

эксперименты показали, что модель XGBoost обладает значительно более низкими значениями абсолютной ошибки, чем модели KNN, Lasso, Ridge. На основании построенной модели мы определили сплайсинговые события, ассоциированные с плохим прогнозом, для каждого типа опухоли из проекта TCGA. Также мы предложили список сплайсинговых регуляторов, ассоциированных с aberrантным альтернативным сплайсингом для каждого типа рака из проекта TCGA. Построенная модель была валидирована при помощи данных eCLIP и shRNA секвенирования консорциума ENCODE. В своей предыдущей работе мы показали, что различные типы химиотерапевтических препаратов приводят к одинаковым изменениям в альтернативном сплайсинге. Более того, удержания интрона в сплайсинговых факторах оказались наиболее частым событием альтернативного сплайсинга после воздействия различных типов химиотерапии. На основании построенной модели мы показали, что эти сплайсинговые события задействованы в петлях авторегуляторной обратной связи. Сплайсинговые факторы связываются со своей пре-мРНК и способствуют удержанию интронов в конечной транскрипте. *Работа поддержана Грантом 075-15-2019-1669 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.*

## ОЦЕНКА ГЕТЕРОГЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТЧНОЙ ЛИНИИ HepG2 НА ОСНОВЕ ТРАНСКРИПТОМНЫХ ДАННЫХ

**В.А. Арзуманян, М.А. Пятницкий, Е.В. Поверенная**

*Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва*

Считается, что клеточные линии имеют воспроизводимый молекулярный профиль, что позволяет сопоставлять полученные на конкретных линиях результаты. Молекулярные профили клеточной линии воспроизводимы и уникальны. Несмотря на заявленную молекулярную «стабильность» клеточных линий, недавнее широкомасштабное исследование линии HeLa показало, что клеточные линии одного типа могут существенно различаться между собой по геномному и транскриптомному профилю (Liu Y. et al, 2019).

Опухолевая клеточная линия HepG2 часто используется в качестве модели для исследования метаболизма лекарств, раковых процессов и др. Таким образом, для корректного использования этой клеточной линии необходимо проверить ее гетерогенность на различных молекулярных уровнях. Целью данного исследования является оценить воспроизводимость транскриптомного профиля опухолевой клеточной линии HepG2.

Для исходной клеточной линии HepG2 было проведено секвенирование с помощью технологий Illumina и Oxford Nanopore в трех и пяти технических повторах. Было показано, что данные, полученные с помощью этих технологий, имеют высокую степень корреляции по уровню геномной экспрессии ( $R^2=0,82$ ). Тем не менее, технические повторы, выполненные с использованием Oxford Nanopore, отличаются меньшей воспроизводимостью ( $R^2=0,85$ ), чем в случае использования Illumina ( $R^2=0,96$ ). Полученные образцы также были проанализированы на предмет транскриптов, образованных в результате несинонимичных однонуклеотидных замен и альтернативного сплайсинга. Суммарно было выявлено 4506 мутаций и 84105 сплайс-вариантов, при этом, в силу особенностей технологий, пересечение между результатами для разных платформ составило 30% и 63%.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ собственных результатов секвенирования клеточной линии HepG2 и данных для этой клеточной линии, депонированных в репозиторий SRA NCBI, полученных технологиями Illumina (25 образцов). Было выявлено высокое значение корреляции по уровню геномной экспрессии. Анализ транскрибируемых мутаций и сплайс-вариантов показал высокую гетерогенность.

Таким образом, наблюдаемая гетерогенность клеток HepG2 должна быть учтена при проведении протеоеномных и прототранскриптомных исследований. *Данная работа выполнена в рамках гранта РФФ № 20-14-00328.*

## ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ АНТИГЕНОВ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАКА ЯИЧНИКА

**Р.А. Власенкова, Д.Н. Конышева, Р.Г. Киямова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань*

Выявление новых молекулярных маркеров важно для прецизионной диагностики и терапии онкологических заболеваний. Раково-тестикулярные антигены (РТА) – это группа белков, экспрессия которых ограничена мужскими зародышевыми клетками, однако при раке эти антигены начинают экспрессироваться опухолевыми клетками, что делает их потенциальными опухолевыми маркерами. Открытые базы данных, включающие в себя результаты больших исследований являются бесценным источником для поиска новых опухолевых маркеров в том числе, среди РТА. Целью данного исследования является характеристика мутационного профиля раково-тестикулярных антигенов в качестве потенциальных прогностических маркеров рака яичников на основе исследований из открытых баз данных. Нами были собраны данные 19981 образцов в 5 исследованиях рака яичника из трех баз данных (cBioPortal, TCGA; cBioPortal, Genie; ICGC). На основе собранных данных был проведен анализ мутационного профиля 31 раково-тестикулярных антигена, а также зависимость продолжительности жизни пациентов от наличия мутаций в антигенах. В общей сложности выявлено 8090 мутаций в 31 раково-тестикулярном антигене. Среди них определены 417 функционально значимых миссенс-мутаций в 6 антигенах (ACRBP, AKAP3, GAGE1, KDM5B, PRAME, SSX4) с помощью 5 инструментов предсказания функциональной значимости мутаций – PROVEAN, SIFT, PolyPhen-2, FATHMM, Mutation Assessor. Продолжительность жизни пациентов достоверно ниже в исследованиях рака яичников при наличии мутации в следующих антигенах: ACRBP, AKAP3, CCT4, CT45A5, GAGE1, GAGE2A, KDM5B, MAGEA1, MAGEA10, MAGEA4, MAGEC1, PIWIL1, PIWIL2, PIWIL4, PRAME, SPA17 (оценка Каплана-Мейера,  $p<0,05$ ). Таким образом, нами были найдены 417 функционально значимых мутаций в 6 раково-тестикулярных антигенах, и показана зависимость продолжительности жизни пациентов от наличия мутаций в 16 РТА. Среди них, антигены CCT4 и PIWIL4 являются новыми потенциальными маркерами рака яичника и требуют дальнейшего более углубленного изучения. *Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета и при поддержке РФФ в рамках проекта № 20-14-00166.*