурулармен байланысын анықтау ең перспективалы және қазірдің өзінде дәлелденген зерттеу әдістерінің бірі болып табылады. Студент Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтында зерттеу жұмысын орындады. Жәнеде Satbayev University-нің химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының меңгерушісі Амитова А.А. жетекшілігімен әдебиетке шолу барысына және диплом жазу қағидаларымен өзара белсенді жұмыс жасағаны дипломдық жұмыстан байқалады.

Зерттеу жұмысында *FOXP3* генінің құрылымдық қызметтерін NCBI сайтында анықтап, талдау жасалған. Сүт безі ісігімен *FOXP3* генінің арасындағы байланыстар бойынша ғылыми мақалалар қарастырылған. Сүт безі ісігімен ауыратын және сау әйелдердің қан үлгілерін топтастыру, және ДНҚ бөлу әдісін меңгерген. *FOXP3* генінің rs3761548 аймағындағы полиморфизмін тексеріп өзекті нәтижелер алынған.

Турабаеваның зерттеу жұмысы сүт безі ісігінің даму қаупінің жоғарылауымен байланысты гендерінің полиморфты маркерлерін іздеуге және анықтауға бағытталған. Осы тақырып айналасында бір тезис халықаралық журналда жарық көрген.

Турабаева практикадан өту барысында өзінің жауапкершілігімен, жұмысты ұқыпты жасауымен көзге түсті. Ляззаттың алға қойған мақсаты анық, болашақта биотехнология мамандығы бойынша шет елдік университеттерге магистратураға тапсыру ойында бар. Зерттеу жұмысы бойынша жоспарын уақытылы орындады. Турабаева Ляззаттың жұмысын толыққанды нәтижелі деп бағалап, 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**

**Турабаева Ляззат Избасаровнаның «Қазақстан тұрғындары арасындағы
сүт безі ісігінің дамуымен ассоциациясын анықтау үшін *FOXP3* генінің
құрылымдық ерекшеліктерін талдау» атты дипломдық жұмысына**

РЕЦЕНЗИЯ

Турабаева Ляззат Избасаровнаның дипломдық жұмысының жазылу реттілігі талаптарға сай орындалған. Дипломдық жұмыс кіріспеден, үш бөлімнен және қорытындыдан, суреттен, кестеден, және әдебиет көздерінен, жалпы көлемі отыз беттен тұрады. Дипломдық жұмыста әдебиеттерге шолу барысында негізгі өзекті мәселелер қарастырылған. Әдебиет көздері жаңа материалдардан алынған. Дипломдық жұмыстың мақсаты Қазақстан Республикасының тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуына байланысты *FOXP3* генінің құрылымдық-функционалдық ерекшеліктерін зерттеу болып табылады. Зерттеу жұмыстың негізгі міндеттеріне сай *FOXP3* генінің құрылымдық қызметтерін NCBI сайтында анықтап, талдау жасалған; Сүт безі ісігімен *FOXP3* генінің арасындағы байланыстар бойынша ғылыми мақалалар қарастырылған; Сүт безі ісігімен ауыратын және сау әйелдердің қан үлгілерін топтастырғаны жұмыста көрсетілген.

Турабаева Ляззат Избасаровна өзінің зерттеу жұмысында алдын ала жоспарланған барлық нәтижеге қол жеткізе алған. Әдебиетке шолу бөліміндегі барлық материалдар алынған нәтижелермен толықтай сәйкес келеді. Дипломдық жұмыстың жазылуы сапалы әрі жоғары деңгейде нәтижелі екеніне көз жеткізуге болады.

Студенттің тұжырымдалған әрбір нәтижесінің, тұжырымдары мен қорытындыларының негізделуі мен шынайылық дәрежесі жоғары деп бағалап, биотехнология мамандығы бойынша бакалавр дәрежесін алуына жұмысы толықтай жарамды деп санаймын.

Рецензент:

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



Атамбаева Ш.А.



Метаданные

Название

2022_БАК_Турабаева Л.docx

Автор

Турабаева Л

Научный руководитель

Айгуль Амитова

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	В	8
Интервалы	A→	0
Микропробелы	.	1
Белые знаки	В	0
Парафразы (SmartMarks)	a	1

Объем найденных подоби

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



КП1



КП2



КЦ

25

Длина фразы для коэффициента подобия 2

5118

Количество слов

39641

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 расположенные 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 (0.55 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	https://stopfake.kz/kk/archives/7886	28 (1) 0.55 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

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

АҢДАТПА

Зерттеу жұмысымыздың тақырыбы: «Қазақстан тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуымен ассоциациясын анықтау үшін FOXP3 генінің құрылымдық ерекшеліктерін талдау». Дипломдық жұмыс кіріспеден, 3 бөлімнен және қорытындыдан, 7 суреттен, 2 кестеден, 40 әдебиет көздерінен, жалпы көлемі 30 беттен тұрады. Дипломдық жұмыстың мақсаты: Қазақстан Республикасының тұрғындары арасындағы сүт безі ісігінің дамуына байланысты FOXP3 генінің құрылымдық-функционалдық ерекшеліктерін зерттеу. Зерттеу жұмыстың негізгі міндеттері: FOXP3 генінің құрылымдық қызметтерін NCBI сайтында анықтап, талдау жасау; Сүт безі ісігімен ауыратын және сау әйелдердің қан үлгілерін топтастыру, және ДНҚ бөлу әдісін үйрену; FOXP3 генінің rs3761548 аймағындағы полиморфизмді тексеру. Қолданылған зерттеу әдістері: ДНҚ бөлу әдісі, полимеразды тізбекті реакция (ПТР), полиакриламидті гелдегі электрофорез әдісі, статистикалық талдау әдісі. Кілттік сөздер: ген, полиморфизм, сүт безі ісігі, онкология.

АННОТАЦИЯ

Тема нашей исследовательской работы: «Анализ структурных особенностей гена FOXP3 для выявления ассоциации с развитием рака молочной железы среди населения Казахстана». Дипломная работа состоит из введения, 3 глав и заключения, 8 рисунков, 2 таблиц, 40 источника литературы, общим объемом 25 страниц. Цель дипломной работы: изучить структурно-функциональные особенности гена FOXP3, связанные с развитием рака молочной железы у населения Республики Казахстан. Основные задачи исследовательской работы: выявление и анализ структурных функций гена FOXP3 на сайте NCBI; Рассмотрение научных статей по связям между геном FOXP3 при опухоли молочной железы; группировка образцов крови больных и здоровых женщин при опухоли молочной железы и изучение метода разделения ДНК; исследование полиморфизма гена FOXP3 в области rs3761548. Используемые методы исследования: выделение ДНК, полимеразная цепная реакция (ПЦР), метод электрофореза в полиакриламидном геле, метод статистического анализа. Ключевые слова: ген, полиморфизм, опухоль молочной железы, онкология.

ANNOTATION

The topic of our research work: «Analysis of the structural features of the FOXP3 gene to identify an association with the development of breast cancer among the population of Kazakhstan». The thesis consists of an introduction, 3 chapters and a conclusion, 8 figures, 2 tables, 40 sources of literature, with a total volume of 25 pages. The purpose of the thesis: to study the structural and functional features of the FOXP3 gene associated with the development of breast cancer in the population of the