

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

Исманова Мерей

Жололова Фариза

«COVID-19-дағы ген профильдерінің биоинформатикалық талдауы:  
молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық мақсаттарды ашу»

**ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА**

«6B05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия»

Алматы 2024 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



**ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА**

Тақырыбы: «COVID-19-дағы ген профильдерінің биоинформатикалық талдауы: молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық мақсаттарды ашу»

Орындаған: Исманова Мерей, Жололова Фариза



Алматы 2024 ж.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ 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  
«6B05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия»



**Дипломдық жоба орындауға  
ТАПСЫРМА**

Білім алушылар Исманова М.К., Жололова Ф.П.

Тақырыбы : «COVID-19-дағы ген профильдерінің биоинформатикалық талдауы: молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық мақсаттарды ашу»

Университеттің 2023 жылғы «04» желтоқсан № 548-п/ө бұйрығымен бекітілген

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі: «10» маусым 2024 ж.

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

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі:

- а) COVID-19 індетінің эпидемиологиясы;
- б) COVID-19 індетімен байланысатын гендер тобы;
- в) Электронды дерекқор Target-Scan базасымен микроРНК-ның нысана-гендерін анықтау;



Ұсынылатын негізгі әдебиет: 20 атау



Дипломдық жұмысты дайындау  
КЕСТЕСІ

Бөлімдер атауы, қарастырылатын мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Тақырыптар бойынша әдебиетке шолу, мақалалар оқу, аудару	Қаңтар	-
Лабораторияға келу, дипломдық жұмыстың жазылу ретімен танысу, әдістермен танысу, жұмысқа кіріспе	Қараша-Ақпан	-
Тақырыптар бойынша қолданылған әдістерді дипломдық жұмысқа қосу	Наурыз	-
Алынған нәтижелерді талқылау, дипломдық тақырып бойынша студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясына тезис дайындау	Наурыз-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. (Ph.D.)	06.06.24.	
Ғылыми кеңесшісі	Белкожаев А.М. (Ph.D.)	06.06.24.	

Ғылыми жетекші  Ph.D. Белкожаев А.М.  
Тапсырманы орындауға алған білім алушылар: Исманова М.К.,  
Жололова Ф.П.

Күні 06 06 2024 ж.

## АНДАТПА

«COVID-19-дағы гендік профильдердің биоинформатикалық талдауы: молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық мақсаттарды ашу» дипломдық жұмысы 39 беттерде ұсынылған және биоинформатика әдістерін қолдана отырып, COVID-19 молекулалық аспектілерін зерттеуге арналған. Жұмыста аурудың дамуының молекулалық механизмдері мен ықтимал терапиялық мақсаттарды анықтау үшін COVID-19 генінің экспрессия профильдері талданды. Дипломдық жұмыс мәтінінде 2 кесте және 17 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 20.

Зерттеу жұмысының мақсаты: COVID-19 патогенезінің молекулярлық механизмдерін ашу және тиімді препараттарды жасау үшін әлеуетті терапиялық мақсаттарды анықтау.

Дипломдық жұмыстың міндеттері: биоинформатика бағдарламаларын пайдалана отырып, адам гендерінің микроРНҚ-мен реттелуін анықтау және тізімдеу, негізгі микроРНҚ-лардың мақсатты гендерін анықтау және олардың электрондық дерекқорлардан (TargetScan) байланысуын сипаттауды қамтиды. TargetScan компьютерлік бағдарламаларының көмегімен микроРНҚ-ның адам ағзасындағы нысана гендермен байланысы іздестіріліп, болжамдық биомаркерлер табылды.

Түйінді сөздер: микроРНҚ, мақсатты гендер, COVID-19, биоинформатика, мақсатты гендер.

## АННОТАЦИЯ

«Биоинформатический анализ профилей генов при COVID-19: раскрытие молекулярных механизмов и потенциальных терапевтических мишеней» дипломная работа представлен на страницах 39 и предназначен для изучения молекулярных аспектов COVID-19 с использованием методов биоинформатики. В работе были проанализированы профили экспрессии генов COVID-19 для определения молекулярных механизмов развития заболевания и потенциальных терапевтических мишеней. В тексте дипломной работы представлены 2 таблиц и 17 рисунков. Количество изученной научной литературы-20.

Цель исследовательской работы: раскрыть молекулярные механизмы патогенеза COVID-19 и определить потенциальные терапевтические мишени для разработки эффективных лекарств.

Задачи дипломной работы включают определение и перечисление регуляции генов человека микроРНК с помощью программ биоинформатики, определение генов-мишеней для основных микроРНК и описание их связывания с электронными базами данных (TargetScan). С помощью компьютерных программ TargetScan была исследована связь микроРНК с генами-мишенями в организме человека и обнаружены прогностические биомаркеры.

Ключевые слова: микроРНК, гены-мишени, COVID-19, биоинформатика, гены-мишени.

## ANNOTATION

«Bioinformatic analysis of gene profiles in COVID-19: Uncovering molecular mechanisms and potential therapeutic targets» The thesis is presented on pages 39 and is intended to study the molecular aspects of COVID-19 using bioinformatics methods. The study analyzed COVID-19 gene expression profiles to determine the molecular mechanisms of disease development and potential therapeutic targets. The text of the thesis contains 2 tables and 17 figures. The number of scientific literature studied is 20.

The purpose of the research work is to uncover the molecular mechanisms of COVID-19 pathogenesis and identify potential therapeutic targets for the development of effective drugs.

The objectives of the thesis include the definition and enumeration of the regulation of human microRNA genes using bioinformatics programs, the identification of target genes for the main microRNAs and the description of their binding to electronic databases (TargetScan). Using TargetScan computer programs, the relationship of microRNAs with target genes in the human body was investigated and prognostic biomarkers were found.

Keywords: microRNAs, target genes, COVID-19, bioinformatics, target genes.

## МАЗМҰНЫ

	<b>КІРІСПЕ</b>	9
	<b>НЕГІЗГІ БӨЛІМ</b>	
1	<b>ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ</b>	11
1.1	Этиологиясы және патогенезі	11
1.2	Эпидемиология	14
1.3	Клиникалық көріністер	15
2	<b>ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ</b>	17
2.1	TargetScan сайты бойынша геномдық деректерді талдау	17
2.2	ENCORI сайты	18
3	<b>НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР</b>	20
3.1	Covid-19 індетімен байланысатын гендер тізімі	20
3.2	TargetScan дерекқоры арқылы гендерді биоинформатикалық талдау	20
3.2.1	ENCORI дерекқоры арқылы COVID-19 гендерін талдау	28
3.3	Анықталған микроРНК-мен олардың нысана гендері арасындағы ассоциацияларын биомаркер ретінде COVID-19-ға қолдану барысының болжамды жобасын құру	29
	<b>ҚОРЫТЫНДЫ</b>	33
	<b>ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ</b>	34
	<b>ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ</b>	35



## КІРІСПЕ

Қазіргі уақытта COVID-19 медицина және биоинформатика саласындағы зерттеу үшін ең өзекті және үлкен қызығушылық тудыратын тақырыптардың бірі болып қала береді. Бұл аурудың пандемиясы медициналық тәжірибеге үлкен өзгерістер енгізді және ғылыми қауымдастықтың назарын оның этиологиясын, патогенезін және емдеу әдістерін тереңірек түсіну қажеттілігіне аударды. Биологиялық Деректерді талдаудың маңызды құралы болып табылатын биоинформатика контекстінде COVID-19 гендік профильдерін зерттеу ерекше маңызға ие болады.

**Арудың молекулалық механизмдерін және ықтимал емдік мақсаттарды анықтай отырып, COVID-19 кезінде ген профильдеріне биоинформатикалық талдау жүргізу.** Осы мақсатқа жету үшін біз COVID-19 туралы білімнің қазіргі жағдайына, оның этиологиясына, патогенезіне, клиникалық көріністеріне, эпидемиологиясына және емдеу әдістеріне шолу жасаймыз. Содан кейін біз COVID-19 гендік профильдерін талдау үшін қолданылатын биоинформатикалық әдістерді, соның ішінде транскриптомдық зерттеулерді, ДНҚ метилденуін талдауды, геномдық ассоциативті зерттеулерді және деректерді біріктіруді егжей-тегжейлі қарастыруға кірісеміз.

Әрі қарай, біз аурудың молекулалық механизмдерін оның иммундық жүйеге әсеріне, биоинформатикалық әдістермен анықталған негізгі реттеуші желілердің рөліне және ықтимал емдік мақсаттарға назар аудара отырып ашамыз. COVID-19 түсіну және жаңа емдеу әдістерін әзірлеу үшін маңыздылығын талқылаймыз және осы саладағы болашақ зерттеулердің ықтимал бағыттарын көрсетеміз.

**Зерттеу мақсаты:** Біздің зерттеуіміздің мақсаты – COVID-19 індетімен ауыратын науқастардың ген профильдерінің өзгерістерін биоинформатикалық талдау арқылы молекулалық механизмдерді анықтау. Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:

1. COVID-19 індетімен ауыратын науқастардың геномдық деректерін әдебиет көздеріне сүйене отырып жинақтау.
2. COVID-19-мен байланысты микроРНК молекулаларының байланысу нысана гендерін биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен анықтау.
3. МикроРНК молекулаларының және олардың байланысу нысаны болған гендердің экспрессияларын биоинформатикалық бағдарламалар арқылы тексеру.
4. Анықталған микроРНК-мен олардың нысана гендері арасындағы ассоциацияларын биомаркер ретінде COVID-19-ға қолдану барысының болжамды жобасын құру.

**Ғылыми жаңалығы:** Біздің зерттеуіміз COVID-19 негізінде жатқан жаңа молекулалық механизмдерді анықтауға, сондай-ақ осы аурудың терапиясын дамытудың жаңа мақсаттарын анықтауға бағытталған. Біздің нәтижелеріміз

жаңа ғылыми жаңалықтарға әкеледі және клиникалық тәжірибеде COVID-19 бар науқастарды емдеуді жақсарту үшін қолданылуы мүмкін деп үміттенеміз.

**Зерттеу нысаны:** Гендердің және микроРНК молекулаларының нуклеотидтік тізбектері.

**Зерттеу әдістері:** TargetScan, ENCORI бағдарламалары.

**Жұмысты орындаудың практикалық базасы:** зерттеу науқастар мен сау емделушілерде микроРНК зерттеу құралдарын пайдалана отырып, COVID-19 гендерін талдауға бағытталған. Биоақпараттық талдау өзекті биологиялық деректер мен аналитикалық құралдарға қол жеткізуді қамтамасыз ететін заманауи бағдарламалық құралдар мен дерекқорларды пайдалана отырып орындалады.

## НЕГІЗГІ БӨЛІМ

### ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

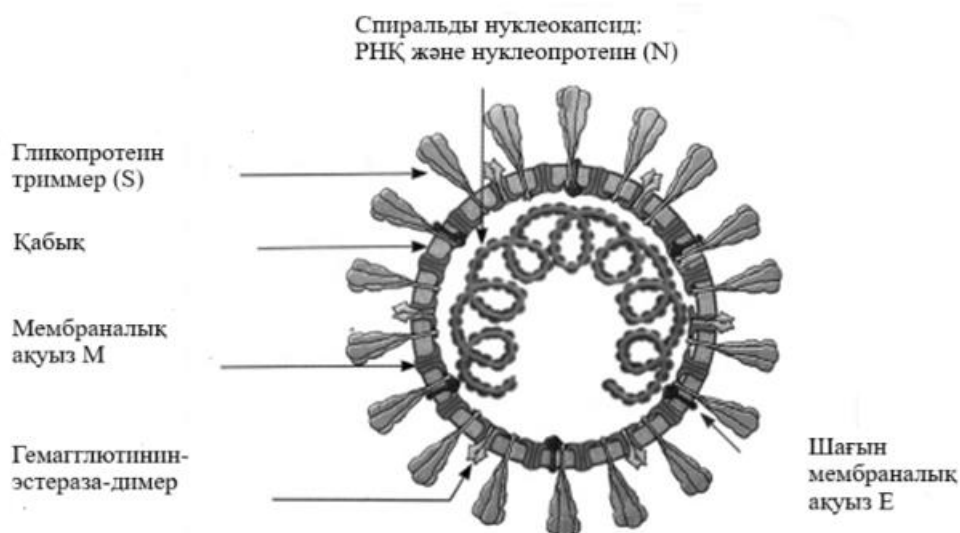
#### 1.1. Этиологиясы және патогенезі

Коронавирустық инфекция-бұл жоғарғы тыныс жолдарының басым зақымдануы бар жедел вирустық ауру Coronaviridae тұқымдасының Betacoronavirus тұқымдасының РНҚ-геномдық вирусы.

Вирустар таксономиясы жөніндегі Халықаралық комитет 11 ақпан 2020 ж ол инфекцияның қоздырғышына ресми атау берді-SARS-CoV-2.

Коронавирустар (лат. Coronaviridae) - мыналарды қамтитын отбасы 2020 жылдың қаңтары құрамында күрделі ұйымдастырылған РНҚ-ның 40 түрі суперкапсиді бар вирустар. Адамдар мен жануарларға әсер ететін екі субфамилияға біріктірілген. Бұл атау вирустың құрылымымен байланысты: суперкапсидтен үлкен масақ тәрізді процестер шығарылады тәжге ұқсайтын сойыл түрінде.

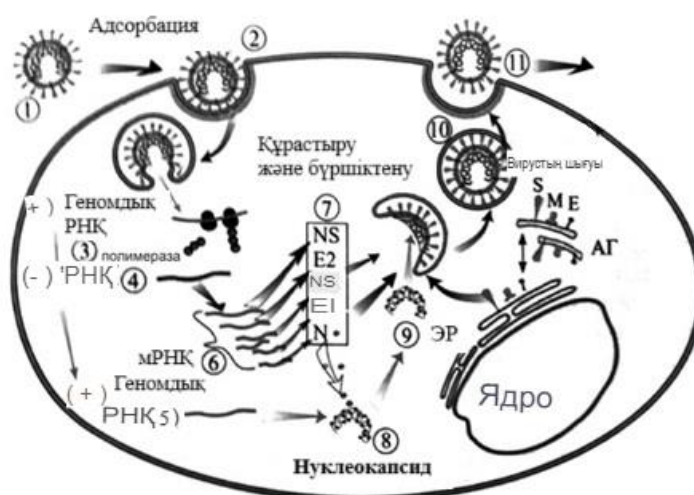
Вирион мөлшері 80-220 нм. Нуклеокапсид-геномдық плюс-РНҚ тізбегінен және көптеген нуклеопротеин N молекулаларынан тұратын икемді спираль. РНҚ-геномдық вирустар [1]. Оның құрамында гликопротеинді тример омыртқалары (гликопротеин S), мембраналық ақуыз бар суперкапсид бар М, шағын мембраналық ақуыз Е, гемагглютининэстераза (сурет-1)



1 - сурет – Коронавирустың құрылымы [2]

Коронавирустардағы «тәждің» мақсаты спецификалық байланысты жасуша мембранасының ену механизмі арқылы жасушаның трансмембраналық рецепторлары жауап беретін молекулаларды имитациялау арқылы (сурет-2).

Вирус мақсатты жасушада (1) гликопротеин s көмегімен адсорбцияланады және вирус қабығы мен жасушаның цитоплазмалық мембранасы біріктірілген кезде немесе рецепторлық эндоцитоз арқылы жасушаға енеді (2). Геномдық РНҚ рибосомалармен байланысады және РНҚ-ға тәуелді РНҚ полимераза (3) синтезінде РНҚ ретінде қызмет етеді, содан кейін толық ұзындықтағы минус жіпті синтездеу арқылы геномдық РНҚ оқиды (4). Транскрипция кезінде минус-жіп жаңа геномдық плюс-РНҚ тізбегі (5) және жиынтығы синтезделеді 5-7 субгеномдық иРНҚ - дан (6). Әрбір субгеномдық трансляция кезінде иРНҚ бір ақуызды синтездейді (7). N-ақуыз жасуша цитоплазмасында геномдық РНҚ-мен байланысады, нәтижесінде спираль синтезделеді нуклеокапсид (8). Гликопротеидтер S және M, немесе E1, E2, тасымалданады (9, 10) эндоплазмалық тор және Гольджи аппараты. Нуклеокапсид бүршіктенеді вирустық гликопротеидтері бар эндоплазмалық тордың ішіндегі мембраналар арқылы S және M. вириондар қабылдаушы жасуша мембранасына тасымалданады (10) және эндоцитоз арқылы жасушадан шығады (11) [3].



2 - сурет – Коронавирустың көбеюі [4]

Қазіргі уақытта төрт халықтың айналымы белгілі коронавирустар (hcov-229E, -OC43, -NL63, -HKU1), олар SARS құрылымында жыл бойы болады және әдетте зақым келтіреді жеңіл және орташа ауырлықтағы жоғарғы тыныс жолдары. Серологиялық және филогенетикалық талдау нәтижелері бойынша коронавирустар үш түрге бөлінеді: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, және Gammacoronavirus. Қазіргі уақытта белгілі коронавирустардың көпшілігінің табиғи иелері-сүтқоректілер.

2002 жылға дейін коронавирустар агент ретінде қарастырылды, жоғарғы тыныс жолдарының ауыр емес ауруларын тудырады (өте сирек өліммен). 2002 жылдың соңында пайда болды коронавирус (SARS-CoV), SARS қоздырғышы, ол бұл адамдарда торсық тудырды. Бұл вирус Betacoronavirus тұқымдасына жатады. SARS-CoV табиғи резервуары-жарқанаттар, аралық қожайындар –

түйелер және Гималай циветтері. Кезең ішінде барлығы эпидемия әлемнің 37 елінде 8 мыңнан астам жағдай тіркелген, оның ішінде олардың 774-і өліммен аяқталды. 2004 жылдан бастап атипті жаңа жағдайлар SARS-CoV туындаған пневмония тіркелген жоқ. 2012 жылы әлем жаңа коронавирусқа (MERS-CoV) тап болды, Betacoronavirus тұқымдасына жататын Таяу шығыс респираторлық синдромының қоздырғышы. MERS-CoV коронавирустарының негізгі табиғи резервуары - жарқанаттар мен бір өркешті түйелер (дромедария). 2012 жылдан бастап MERS-CoV вирусынан туындаған коронавирустық инфекцияның 2519 жағдайы тіркелді, оның 866-сы өліммен аяқталды. Аурудың барлық жағдайлары географиялық Араб түбегімен байланысты (82% жағдай Сауд Арабиясында тіркелген). MERS-CoV айналымын жалғастыруда және аурудың жаңа жағдайларын тудырады [5].

Жаңа SARS-CoV-2 коронавирусы-құрамында Бір тізбекті РНҚ бар вирус, Coronaviridae тұқымдасына жатады, Beta-COV В желісіне жатады.

Вирус кейбір басқалар сияқты патогенділіктің II тобына жатады бұл отбасының өкілдері (SARS-COV вирусы, MERS-CoV). SARS-CoV-2 коронавирусы жарғанат коронавирусы мен белгісіз арасындағы рекомбинантты вирус болып табылады коронавирустың шығу тегі бойынша. Генетикалық реттілік SARS-CoV-2 кішірек SARS-CoV тізбегіне ұқсас 79% шамасында.

Коронавирустардың негізгі мақсатты жасушалары альвеолярлы эпителий жасушалары болып табылады, олардың цитоплазмасында вирустың репликациясы жүреді. Вириондар жиналғаннан кейін олар жасуша мембранасына және экзоцитоз арқылы көшетін цитоплазмалық вакуольдерге ауысады олар жасушадан тыс кеңістікке шығады. Вирус антигендерінің экспрессиясы вириондар жасушадан шыққанға дейін жасуша беті пайда болмайды, сондықтан антиденелер түзілуі мен интерферон синтезі салыстырмалы түрде кеш ынталандырылады. Вирустың әсерінен синцитийдің пайда болуы соңғысының тіндерге тез таралу мүмкіндігін анықтайды.

Вирустың әсері жасушалардың өткізгіштігінің жоғарылауына әкеледі мембраналар және альбуминге бай сұйықтықтың өкпенің интерстициальды тініне және альвеолалардың люменіне тасымалдануы. Бұл жағдайда ол жойылады альвеолалардың құлауына әкелетін беттік белсенді зат, газ алмасудың күрт бұзылуы нәтижесінде жедел респираторлық дистресс синдромы дамиды.

Науқастың иммуносупрессивті жағдайы дамуға ықпал етеді тыныс алу жолдарының оппортунистік бактериялық және микотикалық инфекциялары. Жаңа коронавирустық инфекцияның патогенезі жақсы түсінілмеген. Иммунитеттің ұзақтығы мен шиеленісі туралы мәліметтер

Қазіргі уақытта SARS-CoV-2 жоқ. Коронавирустар отбасының басқа өкілдері тудырған инфекцияларға қарсы Иммунитет тұрақты және мүмкін қайта жұқтыру [6].

Биоинформатикалық әдістер арқылы вирустың эволюциясын зерттеу вирустың жаңа нұсқаларын анықтауға, олардың қоғам денсаулығына ықтимал

қауіптерін бағалауға және өзгеретін эпидемиологиялық жағдайға сәйкес бақылау және вакцинация Стратегияларын жасауға мүмкіндік береді [7].

COVID-19-ға қатысты заманауи зерттеулер мен ғылыми гипотезалар ауруды түсінуде шешуші рөл атқарады. Көптеген зерттеулер әртүрлі бағыттарда белсенді түрде жүргізілуде:

- \* SARS-CoV-2 генетикалық өзгергіштігі және оның аурудың әртүрлі клиникалық көріністерімен байланысы.

- \* SARS-CoV-2 вирусына қарсы бағытталған вакциналар мен антиденелерді дамыту және оңтайландыру.

- \* COVID-19 емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттар мен иммуномодуляторлардың тиімділігін зерттеу.

- \* Вирусқа иммундық жауап беру механизмдерін және оның аурудың патогенезіндегі рөлін талдау.

- \* Аурудың ағымын диагностикалау, болжау және бақылау үшін биомаркерлерді анықтау.

- \* COVID-19 бақылауының таралуы мен тиімділігіне әсер ететін эпидемиологиялық және әлеуметтік факторларды зерттеу.

COVID-19-ға қатысты ғылыми гипотезалар көптеген мәселелерді қамтиды:

- \* SARS-CoV-2 вирусының пайда болуы және оның ықтимал көздері, соның ішінде зооотикалық ауысу гипотезасы және мүмкін зертханалық көздер туралы Гипотеза.

- \* Вирустың берілу механизмдері және оның әртүрлі хост организмдеріне бейімделу қабілеті туралы гипотезалар.

- \* Адамның генетикалық факторларының инфекцияның осалдығына және аурудың ауырлығына әсері туралы гипотезалар.

- \* ЦИТОКИНДІК дауыл мен тромбозды қоса алғанда, COVID-19 асқынуларының даму механизмдері туралы гипотезалар.

- \* COVID-19 ұзақ мерзімді салдары туралы гипотезалар, соның ішінде денсаулыққа ұзақ мерзімді әсер ету және созылмалы аурулардың дамуы.

Осы зерттеулер мен гипотезалардың барлығы COVID-19 пандемиясымен күресу және аурудың алдын алу, диагностикалау және емдеудің тиімді стратегияларын әзірлеу үшін маңызды [8].

## 1.2 Эпидемиология

SARS-CoV-2 вирусының табиғи резервуары Ұшпа болып табылады тышқандар. Сүтқоректілер қосымша резервуар бола алады, жарқанаттарды жеу, одан әрі таралуы адамдар. Оқшауланған штаммдардың филогенетикалық зерттеулері Ұшпа вирустарда кездесетін вирустардың геномдық тізбегі тышқандар, 99 пайыз пациенттерде оқшауланғанмен бірдей COVID-19-мен.

Бір қызығы, COVID-19 жасына және жынысына қарамастан барлық адамдарға әсер еткенімен, демографиялық айырмашылықтар әлі де бар. Мысалы, зерттеулер көрсеткендей, мужиныерде әйелдерге қарағанда



COVID-19 өлімі жоғары. Бұл иммундық жүйенің биологиялық айырмашылығына немесе темекі шегу және физикалық белсенділік деңгейі сияқты мінез-құлық пен әлеуметтік факторлардың айырмашылығына байланысты болуы мүмкін [9].

Сонымен қатар, аурудың таралуы мен ауырлығында әлеуметтік-экономикалық факторлар да маңызды рөл атқарады. Табысы төмен немесе медициналық қызметтерге қол жетімді адамдар тиісті емдеу мен профилактиканы алуда қосымша қиындықтарға тап болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда бұл белгілі бір қауымдастықтарда немесе әлеуметтік топтарда COVID-19-дан жоғары аурушаңдық пен өлімге әкелуі мүмкін [10].

Қазіргі уақытта инфекцияның негізгі көзі жұқтырған адам болып табылады, оның ішінде инкубациялық, продромальды кезеңнің соңында (мақсатты жасушалардан вирустың бөлінуінің басталуы) және клиникалық көріністер кезінде.

Берілу механизмі – аспирациялық. Берілу жолдары: ауа тамшысы (жөтелгенде, түшкіргенде, сөйлескенде вирустың бөлінуі) жақын қашықтықта байланыста болған кезде.

Байланыс және тұрмыстық жол берілу факторлары арқылы жүзеге асырылады: патогенмен ластанған су, тамақ және заттар (есік тұтқалары, смартфон экрандары). Вирустың қолдан қолға ауысу қаупі көздің, мұрынның және ауыздың шырышты қабаттары және аурулар дәлелденген.

Фекальды-ауызша механизмді жүзеге асыруға болады (SARS-CoV-2 жұқтырған науқастардың нәжіс үлгілерінде анықталды патоген).

SARS-CoV-2 берудің артифициалды механизмін іске асыру фактісі анықталды. ҚХР-да 1700-ден астам расталған көмек көрсеткен медицина қызметкерлерінің ауру жағдайлары COVID-19 науқастары.

Сезімталдық және иммунитет: қоздырғышқа сезімталдық халықтың барлық топтарында жоғары. Аурудың ауыр ағымы және өлім қаупі бар топтарға 60 жастан асқан адамдар жатады, созылмалы аурулары бар науқастар (тыныс алу органдарының аурулары, жүрек-тамыр жүйесі, онкологиялық аурулар). Өлім 2-ден 4% - ға дейін өзгереді.

SARS-CoV-2 вирусы қоршаған ортаға төзімділіктің төмендігімен сипатталады. УФО, дезинфекция әсерінен өледі 1 сағат ішінде 40 оС дейін қыздырғанда, 30 минут ішінде 56оС дейін. Заттардың бетінде 18-25С кезінде ол өміршеңдігін сақтайды 2-ден 48 сағатқа дейін [11].

### **1.3 Клиникалық көріністер**

COVID-19 клиникалық көріністері әртүрлі болуы мүмкін және жеңілден ауырға дейінгі белгілердің кең ауқымын қамтиды. Негізгі клиникалық белгілерге жоғары температура, жөтел, тыныс алудың қиындауы, шаршау және жалпы әлсіздік жатады. Кейбір науқастарда бұлшықет ауруы, тамақ ауруы, иіс пен дәмнің жоғалуы, диарея болуы мүмкін. Маңыздысы, әртүрлі

адамдарда симптомдар әртүрлі ауырлық дәрежесінде пайда болуы мүмкін, жеңіл формалардан ауыр формаларға дейін, ауруханаға жатқызуды және вентиляторды қолдауды қажет етеді. Кейбір науқастарда пневмония, жедел тыныс жетіспеушілігі, ардист, тромбоз және сепсис сияқты асқынулар болуы мүмкін. Клиникалық көріністердің кең ауқымын ескере отырып, COVID-19-ны ерте анықтау және диагностикалау пациентті дұрыс басқару және инфекцияның таралуын болдырмау үшін өте маңызды.

Вирустың эволюциясы эпидемиологиялық жағдай мен вирустың таралуын бақылау және алдын алу шараларының тиімділігі үшін де маңызды болуы мүмкін. Мысалы, оңай таралатын немесе иммундық жауапқа төзімді вирустың жаңа нұсқаларының пайда болуы жағдайлардың көбеюіне және жалпы COVID-19 жағдайының нашарлауына әкелуі мүмкін [12].

Сонымен қатар, COVID-19 жедел респираторлық дамумен ауыр жағдайларда көрінуі мүмкін дистресс синдромдары (Ards), бұл қарқынды терапияны және механикалық желдетуді қолдануды қажет етеді. Ауыр COVID-19 пациенттерінде цитокиндік дауыл пайда болуы мүмкін, бұл қабынудың жоғарылауымен және тіндердің зақымдалуымен бірге жүретін дененің күшті иммундық реакциясы. Бұл көптеген органдардың жеткіліксіздігіне және өлім-жітімнің жоғарылауына әкелуі мүмкін [13].

COVID-19 клиникалық көріністерінің қызықты аспектісі-олардың уақыт өте келе өзгергіштігі. Пандемия кезінде аурудың типтік белгілері мен құрылымында өзгерістер болды, бұл вирустың эволюциясына, оның нұсқаларының өзгеруіне және жаңа жағдайларға бейімделуіне байланысты болуы мүмкін. Бұл пандемияны тиімді бақылау үшін вирусты үнемі бақылау және зерттеу қажеттілігін көрсетеді [14].

COVID-19 ауруының сипаттамаларына аурудың ауыр түрлерін жұқтыру және дамыту ықтималдығын анықтайтын демографиялық, әлеуметтік және медициналық факторлардың кең ауқымы кіреді. Зерттеулер көрсеткендей, барлық жастағы адамдар жұқтыруы мүмкін, алайда егде жастағы топтар мен белгілі бір медициналық жағдайлары бар адамдар ауыр симптомдар мен асқынулардың дамуына бейім. Басқа қауіп факторларына жүрек ауруы, қант диабеті және семіздік сияқты созылмалы аурулардың болуы жатады [15].

COVID-19 таралуын тиімді бақылау үшін осы факторлардың барлығын ескеру және әртүрлі популяциялардағы ауру қаупі мен аурудың ауырлығындағы айырмашылықтарды ескеретін алдын алу шараларының стратегияларын әзірлеу

COVID-19 пациенттерінің үлкен ағыны қарқынды терапия бөлімшелерінің (ICU) шамадан тыс жүктелуіне және механикалық желдету аппараттарының жетіспеушілігіне әкелді. Бұл медицина қызметкерлеріне шектеулі ресурстарды бөлу туралы шешім қабылдауға мәжбүр болған кезде қиын этикалық және моральдық дилеммалар туғызды.

Сонымен қатар, созылмалы аурулары бар көптеген науқастар ресурстарды COVID-19-мен күресуге бағыттауға байланысты әдеттегі медициналық көмекке қол жеткізу проблемаларына тап болды. Бұл

пациенттердің нашарлауына және олардың негізгі ауруларына байланысты өлімге әкелуі мүмкін [16].

## 2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

### 2.1 TargetScan сайты бойынша геномдық деректерді талдау

TargetScan-адам геномындағы болжамды микроРНК (miRNA) нысандарына жан-жақты шолу жасайтын танымал онлайн дерекқор (3сурет). Принстон университетінің Льюис-Сиглер интегративті геномика институтының зерттеушілер тобы әзірлеген және қолдайтын TargetScan микроРНК нысандарын жоғары дәлдікпен болжау үшін ең сенімді және кеңінен қолданылатын ресурстардың бірі болып табылады.

The screenshot shows the TargetScanHuman website interface. At the top, there is a logo for TargetScanHuman with the tagline "Prediction of microRNA targets" and "Release 8.0: September 2021" by Agarwal et al., 2015 and McGeary, Lin et al., 2019. Below the logo, there are navigation links: "[Go to TargetScanMouse]", "[Go to TargetScanWorm]", "[Go to TargetScanFly]", and "[Go to TargetScanFish]". The main search area is titled "Search for predicted microRNA targets in mammals". It contains three main steps: 1. "Select a species" with a dropdown menu set to "Human". 2. "Enter a human gene symbol (e.g. 'Hmga2') or an Ensembl gene (ENSG00000149948) or transcript (ENST00000403881) ID". 3. "Do one of the following:" with four radio button options for selecting a microRNA family: "broadly conserved\*", "conserved\*", "poorly conserved but confidently annotated", and "another miRBase annotation". There is also a text input field for "Enter a microRNA name (e.g. 'miR-9-5p')". At the bottom of the form are "Submit" and "Reset" buttons. A small footnote explains the "broadly conserved" category: "\* broadly conserved = conserved across most vertebrates, usually to zebrafish; conserved = conserved across most mammals, but usually not beyond placental mammals". The footer includes "TargetScan Release 8.0", "© 2004-2022 Whitehead Institute for Biomedical Research", and "Whitehead Institute for Biomedical Research" with a "Competitive" logo.

3 - сурет – Сүтқоректілердегі микроРНК нысандарын іздеуге арналған TargetScan бағдарламасының интерфейсі [TargetScan бағдарламасынан алынды]

МикроРНК-транскрипциядан кейінгі деңгейде ген экспрессиясын реттейтін, әдетте ұзындығы 22 нуклеотидтен тұратын шағын кодталмаған РНК молекулаларының класы. Олар бұған көбінесе 3' аударылмаған аймақта (UTR) орналасқан және олардың деградациясына немесе трансляциялық тежелуіне әкелетін белгілі бір мақсатты мрнк-мен байланысу арқылы қол жеткізеді. Мирнк көптеген биологиялық процестерге, соның ішінде дамуға, дифференциацияға, пролиферацияға және апоптозға қатысады және олардың реттелмеуі қатерлі ісік, жүрек-қан тамырлары аурулары және неврологиялық бұзылулар сияқты адамның әртүрлі ауруларына қатысты.

TargetScanHuman жүйелі түрде адамның 3' UTR тізбегін сақталған miRNA байланыстыру орындарына сканерлейді және нысанаға алу ықтималдығын көрсететін балл береді. Бағалау мирнк-мрнк өзара әрекеттесуінің термодинамикалық тұрақтылығы, түрлер бойынша байланысу орнының эволюциялық сақталуы және сайттың мирнк-ға қолжетімділігі сияқты әртүрлі

ерекшеліктерді ескереді. Нәтижелер пайдаланушыларға ген атауы, қосылу нөмірі немесе реттілігі бойынша миРНК нысандарын іздеуге мүмкіндік беретін пайдаланушыға ыңғайлы пішімде көрсетіледі.

TargetScanHuman негізгі және трансляциялық зерттеулерде miRNA делдалдығымен күрделі реттеуші желілерді ашу және олардың ауру патогенезі мен терапиясындағы рөліне жарық түсіру үшін кеңінен қолданылды. Ол сондай-ақ басқа құралдармен және мәліметтер базасымен біріктірілген, мысалы microRNA.org, miRBase және DAVID, миРНК зерттеулеріне арналған кешенді платформаны қамтамасыз ету. Тұтастай алғанда, TargetScanHuman миРНК мен олардың мақсатты гендері арасындағы күрделі өзара әрекеттесулерді түсінуге мүдделі зерттеушілер мен клиникалар үшін маңызды ресурс болып табылады.

МикроРНК мақсаттарын болжаудың негізгі функциясынан басқа, TargetScanHuman өзінің ыңғайлылығы мен пайдалылығын арттыру үшін қосымша мүмкіндіктер мен ресурстарды ұсынады.

Осындай ерекшеліктердің жиыны сақталған байланыстыру орнын ғана емес, сонымен қатар оның айналасындағы контексті де ескереді, мысалы, басқа миРНК байланыстыратын орындардың болуы, РНК байланыстыратын ақуыздар немесе РНК құрылымы. Бұл балл миРНК-ның мақсатты бағытталуын нақтырақ болжауға мүмкіндік береді және биологиялық тұрғыдан ең маңызды мақсатты гендерге басымдық беруге көмектеседі [17].

Тағы бір ерекшелігі-пакеттік өңдеу арқылы бір уақытта бірнеше генді немесе миРНК-ны талдау мүмкіндігі. Бұл пайдаланушыларға гендік желіні талдауды және функционалдық аннотацияны жеңілдететін қызығушылық тудыратын гендер жиынтығы үшін болжамды мақсаттардың немесе реттеуші miRNA-лардың толық тізімін алуға мүмкіндік береді.

TargetScanHuman сонымен қатар микроРНК-ны нысанаға алуға қатысты әртүрлі статистика мен деректер жиынына қол жеткізуді қамтамасыз етеді, мысалы, сайтты сақтау көрсеткіші, тұқымдар тобының көрсеткіші және гендік онтологиялық талдау. Бұл ресурстар миРНК биологиясын және оның жасушалық процестермен және ауру жолдарымен байланысын тереңірек талдауға мүмкіндік береді.

Қорытындылай келе, TargetScanHuman-бұл микроРНК мақсаттарын болжау және талдау үшін қуатты және пайдаланушыға ыңғайлы ресурс, оның әмбебаптығы мен ыңғайлылығын арттыру үшін көптеген мүмкіндіктері мен ресурстары бар. Оны кеңінен қолдану және зерттеу қауымдастығының үздіксіз әзірлеуі оның микроРНК-ны реттеу және оның клиникалық қолданылуы туралы түсінігімізді ілгерілетудегі құндылығы мен маңыздылығын көрсетеді [18].

## **2.2 ENCORI сайты**

ENCORI сайты-жасушалардағы ген экспрессиясын реттеуде маңызды рөл атқаратын молекулалар микроРНК (miRNA) зерттеу үшін жасалған онлайн

ресурс (4 сурет). Ол ғылыми зерттеушілерге мәліметтер базасы, деректерді талдау бағдарламалық жасақтамасы және эксперименттік нұсқаулар сияқты микроРНК деректерімен жұмыс істеу құралдарын ұсынады.

The screenshot shows the ENCORI website interface. The main content area displays the 'ceRNA Interaction Network of MYC in Human'. A table lists various ceRNA-gene interactions. The table has the following columns: ceRNA Gene ID, ceRNA Name, ceRNA Type, Gene ID, Gene Name, Gene Type, HitMiRNum, p-value, FDR, and Pan-Cancer. The table contains 10 rows of data. Below the table, there are search boxes for each column and a 'Show 10 entries' indicator. The footer of the page contains the copyright information: 'Copyright © 2023-2024 Qu Lab, School of Life Science, Sun Yat-sen University, China'.

ceRNA Gene ID	ceRNA Name	ceRNA Type	Gene ID	Gene Name	Gene Type	HitMiRNum	p-value	FDR	Pan-Cancer
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000156052	GNAQ	protein_coding	22	5.521e-8	8.448e-6	14
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000100632	ERH	protein_coding	13	1.031e-7	8.448e-6	17
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000172292	CERS6	protein_coding	25	1.393e-7	8.448e-6	20
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000138078	PREPL	protein_coding	22	5.370e-7	2.054e-5	20
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000110321	EIF4G2	protein_coding	19	2.708e-6	8.287e-5	19
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000165908	TM4SF1	protein_coding	17	3.130e-5	8.287e-5	16
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000102098	SCML2	protein_coding	16	3.655e-6	8.287e-5	15
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000149591	TAGLN	protein_coding	8	3.723e-6	8.287e-5	18
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000005075	POLR2J	protein_coding	7	4.446e-5	8.287e-5	21
ENSG00000136997	MYC	protein_coding	ENSG00000009875	MKNK2	protein_coding	20	4.477e-6	8.287e-5	15

4 - сурет – ENCORI дерекқорының интерфейсі [ENCORI бағдарламасынан алынды]

Сайттың негізгі функцияларының бірі-38000-нан астам молекулалар мен 200-ден астам организмдер, соның ішінде адамдар, тышқандар, егеуқұйрықтар, балықтар мен жәндіктер туралы ақпаратты қамтитын микроРНК дерекқоры. Онда микроРНК құрылымы, экспрессия орны және жасуша процестеріндегі қызметі туралы мәліметтер бар.

Сайт сонымен қатар онкогенез, иммундық жауап және жасуша дифференциациясы сияқты әртүрлі биологиялық процестерді зерттеу үшін пайдаланылуы мүмкін микроРНК деректерді талдау бағдарламалық құралын ұсынады.

ENCORI сонымен қатар микроРНК экстракциясы және окшаулау хаттамаларын, сондай-ақ микроРНК сандық талдау және дифференциалды экспрессия әдістерін қоса, микроРНК эксперименттерін жүзеге асыру үшін ресурстарды ұсынады.

ENCORI сайты ғалымдарға көптеген микроРНК деректерімен жұмыс істеуге және оларды оңай талдауға мүмкіндік береді. Осы ресурстың арқасында зерттеушілер гендік экспрессияны реттеу механизмдерін түсіну және әртүрлі ауруларды емдеудің жаңа әдістерін әзірлеу жолында өнімдірек және дәлірек зерттеулер жүргізе алады [19].

### 3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

#### 3.1 Covid-19 індетімен байланысатын гендер тізімі

SARS-CoV-2 вирусынан туындаған COVID-19 бүкіл әлем бойынша миллиондаған адамдарға әсер еткен жаһандық пандемияға айналды. Вирустың адам ағзасымен өзара әрекеттесуінің молекулалық механизмдерін түсіну тиімді емдеу және алдын алу әдістерін әзірлеу үшін өте маңызды. Бұл зерттеу *ACE2*, *TLR7*, *CXCL10*, *PLG* және *TMPRSS2* сияқты негізгі гендерді және олардың COVID-19 патогенезіне әсерін қарастырады (кесте-1).

1 Кесте – гендердің экспрессиясы және әртүрлі ұлпалар мен мүшелердегі микроРНК-мен әрекеттесуі

Ген	Геннің толық атауы	МикроРНК	Ағзада кездесетін аймағы
<i>ACE2</i>	Angiotensin-converting Enzyme 2	miR-200bc-3p	Өкпеде, бүйректе, жүректе, ішекте
<i>TLR7</i>	Toll-like Receptor 7	miR-548ap-3p	Иммундық жүйені әлсірету
<i>CXCL10</i>	C-X-C motif Chemokine Ligand 10	miR-15-5p	Тіндер мен мүшелерде
<i>PLG</i>	plazminogen	miR-203a-3p	Қан ұйығыштарын еріту процесінде, плазминогенді белсендіру, тромбоздың геморрагиялық асқыну қауіпі
<i>TMPRSS2</i>	Transmembrane Protease, serine 2	miR-98-5p	Протеаза тыныс алу жолдарының эпителий жасушаларында

#### 3.2 TargetScan дерекқоры арқылы гендерді биоинформатикалық талдау

Адамның *ACE2* генінің TargetScan талдау нәтижелері сурет-5-те көрсетілген. TargetScan-ген экспрессиясын реттеуге қабілетті шағын кодталмаған РНК-лар болып табылатын микромассивтердің (miRNAs)

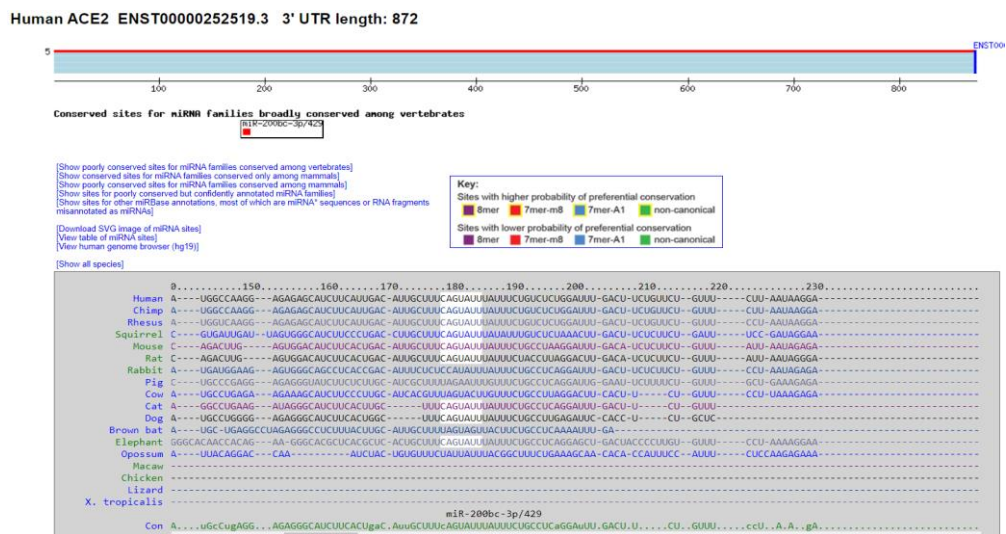


ықтимал нысандарын болжайтын есептеу құралы. Суретте ACE2 генінің 3'аударылмайтын аймағында (UTR) болжанған микроРНК сайттарының кестесі берілген. 3'UTR - бұл ақуызға айналмайтын және көбінесе микроРНК-ны реттеуге бағытталған мРНК бөлімі.

Кестедегі әрбір жол ықтимал микроРНК байланыстыру орнын білдіреді. Кесте бағандарында келесі ақпарат бар: Сайт түрі, микроРНК сайтының бірінші нуклеотидінің 3' UTR-дегі орны, микроРНК сайтының соңғы нуклеотидінің 3' UTR-дегі орны, микроРНК тұқым учаскесі (бұл белгілі бір мРНК-мен байланысуға жауапты микроРНК-ның 5'ұшындағы 7-8 нуклеотид), микроРНК сайты сақталған түр, микроРНК сайтының функционалды болу ықтималдығының өлшемі болып табылатын консервативті байланыстыру ықтималдығын бағалау (pct) (жоғары pct ұпайлары функционалдылықтың жоғары ықтималдығын көрсетеді) және Context ұпайы++, бұл микроРНК сайтының репрессиясының болжамды тиімділігінің өлшемі (context жоғары бағалары репрессияның жоғары болжамды тиімділігін көрсетеді). Кестеде сонымен қатар әр микроРНК сайтының консервативті деңгейін көрсететін түс шкаласы бар. Pct және Context Сайты жоғары бағаланған сайттар функционалды, сондықтан көк түстің қараңғы реңктеріне боялған.

TargetScan талдау нәтижелері ACE2 гені бірқатар микроРНК үшін ықтимал мақсат екенін көрсетеді. ACE2 генінің 3' UTR-де сақталған микроРНК сайттарының болуы бұл микроРНК-лар ACE2 генінің экспрессиясын реттей алатынын көрсетеді. PCT және бағалаулары осы микроРНК сайттарының кейбірінің функционалды болуы мүмкін екендігі туралы қосымша дәлелдер береді. Дегенмен, бұл жай ғана болжамдар екенін ескеру маңызды және бұл микроРНК-лар ACE2 генінің экспрессиясын шынымен реттейтінін растау үшін қосымша эксперименттік валидация қажет.

ACE2 гені COVID-19 тудыратын SARS-CoV-2 вирусының негізгі рецепторы болып табылады. Сондықтан ACE2 генінің экспрессиясын реттейтін микроРНК COVID-19 сезімталдығына немесе ауырлығына әсер етуі мүмкін.



5 - сурет – *ACE2* генінің Targetscan сайтында зерттеу нәтижесі  
TLR7 генін талдау және оның COVID-19-ға әсері

Талдау нәтижелері *ACE2* генінің 3'-UTR аймағында бірнеше маңызды микроРНК байланыстыру орындарының бар екенін көрсетті (сурет-6) – miR-200c-3p, miR-200b-3p және miR-429 микроРНК-лары *ACE2* генінің 3'-UTR аймағында болжанған байланысу орындарына ие.

miR-200c-3p және miR-200b-3p үшін Context++ score мәні -0.23 және Context++ score перцентилі 96, бұл олардың жоғары болжалды репрессиялық тиімділігін көрсетеді. miR-429 үшін Context++ score мәні -0.20 және Context++ score перцентилі 95, бұл да оның ықтимал функционалдық рөлін көрсетеді. Барлық үш микроРНК үшін сақталған тармақтың ұзындығы 3.164 және Pct мәні 0.40, бұл олардың сақталғандығы мен мүмкін функционалдылығын көрсетеді.

*ACE2* генінің COVID-19 патогенезінде маңызды рөл атқаратыны белгілі. Сондықтан, *ACE2* генінің экспрессиясын реттейтін микроРНК-лар SARS-CoV-2 инфекциясына және COVID-19 сезімталдығына ықпал етуі мүмкін. Бұл микроРНК-лардың *ACE2* генінің экспрессиясын реттеудегі рөлі қосымша эксперименттік зерттеулерді талап етеді, бірақ алынған нәтижелер олардың маңызды ықпалын көрсетеді.

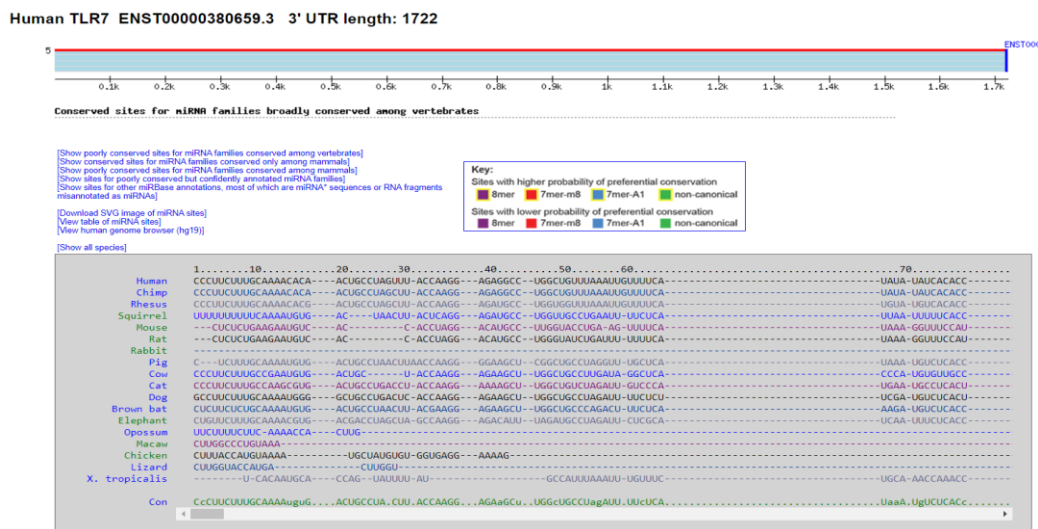
Осылайша, miR-200c-3p, miR-200b-3p және miR-429 микроРНК-ларының *ACE2* генінің экспрессиясына әсері COVID-19 терапиясы мен профилактикасы үшін жаңа мүмкіндіктер ашуы мүмкін.

	Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom)	Site type	Context++ score	Context++ score percentile	Weighted context++ score	Conserved branch length	Pct
Position 179-185 of ACE2 3' UTR	5' ...CAUUGACAUUGCUUU-CAGUAAUU...       3' AGGUAGUAAUGGCCGUCAUAAU	7mer-m8	-0.23	96	-0.23	3.164	0.40
hsa-miR-200c-3p							
Position 179-185 of ACE2 3' UTR	5' ...CAUUGACAUUGCUUU-CAGUAAUU...       3' AGUAGUAAUGGCCGUCAUAAU	7mer-m8	-0.23	96	-0.23	3.164	0.40
hsa-miR-200b-3p							
Position 179-185 of ACE2 3' UTR	5' ...CAUUGACAUUGCUUU-CAGUAAUU...       3' UGCCAAAUGGUCUGCAUAAU	7mer-m8	-0.20	95	-0.20	3.164	0.40
hsa-miR-429							

6 - сурет – *ACE2* генінің Targetscan сайтында зерттеу нәтижесі

Сурет-7-де көріп тұрғанымыздай Targetscan веб-сайтында адамның *TLR7* гендік талдауының нәтижелерін көрсетеді. *TLR7*-иммундық жүйеде маңызды рөл атқаратын ақуызды кодтайтын ген. Ол вирустық РНК-ны тануға және иммундық жауапты белсендіруге жауап береді. Targetscan талдауы *TLR7* генінде микроРНК (siRNA) үшін бірнеше байланыстыру орындары бар екенін көрсетеді. МикроРНК-ген экспрессиясын реттей алатын қысқа РНК молекулалары. Зерттеулер *TLR7* генінің COVID-19 дамуында рөл атқаруы мүмкін екенін көрсетті. Мысалы, бір зерттеу *TLR7* генінде полиморфизмі бар адамдар COVID-19 инфекциясына көбірек бейім екенін көрсетті. *TLR7* COVID-19-ға әсер етуі мүмкін бірнеше механизмдер бар. Біріншіден, *TLR7* SARS-CoV-2 РНК-ны тани алады және иммундық жауапты белсендіреді. Бұл денеге вирустық инфекцияға тезірек жауап беруге мүмкіндік береді. Екіншіден, *TLR7* қабыну реакциясын реттеуде рөл атқаруы мүмкін. Қабыну

иммундық жауаптың маңызды бөлігі болып табылады, бірақ шамадан тыс қабыну COVID-19 асқынуларына әкелуі мүмкін. Үшіншіден, *TLR7* дендритті жасушалар мен Т жасушалары сияқты басқа иммундық жасушалармен әрекеттесіп, олардың қызметіне әсер етуі мүмкін. Бұл өзара әрекеттесу вирусқа тиімді иммундық жауапты үйлестіру үшін өте маңызды болуы мүмкін.



7 - сурет – *TLR7* генінің TargetScan сайтында зерттеу нәтижесі

TargetScan талдау нәтижелері *TLR7* генінің 3'-UTR аймағында бірнеше маңызды микроРНК байланыстыру орындарының бар екенін көрсетті (сурет-8). miR-548ар-3р, miR-2861-5р, miR-4260, miR-4524а-5р сияқты микроРНК-лар *TLR7* генінің 3'-UTR аймағында болжанған байланысу орындарына ие.

miR-2861-5р үшін Context++ score мәні -0.34 және Context++ score перцентилі 99, бұл оның жоғары болжалды репрессиялық тиімділігін көрсетеді. miR-4260 және miR-4524а-5р үшін Context++ score мәндері сәйкесінше -0.31 және -0.30, ал Context++ score перцентильдері 98, бұл да олардың ықтимал функционалдық рөлін көрсетеді.

Басқа микроРНК-лар, мысалы miR-124-3р, miR-3611-5р, miR-3190-3р, miR-6085-5р және miR-940, да *TLR7* генінің 3'-UTR аймағында болжанған байланысу орындарына ие, бірақ олардың Context++ score мәндері салыстырмалы түрде төмендеу, бұл олардың репрессиялық тиімділігінің төменірек болуы мүмкін екендігін көрсетеді.

Осылайша, бұл микроРНК-лардың *TLR7* генінің экспрессиясын реттеудегі рөлі COVID-19 иммундық жауабында маңызды болуы мүмкін. *TLR7* гені вирустық РНК тануға қатысады, сондықтан оның экспрессиясын реттейтін микроРНК-лар инфекцияға жауап беру механизмдерінде маңызды рөл атқаруы мүмкін.

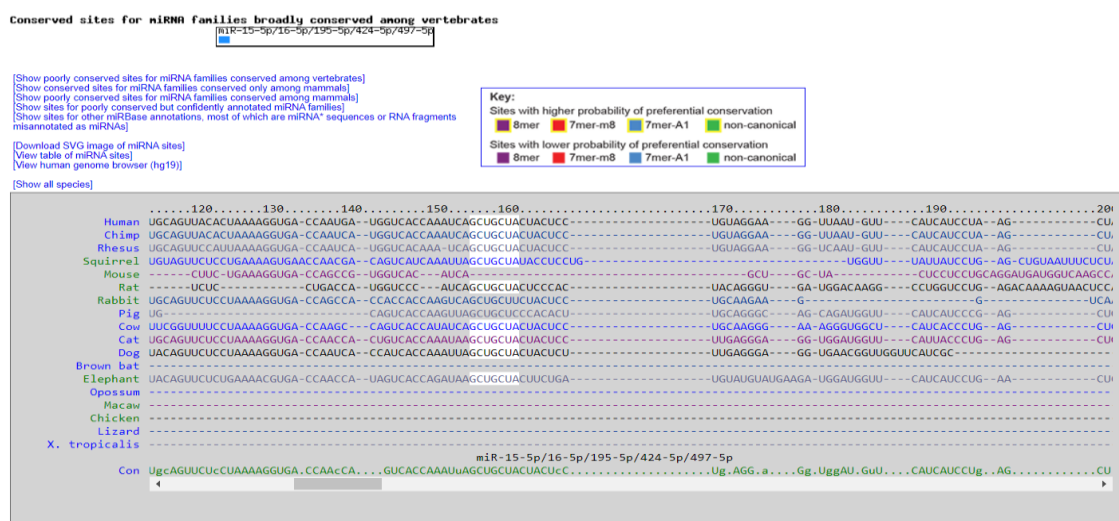
	Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom)	Site type	Context++ score	Context++ score percentile	Weighted context++ score	Conserved branch length	Pct
Position 19-25 of TLR7 3' UTR	5' ...UUCUUUGCAAACACAACUGCCU...       3' GACCACGUUUUCA-UUGACGGU	7mer-m8	-0.25	93	-0.25	0	N/A
Position 20-27 of TLR7 3' UTR	5' ...UCUUUGCAAACACA-ACUGCCUA...       3' CUGCAGACUUGCAGUGACGGAC	8mer	-0.34	99	-0.34	0	N/A
Position 20-27 of TLR7 3' UTR	5' ...UCUUUGCAAACACAACUGCCUA...       3' UGUCGGCGAUCGUUAUG--UGACGGAU	8mer	-0.31	98	-0.31	0	N/A
Position 20-27 of TLR7 3' UTR	5' ...UCUUUGCAAACACAACUGCCUA...       3' GUUAGUCGAUUACUGUGACGGAU	8mer	-0.30	98	-0.30	0	N/A
Position 21-27 of TLR7 3' UTR	5' ...CUUUGCAAACACAACUGCCUAG...       3' GGACAGUCGGGUGAAGACGGAC	7mer-A1	-0.14	91	-0.14	0	N/A
Position 21-27 of TLR7 3' UTR	5' ...CUUUGCAAACACAACUGCCUAG...       3' ACAGUAGGACGAAGACGGAG	7mer-A1	-0.08	88	-0.08	0	N/A
Position 21-27 of TLR7 3' UTR	5' ...CUUUGCAAACACAACUGCCUAG...       3' CUUUGCAAACACAACUGCCUAG...	7mer-A1	-0.11	79	-0.11	0.073	N/A
Position 21-27 of TLR7 3' UTR	5' ...CUUUGCAAACACAACUGCCUAG...       3' GUACAGGUGGAGGACGGAC	7mer-A1	-0.11	79	-0.11	0.073	N/A
Position 21-27 of TLR7 3' UTR	5' ...CUUUGCAAACACAACUGCCUAG...       3' CCCCUCGCCCCGGACGGAA	7mer-A1	-0.10	78	-0.10	0.073	N/A

## 8 - сурет – TLR7 генінің 3'аударылмаған аймағының (UTR) бөлігі

Төмендегі 9-шы суретте TCGA (қатерлі ісік геномы атласы) деректеріне негізделген CXCL10 гендік талдауы болып табылады. CXCL10 — иммундық жүйенің бөлігі болып табылатын ақуызды кодтайтын ген. Бұл ақуыз иммундық жасушаларды инфекция орнына тартуға көмектеседі.

Талдау көрсеткендей, CXCL10 генінің экспрессиясы COVID-19 пациенттерінде артады. Бұл CXCL10 гені COVID-19 инфекциясы кезінде белсендіретінін білдіреді.

CXCL10 генінің экспрессиясының жоғарылауы COVID-19 белгілерінің дамуында рөл атқаруы мүмкін. CXCL10 протеині иммундық жасушаларды инфекция орнына тартуға көмектеседі. Бұл қабынуға және COVID-19-мен байланысты басқа белгілерге әкелуі мүмкін.



## 9 - сурет – CXCL10 генінің 3'аударылмаған аймағының (UTR) бөлігі

TargetScan талдау нәтижелері CXCL10 генінің 3'-UTR аймағында бірнеше маңызды микроРНК байланыстыру орындарының бар екенін көрсетті (сурет-10). hsa-miR-497-5p, hsa-miR-5582-5p, hsa-miR-424-5p, hsa-miR-4269, hsa-miR-



6880-3р, hsa-miR-155-5р сияқты микроРНК-лар *CXCL10* генінің 3'-UTR аймағында болжанған байланысу орындарына ие.

hsa-miR-497-5р үшін Context++ score мәні -0.36 және Context++ score перцентилі 98, бұл оның жоғары болжалды репрессиялық тиімділігін көрсетеді. hsa-miR-5582-5р және hsa-miR-424-5р үшін Context++ score мәндері сәйкесінше -0.34 және -0.33, ал Context++ score перцентильдері 97 және 96, бұл да олардың ықтимал функционалдық рөлін көрсетеді.

Барлық алты микроРНК үшін сақталған тармақтың ұзындығы 3.867 және Pct мәні 0.66, бұл олардың сақталғандығы мен мүмкін функционалдылығын көрсетеді.

Осылайша, бұл микроРНК-лардың *CXCL10* генінің экспрессиясын реттеудегі рөлі COVID-19 иммундық жауабында маңызды болуы мүмкін. *CXCL10* гені иммундық жауапты реттеуде маңызды рөл атқарады, сондықтан оның экспрессиясын реттейтін микроРНК-лар инфекцияға жауап беру механизмдерінде маңызды рөл атқаруы мүмкін.

	Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom)	Site type	Context++ score	Context++ score percentile	Weighted context++ score	Conserved branch length	Pct
Position 156-162 of CXCL10 3' UTR	5' ... AUGGUCACCAAUCA-GCUGCUAC ... 3' UGUUUGGUGACACGACGAC	7mer-A1	-0.36	98	-0.36	3.867	0.66
hsa-miR-497-5p							
Position 156-162 of CXCL10 3' UTR	5' ... AUGGUCACCAAUCA-GCUGCUAC ... 3' GUGUUUGGUAUACACGACGAU	7mer-A1	-0.34	97	-0.34	3.867	0.66
hsa-miR-15a-5p							
Position 156-162 of CXCL10 3' UTR	5' ... AUGGUCACCAAUCA-GCUGCUAC ... 3' ACAUUUGGUAUACACGACGAU	7mer-A1	-0.34	97	-0.34	3.867	0.66
hsa-miR-15b-5p							
Position 156-162 of CXCL10 3' UTR	5' ... AUGGUCACCAAUCAGCUGCUAC ... 3' AAGUUUGUACUUAACGACGAC	7mer-A1	-0.33	96	-0.33	3.867	0.66
hsa-miR-424-5p							
Position 156-162 of CXCL10 3' UTR	5' ... AUGGUCACCAAUCAGCUGCUAC ... 3' UCCUCAGAAGCGUGACGACGAA	7mer-A1	-0.33	96	-0.33	3.867	0.66
hsa-miR-6838-5p							
Position 156-162 of CXCL10 3' UTR	5' ... AUGGUCACCAAUCAGCUGCUAC ... 3' GCGGUUAUAAUACGACGACGAU	7mer-A1	-0.28	94	-0.28	3.867	0.66
hsa-miR-16-5p							
Position 156-162 of CXCL10 3' UTR	5' ... AUGGUCACCAAUCAGCUGCUAC ... 3' CGGUUAUAAAGACACGACGAU	7mer-A1	-0.28	94	-0.28	3.867	0.66
hsa-miR-195-5p							

## 10 - сурет – *CXCL10* генінің 3'аударылмаған аймағының (UTR) бөлігі

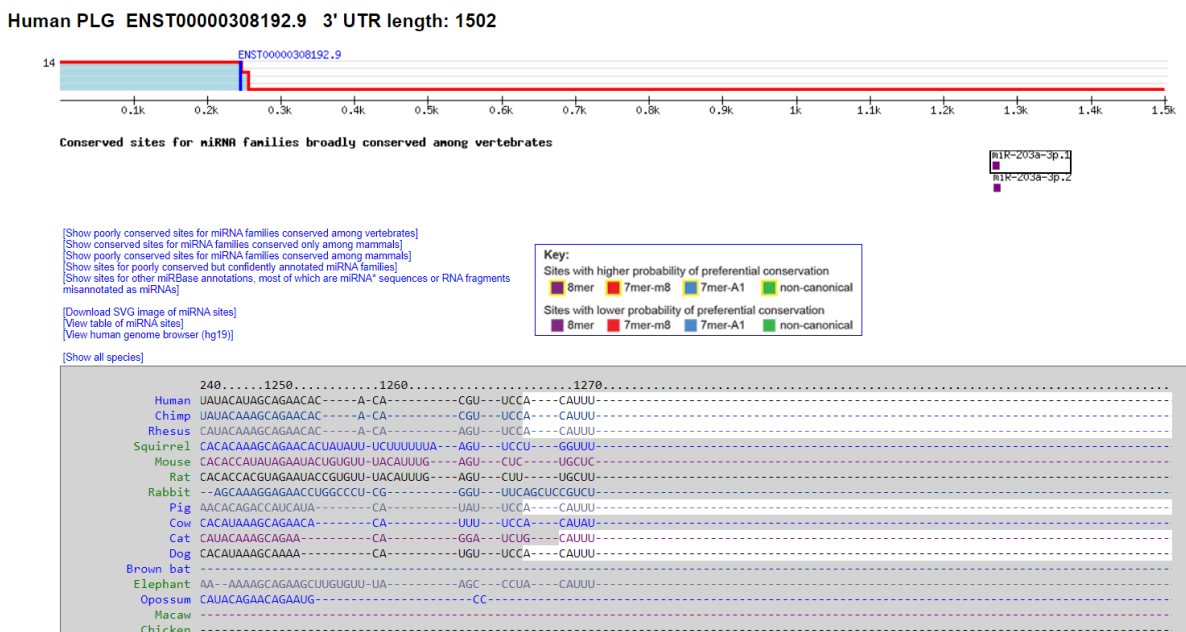
Сурет-11-де Targetscan сайтынан *PLG* (плазминоген) генінің талдауы. *PLG*-қанның ұюында және фибринолизде (қан ұйығыштарының ыдырауында) маңызды рөл атқаратын плазминоген ақуызын кодтайтын ген.

Суреттегі *PLG* генінің талдауы бірнеше негізгі ойларды көрсетеді. МикроРНК сайттарының консервативтілігі *PLG* геніне комплементарлы микроРНК сайттары сүтқоректілердің әртүрлі түрлері арасында жақсы сақталатынын көрсетеді. Бұл дегеніміз, бұл микроРНК сайттары *PLG* генінің экспрессиясын реттеуде маңызды рөл атқарады. COVID-19 байланысы *PLG* геніндегі полиморфизмдер COVID-19 даму қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін екенін көрсететін зерттеулермен расталады.

*PLG* генінің COVID-19-ға әсер ететін нақты механизмі толық түсінілмеген. Алайда, *PLG* геніндегі полиморфизмдер SARS-CoV-2 вирусына иммундық жауапқа әсер етуі мүмкін деп саналады.

Бірнеше мүмкін механизмдер бар. Біріншіден, SARS-CoV-2 гиперкоагуляцияны тудыруы мүмкін (қан ұюының жоғарылауы), бұл қан ұйығыштарына және басқа асқынуларға әкелуі мүмкін. *PLG* геніндегі

полиморфизмдер плазминогеннің белсенділігіне әсер етуі мүмкін, бұл өз кезегінде қанның ұюына әсер етуі мүмкін. Екіншіден, SARS-CoV-2 денеде қатты қабынуды тудыруы мүмкін. *PLG* геніндегі полиморфизмдер қабыну реакциясына әсер етуі мүмкін, бұл адамды ауыр COVID-19 ағымына сезімтал етеді. Үшіншіден, *PLG* вирустық инфекцияларға иммундық жауапта рөл атқаруы мүмкін. *PLG* геніндегі полиморфизмдер иммундық жүйенің SARS-CoV-2-мен күресу қабілетіне әсер етуі мүмкін.



11 - сурет – *PLG* генінің 3'аударылмаған аймағының (UTR) бөлігі

TargetScan талдау нәтижелері *PLG* генінің 3'-UTR аймағында бір маңызды микроРНК байланыстыру орны бар екенін көрсетті (сурет-12). hsa-miR-200a-3p-1 микроРНК *PLG* генінің 3'-UTR аймағында болжанған байланысу орнына ие.

hsa-miR-200a-3p-1 үшін Context++ score мәні -0.10 және Context++ score перцентилі 87, бұл оның болжалды репрессиялық тиімділігін көрсетеді. Weighted context++ score мәні 0.00 болғандықтан, бұл сайттың репрессиясының тиімділігі орташа болуы мүмкін. Сақталған тармақтың ұзындығы 1.869 және Pct мәні 0.23, бұл оның эволюциялық сақталуы мен мүмкін функционалдылығын көрсетеді.

*PLG* гені (плазминоген) фибринолиз процесіне қатысады, ол тромбтарды еріту үшін маңызды. Сондықтан, *PLG* генінің экспрессиясын реттейтін микроРНК-лар коагуляция мен фибринолиз теңгеріміне ықпал ете алады (12 сурет).. Осылайша, hsa-miR-200a-3p-1 микроРНК-ның *PLG* генінің экспрессиясын реттеудегі рөлі COVID-19 патогенезінде маңызды болуы мүмкін, себебі тромбоздың алдын алу және геморрагиялық асқынуларды басқару үшін фибринолиз процесінің реттелуі өте маңызды.

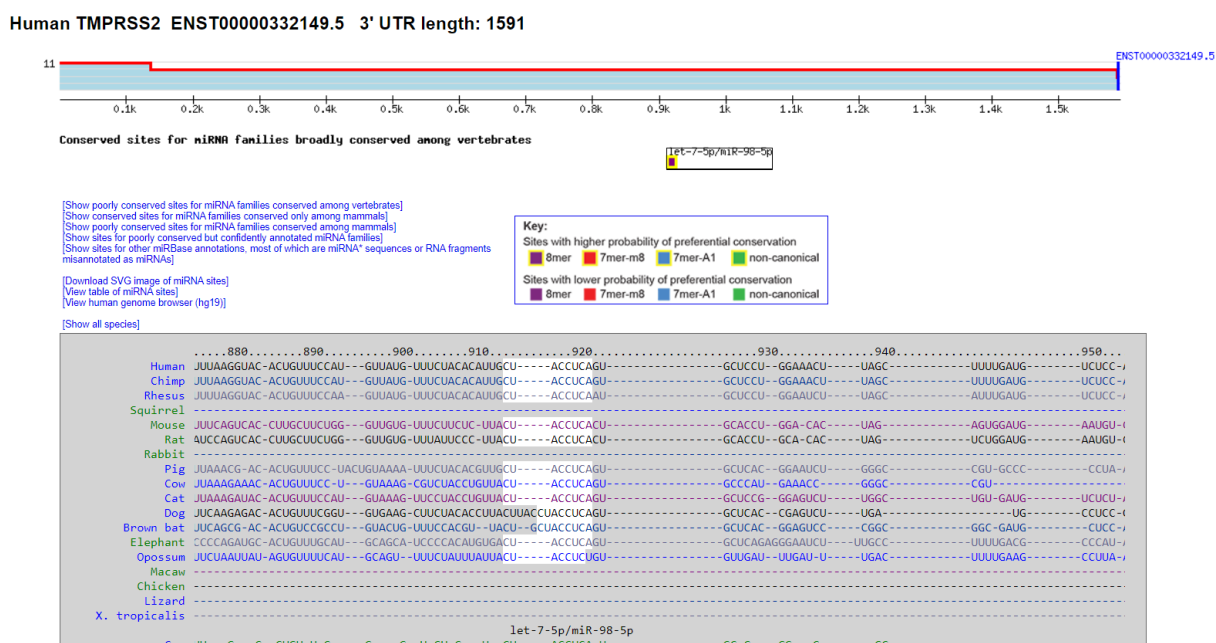


	Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom)	Site type	Context++ score	Context++ percentile	Weighted context++ score	Conserved branch length	Pct
Position 1267-1274 of PLG 3' UTR	5' ... GAACACACAGUCCACAUUCA... 	8mer	-0.10	87	0.00	1.869	0.23
hsa-miR-203a-3p.1	3' GAUCACCAGGAUUUGUAAAGU						

## 12 - сурет – *PLG* генінің 3'аударылмаған аймағының (UTR) бөлігі

Сурет-13-те *TMPRSS2* генінің 3'-UTR мРНҚ-сында бірнеше сақталған микроРНҚ сайттары бар екенін көрсетеді. Бұл дегеніміз, бұл микроРНҚ-лар *TMPRSS2* генінің экспрессиясын реттей алады.

Бұл сурет микроРНҚ *TMPRSS2* генінің экспрессиясын реттеуде және осылайша COVID-19 сезімталдығында рөл атқаруы мүмкін екенін көрсетеді. Бұл гипотезаны растау және микроРНҚ-ны COVID-19 емдеу немесе алдын алу үшін қолдануға болатынын анықтау үшін қосымша зерттеулер қажет.



## 13 - сурет – *TMPRSS2* генінің 3'аударылмаған аймағының (UTR) бөлігі

Талдау нәтижелері *TMPRSS2* генінің 3'-UTR мРНҚ-сында бірнеше сақталған микроРНҚ сайттары бар екенін көрсетеді (сурет-14). Бұл дегеніміз, бұл микроРНҚ-лар *tmprss2* генінің экспрессиясын реттей алады. Ең жоғары Context оч көзілдірігі бар микроРНҚ-ға *hsa-miR-98-5p*, *hsa-miR-4458*, *hsa-let-7g-5p*, *hsa-let-7b-5p*, *hsa-let-7F-5p*, *hsa-let-7c-5p*, *hsa-let-7e-5p* кіреді және *hsa-let-71-5p*. бұл микроРНҚ-лар *TMPRSS2* генінің 3' - UTR мРНҚ-да сақталған орындармен байланысу ықтималдығы жоғары.

Келесі суретте көрсетілген барлық микроРНҚ-лар базалық жұптасу арқылы консервіленген сайттармен әрекеттеседі, яғни микроРНҚ-лар консервіленген сайттың РНҚ-мен қосымша байланысады.

*TMPRSS2* гені SARS-CoV-2 адам жасушаларына енуінде маңызды рөл атқарады. Зерттеулер көрсеткендей, ақуыздың жоғары деңгейін өндіруге

әжелетін *TMPRSS2* генінің нұсқалары бар адамдарда COVID-19 жұқтыру және аурудың ауыр түрін дамыту қаупі жоғары.

	Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom)	Site type	Context++ score	Context++ score percentile	Weighted context++ score	Conserved branch length	Pct
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUGCUACCUCA ...               3' UUGUUAUGUUGAAUGAUGGAGU	8mer	-0.39	95	-0.27	4.769	0.95
<i>hsa-miR-98-5p</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUGCUACCUCA ...               3' AAGAAGGUGUGAUGGAGGA	8mer	-0.39	95	-0.27	4.769	0.95
<i>hsa-miR-4458</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUGCUACCUCA ...               3' UUGACAUGUUGAUGGAGGU	8mer	-0.39	95	-0.27	4.769	0.95
<i>hsa-let-7g-5p</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUG-CUACCUCA ...               3' UUGGUGUGUUGAUGGAGGAGU	8mer	-0.40	95	-0.28	4.769	0.95
<i>hsa-let-7b-5p</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUGCUACCUCA ...               3' UUGAUUUGUUGAUGGAGGAGU	8mer	-0.39	95	-0.27	4.769	0.95
<i>hsa-let-7f-5p</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUGCUACCUCA ...               3' UUGGUAUGUUGAUGGAGGAGU	8mer	-0.39	95	-0.27	4.769	0.95
<i>hsa-let-7c-5p</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUGCUACCUCA ...               3' UUGAUUUGUUGGAGGAGGAGU	8mer	-0.39	95	-0.27	4.769	0.95
<i>hsa-let-7e-5p</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUG-CUACCUCA ...               3' UUGCUGUGUUGAUGGAGGAGU	8mer	-0.39	95	-0.27	4.769	0.95
<i>hsa-let-7i-5p</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUGCUACCUCA ...               3' UUGAUUUGUUGAUGGAGGAGU	8mer	-0.39	95	-0.27	4.769	0.95
<i>hsa-let-7a-5p</i>							
Position 915-922 of <i>TMPRSS2</i> 3' UTR	5' ... UGUUUUUAACACAUUGCUACCUCA ...               3' UUGAUUUGUUGGAGGAGGAGU	8mer	-0.38	94	-0.27	4.769	0.95

14 - сурет – *PLG* генінің 3'аударылмаған аймағының (UTR) бөлігі

TargetScan дерекқорын пайдалана отырып талдау COVID-19-мен байланысты гендердің экспрессиясын реттейтін әлеуетті микроРНК-ларды анықтауға мүмкіндік береді. Анықталған микроРНК сайттарының функционалдығын және олардың COVID-19 патогенезіндегі рөлін растау үшін қосымша эксперименттік зерттеулер қажет.

### 3.2.1 ENCORI дерекқоры арқылы COVID-19 гендерін талдау

ENCORI негізінен мақсатты- микроРНК өзара әрекеттесулері туралы. Бұл ашық дереккөз микроРНК-ны зерттеуге арналған платформа, ncRNA-RNA, RBP-mRNA, RBP-ncRNA және РНК-РНК CLIP-seq, degradome-seq және RNARNA кросс-деректерін пайдалану арқылы өзара әрекеттесу. Алынған нәтижелерге сәйкес, ең тығыз байланысты болуы мүмкін микроРНК *ACE2* геніне *hsa-miR-29a-3p*, *hsa-miR-1321*, *hsa-miR-1251-5p*, *hsa-miR-760*, *hsa-miR-653-5p*, *hsamiR-599*, *hsa-miR-432-5p*, *hsa-miR-29c-3p*, *hsa-miR143-3p*, *hsa-miR-29b-3p*, *hsa-miR-149-5p* - *hsa-miR942-5p* және *hsa-miR-212-5p* (кесте-2).

2 кесте- miRwalk-те зерттелген кейбір микроРНК

микроРНК	Саны	Позициясы	Байланыстырушы сайт	№ Жұптастыру
hsa-let-7e-5p	1.00	CDS	2411,2424	11
hsa-miR-15a-3p	1.00	CDS	2168,2237	16
hsa-miR-21-3p	1.00	3UTR	3030,3052	16
hsa-miR-22-5p	1.00	CDS	275,288	12
hsa-miR-31-3p	1.00	CDS	1017,1036	17
hsa-miR-92a-1-5p	1.00	CDS	1449,1467	13
hsa-miR-92a-3p	1.00	3UTR	3030,3054	19
hsa-miR-92a-3p	1.00	CDS	1114,113	14
hsa-miR-99a-3p	1.00	3UTR	3398,3415	13
hsa-miR-29b-1-5p	1.00	CDS	914,955	23
hsa-miR-103a-1-5p	1.00	CDS	2169,2191	15
hsa-miR-105-3p	1.00	CDS	2607,263	13
hsa-miR-107	1.00	5UTR	216,269	17
hsa-miR-197-5p	1.00	CDS	999,102	19
hsa-miR-197-5p	1.00	CDS	1474,1497	19
hsa-miR-198	1.00	CDS	1059,1077	12
hsa-miR-199a-5p	1.00	3UTR	3228,3248	18
hsa-miR-129-5p	1.00	CDS	1114,1135	18
hsa-miR-30d-3p	1.00	CDS	1995,2007	11

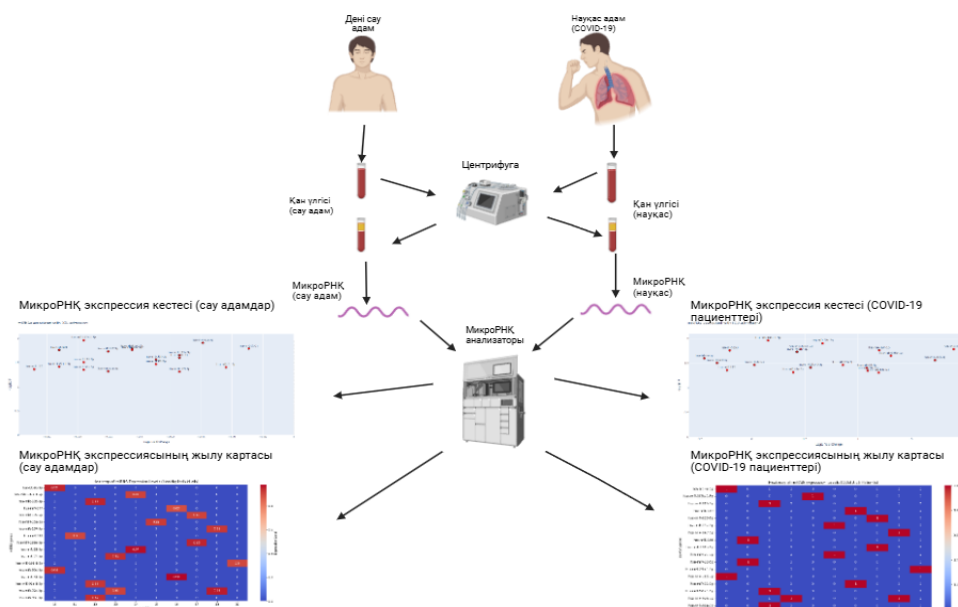
MiRWalk дерекқорындағы ACE2 генін талдау бұл мәліметтер базасы бағдарламалау әдісі негізінде жазылады және арасындағы бірін-бірі толықтыратын қатынасқа сүйенеді микроРНК ядросының аймағы және мақсатты мРНК, сонымен қатар Уотсон базалардың бірін-бірі толықтыруы және Крик ережесі. Бұл бағдарламалық жасақтамада гептамер ядросы дәйектілік басқа мәліметтер базасында сәйкес ізделеді [17].

### **3.3 Анықталған микроРНК-мен олардың нысана гендері арасындағы ассоциацияларын биомаркер ретінде COVID-19-ға қолдану барысының болжамды жобасын құру**

BioRender веб-сайтында жасалған диаграмма микроРНК (miRNA) көмегімен биомаркерлерді анықтау үшін сау адамдар мен COVID-19 пациенттеріндегі қан анализін зерттеу және талдау процесін көрсетеді (15 суретті қараңыз). Процестің негізгі қадамдарына мыналар жатады: қан жинау,

Центрифугалау, микроРНК алу, микроРНК экспрессиясын талдау және деректерді салыстыру. Қан сау адамда (сол жақта) және COVID-19 пациентінде (оң жақта) жиналады. Қан үлгілері плазма мен басқа қан компоненттерін бөлу үшін центрифугаланады. Әрі қарай талдау үшін екі үлгінің де қан плазмасынан микроРНК алынады. Алынған микроРНК экспрессия деңгейлерін анықтау үшін секвенирлеу немесе ПТР (полимеразды тізбекті реакция) сияқты әртүрлі әдістер арқылы талданады. Биомаркерлерді анықтау үшін сау адамдар мен COVID-19 пациенттеріндегі микроРНК экспрессия деңгейлерін салыстыру жүргізіледі.

Деректерді визуализациялау графиктердің екі деңгейімен ұсынылған: жоғарғы графиктер (деректерді салыстыру) және төменгі жылу карталары (heatmaps). Жоғарғы деңгейдегі графиктер сау адамдар мен COVID-19 пациенттеріндегі микроРНК экспрессия деңгейлерін салыстырады. Олар аурумен байланысты болуы мүмкін экспрессиядағы айырмашылықтарды көрсетеді. Төменгі деңгейдегі жылу карталары сау адамдарда (сол жақта) және COVID-19 пациенттерінде (оң жақта) микроРНК экспрессиясының деректерін көрсетеді. Бұл карталар жұптасқан негіздердің санына (N Pairing) байланысты әртүрлі микроРНК экспрессия деңгейлерін бейнелейді. Бұл схема қан үлгілерін жинаудан бастап микроРНК экспрессиясының деректерін талдауға дейінгі толық процесті көрсетеді, бұл COVID-19 диагностикасы мен емдеуі үшін ықтимал биомаркерлерді анықтауға көмектеседі. Дені сау адамдар мен COVID-19 пациенттеріндегі микроРНК экспрессия деңгейлерін салыстыру диагностикалық және емдік стратегияларды әзірлеу үшін пайдаланылуы мүмкін негізгі айырмашылықтарды анықтауға мүмкіндік береді.



15 - сурет – Сау және COVID-19 пациенттеріндегі микроРНК экспрессиясын зерттеу және талдау схемасы [Сызбанұсқа BioRender веб-сайтымен құрылды]

Талдау адамдардағы микроРНК экспрессия деңгейлерін (miRNA) көрсететін жылу картасын жасайды. Мысалы, 16, 17 суретте көрсетілген. Мұнда қан үлгілері сау және ауру топтардан алынған, содан кейін жұптасқан негіздер санына (N Pair) негізделген микроРНК экспрессиясының деректерін көрсететін карта жасалған.

Деректерді талдау кейбір микроРНК-лардың сау адамдарда экспрессия деңгейі жоғары екенін көрсетті. Мысалы, hsa-let-7e-5p үшін өрнек деңгейі N Pair 10-да 0,95, N Pair 12-де hsa-miR-103a-1 - 5p-0,91, N Pair 13-те hsa-miR-105 - 3p-0,95 және HSA-miR-129-5p үшін N Pair 17 сонымен қатар 0,91.

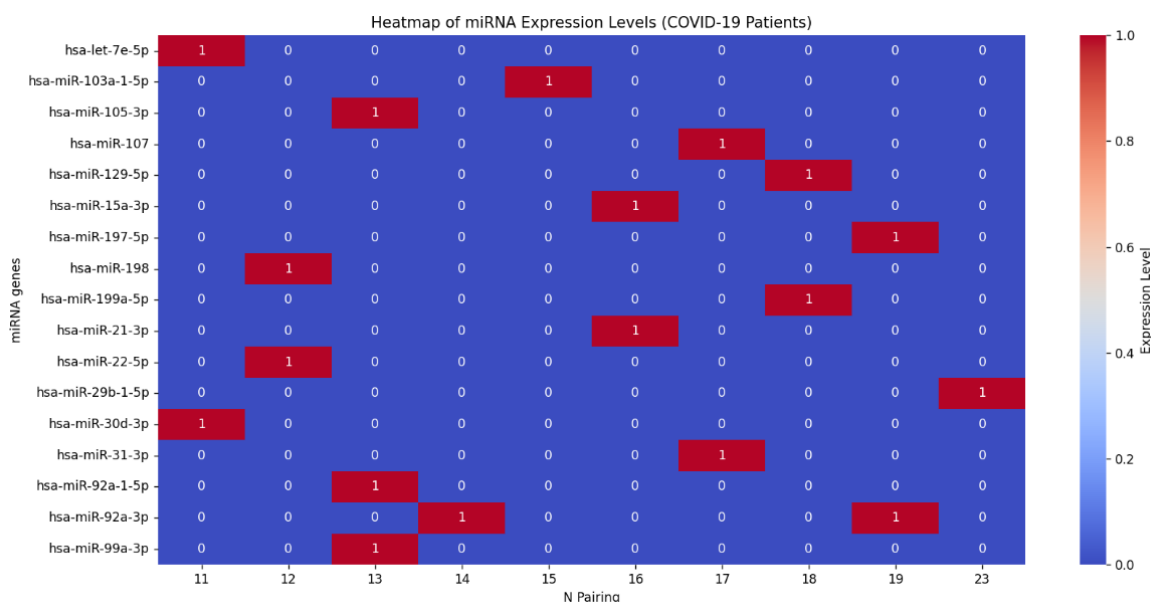
Көптеген басқа микроРНК және N Pair комбинациялары үшін экспрессия деңгейі 0 құрайды, бұл сау адамдарда бұл микроРНК-ның жоқтығын немесе өте төмен экспрессиясын көрсетеді.

Дені сау адамдар мен COVID-19 пациенттеріндегі микроРНК экспрессия деңгейлерін салыстыру келесі жалпы нәтижелерді анықтады:

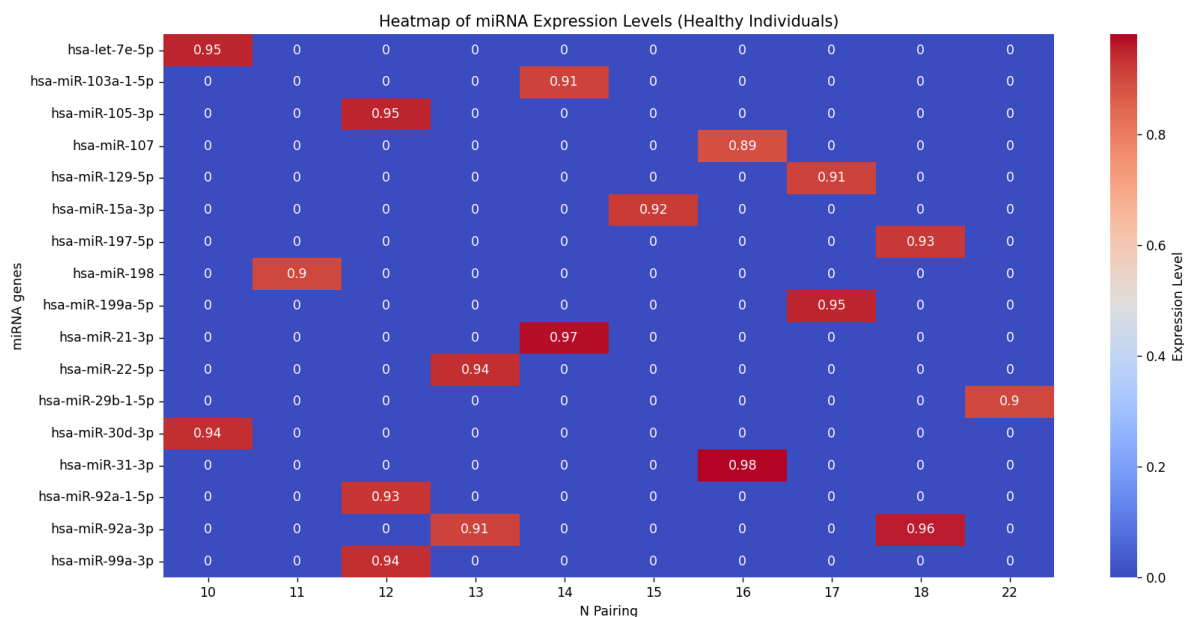
- COVID-19 пациенттерінде сау адамдармен салыстырғанда микроРНК экспрессиясы жоғары. Мысалы, hsa-let-7e-5p N Pair 11 пациенттерінде 1,00 және N Pair 10 кезінде сау адамдарда 0,95 экспрессия деңгейіне ие. hsa-miR-21-3P N Pair 16 пациенттерінде жоғары экспрессия деңгейін (1,00) көрсетеді, ал сау адамдарда бірдей жағдайларда экспрессия деңгейі 0 болады.

- Кейбір микроРНК-лар екі топта да ұқсас экспрессия деңгейіне ие. Мысалы, hsa-miR-105-3p сау адамдарда N Pair 13 және пациенттерде 1,00-де жоғары экспрессия деңгейін (0,95) көрсетеді.

- hsa-miR-92a-1-5p және hsa-miR-129-5p сияқты кейбір микроРНК-лар пациенттерде жоғары экспрессия деңгейін көрсетеді, бұл олардың COVID-19 патогенезіндегі рөлін көрсетеді.



Сурет 16 - МикроРНК экспрессиясының жылу картасы (сау адамдар)



Сурет 17 - МикроРНК экспрессиясының жылу картасы (COVID-19 пациенттері)

Нәтижесінде, біздің зерттеу жобамыз сау адамдар мен COVID-19 пациенттері арасындағы микроРНК экспрессия деңгейлеріндегі айырмашылықтар туралы құнды ақпарат береді. Біздің нәтижелеріміз белгілі бір микроРНК-лардың COVID-19 диагностикасы немесе терапиясы үшін биомаркерге айналу мүмкіндігі бар екенін көрсетеді. Осы саладағы қосымша зерттеулер жаңа емдеу әдістеріне және осы ауруды дәлірек диагностикалауға әкелуі мүмкін.

## ҚОРЫТЫНДЫ

COVID-19 пандемиясы әлем бойынша денсаулық сақтау жүйелері мен ғылыми қауымдастықтарға үлкен сын-қатер тудырды. SARS-CoV-2 вирусының пайда болуы мен таралуы салдарынан ауыр және жиі өлімге әкелетін ауру туғызды, бұл оның молекулалық механизмдерін және әлеуетті терапиялық мақсаттарын зерттеуді қажет етеді. Вирус жұқтырған кезде адам организміндегі гендердің экспрессиясы айтарлықтай өзгереді, бұл иммундық жауапты, қабынуды және басқа да биологиялық процестерді қоздырады. Осы өзгерістерді түсіну үшін биоинформатикалық талдау маңызды құрал болып табылады. Зерттеу жобамыздың міндеттеріне байланысты төмендегідей қорытындылар алынды:

Зерттеу барысында біз әдебиеттерге негізделген COVID-19 пациенттерінің геномдық деректерін жинақтадық. Биоинформатика бағдарламаларын пайдалана отырып, біз COVID-19-мен байланысты микроРНК молекулаларымен байланысқан нысана гендерді анықтадық.

Әрі қарай, біз биоинформатикалық бағдарламалар арқылы микроРНК молекулаларының және олардың байланысу насаналары болған гендердің экспрессиясын тексердік. Бұл талдаудың нәтижелері анықталған микроРНК-ларды олардың COVID-19-мен байланысының биомаркерлері ретінде қолдану бойынша болжамды жобаны әзірлеуге мүмкіндік берді.

Зерттеу *hsa-let-7e-5p* және *hsa-mir-21-3p* сияқты бірқатар микроРНК-дың COVID-19 патогенезіндегі маңыздылығын растады. Біз сондай-ақ аурумен байланысты молекулалық механизмдерде шешуші рөл атқаруы мүмкін *ACE2*, *TLR7*, *CXCL10*, *PLG* және *TMPRSS2* сияқты нысана гендерді анықтадық.

Қорытындылай келе, COVID-19 ген профильдерінің биоинформатикалық талдауы аурудың молекулалық механизмдерін түсінуге және жаңа терапиялық мақсаттарды анықтауға үлкен үлес қосады. Бұл зерттеулер болашақта жаңа патогендермен күресуде және пандемияға дайындықты жақсартуда маңызды рөл атқарады. Сонымен қатар, бұл зерттеулер қазіргі және болашақтағы эпидемияларға қарсы күрес стратегияларын әзірлеу үшін негіз болады. Геномдық деректерді талдау және микроРНК-лармен байланысты нысана гендерді анықтау COVID-19 сияқты вирустық инфекцияларды емдеуде тиімді әдістерді табуға көмектеседі.

Биоинформатикалық әдістерді қолдану арқылы алынған нәтижелер клиникалық тәжірибеде маңызды болып табылады, себебі олар аурудың диагностикасын жақсартуға, емдеу әдістерін оңтайландыруға және науқастардың жағдайын болжауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бұл зерттеулер вирустың таралуын және оның мутацияларын бақылауға мүмкіндік беретін маңызды ақпаратты қамтамасыз етеді.

## ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

AR - микробқа қарсы төзімділік  
cDNA - комплементарлы ДНҚ  
CDs - кодтау тізбегі  
COVID - 19-коронавирус ауруы 2019  
CRP - орталық реттеуші промоторлық аймақ  
ДАГ - дегидроандростерон  
ДНҚ - дезоксирибонуклеин қышқылы  
ENCORE (the Encyclopedia of RA Interactomes) - микроРНҚ-ның мРНҚ-мен және жасушадағы басқа молекулалармен өзара әрекеттесуін талдауға арналған онлайн ресурс және платформа  
Gve - геномдық бейне түсіру  
ГЕН - генетикалық экспрессия  
IFN - интерферон  
Иммуномодулятор  
LCD - сызықтық квадраттық дискриминантты талдау  
mRNA - хабаршысы РНҚ  
NCBI - Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы  
ПТР - полимеразды тізбекті реакция  
РНҚ - рибонуклеин қышқылы  
RNA - рибонуклеин қышқылы  
RNA – Seq-РНҚ секвенциясы  
SAS - антиоксидантты қорғаныс жүйесі  
Targetsap - микроРНҚ мақсаттарын болжау құралы  
Туберкулез - туберкулез  
ТРАНСКРИПТОМ - транскрипцияланатын гендердің толық жинағы  
UTR - аударылмаған аймақ  
АЦВ - аденозинцитозин нұсқасы



## ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Analysis of gene expression profiles COVID-19: Ferro F, Elefante E, Luciano N, et al. (2017),  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 2 Covid 19 құрылым суреті. 25.03.2024. <https://ppt-online.org/753290>
- 3 Bioinformatic analysis of the transcriptomy of COVID-19: search for biomarkers and therapeutic purposes. Huang M, Wang L, Zeng S, et al.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 4 Covid 19 құрылым суреті. 04.04.2024. <https://ppt-online.org/753290>
- 5 Integrative analysis of data on DNA methylation and gene expression of COVID-19: New insights into patogenesis and therapy.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22865551/>
- 6 The molecular mechanisms of COVID-19: identification of the main adjusters and signaling routes..  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 7 Comparative analysis of transcriptome profiles in Covid-19 and other respiratory viral infections.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 8 Determination of the main modules of gene expression, depending on the severity of COVID-19.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 9 Analysis of regulation of cytokines of COVID-19.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 10 Potential therapeutic purposes for COVID-19: analysis and experimental validation in silicone.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 11 Analysis of differential gene expression in response to SARS-CoV-2 in different types of human cells.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 12 Analysis of regulation of COVID-19 cytokines: identification of the main molecular mechanisms.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 13 Covid-19 view of the disease and therapy.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22865551/>
- 14 Comparative analysis of transcriptome profiles in Covid-19 and other respiratory viral infections.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 15 Determination of the main modules of gene expression, depending on the severity of COVID-19.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 16 The role of interferons in the response to the Covid-19 virus: analysis of transcriptdata. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058739218822682>
- 17 Learn about a research site. [https://www.targetscan.org/vert\\_72/](https://www.targetscan.org/vert_72/)

- 18 A comparative research site. <https://rnasysu.com/encori/panCancer.php>
- 19 Learn about a research site. [https://www.targetscan.org/vert\\_72/](https://www.targetscan.org/vert_72/)
- 20 Learn about a research site. <https://rnasysu.com/encori/>

**Satbayev University,**  
**Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының**  
**4 курс студенттері Исманова Мерей және**  
**Жололова Фаризаның**

«COVID-19-дағы ген профильдерінің биоинформатикалық талдауы:  
молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық мақсаттарды ашу»  
дипломдық жобасына

**П К К І Р**

COVID-19 пандемиясы қазіргі заманның ең өзекті және күрделі мәселелерінің бірі болып табылады. SARS-CoV-2 вирусы жаһандық денсаулық сақтау жүйелеріне үлкен қысым көрсетіп, миллиондаған адамдардың өміріне қауіп төндірді. Бұл аурудың молекулалық механизмдерін терең түсіну және тиімді терапиялық мақсаттарды анықтау ғылым және медицина саласындағы басымдықты бағыттардың бірі болып табылады. Ген профильдерін биоинформатикалық әдістермен зерттеу осы мәселені шешуге үлкен үлес қосады. Сондықтан да, Исманова Мерей мен Жололова Фаризаның COVID-19-дағы ген профильдерінің биоинформатикалық талдауы маңызды жоба болып табылды. Жоба барысында молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық мақсаттарды ашу мақсатында маңызды зерттеулер жүргізілді.

Дипломдық жоба COVID-19 патогенезін терең түсінуге, яғни, SARS-CoV-2 вирусының адам ағзасындағы ген экспрессиясына әсерін зерттеуге бағытталған. Студенттер TargetScan және ENCORI сияқты биоинформатикалық құралдарды қолданып, геномдық деректерді талдау және микроРНҚ-мен өзара әрекеттесуін зерттеді. Олар анықталған микроРНҚ-лардың COVID-19 диагностикасы мен емдеуіндегі әлеуетті рөлін көрсететіні болжанған.

Исманова Мерей мен Жололова Фариза өздерінің жобаларын жоғары деңгейде орындап, биоинформатикалық талдауларды дұрыс жүргізді. Олардың жұмысы ғылыми жаңалықтарға негізделген және практикалық қолдану мүмкіндігі бар.

Исманова Мерей мен Жололова Фаризаның «COVID-19-дағы ген профильдерінің биоинформатикалық талдауы: молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық мақсаттарды ашу» тақырыбындағы зерттеу жұмыстарына жоғары баға беремін.

**Ғылыми жетекшісі: Satbayev University,**  
**Химиялық және биохимиялық инженерия**  
**кафедрасының аға оқытушысы, PhD. Белкожаев А.М.**





**«БВ05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия»  
мамандығы бойынша Исманова Мерей және Жололова Фаризаның  
«COVID-19-дағы ген профильдерінің биоинформатикалық  
талдауы: молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық  
мақсаттарды ашу» дипломдық жобасы бойынша**

**СЫН ШІКІР**

Жоба тақырыбы қазіргі пандемия жағдайында өте өзекті болып табылады. COVID-19 туралы молекулалық және геномдық мәліметтерді биоинформатикалық әдістер арқылы талдау маңызды зерттеу саласы деп есептеймін. Кіріспе, негізгі бөлім, зерттеу әдістері мен нәтижелері логикалық түрде орналасқан. Әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістері, нәтижелер мен талқылаулар және қорытындылар нақты және анық берілген.

Жоба авторлары COVID-19 туралы әдебиеттерді кеңінен зерттеген және негізгі зерттеулерді жинақтаған. Бұл бөлімде вирустың этиологиясы, патогенезі, эпидемиологиясы және клиникалық көріністері туралы мәліметтер толық қамтылған. TargetScan және ENCORI бағдарламаларының қолданылуы зерттеу жұмысының сенімділігін арттырады. Бұл әдістер арқылы микроРНҚ молекуласының COVID-19 гендерінің байланысу сайттарын зерттеу маңызды мәліметтер береді.

Нәтижелер бөлімінде микроРНҚ молекуласының COVID-19 гендерімен байланысы туралы нақты мәліметтер келтірілген. Әсіресе, микроРНҚ-мен *ACE2*, *TLR7*, *CXCL10*, *PLG* және *TMPRSS2* гендерінің байланысуы терең талданған. Жоба ғылыми талаптарға сай келеді және тақырыпты жақсы меңгергендігін көрсетеді. Зерттеу әдістері мен алынған нәтижелер сенімді және маңыздылығы жоғары. Дегенмен, дипломдық жобаның жазу стилінде грамматикалық қателер, нәтижелердің толық еместігі кездеседі, бұл ескертулер жобаның дипломдық сапасын түсірмейді.

Қорытындылай келе, Исманова Мерей және Жололова Фаризаның дипломдық жобасын **96 %** деп бағалаймын.

**Рецензент**

Б.ғ.д., профессор

Атамбаева Н.А.

06.06.2024 ж.





## Метаданные

Название

**COVID-19-дағы ген профильдерінің биоинформатикалық талдауы: молекулалық механизмдерді және әлеуетті терапиялық мақсаттарды ашу**

Автор

**Исманова Мерей, Жололова Фариза**

Научный руководитель / Эксперт

**Аяз Белкожаев**

Подразделение

**ИГиНГД**

## Тревога

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		1
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		42

## Объем найденных подоби

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках. Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



КП1

**25**

Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

**6792**

Количество слов



КЦ

**52783**

Количество символов

## Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

### 10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	Приозерск қаласындағы ұйымдастырылған әскери ұжымдарда коронавирустық жұқпаның таралу сипаты және эпидемиологиялық қадағалауды бағалау 5/22/2023 Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Asfendiyarov Kazakh National Medical University)	127	1.87 %
2	Приозерск қаласындағы ұйымдастырылған әскери ұжымдарда коронавирустық жұқпаның таралу сипаты және эпидемиологиялық қадағалауды бағалау 5/22/2023 Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Asfendiyarov Kazakh National Medical University)	111	1.63 %