

**Оценка влияния интерферона- $\gamma$ , CpG-ODN 1826 и их сочетания на транскрипционный паттерн макрофагов *Mus musculus*****Научный руководитель – Девятияров Руслан Мансурович****Дубовскова Софья Дмитриевна***Студент (бакалавр)*

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Кафедра генетики, Казань, Россия

*E-mail: dubovskova.sofya@mail.ru*

Классически активированные макрофаги обладают выраженной противоопухолевой активностью, которую можно применить в иммунотерапии рака. Интерферон- $\gamma$  [1] (далее Ifn) и CpG-ODN 1826 [2] (далее CpG) индуцируют классическую активацию макрофагов. Цель данного исследования — оценить влияние Ifn, CpG и их сочетания на транскрипционный паттерн (ТП) макрофагов *Mus musculus*.

Провели nAnT-iCAGE РНК контрольных макрофагов, макрофагов, подвергшихся воздействию либо Ifn, либо CpG, либо обоих веществ с двумя повторами. Выделение РНК из всех образцов, кроме контрольного, проводилось спустя 3, 9 и 15 ч после воздействия. Результаты секвенирования триммировали и картировали на геном mm10.

Дифференциально экспрессирующиеся кластеры (ДЭК) найдены с помощью теста LR (edgeR). ДЭК считались кластеры с  $FDR < 0.05$  и  $|\log FC| > 1$ . По ДЭК с  $|\log FC| > 6$  построена тепловая карта с кластеризацией по методу k-средних (factoextra, gplots). Мотивы транскрипционных факторов (ТФ) *Mus musculus* сопоставлены с ДЭК (JASPAR2016, chromVAR, Bsgenome.Mmusculus.UCSC.mm10). Построен график t-SNE по скорректированным стандартным отклонениям доступности хроматина (chromVAR). Проведен поиск насыщенных мотивов позвоночных в ДЭК групп образцов, объединенных по веществу (AME MEME Suite). Контролем выступили кластеры с  $FDR > 0.05$ .

Тепловая карта (рис. 1) показывает, что образцы кластеризовались по иммуномодуляторам. Основные изменения ТП завершаются через 9 ч после воздействия. ТП образцов «Ifn+CpG» - сочетание ТП образцов «Ifn» и «CpG». У каждой группы образцов есть уникальные ДЭК. Образцы «Ifn+CpG», «9 ч» и «15 ч» имеют больше ДЭК с более выраженной дифференциальной экспрессией. Дендрограмма демонстрирует сходство образцов «Ifn+CpG» и «Ifn». На графике t-SNE (рис. 2) наблюдается нечеткая кластеризация образцов по иммуномодуляторам, но прослеживается сходство «Ifn+CpG» и «Ifn». Согласно результатам АМЕ, в группах «Ifn» и «Ifn+CpG» 10-ю мотивами с самым высоким р-значением оказались мотивы ТФ, регулирующих транскрипцию генов интерферона и интерферон-зависимых генов, ТФ, связанного с дифференцировкой В-клеток. В группе «CpG» - мотивы ТФ, связанных с иммунными и воспалительными реакциями, транскрипционных активаторов (ТА), которые могут быть связаны с активацией макрофагов или В-лимфоцитов, ТА, связывающихся с энхансерами генов иммуноглобулинов. Таким образом, Ifn оказывает большее воздействие на ТП образцов «Ifn+CpG», чем CpG.

Автор благодарит Девятиярова Р. М. (Казанский Федеральный Университет) за научное руководство и Nguyen D. T. (Kanazawa University) за предоставленные данные.

**Источники и литература**

- 1) Jorgovanovic D., Song M., Wang L., Zhang Y. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review // Biomark Res. 2020. No. 8. P. 49.

- 2) Utaisincharoen P., Anuntagool N., Chaisuriya P., Pichyangkul S., Sirisinha S. CpG ODN activates NO and iNOS production in mouse macrophage cell line (RAW 264.7) // Clin Exp Immunol. 2002. No. 128(3). P. 467-473.

Иллюстрации

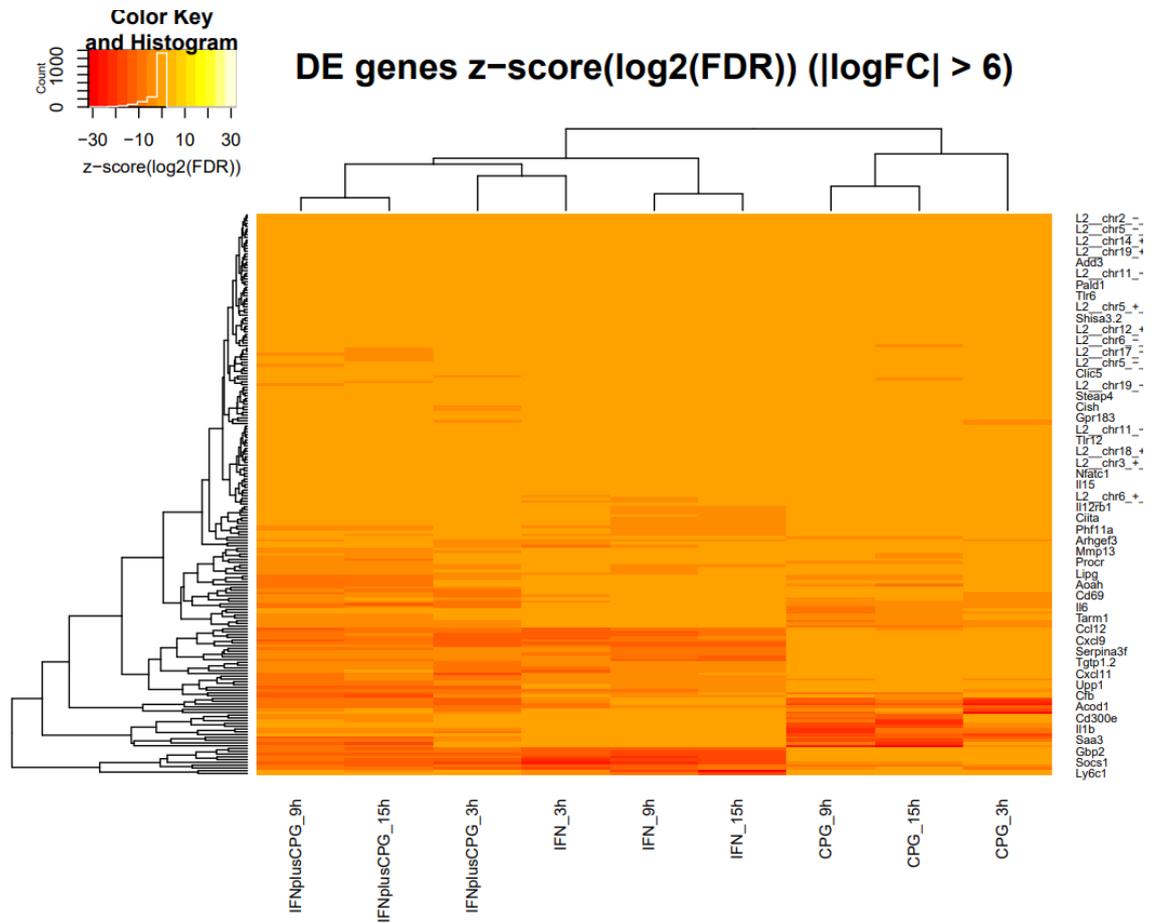


Рис. 1. Тепловая карта ДЭК с  $|\logFC| > 6$

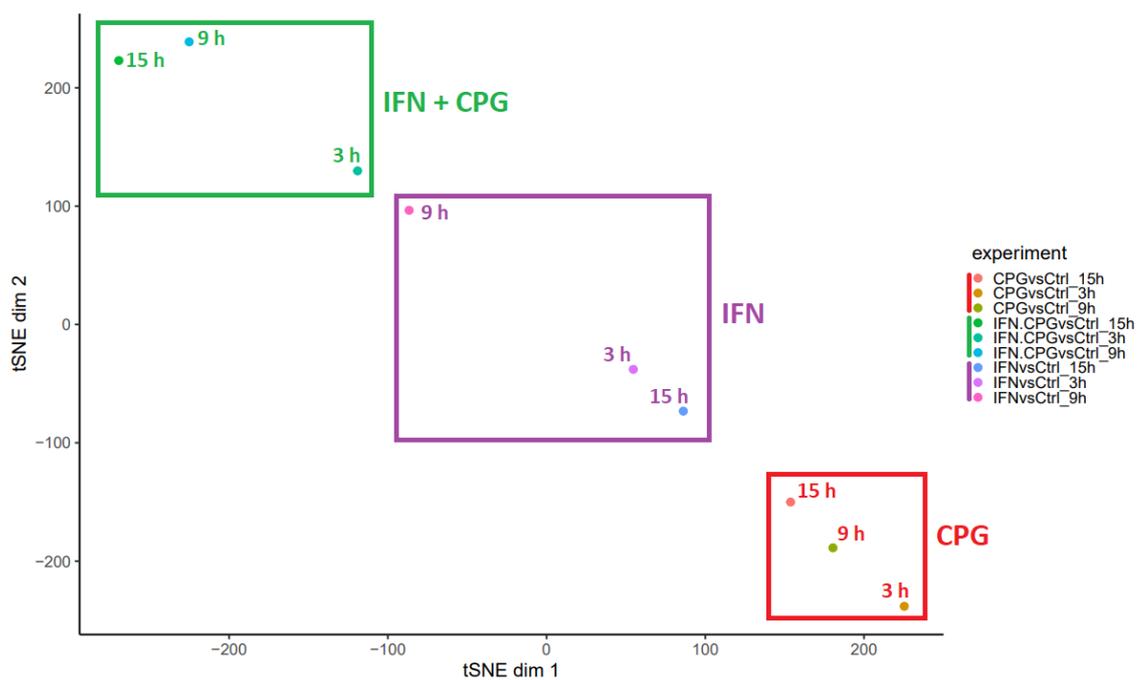


Рис. 2. t-SNE по скорректированным стандартным отклонениям доступности хроматина