

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

Каримова Азиза Бакбергенқызы

Кенжебекқызы Арайлым

«Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНК-ның реттеуші рөлін
зерттеу»

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

«6В05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия»

Алматы 2024 ж.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ 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
ХжБИ кафедра меңгерушісі
Ph.D. доктор
Амитова А.А.
« 10 » 06 2024 ж.

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Тақырыбы: «Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНҚ-ның реттеуші рөлін зерттеу»

Орындаған: Каримова Азиза, Кенжебекқызы Арайлым

Рецензент:
Б.С. профессор
Атамбаева Ш.А.
БИОЛОГИЯ
ЖӘНЕ
БИОТЕХНОЛОГИЯ
ФАКУЛЬТЕТ
2024 ж.

Ғылыми жетекші:
Ph.D. Белкожаев А.М.
HR Қызметі
10 06 2024 ж.

Алматы 2024 ж.

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

ХЖБИ кафедра меңгерушісі

Ph.D доктор

Амитова А.А.

2024 ж.



**Дипломдық жоба орындауға
ТАПСЫРМА**

Білім алушылар: Каримова А.Б., Кенжебекқызы А.

Тақырыбы: «Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНҚ-ның реттеуші рөлін зерттеу»

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

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі: « 13 » маусым 2024 ж.

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



Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі:


- a) Тұмау вирусының дамуына қатысатын гендер;
 - б) Тұмау вирусы гендерінің мРНҚ-мен байланысатын микроРНҚ молекулаларының өзара әрекеттесуі;
 - в) МикроРНҚ молекулаларын негіздей отырып тұмау вирусының алдын алу;
- Ұсынылатын негізгі әдебиет: 59 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.)	10/06/24	
Ғылыми кеңесшісі	Белкожаев А.М. (Ph.D.)	10/06/24	

Ғылыми жетекші  Ph.D. Белкожаев А.М.
Тапсырманы орындауға алған білім алушылар: Каримова А.Б.,
Кенжебекқызы А.



Күні 10 06 2024 ж.

АҢДАТПА

«Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНҚ-ның реттеуші рөлін зерттеу» атты дипломдық жоба 42 бетте баяндалған. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтіні 5 кесте және 7 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны - 59.

Зерттеу жобасының мақсаты: тұмау вирусының инфекциясы кезінде микроРНҚ молекулаларының реттеуші рөлін түсіну және зерттеу. Дипломдық жобаның міндеттері: Тұмау вирусының дамуына қатысатын гендердің деректер қорын құру, ақуыз функцияларын зерттеу; Тұмау вирусы гендерінің мРНҚ-мен байланысатын микроРНҚ молекулаларының өзара әрекеттесу сипаттамаларын биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен зерттеу; МикроРНҚ молекулаларын негіздей отырып тұмау вирусының алдын алу және емдік әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыстарға болжамдық сызбанұсқа құру.

Түйін сөздер: IAV, микроРНҚ, мРНҚ, miRWalk, TaRBase, miRPath.

АННОТАЦИЯ

Дипломный проект «Исследование регуляторной роли микроРНК в вирусной инфекции гриппа» изложена на 42 страницах. В структуру дипломной работы входят введение и 3 раздела: обзор источников научной литературы, использованные материалы и методы, результаты исследований. Текст дипломной работы представлен 5 таблицами и 7 рисунками. Количество изученной научной литературы - 59.

Цель проекта: понимание и изучение регуляторной роли молекул микроРНК при заражении вирусом гриппа. Задачи дипломного проекта: Создание базы данных генов, участвующих в развитии вируса гриппа; Изучение функций белков; изучение характеристик взаимодействия генов вируса гриппа с мРНК-связывающими молекулами микроРНК с помощью биоинформатических программ; Составление прогностической схемы для экспериментальных работ, проводимых с целью создания методов профилактики и лечения вируса гриппа, с обоснованием роли молекул микроРНК.

Ключевые слова: IAV, микроРНК, мРНК, miRWalk, TaRBase, miRPath.

ANNOTATION

The diploma project “Study of the Regulatory Role of microRNAs in Influenza Viral Infection” is presented in 42 pages. The structure of the thesis includes an introduction and 3 sections: a review of scientific literature, materials and methods used, and research results. The text of the thesis is presented with 5 tables and 7 figures. The number of scientific literature sources studied is 59.

Project goal: Understanding and studying the regulatory role of microRNA molecules during influenza virus infection. Objectives of the diploma project: Creation of a database of genes involved in the development of the influenza virus; Study of protein functions; studying the characteristics of the interaction of influenza virus genes with mRNA-binding microRNA molecules using bioinformatics programs; Drawing up a prognostic scheme for experimental work aimed at creating methods for the prevention and treatment of influenza virus, justifying the role of microRNA molecules.

Keywords: IAV, miRNA, mRNA, miRWalk, TaRBase, miRPath

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

CDS (coding sequence) – кодталатын аймақ

IAV (Influenza A virus) – тұмау А вирусы

mRNA (matrix RNA) – ақпараттық рибонуклеин қышқылы

miRNA(microRNA) – микро-рибонуклеин қышқылы

RNA (ribonucleic acid) – рибонуклеин қышқылы

UTR (untranslated region) – кодталмайтын аймақ

МАЗМҰНЫ

	Кіріспе	10
	Негізгі бөлім	11
1	Әдебиетке шолу	11
1.1	Тұмау вирусының инфекциясы	11
1.2	МикроРНК молекулаларының түрлері және биосинтезі	13
1.3	Тұмау вирусы мен микроРНК молекулаларының өзара байланысы	18
2	ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ	23
2.1	Зерттеуде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар	23
2.2	Tarbase v.9 бағдарламасымен микроРНК-ген өзара әрекеттесулерінің дерекқорын анықтау	23
2.3	miRWalk бағдарламасымен микроРНК үшін нысана болжамды анықтау	24
2.4	DIANA-miRPath v4.0 бағдарламасымен микроРНК функцияларын анықтау	25
3	ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ	26
3.1	Тұмау вирусының дамуына қатысатын гендердің деректер қорын құру, ақуыз функцияларын зерттеу	26
3.2	Тұмау вирусы гендерінің мРНК-мен байланысатын микроРНК молекулаларының өзара әрекеттесу сипаттамаларын биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен зерттеу нәтижелері	27
3.3	МикроРНК молекулаларын негіздей отырып тұмау вирусының алдын алу және емдік әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыстарға болжамдық сызбанұсқасы	29
	ҚОРЫТЫНДЫ	32
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	33

КІРІСПЕ

Өзектілігі. Тұмау вирусының инфекциясы кезінде микроРНК молекулаларының реттеуші рөлін түсіну және зерттеу өте маңызды. МикроРНК молекулалары жасушалардағы ген экспрессиясын бақылап, вирус пен қожайын организмнің иммундық жүйесі арасындағы өзара әрекеттесуге әсер етеді. Осы молекулалардың тұмау инфекциясын модуляциялау жолдарын анықтау вирустық биотехнология мен иммунология саласындағы жаңа емдеу әдістерін дамытуға мүмкіндік береді. МикроРНК молекулалары тұмау вирусының инфекциясы кезінде ген экспрессиясын реттейді, бұл вирус пен қожайын организмнің арасындағы күрделі өзара әрекеттесулерге ықпал етеді. Тұмау вирусындағы микроРНК нысана гендерін анықтау және түсіну жаңа терапиялық стратегияларды әзірлеуге, вирустық инфекцияларға қарсы тиімді емдеу әдістерін жасауға көмектеседі.

Зерттеу мақсаты: Тұмау вирусының инфекциясы кезінде микроРНК молекулаларының реттеуші рөлін түсіну және зерттеу.

Зерттеу жұмысының міндеттері.

1) Тұмау вирусының дамуына қатысатын гендердің деректер қорын құру, ақуыз функцияларын зерттеу

2) Тұмау вирусы гендерінің мРНК-мен байланысатын микроРНК молекулаларының өзара әрекеттесу сипаттамаларын биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен зерттеу.

3) МикроРНК молекулаларын негіздей отырып тұмау вирусының алдын алу және емдік әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыстарға болжамдық сызбанұсқа құру.

Ғылыми жаңалығы. Тұмау вирусындағы микроРНК нысана гендерін зерттеу және олардың реттеуші рөлін анықтау - вирустық биотехнология мен иммунология саласындағы маңызды ғылыми жаңалық болып табылады. МикроРНК молекулаларының вирус инфекциясы кезінде ген экспрессиясын қалай басқаратынын анықтау арқылы вирус пен қожайын арасындағы күрделі өзара әрекеттесулердің механизміне түсінік береді. МикроРНК-ның белсенділігін модификациялау арқылы вирустың көбеюін тежеу, инфекцияның ауырлығын азайту және қожайынның иммундық жауабын күшейту мүмкіндіктері пайда болады. Бұл тұмауды емдеу мен алдын алудың жаңа әдістерін әзірлеуге септігін тигізеді.

Зерттеу нысаны: микроРНК-ның және гендердің нуклеотидтік тізбектері.

Зерттеу әдістері: компьютерлік бағдарламалары. NCBI, GenBank, miRbase, Tarbase v.9, miRWalk v3.0, DIANA-miRPath v4.0 компьютерлік бағдарламалары.

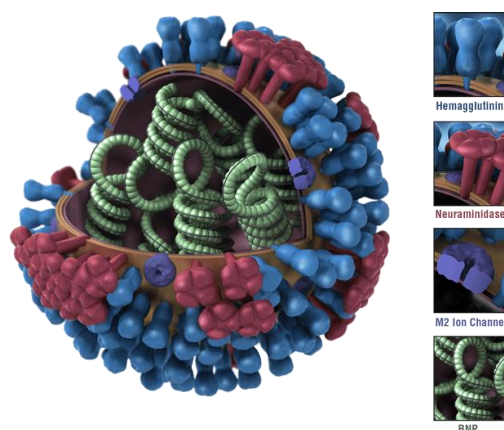
Жұмысты орындаудың практикалық базасы: Satbayev University-нің химиялық және биохимиялық кафедрасының компьютерлік класстарында *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық зерттеу жұмыстары жүргізілді.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 Тұмау вирусының инфекциясы

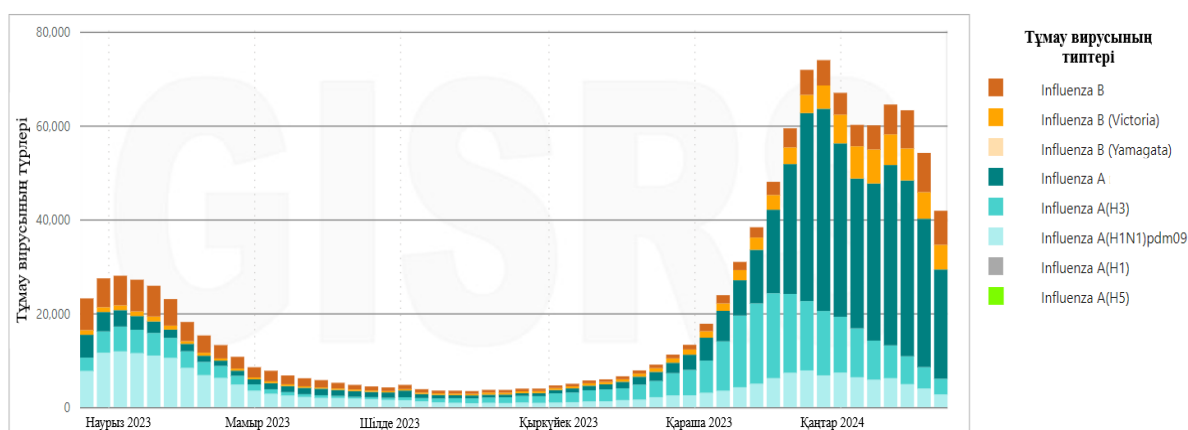
Тұмау вирусы – Ортомиксовирустар (Orthomyxoviridae) тұқымдасына жататын РНҚ вирустарының өкілі. Аталған вирус бір тізбекті, теріс РНҚ-ның жеке сегменттері мен генетикалық материалдарынан тұрады. Олар төрт түрге бөлінеді: А, В, С және тоготовирустар (thogotovirus). Алайда, тек А және В типтері ғана адамдарда ауру тудыру мүмкін. А және В типті тұмау вирустарында нуклеопротеинмен қатар, әлсіз инкапсидтелген сегіз геном сегменті бар [1]. Тұмау вирустарында, соның ішінде А, В, С және D типтерінде 12 ақуызды кодтайтын РНҚ геномдары кездеседі. Негізінен, құстарда және кейде сүтқоректілерде инфекция туындататын А тұмауының вирустары адамдар арасында сирек кездесетін пандемияны тудыруы мүмкін. В тұмауының вирустары көбінесе адамдар арасында ауру қоздыруы мүмкін. С тұмауының вирустары адамдарға, шошқаларға және иттерге қарсы инфекциялық ауруды тудырады. D тұмауының вирустары негізінен ірі қара малға әсер етеді, кейде басқа жануарларға таралады. Кейбір дәлелдер ірі қара малмен байланыста болған адамдарда D тұмауы вирустарына антиденелер пайда болуы мүмкін екенін көрсетеді, алайда бұл мәселе әлі де зерттелуде. Ақырында, А тұмауының вирустары гемагглютинин және нейраминидаза деп аталатын беткі гликопротеидтер негізінде кіші түрлерге бөлінеді (1-сурет) [2, 3].



1- сурет – А типті тұмау вирусының бейнесі [4].

А және В типті тұмау вирустары адамның иммундық жүйесі арқылы танылмауы үшін үнемі өзгеріске ұшырау арқылы эволюцияланады. Ол үшін вирус гемагглютинин және нейраминидаза деп аталатын ақуыздарды модификациялайды, аталған ақуыздар вируспен байланысқаннан кейін пайда

болатын антиденелердің нысаны болып табылады. Бұл өзгеріс антигендік дрейф деп аталады және тұмаудың маусымдық өршуіне әкеледі. Кейде адамдарда гемагглютинин ақуызы айтарлықтай ерекшеленетін жаңа А тұмауы вирусы болады. Бұл процесс антигендік жылжу деп аталады. Яғни адамның құрамында гемагглютинин бар жаңа А тұмауы вирусын жұқтыруын білдіреді, ол антигендік және генетикалық тұрғыдан айналымдағы маусымдық А тұмауы вирустарынан ерекшеленеді. Вирустың жануарларға тұраралық берілуі әртүрлі А тұмауы вирустарымен бірге жұқтырған кезде вирустық РНҚ сегменттерінің генетикалық қайта ассортациясына әкелуі мүмкін және бұл әдетте А тұмауының зоонозды жолмен жұқтыруы салдарынан жаңа вирустарының пайда болуында ең шешуші рөл атқарады. Қожайын организмінің түр детерминанттары жануарлар арасында айналатын А тұмауы вирустарының пандемиялық әлеуетіне әсер етеді. Вирустық гемагглютининнің $\alpha 2,6$ -байланысқан сиал қышқылдарын және PDRP (фосфатдикиназаның реттеуші ақуызы) РНҚ геномын тиімді транскрипциялау және репликациялау қабілеті маңызды детерминанттар болып табылады. Егер жаңа А тұмауының вирусы адамнан адамға тұрақты берілу қабілетіне ие болса және халықтың көп бөлігі жаңа вирусқа қарсы иммунитетке ие болмаса, пандемия туындауы мүмкін (2-сурет) [5-8].



2- сурет – Орта Азия бойынша тұмау вирусының субтүрлері сырқаттанудың 2023-2024 жж. көрсеткіштері [9].

Суретте көрсетілгендей, статистика бойынша маусымдық тұмау вирустары жыл сайын халықтың 5-15%-ы жұқтырады, бұл бүкіл әлемде шамамен жарты миллион популяцияның өліміне әкеледі. Маусымдық эпидемиялардың жыл сайынғы қайталануы тұмау вирустарының үздіксіз эволюциясымен түсіндіріледі, бұл оларға одан бұрын сырқатталған инфекциялардан немесе вакцинациядан туындаған иммунитеттен аулақ болуға мүмкіндік береді және бұл вирустардың адамнан адамға тиімді берілу қабілетіне байланысты. Олар: ауа тамшылары, тікелей байланыс және фомиттер, яғни инфекциямен контаминацияға ұшыраған заттар [10].

Суық, құрғақ мезгілдерде тұмау эпидемиясының айтарлықтау белсенді кезеңі Солтүстік және Оңтүстік қоңыржай аймақтарда байқалады. Жауын-шашын көп болатын жылы климатта тұмау белсенділігі бірнеше сырқатталушыңына жетуі немесе жыл бойы байқалуы мүмкін. Тұмау эпидемиядан тыс уақытта тұмаудың тұрақты белсенділігі бар аймақтарға, әсіресе адамдар көп жиналатын жерлерге жиналу арқылы таралуы мүмкін. Дүниежүзілік Денсаулық Сақтау Ұйымы (ДДСҰ) келтірген статистика бойынша, Америка Құрама Штаттарында жыл сайын халықтың 3-11%-ы симптоматикалық тұмаумен ауырады деп есептеледі. Әр түрлі елдерде жүргізілген зерттеулер тұмау вирусын жұқтыру көбінесе балалар арасында болатынын және жасына қарай ауру симптоматикасының тежелетінін көрсетеді. Симптомдары белгілі адамдардың шамамен бестен екіден екісіне дейін тұмауға ұқсас ауру дамиды, оған қоса, жөтел және тамақ ауруы, дене қызуының көтерілуі секілді белгілермен сипатталады. Алайда, зардап шеккендердің жартысында симптомдар тек жоғарғы тыныс жолдарында температурасыз көрінуі мүмкін екенін ескеру аса маңызды. Сонымен қатар, тұмау вирусының белгілерінің көрінбеуі, яғни асимптоматикалық жағдайлардың 14%-дан 50%-ға дейін айтарлықтай өзгеруі мүмкін [11-13].

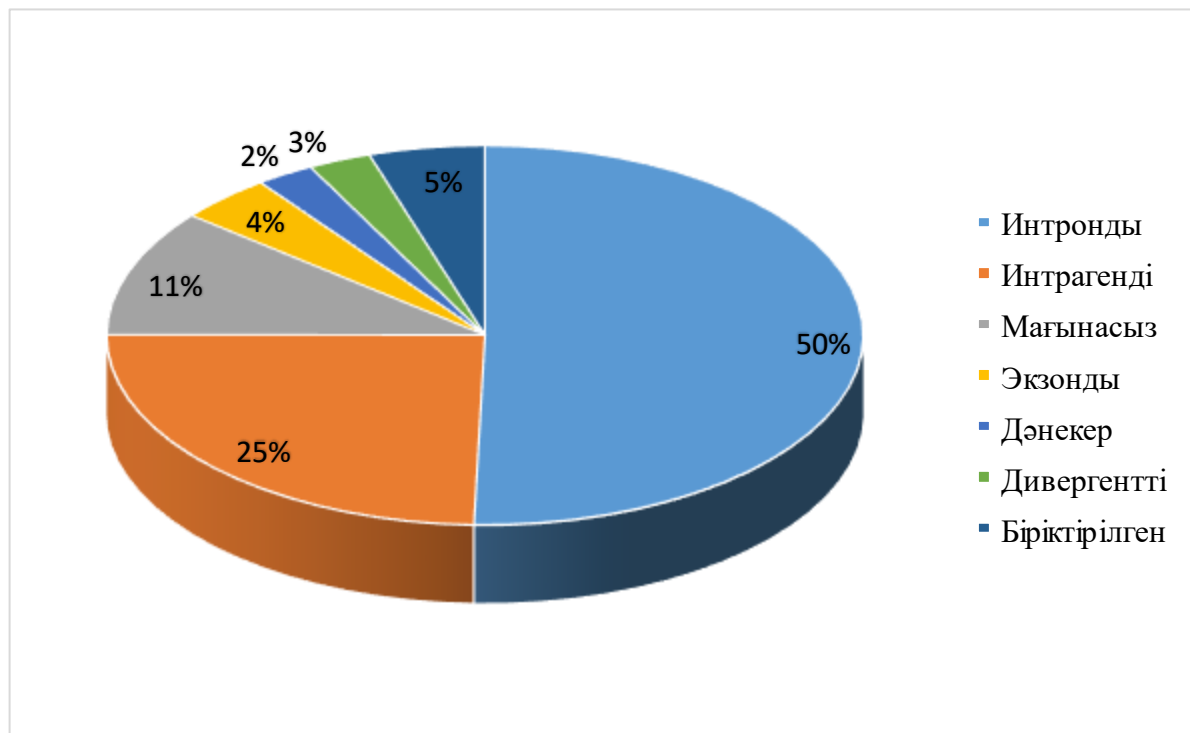
Тұмаудың клиникалық диагнозы көбінесе SARS-CoV-2 қоса, басқа айналымдағы респираторлық қоздырғыштар тудыратын инфекциялардың белгілерінің қабаттасуына байланысты анықтау қиынға соқтырады. Тұмауға тестілеу клиникалық шешім қабылдауға көмектеседі, бірақ нәтижелер, әсіресе теріс нәтижелер, зерттелетін популяциядағы тұмау вирустарының таралуын, сынақтың сезімталдығы мен ерекшелігін ескеретін болжамды мәндер аясында дұрыс түсіндірілуі керек. Амбулаториялық науқастардың жоғарғы тыныс жолдарының үлгілері ауру басталғаннан кейін 4 күн ішінде жиналуы керек, алайда вирустық РНҚ ұзақ уақыт бойы анықталуы мүмкін, әсіресе жас балаларда және иммунитеті төмен адамдарда. Мұрын-жұтқыншақтан алынған шырышты жұғындылары тұмау вирустарына ең жоғары нәтиже береді, бірақ сынаққа байланысты мұрынның ортаңғы жағындысы немесе мұрын мен тамақтың аралас жағындылары қолайлы үлгілер болып табылады. Тыныс алу жеткіліксіздігімен ауруханаға жатқызылған науқастарда жоғарғы тыныс жолдарының үлгілері теріс болса, төменгі тыныс жолдарының үлгілерін тереңірек зерттеу қажеттілігі туындайды [14].

1.2 МикроРНҚ молекулаларының түрлері және биосинтезі

МикроРНҚ (miRNA) – ақуыздарды кодтамайтын шағын РНҚ молекулалары болып табылады. Олар жасушалардағы гендердің белсендірілуін бақылауда маңызды рөл атқарады. Жасушалардың әртүрлі түрлеріне ұқсас бұл молекулалар ген экспрессиясын регуляциялау үшін молекулалық реттегіш ретінде әрекет етеді [15].

МикроРНК деп аталатын РНК фрагменттерін алғаш рет *Caenorhabditis elegans* топырақ нематодасында байқалған, олар тірі организмдердің көпшілігінде, соның ішінде адамдарда да кездеседі. Адам геномының шамамен 1-5%-ы ақуызды өндіретін гендердің кем дегенде 30%-ы реттеуші микроРНК-дан тұрады. Адам геномында ғалымдар 940-қа жуық бірегей микроРНК молекулаларын анықтады. Олардың нақты мақсаттары мен нақты функциялары туралы шектеулі білімге қарамастан, әртүрлі жасушалық және метаболикалық процестер үшін ген экспрессиясын бақылауда маңызды рөл атқаратыны белгілі [14, 15]. МикроРНК ұзын РНК молекуласынан (pri-miRNA) түзілуі екі сатыда жүзеге асырылады. Ол ақуыздармен бірігіп, РНК-индукцияланған сайленсинг кешенін (RISC) құрайды. МикроРНК RISC-ті базалық жұптарды сәйкестендіру арқылы матрицалық РНК-ға (мРНК) бағыттайды, бұл мРНК экспрессиясының тежелуіне әкеледі. МикроРНК мен мРНК арасындағы сәйкестік деңгейі мРНК-ның индукциясының қалай төмендейтінін анықтайды: мРНК-ны бөлшектеу және ыдырату арқылы немесе оның жаңа ақуыздарды жасау қабілетін блоктау арқылы жүзеге асырылады. мРНК гені транскрипцияланып, микроРНК ізашарын (pre-miRNA) қалыптастыру үшін ядролық ыдырауға ұшырайтын бастапқы микроРНК нысана молекуласын (pri-miRNA) құрайды. При-микроРНК цитоплазмада бөлінеді және жетілген микроРНК қос тізбегін құрайды. Кейін, қос тізбек, яғни дуплекс таралып, жетілген микроРНК RISC-ке жиналады. МикроРНК-ның нысана мРНК мен оның арасындағы комплементарлық деңгейіне байланысты мРНК-ның бөлінуі немесе трансляциялық репрессия арқылы гендердің сайленсинг процесін бағыттау үшін нысана мРНК-мен базалық жұптарды құрады. Осылайша, микроРНК-ның жетілуі немесе матурациясы жүзеге асырылады [15-18].

МикроРНК түрлері. МикроРНК-ның жасушада орналасуы барлық зерттеулерде ең маңызды фактор болып табылады. Өйткені, ол шағын РНК фрагменттерінің реттеушілік қызметін анықтайды. МикроРНК орналасуына байланысты интрагендік (ген ішілік) және интергендік (ген аралық) секілді екі топқа бөлінеді. Интрагендік микроРНК ақуызды кодтайтын немесе кодтамайтын гендердің ішінде болады, бұл қожайын гендері. Интрондық микроРНК, өз кезегінде бірнеше түрлерге бөлінеді: интронды аймақтарда – интронды микроРНК; экзонды аймақтарда – экзонды микроРНК; интрон-экзон байланысында – дәнекер микроРНК; геннің мағынасыз тізбегінде – мағынасыз (антисенс) микроРНК. Дивергентті транскрипция екі полимераза бір промотордан екі бағытта транскрипцияланған кезде пайда болады. Нәтижесінде гендердің белсенді промоторларымен бірге жүретін ұзақ кодталмаған антисенс транскриптітері пайда болады. Бұл оқылатын немесе дивергентті микроРНК-лар "интрагендік" болып саналады, өйткені олар басқа интергендік микроРНК-ларға қарағанда жақын гендермен ортақ промоторға ие болуы мүмкін. микроРНК-ны котранскрипциялауға болатын гендер "қожайын гендері" деп аталады (1-диаграмма) [19].



1 Диаграмма – микроРНҚ түрлерінің сандық қатынасы [19].

Интергендік микроРНҚ. 1993 жылы алғаш рет *lin-4* және *let-7* микроРНҚ фрагменттері табылды. Осы зерттеулерден кейін шағын РНҚ-лар қарқынды дамып, барған сайын жаңа шағын РНҚ сегменттері ашып, олардың түзілуі, функциялары және нысана гендердің реттелуі анықтала бастады. Бұл алғашқы микроРНҚ кодталмаған аймақтардағы гендер арасында орналасқан және белгісіз промоторлармен транскрипцияланған, олар ген аралық немесе интергендік микроРНҚ деп аталады. *Ambros et al.* 2003 жылғы зерттеу жұмысында гендік транскрипттердің ішіндегі интрондардан түзілген кіші кодталмаған РНҚ-ларды тапқанға дейін зерттелген микроРНҚ-дың көпшілігі интергендік болып саналатынын айқындады. Интергендік микроРНҚ-лар тәуелсіз транскрипция бірліктері ретінде транскрипцияланады [20].

Интрондық микроРНҚ. Кейбір шағын реттеуші РНҚ ақуызды кодтайтын гендердің интрон (кодталмайтын) сегменттерінен түзіледі. Атап айтқанда, интрондық фрагменттер рибосомалық және нуклеоларлы ақуыздардың синтезіне қатысатын кіші нуклеарлы РНҚ (snoRNA) тудырады. Сонымен қатар, экзондар ақуыздарды кодтау қабілетін жоғалтқан гендерден басқа кіші РНҚ түзіледі. МикроРНҚ-да интрондарды өңдеу процесіне РНҚ III, рестрикциялық ферменттер және мүмкін РНҚ-кездейсоқ ыдырау деп аталатын арнайы ферменттер қатысады. Осылайша, интрондық микроРНҚ-ақуыз кодтайтын гендердің ішіндегі интрондарды өңдеу нәтижесінде микроРНҚ-ның жаңа класы пайда болады [17, 19].

Ген аралық микроРНҚ-дан айырмашылығы, интрондық микроРНҚ-лар өздерінің биогенезіне II типті РНҚ полимеразасы мен сплайсосома

компоненттерінің қатысуын талап етеді. Интрондық және ген аралық шағын РНҚ фрагментінің молекулалары екеуі де бірдей RISC (RNA-induced silencing complex) құрастыру үшін пайдаланса да, *signa* жетілуі мен RISC құрастыру арасындағы байланыс әлі белгісіз. Сонымен қатар, RISC функциялары siRNA (шағын интерференциялық РНҚ) және микроРНҚ жолдарында әр түрлі болады [21].

Адам гендерінің көпшілігінде әртүрлі түрлерде белгілі бір дәрежеде сақталатын интрондар бар. Ақуыздарды кодтамайтын бұл интрондардағы өзгерістер көбінесе миотоникалық дистрофия және Мартин-Белл синдромы сияқты генетикалық ауруларда байқалады. Көптеген интрондарда РНҚ интерференциясында (РНҚ) және хроматинді сайленсинг рөлін атқаратын микроРНҚ болады. Ген экспрессиясының заңдылықтарына интрондарда кодталған арнайы микроРНҚ болуы әсер етуі мүмкін. Бұл әртүрлі микроРНҚ белгілі бір уақытта, белгілі бір жағдайларда және әртүрлі үлгілерде бір немесе бірнеше гендердің экспрессиясын басқара алатынын көрсетеді. Ген экспрессиясының бұл өзгергіштігі популяцияда байқалатын белгілер мен жағдайлардың әртүрлілігіне ықпал етеді. МикроРНҚ-ның реттелуі бұзылған кезде генетикалық бұзылуларға әкелуі мүмкін. Бұл генетикалық жиынтығы бірдей, бірақ көбінесе микроРНҚ экспрессиясының өзгеруіне байланысты ауруларға бейімділік пен мінез-құлықта айырмашылықтарды көрсететін монозиготалы егіздердің мысалында айқын көрінеді [22].

Интрондар деп аталатын бұрын кодталмаған деп есептелген ДНҚ аймақтары ген экспрессиясын бақылауда маңызды рөл атқаруы мүмкін. Интрондарда молекулалық регуляторлар ретінде әрекет ете алатын және сыртқы сигналдарға жауап ретінде жасушалардың мінез-құлқында жылдам өзгерістер тудыруы мүмкін микроРНҚ бар. Бұл мақсатқа қажетсіз ген өнімдерінің өндірілуіне жол бермеу арқылы қол жеткізеді. Транскрипциялық факторлардан негізгі айырмашылығы – микроРНҚ бір ген экспрессиясының үлгісінен екіншісіне жылдам өтуге мүмкіндік береді. Ғалымдардың пікірінше, бұл шағын РНҚ фрагменттерінің реттеушілік қабілеті өмірдің алғашқы кезеңдерінде ақуыздар пайда болғанға дейін гендердің мінез-құлқына әсер етуі мүмкін [23, 24].

МикроРНҚ қызметі. Қазіргі таңға дейін ғалымдар микроРНҚ функциясы туралы кең түсінікке ие болғанымен, шағын РНҚ фрагменттерінің продукциясы және гендерді тежеуі туралы нақты механизмдері анықталмаған күйінде қалады. Молекулалық биологияның бұл қарқынды дамып келе жатқан саласы медицинада үлкен әлеуетке ие. Ғалымдар нақты микроРНҚ-ның биологиялық рөлін әлі толығымен дәлелдемесе де, оның экспрессия үлгілерін зерттеу организмдегі реттелуін және маңызын, қызметін түсінуге мүмкіндік береді. Бір қызығы, микроРНҚ экспрессиялық профилдері ісіктердің әртүрлі түрлеріндегі өзгерістерді көрсетеді, бұл олардың қатерлі ісік пен басқа аурулардың дамуындағы әлеуетті рөлін көрсетеді [25].

Соңғы зерттеулер микроРНК жасушаның әртүрлі бөліктері арасында қозғалатынын, ақуыз синтезінің жылдамдығына және тіпті гендердің транскрипциясына әсер ететінін көрсетеді. МикроРНК жануарлардың дұрыс дамуы үшін өте маңызды және көптеген биологиялық процестерде рөл атқарады. Шағын РНК фрагменттерінің тұрақты емес деңгейі адамның кейбір ауруларға шалдығумен байланысты екені дәлелденді. Сонымен қатар, микроРНК организм сұйықтықтарына ене алады. Бұл жасушадан тыс микроРНК әртүрлі аурулардың ықтимал көрсеткіштері, сондай-ақ жасушалар арасындағы байланысқа ықпал ететін сигналдық молекулалар ретінде анықталды [26, 27].

Paul et al. (2017) зерттеуінде микроРНК молекулалары қант диабетінде әртүрлі функцияларға қатысатындығы анықталды. Атап айтқанда инсулин өндірісі, жасушадан инсулин экзоцитозы және инсулинге нысана төзімділікті қалыптастыру процестерін жүзеге асыру. Олар сондай-ақ белгілі бір гендердің деңгейін жоғарылату немесе төмендету арқылы сигнал беру жолдарына қатысады. Әлбетте, шағын реттеуші РНК молекулалары аурудың ерте сатысында құнды ақпарат бере алады, бұл оның таралуын болдырмайды. МикроРНК-лар жүрек функцияларының әртүрлі спектрін модуляциялайды, бұл дамуға, физиологияға және медицинаға әсер етеді.

МикроРНК молекулалары матрицалық РНК-дағы (мРНК) белгілі бір тізбектермен байланысу арқылы ген белсенділігін реттеуде маңызды рөл атқарады. Әдетте, микроРНК-лар мРНК-ның 3'-транскрипцияланбаған аймағына бағытталған. Бұл байланыстыру мРНК-ның ақуызға трансляциялануын блоктайды, бұл кодталған ақуыздың түзілуіне жол бермейді. Кейбір жағдайларда шағын тізбекті рибонуклеин қышқылының мРНК-мен байланысуы мРНК молекуласының ыдырауына әкеледі, бұл РНК интерференциясына (RNAi) ұқсайтын процесс болып саналады. Алайда, басқа жағдайларда, микроРНК молекулалары мРНК-ның деградациясын тудырмай, ақуыздың трансляция механизміне тікелей араласуы мүмкін [28].

Қатерлі ісік кезіндегі микроРНК қызметі. Қатерлі ісік қалыпты жасушалардағы бірқатар өзгерістер жүруі арқылы дамиды, ол бірнеше кезеңнен тұрады. Инициация – қалыпты жасушалар қатерлі ісік процесін бастайтын генетикалық өзгерістерге ие болады. Келесі кезеңі – прогрессия – трансформацияланған жасушалар қатерлі ісікке дейінгі кезеңдерге өтіп, оларға тән қасиеттерге ие болады. Яғни, сыртқы сигналдарға сүйенбестен бақылаусыз өсу, өсуді тоқтату сигналдарын елемеу, өзін-өзі програмды жоюдан (апоптоздан) сақтану, жасуша репликациясының шексіздігі. Ақырында, трансформацияланған жасушалар жасушалардың репликация қабілетіне ие болады арқылы бүкіл денеге таралады, яғни метастазалар дамиды. Бұл кезде жаңа қан тамырларының өсуін ынталандыру процестері жүреді. Адам ісіктеріндегі микроРНК деңгейі қалыпты ұлпалардан бірқатар ерекшеленеді. Бір зерттеу қатерлі ісік кезінде жалпы микроРНК экспрессиясының төмендеуін көрсеткенімен, басқа зерттеуде олай болған жоқ. *Sirna* жасушалардың белгілі

бір түрлерінде экспрессияланатындықтан, микроРНК-ның жалпы деңгейі ұлпалардың дифференциация дәрежесін көрсетуі мүмкін және тіпті DROSHA (2-класс рибонуклеаза ферменті) өңдеу мәселелерінен туындауы мүмкін. Бір қызығы, микроРНК-ның ерекше үлгілері ісіктердің белгілі бір түрлерімен байланысты болуы мүмкін, бұл оның профилдері диагностика және мүмкін нәтижені болжау үшін пайдалы болуы мүмкін екенін көрсетеді. Алайда, микроРНК-ның көпшілігі ісіктің дамуына белсенді қатысатыны әлі белгісіз [29, 30].

Қатерлі ісікті емдеу әдісі ретінде қолдану перспективалы, өйткені олар көптеген гендерге немесе жолдарға бірден әсер етуі мүмкін. Дегенмен, бұл оларды улы етеді, өйткені олар қажет емес гендерге әсер етуі мүмкін. Дегенмен миРНК қатерлі ісік тудыратын жолдарға әсер етуге арналған, олар басқа биологиялық процестерге де әсер етеді, бұл күткеннен де ауыр жағымсыз әсерлерді тудыруы мүмкін. Сонымен қатар, қазіргі емдеу әдістерінің көпшілігінде бір-бірімен байланысқан бір ғана микроРНК тобы қолданылады. Бірақ шағын РНК фрагменттері ісіктердің пайда болуы мен өсуі үшін бірге жұмыс істейді, сондықтан тек бір микроРНК экспрессиясының өзгеруі үлкен әсер етпейді. Ісіктер микроРНК-ны айналып өтудің басқа әдісін табу арқылы оңай өсе бастайды. Сондықтан қатерлі ісіктегі қалыптан тыс микроРНК линияларын түзететін емдеу тиімдірек болады [31, 32].

1.3 Тұмау вирусы мен микроРНК молекулаларының өзара байланысы

А тұмауы вирусы (IAV) – эволюциясы жылдам жүретін вирус түрі. Оның геномы сегіз түрлі РНК сегменттерінен тұрады, олардың әрқайсысы белгілі бір ақуыздарға генетикалық ақпарат береді. Сегіз РНК сегменті кем дегенде он түрлі вирустық ақуызды кодтайды. Оның ішінде алты сегмент NA (гемагглютинин), PB2 (полимераза II), PB1 (полимераза I), NA (нейраминидаза), NP (нуклеопротеин), PA (қышқыл полимераза) кодтайды. Жеті сегмент M1 (матрицалық капсид ақуызын) және M2 (II матрицалық капсид ақуызы) кодтайды. Сегіз сегмент NS1 (құрылымдық емес ақуыз) пен NEP (ядролық экспорт ақуызы) кодтайды. Бұл вирустар әдетте жабайы құстарда кездеседі, бірақ кейде шошқалар мен тауықтар сияқты жануарларға, тіпті адамдарға дейін таралады. Бұл кездейсоқ эпидемия мен пандемияларға, қатерлі ауруларға және тіпті айтарлықтай қиын экономикалық жағдайға әкеп соғуы мүмкін [33-35].

Zou Z et al. (2019) зерттеу жұмысында көрсеткендей, тұмау вирусының (IAV) инфекциясы жасушалық микроРНК экспрессиясына әсер етеді, бұл IAV трансляциясына, репликациясына және аурудың ауырлығына әсер етуі мүмкін деп айтуға негіз бар. Жасушаішілік паразит ретінде IAV өмір сүру үшін жасушалық микроРНК-ны қолдануы мүмкін. Бұған жауап ретінде қожайын жасушалары IAV инфекциясымен күресу үшін микроРНК экспрессиясын өзгертеді [36]. Кең ауқымды зерттеулер әртүрлі жасуша түрлеріндегі А тұмауы вирусының (IAV) әртүрлі штаммдарымен байланысты экспрессиясының

ерекше үлгілерін анықтады. Бұл микроРНК иммундық реакцияларға, жасушалардың бөлінуіне және бағдарламаланған жасушалық өлімге әсер ететін қожайын пен тұмау вирусы инфекциясының өзара әрекеттесуінің әртүрлі аспектілерінде реттеуші рөл атқарады. Олар сондай-ақ вирустық репликацияға, ақуыз биосинтезіне және аурудың ауырлығына әсер етеді. Бір қызығы, бұл микроРНК жанама әсерлері инфекция уақытына, белгілі бір IAV штаммына және қожайын организмнің иммундық жүйесіне байланысты өзгеруі мүмкін. Вирустық инфекциялар иммундық реакцияларға әсер ету арқылы қожайын жасушаларында микроРНК экспрессиясын өзгерте алады. Зерттеулер А тұмауы вирусын (IAV) жұқтырған жасушаларда микроРНК экспрессиясының өзгеруін көрсетті. Бұл өзгерістер қожайын организмнің иммундық сигналингіне, қабыну процестеріне, дамуына, бөлінуіне, бағдарламаланатын жасуша өліміне, яғни апоптоз, және вирустардан қорғауға әсер етеді. 1-кестеде көрсетілгендей, IAV инфекциясында miR-4276 және miR-200A өндірісі төмендейді, бұл жасуша өлімін тудырады және қабыну реакцияларын әлсіретеді. Сонымен қатар, әртүрлі микроРНК түрлері қожайын немесе вирус гендерін нысанаға алу арқылы вирусқа қарсы қорғанысқа қатысады [35, 37].

1 Кесте – қожайын жасушаларына әсер ететін IAV инфекцияларында реттелудің жоғарылауы және төмендеуіне жауапты негізгі микроРНК түрлері.

Дифференциалды экспрессия	Микро РНК	Вирус субтүрлері	Жасуша	Нысана ген	Реттеуші қызметі
Реттелудің жоғарылауы	miR-21	H5N1	Макака өкпесі	<i>ALDH1A1</i>	Апоптоз ↑
	miR-223	H5N1	Макака өкпесі	<i>CYB5A, HOXC6</i>	
	miR-29c	H1N1, H3N2	A549 жасушалары	<i>BCL2L2</i>	
	miR-136	H5N1	A549 жасушалары	<i>IL-6</i>	
	let-7a	H1N1	A549 жасушалары	<i>Cas-3</i>	Апоптоз ↓
	let-7c	H1N1	A549 жасушалары	<i>Cas-3, EIF2AK2, MCM5, P A2G4</i>	
	miR-NA-3p	H5N1	HEK293T	<i>PCBP2</i>	Қабыну ↑
	miR-29c	H1N1	A549 жасушалары	<i>A20</i>	
	miR-141	H1N1, H5N1	NCI-H292	<i>TGF-β2</i>	Қабыну ↓
	miR-29c	H1N1	A549 жасушалары	<i>A20</i>	Вирусқа қарсы әсері ↓

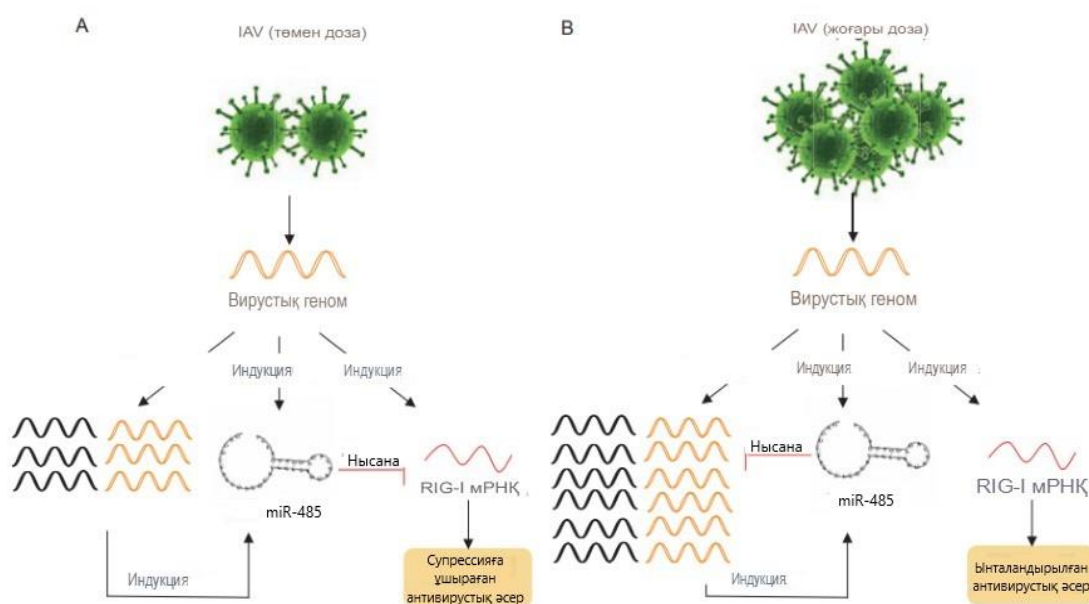
1-ші кестенің жалғасы

Реттелудің төмендеуі	miR-4276	H1N1	A549 жасушалары	<i>COX6C</i>	Апоптоз ↑
	miR-30	H5N1	Макака өкпесі	<i>GAL, CHI3L1, C11orf8 2</i>	
	miR-548an	H1N1, H3N2	A549 жасушалары	<i>NSIABP</i>	Апоптоз ↓
	miR-200a	H1N1	Тышқан өкпесі	<i>IFNAR2, STAT4</i>	Қабыну ↓
	miR-10a	H5N1	Макака өкпесі	<i>BCL6, IRAK4</i>	
	miR-23b	H5N1	Макака өкпесі	<i>CCL2, CCL7, CSF1, IL 6R</i>	
	miR-29c	H5N1	Макака өкпесі	<i>HSPA1A, IKBKG, NFκ B</i>	
	miR-650	H1N1	MDDCs	<i>MxA</i>	Вирусқа қарсы әсері ↓
Ескерту: ↑ жоғары реттеуді, ↓ төмен реттеуді көрсетеді					

Жоғарыда берілген кестедегі ақпаратқа сәйкес, маңызды микроРНК-лар және олардың IAV мен қожайынның арасындағы өзара әрекеттесудегі рөлі көрсетілген. Яғни, вирустар қожайын организмнің реакциясын өзгерту үшін жасушалық шағын РНК фрагменттерінің деңгейін өзгерте алады. Бұл микроРНК организмнің вирустардан бастапқы қорғанысы болып табылатын туа біткен иммундық жауапқа әсер етуі мүмкін. Мысалы, вирусқа қарсы организмді сақтау мақсатында А тұмауы вирусын (IAV) жұқтыру кезінде miR-650 деңгейі төмендейді. Кейбір микроРНК -лар iav инфекциясы кезінде қабыну сигнал беру жолдарына да әсер етеді. Мысалы, қабынуды азайту үшін тұмау вирусын жұқтырғаннан кейін miR-451 және miR-29c деңгейлері жоғарылайды [38].

Негізінен РНК және ДНК вирустарынан 250 - ден астам вирустық миРНК анықталды. Бұл миРНК вирустық репликацияға әсер етеді, қожайын пен вирустың өзара әрекеттесуіне әсер етеді. 2018 жылы зерттеушілер тобы H5N1 A (A) тұмау вирусымен кодталған miR-NA-3p деп аталатын вирустық сирнк тапты. Вирустық РНК ізашарларынан түзілген miR-NA-3p H5N1 инфекциясы кезінде цитокин өндірісін арттыруға ықпал етеді. Қосымша зерттеулер поли(rC) байланыстыратын ақуыз 2 (PCBP2) деп аталатын ақуыздың төмен болуын анықтады. Бұл ақуыз әдетте инфекцияға жауап ретінде вирусқа қарсы қорғаныс механизмдерінің белсендірілуін бұғаттайды. PCBP2 экспрессиясын төмендету арқылы miR-NA-3p цитокиндер деп аталатын вирусқа қарсы ақуыздардың өндірісін арттыруға мүмкіндік береді. Нәтижесінде miR-NA-3p шамадан тыс иммундық жауапта (цитокиндік дауыл) және H5N1 вирусынан болатын жоғары өлімде маңызды рөл атқарады [39-41].

Ingle et al. (2015) жүргізген зерттеу H5N1 субтипті тұмау вирусы организмде miR-485 молекуласын қоздыратынын көрсетті. Ол вирусқа қарсы реакцияны қоздыруға ынталандыруға жауапты RIG-I (адамның хеликаза ферментінің рецепторы) молекуласымен байланысып, оның ыдырауына әкеледі. RIG-I рецепторының индукциясын тежеу организмнің вирусқа қарсы тұру қабілетіне кедергі келтіреді. Дегенмен, miR-485 вирустың PB1 генінің бір бөлігіне бағытталған, бұл оның репликациясына кедергі келтіреді (3-сурет). Мұндай miR-485 екі түрлі функциясы оның ағзаның вирусқа қарсы реакциясын реттеуде де, вирустың таралуын шектеуде де маңызды рөл атқаратынын көрсетеді [42].



А) RIG-I miR -485 нысана және вирустың төмен титрлерінде H5N1 вирусқа қарсы күйлері мен А тұмауы вирусының репликациясының кейінгі тежелуін көрсететін модель.

В) H5N1 pb1-дің miR -485 байланысуын және вирустық титрлер санының жоғарылауымен вирусқа қарсы реакциялар мен IAV H5N1 репликациясының жоғарылауын көрсететін модель.

3 Сурет – 3' (3UTR) RIG-I және PB1 miR-485 трансляцияланбайтын аймақтың биспецификалық байланысы [42]

Вирусқа қарсы цитокининдерді түзуде делдалдық қызмет атқаруын туралы зерттеулер микроРНК А тұмауы вирусының инфекциясынан қорғауға қатысатынын және цитокин өндірісін реттейтінін көрсетеді. miR-26A I типті интерферондар (IFNs) және интерферонмен ынталандырылған гендер (ISGs) өндірісін ынталандыру арқылы H1N1 вирусін жұқтырған жасушалардағы IAV репликациясын блоктайды. IAV инфекциясы I типті IAV реакциясын бастау

үшін өте маңызды гистон 1 деацетилазасының (HDAC1) өндірісін тежейді. Сонымен қатар, H1N1 және H3N2 инфекциялары A549 жасушаларында miR-449b деңгейін айтарлықтай арттырады. 2013 жылы Buggele WA et al. жүргізген зерттеуде miR-449b экспрессиясының жоғарылауы HDAC1 деңгейінің төмендеуімен және H1N1 жұқтырған жасушаларда IFN- β деңгейінің жоғарылауымен байланысты екені анықталды. Бір қызығы, miR-449b имитацияларымен әсер ету HDAC1 экспрессиясын одан әрі тежеді және H1N1 немесе H3N2 жұқтырған A549 жасушаларында IFN- β экспрессиясын ынталандырды, бұл осы микроРНК-ның қожайын организмін тұмау вирусынан туындаған инфекциялардан қорғаудағы маңызды рөлін атап көрсетеді [43-45].

МикроРНК-ның тұмау инфекциясының дамуына қалай әсер ететіні туралы ақпарат шектеулі, өйткені олардың тұмау инфекциясы, вирустың репликациясы және иммундық жауап кезінде әсер ететін молекулалық жолдарды толығымен анықталмаған. Тірі организмдердегі микроРНК нысандарын анықтау қожайын организмнің қорғаныс механизмдерінің күрделі және динамикалық сипатына байланысты күрделі міндет болып табылады. МикроРНК бірнеше мРНК-ның нысанасы болуы мүмкін болғандықтан, олардың функциясының өзгеруінің әсері бір нысанадағы өзгерістерге тікелей байланысты болмауы мүмкін. Керісінше, бірнеше нысанадағы өте ұсақ өзгерістердің комбинациясы болуы мүмкін. МикроРНК-мен жүргізілетін манипуляциялар иммунитеттің төмендеуі немесе қатерлі ісік сияқты ықтимал жағымсыз салдарға байланысты сақтықты қажет етеді. Осы алаңдаушылықтарға қарамастан, микроРНК тиімді профилактикалық және емдеу құралдарының жоқтығын ескере отырып, тұмау вирусынан (IAV) туындаған инфекцияларды диагностикалау мен емдеудің перспективалы құралдары болып көрінеді. IAV инфекциясына қатысатын арнайы микроРНК-ларды бағыттау нақты және тиімді терапевтік араласуды қамтамасыз ете алады. Бұл ұсақ РНК фрагменттерін инфекциядан туындаған гендердің белгілі бір топтарын, соның ішінде цитокинді басқаруда маңызды рөл атқарады. жанама қабыну, бұл оларды емдеуді дамыту үшін құнды мақсатқа айналдырады [45].

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеуде қолданылатын биоинформатикалық бағдарламалар

Бұл зерттеу жұмысында тұмау вирусының инфекциясының гендерінің және микроРНК молекулаларының өзара байланысы мен оның реттеушілік қызметін анықтайтын компьютерлік бағдарламалар қолданылды. Гендердің нуклеотидтік тізбектері NCBI-GenBank дерекқорларынан, микроРНК молекулаларының нуклеотидтік тізбектері miRBase базасында талданды.

DIANA-TOOLS (www.microna.gr) – микроРНК молекулаларымен гендердің негізінде түзілетін мРНК молекулаларының өзара байланысу сайттарын анықтайтын бағдарлама. Сайт әртүрлі зерттеу қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін көптеген қосымшаларды ұсынады, бұл оны микроРНК талдауы үшін ыңғайлы платформаға айналдырады. Төменде DIANA-TOOLS веб-сайтында орналасқан бағдарламалардың тізімі мен олардың сипаттамалары көрсетірілген (2-кесте).

2 Кесте – Зерттеу жұмысында пайдаланылған биоинформатикалық бағдарламалар

Бағдарлама аты	Ақпараттық сілтеме	Сипаттамасы
Tarbase v.9	https://dianalab.e-ce.uth.gr/tarbasev9	Эксперименталды түрде расталған микроРНК-мРНК өзара әрекеттесулерінің дерекқоры
miRWalk v3.0	http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/	МикроРНК-ның нысана өзара әрекеттесуінің болжамды және эксперименталды түрде расталған жұптарын қамтитын дерекқор
DIANA-miRPath v4.0	http://62.217.122.229:3838/app/miRPathv4	МикроРНК функцияларын ұсынудың нысанды талдауы

Бірнеше микроРНК әсерінің әсерін түсіну қиын болуы мүмкін, өйткені бұл әртүрлі күйлер мен жағдайларда микроРНК экспрессиясындағы айырмашылықтарды түсіндіруді қиындатады. Интернетте қол жетімді функционалды талдау құралдары зерттеушілерге эксперименттік және имитациялық деректерді талдауға көмектеседі, бұл өзара әрекеттесу мен экспрессия деректерінде көрінбейтін нақты жолдар мен транскрипциялық механизмдерді анықтауға мүмкіндік береді.

2.2 МикроРНК және гендердің мРНК-мен өзара әрекеттесулерін Tarbase v.9 бағдарламасының көмегімен анықтау

DIANA-TarBase (<https://dianalab.e-ce.uth.gr/tarbasev9>) – әртүрлі эксперименттік көздерден жиналған микроРНК: мРНК валидацияланған өзара әрекеттесулерінің кең дерекқоры. Соңғы нұсқасы, DIANA TarBase v9.0, 24 жасуша түрі мен 356 жасуша түрі үшін 600 000-нан астам қолдау көрсетілетін өзара әрекеттесуді қамтиды. Бұл өзара әрекеттесулер CLIP-Seq, CLASH, RNA-Seq, Degradome-Seq, микрочиптер, биотинді тарту, miTRAP, ИМПАКТ-Seq және 3'LIFE сияқты көптеген жарияланымдар мен эксперименттік әдістерден жинақталған.

DIANA-TarBase бағдарламасы арқылы тұмау вирусының микроРНК- мен арнайы геннің әрекеттесуін анықтауға мүмкіндік бар (4-сурет).

miRNA-gene interactions

miRNAs: hsa-miR-302a-3p Genes: EPCAM or ENSG00000119888

Total interactions: 3878 | Experiments: 20 | Publications: 15 | Tissues: 8 | Cell lines: 9 | Cell types: 3

Gene name	miRNA name	Experiments	Publications	Cell lines	microT Score	Details
CCND1	hsa-miR-302a-3p	11	6	6	0.56	

Publication	Tissue	Cell line	Cell type	Treatment	Experimental method	Experimental type	Phenotype	Details
Lin SL et al. et al. 2010	Embryo	ES	NA	NA	Luciferase Reporter Assay	Direct	Embryonic/Fetal	
Kishore S et al. 2011	Kidney	HEK-293	Epithelial cells	Untreated	PAR-CLIP	Direct	Embryonic/Fetal	

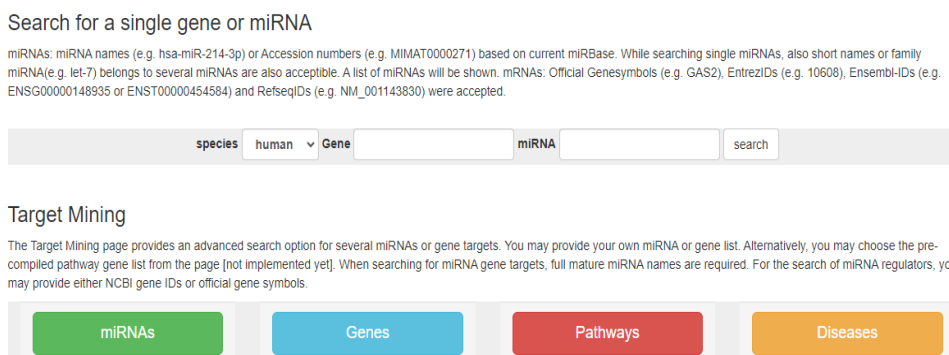
4 Сурет – DIANA-TarBase бағдарламасындағы has-miR-302a-3p микроРНК- мен әрекеттесін гендерді анықтау көрінісі [46].

Жоғарыда көрсетілгендей, геннің және микроРНК-ның ұлпа түрі, эксперимент жасалған жасуша түрі мен әдістері, фенотипі, мақаланың сілтемесі келтірілген.

2.3 miRWalk бағдарламасымен микроРНК үшін нысана мРНК болжамды анықтау

miRWalk – бұл үш түрдің (адам, тышқан және егеуқұйрық) барлық белгілі гендерінің толық дәйектілігімен (промотор, CD, 5'-және 3' - UTR) болжамды микроРНК байланыстыру орындарын ұсынатын дерекқор. Бұл дерекқордың басты ерекшеліктерінің бірі – бұл miRWalk алгоритмінің жұмысынан алынған мРНК-ның 3' - UTR аймақтарындағы мүмкін микроРНК байланыстыратын сайттардың салыстырмалы платформасы. miRWalk сонымен қатар жолдардан тұратын генетикалық желілердің тұтас көрінісін қамтиды микроРНК гендері, микроРНК гендері – митохондриялық геном мен микроРНК өзара әрекеттесуі.

miRWalk әртүрлі деректерді біріктіреді және жиналған микроРНК ақпаратын бір жерде жіктейді. Сонымен қатар, miRWalk эксперименталды түрде расталған жаңа және бірегей мүмкіндіктерді қамтиды (5-сурет).



5 Сурет – miRWalk бағдарламасының интерфейсінің көрінісі [47].

2.4 DIANA-miRPath v4.0 бағдарламасымен микроРНК молекулаларының функцияларын анықтау

DIANA-miRPath v4.0 – бұл микроРНК-лардың реттеуші рөлдерін және олардың бірлескен функцияларын талдауға арналған сайт. Dynamic Patch v3.0 көмегімен пайдаланушылар бір немесе бірнеше микроРНК функцияларына түсініктеме бере алады және сол микроРНК басқаратын жолдарды анықтай алады. Сайт эксперименталды түрде расталған және болжанған микроРНК өзара әрекеттесулерінің үлкен жиынтығын функционалды ақпаратқа айналдыру үшін деректерді талдаудың озық статистикалық әдістері мен технологияларын пайдаланады. Эксперименттік деректер TarBase v9.0 нұсқасынан алынады және болжамдар micro-CDS және/немесе TargetScan v6.2 көмегімен жасалады. DIANA-miRPath v4.0 жеті түрлі түрдің микроРНК функцияларын анықтауды қолдайды, олар: *Homo sapiens*, *Mus musculus*, *rattus norvegicus*, *Drosophila melanogaster* және *Caenorhabditis elegans*. DIANA-miRPath v4.0 бағдарламасы арқылы адамның hsa-miR-146a-5p микроРНК-ның жасушалық цикліндегі функциясы, яғни нысана гендерге әрекет етуі көрсетілген (6-сурет).

Term Name	Term Genes	Target Genes (n)	miRNAs (n)	miRNA Names	P-value	FDR	
Cell cycle	129	10	1	hsa-miR-146a-5p	0.000124	0.0422	–
miRNA IDs	miRNA Names	Target Gene IDs	Target Gene Names	Targets Resource			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000080839	RBL1	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000082701	GSK3B	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000094880	CDC23	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000097007	ABL1	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000101224	CDC25B	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000134057	CCNB1	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000135679	MDM2	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000141646	SMAD4	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000164045	CDC25A	TarBase v8.0			
MIMAT0000449	hsa-miR-146a-5p	ENSG00000253729	PRKDC	TarBase v8.0			

Showing 1 to 10 of 10 entries

6 Сурет – DIANA-miRPath v4.0 бағдарламасындағы адамның (*Homo sapiens*) miR-146a-5p микроРНК-ның қызметін анықтау көрінісі [48].

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

3.1 Тұмау вирусының дамуына қатысатын гендердің деректер қорын құру, ақуыз функцияларын зерттеу

Биоинформатикалық бағдарламалар арқылы, яғни *in silico* жағдайында тұмау вирусы гендерінің тізімі және кодталатын ақуыздар NCBI жүйесінде, GenBank базасы көмегімен анықталды. Тұмау вирусы әсіресе гемагглютинин (HA) және нейраминидаза (NA) гендерінде жылдам генетикалық эволюцияны көрсетеді. Төменде биоинформатикалық бағдарламасы арқылы анықталған тұмау вирусының гендері мен оның кодтайтын ақуыздар көрсетілген (3-кесте а, ә).

3 Кесте – Тұмау вирусының гендері мен кодтайтын ақуыздары

а)

Ген коды	Ген аты	Локусы	Ген типі	Ақуыз аты
HA	Hemagglutinin	FLUAVH5N1_s4gp1	Ақуызды кодтаушы	Hemagglutinin
NA	Neuraminidase	FLUAVs6gp1	Ақуызды кодтаушы	Neuraminidase

ә)

Нысана ген аты	Геннің толық аты	Геннің қызметі
<i>AGO2</i>	Argonaute RISC Catalytic Component 2	РНК-индукцияланған сайленсинг кешені (RISC) арқылы РНК-делдалдық генді өшіру (RNAi) үшін қажет [49].
<i>ATG9A</i>	Autophagy Related 9A	Преаутофагосомалық құрылым/фагофорды құрастыру орны (PAS) мен цитоплазмалық көпіршік бассейні арасындағы циклдар және өсіп келе жатқан аутофагосоманы мембранамен қамтамасыз етеді [50].
<i>CCT2</i>	Chaperonin Containing TCP1 Subunit 2	<i>Atg8s</i> және агрегацияға бейім ақуыздармен өзара әрекеттесу арқылы ақуыз агрегаттарының аутофагосомалық қосылуына және клиренсіне ықпал етеді [51].
<i>HIPK2</i>	Homeodomain Interacting Protein Kinase 2	<i>p53</i> ісік супрессорын қоса, әртүрлі нысандармен өзара әрекеттесу арқылы апоптозды фосфорлайды және белсендіреді, MDM2 тежелуін бейтараптандырады [52].
<i>HSPA8</i>	Heat Shock Protein Member 8	ОСТ4 негізгі плюрипотенттілік

		реттегішімен байланысу және оның ДНҚ-байланыстырушы белсенділігін ынталандыру арқылы адамның жасушаларының плюрипотенттілігін қолдайды [53].
<i>IGF1R</i>	Insulin-like growth factor 1	Аутофагияны ынталандырады, гестациялық қант диабетінде ұйқы безінің бета-жасушаларының инсулин секрециясын ынталандырады, <i>Atg7</i> деңгейін жоғарылатады [54].
<i>KIF5B</i>	Kinesin Family Member 5B	Митохондриялық аксональды тасымалдауды қамтамасыз етеді [55].
<i>ODC1</i>	Ornithine Decarboxylase 1	Орнитинді путресцинге декарбоксилдеу арқылы полиаминдердің түзілуіне ықпал етеді [56].
<i>REV3L</i>	Protein reversionless 3-like	ДНҚ полимераза зета кешенінің каталитикалық суббірлігі, транслезиялық ДНҚ синтезіне (TLS) мамандандырылған полимераза [57].

Гемагглютинин – тұмау вирусының маңызды гликопротеині. Ол инфекцияның алғашқы кезеңдерінде маңызды функцияларды орындайды: вирус жасуша бетіндегі рецепторларға осы НА ақуызымен байланысу арқылы бекітіледі, бұл өз кезегінде мембраналардың бірігуі арқылы вирион геномының цитоплазмаға бөлінуіне әкеледі [58].

"Гемагглютинин" өз атауын эритроциттердің немесе эритроциттердің *in vitro* жиналу (агглютинация) қасиетіне байланысты алды. Ол осылай жұмыс істейді: НА байланысатын қожайын жасушаларының бетінде моносахарид ретінде сиал қышқылы кездеседі. Кейіннен вирус эндоцитоз арқылы жасуша мембранасына түседі, ол ақырында оны сіңіріп, эндосома түзеді. Бұл "біріктіру пептиді" эндосомалық мембранаға еніп, оған бекітіліп, молекулалық Ілмек ретінде әрекет етеді. Содан кейін, НА молекуласының қалған бөлігі жаңа құрылымға оралып, эндосомалық мембрананы вирустық бөлшектің мембранасына қарай тартқанда, олардың бірігуі пайда болады. Осыдан кейін вирустық РНҚ геномы жасуша цитоплазмасына енеді.

Тұмау вирусының нейраминидазасы (NA) – вирустың жасушаішілік репликация циклінен кейін ұрпақ вириондарының бөлінуі мен таралуында маңызды рөл атқаратын ақуыз. Аталған ақуыз басы, аяғы және цитоплазмалық құйрықтан құралған. NA вирустық енуде маңызды рөл атқарады. Нейраминидаза вирустың байланысуын немесе синтез белсенділігін тежемей жасуша желілерінің инфекциясының тиімділігін төмендететіні анықталды, бұл па-ның вирустың ену процесіндегі рөлін растайды.

3.2 Тұмау вирусы гендерінің мРНҚ-мен байланысатын микроРНҚ молекулаларының өзара әрекеттесу сипаттамаларын биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен зерттеу

Биоинформатикалық бағдарламалар арқылы, яғни *in silico* жағдайында тұмау вирусы гендерімен әрекеттесетін адамның микроРНК-ның тізімі miRWalk биоинформатикалық бағдарламасы көмегімен анықталды. Олар: hsa-let-7a-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-15a-5p, has-miR-15a-3p, has-miR-19b-1-5p, has-miR-17-3p, has-miR-18a-3p, has-miR-23a-5p.

miRWalk бағдарламасын қолданған кезде, бірнеше ерекшеліктер байқалды. Бағдарлама микроРНК-мен байланысатын гендерді, олардың секвинирлеу ID, көрсеткішін, позицисы мен байланысу сайттарын анықтауға мүмкіндік береді.

Tarbase v.9 биоинформатикалық бағдарламасымен микроРНК-ген өзара әрекеттесулерінің нәтижелері адамның микроРНК-мен әрекеттесетін тұмау вирусының сан алуан байланыстарын көрсетті. Оның ішінде аталған микроРНК-мен байланысатын он нысана гендерінің байланысу сайттары мен реттелуін талдау жүргізілді (4-кесте).

4 Кесте – Tarbase v.9 биоинформатикалық бағдарламасы бойынша анықталған микроРНК мен гендердің өзара байланыстары

Нысана ген аты	Геннің толық аты	МикроРНК аты	Байланысу көрсеткіші	Ген мен микроРНК әрекеттесу валидациясы	Ретте луі
<i>AGO2</i>	Argonaute RISC Catalytic Component 2	hsa-let-7a-5p	0.79	Оң	↓
<i>ATG9A</i>	Autophagy Related 9A	hsa-miR-16-5p	0.64	Оң	↓
<i>CCT2</i>	Chaperonin Containing TCP1 Subunit 2	hsa-let-7a-5p	0.42	Оң	↓
<i>HIPK2</i>	Homeodomain Interacting Protein Kinase 2	hsa-miR-15a-5p	0.78	Оң	↓
<i>HSPA8</i>	Heat Shock Protein Member 8	hsa-miR-16-5p	0.81	Оң	↓
<i>IGF1R</i>	Insulin-like growth factor 1	hsa-let-7a-5p	0.47	Оң	↓
<i>KIF5B</i>	Kinesin Family Member 5B	hsa-miR-15a-5p	0.27	Оң	↓
<i>ODC1</i>	Ornithine Decarboxylase 1	hsa-miR-16-5p	0.42	Оң	↓
<i>REV3L</i>	Protein reversionless 3-like	hsa-let-7d-5p	0.99	Оң	↓
Ескерту: ↑ жоғары реттеуді, ↓ төмен реттеуді көрсетеді					

Жоғарыда көрсетілгендей, адамның тұмау вирусы инфекциясымен (*Influenza A*) жұқтырылған жасушаларына әсер ететін адамдағы микроРНК

эртүрлі гендермен әрекеттеседі. Барлық жағдайда аталған микроРНК гендердің реттелуін төмендететіні анықталған. Яғни, сайленсинг жүзеге асырылады.

Тұмау вирусының нысанды гендерімен байланысатын адамның нысана микроРНК-ларын анықтау мақсатында miRPath v4.0 биоинформатикалық бағдарламасы қолданылды. Нәтижесінде, *Influenza A* вирусының 11 гендерімен байланысатын адамның kshv-miR-K12-5-5p микроРНК көрсетілген (5-кесте).

5 Кесте – miRPath v4.0 биоинформатикалық бағдарламасы бойынша анықталған kshv-miR-K12-5-5p микроРНК мен тұмау вирусы гендерінің өзара байланыстары

МикроРНК ID	МикроРНК атауы	Нысана ген ID	Нысана ген атауы
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000064012	<i>CASP8</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000075624	<i>ACTB</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000100030	<i>MAPK1</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000100836	<i>PABPN1</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000105647	<i>PIK3R2</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000115267	<i>IFIH1</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000120868	<i>APAF1</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000162231	<i>NXF1</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000164305	<i>CASP3</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000184009	<i>ACTG1</i>
MIMAT0015218	kshv-miR-K12-5-5p	ENSG00000196911	<i>KPNA5</i>

5-кестеде көрсетілген ақпаратқа сәйкес, тұмау вирусын жұқтырған адамда генді реттеуші kshv-miR-K12-5-5p секілді аса маңызды микроРНК түзілетіні анықталды. Бағдарлама қажетті микроРНК-мен әрекеттесетін тұмау вирусының инфекциясының нысана гендерін анықтап береді. Сол арқылы жасушадағы процестерді зерттеуге, геннің функциясын айқындауға мүмкіндік туады.

3.3 МикроРНК молекулаларын негіздей отырып тұмау вирусының алдын алу және емдік әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыстарға болжамдық сызбанұсқасы.

Тұмау вирусының микроРНК көмегімен профилактикалық және емдік әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыстарға болжамы микроРНК таңдау және растаудан басталады. Компьютерлік болжамдар мен зерттеулер арқылы потенциалды микроРНК-ны анықтау қажет. Вирустық репликация талдаулары сияқты мұқият зертханалық зерттеулер арқылы

таңдалған микроРНҚ-ның вирустармен күресудегі тиімділігін растау жүргізіледі.

Одан кейінгі кезең – жеткізуді оптимизациялау. Вирустық векторлар, липидті нанобөлшектер немесе экзосомалар сияқты микроРНҚ жеткізудің әртүрлі әдістерін тереңдей зерттеу жұмыстарын жүргізу қажет. МикроРНҚ-ның тыныс алу жүйесінің жасушаларына тиімді және дәл жеткізілуін қамтамасыз ету үшін жеткізу жүйелерін жетілдіру жүзеге асырылады.

Зертхалық жағдайда микроРНҚ-ны зерттеу арқылы микроРНҚ-ны қолдану жасуша дақылдарында тұмау вирусының репликациясын тоқтатуға қаншалықты көмектесетінін тексеру қажет. Сондай-ақ, микроРНҚ-ның жасушалардағы иммундық жауап пен қабынуға қалай әсер ететіні қарастырылады.

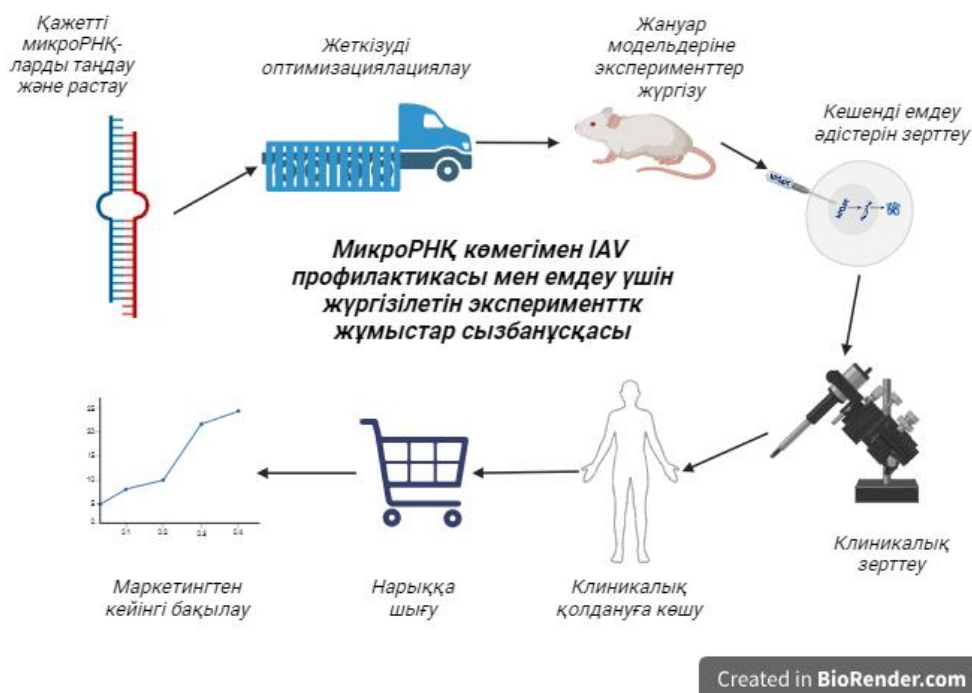
Жануар модельдеріне эксперимент жүргізу - тұмаумен ауырған тышқандар немесе күзендер сияқты жануарлар үлгілерінде микроРНҚ емдеудің тиімділігін қамтамасыз ететін кезең. Вирустың мөлшері, өкпенің денсаулығы және микроРНҚ емдеуден кейінгі өмір сүру сияқты процестер қарастырылады. Қауіпсіздікті тексеру микроРНҚ-ны қолданумен байланысты күтпеген әсерлердің немесе уыттылықтың бар-жоғын білу үшін қауіпсіздікті мұқият тексеру өте маңызды.

Кешенді (аралас) емдеу әдістерін зерттеу – микроРНҚ негізіндегі іс-шараларды қолданыстағы вирусқа қарсы препараттармен немесе иммуномодификаторлармен біріктіру тиімдірек әсер етуі мүмкін екенін зерттеуді қажет ететін кезең. Зертханалық сынақтарда және жануарларда біріктірілген емдеу әдістерінің тиімділігі зерттеледі.

Келесі қадам – клиникалық қолдануға көшу. Дені сау адамдардың микроРНҚ негізіндегі препараттардың қаншалықты қауіпсіз және жақсы төзімді екенін анықтау үшін I фазалық клиникалық сынақтарды бастау қажеттілігі туады. Тұмау вирусы бар науқастарды емдеуде микроРНҚ терапиясының қаншалықты тиімді екенін анықтау үшін сынақтардың II кезеңіне өту қажет. Пациенттердің әртүрлі топтарында микроРНҚ көмегімен емдеудің тиімділігі мен қауіпсіздігін тексеру үшін III фазалық ауқымды сынақтар жүргізіледі.

Реттеуші органдардың рұқсатын алу және нарыққа шығу. МикроРНҚ негізіндегі тұмауға қарсы препараттарды сатуға FDA немесе ЕМА сияқты реттеушілерден рұқсат алынады. Осы препараттарды өндіру, дистрибуциялау және масштабтау үшін фармацевтикалық компаниялармен ынтымақтастық құру қажеттілігі зор.

Маркетингтен кейінгі бақылау және одан әрі дамыту. Ұзақ уақыт бойы микроРНҚ негізіндегі емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігін бақылау жүйелерін жасау керек. Зерттеу барысында осы емдеу әдістерін жетілдіруді жалғастырыңыз және оларды басқа вирустық инфекцияларды емдеу үшін қолдану мүмкіндіктері зерттеледі. Аталған процестердің сызбанұсқасы төменде көрсетілген (7-сурет).



Сурет 7 – МикроРНҚ молекулаларын негіздей отырып тұмау вирусының алдын алу және емдік әдістерін құру үшін жүргізілетін эксперименттік жұмыстардың болжамды сызбанұсқасы [59].

Осылайша, жоғарыда көрсетілген кезеңдерді жүзеге асырып, тұмау вирусы инфекциясының профилактикасы мен диагностикасын жүзеге асыруға, жаңа эксперименттік жұмыс пен әдістер, нарыққа шығу мүмкіндігі жоғары.

Күтілетін нәтижелер:

МикроРНҚ-ның рөлін анықтау: Тұмау вирусының инфекциясы кезінде микроРНҚ молекулаларының нақты нысана гендерін және олардың реттеуші механизмдерін анықтау.

Жаңа терапиялық әдістер: Анықталған микроРНҚ молекулаларын негіздей отырып тұмауға қарсы жаңа алдын алу және емдік әдістерін әзірлеу.

Клиникаға дейінгі деректер: МикроРНҚ терапияларының тиімділігі мен қауіпсіздігін көрсететін клиникаға дейінгі деректер.

Бұл зерттеу микроРНҚ молекулаларының тұмау вирусына қарсы күрестегі рөлін анықтауға және осы негізде жаңа терапиялық әдістерді әзірлеуге бағытталған. Эксперименттік жұмыстардың нәтижелері тұмауды емдеу және алдын алудың тиімді жолдарын жасауға септігін тигізеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазіргі уақытта тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНҚ-ның реттеуші рөлін зерттеу вирустық биотехнология мен иммунология саласында маңызды ғылыми жаңалықтарға қол жеткізуге мүмкіндік береді. МикроРНҚ молекулаларының вирустық инфекцияларды реттеудегі рөлін түсіну жаңа терапиялық әдістерді әзірлеуге және тұмауға қарсы күресте тиімді жолдарды табуға септігін тигізеді. Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНҚ-ның реттеуші рөлін зерттей отырып, алға қойылған міндеттерге сәйкес төмендегідей нәтижелерге қол жеткізілді:

- Tarbase v.9 биоинформатикалық бағдарламасы көмегімен hsa-let-7a-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-15a-5p, has-miR-15a-3p, has-miR-19b-1-5p, has-miR-17-3p, has-miR-18a-3p, has-miR-23a-5p микроРНҚ-лар тұмау вирусының *AGO2*, *ATG9A*, *CCT2*, *HIPK2*, *HSPA8*, *IGF1R*, *KIF5B*, *ODC1*, *REV3L* секілді гендерімен байланысатыны, яғни осы гендердің экспрессияларын реттей алатындығы анықталды.

- Тұмау вирусының нысана гендерінің мРНҚ-мен байланысатын микроРНҚ молекулаларын анықтау мақсатында miRPath v4.0 биоинформатикалық бағдарламасының нәтижесінде *Influenza A* вирусының 11 гендерімен байланысатын адамның kshv-miR-K12-5-5p микроРНҚ молекуласы анықталды.

- МикроРНҚ молекулаларын негіздей отырып, тұмау вирусының алдын алу және емдік әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыстарға болжамдық сызбанұсқасы құрастырылды.

Бұл зерттеу жобасы болашақта вирустық ауруларды емдеу және алдын алу саласында кіші кодталмаған РНҚ, яғни микроРНҚ молекулаларын негіздей отырып, жаңа жетістіктерге жетуге ықпал ете алады.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Arbeitskreis Blut, Untergruppe «Bewertung Blutassoziierter Krankheitserreger». *Influenza Virus. Transfus Med Hemother.* 2009;36(1):32-39. doi: 10.1159/000197314. PMID: 21048819; PMCID: PMC2928832.

2 Paules, C., & Subbarao, K. (2017). *Influenza. The Lancet*, 390(10095), 697–708. doi:10.1016/s0140-6736(17)30129-0

3 Sederdahl, B. K., & Williams, J. V. (2020). Epidemiology and Clinical Characteristics of Influenza C Virus. *Viruses*, 12(1), 89. doi:10.3390/v12010089

4 https://maksimovka-r31.gosweb.gosuslugi.ru/dlya-zhiteley/novosti-i-reportazhi/novosti_394.html

5 Long, J. S., Mistry, B., Haslam, S. M., & Barclay, W. S. (2018). Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nature Reviews Microbiology.* doi:10.1038/s41579-018-0115-z

6 Connor, R. J., Kawaoka, Y., Webster, R. G., & Paulson, J. C. (1994). Receptor Specificity in Human, Avian, and Equine H2 and H3 Influenza Virus Isolates. *Virology*, 205(1), 17–23. doi:10.1006/viro.1994.1615

7 Shinya, K., Ebina, M., Yamada, S., Ono, M., Kasai, N., & Kawaoka, Y. (2006). Influenza virus receptors in the human airway. *Nature*, 440(7083), 435–436. doi:10.1038/440435a

8 Carrique, L., Fan, H., Walker, A. P., Keown, J. R., Sharps, J., Staller, E., ... Grimes, J. M. (2020). Host ANP32A mediates the assembly of the influenza virus replicase. *Nature*, 587(7835), 638–643. doi:10.1038/s41586-020-2927-z

9 <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-surveillance-outputs>

10 Petrova, V. N., & Russell, C. A. (2017). The evolution of seasonal influenza viruses. *Nature Reviews Microbiology*, 16(1), 47–60. doi:10.1038/nrmicro.2017.118

11 Ali ST, Cowling BJ, Wong JY, Chen D, Shan S, Lau EHY, He D, Tian L, Li Z, Wu P. Influenza seasonality and its environmental driving factors in mainland China and Hong Kong. *Sci Total Environ.* 2022 Apr 20;818:151724. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151724. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800462.

12 Tokars JI, Olsen SJ, Reed C. Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018 May 2;66(10):1511-1518. doi: 10.1093/cid/cix1060. PMID: 29206909; PMCID: PMC5934309.

13 Cohen, C., Kleynhans, J., Moyes, J., McMorrow, M. L., et al., (2021). Asymptomatic transmission and high community burden of seasonal influenza in an urban and a rural community in South Africa, 2017–18 (PHIRST): a population cohort study. *The Lancet Global Health*, 9(6), e863–e874. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00141-8)

14 Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on

Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019 Mar 5;68(6):e1-e47. doi: 10.1093/cid/ciy866.

15 Macfarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Curr Genomics.* 2010 Nov;11(7):537-61. doi: 10.2174/138920210793175895. PMID: 21532838; PMCID: PMC3048316.

16 Garzon R, Pichiorri F, Palumbo T, Iuliano R, Cimmino A, Aqeilan R, Volinia S, Bhatt D, Alder H, Marcucci G, Calin GA, Liu CG, Bloomfield CD, Andreeff M, Croce CM. MicroRNA fingerprints during human megakaryocytopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103:5078–5083. doi: 10.1073/pnas.0600587103.

17 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004;431:350–355. doi: 10.1038/nature02871.

18 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004 Jan 23;116(2):281-97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.

19 Liu B, Shyr Y, Cai J, Liu Q. Interplay between miRNAs and host genes and their role in cancer. *Brief Funct Genomics.* 2018 Jul 22;18(4):255-266. doi: 10.1093/bfgp/elz002. PMID: 30785618; PMCID: PMC6609535.

20 Ramalingam P, Palanichamy JK, Singh A, Das P, Bhagat M, Kassab MA, Sinha S, Chattopadhyay P. Biogenesis of intronic miRNAs located in clusters by independent transcription and alternative splicing. *RNA.* 2014 Jan;20(1):76-87. doi: 10.1261/rna.041814.113.

21 Ambros V, Lee RC, Lavanway A, Williams PT, Jewell D. MicroRNAs and other tiny endogenous RNAs in *C. elegans*. *Current Biology.* 2003;13(10):807–818.

22 Ying S. Y., Lin S. L. Intronic microRNAs (miRNAs) *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2005;326:515–520. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.10.215.

23 Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res.* 2004 Oct;14(10A):1902-10. doi: 10.1101/gr.2722704.

24 Lin SL, Miller JD, Ying SY. Intronic microRNA (miRNA). *J Biomed Biotechnol.* 2006;2006(4):26818. doi: 10.1155/JBB/2006/26818.

25 Makarova JA, Shkurnikov MU, Wicklein D, Lange T, Samatov TR, Turchinovich AA, et al. Intracellular and extracellular microRNA: an update on localization and biological role. *Prog Histochem Cytochem.* (2016) 51:33–49. doi: 10.1016/j.proghi.2016.06.001

26 Tufekci KU, Oner MG, Meuwissen RL, Genc S. The role of microRNAs in human diseases. *Methods Mol Biol.* (2014) 1107:33–50. doi: 10.1007/978-1-62703-748-8_3

27 Fu G, Brkic J, Hayder H, Peng C. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. *Int J Mol Sci.* (2013) 14:5519–44. doi: 10.3390/ijms14035519

- 28 Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al. Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol.* (2018) 233:2007–18. doi: 10.1002/jcp.25854
- 29 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
- 30 Wu W, Sun M, Zou GM, Chen J. MicroRNA and cancer: Current status and prospective. *Int J Cancer.* 2007 Mar 1;120(5):953-60. doi: 10.1002/ijc.22454.
- 31 Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer.* 2006 Mar 27;94(6):776-80. doi: 10.1038/sj.bjc.6603023.
- 32 Bushati, N., & Cohen, S. M. (2007). microRNA Functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 23(1), 175–205. doi:10.1146/annurev.cellbio.23.09
- 33 Chen, X., Zhou, L., Peng, N., Yu, H., Li, M., Cao, Z., Liu, S. (2017). MicroRNA-302a suppresses influenza A virus–stimulated interferon regulatory factor-5 expression and cytokine storm induction. *Journal of Biological Chemistry*, 292(52), 21291–21303. doi:10.1074/jbc.m117.805937
- 34 Maemura, T., Fukuyama, S., Sugita, Y., Lopes, T. J. S., Nakao, T., Noda, T., & Kawaoka, Y. (2018). Lung-Derived Exosomal miR-483-3p Regulates the Innate Immune Response to Influenza Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 217(9), 1372–1382. doi:10.1093/infdis/jiy035
- 35 Song, L., Liu, H., Gao, S., Jiang, W., & Huang, W. (2010). Cellular MicroRNAs Inhibit Replication of the H1N1 Influenza A Virus in Infected Cells. *Journal of Virology*, 84(17), 8849–8860. doi:10.1128/jvi.00456-10
- 36 Zou, Z., Gong, W., Huang, K., Sun, X., & Jin, M. (2019). Regulation of influenza virus infection by microRNAs. *Journal of Integrative Agriculture*, 18(7), 1421–1427. doi:10.1016/s2095-3119(18)62134-3
- 37 Makkoch J., Poomipak W., Saengchoowong S., Khongnomnan K., Praianantathavorn K., Jinato T., Poovorawan Y., Payungporn S. Human microRNAs profiling in response to influenza A viruses (subtypes pH1N1, H3N2, and H5N1) *Exp. Biol. Med.* 2015;241:409–420. doi: 10.1177/1535370215611764.
- 38 Nguyen T.H., Liu X., Su Z.Z., Hsu A.C.-Y., Foster P.S., Yang M. Potential Role of MicroRNAs in the Regulation of Antiviral Responses to Influenza Infection. *Front. Immunol.* 2018; 9:9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01541.
- 39 Haque MM, Murale DP, Lee JS. Role of microRNA and Oxidative Stress in Influenza A Virus Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 25;21(23):8962. doi: 10.3390/ijms21238962.
- 40 Dong C., Sun X., Guan Z., Zhang M., Duan M. Modulation of influenza A virus replication by microRNA-9 through targeting MCP1P1. *J. Med. Virol.* 2016; 89:41–48. doi: 10.1002/jmv.24604.
- 41 Othumpangat S., Noti J.D., Beezhold D.H. Lung epithelial cells resist influenza A infection by inducing the expression of cytochrome c oxidase VIc which is modulated by miRNA 4276. *Virology.* 2014; 468:256–264. doi: 10.1016/j.virol.2014.08.007.

42 Ingle H, Kumar S, Raut AA, Mishra A, Kulkarni DD, Kameyama T, Takaoka A, Akira S, Kumar H. The microRNA miR-485 targets host and influenza virus transcripts to regulate antiviral immunity and restrict viral replication. *Sci Signal*. 2015 Dec 8;8(406):ra126. doi: 10.1126/scisignal.aab3183.

43 Gao S, Li J, Song L, Wu J, Huang W. Influenza A virus-induced downregulation of miR-26a contributes to reduced IFN α /beta production. *Virology* (2017) 32:261–70. doi:10.1007/s12250-017-4004-9

44 Nagesh PT, Husain M. Influenza A virus dysregulates host histone Deacetylase 1 that inhibits viral infection in lung epithelial cells. *J Virol* (2016) 90:4614–25. doi:10.1128/JVI.00126-16

45 Nguyen, T. H., Liu, X., Su, Z. Z., Hsu, A. C.-Y., Foster, P. S., & Yang, M. (2018). Potential Role of MicroRNAs in the Regulation of Antiviral Responses to Influenza Infection. *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01541

46 <https://dianalab.e-ce.uth.gr/tarbbasev9>

47 <http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>

48 <http://62.217.122.229:3838/app/miRPathv4>

49 <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AGO2>

50 Orsi A, Razi M, Dooley HC, Robinson D, Weston AE, Collinson LM, Tooze SA. Dynamic and transient interactions of Atg9 with autophagosomes, but not membrane integration, are required for autophagy. *Mol Biol Cell*. 2012 May;23(10):1860-73. doi: 10.1091/mbc.E11-09-0746. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22456507; PMCID: PMC3350551.

51 Xinyu Ma, Caijing Lu, Yuting Chen, Shulin Li, Ningjia Ma, Xuan Tao, Ying Li, Jing Wang, Min Zhou, Yong-Bin Yan, Pulong Li, Kartoosh Heydari, Haiteng Deng, Min Zhang, Cong Yi, Liang Ge. CCT2 is an aggrephagy receptor for clearance of solid protein aggregates, *Cell*, Volume 185, Issue 8, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.005>.

52 Kuwano Y, Nishida K, Akaike Y, Kurokawa K, Nishikawa T, Masuda K, Rokutan K. Homeodomain-Interacting Protein Kinase-2: A Critical Regulator of the DNA Damage Response and the Epigenome. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep 27;17(10):1638. doi: 10.3390/ijms17101638. PMID: 27689990; PMCID: PMC5085671.

53 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3312#:~:text=HSPA8%20maintains%20pluripotency%20of%20human,foci%20in%20colorectal%20cancer%20cells>.

54 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3480#:~:text=IGF1R%20stimulates%20autophagy%2C%20enhances%20viability,receptor%3A%20A%20cell%20communication%20study>.

55 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3799>

56 Prokop JW, Bupp CP, Frisch A, Bilinovich SM, Campbell DB, Vogt D, Schultz CR, Uhl KL, VanSickle E, Rajasekaran S, Bachmann AS. Emerging Role of ODC1 in Neurodevelopmental Disorders and Brain Development. *Genes (Basel)*. 2021 Mar 25;12(4):470. doi: 10.3390/genes12040470. PMID: 33806076; PMCID: PMC8064465.

57 <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=REV3L>

58 Nobusawa E. [Structure and function of the hemagglutinin of influenza viruses]. *Nihon Rinsho*. 1997 Oct;55(10):2562-9. Japanese. PMID: 9360372.

59 BioRender.com

Satbayev University,
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының
4 курс студенттері Каримова Азиза Бакбергенқызы және
Кенжебекқызы Арайлымның

«Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНК-ның реттеуші рөлін
зерттеу» дипломдық жобасына

ПІКІР

Тұмау вирусының инфекциясы кезінде микроРНК молекулаларының реттеуші рөлін түсіну өте маңызды болып табылады. МикроРНК молекулалары ген экспрессиясын бақылап, вирус пен қожайын организмнің иммундық жүйесі арасындағы өзара әрекеттесуге әсер етеді. Осы молекулалардың тұмау инфекциясын модуляциялау жолдарын анықтау вирустық биотехнология мен иммунология саласындағы жаңа емдеу әдістерін дамытуға мүмкіндік береді.

Ізденуші Азиза мен Арайлымның дипломдық жұмысы "Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНК-ның реттеуші рөлін зерттеу" тақырыбында жазылған. Бұл жұмыс өте өзекті және маңызды тақырыпты зерттейді, себебі микроРНК молекулалары вирустық инфекцияларда үлкен рөл атқарады. Жұмыстың құрылымы жақсы ойластырылған, әдебиетке шолу, қолданылған әдістер мен материалдар және зерттеу нәтижелері бөлімдері толық қамтылған.

Жұмыста қолданылған әдістер қазіргі заманғы биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып, жан-жақты және терең талдауға негізделген. Tarbase v.9, miRWalk және DIANA-miRPath v4.0 сияқты бағдарламаларды қолдану арқылы алынған нәтижелер сенімді және ғылыми негізделген. Каримова Азиза мен Кенжебекқызы Арайлым зерттеу жұмысын орындауда үлкен жауапкершілікпен және белсенділікпен жұмыс істеген. Олар зерттеу тақырыбын терең меңгергенін және ғылыми зерттеу дағдыларын жоғары деңгейде игергенін көрсетті.

Каримова Азиза мен Кенжебекқызы Арайлымның дипломдық жұмысы жоғары деңгейде орындалған және толыққанды зерттеу нәтижелерін қамтиды. Жұмыс барысында студенттер өздерінің ғылыми зерттеулерін нақты және жүйелі түрде жүргізе білген, сондықтан зерттеу жұмыстарына жоғары баға беремін.

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



«БВ05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия»
мамандығы бойынша Каримова Азиза Бакбергенқызы және
Кенжебекқызы Арайлымның «Тұмау вирусының
инфекциясындағы микроРНК-ның реттеуші рөлін зерттеу»
дипломдық жоба тақырыбына

СЫН ПІКІР

Каримова Азиза және Кенжебекқызы Арайлымның "Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНК-ның реттеуші рөлін зерттеу" атты дипломдық жобасы қазіргі таңда өзекті және маңызды мәселені зерттеуге арналған. Жұмыста тұмау вирусы инфекциясы кезінде микроРНК молекулаларының реттеуші рөлін зерттеу мақсат етілген. Жұмыс кіріспеден, негізгі бөлімдерден, зерттеу материалдары мен әдістерінен, зерттеу нәтижелерінен және қорытындыдан тұрады. Әдебиетке шолу бөлімінде тұмау вирусы және микроРНК молекулаларының биосинтезі мен қызметтері туралы мәліметтер берілген. Зерттеу материалдары мен әдістері бөлімінде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар туралы толық ақпарат ұсынылған. Зерттеу нәтижелері бөлімінде алынған деректер жан-жақты талданып, микроРНК молекулаларының тұмау вирусымен өзара әрекеттесуі анықталған.

Дипломдық жобада зерттеу жұмысының мақсаты нақты қойылған, міндеттері анық көрсетілген. Азиза Каримова мен Арайлым Кенжебекқызы зерттеу барысында заманауи биоинформатикалық әдістерді қолданып, ғылыми деректерді сапалы өңдеген. Зерттеу нәтижелері тұмау вирусының инфекциясы кезінде микроРНК молекулаларының реттеуші рөлін анықтауға және бұл молекулалардың патогенездегі маңызын бағалауға мүмкіндік береді.

Қорытындылай келе, ізденушілердің дипломдық жобасы жоғары ғылыми деңгейде орындалған және қойылған мақсатқа толық сәйкес келеді. Бұл жұмыс биотехнология саласындағы білімді тереңдетуге және тұмау вирусымен күресуде жаңа тәсілдерді іздеуге маңызды үлес қосады. Жұмысты қорғауға ұсынамын. Дипломдық жобаны **98%** деп бағалаймын және қорғауға жіберуге ұсынамын.

Рецензент

ҚазҰУ Биология және биотехнология факультеті,
Биотехнология кафедрасы, б.ғ.к., профессор Атамбаева Ш.А.





Метаданные

Название

Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНҚ-ның реттеуші рөлін зерттеу

Автор

Кенжебекқызы Арайлым, Каримова Азиза

Научный руководитель / Эксперт

Аяз Белкожаев

Подразделение

ИГИНГД

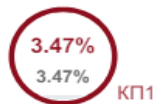
Тревога

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		19
Интервалы		0
Микропробелы		46
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		22

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.



25
Длина фразы для коэффициента подобия 2



8614
Количество слов



63405
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)	38	0.44 %
2	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	22	0.26 %

3	2022_БАК_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГиНГД)	19	0.22 %
4	https://official.satbayev.university/download/document/25654/2022_???_?????????%20?????.pdf	19	0.22 %
5	https://official.satbayev.university/download/document/25654/2022_???_?????????%20?????.pdf	14	0.16 %
6	https://official.satbayev.university/download/document/25654/2022_???_?????????%20?????.pdf	13	0.15 %
7	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГиНГД)	12	0.14 %
8	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГиНГД)	11	0.13 %
9	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667992/	11	0.13 %
10	Screening differential miRNAs responsible for permeability increase in HUVECs infected with influenza A virus Shigeki Yamada;	9	0.10 %

из базы данных RefBooks (0.48 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
Источник: Paperity			
1	Screening differential miRNAs responsible for permeability increase in HUVECs infected with influenza A virus Shigeki Yamada;	36 (5)	0.42 %
2	Effect of avian influenza A H5N1 infection on the expression of microRNA-141 in human respiratory epithelial cells Susan A. Duffy;	5 (1)	0.06 %

из домашней базы данных (1.78 %)

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)	134 (12)	1.56 %
2	2022_БАК_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГиНГД)	19 (1)	0.22 %

из программы обмена базами данных (0.06 %)

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

1	вся дiсер.docx 10/8/2021 Shupuk NHU of Ukraine (NMAPO)	5 (1)	0.06 %
---	--	-------	--------

из интернета (1.16 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	https://official.satbayev.university/download/document/25654/2022_???_?????????%20?????.pdf	53 (4)	0.62 %
2	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667992/	31 (4)	0.36 %
3	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1988871/	8 (1)	0.09 %
4	https://www.nature.com/articles/s41598-019-48255-5	8 (1)	0.09 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

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