

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

Шамуратова Эльвира Курметқызы

«Ішектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен микроРНҚ-дың
өзара байланысын биоинформатикалық түрде 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

ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ
ХжБИ кафедра меңгерушісі
Ph.D. доктор
Амитова А.А.
“06” 2023 ж.



ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

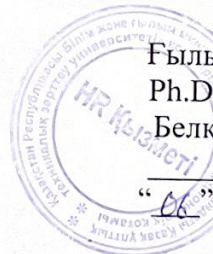
Тақырыбы: «Ішектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен микроРНҚ-дың өзара байланысын биоинформатикалық түрде анықтау»

5B05101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы

Орындаған: Шамуратова Эльвира

Пікір беруші
профессор, б.ғ.к.
Атамбаева Ш.А.
“05” 06 2023 ж

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



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: Шамуратова Э. К.



Тақырыбы : «Ішектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен микроРНҚ-дың өзара байланысын биоинформатикалық түрде анықтау»
Университеттің № 408-П/Ө «23» қараша 2022 ж. бұйрығымен бекітілген
Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2023 жылғы "24" шамыр
Дипломдық жұмыстың бастапқы берілістері: *диплом алдындағы тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері, теориялық мәліметтер жиыны*
Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі
а) Ішек қабыну ауруларының түрлері;
б) Ішектің қабыну ауруларына әсер ететін гендер тобы;
в) Электронды дерекқорлар базасынан miRNA-ның нысана-гендерін анықтау;
Ұсынылатын негізгі әдебиет: 50 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	-
Лабораторияға келу, дипломдық жұмыстың жазылу ретімен танысу, әдістермен танысу, жұмысқа кіріспе	Желтоқсан-Наурыз	-
Тақырыптар бойынша қолданылған әдістерді дипломдық жұмысқа қосу	Сәуір	-
Алынған нәтижелерді талқылау, дипломдық тақырып бойынша студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясына тезис дайындау	Сәуір-Мамыр	-

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  Шамуратова Э. К.

Күні " 06 " 06 2023 ж.

АНДАТПА

«Ішектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен микроРНҚ-дың өзара байланысын биоинформатикалық түрде анықтау» атты дипломдық жұмыс 35 беттен құралған. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтінде 6 кесте және 10 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 50.

Зерттеу жұмысының мақсаты: miRNA-дың ішек қабыну ауруларында негізгі рөл атқаратын нысана гендердің mRNA-мен әрекеттесуін *in-silico* жағдайында биоинформатикалық түрде анықтау. Дипломдық жұмыстың міндеттері: Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен ішектің қабыну ауруларында негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау; Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, miRDB) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау; miRDB компьютерлік бағдарламасының көмегімен miRNA байланысатын нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлер табу.

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

АННОТАЦИЯ

Дипломная работа «Биоинформатическое определение взаимосвязи микроРНК и мРНК генов при воспалительных заболеваниях кишечника» изложена на 35 страницах. В структуру дипломной работы входит введение и 3 раздела (обзор источников научной литературы, использованные материалы и подходы и результаты исследований). Текст дипломной работы представлен 6 таблицами и 10 рисунками. Количество изученной научной литературы – 50.

Цель исследовательской работы: изучение взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней, играющих ключевую роль при воспалительных заболеваниях кишечника в условиях *in-silico*.

Задачи дипломной работы: выявление и составление списка генов, выполняющих основную функцию при воспалительных заболеваниях кишечника, с помощью биоинформатических программ; определение генов-мишеней основной miRNA и особенностей их связывания в базе электронных баз данных (NCBI, miRBase, ENSEMBL); использование компьютерной программы miRDB для поиска генов-мишеней связывания микроРНК и обнаружения предполагаемых биомаркеров.

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

ABSTRACT

The diploma work "Bioinformatic determination of the relationship between microRNAs and mRNAs of genes in inflammatory bowel diseases" is presented on 35 pages. The structure of the diploma work includes an introduction and 3 sections (review of sources of scientific literature, materials and approaches used, and research results). The text of the diploma is represented by 6 tables and 10 figures. The number of scientific literature studied is 50.

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

Keywords: mRNA, miRNA, gens, NCBI, miRBase, miRDB

МАЗМҰНЫ

	Кіріспе	9
	НЕГІЗГІ БӨЛІМ	10
1	ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	10
1.1	Ішектің қабыну аурулары	10
1.2	Матрицалық РНҚ	11
1.3	miRNA және оның биогенезі	12
1.4	Ішек қабынуы кезіндегі miRNA-лар, және олардың рөлі	13
1.5	Ішек қабынуы ауруларына жауапты гендер	14
2	ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	17
2.1	Зерттеу жұмысында қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар	17
2.2	NCBI сайтында гендердің құрылысы мен қызметін анықтау	17
2.3	miRBase базасымен жұмыс жасау	18
2.4	miRDB программасы бойынша miRNA молекулаларын анықтау	18
3	Нәтижелер мен талқылаулар	22
3.1	Биоинформатикалық miRDB бағдарламасының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері	22
	Қорытынды	30
	Қысқартулар тізімі	31
	Әдебиеттер тізімі	32

КІРІСПЕ

Ішектің қабыну аурулары – асқазан-ішек жолдарының созылмалы қабыну аурулары болып табылады. Ішектің қабыну ауруларына идиопатиялық ішек ауруларының екі түрі жатады, олар ішек қабырғасының зақымдануының орналасуы мен тереңдігімен ажыратылады. Ойық жаралы колит тоқ ішектің шырышты қабығының диффузды қабынуын қамтиды. Крон ауруы асқазан-ішек жолдарының кез-келген бөлігінің трансмуральды жарасына әкеледі, көбінесе мықын ішек пен тоқ ішекке әсер етеді.

Өзектілігі. Қазіргі таңда *in vitro*, *in vivo*-лық зерттеулермен қатар *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық тұрғыдағы зерттеулерге биология ғылымдарының қызығушылығы артуда. *In silico*-лық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда экономика және уақыт жағынан аса тиімді болып келеді. Сонымен қатар, алға қойған мақсатты эксперименттік жұмыс барысына бағыт бағдар бере алады. Ішек қабыну ауруларының (ойық жаралы колит және Крон ауруы) таралуы жыл сайын артуда. Ішек қабыну ауруларының ерте және инвазивті емес диагностикасының проблемалары өзекті болып қала береді. Қазіргі таңда әлем бойынша 5 миллионнан астам адам ішектің қабыну ауруларымен өмір сүреді. Қазақстанда 2018 жылы Крон ауруымен 555 және ойық жаралы колитпен 2218 адам тіркелсе, 2022 жылғы көрсеткіш бойынша елімізде Крон ауруымен 1631, ойық жаралы колитпен 7305 науқас тіркелген.

Зерттеу мақсаты: miRNA-дың ішек қабыну ауруларында негізгі рөл атқаратын нысана гендердің mRNA-мен әрекеттесуін *in-silico* жағдайында биоинформатикалық түрде анықтау.

Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:

Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен ішектің қабыну ауруларында негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау; Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, miRDB) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау; miRDB компьютерлік бағдарламасының көмегімен miRNA байланысатын нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлер табу.

Ғылыми жаңалығы. Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен miRNA-ның топтары мен нысана гендері анықталып, ішектің қабыну аурулары кезінде болжамды биомаркер ретінде ұсынылады.

Зерттеу нысаны: miRNA және гендердің нуклеотидтік тізбектері.

Зерттеу әдістері: NCBI, miRBase, miRDB 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

ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 Ішектің қабыну аурулары

Ішектің қабыну аурулары асқазан-ішек жолдарының созылмалы қабыну аурулары болып табылады. Ішектің қабыну аурулары ішек микрофлорасына иммундық реакцияның бұзылуынан туындаған асқазан-ішек жолдарының қабынуының қайталанатын эпизодтарымен сипатталады [1].

Ішектің қабыну ауруларына идиопатиялық ішек ауруларының екі түрі жатады, олар ішек қабырғасының зақымдануының орналасуы мен тереңдігімен ажыратылады. Ойық жаралы колит тоқ ішектің шырышты қабығының диффузды қабынуын қамтиды. Көбінесе ойық жаралы колит тік ішекке (проктит) әсер етеді, бірақ сигма тәрізді ішекке (проктосигмоидит), сигма тәрізді ішектен тыс (дистальды ойық жаралы колит) таралуы мүмкін немесе тоқ ішекті соқыр ішекке дейін (панколит) қамтуы мүмкін. Крон ауруы асқазан-ішек жолдарының (асқазан-ішек жолдарының) кез-келген бөлігінің трансмуральды жарасына әкеледі, көбінесе мықын ішек пен тоқ ішекке әсер етеді [2].

Ішектің иммундық жүйесі ішектің қабыну ауруларының патогенезінде маңызды рөл атқарады. Ішек эпителийі тығыздалған жасушааралық қосылыстар арқылы бактериялардың немесе антигендердің қанға енуіне жол бермейді. Ішектің қабыну аурулары кезінде бұл қосылыстар бастапқы тосқауыл функциясының жеткіліксіздігінен немесе қатты қабынудан зақымдалады [3].

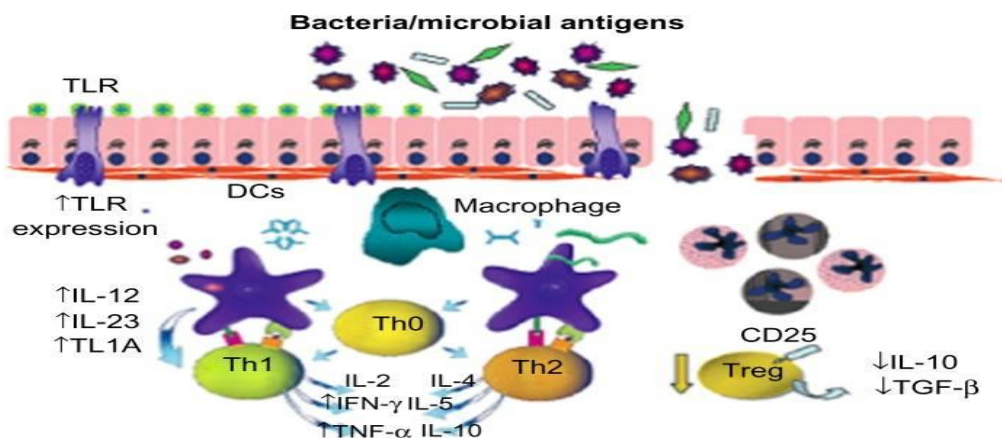
Ойық жаралы колитте әрқашан шырышты қабықтың қабынуы болады, бұл ісікке, жараға, қан кетуге және электролиттердің жоғалуына әкеледі. Ойық жаралы колитте қабыну әдетте тік ішектен басталып, проксимальды тоқ ішекке үздіксіз өтеді. Крон ауруында спазмодикалық зақымданулар байқалады [4].

Ішектің белсенді қабыну ауруы бар науқастарда микроскопиялық бағалау нейтрофилдер, макрофагтар, дендритті жасушалар және табиғи өлтіруші Т жасушаларының қоспасы бар өз пластинасының айқын инфильтрациясын анықтайды. Бұл жасушалардың көбеюі және белсендірілуі ісік некрозының факторы (TNF-а), интерлейкин-1b, интерферон-гамма және интерлейкин-23-ТН17 цитокиндерінің деңгейін жоғарылатады [5].

Ішектің қабыну ауруын диагностикалау клиникалық деректерді, қабынудың зертханалық маркерлерін, бейнелеу нәтижелерін және эндоскопиялық биопсияларды біріктіруді қажет етеді. Гематологиялық мәліметтерге микроциттік анемия, лейкоцитоз және тромбоцитоз, эритроциттердің шөгу жылдамдығы және жоғары сезімтал С-реактивті ақуыз (hsCRP) сияқты қабыну маркерлері жатады [6].

Крон ауруы эпителий тосқауылының тұтастығының бұзылуымен сипатталады, бұл микробтық антигендер мен басқа сыртқы агенттердің транслокациясына әкеледі. Бірнеше зерттеулер Крон ауруы бар науқастарда

бактериялардың адгезиясының жоғарылауын көрсетті. Люменнің сыртқы құрамындағы шырышты қабықтың иммундық жүйесіне әсер ету қабынуға қарсы цитокиндердің өндірісін айтарлықтай арттырады және Т-жасушаларының Т-хелпер (Th)1 типті эффекторлық жасушаларға дифференциациялануына ықпал етеді, бұл қабынуға қарсы цитокиндердің бөлінуін тудырады (1-сурет).



1-Сурет. Крон ауруы кезінде иммундық жауаптың басталуы. Қатысатын негізгі молекулалар-TGF-β, Treg, TLR, DCs, Th жасушалары және TL1A.

1.2 Матрицалық РНҚ

Матрицалық рибонуклеин қышқылы (мРНҚ немесе ақпараттық РНҚ) – ақуыз синтезі үшін пайдаланылатын ДНҚ-да ақпарат кодталған кезде трансформация процесінде маңызды рөл атқаратын РНҚ түрі [7]. мРНҚ жасуша ядросында транскрипция (ДНҚ-дан РНҚ синтездеу процесі) арқылы жүреді. Содан кейін мРНҚ қайта оралып, цитоплазмаға жылжиды, онда ол рибосомаларда, яғни белоктар синтезделетін жасушалық құрылымдарда трансляцияланады [8].

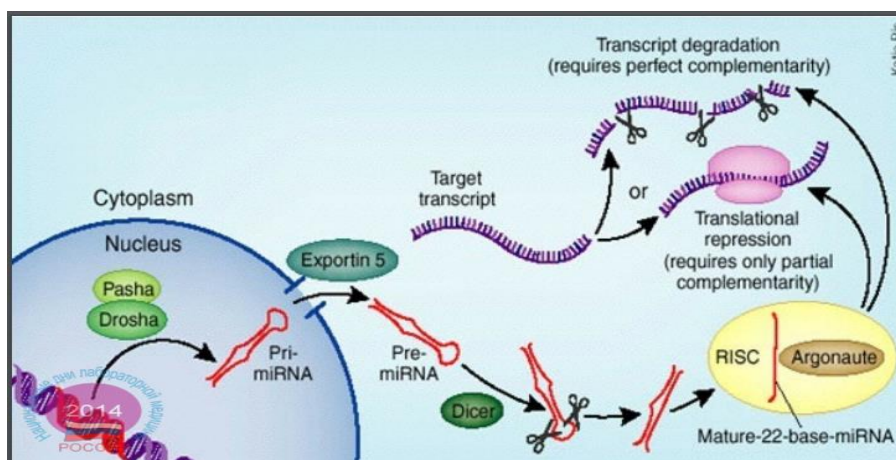
мРНҚ құрылымы – әрқайсысы азотты негізден (аденин, гуанин, цитозин немесе урацил), сахарозадан және фосфаттан тұратын нуклеотидтер (рибонуклеотидтер) тізбегі. мРНҚ ақуыздармен біріктірілген аминқышқылдарын кодтайды. мРНҚ уақытша қасиетке ие: ол тек даму және одан әрі даму кезінде болады. Бұл ақуыз синтезінің процесін бақылауға және қоршаған ортадағы өзгерістерге тез жауап беруге мүмкіндік береді. РНҚ полимераза өсіп келе жатқан мРНҚ тізбегіне ДНҚ мен РНҚ (AU, CG) арасындағы негізді жұптастыру ережелерін сақтай отырып, комплементарлы нуклеотидтерді қосады. Процесс РНҚ-полимераза геннің соңына немесе белгілі бір тоқтату сигналына жеткенше жалғасады [9].

мРНҚ биотехнология мен медицинада көптеген қолданыстарға ие. Pfizer-BioNTech және Moderna COVID-19 вакциналары сияқты мРНҚ вакциналары иммундық жауапты тудыратын және инфекциядан қорғайтын SARS-CoV-2 вирусының протеинін кодтау үшін синтетикалық мРНҚ молекулаларын

пайдаланады. Муковисцидоз және Дюшен бұлшықет дистрофиясы сияқты генетикалық аурулардың мРНҚ негізіндегі терапиясы да қарқынды дамып келеді. Осылайша, мРНҚ ақуыз синтезі процесінде маңызды молекула болып табылады. Ол генетикалық ақпаратты ядродағы ДНҚ-дан белоктар синтезделетін цитоплазмадағы рибосомаларға тасымалдайды. мРНҚ-ны өңдеу және реттеу ақуыз бен жасушалық функцияның дұрыс синтезі үшін өте маңызды болса, ал мРНҚ-дағы мутациялар ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін. мРНҚ-ны биотехнология мен медицинада қолдану вакциналар мен аурулардың кең спектрін емдеуде әлеуетті қолданбалары бар перспективалы зерттеу саласы болып табылады [10].

1.3 miRNA және оның биогенезі

miRNA-лар 21-23 нуклеотидті қамтитын шағын, бір тізбекті, кодталмаған РНҚ молекулалары. Көптеген физиологиялық процестер мен патологиялардың, соның ішінде қатерлі ісік, жүрек-қан тамырлары және метаболикалық аурулардың нәтижесі көбінесе miRNA-ға байланысты [11]. Оларды адам патологиясының биомаркерлері ретінде қолдану 12 биологиялық сұйықтықта анықталуы арқасында мүмкін болады [12]. Сонымен қатар, miRNA экспрессиясы тіндердің 61 түрінің үлгілерінде табылды [13]. miRNA гендері адам гендерінің кодталатын және кодталмаған тізбегінде орналасуы мүмкін, олардың биогенезі бірнеше кезенді қамтиды (2-сурет) [14]. miRNA синтезі ең алдымен ядрода РНҚ-полимераза II көмегімен, ұзындығы бірнеше килобазалық pri-miRNA түзіледі. RNase III DROSHA және оның ақуыз кофакторы DGCR8 (DROSHADGCR8) кіретін кешеннің көмегімен шпилька құрылымының miRNA прекурсоры (pre-miRNA) түзіледі. pre-miRNA одан әрі DICER арқылы қос тізбекті miRNA-ға ыдырай отырып, цитоплазмаға тасымалданады. miRNA mRNA нысанасымен әрекеттесетін РНҚ-индукцияланған дыбыссыздандыру кешеніне (RISC) екеуі де немесе тек бір тізбекті қосуға болады [15]. RISC кешеніндегі miRNA 5'UTR, CDS және 3'UTR мРНҚ-мен байланыса алады [16]. miRNA биологиялық және патологиялық процестердің реттеуші функцияларының кең ауқымына қатысады: жасушалардың/тіндердің дамуы, дифференциация, метаболизм, гомеостаз, пролиферация және апоптоз, иммундық реакциялар және қатерлі ісіктің дамуы [17]. miRNA биогенезі мен функцияларына әсер етуі мүмкін факторлар: эпигенетикалық модификациялар, ақуыз белсенділігінің өзгеруі, miRNA гендеріндегі бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNR), miRNA нуклеотидтер тізбегіндегі тұқым қуалайтын мутациялар; miRNA кодтайтын гендердегі соматикалық мутациялар және miRNA гендерінің көшірмесінің өзгеруі [18]. miRNA дене сұйықтықтарында жоғары тұрақты, диагностикалық сезімталдығы мен ерекшелігі жоғары және клиникалық сынақтардан кейін әртүрлі аурулардың минималды инвазивті биомаркерлері ретінде ұсынылуы мүмкін [19].



2-Сурет. Айналымдағы miRNA биогенезі [20]

1.4 Ішек қабынуы кезіндегі miRNA-лар, және олардың рөлі

Ішектің қабыну ауруларындағы miRNA рөлі ауру, диагностика және терапия механизмдерін ашудың жаңа жолын ұсынады. Ішек қабыну ауруларындағы miRNA экспрессиясы мен ген экспрессиясының өзгерістері анықталғанымен, miRNA өзгерістері мен генді нысанаға алу арасындағы көптеген механикалық байланыстар әлі анықталған жоқ. Ойық жаралы колит және Крон ауруы белгілі бір қабаттасуы бар әртүрлі ауруларды білдірсе де, әртүрлі miRNA экспрессия профилдерін анықтау науқастың ауру ағымын анықтаудың ерте әдісін қамтамасыз етуі мүмкін. miRNA экспрессиясының өзгеруінің функционалдық салдары анықталғаннан кейін, miRNA болашақта емдеудің нысанасы болуы мүмкін [21].

Көптеген зерттеулер ішек қабыну аурулары бар емделушілерде және ішек қабынуының эксперименттік үлгілерінде miRNA экспрессиясының реттелуінің бұзылуын анықтады. Бұл miRNA-лар қабыну, иммундық реттеу және эпителиалды тосқауыл функциясы сияқты ішек қабыну ауруларының патогенезінде маңызды рөл атқаратын гендердің экспрессиясын реттеуге қатысады [22].

miR-21 – ішек қабыну ауруларында ең көп зерттелген miRNA бірі болып табылады және ойық жаралы колит және Крон ауруы бар науқастардың қабынған ішек қабығында белсендірілген. miR-21 *PDCD4* және *IL-12* сияқты иммундық жасушаларды белсендіруге қатысатын гендердің экспрессиясын реттеуге қатысады және ішектің қабыну ауруы патогенезінде шешуші рөл атқаратын Th17 жасушаларының дифференциациясына ықпал етеді [23].

miR-146a – ішек қабыну аурулары пациенттерінде қабынған ішек шырышты қабатында реттелетін тағы бір miRNA. miR-146a *IRAK1* және *TRAF6* сияқты иммундық жауапқа қатысатын гендердің экспрессиясын реттеуге қатысады және қабыну реакциясын төмендетуде маңызды рөл атқарады [24].

miR-155 – ішек қабыну аурулары бар науқастарда қабынған ішек шырышты қабатында реттелетін тағы бір miRNA. Иммундық жауапқа қатысатын гендердің экспрессиясын реттеуге қатысады және ішектің қабыну ауруы патогенезінде

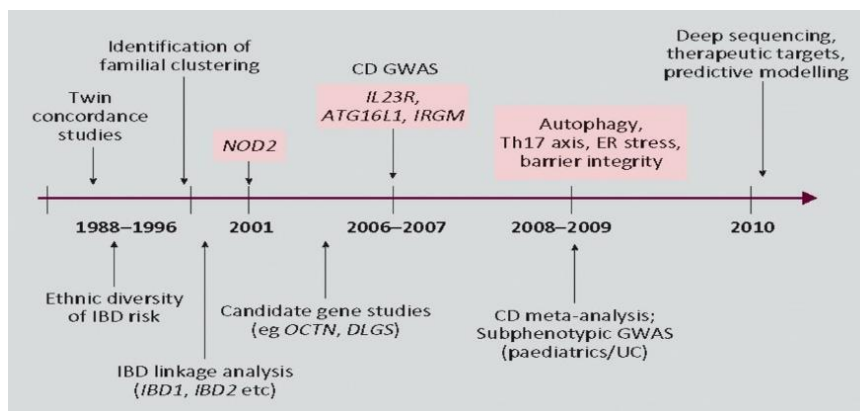
маңызды рөл атқаратын Th1 және Th17 жасушаларының дифференциациясына ықпал етеді [25].

miR-192 – әртүрлі биологиялық процестерге, соның ішінде жасуша пролиферациясына, дифференциациясына, апоптозға және қабынуға қатысатын miRNA. Ішектің қабынуы жағдайында miR-192 ішек эпителий жасушаларының қызметін реттеуге қатысады. *In vitro* зерттеулері сонымен қатар miR-192 ZO-1 және claudin-1 сияқты эпителиалды тосқауыл функциясын сақтауға қатысатын гендерді тікелей нысанаға алатындығын көрсетті. miR-192 ішек эпителийінің тосқауылдық қызметін сақтауда және ішектегі қабынуды реттеуде маңызды рөл атқарады [26].

miR-200b – иммундық реакцияны және ішектегі эпителий тосқауылының қызметін реттеуде шешуші рөл атқарады. Зерттеулер miR-200b иммундық жауапты реттеуде және ішектегі эпителиальды тосқауылдың қызметінде рөл атқаратынын көрсетті. *In vitro* зерттеулері miR-200b иммундық жасушаларды белсендіруді реттеуге және IL-6 және IL-23 сияқты цитокиндерді өндіруге қатысатын гендерге тікелей әсер етуі мүмкін екенін көрсетті [27].

1.5 Ішек қабынуы ауруларына жауапты гендер

Соңғы бірнеше онжылдықта ішек қабыну ауруларындағы генетикалық үлесті түсінуде маңызды жетістіктерге қол жеткізілді (3-Сурет). Бұл жаңа жалғыз нуклеотидтік полиморфизмдерді (SNPs) анықтаған көптеген геномдық ассоциациялық зерттеулерге (GWAS) мүмкіндік берген генетикалық тестілеудегі және ДНҚ секвенциясының технологиялық жетістіктерімен байланысты [28].



3-Сурет. Ішектің қабыну аурулары кезіндегі эпидемиологиялық және генетикалық ашылулардың хронологиясы. CD = Крон ауруы; GWAS = жалпы геномдық ассоциацияны сканерлеу; IBD = ішектің қабыну ауруы; UC = ойық жаралы колит [29].

2001 жылы табылған құрамында 2 (*NOD2*) бар нуклеотидті байланыстыратын олигомеризация домені крон ауруына сезімталдықтың алғашқы гені болып табылады. Бұл ген моноциттердегі бактерия өнімдері үшін жасушаішілік рецептор

ретінде әрекет ететін және NFκB белсендіруіне әкелетін сигналдарды тарататын ақуызды кодтайды. *NOD2*-нің мурамилдипептидпен активтенуі дендритті жасушаларда аутофагияны тудырады. *NOD2* генінде сезімталдық нұсқалары бар Крон ауруы бар науқастардың дендритті жасушаларында аутофагия индукциясының жетіспеушілігі байқалады, сонымен қатар аутофаголизосомалардағы бактериялардың локализациясының төмендегенін көрсетеді [30].

IL23R және *PTPN2* сияқты басқа гендер де аутоиммунды аурумен байланысты, бұл Крон патогенезінің тағы бір аспектісін көрсетеді [31].

Зерттеушілер Крон ауруының қаупіне әсер ететін кем дегенде 200 генетикалық вариацияны анықтады. Бұл вариациялардың көпшілігі гендік белсенділіктің мөлшерін, уақытын және орнын аздап өзгерту арқылы жұмыс істейді деп саналады. Көптеген вариациялардың ауру қаупіне әсер ету механизмі белгісіз, бірақ олар иммундық жүйенің жұмысын қандай да бір жолмен өзгертуі мүмкін. Бірге алғанда, белгілі генетикалық вариациялар Крон ауруының жалпы қаупінің аз ғана пайызын құрайды, бұл генетикалық факторларға байланысты [32].

NOD2: бұл ген Крон ауруымен байланысты және ішектегі бактерияларға иммундық жауапқа қатысады [33].

IL23R: Бұл ген Крон ауруымен де, ойық жаралы колитпен де байланысты және қабынуға иммундық жауапқа қатысады [34].

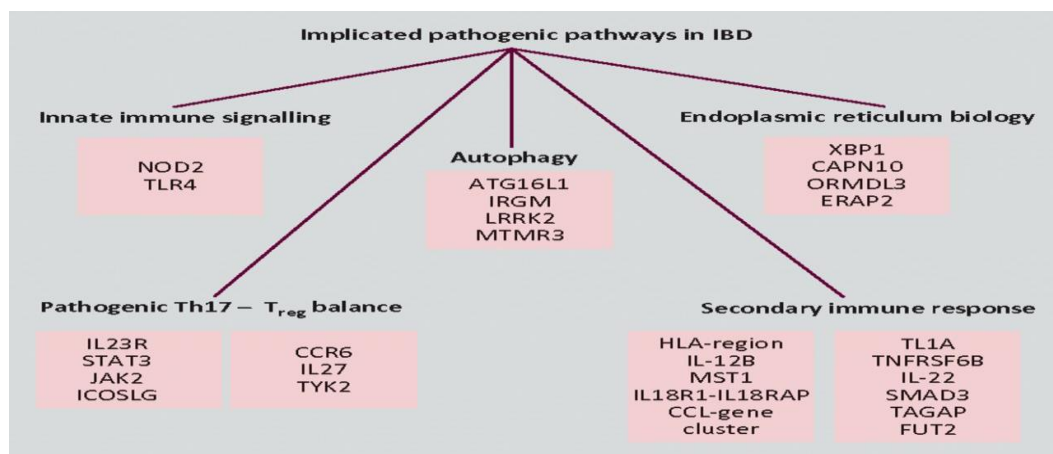
ATG16L1: бұл ген крон ауруымен байланысты және зақымдалған жасушаларды тазарту үшін маңызды аутофагия процесіне қатысады [35].

IRGM: бұл ген Крон ауруымен байланысты және аутофагия процесіне де қатысады [36].

TNFSF15: бұл ген крон ауруымен де, ойық жаралы колитпен де байланысты және қабынуға иммундық жауапқа қатысады [37].

MUC19: бұл ген ойық жаралы колитпен байланысты және ішекте шырыш өндіруге қатысады [38].

Айта кету керек, бұл гендер ішектің қабыну ауруларымен байланысты болса да, олар міндетті түрде ауруды өздігінен тудырмайды. Керісінше, ішектің қабыну аурулары дамуы көптеген генетикалық және қоршаған орта факторларының күрделі өзара әрекеттесуінің нәтижесі болып табылады (4-Сурет).



4-Сурет. Ішектің қабыну ауруының генетикалық архитектурасына кең шолу, әр жолға қатысатын расталған және потенциалды гендердің мысалдары. T_{reg} =реттеуші Т-жасуша [39].

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу жұмысында қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар

NCBI Америка Құрама Штаттарының ұлттық медицина кітапханасының бөлігі болып табылатын Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы дегенді білдіреді. 1988 жылы Бетесдада (Мэриленд, АҚШ) молекулалық биология деректерін өңдеу және сақтау бойынша орталық институт ретінде құрылған. АҚШ Ұлттық медицина кітапханасының бөлігі болып табылады. NCBI – молекулалық биология, генетика және биоинформатика саласындағы ғалымдар мен зерттеушілерге арналған ресурс. NCBI миссиясы биомедициналық және геномдық ақпаратқа қол жетімділікті қамтамасыз ету арқылы ғылым мен денсаулық сақтауды ілгерілету және зерттеулерді ілгерілету үшін жаңа құралдар мен технологияларды әзірлеу болып табылады.

2.2 NCBI сайтында гендердің құрылысы мен қызметін анықтау

NCBI әртүрлі биомедициналық және геномдық ақпараттық ресурстарға қол жеткізуге мүмкіндік береді, соның ішінде:

PubMed: NCBI ұсынатын ең танымал ресурстардың бірі, биомедициналық әдебиеттердің жан-жақты дерекқоры. PubMed мыңдаған биомедициналық журналдардың 32 миллионнан астам дәйексөздерін қамтиды және күн сайын жаңартылып отырады. Бұл белгілі бір тақырып бойынша тиісті әдебиеттерді табуды қажет ететін зерттеушілер мен биотехнология мамандары үшін таптырмас ресурс болды.

GenBank: NCBI ұсынатын тағы бір маңызды ресурс, генетикалық тізбектердің дерекқоры. GenBank мыңдаған организмдерден 300 миллиардтан астам базалық жұптарды қамтиды және үнемі өсіп отырады. Зерттеушілер GenBank-ті өз зерттеулері мен генетикалық тізбектерді табу үшін пайдалана алады және деректер базасы генетика мен молекулалық биологияны зерттейтіндер үшін маңызды ресурс көзі болып табылады.

BLAST (Basic Local Alignment Search Tool): ДНҚ мен ақуыз тізбегін салыстыруға арналған құралдар жиынтығы. BLAST биотехнология зерттеушілері үшін маңызды құрал болып табылады, бұл оларға генетикалық тізбектерді тез әрі оңай салыстыруға және ұқсастықтар мен айырмашылықтарды анықтауға мүмкіндік береді.

Gene: гендер мен олардың функцияларының мәліметтер базасы. Бұл базада әртүрлі организмдердің 30 миллионнан астам гендері туралы ақпарат бар. Зерттеушілер гендік дерекқорды белгілі бір геннің қызметі туралы ақпаратты іздеу үшін, сондай-ақ әртүрлі гендер арасындағы байланысты зерттеу үшін пайдалана алады.

GEO (Gene Expression Omnibus): әртүрлі организмдердің гендік экспрессиясы туралы деректерді қамтитын мәліметтер базасы.

2.3 miRBase базасымен жұмыс жасау

miRBase – miRNA және олардың түрлердің кең ауқымы үшін нысандар туралы ақпарат беретін жалпыға қол жетімді мәліметтер базасы. miRBase 2002 жылы құрылды және содан бері miRNA биологиясында жұмыс істейтін зерттеушілер үшін маңызды ресурс болып табылады. MiRBase дерекқорында 270-тен астам түрдің 38000-нан астам miRNA жазбалары туралы ақпарат бар. Әрбір miRNA жазбасы өзінің реттілігін, геномдағы орналасуын, түйреуіштің прекурсорлық құрылымын және оның экспрессиясы мен қызметі туралы ақпаратты қамтиды. Деректер базасы сонымен қатар miRNA мақсаттары және олардың ықтимал биологиялық функциялары туралы ақпарат береді.

2.4 miRDB программасы бойынша miRNA молекулаларын анықтау

miRDB – miRNA мақсаттары мен функционалдық аннотацияларды болжауға арналған онлайн деректер базасы. miRDB-дегі барлық мақсаттар жоғары өнімді секвенирлеу эксперименттерімен мыңдаған miRNA-нысандық өзара әрекеттесулерді талдау арқылы жасалған MiRTarget биоинформатика құралымен болжалды. MiRNA-ны байланыстырумен және мақсатты төмендетумен байланысты жалпы белгілер анықталды және машиналық оқыту әдістері арқылы miRNA нысанасын болжау үшін пайдаланылды [40].

Біз miRNA нысана гендермен байланысу сайты болжау және функционалдық аннотация үшін miRDB деп аталатын жаңа дерекқорды сипаттаймыз. miRDB қолданыстағы функционалдық miRNA дерекқорларынан ерекшеліктері: Мақсатты болжау нәтижелерінің түпнұсқалығы; жетілген miRNA-ға бағытталған жаңа дерекқорды жобалау стратегиясы; қауымдастық ұсынған miRNA аннотацияларына арналған вики өңдеу интерфейсі [41]. miRDB екі еншілес дерекқордан және есептеу арқылы болжанған miRNA мақсаттарын және вики өңдеу интерфейсі бар функционалды miRNA аннотацияларын іздеуге арналған байланысты веб-интерфейстерден тұрады [42].

Басқа miRNA зерттеушілеріне осы жаңа алгоритмнің артықшылығын пайдалануға көмектесу үшін геномдық мақсатты болжау орындалды және болжанған мақсаттар miRDB базасына импортталды. miRDB хосттары бес түрдегі миРНҚ нысандарын болжайды: адам, тышқан, егеуқұйрық, ит және тауық. Толық статистика үшін 1-Кестеде берілген. 2.0 нұсқасы бойынша miRDB құрамында 47946 бірегей генге бағытталған 1437 miRNA бар. Барлық болжамды мақсаттар веб-іздеу арқылы еркін қол жетімді [43].

TABLE 1. miRDB target prediction statistics

Species	microRNA	Gene target	Unique gene target
Human	555	177,795	15,745
Mouse	461	136,366	15,612
Rat	292	49,843	10,050
Dog	5	572	538
Chicken	124	25,150	6,001
Total	1,437	389,726	47,946

1-Кесте. MiRDB мақсатты нысандарын болжау статистикасы [44]

2.4.1 Target Search және Target Expression функциялары

Target Search – бұл miRDB функциясы, ол пайдаланушыларға мақсатты геннің атауына, miRNA атауына немесе Gene Ontology (GO) терминіне негізделген siRNA нысандарын іздеуге мүмкіндік береді. Target Search пайдаланушыларға болжамды немесе эксперименталды түрде расталған мақсаттарды іздеуге мүмкіндік береді. Болжамдар miRNA тізбегі мен мақсатты мРНҚ сипаттамаларына негізделген мақсатты ықтималдылықты болжайтын алгоритмдерге негізделеді. Екінші жағынан, эксперименталды түрде расталған нысандар микрочиптер немесе РНҚ секвенциясы сияқты жоғары өнімді эксперименттердің нәтижелеріне негізделген [45].

Target Expression – пайдаланушыларға miRNA экспрессия деңгейлері мен олардың мақсатты мРНҚ-сын салыстыруға мүмкіндік беретін тағы бір miRDB мүмкіндігі. Бұл функция ген экспрессиясының miRNA арқылы реттелуін анықтау үшін пайдалы. Пайдаланушылар өздерін қызықтыратын miRNA мен мРНҚ нысанасын таңдап, олардың әртүрлі ұлпалардағы немесе әртүрлі тітіркендіргіштерге жауап ретінде экспрессия деңгейлерін салыстыра алады. Жасушаға тән miRNA нысандарын таңдауды жеңілдету үшін miRDB пайдаланушыларға мақсатты болжау деректерін 1000-нан астам ұяшық сызығынан мақсатты экспрессия профильдерімен біріктіруге мүмкіндік беретін Target Expression бетін ұсынады (5А-сурет). miRNA-ны реттеу белгілі бір жасушалық модельде жоғары немесе орташа экспрессиясы бар мақсатты гендерге функционалды әсер етуі ықтимал. Пайдаланушылар ген экспрессиясының қажетті шегін анықтау арқылы нысанды таңдауды одан әрі шектей алады (5В-сурет). Әрбір нысанды геннің экспрессия деңгейі MirTarget болжамын бағалаумен бірге берілген. Мақсатты болжау және экспрессия деректерін біріктіру арқылы пайдаланушылар одан әрі эксперименттік тексеру үшін жасушаға тән нысандарды жылдам анықтай алады [46].

A

Please click to select your cell line to retrieve hsa-miR-200a-3p targets.

Keyword search

Cell Line Name	Source
105KC	sarcomatiod
143B	sarcomatiod
22Rv1	prostate carcinoma
23132/87	gastric adenocarcinoma
2531	bladder carcinoma
2531-BV	bladder carcinoma
42-MC-R4	inlinblastoma

B

There are 472 predicted targets for hsa-miR-200a-3p with expression level ≥ 5 in cell line HeLa.

Target expression level is determined by RNA-seq using the RPKM method (Reads Per Kilobase of transcript, per Million mapped reads). High expression 20+; moderate expression 5-20; low expression 1-5. Targets with high or moderate expression are more likely to be relevant in HeLa.

Choose targets with

Target Detail	Target Rank	Target Score	miRNA Name	Gene Symbol	HeLa Expression	Gene Description
Details	1	100	hsa-miR-200a-3p	QSER1	12	glutamine and serine rich 1
Details	2	100	hsa-miR-200a-3p	ZFP	36	zinc finger RNA binding protein
Details	3	99	hsa-miR-200a-3p	TCF12	13	transcription factor 12
Details	4	99	hsa-miR-200a-3p	PRKACB	8	protein kinase cAMP-activated catalytic subunit beta
Details	5	99	hsa-miR-200a-3p	RANBP6	23	RAN binding protein 6
Details	6	99	hsa-miR-200a-3p	MYH10	9	myosin heavy chain 10
Details	7	99	hsa-miR-200a-3p	DUSP3	17	dual specificity phosphatase 3
Details	8	98	hsa-miR-200a-3p	ARPC5	30	actin related protein 2/3 complex subunit 5
Details	9	98	hsa-miR-200a-3p	ITGAB	39	integrin subunit alpha 6
Details	10	98	hsa-miR-200a-3p	STXBP5	8	syntaxin binding protein 5
Details	11	98	hsa-miR-200a-3p	MAP2K4	6	mitogen-activated protein kinase kinase 4
Details	12	98	hsa-miR-200a-3p	ERL1	11	ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein

5-Сурет. miRDB нысанды өрнектерін талдау. miRDB құрамында 1000-нан астам ұяшық жолына арналған өрнек профильдері бар. (А) нақты ұяшық үлгілерін таңдау үшін скриншот. (В) таңдалған ұяшық моделі үшін нысанды болжау және экспрессия деректерін интегративті түрде көрсету үшін скриншот [47].

2.4.2 Target Ontology және Target Mining функциясы

Target Ontology – бұл miRNA нысандарының биологиялық функциялары мен әрекет ету жолдары туралы ақпарат беретін miRDB функциясы. Ақпарат гендер мен генопродуктивті функциялардың иерархиялық жіктелуін анықтайтын Gene Ontology (GO) мәліметтер базасына негізделген. Мақсатты онтология пайдаланушыларға miRNA нысандарының функционалдық рөлдерін және олар қатысатын жолдарды зерттеуге мүмкіндік береді. Бұл мүмкіндік ген экспрессиясының miRNA арқылы реттелуінің биологиялық маңыздылығын түсіндіру үшін пайдалы [48].

Target Mining – бұл miRDB функциясы, ол пайдаланушыларға miRNA-ның нысанамен өзара әрекеттесуін кең ауқымда талдауға мүмкіндік береді. Пайдаланушылар өздерінің miRNA және mRNA экспрессиялық деректерін жүктей

алады және олардың бірлескен экспрессия үлгілері негізінде miRNA-ның нысанмен өзара әрекеттесуін анықтай алады. Target mining miRNA нысандарының өзара әрекеттесуін болжау және аурулардағы miRNA нысандарының реттеуші емес желілерін анықтау үшін машиналық оқыту алгоритмдері мен желілік талдау құралдарын біріктіреді [49].

miRDB – miRNA зерттеудің құнды ресурсы. Target Search және Target Expression, Target Ontology және Target Mining сияқты әртүрлі miRDB функциялары ген экспрессиясының miRNA арқылы реттелуін талдауға арналған құралдардың толық жиынтығын қамтамасыз етеді. Бұл функциялардың интеграциясы зерттеушілерге miRNA нысандары мен олар қатысатын жолдардың функционалдық маңыздылығын зерттеуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, miRDB-дің нысанды miRNA өзара әрекеттесуін ауқымды түрде болжау қабілеті аурулардағы ген экспрессиясының miRNA-делдалдық реттелуін зерттеуге жаңа мүмкіндіктер ашады. Жалпы, miRDB miRNA зерттеудің таптырмас құралы болып табылады және біздің miRNA және олардың нысандары туралы түсінігімізді өзгертуге мүмкіндігі бар [50].

3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

3.1 Биоинформаткалық miRDB бағдарламаларының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

miRNA-мен нысана гендердің mRNA-ның өзара әрекеттесу барысын іздеу мақсатында miRDB компьютерлік бағдарламасын қолдандық. miRDB бағдарламасының нәтижесінде *NOD2*, *IL23R*, *ATG16L1*, *TNFSF15* және *MUC19* гендерінің miRNA-мен өзара байланысатынын анықтадық.

2-Кестеде *NOD2* генінің miRDB биоинформатикалық бағдарламасында 57 miRNA-мен өзара байланысы көрсетілген.

№	Нысаналы көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ
1	89	miR-4796-5p	<i>NOD2</i>
2	86	miR-3140-5p	<i>NOD2</i>
3	85	miR-33a-3p	<i>NOD2</i>
4	85	miR-653-3p	<i>NOD2</i>
5	81	miR-4645-3p	<i>NOD2</i>
6	79	miR-6089	<i>NOD2</i>
7	77	miR-516b-3p	<i>NOD2</i>
8	77	miR-7162-5p	<i>NOD2</i>
9	77	miR-6874-5p	<i>NOD2</i>
10	77	miR-516a-3p	<i>NOD2</i>
11	76	miR-4775	<i>NOD2</i>
12	68	miR-1843	<i>NOD2</i>
13	67	miR-3190-5p	<i>NOD2</i>
14	67	miR-877-3p	<i>NOD2</i>
15	67	miR-3922-3p	<i>NOD2</i>
16	67	miR-138-2-3p	<i>NOD2</i>
17	66	miR-320b	<i>NOD2</i>
18	66	miR-320c	<i>NOD2</i>
19	66	miR-4429	<i>NOD2</i>
20	66	miR-320a-3p	<i>NOD2</i>
21	66	miR-6755-3p	<i>NOD2</i>
22	66	miR-320d	<i>NOD2</i>
23	65	miR-5009-3p	<i>NOD2</i>
24	65	miR-7155-3p	<i>NOD2</i>
25	65	miR-3136-3p	<i>NOD2</i>
26	65	miR-377-3p	<i>NOD2</i>
27	64	miR-3176	<i>NOD2</i>
28	64	miR-7977	<i>NOD2</i>
29	63	miR-3936	<i>NOD2</i>

№	Нысаналы көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ
30	63	miR-6826-3p	<i>NOD2</i>
31	62	miR-875-3p	<i>NOD2</i>
32	62	miR-7114-3p	<i>NOD2</i>
33	61	miR-1343-3p	<i>NOD2</i>
34	61	miR-6783-3p	<i>NOD2</i>
35	60	miR-665	<i>NOD2</i>
36	60	miR-524-5p	<i>NOD2</i>
37	60	miR-7152-5p	<i>NOD2</i>
38	60	miR-520d-5p	<i>NOD2</i>
39	58	miR-6501-3p	<i>NOD2</i>
40	58	miR-4680-3p	<i>NOD2</i>
41	58	miR-4422	<i>NOD2</i>
42	57	miR-520h	<i>NOD2</i>
43	57	miR-520g-3p	<i>NOD2</i>
44	56	miR-765	<i>NOD2</i>
45	55	miR-192-5p	<i>NOD2</i>
46	55	miR-215-5p	<i>NOD2</i>
47	55	miR-590-3p	<i>NOD2</i>
48	55	miR-302a-5p	<i>NOD2</i>
49	54	miR-6893-5p	<i>NOD2</i>
50	54	miR-940	<i>NOD2</i>
51	54	miR-6808-5p	<i>NOD2</i>
52	52	miR-4802-5p	<i>NOD2</i>
53	52	miR-4709-5p	<i>NOD2</i>
54	51	miR-1180-5p	<i>NOD2</i>
55	50	miR-6759-5p	<i>NOD2</i>
56	50	miR-4757-5p	<i>NOD2</i>
57	50	miR-548an	<i>NOD2</i>

miRNA және мақсатты геннің сипаттамасы (6-Сурет). miRNA атауы: miR-4796-5p; miRNA тізбегі: UGUCUAUACUCUGUCACUUUAC Нысаналы көрсеткіш: 89; Орналасу аймағы: 1190; 3' UTR ұзындығы: 1271. Ген сипаттамасы: құрамында 2 бар нуклеотидті байланыстыратын олигомеризация домені

3' UTR Sequence

```

1 agtctccggg aggatgttcg tctcagtttg tttgtgagca ggctgtgagt ttgggccccca
61 gaggctgggt gacatgtggt ggcagcctct tcaaaatgag ccctgtcctg cctaaggctg
121 aacttgtttt ctgggaacac cataggtcac ctttattctg gcagaggagg gagcatcagt
181 gccctccagg atagactttt cccaagccta cttttgccat tgacttcttc ccaagattca
241 atcccaggat gtacaaggac agcccctcct ccatagtatg ggactggcct ctgctgatcc
301 tcccaggcct ccgtgtgggt cagtggggcc catggatgtg ctgtttaatc gagtgccttt
361 tgggtggagag gcccggcctc tcacaaaaga ccccttacca ctgctctgat gaagaggagt
421 acacagaaca cataattcag gaagcagcct tcccctatgc tcgactcatc catccaggcc
481 attccccgtc tctggttcct cccctcctcc tggactcctg cacacgctcc ttcctctgag
541 gctgaaattc agaatattag tgacctcagc tttgatattt cacttacagc acccccgaac
601 ctggcaccca ggggtgggaag ggctacacct tagcctgccc tcccttcagg tgtttaagac
661 atttttggaa ggggacacgt gacagccgtt tgttcccaaa gacattctag gtttgcaaga
721 aaaatatgac cacactccag ctgggatcac atgtggactt ttattttcag tgaatcagt
781 tactcttcag ttaagccttt ggaaacagct cgactttaaa aagctccaaa tgacacctta
841 aaaaattaat ctgggcccaga atttcaaacg gcctcactag gcttctggtt gatgcccgtg
901 aactgaaact tgacaacaga cttctgaaat agaccacaaa gaggcagttc catttcattt
961 gtgccagaat gctttaggat gtacagttat ggattgaaag tttacaggaa aaaaaattag
1021 gccgttcctt caaagcaaat gcttctctgg attattcaaa atgatgtatg ttaagcctt
1081 tgtaaattgt cagatgctgt gcaaatgtta ttattttaaa cattatgag tgtgaaact
1141 ggттаататт татaggтсac tttgttttac tgtcttaagt ttatacctt atagacacaa
1201 tggccgtgaa ctttatgctg тааатаатса gaggggaata aactgttag tcaaaacaaa
1261 aaaaaaaaaa a

```

6-Сурет. *NOD2* гені мен miR-4796-5p miRNA байланысы

3-Кесте. *IL23R* гені miRDB-де 47 miRNA-мен өзара байланысады

№	Нысаналы көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ
1	92	miR-1827	<i>IL23R</i>
2	91	miR-6834-5p	<i>IL23R</i>
3	90	miR-590-3p	<i>IL23R</i>
4	89	miR-583	<i>IL23R</i>
5	87	miR-1279	<i>IL23R</i>
6	83	miR-19a-5p	<i>IL23R</i>
7	82	miR-4482-3p	<i>IL23R</i>
8	82	miR-3658	<i>IL23R</i>
9	81	miR-19b-2-5p	<i>IL23R</i>
10	81	miR-19b-1-5p	<i>IL23R</i>
11	81	miR-3680-3p	<i>IL23R</i>
12	80	miR-3611	<i>IL23R</i>
13	78	miR-3916	<i>IL23R</i>
14	78	miR-6859-5p	<i>IL23R</i>
15	78	miR-4261	<i>IL23R</i>
17	76	miR-514a-5p	<i>IL23R</i>

№	Нысаналы көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ
25	71	miR-4668-5p	<i>IL23R</i>
26	71	miR-550a-3-5p	<i>IL23R</i>
27	70	miR-5571-5p	<i>IL23R</i>
28	70	miR-147b-5p	<i>IL23R</i>
29	69	miR-4708-3p	<i>IL23R</i>
30	65	miR-3180-5p	<i>IL23R</i>
31	64	miR-570-3p	<i>IL23R</i>
32	61	miR-494-3p	<i>IL23R</i>
33	61	miR-5000-5p	<i>IL23R</i>
34	60	miR-875-3p	<i>IL23R</i>
35	60	miR-591	<i>IL23R</i>
36	58	miR-4775	<i>IL23R</i>
37	57	miR-6511a-5p	<i>IL23R</i>
38	56	miR-580-5p	<i>IL23R</i>
39	54	miR-5680	<i>IL23R</i>
41	51	miR-3652	<i>IL23R</i>

3-Кесте жалғасы

18	75	miR-4735-5p	IL23R
19	75	miR-7157-5p	IL23R
20	75	miR-4310	IL23R
21	73	miR-5584-5p	IL23R
22	72	miR-3149	IL23R
23	71	miR-1271-3p	IL23R
24	71	miR-550a-5p	IL23R

42	51	miR-297	IL23R
43	51	miR-1910-3p	IL23R
44	51	miR-4430	IL23R
45	50	miR-550b-2-5p	IL23R
46	50	miR-298	IL23R
47	50	miR-4650-3p	IL23R

Нысаналық көрсеткіші 92 болатын *IL23R* гені мен miR-1827 miRNA байланысының сипаттамасы (7-Сурет). miRNA атауы: miR-1827; miRNA тізбегі: UGAGGCAGUAGAUUGAAU Нысаналы көрсеткіш: 92; Орналасу аймағы: 79, 303; 3' UTR ұзындығы: 851. Ген сипаттамасы: интерлейкин 23 рецепторы.

3' UTR Sequence			
1	agctgtgtgg	tcaaaatcaa	tatgagaaag
61	tgcaatagaa	attgaattct	gcctctttt
121	catggacaca	tgttttcatt	tcccttgat
181	atgataagca	tatgtttcag	ttctaccaat
241	ccctaccatc	accatgtaag	aattccggg
301	ttctgcctca	ttcttataaa	ttagagaatt
361	tcacacatac	ggcacaaaa	acagcattat
421	aactatttcc	tctttatfff	ccctcattga
481	gaaagggtaa	ataatgcaaa	atacctggta
541	aatagaatca	ttaggccagg	cgtgggtgct
601	tgaggtaggt	ggatcacctg	aggtcaggag
661	ccctgtctct	actaaaatta	caaaaattag
721	agctacttgg	gaggctgagg	caggagaatc
781	agctgagatt	gtgccactgc	actccagcct
841	aaaaaaaaaa	a	

7-Сурет. *IL23R* гені мен miR-1827 miRNA байланыстары

ATG16L1 генінің miRNA-лармен байланысын miRDB биоинформатикалық бағдарламасында анықтадық. *ATG16L1* гені miRDB ішіндегі 114 miRNA үшін нысана болып табылады. (4-Кесте).

№	Нысана көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ	№	Нысана көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ
1	98	miR-519b-3p	ATG16L1	58	72	miR-3192-5p	ATG16L1
2	98	miR-519a-3p	ATG16L1	59	70	miR-325	ATG16L1
3	98	miR-301a-3p	ATG16L1	60	70	miR-6890-3p	ATG16L1
4	98	miR-301b-3p	ATG16L1	61	70	miR-625-5p	ATG16L1
5	98	miR-3666	ATG16L1	62	69	miR-1302	ATG16L1
6	98	miR-4295	ATG16L1	63	69	miR-4699-3p	ATG16L1
7	98	miR-130a-3p	ATG16L1	64	69	miR-326	ATG16L1

4-Кесте жалғасы

8	98	miR-548ah-5p	ATG16L1	65	68	miR-148a-5p	ATG16L1
9	98	miR-519c-3p	ATG16L1	66	67	miR-142-3p	ATG16L1
10	98	miR-3609	ATG16L1	67	67	miR-6835-3p	ATG16L1
11	98	miR-130b-3p	ATG16L1	68	66	miR-103a-2-5p	ATG16L1
12	98	miR-454-3p	ATG16L1	69	66	miR-146a-3p	ATG16L1
13	97	miR-106b-5p	ATG16L1	70	66	miR-4303	ATG16L1
14	97	miR-526b-3p	ATG16L1	71	66	miR-4435	ATG16L1
15	97	miR-20b-5p	ATG16L1	72	65	miR-126-5p	ATG16L1
16	97	miR-106a-5p	ATG16L1	73	65	miR-5004-5p	ATG16L1
17	97	miR-93-5p	ATG16L1	74	64	miR-4298	ATG16L1
18	97	miR-17-5p	ATG16L1	75	64	miR-5582-3p	ATG16L1
19	97	miR-20a-5p	ATG16L1	76	63	miR-103a-1-5p	ATG16L1
20	97	miR-519d-3p	ATG16L1	77	63	miR-1199-5p	ATG16L1
21	96	miR-4795-3p	ATG16L1	78	63	miR-6751-3p	ATG16L1
22	95	miR-4796-3p	ATG16L1	79	61	miR-6814-5p	ATG16L1
23	95	miR-4447	ATG16L1	80	60	miR-6874-3p	ATG16L1
24	94	miR-19a-3p	ATG16L1	81	60	miR-548s	ATG16L1
25	94	miR-4291	ATG16L1	82	60	miR-148b-5p	ATG16L1
26	94	miR-548az-5p	ATG16L1	83	59	miR-548h-3p	ATG16L1
27	94	miR-548t-5p	ATG16L1	84	59	miR-548ac	ATG16L1
28	94	miR-19b-3p	ATG16L1	85	59	miR-548d-3p	ATG16L1
29	94	miR-3613-3p	ATG16L1	86	59	miR-548bb-3p	ATG16L1
30	93	miR-548l	ATG16L1	87	59	miR-548z	ATG16L1
31	92	miR-548n	ATG16L1	88	58	miR-4500	ATG16L1
32	91	miR-5692a	ATG16L1	89	58	miR-1226-3p	ATG16L1
33	90	miR-1207-5p	ATG16L1	90	58	miR-6124	ATG16L1
34	90	miR-1294	ATG16L1	91	58	miR-609	ATG16L1
35	90	miR-4763-3p	ATG16L1	92	57	miR-4276	ATG16L1
36	90	miR-9986	ATG16L1	93	57	miR-6815-3p	ATG16L1
37	89	miR-4472	ATG16L1	94	55	miR-30d-3p	ATG16L1
38	89	miR-214-3p	ATG16L1	95	55	miR-30a-3p	ATG16L1
39	86	miR-3619-5p	ATG16L1	96	55	miR-30e-3p	ATG16L1
40	84	miR-922	ATG16L1	97	55	miR-4692	ATG16L1
41	84	miR-761	ATG16L1	98	54	miR-5590-3p	ATG16L1
42	83	miR-96-5p	ATG16L1	99	54	miR-142-5p	ATG16L1
43	83	miR-410-3p	ATG16L1	100	54	miR-4443	ATG16L1
44	82	miR-4533	ATG16L1	101	53	miR-4772-5p	ATG16L1
45	82	miR-10397-5p	ATG16L1	102	52	miR-491-5p	ATG16L1
46	82	miR-4308	ATG16L1	103	52	miR-3191-5p	ATG16L1
47	81	miR-1271-5p	ATG16L1	104	52	miR-3151-5p	ATG16L1
48	80	miR-3202	ATG16L1	105	52	miR-1224-3p	ATG16L1
49	80	miR-198	ATG16L1	106	52	miR-6729-3p	ATG16L1
50	78	miR-12133	ATG16L1	107	52	miR-4267	ATG16L1
51	78	miR-181d-3p	ATG16L1	108	52	miR-6742-5p	ATG16L1

4-Кесте жалғасы

52	78	miR-4425	ATG16L1	109	51	miR-940	ATG16L1
53	77	miR-3978	ATG16L1	110	51	miR-4762-5p	ATG16L1
54	75	miR-6796-5p	ATG16L1	111	50	miR-3173-5p	ATG16L1
55	75	miR-330-5p	ATG16L1	112	50	miR-7158-3p	ATG16L1
56	74	miR-202-3p	ATG16L1	113	50	miR-6799-3p	ATG16L1
57	72	miR-212-5p	ATG16L1	114	50	miR-7976	ATG16L1

Нысаналық көрсеткіші 98 болатын *ATG16L1* гені мен miR-548ah-5p miRNA байланысының сипаттамасы (8-Сурет). miRNA атауы: miR-548ah; miRNA тізбегі: AAAAGUGAUUGCAGUGUUUG Нысаналы көрсеткіш: 98; Орналасу аймағы: 448, 1022, 1037; 3' UTR ұзындығы: 1330; Ген сипаттамасы: autophagy related 16 like

3' UTR Sequence							
1	cggggctctc	agggctggga	ggaccccagt	gccctcctca	gaagaagcac	atgggctcct	
61	gcagccctgt	cctggcaggt	gatgtgctgg	gtatagcatg	gacctcccag	agaagctcaa	
121	gctatgtggc	actgtagctt	tgccgtgaat	gggatttctg	aagatttgac	tgaggctctc	
181	cttggcctgg	aagaataaca	ctgaaaaaac	ctgacgctgc	ggtcacttag	cagaggctca	
241	ggttcttgcc	ttgggaaaca	ctactagctc	tgaccttcca	tacctcactt	gggggagcac	
301	agggccccgc	tgggcctcct	caccaacggc	agtgccaaaa	tcagccccca	catcaagggtg	
361	gtgttctctg	tgctttctct	cgtccttcca	aagtgggttc	tggcctaacg	catgtcccaa	
421	caccttgsgt	tcatttgccc	ggtgactca	ctttaacat	tggattaacg	gaaactccccg	
481	aactacagac	ccctccctgg	tsggttgcat	gaatgtgtct	cattactgct	gaaatgtcct	
541	cacatctctt	tcactgtttc	tcagagcttt	ctggctctct	ttccccaca	aaattcgaca	
601	tatttaaaaa	tctccgtgtg	gctttaaaaa	atggtttttt	gtttttttgt	ttttttgagg	
661	tgggagagga	tgtgtgaaaa	tctttccag	ggaaatgggt	tcgctgcaga	ggtaaggatg	
721	tgttcctgta	tcgatctgca	gacaccaga	aggtgggtgc	acactgcatg	cttgggggtg	
781	ccaagggatt	cgagacctcc	aacatacttg	tctgaaggtg	gtgattctgg	ccatggcccc	
841	tctgccaaagc	ctgtgtgcca	tgcccttggt	gcttttagtgc	aagaagccta	ggctcagaag	
901	caagagagcg	ccatctttcc	gtttcagggg	ttgtgatgaa	ggccaaggaa	aaacatttat	
961	tttactaat	ttaccacgt	ataagtttt	agttcattgg	gtgtgcgaaa	cacccttttt	
1021	atcactttt	aatttcact	ttatcttttt	tcttccatgc	ttgttctctg	gacatttggg	
1081	gatgtgag	ttagatggg	tgagagga	gtcaggtggc	cttcccaccg	atggtcctgg	
1141	cctccacctg	ccctctcttc	cctgctgat	caccgctttc	caatttgccc	ttcagagaac	
1201	ttaagtcaag	gagagttgaa	attcacaggc	cagggcacat	ctttttatta	tttcattatg	
1261	ttggccaaca	gaacttgatt	gtaaataata	ataaagaaat	ctgttatata	cttttcaaac	
1321	tccaaaaaaa						

8-Сурет. *ATG16L1* гені мен miR-548ah-5p miRNA байланысы

TNFSF15 гені miRDB-де 166 miRNA-мен өзара байланысады (5-Кесте)

№	Нысана көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ	№	Нысана көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ
1	92	miR-4803	<i>TNFSF15</i>	84	61	miR-7850-5p	<i>TNFSF15</i>
2	91	miR-4261	<i>TNFSF15</i>	85	61	miR-6892-5p	<i>TNFSF15</i>
3	90	miR-4711-3p	<i>TNFSF15</i>	86	61	miR-141-5p	<i>TNFSF15</i>
4	89	miR-4491	<i>TNFSF15</i>	87	61	miR-4703-3p	<i>TNFSF15</i>
5	88	miR-302c-5p	<i>TNFSF15</i>	88	61	miR-513c-3p	<i>TNFSF15</i>
6	88	miR-4638-3p	<i>TNFSF15</i>	89	60	miR-514a-5p	<i>TNFSF15</i>
7	88	miR-6758-5p	<i>TNFSF15</i>	90	60	miR-1273h-3p	<i>TNFSF15</i>
8	87	miR-124-3p	<i>TNFSF15</i>	91	60	miR-4717-5p	<i>TNFSF15</i>
9	87	miR-506-3p	<i>TNFSF15</i>	92	60	miR-4724-3p	<i>TNFSF15</i>
10	87	miR-203a-3p	<i>TNFSF15</i>	93	60	miR-3664-5p	<i>TNFSF15</i>
11	86	miR-6856-5p	<i>TNFSF15</i>	94	60	miR-7113-5p	<i>TNFSF15</i>

5-Кесте жалгасы

12	84	miR-4657	TNFSF15	95	58	miR-4772-5p	TNFSF15
13	84	miR-3613-3p	TNFSF15	96	58	miR-629-3p	TNFSF15
14	83	miR-1233-3p	TNFSF15	97	58	miR-4698	TNFSF15
15	83	miR-586	TNFSF15	98	57	miR-3163	TNFSF15
16	82	miR-660-3p	TNFSF15	99	57	miR-3928-3p	TNFSF15
17	82	miR-147b-5p	TNFSF15	100	57	miR-338-5p	TNFSF15
18	80	miR-6733-3p	TNFSF15	101	56	miR-1277-5p	TNFSF15
19	79	miR-4251	TNFSF15	102	56	miR-580-5p	TNFSF15
20	79	miR-153-5p	TNFSF15	103	56	miR-8079	TNFSF15
21	78	miR-335-3p	TNFSF15	104	56	miR-539-5p	TNFSF15
22	78	miR-296-5p	TNFSF15	105	56	miR-4520-3p	TNFSF15
23	78	miR-431-5p	TNFSF15	106	56	miR-3143	TNFSF15
24	78	miR-7856-5p	TNFSF15	107	56	miR-5699-3p	TNFSF15
25	77	miR-1236-5p	TNFSF15	108	56	miR-1245a	TNFSF15
26	77	miR-605-5p	TNFSF15	109	56	miR-497-3p	TNFSF15
27	77	miR-4307	TNFSF15	110	56	miR-6507-5p	TNFSF15
28	76	miR-4477a	TNFSF15	111	55	miR-6768-3p	TNFSF15
29	76	miR-5690	TNFSF15	112	55	miR-6868-3p	TNFSF15
30	76	miR-3148	TNFSF15	113	55	miR-5589-3p	TNFSF15
31	75	miR-4471	TNFSF15	114	55	miR-3145-3p	TNFSF15
32	75	miR-6867-3p	TNFSF15	115	55	miR-4775	TNFSF15
33	74	miR-205-3p	TNFSF15	116	55	miR-3606-3p	TNFSF15
34	74	miR-3658	TNFSF15	117	55	miR-6888-3p	TNFSF15
35	74	miR-373-5p	TNFSF15	118	55	miR-6728-5p	TNFSF15
36	74	miR-616-5p	TNFSF15	119	55	miR-3190-3p	TNFSF15
37	74	miR-6833-5p	TNFSF15	120	54	miR-541-3p	TNFSF15
38	74	miR-371b-5p	TNFSF15	121	54	miR-1250-3p	TNFSF15
39	73	miR-4320	TNFSF15	122	54	miR-374a-5p	TNFSF15
40	73	miR-6165	TNFSF15	123	54	miR-6773-5p	TNFSF15
41	73	miR-6869-5p	TNFSF15	124	54	miR-654-5p	TNFSF15
42	72	miR-6874-3p	TNFSF15	125	54	miR-4309	TNFSF15
43	72	miR-4680-5p	TNFSF15	126	54	miR-4727-5p	TNFSF15
44	71	miR-4668-5p	TNFSF15	127	54	miR-4673	TNFSF15
45	71	miR-8059	TNFSF15	128	54	miR-4700-5p	TNFSF15
46	71	miR-148b-5p	TNFSF15	129	54	miR-6824-5p	TNFSF15
47	71	miR-3059-5p	TNFSF15	130	54	miR-4729	TNFSF15
48	70	miR-1322	TNFSF15	131	53	miR-214-5p	TNFSF15
49	69	miR-6792-3p	TNFSF15	132	53	miR-6071	TNFSF15
50	69	miR-4653-3p	TNFSF15	133	53	miR-3120-5p	TNFSF15
51	69	miR-187-5p	TNFSF15	134	53	miR-3182	TNFSF15
52	68	miR-4691-5p	TNFSF15	135	53	miR-1245b-3p	TNFSF15
53	68	miR-186-3p	TNFSF15	136	53	miR-3915	TNFSF15
54	68	miR-5696	TNFSF15	137	52	miR-520g-5p	TNFSF15
55	68	miR-4778-3p	TNFSF15	138	52	miR-548x-5p	TNFSF15

5-Кесте жалғасы

56	68	miR-3200-3p	TNFSF15	139	52	miR-6875-3p	TNFSF15
57	67	miR-664b-3p	TNFSF15	140	52	miR-4329	TNFSF15
58	67	miR-95-5p	TNFSF15	141	52	miR-548f-5p	TNFSF15
59	67	miR-579-3p	TNFSF15	142	52	miR-5001-3p	TNFSF15
60	67	miR-4302	TNFSF15	143	52	miR-12127	TNFSF15
61	67	miR-505-5p	TNFSF15	144	52	miR-545-5p	TNFSF15
62	66	miR-5089-5p	TNFSF15	145	52	miR-548g-5p	TNFSF15
63	66	miR-3140-5p	TNFSF15	146	52	miR-627-3p	TNFSF15
64	65	miR-561-3p	TNFSF15	147	52	miR-3166	TNFSF15
65	65	miR-2467-3p	TNFSF15	148	52	miR-548aj-5p	TNFSF15
66	65	miR-548aw	TNFSF15	149	51	miR-34b-3p	TNFSF15
67	64	miR-624-5p	TNFSF15	150	51	miR-450a-1-3p	TNFSF15
68	64	miR-452-5p	TNFSF15	151	51	miR-3152-5p	TNFSF15
69	64	miR-5692a	TNFSF15	152	51	miR-4755-5p	TNFSF15
70	64	miR-550b-2-5p	TNFSF15	153	51	miR-539-3p	TNFSF15
71	64	miR-4693-3p	TNFSF15	154	51	miR-1237-3p	TNFSF15
72	64	miR-4676-3p	TNFSF15	155	51	miR-211-5p	TNFSF15
73	64	miR-6721-5p	TNFSF15	156	51	miR-4666a-3p	TNFSF15
74	64	miR-4670-3p	TNFSF15	157	51	miR-7847-3p	TNFSF15
75	64	miR-892c-3p	TNFSF15	158	51	miR-204-5p	TNFSF15
76	63	miR-31-5p	TNFSF15	159	51	miR-485-3p	TNFSF15
77	63	miR-4668-3p	TNFSF15	160	51	miR-374b-5p	TNFSF15
78	63	miR-4731-5p	TNFSF15	161	51	miR-5006-3p	TNFSF15
79	62	miR-576-5p	TNFSF15	162	50	miR-3192-3p	TNFSF15
80	62	miR-548q	TNFSF15	163	50	miR-2682-3p	TNFSF15
81	62	miR-552-3p	TNFSF15	164	50	miR-6740-3p	TNFSF15
82	61	miR-552-5p	TNFSF15	165	50	miR-6834-5p	TNFSF15
83	61	miR-513a-3p	TNFSF15	166	50	miR-580-3p	TNFSF15

Нысаналық көрсеткіші 92 болатын *TNFSF15* гені мен miR-4803 miRNA байланысының сипаттамасы (9-Сурет). miRNA атауы: miR-4803; miRNA тізбегі: UAACAUAUAUAGUGUGGAUUGA Нысаналы көрсеткіш: 92; Орналасу аймағы: 5612, 5619; 3' UTR ұзындығы: 5833; Ген сипаттамасы: TNF15 тұқымдасы

```

5461 aataaagtag ctgaacttca tcaaatgatt ttattcctaa agtcattaaa gcatgtaatg
5521 ttcccccttt tttgtttcag ggggtgtacag attgaagaag tgtaggtgtt tatgtggttt
5581 tagtgacaaa ccccatgtgc tttcattgat tttatgtttt atgttaaac atcaaccgca
5641 aggtaaaatg catattgtat gttgttgat acgtacttca ctggtatgca tcccattgct
5701 ttgggtacta gtgtatgaat tctaactctt gtaaatgaaa tgttgatgtt gttaatatat
5761 ttaatagatg taacttaata aactggcatt gaagactgaa gaattttcac actgtcaaaa
5821 aaaaaaaaaa aaa

```

9-Сурет. *TNFSF15* гені мен miR-4803 miRNA байланысы

MUC19 гені miRDB-де 16 miRNA-мен өзара байланысады (6-Кесте)

№	Нысана көрсеткіш	miRNA атауы	Гендік символ	Геннің сипаттамасы
1	85	miR-3163	MUC19	муцин 19, олигомерлі
2	83	miR-670-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
3	75	miR-4747-5p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
4	75	miR-5196-5p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
5	72	miR-1229-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
6	72	miR-548ar-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
7	71	miR-1911-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
8	62	miR-548e-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
9	62	miR-548a-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
10	62	miR-548bc	MUC19	муцин 19, олигомерлі
11	62	miR-548az-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
12	62	miR-548f-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
13	58	miR-580-5p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
14	58	miR-6735-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
15	54	miR-4646-5p	MUC19	муцин 19, олигомерлі
16	54	miR-204-3p	MUC19	муцин 19, олигомерлі

Нысаналық көрсеткіші 85 болатын *MUC19* гені miR-3163 miRNA байланысын сипаттаймыз (10-Сурет). miRNA атауы: miR-3163; miRNA тізбегі: UAUAAAAUGAGGGCAGUAAGAC Нысаналы көрсеткіш: 85; Орналасу аймағы: 41; 3' UTR ұзындығы: 123. Ген сипаттамасы: autophagy related 16 like

3' UTR Sequence

```

1  tgctgacatc accttcccag ttttaacagg cctggtattc atttataag tgaggaaaaa
61  taatcattta aaaagtgaga ataaactaaa caatgtgaga ataaactaaa aaaaaaaaaa
121 aaa
    
```

10-Сурет. *MUC19* гені мен miR-3163 miRNA байланысы

ҚОРЫТЫНДЫ

Ішек қабыну ауруларының (ойық жаралы колит және Крон ауруы) таралуы жыл сайын артып келеді. Ішек қабыну ауруларының ерте және инвазивті емес диагностикасының проблемалары өзекті болып қала береді. Қазіргі таңда әлем бойынша 5 миллионнан астам адам ішектің қабыну ауруларымен өмір сүреді. Қазақстанда 2018 жылы Крон ауруымен 555 және ойық жаралы колитпен 2218 адам тіркелсе, 2022 жылы көрсеткіш бойынша елімізде Крон ауруымен 1631, ойық жаралы колитпен 7305 науқас тіркелген. Осы жұмыстың мақсаты – ішек қабыну ауруларының әртүрлі биологиялық маркерлерінің диагностикалық құндылығын талдау. Ішек қабыну ауруларының жаңа биомаркерлерін табудың негізгі мақсаты – аурудың белсенділігін ерте диагностикалау және анықтау, емдеу тиімділігін бағалау және асқынулардың алдын алу үшін қайталанатын эндоскопиялық зерттеулерді азайту мүмкіндігі.

Қазіргі таңда кез келген ішек қабыну 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 өткендей, miRNA-лар гендердің реттелуіне ғана қатысып қоймай, организмде әртүрлі биологиялық процестерге жауапты болады.

Біздің ішектің қабыну ауруларына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеу тақырыбымыз бойынша қойылған міндеттерден келесідей нәтижелер алынды:

-Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен ішектің қабыну ауруларында негізгі қызмет атқаратын 5 (*NOD2*, *IL23R*, *ATG16L1*, *TNFSF15*, *MUC19*) генді анықталып, олардың тізбектерімен байланысатын miRNA-дың ассоциациялары құрылды.

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

-miRDB бағдарламасымен есептеудің дәлдігін көрсете алдық.

Осы аталған miRNA-мен гендердің тобын ішектің қабыну ауруларын диагностикалауда болжамды түрде биомаркер ретінде ұсынсақ болады. Өйткені осы аталған miRNA-мен байланысқан гендер әртүрлі ішек қабыну ауруларында негізгі қызмет атқарады.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

RNA – рибонуклеин қышқылы

DNA – дезоксирибонуклеин қышқылы

mRNA – ақпараттық рибонуклеин қышқылы

miRNA – микро-рибонуклеин қышқылы

UTR – кодталмайтын аймақ

NCBI – Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы

miRDB – miRNA нысандары мен функционалдық аннотацияларды болжауға арналған онлайн деректер базасы

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Maaser C., Sturm A, Vavricka S.R, Kucharzik T. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR] ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications // J Crohns Colitis. – 2019. - Vol.13 (2). – P.144-164.
2. Dmochowska N., Wardill HR, Hughes PA. Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease. Int J Mol Sci. – 2018. - Vol.21;
3. Annese V, Fiorino G., European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR] ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. J Crohns Colitis. – 2019. - Vol.13(3). – P.273-284.
4. Trivedi PJ., Adams DH. Chemokines and Chemokine Receptors as Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; Pitfalls and Promise. J Crohns Colitis. – 2018.
5. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A., et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. – 2002. – Vol.122. – P.44-54.
6. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. Immunol Rev. – 2005. - Vol.206. – P.277-295.
7. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter. Molecular Biology of the Cell. – 2008. – Vol.1392
8. Han J, Lee Y, Yeom KH, Kim YK, Jin H, Kim VN. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. Genes Dev. – 2004. – Vol.18. – P.3016-3027.
9. Lund E, Guttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. Science. – 2004. – Vol.303. – P.95-98.
10. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Meyer J, Borkhardt A, Tuschl T. New microRNAs from mouse and human. RNA. – 2003. – Vol.9. – P.175-179.
11. Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, Sobolewski C, Foti M. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. Int J Mol Sci. – 2019. – Vol.20. – P.62.
12. Weber J.A., Zhang S., Baxter D.H., et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids // Clin Chem. – 2010. – Vol. 56, № 11. – P.1733-1741.
13. Ludwig N., Leidinger P., Becker K., et al. Distribution of miRNA expression across human tissues // Nucleic Acids Res. – 2016. – Vol. 44. – P.3865-3877.
14. Rodriguez A., Griffiths-Jones S., Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units // Genome Res. – 2004. – Vol. 14. – P.1902-1910.
15. Han J., Yeom K.H., Lee Y., et al. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing // Genes Dev. – 2004. – Vol. 18. – P.3016-3027.
16. Lytle J.R., Yario T.A., Steitz J.A. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5' UTR as in the 3' UTR // Proc. Natl Acad. Sci. – 2007. – Vol.104. – P.9667-9672.

17. Cammaerts S., Strazisar M., De Rijk P., Del Favero J. Genetic variants in microRNA genes: impact on microRNA expression, function, and disease // *Front Genet.* – 2015. – Vol.6. – P.1-12
18. Ardekani A.M., Naeini M.M. The Role of microRNAs in human diseases // *Avicenna J Med Biotechnol.* – 2010. – Vol.2. – P.161-179.
19. Marcinkowska M., Krzyzosiak W.J., Szymanski M., Kozlowski P. Copy number variation of microRNA genes in the human genome // *BMC Genomics.* – 2011. – Vol. 12. – P.1-9.
20. Wojciechowska A., Braniewska A., Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease // *Adv Clin Exp Med.* – 2017. – Vol.26. – P.865-874.
21. Cheon JH, Kim WH. Recent advances of endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gut Liver.* – 2007. – Vol.1. – P.118-125.
22. Soroosh, A.; Koutsoumpa, M.; Pothoulakis, C.; Iliopoulos, D. Functional role and therapeutic targeting of microRNAs in inflammatory bowel disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2018. – Vol.314. – P.256-262.
23. Verstockt, S.; De Hertogh, G.; Van der Goten, J.; Verstockt, B.; Vancamelbeke, M.; Machiels, K.; Van Lommel, L.; Schuit, F.; Van Assche, G.; Rutgeerts, P.; et al. Gene and mirna regulatory networks during different stages of crohn's disease. *J. Crohns Colitis* – 2019. – Vol.13. – P.916-930.
24. Viennois, E.; Zhao, Y.; Han, M.K.; Xiao, B.; Zhang, M.; Prasad, M.; Wang, L.; Merlin, D. Serum miRNA signature diagnoses and discriminates murine colitis subtypes and predicts ulcerative colitis in humans. *Sci. Rep.* – 2017. – Vol.7. – P.2520.
25. Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, Bonmassar E. "miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA" – 2009.
26. Jin Z, Selaru FM, Cheng Y, Kan T, Agarwal R, Mori Y, Oлару AV, Yang J, David S, Hamilton JP, Abraham JM, Harmon J, Duncan M, Montgomery EA, Meltzer SJ – 2011.
27. Yuk Cheung Chan, in *MicroRNA in Regenerative Medicine.* – 2015.
28. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? – 2006. – Vol.367. – P.1271-84.
29. Van Limbergen J, Wilson D, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* – 2009. – Vol.10. – P.89-116.
30. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med.* – 2010. – Vol.16. – P.90
31. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* – 2012. – Vol.380. – P.1590-1605.
32. Ellinghaus D, Bethune J, Petersen BS, Franke A. The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis-status quo and beyond. *Scand J Gastroenterol.* – 2015. Vol.50. P.13.
- 33.4. Parkes M, Satsangi J, Lathrop GM, et al. Susceptibility loci in inflammatory bowel disease. – 1996. – Vol.348. – P.1588.

34. Duerr RH, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.
35. Hampe J, Schreiber S. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1.
36. Wilburn KM, et al. Infect Immun, Differential Requirement for IRGM Proteins during Tuberculosis Infection in Mice. – 2023.
37. Lu HJ, et al. J Cell Mol Med. Role of TNFSF15 variants in oral cancer development and clinicopathologic characteristics. – 2022.
38. Kerschner JE. Mucin gene expression in human middle ear epithelium.
39. Lees CW, Satsangi J. Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol.3. – P.513-534
40. Yuhao Chen and Xiaowei Wang miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets. – 2020.
41. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S.. miRBase: from microRNA sequences to function. Nucleic Acids Res. – 2019. – Vol.47. – P.155-162.
42. Weijun Liu and Xiaowei Wang. Prediction of functional microRNA targets by integrative modeling of microRNA binding and target expression data. – 2019.
43. Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engele P., Grimson A., Schelter J.M., Bartel D.P., Linsley P.S., Johnson J.M.. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. Nature. – 2005. – Vol.433. – P.769-773.
44. Wang X., El Naqa I.M. Prediction of both conserved and nonconserved microRNA targets in animals. Bioinformatics. – 2008. – Vol.34. – P.325-332.
45. Weijun Liu and Xiaowei Wang. Prediction of functional microRNA targets by integrative modeling of microRNA binding and target expression data. Genome Biology. – 2019.
46. Barretina J., Caponigro G., Stransky N., Venkatesan K., Margolin A.A., Kim S., Wilson C.J., Lehár J., Kryukov G.V., Sonkin D. et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. Nature. – 2012. – Vol. 483. – P.603-607.
47. Klijn C., Durinck S., Stawiski E.W., Haverty P.M., Jiang Z., Liu H., Degenhardt J., Mayba O., Gnad F., Liu J. et al.. A comprehensive transcriptional portrait of human cancer cell lines. Nat. Biotechnol. – 2015. – Vol.33. – P.306-312.
48. Gruber TR... Towards Principles for the Design of Ontologies Used for Knowledge Sharing. International journal of human-computer studies. – 1993. – P.907-928.
49. Stevens R, Goble CA, Bechhofer S.. Ontology-based knowledge representation for bioinformatics. Briefings in bioinformatics 1. – 2000. – Vol.4. – P.398–414.
50. Yeh I, Karp PD, Noy NF, Altman RB... Knowledge acquisition, consistency checking and concurrency control for GO. Bioinformatics. – 2003. – Vol.19. – P.241-248.

**ғылыми жетекшісінің «Ішектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен
микроРНҚ-дың өзара байланысын биоинформатикалық түрде анықтау»
тақырыбына**

ШКІРІ

Соңғы жылдары *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық тұрғыда зерттеулерге биология ғылымдарының қызығушылығы артуда. Биоинформатикалық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда уақыт және экономика жағынан әлдеқайда тиімді болып келеді. Сонымен қатар, алдағы жұмыс барысына нақты бағыт бағдар бере алады. Қазіргі таңда miRNA-ның ішек қабыну ауруларының дамуына жауапты гендердің mRNA-мен өзара әрекеттесуі белсенді түрде зерттелуде. Өйткені miRNA-гендердің реттелуіне қатысады, ұзындығы 18-25 нуклеотидтен тұратын кодталмаған РНҚ молекулалары болып табылады. Сондықтан, miRNA-ның әлі күнге зерттелмеген қырлары көп. Осыған орай, Эльвираның зерттеу тақырыбы «Ішектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен микроРНҚ-дың өзара байланысын биоинформатикалық түрде анықтау» тақырыбында орындалып отыр.

Шамуратова Эльвира Курметқызы 2022-2023 оқу жылының басынан М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтының «Құрылымдық және функционалдық геномика» зертханасында менің кеңесшілігіммен диплом жұмысы бойынша практика өтті. Практикадан өту барысында miRBase және miRDB биоинформатикалық программаларымен жұмыс жасауды меңгерді. Эльвираның зерттеу жұмысында гендердің базасын NCBI GenBank, miRNA-дың базасын miRBase ақпараттық қорынан жүктеп алды. miRNA-мен гендердің mRNA-ның әрекеттесуі miRDB биоинформатикалық бағдарламасын қолдану арқылы жүзеге асты.

Ш. Эльвираның биоинформатикалық тұрғыда зерттеу тақырыбы бойынша халықаралық конференцияда жұмысы жарияланды. Жұмыс нәтижесінде қазіргі таңда ішек қабыну ауруларын зерттеуде арнайы miRNA-мен гендердің топтарын сипаттады. Сонымен қатар, miRNA-мен гендердің mRNA-ның өзара байланысу сайттарын анықтаудағы биоинформатикалық программаларды қолданып, программалардың есептеу дәлдігін көрсете білді. Қорытындылай келе, Эльвираның жұмысы толық зерттеу болып табылатынын және өзектілігін ескере отырып, жақсы деген пікірдемін

Ғылыми жетекшісі:

Satbayev University-нің оқытушысы



Белкожаев А.М.

Шамуратова Эльвира Курметқызының

дипломдық жұмысына

РЕЦЕНЗИЯ

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

Тақырыбы: «Ішектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен микроРНҚ-дың өзара байланысын биоинформатикалық түрде анықтау»

Шамуратова Эльвира Курметқызының «Ішектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен микроРНҚ-дың өзара байланысын биоинформатикалық түрде анықтау» тақырыбындағы дипломдық жұмысы қазіргі таңда өзекті мәселелердің біріне арналған. Тақырып талдау барысында Эльвира miRDB, miRBase, NCBI секілді *in-silico*-лық, яғни биоинформатикалық бағдарламаларды қолданды. Зерттеу жұмысы нәтижесінде биоинформатикалық бағдарламалар көмегімен miRNA-ның топтары мен нысана гендерді анықтап, ішектің қабыну аурулары кезінде болжамды биомаркер ретінде ұсына алады.

Дипломдық жобаның төмендегіндей кемшіліктері бар: дипломдық жұмыс барысында тәжірибелік түрде жүргізілмеген. Сонымен қатар, пайдаланылған әдебиеттерде ескі әдебиет көздерінің кездесуі және суреттердің аздығы.

Қорытындылай келе, Шамуратова Эльвира Курметқызының жұмысы толық зерттеу болып табылатынын, соңғы біліктілік жұмыстарына қойылатын барлық талаптарға жауап беретінін және жұмыс авторы «жақсы» деген бағаға лайық екенін атап өткім келеді.



2023 ж.



Метаданные

Название

Ишектің қабыну ауруларындағы гендердің мРНҚ-ларымен микроРНҚ-дың өзара байланысын биоинформатикалық түрде анықтау.docx

Автор

Шамуратова Эльвира Курметқызы

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

Объем найденных подобиий

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

**25**

Длина фразы для коэффициента подобия 2

**6672**

Количество слов

**36047**

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	https://www.httpwww.inform.kz/kz/hhi-gasyrdyn-zhahandyk-problemasy-kazakstandyktardyn-20-astamy-semizdikke-shaldykan_a4042618	7	0.10 %
2	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/625290	6	0.09 %
3	https://www.izden.kz/diplomdyk-zhumys/bank-isi-karzhy/133	5	0.07 %

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 (0.27 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	https://www.httpwww.inform.kz/kz/hhi-gasyrdyn-zhahandyk-problemasy-kazakstandyktardyn-20-astamy-semizdikke-shaldykan_a4042618	7 (1)	0.10 %
2	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/625290	6 (1)	0.09 %
3	https://www.izden.kz/diplomdyk-zhumys/bank-isi-karzhy/133	5 (1)	0.07 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

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