

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

Ибрагим Мәдина Нәбидуллақызы

«Тағамдық немесе диеталық микроРНҚ-лар арқылы адам  
организімінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік  
программаларды қолдану арқылы талдау»

**ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС**

5B070100 - «Биотехнология» 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



**ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ**  
ХЖБИ кафедра меңгерушісі

Ph.D. доктор

Амитова А.А.

06 2023 ж.

**ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС**

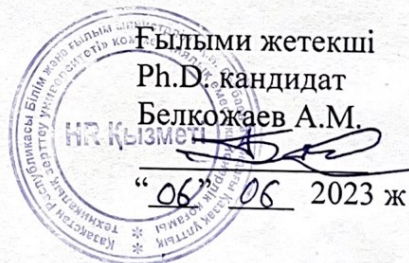
Тақырыбы: «Тағамдық немесе диеталық микроРНК-лар арқылы адам  
организмінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік  
программаларды қолдану арқылы талдау»

5B070100–«Биотехнология» мамандығы

Орындаған: Ибрагим Мәдина

Пікір беруші  
профессор, б.ғ.к.  
Атамбаева Ш.А.

“05” 06 2023



Ғылыми жетекші

Ph.D. кандидат

Белкожаев А.М.

“06” 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



**БЕКІТЕМІН**

ХжБИ кафедра меңгерушісі

Ph.D. доктор

Амитова А.А

2023 ж.

**Дипломдық жұмыс орындауға  
ТАПСЫРМА**

Білім алушы Ибрагим М.Н.

Тақырыбы: «Тағамдық немесе диеталық микроРНК-лар арқылы адам организмінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды қолдану арқылы талдау»

Университеттің № 408-П/Ө «23» қараша 2022 ж. бұйрығымен бекітілген.

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2023 жылғы "24" мамыр.

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

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі

а) Асқазан-ішек ауру түрлері;

б) Асқазан-ішек ауруларына әсер ететін гендер тобы;

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



Ұсынылатын негізгі әдебиет: 73 атау

Дипломдық жұмысты дайындау

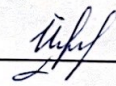
**КЕСТЕСІ**

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

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)	06/06/23	
Ғылыми жетекшісі	Белкожаев А.М. (оқытушы, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, PhD кандидат)	06/06/23	

Ғылыми жетекші  Ph.D. кандидат Белкожаев А.М.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы  Ибрагим М.Н

Күні «06» 06 2023 жыл

## АНДАТПА

«Асқазан-ішек ауруларының дамуына байланысты микроРНК-дың гендермен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу» атты дипломдық жұмыс 37 бетте баяндалған. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтінінде 6 кесте және 8 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 73.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Тағамдық немесе диеталық микроРНК-ларды пайдалана отырып адам организмінде негізгі рөл атқаратын нысана-гендердің мРНК-лар мен әрекеттесуін *in-silico* жағдайында зерттеу.

Дипломдық жұмыстың міндеттері: Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен микроРНК-лар арқылы адам организмінің гендерінің реттелуін анықтап, тізімін жасау. Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, TargetScan) негізгі микроРНК-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау. MiRBase және TargetScan компьютерлік бағдарламаларының көмегімен микроРНК-дың байланысын адам организміндегі нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлерін табу .

*Түйін сөздер:* МикроРНК, нысана-гендер, NCBI, miRBase, TargetScan.

## АННОТАЦИЯ

Дипломная работа «Биоинформатическое исследование взаимодействия микроРНК с генами в развитии желудочно-кишечных заболеваний» представлена на 37 страницах. В структуру дипломной работы состоит из введения и 3 частей (обзор источников научной литературы, использованных материалов и методов, результатов исследования). Текст дипломной работы содержит 6 таблиц и 8 рисунков. Количество исследуемой научной литературы – 73.

Цель научно-исследовательской работы: Исследование взаимодействия пищевых или диетических микроРНК с мРНК генов, играющих ключевую роль в организме человека в условиях *in-silico*.

Задачи дипломной работы: определить и перечислить регуляцию генов организма человека микроРНК с помощью программ биоинформатики. Идентификация генов-мишеней основных микроРНК и характеристик их связывания из электронных баз данных (NCBI, miRBase, TargetScan). С помощью компьютерных программ MiRBase и TargetScan осуществляется поиск связи микроРНК с генами-мишенями в организме человека и находятся предсказательные биомаркеры.

*Ключевые слова:* микроРНК, гены-мишени, NCBI, miRBase, TargetScan.

## ANNOTATION

The diploma work "Bioinformatic study of the interaction of microRNAs with genes in the development of gastrointestinal diseases" is presented on 37 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 contains 6 tables and 8 pictures. The number of researched scientific literature is 73.

The purpose of the research work: to study the interaction of food or dietary microRNAs with mRNA genes, which play a key role in the human body with *in-silico* methods.

Objectives of the diploma work: to determine and list the regulation of genes of the human organism by means of microRNAs with the help of bioinformatics programs. Identification of target genes of major microRNAs and their binding characteristics from electronic databases (NCBI.miRBase.TargetScan). With the help of MiRBase and TargetScan computer programs, the connection of microRNAs to the target genes in the human body is searched and predictive-biomarkers are found.

*Keywords:* MicroRNA, genes, NCBI, miRBase, TargetScan.

## МАЗМҰНЫ

	КІРІСПЕ	9
	НЕГІЗГІ БӨЛІМ	
1	ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	10
1.1	МикроРНҚ, олардың организмдегі қызметі	10
1.2	МикроРНҚ-ның тасымалдануы	12
1.3	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-лар	15
1.3.1	МикроРНҚ және туа біткен ішек иммунитеті	15
1.3.2	МикроРНҚ және адаптивті ішек иммунитеті	17
1.4	Асқазан ішек ауруларындағы микроРНҚ-лардың рөлі	18
2	МАТЕРИАЛДАР МЕН ҚОЛДАНЫЛАТЫН ӘДІСТЕР	21
2.1	NCBI гендер жинағы	21
2.2	MiRBase – микроРНҚ-лар жинағы	21
2.3	TargetScan биоинформикалық бағдарламасының көмегімен микроРНҚлар мен гендердің өзара байланысын анықтау	23
3	НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР	25
	ҚОРЫТЫНДЫ	31
	ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ	32
	ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	33



## КІРІСПЕ

Асқазан ішек аурулары бүкіл әлемде адам өлімінің басты себептерінің бірі болып табылады. Сонымен қатар бұл ауруларды ерте сатыда алдын ала анықтаудың шынайы әдістерінің болмауы осы ауру түрін емдеудің басты мәселесі болып отыр. Соңғы жылдары адамдағы асқазан-ішек ауруларының механизмдерін зерттеудің жаңа бағыты пайда болды, және де бұл бағыт микроРНК-ға байланысты. МикроРНК барлық биологиялық процестерге қатысады. Адамның әртүрлі ұлпаларында қалыпты жағдайда және әртүрлі патологияда, соның ішінде асқазан-ішек ауруларында әртүрлі микроРНК спектрлері анықталды.

**Өзектілігі.** Қазіргі таңда *in vitro*, *in vivo*-лық зерттеулермен қатар *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық тұрғыда зерттеулерге биология ғылымдарында қызығушылық артуда. *In silico*-лық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда экономикалық және уақыт жағынан тиімдірек болып келеді. Сонымен қатар алға қойған мақсатты эксперименттік жұмыс барысына бағыт бағдар бере алады. Соңғы жылдары микроРНК-ның асқазан-ішек аурулар дамуына жауапты гендердің микроРНК-мен өзара әрекеттесуі белсенді түрде зерттелуде. Өйткені микроРНК-гендердің реттелуіне қатысатын РНК молекулалары. МикроРНК-ның әліде болса зерттелмеген қырлары өте көп. Осыған орай зерттеу жұмысымыз «Тағамдық немесе диеталық микроРНК-лар арқылы адам организмінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды қолдану арқылы талдау» тақырыбында орындалып отыр.

**Зерттеу мақсаты:** Тағамдық немесе диеталық микроРНК-ларды пайдалана отырып адам организмінде негізгі рөл атқаратын нысана-гендердің мРНК-лар мен әрекеттесуін *in-silico* жағдайында зерттеу.

**Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:**

Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен асқазан-ішек ауруларында негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау; Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, TargetScan) негізгі микроРНК-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау; miRBase және TargetScan компьютерлік бағдарламалардың көмегімен микроРНК-ның байланысатын асқазан-ішек нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлерды табу.

**Ғылыми жаңалығы.** Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен микроРНК-дың топтарымен нысана гендері анықталып, асқазан-ішек ауруларында биомаркер ретінде қолдануға болжам ретінде ұсынылады.

**Зерттеу нысаны:** микроРНК-дың және гендердің нуклеотидтік тізбектері.

**Зерттеу әдістері:** NCBI, miRBase, TargetScan компьютерлік бағдарламалары.

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

## НЕГІЗГІ БӨЛІМ

### ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

#### 1.1 МикроРНК, олардың организмдегі қызметі

МикроРНК (miRNA) - ген экспрессиясының посттранскрипциялық реттеушілері ретінде қызмет ететін, шағын (ұзындығы ~ 19-24 нуклеотидтен тұратын) РНК молекулаларының класы [1]. Алғашқы микроРНК (*lin-4*) 1993 жылы *Caenorhabditis elegans*-тен табылды, ал 7 жылдан кейін *let-7* анықталды; олар *C. Elegans* дернәсілдерінің даму уақытын реттейтіні анықталды. *Let-7* адамның алғашқы микроРНК-сы 2000 жылы табылды және қазіргі уақытта miRBase miRNA дерекқорында 2675 жетілген адам микроРНК-сы түсіндірілді [2].

МикроРНК-ның жетілген тізбектерінің көпшілігі кодталмаған РНК интрондарының немесе экзондарының, сондай-ақ пре-мРНК интрондарының ішінде орналасқан [3]. МикроРНК гендерінің көпшілігі РНК полимераза II (Pol II) арқылы әрқайсысы шамамен 70 нуклеотидтен тұратын бір немесе бірнеше бағаналы цикл құрылымдарын қамтитын үлкен бастапқы микроРНК-лар (пре-микроРНК) ретінде транскрипцияланады. Ядрода пре-микроРНК-лар Дроша микроРНК прекурсорлары (пре-микроРНК) деп аталатын бағаналы цикл құрылымына бөлінеді [4]. МикроРНК-ға дейінгі экспортин 5 (XPO5) көмегімен цитоплазмаға экспортталғаннан кейін, олар Dicer көмегімен ілмектің жанында шағын қос тізбекті РНК-ға (dsRNA) бөлінеді [5]. Содан кейін микроРНК дуплексі РНКиндукцияланған тыныштандыру кешені (RISC) деп аталатын рибонуклеопротеин кешенінің жиналуына ықпал ететін *argonaute* ақуызына жүктеледі. Жетілген микроРНК-лар базалық жұптасу арқылы нысана мРНК-ның 3'-соңына қарай бағытталады, бұл мРНК тұрақсыздығына және трансляциялық репрессияға әкеледі. Адамда микроРНК негіздерінің нысанаға қосылуы әдетте жетілмеген. Интрондық микроРНК экспрессиясының реттелуі олардың хост гендерімен бірдей транскрипциялық реттеуге бағынады. Сонымен қатар, транскрипциядан кейінгі реттеу жолдары жеке шпилькалардың тұрақтылығына немесе өңделуіне әсер етуі мүмкін. МикроРНК ақуызды кодтайтын гендердің шамамен үштен бірінің экспрессиясын реттейді деп есептелді [6]. Олар эпигенетикалық өзгерістердің мақсаттары (яғни ДНК метилденуі) және ДНК метилтрансферазалары сияқты эпигенетикалық модификаторлардың реттегіштері ретінде қарастырылады [7].

Жеке микроРНК-ның биологиялық функциялары микроРНК үлгілерін және трансгендік шамадан тыс экспрессия эксперименттерін зерттеу аясында кеңінен зерттелді [8]. Функционалдық зерттеулер микроРНК-ның даму уақыты, жасуша дифференциациясы, эмбриогенез, метаболизм, органогенез және апоптоз сияқты көптеген биологиялық функциялардағы маңызды рөлін анықтады. Жақында айналымдағы микроРНК жасушааралық байланысқа ықпал етуі мүмкін деген болжам жасалды [9]. МикроРНК терапевтік немесе ауруларды

емдеуге арналған терапевтік мақсаттар ретінде енгізілді [10]. Қазіргі уақытта С гепатиті вирусынан (HCV) туындаған қатерлі ісік пен созылмалы инфекцияны емдеуге арналған микроРНК-делдалдық терапия адамның I фазалық клиникалық сынақтарында перспективалы нәтижелер көрсетті [11].

Жеке микроРНК-ның биологиялық функциясын ашу әдетте жануарларға арналған үлгілері және трансгендік шамадан тыс экспрессия эксперименттері арқылы жүзеге асырылады [12]. Фенотиптік әсерлерді анықтау үшін микроРНК отбасының бірнеше мүшелерін инактивациялау қажет сияқты. Тышқандарда miRNA отбасы мүшелерінің артықтығы көбінесе фенотиптер анық болғанға дейін бірнеше отбасы мүшелерін жоюды талап етеді, ал дрозофиладағы консервативті miRNA отбасының бір ғана мүшесін алып тастау әдетте қалыптан тыс фенотиптерге әкелді. Ең көрнекті ерекшеліктер-miR-96 және miR-17~92 локустары, олардың әрқайсысының тек бір данасын жою тышқандарда да, адамдарда да гапло-индукциялық ауытқуларды тудырады. MiR-96 бір көшірмесін жоғалту саңырауды тудырады, ал miR-17~92 кластерінің бір көшірмесін алып тастау қаңқа ауытқуларын, өсу мен оқудағы ақауларды тудырады.

МикроРНК-да көбінесе айқын фенотиптік әсерлер болмайды. МикроРНК-ның генетикалық инактивациясы оның мақсатты мРНК-ға репрессияның әсерін азайтуы мүмкін; көптеген гендер үшін мұндай экспрессияның жоғалуын организм жақсы көтере алады. Дегенмен, көптеген мРНК нысандарының орташа шамадан тыс экспрессиясы ауыр фенотиптік әсерлерге әкелуі мүмкін, әсіресе Нысандар функционалды түрде байланысты болса. Мысалы, тышқандарда miR-128 жойылуы митогенмен белсендірілген протеинкиназа (МАРК) жолының бірнеше мРНК шамадан тыс экспрессиясына байланысты өлімге әкелетін эпилепсияға әкеледі [13].

Жалпы, микроРНК-лар жеке тіндердің спецификациясы үшін қажет емес. Тышқандардағы жүрекке тән miR-208 жойылғанына қарамастан, олар әлі де жүректі дамытады. Жеке микроРНК тіндік гомеостазды қолдайтын сияқты. Мысалы, miR-208 тапшылығы бар жануарларда стресстік реакция ақаулары бар және жүрек гипертрофиясын көрсетеді. Көптеген тіндерге тән микроРНК-лар ауру кезінде төмендейтіндіктен, тіндердің дифференциация күйін сақтау үшін микроРНК-лар қажет болуы мүмкін деп болжануда.

Трансгендік шамадан тыс экспрессиялық зерттеулер жеке микроРНК-ның биологиялық рөлдерін анықтау үшін пайдаланылғанымен, олардың деректердің дұрыс түсіндірілмеуіне әкелуі мүмкін шамадан тыс экспрессиялық артефактілер түріндегі кемшіліктері бар. Мысалы, *C. Elegans*те miR61 шамадан тыс экспрессиясы вульваның даму ақауларын көрсетеді; ал miR-61 жою вульваның дамуын бұзбайды. Сүтқоректілерде miR34 отбасы мүшелерінің шамадан тыс экспрессиясы олардың p53-тен кейінгі күшті ісік супрессоры екенін көрсетті.

## 1.2 МикроРНҚ-ның тасымалдануы

МикроРНҚ-ның жасушалар мен ұлпалар арасындағы байланыстағы әлеуетті рөлі микроРНҚ-ны везикулалар мен ақуыз тасымалдаушыларын тасымалдауды қамтитын механизмдер арқылы жасушалар экспорттай және импорттай алатындығымен сенімді түрде расталады. Бұл ұғымды алғаш рет он жылдан астам уақыт бұрын *Valadi* және басқалар сипаттаған, олар әртүрлі жасушалық линиялардан бөлінетін жасушадан тыс везикулалар (EVS) бірқатар мРНҚ мен микроРНҚ-ларды анықтаған және бұл везикулаларды басқа жасушалар сіңіріп, содан кейін олардың жүктерін осы мақсатты жасушаларға шығаруы мүмкін екенін анықтады [14]. Параллельді зерттеулер дене сұйықтықтарында микроРНҚ бар екенін көрсетті және олардың деңгейлерін аурудың дамуымен байланыстырды [15]. Содан бері микроРНҚ жасушадан тыс тасымалдау механизмдері егжей-тегжейлі зерттелді және қазір екі негізгі жолмен жүзеге асырылатыны белгілі: EVs арқылы белсенді тасымалдау және ақуыз-микроРНҚ кешендерінің бөлігі ретінде тасымалдау.

### *Жасушадан тыс везикулалар арқылы тасымалдау*

EVs жіктелуі мен сипаттамасы ішінара биологиялық ерекшеліктерге байланысты және ішінара әдістемелік шектеулерге байланысты дау тудырды [16]. Шынында да, EV-ның әртүрлі түрлерін бір-бірінен және микроРНҚ тасымалдайтын ақуыз кешендерінен бөлу және оқшаулау әдістерінде көптеген кемшіліктер бар. EV-нің әртүрлі кіші түрлерін анықтау номенклатурасы немесе әдістері туралы консенсус болмаса да, аймақ өлшемі, тығыздығы, тазарту әдісі, беттік маркерлер, қалыптасу процесі және босату механизмі негізінде EV-ны жіктеудің дәлірек әдістерін іздеуге бет бұруда. Бұл бастамаға Халықаралық жасушадан тыс везикулалар қоғамының (ISEV) осы мәселелер бойынша нұсқаулар мен ұсыныстар әзірлеу жөніндегі ұсынысы және жасушадан тыс РНҚ байланыс консорциумының көптеген соңғы жарияланымдары кіреді [17].

Жалпы алғанда, мультивезикулярлы денелердің (MVB) және плазмалық мембрананың бірігуінен пайда болатын кішірек EV (<200 нм) экзосомалар деп аталады, ал плазмалық мембрананың сыртқа тікелей бүршіктенуінен және бөлінуінен пайда болған үлкен EV (>200 нм) микровезикулалар деп аталады. Тікелей бүршіктену сонымен қатар құйылған везикулалар немесе эктосомалар деп аталатын экзосомаларға ұқсас кішкентай везикулаларды шығаруы мүмкін [18]. Бұл EV сонымен қатар микроРНҚ-ны айналымға немесе жасушадан тыс сұйықтыққа шығару механизмі ретінде қызмет ете алады, бірақ "экзосома" бұл EV-дің нақты шығу тегі көрсетілмесе де, микроРНҚ-ны EV-ге тасымалдау формаларын талдайтын зерттеулерде ең көп қолданылатын термин болып табылады.

Экзосомалар MVBs транслокациясынан кейін перинуклеарлы цитоплазмадан плазмалық мембранаға бөлінеді, онда олар экзоцитоз процесінде олардың құрамының бірігуіне және бөлінуіне ұшырайды. Бірнеше шағын ГТ

Фаза ақуыздары (мысалы, Ral1, Rab27a және Rab27b) және церамид биогенезіне қатысатын ақуыздар (мысалы, nSMase2) MVBs жасушаішілік түзілуін, бірігуін және бөлінуін бақылауға қатысады [19]. Церамидтер метаболизміндегі өзгерістер экзосомалардың түзілуі мен бөлінуіндегі өзгерістермен байланысты болуы мүмкін дәреже зерттелмеген, бірақ церамидтердің өзгерген метаболизмі метаболикалық синдромда анықталады [20].

EVS құрамындағы микроРНҚ мазмұнын анықтайтын нәрсе маңызды мәселе болып табылады және әлі де жақсы түсінілмеген. EVS микроРНҚ профилінің ата-аналық жасуша профилінен өзгеше екендігі туралы дәлелдер көбейіп келеді, бұл микроРНҚ-ның осы везикулаларға белсенді жүктелуін немесе сұрыпталуын көрсетеді [21]. Кейбір зерттеулер микроРНҚ-ның экзосомаларға жүктелуін реттеудегі AGO2 және басқа РНҚ байланыстыратын ақуыздардың ролін көрсетеді. AGO2 MVB түзілуі кезінде цитоплазмадағы CD63 экзосомалық ақуызымен локализацияланатыны анықталды және микроРНҚ кешеннен ажыратылуына әкелетін AGO2 фосфорлануы микроРНҚ-ның сұрыпталуы мен жүктелуін және экзосоманың бөлінуін өзгертеді [22]. HnRNPA2B сияқты басқа РНҚ байланыстыратын ақуыздар және Y-Box 1 ақуызы, сонымен қатар микроРНҚ-ны экзосомаларға жүктеуге ерекшелік бере алады [23]. Бұл микроРНҚ-ның қол жетімділігін экзосома жүктемесімен байланыстыратын күрделі механизмді ұсынады және экзосомалардың құрамы ұлпадан тінге айтарлықтай өзгеруі және жасушаның метаболикалық күйіне байланысты өзгеруі мүмкін екендігіне сәйкес келеді [24].

#### *МикроРНҚ-ны ақуыз-микроРНҚ кешендері арқылы тасымалдау*

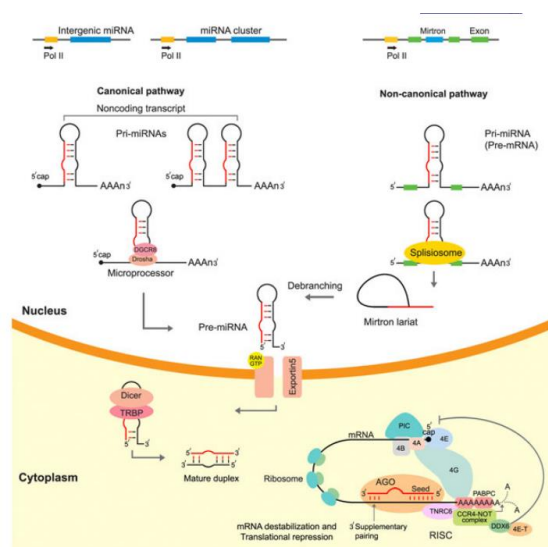
EVs-тен басқа, микроРНҚ-лар ақуыздармен бірге қанда тасымалдана алады. Бұл кешендер сонымен қатар жасушаларға еніп, микроРНҚ-ны жеткізе алады, бұл мақсатты мРНҚ-ның тежелуіне ықпал етеді. Төмен тығыздықтағы липопротеидтер (LDL) және жоғары тығыздықтағы липопротеидтер (HDL) микроРНҚ-ны қанға тасымалдай алады. HDL жағдайында байланысқан микроРНҚ-лар I типті B класындағы рецепторлар арқылы ұсталып, жасушаішілік жолмен босатылуы мүмкін, онда олар реципиент жасушалардағы ген экспрессиясын реттей алады [25]. Липопротеидтермен байланысты микроРНҚ жағдайында гиперхолестеринемия сияқты тамақтану және метаболикалық күйдегі өзгерістер микроРНҚ-ға тән кешендердің салыстырмалы құрамын өзгерте алады. HDL-мен байланысты микроРНҚ профилі EVs-тен табылған профильден өзгеше екенін ескеру маңызды, бұл екі механизмнің микроРНҚ тасымалдаудың бірін-бірі толықтыратын және тәуелсіз механизмдері екенін көрсетеді.

Функционалдық маңыздылығына қарамастан, EV-мен байланысты және липопротеинмен байланысқан микроРНҚ-лар айналымда кездесетін барлық микроРНҚ-лардың аз ғана бөлігін құрайды. Кейбір зерттеулерде адамның қан сарысуында кездесетін микроРНҚ-ның жартысынан көбі рибонуклеопротеидтермен, соның ішінде аргонавтинмен (AGO2) байланысты

болуы мүмкін; дегенмен, олардың тек бір бөлігі ғана осы жолмен тасымалданады [26]. Сондай-ақ, ядролық ақуыз нуклеофосмин 1 (NPM1) жасушадан тыс микроРНК-ны тозудан тасымалдайтыны және қорғайтыны анықталды. AGO2 немесе NPM1-мен байланысты микроРНК-лар дистальды жасушалардағы функцияны өзгерте ала ма, әлде ең алдымен микроРНК-ны жою және жасуша өлімінің өнімі бола ма, ол даулы болып қала береді. Прудомм және т.б. жасушалардағы AGO2-miRNA кешендерінің интернализациясын көрсетті және жасуша ішінде болғаннан кейін бұл miRNA мРНК деңгейлерін реттей алатынын анықтады [27]. Тағы бір мүмкіндік - AGO2 және NPM1 сияқты РНК байланыстыратын ақуыздар микроРНК-ны жасушадан тыс тасымалдайды және олардың липопротеидтерге жүктелуін жеңілдетеді. Жоғарыда талқыланғандай, AGO2 экзосомалық жүктемеге қатысты және EV ішіндегі микроРНК-мен байланысуы мүмкін, дегенмен жақында жарияланған басылым «классикалық» экзосомаларда AGO2 жоқ екенін көрсетті [28].

### *МикроРНК биогенезі*

МикроРНК биогенезі РНК полимераза II/III транскрипцияларын пост-немесе ко-транскрипциялық процессингтен басталады [29]. Қазіргі уақытта анықталған барлық микроРНК-лардың жартысына жуығы интрагендік болып табылады және негізінен интрондардан және ақуызды кодтайтын гендердің салыстырмалы түрде аз экзондарынан өңделеді, ал қалғандары ген аралық болып табылады, хост геніне тәуелсіз транскрипцияланады және өздерінің промоторларымен реттеледі [30]. Кейде miRNAs ұқсас бастапқы аймақтары болуы мүмкін кластерлер деп аталатын бір ұзын транскрипт ретінде транскрипцияланады және бұл жағдайда олар отбасы болып саналады [31]. MiRNA биогенезі канондық және канондық емес жолдарға бөлінеді (сурет 1).



Сурет 1 – микроРНК биогенезі

Ядродағы канондық жолмен пре-микроРНК-лар Drosha көмегімен пре-микроРНК-ға бөлінеді. МикроРНК-ға дейінгі экспортин 5 көмегімен цитоплазмаға экспортталады. Цитоплазмада пре-микроРНК-лар Dicer көмегімен шағын қос тізбекті РНК-ға бөлінеді. Содан кейін RISC кешені мақсатты мРНК-ны тануға делдал болады, бұл мРНК тұрақсыздығына немесе трансляциялық репрессияға әкеледі. Канондық емес жолда (mirtron) Дрошаның бөлінуі сплайсингпен ауыстырылады. Пре-микроРНК қос тізбекті цикл құрылымдарын қалыптастыру үшін сплайсосома механизмі мен ДНК-ны ыдырататын фермент арқылы пре-микроРНК-ға өңделеді. Кейіннен сплайсинг РНК өнімі микроРНК-ға дейінгі пішінді қабылдайды және канондық жолды жалғастыру үшін экспортин 5 көмегімен цитоплазмаға тасымалданады.

### **1.3 Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНК-лар**

#### **1.3.1 МикроРНК және туа біткен ішек иммунитеті**

Ішек ортасының гомеостазы бірнеше факторларға, соның ішінде иесінің генетикасына, ішектің иммундық жүйесіне, ішек микробиотасы мен метаболиттеріне және ішек тосқауылының тұтастығы мен қызметіне байланысты [32]. Иені ішек патогендерінен қорғауға келетін болсақ, шырышты қабықпен байланысты иммундық жүйе бөгде басқыншыларды тану үшін эпителиоциттердің, дендритті жасушалардың және макрофагтардың динамикалық функциялары мен үйлестірілген жасушалық өзара әрекеттесуі арқылы ішекті ерте кезеңде қорғайды [33]. Сонымен қатар, туа біткен иммундық жүйенің жетілуі үшін ішек комменсал бактериялары қажет. Шын мәнінде, дендритті жасушалар мен табиғи өлтіруші жасушалар арасындағы өзара әрекеттесу патогенмен байланысты әртүрлі молекулалық үлгілер арқылы дендритті жасушалар мен макрофагтарды белсендіру арқылы ішектің иммундық реакцияларын бастауы мүмкін [34]. Жақында жүргізілген бірқатар зерттеулер микроРНК иммундық жасушалар мен иммундық реакцияларға, патогендік микроорганизмдерден қорғауға [35], ішек шырышты қабығының тосқауылына және ішек эпителий жасушаларының дамуына айтарлықтай әсер ететінін көрсетті. Туа біткен иммундық жүйесі бөгде антигендерден және патогенді қоздырғыштардан қорғаудың алғашқы түрі болып саналады [36]. Көбірек деректер микроРНК мақсатты сигнал беру жолдарына әсер ету арқылы пролиферация, дифференциация немесе аутофагия сияқты эпителий жасушаларының тағдырын анықтау үшін қажет екенін көрсетеді [37]. Жақында miR156 Wnt/ $\beta$ -катенин сигнал беру жолын реттеу арқылы ішек жасушаларының көбеюін тежеуде маңызды функциялары бар екені анықталды, онда miR156 Wnt10b экспрессиясын төмендетіп, осылайша тінтуір үлгісінде  $\beta$ -катениннің фосфорлануын арттыра алады. Тағы бір зерттеуде miR-31 Wnt/ $\beta$ -катенин сигнал беру жолын реттеу, иммундық реакцияларды тежеу және осылайша ішектің қабыну ауруларына қарсы тұру үшін ішек эпителий жасушаларының көбеюіне ықпал ету арқылы эпителий жасушаларының регенерациясын күшейтетіні анықталды [38].

Сонымен қатар, қабынудан туындаған miR-31 ішек секрециясы STAT3 белсендіруіне қатысатын *GP130*, *IL17RA* және *IL7R* сияқты бірнеше рецепторлардың экспрессиясын тежеп, ішек эпителийінің бұзылуына немесе зақымдалуына жол бермейді. Бактериялық антиген тәрізді липополисахаридке (LPS) немесе цитокиндерге жауап ретінде ішек эпителий жасушаларында miR-146a шамадан тыс экспрессиясы TLR4/MyD88/NF-κB белсендіруіне байланысты, иммундық төзімділікті тудыруы және тінтуірдің колит модельді ішек эпителий жасушаларында LPS және *IL-1β* жауап ретінде цитокин өндірісін тежеуі мүмкін. Сонымен қатар, miR-375-3p ішек эпителийдің жасушаларының (IESCs) көбеюін реттей алатын микробиотаға сезімтал микроРНК-лардың бірі. MiR-375-3p IESC-де жоғары экспрессияланғаны және IESC пролиферациясын төмендету үшін реттеуші ретінде әрекет ете алатыны анықталды [39].

Ішекке енетін патогендерге қарсы туа біткен ішек иммунитетінің қорғаныс жүйесі патогенмен байланысты молекулалық үлгілерден (PAMPs) басталады; микроРНК негізінен екі жалпы PAMPs класымен, олигомеризация домені (NOD) 2 бар нуклеотидті байланыстыратын акуызбен және Toll тәрізді рецептормен (TLR) байланысты [40].

NOD2-адамның 16-хромосомасында кодталған және патогендер үшін жасушаішілік сенсор ретінде жұмыс істейтін мурамилдипептидті тани алатын NOD тәрізді рецепторлар тобының мүшесі. NOD2 ішектің қабыну ауруы патогенезіндегі генетикалық қауіп факторларының бірі ретінде қарастырылады, сонымен қатар Крон ауруындағы генетикалық сезімталдықтың ең күшті жеке локусы ретінде танылады. МикроРНК биогенезі және олардың NOD2 реттеудегі функционалдық рөлі туа біткен иммундық реакцияларды бастау үшін маңызды факторлар ретінде қарастырылады [48]. MiR-20, miR-122, miR-192, miR-146A және miR-320 сияқты NOD2 мен микроРНК арасындағы өзара әрекеттесу негізінен IBD патогенезімен байланысты [41]. микроРНК ішек гомеостазын NOD2-мен әрекеттесу, ішек эпителий жасушаларына әсер ету және иммундық жасушаларды белсендіру арқылы реттейді. Пьердоменико және т.б. miR-320 NOD2-ге бағытталуы мүмкін және оның экспрессиясы ішектің қабыну ауруы бар науқастарда NOD2 экспрессиясымен теріс корреляцияланатыны көрсетілген. Сонымен қатар, miR-320-ны төмендету NF-κB белсенділігін және HT-29 жасушалық желілеріндегі қабыну цитокиндерінің өндірісін арттыруы мүмкін. Керісінше, NOD2 сонымен қатар иммуномодуляциялық механизмі Крон ауруының патогенезіне қатысатын *IL-23* секрециясы үшін дендритті жасушалардағы miR-21 экспрессиясын реттей алады [42].

Toll тәрізді рецептор туа біткен иммунитет сенсоры ретінде жұмыс істейді, PAMPs-ті анықтайды және ішек қабыну ауруы бар науқастарда қалыптан тыс иммундық реакциялармен тығыз байланысты қоздырғыштарды анықтайды [43]. МикроРНК-лар ынтымақтастық және TLR-ді белсендіру реттегіштері ретінде қарастырылады. Мысалы, miR-146A-5p экспрессиясының жоғарылауы TLR4 LPS стимуляциясында иесінің ішегін микробтық инфекциялардан қорғауда маңызды рөл атқаратын NF-κB төменгі сигналдық жолын белсендіру үшін индукцияланды. Чжэн және басқалар. *let-7b/TLR4* сигнал беру жолын жабысқан



инвазивті *E. coli* инфекциясы арқылы белсендіруге болатыны хабарланды. Let-7b реттелуінің төмендеуі TLR4 стимуляциясына әкелді және ішек эпителий жасушаларын одан әрі ынталандыру және ішектің қабынуын күшейту үшін *IL-6*, *IL-8* және TNF- $\alpha$  сияқты қабынуға қарсы факторлардың секрециясын арттырды [44].

### 1.3.2 МикроРНК және адаптивті ішек иммунитеті

Ішектің адаптивті иммундық жүйесінің жетілуі күрделі сигнал беру желісімен бақыланады және барлық дерлік адаптивті иммундық жасушалардың, мысалы, Т жасушалары мен В жасушаларының дифференциациясы мен түзілуін ішектегі иесінің микроРНК-сы реттей алады. Бұл микроРНК-ның аберрантты экспрессиясы иммунологиялық бұзылуларға және тіпті аутоиммунды ауруларға әкеледі [45]. Ішектегі және лимфа түйіндеріндегі аңғал Т жасушалары әртүрлі Т жасушаларының кіші түрлеріне бөлінуі мүмкін. Ішек микробиотасы ішектің ішінде де, сыртында да Т жасушаларының дамуының әртүрлі процестерінде маңызды рөл атқарады. Бактериялардың бірнеше ерекше түрлері Т жасушаларының белгілі бір кіші түрлерге дифференциациясын тудыруы мүмкін. Th17 және Treg жасушалары ішектегі аутоиммунды реттеу үшін маңызды. Th17 жасушалары ойық жаралы колитпен де, Крон ауруымен де айтарлықтай корреляцияланады және олар *IL-17*, *IL-22* және *IL-23* сияқты асқазан-ішек ауруларымен байланысты цитокиндерді өндіру үшін ROR $\gamma$ t+ транскрипция факторының экспрессиясын тудырады. Реттеуші Т жасушалары (Tregs)-бұл CD4+ Т жасушаларының тобы, олар Т жасушаларының және тоқ ішектегі бүкіл иммундық жүйенің белсенділігін реттей алады және қабыну цитокиндерінің секрециясын тежеуде және шамадан тыс иммундық реакцияларды басуда маңызды рөл атқарады.

Ішек микроРНК-лары CD4+ Т жасушаларының дифференциациясын реттеу арқылы Кроун және ойық жаралы колит ауруына қатыса алады. Ву және т.б. miR-17-92 Th2 емес, Th1-де CD4+Т жасушаларының дифференциациясын реттей алатынын көрсетеді, дегенмен miR-17-92 шамадан тыс экспрессиясы CD4+Т жасушаларының дифференциациясына ықпал ете отырып, IFN- $\gamma$  өндірісін арттыруы мүмкін. Сонымен қатар, miR-17-92 шамадан тыс экспрессиясы IFN- $\gamma$  секрециясын ынталандыруы мүмкін, бұл CD4+ Т-Th1 жасушаларының дифференциациясына ықпал етеді. Ішек miR-146A, miR-29, miR-128 және miR-126 ішектегі Th1 индукциясына әсер ететіні дәлелденді [46]. Сонымен қатар, ішек miR-155 шамадан тыс экспрессиясы CD4+ Т-Th1 жасушаларының дифференциациясына ықпал етуі мүмкін, miR-155 нокадауны адамның тоқ ішегінің эффекторлық аймақтарында CD4+ Т-жасушаларының таралуына кедергі келтіруі мүмкін, ал miR-155 нокауты CD4+ Т-Th2 жасушаларының дифференциациясына ықпал етуі мүмкін [47]. Сонымен қатар, ішек miR-21 CD4+ Т-Th2 жасушаларының дифференциациясын тудыратыны анықталды, осылайша асқазан-ішек ауруларының патогенділігіне қатысады.

Ішек микроРНК-лары Treg жасушаларының дифференциациясы мен жетілуіне әсер ететін факторлар ретінде де әрекет ететіні анықталды. Тышқан үлгісіне сүйене отырып, антибиотикпен индукцияланған ішек микробиомасының өзгеруі ішек микроРНК секрециясына әсер етеді, бұл өз кезегінде иммунорегуляторлық қару-жарақ пен асқазан-ішек жолындағы энергия алмасуына әсер етуі мүмкін [48]. MiR-141 немесе miR-200A шашыраңқы склероз пациенттерінде Th17 жасушаларының дифференциациясын және Treg жасушаларының түзілуін реттей алатыны көрсетілген, осылайша ішектегі аутоиммунды ауруларды тежейді. miR-155 T-лимфоциттермен байланысты цитотоксикалық ақуыз 4 экспрессиясын тежеу арқылы Th17/Treg жасушаларының тепе-теңдігін реттей алады, ал miR-155 шамадан тыс экспрессиясы фолликулярлық Treg жасушаларын азайтады, ал орталық Treg жасушалары мен miR-155-5p Th17 тепе-теңдігін сақтау үшін сиртуин-1-ге қосымша бағытталған [49]. Сонымен қатар, miR-122a, miR-146a, miR-155 және miR-181a T-жасушаларында жоғары экспрессияланады, олар *IL-6* секрециясын тежеу және *IL-17A* өндірісін индукциялау үшін интерферон 4 реттеуші факторын нысанаға алатын Treg жасушаларымен тығыз байланыста болады, осылайша ішек қабыну ауруына жұмсарту ықпалын етеді. Сонымен қатар, miR-125A шамадан тыс экспрессиясы Th1 немесе Th17 жасушаларында CD4+ T жасушаларының дифференциациясын тежеуі мүмкін, бұл иммундық реттеуге де ықпал етеді [50].

#### **1.4 Асқазан ішек ауруларындағы микроРНК-лардың рөлі**

МикроРНК жасушалардың көбеюі, жасушалардың қозғалысы, жасушалық цикл, апоптоз, жасушалық метаболизм жолдары, иммунитет және қабыну сияқты көптеген табиғи биологиялық процестерді реттейді [51]. МикроРНК-лардың асқазан-ішек жолдарының функционалды гомеостазын реттеуге қатысуы таңқаларлық емес және олардың бұзылуы ішектің қабыну ауруынан қатерлі ісікке дейінгі бірнеше аурулармен байланысты [52]. Мысалы, асқазан-ішек жолдарының қозғалғыштығына және тегіс бұлшықет функционалдығын сақтауға қатысты miR-143/145 және miR199a/214 кластерлері тегіс бұлшықет жасушаларының дифференциациясы мен пролиферациясын реттейді, ал функцияның жоғарылауы немесе жоғалуы туралы зерттеулер бұл микроРНК-лардың тегіс бұлшықет жасушаларын көбеюі мен дифференциалданған күйлер арасында ауыстыратынын көрсетті [53]. Басқа зерттеуде Битон және басқалары құтышаға тән Th1 - және Th2-реакциясы арасындағы тепе-теңдік miR-375 арқылы реттелетіні көрсетілген [54].

Асқазан-ішек жолдарының ауруларында микроРНК-ның жиі зерттелетін тобы miR-29 отбасы болып табылады. MiR-29a және-29c деңгейі сау бақылау топтарымен салыстырғанда ішектің қабыну ауруынан екі негізгі түрінің бірі Крон колиті бар науқастарда зақымдалған тіндерде айтарлықтай жоғарылаған [55]. Ойық жаралы колит кезінде miR-29a сау тіндердің үлгілерімен салыстырғанда зақымдалған тіндерде де жоғарылаған. Бір қызығы, Крон ауруы

кезінде IFN-γ өндірісі артады және ойық жаралы колит кезінде маңызды рөл атқарады, дегенмен miR-29 осы ауруларда жоғарылайды және IFN-γ мРНҚ-ға бағытталған [56].

Сонымен қатар, Крон ауруы miR-19a, miR-1273d, miR-886-5p, miR-3194, miR-192 және miR-200A реттелуінің жоғарылауы мен төмендеуімен байланысты болды [57]. *SOCS3* генінің супрессоры Крон ауруындағы қабыну реакциясы үшін өте маңызды екенін ескеру маңызды. miR-19b *SOCS3*-ке тікелей бағытталған және бұл аурудың патогенезін болдырмау үшін оны басады [58]. Целиак ауруы - бұл тағамдық глютеннен туындаған өмір бойы аутоиммунды ауру және көптеген микроРНҚ-лардың реттелуінің бұзылуы (мысалы, miR-182, miR-196a, miR449a) аурудың дамуымен байланысты. Ақырында, ішектің қабыну ауруы пациенттерінен 120 тін үлгісі бар 60 түрлі адамға жүргізілген зерттеу miR-21 тікелей нысаны болып табылатын *PDCD4* генінің ішектің қабыну ауруымен байланысты канцерогенезге қатысатынын анықтады [59]. МикроРНҚ-лардың онкогенезде және ісік прогрессиясында маңызды функциялары бар екендігі таңқаларлық емес. Дуан және басқалары miR-130 бүкіл әлем бойынша ең көп таралған төртінші қатерлі ісік асқазан қатерлі ісігі (RF) кезінде жасушалардың көбеюі мен көші-қонына ықпал ететінін анықтады [60]. Ву және басқалар қан сарысуындағы моноклеарлы жасушалар мен перифериялық қан анализі негізінде асқазан обыры бар 90 пациент пен 90 сау адам сарысудағы miR-421 шамадан тыс экспрессиясы асқазан обырын анықтау үшін әлеуетті биомаркер болуы мүмкін екенін хабарлады [61].

1 - кестеде ең жақсы анықталған және зерттелген микроРНҚ-лардың кейбірін және олардың ауру түріне байланысты сәйкес реттелуін ұсынылған. Осы талдауда микроРНҚ реттелуінің бұзылуы асқазан-ішек жолдарының ауруларында қалай маңызды рөл атқаратынын көрсетеді. Сонымен қатар, пероральді енгізу кезінде терапевтік тұрғыдан зерттелуі мүмкін микроРНҚ-ны оқшаулау және сонымен бірге локализацияланған терапевтік әсер ету үшін осындай перспективалы енгізу әдісі үшін тиісті микроРНҚ жеткізу әдебиеттерінің шектеулі саны көрсетілген.

1 кесте - Репрезентативті микроРНҚ асқазан-ішек жолдарының әртүрлі ауруларында реттеуді жоғарылатады және төмендетеді.

Ауру	МикроРНҚ реттелуінің жоғарылауы	МикроРНҚ реттелуінің төмендеуі
Крон Ауруы	miR-31, miR-206, miR-146a, miR-424, miR-663, miR-29a, miR-29c	miR-194b, miR-216b, miR-548e, and miR-559, miR-200b, miR-19a-3p, miR-19b-3p
Ойық жаралы колит	miR-155, miR-31, miR-126, miR-7, miR-135b, miR-223, miR-29a, miR-29b, miR-127-3p, miR-324-3p, miR-150, miR-20b and miR-125b-1	miR-188-5p, miR-215, miR-320a, miR-346, miR-200b, let-7, miR-125, miR-101, miR-26, miR-124

Кесте 1 - жалғасы

Колоректальды қатерлі ісік	Let-7g, miR-18a, miR-21, miR-31, miR-17-3p, miR-92a, miR-29a, miR-135	miR-16, miR-22, let-7c, miR-93, miR-126, miR-143, miR-145, miR-320, miR-498
Асқазан қатерлі ісігі	miR-17-5p/20a, miR-125b, miR-451, miR-486, miR-17-5p, miR-21, miR-106a, miR-106b, miR-195, miR-378	Let-7a/f/g, miR-100, miR-133b, miR-148a, miR-1182, miR-1207, miR-29a/b/c
Целиак ауруы	miR-503, miR-449a, miR-492, miR-644, miR-182, miR-196a, miR-504, miR-330, miR-500	miR-105, miR-409-5p, miR-631, miR-659, miR-379, miR-566, miR-512-3p, miR-614, miR-380-5p, miR-135a, miR-124a, miR-600, miR-618, miR-616, miR-189, miR-576, miR-412, miR-202, miR-299-5p, miR-323, miR-219, miR-31-5p, miR-192-3p, miR-194-5p, miR-551a, miR-551b-5p, miR-638, miR-1290

## 2.МАТЕРИАЛДАР МЕН ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДІСТЕР

### 2.1 NCBI гендер жинағы

NCBI дегеніміз АҚШ-тың Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы деректер базасы (NCBI). 1988 жылы Бетездада (Мэриленд, АҚШ) молекулалық биология деректерін өңдеу және сақтау бойынша орталық институт ретінде құрылған. Ол Америка Құрама Штаттарының Ұлттық медицина кітапханасының (NLM) бөлігі, Ұлттық денсаулық институтының (NIH) бөлімшесі болып табылады.

Орталықты BLAST жергілікті теңестіруді іздеу бағдарламасының авторларының бірі және биоинформатика саласындағы кеңінен танымал кәсіпқой Дэвид Липман басқарады. Ол сонымен қатар орталықтың ғылыми бағдарламаларын басқарады, соның ішінде Стефан Альтшул (BLAST бағдарламасының авторлары), Дэвид Ландсман, Евгений Куниннің ғылыми топтарыда кіреді.

NCBI протеин домендерінің деректер базасы, ДНК (GenBank) және РНК, ғылыми әдебиеттер мақалаларының деректер базасы (PubMed) және таксономиялық ақпарат (TaxBrowser) туралы ақпаратты қамтамасыз етеді, нақты биологиялық түрлер (Таксономия) бойынша деректерді іздеуді қамтамасыз етеді. Сондай-ақ әртүрлі стандартты биоинформатика (BLAST) бағдарламалары бар. Деректер базалары Entrez іздеу жүйесі арқылы қол жетімді.

NCBI-дың міндеттері:

- Молекулярлық биология, биомедицина және генетика бойынша мәліметтерді сақтау және талдаудың автоматтандырылған жүйелерін құру.
- Биологиялық белсенді молекулалар мен заттардың құрылымы мен маңызын зерттеуде алынған мәліметтерді компьютерлік өңдеу.
- Биотехнология зерттеушілері мен медицина қызметкерлері үшін деректер базасы мен бағдарламалық қамтамасыз етуді кеңінен қолдануға жәрдемдесу.
- Бүкіл әлем бойынша биотехнологиялық ақпаратты жинақтау бойынша күш-жігерді үйлестіру.

Жыл сайын NCBI қамқорлығымен молекулалық биология, генетика және биомедицина мәселелері бойынша семинарлар мен ғылыми конференциялар өткізіледі. NCBI білім беру қызметімен, соның ішінде on-line режимінде айналысады [62].

### 2.2 MiRBase – микроРНК-лар жинағы

Биоинформатикада miRBase микроРНК тізбегі мен аннотацияларының мұрағаты ретінде әрекет ететін биологиялық деректер базасы болып табылады [63]. 2010 жылдың қыркүйегіндегі жағдай бойынша ол 15 172 микроРНК туралы ақпаратты қамтыды. 2018 жылдың наурызына қарай бұл сан 38 589-ға дейін өсті. miRBase тізілімі микроРНК гендеріне жаңа атауларды тағайындаудың орталықтандырылған жүйесін қамтамасыз етеді [64].



## 2.3 TargetScan – микроРНКлар мен гендердің өзара байланысын анықтау

Биоинформатикада TargetScan - әрбір микроРНК тұқымдық аймағына сәйкес келетін сайттардың болуын іздеу арқылы микроРНК-лардың (miRNAs) биологиялық мақсаттарын болжайтын веб-сервер. Көптеген түрлер үшін 3'-компенсаторлық учаскелер ретінде белгілі сайттардың басқа түрлері де анықталған [68]. Бұл miRNA мақсатты болжамдарын Дэвид Бартелдің зертханасы Уайтхед институтының биоинформатика және зерттеу есептеу тобымен бірлесіп үнемі жанартып отырады.

Шостак зертханасында Бартель *in vitro* эволюциясын қолдана отырып, бірінші рибозимдерді кездейсоқ реттіліктен тікелей бөліп алды. Ол Уайтхед институтын бітіргеннен кейін, «РНК әлемі» теориясын нығайта отырып, сыртқы РНК үлгілеріндегі праймерлерді кеңейту үшін РНК-тәуелді РНК полимераза ретінде жұмыс істеу үшін осы рибозимді одан әрі дамытты [69].

Бартел кейінірек зерттеу бағытын микроРНК биологиясына, атап айтқанда олардың реттеуші функцияларын түсінуге аударды [70]. МикроРНК - қысқа РНК бөліктері, ұзындығы шамамен 22 нуклеотидтер, хабаршы РНК (мРНК) дыбысын өшіру арқылы ген экспрессиясын әлсіретеді. Оның зертханасы жануарларда осы кішігірім реттеуші РНК-лардың көпшілігі бар екенін анықтаған үшеуінің бірі болды және ол өсімдіктердегі микроРНК-ны алғаш сипаттаған [71]. МикроРНК-мен жұмыс істеу арқылы ол олардың реттеуші мақсаттарын болжайтын әдістеме әзірледі және бұл болжамдарды зерттеу қауымдастығы үшін қолжетімді ететін TargetScan веб-негізделген құралын жасады [72]. Оның зерттеулері сонымен қатар адамның мРНК-ларының көпшілігі микроРНК-лар арқылы реттелетінін және микроРНК-лар негізінен олардың мРНК мақсаттарының деңгейін төмендету үшін әрекет ететінін көрсетті [73].

TargetScan құрамында TargetScanHuman, TargetScanMouse, TargetScanFish, TargetScanFly және TargetScanWorm. олар сәйкесінше адам, тышқан, зебрабалық, *Drosophila melanogaster* және *Caenorhabditis elegans* гендеріне негізделген сүтқоректілерге, зебрабалықтарға, жәндіктерге және нематодтарға арналған болжамдарды береді .

Басқа мақсатты болжау құралдарымен салыстырғанда TargetScan әрбір miRNA үшін болжанған мақсаттардың дәл рейтингтерін қамтамасыз етеді. Бұл рейтингтер эволюциялық түрде сақталған мақсатты анықтау ықтималдығына немесе репрессияның болжамды тиімділігіне негізделген.

Тағы бір ерекшеленетін қасиеті TargetScan қосымша мРНК аннотацияларын пайдалану болып табылады. Атап айтқанда, TargetScanWorm және TargetScanFish *C. elegans* және *zebrafish* мРНК үлгілеріне негізделген , олар үшін 3' трансляцияланбаған аймақтар (3' UTR) дәл жоғары өткізу әдістерін пайдаланып эксперименттік түрде анықталған полиаденилдеу учаскелері арқылы анықталған (сурет 3).

Сүтқоректілерде болжанған микроРНҚ нысандарын іздеу

[ [TargetScanMouse тармағына өтіңіз](#) ]  
[ [TargetScanWorm сайтына өтіңіз](#) ]  
[ [TargetScanFly сайтына өтіңіз](#) ]  
[ [TargetScanFish бөліміне өтіңіз](#) ]

1. Түрді таңдаңыз

ЖӘНЕ

2. Адам генінің белгісін енгізіңіз (мысалы, "Hmga2")   
немесе Ансамбль гені (ENSG00000149948) немесе транскрипт (ENST00000403681) ID

ЖӘНЕ/НЕМЕСЕ

3. Келесі әрекеттердің бірін орындаңыз:

• Кең сақталған\* микроРНҚ тобын таңдаңыз

• Сақталған\* микроРНҚ тобын таңдаңыз

• Нашар сақталған, бірақ сенімді аннотацияланған микроРНҚ тобын таңдаңыз

• Басқа miRBase аннотациясын таңдаңыз

Бұл отбасылардың көпшілігі жұлдызды миРНҚ немесе миРНҚ ретінде қате жазылған РНҚ фрагменттері екенін ескеріңіз.

• МикроРНҚ атауын енгізіңіз (мысалы, «miR-9-5p»)

Активация  
Чтобы активир  
"Параметры".

Сурет 3 – TargetScan биоинформатикалық бағдарламасының веб-интерфейсі



### 3. НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУЛАР

#### 3.1 Тағамдық немесе диеталық микроРНК-мен адам организмінің гендерінің өзара байланысуын TargetScan бағдарламасымен ерекшеліктерін анықтау

*In silico* – әдісімен анықталған нәтижелеріміз бойынша, асқазан-ішек ауруларында негізгі қызмет атқаратын 47 микроРНК-дың (miR-31, miR-206, miR-146a, miR-424, miR-663, miR-29a, miR-29c, miR-155, miR-31, miR-126, miR-7, miR-135b, miR-223, miR-29a, miR-29b, miR-127-3p, miR-324-3p, miR-150, miR-20b, miR-125b-1, Let-7g, miR-18a, miR-21, miR-31, miR-17-3p, miR-92a, miR-29a, miR-135, miR-17-5p/20a, miR-125b, miR-451, miR-486, miR-17-5p, miR-21, miR-106a, miR-106b, miR-195, miR-378, miR-503, miR-449a, miR-492, miR-644, miR-182, miR-196a, miR-504, miR-330 және miR-500) асқазан ішек ауруларының дамуына қатысатын нысана гендерді анықтап, тізімін жасадық.

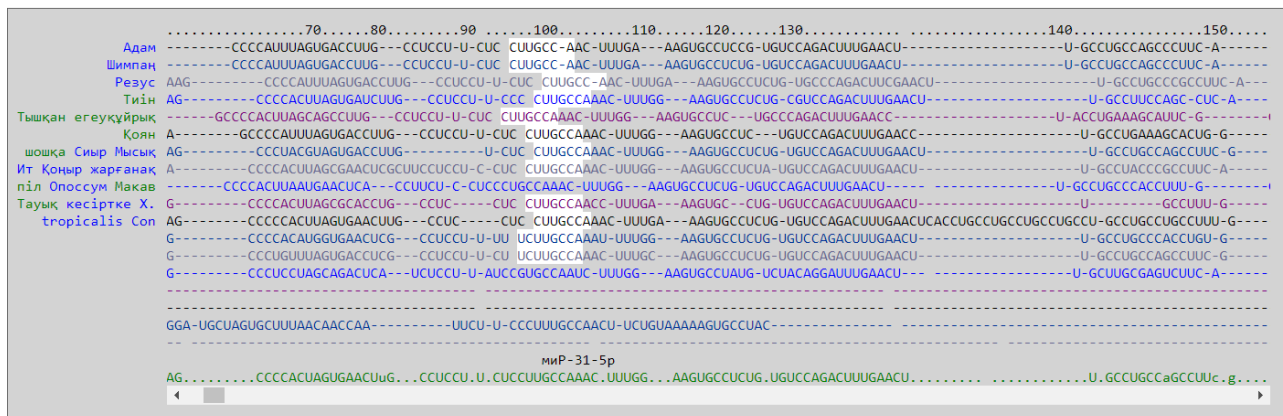
Осы аталған 47 микроРНК-дың ішінде 5-микроРНК-дың сипаттамасы берілген. Кесте 2 - крон ауруының реттелуін жоғарылататын miR-31 микроРНК-ның нысана гендермен байланысы көрсетілген (сурет 4).

Кесте 2 - TargetScan бағдарламасы бойынша анықталған miR-31-мен гендердің өзара байланыстары

Нысана ген	Геннің аты	микроРНК	Байланысу энергиясы
<i>RNF144B</i>	сақина саусақ ақуызы 144B	miR-31	-1,00
<i>RSBN1</i>	дөңгелек сперматидтердің негізгі ақуызы 1	miR-31	-0,93
<i>SH2D1A</i>	Құрамында 1A бар SH2 домені	miR-31	-0,87
<i>AK4</i>	аденилаткиназа 4	miR-31	-0,86
<i>MAX 9LPP</i>	бу қорабы 9		-0,78
<i>PRKSCE</i>	Липомадағы таңдаулы транслокациялық серіктесті қамтитын LIM домені	miR-31	-0,70
<i>PKCE</i>	протеинкиназа С, эпсилон	miR-31	-0,68
<i>NR5A2</i>	ядролық рецепторлар субфамилиясы 5, А тобы, 2-мүше	miR-31	-0,77
<i>TMEM145</i>	трансмембраналық ақуыз 145	miR-31	-0,67

Кесте 2 - жалғасы

<i>ARCHGEF2</i>	Rho/Rac гуаниндік нуклеотид алмасу факторы (ГЭФ) 2	miR-31	-0,71
-----------------	--	--------	-------



Сурет 4 - miR-31 микроРНК мен гендердің байланысы

Келесі асқазан-ішек ауруының бір түрі ойық жаралы колит. Кесте 3 - те ойық жаралы колит ауруының реттелуін жоғарылататын miR-155 микроРНК-ның нысана гендермен байланысы көрсетілген (сурет 5).

Кесте 3 - TargetScan бағдарламасы бойынша анықталған miR155-мен гендердің өзара байланыстары

Нысана ген	Геннің аты	микроРНК	Байланысу энергиясы
<i>ZNF385D</i>	мырыш саусақ ақуызы 385D	miR-155	-0,80
<i>TMPRSS11BNL</i>	TMPRSS11B N-терминал сияқты	miR-155	-0,68
<i>VAV3</i>	vav 3 гуанин нуклеотидтерінің алмасу факторы	miR-155	-0,64
<i>ETS1</i>	v-ets құс эритробластозының вирусы E26 онкоген гомологы 1	miR-155	-0,64
<i>ACTA1</i>	актин, альфа 1, қаңқа бұлшықеті	miR-155	-0,59
<i>ARID2</i>	АТ бай интерактивті домен 2 (ARID, RFX тәрізді)	miR-155	-0,58
<i>H3F3A</i>	Н3 гистоны, 3А тұқымдасы	miR-155	-0,58
<i>ZNF652</i>	мырыш саусақ ақуызы 652	miR-155	-0,70

Кесте 3 - жалғасы

<i>VMA21</i>	VMA21 вакуольді Н <sup>+</sup> -АТРase гомологы ( <i>S. cerevisiae</i> )	miR-155	-0,54
<i>ACTL7A</i>	актин тәрізді 7A	miR-155	-0,53



Сурет 5 - микроРНК miR-155 пен гендердің өзара байланысы

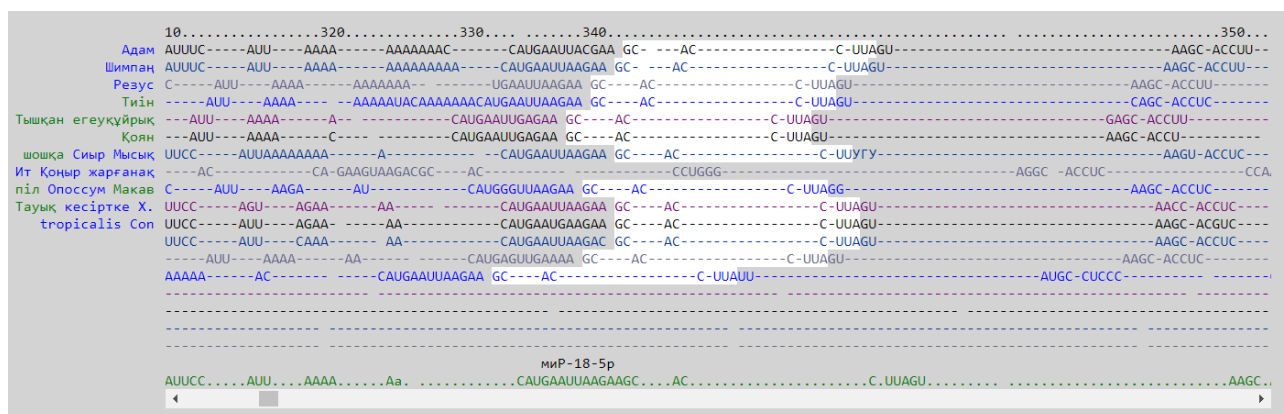
Асқазан-ішек ауруының келесі түрі колоректальды қатерлі ісік. Кесте 4 - те колоректальды қатерлі ісік ауруының реттелуін жоғарылататын miR-18a микроРНК-ның нысана гендермен өзара байланысы көрсетілген (сурет 6).

Кесте 4 - TargetScan бағдарламасы бойынша анықталған miR-18a - мен гендердің өзара байланыстары

Нысана ген	Геннің аты	микроРНК	Байланысу энергиясы
<i>NEDD9</i>	нейрондық прекурсорлық жасуша экспрессияланған, дамуы төмендетілген 9	miR-18a	-0,97
<i>TMEM170B</i>	трансмембраналық ақуыз 170B	miR-18a	-0,88
<i>FBXL3</i>	F-box және лейцинге бай қайталанатын ақуыз 3	miR-18a	-0,80
<i>RAB9A</i>	RAB9A, RAS онкогендер тобының мүшесі	miR-18a	-0,71
<i>RORA</i>	RAR байланысты жетім рецептор A	miR-18a	-0,86

Кесте 4 - жалғасы

<i>HEATR5A</i>	5А болатын ЖЫЛЫТУ қайталауы	miR-18a	-0,68
<i>ERII</i>	экзорибонуклеаза 1	miR-18a	-0,67
<i>INADL</i>	InaD тәрізді (Drosophila)	miR-18a	-0,65
<i>FAM3C</i>	3 реттік ұқсастығы бар отбасы, С мүшесі	miR-18a	-1.00
<i>KCNA1</i>	калий кернеуі бар арна, шейкермен байланысты субфамилия, 1-мүше (миокемиямен эпизодтық атаксия)	miR-18a	-0,64



Сурет 6 - miR-18a мен гендердің байланысы

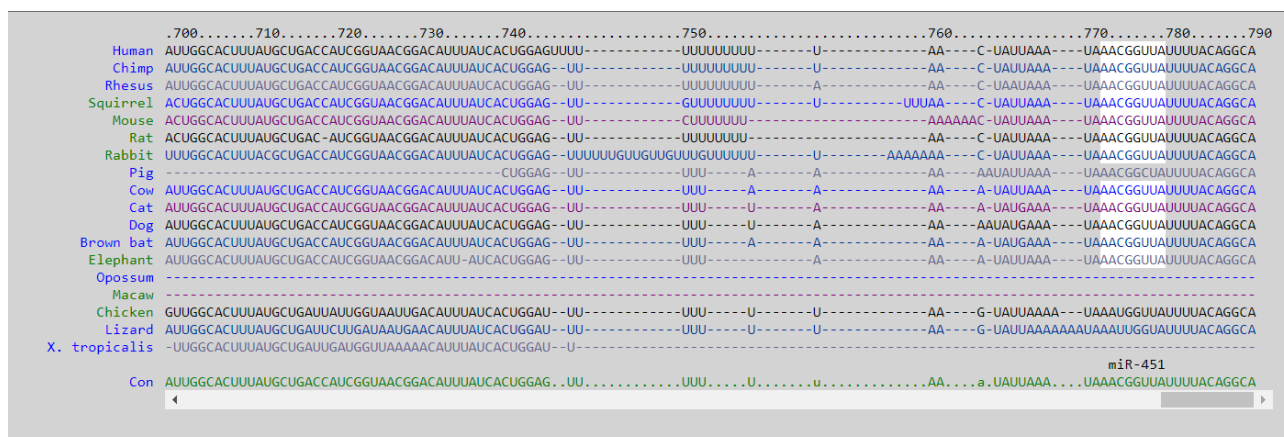
Асқазан-ішек ауруының келесі түрі асқазан қатерлі ісігі. Кесте 5 - те асқазан қатерлі ісік ауруының реттелуін жоғарылататын miR-451 микроРНК-ның нысана гендермен өзара байланысы көрсетілген (сурет 7).

Кесте 5 - TargetScan бағдарламасы бойынша анықталған miR-451-мен гендердің өзара байланыстары

Нысана ген	Геннің аты	микроРНК	Байланысу энергиясы
<i>OSR1</i>	тақ-өткізілген байланысты 1 (Дрозифила)	miR-451	-1,03
<i>ATF2</i>	белсендіруші транскрипция факторы 2	miR-451	-0,97
<i>MIF</i>	макрофагтардың миграциясын тежеу	miR-451	-0,93

Кесте 5 - жалғасы

<i>PSMB8</i>	протеазома (просома, макропайн) суббірлігі, бета түрі, 8	miR-451	-1,05
<i>TSC1</i>	туберозды склероз 1	miR-451	-0,78
<i>S1PR2</i>	сфингозин-1-фосфатты рецептор 2	miR-451	-0,78
<i>C11orf30</i>	хромосома 11 ашық оқу жақтауы 30	miR-451	-0,76
<i>AEBP2</i>	АЕ байланыстыратын ақуыз 2	miR-451	-0,73
<i>GK</i>	глицеринкиназа	miR-451	-0,68
<i>VAPA</i>	VAMP (везикуламен байланысты мембраналық ақуыз)- ассоциирленген ақуыз А, 33қДа	miR-451	-0,63



Сурет 7 - miR -451 мен гендердің өзара байланысы

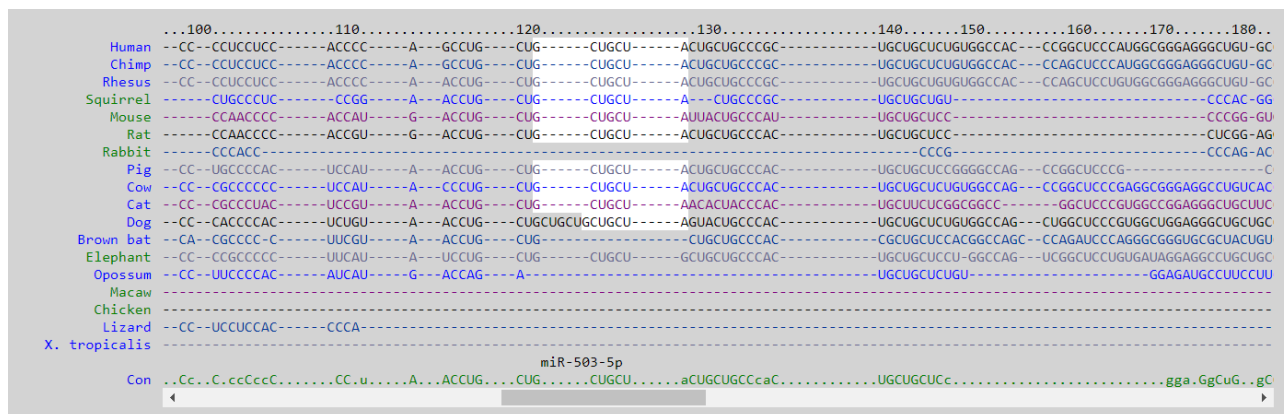
Асқазан-ішек ауруның келесі түрі целиак ауруы. Кесте 6-да целиак ауруының реттелуін жоғарылататын miR-503 микроРНК-ның нысана гендермен өзара байланысы көрсетілген (сурет 8).

Кесте 6 - TargetScan бағдарламасы бойынша анықталған miR-503-мен гендердің өзара байланыстары

Нысана ген	Геннің аты	микроРНК	Байланысу энергиясы
<i>ARL2</i>	АДФ-рибозидену факторы тәрізді 2	miR-503	-1,03

Кесте 6 - жалғасы

<i>MAPK8IP2</i>	митогенмен белсендірілген протеинкиназа 8	miR-503	-1.10
<i>TMEM74B</i>	трансмембраналық ақуыз 74B	miR-503	-0,91
<i>FAM122A</i>	122A реттілік ұқсастығы бар отбасы	miR-503	-0,78
<i>CCND2</i>	циклин D2	miR-503	-0,79
<i>APLN</i>	апелин	miR-503	-0,63
<i>TNFSF13B</i>	ісік некрозының факторы (лиганды) супертұқымы, 13b мүшесі	miR-503	-0,58
<i>RAD9A</i>	RAD9 гомологы A ( <i>S. pombe</i> )	miR-503	-0,63
<i>CYB561D1</i>	цитохром b561 отбасы, D1 мүшесі	miR-503	-0,57
<i>CDCA4</i>	жасушаның бөліну циклімен байланысты 4	miR-503	-0,63



Сурет 8- miR-503 пен гендердің өзара байланысы

## 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 микроРНК-ның алатын орны ерекше. Айтып кеткендей микроРНК-лар гендердің реттелуіне ғана қатысып қоймай, организмде әртүрлі биологиялық процестерге жауапты. Біздің асқазан ішек ауруларының дамуына байланысты гендермен микроРНК-дың өзара әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу тақырыбымыз бойынша қойылған міндеттерден келесідей нәтижелер алынды:

- Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен асқазан-ішек ауруларында негізгі қызмет атқаратын 47 микроРНК-дың (miR-31, miR-206, miR-146a, miR-424, miR-663, miR-29a, miR-29c, miR-155, miR-31, miR-126, miR-7, miR-135b, miR-223, miR-29a, miR-29b, miR-127-3p, miR-324-3p, miR-150, miR-20b, miR-125b-1, Let-7g, miR-18a, miR-21, miR-31, miR-17-3p, miR-92a, miR-29a, miR-135, miR-17-5p/20a, miR-125b, miR-451, miR-486, miR-17-5p, miR-21, miR-106a, miR-106b, miR-195, miR-378, miR-503, miR-449a, miR-492, miR-644, miR-182, miR-196a, miR-504, miR-330 және miR-500) гендерді анықтап, тізімін жасадық.

- TargetScan компьютерлік бағдарламасының көмегімен анықталған 47-микроРНК-дың ішінен байланысу энергиясы жоғары 5 микроРНК-дың (miR-31, miR-155, miR-18a, miR-451 және miR-503) асқазан-ішек ауруларындағы нысана гендерімен өзара байланыстары анықталды.

- TargetScan биоинформатикалық бағдарламасының басқада микроРНК-мен гендердің байланысу сайттарын анықтайтын компьютерлік әдістермен салыстырғанда бұл бағдарлама нәтижелері есептеудің дәлдігін көрсете алды.

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

## ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

РНҚ - рибонуклеин қышқылы

мРНҚ - матрицалық рибонуклеин қышқылы

МикроРНҚ - микро-рибонуклеин қышқылы

UTR - кодталмайтын аймақ

ДНҚ - Дезоксирибонуклеин қышқылы

NCBI - Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы деректер базасы

NLM - Америка Құрама Штаттарының Ұлттық медицина кітапханасы

NIH - Ұлттық денсаулық институты

MiRBase – микроРНҚ-лар жинағының базасы



## ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281–297.
2. Roush, S., & Slack, F. J. (2008). The let-7 family of microRNAs. *Trends in Cell Biology*, 18(10), 505–516.
3. Kalla, R., Ventham, N. T., Kennedy, N. A., Quintana, J. F., Nimmo, E. R., Buck, A. H., & Satsangi, J. (2015). MicroRNAs: New players in IBD. *Gut*, 64(3), 504–517.
4. García-López, J., Briño-Enríquez, M. A., & Del Mazo, J. (2013). MicroRNA biogenesis and variability. *Biomolecular Concepts*, 4(4), 367–380.
5. Lund, E., Güttinger, S., Calado, A., Dahlberg, J. E., & Kutay, U. (2004). Nuclear export of microRNA precursors. *Science*, 303(5654), 95–98.
6. Ha, M., & Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(8), 509–524.
7. Zealy, R. W., Wrenn, S. P., Davila, S., Min, K. W., & Yoon, J. H. (2017). MicroRNA-binding proteins: Specificity and function. *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*, 8, 5.
8. Ghaffari, S., & Bashash, D. (2015). Reciprocal interconnection of miRNome-epigenome in cancer pathogenesis and its therapeutic potential. In P. Mehdipour (Ed.), *Epigenetics Territory and Cancer*, 102- 128. Dordrecht: Springer.
9. Hammond, S. M. (2015). An overview of microRNAs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 87, 3–14.
10. Turchinovich, A., Tonevitsky, A. G., & Burwinkel, B. (2016). Extracellular miRNA: A collision of two paradigms. *Trends in Biochemical Sciences*, 41(10), 883–892.
11. Petrovic, N., & Ergun, S. (2018). MiRNAs as potential treatment targets and treatment options in cancer. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 22(2), 157–168.
12. Beg, M. S., Brenner, A. J., Sachdev, J., Borad, M., Kang, Y. K., Stoudemire, J., Hong, D. S. (2017). Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*, 35(2), 180–188.
13. Bartel, D. P. (2018). Metazoan microRNAs. *Cell*, 173(1), 20–51.
14. Vidigal, J. A., & Ventura, A. (2015). The biological functions of miRNAs: Lessons from in vivo studies. *Trends in Cell Biology*, 25(3), 137–147.
15. Valadi H. et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells //Nature cell biology. – 2007. – T. 9. – №. 6. – C. 654-659.
16. Weber J. A. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids //Clinical chemistry. – 2010. – T. 56. – №. 11. – C. 1733-1741.

17. Mathieu M. et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication //Nature cell biology. – 2019. – T. 21. – №. 1. – C. 9-17.
18. Shurtleff M. J., Temoche-Diaz M. M., Schekman R. Extracellular vesicles and cancer: caveat lector //Annual Review of Cancer Biology. – 2018. – T. 2. – C. 395-411.
19. Mateescu B. et al. Obstacles and opportunities in the functional analysis of extracellular vesicle RNA—an ISEV position paper //Journal of extracellular vesicles. – 2017. – T. 6. – №. 1. – C. 1286095.
20. Théry C. et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines //Journal of extracellular vesicles. – 2018. – T. 7. – №. 1. – C. 1535750.
21. Cocucci E., Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles //Trends in cell biology. – 2015. – T. 25. – №. 6. – C. 364-372.
22. Ostrowski M. et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway //Nature cell biology. – 2010. – T. 12. – №. 1. – C. 19-30.
23. Trajkovic K. et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes //Science. – 2008. – T. 319. – №. 5867. – C. 1244-1247.
24. Holland W. L. et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin //Nature medicine. – 2011. – T. 17. – №. 1. – C. 55-63.
25. Turpin S. M. et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16: 0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance //Cell metabolism. – 2014. – T. 20. – №. 4. – C. 678-686.
26. Mittelbrunn M. et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells //Nature communications. – 2011. – T. 2. – №. 1. – C. 282.
27. McKenzie A. J. et al. KRAS-MEK signaling controls Ago2 sorting into exosomes //Cell reports. – 2016. – T. 15. – №. 5. – C. 978-987.
28. Villarroya-Beltri C. et al. Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs //Nature communications. – 2013. – T. 4. – №. 1. – C. 2980.
29. Shurtleff M. J. et al. Y-box protein 1 is required to sort microRNAs into exosomes in cells and in a cell-free reaction //eLife. – 2016. – T. 5. – C. E19276.

30. Vallabhajosyula P. et al. Tissue-specific exosome biomarkers for noninvasively monitoring immunologic rejection of transplanted tissue //The Journal of clinical investigation. – 2017. – T. 127. – №. 4. – C. 1375-1391.
31. Vickers K. C. et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins //Nature cell biology. – 2011. – T. 13. – №. 4. – C. 423-433.
32. Arroyo J. D. et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – T. 108. – №. 12. – C. 5003-5008.
33. Prud'homme G. J. et al. Neuropilin-1 is a receptor for extracellular miRNA and AGO2/miRNA complexes and mediates the internalization of miRNAs that modulate cell function //Oncotarget. – 2016. – T. 7. – №. 42. – C. 68057.
34. Gibbins D. J. et al. Multivesicular bodies associate with components of miRNA effector complexes and modulate miRNA activity //Nature cell biology. – 2009. – T. 11. – №. 9. – C. 1143-1149.
35. Melo S. A. et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis //Cancer cell. – 2014. – T. 26. – №. 5. – C. 707-721.
36. Jeppesen D. K. et al. Reassessment of exosome composition //Cell. – 2019. – T. 177. – №. 2. – C. 428-445. e18.
37. Ha M., Kim V. N. Regulation of microRNA biogenesis //Nature reviews Molecular cell biology. – 2014. – T. 15. – №. 8. – C. 509-524.
38. De Rie D. et al. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse //Nature biotechnology. – 2017. – T. 35. – №. 9. – C. 872-878.
39. Tanzer A., Stadler P. F. Molecular evolution of a microRNA cluster //Journal of molecular biology. – 2004. – T. 339. – №. 2. – C. 327-335.
40. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease //Cell research. – 2020. – T. 30. – №. 6. – C. 492-506.
41. Allaire J. M. et al. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity //Trends in immunology. – 2018. – T. 39. – №. 9. – C. 677-696.
42. Hugot J. P. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease //Nature. – 2001. – T. 411. – №. 6837. – C. 599-603.
43. Marshall J. S. et al. An introduction to immunology and immunopathology //Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2018. – T. 14. – №. 2. – C. 1-10.
44. Ding S. et al. MicroRNA determines the fate of intestinal epithelial cell differentiation and regulates intestinal diseases //Current Protein and Peptide Science. – 2019. – T. 20. – №. 7. – C. 666-673.
45. Tian Y. et al. MicroRNA-31 reduces inflammatory signaling and promotes regeneration in colon epithelium, and delivery of mimics in microspheres reduces colitis in mice //Gastroenterology. – 2019. – T. 156. – №. 8. – C. 2281-2296. e6.

46. Peck B. C. E. et al. Functional transcriptomics in diverse intestinal epithelial cell types reveals robust microRNA sensitivity in intestinal stem cells to microbial status //Journal of Biological Chemistry. – 2017. – T. 292. – №. 7. – C. 2586-2600.
47. Prakhar P. et al. Correction: Ac2PIM-responsive miR-150 and miR-143 target receptor-interacting protein kinase 2 and transforming growth factor beta-activated kinase 1 to suppress NOD2-induced immunomodulators //The Journal of Biological Chemistry. – 2019. – T. 294. – №. 50. – C. 19446.
48. Martínez-Torres R. J., Chamailard M. The ubiquitin code of NODs signaling pathways in health and disease //Frontiers in Immunology. – 2019. – T. 10. – C. 2648.
49. Chen Y. et al. miR-122 targets NOD2 to decrease intestinal epithelial cell injury in Crohn's disease //Biochemical and biophysical research communications. – 2013. – T. 438. – №. 1. – C. 133-139.
50. Brain O. et al. The intracellular sensor NOD2 induces microRNA-29 expression in human dendritic cells to limit IL-23 release //Immunity. – 2013. – T. 39. – №. 3. – C. 521-536.
51. Xavier R. J., Podolsky D. K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease //Nature. – 2007. – T. 448. – №. 7152. – C. 427-434.
52. Guo Z. et al. Let-7b ameliorates Crohn's disease-associated adherent-invasive E coli induced intestinal inflammation via modulating Toll-Like Receptor 4 expression in intestinal epithelial cells //Biochemical Pharmacology. – 2018. – T. 156. – C. 196-203.
53. Sonkoly E., Pivarcsi A. Advances in microRNAs: implications for immunity and inflammatory diseases //Journal of cellular and molecular medicine. – 2009. – T. 13. – №. 1. – C. 24-38.
54. Omenetti S. et al. The intestine harbors functionally distinct homeostatic tissue-resident and inflammatory Th17 cells //Immunity. – 2019. – T. 51. – №. 1. – C. 77-89. e6.
55. Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – T. 135. – №. 3. – C. 626-635.
56. Baumjohann D., Heissmeyer V. Posttranscriptional gene regulation of T follicular helper cells by RNA-binding proteins and microRNAs //Frontiers in immunology. – 2018. – T. 9. – C. 1794.
57. Cui P. et al. miR-126 knockdown enhances the activity of murine CD4+ T cells in vivo and promotes their differentiation into Th1 cells //Xi bao yu fen zi Mian yi xue za zhi= Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology. – 2016. – T. 32. – №. 3. – C. 347-351.
58. Sethi A. et al. Role of miRNAs in CD4 T cell plasticity during inflammation and tolerance //Frontiers in genetics. – 2013. – T. 4. – C. 8.

59. Tanoue T., Atarashi K., Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells //Nature Reviews Immunology. – 2016. – T. 16. – №. 5. – C. 295-309.
60. Chao G. et al. MiR-155 controls follicular Treg cell-mediated humoral autoimmune intestinal injury by inhibiting CTLA-4 expression //International Immunopharmacology. – 2019. – T. 71. – C. 267-276.
61. Pan W. et al. MiR-125a targets effector programs to stabilize Treg-mediated immune homeostasis //Nature communications. – 2015. – T. 6. – №. 1. – C. 7096.
62. Tahamtan A. et al. Anti-inflammatory microRNAs and their potential for inflammatory diseases treatment //Frontiers in immunology. – 2018. – T. 9. – C. 1377.
63. Runtsch M. C., Round J. L., O'Connell R. M. MicroRNAs and the regulation of intestinal homeostasis //Frontiers in genetics. – 2014. – T. 5. – C. 347.
64. Orang A. V., Barzegari A. MicroRNAs in colorectal cancer: from diagnosis to targeted therapy //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – T. 15. – №. 17. – C. 6989-6999.
65. Krishna C. V. et al. Role of microRNAs in gastrointestinal smooth muscle fibrosis and dysfunction: novel molecular perspectives on the pathophysiology and therapeutic targeting //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2016. – T. 310. – №. 7. – C. G449-G459.
66. Biton M. et al. Epithelial microRNAs regulate gut mucosal immunity via epithelium–T cell crosstalk //Nature immunology. – 2011. – T. 12. – №. 3. – C. 239-246.
67. Fasseu M. et al. Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease //PloS one. – 2010. – T. 5. – №. 10. – C. e13160.
68. Ito R. et al. Interferon-gamma is causatively involved in experimental inflammatory bowel disease in mice //Clinical & Experimental Immunology. – 2006. – T. 146. – №. 2. – C. 330-338.
69. Sasaki T. et al. The role of interferon  $\gamma$  in the pathogenesis of Crohn's disease //Gastroenterologia Japonica. – 1992. – T. 27. – C. 29-36.
70. Palmieri O. et al. Functional implications of microRNAs in Crohn's disease revealed by integrating microRNA and messenger RNA expression profiling //International journal of molecular sciences. – 2017. – T. 18. – №. 7. – C. 1580.
71. Cheng X. et al. miR-19b downregulates intestinal SOCS3 to reduce intestinal inflammation in Crohn's disease //Scientific reports. – 2015. – T. 5. – №. 1. – C. 10397.
72. Ludwig K. et al. PDCD4/miR-21 dysregulation in inflammatory bowel disease-associated carcinogenesis //Virchows Archiv. – 2013. – T. 462. – C. 57-63.
73. Duan J. et al. Onco-miR-130 promotes cell proliferation and migration by targeting TGF $\beta$ R2 in gastric cancer //Oncotarget. – 2016. – T. 7. – №. 28. – C. 44522.

**ғылыми жетекшісінің «Тағамдық немесе диеталық микроРНҚ-лар арқылы адам  
организімінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды  
қолдану арқылы талдау» тақырыбына**

**ПІКІРІ**

Биотехнологиялық салалар бойынша адам организімінің молекулалық деңгейін биоинформатикалық тұрғыда зерттеулерге соңғы жылдары ғалымдардың қызығушылығы артуда. Биоинформатикалық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда экономикалық және уақыт жағынан тиімдірек болып келеді. Оған қоса, алға қойған мақсатты эксперименттік жұмыс барысына бағыт бағдар бере алады. Соңғы жылдары miRNA-ның асқазан-ішек ауруларының дамуына жауапты гендердің mRNA-мен өзара әрекеттесуі белсенді түрде зерттелуде. Өйткені miRNA-гендердің реттелуіне қатысатын, шағын нуклеотидтен тұратын кодталмаған РНҚ молекулалары. Қазіргі таңда miRNA-ның әліде болса зерттелмеген қырлары өте көп. Сол себепті Ибрагим Мадинаның зерттеу жұмыс барысы, яғни «Тағамдық немесе диеталық микроРНҚ-лар арқылы адам организімінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды қолдану арқылы талдау» тақырыбы өзекті деп саналды.

Ибрагим Мадина Нәбидуллақызы 2022-2023 оқу жылының басынан М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтының «Құрылымдық және функционалдық геномика» зертханасында менің кеңесшілігіммен диплом жұмысы бойынша практикасын өтті. Ибрагим Мадина практикадан өту барысында биоинформатикалық программалармен жұмыс жасауды үйренді. Мадинаның зерттеу жұмысында гендердің базасын NCBI, miRNA-тобын miRBase базасынан жүктеп алды. miRNA-мен гендердің mRNA-ның әрекеттесуі TargetScan сияқты микроРНҚ-лармен гендердің байланыс сайттарын табатын програманы қолдану арқылы жүзеге асты.

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

Ғылыми жетекшісі:  
Satbayev University-нің оқытушысы



Белкожаев А.М.

## Ибрагим Мадина Набидуллақызының

дипломдық жұмысына

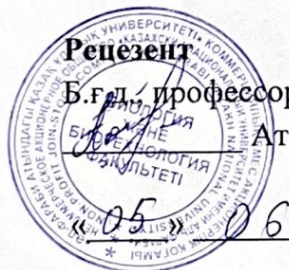
### РЕЦЕНЗИЯ

**Мамандығы:** 6B05101 – «Химиялық және Биохимиялық инженерия» оқу бағдарламасы бойынша, Биотехнология мамандығы

**Тақырыбы:** «Тағамдық немесе диеталық микроРНҚ-лар арқылы адам организмінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды қолдану арқылы талдау»

Ибрагим Мадина Нәбидуллақызының «Тағамдық немесе диеталық микроРНҚ-лар арқылы адам организмінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды қолдану арқылы талдау» тақырыбына жазып дайындаған дипломдық жұмысы жоғары деңгейде орындалған деп санаймын. Бұл тақырыпты талдау барысында Мадина NCBI, miRBase, TargetScan секілді *in silico* – лық, яғни биоинформатикалық бағдарламаларды қолданған. *In silico* – лық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда экономикалық және уақыт жағынан тиімдірек болып келеді. Бұл дипломдық жұмыстың тағы бір артықшылығы, кез-келген лабораториялық зерттеулер дәл осы биоинформатикалық бағдарламалар берген дәлдікті көрсете алмайды.

Дегенмен, дипломдық жұмыстың кейбір кемшіліктерінде бар, мысалы пайдаланылған әдебиеттерде ескі әдебиет көздері кездеседі. Сонымен қатар, суреттердің аздығы, дипломдық жұмыс барысында тәжірибелік түрде жүргізілмеуін айтуымыз/зға болады. Жалпы алғанда, жоғарыдағы кемшіліктер дипломдық жұмыстың сапасын түсірмейді, Ибрагим Мадинаның жасаған еңбегіне 97% пайыз деген баға қоюға болады.



Б.ғ.д. профессор

Атамбаева Ш.А.

2023 ж.



## Метаданные

Название

**Тағамдық немесе диеталық микроРНҚ-лар арқылы адам организмінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды қолдану арқылы талдау.docx**

Автор

**Ибрагим Мәдина Набидуллақызы**

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		3
Интервалы		0
Микропробелы		0
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		4

## Объем найденных подобиий

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

**25**

Длина фразы для коэффициента подобия 2

**5236**

Количество слов

**38243**

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)	
1	<a href="https://melimde.com/jospar-kirispe-1negizgi-bolim-1nbcj-sajtini-aporatti-22negizgi.html?page=2">https://melimde.com/jospar-kirispe-1negizgi-bolim-1nbcj-sajtini-aporatti-22negizgi.html?page=2</a>	191	3.65 %

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 (3.65 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	<a href="https://melimde.com/jospar-kirispe-1negizgi-bolim-1nbci-sajtini-aparatti-22negizgi.html?page=2">https://melimde.com/jospar-kirispe-1negizgi-bolim-1nbci-sajtini-aparatti-22negizgi.html?page=2</a>	191 (1)	3.65 %

**Список принятых фрагментов** (нет принятых фрагментов)

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