

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

Ердавлетова Аружан Болатқызы

«Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНК-дың байланысын
биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау»

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B05101–«Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы

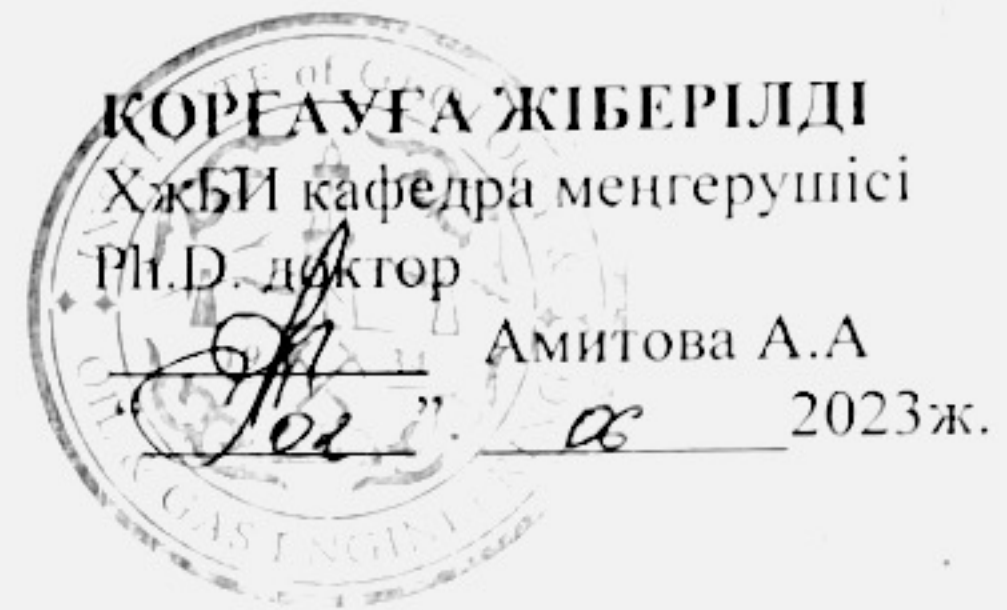
Алматы 2023

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

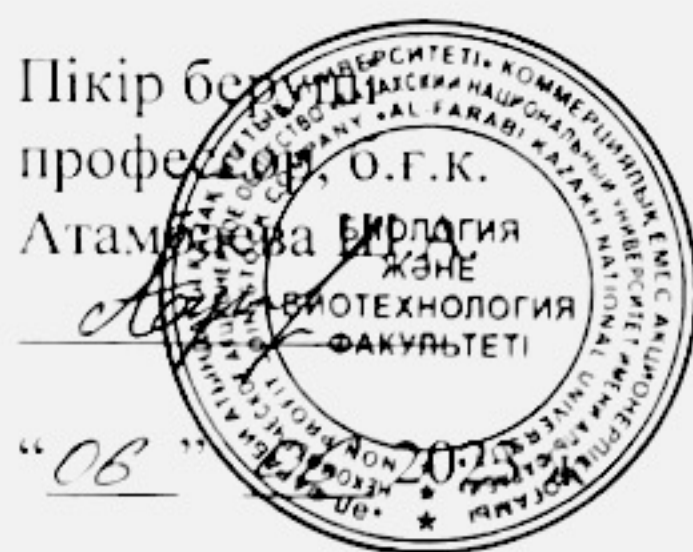


ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

«Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНҚ-дың байланысын
биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау»

5B070100 – «Биотехнология» мамандығы

Орындаған: Ердаuletova Аружан Болатқызы



Ғылыми жетекші
Ph.D. кандидат
Белкожаев А.М.
06 2023 ж.

Алматы 2023

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы



Дипломдық жұмыс орындауға
ТАПСЫРМА

Білім алушы Ердаuletova A.B.

Тақырыбы : «Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНК-дың байланысын биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау»
Университет Ректорының 2023 жылғы "23" 11 №4086 бұйрығымен бекітілген

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2023 жылғы "___" _____
Дипломдық жұмыстың бастапқы берілістері: *диплом алдындағы тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері, теориялық мәліметтер жиыны*
Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі



- a) Асқазан-ішек ауру түрлері;
 - б) Асқазан-ішек ауруларына әсер ететін гендер тобы;
 - в) Электронды дерекқор базасымен miRNA-ның нысана-гендерін анықтау;
- Ұсынылатын негізгі әдебиет: 47 атау

Дипломдық жұмысты дайындау

КЕСТЕСІ

Бөлімдер атауы, қарастырылатын мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Тақырыптар бойынша әдебиетке шолу, мақалалар оқу, аудару	Ақпан	-
Лабораторияға келу, дипломдық жұмыстың жазылу ретімен танысу, әдістермен танысу, жұмысқа кіріспе	Қазан-Ақпан	-
Тақырыптар бойынша қолданылған әдістерді дипломдық жұмысқа қосу	Наурыз	-
Алынған нәтижелерді талқылау, дипломдық тақырып бойынша студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясына тезис дайындау	Ақпан-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. (оқытушы, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, PhD кандидат)	08/06/23	
Ғылыми кеңесшісі	Белкожаев А.М. (оқытушы, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, PhD кандидат)	08/06/23	

Ғылыми жетекші



Ph.D. кандидат Белкожаев А.М.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы

Ердаuletova А.Б.

Күні

" " _____ 2023 ж

АНДАТПА

«Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНК-дың байланысын биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау» атты дипломдық жұмыс 41 бетте баяндалған. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтіні 1 кесте және 9 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 47.

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

Түйін сөздер: miRNA, гендер, NCBI, miRTarBase.

АННОТАЦИЯ

Диссертация на тему «Определение связи микроРНК при желудочно-кишечных заболеваниях с помощью программ биоинформатики» представлена на 41 страницах. Структура дипломной работы состоит из введения и 3 частей (обзор источников научной литературы, использованных материалов и методов, результатов исследований). Текст диссертации представлен в 1 таблице и 9 рисунках. Количество исследуемой научной литературы – 47.

Цель исследования: изучить *in silico* взаимодействие микроРНК с мРНК генов-мишеней, играющих ключевую роль в желудочно-кишечных заболеваниях. Задачи дипломной работы: выявить и перечислить гены, играющие основную роль в заболеваниях желудочно-кишечного тракта, с помощью программ биоинформатики; Идентификация генов-мишеней основных микроРНК и характеристик их связывания из электронных баз данных (NCBI, miRTarBase, GenBank); Поиск генов-мишеней желудочно-кишечного тракта, связанных с микроРНК, и поиск предполагаемых биомаркеров с использованием программного обеспечения miRTarBase.

Ключевые слова: микроРНК, гены, NCBI, miRTarBase.

ANNOTATION

The thesis entitled "Determining the connection of microRNA in gastrointestinal diseases using bioinformatics programs" is presented on 41 pages. The thesis structure consists of an introduction and 3 parts (a review of scientific literature sources, used materials and methods, and research results). The text of the thesis is shown in 1 table and 9 pictures. The number of researched scientific literature is 47.

The purpose of the research work: to study *in silico* the interaction of miRNA with mRNA of target genes that play a key role in gastrointestinal diseases. Objectives of the diploma work: to identify and list the genes that play the main role in gastrointestinal diseases with the help of bioinformatics programs; Identification of target genes of major miRNAs and their binding characteristics from electronic databases (NCBI, miRTarBase, GenBank); Searching for miRNA-associated gastrointestinal target genes and finding putative biomarkers using miRTarBase software.

Keywords: miRNA, genes, NCBI, miRTarBase.

МАЗМҰНЫ

Кіріспе	9
НЕГІЗГІ БӨЛІМ	
1 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	10
1.1 МикроРНК	10
1.2 МикроРНК және оның клеткадан тыс везикулалар арқылы тасымалдануы	12
1.3 МикроРНК және ішектің та біткен иммунитеті	14
1.4 Асқазан ішек аурулары	15
1.5 МикроРНК мен микробиотаның ішек денсаулығы мен ауруларындағы өзара әрекеттесуі	18
2 ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН МАТЕРИАЛДАРЫ	20
2.1 Зерттеуге байланысты мақалалар жинағы	20
2.2 Зерттеуде қолданылған гендер жинағы	22
2.3 Зерттеу жұмысында қолданылған микроРНК-лар жинағы	24
2.4 Асқазан ішек ауруларының дамуына қатысатын гендердің функциясын анықтау	26
2.5 Асқазан ішек ауруларының дамуына қатысатын гендермен микроРНК-дың байланысын <i>miRTarBase</i> бағдарламасымен есептеу	29
2.6 <i>MirTarBase</i> базасымен жұмыс жасау	30
3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР	32
3.1 Биоинформаткалық <i>miRDB</i> бағдарламаларының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері	32
ҚОРЫТЫНДЫ	36
ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ	37
ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	38

КІРІСПЕ

Асқазан-ішек жолдарының аурулары ең көп таралғандардың бірі болып табылады, кез келген ересек адамның асқазанында немесе ішекте бұзылуы бар. Гастрит, гастродуоденит, асқазанның немесе он екі елі ішектің ойық жарасы, панкреатит, колит, тітіркенген ішек синдромы сияқты жиі кездесетін аурулар. Олар, әдетте, консервативті түрде емделеді, бірақ кейбір жағдайларда, мысалы, асқазан жарасының асқынуларында хирургиялық әдістер қолданылады. Асқазан-ішек жолдарының ауруларының себептері әртүрлі факторлар болуы мүмкін - дұрыс тамақтанбау, тұқым қуалаушылық, жаман әдеттер. Сондай-ақ ауыз қуысының күйі, ағзадағы созылмалы инфекция ошақтарының болуы, стресс, нашар экология маңызды рөл атқарады.

Өзектілігі. Асқазан-ішек жолдарының аурулары әдетте адам ағзасының басқа жүйелерінің жұмысындағы проблемалармен байланысты. Жағымсыз, ауырсыну белгілерімен бірге жүреді және шұғыл емдеуді қажет етеді. Әр адам әрқашан дені сау, күш-қуатқа толы және өмірдің барлық қызығын көргісі келеді. Алайда, өкінішке орай, соңғы жылдары бүкіл әлемде асқазан-ішек жолдарының ауруларының даму үрдісі байқалды. Асқазан-ішек жолдарының аурулары Ғалымдардың пікірінше, мұның себебі дұрыс тамақтанбау, тұрақты стресс, экологиялық проблемалар және бізді үнемі қоршап тұрған көптеген зиянды заттар.

Зерттеу мақсаты: МикроРНК-дың байланысын асқазан ішек аурулары кезінде гендердің өзара әрекеттесуін MiTarBase бағдарламасы арқылы зерттеу.

Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылады:

- Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен асқазан ішек ауруларында негізгі қызмет атқаратын гендерді зерттеу.
- Компьютерлік бағдарламалардың көмегімен микроРНК-дың асқазан ішек аурулары кезіндегі гендерді іздеп, биомаркерлерді табу.
- Электрондық дерекқорлар базасынан микроРНК-дың гендерін байланыстыру және ерекшеліктерін анықтау.

Ғылыми жаңалығы. Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен miRNA-дың топтарымен нысана гендері анықталып, асқазан ішек ауруларына биомаркер ретінде қолдануға болжамды түрде ұсынылады.

Зерттеу нысаны: miRNA-дың және гендердің нуклеотидтік тізбектері.

Зерттеу әдістері: NCBI, miRBase, PubMed, miRTarBase және GenBank 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 молекулалық биология және биохимия институтында Белкожаев Аяз Маратовичтің кеңесшілігімен практикадан өту барысы жүргізілді.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 МикроРНК

МикроРНК - өсімдіктерде, жануарларда және кейбір вирустарда кездесетін ұзындығы 18-25 нуклеотидті құрайтын, РНК интерференциясы арқылы ген экспрессиясының транскрипциялық және посттранскрипциялық реттелуіне қатысатын, кодталмаған шағын РНК молекулалары. Ірі көпжасушалы эукариоттардың геномдары негізінен ақуызсыз кодтау ДНҚ-дан құралады. Бұл геномдардың аздаған бөлігінің маңызды биологиялық функциялары бар деген келісім көп болғанымен, қалғандарының дамуға немесе гомеостазға ықпал ететіні туралы пікірталастар көп болды. Алыпсатарлықтың көп бөлігі кейбір төмен деңгейде РНК-ға транскрипцияланатын геномдық аймақтарға негізделген. Өкінішке орай, бұл РНК-ға өз еркімен «интергендік РНК», «ұзын кодталмаған РНК» және т.б. сияқты әр түрлі атаулар берілген, бұл өрісте біраз шатастыруға әкеп соқтырды. Ең бастысы, мұндай деректер болмаған жағдайда тиісті нөлдік гипотеза қарастырылып отырған РНК қалаусыз болып табылады деп жақтаймыз [1].

МикроРНК - геномның интрагендік және генаралық аймақтарында орналасқан және ген экспрессиясын реттейтін және әртүрлі биологиялық функцияларға қатысатын әртүрлі және күрделі реттеуші желіні құрайтын ұзындығы 20-22 нуклеотидті кодталмаған шағын РНК класы [2]. МикроРНК-лар РНК-полимераза II арқылы түйреуіштер мен қапталдағы тізбектерді қамтитын бастапқы микроРНК деп аталатын ұзын бастапқы транскрипт ретінде транскрипцияланады. Құрылымы түйреуіш туралы при-миРНК кейіннен РНК-полимераза III арқылы ыдырайды. Drosha ферменті және DGCR8 маңызды кофакторы 70-90 нуклеотидтердің бір немесе бірнеше түйреуіштерін пре-миРНК-ға шығарады. Жетілген миРНК кейіннен қосыладымиРНК-индукцияланған тыныштандыру кешені және микроРНК молекулаларының арнайы UTR - мен комплементарлы орындармен байланыса алады, бұл миРНК гендердің экспрессиясын бәсеңдетуі мүмкін екеніне кепілдік береді. МикроРНК трансляциялық репрессия немесе мРНК деградациясын ынталандыру арқылы мРНК экспрессиясының кең ауқымын басуы мүмкін деп болжануда. MiRISC кешені мақсатты мРНК-ның 3'аударылмаған аймағына толық емес немесе толық комплементарлы түрде қосылу арқылы мРНК деградациясын және трансляцияның репрессиясын тудырады. МикроРНК жасушалардың дифференциациясына, пролиферациясына және апоптозына ықпал ететін және көптеген асқазан-ішек ауруларының дамуына қатысатын транскрипциядан кейінгі гендік реттеуде маңызды және маңызды рөл атқарады [3].

Адамның ішектерінде шамамен 1014 микробты тасымалдайтын күрделі симбиотикалық микрофлора мекендейді және бұл микробтар ас қорыту жолында өмір сүреді және ас қорыту-сіңіру функцияларында, сондай-ақ басқа физиологиялық процестердің кең ауқымында шешуші рөл атқарады [4]. Бұл

микробтар әдетте динамикалық және қабылдаушы ағзаның көптеген факторларына, соның ішінде жасына, генетикасына, диетасына, антибиотиктермен емделуіне, ішек инфекциясына және иммундық жүйеге сезімтал. Ішек микробиотасының өзгеруі ішек ауруларының немесе ішектен тыс аурулардың маңызды факторы болып саналады [5]. Соңғы уақытта ішек микробиотасының адам ауруларына әсер ету механизмдерін зерттеу бойынша көбірек зерттеулер жүргізілуде және соған байланысты зерттеулер микроРНК адам мен микробиотаның өзара әрекеттесуінде маңызды реттеуші рөл атқара алатынын көрсетті [6].

Ішек эпителийі ішек микробтары арасындағы көпір болып табылады, олардың антигенді таныстыру, 2 типті иммунитетті ынталандыру, шырышты қабықтың өз тақтасындағы және шырышты қабықпен байланысты лимфоидты тіндердегі иммундық жасушалардың дифференциациясы мен жетілуі және кейінгі иммундық жауаптарды бастау функциялары үшін ішек иммундық жүйесімен симбиозын жеңілдетеді [7].

Бірқатар зерттеулер ішек микробиотасы мен микроРНК хост гендерінің экспрессиясын реттеу үшін бір-бірімен әрекеттесе алатынын көрсетті [8,9]. Шын мәнінде, микроРНК ішектің иммундық жүйесіне кең әсер етеді, сонымен қатар ішек ауруларының патогенезінде маңызды рөл атқарады. Жақында хосттың микроРНК-сы асқазан-ішек жолындағы ішек қоздырғыштарының инвазиясы мен инфекциясына қатысады деген болжам жасалды. Сонымен қатар, зерттеулердің көбеюі ішек микробтары мен иесінің ішек эпителий жасушалары арасындағы байланыстағы микроРНК функционалдық рөлін көрсетеді [10].

Жасушадан тыс көпіршіктер құрамында белоктар, липидтер, метаболиттер және нуклеин қышқылдары бар көпіршіктерді қоршап тұрған шағын липидті қос қабаттан тұрады. Жасушадан тыс көпіршіктер көптеген жасуша түрлерімен, соның ішінде бактериялар мен өсімдік жасушаларымен шығарылады, бұл патшалықаралық байланысты мүмкін етеді. Оларды қанда, несепте, сілекейде, дем шығаратын тыныс конденсаттарында, бронхоальвеолярлы жуу сұйықтығында және басқа сұйықтықтарда анықтауға болады [11]. ЭВ-ның шығарылуы бастапқыда жасушалардағы мембраналық ақуыздарды жою процесі болып саналды алайда, келесі зерттеулер көрсеткендей, ЭВ-ның шығарылуы әртүрлі аурулардың физиологиялық және патологиялық процестеріне қатысатын жасуша арасындағы байланыстың маңызды медиаторы болып табылады [12]. МикроРНК-лар (миРНК), кодтамайтын шағын РНК-лар белокты кодтайтын ген экспрессиясының транскрипциялық және посттранскрипциялық реттелуіне қатысады [13]. Соңғы бірнеше жылда миРНК-ның өкпе ауруларының дамуындағы рөлі туралы зерттеулердің саны артуда. Дегенмен, олардың көпшілігі миРНК-ның реттелуінің әсерін миРНК өндірілген бастапқы жасушаларда ғана шоғырландырды [14,15].

Жақында көптеген зерттеулер жасушадан тыс көпіршіктер арқылы микроРНК трансферінің әсерлері туралы есеп бере бастады. Тыныс алу жолдарының ауруларында бұл тасымалдау тыныс алу жүйесіндегі жасушалардың көптеген түрлері арасындағы жасушааралық байланыс арқылы

жүзеге асырылатыны көрсетілді: эндотелий жасушалары, бронх эпителий жасушалары, дендритті жасушалар, мезенхималық дің жасушалары, және басқалар [16]. Жасушадан тыс везикулалар -да бастапқы жасушаларымен бірдей дерлік жасуша бетіндегі ақуыздар болғандықтан, олар мақсатты алушы жасушалармен біріктіре алады. Бұл везикулалар алушы жасушалар сіңіргенде, олар әртүрлі биологиялық молекулаларды, соның ішінде микроРНК-ны тасымалдайды [17]. Бұл процесс, әсіресе жасушадан тыс везикулалар микроРНК тасымалдауы қабылдаушы жасушалардың биологиялық белсенділігін өзгертеді және өкпенің микроортасына әсер етеді. Мұнда біз әртүрлі өкпе ауруларында жасушадан тыс везикулалар микроРНК трансферінің жаңа нәтижелерін қорытындылауды және олардың әлеуетті клиникалық маңыздылығын зерттеуді мақсат етеміз [18].

1.2 МикроРНК және оның жасушадан тыс везикулалар арқылы тасымалдануы

Жасушадан алынған жасушадан тыс везикулалар (ЭВ) молекулалық жүкті, оның ішінде микроРНК сияқты генетикалық материалды беру арқылы жасуша-жасуша байланысына қатысады [19]. Сүтқоректілерде бұрын микроРНК-ның ЭВ-делдалдық трансфері макрофагтар сияқты иммундық жасушалардың дамуын немесе қызметін өзгерте алатыны анықталды. Біздің алдыңғы зерттеулеріміз Атлант албырттарының бас бүйрек лейкоциттері өздерінің морфологиясын, фагоциттік қабілетін және микроРНК профилін ең алдымен 1-күні «моноцит тәрізділерден» мәдениеттің 5-күнінде ең алдымен «макрофаг тәріздіге» дейін өзгертетінін анықтады. Сондықтан біз осы екі жасуша популяциясынан босаған ЭВС-ке оралған микроРНК жүктерін сипаттауды мақсат еттік [20, 21, 22]. Біз атлантикалық албырт НКL мәдениетінің супернатанттарынан ЭВ-терді қалыптасқан Vn96 пептид негізіндегі тартылыс күшін пайдалана отырып сәтті оқшауладық. Оқшаулау беріліс электрон микроскопиясы, нанобөлшектерді қадағалау талдауы, батыс блотингі көмегімен валидацияланды [23]. РНК-секвенирлеу кезінде 1 күнде оралған 19 дифференциалды байытылған микроРНК анықталды. Балықтардың иммундық жасушаларынан алынған ЭВ-тегі микроРНК жүктерін одан әрі зерттеу иммундық жасуша функциясын, балықтардың денсаулығын немесе ауруға ден қоюды бағалау үшін пайдалы ЭВ биомаркерлерін анықтаудағы маңызды келесі қадам болады [24].

Жасушадан тыс везикулалар (ЭВ) — жасушадан алынған, липидті билайермен қоршалған бөлшектер, олар көптеген, егер барлығы болмаса, жасуша түрлерінен, оның ішінде иммундық жасушалардан бөлінетін бөлшектер. ЭВ-тің үш категориясы сипатталған: экзосомалар, олар көпвезикулярлы денелер плазмалық мембранамен бірге интралюминальды везикулаларды шығару үшін сақтандырғанда түзіледі; плазма мембранасының тікелей будандасуынан түзілетін микровезикулалар және апоптозды жасушаның блебинг мембранасынан түзілетін апоптозды денелер болады. Бұл зерттеудің мақсаты үшін ЭВ термині экзосомалар мен микровезикулаларға қатысты болады, себебі біздің оқшаулау

әдістерімізге байланысты ірі апоптозды денелер байқалатын нәтижелерге үлкен үлес қосуы екіталай. ЭВС кейбір ортақ сипаттамаларды бөліседі, бұл олардың жасушалар мен басқа бөлшектерден бірдейленуіне мүмкіндік береді [25]. Ең сенімді валидацияланған канондық маркерлердің ішінде жылу соққысы ақуыздары сияқты мембранамен байланысты ақуыздар және ақуыздардың тетраспанин суперфамилийінің белгілі бір мүшелері (CD9, CD63, CD37, CD81, CD82) бар. Сүтқоректілерде ЭВ кеңінен зерттелгенімен, телеост балықтарындағы ЭВ-терді зерттейтін бірнеше зерттеулер ғана бар, олар төменде талқыланады [26].

Жетілген микроРНҚ қысқа (~22 нуклеотид), ген өрнегін транскрипциядан кейінгі реттеу арқылы биологиялық процестерді реттеуде басты рөл атқаратын кодталмаған РНҚ. РНҚ индукцияланған сипат қалу кешенінің (RISC) құрамында жетілген бағыттаушы микроРНҚ-лар ген өрнегін жартылай толықтыратын микроРНҚ тізбектеріне байланыстыру арқылы олардың аудармасын бұғаттау немесе олардың азып-тозуын индукциялау арқылы төмендетеді. ЭВ-тер микроРНҚ-ны жасушалар арасында ауыстыра алады, онда олар әр түрлі гендердің өрнегін реттей алады, соның ішінде жасушаларды дифференциациялау және иммундық жауап үшін өзекті [27]. Телеост балықтарында микроРНҚ жасушаны саралауға, өсуге, көбеюге, иммундық жауаптарды реттеуге қатысатыны хабарланды.

Макрофагтар фагоцитозды, реактивті аралықтарды өндіруді, цитокиндер мен басқа да про және қабынуға қарсы ақуыздарды өндіруді қоса алғанда, бірнеше процестер арқылы иммундық жауапты бастауда маңызды рөл атқарады. Макрофагтардың екі негізгі түрі олардың активтенуіне және өндірілетін цитокиндеріне байланысты сипатталды: М1 және М2. М1 макрофагтары патогенді сынға жауап беру қабілетіне тартылса, М2 макрофагтары тіндерді қайта жасау, фиброз және жараларды жөндеу сияқты процестерге қатысады. Балықтарда макрофагтар мен олардың прекурсорлары моноциттерін қоса алғанда, жасушаның бірнеше түрінен тұратын лейкоциттердің ұстанушы популяциясы балықтарда гематопоздың негізгі орны болып табылатын және сүтқоректі сүйек кемігіне тең болып табылатын алдыңғы (немесе бас) бүйректен оқшаулануы және өсірілуі мүмкін. Морфологияға, фагоциттік қабілетке және микроРНҚ профиліне сүйене отырып, біздің алдыңғы зерттеулеріміз Атлант албырттарының бас бүйрек лейкоциттері *in vitro*-ны ең алдымен мәдениеттің 1-күнінде моноцит тәрізділерден ең алдымен мәдениеттің 5 күнінде макрофаг тәріздіге өзгертетінін ұсынды. Сондықтан осы екі жасуша популяциясынан бөлінетін ЭВС-тің микроРНҚ профилін талдадық. Егер дифференциалды оралған микроРНҚ екі популяцияда болса, онда олар моноциттер немесе прогенитор жасушалары (1-күн) макрофагтардан босаған ЭВ-терден (5-күн) бөлінетін ЭВ-терді ажыратуға көмектесе алады [28]. Бұл денсаулық сақтау және аурулар мониторингі үшін ерекше өзекті. Моноциттер салыстырмалы түрде аңқау, тұрақты күйлі жасуша түрін білдіреді, ал олардың макрофагтарға дифференциациялануы белсенді иммунитетпен, патогенді жағдайларға жауап берумен, антигеннің тұсаукесерімен байланысты. Осылайша, моноциттер мен

макрофагтар арасындағы микроРНК молдығының айырмашылықтары бар ЭВ-терді анықтау иммундық жүйенің белсенділігін сандық анықтау құралын қамтамасыз етуі мүмкін [29].

1.3. МикроРНК және ішектің туа біткен иммунитеті

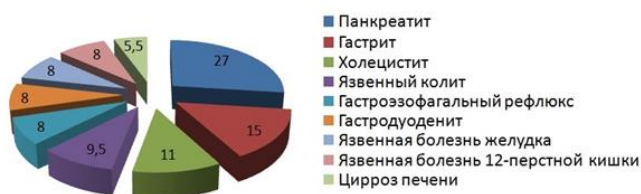
Ішек ортасының гомеостазы бірнеше факторларға, соның ішінде хост генетикасына, ішектің иммундық жүйесіне, ішек микробиотасы мен метаболиттеріне және ішек тосқауылының тұтастығы мен қызметіне байланысты. Хостты ішек патогендерінен қорғауға келетін болсақ, шырышты қабықпен байланысты иммундық жүйе бөгде басқыншыларды тану үшін эпителий жасушаларының, дендритті жасушалардың және макрофагтардың динамикалық функциялары мен үйлестірілген жасушалық өзара әрекеттесуі арқылы Ішекті ерте кезеңде қорғайды [30]. Сонымен қатар, ішек комменсальды бактериялары туа біткен иммундық жүйенің жетілуі үшін қажет. Шын мәнінде, дендритті жасушалар мен табиғи өлтіруші жасушалар арасындағы өзара әрекеттесу дендритті жасушалар мен макрофагтарды қоздырғыштармен байланысты әртүрлі молекулалық үлгілер арқылы белсендіру арқылы ішектің иммундық жауаптарын бастауы мүмкін. Жақында жүргізілген бірқатар зерттеулер микроРНК иммундық жасушалар мен иммундық жауаптарға, патогендік микроорганизмдерден қорғауға, ішек шырышты қабығының тосқауылына және ішек эпителий жасушаларының дамуына айтарлықтай әсер ететінін көрсетті, бұл ішек гомеостазына айтарлықтай әсер етеді және аутоиммунды аурулармен кеңінен байланысты. Туа біткен иммундық жүйе бөгде антигендер мен қоздырғыштардан қорғаудың бірінші желісі ретінде қарастырылады [31]. Ішектің инвазия қоздырғыштарына қарсы туа біткен ішек иммунитетінің қорғаныс жүйесі патогенмен байланысты молекулалық үлгілермен басталады; микроРНК негізінен екі жалпы класымен, құрамында NOD2 олигомеризация домені бар нуклеотидті байланыстыратын ақуызмен және Toll тәрізді рецептормен байланысты.

NOD2 - адамның 16-шы хромосомасында кодталған және патогендерге жасушаішілік сенсор ретінде қызмет ететін мурамилдипептидті тани алатын NOD тәрізді рецепторлар отбасының мүшесі. N патогенезіндегі генетикалық қауіп факторларының бірі болып саналады, сонымен қатар Крон ауруындағы генетикалық бейімділіктің ең күшті локусы ретінде танылады. МикроРНК биогенезі және олардың NOD2 бейімделуіндегі және реттелуіндегі функционалдық рөлі туа біткен иммундық жауаптарды бастау үшін маңызды факторлар ретінде қарастырылады. NOD2 және miR-20, miR-122, miR-192, miR-146a және miR-320 сияқты микроРНК арасындағы өзара әрекеттесу негізінен IBD патогенезімен байланысты деп саналады. МикроРНК NOD2-мен әрекеттесу, ішек эпителий жасушаларына әсер ету және иммундық жасушаларды белсендіру арқылы ішек гомеостазын реттейді. Pierdomenico және т.б. miR-320 NOD2 нысанаға алатындығын және оның экспрессиясы IBD бар науқастарда NOD2 экспрессиясымен теріс корреляцияланғанын көрсетті. Сонымен қатар, miR-320 төмендетілген реттеу NF- κ B белсенділігін және HT-29 жасушаларында қабыну

цитокиндерінің өндірісін күшейтуі мүмкін. Керісінше, NOD2 де ИЛ-23 секрециясы үшін дендритті жасушаларда miR-21 экспрессиясын реттей алады, оның иммуномодуляциялық механизмі Крон ауруының патогенезіне қатысады [32].

1.4. Асқазан ішек аурулары

Асқазан-ішек аурулары деп асқазан-ішек жолдарының, атап айтқанда өңештің, асқазанның, кішкентай ішектің, ірі ішек пен тік ішектің, сондай-ақ ас қорытудың аксессуар органдары, бауыр, өт қабы, ұйқы безінің қатысуымен болатын аурулар жатады. Ауыз қуысы асқазан-ішек жүйесінің құрамына кіреді және осы ауданда өзгерістердің болуы жүйелі де, асқазан-ішек ауруларының да алғашқы белгісі болуы мүмкін [33]. Әзірше жиі кездесетін ауыз қуысы жағдайлары тақтайшадан индукцияланған аурулар болып табылады. Ауыз қуысының симптомдары ас қорыту жолдарының басқа жерлерінде болатын зақымдануларға ұқсас болуы мүмкін, ісіну, қабыну, ойық жара, ыдырау заңдылықтары бар. Егер бұл белгілер болса, онда науқастарда анальды және эзофагеальды зақымданулар жиі кездеседі және ішектен тыс аурулардың басқа да көріністері байқалады [34]. ГИ жолдарының басқа бөліктерін қамтитын кейбір аурулар ауыз қуысында, жалғыз немесе үйлесімде көрінуі мүмкін, оның ішінде: Гастроэзофагеальды рефлюкс ауруы тістердің қышқыл эрозиясын және халитті тудыруы мүмкін. Гарднер синдромы тіс атқылауының істен шығуымен, аса көп тістермен, дентигерациялық цисталармен байланысты болуы мүмкін. Peutz-Jeghers синдромы ауыз қуысы шырышты қабығында немесе ерінде немесе ауыз қуысының айналасындағы теріде күңгірт дақтарды тудыруы мүмкін. ГИ-дің бірнеше аурулары, әсіресе малабсорбциямен байланысты аурулар ауыз қуысының қайталанатын ойық жарасын, атрофиялық глосситті, бұрыштық челитті тудыруы мүмкін. Сидеропиндік дисфагия жылтырлық, бұрыштық чейлит тудыруы мүмкін [35]. Асқазан-ішек жолдары адам ағзасындағы көптеген маңызды функцияларға жауап береді. Ол тағамның қорытылуына қатысады және су балансын реттейді. Бұл процестердің бұзылуы асқазан-ішек жолдарының әртүрлі ауруларын тудыруы мүмкін, олар ұзақ уақыт бойы емдеуді қажет етеді. 1-суретте асқазан ішек ауруларының түрлері мен олардың диагностикасы көрсетілген.



1 Сурет - Асқазан-ішек ауруларының түрлері және олардың диагностикасы

Бұрынғы жағдаймен салыстырғанда соңғы жылдары әлемде асқазан-ішек аурулары өте жиі кездеседі. Әсіресе, балалар мен жастар арасындағы жағдайлар жиілеп кетті. Мұндай аурулар кейбір органдардың ішінара бұзылуына әкеледі: асқазан, бауыр, ішек және ұйқы безі[36].

Асқазан-ішек жолдарының ауруларының ішінде ең көп таралғаны келесі аурулар:

- Асқазан-ішек жолдары ауруларының статистикасы
- Асқазанның және он екі елі ішектің ойық жарасы.
- Тітіркенген ішек синдромы.
- Асқорыту трактінің қабыну процестері (холецистит, гастрит).
- Ұйқы безінің әртүрлі аурулары (панкреатит).
- Бауыр аурулары (цирроз, гепатит).
- Дисбактериоз.

Асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасын диагностикалау өте қарапайым. Оны анықтау үшін эзофагогастроуденоскопия жүргізіледі. Бұл процедура ойық жара ақауларын және аурудың ықтимал асқынуларын ерте кезеңде анықтаудың тиімді әдісі болып табылады. Сондай-ақ *Helicobacter pylori* бактериясын анықтау үшін сынақтардан өту қажет. Алынған мәліметтерге сәйкес емдеу тағайындалады. Тітіркенген ішек синдромы - жүйке жүйесінің тұрақсыздығынан туындаған ас қорыту проблемаларының болуы. Ішек ауруларын анықтау үшін, әдетте, бірінші қадам органикалық патологияларды болдырмау үшін нәжіс пен қанды талдау болып табылады. Асқорыту жүйесінің ауруы өлімге қауіп төндірмейді, бірақ ол ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін. Холециститті анықтау үшін өт қабының ультрадыбыстық зерттеуі қажет. Қажет болса, олар іш қуысын да тексеріп, МРТ жүргізе алады. Гастритке күдік туындаған жағдайда, дәрігердің бірінші кезектегі міндеті - жедел хирургиялық патологияны болдырмау. Аурудың «ауырлығын» анықтау үшін зертханалық диагностика және функционалдық зерттеулер жүргізіледі, содан кейін нәтиже негізінде емдеу және мүмкін ауруханаға жатқызу туралы шешім қабылданады. Бауыр ауруларын диагностикалау процесінде органның жалпы жағдайын бағалау, сондай-ақ қатерлі ісіктердің болуын анықтау немесе жоққа шығару қажет. Ол үшін қан мен зәрдің көптеген зертханалық зерттеулері қолданылады (мысалы, ақуыз алмасуын және зәрдегі билирубинді зерттеу [37]).

Қазіргі уақытта үлкен қалаларда 28 жасқа дейінгі әрбір төртінші адам асқазанның әртүрлі ауруларымен ауырады. Бұл көптеген факторларға байланысты, олардың негізі стресс және идеалдан алыс өмір салты. Ақыр соңында асқазан ауруларына әкелетін ең маңызды себептердің кейбірін бөліп көрейік: Асқазан-ішек ауруларының негізгі себептері дұрыс емес диета. Асқазан сөлінің көп бөлінуі ас қорыту жолына теріс әсер етеді. Бұл ащы, бұрышты, тұзды тағамдарды қабылдауға байланысты. Суық тамақ, артық тамақтану, ретсіз тамақтану да гастрит, асқазан жарасы және он екі елі ішектің ойық жарасының пайда болуына әкеледі.

Өңеш ауруларының кем дегенде жартысында болатын бірдей маңызды фактор. Оларға алкогольге тәуелділік, темекі шегу және көп мөлшерде кофе ішу жатады. Темекі шегу шырышты қабатқа әсер етеді және асқазан мен он екі елі ішектің спазмын тудыруы мүмкін. Алкоголь адамның бауыры мен ұйқы безіне әсер етеді, сонымен қатар асқазан-ішек жолдарының басқа ауруларына әкеледі [38].

Дәрі-дәрмектер. Салицилаттарды (аспирин және т.б.) қамтитын кейбір дәрі-дәрмектер асқазанның шырышты қабатының біртіндеп бұзылуына әкеледі, бұл өңештің ауыр ауруларына әкеледі. *Helicobacter pylori* инфекциясы. Қазіргі уақытта спираль тәрізді бактерияны ас қорыту жүйесі ауруларының негізгі себептерінің бірі ретінде қарастыру жалпы қабылданған. Оның негізгі қызметі - асқазан-ішек жолдарының шырышты қабатына әсер ету, оның қорғаныс қасиеттерінің төмендеуіне әкеледі.

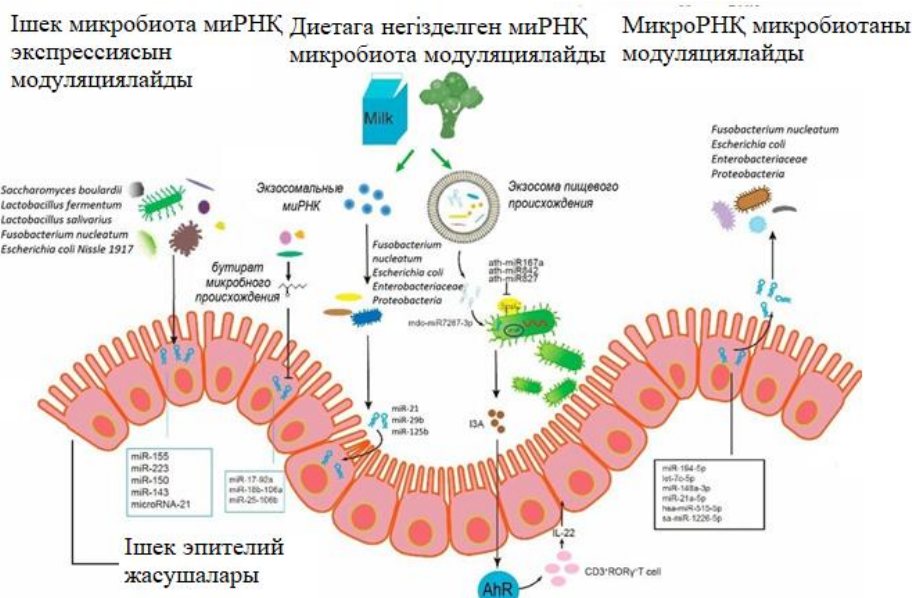
Дәрігерлер асқазан мен ішек ауруларына әкелетін қауіпті тәуекелдердің санын барынша азайтуға тырысуды ұсынады. Алдын алу шаралары мен салауатты өмір салты асқазан-ішек ауруларының ықтималдығын айтарлықтай төмендетуге көмектеседі.

Асқазанның ең танымал ауруы - созылмалы гастрит. Ғалымдар 90% жағдайда аурудың себебі *Helicobacter pylori* бактериясы деп есептейді. Жұқтырудың көптеген жолдары бар: сүйістен бастап күнделікті өмірде қарапайым заттарды қолдануға дейін. Асқазандағы ауырсыну, нашар тәбет және кекіру - аурудың тән белгілері. Әлемде асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасы жиі кездеседі. Ол стресс, жаман әдеттер және дұрыс тамақтанбау нәтижесінде дамиды. Тіпті түнгі ауысымда жұмыс істеу де бұл ауруға ықпал етуі мүмкін. Ол түнгі ауырсынумен, тамақтанғаннан кейін әлсіздікпен, іш қатудың пайда болуымен сипатталады. Алғашқы белгілерді елемеген жағдайда асқазан жарасының асқынуы мүмкін. Холецистит тағы бір танымал ауруға айналуда, әсіресе әйелдер арасында. Бұл өт қабының қабынуы, оларда пайда болған тас арқылы түтіктердің бітелуіне байланысты. Ол шамамен бір сағатқа созылатын оң жақ гипохондридағы ауырсынудың ауыр шабуылымен сипатталатын билиарлы коликпен көрінеді. Жүрек айнуы мен құсу мүмкін.

Асқазан-ішек жолдарының проблемалары туралы айтатын тағы бір ауру панкреатит болып саналады. Симптомдары - іштің жоғарғы бөлігіндегі ауырсыну, жалпы әлсіздік, метеоризм, құсу және жылдам жүрек соғысы. Инфекциялар, іштің жарақаты және көп ішу әдетте панкреатиттің себептері болып табылады. Тізімдегі соңғы орында тітіркенген ішек синдромы. Негізгі себеп - стресстік жағдайларға реакцияның жоғарылауы. Дегенмен, бұл тек психологиялық бұзылулар мәселесі емес. Ішектегі ауырсыну рецепторлары мен биологиялық заттардың реакциясының жоғарылауы қабынуға әкелуі мүмкін. Симптомдары мен себептері бойынша ұқсас асқазан-ішек жолдарының аурулары әлі де жеткілікті. Ауруды дәл анықтау үшін мұқият тексеруден өту керек, содан кейін дұрыс емдеу тағайындалады[39].

1.5. МикроРНК мен микробиотаның ішек денсаулығы мен ауруларындағы өзара әрекеттесуі

Ішек иммундық жүйесі, ішек микробиотасы және шырышты тосқауыл - бұл ішек микроортасының динамикалық тепе-теңдігін сақтаудағы маңызды компоненттер, ал ішек микробтық қауымдастықтары динамикалық ішек тепе-теңдігінде күрделі және қатаң реттелетін жүйеге айтарлықтай үлес қосады. Пробиотиктер-әртүрлі механизмдер арқылы патогендік бактериялардың колонизациясын тежейтін және болдырмайтын ішек микрофлорасының маңызды құрамдас бөліктері [40]. Мысалы, олар ішек иммунитетін, әсіресе шырышты қабықтың иммундық жауаптарын сақтауда және белсендіруде ерекше рөл атқарады. Асқазан-ішек жолындағы туа біткен немесе адаптивті иммунитетті белсендіру арқылы пробиотиктер ішектің шырышты қабығына шабуыл жасайтын қоздырғыштарды бәсекеге қабілетті түрде тежеп, ішек эпителий тосқауылының тұтастығын арттыра алады [41]. Олар шырышты қабықтың иммунитетін қамтамасыз ету үшін ішек эпителий жасушаларымен әрекеттеседі, қабынуға қарсы немесе қабынуға қарсы реакцияларды бастайды, бұл жалпы ішек гомеостазының сақталуына ықпал етеді. Соңғы уақытта ішек микробиотасын, әсіресе патогендік бактериялар мен ішек ауруларының дамуымен байланысты комменсальды флораны манипуляциялаудағы эндогендік ішек микроРНК-ның рөлін анықтауда бірқатар жетістіктер болды [42]. 2-суретте біз ішек микробиотасы мен иесінің ішегіндегі микроРНК экспрессиясы арасындағы байланысты, сондай-ақ ішек гомеостазын реттеудегі маңызды рөлді қорытындылаймыз.



2 Сурет - Ішектегі микроРНК мен микробиотаның өзара әрекеттесуінің механизмі.

Ішек эпителий жасушаларынан бөлінетін микроРНК люменге бөлініп, ішек микробтарының өсуін және ішек микробиотасының құрамын модуляциялайды. Хост ішек микробиомасына диетадан алынған микроРНК-лар да әсер етуі мүмкін, ал ішек микробиотасы өз кезегінде хост ағзасындағы ішек микроРНК экспрессиясын реттей алады. Бұрын микроРНК коннекторы арқылы мүмкін болатын ішек микробиотасы арқылы қожайын генінің экспрессиясын реттеудің потенциалды механизмін ашты [43]. Басқа зерттеуде микробсыз және кәдімгі өсірілетін тышқандардағы дифференциалды түрде экспрессияланған микроРНК-лар ішек жасушаларының байланысымен, сигнал беруімен, қабыну реакцияларымен және шырышты бөгетпен байланысты ген экспрессиясына әсерлерімен байланысты, бұл ішектің эндогендік микробиотасының микроРНК-мен байланысты екенін одан әрі растайды. ішек генінің экспрессиясының модуляциясы. Ішек микробиотасының құрылымы мен көптігінің өзгеруі ішек микроРНК профилінің өзгеруіне әкеледі, бұл ішек микробиомасының ДНҚ зақымдануы, ДНҚ метилденуі, хроматин құрылымының өзгеруі сияқты тоқ ішек эпителий жасушаларына бірнеше жолмен әсер етуі мүмкін екенін болжайды. ішек микробиомасы мен кодтамайтын РНК арасындағы байланыс [44]. МиРНК-лардың бастапқы жасушаларында ойнайтын рөлі өкпе биологиясы мен аурудың патогенезінде маңызды деп саналады. Жақында ЭВ трансфері арқылы реципиент жасушаларының микроРНК реттелуінің рөліне көбірек назар аударылды. МикроРНК-ның көп саны ЭВ-ге қосылатыны дәлелденсе де, ол ЭВ-дан шыққан жасушалардағымен мүлдем бірдей болмады. Кейбір спецификалық микроРНК-лар ЭВ-ге таңдамалы түрде экспортталады, ал басқалары алынып тасталады. Бұл сұрыптау сигналдары мен механизмдері күрделі болып көрінеді [45]. Көптеген зерттеулер ЭВ саны мен мазмұны әртүрлі аурулар мен ауру жағдайына байланысты өзгертінін көрсетеді. Қолда бар дәлелдерге сүйене отырып, микроРНК ЭВ-де дифференциалды түрде байытылған және олардың экспрессиялық үлгілері әртүрлі өкпе ауруларына қатысты өзгереді. Сондықтан ЭВ микроРНК өкпе ауруларының ықтимал диагностикалық биомаркерлері болып саналады [46]. Сонымен қатар ЭВ микроРНК реципиент жасушаларға (тыныс алу жасушалары мен иммунологиялық жасушаларды қоса) жеткізілуі мүмкін, содан кейін олардың күйі мен биологиялық процестерін өзгертеді, бұл өкпе ауруларының патофизиологиясына әсер етеді. Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (COPD) - тітіркендіргіштерге, соның ішінде темекі түтініне және басқа да зиянды бөлшектерге тыныс алу жолдарының созылмалы әсерінен туындаған қабыну тыныс алу ауруы. COPD патологиясы эпителий жасушаларының зақымдануымен, өкпе капиллярларының тамырларының зақымдалуымен, эпителий жасушаларының қартаюының жеделдеуімен және тыныс алу жолдарының қайта құрылуымен сипатталады. Зерттеулер санының артуы эпителий және эндотелий жасушалары сияқты зақымдалған жасушалар COPD патофизиологиясына үлкен үлес қосатынын көрсетті, өйткені олар жүйелі иммундық жауаптарды модуляциялауға қатысатын химиялық агенттерді шығара алады [47].

2 ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН МАТЕРИАЛДАРЫ

2.1. Зерттеуге байланысты мақалалар жинағы

PubMed бұл нұсқаулық орыс тілді аудиторияға көмектесу үшін құрастырылған PubMed жүйесінде медициналық әдебиеттерді іздеуді үйретеді. Нұсқау PubMed қысқаша сипаттамасын және оның негізгі элементтерін қамтиды және жүйедегі ең маңызды іздеу әдістерінің сипаттамалары. Нұсқаулықты медицина мамандары да, қолдана алады медициналық ақпаратқа қол жеткізгісі келетін қалың жұртшылық–ғылыми мақалалар немесе медициналық тақырыптар бойынша танымал әдебиеттер. Маңызды PubMed іздеулерді тек ағылшын тілінде жасауға болатынын ескеру қажет қолданушы кем дегенде ағылшын тілін білуі керек. Медициналық терминологияны білмейтіндерге көмектесу үшін веб-сайтта MedInfoRus медициналық сөздіктер мен анықтамалықтардың тізімін ұсынады. Мәтінде жаңа терминді бірінші рет атағанда нұсқаулар, оның атауы берілген Ағылшын тілі. Бұл оқырманды негізгімен таныстыру үшін жасалады терминологияны іздеу және әдебиеттерді одан әрі оқуды жеңілдету PubMed.

PubMed – NLM әзірлеген электрондық іздеу жүйесі. PubMed қамтиды: MEDLINE медицинской медициналық ақпарат базасы, соның ішінде библиографиялық сипаттамалар (citations) 4800-ден астам медициналық 1960 жылдардың басынан бастап әлемнің түкпір-түкпірінен мерзімді басылымдар қазіргі Medline уақыты интернет арқылы іздеу үшін ақысыз қол жетімді мамандар үшін де, жалпы жұртшылық үшін де. MEDLINE медициналық журналдардағы және басқалардағы мақалалардың сипаттамаларын қамтиды орыс тілін қоса алғанда, 30 тілдегі мерзімді басылымдар (мақала тақырыптары ағылшын тіліне аударылған). Сипаттамалардың шамамен 76% рефераттарды қамтиды(abstracts). MEDLINE-ге апта сайын 9000-ға жуық сипаттама енгізіледі – жоғарыдан Жылына 571 000*. Тақырып бойынша MEDLINE көптеген салаларды қамтиды, биология мен медицинаға қатысты: ғылыми зерттеулер және олардың әдістемесі, клиникалық практика, мейірбике дело, стоматология, фармакология, ветеринария, сондай-ақ іргелес.

PreMEDLINE библиографиялық сипаттама файлы дерекқорға салыстырмалы түрде жақында енгізілген және әлі индекстелмеген. Индекстеу процесі кезінде әрбір сипаттамаға құжаттың семантикалық мазмұнын көрсететін тақырыптық тақырыптардың тізімі MeSH List (Медициналық тақырып тақырыптарының тізімі) деп аталатын тезаурустың арнайы іздеу сөздігінен қосылады. егжей. Болашақта PubMed-те іздеуді тақырыптық тақырыптар бойынша жүргізуге болады, бұл іздеудің толықтығы мен дәлдігін арттырады. PreMEDLINE-ға жататын библиографиялық сипаттамалар арнайы белгісімен белгіленеді. Индекстеуден кейін PreMEDLINE құжаттары MEDLINE-ға жылжытылады. Баспагердің сипаттама файлы NLM баспагерлерден электронды түрде алған жазбаларды қамтиды. Олар [PubMed – баспагерлермен қамтамасыз етілген] деп белгіленген. Баспаның сипаттамасында тақырып тақырыптары болмайды. PubMed негізгі іздеу экраны 3-суретте көрсетілген.



3 Сурет - PubMed негізгі іздеу экраны

PubMed негізгі іздеу экраны 3-суретте көрсетілген. Сол жақта көк түспен тік өріс (бүйірлік тақта) әртүрлі ақпаратқа сілтемелерді қамтиды, PubMed құралдары мен ресурстары:

1. Entrez туралы - PubMed бөлігі болып табылатын Entrez жүйесі туралы ақпарат.
2. Мәтіндік нұсқа --- графика болмаса, PubMed мәтіндік нұсқасы компьютердегі интерфейс.
3. Entrez PubMed – дереккөздерге маңызды сілтемелер осы тақырыптың астында орналастырылған

PubMed туралы әртүрлі ақпарат:

- Шолу – PubMed-тің жалпы сипаттамасы;
- Анықтама / Жиі қойылатын сұрақтар (Жиі қойылатын сұрақтар) – PubMed сайтындағы анықтама және жиі қойылатын сұрақтар: барлық іздеу элементтері мен құралдарының толық сипаттамасы;
- Оқулықтар – PubMed пайдалану үшін интерактивті нұсқаулықтар;
- Жаңа/Ескертуге тұрарлық – енгізілген толықтырулар мен өзгертулер

туралы ақпарат

Соңғы уақытта PubMed, E-Utilities (Entrez Programming Utilities) – Арнайы бағдарламалау құралдары, веб-интерфейсті айналып өтіп, PubMed дерекқорына қолжетімділікті қамтамасыз ету.

PubMed қызметтері – PubMed іздеу құралдары, соның ішінде:

- Журнал деректер қоры
- MeSH дерекқоры
- Бір дәйексөзді сәйкестендіруші
- Пакеттік дәйексөзді сәйкестендіруші

- Клиникалық сұраулар
- Арнайы сұраулар
- Link Out
- Менің NCBI

Қатысты ресурстар - басқа PubMed қатысты ресурстар (6 бөлімді қараңыз). Экранның жоғарғы жағында іздеу жолағы бар, оған ағылшын тілінде ақпараттық сұранысты, мысалы, медициналық терминді, тегін енгізу керек. авторы немесе журнал атауы. Іздеу жолағында сұр жолақ (жолақ) бар, ол бар пәрмен атаулары бар пернелер. Бұл командаларды пайдалану ережелері белгіленген 3.4 және 3.9 бөлімдерінде. Іздеу нұсқаулары экранның ортасында орналасқан, әртүрлі PubMed пайдаланушыларына арналған хабарламалар, сондай-ақ жүйенің қысқаша сипаттамасы.

2.2. Зерттеуде қолданылған гендер жинағы

GenBank – бұл NIH (Ұлттық институт) жүргізетін генетикалық тізбектердің дерекқоры, сілтемелері бар белгілі ДНҚ, РНҚ және ақуыз тізбегінің аннотацияланған дерекқоры бастапқы көздер мен биологиялық сипаттағы ақпаратқа сілтемелер. Екі ай сайын жаңартылады. Бұл үшеуін біріктіретін халықаралық нуклеотидтер тізбегі деректер базасының бір бөлігі болып табылады нуклеотидтер тізбегінің ең үлкен жинақтары: DDBJ (NIG), EMBL (EBI) және GenBank (NCBI). Үш ұйымдар еңбек бөлінісін жүзеге асырады және күн сайын жаңа ақпаратпен алмасады. Көптеген журналдар осы үш негіздің кез келгеніне алдын ала реттіліктерді жіберуді талап етеді. олар туралы мақалалар жарияланғанға дейінгі деректер. Кезекті келесі партияға арналған мақалаларда реттіліктер үшін деректер қорындағы реттік нөмірді ғана атап өту керек. NCBI үнемі мәліметтер базасына жаңа реттіліктерді енгізу үшін жаңа құралдарды, құралдарды жетілдіреді және жасайды мәліметтер базасында тиімді іздеу. Нуклеотидтер мен аминқышқылдарына арналған ең үлкен интеграцияланған іздеу жүйесі ENTREZ тізбектер, библиографиялар (PubMed), толық геномдар (Геномдар) және 3D құрылымдар NCBI жасаған және жүргізетін протеин деректер базасы (MMDB). Сонымен қатар, ДНҚ мен белоктарды іздеу мұнымен шектелмейді. GenBank ресурстары, сонымен қатар желі арқылы қол жетімді басқа ақпарат репозиторийлері.

EMBL — EMBL нуклеотидтер тізбегі дерекқоры. Еуропалық молекулярлық биология зертханасының нуклеотидтер реттілігінің деректер базасы көбінесе фрагменттің бастапқы құрылымын анықтаған авторлар арқылы толықтырылды ДНҚ немесе РНҚ және нуклеотидтер тізбегінен басқа, әрқайсысы туралы әртүрлі ақпаратты қамтиды фрагмент, соның ішінде әдеби анықтамалар, басқа деректер қорындағы құжаттарға, кестелерге қарсы сілтемелер ерекшеліктері және т.б. 1982 жылдан бері бар. Деректер базасы EMBL (Германия), GenBank арасындағы ынтымақтастықтың өнімі болып табылады (АҚШ) және DDJP (Жапония), осы үш топтың әрқайсысы ақпараттың өз бөлігін барлық мүмкін болатын жерден жинайды.

әлемдік дереккөздер, бір-бірімен күн сайын жаңа және жаңартылған құжаттарды алмасады. Еуропаға шығу үшін географиялық жақындығы үшін ыңғайлы. Ресейде сайт бар деректер қорының күнделікті жаңартылған көшірмесі сақталады.

HGMD - Адам генінің мутациясының деректер базасы.

Тұқым қуалаушылыққа әкелетін барлық жарияланған гендік зақымдар туралы ақпаратты қамтиды адамдардағы аурулар. Негізгі құжаттар ядродағы барлық гендерге түсініктеме береді. Гендер митохондриялық геном және соматикалық мутациялар алынып тасталды. деңгейде анықталған мутациялар ДНҚ деңгейінде талдаудың болмауына байланысты қателерді болдырмау үшін ақуыз тізбегі дерекқорға енгізілмеген. Аминқышқылдарының ретін өзгертпейтін дыбыссыз мутациялар да жоққа шығарылады. МЕН 1999 жылғы наурызда аурумен байланысты полиморфизмдер туралы деректер енгізілген. Деректер сол жерден алынған журналдардың көпшілігі мутация деректері ретінде қолданылады (>250).

KEGG - Киото гендер мен геномдар энциклопедиясы.

тұрғысынан молекулярлық және жасушалық биологиядағы барлық заманауи білімді компьютерлендіру әрекеті ақпараттық жолдар. Бұл гендік функцияларды жүйелі талдауға арналған білім базасы. Құрылды Жапондық геном бағдарламасы аясында Химиялық зерттеулер институты (Киото университеті, Жапония). Құрамында 6 дерекқор бар - метаболикалық жолдар (PATHWAY), гендер (GENES) және лигандтар (LIGAND), ген экспрессиясы (EXPRESSION және BRITE), белоктар (SSDB) туралы эксперименттік деректер және кең барлық негізгі әлемдік ақпараттық ресурстармен жұмыс істеу мүмкіндіктері. KEGG мәліметтер базасы Графикалық диаграммалар түріндегі деректерді, соның ішінде метаболикалық жолдардың көпшілігін және ең белгілі ретте жолдарының кейбірі. Сонымен қатар, жол туралы ақпарат берілген әр түрлі организмдердің ортологтары мен паралогтары бар ортологтардың кестелері түрінде.

Ұқсас тізбектердің кластерлерін қамтитын дерекқор. Әрбір кластер көрсетеді бір ген және кездейсоқ ақпаратты қамтиды, мысалы, осы ген экспрессияланатын тіннің атауы. Қоспағанда белгілі гендер, деректер базасы білдірілген жүздеген мың жаңа ұштарды қамтиды реттіліктер (EST – көрсетілген реттілік тегтері). Жаңадан гендерді іздеу үшін қолданылады тізбегі, сонымен қатар гендердің реттілігі мен экспрессиясы үшін реагенттерді анықтау. Кластерлеу автоматты түрде орындалады. PROSITE – PROtein SITES және үлгілер сөздігі. Функционалдық және реттеуші аймақтардың әртүрлі үлгілерінің деректер базасы. Осы жинақпен жаңа тізбектің қандай ақуыз тұқымдасына жататынын анықтауға болады пайдаланушы немесе ол қандай маңызды доменді қамтиды. Осы дерекқордың 17.21 нұсқасы, қыркүйекте 2002 11148 сақтау бірлігін қамтиды, олар 1568 түрлі үлгілерді, ережелерді және матрицалар.

SWISS-PROT|UniProt – ақуыз тізбегі деректер банкі. Деректер базасында аударылған аннотацияланған аминқышқылдарының реттілігі бар EMBL нуклеотидтер тізбегі; PIR-дан бейімделген тізбектер; және де әдебиетте

жарияланған және авторлардың өздері тікелей жіберген тізбектер. Құрамында жоғары сапалы артық емес аннотациялар, басқа қатысты сілтемелер бар мәліметтер базасы (EMBL, Prosite, PDB). Әрбір аннотацияда ақуыздың қызметі, оның домені сипатталады құрылымы, трансляциядан кейінгі модификацияның ерекшеліктері, әртүрлі нұсқалары. Қол жетімді аннотацияланбаған қолданба (TrEMBL). Женева университетінің қолдауымен (департамент Женева университетінің медициналық биохимиясы) және EMBL. (EBI). Академиялық пайдаланушылар үшін -Тегін

2.3. Зерттеу жұмысында қолданылған микроРНК-лар жинағы

miRBase каталогтары, микроРНК-ны атайды және таратады гендік тізбектер. miRBase соңғы шығарылымы (v22) Құрамында 271 организмнің микроРНК тізбегі бар: 38 589 шаш қыстырғыш прекурсорлары және 48 860 жетілген микроРНК. Біз дерекқорды жақсартуларды сипаттаймыз және микроРНК генінің аннотацияларының сапасы және жасушалық туралы қосымша ақпарат беру үшін веб-сайт олардың өнімдерінің функциялары. Біз 1493 жинадық Шағын РНК терең секвенирлеу деректер жинағы және картаға түсірілген микроРНК тізбегінің жалпы саны 5,5 млрд. оқу карта үлгілері үшін күшті қолдау көрсетеді әр түрлі жақсы зерттелген жануарлар геномдарында микроРНК белгілерінің 20%-дан 65%-ға дейінгі жарамдылығы, және >200 ретті жою үшін дәлелдер дерекқордан. mi croRNA функционалдық ақпаратының қолжетімділігін жақсарту үшін біз таратамыз miRBase тізбегіне қарсы аннотацияланған гендік онтология терминдері. Біз сондай-ақ мәтінді іздеу әдісін қолдандық толық мәтінінде микроРНК гендерінің атауларын іздеу ашық қол жетімді мақалалар. 500 000-нан астам сөйлем 18 542 қағазда микроРНК атаулары бар. Біз гол саламыз функционалдық ақпарат пен сілтеме үшін осы сөйлемдер олардың 12 519 микроРНК жазбалары бар. Сөйлемдер өздері және олардан жасалған сөз бұлттары нақты микроРНК туралы функционалдық ақпараттың тиімді қорытындыларын береді. miRBase жалпыға қолжетімді.

miRBase - микроРНК тізбегі мен аннотацияға арналған негізгі жалпыға ортақ репозиторий және онлайн дереккөз. 2002 жылы құрылған (ол кезде mi croRNA тізілімі деп аталатын), miRBase микроРНК-ға жауап береді гендік номенклатура және ген атауларын тағайындау сол уақыттан бері жаңа микроРНК ашылулары үшін. mi croRNA генін атау схемасы алдыңғы miRBase басылымдарында (1–5) және miRBase сайтында талқыланған. блог (<http://mirbase.org/blog/>). miRBase веб-сайты жарияланған microR-NA туралы кең ауқымды ақпарат береді, соның ішінде олардың реттілігі, биогенез прекурсорлары, геномдық координаттар мен контекст, әдебиеттік сілтемелер, терең өрнек деректерін және қауымдастық басқаратын аннотацияны реттілік. miRBase сонымен қатар микроРНК гендері мен реттілігі туралы үшінші тарап ақпаратының порталы ретінде әрекет етеді. басқа ресурстар, мысалы, микроРНК-ның болжамды және эксперименталды түрде расталған нысандарын қамтитын ресурстар. miRBase дерекқорының (v22) соңғы шығарылымында 271

организмнен алынған шаш қыстырғышының прекурсоры microR NAs білдіретін 38 589 жазба бар. Бұл өсуді білдіреді алдыңғы шығарылымға қарағанда үштен астам реттілік. Бұл шашпин прекурсорлары барлығы 48 860 түрлі жетілген микроРНК тізбегін шығарады. Омыртқалылардың геномдары бар мыңдаған микроРНК: мысалы, адам геномы 1917 аннотацияланған шаш қыстырғыш прекурсорлары және 2654 жетілген тізбегі бар. Төңкерілген браттардың да, өсімдіктердің де жақсы аннотацияланған геномдарында жүздеген микроРНК бар (мысалы, *Drosophila melanogaster*: 258 шаш қыстырғыш, 469 жетілген. реттіліктер; *Caenorhabditis elegans*: 253 шаш қыстырғыш, 437 піскен реттіліктер; *Arabidopsis thaliana*: 326 шаш қыстырғыш, 428 жетілген тізбектер). Біз мұнда пайдаланушыны қамтамасыз ету әрекеттеріне назар аудара отырып, miR Base дерекқорының соңғы жетістіктері мен жаңартуларын талқылаймыз микроРНК аннотацияларының сапасы және микроРНК тізбегінің биологиялық қызметі туралы қосымша ақпарат беру жөніндегі күш-жігерге баса назар аудара отырып. МикроРНК аннотацияларының сапасые miRBase ішіндегі реттілік деректерінің негізгі көзі авторлық жіберу болып табылады. МикроР НА-ның басым көпшілігі шағын РНК терең секвенирлеу жолдары арқылы ашылады. Тізбектеу эксперименттерінің саны мен тереңдігі артқан сайын, микроРНК-лар әрқашан төменірек молшылық және барған сайын ерекше өрнек үлгілерімен аннотацияланып, miRBase-ге жіберілді. МикроРНК ашумен айналысатын зерттеушілердің саны артты пайдаланатын критерийлердің қатандығы да өсті авторлардың микроРНК-ға аннотация жасауы өзгермелі болды. Сондықтан шынайы микроРНК-ларды дұрыс түсіндірілмеген фрагменттерден ажырату қиынырақ. басқа РНК түрлерінің, мысалы. айнымалы сапасы әдебиетте микроРНК аннотациялары талқыланды және аннотация сапасына қатысты мәселелер микроРНК қауымдастығы үшін маңызды қызығушылық. miRBase микроРНК аннотациясының сапасы үшін тек мини-малды қақпаны қамтамасыз ететінін ескеру маңызды. ұсыну нүктесі. Керісінше, дәлдік үшін жауапкершілік жіберген авторларға, рецензенттер мен редакторларға жүктеледі басылымдар. miRBase пайдаланушылар жасай алатындай жарияланған микроРНК тізбектерінің кейінгі талдауларын қамтамасыз етуге бағытталған аннотация сапасын бағалаңыз және деректердің ішкі жиынын таңдаңыз олардың талаптарына жақсы сәйкес келеді. Бұл талдаулар да іске қосады әкелуі мүмкін күмәнді аннотацияларды қолмен қарау деректер қорынан тізбектерді жою. веб-сайттарды іздеу ескірген микроРНК атаулары үшін соңғы нұсқасын қайтарыңыз енгізу және оны жоюдың нақты себебі. Шағын РНК терең секвенирлеу деректер жинағы, жалпыға ортақ сақталады s және Sequences мәліметтер базасы экспрессия және биогенез көптеген организмдерде, даму кезеңінде, әртүрлі ұлпаларда және әртүрлі сыртқы факторларға жауап ретінде. RNAseq арқылы сақталған метадеректер эксперименттер шағын РНК-ның терең секвенирлеу деректер жиынын тұтасынан ажыратуды әрдайым оңай етпейді. транскриптомдық жинақтар, бірақ жазу кезінде сұрау «miRNA-seq» стратегиясы бар деректер жиынына арналған SRA дерекқоры 33 691 нәтижені қайтарады.

2010 жылдан бастап MIRBase шағын РНҚ терең секвенирлеу деректер жиынтығын жинап, microRNA тізбектеріне картография оқиды және веб-сайтта оқылған картографиялық профильдерді көрсетеді. Бұл көріністер микроРНҚ-ның өрнек профильдерін зерттеу үшін өте пайдалы болды. Дроша және Дицер ақуыздарының микроРНҚ өңдеуінің канондық механизмі бұрын талқыланғандай, нағыз микроРНҚ локус арқылы картаға түсірілген қысқа оқулардың өте ерекше үлгісіне әкеледі.

2.4 Асқазан ішек ауруларының дамуына қатысатын гендердің функциясын анықтау

APC ісіктерді басатын ген ретінде жіктеледі. Ісік супрессоры гендер қатерлі ісіктерге әкелуі мүмкін жасушалардың бақыланбайтын өсуіне жол бермейді. APC генімен жасалған ақуыз жасушаның ісікке айналу мүмкіндігін анықтайтын бірнеше жасушалық процестерде маңызды рөл атқарады. APC протеині жасушаның қаншалықты жиі бөлінетінін, оның ұлпадағы басқа жасушаларға қалай қосылатынын, жасушаның поляризациясын және 3D құрылымдарының морфогенезін басқаруға көмектеседі, немесе жасуша тінінің ішінде немесе одан алыс қозғалады ма. Бұл ақуыз сонымен қатар жасушаның бөлінуі нәтижесінде пайда болатын жасушалардағы хромосома санының дұрыс болуын қамтамасыз етеді. APC протеині бұл тапсырмаларды негізінен басқа ақуыздармен, әсіресе жасушаларды бекітуге және сигнал беруге қатысатындармен байланыстыру арқылы орындайды. Бір ақуыздың, атап айтқанда, бета-катиннің белсенділігі APC протеині арқылы бақыланады (қараңыз: Wnt сигнал беру жолы). Бета-катинін реттеу жасушаның бөлінуін ынталандыратын гендердің тым жиі қосылуына жол бермейді және жасушалардың шамадан тыс өсуіне жол бермейді.

Адамның APC гені q22.2 (5q22.2) жолағында 5-хромосоманың ұзын (q) иінінде орналасқан. APC генінде рибосоманың ішкі кіру учаскесі бар екендігі анықталды. APC ортологтары толық геномдық деректер қол жетімді барлық сүтқоректілерде де анықталған.

Толық ұзындықтағы адам ақуызы молекулалық массасы 311646 Да болатын (болжамды) 2843 аминқышқылдарынан тұрады. Бірегей атомдық жоғары ажыратымдылықтағы күрделі құрылымдарда бірнеше N-терминал домендері құрылымдық түрде түсіндірілді. Белоктың көп бөлігі ішкі тәртіпте бұзылады деп болжанады. 800 амин қышқылынан 2843-ке дейінгі бұл үлкен болжамды құрылымсыз аймақтың *in vivo* сақталатыны немесе тұрақтандырылған кешендерді құрайтыны белгісіз - мүмкін әлі анықталмаған өзара әрекеттесетін ақуыздармен. Жақында APC орталығының айналасындағы мутация кластер аймағының *in vitro* жағдайында ішкі тәртіпсіз екені эксперименталды түрде расталды.

Тоқ ішектің қатерлі ісігіндегі ең көп таралған мутация - АТК инактивациясы. APC инактивациялайтын мутациялар болмаған жағдайда, тоқ ішектің қатерлі ісігі әдетте бета-катиндегі белсендіруші мутацияларды

немесе RNF43 -де инактивтендіргіш мутацияларды алып жүреді . [10] APC мутациялары тұқым қуалауы мүмкін немесе соматикалық жасушаларда кездейсоқ пайда болуы мүмкін, көбінесе басқа гендердің мутацияларының нәтижесінде ДНҚ мутацияларын қалпына келтіру мүмкін емес. Қатерлі ісік дамуы үшін екі аллель де (APC генінің көшірмелері) мутацияға ұшырауы керек. Қатерлі ісікке айналу үшін APC немесе β -катиндегі мутациялардан кейін басқа мутациялар болуы керек; дегенмен, APC-инактивтендіргіш мутацияны тасымалдаушыларда 40 жасқа дейін колоректальды қатерлі ісік қаупі шамамен 100% құрайды. Отбасылық аденоматозды полипоз (FAP) APC генінің тұқым қуалайтын, белсендірілмеген мутациясынан туындайды. Отбасылық аденоматозды полипоздың классикалық және әлсіреген түрлері бар отбасыларда APC геніндегі 800-ден астам мутациялар анықталды . Бұл мутациялардың көпшілігі әдеттен тыс қысқа және мүмкін жұмыс істемейтін APC протеинінің өндірісін тудырады. Бұл қысқа протеин қатерлі ісікке айналуы мүмкін полиптердің пайда болуына әкелетін жасушаның шамадан тыс өсуін баса алмайды. Отбасылық аденоматозды полипозда жиі кездесетін мутация APC геніндегі бес негіздің жойылуы болып табылады. Бұл мутация 1309-позициядан басталатын APC ақуызындағы аминқышқылдарының ретін өзгертеді.

Axin байланысты ақуыз, Axin2, Wnt сигналдық жолындағы бета -катениннің тұрақтылығын реттеуде маңызды рөл атқарады , оның кеміргіштердің гомологтары, тышқанның өткізгіші/егеуқұйрық қолтығы сияқты. Тышқанда кондуктин АТК (тоқ ішектің аденоматозды полипозы), бета-катин, гликоген синтаза киназа 3-бета және кондуктиннің көп ақуызды кешенін ұйымдастырады , бұл бета-катиннің ыдырауына әкеледі. AXIN ақуыздары қатерлі ісік зерттеулеріне үлкен қызығушылық тудырады, өйткені AXIN1 және AXIN2 про-онкогендік β -катинді бақылау үшін синергетикалық жұмыс істейді.сигнал беру. Маңыздысы, β -катинді деструкциялау кешеніндегі белсенділікті танкираз ингибиторлары арқылы арттыруға болады және β -катинге тәуелді ісіктердің өсуін азайтудың әлеуетті емдік нұсқасы болып табылады.

Бета-катениннің реттелуінің бұзылуы бірқатар қатерлі ісіктердің генезисінде маңызды оқиға болып табылады. AXIN2 гені сүт безі қатерлі ісігінде, нейробластомаларда және басқа да ісіктерде гетерозиготалықтың жиі жоғалуын көрсететін 17q23-q24 аймағына сәйкестендірілді . Бұл гендегі мутациялар ақаулы сәйкессіздікті қалпына келтіретін колоректальды обырмен байланысты болды. Тістердің, еріннің және таңдайдың қалыптасуының ең маңызды оқиғалары дерлік бір мезгілде орын алады. Гиподонтия , бір немесе бірнеше тұрақты тістердің туа біткен жетіспеушілігі ретінде анықталған, адамдарда кездесетін ең жиі кездесетін тіс ақауы және бүкіл әлем халқының шамамен 20% әсер етеді. AXIS тежеу ақуызы 2 (AXIN2) генінің полиморфты нұсқалары гиподонтиямен де, олигодонтиямен де байланысты болуы мүмкін (алты немесе одан да көп тұрақты тістердің болмауымен сипатталады). Бұл геннің мутациялары колоректальды карцинома және бауыр ісігі бар адамдарда табылған.

Фин отбасында анықталған AXIN2 мутациясы тіс агенезімен де, тоқ ішектің неоплазиясымен де байланысты болды. Екінші отбасы 2011 жылы Мичиган штатында сипатталған, оның мүшелері ауыр олигодонтияны, шаштың сирек кездесетінін және жүздеген тоқ ішек полиптерін сипаттайды. Тағы бір отбасын Майо клиникасы 2019 жылы тапты. Негізінде, мутация тістің ерте дамуын бұзып, кейінірек полиптердің пайда болуына және ақырында тоқ ішек қатерлі ісігінің пайда болуына ықпал етеді, бұл бақылау тұрақты тістердің жетіспеушілігі болуы мүмкін екенін көрсетеді тоқ ішектің қатерлі ісігіне бейімділік көрсеткіші. Стоматологтар, ең болмағанда, тіс агенезінің мұндай жағдайларын анықтай алу және пациентті толық генетикалық диагностикалық тексерулерге жіберу үшін ықтимал байланыс туралы хабардар болуы керек.

Серин/треонинкиназа 11 (STK11), сондай-ақ бауыр киназасы B1 (LKB1) немесе бүйрек карциномасының антигені NY-REN-19 ретінде белгілі - бұл адамдарда STK11 генімен кодталған протеинкиназа. 24 сағат бойы тышқан 3T3-L1 немесе адамның SGBS адипоциттерін тестостерон және DHT өңдеу андроген рецепторы арқылы LKB1 мРНҚ экспрессиясын айтарлықтай төмендетті және нәтижесінде фосфорлану арқылы AMPK белсендіруін азайтты. Керісінше, 17β -эстрадиолмен емдеу LKB1 мРНҚ-ны арттырды, бұл эстроген рецепторларының альфасы арқылы әсер етеді. Алайда, MCF-7 сүт безі обырының ER-оң жасушалық желісінде эстрадиол LKB1 транскриптінің дозаға тәуелді төмендеуін және ақуыз экспрессиясының LKB1 мақсатты AMPK фосфорлануының айтарлықтай төмендеуіне әкелді. ER α STK11 промоторымен лигандқа тәуелсіз байланысады және эстрадиолдың қатысуымен бұл әрекеттесу төмендейді. Сонымен қатар, STK11 промоторларының белсенділігі эстрадиолдың қатысуымен айтарлықтай төмендейді.

Серин/треонинкиназалар тұқымдасының мүшесін кодтайтын STK11/LKB1 гені жасуша полярлығын реттейді және ісіктерді басушы қызметін атқарады. LKB1 - аденозинмонофосфатпен белсендірілген протеинкиназаның (AMPK) бастапқы жоғары ағындағы киназасы, энергия гомеостазын сақтау үшін қажет жасуша метаболизміндегі қажетті элемент. LKB1 өзінің өсуді басатын әсерлерін AMPK және AMPK байланысты киназалардан тұратын ~14 басқа киназалар тобын белсендіру арқылы жүзеге асыратыны анық. LKB1 арқылы AMPK белсендіру энергия мен қоректік заттардың деңгейі тапшы болған кезде өсу мен пролиферацияны басады. LKB1 арқылы AMPK-байланысты киназаларды белсендіру жасуша полярлығын сақтауда маңызды рөл атқарады, осылайша ісік жасушаларының орынсыз кеңеюін тежейді. Қазіргі зерттеулерден LKB1 жоғалуы жасуша полярлығының бұзылуына әкеліп соғатын және энергетикалық қолайсыз жағдайларда ісіктің өсуін жеңілдететін сурет пайда болады. Егеуқұйрықтардағы зерттеу LKB1 экспрессиясы туылғаннан кейін кардиомиоциттерде жоғары реттелетінін және LKB1 көптігі неонаталдық егеуқұйрық кардиомиоциттерінің пролиферациясымен теріс байланысты екенін көрсетті.

Пейц-Джегерс синдромында табылған LKB1 каталитикалық жетіспейтін мутанттар онкоген промоторындағы жауап элементтерін тарту арқылы D1

циклінің экспрессиясын белсендіреді. LKB1 каталитикалық жетіспейтін мутанттар онкогендік қасиетке ие. Бұл генде ауру тудыратын кем дегенде 51 мутация табылды. Бұл гендегі гермлиндік мутациялар Пейц-Джегер синдромымен, асқазан-ішек жолдарындағы полиптердің, терідегі және ауыздағы пигментті дақтардың және басқа да ісіктердің өсуімен сипатталатын аутосомды-доминантты аурумен байланысты болды. Дегенмен, LKB1 генінің спорадикалық шыққан өкпе обырында, негізінен аденокарциномаларда мутацияланғаны анықталды. Бұдан әрі соңғы зерттеулер LKB1 генінің жатыр мойнында, сүт безінде, ішек, аталық без, ұйқы безі және тері ісігі. LKB1 жарақаттан кейін жүрек регенерациясын индукциялау үшін әлеуетті мақсат ретінде қарастырылған, өйткені ересек сүтқоректілерде кардиомиоциттердің регенеративті потенциалы шектеулі. Егеуқұйрық кардиомиоциттеріндегі Lkb1-нің ыдырауы АМРК фосфорлануын басады және кейіннен кардиомиоциттердің пролиферациясына ықпал ететін Иә-ассоциацияланған ақуызды белсендіреді.

2.5 Асқазан ішек ауруларының дамуына қатысатын гендермен микроРНҚ-дың байланысын *miRTarBase* бағдарламасымен есептеу

Бұл зерттеу жұмыстарында арнайы гендердің және miRNA-дың базасын анықтайтын (NCBI GenBank және miRTarBase) компьютерлік бағдарламалар қолданылды. miRNA-мен нысана гендердің mRNA-мен өзара байланысуын miRDB және RNA22 сияқты биоинформатикалық бағдарламалардың есептеуімен жүзеге асты. Асқазан-ішек ауруларының негізгі рөл атқаратын, ықтималдылығы жоғары гендер ғылыми мақалалардан, және NCBI GenBank базасынан іріктеліп алынды. Зерттеу жұмысымызда кеңінен қолданылған маңызды биоинформатикалық бағдарламалардың тізімі. 4-суретте NCBI сайтындағы генінің тізбегін анықтау барысы.

Идентификат	Түр (миРНҚ)	Түрлері (нысанасы)	МИРНА	Нысана	Валидация әдістері								Sum	# of papers
					Күшті дәлелдер			Күшті дәлелдердің аздығы						
					Reporter assay	Western blot	qPCR	Microarray	NGS	ψSILAC	Other	CLIP-Seq		
MIRT001207	Homo sapiens	Homo sapiens	бар-миР-155-5р	АӨК	✓	✓	✓				✓	4	4	
MIRT001940	Homo sapiens	Homo sapiens	бар-миР-1356-5р	АӨК	✓		✓				✓	3	1	
MIRT001941	Homo sapiens	Homo sapiens	бар-миР-135a-5р	АӨК	✓		✓				✓	3	1	
MIRT003183	Homo sapiens	Homo sapiens	бар-миР-210-3р	АӨК			✓	✓			✓	3	1	
MIRT006221	Homo sapiens	Homo sapiens	бар-миР-27a-3р	АӨК	✓	✓	✓					3	2	
MIRT007071	Homo sapiens	Homo sapiens	бар-миР-1066-5р	АӨК	✓	✓	✓					3	1	

4 Сурет – NCBI сайтындағы APC генінің тізбегін анықтау барысы.

Деректер базасы ретінде MIRTarBase үш жүз алпыс мыңнан астам мирНҚ-мақсатты өзара іс-қимылды (МТИ) жинақтады, олар НЛП-дан кейін НЛП-дан кейін миРНҚ-ның функционалдық зерттеулеріне байланысты зерттеу мақалаларын сүзгілеу үшін табанды әдебиеттерді қолмен зерттеу арқылы жиналады. Жалпы алғанда, жиналған МТИ репортерлік ассай, батыстық блот, микроаррей және жаңа буын секвенирлеу тәжірибелері арқылы эксперименттік жолмен валидацияланады. Валидацияланған МТИ-дің ең көп мөлшерін қамтыған кезде MIRTarBase басқа ұқсас, бұрын әзірленген деректер базасымен салыстыру арқылы ең жаңартылған жинақты қамтамасыз етеді.

2.6 MirTarBase базасымен жұмыс жасау

MIRTarBase - MicroRNA-Target өзара әрекеттесулерінің кураторлық дерекқоры. Деректер базасы ретінде MIRTarBase елу мыңнан астам МИРНҚ-мақсатты өзара іс-қимылды жинақтады, олар МИРНҚ-ның функционалдық зерттеулеріне байланысты зерттеу мақалаларын сүзгілеу үшін мәтінді жүйелі түрде деректер өндіргеннен кейін, табанды әдебиеттерді қолмен зерттеу жолымен жиналады (5 сурет).

The screenshot shows the miRtarBase website interface. At the top, there is a search bar and navigation links. The main content area displays the entry for hsa-miR-155-5p, which is associated with the APC gene. The entry includes a table with the following information:

pre-miRNA Information	
pre-miRNA	hsa-mir-155 miRBase
Genomic Coordinates	chr21: 25573980 - 25574044
Description	Homo sapiens miR-155 stem-loop
Comment	Human mir-155 is predicted based on homology to a cloned miR from mouse (MIR:MI0000177) .
RNA Secondary Structure	

Сурет 5 MirTarBase базасында APC нысана генінің геномдық координатасы, сипаттамасы және РНҚ екіншілік құрылымының скриншоты

MirTarBase программасы бойынша miRNA молекулаларын анықтау.

Бұл талдау микромассив платформалары арқылы жүргізілген ұқсас зерттеулерге карағанда үлкен болжамды нысанаға әкеледі. 3' UTR репортер деректерімен салыстыру NGS мен сәйкес 3' UTR репортер нәтижелері арасындағы жалпы сәйкестікті көрсетті (6 сурет).

3'UTR of APC
(miRNA target sites are highlighted)

```

>APC|NM_000038|3'UTR
1 AAGAGGAGAAAGAACTAAGAAAAATCTAAGTTAATACAAGTCTATATAGACATTTTGTTCAAATGAAACTTTA
81 AAAGACGAAAAATTTGTAATAGGTTGATTCTGTTAGAGGGTTTTTGTCTGGAGCCATATTTGATAGTATACCTT
161 TGTTTCACTGGTCTTAATTTGGGAGGCCACTCTGATGGTTAGGAAAAAATAGTAAAGCCAAGTATGTTGTACAGTAT
241 GTTTTACATGATTTAAAGTAGCATCCATCCCAACTTCTTTAATTTAGCTTAAATTAAGAACACTACAGAT
321 AGAAAAATGATATATGCTGTTATCAATCATTCTAGATTATAAACTGACTAAACTACATCAGGGAAAAATGGTATT
401 TATGCAAAAAAATGTTTTGTCCCTTGTGAGTCCATCTAACATCATAATTAATCATGTGGCTGTGAATTCACAGTAAT
481 ATGGTCCCGATGAACAAGTTTACCAGCTGCTTTGCTTTACTGCATGAATGAACTGATGGTCAATTCAGAAAGTAA
561 TGATTAACAGTTATGTTGTCACATGATGTGCATAGAGATAGCTACAGTGTAAATAATTTACACTATTTGTGCTCAACA
641 AAACAATACTGTGTAACGTAAAAACATGAAAGAACTATTTTACCTGAACTAGATTTTATCTGAAAGTAGGTAAGT
721 TTTTGTATGCTGTAATTTGTTGATATTTCTGGTATTTGAGGTGAGATGGCTGCTCTTTATTAATGAGACATGAATGT
801 GCTCAACAGAACTAAATGAACATTTCAAGATAAATTTAGCTGATGTAAGCTTTACTGAAATGGTATTTGTTTGA
881 AGGGCTGTTTACACATTTGTAATAATAATGTTTAAAAAGCCTCTTTTAAAGCTTATATAAATTTTCTTCAGCTT
961 CTATGCATTAAAGTAAAAATCCCTCTACTGTAATAAAAAACAATTGAAGAAGACTGTTGCCACTTAACCTCCATGCGT
1041 TGGCACTTATCTATCTGAAATTTCTTTATGTGATTAGCTCATCTGATTTTTTAATATTTTTCCACTTAAACTTTTTT
1121 TCTTACTCCACTGGAGCTCAGTAAAAAGTAAATCATGTAATGCAATGCAAGCGCTAGCACAGCTAAGATTGAGC
1201 ATATAGGCCACATAATTTCTCTTTCTAATATAGAATCTGTACTGAAATGATTCTTAGACATTGCACTGCTC
1281 TTCGAGGCTTACAGTGTAAACTGCTTGGCCCTCATCTCTGTTGCACTGGGCTGACATGAACACTTTTTATCAC
1361 CCTGTATGTTAGGGCAAGATCTCAGCAGTGAAGTATAATCAGCACTTTGCCATGCTCAGAAAAATCAAATCACATGGAAC
1441 TTTAGAGGTAGATTTAATACGATTAAGATATTGAGAATGATATTTAGAATCCCTGCTGTTAAGGAACTTTATTTGTG
1521 GTAGGTACAGTTCTGGGTACATGTTAAGTGCCTTATACAGTGGAGGAAAGTCTTCCCTGAAAGAAAAATAACT
1601 GACATCTATTAACTAAGATAATTTACTTAATATATCTCCCTGATTTGTTTTAAAAGTACAGAGGGTACTGATGATACA
1681 TGCATCATATTTGTTGAATAAATGAAAAATTTATTTTAGTGAAGATTATACACTGTTATTTGGGAGGGAAAAACC
1761 TTTTAAAGCATGGTGGGCACATGATAGGAGTGAATACACTACCTGGTCCCTGAAATCACATCAAGTAGTTAATTA
1841 TCTACCCCTACCTGTGTTATAACTCCAGGTAATGAGAATGATTTTTTTAAAGCTAAAAAGCCAGTAAATAAAGTG
1921 CTATGACTTGGCTAAGATATTTGACTCCAATGCTGTACTGTGTCTACTCCACCCTTTGTAACACTTCAATTTACTA
2001 TCTTTGAAATGATTGACCTTTAAATTTTGCCTAATGTTATCTGAAATTTGCTATGAATACCTACTCTGTTGTTT
2081 CCCAGGCTTCATAAACAATGGAGATACATGCAAAAAA

```

Target sites [Provided by authors](#) [Predicted by miRanda](#) [DRVs](#) [SNPs](#) [DRVs & SNPs](#)

6 Сурет miRNA-мен нысана APC генімен 3'UTR-де байланысу сайттары

3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

3.1 Биоинформаткалық miRDB бағдарламаларының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

miRNA-мен нысана гендердің mRNA-ның өзара әрекеттесу барысын іздеу мақсатында miRTargetBase компьютерлік бағдарламасын қолдандық. miRTargetBase бағдарламасының нәтижесінде miRNA молекулалары асқазан ішек ауруларында негізгі қызмет ететін 3 (*APC*, *AXIN2*, *STK11*) нысана гендермен өзара байланысатыны анықталды (1-кесте).

1-кесте – miRNA-мен нысана гендердің mRNA-ның өзара әрекеттесуі

Ген	Геннің толық тай атауы	miRNA	miRNA тізбегі	Орналасу аймағы	Ауру түрі
<i>APC</i>	Adenomatous polyposis coli	miR-155-5p	UUA AUGCUAAUCGUG AUAGGGGU	705, 735, 1182, 1202, 1024, 1046	Сүт безінің ісіктері
<i>APC</i>	Adenomatous polyposis coli	miR-133b-5p	UAUGGCUUUUCAUUC CUAUGUGA	124, 145, 196, 224, 1871, 1901	Неоплазма, ұйқы безі
<i>APC</i>	Adenomatous polyposis coli	miR-135a-5p	UAUGGCUUUUAUUC CUAUGUGA	196, 224, 123, 145, 1871, 1901	Бүйрек үсті бездері
<i>APC</i>	Adenomatous polyposis coli	miR-210-3p	CUGUGCGUGUGACAG CGGCUGA	1666, 1687, 455, 476, 1325, 1350	Зәр шығару меланомасы
<i>APC</i>	Adenomatous polyposis coli	miR-27a-3p	UUCACAGUGGCUAAG UCCGC	444, 468, 1943, 1966, 645, 665	Асқазан ісіктері
<i>APC</i>	Adenomatous polyposis coli	miR-106b-5p	UAAAGUGCUGACAGU GCAGAU	1389, 1409, 1954, 1981, 1029, 1050	Ұйқы безінің обыры
<i>AXIN2</i>	axis inhibition protein 2	miR-34a-5p	UGGCAGUGUCUUA GCUGGUUGU	824, 846, 243, 264, 919, 946	Өңеш ісігі, бұлшық ет ісігі, тоқ ішек ісігі
<i>AXIN2</i>	axis inhibition protein 2	miR-15b-5p	UAGCAGCACAUCA UGGUUACA	398, 420, 622, 643, 241, 264	Ұйқы безінің қатерлі ісігі және бауыр ісігі
<i>AXIN2</i>	axis inhibition protein 2	miR-16-5p	UAGCAGCACGUAA AUAUUGGCG	397, 420, 621, 643, 242, 264	Лейкемия, кронсклерозы, лимфома

<i>AXIN2</i>	axis inhibiti on protein 2	miR-107	AGCAGCAUUGUAC AGGGCUAUCA	241, 263, 397, 419, 620 642	Альцгеймер, қант диабеті, глиома
<i>AXIN2</i>	axis inhibiti on protein 2	miR-124-3p	UAAGGCACGCGGU GAAUGCC	1206, 1225, 150, 168, 1343, 1464	Бауыр аурулары, цирроз, гепатит
<i>AXIN2</i>	axis inhibiti on protein 2	miR-103a-3p	AGCAGCAUUGUAC AGGGCUAUGA	241, 263, 397, 419, 620, 642	Карцинома, меланома
<i>STK11</i>	Serine/threonine kinase 11	miR-130b-3p	CAGUGCAAUGAUGAA AGGGCAU	583, 604, 271, 292, 195, 216	Туберкулез, эклампсия
<i>STK11</i>	Serine/threonine kinase 11	miR-93-5p	CAAAGUGCUGUUCGU GCAGGUAG	277, 294, 422, 448, 653, 677	Аналық без аузуы, қуық ісігі
<i>STK11</i>	Serine/threonine kinase 11	miR-17-5p	CAAAGUCUACAGU GCAGGUAG	273, 294, 422, 448, 453, 476	Глиобластома, лейкоз, сүт безінің ісіктері

Жоғарыдағы 1-кестеде көріп тұрғанымыздай, MirTarBase программасы бойынша *APC*, *AXIN2* және *STK11* нысана гендерімен miRNA молекулаларының байланысу сайттарын анықтадық. Сонымен қатар, 7-суретте miR-155-5p-ның *APC* генімен байланысу схемасы көрсетілген.



7 Сурет - miR-155-5p-ның *APC* генімен байланысу схемасы

Адам миp-155 гомология негізінде тышқаннан клондалған миP-ға дейін ([MI0000177](#)), кейіннен адам HL-60 лейкоз жасушаларында эксперименттік валидациядан өткен деп болжанады. Тышқан миPНҚ сияқты адам миp-155 хромосомада орналасқан кодталмаған ВІС транскрипциясында (EMBL:AF402776) тұрады. Жетілген формасы тышқандағыдан бір қалыпта

ерекшеленеді. Эйс және т.б. миР-3-тің адамдағы ВІС транскрипциясынан өңделетінін растайды және лимфома үлгілерінде МИР-155-тің жоғары өрнегін көрсетеді. Мұнда көрсетілген жетілген тізбек ірі клондау зерттеулерінен ең жиі клондалған форманы білдіреді.

ID	Duplex structure	Position	Score	MFE
1	miRNA 3' ugGGGAUAGUG-CU-AAUCGUAUu 5' : Target 5' cagCCTAGCACAGACTAAGCATTGaa 3'	1174 - 1198	152.00	-15.70
2	miRNA 3' ugGGGAU--AGUCUAUCGUAUu 5' : : : : : Target 5' ggTCTTGTTTCAC-ATTTGTATTaa 3'	883 - 906	122.00	-10.90
3	miRNA 3' ugGGGAUAGUGCUA--AU-CGUAUu 5' : : : Target 5' ttTCT-TCA-GCTTCTATGCATTaa 3'	948 - 971	121.00	-9.00

8 Сурет - miRNA-ның нысана гендерімен өзара әрекеттесу схемасы (MiRanda болжамы)

С гепатиті вирусының (HCV) инфекциясы әдетте бауырдың созылмалы қабынуын тудырады, бұл гепатоцеллюлярлық карциноманың (HCC) басталуы мен дамуын қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, microRNA-155 (miR-155) қабынуды да, ісіктерді де реттеуде маңызды рөл атқарады. Дегенмен, miR-155 қабыну мен қатерлі ісік арасындағы байланысты қамтамасыз ететіні және қалай қамтамасыз ететіні туралы аз мәлімет бар. Бұл зерттеуде біз HCV жұқтырған науқастарда miR-155 деңгейінің айтарлықтай жоғарылағанын анықтадық. MiR-155 транскрипциясы каппа В (NF-карраВ) ядролық факторымен реттелді, ал р300 NF-карраВ-тәуелді miR-155 экспрессиясын арттырды. miR-155 шамадан тыс экспрессиясы гепатоциттердің апоптозын айтарлықтай тежеп, жасуша пролиферациясын көтерді, ал miR-155 тежелуі G(0)/G(1) тұтқындалуына әкелді. Жоғары реттелген miR-155 бета-катиннің ядролық жинақталуына және циклин D1, c-мус және survivin қатарлас жоғарылауына әкелді. Функцияның артуы және жоғалуы бойынша зерттеулер miR-155 in vitro және in vivo Wnt сигналын жоғарылату арқылы гепатоциттердің пролиферациясы мен ісік пайда болуына ықпал ететінін және DKK1 (Wnt жолының ингибиторы) шамадан тыс экспрессиясы гепатоциттерде miR-155 биологиялық рөлін тежейтінін көрсетті. . Соңында, miR-155-тің тікелей және функционалды мақсаты ретінде Wnt сигналын теріс реттейтін аденоматозды полипоз таяқшасы (APC) анықталды. ҚОРЫТЫНДЫ: HCV-индукцияланған miR-155 экспрессиясы Wnt сигналын белсендіру арқылы гепатоциттердің пролиферациясын және ісіктің пайда болуына ықпал етеді. Бұл зерттеу қабыну мен ісіктің арасындағы байланысты жақсырақ түсінуге мүмкіндік береді және осылайша HCV-HCC қарсы тиімді диагностика мен емдеу стратегияларын әзірлеуге көмектесуі мүмкін. 9-суретте APC геніне арналған NSVI генінің жиынтығы көрсетілген

miRTarBase - #MIRT001207 hsa-miR-155-5p - APC

miRNA Target Gene Evidences Expression TCGA Gene Set Enrichments Network Error Report

Gene Information	
Gene Symbol	APC Entrez Gene GeneCard BioGPS Wikipedia iHop
Synonyms	BTPS2, DP2, DP2.5, DP3, GS, PPP1R46
Description	APC, WNT signaling pathway regulator
Transcript	NM_000038 RefSeq
Other Transcripts	NM_001127510, NM_001127511
Expression	BioGPS
Putative miRNA Targets on APC	TargetScan 7.1 MicroCosm
<pre> >APC NM_000038 3'UTR 1 AAGAGAGGAAGAAAGAACTAAGAAAATCTATGTTAAATACAACCTGCTATATAGACATTTGTTTCAAATGAACCTTTA 81 AAAGACTGAAAAATTTGTAATAGGTTTGATTCCTGTAGAGGGTTTTGTCTGGAGCCATATTTGATAGTACTT 161 TGTCTTCACTGGTCTTATTTGGGAGGCACCTTGGTGGTTAGGAAAAAATAGTAAAGCCAAGTATGTTGTACAGTAT 241 GTTTTACATGTATTTAAAGTAGCATCCATCCCAACTTCCTTTAATTATTGCTTGTCTTAAAAAATGAACACACAGAT </pre>	

9-Сурет APC геніне арналған NCBI генінің жиынтығы

Бұл ген Wnt сигнал жолының антагонисті қызметін атқаратын ісік басушы ақуызды кодтайды. Сондай-ақ жасушаның миграциясы мен адгезиясын, транскрипциялық белсендіруді, апоптозды қоса алғанда, басқа да процестерге қатысады. Бұл геннің ақаулары әдетте қатерлі ісікке ауысатын фамилиялық аденоматозды полипозды (ФАП), аутосомальды доминантты қатерлі ісікке дейінгі ауруды тудырады. АӨК геніндегі мутациялар колоректалдық қатерлі ісіктердің көпшілігінде пайда болғаны анықталды, онда ауруға байланысты мутациялар, әдетте, мутация кластері аймағын (МКР) белгілеп, ақуыз өнімінің қысқартылуына әкеледі.

APC геніне арналған GeneCards жиынтығы

APC- Ақуызды кодтау гені. АӨК-мен байланысты ауруларға 1-фамилиялық аденоматозды полипоз және Асқазан аденокарциномасы және Асқазанның проксимальды полипозы жатады. Онымен байланысты жолдардың ішінде CTNNB1 S45 мутанттары фосфорлы емес және гепатоцеллюлярлық карциномада Wnt сигналына қатысатын НЦРНҚ бар. Ген онтологиясы (GO) осы генге жататын аннотацияларға байланыстыру және микротубулды байланыстыру жатады. Бұл геннің маңызды тармағы APC2 болып табылады. UniProtKB/Swiss-Prot ACC геніне арналған жиынтық Ісік басушы. CTNNB1 тез тозуына ықпал етеді және теріс реттеуші ретінде Wnt сигнализациясына қатысады. АӨК белсенділігі оның фосфоризация жағдайымен байланысты. SPATA13 және ARHGEF4 GEF белсенділігін белсендіреді. Гепатоциттің өсу факторында (HGF) индукцияланған жасуша миграциясында рөл атқарады. Колоректальды ісік жасушаларындағы JNK сигнал беру жолы арқылы MMP9 жоғары реттеу үшін талап етіледі. Жасуша қыртысындағы микротубулдардың ERBB2 тәуелді тұрақтануының делдалдығы ретінде әрекет етеді. MACF1-ді жасуша мембранасына оқшаулау үшін талап етіледі және MACF1-дің бұл оқшаулануы оның микротубулды тұрақтандырудағы қызметі үшін өте маңызды. (APC HUMAN. P25054).

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазіргі таңда кез келген асқазан ішек ауруларының 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 асқазан ішек ауруларының дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу тақырыбымыз бойынша қойылған міндеттерден келесідей нәтижелер алынды:

-Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен асқазан ішек ауруларында негізгі қызмет атқаратын 3 (*APC*, *AXIN2*, *STK11*) гендерді анықтап, тізімін жасадық.

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

-miRTarBase компьютерлік бағдарламаның көмегімен *APC*, *AXIN2*, *STK11* гендерінің нуклеотидтік тізбектерімен miR-155-5p, miR-133b-5p, miR-135a-5p, miR-210-3p, miR-27a-3p, miR-106b-5p, miR-34a-5p, miR-15b-5p, miR-16-5p, miR-107, miR-124-3p, miR-103a-3p, miR-130b-3p, miR-93-5p және miR-17-5p байланысу сайттары табылды.

- Асқазан-ішек ауруларының нысана гендерін анықтадық.

Қорытындылай келе, miRNA-мен олардың нысана асқазан, ішек ауруларының дамуына қатысатын гендермен байланысу тобын асқазан-ішек ауруларын ерте диагностикалауда болжамды түрде биомаркер ретінде ұсынуға болады. Өйткені осы аталған miRNA-мен байланысқан гендер әртүрлі асқазан-ішек ауруларда негізгі қызмет атқаратыны анықталды.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

ЭВ - жасушадан тыс везикулалар (ЭВ)

МРТ- магнитті-резонансты томография

ДНҚ - дезоксирибонуклеин қышқылы

РНҚ - рибонуклеин қышқылы

APC - Adenomatous Polyposis Coli gene аденомотозный полипоз

AXIN2 - тоқ ішектің аденомотозды полипозы

STK11 - Серин/треонинкиназалар

NOD2 - 2 нуклеотидті байланыстыратын олигомеризация домені - цитозолдық ақуыз.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Акеф, А., Чжан, Х., Масуда, С., және Палаццо, А. Ф. Құрамында ALREX-насихаттайтын элементтер бар МРНҚ-ның ядролық спектрлер арқылы айналымы. - 2013. - Vol 4. – P. 326–340.
2. Амброс, В. Микрорнас: Кішкентай реттегіштер үлкен потенциал. Ұяшық 2001, 107 823–826. Бартел, Д.П. Микрорналар: геномика, биогенез, механизм және функция. Ұяшық - 2004, 116, 281–297.
3. Амерес, С.Л.; Замор, П.Д. Микрорна тізбегін әртараптандыру және. Нат. Аян. Мол. Жасуша биол. - 2013, 14, 475–488
4. Хантцингер, Е.; Izaurralde, E. Микрорналар арқылы генді дыбыссыздандыру:
 5. Трансляциялық репрессияның және мрна ыдырауының үлестері. Нат. Аян. Генет. - 2011, 12, 99–110. Джонас, С.; Izaurralde, E. Микрорна арқылы геннің үнсіздігін молекулярлық түсінуге. Нат. Аян. Генет. 2015, 16, 421–433.]
 6. Фридман, Р.С.; Фарх, К.К.; Бердж, С. В.; Бартел, Д.П. Ең сүтқоректілер мрналар микрорналардың сақталған нысанасы болып табылады. Genome Res. - 2009, 19, 92–105.
 7. Гасбаррини, А.; Меле, М. Сау ішек микробиотасының құрамы қандай? Жас, қоршаған орта, диета және аурулар бойынша өзгертін экожүйе. Микроорганизмдер - 2019, 7, 14.
 8. Лин, Л.; Чжан, Дж. Ішек микробиотасының және метаболиттердің ішектегі рөлі гомеостаз және адам аурулары. ВМС иммунол. -2017, 18, 2.
 9. Юсефи, Б.Мирнас және ішектің қабыну ауруы: Қызықты жаңа оқиға. J. Жасуша физиологиясы. - 2019, 234, 3277–3293.
 10. Бак, А.Х.; Сатсанги, Дж. Микрорнас: ibd-дегі жаңа ойыншылар. Gut 2015, 64, 504–517. Агилар, С.; Мано, М.; Eulalio, A. Мiсrornas хост-бактериялар интерфейсінде: Хост қорғанысы немесе бактериялық құқық бұзушылық. Трендтер Microbiol. - 2019, 27, 206–218.
 11. Эклунд, А., т.б. (2003). Адамның БАЛ сұйықтығында негізгі гистосәйкестік кешен ІІ класс және құлақтың молекулярлық бар экзосомалар бар ко-стимуляциясы. EUR. Тыныс алу. J. 22, 578-583. doi: 10.1183/09031936.03.00041703
 12. Толмачова, Т., т.б. (2015). Экзосома арқылы жеткізілетінің микроРНҚ модуляциясы. Нат. Коммун. 6:7321. doi: 10.1038/ncomms8321
 13. Алиотта, Дж.М., Перейра, М., Вэн, С., Дунер, М.С., Дель Татто, М., тудырған окпе гипертония сон индукциялайды және кери кайтарады. Жүрек-қан тамырлары. Res. 110, 319-330. doi: 10.1093/cvr/cvw054
 14. Амброс, В. Микрорнас: Кішкентай реттегіштер үлкен потенциал. Ұяшық 2001, 107 823–826. Бартел, Д.П. Микрорналар: геномика, биогенез, механизм және функция. Ұяшық 2004, 116, 281–297.
 15. Амерес, С.Л.; Замор, П.Д. Микрорна тізбегін әртараптандыру және функциясы. Нат. Аян. Мол. Жасуша биол. 2013, 14, 475–488
 16. Трансляциялық репрессияның және мрна ыдырауының үлестері. Нат.

Аян. Генет. 2011, 12, 99–110. Джонас, С.; Izaurralde, E. Микрорна арқылы геннің үнсіздігін молекулярлық түсінуге. *Нат. Аян. Генет.* 2015, 16, 421–433.]

17. Фридман, Р.К.; Фарх, К.К.; Бердж, С. В.; Бартел, Д.П. Ең сүтқоректілер мрналар микрорналардың сақталған нысанасы болып табылады. *Genome Res.* 2009, 19, 92–105.

18. Гасбаррини, А.; Меле, М. Сау ішек микробиотасының құрамы қандай? Жас, қоршаған орта, диета және аурулар бойынша өзгертін экожүйе. *Микроорганизмдер* 2019, 7, 14.

19. Лин, Л.; Чжан, Дж. Ішек микробиотасының және метаболиттердің ішектегі рөлі гомеостаз және адам аурулары. *ВМС иммунол.* 2017, 18, 2.

20. Юсефи, Б. Мирнас және ішектің қабыну ауруы: Қызықты жаңа оқиға. *Жасуша физиологиясы.* 2019, 234, 3277–3293.

21. Бак, А.Х.; Сатсанги, Дж. Микрорнас: *ibd*-дегі жаңа ойыншылар. *Gut* 2015, 64, 504–517. Агилар, С.; Мано, М.; Eulalio, A. Мiсrоrnас хост-бактериялар интерфейсінде: Хост қорғанысы немесе бактериялық құқық бұзушылық. *Трендтер Microbiol.* 2019, 27, 206–218.

22. Эклунд, А., т.б. (2003). Адамның БАЛ сұйықтығында негізгі гистосәйкестік кешен II класс және құлақтың молекулярлық бар экзосомалар бар ко-стимуляциясы. *EUR. Тыныс алу. J.* 22, 578-583. doi: 10.1183/09031936.03.00041703

23. Толмачова, Т., т.б. (2015). Экзосома арқылы жеткізілетінің микроРНК модуляциясы. *Нат. Коммун.* 6:7321. doi: 10.1038/ncomms8321

24. Әкем, Е., т.б. (2016). Экзосомалар тышқандарда монокроталин тудырған окпе гипертония сон индукциялайды және кери кайтарады. *Жүрек-қан тамырлары. Res.* 110, 319-330. doi: 10.1093/cvr/cvw054

25. Мирсаеиди, М., т.б. (2016). Окпе ауруларындағы әлеуеттегі биомаркерлер *retinde miRNK rolderi.* *EUR. J. Фармакол.* 791, 395–404. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.01

26. СМ Джейн Хамберт, М. (2013). Окпе гипертония ұлы патогенезі жасушалық микроболшектер. *EUR. Тыныс алу. J.* 42, 272–279. doi: 10.1183/09031936.00087212

27. Бакубула, Б., Морел, О., Фор, А., Зобаири, Ф., Джесель, Л., Тринх, А., т.б. (2008). Прокоагулянтты қабықша микробтық шектері окпелік артериялық гипертензия ауырлығымен корреляция. *Ам. Дж. Респир. Ұлым. Кутин бал.* 177, 536-543. doi: 10.1164/rccm.200706-8400С

28. Бартел, Д.П. (2004). МикроРНК: геномикасы, биогенезі, механизмдері және қызметі. 116, 281–297 ұяшықтары. doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5

29. Войциак-Стотард, Б. (2016). Созылмалы тромбоэмболия окпе гипертония бар ғылым эндотелииден алынған микробиолшектер эндотелий ангиогенез ангиогенез жеңілдетеді. *Дж. Биомед. Ғылым.* 23:4. doi: 10.1186/s12929-016-0224-9

30. Беллани, Г., Лаффи, Дж.Ж., Фам, Т., Фан, Э., Брочард, Л., Эстебан,

А., т.б. ал. (2016). 50 елдегі қарқынды терапия бөлімшелеріндегі жедел респираторлық дистресс синдромдары JAMA 315, 788–800. doi: 10.1001/jama.2016.0291

31. Класен, Л., Тикоцински, ЛО, Видман, Ф., Бирр, К., Шиллер, П., Тухер, С., т.б. (2017). Жасұшадан тыс көпіршіктер жасұшааралық байланистер жүзге асылдар: функционалдық белсенді microRNK-ларды микровесикулдар арқылы фагоциттерге тасымдау. EUR. J. Иммунол. 47, 1535–1549 лж. doi: 10.1002/eji.201646595

32. Дас, С. және Халушка, МК (2015). Жүрек-қан тамыр аурулары кезінде жасушадан тыс көпіршік микроРНҚ тасымалдау. Жүрек-қан тамырлары. Патол. 24, 199–206. doi: 10.1016/j.carpath.2015.04.007

33. Дин, Г., Чжоу, Л., Цян, Ю., Фу, М., Чен, Дж., Чен, Дж., т.б. (2015). Ұйқы безінің қатерлі ісігінен алынған экзосомалар miRNK-ны дендритті жасушаларға тасымалдайды және miR-212-3p арқылы RFXAP экспрессиясын тежейді. Oncotarget 6, 29877–29888. doi: 10.18632/oncotarget.4924

34. Ebrahimi, A., and Sadroddiny, E. (2015). Өкпе ауруларындағы микроРНҚ: соңғы нәтижелер және олардың патофизиологиялық салдары. Пульма. Фармакол. Belcheva, A. Micrnas at the epicenter of intestinal homeostasis. Bioessays 2017, 39. Takeda, N.;

35. Jain, R.; LeBoeuf, M.R.; Wang, Q.; Lu, M.M.; Epstein, J.A. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. Science 2011, 334, 1420–1424.

36. Yuan, C.; Burns, M.B.; Subramanian, S.; Blekhman, R. Interaction between host micrnas and the gut microbiota in colorectal cancer. mSystems 2018, 3.

37. Роббинс ПД, Морелли АЭ. Иммундық жауаптарды жасушадан тыс везикулалармен реттеу. Нат Рев Иммунол (2014) 14:195–208. doi: 10.1038/nri3622

38. PubMed абстрактілі CrossRef толық мәтін

39. Коломбо М, Рапозо Г, They C. Biogenesis, экзосомалар мен басқа жасушааралық везикулалардың жасушааралық өзара әрекеттесуі. Annu Rev Cell Dev Biol (2014) 30:255-89. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326

40. Longjohn MN, Hudson J-ABJ, Smith NC, Rise ML, Moorehead PC, Christian SL. Гематологиялық қатерлі ісіктер кезінде жасушадан тыс везикулалар жүзеге асыратын хабарларды ашып көрсету. Қан рев (2020) 100734:1-11. doi: 10.1016/j.blre.2020.100734

41. Чжан Ю, Лю Ю, Лю Н, Тан ВХ. Экзосомалар: биогенез, биопрепараттық функция және клиникалық әлеует. Cell Biosci (2019) 9:19. doi: 10.1186/s13578-019-0282-2

42. PubMed абстрактілі | CrossRef толық мәтін | Google ғалымы

43. Гурунатхан С. Кан М-Х, Жеярадж М, Қасым М, Ким Дж-Х. Экзосомалардың окшаулануына, сипаттамасына, биологиялық функциясына және көпфарлы емдік тәсілдеріне шолу. Ұяшықтар (2019) 8:307. doi: 10.3390/cells8040307

44. Андреу З. Янез-Мо М. Тетраспанин жасушадан тыс

везикулярлық түзілуде және қызмет атқарады. Алдыңғы иммунол (2014) 5:442:442. doi: 10.3389/fimmu.2014.00442

45. Илиев ДБ, Йоргенсен СМ, Роде М, Краснов А, Харнешауг І, Йоргенсен ЖБ. Албырт балықтардан (Сальмо салар) МХЦИИбета мен экзосомалардың КІПГ-индукцияланған секрециясы. Dev Comp Иммунол (2010) 34:29–41. 10.1016/j.dci.2009.07.009

46. «Асқазан-ішек ауруларының ауыз қуысы көріністеріне шолу». Италияндық стоматологиялық медицина журналы. 2018-12-31 жж. Алынған 2021-11-23.

47. Коломбо, М., Рапосо, Г. және Тери, С. (2014). Экзосомалардың және басқа жасушадан тыс көпіршіктердің биогенезі, секрециясы және жасушааралық әрекеттесуі. Annu. Rev. Cell Dev. Биол. 30, 255–289. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.

Satbayev University,
Химиялық және биохимиялық инженерия
кафедрасының 4 курс студенті Ердаuletова Аружанның

**«Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНК-дың байланысын
биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау»
тақырыбына ғылыми жетекшісінен**

ПІКІРІ

Ердаuletова Аружан 2022-2023 оқу жылдарының Қараша айынан бастап менің жетекшілігіммен дипломдық жұмысын орындауда. Аружанның дипломдық тақырыбы «Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНК-дың байланысын биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау» қазіргі таңда өзекті болып табылады. Өйткені асқазан-ішек ауруларының ерте диагностикасы әлі де болса толық зерттелмеген. Сонымен қатар, микроРНК организмде әр түрлі биологиялық қызметтер атқарады, мысалы гендердің реттелуіне жауап беруін айтуымызға болады.

Ердаuletова Аружанның дипломдық жұмысында қолданылған биоинформатикалық әдістері қазіргі таңдағы заманауи әдістердің бірі болып табылады. Мысалы бұл әдістер зерттеу жұмысының экономикалық және уақыт жағынан тиімді.

Аружан дипломдық жұмысын атқару барысында жауапкершілікті, зеректікті және белсенділікті көрсете білді. Сонымен қатар, дипломдық жұмысы талапқа сай орындалды.

Ердаuletова Аружанның дипломдық жұмысының нәтижелері әлеуметтік маңызы бар ауруларда, соның ішінде асқазан ішек ауруларында маңызды болып табылады. Осыған орай Аружанның зерттеу жұмысын жақсы деп бағалаймын.

Пікір беруші:
Satbayev University-нің оқытушыс



Белкожаев А.М.



Метаданные

Название

Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНҚ-дың байланысын биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау.docx

Автор

Ердавлетова Аружан Болатқызы

Научный руководитель / Эксперт






Аяз Белкожаев

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, 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		47
Интервалы		0
Микропробелы		227
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		0

Объем найденных подобиий

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



КП1

25

Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

7582

Количество слов



КЦ

63308

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 (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	--------------	---

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

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