

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

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

Темирбекова Гаухар Хайдарқызы
Бахрадин Элина Әділжанқызы

«Меланома дамуындағы микроРНҚ молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен
биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу»

Дипломдық жобаға
ТҮСІНДІРМЕ ЖАЗБА

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

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

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ



Дипломдық жобаға
ТҮСІНДІРМЕ ЖАЗБА

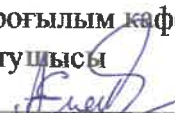
«Меланома дамуындағы микроРНҚ молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу»

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

Орындаған

Бахрадин Э. Ә.
Темирекова Г. Х.

Пікір беруші:
эл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық
университеті, биология және биотехнология
факультеті, биофизика, биомедицина және
нейроғылым кафедрасының PhD, аға
оқытушысы

 Есенбекова А.Е.
"11" 06 2025 ж.

Ғылыми жетекші: PhD.,
қауым. профессор

 Белкожаев А.М.
"11" 06 2025 ж.

Алматы 2025

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

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

БЕКІТЕМІН

«Химиялық және
биохимиялық инженерия»
кафедрасының меңгерушісі,
х.ғ.к. қауым профессор
 Мангазбаева Р.А.
"12" 06 2025 ж.

**Дипломдық жобаны орындауға арналған
ТАПСЫРМА**

Білім алушылар: Темирбекова Гаухар, Бахрадин Элина

Тақырыбы: «Меланома дамуындағы микроРНК молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу»

Оқу жұмысы жөніндегі проректордың 2025 жылғы 29 қаңтардағы № 26-П/Ө бұйрығымен бекітілген.

Аяқталған жұмыстың тапсыру мерзімі: «13» 06 2025 ж.

Дипломдық жобаның әзірлеуге жататын мәселелер тізімі:

а) Меланома патогенезіне қатысы бар маңызды микроРНК молекулаларын және гендерін биоинформатикалық мәліметтер базалары негізінде анықтау;

б) Анықталған микроРНК молекулаларының болжамды нысана-гендерін TargetScan, miRDB секілді баздарламалар арқылы болжау және олардың байланысу сайттарын *in silico* әдістермен сипаттау;

в) Меланомаға тән микроРНК молекулаларының биомаркер ретіндегі диагностикалық және прогностикалық құндылығын *in silico* талдау нәтижелері негізінде болжамды эксперименттік жоспар құру және оны BioRender платформасында визуализациялау;

Графикалық материалдар тізімі (міндетті сызбаларды дәл көрсете отырып):

Жұмыс презентациясы слайдтарда 13 көрсетілген

Ұсынылған негізгі әдебиеттер: 35 атаулардан тұрады.

Дипломдық жобаны дайындау
КЕСТЕСІ

Бөлім атаулары, дайындалатын сұрақтардың тізімі	Ғылыми жетекшіге ұсыну мерзімдері	Ескерту
Әдебиетке аналитикалық шолу	31.01.2025	-
Материалдар мен әдістер	28.02.2025	-
Зерттеу қорытындылары: жасалған жұмыстар	30.05.2025	-

Аяқталған дипломдық жобаның және оларға қатысты диплом жобасының бөлімдерінің
кеңесшілерінің және қалып бақылаушыларының
қолдары

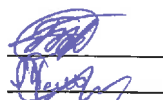
Бөлімдер атауы	Кеңесшілер тегі, аты, әкесінің аты, (ғылыми дәрежесі, атағы)	Қол қойылған күні	Қолы
Әдебиетке аналитикалық шолу	Белкожаев А.М.	31.01.2025	
Материалдар мен әдістер	Белкожаев А.М.	28.02.2025	
Зерттеу қорытындылары: жасалған жұмыстар	Белкожаев А.М.	30.05.2025	
Норма бақылаушы	Белкожаев А.М.	12.06.2025	

Ғылыми жетекшісі



Белкожаев А.М.

Білім алушылар тапсырманы орындауға алды



Бахрадин Э. Ә.
Темирбекова Г. Х.

Күні

«12» 06 2025 ж.

АНДАТПА

«Меланома дамуындағы miRNA молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу» атты дипломдық жоба 40 бетте баяндалған. Дипломдық жоба құрылымы кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтіні 5 кесте және 18 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 35.

Зерттеу жұмысының мақсаты: miRNA-дың онкологиялық ауруларда негізгі рөл атқаратын нысана гендердің mRNA-мен әрекеттесуін *in silico* жағдайында зерттеу. Дипломдық жобаның міндеттері: Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен онкологиялық ауруларда, соның ішінде меланома катерлі ісігінде негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау; Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, TargetScan, BioRebder) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау; TargetScan компьютерлік бағдарламалардың көмегімен miRNA-ның байланысатын онкологиялық нысана гендерін іздеп, болжамды биомаркерлерды табу.

Түйін сөздер: miRNA, mRNA, гендер, NCBI, TargetScan, miRDB, BioRender.

АННОТАЦИЯ

Дипломный проект «Роль молекул miRNA в развитии меланомы: исследование биоинформатических характеристик генов-мишеней и биомаркеров-мишеней» изложена на 40 страницах. Дипломная проект состоит из введения в структуру и 3 частей (обзор источников научной литературы, использованных материалов и подходов и результатов исследований). Текст дипломного проекта представлен 5 таблицами и 18 рисунками. Количество изученной научной литературы - 35.

Цель исследовательской работы: изучить взаимодействие miRNA с mRNA генов-мишеней, играющих ключевую роль в онкологических заболеваниях в условиях *in silico*. Задачи дипломного проекта: с помощью биоинформатических программ выявлять и составлять список генов, которые выполняют основную функцию при онкологических заболеваниях, в том числе при раке меланомы; определять гены-мишени основной miRNA и особенности их связывания в базе электронных баз данных (NCBI, TargetScan, BioRender) и с помощью компьютерных программ TargetScan и miRDB осуществлять поиск и обнаружение прогностических биомаркеров.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, гены, NCBI, TargetScan, miRDB, BioRender.

ANNOTATION

The diploma project «The role of miRNA molecules in the development of melanoma: a study of bioinformatic characteristics of target genes and target biomarkers» is presented on 40 pages. The structure of the diploma project includes an introduction to the structure and 3 sections (review of sources of scientific literature, materials and approaches used, and research results). The text of the diploma is presented in 5 tables and 18 figures. The number of scientific literature studied is 35.

The purpose of the research is to study the interaction of miRNA with mRNA of target genes that play a key role in oncological diseases *in silico* conditions. Objectives of the thesis: using bioinformatics programs, identify and compile a list of genes that perform the main function in oncological diseases, including melanoma cancer; identify the target genes of the main miRNA and their binding features in the database of electronic databases (NCBI, TargetScan, BioRender) and use the computer programs TargetScan and miRDB to carry out search and detection of prognostic biomarkers.

Keywords: miRNA, mRNA, genes, NCBI, TargetScan, miRDB, BioRender.

МАЗМҰНЫ

Кіріспе	9
Негізгі бөлім	10
1 Әдебиетке шолу	10
1.1 Меланома – тері қатерлі ісігі	10
1.2 Меланоманың қауіп факторлары	11
1.3 miRNA және оның биогенезі	12
1.4 Онкогендік miRNA	14
1.5 <i>BRAF</i> және <i>MITF</i> генінің рөлі және оның меламомадағы мутациялары	15
2 Зерттеу материалдары мен әдістері	
2.1 Зерттеуде қолданылатын биоинформатикалық бағдарламалар	18
2.2 NCBI сайтында гендердің құрылысы мен қызметін анықтау	18
2.3 TargetScan базасымен жұмыс жасау	19
2.4 BioRender платформасы: биологиялық процесстерді визуализациялау құралы	21
2.5 miRDB программасы бойынша miRNA молекулаларын анықтау	21
3 Нәтижелер мен талқылаулар	
3.1 Меланома патогенезіне қатысы бар маңызды miRNA молекулаларын және гендерін биоинформатикалық мәліметтер базалары негізінде анықтау	23
3.2 Биоинформатикалық TargetScan бағдарламасының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері	24
3.3 miRDB бағдарламасының көмегімен жүргізілген салыстырмалы жұмыстар	29
3.4 miRNA молекулаларын негіздей отырып меланома патогенезін алдын алу және емдік әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыстарға болжамдық сызбанұсқасы.	32
Қорытынды	35
Қысқартулар тізімі	36
Әдебиеттер тізімі	37

КІРІСПЕ

Қазіргі таңда қатерлі ісік аурулары дүние жүзінде адам өліміне әкелетін негізгі себептердің бірі болып табылады. Бұл дерттің кең таралуы мен оның ерте кезеңде анықталуының қиындығы ғылыми ортада осы аурудың пайда болу жолдарын тереңірек зерттеуге қызығушылық тудырып отыр. Соңғы жылдары қатерлі ісіктің молекулалық негіздерін түсіндіруде miRNA молекулаларына ерекше көңіл бөлінуде, себебі олар жасуша ішіндегі биологиялық процестерге белсенді қатысады. miRNA адамның әртүрлі физиологиялық және патологиялық жағдайларында, соның ішінде онкологиялық үдерістерде айтарлықтай рөл атқарады.

Зерттеу өзектілігі. Қазіргі заманғы биологияда *in vitro*, *in vivo*, және *in silico* тәсілдері кеңінен қолданылады. Әсіресе *in silico* зерттеулер биологиялық процестерді модельдеуге мүмкіндік беріп, уақыт пен қаржы жағынан үнемді әдіс ретінде ерекшеленеді. Бұл бағыт биоинформатиканың дамуына жол ашып, молекулалық зерттеулерді жаңа деңгейге көтеріп отыр. Қатерлі ісікке қатысы бар miRNA-ларды анықтау және олардың mRNA-мен әрекеттесуін болжау ісікке қарсы жаңа диагностикалық және терапиялық әдістерді жасауға көмектеседі.

Зерттеу мақсаты. miRNA-ның онкологиялық аурулардағы қызметін *in silico* тәсілімен анықтап, олардың мақсатты mRNA-мен байланысын зерттеу. Зерттеу мақсатына келесі міндеттер қойылды:

1. Меланома патогенезіне қатысы бар маңызды микроРНК молекулаларын және гендерін биоинформатикалық мәліметтер базалары негізінде анықтау.
2. Анықталған микроРНК молекулаларының болжамды нысана-гендерін TargetScan, miRDB секілді бағдарламалар арқылы болжау және олардың байланысу сайттарын *in silico* әдістермен сипаттау.
3. Меланомаға тән микроРНК молекулаларының биомаркер ретіндегі диагностикалық және прогностикалық құндылығын *in silico* талдау нәтижелері негізінде болжамды эксперименттік жоспар құру және оны BioRender платформасында визуализациялау.

Ғылыми жаңалығы. miRNA мен mRNA арасындағы өзара әрекеттестікті болжау арқылы олардың онкологиялық процестердегі рөлін сипаттау.

Зерттеу нысаны. miRNA және гендердің нуклеотидтік тізбектері.

Зерттеу әдістері: NCBI, TargetScan, Biorender және miRDB компьютерлік бағдарламалары.

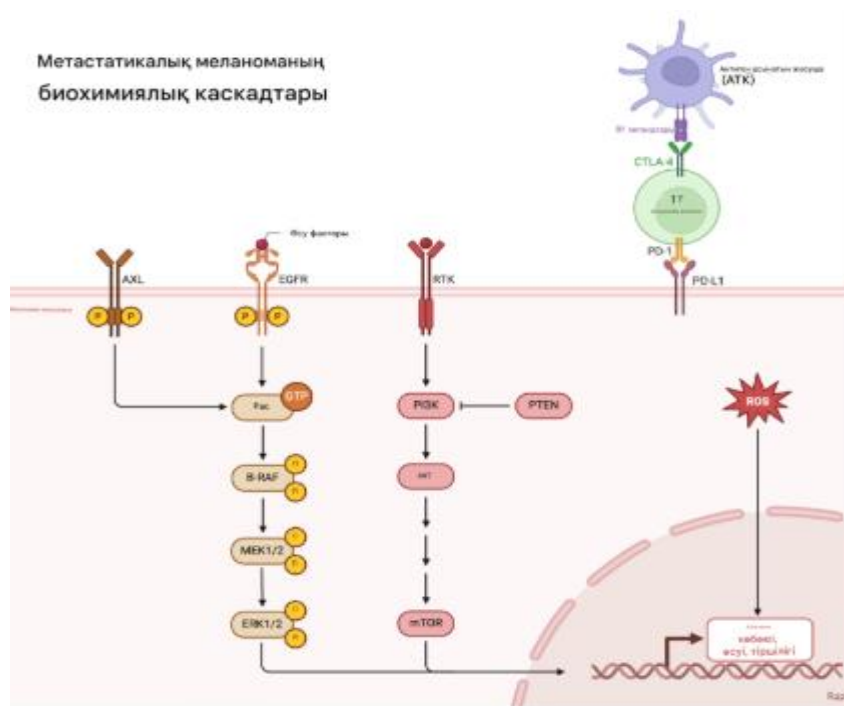
Жұмыстың орындалу базасы. Satbayev University-нің химиялық және биохимиялық кафедрасының компьютерлік класстарында *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық зерттеу жұмыстары жүргізілді. М. Ә. Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институтында Белкожаев А.М. кеңесшілігімен практикадан өту барысы жүргізілді.

1 Әдебиетке шолу

1.1 Меланома - тері қатерлі ісігі

Меланома - бұл жоғары агрессиямен сипатталатын қатерлі ісік, бұл ісік метастаздануға жақсы бейімделген. Ең бірінші кезекте, қан немесе лимфа арқылы бастапқы ісіктен бөлінген қатерлі жасушалар басқа ағзалар мен тіндерге таралуына алып келеді. Меланоманың метастаздану жолдары бірнеше негізгі механизмдерден тұрады. Лимфогенді метастаздану - меланоманың таралуының ең ерте және жиі кездесетін жолдарының бірі [1]. Қатерлі ісік жасушалары лимфа тамырлары арқылы өтіп, жақын орналасқан лимфа түйіндеріне жетіп, сол жерде көбейе бастайды. Осылайша, лимфа жүйесінің құрылымдық ерекшеліктері бұл процестің жылдам жүруіне ықпал етеді. Әдетте, метастаздың алғашқы белгілері ісіктің орналасуына сәйкес келетін аймақтық лимфа түйіндерінде байқалады. Бұл түйіндер метастазға ұшыраған жағдайда ұлғайып, тығыздалып, кейбір жағдайларда ауырсыну сезімін тудыруы мүмкін [2]. Меланоманың ең қауіпті таралу жолдарының бірі – қан арқылы, яғни гематогенді метастаздану. Бұл механизм кезінде ісік жасушалары қан айналымына еніп, дененің алшақ орналасқан мүшелеріне таралады. Мұндай жағдайда метастаздар көбінесе бауырда, өкпеде, сүйектерде және ми қабаттарында тарайды, себебі бұл мүшелер меланома үшін күшті нысана болып қалыптасады [3]. Өкпеге таралған метастаздар әдетте тыныс алу қиындауымен, жөтелмен және кей жағдайларда қан аралас қақырықпен байқалады. Егерде осы кезде меланома бауырға таралса, бұл сарғаюмен, бауыр көлемінің ұлғаюымен және іштің жоғарғы жағындағы ауырсынумен көрініс табады. Ал миға метастаздану жүйке жүйесінің бұзылуына әкеліп, бас ауыруы, жүрек айну, көру қабілетінің нашарлауы мен қозғалыс үйлесімінің бұзылуы тәрізді белгілер көрсетуі мүмкін [4]. Меланоманың сүйекке метастаздануы кезінде науқас қатты ауырсынуды сезінуі мүмкін, сондай-ақ патологиялық сүйек сынулары мен қандағы кальций деңгейінің жоғарылауына тән белгілер пайда болады. Бұдан бөлек, меланома имплантациялық жолмен, яғни физикалық жолмен де таралуы ықтимал. Мұндай жағдайда ісік жасушалары хирургиялық араласу немесе биопсия барысында сау тіндерге таралу қаупі бар [5]. Терідегі спутниктік метастаздар – бұл бастапқы ісікке жақын орналасқан, әдетте лимфа жолдары арқылы таралатын метастаздық ошақтар. Олар меланоманың агрессивті сипатын көрсететін маңызды көрсеткіштердің бірі болып саналады. Меланоманың метастаздану қарқыны мен таралу бағыты ісік тінінің молекулалық және генетикалық сипаттамаларына, науқастың иммундық жүйесінің белсенділігіне, сондай-ақ, қолданылатын емдеу әдістеріне байланысты өзгеріп отырады. Сондықтан меланоманы ерте кезеңде анықтау және дер кезінде

дұрыс ем қолдану – метастаздың даму қаупін азайтудың ең тиімді жолы [6] (1-сурет).



1 Сурет - Меланоманың метастазы.

1.2 Меланоманың қауіп факторлары

Меланома көбінесе жүйелі сипатта дамып, айқын белгілерсіз өтуі мүмкін. Бұл ісік түрі миға метастаз беретін жағдайлар арасында ересектерде ең жиі кездесетін себептердің бірі болып саналады. Әрине, меланома сирек кездесетін қатерлі ісік түрлерінің қатарына жатады, дегенмен, соңғы жылдары тері меланомасының таралу жиілігі әлем бойынша артып келе жатқаны байқалуда. Бұл жағдай оны жаһандық деңгейдегі маңызды медициналық мәселеге айналдырып, қосымша ғылыми зерттеулер жүргізуді қажет етеді [7]. Бүгінде тері меланомасын емдеуде хирургиялық алып тастау (резекция) кеңінен қолданылып келеді, сонымен қатар сәулелік терапия, химиотерапия, иммунотерапия және мақсатты терапия сияқты қосымша әдістер де пайдаланылады [8]. Алайда қазіргі емдеу тәсілдері әлі де тиімділігі төмен болып отыр, ал емделген науқастардың өмір сүру ұзақтығы мен болжамы қанағаттанарлық деңгейде емес. Осыған байланысты, ем нәтижесін жақсарту үшін меланоманы ерте кезеңде анықтап, тиісті ем жүргізуге көмектесетін молекулалық маркерлерді енгізу ерекше маңызға ие [9].

Меланоманың дамуында бірқатар қауіп факторлары маңызды рөл атқарады. Біріншіден, генетикалық және тұқым қуалаушылық алғышарттар – басты факторлардың бірі. Отбасында меланома деректері болған жағдайда,

бұл аурудың даму қаупі айтарлықтай артады. Сонымен қатар, ашық түсті тері жамылғысы, денеде көптеген меңдер мен қалдардың болуы ауруға шалдығу ықтималдығын жоғарылатады.

Екіншіден, ультракүлгін сәулелену – меланоманың негізгі себептерінің бірі. Күн сәулесіне шамадан тыс ұзақ түсу, әсіресе бала жаста бірнеше рет күйіп қалу, сондай-ақ солярийді жиі қолдану тері жасушаларында мутациялардың пайда болуына себеп болуы мүмкін.

Үшіншіден, адамның тері типі де маңызды фактор болып саналады. Өте ашық түсті тері, көк немесе жасыл түсті көздер, сепкілдердің көп болуы, асимметриялы немесе қалыпсыз меңдердің кездесуі және диспластикалық невустар (қалыптан тыс меңдер) меланоманың пайда болу қаупін арттыра түседі (2-сурет. Схемалық сурет. Дереккөз: Biorender платформасы арқылы жасалған).

Төртіншіден, иммундық жүйенің әлсіреуі де аурудың дамуына себеп болуы мүмкін. Осы себепті меланоманың алдын алу үшін күннен қорғайтын шараларды сақтау, терідегі өзгерістерге мұқият болу және қажет болған жағдайда дерматологқа дер кезінде жүгіну маңызды [10].



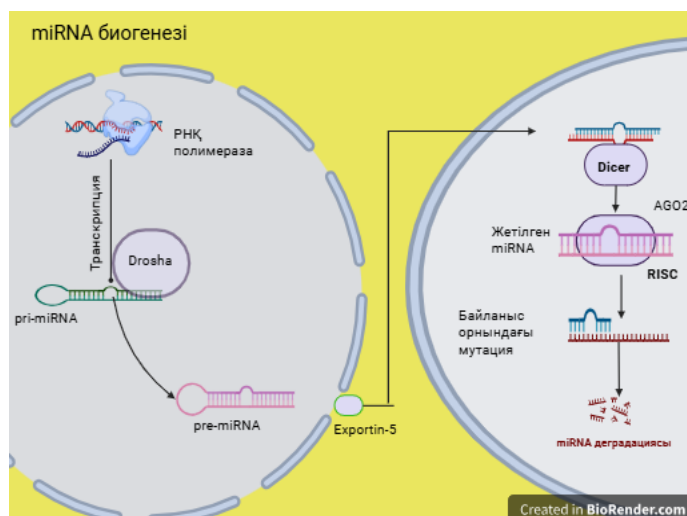
2 Сурет – Қатерлі меңдердің негізгі белгілері.

1.3 miRNA және оның биогенезі

miRNA (микроРНК) — ұзындығы 18-24 нуклеотидтен тұратын ұсақ реттеуші РНК молекулалары. Олар гендердің жұмысын транскрипциядан

кейінгі кезеңде басқарып, ақуыз синтезіне тікелей немесе жанама түрде әсер етеді. Бұл молекулалардың түзілуі бірнеше кезеңнен тұратын күрделі биогенездік үдерістер арқылы іске асады және жасуша ішіндегі молекулалық механизмдермен мұқият реттеліп отырады [11]. Ең алдымен, miRNA гендері жасуша ядросында RNA полимераза II немесе III ферменттерінің қатысуымен транскрипцияланады. Бұл үдеріс нәтижесінде ұзын бастапқы транскрипт – pri-miRNA түзіледі. Кейіннен бұл молекула арнайы ядролық ферменттік кешен арқылы өңделіп, прекурсорлы miRNA (pre-miRNA) қалыптасады. Бұл кезеңде Drosha эндонуклеазасы мен DGCR8 ақуыздық кешені маңызды рөл атқарады. Pre-miRNA шамамен 60–70 нуклеотидтен тұратын сабақталған құрылым түзеді және экспортин-5 (XPO5) ақуызы арқылы цитоплазмаға тасымалданады. Цитоплазмаға жеткен соң, pre-miRNA молекуласы Dicer ферментінің көмегімен екі тізбекті қысқа RNA молекуласына айналады. Dicer ферменті pre-miRNA құрылымын танып, оны 22 нуклеотидтен тұратын қосарланған фрагментке дейін ыдыратады. Осыдан кейін бұл молекула Argonaute ақуыздары және басқа да кофакторлармен бірігіп, функционалды miRNA-ны құрайды. Бұл кешен RNA-индуцирленген үнсіздену кешені (RISC) деп аталады. Жасуша ішінде RISC кешені өзіне сәйкес келетін мақсатты mRNA-мен байланысып, оның трансляциясын тежейді немесе толықтай жойып жібереді, нәтижесінде гендердің экспрессиясын бақылауға мүмкіндік береді [12] (3-сурет. BioRender-ден алынған).

miRNA молекулалары әртүрлі физиологиялық және патологиялық үдерістерде маңызды рөл атқарады. Олар жасуша пролиферациясын, дифференциацияны, апоптозды және стресс жағдайларына жауап беру механизмдерін реттеуге қатысады. Бұдан бөлек, miRNA көптеген аурулардың, әсіресе онкологиялық дерттер мен метаболизмдік бұзылыстардың пайда болуына әсер етуі мүмкін. Осыған байланысты miRNA-ны зерттеу биомедицина саласында және заманауи диагностикалық тәсілдерді дамытуда ерекше орын алады [13].



3 Сурет - miRNA биогенезі.

1.4 Онкогендік miRNA

Зерттеулердің нәтижелері көрсеткендей, miRNA-лардың экспрессиясының өзгеруі қатерлі ісіктердің, соның ішінде меланоманың пайда болуы мен өсуіне әсер етеді. Бұл процесте miR-21 және miR-137 ерекше рөл ойнайды, себебі олар меланоманың дамуына қарама-қайшы әсер жасайды [14]. miR-21 — онкогендік қасиетке ие miRNA ретінде танымал және ол көптеген қатерлі ісік түрлерінде, әсіресе меланома жағдайында жоғары деңгейде экспрессия көрсетеді. Бұл молекула апоптоз үдерісін басып, ісік жасушаларының өміршеңдігін арттыруға және олардың инвазиялық қабілетін күшейтуге ықпал етеді. miR-21-дің негізгі нысана-гендері қатарына *PTEN* (фосфатаза және тенсиннің гомологы), *PDCD4* (бағдарланған жасушалық өлім 4) және *RECK* (Kazal мотивтері бар цистеинге бай ақуыз) жатады [15]. *PTEN* — ісіктен сақтаушы ген, ол PI3K/АКТ сигналдық жолын реттеу арқылы жасушаның қалыпты өсуін қамтамасыз етеді. miR-21 *PTEN*-ді басу арқылы бұл жолды белсендіреді, нәтижесінде жасуша пролиферациясы мен миграциясы артады [16]. Аталған молекулалық механизм меланома жасушаларының жедел пролиферациясына және олардың басқа тіндерге метастаз жасауына ықпал етеді. miR-21, әсіресе, *PDCD4* генінің экспрессиясын төмендету арқылы апоптоз үдерістерін бәсеңдетеді. Нормалды жағдайда *PDCD4* ақуызы жасушалардың бағдарламаланған өліміне жауап береді, ал оның деңгейінің төмендеуі ісік жасушаларының ұзақ өмір сүруіне жағдай туғызады [17]. Сонымен қатар, miR-21 *RECK* ақуызының белсенділігін басу арқылы да ісік жасушаларының инвазиялық қасиеттерін арттырады. Себебі, *RECK* матрикстік металлопротеиназалар (MMP) арқылы жүзеге асатын жасушааралық матрикстің бұзылуын тежейді, ал бұл ақуыздардың белсенділігі ісіктің айналасындағы тіндерге енуіне жол ашады. miR-21 тек меланоманың агрессивтілігін арттырып қоймай, сонымен қатар ісікке қарсы қолданылатын химиотерапиялық және таргеттік препараттарға төзімділікті де күшейтуі мүмкін [18]. Зерттеулер нәтижесі бойынша, бұл miRNA *BRAF* ингибиторларына сезімталдықты төмендетіп, дәріге төзімді меланома түрлерінің қалыптасуына себеп болады. miR-21-дің жоғары экспрессиясы меланомамен ауыратын науқастардың өмір сүру ұзақтығын қысқарта отырып, оны диагностикалық және болжамдық биомаркер ретінде қолдануға мүмкіндік береді. Осыған байланысты, miR-21 экспрессиясын тежеуге бағытталған терапиялық тәсілдер меланомаға қарсы тиімді емнің жаңа бағыты ретінде қарастырылуда [19]. miR-137 — ісікке қарсы қасиетке ие miRNA ретінде сипатталады және оның экспрессиясының төмендеуі меланома дамуына ықпал етеді. Бұл miRNA меланоциттер мен меланомалық жасушалардағы бірнеше маңызды биологиялық үдерістерге — соның ішінде жасуша циклін реттеу, дифференциация және апоптозға тікелей әсер етеді. miR-137-нің негізгі нысаналарының бірі — *MITF* (Microphthalmia-Associated Transcription Factor) гені [20]. *MITF* қалыпты жағдайда меланоциттердің қызметін реттейді, алайда оның артық белсенділігі меланоманың өсуі мен таралуын жылдамдатуы мүмкін. miR-137 осы фактордың экспрессиясын басу арқылы

ісік жасушаларының пролиферациясын баяулатып, дифференциациялық үдерістерді күшейтеді [21]. Бұған қоса, miR-137 *CDK6* (Cyclin-Dependent Kinase 6) және *EZH2* (Enhancer of Zeste Homolog 2) сияқты басқа да ісікпен байланысты молекулаларды бақылайды. *CDK6* — жасуша циклінің G1 кезеңінен S фазасына өтуіне жауапты негізгі ферменттердің бірі. miR-137 оның деңгейін төмендету арқылы жасуша циклін тоқтатып, ісік жасушаларының көбеюін тежейді. *EZH2* — эпигенетикалық реттеуші белок, ол ісіктің дамуы мен метастаздануында маңызды рөл атқарады. miR-137 *EZH2* белсенділігін шектеу арқылы меланомалық жасушалардың инвазиялық қабілетін азайтады. miR-137 экспрессиясының төмен болуы меланоманың агрессивтілігін арттырып қана қоймай, сонымен бірге ісік жасушаларының емге, соның ішінде химиотерапиялық және таргеттік препараттарға төзімді болуына әкеледі [22]. Ғылыми зерттеулер miR-137 деңгейінің төмендеуі *BRAF* ингибиторларына жауапты әлсірететінін дәлелдеген. Осыған байланысты, miR-137 экспрессиясын қалпына келтіру немесе оның белсенділігін күшейту меланомамен күресте болашағы бар емдік бағыт ретінде қарастырылуда [23]. miR-21 мен miR-137 меланоманың молекулалық биологиясында өзара қарама-қарсы қызмет атқарады. miR-21 онкогендік miRNA ретінде ісіктің өсуін, миграциясын және терапияға төзімділігін күшейтсе, miR-137 керісінше, ісік супрессоры ретінде меланоманың таралуын тежейді. Бұл екі miRNA арасындағы тепе-теңдік ісіктің агрессивтілік дәрежесіне тікелей ықпал етеді, сондықтан оларды клиникалық диагностикада және емдік мақсатта қолдану перспективалы бағыт ретінде қарастырылады [24]. miR-21 деңгейін төмендету және miR-137 экспрессиясын қалпына келтіру меланомамен күресте тиімді терапиялық стратегия бола алады. Қазіргі таңда жүргізіліп жатқан зерттеулер осы екі miRNA-ны мақсатты терапияның жаңа объектілері ретінде пайдалану мүмкіндіктерін қарастыруда. Жалпы алғанда, miRNA-лар меланома патогенезінде маңызды рөл атқарады және олардың экспрессиясын бақылау арқылы жаңа, тиімді ісікке қарсы терапиялық әдістер әзірлеуге болады. miR-21 — ісік дамуын ынталандыратын онкогендік фактор, ал miR-137 — оның өршуін тежейтін ісікке қарсы молекула. Осы miRNA-ларға бағытталған зерттеулер мен оларды клиникалық тәжірибеге енгізу меланоманы емдеудің тиімділігін арттыруға үлкен мүмкіндік береді [25].

1.5 *BRAF* және *MITF* генінің рөлі және оның меланомадағы мутациялары

Зерттеулер нәтижесіне сүйенсек, меланома жағдайларының шамамен 50%-ында *BRAF* генінде мутациялық өзгерістер анықталады. Ең жиі кездесетін түрі — *BRAF* V600E мутациясы, ол валин (V) аминқышқылының глутамин қышқылына (E) ауысуымен сипатталады [26]. Бұл мутация *BRAF* киназасының тұрақты (конститутивті) белсенділігін тудырып, нәтижесінде MEK және ERK сигналды ақуыздарының үздіксіз белсенуіне алып келеді. Мұндай жағдай жасушалардың шамадан тыс бөлінуіне және апоптоз механизмдерінің бұзылуына ықпал етіп, меланоманың жедел прогрессиясын

камтамасыз етеді. *BRAF* мутациясы бар меланомамен ауыратын науқастар, әдетте, *BRAF* ингибиторларына — мысалы, вемурафениб немесе дабрафенибке жақсы жауап береді [27]. Бұл препараттар *BRAF* арқылы іске қосылатын сигналдық жолды басу арқылы ісік жасушаларында жасушалық циклдің тоқтауына және өсуінің баяулауына әкеледі. Алайда, уақыт өте келе, науқастардың көбінде ісік аталған дәрілерге бейімделіп, төзімділік дамытады. Бұл төзімділік көбінесе *NRAS* немесе *MEK* гендеріндегі қосымша мутациялар арқылы іске асады. Осы себепті қазіргі таңда *BRAF* ингибиторларын *MEK* ингибиторларымен (мысалы, траметиниб, кобиметиниб) біріктіре отырып қолдану ұсынылады. Мұндай комбинациялық терапия ісік жасушаларының сигналдық жолдар арқылы бейімделуін тежеуге және ем нәтижелілігін арттыруға бағытталған [28] (4-сурет).

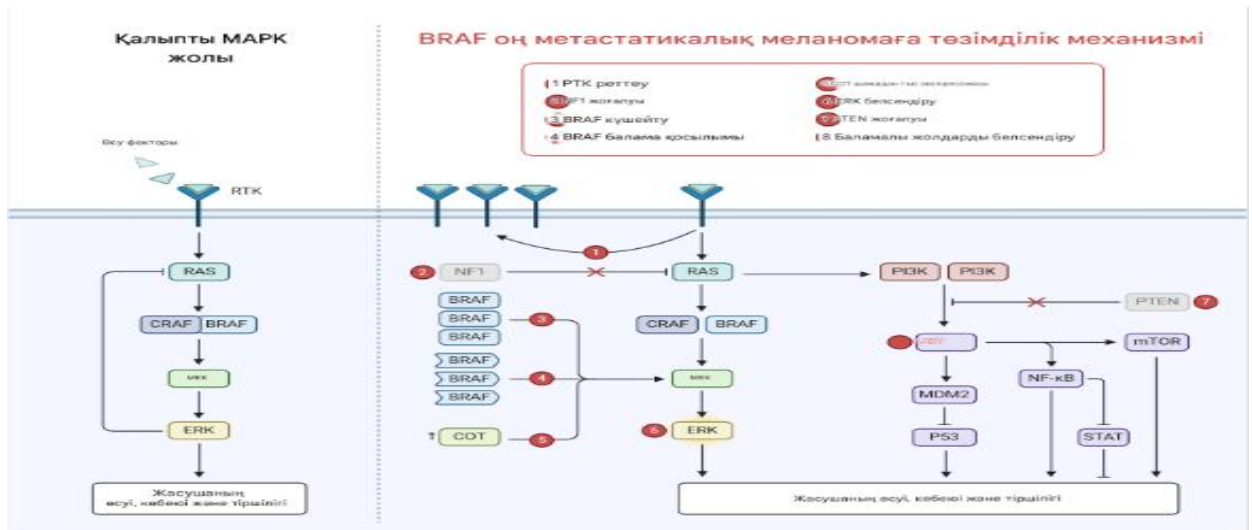
MITF (Microphthalmia-Associated Transcription Factor) — меланоциттердің дифференциациясы, тіршілігін сақтау және пролиферациясы үшін аса маңызды транскрипциялық фактор болып табылады. Бұл ақуыз *TYR*, *TYRP1*, және *DCT* секілді меланогенезге қатысы бар гендердің экспрессиясын реттейді [29]. *MITF* меланоциттер үшін негізгі реттеуші фактор болғандықтан, оның экспрессия деңгейі меланоманың қалыптасуы мен даму үдерісінде маңызды рөл атқарады.

MITF деңгейі төмендеген жағдайда меланомалық жасушаларда инвазиялық қасиеттер күшейіп, метастаз жасау қабілеті артады. Бұл құбылыс эпителиальді-мезенхималық ауысу (EMT) механизмдері арқылы ісік жасушаларының қозғалғыштығын арттырады [30]. Керісінше, *MITF* жоғары деңгейде экспрессияланғанда меланомалық жасушалар дифференциаланған күйде сақталып, олардың өсу қарқыны баяулайды. Алайда, *MITF* экспрессиясының жоғары болуы әрқашан қауіпсіз емес — белгілі бір мутациялық немесе эпигенетикалық өзгерістер оның онкогендік қасиеттерін күшейтуі мүмкін [31].

MITF-тегі E318K мутациясы меланомаға бейімділікті арттыратын маңызды өзгеріс ретінде қарастырылады. Бұл мутация *MITF* ақуызының SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) арқылы модификациялануын бұзады, соның нәтижесінде оның транскрипциялық белсенділігі артады. Мұндай өзгеріс меланоциттердің қатерлі трансформациясын жылдамдатып, меланоманың агрессивтілігін күшейтеді. Сонымен қатар, *MITF* *BCL2* генінің экспрессиясын күшейту арқылы меланомалық жасушаларды апоптоздан қорғайды, яғни олардың тіршілік ету қабілетін арттырады. Осылайша, *MITF* меланома патогенезінде қос қызмет атқара алады: бір жағынан — дифференциация мен баяу пролиферацияны қолдаса, екінші жағынан — белгілі мутациялар кезінде ісік жасушаларының тіршілігін ұзартатын және агрессивтілігін арттыратын фактор ретінде әрекет етеді [32].

BRAF және *MITF* гендері меланоманың молекулалық биологиясында өзара тығыз байланыста жұмыс істейді. Көптеген зерттеулерге сәйкес, *BRAF* мутациясы бар меланомаларда *MITF* экспрессиясы жиі жоғары деңгейде байқалады. Бұл өзара байланыс ісік жасушаларының тіршілік етуін

қамтамасыз етіп, олардың өсуі мен өміршеңдігін қолдайды. Алайда, *BRAF* ингибиторларын қолдану *MITF* деңгейінің төмендеуіне алып келуі мүмкін, бұл өз кезегінде меланомалық жасушалардың миграциялық қабілетін күшейтіп, олардың инвазиялық қасиеттерін арттыра алады [33]. Осыған байланысты, терапиялық араласулар кей жағдайда кері әсер етуі мүмкін. Сонымен қатар, клиникалық зерттеулер *MITF*-тің *FOXD3* және *AXL* сияқты басқа транскрипциялық факторлармен өзара әрекеттесетінін көрсетеді. Бұл факторлар *BRAF* тежегіштеріне төзімділік механизмдерін реттеуде маңызды рөл атқарады. *MITF* пен осы транскрипциялық факторлардың бірлескен белсенділігі меланоманың *BRAF*-қа тәуелді немесе тәуелсіз формаларының әртүрлі емге жауап беру қабілетін анықтайды. Осы себепті, *MITF* деңгейін және оның басқа факторлармен байланысын зерттеу меланоманың таргеттік терапиясына жауапты болжауға көмектесетін перспективалы бағыт болып табылады [34].



4 Сурет - *BRAF* оң метастатикалық меланомаға төзімділік механизмі.

2 Зерттеу материалдары мен әдістері

2.1 Зерттеуде қолданылатын биоинформатикалық бағдарламалар

Бұл зерттеу жұмыстарында меланома дамуындағы miRNA молекулаларының рөлін, нысана гендер мен биомаркерлерді анықтайтын компьютерлік бағдарламалар қолданылды. miRNA-мен нысана гендердің арасындағы ықтимал байланысын болжау TargetScan және miRDB биоинформатикалық бағдарламаларымен есептеу арқылы жүзеге асты. Гендерің нуклеотидтік тізбектері NCBI-GenBank дерекқорларынан және ғылыми мақалалардан іріктеліп алынды. Зерттеу жұмысында кеңінен қолданылған маңызды биоинформатикалық бағдарламалардың тізімі 1-кестеде көрсетілген.

1 Кесте – Зерттеу жобамызда қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар

Бағдарлама	Ақпараттық сілтеме	Сипаттама
NCBI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/	Ұлттық биотехнологиялық ақпараттар орталығы
TargetScan	https://www.targetscan.org/vert80/	miRNA-мен mRNA-дің арасындағы ықтимал байланыстарды болжайтын биоинформатикалық онлайн-платформа
BioRender	https://www.biorender.com/	Ғылыми салаларда пайдаланылатын схемалар мен диаграммаларды визуализациялауға көмектеседі
miRDB	https://mirdb.org/	miRNA мақсаттары мен функционалды аннотацияларды болжауға арналған онлайн мәліметтер базасы.

2.2 NCBI сайтынан гендердің құрылысы мен қызметтерін анықтау

Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы (NCBI – National Center for Biotechnology Infotmation) – генетикалық және биологиялық деректерді сақтау, өңдеу және талдау мақсатында құрылған халықаралық деректер базасы. Бұл орталық геномдық, транскриптомдық және протеомдық деректерді жинап, зерттеушілердің қажетті ақпаратқа қол жеткізуін қамтамасыз етеді. NCBI деректер базасы 2400-ден астам түрлі организмдер

туралы ақпаратты қамтиды. Мұнда прокариоттар, эукариоттар және вирустардың геномдық мәліметтері жинақталған. Сонымен қатар, нәруыздар мен нуклеотидтердің құрылымдық және функционалдық ерекшеліктерін зерттеуге арналған құралдар ұсынылған.

NCBI құрамында RefSeq (Reference Sequence), GenBank, PubMed, BLAST сияқты маңызды дерекқорлар кіреді. RefSeq – тексерілген және аннотацияланған генетикалық реттіліктер жинағы, ол адам және басқа да организмдердің гендік ақпараттарын жүйелейді.

NCBI платформасының басты мақсаты – ғылыми қауымдастық үшін толық әрі сенімді генетикалық мәліметтерді ұсыну және кез-келген түр үшін толық реттілік туралы ақпаратты көрсететін деректер жинағын қамтамасыз ету. Нуклеотидтер мен ақуыздар тізбегін NCBI Map Viewer және Gene бағдарламаларымен анықтауға болады (5-сурет).



5 Сурет – NCBI сайтындағы *BRAF* генінің тізбегін анықтау барысы.

2.3 TargetScan базасымен жұмыс жасау

TargetScan – miRNA мақсатты гендерін болжауға арналған биоинформатикалық дерекқор. Бұл бағдарлама әртүрлі организмдердегі miRNA-дің ықтимал байланысу аймақтарын анықтап, олардың гендік реттеуге әсерін зерттеуге мүмкіндік береді. TargetScan зерттеушілерге белгілі бір miRNA молекуласының қандай гендерді нысанаға алатынын анықтауға көмектеседі және гендік реттелу механизмдерін түсінуге жол ашады. TargetScan дерекқоры онкология, генетика және молекулалық биология саласындағы зерттеулерде кеңінен қолданылады. Әсіресе, ол miRNA-дің рөлін және оның ісікке әсер ететін гендерді реттеу механизмдерін зерттеуге көмектеседі.

Іздеу нәтижелерінде нысанаға алынған гендер немесе miRNA-лар туралы ақпарат көрсетіледі. Әрбір ген үшін miRNA-дің байланысу аймақтары, олардың байланысу тиімділігі, консервация деңгейі және мүмкін болатын әсерлері көрсетіледі. Белгілі бір miRNA молекуласының қандай генді нысанаға алатынын анықтау үшін, miRNA атауын енгіземіз (6-сурет), ал геннің қандай miRNA молекулаларының әсеріне ұшырайтынын анықтау үшін ген атауын немесе оның RafSeq идентификаторын енгізу керек (7-сурет).

Search for predicted microRNA targets in mammals [\[Go to TargetScanMouse\]](#)
[\[Go to TargetScanWorm\]](#)
[\[Go to TargetScanFly\]](#)
[\[Go to TargetScanFish\]](#)

1. Select a species

AND

2. Enter a human gene symbol (e.g. "Hmga2")
or an Ensembl gene (ENSG00000149948) or transcript (ENST00000403681) ID

AND/OR

3. Do one of the following:

- Select a broadly conserved* microRNA family
- Select a conserved* microRNA family
- Select a poorly conserved but confidently annotated microRNA family
- Select another miRBase annotation

Note that most of these families are star miRNAs or RNA fragments misannotated as miRNAs.
- Enter a microRNA name (e.g. "miR-9-5p")

6 Сурет – miR-21 қандай гендерді нысанаға алатынын анықтау барысы.

Search for predicted microRNA targets in mammals [\[Go to TargetScanMouse\]](#)
[\[Go to TargetScanWorm\]](#)
[\[Go to TargetScanFly\]](#)
[\[Go to TargetScanFish\]](#)

1. Select a species

AND

2. Enter a human gene symbol (e.g. "Hmga2")
or an Ensembl gene (ENSG00000149948) or transcript (ENST00000403681) ID

AND/OR

3. Do one of the following:

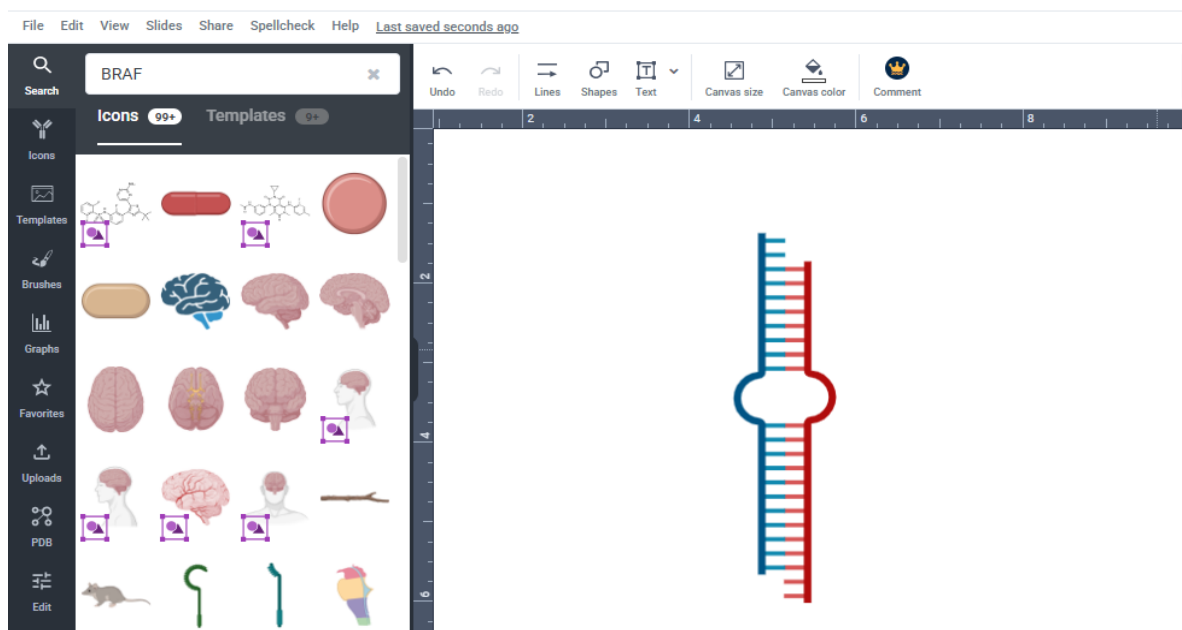
- Select a broadly conserved* microRNA family
- Select a conserved* microRNA family
- Select a poorly conserved but confidently annotated microRNA family
- Select another miRBase annotation

Note that most of these families are star miRNAs or RNA fragments misannotated as miRNAs.
- Enter a microRNA name (e.g. "miR-9-5p")

7 Сурет – *BRAF* генінің қандай miRNA молекулаларының әсеріне ұшырайтынын анықтау барысы.

2.4 BioRender платформасы: биологиялық процестерді визуализациялау құралы

BioRender – ғылыми және биомедициналық зерттеулерге арналған кәсіби иллюстрациялар жасауға мүмкіндік беретін онлайн-платформа. Бұл ресурс биологтар мен зерттеушілерге күрделі молекулалық, жасушалық және физиологиялық процестерді визуалды түрде көрсетуге көмектеседі. BioRender платформасы алдын ала дайындалған элементтерді пайдалана отырып, жылдам әрі сапалы ғылыми суреттер жасауға мүмкіндік береді. Ғылыми тұрғыдан нақтыланған молекулалар, жасушалар, тіндер, органдар және биологиялық процестерді сипаттайтын мыңдаған иллюстрациялар жинағы бар бағдарлама. Ол молекулалық биология, генетика, фармакология, медицина және биотехнология салаларында кеңінен қолданылады. BioRender – биологиялық және медициналық процестерді визуализациялау үшін қолайлы құрал. Оның қарапайым интерфейсі мен кәсіби шаблондары ғалымдар мен зерттеушілерге ғылыми ақпаратты тиімді ұсынуға көмектеседі (8-сурет).



8 Сурет – BioRender платформасында жұмыс жасау барысының скриншоты.

2.5 miRDB программасы бойынша miRNA молекулаларын анықтау

miRDB — miRNA молекулаларының нысана гендерін болжауға арналған дербес биоинформатикалық ресурс болып табылады. Бұл база негізінен Machine Learning (машиналық оқыту) әдістеріне сүйене отырып құрастырылған және әртүрлі биологиялық үлгілерден алынған тәжірибелік деректерге негізделген. miRDB базасында пайдаланушылар белгілі бір miRNA

үшін ықтимал нысана гендерді іздей алады немесе белгілі бір генге әсер ететін miRNA молекулаларын анықтай алады (9-сурет).

9 Сурет – miRDB программасында miR-21 молекуласының нысана гендерін анықтау барысы.

Сонымен қатар, мұнда әрбір болжамның сенімділік деңгейі мен функционалдық маңызы көрсетілген. Деректер үнемі жаңартылып отырады және ғылыми қауымдастықтың зерттеулеріне қолжетімді етілген. miRDB ресурсы, әсіресе аурулар патогенезін зерттеу және жаңа биомаркерлік молекулаларды іздеу мақсатында кеңінен қолданылады. Мұнда 3'-UTR тізбектерін анақтай аламыз және ол үшін NCBI RefSeq дерекқорын қолданамыз (10-сурет).

MicroRNA and Target Gene Description:			
miRNA Name	hsa-miR-21-3p	miRNA Sequence	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU
Previous Name	hsa-miR-21*		
Target Score	98	Seed Location	642, 2944, 4512
NCBI Gene ID	57526	GenBank Accession	NM_001184880
Gene Symbol	PCDH19	3' UTR Length	4650
Gene Description	protocadherin 19		

3' UTR Sequence	
1	accagtctcc aggaagaaga gaaagaaacc acactggcta gtgaagaagc aggagcttct
61	tgttttaatt gctcaccaat ggttggttct tgagtggcta tatttcagag cttttcctaa
121	atgtattgtt tataagtgat tatcattctg tgacagtccc ttgtttcaac aggcagcagg
181	ggtgttcagt tggagcaaat tagctttggc ttgagttgtt catggggcct tgatgttggg
241	gaaacagaga caaattcagt tgtgaaaagt attatgtatt aagtgttga atttatatat
301	ttttctatgt caaaattata atataaatta ccattgtttg tggaggatta catttaaaaa
361	agcaaaaagt gaaaaaaaaa agctctggac acctttaata agctcgccac tgttttttgt
421	agtgtagaca agttaatggt catttattgt gtactattca ttgattcagt gatgtgaaat
481	tgagccccc aaaggttgtt tctgaagctc gagtacttcc caatgccgct actttgctgt
541	ggacacccct gctttaaaaa cccttttgct agctgtgcta ttgttgatt tgatattgca
601	aattgctatg tgtgtggtga tggcaaaagg cttttaaaag ttgggtttt ctttttctta
661	aaaaaataat aaaactacag acaaaaacaa agtgcaaaac actgagacag caaatgaatg

10 Сурет – miRDB-дан алынған болжамды нысана ген деректерінің скриншоты.

3 Нәтижелер мен талқылаулар

3.1 Меланома патогенезіне қатысы бар маңызды miRNA молекулаларын және гендерін биоинформатикалық мәліметтер базалары негізінде анықтау

Меланома патогенезіне қатысы бар miRNA молекулалары мен гендерін анықтау барысында TargetScan және miRDB бағдарламаларын қолдандық. Бұл бағдарламалардың нәтижесінде меланома патогенезіне қатысы бар miR-9-5p, miR-137, miR-21, miR-155, miR-182, miR-211, miR-34a, miR-149, miR-125b, miR-23b, miR-100, miR-26a, miR-200c, miR-205, miR-203, miR-299-3p, miR-504, miR-612 молекулалардың *BRAF*, *MITF*, *PTEN*, *CDKN2A*, *NRAS*, *SOX10*, *CCND1*, *EGFR*, *VEGFA*, *MDM2*, *KIT*, *FOXO3*, *IGF1R*, *RAC1* сияқты нысана гендермен байланысатыны анықталды (2-кесте).

2 Кесте – miRNA мен нысана гендердің өзара әрекеттесуі

Ген	Геннің толық атауы	miRNA	miRNA тізбегі	Орналасу аймағы	Функционалдық әсері
<i>BRAF</i>	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	miR-9-5p	AGUGGUGUAU CUCUUGCUUG U	7q34 (140,713,327 – 140,924,764)	Пролиферацияны жоғарылатады, ісік түзілуіне ықпал етеді
<i>MITF</i>	Microphthalmia-associated transcription factor	hsa-miR-137	UUAUUGCUUA AGAAUACGCG UAG	3p13 (69,211,680 – 69,271,554)	Меланоциттердің саралануын реттейді
<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homolog	hsa-miR-21, hsa-miR-214	UAGCUUAUCA GACUGAUGUU GA	10q23.31 (87,863,932 – 87,971,930)	Ісіктің супрессоры, апоптозды күшейтеді
<i>CDKN2A</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	hsa-miR-146b, hsa-miR-217	UGAGAACUGA AUUCCAUGGC UA	9p21.3 (21,972,936 – 22,000,408)	ДНҚ репарациясын және апоптозды белсендіреді
<i>NRAS</i>	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog	hsa-miR-340, hsa-miR-196b	GCUGUUGAGU CAUCUUGGCU AU	1p13.2 (114,704,308 – 114,717,094)	MAPK сигнал жолын белсендіреді
<i>SOX10</i>	SRY-box transcription factor 10	hsa-miR-200c, hsa-miR-155	UAAUACUGCC UGGUAUUGAU GGA	22q13.1 (38,290,167 – 38,324,181)	Меланоциттердің дифференциациясы мен тіршілігін реттейді

2-кестенің жалғасы

<i>CCN D1</i>	Cyclin D1	hsa-miR-16, hsa-miR-195	AGUUUGGACU UUAGCCAUGG UU	11q13.3 (69,441,607 – 69,457,150)	Ұяшық циклін жылдамдатады, ісіктің өсуін ынталандырады
<i>EGFR</i>	Epidermal growth factor receptor	hsa-miR-7, hsa-miR-27b	UGGACGGAGG UGAGACUCUG UU	7p11.2 (55,019,032 – 55,207,437)	Пролиферацияны жоғарылатады, ісіктің дамуына ықпал етеді
<i>VEGF A</i>	Vascular endothelial growth factor A	hsa-miR-200b, hsa-miR-15b	UAAUACUGCC UGGUAAUGAU GGA	6p21.1 (43,748,582 – 43,770,920)	Ангиогенезді белсендіреді, ісіктің өсуіне ықпал етеді
<i>MDM 2</i>	Mouse double minute 2 homolog	hsa-miR-605, hsa-miR-181b	AGGCACUUUG UAGUUGCACU AC	12q15 (68,903,953 – 68,925,495)	TP53 тежейді, ісіктің өсуін ынталандырады
<i>KIT</i>	KIT proto- oncogene receptor tyrosine kinase	hsa-miR-221, hsa-miR-222	AGCUACAUG UCUGCUGGGU UUC	4q12 (55,964,872 – 56,100,011)	Пролиферацияны арттырады, меланоманың дамуына ықпал етеді
<i>FOX O3</i>	Forkhead box O3	hsa-miR-27a, hsa-miR-182	UGGAGUCGUG AGUCUCCUGG AC	6q21 (108,882,429 – 108,951,725)	Апоптозды белсендіреді, ісіктің дамуын тежейді
<i>IGF1 R</i>	Insulin-like growth factor 1 receptor	hsa-miR-486, hsa-miR-98	UCCAGGAAGG UGACUGGAAG GU	15q26.3 (97,032,893 – 97,135,854)	Пролиферацияны жоғарылатады, меланоманың агрессивтілігін арттырады
<i>RAC1</i>	Rac family small GTPase 1	hsa-miR-142-3p, hsa-miR-30a	UAUUGCUUAU AGUGAUAGUU GU	7p22.1 (6,350,814 – 6,390,628)	Ұяшық миграциясын және инвазияны арттырады

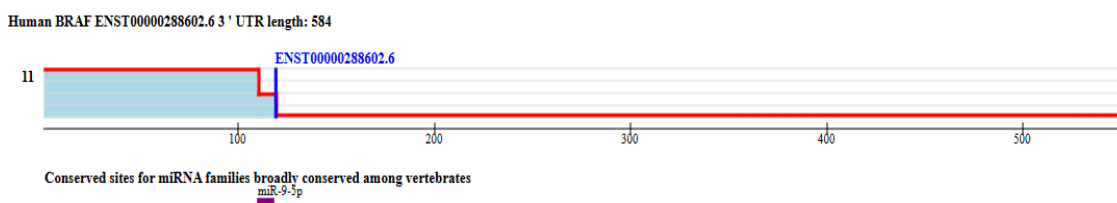
2-кесте бойынша алынған miRNA бірнеше нысана гендермен байланыса алатынын байқадық, соның ішінде көрсеткіштері жоғары miRNA түрлерін таңдап алған болатынбыз. Бұл miRNA-лар меланома патогенезіне қатысы бар маңызды молекулалар болып саналады. Кестеде көрсетілген miRNA-мен байланысқан нысана гендер меланома қатерлі ісік ауруында негізгі гендер болып саналады.

3.2 Биоинформаткалық TargetScan бағдарламасының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

Жоғарыда жазылған гендер мен miRNA-лардың бірнешеуіне мысал ретінде сипаттама беріп кеттік:

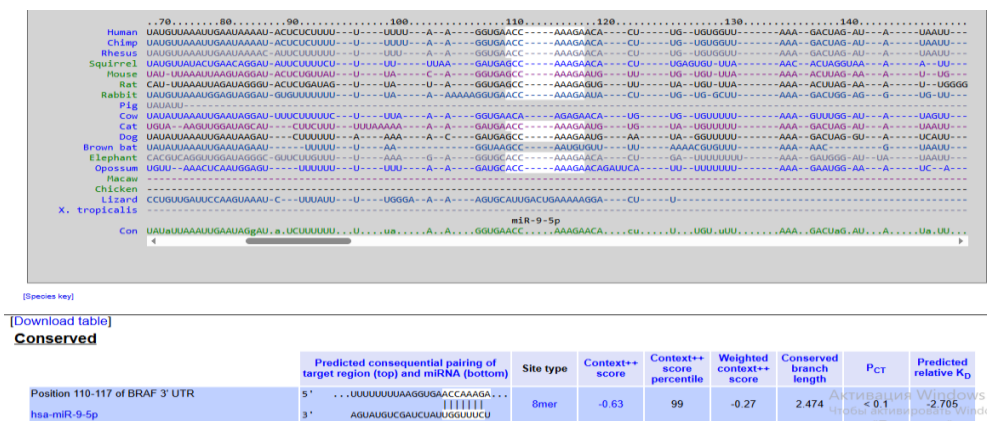
BRAF – серин/треонин протеинкиназаларының RAF тұқымдасына жататын ақуызды кодтайтын ген. Бұл ген ақуыз жасушаларының бөлінуіне, дифференциациясына және секрециясына әсер ететін MAP киназа/ERK сигнал беру жолын реттеуде маңызды рөл атқарады. Бұл гендегі мутациялар, әсіресе, 600 мутациясы меланомада қатерлі ісік тудыратын ең жиі кездесетін мутация болып саналады [35].

TargetScan бағдарламасы арқылы жүргізілген биоинформатикалық талдау нәтижелері *BRAF* генінің 3'-UTR аймағында hsa-miR-9-5p молекуласына арналған ықтимал байланысу орны бар екенін көрсетті (11-сурет).



11 Сурет - *BRAF* генінің ENST0000288602.6 транскриптінің 3'-UTR бөлігін көрсетеді.

11-суретте көрсетілгендей, *BRAF* генінің 3'-UTR аймағының жалпы ұзындығы 584 нуклеотидті құрайды. Қызыл түспен белгіленген сызық 3'-UTR сегментін көрсетіп, оның ұзындығын бейнелейді. Ал көк түспен белгіленген аймақ *BRAF* генінің транскрипцияланған нақты сегментіне сәйкес келеді. Сонымен қатар, *BRAF* генінің 3'-UTR бөлігі miR-9-5p miRNA-мен байланысуға мүмкіндік береді. Бұл өз кезегінде *BRAF* генінің экспрессиясын реттеу процесіне ықпал етуі мүмкін. Яғни, miR-9-5p молекуласы *BRAF* генінің транскрипциясын төмендету арқылы mRNA деградациясын жылдамдатуы ықтимал. TargetScan бағдарламасында *BRAF* генінің әртүрлі организмдердегі нуклеотидтер жиынтығын және miR-9-5p молекуласымен байланысын көрсетеді (12-сурет).



12 Сурет – TargetScan биоинформатикалық құралдан алынған скриншот.

12-суреттің жоғарғы кестесінде эволюциялық консервация жазылған. Көк түспен белгіленген бөліктер әртүрлі организмдерде жақсы сақталған нуклеотидтер, ал қара сызықтар – сол аймақта нуклеотидтердің жоқ екенін білдіреді, жасыл түспен белгіленген жерлер hsa-miR-9-5p miRNA үшін болжамды байланысу орны болып саналады. Бұл кестенің маңыздылығына келетін болсақ, неғұрлым miRNA-дің мақсатты аймағы көптеген организмдерде сақталған болса, онда оның биологиялық маңызы жоғары болуы мүмкін.

Төменгі бөлікте hsa-miR-9-5p мен *BRAF* генінің болжамды байланысу орны көрсетілген. Байланысу орны 8mer, яғни miRNA-дің 8 нуклеотидіне сәйкес, бұл жоғарғы ықтимал байланысу түрі болып саналады. Context++score -0.63-ке тең, бұл мән неғұрлым теріс болған сайын, *BRAF* генінің экспрессиясы miR-9-5p әсерінен төмендейтіні көрсетіледі. Консервация деңгейі 99%-ға тең, бұл аймақ көптеген организмдерде сақталған, яғни оның функционалдық маңызы жоғары, ал прогноздық салыстырмалы KD (байланысу аффиндігі) 2,705 ке тең, бұл осы miR-9-5p-ның *BRAF* генімен болжамды байланысу коэффициенті болып саналады.

Осы нәтижелерден *BRAF* гені үшін miR-9-5p молекуласы меланома патогенезінде үлкен рөл атқаратыны, одан бөлек қосымша ақпараттар бере алатыны байқалады. Алынған деректер болашақта эксперименттік зерттеулер жүргізу үшін негіз бола алады, сондай-ақ hsa-miR-9-5p молекуласын меланомаға қарсы ықтимал биомаркер немесе терапиялық нысана ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

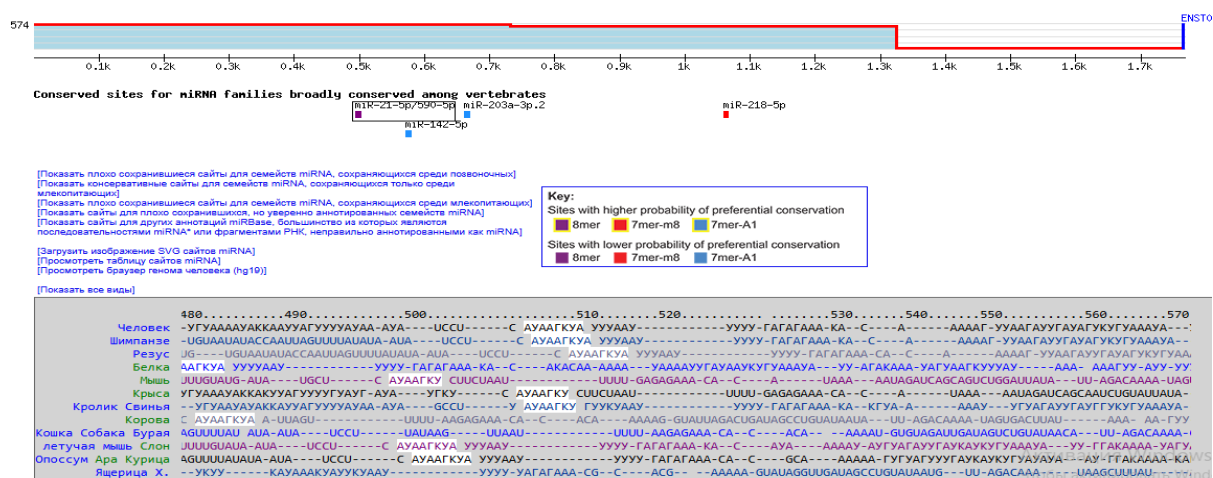
Енді осы биоинформатикалық бағдарлама арқылы miRNA зерттеген болатынбыз, соның ішінде miR-21-ге тоқталдық (13-сурет).

Human miR-21-5p/590-5p																			
384 transcripts with conserved sites, containing a total of 414 conserved sites and 138 poorly conserved sites.																			
Please note that these predicted targets include some false positives. [Read more]																			
Genes with only poorly conserved sites are not shown. [View top predicted targets, irrespective of site conservation]																			
Table sorted by cumulative weighted context++ score [Sort table by predicted occupancy] [Sort table by aggregate P_{C1}]																			
The table shows at most one transcript per gene, selected for being the most prevalent, based on 3P-seq tags. [Download table]																			
Target gene	Representative transcript ENST00000...	Gene name	Number of 3P-seq tags supporting UTR + 5	Link to sites in UTRs	Conserved sites				Poorly conserved sites				Representative miRNA	Predicted occupancy			Cumulative weighted context++ score	Total context++ score	
					total	8mer	7mer-m8	7mer-A1	total	8mer	7mer-m8	7mer-A1		8mer sites	mod miRNA	high miRNA			trans-fected miRNA
BRWD1	0342449.3	bromodomain and WD repeat domain containing 1	96	Sites in UTR	1*	0	0	0	4	1	2	1	4	hsa-miR-590-5p	0.0062	0.0434	0.2472	-0.83	-1.85
ZNF367	0375256.4	zinc finger protein 367	325	Sites in UTR	2	2	0	0	1	0	1	0	0	hsa-miR-21-5p	0.0349	0.2344	1.0980	-0.72	-0.72
KRIT1	0394507.1	KRIT1, ankyrin repeat containing	574	Sites in UTR	1	1	0	0	1	1	0	0	1	hsa-miR-21-5p	0.0288	0.1939	0.9036	-0.66	-0.69
IL12A	0466512.1	interleukin 12A (natural killer cell stimulatory factor 1, cytotoxic lymphocyte maturation factor 1, p35)	31	Sites in UTR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	hsa-miR-21-5p	0.0341	0.2068	0.6583	-0.65	-0.65
FASLG	0340030.3	Fas ligand (TNF superfamily, member 6)	5	Sites in UTR	2	1	1	0	0	0	0	0	0	hsa-miR-21-5p	0.0352	0.2230	0.8563	-0.64	-0.64
FGF18	0274625.5	fibroblast growth factor 18	5	Sites in UTR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	hsa-miR-21-5p	0.0301	0.1867	0.6290	-0.64	-0.64
CCL1	0225842.3	chemokine (C-C motif) ligand 1	6	Sites in UTR	1	1	0	0	0	0	0	0	1	hsa-miR-21-5p	0.0239	0.1533	0.5767	-0.62	-0.64
GPR64	0379873.2	G protein-coupled receptor 64	175	Sites in UTR	2	2	0	0	0	0	0	0	0	hsa-miR-21-5p	0.0322	0.2080	0.8382	-0.55	-0.55
AIM1L	0527815.1	absent in melanoma 1-like	183	Sites in UTR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	hsa-miR-21-5p	0.0050	0.0361	0.2189	-0.55	-0.55
PLEKHA1	0538022.1	pleckstrin homology domain containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 1	1172	Sites in UTR	1	1	0	0	1	0	1	0	0	hsa-miR-21-5p	0.0325	0.2139	0.9441	-0.52	-0.54
RSAD2	0382040.3	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	5	Sites in UTR	1	1	0	0	2	0	1	1	0	hsa-miR-21-5p	0.0170	0.1193	0.6563	-0.52	-0.52

13 Сурет – TargetScan арқылы miR-21 болмажды нысана гендерінің талдауы.

13-суреттегі Target gene дегеніміз осы miR-21-дің болжамды нысана гендері болып саналады, ал number of 3P-seq tags supporting site – геннің UTR аймағында қанша рет байланысу орны анықталғаны. Sites in UTR батырмасын

басып, miR-21 осы геннің 3'-UTR аймағына байланысын қарай аламыз (14-сурет). Conserved sites деген UTR-дегі miRNA-ны байланыстыратын қанша сайт әр түрлі түрде эволюциялық сақталатыны туралы, яғни 8mer деген толық сәйкестік, 7mer – толық емес сәйкестік, бірақ күшті байланысқан, ал 7mer-A1 деген толық емес, бірақ функционалды байланысқан болып саналады. Predicted occupancy – бұл miR-21-5p-ның mRNA-ға байланысу ықтималдығы, ал cumulative weighted context++ score – бұл көрсеткіш қаншалықты күшті басып тастай алатынын көрсетеді (теріс мәндер күшті әсерді білдіреді). Total context++ score – miR-21-5p-ның ген экспрессиясын басу ықтималдығын көрсетеді (теріс мәндер күштірек басу ықтималдығын білдіреді).



14 Сурет – miR-21 мен *KRIT1* генінің 3'-UTR аймағына байланысы.

3 Кесте – miR-21-дің меланома патогенезіне қатысты болжамды нысана гендері.

Ген	Геннің толық атауы	Меланома патогенезіндегі рөлі
<i>AIM1L</i>	Absent in melanoma 1-like	Меланомамен байланысты, ісік супрессоры болуы мүмкін
<i>FASLG</i>	Fas ligand (TNF superfamily, member 6)	Апоптозға қатысады
<i>IL12A</i>	Interleukin 12A	Иммундық жауапқа әсер етеді, меланомаға қарсы күреске ықпал етеді
<i>TGFB1</i>	Transforming growth factor beta-1	Ісік өсуін реттейді, меланоманың инвазиясына әсер етеді

3-кестенің жалғасы

<i>SMAD7</i>	SMAD family member 7	TGF- β жолын тежейді, бұл меланоманың метастазына қатысады
<i>MSH2</i>	MutS homolog 2	ДНҚ-ны қалпына келтіруге қатысады, мутациялары меланомамен байланысты
<i>PDCD4</i>	Programmed cell death 4	Ісік супрессоры, меланомамен байланысты
<i>S100A10</i>	S100 calcium binding protein A10	Меланоманың дамуымен байланысты болуы мүмкін
<i>DUSP8</i>	Dual specificity phosphatase 8	BRAF (V600E) мутациясына байланысты MAPK жолын реттейді, бұл меланомамен жиі кездеседі
<i>BRWD1</i>	Bromodomain and WD repeat domain containing 1	Хроматинді модификациялау арқылы ген экспрессиясын реттеуге қатысады
<i>PLEKHA1</i>	Pleckstrin homology domain containing A1	Меланомада сигналдық жолдарды реттеу мүмкін
<i>GPR64</i>	G-протеинмен байланысқан рецептор 64	G-протеин сигнализациясына қатысады, қатерлі ісік дамуында рөлі болуы мүмкін
<i>SATB1</i>	SATB homeobox 1	Геномдық ұйымды реттейтін транскрипциялық фактор, меланома метастазында маңызды
<i>ARMX1</i>	Armadillo repeat containing, X-linked 1	X-хромосомалық ген, меланомадағы жасушалық сигнализацияда маңызды болуы мүмкін
<i>RNF11</i>	Ring finger protein 11	Ubiquitin-протеасома жолында рөлі бар, қатерлі ісік процестеріне әсер етуі мүмкін
<i>RPRY1</i>	Sprouty homolog 1	FGF сигналын реттейді, қатерлі ісік жасушаларының өсуіне әсер етуі мүмкін
<i>RECK</i>	Reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs	Ісік метастазын тежейтін гендердің бірі, меланомамен байланысты болуы мүмкін

Бұл гендер меланоманың дамуына ықпал ететін түрлі молекулалық механизмдерге қатысады, соның ішінде сигналдық жолдарды реттеу, ген экспрессиясын басқару және жасушаішілік процесстерді бақылау. Осы miRNA меланоманың молекулалық диагностикасында немесе бағытталған емінде қолданылуы мүмкін перспективалы құралдардың бірі болып саналады. Қатерлі ісіктерді зерттеуде осы TasgetScan биоинформатикалық бағдарлама арқылы керекті биомаркерлер мен нысана гендерді анықтау жүзеге оңай асады.

3.3 miRDB бағдарламасының көмегімен жүргізілген салыстырмалы жұмыстар

miRDB бағдарламасында жүргізілген зерттеулерде де біз *BRAF* генін және miR-21 молекуласын қарастырған болатынбыз. Бұл бағдарламада *BRAF* генін нысана ретінде танитын 49 miRNA тізімін шығарған болатын (15-сурет).

Target Detail	Target Rank	Target Score	miRNA Name	Gene Symbol	Gene Description
Details	1	96	hsa-miR-6507-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	2	96	hsa-miR-12136	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	3	96	hsa-miR-6830-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	4	96	hsa-miR-944	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	5	96	hsa-miR-302c-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	6	95	hsa-miR-2110	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	7	92	hsa-miR-4668-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	8	92	hsa-miR-552-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	9	91	hsa-miR-12124	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	10	90	hsa-miR-4477a	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	11	89	hsa-miR-450a-2-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	12	87	hsa-miR-6780b-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	13	87	hsa-miR-4725-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	14	87	hsa-miR-3977	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	15	85	hsa-miR-196a-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	16	83	hsa-miR-3658	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	17	83	hsa-miR-4271	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	18	83	hsa-miR-5010-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	19	81	hsa-miR-3148	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	20	81	hsa-miR-137-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	21	78	hsa-miR-6853-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	22	77	hsa-miR-5009-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	23	76	hsa-miR-659-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	24	76	hsa-miR-4668-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	25	72	hsa-miR-617	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	26	72	hsa-miR-548c-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	27	71	hsa-miR-6763-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	28	71	hsa-miR-6810-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	29	71	hsa-miR-3150a-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	30	71	hsa-miR-126-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	31	70	hsa-miR-10527-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	32	69	hsa-miR-1257	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	33	68	hsa-miR-7110-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	34	67	hsa-miR-6857-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	35	65	hsa-miR-6819-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	36	65	hsa-miR-6877-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	37	64	hsa-miR-495-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	38	63	hsa-miR-9851-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	39	62	hsa-miR-1289	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	40	59	hsa-miR-4736-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	41	58	hsa-miR-7109-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	42	58	hsa-miR-6768-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	43	57	hsa-miR-3163	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	44	55	hsa-miR-3908	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	45	55	hsa-miR-4729	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	46	54	hsa-miR-302b-5p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	47	53	hsa-miR-6776-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	48	52	hsa-miR-5696	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
Details	49	50	hsa-miR-4778-3p	BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase

15 Сурет – *BRAF* генін нысана ретінде танитын 49 miRNA тізімі.

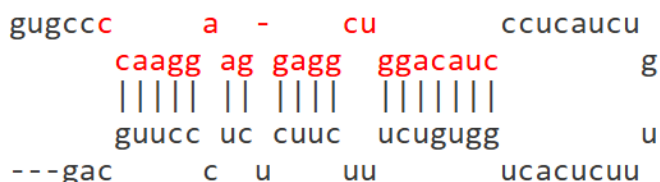
Бұл тізім ішінде меланома патогенезіне қатысы бар 7 miRNA іріктеліп, анықталды (4-кесте). Бұл бағдарлама TargetScan биоинформатикалық бағдарламасымен салыстырғанда белгілі бір генді нысана ретінде қарастыратын miRNA тізімін шығарып бере алады және сол тізім бойынша ары қарай зерттеу жұмыстарын жүргізуге мүмкіндік береді. Бірақ, TargetScan бағдарламасы секілді қандай организмде кездесетінін, басу ықтималдығын біле алмаймыз. miRDB-дан тек 3-UTR аймағында қалай байланысатынын және нуклеотидтік тізбегін біле аламыз (16-сурет).

4 Кесте – miRDB бағдарламасынан анықталған меланома патогенезіне қатысы бар miRNA тізімі

MiRNA атауы	Меланомаға қатысы
hsa-miR-944	Меланома инвазиясын арттырады
hsa-miR-302c-5p	Жасуша пролиферациясын тежейді
hsa-miR-196a-3p	Онкогендік әсері бар

4-кестенің жалғасы

hsa-miR-137-3p	<i>MITF</i> генін реттейді, ісік супрессоры
hsa-miR-126-5p	Ангиогенезді реттейді
hsa-miR-495-5p	Метастазға қарсы әсер етеді
hsa-miR-302b-5p	Пролиферацияны тежейді



16 Сурет – hsa-miR-944-тің miRDB бағдарламасында анықталған 3-UTR аймағында байланысу суреті.

Енді осы бағдарламадан miR-21-дің болжамды нысана гендерін анықтадық (17-сурет).

There are 326 predicted targets for cfa-miR-21 in miRDB.

Target Detail	Target Rank	Target Score	miRNA Name	Gene Symbol	Gene Description
Details	1	97	cfa-miR-21	FGF18	fibroblast growth factor 18
Details	2	97	cfa-miR-21	PBRM1	polybromo 1
Details	3	97	cfa-miR-21	ARHGAP24	Rho GTPase activating protein 24
Details	4	96	cfa-miR-21	TGFB1	transforming growth factor beta induced
Details	5	96	cfa-miR-21	ZNF367	zinc finger protein 367
Details	6	96	cfa-miR-21	TTR	transthyretin
Details	7	95	cfa-miR-21	SEC63	SEC63 homolog, protein translocation regulator
Details	8	95	cfa-miR-21	SPART	spartin
Details	9	94	cfa-miR-21	SPRY1	sprouty RTK signaling antagonist 1
Details	10	94	cfa-miR-21	PLEKHA1	pleckstrin homology domain containing A1
Details	11	94	cfa-miR-21	MAGOH	mago homolog, exon junction complex subunit
Details	12	94	cfa-miR-21	CCDC32	coiled-coil domain containing 32
Details	13	94	cfa-miR-21	YOD1	YOD1 deubiquitinase
Details	14	94	cfa-miR-21	PELI1	pellino E3 ubiquitin protein ligase 1
Details	15	94	cfa-miR-21	RALGPS2	Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2
Details	16	94	cfa-miR-21	IL12A	interleukin 12A
Details	17	93	cfa-miR-21	GC	GC, vitamin D binding protein
Details	18	93	cfa-miR-21	BCL7A	BCL7A, BAF complex component
Details	19	93	cfa-miR-21	KLF3	Kruppel like factor 3
Details	20	92	cfa-miR-21	ADGRG2	adhesion G protein-coupled receptor G2
Details	21	92	cfa-miR-21	KRIT1	KRIT1, ankyrin repeat containing
Details	22	92	cfa-miR-21	KDM7A	lysine demethylase 7A
Details	23	91	cfa-miR-21	UIMC1	ubiquitin interaction motif containing 1
Details	24	91	cfa-miR-21	ZNF287	zinc finger protein 287
Details	25	91	cfa-miR-21	NTF3	neurotrophin 3
Details	26	91	cfa-miR-21	ZNF804B	zinc finger protein 804B
Details	27	91	cfa-miR-21	RMND5A	required for meiotic nuclear division 5 homolog A
Details	28	90	cfa-miR-21	SOX5	SRY-box 5

17 Сурет – miRDB сайтындағы miR-21-дің болжамды нысана гендері.

miRDB бағдарламасында miR-21-дің 326 болжамды нысана гендер жиынтығының тізімі шыққан болатын, оның ішінде 18 түрлі меланома патогенезіне қатысы бар гендерді анықтадық (5-кесте).

5 Кесте – miRDB биоинформатикалық бағдарламасынан анықталған меланома патогенезіне қатысатын miR-21–дің болжамды нысана гендері

№	Ген атауы	Ген сипаттамасы	Меланомаға қатысы
1	<i>TGFB1</i>	Transforming growth factor beta induced	Ісік өсуін реттейді, иммундық жауапты тежейді
2	<i>SPRY1</i>	Sprouty RTK signaling antagonist 1	MAPK/ERK жолына қарсы реттеуші, меланомада маңызды
3	<i>BCL7A</i>	BAF complex component	Апоптозға қатысады
4	<i>MAP3K1</i>	MAPK/ERK сигналына қатысады	Пролиферация мен миграцияға әсер етеді
5	<i>MAPK10</i>	MAPK сигналына қатысушы	Нейрогенез және қатерлі ісік жолдары
6	<i>ITGB8</i>	Integrin subunit beta 8	Жасуша адгезиясы, инвазия және метастаз
7	<i>EDIL3</i>	EGF-подобные repeat-containing	Ангиогенез, ісік инвазиясы
8	<i>SOS2</i>	Ras/Rho signaling GEF	RAS сигналы, меланома үшін маңызды
9	<i>UBE2D3</i>	Ubiquitin conjugating enzyme	Протеосома жолдары арқылы меланомаға әсер етуі мүмкін
10	<i>PDCD4</i>	Programmed cell death 4	Ісік супрессоры, меланомада төмендеген
11	<i>NR2C1</i>	Nuclear receptor subfamily 2, group C	Ядролық рецептор, меланома жасушаларында экспрессиясы байқалған
12	<i>THAP5</i>	THAP domain containing 5	Апоптоз және жасуша цикліне қатысады
13	<i>NFIA</i>	Nuclear factor I A	Жасуша дифференцировкасына әсер етеді
14	<i>C15H10orf185</i>	Хромосома 15 гені	Жақсы зерттелмеген, бірақ кейбір ісік модельдерінде белсенді
15	<i>IGF2BP3</i>	IGF2 mRNA-binding protein 3	Меланомада жоғары экспрессияланған, ісік прогрессиясымен байланысты
16	<i>GLCCI1</i>	Glucocorticoid-induced 1	Иммундық жауап пен химиотерапия резистенттілігін реттейді
17	<i>KLF3</i>	Krüppel-like factor 3	Жасуша өсуіне және дифференцировкаға қатысады
18	<i>PTPN12</i>	Protein tyrosine phosphatase	Ісік супрессоры ретінде белгілі кейбір қатерлі ісіктерде

Дипломдық жұмыс барысында *BRAF* гені мен miR-21 miRNA-ні зерттеу үшін салыстырмалы екі биоинформатикалық платформа – TargetScan және miRDB қолданылды. Бұл бағдарламалар miRNA мен олардың ықтимал нысана гендерін болжау үшін жиі қолданылады, алайда әрқайсысының жұмыс істеу принциптері мен нәтижелерінің ерекшеліктері бар.

TargetScan платформасы негізінен эволюциялық консервацияланған байланыс аймақтарын талдай отырып, miRNA мен mRNA арасындағы ықтимал әрекеттесулерді болжайды. Бұл бағдарлама miRNA-ң seed аймағы мен mRNA-ның 3'UTR аймағындағы комплементарлы тізбектерді анықтайды, болжамның дәлдігі жоғары, бірақ тек эволюциялық жағынан маңызды байланыстарды қарастырады және көбінесе зерттелген, кеңінен танылған miRNA-лар мен гендерді қамтиды, сондықтан кейбір сирек кездесетін немесе жаңа анықталған молекулалар тізімде болмауы мүмкін.

miRDB платформасы машиналық оқытуға негізделген алгоритм (MirTarget) арқылы miRNA мен mRNA байланысын болжайды. Бұл жүйе эксперименталды мәліметтерге негізделген деректер жиынтығын қолданады, тек консервацияланған емес, сондай-ақ жаңа, әлеуетті өзара әрекеттесулерді де болжай алады, бағалау ұпайы (Target Score) арқылы әр болжамның сенімділік дәрежесін көрсетеді.

miRDB-де miR-21 miRNA үшін 300-ден астам ықтимал нысана гендер көрсетілді, олардың ішінде меланома патогенезіне қатысы бар бірнеше маңызды гендер анықталды.

TargetScan және miRDB платформаларының әрқайсысының өзіндік артықшылықтары мен шектеулері бар. Мысалы, TargetScan — консервацияға негізделген дәл әрі нақты болжам ұсынатын бағдарлама, алайда жаңа miRNA-лар немесе гендер көп жағдайда қамтылмайды, ал miRDB — кеңірек мәлімет беріп, жаңа болжамдарды қамтиды, бірақ оның нәтижелері кейде нақты эксперименттермен дәлелденбеген болуы мүмкін.

Сондықтан зерттеу барысында екі платформаны қатар қолдану арқылы нәтижелердің сенімділігін арттыруға және miRNA мен олардың нысана гендерінің өзара әрекеттесуінің мүмкін аясын кеңейтуге болады.

3.4 miRNA молекулаларын негіздей отырып меланома патогенезін алдын алу және емдік әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыстардың болжамдық сызбанұсқасы

Меланома патогенезін алдын алу және емдеу әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жұмыс алдын ала әдебиетке терең шолудан басталады. Яғни, меланома патогенезіне қатысты ең соңғы ғылыми мақалаларды талдау, miRNA және олардың мақсатты гендерінің

меланомадағы рөлін зерттеген жұмыстарды қарастыру және клиникалық зерттеулер мен *in vitro/in vivo* модельдердегі нәтижелерді жинақтау керек.

Одан кейінгі кезең – биоинформатикалық бағдарламалар арқылы (TargetScan, miRDB, NCBI) керекті miRNA және оның мақсатты генін анықтап, компьютерлік талдау арқылы іріктеу. Таңдалған miRNA және гендердің жұмысын қарастыру, қандау сигналдар бұзатынын анықтау.

Үшінші кезең – эксперименттік жоспар әзірлеу, яғни, ғылыми жұмыстың жоспар-кестесін жасау, нақты не заттың керектігін, болжамды гипотеза, материалдар мен зерттейтін нысанды қолдануға дайындау. Бұл кезеңде қауіпсіздік пен этикалық талаптардың сақталуын қатаң қадағалау керек. Егер адам немесе жануарларға жасалған жағдайда қағаз бетіне түсуі қажет.

Лабораториялық эксперимент – ғылыми зерттеу әдісі, онда арнайы дайындалған лабораториялық жағдайда бір немесе бірнеше факторлардың қызметін анықтайды. Мысалы, жасушаға белгілі бір miRNA енгізіп, олардың жауабын балқылау (құралдармен, реактивтермен және қатаң хаттамалармен орындалады).

Нәтижелерді алғаннан кейінгі кезең – деректерді статикалық өңдеу. Ол лабораториялық эксперименттерден алынған мәліметтерді арнайы математикалық-статикалық әдістермен талдау. Бұл арқылы біз нәтижелердің сенімді, әрі маңызды екенін дәлелдей аламыз.

Реттеуші органдардың рұқсатын алу және нарыққа шығу. miRNA 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 miRNA 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 (18-сурет. BioRender көмегімен жасалған).

Осылайша, жоғарыда айтылған кезеңдерді жүзеге асырып, меланома патогенезін емдеуді жүзеге асыруға және нарыққа шығу мүмкіндігі бар.

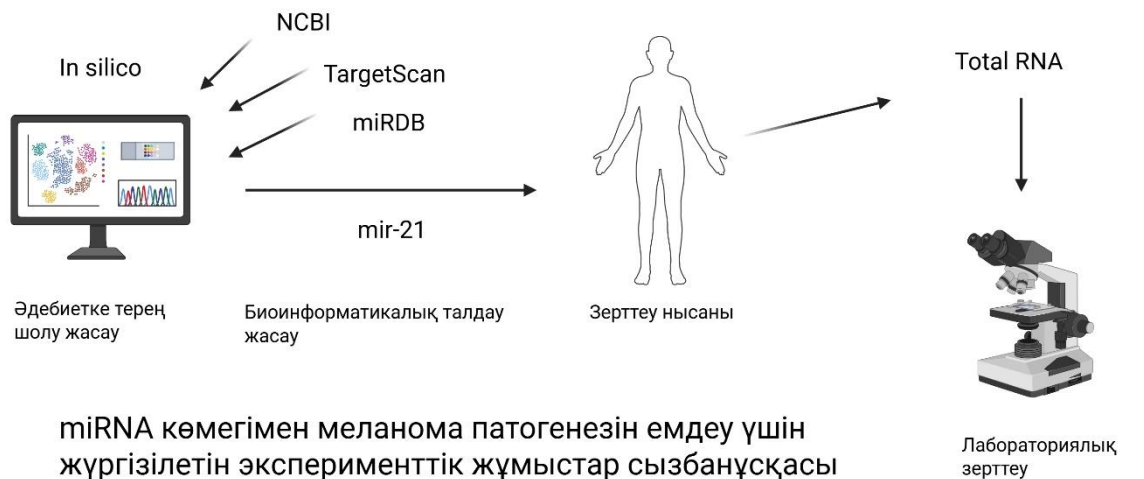
Күтілетін нәтижелер:

miRNA молекулаларының қызметін анықтау: меланома патогенезі кезінде miRNA молекулаларының белгілі нысана гендерге әсер ету ерекшеліктерін және олардың реттеу механизмдерін анықтау жоспарланып отыр.

Жаңа терапиялық тәсілдерді әзірлеу: Зерттеу барысында анықталған miRNA молекулалары негізінде меланома патогенезінің алдын алуға және емдеуге бағытталған инновациялық терапиялық стратегиялар ұсынылады.

Клиникаға дейінгі мәліметтер: miRNA негізіндегі емдеу әдістерінің тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдейтін клиникаға дейінгі зерттеулердің нәтижелері алынатын болады.

Жалпы алғанда, жүргізілетін бұл зерттеу жұмыстары меланома патогенезіне қарсы miRNA молекулаларының ықпалын айқындауға, сондай-ақ жаңа алдын алу және емдік тәсілдерді әзірлеуге мүмкіндік береді. Алынған нәтижелер болашақта меланома патогенезін емдеудің жаңа жолдарын ұсынуға негіз бола алады.



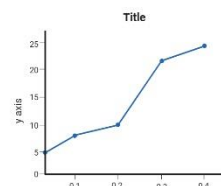
Фармацевтикалық өнімді өндіріске еңгізу



Дәрі-дәрмек ретінде клиникалық қолдануға дайындау



Нәтижелерді талдау және қорытындылау



Деректерді статистикалық өңдеу

18 Сурет - miRNA молекулаларын негіздей отырып меланома патогенезін алдын алу және емдік әдістерін құру үшін жүргізілетін эксперименттік жұмыстардың болжамды сызбанұсқасы.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазіргі таңда онкологиялық аурулармен күресу және оны алдын алуда арнайы диагностикалар мен емдеу тәсілдері жүйелі емес болып келеді. Сондықтан, молекулалық биология және генетика саласында miRNA-дің алатын орны айтарлықтай жоғары. Айтып кеткендей, miRNA-лар гендердің реттелуіне ғана емес, организмдердегі әртүрлі биологиялық процестерге де қатысады.

Меланома қатерлі ісігінің дамуында miRNA-дың mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық тұрғыда зерттеп, тақырыбымыз бойынша қойылған міндеттерден келесі нәтижелер алынды:

Меланома патогенезінде қатысы бар маңызды miRNA молекулалары мен олардың нысана-гендерін биоинформатикалық мәліметтер базалары негізінде талдау нәтижесінде бірнеше перспективті молекулалық маркерлер анықталды. Бұл молекулалар меланоманың дамуы мен прогрессиясында негізгі рөл атқаратын биологиялық процестермен тығыз байланысты екендігі көрсетілді.

Анықталған miRNA молекулаларының болжамды нысана-гендері TargetScan, MiRDB және басқа да дереккөздер арқылы анықталып, олардың байланысу сайттары *in silico* әдістерімен сипатталды. Бұл талдау нәтижесінде miRNA-ның транскрипциялық реттелу жолдары мен нысана-гендермен өзара әрекеттесу ерекшеліктері айқындалды, бұл өз кезегінде молекулалық механизмдерді тереңірек түсінуге мүмкіндік берді.

Меланомаға тән miRNA молекулаларының диагностикалық және прогностикалық құндылығы биоинформатикалық *in silico* талдау нәтижелері негізінде бағаланды. Алынған мәліметтерге сүйене отырып, болашақта жүзеге асыруға болатын эксперименттік зерттеу жоспары ұсынылды және барлық нәтижелер BioRender платформасында көрнекі түрде визуализацияланды, бұл зерттеу деректерін ғылыми қоғамдастыққа тиімді жеткізуге мүмкіндік береді.

Жүргізілген биоинформатикалық талдаулар нәтижесінде анықталған miRNA молекулалары мен олардың нысана-гендер кешені онкологиялық ауруларды ерте кезеңде диагностикалауда перспективті молекулалық биомаркерлер ретінде қарастырылуы мүмкін. Бұл гендердің қатерлі ісік түрлерінің патогенезіндегі рөлі олардың жасуша пролиферациясы, апоптоз, метастаз және сигнал беру жолдарын реттеуге қатыстылығымен байланысты. Ал сәйкестендірілген miRNA молекулалары осы гендердің экспрессиясын посттранскрипциялық деңгейде реттеу арқылы онкогенезге ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді.

Осыған орай, ұсынылған miRNA-ген жұптары келешектегі функционалдық және клиникалық зерттеулерге негіз бола алады. Болашақта аталған молекулаларды *in vitro* және *in vivo* жүйелерде зерттеу, олардың диагностикалық, прогностикалық немесе терапевтік маңызын анықтауға мүмкіндік береді. Бұл бағыттағы жұмыстар біздің алдағы магистрлік зерттеуіміздің құрамдас бөлігі ретінде жалғасын тауып, тәжірибелік негізде нақтыланатын болады.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

RNA (ribonucleic acid) – рибонуклеин қышқылы

miRNA (microRNA) – микро-рибонуклеин қышқылы

mRNA (matrix RNA) – ақпараттық рибонуклеин қышқылы

pri-miRNA – РНҚ-полимераза II арқылы транскрипцияланған алғашқы транскрипт

pre-miRNA - pri-miRNA-дің алғашқы өңдеуден өткен түрі

UTR (untranslated region) – кодталмайтын аймақ

ПАЙДАЛАНЫЛҖАН ӘДБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Sundararajan S, Thida AM, Yadlapati S, et al. Metastatic Melanoma. [Updated 2024 Feb 17]. In: StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
2. The Lymphatic System in Disease Processes and Cancer Progression. *Annu Rev Biomed Eng.* 2016 Jul 11;18:125-58. doi: 10.1146/annurev-bioeng-112315-031200. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26863922; PMCID: PMC4946986.
3. Martin TA, Ye L, Sanders AJ, et al. Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective. In: *Madame Curie Bioscience Database*. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013
4. Jamil A, Kasi A. Lung Metastasis. [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
5. Zekri J, Marples M, Taylor D, Kandukurti K, McParland L, Brown JE. Complications of bone metastases from malignant melanoma. *J Bone Oncol.* 2017 Aug 18;8:13-17. doi: 10.1016/j.jbo.2017.08.003. PMID: 28856087; PMCID: PMC5568878.
6. Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC Jr, Slominski A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev Dermatol.* 2008 Oct;3(5):569-585. doi: 10.1586/17469872.3.5.569. PMID: 19649148; PMCID: PMC2601641.
7. Diaz MJ, Mark I, Rodriguez D, Gelman B, Tran JT, Kleinberg G, Levin A, Beneke A, Root KT, Tran AXV, Lucke-Wold B. Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review of Opportunities for Earlier Detection, Diagnosis, and Treatment. *Life (Basel).* 2023 Mar 19;13(3):828. doi: 10.3390/life13030828. PMID: 36983983; PMCID: PMC10053844.
8. Ntarelli N, Aleman SJ, Mark IM, Tran JT, Kwak S, Botto E, Aflatoon S, Diaz MJ, Lipner SR. A Review of Current and Pipeline Drugs for Treatment of Melanoma. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024 Feb 7;17(2):214. doi: 10.3390/ph17020214. PMID: 38399429; PMCID: PMC10892880.
9. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(11):1366-1379. doi: 10.1080/15384047.2019.1640032. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31366280; PMCID: PMC6804807.
10. Serman N, Vranic S, Glibo M, Serman L, Bukvic Mokos Z. Genetic risk factors in melanoma etiopathogenesis and the role of genetic counseling: A concise review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022 Sep 16;22(5):673-682. doi: 10.17305/bjbms.2021.7378. PMID: 35465855; PMCID: PMC9519167.
11. 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.

12. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 3;9:402. doi: 10.3389/fendo.2018.00402. PMID: 30123182; PMCID: PMC6085463.
13. Giza DE, Vasilescu C, Calin GA. Key principles of miRNA involvement in human diseases. *Discoveries (Craiova)*. 2014 Oct-Dec;2(4):e34. doi: 10.15190/d.2014.26. PMID: 26317116; PMCID: PMC4547364.
14. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5848-56. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0317. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884536; PMCID: PMC2793003.
15. Rhim J, Baek W, Seo Y, Kim JH. From Molecular Mechanisms to Therapeutics: Understanding MicroRNA-21 in Cancer. *Cells*. 2022 Sep 7;11(18):2791. doi: 10.3390/cells11182791. PMID: 36139366; PMCID: PMC9497241.
16. Chawra HS, Agarwal M, Mishra A, Chandel SS, Singh RP, Dubey G, Kukreti N, Singh M. MicroRNA-21's role in PTEN suppression and PI3K/AKT activation: Implications for cancer biology. *Pathol Res Pract*. 2024 Feb;254:155091. doi: 10.1016/j.prp.2024.155091. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38194804.
17. Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, Lindow M, Krogh A, Lund AH. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells. *J Biol Chem*. 2008 Jan 11;283(2):1026-33. doi: 10.1074/jbc.M707224200. Epub 2007 Nov 8. PMID: 17991735.
18. Reis ST, Pontes-Junior J, Antunes AA, Dall'Oglio MF, Dip N, Passerotti CC, Rossini GA, Morais DR, Nesrallah AJ, Piantino C, Srougi M, Leite KR. miR-21 may acts as an oncomir by targeting RECK, a matrix metalloproteinase regulator, in prostate cancer. *BMC Urol*. 2012 May 29;12:14. doi: 10.1186/1471-2490-12-14. PMID: 22642976; PMCID: PMC3431982.
19. Bautista-Sánchez D, Arriaga-Canon C, Pedroza-Torres A, De La Rosa-Velázquez IA, González-Barrios R, Contreras-Espinosa L, Montiel-Manríquez R, Castro-Hernández C, Fragoso-Ontiveros V, Álvarez-Gómez RM, Herrera LA. The Promising Role of miR-21 as a Cancer Biomarker and Its Importance in RNA-Based Therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020 Jun 5;20:409-420. doi: 10.1016/j.omtn.2020.03.003. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32244168; PMCID: PMC7118281.
20. Peres J, Kwesi-Maliepaard EM, Rambow F, Larue L, Prince S. The tumour suppressor, miR-137, inhibits malignant melanoma migration by targetting the TBX3 transcription factor. *Cancer Lett*. 2017 Oct 1;405:111-119. doi: 10.1016/j.canlet.2017.07.018. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28757416.
21. Levy C, Khaled M, Fisher DE. MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene. *Trends Mol Med*. 2006 Sep;12(9):406-14. doi: 10.1016/j.molmed.2006.07.008. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16899407.

22. Mahmoudi E, Cairns MJ. MiR-137: an important player in neural development and neoplastic transformation. *Mol Psychiatry*. 2017 Jan;22(1):44-55. doi: 10.1038/mp.2016.150. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27620842; PMCID: PMC5414082.
23. "BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes" Elena N. Stepanova
24. Varrone, F., & Caputo, E. (2020). The miRNAs Role in Melanoma and in Its Resistance to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 878. <https://doi.org/10.3390/ijms21030878>
25. Poniewierska-Baran A, Zadroga Ł, Danilyan E, Małkowska P, Niedźwiedzka-Rystwej P, Pawlik A. MicroRNA as a Diagnostic Tool, Therapeutic Target and Potential Biomarker in Cutaneous Malignant Melanoma Detection-Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 11;24(6):5386. doi: 10.3390/ijms24065386. PMID: 36982460; PMCID: PMC10048937.
26. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, Lintas C, Tabolacci C. BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 8;15(16):4026. doi: 10.3390/cancers15164026. PMID: 37627054; PMCID: PMC10452867.
27. Florent L, Saby C, Slimano F, Morjani H. BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma and Targeted Therapy Resistance: An Update of the Current Knowledge. *Cancers (Basel)*. 2023 May 4;15(9):2607. doi: 10.3390/cancers15092607. PMID: 37174072; PMCID: PMC10177463.
28. Chen W, Park JI. Tumor Cell Resistance to the Inhibition of BRAF and MEK1/2. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 2;24(19):14837. doi: 10.3390/ijms241914837. PMID: 37834284; PMCID: PMC10573597.
29. Shibahara S, Takeda K, Yasumoto K, Udono T, Watanabe K, Saito H, Takahashi K. Microphthalmia-associated transcription factor (MITF): multiplicity in structure, function, and regulation. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(1):99-104. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00010.x. PMID: 11764295.
30. Yajima I, Kumasaka MY, Thang ND, Goto Y, Takeda K, Iida M, Ohgami N, Tamura H, Yamanoshita O, Kawamoto Y, Furukawa K, Kato M. Molecular Network Associated with MITF in Skin Melanoma Development and Progression. *J Skin Cancer*. 2011;2011:730170. doi: 10.1155/2011/730170. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22046555; PMCID: PMC3199194.
31. Wellbrock C, Arozarena I. Microphthalmia-associated transcription factor in melanoma development and MAP-kinase pathway targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015 Jul;28(4):390-406. doi: 10.1111/pcmr.12370. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25818589; PMCID: PMC4692100.
32. Oliveira LJC, Gongora ABL, Lima FAS, Canedo FSNA, Quirino CV, Pisani JP, Achatz MI, Rossi BM. Expanding the phenotype of E318K (c.952G > A)

MITF germline mutation carriers: case series and review of the literature. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021 Jul 21;19(1):32. doi: 10.1186/s13053-021-00189-8. PMID: 34289891; PMCID: PMC8293540.

33. Liguoro D, Frigerio R, Ortolano A, Sacconi A, Acunzo M, Romano G, Nigita G, Bellei B, Madonna G, Capone M, Ascierto PA, Mancini R, Ciliberto G, Fattore L. The MITF/mir-579-3p regulatory axis dictates BRAF-mutated melanoma cell fate in response to MAPK inhibitors. *Cell Death Dis.* 2024 Mar 12;15(3):208. doi: 10.1038/s41419-024-06580-2. PMID: 38472212; PMCID: PMC10933445.

34. Hartman ML, Czyz M. MITF in melanoma: mechanisms behind its expression and activity. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Apr;72(7):1249-60. doi: 10.1007/s00018-014-1791-0. Epub 2014 Nov 30. PMID: 25433395; PMCID: PMC4363485.

35. Pelosi E, Castelli G, Testa U. Braf-Mutant Melanomas: Biology and Therapy. *Curr Oncol.* 2024 Dec 3;31(12):7711-7737. doi: 10.3390/curroncol31120568. PMID: 39727691; PMCID: PMC11674697.



SATBAYEV
UNIVERSITY

Satbayev University,

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының

4 курс студенттері Бахрадин Элина Әділжанқызы және

Темирбекова Гаухар Хайдарқызының

«Меланома дамуындағы микроРНК молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу» дипломдық жобасына

СЫН ПІКІР

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының 4 курс студенттері Бахрадин Элина Әділжанқызы және Темирбекова Гаухар Хайдарқызының «Меланома дамуындағы микроРНК молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу» тақырыбындағы дипломдық жұмысы молекулалық онкология мен биоинформатика шеңберіндегі өзекті әрі ғылыми маңызы бар зерттеу болып табылады.

Жұмыс мазмұны терең және қазіргі ғылыми талаптарға сай орындалған. Студенттер меланомадағы микроРНК молекулаларының ықтимал рөлін зерттеу үшін TargetScan, miRDB, BioRender және STRING секілді биоинформатикалық құралдарды тиімді пайдаланып, болжамды miRNA–mRNA жұптарын анықтаған және оларды биологиялық тұрғыда талдауға ұмтылған. Әдебиетпен жұмыс істеу қабілеті жақсы деңгейде: дереккөздер дұрыс таңдалған және теориялық база жүйелі берілген.

Алайда, жұмыстың кейбір бөлімдерінде нәтижелердің биологиялық интерпретациясы мен аналитикалық пайымдаулары жеткіліксіз сипатталған. Мысалы, алынған miRNA–mRNA жұптарының меланомадағы нақты молекулалық механизмдермен байланысы тереңірек түсіндірілсе, жұмыстың ғылыми салмағы артқан болар еді. Сонымен қатар, кейбір графикалық материалдар сапалы болғанымен, олардың мағынасы мен зерттеу мақсатымен байланысы оқырманға толық түсінікті болатындай деңгейде сипатталмаған.

Жалпы алғанда, авторлар өз тақырыптарына қызығушылықпен қарағаны, биоинформатикалық платформалармен жұмыс істей білгені және зерттеу дағдыларын қалыптастырғаны байқалады. Диплом жұмысы құрылымдық тұрғыда талаптарға сай, мазмұны жинақы, өзекті мәселені көтереді. Жұмыстың ғылыми әлеуеті бар, әрі болашақта эксперименталды зерттеулермен жалғастыруға болады.

Қорытынды: Жұмыс бакалавриат деңгейінде сәтті орындалған, «өте жақсы» деген бағамен, 98 балл қоюға лайық деп есептеймін.

Пікір қалдырушы,

эл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,

биология және биотехнология факультеті, биофизика,

биомедицина және нейроғылым кафедрасының

PhD, аға оқытушысы



Есенбекова Арайлым Есенбекқызы



SATBAYEV
UNIVERSITY

Satbayev University,

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының

4 курс студенттері Бахрадин Элина Әділжанқызы және

Темирбекова Гаухар Хайдарқызының

«Меланома дамуындағы микроРНК молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу» дипломдық жобасына

ПІКІР

Бахрадин Элина Әділжанқызы мен Темирбекова Гаухар Хайдарқызының *“Меланома дамуындағы микроРНК молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу”* атты дипломдық жұмысы қазіргі заманғы молекулалық биология мен биоинформатика салаларындағы өзекті мәселелерге арналған.

Жұмыс жоғары теориялық және практикалық деңгейде орындалған. Студенттер ғылыми әдебиеттерге кең көлемде шолу жасап, меланоманың молекулалық негіздерін, оның ішінде miRNA молекулалары мен олардың нысана-гендермен өзара әрекеттесу механизмдерін терең зерттеген. TargetScan, miRDB, NCBI және BioRender секілді қазіргі биоинформатикалық ресурстарды сауатты қолдана отырып, авторлар маңызды miRNA–mRNA жұптарын анықтаған және олардың функционалдық маңызын саралаған.

Зерттеу нәтижелері нақты кестелер мен суреттер арқылы көрнекі түрде ұсынылған, алынған деректерге негізделген қорытындылар логикалық жағынан дәлелді. Сонымен қатар, жұмыс барысында болашақ эксперименттік зерттеулерге арналған болжамдық сызбанұсқа да ұсынылған, бұл зерттеудің практикалық бағытын және ғылыми ойлаудың дамығандығын көрсетеді.

Дипломдық жұмыс құрылымдық жағынан да талаптарға толықтай сай келеді: кіріспе, әдеби шолу, әдістер, нәтижелер мен қорытынды бөлімдері өзара байланысты, мазмұны жүйелі баяндалған. Студенттердің ғылыми стильді меңгергені, дереккөздермен жұмыс істеу дағдысы мен биоинформатикалық құралдарды терең меңгергені байқалады.

Жоғарыда айтылғандарды негізге ала отырып, Бахрадин Элина және Темирбекова Гаухардың дипломдық жұмысын **"өте жақсы"** деген бағамен **бакалавр академиялық дәрежесін беруді ұсынамын.**

Ғылыми жетекшісі: Satbayev University,
Химиялық және биохимиялық инженерия

кафедрасының қауымдастырылған профессоры, PhD.

Белкожаев А.М.



Отчет подобия

Метаданные

Название организации

Satbayev University

Название

Меланома дамуындағы микроРНҚ молекулаларының рөлі: болжамды нысана гендер мен биомаркерлердің биоинформатикалық сипаттамасын зерттеу

Автор

Научный руководитель / Эксперт

Бахрадин Элина, Темирбекова ГаухарАяз Белкожаев

Подразделение

ИГИНГД

Объем найденных подоби

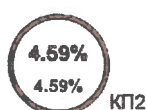
КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках.. Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



КП1

25

Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

6622

Количество слов



КЦ

51950

Количество символов

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		4
Интервалы		0
Микропробелы		4
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		64

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	https://official.satbayev.university/download/document/39793/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%9A%D0%B5%D0%BD%D0%B6%D0%B5%D0%B1%D0%B5%D0%BA%D2%9B%D1%8B%D0%B7%D1%8B%20%D0%90%D1%80%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D1%8B%D0%BC.%20%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D0%B7%D0%B8%D0%B7%D0%B0%20%D0%B6%D0%BE%D0%B1%D0%B0.pdf	74 1.12 %

2	https://official.satbayev.university/download/document/39729/2023_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%95%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	59 0.89 %
3	https://official.satbayev.university/download/document/39729/2023_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%95%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	53 0.80 %
4	https://official.satbayev.university/download/document/39729/2023_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%95%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	45 0.68 %
5	https://official.satbayev.university/download/document/39729/2023_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%95%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	39 0.59 %
6	https://official.satbayev.university/download/document/39729/2023_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%95%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	34 0.51 %
7	https://official.satbayev.university/download/document/39729/2023_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%95%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	21 0.32 %
8	https://official.satbayev.university/download/document/39729/2023_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%95%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	18 0.27 %
9	https://official.satbayev.university/download/document/25643/2022_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%9C%D1%96%D1%80%D0%B7%D0%B0%D2%9B%D1%83%D0%BB%20%D0%90%D0%BB%D1%82%D1%8B%D0%BD%D0%B1%D0%B5%D0%BA.pdf	17 0.26 %
10	https://official.satbayev.university/download/document/39793/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%9A%D0%B5%D0%BD%D0%B6%D0%B5%D0%B1%D0%B5%D0%BA%D2%9B%D1%8B%D0%B7%D1%8B%20%D0%90%D1%80%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D1%8B%D0%BC.%20%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D0%B7%D0%B8%D0%B7%D0%B0%20%D0%B6%D0%BE%D0%B1%D0%B0.pdf	16 0.24 %

из базы данных RefBooks (0.00 %)

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

из домашней базы данных (0.57 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	2022_БАК_Мирзакул А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	38 (3) 0.57 %

из программы обмена базами данных (0.00 %)

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

из интернета (11.79 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	https://official.satbayev.university/download/document/39729/2023_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%95%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%90%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	325 (11) 4.91 %

