

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ. И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті
Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ институты
Химиялық және биологиялық инженерия кафедрасы

Әбітай Азиза Тохтарқызы
Ахметова Жамиля Амантуровна

«Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың
қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау»

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА


6B05101 – «Биотехнология» мамандығы

Алматы 2024

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

«Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті»
коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ
«ХиБИ» кафедрасы кафедра
менгерушісі, PhD докторы
 Амитова А.А.

«10» маусым 2024ж.

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Тақырыбы: «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың
қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау»

6B05101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы

Орындаған:

Ахметова Жамиля,
Әбітай Азиза

Пікір беруші
Ph.D, биология ғылымдарының
кандидаты

 Асрандина С.Ш.

«10» маусым 2024 г.

Ғылыми жетекші
Магистр, аға оқытушы



 Ботбаев Д.М.

«10» маусым 2024 г.

Алматы 2024

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

«Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті»
коммерциялық емес акционерлік қоғамы

«Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі» институты

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасы

6В05101- «Химиялық және биохимиялық инженерия»

БЕКІТЕМІН

Кафедра меңгерушісі

«ХиБИ» кафедрасы

 PhD докторы
Амитова А.А.

«10» маусым 2024ж.

**Дипломдық жоба орындауға
ТАПСЫРМА**

Білім алушы Ахметова Жамиля Амантуровна, Әбітай Азиза Тоқтарқызы
Тақырыбы «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың
көтеріліс ісіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау»

Университет ректорының 2023 жылғы «04» желтоқсан №548 -п/ө
бұйрығымен бекітілген.

Аяқталған жобаны тапсыру мерзімі: 2024 жылғы «7» маусым

Дипломдық жобада қарастырылатын мәселелер тізімі:

- а) кіріспе;*
- ә) негізгі бөлім;*
- б) әдебиетке шолу;*
- в) материалдар мен зерттеу әдістері*
- г) нәтижелер мен талқылаулар;*
- ғ) қорытынды*
- д) Пайдаланылған әдебиеттер*

Ұсынылатын негізгі әдебиет 40 атаудан тұрады.

Дипломдық жобаны даярлау

КЕСТЕСІ

Бөлім атаулары, дайындалатын сұрақтардың тізімі	Ғылыми жетекшіге, кеңесшілерге өткізу мерзімі	Ескерту
Әдеби шолу	24.11.2023ж	—
Әдістер мен жұмысты орындау барысы	22.01.2024-20.03.2024ж	—
Алынған нәтижелерді талдау	25.03.2024-08.04.2024ж	—
Графикалық бөлім	10.04.2024ж	—

Аяқталған дипломдық жобаның және оларға қатысты бөлімдерінің кеңесшілері мен қалып бақылаушының қолтаңбалары

Бөлімдер атауы	Ғылыми жетекші, кеңесшілер (аты-жөні, тегі, ғылыми дәрежесі, атағы)	Қолтаңба қойылған мерзім	Қолы
Әдістер мен жұмысты орындау барысы	Аға оқытушы, магистр Ботбаев Д.М	10/06/24	
Алынған нәтижелерді талдау	Аға оқытушы, магистр Ботбаев Д.М	10/06/24	
Қалып бақылаушы	Аға оқытушы, магистр Ботбаев Д.М	10/06/24	

Ғылыми жетекші



Ботбаев Д.М.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы

Ахметова Ж.А.

Әбітай А. Т.

Күні

« 10 » 06 2023 ж.

АҢДАТПА

«Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау» атты дипломдық жоба 37 бетте баяндалған. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен нәтижелер мен талқылаулар) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтінінде 14 сурет және 2 кесте көрсетілген.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Биоинформатикалық құралдарды қолдануды үйрену, бауыр қатерлі ісігінде экспрессияланған гендерді зерттеу.

Дипломдық жұмыстың міндеттері: Биоинформатикалық құралдардың көмегімен адам бауырының карциномасы жасушаларының ген экспрессияларын анықтау. Электрондық дерекқорлар базасын пайдалана отырып бауыр ісігі жасушаларының гендерінің өзгерістерін, ерекшеліктерін анықтау. Оларға серицин қосу арқылы бауыр карциномасында болатын ген өзгерістерін зерттеу.

Түйін сөздер: бауыр ісігі, биоинформатика, ген экспрессиясы, адам бауыры карциномасы, GEO базасы, NCBI, RNA-Seq-project.

АННОТАЦИЯ

Дипломный проект «оценка экспрессии ключевых генов при раке печени с использованием биоинформатических средств» изложен на 37 страницах. Дипломная работа состоит из введения в структуру и 3 частей (обзор источников научной литературы, использованных материалов, результатов и обсуждений). В тексте дипломной работы представлены 14 рисунков и 2 таблицы.

Цель исследовательской работы: научиться использовать биоинформатические инструменты, изучить гены, экспрессируемые при раке печени.

Задачи дипломной работы: определение экспрессии генов клеток карциномы печени человека с помощью биоинформатических средств. Выявление изменений, особенностей генов клеток рака печени с использованием электронных баз данных. Изучение изменений генов, происходящих при карциноме печени, путем добавления к ним серицина.

Ключевые слова: рак печени, биоинформатика, экспрессия генов, карцинома печени человека, база данных GEO, NCBI, RNA-Seq-project.

ANNOTATION

The diploma project "assessment of the expression of key genes in liver cancer using bioinformatic tools" is presented on 37 pages. The thesis consists of an introduction to the structure and 3 parts (review of sources of scientific literature, materials used and results and discussions). The text of the thesis shows 14 figures and 2 tables.

The purpose of the research work: to learn how to use bioinformatic tools, to study the genes expressed in liver cancer.

Objectives of the thesis: determination of gene expression of human liver carcinoma cells using bioinformatic means. Identification of changes, features of the genes of liver cancer cells using the database of electronic databases. To study the gene changes that occur in liver carcinoma by adding Sericin to them.

Keywords: liver cancer, bioinformatics, gene expression, human liver carcinoma, geo database, NCBI, RNA-Seq-project.

МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

1. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1. Бауыр қатерлі ісік ауруы, оның түрлері. Оған әсер ететін негізгі факторлар

1.2. Бауыр қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеудің заманауи әдістеріне шолу

1.3. Бауырдың қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясын зерттеудің маңыздылығы

2. МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1. Зерттеуде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар

2.2. NSVI гендер жинағы

2.3 GEO базасымен жұмыс жасау

3. Нәтижелер мен талқылаулар

3.1. RNA-seq project көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

4. ҚОРЫТЫНДЫ

5. ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

6. ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

КІРІСПЕ

Бауыр қатерлі ісігі – бүкіл әлемде онкологиялық аурулар арасында ең көп таралған және қауіпті аурулардың бірі болып қала береді. Әлемнің көптеген елдерінде бауыр қатерлі ісігі өлім-жітімі жоғары және орташа өмір сүру деңгейі төмен қатерлі ісіктерге жатады. Диагностика мен емдеу саласындағы айтарлықтай күш-жігерге қарамастан, бауыр қатерлі ісігі – қатерлі ісіктен қайтыс болған адамдардың өлімінің негізгі себептерінің бірі болып саналады.

Өзектілігі. ДДҰ сараптамалық бағалауы бойынша әлемде жыл сайын 1,3 миллионнан астам адам бауыр қатерлі ісігінен қайтыс болады. Бұл дертпен ауырған адамдардың болжамы өте нашар: мысалы, АҚШ — та 5 жылдық өмір сүру деңгейі ерлерде – 13 пайыз, әйелдерде – 15 пайыз. Ал Қазақстанда жыл сайын кемінде 1000 адам бауыр қатерлі ісігімен анықталып отырады [1] [2].

Бауыр қатерлі ісігін емдеудің болжамы мен тиімділігіне әсер ететін негізгі аспектілердің бірі – бауырдың белгілі бір гендерінің экспрессиясы. Соңғы онжылдықта биоинформатика – медицина ғылымы мен практикасының ажырамас бөлігіне айналды. Бұл бізге генетикалық деректерді компьютерлік әдістер мен алгоритмдер арқылы зерттеуге және талдауға мүмкіндік береді. Бұл тұрғыда биоинформатикалық құралдар ген экспрессиясын талдауда және қатерлі ісіктің молекулалық механизмдерін анықтауда шешуші рөл атқарады.

Зерттеу мақсаты: биоинформатикалық құралдарды қолдана отырып, бауыр қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау. Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылады:

1. Бауыр қатерлі ісігімен байланысты дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтау және олардың биологиялық маңыздылығын зерттеу мақсатында гендік экспрессияға кешенді талдау жүргізу.
2. Бауыр қатерлі ісігінің дамуының молекулалық механизмдерін жақсырақ түсінуге және ауруды болжау, диагностикалау, және емдеу үшін ықтимал биомаркерлерді анықтау.

Ғылыми жаңалығы. Бұл жоба онкология және биоинформатика саласындағы ғылыми зерттеулердің дамуына маңызды үлес болып табылады және болашақта бауыр қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеуді жақсартуға ықпал етуі мүмкін.

Зерттеу нысаны: Адам бауырының карциномасы жасушалары.

Зерттеу әдістері: RNA-Seq талдау, ген экспрессияларының профильдерін жасау, серицинмен өңделген және өңделмеген бауыр жасушаларын салыстыру, серициннің жасушалық жолдар мен терапиялық мақсаттарға әсерін анықтау үшін талданатын дифференциалдық экспрессиялық гендерді анықтау.

Жұмысты орындаудың практикалық базасы: MacOS операциялық жүйесі арқылы биоинформатикалық зерттеулер жүргізілді.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 Бауыр қатерлі ісік ауруы, түрлері. Оған әсер ететін негізгі факторлар

Бауыр ісіктері – паренхимадан, өт жолдарынан немесе бауыр тамырларынан шығатын қатерсіз немесе қатерлі түрде болып кездесетін ісік. Халықаралық гистологиялық классификацияға сәйкес бауыр ісіктері 2000-нан астам түрге бөлінеді [3].

ДДҰ мәліметтері бойынша, бауыр қатерлі ісігі ерлер арасындағы қатерлі ісік бойынша бесінші, ал әйелдерде жетінші орынға ие. Ал жалпы әлемдегі қатерлі ісіктерден болатын өлім себептері арасында үшінші орында. Аурудың негізгі үлесін Оңтүстік-Шығыс Азия мен Африканың оңтүстігіндегі елдер құрайды, онда бауыр обыры – қатерлі ісік ауруының 40% - дан астамын құрайды [4].

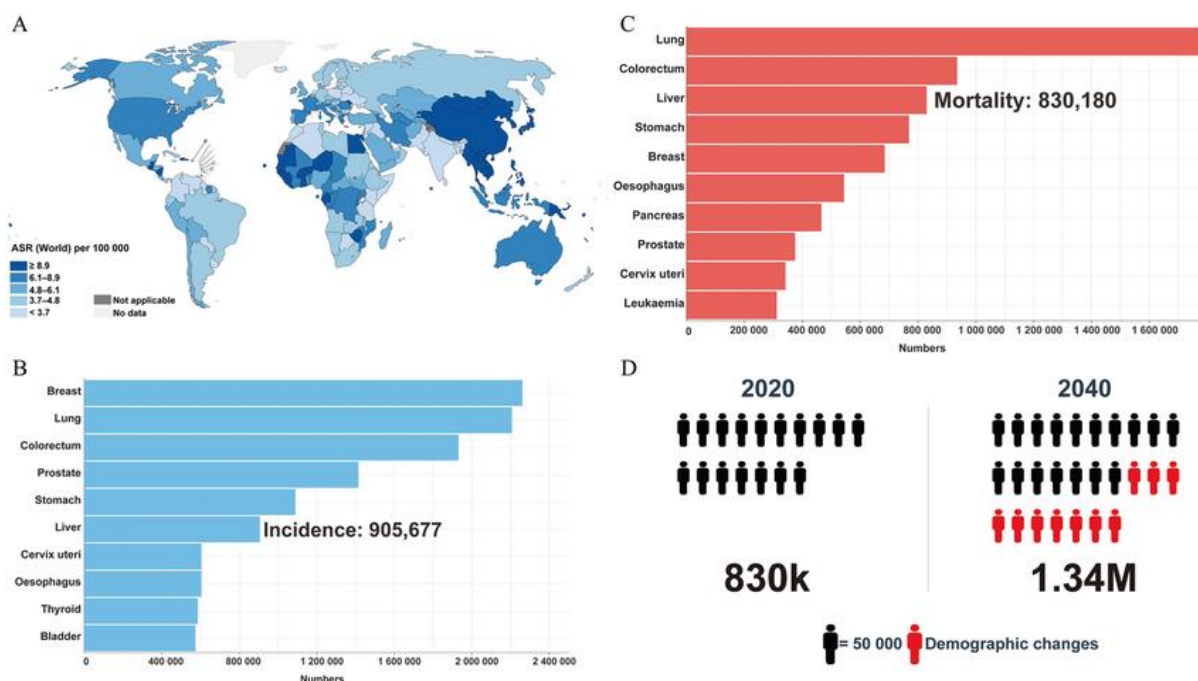
Ісіктерді диагностикалаудың ең объективті әдісі – ісік процесінің барлық параметрлерін анықтауға мүмкіндік беретін морфологиялық әдіс. Оларды өсудің басқа түрлерінен ажырататын және олардың мәнін анықтайтын ісіктердің қасиеттері: органоидтық, атипизм, өсудің шексіздігі, орынсыздық, салыстырмалы автономия және прогрессиясы.

Бауыр қатерлі ісігі, соның ішінде гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) және басқа да формалары қоғамдық денсаулық сақтау үшін басты мәселелердің бірі болып табылады, өйткені ол жиі кездесетін қатерлі ісіктерге жатады және жоғары өлімге әкеледі. Бұл шолу бауыр қатерлі ісігінің классификациялық түрлерін, оның дамуына әсер ететін негізгі факторларды талқылайды және осы саладағы өзекті зерттеулер мен жетістіктерді қарастырады.

Гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) – бауырдың ең көп таралған (95% дейін) қатерлі ісігінің бірі — ол прогрессивті өсу және дамумен сипатталады. Соңғы уақытта ГЦК жиілігінің артуы байқалды, мысалы, жыл сайын әлемде 600 000-нан астам алғаш рет анықталған жағдайлар тіркеледі [5]. ГЦК әлемде ғана емес, сонымен қатар Қазақстан Республикасындағы аса өзекті медициналық және әлеуметтік проблемалардың бірі: соңғы жылдары Қазақстанда ГЦК аурушандық көрсеткіштерінің 100 мың (%000) халыққа шаққанда 5,5 жағдайға дейін өсуі байқалады, ал өлім-жітім деңгейі жоғары болып қалуда (жыл сайын шамамен 1000 адам) [6].

Мысалы, 2017 жылы ГЦК-мен ауыратындардың 82,3%-ы жылдың соңына дейін қайтыс болды. Қазақстанда бес жылдық өмір сүру деңгейі өте төмен (23,7%, 2017). ГЦК агрессивті ағыммен, көп жағдайда жағымсыз болжаммен сипатталады. Орта есеппен, бүкіл әлемде ГЦК-де бес жылдық өмір сүру деңгейі 18% - дан аспайды, ал операциядан кейінгі қайталану шамамен 50% құрайды [7].

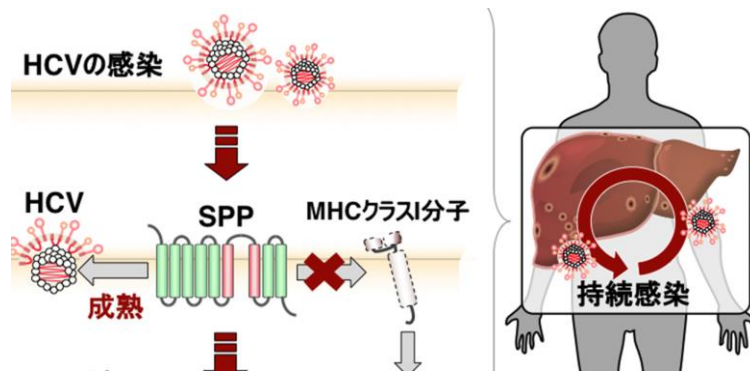
ДДҰ 2020 жылдан 2040 жылға дейін бауыр қатерлі ісігінен болатын өлім санын есептеді [8]. (Сурет 1)



Сурет 1 - 2020 Жылы Бауыр Обырының Дүниежүзілік Эпидемиологиясы

(A) 2020 жылы бүкіл әлемде бауыр қатерлі ісігінің жас бойынша стандартталған жағдайларының болжамды саны. (B) дүние жүзіндегі оқизалардың болжамды санының штрих-кестелері. (C) Дүние жүзіндегі өлім-жітімнің болжамды санының штрих-кестелері. (D) 2020 жылдан 2040 жылға дейін бауыр қатерлі ісігінен болатын өлім саны.

Қазақстанда ГЦК онкологиядағы ең өзекті мәселелердің бірі. Бауыр қатерлі ісігінің статистикалық көрсеткіштерін талдау елдегі эпидемиологиялық жағдайды зерттеуде маңызды, сондықтан ГЦК профилактикасы мен диагностикасын жетілдіруге бағытталған шараларды іздеу және әзірлеуді тездету керек. Бауыр қатерлі ісігінің даму патогенезінде вирустық инфекциядан туындаған бауырдың созылмалы зақымдануы ерекше рөл атқарады [9]. (Сурет 2).



Сурет 2 – Бауыр қатерлі ісігі және адам иммунитеті

1946 жылы кеңестік вирусолог Л. А. Сильбер қатерлі ісіктердің пайда болуының вирусогенетикалық теориясын ұсынды, оған сәйкес вирус иесінің жасушасына еніп, оны қалыптыдан ісікке айналдырады. Гепатоцеллюлярлық карциноманың (НСС) дамуының ең көп тараған себебі – В гепатиті (HCV) және С гепатиті (HCV) вирустары. Жыл сайын созылмалы В гепатиті (CGV) немесе С (CGS) аясында дамыған цирроз және НСС-ден 1 миллионға дейін адам қайтыс болады [10].

Сонымен, жоғары вирустық жүктемесі бар созылмалы белсенді HBV инфекциясы, hbeag-оң созылмалы гепатит бауырдағы қабынуды ұзақ уақыт қолдайды, осылайша фиброгенезді күшейтеді. 10-нан астам перспективалық когорттық зерттеулердің нәтижелері hbsad (HBV беткі антигені) бойынша серопозитивтілігі бар созылмалы HBV инфекциясы НСС даму қаупін 100 есе немесе одан да көп арттыратынын көрсетті. [11]. "Жағдай-бақылау" әдісімен жүргізілген зерттеулерде ВГВ инфекциясының серологиялық көрсеткіштері мен 5-30 шегінде ауытқыған ГЦК дамуының салыстырмалы тәуекелі арасындағы байланыс анықталды [12]. Айта кету керек, ВВВ ДНҚ ісік жасушаларында іс жүзінде барлық Hbsad-позитивті ГЦК науқастарында, сондай-ақ ВВГ-ға серонегативті реакциясы бар адамдардың 10-20% - у табылды. Бауырдағы канцерогенез процесі тіпті ұзақ кідіріс кезеңінде де жүретіні анықталды [13].

Бауыр қатерлі ісігіне (НСС) әсер ететін негізгі факторлар:

- Бауыр циррозы: Әсіресе В немесе С гепатитінің созылмалы инфекцияларынан туындаған цирроз бауыр қатерлі ісігінің дамуының негізгі қауіп факторларының бірі болып табылады.
- Вирустық инфекциялар: В немесе С гепатиті вирустарымен созылмалы инфекция бауыр қатерлі ісігінің дамуының маңызды қауіп факторларының бірі болып саналады.

- Алкоголь: Алкогольді созылмалы тұтыну бауыр циррозына әкелуі мүмкін және қатерлі ісік қаупін арттырады.
- Бауырдың майлы ауруы: Бауырда майдың жиналуы, әсіресе семіздік пен қант диабетінде, бауыр қатерлі ісігінің даму қаупін арттыруы мүмкін.
- Генетикалық факторлар: гемохроматоз және альфа-1-антитрипсин жеткіліксіздігі сияқты тұқым қуалайтын бұзылулар бауыр қатерлі ісігінің даму қаупін арттыруы мүмкін [14].

Бауыр қатерлі ісігінің жоғары қаупі, сондай-ақ, афлатоксин В1-мен ластанған тағамдарды жиі тұтынумен байланысты [15]. Афлатоксин - *Aspergillus flavus* саңырауқұлағының микотоксині, ол ұзақ және дұрыс сақталмау нәтижесінде дәнге және басқа да тағамдарға (мысалы, жер жаңғағы) әсер етеді. В1 афлатоксинінің гепатоканцерогенділігі зертханалық жануарларға арналған эксперименттік зерттеулерде көрсетілген [16]. Алайда эпидемиологиялық зерттеулерде афлатоксинге экспозицияны жеке бағалаудың қиындығы ұзақ уақыт бойы қарама-қайшы нәтижелерге әкелді. Бауырдың бастапқы қатерлі ісігінің этиологиялық агенттері арасында гельминтикалық инвазиялар ерекше орын алады. Холангиоцеллюлярлық қатерлі ісік (CCR) жалпақ құрттарды жұқтырған популяцияда жиі кездеседі: *Opisthorchis viverrini*, *O. felineus*, *Clonorchis sinensis*. Бұл паразиттерге эндемикалық Тайланд және Лаос (*O. viverrini*), Қытай, Тайвань және Оңтүстік Корея (*O. sinensis*) және Сібірдің кейбір аймақтары, атап айтқанда Красноярск өлкесі, Тюмень облысы (*O. felineus*). Бұл паразиттердің инфекция көзі-шикі балық. Ас қорыту жолынан паразит өт жолдарына ауысады. *O. viverrini* инфекциясы мен қауіп арасындағы себеп-салдарлық байланыс ХЦР бірнеше эпидемиологиялық зерттеулердің нәтижелерімен дәлелденді. Маіг жұмыс тобы бұл паразиттің адам үшін канцерогенділігін мойындады және оны канцерогендік факторлардың бірінші тобына жатқызды. Гельминтикалық инвазиялар (описторхозды) көбінесе ХЦР-ге, ал бауыр циррозы ГЦК - ге әкеледі. Цирроз мен бауыр ісіктерінің дамуына, соның ішінде квашиоркор немесе балалық шақта немесе жастық шақта дұрыс тамақтанбау, диетада ақуыз жеткіліксіз болған кезде және көмірсулар басым болған кезде, бұл ісінуге, бұлшықеттердің дамымауына, бауырдың майлы инфильтрациясына әкеледі [17].

Бауырдың жедел және созылмалы зақымдануларының көпшілігі аурудың себебіне байланысты өзіндік ерекшеліктері бар қабыну — гепатитке негізделген. Жедел зақымдану болған жағдайларда (мысалы,

аурудың жедел инфекциялық, дәрілік, алкогольдік этиологиясында) процесс қайтымды және бауырдың құрылымы мен қызметін толық қалпына келтіруге болады. Ауру созылмалы болған жағдайларда бауырда фиброздың прогрессивті өсуі байқалады, содан кейін органның құрылымдық қайта құрылуы — бауыр циррозының қалыптасуы басталады[18].

Бауыр қатерлі ісігі өлім-жітімнің жоғарылауына және емдеудің шектеулі мүмкіндіктеріне байланысты денсаулық сақтаудың маңызды мәселесі болып қала береді. Бауыр қатерлі ісігінің әртүрлі түрлерін және оның дамуына әсер ететін негізгі факторларды түсіну аурудың алдын алу, диагностикалау және емдеудің тиімді стратегияларын әзірлеуде шешуші рөл атқарады. Осы саладағы қосымша зерттеулер бауыр қатерлі ісігімен күресудің инновациялық әдістері мен тәсілдерін жасауға көмектеседі.

1.2. Бауыр қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеудің заманауи әдістеріне шолу

Бауыр қатерлі ісігі онкология саласындағы ең күрделі және маңызды медициналық қиындықтардың бірі болып қала береді. Себебі, айтып кеткеніміздей, оның өлім-жітім деңгейі – жоғары және емдеу мүмкіндігі – шектеулі. Осыған байланысты бауыр обырын диагностикалау және емдеу әдістерін әзірлеу және үнемі жетілдіру қазіргі заманғы медицинаның маңызды міндеттері болып табылады.

Қазіргі уақытта бауыр қатерлі ісігінің әртүрлі аспектілері бойынша белсенді зерттеулер жүргізілуде, соның ішінде ісіктерді ерте анықтаудың жаңа диагностикалық әдістерін әзірлеу, сондай-ақ пациенттердің болжамы мен өмір сүруін жақсарту үшін тиімді емдеу стратегияларын табу қолға алынуда. Бұл хирургиядан бастап консервативті тәсілдерге дейін қамтитын бауыр обырын диагностикалау мен емдеудің көптеген заманауи әдістеріне әкеледі.

Бауыр метастаздарын диагностикалаудың ең қолжетімді әдісі-ультрадыбыстық зерттеу. Жергілікті тіндік гармониканың, түсті және доплерлік картаға түсірудің, динамикалық эхоконтрастты ангиографияның әртүрлі әдістерімен ультрадыбыстық аппараттарды қолдану бауырдың 1 см-ден аз түзілуін анықтауға, ісіктің тамырлану сипатын, ағзаның қан ағымын зерттеуге мүмкіндік береді [19]. Бейнеленуге диаметрі 0,5-1 см ісік ошақтары кіреді. Алайда, бауырда субкапсулярлы орналасқан ұсақ

метастаздар ультрадыбыспен анықталмайды. Көптеген метастаздарда сығылған қалыпты паренхима, пролиферативті ісік ісінуі және түзілу шетіндегі гипervasкулярзация жиегі – гипоэхогендік жиек анықталады [20]. Көптеген авторлардың пікірінше, метастаздардың эндоскопиялық көріністері өте алуан түрлі және метастаздық ісіктердің де, метастаздың қайнар көзінің де морфологиялық құрылымына, сондай-ақ бастапқы зақымдану сипатына байланысты [21].

Бауыр метастаздарын диагностикалауда интраоперациялық ультрадыбыстық [ИОУЗИ] маңызды рөл атқарады. Метастаздарды диагностикалаудағы бұл әдістің сезімталдығы 100 пайызға дейін жетеді. Бауырдың метастаздары бар колоректальды қатерлі ісік кезінде ИОУЗИ қолдану туралы алғашқы есеп жапондық авторға тиесілі (К. Nemamoto, 1984 жыл) [18]. Сонымен қатар, 1985 жылы, J. Shen – ИОУЗИ – бауырдың пальпациялық қайта қарауын толықтыратын ең жақсы әдіс екенін көрсетті. Олардың мәліметтері бойынша, диаметрі 3 см-ден аз бауыр ісіктерінің 46% және диаметрі 3-5 см болатын ісіктердің 14% - пальпаторлық жолмен анықтаған жоқ, тек ИОУЗИ-ді қолдану арқылы кішкентай диаметрлі патологиялық ошақтарды анықтауға мүмкіндік ашылды [22].

Бауырдың метастатикалық зақымдануын диагностикалаудың заманауи әдістерінің бірі – іш қуысының компьютерлік томографиясы (КТ). Бауырдың ультрадыбыстық зерттеуімен салыстырғанда бұл әдіс қандай да бір дәрежеде сенімдірек. Бауыр метастаздарын диагностикалаудағы КТ ақпараттылығы контрастты затты көктамыр ішіне енгізген кезде артады. Бауырдағы метастаздардың көпшілігі бауыр артериясымен қамтамасыз етілгендіктен және портал венасы жүйесінен қоректенбейтіндіктен, олар бауыр паренхимасына қатысты гиповаскулярлы болып табылады. Жергілікті КТ кескіндерінде олардың тығыздығы әрқашан төмендейді [23].

КТ-да некрозды, қан кетуді және түзілімдер ішіндегі кальцийленуді анықтауға болады, ал бұл сипаттамалар көбінесе колоректальды қатерлі ісікте болады. Гиповаскулярлық метастаздар контрастты препаратты енгізгеннен кейін, бауырдың қалыпты паренхимасы мүмкіндігінше күшейтілген кезде портал венасының фазасында жақсы көрінеді [24].

Деректерге сәйкес, бауырдың бастапқы қатерлі ісігі 90% - дан астамы бауыр паренхимасының гепатоцеллюлярлық жасушаларынан дамиды.

Бауырдың қатерлі ісіктерін зерттеудің сәулелік әдістері

Альфа-фетопротеин деңгейі қалыпты болып қалса да 2-3 см-ден ("кішкентай ісіктер") аз түзілімдерді анықтауға қабілетті ультрадыбыстық зерттеу – ГТР даму қаупі бар науқастарды тексерудегі скринингтік әдіс болып табылады [25]. Макроскопиялық түрде өсудің бірнеше нұсқалары бар. Ісік жеке (кіші немесе үлкен) масса болған кезде жалғыз немесе массивті болып саналады. Екінші нұсқа – бұл бірнеше жеке түйіндердің болуымен сипатталатын көп ошақты ГТР. Көбінесе диффузды немесе цирроз тәрізді өсу үлгісі байқалады, онда бүкіл бауырға таралған ұсақ ісік түйіндері цирротикалық түйіндерге ұқсатады. Неоплазманың экзогенділігі ісік мөлшеріне байланысты өзгереді. 3 см-ден аз түйіндер әдетте айқын шекараларға ие, гипозохогенді және біртекті, ал 3 см-ден асатын ісіктер гетерогенді, олардың үлгісі некроз, қан кету, майлы дегенерация және фиброз аймақтарының болуына байланысты мозаикалық немесе аралас. Диффузды түрде ісік инфильтрациясы бауырдың эхоструктурасының өзгеруіне әкеледі. Ультрадыбыстық түсті доплерлік карта бар ультрадыбыстық ісік перифериядан орталыққа қан ағымын анықтайды. Энергетикалық доплерография ісіктің тамырлы қан ағымын перифериядан орталыққа жақсырақ анықтайды [26, 27].

ГЦР сипаттамасын және оның диагностикасын едәуір жақсартатын тіндік гармоникалық зерттеу, гармоникалық энергетикалық доплерография және түсті гармоникалық ангиография әдістері де кеңінен қолданылады. Олар контрастты препаратты енгізумен бірге жүргізіледі. Бауыр циррозы бар науқастарда контрастты күшейтілген ультрадыбыстық зерттеудің мақсаты ГЦР-ды регенеративті (ОТГ ошақты түйіндік гиперплазиясы) және диспластикалық түйіндерден ажырату болып табылады [28].

1.3 Бауыр қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясын зерттеудің маңыздылығы

Адам денесі 30-40 триллион жасушадан тұрса, сол әрбір жасушада клетканың кейінгі өмірін бағдарламалайтын бірегей генетикалық код – ДНК бар екені анық. ДНК - да ақуыз синтезі үшін ақпарат "оқылады" – жасушалардың өсуі мен дамуын, олардың метаболизмін қамтамасыз ететін процесс. Осылайша, құрылған генетикалық бағдарлама жүзеге асырылады[29].

Кейде жеке жасушалардың ДНҚ-сында мутациялық бұзылулар пайда болады, бұл генетикалық ақпараттың (бастапқы кодтың) өзгеруіне әкеледі. Бұл бұзылулар сыртқы факторлардың әсерінен болуы мүмкін (канцерогендердің әсері, мысалы, темекі шегу) немесе жасушаның бөліну процесінде қателікке байланысты "кездейсоқ" болуы мүмкін [30]. Сонымен қатар, генетикалық ақаулар ата-анадан да мұра болуы мүмкін (линч синдромы, ретинобластома тұқым қуалайтын аурулардың мысалы болады) [31].

Дәл осындай мутациялар қалыпты жасушалардың ісік жасушаларына айналуын тудырады. Реттіліктегі қателіктің кесірінен бастапқы ДНҚ тізбегінде қате код оқылады, нәтижесінде қате ақуыз синтезі пайда болады, бұл сәйкесінше жасушадағы барлық процестердің бұзылуына әкеледі, мутация пайда болған жасушалар бақылаусыз өсіп, бөліне бастайды. Сонымен қатар, ісіктің "мінез-құлқы", оның емдеуге қарсы реакциясы, ең алдымен, оның пайда болуы және/немесе одан әрі дамуы кезінде пайда болған генетикалық «бұзылулардың» түріне байланысты. Яғни, зақымдалған гендер бұл ісіктің қасиеттерін анықтайды.

Алайда, бауыр қатерлі ісігіндегі генетикалық өзгерістерді зерттеудегі жетістіктерге қарамастан, аурудың дамуы мен өршуіне әкелетін механизмдердің бір бөлігі ғана анықталды. Бауыр қатерлі ісігінің генетикалық негізін толық түсіну және тиімді емдеу әдістерін әзірлеу үшін қосымша зерттеулер қажет. Бауыр қатерлі ісігі барысында бауыр жасушаларының жұмысына, олардың өсуі мен дамуына және ісіктердің пайда болу қабілетіне әсер ететін генетикалық өзгерістер болады.

Бауыр қатерлі ісігінің дамуына байланысты бірнеше генетикалық мутациялар бар. Олардың бірі – жасушаның бөлінуін реттеуде және ісіктің өсуін бақылауда маңызды рөл атқаратын TP53 геніндегі мутация. Бұл гендегі мутациялар жасушаның бөлінуін бақылауды жоғалтуға және бауыр ісігінің дамуына әкеледі (кесте 1).

Генетикалық өзгерістер	Бауыр қатерлі ісігіне әсері
TP53 генінің мутациясы	Жасуша циклін бақылауды жоғалту
Жасушалардың өсуі мен даму гендеріндегі өзгерістер	Рак клеткаларының өсуі мен дамуы
Метастаз гендеріндегі өзгерістер	Рак клеткаларының басқа органдарға таралу қабілеті
Емдеуге жауап беру гендеріндегі өзгерістер	Емдеу тиімділігіне және аурудың болжамына әсері

Кесте 1 - Генетикалық өзгерістер және оның бауыр қатерлі ісігіне әсері

Бауыр қатерлі ісігімен байланысты тағы бір генетикалық мутация – HNF1A генінің мутациясы. Бұл ген бауырдың жұмысын реттеуге және оның қалыпты жұмысын сақтауға жауап береді. Бұл гендегі мутациялар бауырдың қалыпты жұмысын бұзып, қатерлі ісік ауруының дамуына негіз бола алады [32].

Қазіргі уақытта тұқым қуалаушылықтың бауыр қатерлі ісігінің дамуына әсер ететін механизмдері толық түсінілмеген. Алайда, генетикалық тұқым қуалаушылық бауыр қатерлі ісігінің даму қаупін едәуір арттыратыны анықталды. Сондықтан, егер бауыр қатерлі ісігінің генетикалық тарихы болса, үнемі медициналық тексеруден өтіп, генетикалық мутацияларды тексеру өте маңызды.

Айтып кеткеніміздей, бауыр қатерлі ісігінің негізгі генетикалық өзгерістерінің бірі – TP53 генінің мутациясы, ол туморсупрессорлық ген болып табылады. Бұл мутация жасуша циклін бақылау қабілетінің жоғалуына және рак клеткаларының дамуына кедергі келтіруі мүмкін [33].

Бауыр қатерлі ісігіне байланысты басқа генетикалық өзгерістер бауыр жасушаларының өсуі мен дамуына жауап беретін гендердегі, рак клеткаларының метастазымен байланысты гендердегі және емдеуге жауап беруге және аурудың болжамына байланысты гендердегі өзгерістерді қамтуы мүмкін.

Ісіктің барлық дерлік түрлері дене жасушаларында болатын күрделі генетикалық өзгерістердің нәтижесі болып табылады. Жасушалардың қалыпты жұмысына жауап беретін гендер зақымдалуы немесе өзгеруі мүмкін, бұл өз кезегінде жасушалардың басқарылмайтын бөлінуіне және ісіктің пайда болуына әкеледі. Қатерлі ісіктің молекулалық диагностикасы бауыр ісігінің гендік экспрессиямен байланысын зерттеуге мүмкіндік береді.

2. МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеуде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар

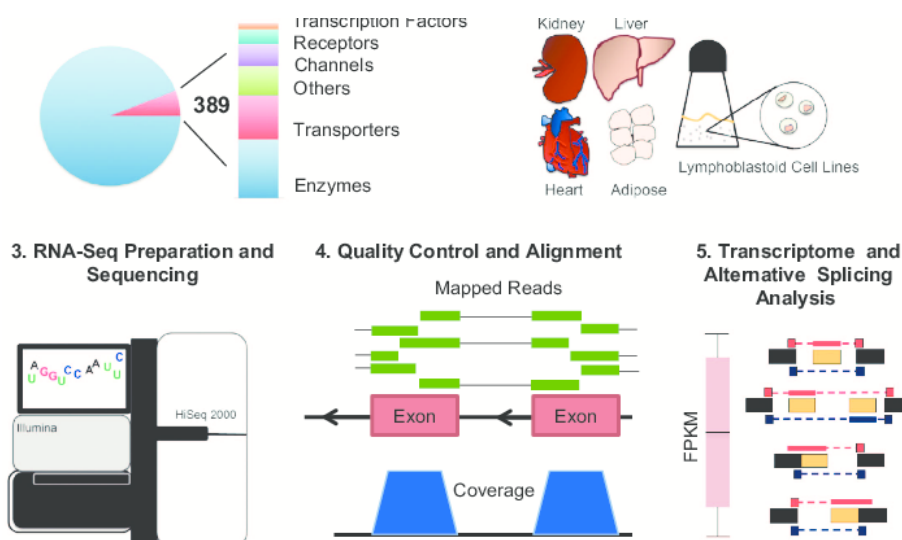
RNA-Seq-project

RNA-seq – соңғы бірнеше жылда РНҚ секвенциясы (RNA-seq) гендердің дифференциалды экспрессиясын және м-РНҚ-ның дифференциалды қосылуын транскриптомдық талдау үшін таптырмас құралға айналды. Ол көптеген зертханаларда ген экспрессиясының микроаррейлерін тез ауыстырады, өйткені ол РНҚ-ны сандық анықтауға, анықтауға және профильдеуге мүмкіндік береді. RNA-seq келесі ұрпақ секвенциясын (NGS) пайдалана отырып, белгілі бір жасушалық транскриптомдағы биологиялық үлгідегі РНҚ саны мен ретін зерттейтін әдіс [34].

Келесі ұрпақ секвенциясы (NGS) - ДНҚ мен РНҚ секвенциясы және нұсқаларды/мутацияларды анықтау үшін қолданылатын жаңа технология. NGS қысқа уақыт ішінде жүздеген және мыңдаған гендерді немесе бүкіл геномды ретке келтіре алады. NGS анықтаған реттілік нұсқалары/мутациялары ауруларды диагностикалау, болжау, терапевтік шешімдер қабылдау және пациенттерді бақылау үшін кеңінен қолданылды. Оның жаппай параллельді реттілігінің мүмкіндіктері жекелендірілген дәл медицина үшін жаңа мүмкіндіктер ашады.

NGS реттіліктің бірнеше негізгі кезендерін қамтиды. Мысалы, ДНҚ-ның NGS-і оның фрагментациясын, кітапханасын дайындауды, жаппай параллельді секвенирлеуді, биоинформатиканы талдауды, вариантты/мутациялық аннотацияны және интерпретацияны қамтиды.

RNA-seq жобасының деректерін талдауға арналған бірнеше құралдар бар. Әртүрлі консорциумдар мен мекемелер деректерді талдау үшін әртүрлі нұсқаулар мен стандарттар жиынтығын пайдаланады. Мысалы, H3ABioNet – адамдағы ген экспрессиясын талдауға арналған кейбір ұсыныстары бар RNA-seq деректерін талдауға арналған стандартты SOP және нұсқауларды әдетте әзірлейді [35]. (сурет 3)



• Сурет-3 The Pharmacogenomics Journal 17

Адамның бауырына, жүрегіне, бүйрегіне, май тініне және лимфобластоидты жасуша линияларынан көптеген үлгілерден RNA-Seq арқылы дайындау

RNA-Seq-project маңыздылығы

- Транскриптом бойынша өрнекті өлшеуге арналған өте сезімтал және дәл құрал.
- Ол әртүрлі қоршаған орта жағдайларында және басқа да көптеген зерттеу жобаларында ауру жағдайларында болатын бұрын анықталмаған өзгерістерді анықтау үшін қолданылады.
- Бір талдауда белгілі және жаңа мүмкіндіктерді анықтау үшін пайдаланылады, бұл транскрипттің изоформаларын, гендердің синтезін, бір нуклеотидті нұсқаларын (snv) және басқа мүмкіндіктерді білімнің шектеуінсіз алдын ала анықтауға мүмкіндік береді.

RNA-Seq-project міндеттері

- РНҚ-секв талдауға дайын пайплайндарды әзірлеу.
- Өзірленген пайплайндарды сынау.
- Пайплайндарды қолданылатын балама құралдарды салыстыру.

2.2 NCBI гендер жинағы

Ұлттық Биотехнологиялық Ақпарат Орталығы (NCBI) - биологиялық ақпарат пен деректерге арналған онлайн ресурстардың кең ауқымын, соның ішінде GenBank® нуклеин қышқылдарының реттілігі дерекқорын және PubMed дәйексөздері мен жаратылыстану журналдары үшін жарияланған рефераттар дерекқорын ұсынады [36]. NCBI деректер базасы, биологиялық және медициналық тақырыптарда мәліметтерді ұсынатын жоғары технологиялық ресурс. Ол АҚШ-тағы Националды Биотехнологиялар Мәліметтері Мектебі (National Center for Biotechnology Information) бойынша құрылған. NCBI Америкадағы Ұлттық Денсаулық сақтау Институтының (НИН - National Institutes of Health) бір бөлігі. [37] 1996 жылы ашылып, ақылы базалық ресурстардың өзара байланыстарын және биологиялық және геномдық мәліметтерді жинауға арналған [38]. Бұл құрылымның негізі, биологиялық және геномдық мәліметтердің анықтамасын жасау, сақтау және білім беру барысында тиімді жүйелерді жасауға қолдау көрсетуге арналған. Ол биотехнологиялық мәліметтер, геномдық тақырыптар мен медициналық мәліметтер туралы басқа күнделікті мәліметтердің алғашқы қоры болып табылады. Олардың веб-порталы жеке пайдаланушыларға да ашық болып табылады. NCBI биологиялық мәліметтер базасы нәтижелерін ақпараттық жетістіктер мен дерекқорларды жалпылай сақтайды. (Сурет 4)

NCBI Home

Resource List (A-Z)

- All Resources
- Chemicals & Bioassays
- Data & Software
- DNA & RNA
- Domains & Structures
- Genes & Expression
- Genetics & Medicine
- Genomes & Maps
- Homology
- Literature
- Proteins
- Sequence Analysis
- Taxonomy
- Training & Tutorials
- Variation

Welcome to NCBI

The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information.

[About the NCBI](#) | [Mission](#) | [Organization](#) | [NCBI News & Blog](#)

Submit
Deposit data or manuscripts into NCBI databases

Download
Transfer NCBI data to your computer

Learn
Find help documents, attend a class or watch a tutorial

Develop
Use NCBI APIs and code libraries to build applications

Analyze
Identify an NCBI tool for your data analysis task

Research
Explore NCBI research and collaborative projects

Сурет 4 – NCBI Home Page веб-интерфейсі.

NCBI (National Center for Biotechnology Information) деректер базасының бірнеше негізгі міндеттері мәліметтерді жинау мен қамтамасыз етуге байланысты. Олар:

-Биологиялық және медициналық мәліметтерді жинау. NCBI-да мәліметтердің аспаптары, геномдық мәліметтер, биоинформатикалық алгоритмдер, статистикалық анализ, ғаламторлар мен кеңестер, медициналық терминдер және көптеген басқа мәліметтер бар.

-Жиналған геном туралы мәліметтерді компьютерлік өңдеу.

-Тақырыптарды жиынтыға алу және олармен дерекқорларды, құрылғыларды және қолданушыларды қамтамасыз ету. NCBI биологиялық және медициналық мәліметтерді жинау, алу, сақтау, қолдану, жасау және анықтама жасау кезінде қолданылатын мақсатты қолданушылардың хабарламасын ұсынады. (сурет 5)

Assembly	GeneReviews	Probe
BioProject (formerly Genome Project)	Genes and Disease	Protein Clusters
BioSample	Genetic Testing Registry (GTR)	Protein Database
BioSystems	Genome	PubChem BioAssay
Bookshelf	Genome Reference Consortium (GRC)	PubChem Compound
ClinicalTrials.gov	HIV-1	PubChem Substance
ClinVar	HomoloGene	PubMed
CloneDB (formerly Clone Registry)	Influenza Virus	PubMed Central (PMC)
Computational Resources from NCBI's Structure Group	Journals in NCBI Databases	PubMed Health
Consensus CDS (CCDS)	MedGen	Reference Sequence (RefSeq)
Conserved Domain Database (CDD)	MeSH Database	RefSeqGene
Database of Expressed Sequence Tags (dbEST)	National Library of Medicine (NLM) Catalog	Retrovirus Resources
Database of Genome Survey Sequences (dbGSS)	NCBI C++ Toolkit Manual	SARS CoV
Database of Genomic Structural Variation (dbVar)	NCBI Education Page	Sequence Read Archive (SRA)
Database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP)	NCBI Glossary	Structure (Molecular Modeling Database)
Database of Major Histocompatibility Complex (dbMHC)	NCBI Handbook	Taxonomy
Database of Short Genetic Variations (dbSNP)	NCBI Help Manual	Third Party Annotation (TPA) Database
GenBank	NCBI Pathogen Detection Project	Trace Archive
Gene	NCBI Website Search	UniGene
Gene Expression Omnibus (GEO) Database	Nucleotide Database	UniGene Library Browser
Gene Expression Omnibus (GEO) Datasets	Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)	Viral Genomes
Gene Expression Omnibus (GEO) Profiles	PopSet	Virus Variation

Сурет 5 – NCBI веб-сайтында берілген мәліметтер базасының тізімі

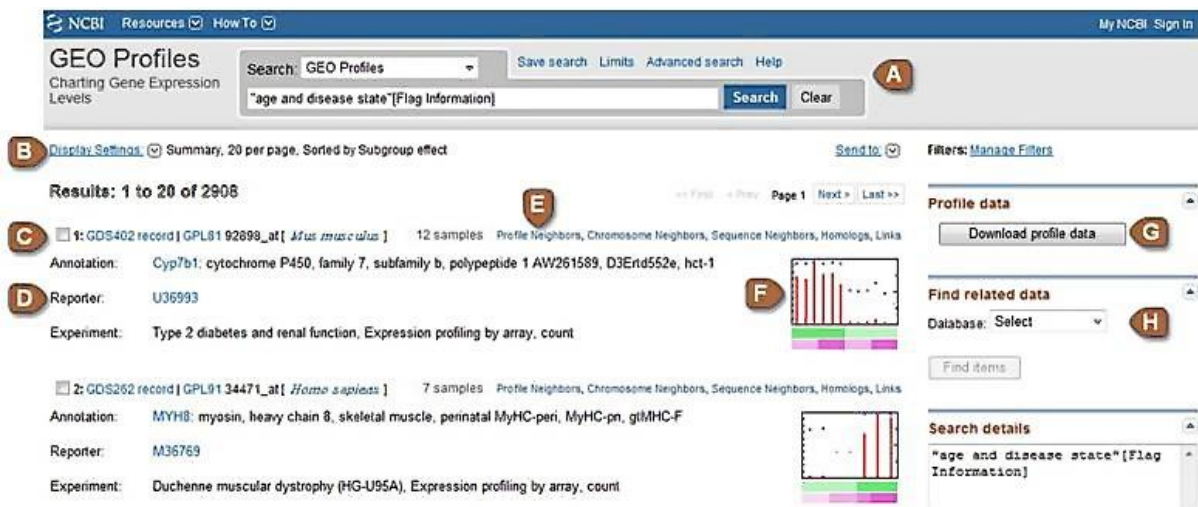
2.3 GEO базасымен жұмыс жасау

GEO – гибридизацияға негізделген (мысалы, микроматрицалық) және синтезге негізделген (мысалы, RNQ-Seq) әдістер сияқты гендерді экспрессиялаудың әртүрлі әдістерінен алынған деректер жинақталатын жоғары өнімді ген экспрессиясы эксперименттерінің жалпыға қолжетімді дерекқоры. Бұл мәліметтер базасы NCBI құрамына кіреді [39].

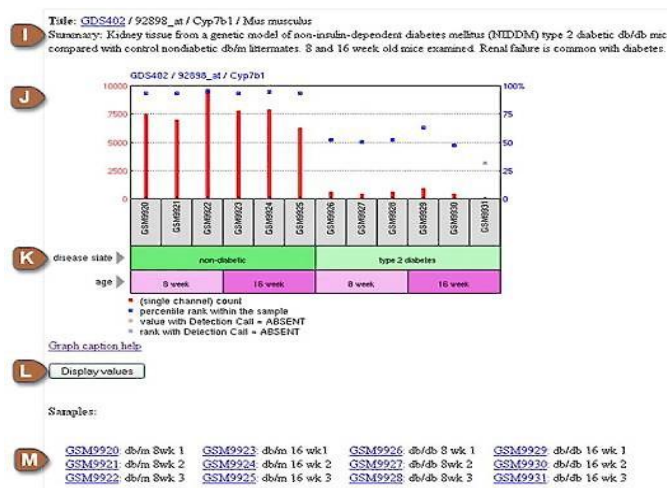
Әрине, осы дерекқорға ұқсас басқа да ArrayExpress және Expression Atlas деген секілді еуропалық дерекқорлар бар [40]. GEO репозиторийінде 150 000-нан астам сериялар мен 5 миллионға жуық үлгілерді қамтитын 4000-нан астам деректер жиынтығы бар. Осы репозиторийде сақталған көптеген мәліметтер жиынтығы барлық зерттеушілерге әр түрлі форматта оңай қол жетімді. Сондықтан осы базамен жұмыс жасаған өте ыңғайлы және тиімді.

The GEO Profiles кілт сөздерді, гендік белгілерді, гендік атауларды, GenBank қосылу нөмірлерін немесе дифференциалды түрде көрсетілген профильдерді қоса алғанда, көптеген әртүрлі атрибуттарды пайдаланып іздеуге болады. Қызығушылық тудыратын Geo профильдерін қалай іздеу керектігі туралы мысалдар мен толық мәліметтер Querying GEO DataSets және GEO Profiles сұрау бетінде келтірілген.

Geo профильдерінің қалай жасалатыны және Geo профильдерінің нәтижелері беттері мен диаграммаларын пайдалану және оларды түсіндіру туралы ақпарат келесі скриншоттарда берілген. (сурет 6)



Сурет 6 – Geo Profiles Results Page



Сурет 7 – GEO Profiles Chart

Geo Profiles Results Page (сурет 6) және GEO Profiles Chart (сурет 7) диаграммаларын пайдалану және түсіндіру туралы ақпарат алу үшін төмендегі кестеде түсіндіріп кеттік (кесте 2).

A	<i>Search box</i>	Осы өріске кілт сөздерді немесе іздеу мәлімдемесін енгізу арқылы қызығушылық тудыратын Geo Profiles анықтаймыз. Іздеуде әртүрлі терминдерді қолдануға болады, соның ішінде ген атаулары, гендік белгілер.
B	<i>Display Settings and Send to</i>	Дисплей пішімін немесе көрсетілетін элементтер санын өзгерту үшін Дисплей Параметрлерін пайдаланамыз. Нәтижелерді кәдімгі мәтіндік файл ретінде экспорттау үшін жіберу пәрменін қолданамыз.
C	<i>Profile title line</i>	Платформа жазбасының идентификатор бағанындағы бірегей идентификаторды және ағзаны тізімдейді.
E	<i>Neighbors and Links</i>	<i>Neighbors:</i> Ұқсас өрнек үлгісін көрсететін профильдерді деректер жиынындағы таңдалған профильге қосады <i>Links:</i> Gene, UniGene, GenBank, PubMed және OMIM сияқты басқа NCBI дерекқорларындағы тиісті жазбаларға өзара сілтемелер.
G	<i>Download profile data</i>	Беттегі әрбір профиль үшін мәндер мен аннотацияларды жүктеп алу үшін осы түймені пайдаланамыз. Жүктеу файлдары қойындылармен бөлінген және Excel сияқты электрондық кесте қосымшасында ашуға жарамды.
H	<i>Find related data</i>	Бұл мүмкіндік жоғарыдағы " <i>Neighbors and Links</i> " бөліміне ұқсас, бірақ пакеттік режимде.

I	<i>Summary</i>	Профиль алынған мәліметтер жиынтығының қысқаша мазмұны.
J	<i>Full chart</i>	Нобай кескінін басу диаграммасын, профильдің толық мәліметтерін, өрнек мәндерін және эксперименттік дизайнды көрсетеді.
K	<i>Experimental variables</i>	Диаграмманың төменгі жағындағы жолақтар деректер жиынындағы эксперименттік айнымалы ішкі жиындарды білдіреді. Әрбір ішкі жиынның түрі – "ауру күйі" және сипаттамасы, мысалы, "НСС " бар.
L	<i>Display values</i>	Диаграммада көрсетілген өрнек мәндерін ашу үшін қолданамыз.
M	<i>Sample list</i>	Деректер жиынтығын құрайтын қосылу нөмірлері мен атауларының үлгілерінің тізімі.

Кесте 2 - Geo Base функцияларын және оның параметрлерін түсіндіру.

3. НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

3.1 RNA-seq project көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

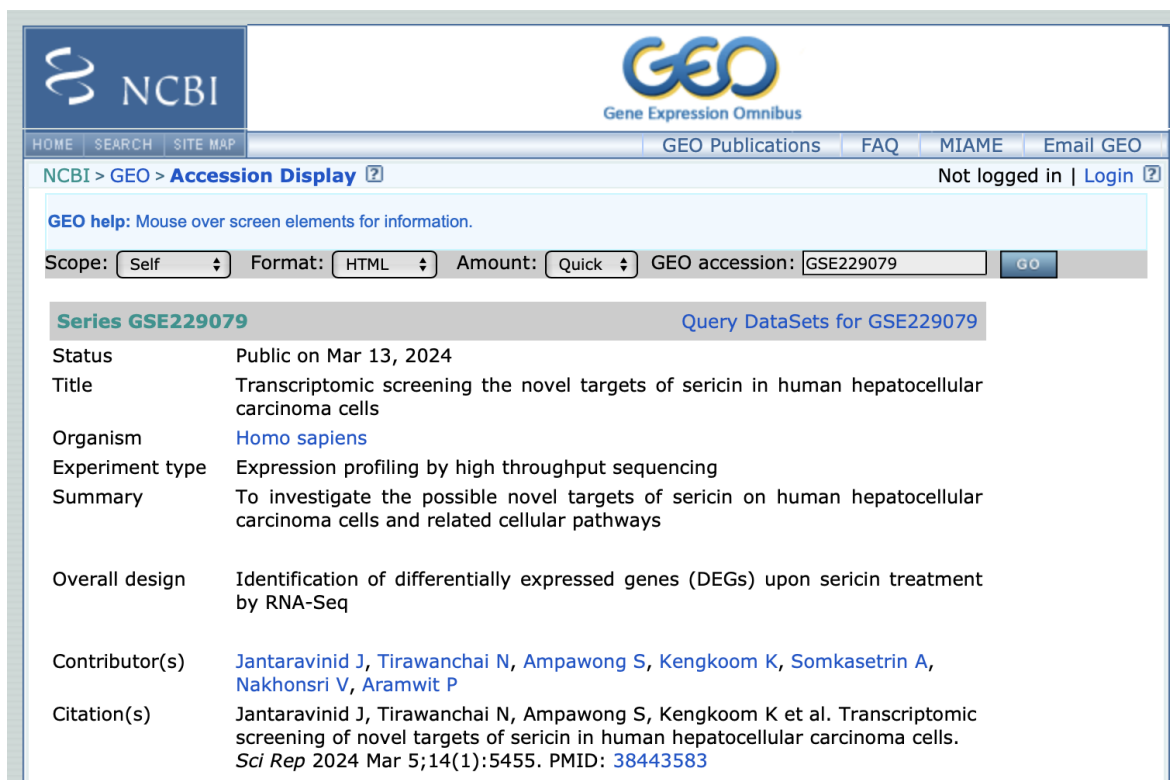
Дипломдық жұмыстың келесі бөлімінде жоғарыда айтылып, сипатталып кеткен биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып RNA-Seq project орындалды.

RNA-Seq project орындау үшін бізге ең алдымен биоинформатикалық құралдармен танысу қажет болатын. Біздің зерттеуімізде:

A) RNA-Seq шикі оқылымдар алынды.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE229079>)

GEO базасынан келесі образецтің толық гендегі экспрессия профайлын таңдап алдық мен уақыт аздығы көп образецті өңдеуге мүмкіндік бермейді (сурет 8).



The screenshot shows the NCBI GEO website interface. At the top, there are logos for NCBI and GEO (Gene Expression Omnibus). Below the logos, there are navigation links: HOME, SEARCH, SITE MAP, GEO Publications, FAQ, MIAME, and Email GEO. The main content area displays the accession number GSE229079. A search bar is visible with the following fields: Scope: Self, Format: HTML, Amount: Quick, and GEO accession: GSE229079. Below the search bar, there is a table of metadata for the series GSE229079. The table includes fields for Status, Title, Organism, Experiment type, Summary, Overall design, Contributor(s), and Citation(s).

Series GSE229079	
Status	Public on Mar 13, 2024
Title	Transcriptomic screening the novel targets of sericin in human hepatocellular carcinoma cells
Organism	Homo sapiens
Experiment type	Expression profiling by high throughput sequencing
Summary	To investigate the possible novel targets of sericin on human hepatocellular carcinoma cells and related cellular pathways
Overall design	Identification of differentially expressed genes (DEGs) upon sericin treatment by RNA-Seq
Contributor(s)	Jantaravid J , Tirawanchai N , Ampawong S , Kengkoom K , Somkasetrin A , Nakhonsri V , Aramwit P
Citation(s)	Jantaravid J, Tirawanchai N, Ampawong S, Kengkoom K et al. Transcriptomic screening of novel targets of sericin in human hepatocellular carcinoma cells. <i>Sci Rep</i> 2024 Mar 5;14(1):5455. PMID: 38443583

Сурет 8 – GEO базасына енгізілген бауыр карциномасы жасуша гендері жайында информация.

Организм: *Homo Sapiens*

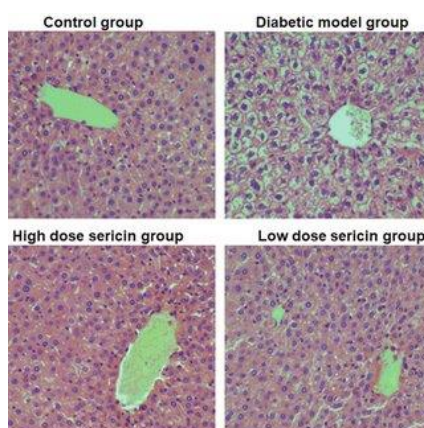
Эксперимент түрі: Жоғары өткізгішті секвенция арқылы экспрессияны профильдеу (RNA-Seq).

Мақсаты: Адамның бауыр жасушалық карциномасына байланысты гендерді зерттеу.

Тәсілі: Серицинмен өңделген бауыр жасушалық карциномасы (HCC) жасушаларындағы дифференциалды экспрессияланған гендерді (DEG) анықтау үшін жоғары өткізгішті секвенциясын (RNA-Seq) қолдану.

Жалпы дизайн

Зерттеу дизайны: Зерттеу серицинмен өңделген адам бауырының карциномасы жасушаларын және өңделмеген бақылау жасушаларын салыстырып, ген экспрессиясының профильдерін зерттеуді қамтиды (сурет 9, 10).



Сурет 9 – Серициннің әртүрлі деңгейдегі мөлшерімен өңделген бауыр жасушалары

GSE229079 Set Transcriptomic screening the novel targets of sericin in human hepatocellular carcinoma cells RNA-seq Series analysis BETA

Define groups Selected 0 out of 6 samples

Accession	Title	Source name	Cell line	Cell type	Genotype	Treatment
GSM7151900	HepG2, untreated cells, Rep1	HepG2	HepG2	Hepatocellular carcinoma cells	WT	Untreated
GSM7151901	HepG2, untreated cells, Rep2	HepG2	HepG2	Hepatocellular carcinoma cells	WT	Untreated
GSM7151902	HepG2, sericin 0.125, Rep1	HepG2	HepG2	Hepatocellular carcinoma cells	WT	Sericin 0.125 mg/ mL
GSM7151903	HepG2, sericin 0.125, Rep2	HepG2	HepG2	Hepatocellular carcinoma cells	WT	Sericin 0.125 mg/ mL
GSM7151904	HepG2, sericin 1, Rep1	HepG2	HepG2	Hepatocellular carcinoma cells	WT	Sericin 1 mg/ mL
GSM7151905	HepG2, sericin 1, Rep2	HepG2	HepG2	Hepatocellular carcinoma cells	WT	Sericin 1 mg/ mL

Сурет 10 – GEO жүйесіне енгізілген адамның гепатоцеллюлярлы карцинома жасушаларында серициннің нысандары және олардың мөлшері.

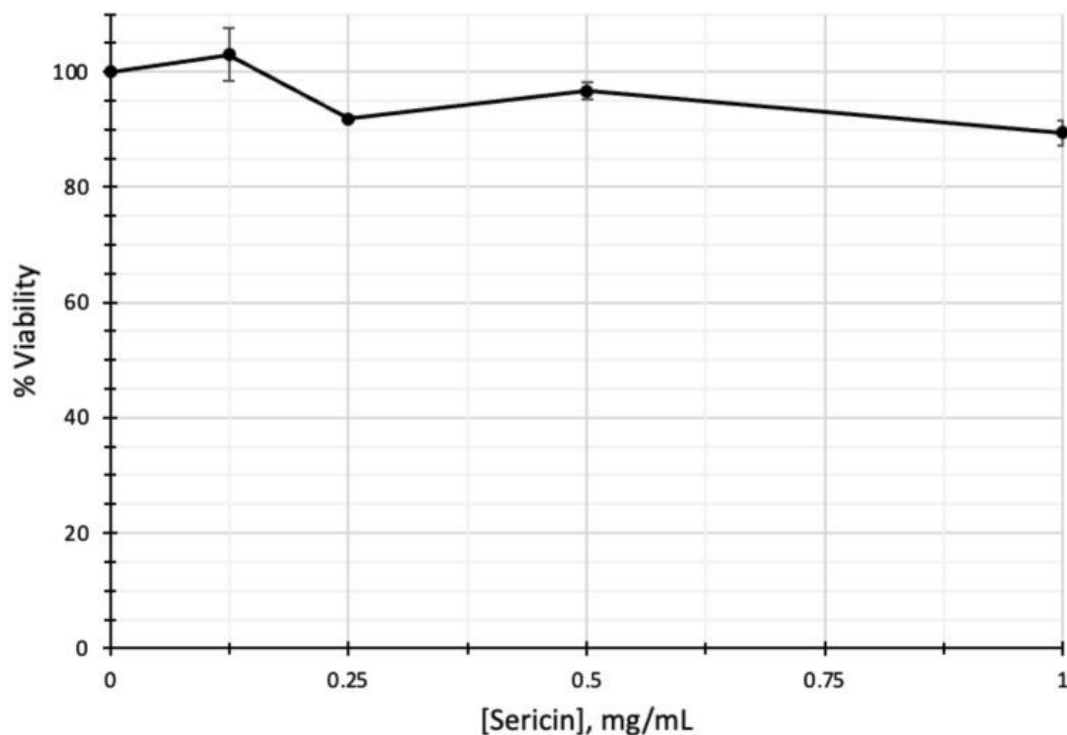
RNA-Seq талдау:

РНҚ секвенциясы жан-жақты ген экспрессиясы профилдерін жасау үшін қолданылады. Бұл серициннің жасушалық жолдар мен терапиялық мақсаттарға әсерін анықтау үшін талданатын дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтауды қамтиды.

Серициннің бауыр тініндегі патологиялық зақымдануды жақсартатыны және бауырдың зақымдалуына гепатопротекторлық әсері бар екені хабарланғанымен, серициннің бауыр ауруларының алдын алатын молекулалық механизмдерін жүйелі түрде зерттеу толық емес.

Келесі ұрпақтың реттілігіне негізделген транскриптомды профилдеу биологиялық процестердің негізінде жатқан молекулалық механизмдерді түсіндірудің қуатты тәсілі болып табылады. РНҚ секвенциясын (RNA-seq) және ген экспрессиясын талдауды пайдалана отырып, бұл зерттеу серициннің адам бауырының әртүрлі ауруларына, соның ішінде вирустық гепатитке, бауыр циррозына және гепатоцеллюлярлық карциномаға әсер етуінің молекулалық механизмі туралы жаңа гипотеза жасау үшін үміткер гендер мен серициннің перспективалы мақсаттарын анықтауға бағытталған. Гендік Онтология (GO), Киото Гендер мен Геномдар Энциклопедиясы (KEGG) және Reactome мәліметтер базасын талдау, ақуыз–ақуыздың өзара әрекеттесу желісін талдау (PPIN) және транскрипция факторларының белсенділігін талдау нәтижелері серицинмен модуляцияланған бірнеше биологиялық процестерді анықтады. Бұл транскриптомды талдау серициннің бауыр жасушаларына реттеуші және пайдалы әсері туралы жаңа түсінік береді.

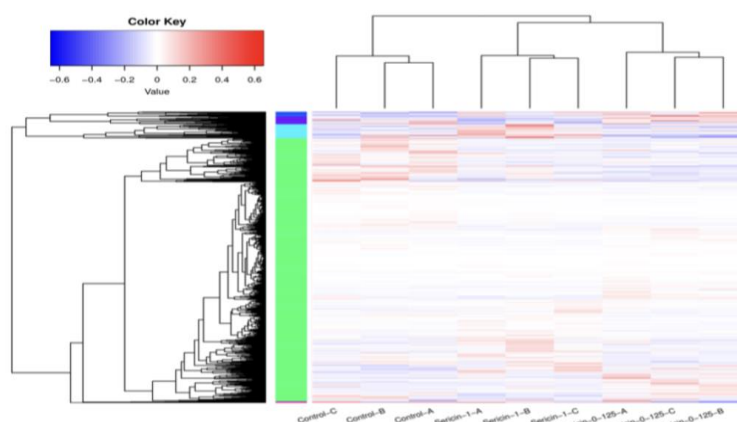
Серициннің HerG2 жасушаларына цитотоксикалық әсерін бағалау
Серициннің цитотоксикалық әсері HerG2 жасушаларында МТТ талдауы арқылы бағаланды. Осы зерттеуде пайдаланылған қызмет көрсету концентрациясы 0, 0,125, 0,25, 0,5 және 1 мг/мл құрады. Нәтижелер қызмет көрсетуді енгізгеннен кейін цитоуыттылықты көрсетпеді (сурет 10). Осыдан, біз кейінгі RNA-Seq талдауы үшін төмен концентрацияны (0,125 мг/мл) және жоғары концентрацияны (1 мг/мл) таңдадық.



Сурет 10 – Серициннің НерG2 жасушаларына цитотоксикалық әсері.

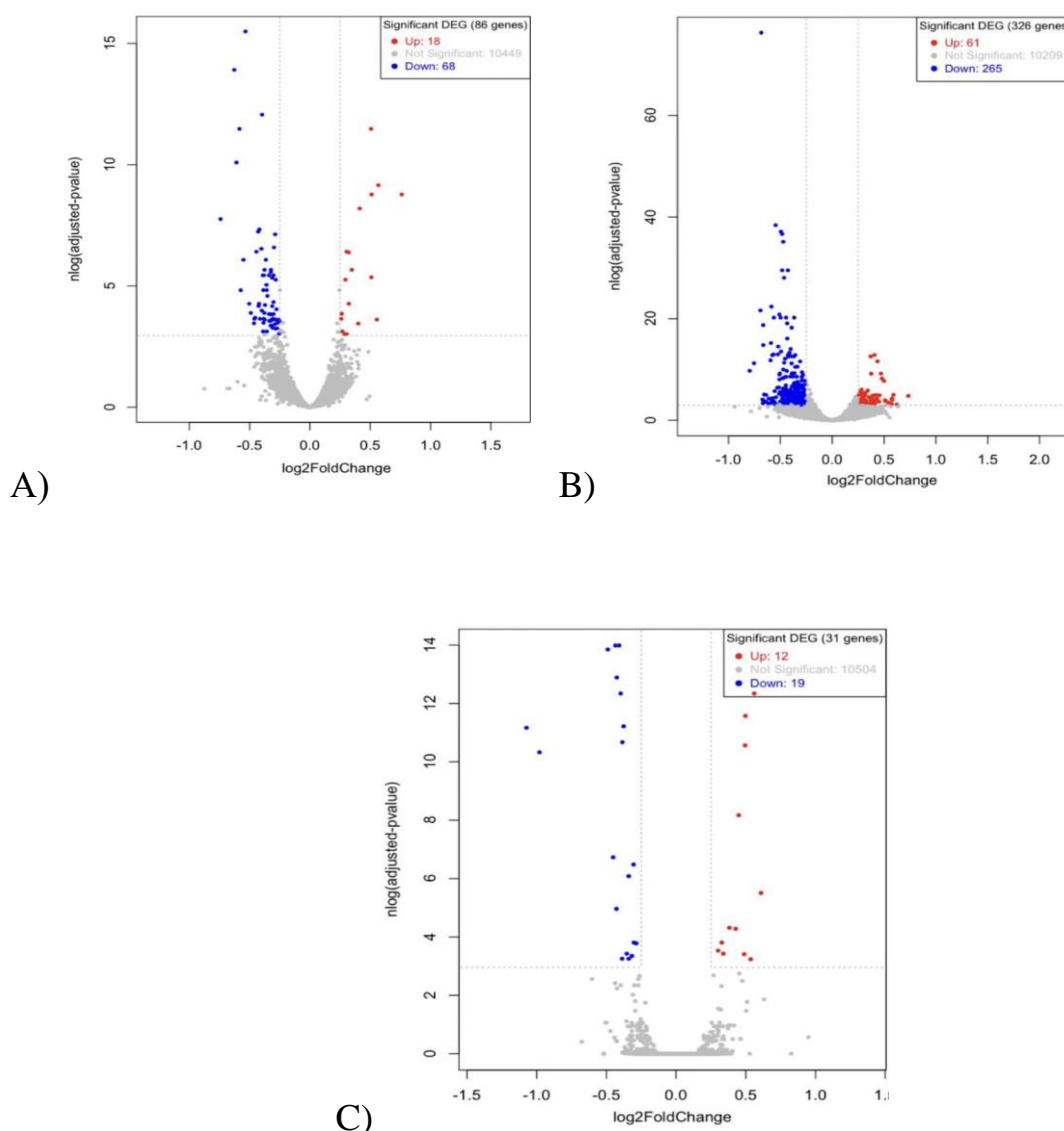
Дифференциалды экспрессияланған гендерді (DEGs) анықтау

Бауыр жасушаларын серициннің төмен (0,125 мг/мл) немесе жоғары (1 мг/мл) концентрацияларымен өндегеннен кейін серициннің әртүрлі концентрацияларының транскриптомға әсерін анықтау үшін иерархиялық кластерлеу жүргізілді. Иерархиялық кластерлеу серицинмен өңделмеген ($n = 3$), 0,125 мг/мл серицинмен өңделген ($n = 3$) және 1 мг/мл серицинмен өңделген ($n = 3$) топтары үшін жүргізілді. Әр топтың транскриптомы әдетте серицинмен өңделген топтың негізінде бөлінді (сурет 11).



Сурет 11 – Емдеуге қызмет көрсету үшін қалыпқа келтірілген ген экспрессиясының иерархиялық кластері

Барлығы 60 606 транскрипт анықталды. 86 DEG-дің 18-і реттелді, ал 68-і 0,125 мг/мл серицин тобында серицинмен өңделмеген топпен салыстырғанда төмен реттелді. Вулкандық диаграмма 1 мг/мл серицинмен өңделген топ пен өңделмеген топ арасындағы градиенттер саны 0,125 мг/мл серицинмен өңделген топ пен өңделмеген топ арасындағы саннан ерекшеленетінін көрсетті. 326 ген ген экспрессиясында айтарлықтай өзгерістер көрсетті. Олардың ішінде 61 DEGs жоғары реттелді және 265 DEGs төмен реттелді. Бір қызығы, 0,125 мг/мл өңделген тобы мен 1 мг/мл өңделген тобы арасында 31 DEG Табылды. 12 жоғары реттелетін ген және 19 төмен реттелетін ген болды (ABC вулкандық диаграммасы).



(ABC) Дифференциалды түрде экспрессияланатын гендер (көк және қызыл сәйкесінше төмен реттелетін және жоғары реттелетін гендерді білдіреді). Вулкандық диаграммалар:

(А) 0,125 мг/мл серицинмен өңделген топ пен өңделмеген топ,
 (В) 1 мг/мл серицинмен өңделген топ пен өңделмеген топ және
 (С) 0,125 мг/мл серицинмен өңделген топ пен 1 мг/мл серицинмен
 өңделген топ арасындағы градиенттің шамасы мен маңыздылығын
 көрсетеді.

Серициннің гепатопротекторлық механизмдеріне қатысатын негізгі гендердің экспрессиясы

Серицинді енгізумен байланысты негізгі гендердің дифференциалды экспрессиясы биоинформатикалық жолдармен талдау арқылы анықталды. Қызықты және жаңа жолдармен байланысты негізгі гендер бөлектелген (сурет 12, 13).

GO-Analysis (1 mg/ mL vs untreated)

ID	Term_Description	Fold_Enrichment	occurrence	support	lowest_p	highest_p	Up_regulated	Down_regulated
GO:0016607 (GO:0016607)	nuclear speck	4.691201	10	0.1045265	1.4e-12	3.2e-07	NR3C1	HSPA1A, PNN, RREB1, SRSF5, ZNF217, DDX39B, AKAP17A, PRPF4B, RBM39, SRRM1, TCERG1, BAZ2A, FNBP4, SRRM2, PNISR, LUC7L3, RBM25, SAP130, SREK1
GO:0045892 (GO:0045892)	negative regulation of transcription, DNA-templated	3.515490	10	0.0295899	2.1e-07	4.5e-03	NR3C1, ID2, KLF10, TRIB3	BCL6, DDIT3, HSPA8, POU2F1, PROX1, TBX3, TRAF6, ZNF12, ZNF217, BHLHE40, BTAF1, ZNF318, RBAK, CREBZF, EPC1, ARID5B
GO:0000978 (GO:0000978)	RNA polymerase II cis-regulatory region sequence-specific DNA binding	3.479719	10	0.0062510	9.8e-06	5.0e-03	NR3C1, TGIF1, KLF10	CHD2, KLF6, DDIT3, ELF1, POU2F1, PROX1, RREB1, TBX3, ZNF217, ONECUT2, NFAT5
GO:0001228 (GO:0001228)	DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific	3.320491	3	0.0066225	2.0e-05	1.9e-02	NR3C1, KLF10	KLF6, DDIT3, EGRI, ELF1, ONECUT1, RLF, RREB1, TBX3, ONECUT2, NFAT5
GO:0005041 (GO:0005041)	low-density lipoprotein particle receptor activity	19.319218	3	0.0063291	2.7e-05	4.0e-05		LRP1, LRP6, SORL1
GO:0008380 (GO:0008380)	RNA splicing	5.712672	10	0.0187529	3.3e-05	2.1e-03		DDX39B, PRPF4B,

Сурет 12 – GO-Analysis скриншоты, серицинмен 1 мг/мл өңделген және мүлдем өңделмеген гендер топтамасы, оларды кесте түрінде салыстыру.

GO-Analysis (0.125 mg/ mL vs untreated)

ID	Term_Description	Fold_Enrichment	occurrence	support	lowest_p	highest_p	Up_regulated	Down_regulated
GO:2000556 (GO:2000556)	positive regulation of T-helper 1 cell cytokine production	53.041463	5	0.0050761	0.00063	0.00063		IL1R1
GO:0061419 (GO:0061419)	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter in response to hypoxia	53.041463	8	0.0059854	0.00127	0.00127		VEGFA
GO:0014912 (GO:0014912)	negative regulation of smooth muscle cell migration	33.150915	4	0.0050761	0.00178	0.00178	SERPINE1	
GO:0006111 (GO:0006111)	regulation of gluconeogenesis	37.886760	1	0.0107527	0.00266	0.00266		OGT
GO:0000423 (GO:0000423)	mitophagy	44.201220	7	0.0054348	0.00317	0.00317	SQSTM1	
GO:0038132 (GO:0038132)	neuregulin binding	106.082927	9	0.0163043	0.00317	0.00317		ERBB3, ITGAV
GO:0043125 (GO:0043125)	ErbB-3 class receptor binding	53.041463	9	0.0065359	0.00317	0.00317		ERBB3
GO:0006335 (GO:0006335)	DNA replication-dependent nucleosome assembly	33.150915	1	0.0107527	0.00355	0.00355	ASF1A	
GO:0016600 (GO:0016600)	flotillin complex	37.886760	8	0.0065359	0.00444	0.00444		SORBS1

Сурет 13 – GO-Analysis скриншоты, серицинмен 0,123 мг/мл өңделген және мүлдем өңделмеген гендер топтамасы, оларды кесте түрінде салыстыру.

Серицинмен өңделмеген үлгімен салыстырғанда 0,125 мг/мл серицинде глутатион алмасуымен және комплементімен, коагуляция каскадтарымен, металлотнионинмен байланысатын металдармен және металл иондарына реакциямен байланысты жеті жоғары реттелетін ген (RRM2, ODC1, GCLM, SERPINE1, MT2A, MT1G, MT1E) болды.. Керісінше, химиялық канцерогенезге-рецепторлардың активтенуіне, комплементіне және коагуляция каскадтарына байланысты 5 төмендетілген градиент (BCL6, PAQR8, A2M, SERPINA5, F5) болды. Бір қызығы, биоинформатикалық байыту талдауларына сәйкес A2M және SERPINA5 ортақ гендері табылды. 1 мг/мл серицинмен салыстырғанда. Серицинмен өңделмеген жағдайда липидтер алмасуына және атеросклерозға, селективті аутофагия, микроаутофагия және аутофагия, MAPK сигнал беру жолына қатысатын 17 Төмендетілген DEGs (HSPA1A, HSPA8, DDIT3, PIK3R1, PPP3CA, TRAF6, ABCA1, POU2F1, APOB, MAPK8IP3, TAOK2, MAP3K2, FGFR1, DYNC1H1, HSP, PRKAB2, DCNT)

анықталды. Бірақ, сонымен қатар, бауыр жасушаларында аутофагиямен байланысты 4 ген (MAP1LC3B, MAP1LC3B, RRS27A, TOMM5) реттелді. Сонымен қатар, GO талдауы арқылы анықталған негізгі гендер S2 және S3 Қосымша Кестелерінде келтірілген.

B) Келесі сатысында оқылымдар мен анықтамаларды индекстеу; Hg38 анықтамалық геномымен сәйкестендіру жүзеге асырылды.

C) FASTA және GTF файлдары, сондай-ақ TopHat2 сияқты қосылу сайтының сәйкестендірушілерін пайдалану арқылы бүкіл транскриптомды Hg38 анықтамалық геномымен сәйкестендіру;

D) Транскрипт abundance-ті сандық бағалау және барлық үлгілер бойынша қалыпқа келтіру;

E) Cuffdiff көмегімен транскрипт abundance-ті сандық бағалау және қалыпқа келтіру, дифференциалды экспрессиясыз — genes.fpk_tracking файлы алу;

F) Гендердің дифференциалды экспрессиясын талдау;

G) Cuffdiff көмегімен гендердің дифференциалды экспрессиясын талдау, нәтижесінде genes_exp.diff файлы алу;

Бұл жұмыс жоспары RNA-seq деректерін өңдеу және талдауға арналған негізгі қадамдарды көрсетеді, соның ішінде: шикі деректерді алу, оларды индекстеу және геноммен сәйкестендіру, транскрипт abundance-ті бағалау және дифференциалды ген экспрессиясын талдау.

H) R studio командалары

```
# Version info: R 4.2.2, Biobase 2.58.0, GEOquery 2.66.0, limma 3.54.0
#####
# Data plots for selected GEO samples

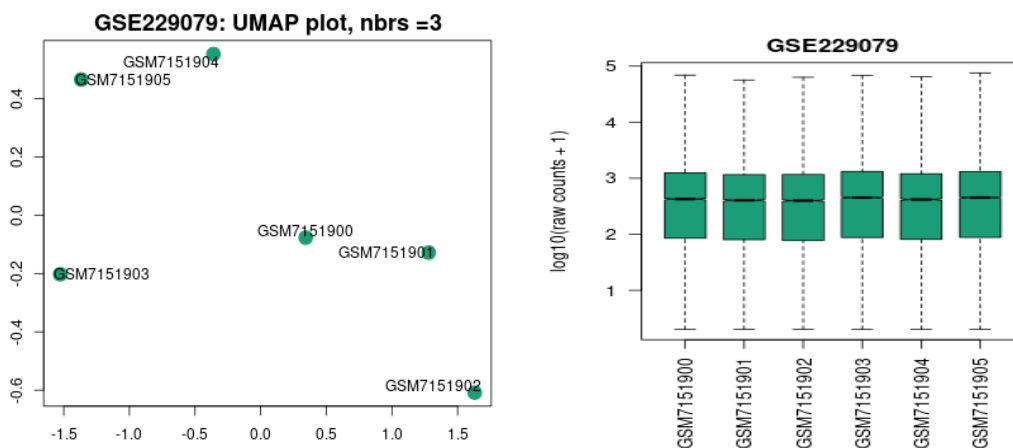
# load counts table from GEO
urlld <-
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/download/?format=file&type=rnaseq_counts"
path <- paste(urlld, "acc=GSE229079",
"file=GSE229079_raw_counts_GRCh38.p13_NCBI.tsv.gz", sep="&");
tbl <- as.matrix(data.table::fread(path, header=T, colClasses="integer"),
rownames=1)

# pre-filter low count genes
# keep genes with at least 2 counts > 10
keep <- rowSums( tbl >= 10 ) >= 2
tbl <- tbl[keep, ]

# log transform raw counts
# instead of raw counts can display vst(as.matrix(tbl)) i.e. variance
stabilized counts
dat <- log10(tbl + 1)

# box-and-whisker plot
par(mar=c(7,4,2,1))
boxplot(dat, boxwex=0.7, notch=T, main="GSE229079", ylab="lg(cnt + 1)",
outline=F, las=2)

# UMAP plot (dimensionality reduction)
library(umap)
dat <- dat[!duplicated(dat), ] # first remove duplicates
ump <- umap(t(dat), n_neighbors = 3, random_state = 123)
plot(ump$layout, main="GSE229079 UMAP plot, nbrs =3", xlab="", ylab="",
pch=20, cex=1.5)
library(car)
pointLabel(ump$layout, labels = rownames(ump$layout), method="SANN",
cex=0.6)
```



Сурет 14 – R Studio-ны қолдану арқылы алынған визуализация

ҚОРЫТЫНДЫ

Бауыр қатерлі ісігін емдеудің болжамы мен тиімділігіне әсер ететін негізгі аспектілердің бірі – бауырдың белгілі бір гендерінің экспрессиясы. Біз биоинформатиканың деректерді компьютерлік әдістер мен алгоритмдер арқылы зерттеуге және талдауға мүмкіндік беретінін пайдалану арқылы, бауыр қатерлі ісігінің жасушаларындағы гендерін зерттедік. Бұл тұрғыда биоинформатикалық құралдар ген экспрессиясын талдауда және қатерлі ісіктің молекулалық механизмдерін анықтауда шешуші рөл атқарады.

Жұмыстың көп бөлігі әдебиет шолуға бағыталған болатын. Осы жұмыстың барысында біз бауырдың қатерлі ісігінің пайда болу механизмін және емдеу шараларын молекулалық тұрғыдан жете түсіндік.

Дипломдық жұмыста биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып RNA-Seq project орындалды. Бауыр қатерлі ісігінің дамуына байланысты биоинформатикалық тұрғыда зерттеу тақырыбымыз бойынша қойылған міндеттерден нәтижелер алынды:

- Бауыр қатерлі ісігімен байланысты экспрессияланған гендерді анықтау және олардың биологиялық маңыздылығын зерттеу мақсатында гендік экспрессияға кешенді талдау жүргіздік.
- Электрондық дерекқорлар базасынан қолдана отырып негізгі нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтадық.
- Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен бауыр онкологиялық ауруларында негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтадық.
- GEO базасының көмегімен байланысатын бауыр онкологиялық нысана гендерін іздеп, оларды зерттедік.

Осы жұмыста аталған гендер тобын бауыр қатерлі ісік ауруларында диагностикалауда болжамды түрде биомаркер ретінде ұсынуға болады. Өйткені осы аталған байланысқан гендер әртүрлі бауыр ауруларында негізгі қызмет атқарады. Бұл жоба онкология және биоинформатика саласындағы ғылыми зерттеулердің дамуына маңызды үлес болып табылады және болашақта бауыр қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеуді жақсартуға ықпал етуі мүмкін.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

DEGs Дифференциалды экспрессияланған гендер

HCC Hepatocellular carcinoma

GO – Gene Ontology

DNA (deoxyribonucleic acid) – дезоксирибонуклеин қышқылы

RNA (ribonucleic acid) – рибонуклеин қышқылы

mRNA(matrix RNA) – ақпараттық рибонуклеин қышқылы

RNA-Seq – RNA Sequencing

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. I.A. Chekmakov, I.O. Ivanikov, G.V. Saprnov, N.CH. Kirillova, N.N. Vinogradova (2019). Central Clinical Hospital with Out-patient Clinic of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia 8(1):5-15.
2. Serov VV, Lapish K, Sekamova S, Beketova TP; USSR Academy of Medical Sciences Morfologicheskaja diagnostika zabojevanij pecheni [Morphological diagnosis of liver diseases]. Moscow: Meditsina, 1989. 336 p. (Russian).
3. G. Zakirova, M.K. Mambetova, Z.K. Dgolbunova, A. Ravshanbek, A. Abdilatip, E.A. Dzhunusov (2019) *Republican clinical hospital of infectious diseases, Bishkek, 2*
4. Tumours of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts [Electronic resource] // WHO histological classification of tumors of the liver and intrahepatic bile ducts / WHO. (2000). – Chap. 8. – P. 153-202.
5. I.A. Chekmakov, I.O. Ivanikov, G.V. Saprnov, N.CH. Kirillova, N.N. Vinogradova (2019). Central Clinical Hospital with Out-patient Clinic of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia 8(1):5-15.
6. G. Zakirova, M.K. Mambetova, Z.K. Dgolbunova, A. Ravshanbek, A. Abdilatip, E.A. Dzhunusov (2019) *Republican clinical hospital of infectious diseases, Bishkek, 2*
7. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer [Electronic resource] / I. Ikai [et al.] // *Hepatology Research*. – 2004. – Vol. 28, iss. 1. – P. 21-29.
8. Pedunculated hepatocellular carcinoma / Y. Horie [et al.] // *Cancer*. – 1999. – Vol. 57 (1). – P. 23-28.
9. Kim, B. N. Epidemiology of liver cancer in South Korea / B. N. Kim, J. W. Park // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2017. – doi: 10.3350/cmh.2017.0112
10. Terminology of nodular hepatocellular lesions / International Working Party // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22 (3). – P. 983-993.
11. Baithun, S. I. Oncocytic hepatocellular tumor / S. I. Baithun, D. J. Pollock // *Histopathology*. – 1983. – Vol. 7 (1). – P. 108-113.
12. Chacko, S. Hepatocellular carcinoma / S. Chacko, S. Samanta // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 84. – P. 1679-1688. – doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.078.
13. Haddock, R. L. Viral hepatitis and liver cancer on the Island of Guam / R. L. Haddock, Y. C. Paulino, R. Bordallo // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – Vol. 14 (5). – P. 3163-3168.
14. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features / J. R. Craig [et al.] // *Cancer*. – 1980. – Vol. 46 (2). – P. 361-367.

15. Intracranial metastasis in fibrolamellar hepatocellular carcinoma / W. J. Hammond [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2017. – doi: 10.1002/pbc.26919.
16. Edmondson, H. A. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies / H. A. Edmondson, P. E. Steiner // *Cancer*. – 1954. – Vol. 7 (3). – P. 445-457
17. Sarkar S, Horn G, Moulton K, et al. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(10):21087-21113. Published 2013 Oct 21. doi:10.3390/ijms141021087
18. G. L. Russo. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. *Biochem. Pharmacol*. 74:533–544 (2007) doi: 10.1016/j.bcp.2007.02.014.
19. Beasley R.P., Hwang L.Y. Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma // Hollinger F.B., Lemon S.M., Margolis H.S. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams S.I., Wilkins, 1991. P. 532-535
20. Bosh F.X., Ribes J., Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer // *Semin. Liver Dis*. 1999. Vol. 19. P. 271-275.
21. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / Y. Barazani, J.R. Hiatt, M.J. Tong et al. // *World J. Surg*. 2007. Vol. 31. P. 1145-1150.
22. Huo T.I., Lee S.D., Wu J.C. For hepatocellular carcinoma: look for a perfect classification system // *J. Hepatol*. 2004. Vol. 40(6). P. 1041-1042.
23. Little S.A., Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management // *Semin. oncol*. 2001. Vol. 28. P. 474-486.
24. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis / V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci et al. // *N. Engl. J. Med*. 1996. Vol. 14. P. 728-729.
25. Pathology of hepatocellular carcinoma and precursors using proton resonance spectroscopy and statistical classification strategy / R. Soper, U. Himmelreich, D. Painter, R.I. Somorjai et al. // *Pathology*. 2007. Vol. 34(5). P. 417-422.
26. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / Y. Barazani, J.R. Hiatt, M.J. Tong et al. // *World J. Surg*. 2007. Vol. 31. P. 1145-1150.
27. Bosh F.X., Ribes J., Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer // *Semin. Liver Dis*. 1999. Vol. 19. P. 271-275.
28. Sarkar S, Horn G, Moulton K, et al. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(10):21087-21113. Published 2013 Oct 21. doi:10.3390/ijms141021087
29. Higginson, J. Definition and classification of malignant epithelial neoplasms of the liver / J. Higginson, P. E. Steiner // *Acta: Unio Internationalis Contra Cancrum*. – 1961. – Vol. 17. – P. 593-603.
30. Arroyo J. D. et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – T. 108. – No. 12. – C. 5003-5008.

- 31.X. Chen, H. Xu, P. Yuan et al.. “Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells”, *Cell*, 133:6 (2008), pp. 1106–1117
- 32.U.L. Orlov, A.O. Bragin, I.V. Medvedeva i dr.. “ICGenomics: a program complex for analysis of symbol sequences in genomics”, *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 16:4/1 (2012), pp. 732–741 (in Russian),
- 33.Yu.L. Orlov. “Computer-assisted study of the regulation of eukaryotic gene transcription on the base of data on chromatin sequencing and precipitation”, *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 18:1 (2014), pp. 193–206 (in Russian)
- 34.A. M. Spitsina, Yu. L. Orlov, N. N. Podkolodnaya i dr.. “Supercomputer analysis of genomics and transcriptomics data revealed by high-throughput DNA sequencing”, *Program systems: theory and applications*, 6:1(23) (2015), pp. 157–174 (in Russian)
- 35.Y. Orlov, H. Xu, D. Afonnikov et al.. “Computer and Statistical Analysis of Transcription Factor Binding and Chromatin Modifications by ChIP-seq data in Embryonic Stem Cell”, *J. Integr. Bioinform.*, 9:2 (2012), pp. 211
- 36.I. V. Medvedeva, O. V. Vishnevskiy, N. S. Safronova i dr.. “Computer analysis of the data on gene expression in brain cells obtained by microarray tests and high-throughput sequencing”, *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, 4:4 (2014), pp. 259–266
- 37.Yu. L. Orlov, V. M. Yefimov, N. G. Orlova. “Statistical estimates of transposable element expression in the human genome based on clinical microarray data on expression”, *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 15:2 (2011).
- 38.C. Wu, C. Orozco, J. Boyer et al.. “BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources”, *Genome Biol.*, 10:11 (2009), R130.
- 39.N. N. Kudryavtseva, A. L. Markel’, Yu. L. Orlov. “Aggressive behavior: genetic and physiological mechanisms”, *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 18:4/3 (2014), pp. 1133–1155 (in Russian)
- 40.A. M. Spitsina, Yu. L. Orlov, N. N. Podkolodnaya i dr.. “Supercomputer analysis of genomics and transcriptomics data revealed by high-throughput DNA sequencing”, *Program systems: theory and applications*, 6:1(23) (2015), pp. 157–174 (in Russian)

ҒЫЛЫМИ ЖЕТЕКШІ

ПІКІРІ

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Әбітай Азиза Тоқтарқызы 6В05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия
Ахметова Жамиля Амантуровна 6В05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия

Тақырыбы: «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау»

«Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау» дипломдық жобаның тақырыбы өте өзекті, себебі осы аурудың онкогенезінің молекулалық механизмдерін зерттеуге айтарлықтай үлес қосады.

Дипломдық жобаның бірінші бөлігі әдебиеттік шолуға бағытталған, ал екінші бөлігінде бауыр қатерлі ісігі жасушаларының транскрипциялық белсенділігінің динамикасына тереңірек енуге мүмкіндік беретін RNA-Seq әдісін қолдана отырып кең талдау жасады. Жұмыстың маңызды артықшылығы сонымен қатар терапевтік араласудың ықтимал мақсаттарын анықтауға мүмкіндік беретін негізгі гендердің экспрессиясын талдау болып табылады. Ұсынылған талдау бауыр қатерлі ісігін емдеудің жаңа тәсілдерін әзірлеуге және белгілі бір пациенттің гендік экспрессия профиліне негізделген терапияны жекелендіруге негіз бола алады. Жалпы, бұл дипломдық жұмыс бауыр қатерлі ісігінің молекулалық аспектілерін түсінудегі маңызды қадам болып табылады және осы салада одан әрі зерттеу мүмкіндігі бар мәселені терең ғылыми түсінуді де көрсетті.

Дипломдық жобаның жазу сапасы өте жоғары, жан-жақты зерттеліп жауапкершілікпен жазылған. Жалпы жұмыс барлық қажетті стандарттарға сәйкес келеді және де нәтижелі екенін ескере отырып, «өте жақсы» деген пікірдемін.

Ғылыми жетекші

Жаратылыстану ғылымдарының
магистрі, аға оқытушы

 Ботбаев Д.М.

«07» маусым 2024 ж.

ҚазҰТЗУ 704-24 Ү. Рецензия



«Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы

СЫН-ПІКІР

Дипломдық жұмысқа

Білім алушылары: Әбітай Азиза Токтарқызы және Ахметова Жамиля Амантуровна

Оқу жылы: 4

Мамандығы: 6В05101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия»

Дипломдық жобаның тақырыбы: Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау

«Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау» дипломдық жобасы бауыр қатерлі ісігінің молекулалық механизмдері туралы түсінігімізге айтарлықтай үлес қосатын жоғары сапалы зерттеу болып табылады.

Дипломдық жоба кіріспе, зерттеу материалдары мен әдістері, нәтижелер мен оларды талқылау, қорытынды, қысқартулар тізімі және пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Жұмыстың бірінші бөлігінде авторлар бауыр қатерлі ісігінің пайда болу механизмін, емдеу шараларын молекулалық тұрғыдан сипаттап өтті. Әрі қарай, авторлар деректерді биоинформатикалық талдауды, соның ішінде сапалы өңдеуді, ген экспрессиясының деңгейін бағалауды және дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтауды мұқият жүргізді. Талдау нәтижелерінен алынған ғылыми тұжырымдар логикалық және жақсы негізделген.

Жобаның RNA-Seq қолдану транскрипциялық белсенділіктің толық көрінісін берді, бұл онкогенездің молекулалық механизмдерін түсіну үшін маңызды. Нәтижелер бауыр қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеудің жаңа тәсілдерін әзірлеу бойынша қосымша зерттеулерге негіз бола алады. Нәтижелерді талқылау тәсілі сындарлы және негізделген. Ол өзінің зерттеуінің негізгі аспектілерін бөліп көрсетеді және болашақ зерттеулер үшін перспективалық бағыттарды ұсынады.

Дипломдық жұмыс барлық талаптарға сай орындалды және зерттеу тақырыбы бойында лайықты деген пікірдемін.

Рецензент

Биология ғылымдарының кандидаты

Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ биотехнология, биохимия, өсімдіктер физиологиясы кафедрасының доценті



Асрандина С.Ш.

«07» маусым 2024 ж.



Метаданные

Название

Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау

Автор

Ахметова Жамиля, Әбітай Азиза

Научный руководитель / Эксперт

Даурен Ботбаев

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		6
Интервалы		0
Микропробелы		0
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		12

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

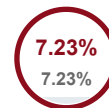
Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

4385

Количество слов



КЦ

37210

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	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	29	0.66 %
2	http://www.360doc.com/content/24/0606/09/76149697_1125457322_shtml	22	0.50 %
3	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	22	0.50 %

4	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	18	0.41 %
5	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	15	0.34 %
6	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	13	0.30 %
7	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	10	0.23 %
8	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	7	0.16 %
9	Топырақтың токсинділігін анықтау үшін экспресс-тесттер құрастыру 6/6/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	6	0.14 %
10	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	3	0.07 %

из базы данных RefBooks (0.00 %)

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

из домашней базы данных (2.81 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	91 (5)	2.08 %
2	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	26 (3)	0.59 %
3	Топырақтың токсинділігін анықтау үшін экспресс-тесттер құрастыру 6/6/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	6 (1)	0.14 %

из программы обмена базами данных (0.00 %)

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

из интернета (0.50 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	http://www.360doc.com/content/24/0606/09/76149697_1125457322.shtml	22 (1)	0.50 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
