

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

Өсербаева Қасиет Алмасханқызы
Мухитов Ақылжан Серікұлы

«Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі
диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеу»

Дипломдық жобаға
ТҮСІНДІРМЕ ЖАЗБА

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

Алматы 2025

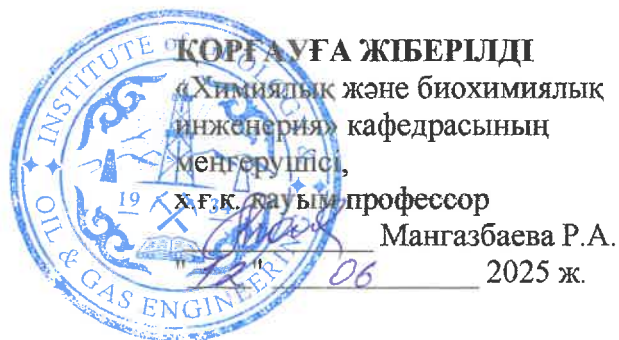
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ

«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



Дипломдық жобаға
ТҮСІНДІРМЕ ЖАЗБА

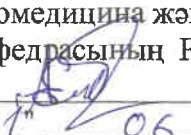
«Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі
диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеу»

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

Орындаған

Өсербаева Қ.А
Мухитов А.С.

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: Өсербаева Қасиет, Мухитов Ақылжан

Тақырыбы: «Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен 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) Қант диабетінің патогенезіне қатысы бар маңызды гендердің және олардың экспрессиясын реттейтін микроРНК молекулаларының биоинформатикалық әдістер негізінде тізімін құру;

б) Анықталған микроРНК молекулаларының ықтимал нысана-гендерін болжау мақсатында *Miranda* бағдарламалық құралы арқылы микроРНК мен мРНК арасындағы байланысу сайттарын (*binding sites*) *in silico* тәсілмен анықтау;

с) Қант диабетімен ауыратын науқастарда диагностикалық биомаркер ретінде қолдануға болатын микроРНК молекулаларының әлеуетін бағалауға арналған болжамды (*in silico*) эксперименттік стратегияны әзірлеу;

Графикалық материалдар тізімі (міндетті сызбаларды дәл көрсете отырып):

Жұмыс презентациясы слайдтарда көрсетілген

Ұсынылған негізгі әдебиеттер: 32 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



Өсербаева Қ. А.
Мухитов А. С.

Күні

«12» 06 2025 ж.

АНДАТПА

«Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеу» атты дипломдық жоба 36 бетте баяндалған. Дипломдық жоба құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жобада мәтінінде 3 кесте және 12 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 32.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын *in silico* жағдайында зерттеу.

Дипломдық жобаның міндеттері: Қант диабетінің патогенезіне қатысы бар маңызды гендердің және олардың экспрессиясын реттейтін микроРНК молекулаларының биоинформатикалық әдістер негізінде тізімін құру. Анықталған микроРНК молекулаларының ықтимал нысана-гендерін болжау мақсатында TargetScan бағдарламалық құралы арқылы микроРНК мен мРНК арасындағы байланысу сайттарын (binding sites) *in silico* тәсілмен анықтау. Қант диабетімен ауыратын науқастарда диагностикалық биомаркер ретінде қолдануға болатын микроРНК молекулаларының әлеуетін бағалауға арналған болжамды (*in silico*) эксперименттік стратегияны әзірлеу.

Түйін сөздер: МикроРНК, нысана-гендер, NCBI, Target Scan, miRBase, MirWalk.

АННОТАЦИЯ

Дипломный проект на тему «Исследование диагностической ценности молекул микроРНК в качестве биомаркеров у пациентов с сахарным диабетом методами биоинформатики» изложена на 36 страницах. Структура дипломного проекта включает введение и три основные главы: обзор научной литературы, описание использованных материалов и методов, а также анализ результатов исследования. В тексте дипломного проекта представлены 3 таблицы и 12 иллюстраций. Количество изученных научных источников – 32.

Цель исследования: Изучение диагностической ценности молекул микроРНК в качестве биомаркеров у пациентов с сахарным диабетом в условиях *in silico* моделирования.

Задачи дипломного проекта: Сформировать перечень ключевых генов, участвующих в патогенезе сахарного диабета, и микроРНК, регулирующих их экспрессию, на основе биоинформатических подходов. С использованием программного обеспечения TargetScan провести *in silico* определение участков связывания (binding sites) между выявленными молекулами микроРНК и соответствующими мРНК, с целью прогнозирования их потенциальных мишеней. Разработать *in silico* стратегию прогнозирования для оценки потенциала микроРНК молекул в качестве диагностических биомаркеров у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: микроРНК, гены-мишени, NCBI, TargetScan, miRBase.

ANNOTATION

The diploma project “In Silico Investigation of the Diagnostic Potential of MicroRNA Molecules as Biomarkers in Patients with Diabetes Mellitus” is presented over 36 pages. The structure of the thesis includes an introduction and three main chapters: a review of scientific literature, a description of materials and methods used, and a section detailing the research findings. The thesis contains 3 tables and 12 figures. A total of 32 scientific sources were reviewed.

Research Objective: To evaluate the diagnostic potential of microRNA molecules as biomarkers in patients with diabetes mellitus through in silico analysis.

Thesis Objectives: To compile a list of key genes involved in the pathogenesis of diabetes mellitus and the microRNAs that regulate their expression using bioinformatic methods. To identify potential binding sites between the selected microRNAs and target mRNAs using the TargetScan tool via in silico prediction. To develop a predictive in silico strategy for assessing the potential of microRNAs as diagnostic biomarkers in diabetic patients.

Keywords: microRNA, target genes, NCBI, TargetScan, miRBase, MirWalk.

МАЗМҰНЫ

	Кіріспе	9
1.	Әдебиетке шолу	10
1.1	Қант диабеті ауруы	10
1.2	Акромегалиядан кейінгі қант диабеті	11
1.3	Метаболикалық дисфункцияның биомаркерлері ерте қант диабетінің болжаушылары	13
1.4	2 типті қант диабетіндегі <i>TCF7L2</i> рөлі	15
1.4.1	<i>TCF7L2</i> генінің сипаттамасы	16
2	Зерттеу әдістермен мысалдар	17
2.1	Зерттеуде қолданылатын биоинформатикалық бағдарламалар	17
2.2	PubMed сайтында гендердің құрылысын анықтау	17
2.3	MirWalk базасымен жұмыс жасау	18
2.4	BioRender платформасы: биологиялық процесстерді визуализация лау құралы	20
3	Нәтижелер мен талқылаулар	21
3.1	Қант диабеті ауруына әсер ететін гендер тізімі	21
3.2	Биоинформатикалық MirWalk бағдарламасының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері	23
3.3	Биоинформаткалық TargetScan бағдарламасының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері	26
3.4	MiRDB бағдарламасының көмегімен жүргізілген салыстырмалы жұмыстар	29
3.5	BioRender, бағдарламасы арқылы эксперименттік стратегия әзірлеу	30
	Қорытынды	33
	Қысқартулар тізімі	34
	Әдебиеттер тізімі	35

КІРІСПЕ

Қант диабеті әлем бойынша адам өлімінің негізгі себептерінің бірі ретінде тіркеліп отыр. Бұл дертті ерте сатыда анықтауға арналған тиімді және сенімді диагностикалық әдістердің болмауы – ауруды емдеудегі негізгі қиындықтардың бірі болып тұр. Соңғы жылдары қант диабетінің патогенезін зерттеуде жаңа бағыт қалыптасып, ол микроРНК молекулаларымен тығыз байланыстыта болады. МикроРНК адам ағзасындағы барлық дерлік биологиялық процестерге қатысады. Түрлі ұлпаларда, физиологиялық және патологиялық жағдайларда, соның ішінде қант диабетінде, микроРНК-лардың өзіндік экспрессия профилдері анықталуда.

Өзектілігі: Дамушы заманда биология ғылымдарында дәстүрлі *in vitro* және *in vivo* зерттеулермен қатар, *in silico* немесе биоинформатикалық тәсілдерге деген қолданылыс пен жаңа білуге құштарлық артып келуде. *In silico* -зерттеулер эксперименттік әдістермен салыстырғанда уақыт пен қаржы жағынан тиімдірек деп саналады. Сонымен бірге бұл тәсіл зерттеудің мақсаттарын нақтылап, тәжірибелік жұмыстарға бағыт-бағдар береді. Бірнеше жылдар алдын микроРНК молекулаларының қант диабетінің қалыптасу жүйесіне, аурулармен байланысты гендермен өзара әрекеттесуі белсенді зерттеліп келуде.

Зерттеу мақсаты: Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын *in silico* жағдайында зерттеу.

Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:

- Қант диабетінің патогенезіне қатысы бар маңызды гендердің және олардың экспрессиясын реттейтін микроРНК молекулаларының биоинформатикалық әдістер негізінде тізімін құру;
- Анықталған микроРНК молекулаларының ықтимал нысана-гендерін болжау мақсатында Miranda бағдарламалық құралы арқылы микроРНК мен мРНК арасындағы байланысу сайттарын (binding sites) *in silico* тәсілмен анықтау;
- Қант диабетімен ауыратын науқастарда диагностикалық биомаркер ретінде қолдануға болатын микроРНК молекулаларының әлеуетін бағалауға арналған болжамды (*in silico*) эксперименттік стратегияны әзірлеу.

Зерттеу нысаны: микроРНК және геннің нуклеотидтік тізбегі.

Зерттеу әдістері мен нысандары: Берілген материалдарды пайдаланып *TCF7L2* генін Miranda бағдарламасы арқылы мүмкін болатын гендерді көру. Полимерлі тізбектердің дұрыс байланысуы, қажет болған ауруларды ерте байқау.

Жұмыстың орындалу базасы: Бұл *in silico* сипаттағы, яғни биоинформатикалық зерттеу жұмыстары Satbayev University-нің Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының компьютерлік сыныптарында жүргізілді. Сонымен қатар, тәжірибе кезеңінде М.Ә. Айтхожин атындағы Молекулярлық биология және биохимия институтында Белкожаев А.М.-ның жетекшілігімен іс-тәжірибеден өту жүзеге асырылды.

1 Әдебиетке шолу

1.1 Қант диабеті ауруы

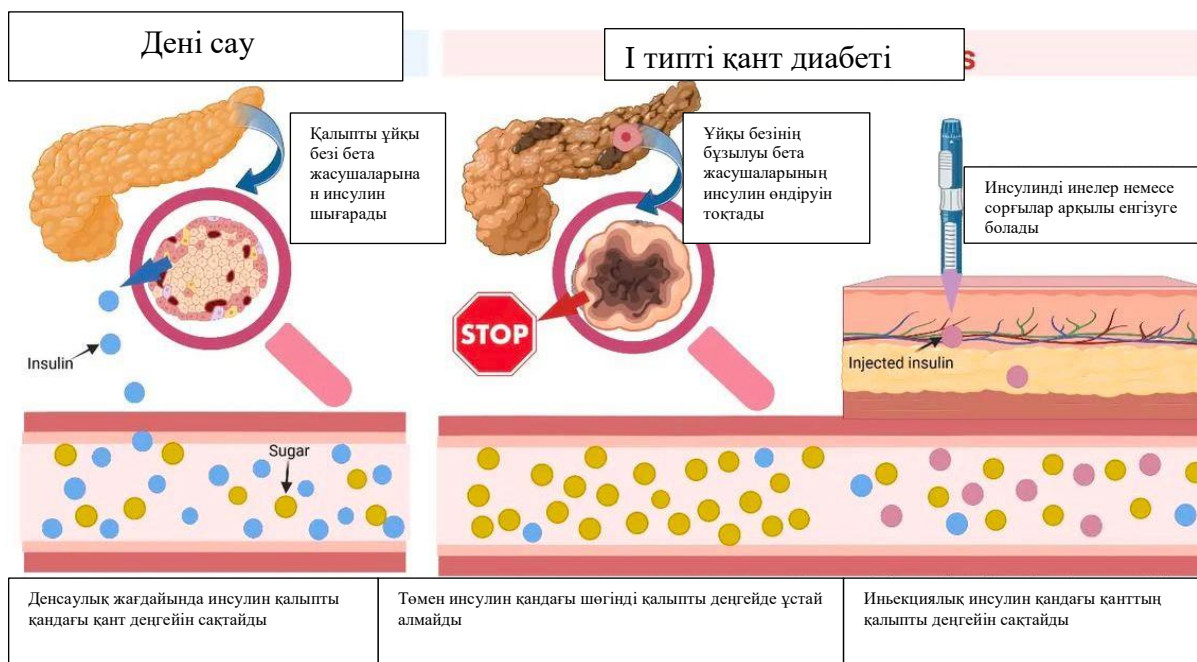
Диабет (қант диабеті) – бұл адамның денесінде инсулиннің жеткіліксіз өндірілуі немесе ағзаның инсулинге сезімталдығының төмендеуі нәтижесінде қант деңгейінің жоғарылауы мен зат алмасудың бұзылуына әкелетін созылмалы ауру. Диабет адам организмнің қантты өңдеуде қиындықтарға тап болуына және оның организмде жинақталуына себеп тудырады.

Диабет ауруының екі негізгі түрі бар:

1-ші типті диабет (инсулинге тәуелді диабет): Бұл түрі көбінесе жас балалар мен жасөспірімдерде кездеседі, ағзаның инсулин өндіруге қабілетсіз болуымен танылады. Бұл жағдайда инсулин сырттан инъекция түрінде қабылдайды.

2-ші типті диабет (инсулинге тәуелсіз диабет): Бұл түрі көбінесе 40 жастан асқан адамдарда, әсіресе артық салмақ пен дене белсенділігі аз адамдарда жиі табылады [1]. Ағза инсулинді жеткілікті мөлшерде шығарады, бірақ жасушалар инсулинге сезімталдығын жоғалтады. Бұл типті диабет көбінесе өмір салтын жақсарту, дұрыс тамақтану мен физикалық белсенділік арқылы басқаруға болады, бірақ кейбір жағдайларда дәрі-дәрмек немесе инсулин терапиясы да қажет. Диабеттің асқынулары арасында жүрек аурулары, көздің зақымдануы, бүйрек аурулары, нерв жүйесінің бұзылуы және т.б. бар аурулармен қатар жүреді. Сондықтан диабеттің ерте кезеңдерінде диагностика жасап, дұрыс емдеу мен алдын алу шараларын қабылдау өте маңызды болып табылады. Қант диабетінің белгілері көбінесе аштық, шөлдеу, жиі зәр шығару, шаршау мен дене салмағының күрт өзгеруі сияқты көріністермен байқай аламыз. Соңғы жылдары қант диабетінің молекулалық механизмдерін зерттеуде микроРНК молекулаларына ерекше көңіл бөлінуде. МикроРНК — бұл ген экспрессиясын посттранскрипциялық деңгейде реттейтін қысқа реттеуші РНК молекулалары. Олар түрлі ұлпаларда әртүрлі патологиялық процестерге, соның ішінде инсулинге резистенттілікке, қабынуға және β -жасушалардың дисфункциясына қатысатыны анықталғанын білеміз. Қазіргі ғылыми деректерге көз жүгіртсек, белгілі бір микроРНК спектрлерінің өзгерісі қант диабетінің дамуына дейін орын алады және бұл оларды аурудың ерте кезеңіндегі әлеуетті биомаркерлер қатарына қосуға мүмкіндік береді. Аурудың ерте сатысында симптомдар аз болуы мүмкін, сондықтан оны анықтау үшін тұрақты медициналық тексерулер қажет. Қант диабетінің асқынулары өте қауіпті түрде де кездеседі [2]. Уақытында емделмеген жағдайда жүрек аурулары, бүйрек жеткіліксіздігі, көздің зақымдануы (соның ішінде соқырлыққа дейін), жүйке жүйесінің бұзылуы сияқты мәселелер туындайды (1 сурет - Бета жасушаларының ұйқыбезінде бұзылуы). Қант диабеті туралы көптеген ғалымдар мен медициналық зерттеушілер еңбектер жазғанын білеміз. Оның пайда болу себептерін, механизмі мен емдеу жолдарын зерттеген. Солардың бірі – Эдвард Альберт Шофф (Edward Albert

Sharpey-Schafer), ол 19-шы ғасырдың аяғында қант диабетін зерттеп, оны ғылымға жаңаша көзқараспен енгізді [3]. Эдвард Шофф 1869 жылы қант диабетінің патологиясын зерттей отырып, аурудың негізгі себептерінің бірі асқазан асты безінің инсулин гормонын жеткіліксіз шығаруы екенін алғаш рет анықтап көрді. Ол бұл гормонның жетіспеушілігінің қандағы қант деңгейінің көтерілуіне әкелетінін түсіндірді. Бұл жаңалық қант диабетінің дамуына қатысты негізгі теорияны қалыптастырды.



1 сурет - Бета жасушаларының ұйқыбезінде бұзылуы [4].

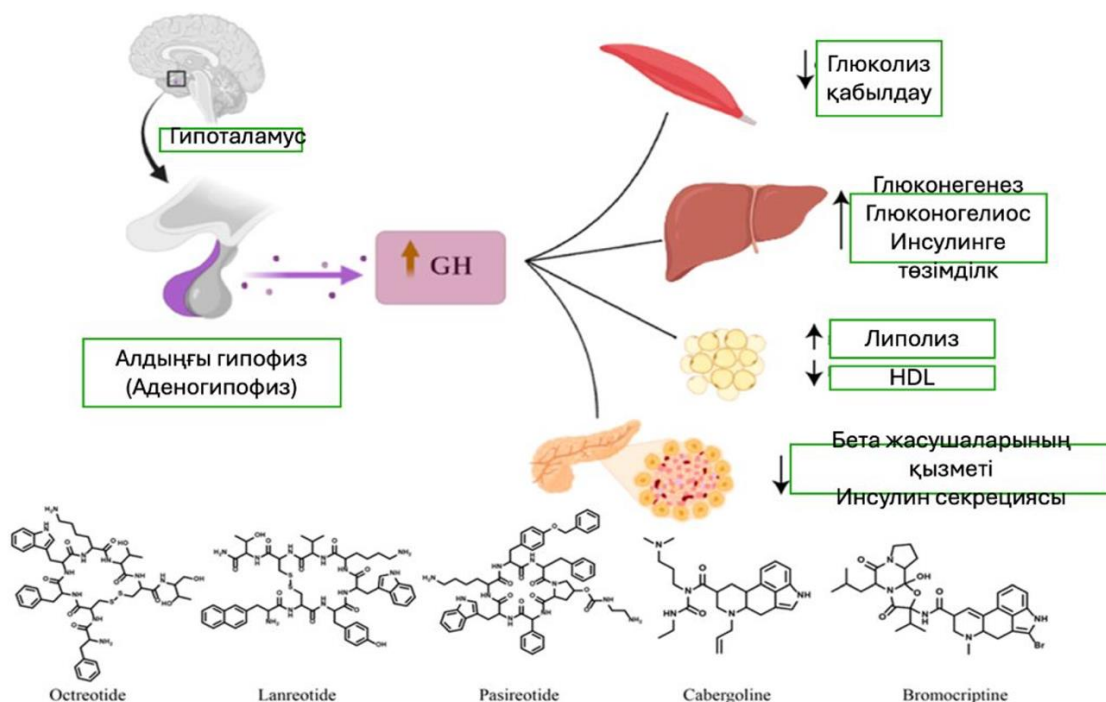
1.1 Акромегалиядан кейінгі қант диабеті

Акромегалия - өсу гормонының шамадан тыс секрециясынан туындаған клиникалық синдром болып табылады. Бұл шамадан тыс соматикалық өсумен, бірнеше қатар жүретін аурулармен, мезгілсіз өліммен және дисморфизммен сипатталатын көпжүйелі, күрделі ауру [5]. Баланың немесе жасөспірімнің өсу шеміршегі жабылғанға дейін пайда болатын өсу гормонының шамадан тыс секрециясы гипофиз гигантизмі деп те аталады. Эндокриндік бұзылыс қант алмасуының тұрақсыздығына әкеліп, метаболикалық асқынулар қаупін арттырады. Сондықтан акромегалиямен ауыратын науқастарда гликемиялық көрсеткіштерді үнемі бақылау және ерте кезеңде диабеттің алдын алу шараларын жүргізу аса маңызды шаралардың бірі.

Көп жағдайда акромегалия өсу гормонын бөлетін гипофиз аденомасының нәтижесі. Акромегалияның басқа себептері - көптеген эндокриндік неоплазия-1 [6], Маккун-Олбрайт синдромы, гипофиздің эктопиялық аденомасы, сфеноидты орналасуы бар немесе парафарингеальды синустарда, өсу гормоны (*GHRH*) шығаратын орталық гормонның шамадан тыс секрециясы (гамартома, хористома немесе ганглиеуэрома) және перифериялық (өкпенің ұсақ жасушалы

карциномасы, қалқанша безінің медулярлы карциномасы, феохромоцитома, бүйрек үсті безінің аденомасы, инсулинома). Өсу гормоны (*GH*) аденогипофиз деңгейінде соматотропты жасушалар арқылы шығарылады, ол максималды деңгейге түнде яғни, ұйқы безіне жетеді [7]. Оның секрециясы минималды базальды секрециямен және пульсирленген секреция эпизодтарымен сипатталады. *GHRH*-гипоталамустық пептид, ол *GH* синтезі мен бөлінуін ынталандырады, ал соматостатин *GH* секрециясын тежеу рөлін атқарып жүреді. *GRH* дискретті импульстермен шығарылады, олар пульсирленген *GH* секрециясын тудырады, ал соматостатин базальды деңгейін басқарады. *GH* негізінен бауырда орналасқан *GH* рецепторымен байланысады, ал рецептор-лиганд байланысы *IGF-1* жасуша ішілік синтезі мен секрециясына ықпал етеді (инсулинге ұқсас өсу факторы-1). Содан кейін айналымдағы *IGF-1* перифериялық тіндердегі *IGF-1* рецепторымен байланысады [8]. *GH*-ден айырмашылығы, қан сарысуындағы *IGF-1* деңгейі 24 сағат бойы тұрақты болады. Өсу гормонының секрециясын реттеуге қатысатын көптеген факторлар бар: стресс, жаттығу, тамақтану жағдайы (семіздікке шалдыққан адамдарда өсу гормонының секрециясы төмен), гормондар (эстроген өсу гормонының секрециясын ынталандырады, артық глюкокортикоидтар өсу гормонының бөлінуін тежейді). Сонымен қатар, *IGF-1* теріс кері байланыс арқылы *GH* секрециясын тежейді. *GLP-1* рецепторларының агонистері мен дипептидилпептидаза 4 ингибиторлары пасиреотидтен туындаған гипергликемияны емдеуде маңызды рөл атқаратын жекелеген жағдайларда екінші қатардағы ем ретінде қарастырылуы керектігі бәрімізге мәлім [9]. Каберголин мен бромокриптин - өсу гормонының секрециясын орташа тежейтін допаминергиялық агонистер, әсіресе өсу гормоны мен пролактиннің бір мезгілде секрециясы кезінде, монотерапияда немесе көбінесе соматостатин аналогтарымен бірге қолданылып жүреді. Каберголин, бромокриптинге қарағанда тиімдірек. Допаминергиялық агонистердің акромегалиядағы гликемиялық бақылауға әсері туралы деректер аз. Акромегалиясыз 2 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда бромокриптин *HBA1C* және аш қарынға қандағы қант деңгейін төмендететіні дәлелденген болатын.

Егер диабетке қарсы терапия қажет болса, қант диабетін жалпы популяцияға ұқсас емдейді, метоформин бірінші қатардағы дәрі болып саналады. Метоформиннің диарея және іштің ауыруы сияқты жанама әсерлері ұқсас жағымсыз реакцияларды тудыратыны белгілі соматостатин аналогтарымен емделген науқастар үшін маңызды болып келеді. Диетаны өзгерту және салмақ жоғалту акромегалиямен ауыратын науқастар үшін онша маңызды емес, өйткені оларда висцеральды семіздік болмайды, ал инсулинге төзімділікке артық *GH* және *IGF-1* әсер етеді. Акромегалиямен және қант диабетімен ауыратын науқастарды *SGLT2* тежегіштерімен (натрий-глюкоза тасымалдау ақуызы 2) емдеуге болады, дегенмен бақыланбайтын ауруы бар науқастар үшін сақтау қажет [10]. Инсулин терапиясын әсіресе ұйқы безінің β -жасушаларының қызметіне ұзақ мерзімді *GH* гиперсекрециясы әсер еткенде көрсетіледі (2-сурет).

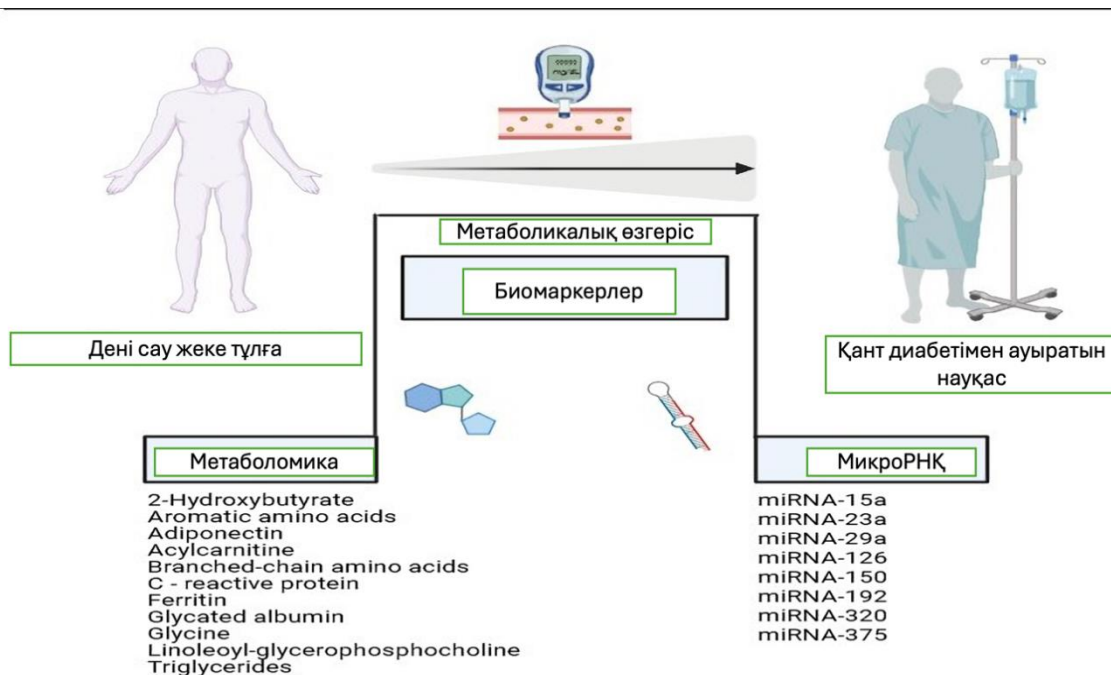


2 сурет - Акромегалиядан кейінгі қант диабеті: акромегалия жағдайында артық өсу гормонының диабетогендік әсері және акромегалияны емдеудің қол жетімді әдістері. Гипоталамус (қара шаршы) жоғары көрсеткілер өсуді немесе артықтықты көрсетеді, ал төмен көрсеткілер төмендеуді көрсетеді [11].

1.3 Метаболикалық дисфункцияның биомаркерлері ерте қант диабетінің болжаушылары

2 типті қант диабетінің (T2D) патофизиологиялық курсы кезінде бірнеше метаболикалық теңгерімсіздік байланысын тудырады. Метаболикалық дисфункцияның клиникалық көріністерден әлдеқайда бұрын болғандығы туралы дәлелдер көбеюде [12]. Осылайша, метаболикалық теңгерімсіздіктерді білу және түсіну аурудың клиникалық емес фазасын ерте болжау үшін жаңа стратегиялар мен молекулаларды (биомаркерлерді) ойлап табу үшін өте маңызды. Өмір салты бойынша іс-шаралар дәрігерлердің айтарлықтай қатысуымен жүзеге асырылуы керек және барлық пациенттер бірдей жауап бермейтінін ескереміз. Қант диабетінің даму қаупі жоғары адамдар метаболикалық биомаркерлерге аударылған компенсаторлық метаболикалық механизмдерді ұсынады, сондықтан әлеуетті көрсетіп отыр. Прогрессорларды T2D-ге саралау, болжамды мәні жақсы нәтижеге қол жеткізу үшін алдыңғы диабетті және мақсатты прогрессорларды тарту үшін арнайы жаңа биомаркерлер ұсынылуда [13]. Қант диабетінің маңызды клиникалық белгілерінің бірі- гипергликемия. Осылайша, гликатталған гемоглобинді бағалау арқылы қандағы глюкоза деңгейін бақылау ең көп таралған скрининг әдісі болып табылады. Алайда, глюкоза деңгейі жоғарылаған кезде ауру белсендірек болып кетеді. Зерттеулерге қомақты инвестициялар субклиникалық кезеңнен клиникалық кезеңге өтуді сипаттау

үшін пайдаланылады. Мүмкін болатын биомаркерлерді анықтауға мүмкіндік береді және кейбір биомаркерлер прогрессивті және прогрессивті емес деп ажыратудың ықтимал болжамды мәні бар деп сипатталды. Сыни шегі – алдыңғы диабет деп аталады [14]. Алдыңғы диабет - бұл нормогликемияның өтпелі жағдайының асимптоматикалық бұзылуы - гипергликемия, онда плазмадағы глюкоза деңгейі қалыпты диапазоннан жоғары, бірақ клиникалық қант диабетінен төмен болады. Алдыңғы диабетпен ауыратын адамдарда аш қарынға глюкозаның бұзылуы (*IFG*) немесе глюкозаға төзімділіктің бұзылуы (*IGT*) немесе екеуі де, сондай-ақ 2 типті қант диабетінің даму қаупі жоғары болып келеді. Мұндай метаболикалық өзгерістер микроваскулярлық проблемаларға жауапты деп аталады (мысалы, ретинопатия, нефропатия және нейропатия-гипергликемиялық қауымдастық арасында тұрақты асқынулар). Алдыңғы диабет клиникалық сәйкестендіру мен араласуға негізделген бе, жоқ па, халықаралық кәсіби ұйымдар арасында үнемі талқыланып отырады және жалпы критерийлер консенсуссыз қалады [15]. Диабетке дейінгі кезеңде клиникалық көріністерге дейін пайда болатын бірнеше метаболикалық теңгерімсіздіктер анықталынып жатыр. Бұл теңгерімсіздіктерді барабар және дәл биомаркерлер мен анықтау ерте араласуды жеңілдетуі мүмкін. Америкада әрбір үшінші адам алдыңғы диабетпен ауырады, ал 11% қант диабетін тасымалдайды. Дүние жүзінде алдыңғы диабеттің өсуі байқалады және 2030 жылға қарай алдыңғы диабетпен ауыратын адамдардың саны 470 миллионнан асады деп жариялауда. Жыл сайын 5-10% адам қант диабетіне шалдығады және гипертония сияқты диабеттік қатар жүретін ауруларды дамытады. Жаңа биомаркерлер қант диабеті қаупінің стратификациясын қамтамасыз етеді. Бұл зерттеу ерте араласу арқылы ауру эволюциясының клиникалық нәтижелерін жақсарту үшін мақсат ретінде, әрекет ете алатын жаңа және дамып келе жатқан биомаркерлерге шолу жасайды [16]. Метаболикалық дисфункцияның биомаркерлері арқылы организмдегі зат алмасу бұзылыстарының (глюкоза метаболизмі, липид алмасуы, инсулинге сезімталдық, қабыну, және оксидативті стресс) объективті көрсеткіштері болып табылатын молекулалық, биохимиялық немесе генетикалық индикаторлар ретінде саналады. Бұл биомаркерлердің деңгейі мен белсенділігі ерте кезеңде, клиникалық симптомдар пайда болмай тұрып-ақ өзгере алады (3-сурет Қант диабетімен ауыратын адамдардың метаболизм өзгерістері жайында). Дисфункцияны жүзеге асырушылардың бірі болып, қабыну медиаторлары кіреді [17]. Қабыну медиаторлары - бұл ағзада иммундық жауап пен қабыну процесін реттейтін биологиялық белсенді молекулалар болып табылады. Олар иммундық жасушалар (макрофагтар, нейтрофилдер, Т-лимфоциттер), эндотелий жасушалары және басқа да тіндермен синтезделіп, қабыну ошағында жасушалар арасындағы сигнал беруді қамтамасыз етіп келуде. Бұл медиаторлар организмді патогендерден, жарақаттан немесе басқа да зиянды әсерлерден қорғау үшін қажетті қабыну реакциясын іске қосады және бақылайды [18].



3 сурет - Қант диабетімен ауыратын адамдардың метаболизм өзгерістері.

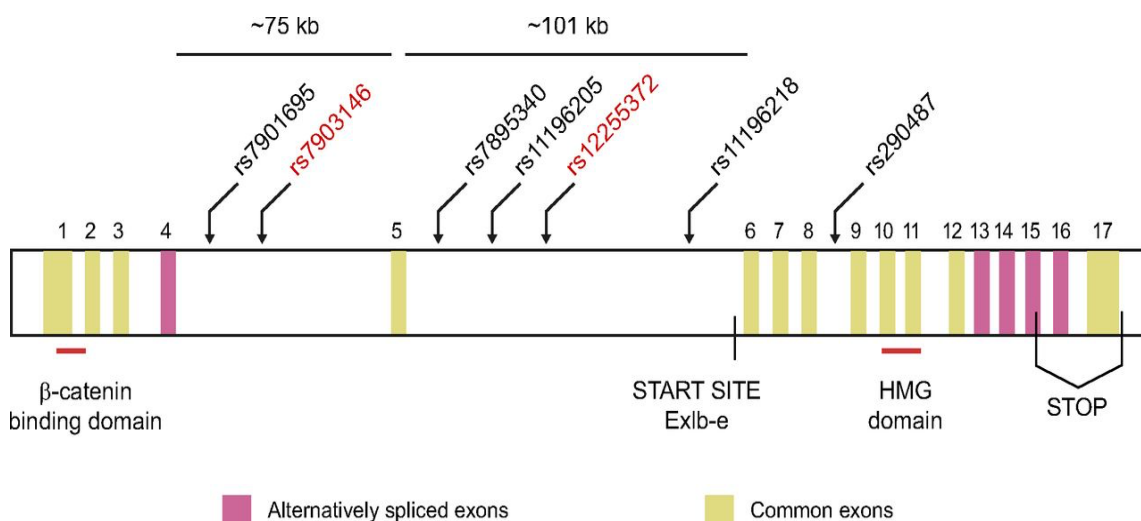
1.4 2 типті қант диабетіндегі *TCF7L2* рөлі

TCF7L2-2 типті қант диабеті (T2D) қаупі үшін ең күшті локус (хромосомадағы белгілі бір геннің рөлі деп аталынады) және геномдық байланыс зерттеулерінде сенімді түрде хабарланған бірінші локус болып келеді. *TCF7L2-WNT* сигнал беру жолының негізгі бөлігін құрайтын транскрипция факторы [19]. Бұл геннің функционалды домендерге сәйкес келетін жоғары сақталған реттілік аймақтары бірнеше түрде байқаймыз. *TCF7L2*-нің T2D-мен байланысы күрделі ауруларды зерттеуде генетикалық тұрғыдан ең күшті, өйткені ол әртүрлі генетикалық шығу тегі бар бірнеше популяцияларда дәйекті түрде көбейген. *TCF7L2* T2D - ге әсер ететін механизмдер әлі толық зерттелмей отыр. *TCF7L2* нұсқалары гипогликемиялық ауызша сульфонилмочевина агентінің бастапқы емдік табысына әсер етеді. Осылайша, T2D-мен байланысты *TCF7L2*-нің басқа нұсқалары бар-жоғын білу маңызды, бұл гипогликемиялық емдеу әдістеріне әсер етуі мүмкін. Әртүрлі этникалық топтардағы *TCF7L2* генінің қайта реттілігі кең таралған және сирек кездесетін вариацияларды және олардың әртүрлі патологиялар мен дәрі-дәрмектерге жағымсыз реакциялардағы рөлін анықтау үшін қажеттілік тудырады [20]. *TCF7L2* сезімталдығы бар ауру нұсқаларын анықтау дамушы уақытта, пациенттерге олардың генотипіне сәйкес емдеу әдістерін ұсынуға мүмкіндік беруде. 7-like 2 транскрипция факторы (*TCF7L2*) (бұрынғы *TCF4*-транскрипция факторы 4)-жоғары қозғалғыштық тобының (*HMG*) домені арқылы ДНҚ-мен байланысатын транскрипция факторлары тобының Т-жасушалық фактор/лимфоидты күшейткіш (*TCF/LEF*) байланысу факторлары тобының мүшесі болып табылады. *TCF7L2* гені 2 типті қант диабетімен (T2D) (1,2) күшті генетикалық байланысына байланысты үлкен назар

аудартуда. *TCF7L2* гені *WNT* сигнал беру жолының негізгі бөлігін құрайды, ол бірнеше деңгейде реттелетін, көптеген әсерлерді тудыратын және бастапқыда даму биологиясымен байланысты жасушалық байланысы бар өзара әрекеттесетін ақуыздардың күрделі желісінен тұрады. *WNT* желісіне қатысатын ақуыздар, *TCF7L2*, сондай-ақ әртүрлі қатерлі ісік үлгілерімен байланысты болуда, осылайша адам ауруларының патогенезіндегі осы даму жолының маңыздылығын айқындап көрсетеді [21].

1.4.1 *TCF7L2* генінің сипаттамасы

TCF7L2 адам гені болды 10q25.3 (6) хромосомасымен сәйкес келеді және бастапқыда колоректальды қатерлі ісік жасушаларында (*CRC*) реттелген (7). *TCF7L2*-де 18 экзон бар, олар әртүрлі тіндерде күрделі сплайсинг схемасы ретінде кездеседі. Бұл геннің функционалды домендерге сәйкес келетін жоғары сақталған реттілік аймақтары бар. В-катенинді байланыстыру домені экзон 1-ге, ал *HMG* байланыстыру домені адамның *TCF7L2* (*HTCF4*) 10 және 11 экзондарына сәйкес. Екі домен де түрлер арасында жақсы сақталған. Сонымен қатар, *TCF7L2* транскрипция факторының Т-жасуша факторы 1 (*TCF1*) жағына ұқсас сплайсинг схемалары сақталған 3' экзон 18 аймағында жоғары сақталған тізбектерге ие [22]. Бұл сплит-транскриптер *Drosophila melanogaster* және *Caenorhabditis elegans*-те сақталған екі оқу шеңберін айқындайды, ал қалған екі оқу шеңбері тауық *TCF* гендерімен тығыз байланысты. *TCF7L2* изоформаларының СООН терминал аймағында эволюция процесінде сақталатын екі байланыстырушы мотиві бар. *TCF7L2* кешенді сплайсинг схемасы 3' аймағында изоформаларды балама қолдану агонистік, сондай-ақ антагонистік трансактивацциялық белсенділігі бар әртүрлі ақуыз изоформаларын тудырады деп қарастырылуда (4 сурет).



4 сурет - *TCF7L2* генінің құрылымы. Тәуекел тобындағы 4, 5 және 8 АЕМ интрондарын локализациялау. Дюваль және басқалардан өзгешелену де [23].

2 Зерттеу материалдары мен әдістері

2.1 Зерттеуде қолданылатын биоинформатикалық бағдарламалар

Бұл зерттеу жобамызда қант диабеті ауруы дамуындағы микроРНК молекулаларының рөлін, нысана гендер мен биомаркерлерді анықтайтын компьютерлік бағдарламалар қолдандық. МикроРНК-мен нысана гендердің мРНК-мен арасындағы ықтимал байланысын болжау MirWalk биоинформатикалық бағдарламасымен есептеу арқылы жүзеге асырдық. Гендерің нуклеотидтік тізбектері NCBI-GenBank дерекқорларынан және ғылыми мақалалардан іріктеліп алдық. Зерттеу жұмысында кеңінен қолданылған маңызды биоинформатикалық бағдарламалардың тізімі 1-кестеде көрсетілген.

1 Кесте – Зерттеу жұмысымызда қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар

Бағдарлама	Ақпараттық сілтеме	Сипаттама
PubMED	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34827587/	Ұлттық биотехнологиялық ақпараттар орталығы
MirWalk	http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de	микроРНК (miRNA) мен олардың мақсатты гендері арасындағы байланыстарды зерттеуге арналған биоинформатикалық әдіс.
BioRender	https://www.biorender.com/	Ғылыми салаларда пайдаланылатын схемалар мен диаграммаларды визуализациялауға көмектеседі

1.2 PubMed сайтында гендердің құрылысын анықтау

Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы - генетикалық және биологиялық деректерді сақтау, өңдеу және талдау мақсатында құрылған халықаралық деректер базасы болып табылады. Бұл орталық геномдық, транскриптомдық және протеомдық деректерді жинап, зерттеушілердің қажетті ақпаратқа қол жеткізуін қамтамасыз етеді. PubMed деректер базасы 2400-ден астам түрлі организмдер туралы ақпаратты қамтып отыр. Мұнда жай және күрделі ағзалар, вирустардың геномдық мәліметтері жинақталған. Сонымен қатар, нәруыздар мен нуклеотидтердің құрылымдық және функционалдық ерекшеліктерін зерттеуге арналған құралдарды таба аламыз.

PubMed платформасының басты мақсаты - ғылыми қауымдастық үшін толық әрі сенімді генетикалық мәліметтерді ұсыну және кез-келген түр үшін

толық реттілік туралы ақпаратты көрсететін деректер жинағын барша іздеген адамзатқа жеткізу. Нуклеотидтер мен ақуыздар тізбегін PubMed Map Viewer және Gene бағдарламаларымен анықтауға болады (5 сурет).



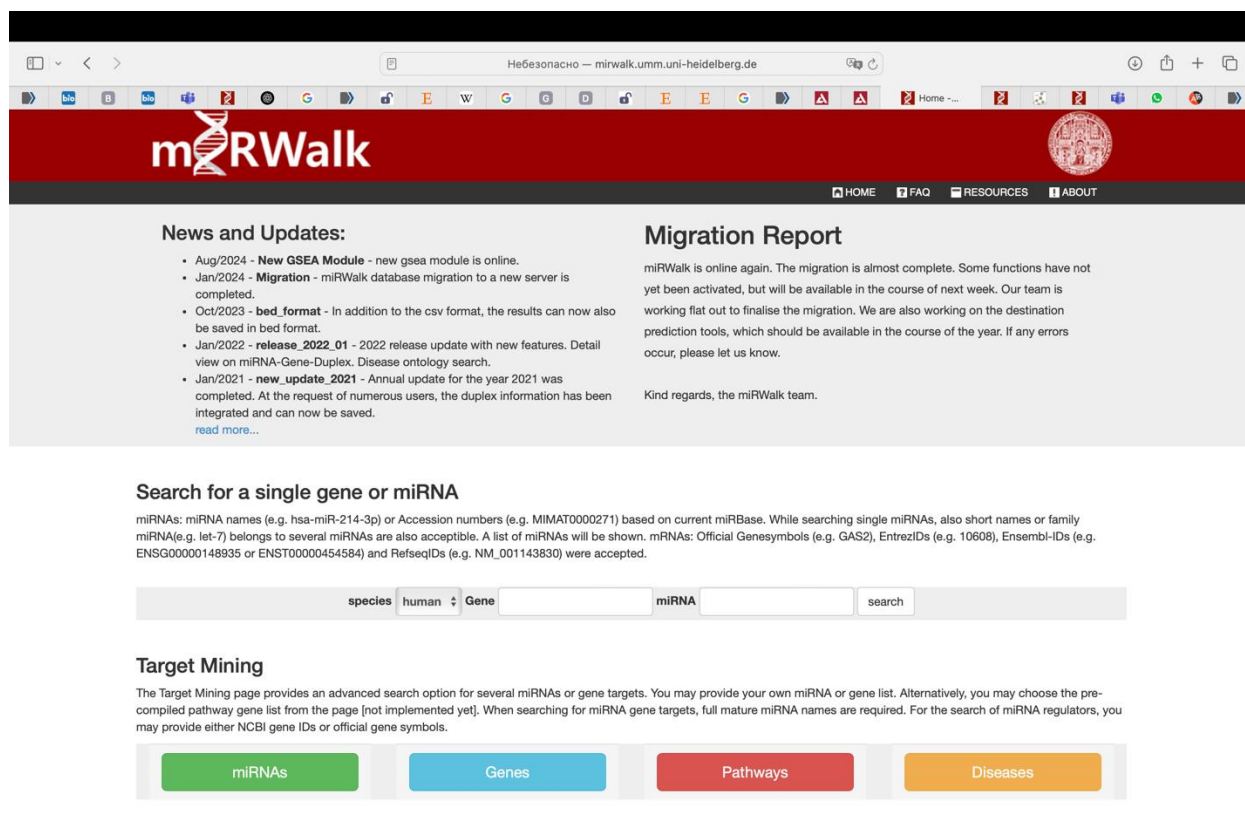
5 сурет - PubMed сайтындағы The Role of *TCF7L2* in Type 2 Diabetes мақаласы [24].

1.3 MirWalk базасымен жұмыс жасау

MirWalk - бұл микроРНК мен олардың мақсатты гендер арасындағы өзара әрекеттестіктерді болжауға арналған онлайн мәліметтер базасы мен веб-құрал болып саналады. Бұл құрал зерттеушілерге микроРНК (miRNA) молекулаларының ықтимал мРНК мақсаттарымен өзара әрекеттесетін механизмдерін түсінуге мүмкіндік береді. MirWalk платформасы арқылы микроРНК және олардың мақсатты молекулаларын зерттеуде маңызды рөл атқаратын және ғылымда көптеген зерттеулердің негізін таба аламыз (6-сурет).

МикроРНК байланысы: MirWalk веб-сайты түрлі зерттеулерден алынған деректерді. Олар микроРНК арасындағы байланыстарды болжауға мүмкіндік береді. Онлайн платформа арқылы микроРНК мақсаттары арасындағы қатынастарды зерттейміз. Биологиялық функцияларды түсіну: микроРНК молекулалары биологиялық процестердің кең спектрін реттейміз. MirWalk құралын қолдана отырып, ғалымдар микроРНК-лардың белгілі бір гендермен байланысын және олардың клеткалық процестерге әсерін талдай аламыз деп жоспарлауда.

MirWalk сайтының негізгі ерекшеліктері мен функциялары:



6 сурет - MirWalk веб-сайтының түсіндірмесі.

МикроРНК байланысы: MirWalk веб-сайты түрлі зерттеулерден алынған деректерді. Олар микроРНК арасындағы байланыстарды болжауға мүмкіндік береді. Онлайн платформа арқылы микроРНК мақсаттары арасындағы қатынастарды зерттейміз. Биологиялық функцияларды түсіну: микроРНК молекулалары биологиялық процестердің кең спектрін реттейміз. MirWalk құралын қолдана отырып, ғалымдар микроРНК-лардың белгілі бір гендермен байланысын және олардың клеткалық процестерге әсерін талдай аламыз деп жоспарлауда.

Интерфейс және іздеу жүйесі: Сайтта іздеу жүйесі арқылы зерттеушілер белгілі бір микроРНК-ны таба алады немесе белгілі бір гендердің микроРНК мақсаттарын зерттеуге өз септігін тигізеді. Бұл мүмкіндік әсіресе генетика мен молекулалық биология саласындағы зерттеушілер үшін пайдалы болып табылады.

Көптеген мәліметтер көздері: MirWalk бірнеше ірі деректер көздерінен (микроРНК-лардың мақсаттарын болжау бойынша зерттеулер мен базалар) алынған ақпаратты қамтиды, оның ішінде TargetScan, miRanda, PicTar және т.б.

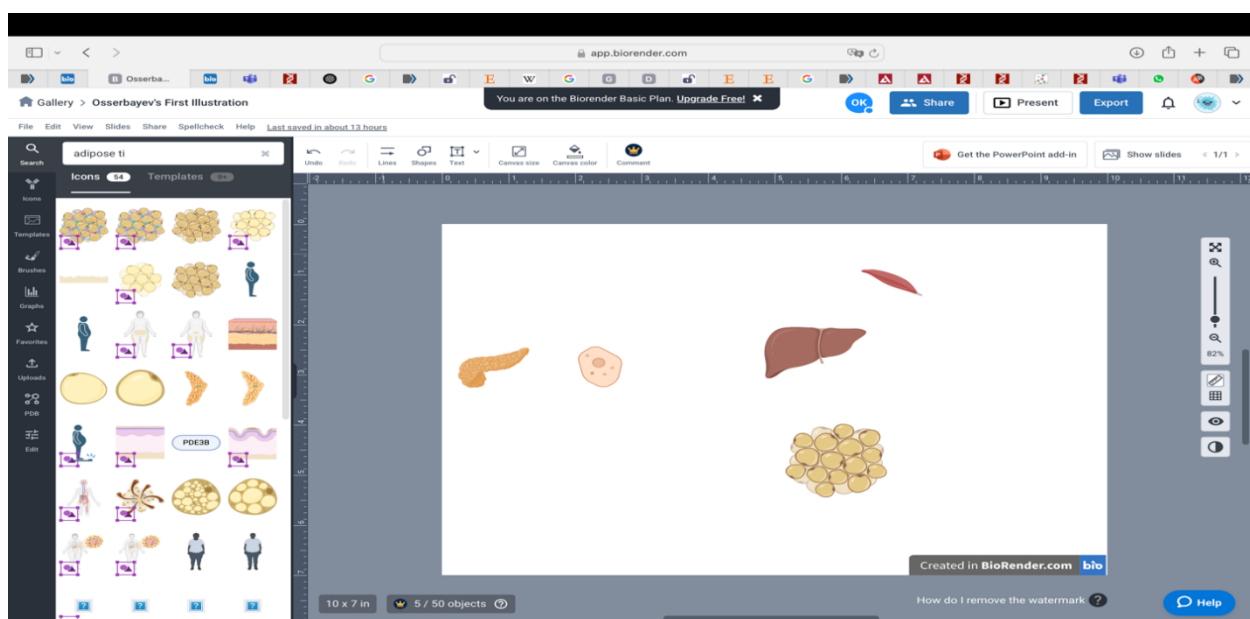
Гендер мен микроРНК-ның өзара әрекеттесу картасы: Құрал пайдаланушыларға микроРНК байланысын графикалық түрде көруге көзбен көруге мүмкіндік береді. Бұл әсіресе байланыстың патологиялық және физиологиялық жағдайлардағы өзгерістерін зерттеу кезінде пайдалы болып келеді. MirWalk үнемі жаңартылып отырады, жаңа зерттеулер мен деректер

негізінде, пайдаланушылардың ізденістерін ары қарай дамытуға бар мүмкіндігін салады.

Мақсатты гендер мен микроРНК -ның функционалды маңызы: Онлайн платформа арқылы пайдаланушылар тек гендер мен микроРНК байланысын ғана емес, сондай-ақ олардың биологиялық процестердегі рөлін де көре алады. Бұл, мысалы, белгілі бір аурулардың молекулалық механизмдерін түсінуге көмектесуге мүмкіндік береді.

1.4 BioRender платформасы: биологиялық процесстерді визуализациялау құралы

BioRender - ғылыми және биомедициналық зерттеулерге арналған кәсіби иллюстрациялар жасауға мүмкіндік беретін онлайн-платформа. Сайт арқылы биологтар мен зерттеушілерге күрделі молекулалық, жасушалық және физиологиялық процестерді визуалды түрде көрсетуге көмектесіп отыр. BioRender платформасы алдын ала дайындалған элементтерді пайдалана отырып, жылдам әрі сапалы ғылыми суреттер жасауға өте қолайлы. Ғылыми тұрғыдан нақтыланған молекулалар, жасушалар, тіңдер, органдар және биологиялық процесстерді сипаттайтын мыңдаған иллюстрациялар жинағы бар бағдарлама болып саналады. Ол молекулалық биология, генетика, фармакология, медицина және биотехнология салаларында кеңінен қолданылып жатыр. BioRender - биологиялық және медициналық процесстерді визуализациялау үшін қолайлы құрал ретінде жүреді. Оның қарапайым интерфейсі мен кәсіби шаблондары ғалымдар мен зерттеушілерге ғылыми ақпаратты тиімді ұсынуға бар септігін тигізеді (7 сурет).



7 сурет - BioRender платформасында жұмыс жасау барысының скриншоты.

3 Нәтижелер мен талқылаулар

3.1 Қант диабеті ауруына әсер ететін гендер тізімі

Қант диабеті - генетикалық және қоршаған орта факторларының әсерінен дамиды күрделі ауру ретінде ғылымға енген. Оның екі негізгі түрі бар: 1-типті (T1DM) және 2-типті (T2DM) диабет. Әрқайсысының дамуында белгілі бір гендер маңызды рөл атқаруда. Төменде осы гендердің тізімі мен олардың диабетке қалай әсер ететіні туралы мәліметтер берілген.

1-типті диабетіне әсер ететін гендер;

HLA-DRB1, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB*- гендер 6-хромосомада орналасқан және иммундық жауапты реттейтін HLA кешенінің бөлігі. Олардың кейбір аллельдері (мысалы, DR3, DR4) 1-типті диабетке бейімділікті көбейтеді.

INS (инсулин)- 11-хромосомада орналасқан бұл ген инсулин гормонын кодтайды. *INS* генінің белгілі бір полиморфизмдері иммундық жүйенің инсулинге қарсы реакциясын күшейтіп, диабет қаупін арттырады.

PTPN22- ген Т-жасушалардың белсенділігін реттейді. Кейбір мутациялары аутоиммунды реакцияларды күшейтіп, 1-типті диабеттің даму ықтималдығын таралуына ат салысады.

CTLA4- иммундық жауапты тежейтін бұл геннің мутациялары Т-жасушалардың бақылаусыз белсенділігін тудыру қаупі бар.

IL2RA (*CD25*)- ген Т-жасушалардың өсуі мен дифференциациясына қатысады. Оның өзгерістері иммундық жүйенің реттелуін бұзып, диабет қаупін арттырады.

IFIH1- вирустық инфекцияларға жауап беретін бұл геннің кейбір нұсқалары 1-типті диабетке қарсы қорғаныс рөлін атқарып келеді.

2-типті диабетіне әсер ететін гендер;

TCF7L2- ген глюкозаның метаболизміне қатысатын транскрипциялық факторды кодтайды. Оның кейбір нұсқалары 2-типті диабетке ең күшті генетикалық байланысқа ие.

PPARG - Май тінінің дамуы мен инсулинге сезімталдықты реттейтін ген. *PPARG* генінің мутациялары инсулинге төзімділікті арттыруына септігін тигізеді.

KCNJ11- ген инсулин секрециясына қатысатын калий каналын кодтайды. Оның кейбір мутациялары инсулин бөлінуін бұзып, диабет қаупін жоғарлатады.

ABCC8- *KCNJ11*-мен бірге жұмыс істейтін бұл ген де инсулин секрециясына тікелей әсер етеді. Оның мутациялары инсулин шығарылуын бұзады.

FTO- ген семіздікпен байланысты және дене салмағы арқылы диабет қаупін жанама түрде жоғарлатады.

SLC30A8- ген инсулин гранулаларындағы мырыш тасымалдауға қатысып, оның мутациялары инсулин секрециясын бұзылуын қарастырады.

HNF1A және *HNF1B*- бұл гендер ұйқы безінің дамуы мен инсулин секрециясына қатысады. Олардың мутациялары *MODY* (жасөспірімдердегі диабет) түріндегі диабетке жаймен шалдықтыруына септігін тигізеді (2 Кесте).

2 Кесте – Қант диабетінің патогенезіне қатысы бар маңызды гендердің және олардың экспрессиясын реттейтін микроРНК молекулалары

Ген	Геннің толық тай атауы	miRNA	miRNA тізбегі	Орналасу аймағы
<i>INS</i>	<i>Insulin</i>	<i>miR-18a-5p</i>	<i>UAAGGUGCAUCUA GUGCAGAUAG</i>	
<i>TCF7L2</i>	<i>Transcription Factor 7-Like 2</i>	<i>miR-5011-5p</i>	<i>UAUAUAUACAGCCAUGCAC UC</i>	610,611,613,615,1108,1145, 1160, 1162
<i>CAPN10</i>	<i>Calpain 10</i>	<i>miR-340-5p</i>	<i>UUAUAAAGCAAUGAGACUG AUU</i>	350, 391
<i>PPARG</i>	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>	<i>miR548am-5p</i>	<i>AAAAGUAAUUGCGGUUUUU GCC</i>	165
<i>KCNJ11</i>	<i>Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 11</i>	<i>miR-4716-5p</i>	<i>UCCAUGUUUCCUUCUUUU UCU</i>	1505
<i>GCK</i>	<i>Glucokinase</i>	<i>miR-6731-5p</i>	<i>UGGGAGAGCAGGGUAUUGU GGA</i>	587
<i>ABCC8</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8</i>	<i>miR-4762-5p</i>	<i>CCAAAUCUUGAUCAGAAGC CU</i>	89
<i>FTO</i>	<i>Fat Mass and Obesity Associated</i>	<i>miR-4744</i>	<i>UCUAAAGACUAGACUUCGC UAUG</i>	831, 1786, 2203

2-кесте жалғасы

HLA-DRB1	HLA class II histocompatibility antigen, DRB1 beta chain	hsa-miR-4764-3p	UUAACUCCUUUACCCAUGG	22
HLA-DQA1	Major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1	hsa-miR-494-3p	UGAAACAUAACACGGGAAACCUC	5,22
SLC30A8	Solute carrier family 30 member 8	hsa-miR-3121-3p	UAAAUAGAGUAGGCAAAGGACA	166
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	hsa-miR-3668	AAUGUAGAGAUUGAUCAAAAU	72
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	hsa-miR-190a-3p	CUAUUAUACAAA CAUAUCCU	21
IL2RA	Interleukin 2 receptor subunit alpha	hsa-miR-2681-3p	UAUCAUGGAG UUGGUAAAGCAC	22

3.2 Биоинформатикалық MirWalk бағдарламасының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

MirWalk бағдарламасы арқылы өзіміздің зерттелініп жатқан ген бөлшегін тауып, оның қант диабетіндегі орнын түсінуге мүмкіндік ала аламыз. *TCF7L2* генін MirWalk сайтына қойып, микроРНК мен байланысын көрдік [25] (8 сурет).

HeFeSonacho — mirwalk.umm.uni-heidelberg.de

mirwalk

HOME FAQ RESOURCES ABOUT

TCF7L2

Details

Entrezid [6934](#)

Genesymbol [TCF7L2](#)

Alias TCF-4;TCF4

Description Homo sapiens transcription factor 7 like 2 (TCF7L2), transcriptvariant 1, mRNA.

Chromosome 10

Ensemblid [ENSG00000148737](#)

Transcripts

Refseq	Ensemblid	Length	Startcds	Endcds
NM_001146274	ENST00000627217	4025	511	2319
NM_001146283	ENST00000355717	4024	511	1980
NM_001146285	ENST00000277945	3956	511	2250
NM_001198525	ENST00000545257	4095	511	1941
NM_001198526	ENST00000629706	3956	511	2250
NM_001198527	ENST00000369395	4020	511	1878
NM_001198528	ENST00000352065	4032	511	1890
NM_001198529	ENST00000704414	3934	511	1890
NM_001198530	ENST00000534894	3781	511	1737
NM_001349870	ENST00000637574	3756	595	1614
NM_001349871	ENST00000369389	3288	247	1146
NM_001363501	ENST00000538897	4003	511	1959
NM_001367943	ENST00000355995	4076	511	2370
NM_030756	ENST00000369397	4007	511	2301

A

HeFeSonacho — mirwalk.umm.uni-heidelberg.de

mirwalk

HOME FAQ RESOURCES ABOUT

TCF7L2

Details

Entrezid [6934](#)

Genesymbol [TCF7L2](#)

Alias TCF-4;TCF4

Description Homo sapiens transcription factor 7 like 2 (TCF7L2), transcriptvariant 1, mRNA.

Chromosome 10

Ensemblid [ENSG00000148737](#)

Transcripts

Refseq	Ensemblid	Length	Startcds	Endcds
NM_001198528	ENST00000352065	4032	511	1890
NM_001198529	ENST00000704414	3934	511	1890
NM_001198530	ENST00000534894	3781	511	1737
NM_001349870	ENST00000637574	3756	595	1614
NM_001349871	ENST00000369389	3288	247	1146
NM_001363501	ENST00000538897	4003	511	1959
NM_001367943	ENST00000355995	4076	511	2370
NM_030756	ENST00000369397	4007	511	2301

Mirna	Refseqid	Genesymbol	Duplex	Score	Position	Binding Site	Au	Me	N Pairings	Targetscan	Mirdb	Mirtarbase
hsa-miR-208a-5p	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	3317,3344	0.71	-6.97	21	—	—	—
hsa-miR-191-5p	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	3601,3626	0.69	-14.322	15	LINK	—	—
hsa-miR-149-3p	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	1957,1981	0.41	-5.227	20	—	—	—
hsa-miR-323a-5p	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	2156,2173	0.65	-4.957	15	—	—	—
hsa-miR-338-3p	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	2676,2701	0.6	-7.494	20	—	—	—
hsa-miR-345-5p	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	1901,1924	0.27	-17.882	16	—	—	—
hsa-miR-346	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	3406,3422	0.69	-14.577	15	—	—	—
hsa-miR-1272	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	2014,2036	0.41	-5.334	14	—	—	—
hsa-miR-3188	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	2826,2851	0.81	-3.793	19	—	—	—
hsa-miR-3919	NM_001349870	TCF7L2	details	0.81	3UTR	3525,3547	0.71	-12.497	14	—	Link	MIRT505418

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 ... »

Export BED Export CSV Filter

B

Score – болжамның сенімділік деңгейі байқалады (0.81 – жоғары ықтималдылық).

ΔG (Au және Me) – байланыс энергиясы, теріс мән – тұрақты байланысқа әкеледі.

N Pairings – микроРНК мен мРНК арасында комплементарлы негіздердің санының жинақтамасы.

In silico зерттеу арқылы *TCF7L2* гені мен әртүрлі микроРНК-лар арасындағы ықтимал өзара әрекеттесулерді бағалауға септігін тигізеді. Мысалы, hsa-miR-3919 молекуласы бұл геннің 3'UTR аймағында байланыс орнын иеленіп, -12.497 ккал/моль энергиямен әрекеттесетіні көрсетілген, бұл – өте тұрақты комплекс түзу мүмкіндігін көрсетеді. МикроРНК құрылымының екінші реттік моделін талдау:

В суретте зерттелген микроРНК молекуласының екінші реттік құрылымы Forna онлайн визуализациялық құралы арқылы ашылып байқалған. Бұл құрылым-микроРНК прекурсорының (pre-miRNA) ілмек (loop) және баған (stem) аймақтарынан құралады. Мұндай құрылым микроРНК-ның ядролық өңделуіне (Drosha ферментімен) және кейінгі кезеңде цитоплазмада Dicer ферментімен өңделуіне әсер етеді [28]. Құрылымның тұрақтылығы мен симметриясы оның функционалды белсенділігіне тікелей өтеді.

Көрсетілген құрылымда: Бүйірлік ілмек пен баған аймақтары айқын көрсетілген. Қос тізбек комплементарлы жұптар арқылы тұрақтанған. Қызыл түспен белгіленген негіздер мутация немесе әлсіз жұпталу аймақтарын белгілеуі мүмкін. Бұл құрылымдық талдау микроРНК-ның биогенезіне, тұрақтылығына және нысандық мРНК-мен өзара әрекеттесу қабілетіне болжам жасауға ықпал етеді.

3.3 Биоинформаткалық TargetScan бағдарламасының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

Зерттелініп жатқан *TCF7L2* генін жоғарыда айтып кеткендей көптеген онлайн платформалар арқылы ізденеміз. Олардың бірі және бірігейі TargetScan бағдарламасы. Бұл сайт көмегімен анықталынып жатқан геннің мүмкін болатын аймақтарын көзбен көру арқылы жүзеге асырамыз (9 сурет).

WNT11	0322563.3	wingless-type MMTV integration site family, member 11	59	Sites in UTR	4	2	1	1	0	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.59	-0.67	N/A
XKR4	0327381.6	XK, Kell blood group complex subunit-related family, member 4	5	Sites in UTR	9	2	2	5	4	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.58	-0.58	N/A
LEMD3	0308330.2	LEM domain containing 3	189	Sites in UTR	9	2	2	5	0	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.58	-0.64	N/A
TECRL	0381210.3	trans-2,3-enoyl-CoA reductase-like	5	Sites in UTR	6	2	0	4	2	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.57	-0.57	N/A
CBX3	0409747.1	chromobox homolog 3	889	Sites in UTR	2	2	0	0	0	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.57	-0.57	N/A
INPP5A	0368594.3	inositol polyphosphate-5-phosphatase, 40kDa	243	Sites in UTR	4	3	0	1	0	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.57	-0.57	N/A
HHIP	0296575.3	hedgehog interacting protein	65	Sites in UTR	45	20	13	12	7	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.56	-2.69	N/A
CSorf58	0593851.1	chromosome 5 open reading frame 58	5	Sites in UTR	1	1	0	0	0	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.56	-0.56	N/A
HCN1	0303230.4	hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 1	5	Sites in UTR	7	2	1	4	6	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.56	-0.67	N/A
TCF7L2	0369386.1	transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)	650	Sites in UTR	4	3	1	0	0	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.56	-0.56	N/A
MKRN3	0314520.3	makorin ring finger protein 3	18	Sites in UTR	4	1	2	1	0	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.55	-0.55	N/A
IRAK1BP1	0369940.2	interleukin-1 receptor-associated kinase 1 binding protein 1	30	Sites in UTR	4	4	0	0	6	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.55	-0.58	N/A
PPP1R1C	0409137.3	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 1C	5	Sites in UTR	6	2	3	1	1	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.55	-0.55	N/A
SLC35E3	0398004.2	solute carrier family 35, member E3	250	Sites in UTR	13	6	2	5	1	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.54	-0.64	N/A
TBX4	0393853.4	T-box 4	21	Sites in UTR	7	3	3	1	0	hsa-miR-5011-5p	N/A	N/A	N/A	-0.54	-0.54	N/A

D

27

Жоғарыда арнайы түсірілген суреттерге түсіндірме жазып кететін болсақ, *TCF7L2* генінің 3' аудармадан кейінгі аймағындағы (3' UTR) эволюциялық консервацияланған тізбектердің салыстырмалы талдауы мен ықтимал микроРНК байланыс учаскелеріне болжам жасалған ақпарат көрсетілген [29]. *TCF7L2* гені *WNT* сигналдық жолының маңызды компоненті және 2 типті қант диабетінің (T2DM) патогенезінде, оның ішінде, ұйқы безінің β -жасушаларының қызметі мен инсулин секрециясына байланысты ауқымды орын алады [30]. Көптік тізбек туралауы, суреттің жоғарғы бөлігінде *TCF7L2* генінің 3' UTR аймағына тиесілі көптік тізбекті туралау (multiple sequence alignment, MSA) бейнеленгенін байқаймыз. Бұл туралауға әртүрлі омыртқалы жануарлар түрлерінің тізбектері кірістірілген, атап айтқанда: адам, шимпанзе, макак (rhesus), тиін, тышқан, егеуқұйрық, қоян, ит, мысық, сиыр, жылқы, піл, опоссум, тауық, кесіртке және *Xenopus tropicalis* және тағы да басқалары кіреді.

MSA-ның мақсаты: Әртүрлі эволюциялық тармақтарда микроРНК байланысатын учаскенің консервация деңгейін бағалау.

Жоғары дәрежеде сақталған (консервацияланған) нуклеотидтер функционалды маңыздылығы жоғары аймақтарды көрсетеді, мысалы, микроРНК элементтері (микроРНК recognition elements, MRES). Туралауда сақталған нуклеотидтер (мысалы, A, U, G, C) сараланған, ал сызықшалар бос орынды немесе сәйкессіздікті білдіреді [31]. Бұл микроРНК байланысатын аймақтың жоғары деңгейде сақталғанын айтады. Оның биологиялық маңыздылығын дәлелдей түседі

МикроРНК мақсатты учаскелеріне болжам, суреттің төменгі жағындағы кестеде *TCF7L2* генінің 3' UTR аймағымен hsa-miR-5011-5p деп аталатын адам микроРНК-сының ықтимал әрекеттесуін болжау нәтижелері қарастырылған. Кестеде бірнеше бағандар сызылып көрсетілген, олардың әрқайсысы нақты параметрлерді алып жатыр:

Мақсатты учаскенің орны (Position): микроРНК байланысатын нуклеотидтер аймағының нақты орны көрсетілген жері.

Сайт түрі (Site type): Мысалы, “8mer” немесе “7mer”, бұл микроРНК арасындағы комплементарлық дәрежесін айқындайды.

Context++ ұпайы және басқа көрсеткіштер: Бұл мәндер микроРНК әрекеттесуінің тиімділігін, байланыс тұрақтылығын және эволюциялық сақталуын сипаттап, ауқымды орынды алып тұрады.

Predicted relative Kd: Байланыс күшін сипаттайтын шамамен болжамды диссоциация константасы болып табылады. Бұл деректер *TCF7L2* генінің посттранскрипциялық регуляциясында hsa-miR-5011-5p микроРНК-сының маңызды рөл атқаруы мүмкін екендігін көрсетеді, ал бұл байланыс 2 типті қант диабетімен байланысты зерттеулер үшін маңызды биомаркер болу үшін қол ұшын тигізе алады [32].

3.4 MiRDB бағдарламасының көмегімен жүргізілген салыстырмалы жұмыстар.

MiRDB бағдарламасында жүргізілген зерттеулерде де біз *TCF7L2* генін және miR-21 молекуласын қарастырған болатынбыз. Бұл бағдарламада *TCF7L2* генін нысана ретінде танитын 39 МикроРНК тізімін шығарылып көрсетті (10-сурет).

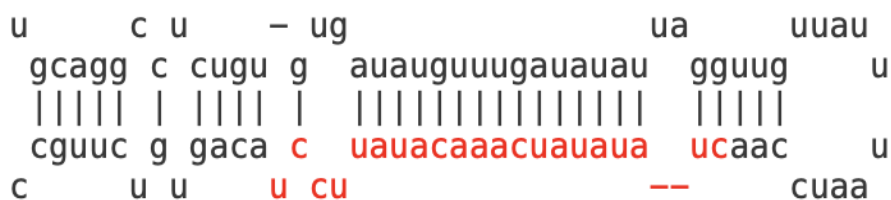
Target Detail	Target Rank	Target Score	miRNA Name	Gene Symbol	Gene Description
Details	1	100	hsa-miR-5011-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	2	100	hsa-miR-190a-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	3	99	hsa-miR-499b-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	4	99	hsa-let-7f-2-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	5	99	hsa-miR-1185-1-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	6	99	hsa-miR-499a-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	7	99	hsa-miR-1185-2-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	8	98	hsa-miR-548h-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	9	98	hsa-miR-548a	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	10	98	hsa-miR-548d-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	11	98	hsa-miR-548bb-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	12	98	hsa-miR-548z	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	13	97	hsa-miR-493-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	14	96	hsa-miR-135b-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	15	96	hsa-let-7c-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	16	96	hsa-miR-877-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	17	96	hsa-miR-135a-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	18	96	hsa-miR-6512-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	19	94	hsa-miR-6716-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	20	94	hsa-miR-181c-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	21	94	hsa-miR-520d-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	22	94	hsa-miR-655-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	23	94	hsa-miR-181d-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	24	94	hsa-miR-524-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	25	94	hsa-miR-4262	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	26	94	hsa-miR-4719	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	27	94	hsa-miR-181a-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	28	94	hsa-miR-374c-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	29	94	hsa-miR-4261	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	30	94	hsa-miR-181b-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	31	94	hsa-miR-513b-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	32	93	hsa-miR-6716-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	33	93	hsa-miR-4789-5p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	34	93	hsa-let-7a-2-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	35	93	hsa-miR-548v	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	36	93	hsa-let-7g-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	37	92	hsa-miR-3119	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	38	92	hsa-miR-380-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2
Details	39	92	hsa-miR-6851-3p	TCF7L2	transcription factor 7 like 2

10 сурет - *TCF7L2* генінің нысана ретінде танитын 39 МикроРНК тізімі.

Осы тізім ішінен қант диабетіне ауруына тікелей қатысы бар 7 МикроРНК анықтадық (3-кесте). Сонымен қатар, hsa-miR-5011-5p-тің miRDB бағдарламасына кіру арқылы нуклеотидтік тізбегін көре аламыз (11-сурет).

3 Кесте MiRDB бағдарламасынан анықталған қант диабеті ауруы қатысы бар МикроРНК тізімі

МикроРНК атауы	Қант диабеті ауруы қатысы
hsa-miR-5011-5p	Иммундық жауапты және қабыну процестерін қадағалайды. 1-типті диабетте бұл МикроРН төмендеп, β -жасушалардың аутоиммунды бұзылуына ықпал етуі мүмкін.
hsa-miR-190a-3p	Т-жасушалардың белсенділігін көбейтіп, қабыну реакцияларын күшейтеді. Бұл 1-типті диабеттің аутоиммунды механизмдеріне әсері.
hsa-miR-190a-3p	Иммундық жасушалардың дифференциациясы мен β -жасушалардың тіршілігіне ықпал етеді. Оның жоғарылауы β -жасушалардың апоптозын күшейтуіне жол береді.
hsa-miR-499b-3p	β -жасушалардың тіршілігі мен инсулин секрециясын сақтайды. Бұл miRNA-ның жоғарылауы β -жасушалардың дисфункциясына әкелуі мүмкін.
hsa-let-7f-2-3p	Клеткалардың өсуі мен дифференциациясына атсалысады. Оның өзгерістері β -жасушалардың қызметіне ықпал етеді.
hsa-miR-499a-3p	Иммундық жүйенің реттелуіне қатысады. Бұл miRNA-ның төмендеуі аутоиммунды реакцияларды көбейтуі мүмкін.
hsa-miR-548h-3p	Гипоксия жағдайында клеткалардың тіршілігін қамтамасыз етеді. Оның жоғарылауы β -жасушалардың стресс жағдайында тіршілігін сақтауға көмектеседі.

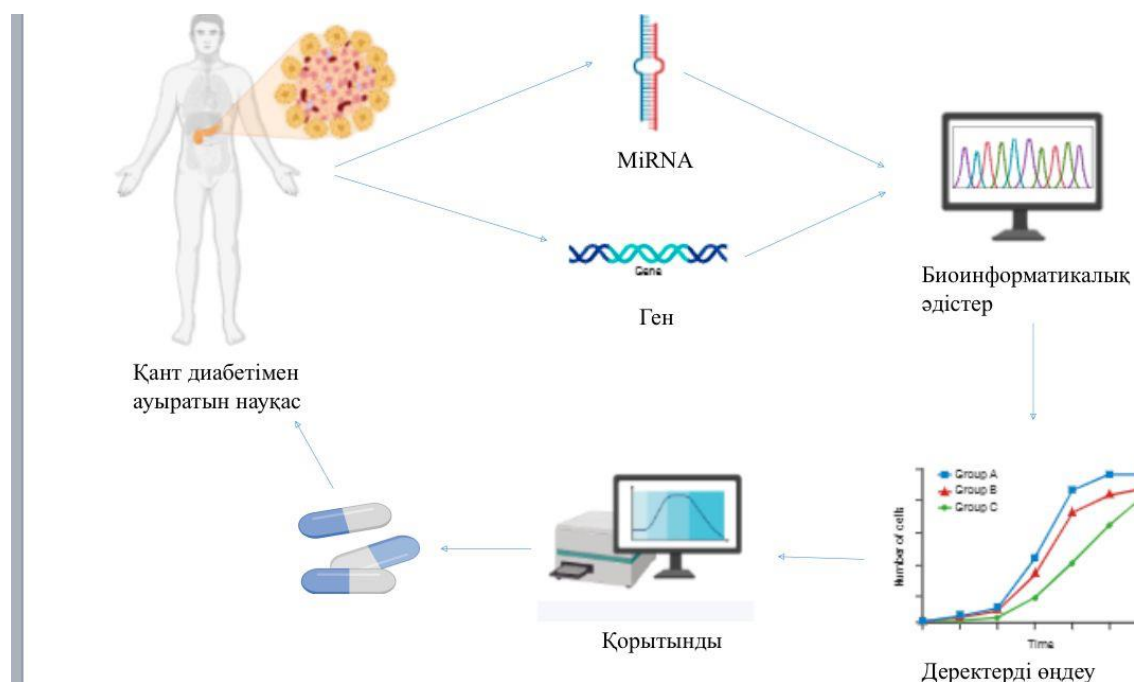


11 сурет - hsa-miR-5011-5p-тің miRDB бағдарламасында анықталған 3-UTR аймағында байланысу суреті.

3.5 BioRender, бағдарламасы арқылы эксперименттік стратегия әзірлеу.

Қант диабеті ауруын алдын алу және емдеу әдістерін құру мақсатында жүргізілетін эксперименттік жоспар алдын ала әдебиетке шолудан басталады. Сонымен қатар, қант диабеті ауруына қатысты ең соңғы ғылыми мақалаларды талдау, микроРНК және олардың мақсатты гендерінің аурудағы рөлін зерттеген жұмыстарды қарастыру және клиникалық зерттеулер мен *in vitro/in vivo* модельдердегі нәтижелерді жинақтаймыз. Біз бұл эксперименттік стратегияны әзірлеу үшін, BioRender сайтын қолданамыз. Біз бұл онлайн сайт арқылы

көптеген жоспарларымызбен, жаңа ойларымызды иллюстрациялар көмегімен жүзеге асырамыз (12-сурет).



12 сурет – «Диабетпен ауыратын науқастарда miRNA-мен ген өзара әрекеттестігін талдау» .

Біздің бұл стратегиялық жоспарымыз, қант диабеті ауруына шалдыққан адамдарға жаңа биоинформатикалық құрал жасау мақсатында жүзеге асырдық. Сонымен қатар болашақта, қант диабетінің ерте алдын алу шараларын көбейту, барынша аурудан жазылу жолдарын іздеп, науқастарға көмектесу. Тақырыбымыз «Диабетпен ауыратын науқастарда miRNA-мен ген өзара әрекеттестігін талдау» деп қойған болатынбыз. Себебі, қазір ғылым мен білімнің дамыған заманында генетикалық инженерияның алар орны ұшар теңіз.

Жалпы жасалған 12-суретке түсіндірме берер болсақ, микроРНК мен ген экспрессиясы арасындағы байланысты зерттеу арқылы қант диабетінің молекулалық негізін түсініп, терапевтік жолдарды байқау. Әрбір қойылған элементтік өзіндік мәні яғни, науқастың ұлпаларынан немесе қанынан бөлініп алынған микроРНК және гендер зерттеудің басты объектілері болып бекітіледі. микроРНК мен гендердің өзара әрекеті қант диабеті сияқты аурулардың даму механизмін түсінуге жол ашады. микроРНК мен гендік мәліметтер арнайы биоинформатикалық құралдар мен бағдарламалар арқылы өңделеді. Біз бұл жерде жоғарыда көргендей, биоинформатикалық платформаларды MirWalk, TargetScan сайттарын қолдана отырып болжамды гендердің кестесін алып, график түрінде көрдік. Келесі кезекте сайттардан алынған нәтижелерді арнайы деректерді өңдеу базасына жібереміз. Яғни, ол кезде мәліметтер статистикалық және графикалық тәсілдер арқылы талданып, нәтижесінде ген айырмашылықтары мен ұқсастықтарын ала аламыз. Белгілі бір микроРНК -ның диабетке тән гендерді басатыны немесе белсендіретіні анықталады. Гендердің

өзара әрекеті диабеттің диагностикасы мен болжамын жақсартуға негіз болып табылады. Бұл ақпарат биомаркерлерді және дәрілік нысаналарды (drug targets) анықтау үшін қолданылады. Қорытындылай келе, алынған нәтижелерді арнайы био маркерлік препарат жасап табу үшін ойымызды жүзеге асырамыз. Берілген схема арқылы сонымен қатар, қант диабетінің молекулалық механизмдерін зерттеудегі *in silico* тәсілдердің интеграцияланған моделі ретінде қарастырамыз. Осы құралған жоспардың негізгі тиімді жақтары да бар әрине ол, материал шығынын азайтады, біз ол жерде бір немесе бірнеше барлығына қол жетімді гендерді қолдана аламыз. Сонымен қатар, уақыт жағынан ұта аламыз және жаңа ғылыми гипотезалар ұсынамыз.

Күтілетін нәтижелер: Берілген *in silico* зерттеу жұмысы барысында қант диабетімен ауыратын науқастарға қатысты микроРНК мен ген экспрессиясы деңгейіндегі биомолекулярлық өзгерістерді жүйелі түрде талдау жүргізіледі. Анықталған микроРНК молекулалары диабеттің ерте диагностикасы мен прогнозын болжау үшін әлеуетті биомаркерлер ретінде ұсынылады. Қант диабетінің дамуында және асқынуында маңызды рөл атқаратын молекулалық жолдар (мысалы, инсулин сигнализациясы, глюкоза метаболизмі, қабыну жолдары) ерекшеленіп көрсетіледі. *In silico* талдаулардан алынған гипотезалар *in vitro* немесе *in vivo* модельдерде қосымша тексеруді қажет. Жоба нәтижесінде қазіргі биомолекулалық деректерді өңдеуде биоинформатикалық әдістердің жоғары тиімділігі мен сенімділігі көрсетіледі.

ҚОРЫТЫНДЫ

Бұл дипломдық жоба қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекулаларының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеуге арналған. Зерттеудің өзектілігі қазіргі таңда қант диабетінің ерте диагностикасына арналған сенімді биомаркерлердің қажеттілігімен және *in silico* тәсілдердің уақыт пен қаржы үнемдеудегі тиімділігімен негізделініп отыр. Жұмыста көрсетілгендей, қант диабеті патогенезіне қатысы бар негізгі гендер мен оларды реттейтін микроРНК молекулалары анықталып, олардың арасындағы ықтимал байланыстар MirWalk, TargetScan және miRDB биоинформатикалық платформалары арқылы талданды.

Зерттеу нәтижесінде қант диабетіне қатысы бар маңызды гендер (*INS*, *TCF7L2*, *CAPN10*, *PPARG*, *KCNJ11*, *GCK*, *ABCC8*, *FTO*, *HLA-DRB1* және басқалар) және олардың экспрессиясын реттейтін тиісті микроРНК молекулалары (мысалы, *hsa-miR-5011-5p*, *hsa-miR-190a-3p*) анықталды. TargetScan және miRDB платформаларындағы *in silico* талдау барысында *TCF7L2* генінің 3'UTR аймағында байланысатын микроРНК учаскелері болжанып, олардың жоғары консервацияланғандығы дәлелденді. Сонымен қатар, BioRender платформасы арқылы микроРНК мен гендер арасындағы өзара әрекеттесуді бейнелейтін болжамды эксперименттік стратегия әзірленді.

Жұмыстың негізгі ғылыми нәтижесі ретінде қант диабетімен байланысты кейбір микроРНК молекулаларының диагностикалық әлеуеті жоғары екендігі көрсетілді. Әсіресе *hsa-miR-5011-5p* молекуласы *TCF7L2* генінің регуляциясында маңызды рөл атқаруы мүмкін екендігі анықталды. Бұл нәтиже микроРНК молекулаларын қолдана отырып қант диабетін ерте анықтауға бағытталған болашақ зерттеулерге негіз бола алады. Жалпы алғанда, жүргізілген биоинформатикалық зерттеулер қант диабетінің молекулалық механизмдерін тереңірек түсінуге және аурудың ерте диагностикасына арналған жаңа биомаркерлерді анықтауға мүмкіндік береді. Осы дипломдық жобаның нәтижелері болашақта клиникалық зерттеулермен толықтырылып, практикалық медицинада қолдануға жағдай жасайды.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

RNA (ribonucleic acid) – рибонуклеин қышқылы

miRNA (microRNA) – микро-рибонуклеин қышқылы

In silico – компьютерлік модельдеу

In vitro – зертханалық жағдайда орындалуы

In vivo – тірі ағзада жүзеге асуы

WNT – жасуша сигналдары

ПАЙДАЛАНҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Diabetes Blue Circle Symbol. International Diabetes Federation (17 Наурыздың 2017).
2. Resuscitation Great. Sir Edward Sharpey-Schafer and his simple and efficient method of performing artificial respiration. Resuscitation. 2004 May;61(2):113-6
3. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL (July 2014). "Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association". Diabetes Care. 37 (7): 2034–54. doi:10.2337/dc14-1140. PMC 5865481.
4. Drewes AM, Arlien-Søborg MC, Lunde Jørgensen JO, Jensen MP. [Acromegaly and symptoms of the motor apparatus]. Ugeskr Laeger. 2018 Nov 12;180(46).
5. Pazarlı AC, Köseoğlu Hİ, Kutlutürk F, Gökçe E. Association of Acromegaly and Central Sleep Apnea Syndrome. Turk Thorac J. 2019 Apr;20(2):157-159.
6. Postma MR, Wolters TLC, van den Berg G, van Herwaarden AE, Muller Kobold AC, Sluiter WJ, Wagenmakers MA, van den Bergh ACM, Wolffenbuttel BHR, Hermus ARMM, Netea-Maier RT, van Beek AP. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol. 2019 Jan 01;180(1):1- 9.
7. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary. 2017 Feb;20(1):22-32.
8. <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/6/1220/137694/The-Role-of-TCF7L2-in-Type-2-Diabetes>.
9. <https://diabetesjournals.org/view-large/figure/3977698/db200573f1.jpeg>.
10. Paton RC, Kernoff PB, Wales JK, McNicol GP. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 Oct 17;283(6298):1018-20. doi: 10.1136/bmj.283.6298.1018.
11. ЦАХАЛ. Атлас диабета. Международный Диабет Фед. 2019, 1, 10-15.
12. Аличич, Р.З.; Руни, М.Т.; Таттл, К.Р. Диабетическая Болезнь Почек. Клин. Дж. Ут. Соц. Нефрол. 2017, 12, 2032–2045.
13. Толман, К.Г.; Фонсека, В.; Далпяз, А.; Тан, М.Х. Спектр заболеваний печени при диабете 2 типа и лечение пациентов с диабетом и заболеваниями печени. Diabetes Care 2007, 30, 734–743.
14. Коллинз, К.К. Связь Диабета И Рака. Диабет Спектр. 2014, 27, 276–280.
15. Буйссхарт, М.; Бергман, М. Определение преддиабета. Мед. Клин. Н. Ут. 2011, 95, 289–297.
16. Бансал, Н. Диагностика и лечение преддиабета: обзор. Мир Дж. Диабет 2015, 6, 296–303.
17. Кек, Дж.В.; Томас, А.Р.; Иероним, Л.; Ропер, К.Л. Знания, отношение и практика преддиабета в академической практике семейной медицины. J. Ут. Совет Фам. Мед. 2019, 32, 505–512.
18. Олдерман, М.Н. Преддиабет: неисследованный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Дж. Гипертензия. 2021, 39, 42–43.
19. Лонг, Дж.; Ян, З.; Ван, Л.; Хан, И.; Пэн, С.; Ян, К.; Ян, Д. Метаболические биомаркеры сахарного диабета 2 типа и преддиабета: систематический обзор и метаанализ. ВМС Эндокр. Бессрядь. 2020, 20, 1-17.

20. Бергман, М.; Абдул-Гани, М; ДеФронцо, Р.А.; Манко, М.; Сести, Г.; Фиорентино, Т.В.; Сериелло, А.; Ри, М.; Филлипс, Л.С.; Чунг, С.; и др. Обзор методов выявления гликемических нарушений. *Диабет Рез. Клин. Практиковать*. 2020, 165, 108233.
21. Люк, К.; Шрамм-Люк, А.; Гузик, Т.Дж.; Николайчик, Т.П. Окислительный стресс и воспалительные маркеры при преддиабете и диабете. *Дж. Физиол. Фарм.* 2019, 70, 809–824.
22. Торенс, Б.; Родригес, А.; Кручани-Гульельмаччи, С.; Виггер, Л.; Ибберсон, М.; Магнан, С. Использование доклинических моделей для выявления маркеров восприимчивости к диабету 2 типа и новых регуляторов секреции инсулина - шаг к точной медицине. *Мол. Метаб.* 2019, 27, S147–S154.
23. Арнет, Б.; Арнет, Р.; Шамс, М. Метаболизма диабета 1 и 2 типа. *Международный Дж. Мол. Научная* 2019, 20, 2467.
24. L.A. DiMeglio, C. Evans-Molina, R.A. Oram Type 1 diabetes *Lancet*, 391 (10138) (2018), pp. 2449-2462.
25. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2022 abridged for primary care providers *Clin Diabetes*, 40 (1) (2021), 10.2337/cd22-as01.
26. A.A.S. Akil, E. Yassin, A. Al-Maraghi, E. Aliyev, K. Al-Malki, K.A. Fakhro Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era *J. Transl. Med.*, 19 (2021), p. 137, 10.1186/s12967-021-02778-6.
27. M. Banday, A. Sameer, S. Nissar Pathophysiology of diabetes: an overview *Avicenna J. Med.*, 10 (4) (2020), pp. 174-188, 10.4103/ajm.ajm_53_20.
28. U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari, A. Larrea-Sebal, H. Siddiqi, B. Uribe, *et al* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus *J. Mol. Sci.*, 21 (17) (2020), p. 6275, 10.3390/ijms21176275.
29. I. Kyrou, C. Tsigos, C. Mavrogianni, G. Cardon, V. VanStappen, J. Latomme, *etal*. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: a narrative review with emphasis on data from Europe *BMC Endocr. Disord.*, 20 (S1) (2020), p. 134, 10.1186/s12902-019-0463-3 View at publisher.
30. C.J. Bailey, C. Day Treatment of type 2 diabetes: future approaches *Br. Med. Bull.*, 126 (1) (2019), pp. 123-137, 10.1093/brimed/ldy013 View at publisher.
31. G. Li, T. Wei, W. Ni, A. Zhang, J. Zhang, Y. Xing, *et al*. Incidence and risk factors of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Qingdao, China *Front. Endocrinol.*, 11 (2020), p. 636, 10.3389/fendo.2020.00636 View at publisher.
32. P. Šimják, A. Cinkajzlová, K. Anderlová, A. Pařízek, M. Mráz, M. Kršek, *et al*. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus *J. Endocrinol.*, 238 (2) (2018), pp. R63-R77, 10.1530/JOE-18-0032.



SATBAYEV
UNIVERSITY

Satbayev University,

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының
4 курс студенттері Өсербаева Қасиет пен Мухитов Ақылжанның

«Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі
диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеу» дипломдық
жобасына

ПІКІР

Өсербаева Қасиет пен Мухитов Ақылжанның «Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеу» атты дипломдық жұмысы қазіргі медициналық биоинформатика мен молекулалық диагностика бағыттарында жазылған өзекті зерттеу болып табылады. Жоба авторлары *in silico* әдістерді қолдана отырып, микроРНК молекулалары мен қант диабетінің патогенезіне қатысы бар нысана-гендер арасындағы өзара әрекеттесуді болжауға тырысқан. Бұл ғылыми тұрғыдан құнды болғанымен, жұмыс барысында бірқатар әдістемелік және құрылымдық кемшіліктер байқалды.

Әдеби шолу жалпы мазмұнды қамтығанымен, шолудың тереңдігі мен ғылыми талдауы жеткіліксіз – тақырып аясындағы заманауи зерттеулерге критикалық баға берілмеген. Сонымен қатар, микроРНК-лардың биологиялық рөлі мен нақты аурулармен байланысы тек сипаттама түрінде ғана берілген, ал нақты салыстырмалы талдаулар мен гипотезалар негізделмеген.

Биоинформатикалық платформалар (miRWalk, TargetScan, miRDB) қолданылғанымен, нәтижелердің интерпретациясы мен биологиялық маңыздылығы толық ашылмаған. Жұмыстың визуалдық тұстары назар аударарлық болғанымен, аналитикалық тереңдік пен биомаркер ретінде микроРНК-ның нақты диагностикалық құндылығы туралы тұжырымдар әлсіз қалып қойған.

Бірлесіп жұмыс істеу нәтижесінде студенттер белгілі бір көлемдегі материал жинағанымен, ғылыми ой қорыту, деректерге сыни талдау жасау және нақты қорытынды шығару жағынан қосымша жұмыс талап етіледі.

Қорытынды: Жұмыс *in silico* зерттеу бағытының негізгі кезеңдерін қамтығанымен, ғылыми көзқарас пен деректерді интерпретациялау жағынан әлі де жетілдіруді қажет етеді. Дегенмен, жобаның жалпы бағыты мен орындалған көлемі бакалавриат деңгейіне сай келеді. Қорғауға ұсынылады, «жақсы» деген бағамен, 96 балл қою орынды 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,
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының
4 курс студенттері Өсербаева Қасиет пен Мухитов Ақылжанның

«Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеу» дипломдық жобасына

ПІКІР

Дипломдық жоба – «Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНК молекуласының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеу» – қазіргі таңда өзекті ғылыми бағыттардың бірі болып табылады. Бұл жұмыс молекулалық диагностика мен биоинформатиканың тоғысында жатқан кешенді зерттеу болып табылады. Авторлар өз жұмысында *in silico* әдістер арқылы қант диабетінің патогенезіне қатысы бар негізгі гендер мен оларды реттейтін микроРНК молекулаларын анықтау мәселесін қарастырып, олардың ықтимал өзара әрекеттесу механизмдерін MirWalk, TargetScan және miRDB платформалары көмегімен зерделеген.

Студент Өсербаева Қасиет пен Мухитов Ақылжан зерттеу жұмысын жүйелі түрде жүргізіп, микроРНК-дың нысана-гендермен байланысын болжау нәтижелерін нақты визуализациялармен ұсынған. Жұмыс барысында пайдаланылған дереккөздер, зерттеу әдістері мен ғылыми негіздеме қазіргі заманғы молекулалық биология талаптарына сәйкес келеді. Сонымен қатар, алынған нәтижелер BioRender платформасында әзірленген сызбалармен толықтырылған, бұл жұмыстың көрнекілігін арттырып отыр.

Дипломдық жобаның құрылымы мен мазмұны қалыптасқан талаптарға толықтай сай келеді. Жұмыс барысында авторлар ғылыми әдебиеттерге кең көлемде шолу жасап, биоинформатикалық құралдарды тиімді қолдана білген. Сонымен қатар, тақырыптың клиникалық маңыздылығы мен қолданбалы әлеуеті жақсы сипатталған.

Жалпы, дипломдық жұмыс мазмұны жағынан түсінікті, ғылыми тұрғыдан негізделген және практикалық маңызы бар. Студенттер зерттеуге жауапкершілікпен қарап, тапсырманы тиісті деңгейде орындады. Жақсы деп бағалап бакалавр академиялық дәрежесін беруге ұсынамын.

Ғылыми жетекшісі: Satbayev University,
Химиялық және биохимиялық инженерия
кафедрасының қауымдастырылған профессоры, PhD.  Белкожаев А.М.



Отчет подобия

Метаданные

Название организации

Satbayev University

Название

Қант диабетімен ауыратын науқастарда микроРНҚ молекуласының биомаркер ретіндегі диагностикалық құндылығын биоинформатикалық әдістермен зерттеу

Автор

Научный руководитель / Эксперт

Өсербаева Қасиет Алмасханқызы, Мухитов Ақылжан СерікұлыАяз Белкожаев

Подразделение

ИГИНГД

Объем найденных подобий

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



5858

Количество слов



47877

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		12
Интервалы		0
Микропробелы		15
Белые знаки		2
Парафразы (SmartMarks)		17

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/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	37 0.63 %

2	Топырақтың токсинділігін анықтау үшін экспресс-тесттер құрастыру 6/6/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	15 0.26 %
3	Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНК-ның реттеуші рөлін зерттеу 6/6/2024 Satbayev University (ИГИНГД)	15 0.26 %
4	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	12 0.20 %
5	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	11 0.19 %
6	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	11 0.19 %
7	http://www.alzdata.org/file/HP_all_adj.txt	11 0.19 %
8	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	10 0.17 %
9	http://www.alzdata.org/file/HP_all_adj.txt	10 0.17 %
10	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	10 0.17 %

из базы данных RefBooks (0.00 %)

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

из домашней базы данных (1.26 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	44 (4) 0.75 %
2	Топырақтың токсинділігін анықтау үшін экспресс-тесттер құрастыру 6/6/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	15 (1) 0.26 %
3	Тұмау вирусының инфекциясындағы микроРНК-ның реттеуші рөлін зерттеу 6/6/2024 Satbayev University (ИГИНГД)	15 (1) 0.26 %

из программы обмена базами данных (0.00 %)

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

из интернета (2.99 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	http://www.alzdata.org/file/HP_all_adj.txt	81 (10) 1.38 %

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	67 (5) 1.14 %
3	https://official.satbayev.university/download/document/25645/2022_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%9D%D1%83%D1%80%D0%B8%D0%BC%20%D0%96%D2%B1%D0%BB%D0%B4%D1%8B%D0%B7.pdf	18 (3) 0.31 %
4	https://wikimill.com/en/Major_histocompatibility_complex	9 (1) 0.15 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

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