

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Направление: 06.03.01 - Биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ПРЕДСКАЗАНИЕ МУТАЦИОННЫХ ГОРЯЧИХ ТОЧЕК, ЛИНЕЙНЫХ
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ И ТРЕХМЕРНЫХ ОБЛАСТЕЙ ДЛЯ
БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА RAS: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Работа завершена:

" ___ " июня 2022 г.  (И.А. Цалковский)

Работа допущена к защите:

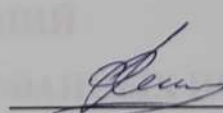
Научный руководитель

к.б.н., в.н.с

" ___ " июня 2022 г.  (И.Г. Серебрянский)

Научный руководитель

д.б.н., доцент

« » июня 2022 г.  (А.Р. Каюмов)

и. о. заведующего кафедрой

д.б.н., доцент

" ___ " июня 2022 г.  (А.Р. Каюмов)

Казань-2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	5
1.1 Драйверные мутации	5
1.2 Длинные хвосты	8
1.3 Хотспоты	9
1.4 Белки семейства RAS	10
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	17
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	17
2.1 Комплексное геномное профилирование	17
2.2 Статистический анализ	17
2.3 Даунсемплинг	17
2.4 Идентификация линейных, скользящих и 3D хотспотов	18
2.5 Определение “истинных” хотспотов	18
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	20
3.1 Характеристика набора данных	20
3.2 Определение “истинных” линейных хотспотов KRAS	22
3.3 Определение “истинных” скользящих хотспотов KRAS	23
3.4 Определение “истинных” трехмерных хотспотов KRAS	24
3.5 Аналогичные расчеты для генов NRAS, HRAS и клинических категорий MT-L/H для KRAS	25
3.6 Оценка чувствительности и специфичности алгоритмов	27
ВЫВОДЫ	33
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	34
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	35

ВВЕДЕНИЕ

Рак толстой кишки (колоректальный рак, КРР, или colorectal cancer, CRC) на сегодняшний день остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире (DeBarros *et al.*, 2013). Данный термин объединяет различные злокачественные эпителиальные опухоли ободочной и прямой кишки. Во всем мире КРР занимает четвертое место в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин и третье у мужчин, 20 лет назад КРР занимал 6 место. Каждый год обнаруживается более чем 1,2 млн. новых случаев во всем мире. В Российской Федерации ежегодно данный диагноз ставится 57000 человек. Согласно прогнозам число вновь заболевших к 2035 г. составит примерно 1,36 млн мужчин и 1,08 млн женщин (Хатьков с соавт., 2016). Две трети всех случаев колоректального рака возникает в более развитых регионах мира (Шаназаров с соавт., 2014).

В России смертность населения от КРР занимает второе место после рака легкого. Связано это с неудовлетворительной ранней диагностикой, так как на момент постановки диагноза лишь у 20% больных обнаруживаются начальные стадии заболевания, у каждого третьего присутствуют отдаленные метастазы (Водолажкий с соавт., 2014).

Для лечения КРР, связанного с мутациями в гене KRAS, используется подход таргетной терапии, который может быть направлен как на саму молекулу мутантного белка, так и на нисходящие сигнальные пути, в которых этот белок участвует. В зависимости от того, в каком функциональном участке белка произошла мутация, зависит то, какая терапия будет наиболее эффективной. Но далеко не все мутации несут с собой риск развития рака - такие мутации называются пассажирскими. Для определения хотспотов, то есть точек, которые мутируют с частотой большей, чем случайная, были разработаны разные статистические подходы, благодаря которым были определены каноничные горячие точки, мутации в которых являются драйверными. К сожалению, успех таких подходов напрямую зависит от количества доступных данных, так как некоторые драйверные мутации

встречаются в выборках крайне редко и не определяются статистическими методами как значимые, образуя так называемый “длинный хвост”, в который входят все редко встречающиеся мутации.

Цель: на основе набора данных идентифицировать линейные, трехмерные и скользящие хотспоты в генах семейства RAS.

Задачи:

- 1) идентифицировать горячие точки в генах KRAS, NRAS, HRAS.
- 2) определить полный каталог хотспотов для гена KRAS.
- 3) определить самый эффективный алгоритм поиска хотспотов.

СПРАВКА

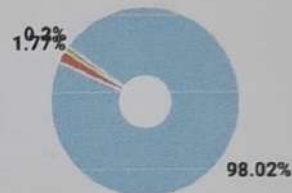
о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Цалковский Иван Алексеевич
Самоцитирование
рассчитано для: Цалковский Иван Алексеевич
Название работы: ПРЕДСКАЗАНИЕ МУТАЦИОННЫХ ГОРЯЧИХ ТОЧЕК, ЛИНЕЙНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ И ТРЕХМЕРНЫХ ОБЛАСТЕЙ ДЛЯ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА RAS: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
Тип работы: Не указано
Подразделение:

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАИМСТВОВАНИЯ	1.77%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	98.02%
ЦИТИРОВАНИЯ	0.2%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%



ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 05.06.2022

Модули поиска: ИПС Адилет; Библиография; Сводная коллекция ЭБС; Интернет Плюс; Сводная коллекция РГБ; Цитирование; Переводные заимствования (RuEn); Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu); Переводные заимствования по Интернету (EnRu); Переводные заимствования издательства Wiley (RuEn); eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по Интернету; Перефразирования по коллекции издательства Wiley; Патенты СССР, РФ, СНГ; СМИ России и СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Издательство Wiley; Переводные заимствования

Работу проверил: Бабынин Эдуард Викторович
ФИО проверяющего

Дата подписи:

Подпись проверяющего



Чтобы убедиться
в подлинности справки, используйте QR-код,
который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.
Предоставленная информация не подлежит использованию
в коммерческих целях.