Приложение

Таблица 1. Функциональная аннотация исследованных генов

Название гена, код доступа согласно базе данных NCBI	Краткое описание функций кодирующих белков согласно аннотации базы данных NCBI
CLDN18 NM_001002026.3	Член семейства клаудинов, интегральных мембранных белков и компонентов плотных межклеточных соединений
GPC1 NM_002081.3	Глипикан 1, клеточный поверхностный гепарансульфатный протеогликан, состоит из ассоциированного с мембраной белкового ядра, замещенного переменным числом цепей гепарансульфата
CDK1 NM_001786.5	Циклинзависимая киназа 1. Член семейства серин/треонин-протеинкиназ. Белок представляет собой каталитическую субъединицу высококонсервативного комплекса протеинкиназ, известного как фактор, способствующий фазе M (MPF), который необходим для перехода из фазы G2 в фазу M эукариотического клеточного цикла
CCNB1 NM_031966.4	Циклин B1. Регуляторный белок, участвующий в митозе
UBE2C NM_007019	Член семейства убиквитин-конъюгирующих ферментов E2. Модификация белков убиквитином – важный клеточный механизм, направляющий аномальные или короткоживущие белки на деградацию
PLAU NM_002658.6	Активатор плазминогена, урокиназа – секретируемая сериновая протеаза, которая превращает плазминоген в плазмин. Кодируемый ею препропротеин подвергается протеолитическому расщеплению с образованием полипептидных цепей A и B
MYC NM_002467.6	MYC – протоонкоген, bHLH-транскрипционный фактор, кодирующий ядерный фосфопротеин, играющий роль в прогрессии клеточного цикла, апоптозе и клеточной трансформации
PKM NM_002654.6	Пируваткиназа M1/M2 – белок, участвующий в гликолизе, который катализирует перенос фосфорильной группы от фосфоенолпирувата к АДФ, генерируя АТФ и пируват
ELOVL6 NM_024090.3	ELOVL – фермент, участвующий в удлинении жирных кислот, который использует малонил-КоА в качестве донора двух атомов углерода на первом и лимитирующем скорость этапе удлинения жирных кислот
NAPEPLD NM_001122838.3	Фермент N-ацилфосфатидилэтаноламинфосфолипаза D катализирует высвобождение N-ацилэтаноламина (NAE) из N-ацилфосфатидилэтаноламина (NAPE) на втором этапе биосинтеза N-ацилэтаноламина
KIF22 NM_007317.3	Белок семейства кинезинов 22 (kinesin family member 22), относится к семейству кинезиноподобных белков. Члены этого семейства представляют собой зависимые от микротрубочек молекулярные моторы, которые транспортируют органеллы внутри клеток и перемещают хромосомы во время клеточного деления
PYGL NM_002863.5	Гликогенфосфорилаза L – гомодимерный белок, катализирующий расщепление альфа-1,4-глюкозидных связей с высвобождением глюкозо-1-фосфата из запасов гликогена в печени
ITGA2 NM_002203.4	Альфа-2-субъединица интегрина трансмембранного рецептора для коллагенов и родственных белков, которая опосредует адгезию тромбоцитов и других типов клеток к внеклеточному матриксу
MUC1 NM_001204291.1	Муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью, – мембранный белок, принадлежащий к семейству муцинов, который играет важную роль в формировании защитных слизистых барьеров на эпителиальных поверхностях. Эти белки также участвуют во внутриклеточной передаче сигналов
MUC5AC NM_001304359.2	Муцин 5AC, олигомерный слизе-/гелеобразующий компонент, предположительно является структурным элементом внеклеточного матрикса. Предполагается, что он действует на этапах поддержания прозрачности хрусталика или в рамках этого процесса
MUC4 NM_018406.7	Муцин 4, ассоциированный с клеточной поверхностью, является основным компонентом слизи – вязкого секрета, покрывающего эпителиальные поверхности. Этот гликопротеин играет важную роль в защите эпителиальных клеток и участвует в обновлении и дифференцировке эпителия
MUC16 NM_001414686.1	Муцин 16, ассоциированный с клеточной поверхностью, представляет собой мембраносвязанный муцин, содержащий внеклеточный домен на N-конце, большой тандемный повторяющийся домен и трансмембранный домен с коротким цитоплазматическим доменом. Считается, что этот белок играет роль в формировании барьера, защищающего эпителиальные клетки от патогенов

АДФ – аденозиндифосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, малонил-КоА – малонилкофермент А

Последовательности праймеров для амплификации целевых генов были ранее опубликованы и приведены в работе [8]

Таблица 2. Уровни относительной экспрессии 17 целевых генов в тканевых образцах протоковой аденокарциномы и хронического панкреатита

Ген (ПАК/ХП)*	FC для хронического панкреатита, Me [IQR]	FC для протоковой аденокарциномы, Me [IQR]	Значение p
CLDN18 (10/5)	1,58 [1,11; 1,70]	4,84 [0,99; 11,49]	0,254
CDK (8/4)	2,20 [1,60; 8,06]	7,09 [4,52; 20,13]	0,368
UBE2C (9/5)	1,32 [0,21; 3,38]	3,05 [2,11; 3,70]	0,606
MUC1 (10/5)	0,60 [0,28; 1,49]	56,81 [36,08; 82,61]	0,019
NAPEPLD (10/5)	1,79 [0,18; 2,93]	6,41 [4,36; 16,85]	0,165
MYC (10/5)	1,41 [0,70; 3,10]	0,11 [0,08; 0,28]	0,154
KIF22 (10/5)	0,80 [0,57; 2,60]	0,28 [0,13; 0,41]	0,039
PKM (10/5)	0,81 [0,56; 5,45]	45,75 [34,86; 93,14]	0,0007
ITGA2 (10/5)	0,46 [0,37; 1,49]	36,76 [9,24; 96,84]	0,028
ELOVL6 (10/5)	2,13 [0,78; 3,05]	2,16 [1,49; 3,62]	0,768
PYGL (10/5)	5,36 [0,44; 5,62]	2,21 [0,68; 3,02]	0,657
MUC5AC (10/5)	8,55 [0,03; 9,68]	5,29 [2,76; 6,83]	0,927
CCNB1 (10/5)	1,25 [0,70; 1,88]	0,12 [0,08; 0,27]	0,025
MUC4 (10/5)	0,85 [0,64; 3,88]	0,11 [0,03; 0,20]	0,029
MUC16 (9/5)	1,06 [0,45; 2,22]	0,16 [0,07; 0,29]	0,010
PLAU (10/5)	0,63 [0,48; 4,70]	0,17 [0,12; 0,23]	0,101
GPC1 (9/5)	1,18 [0,16; 5,33]	0,16 [0,10; 0,32]	0,1

FC (fold change) – кратность изменения экспрессии, Me [IQR] – медиана и межквартильный размах, ПАК – протоковая аденокарцинома, ХП – хронический панкреатит

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$

* Фактическое количество образцов, для которых были получены детектируемые уровни экспрессии

Таблица 3. МикроРНК с дифференциальной экспрессией в образцах хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы согласно критерию $|\log_2 FC| \geq 1,0$ при $p < 0,05$, выявленные на этапе первичного анализа различия, при множественном тестировании ($p_{adj} < 0,05$) которых не был достигнут порог статистической значимости

№	микроРНК	logCPM	$\log_2 FC$	Направление экспрессии*	Значение p
1	hsa-miR-146a-5p	11,208	2,993	Повышена	0,0001
2	hsa-miR-135-5p	5,452	-4,590	Понижена	0,002
3	hsa-miR-181c-5p	3,582	-6,483	Понижена	0,004
4	hsa-miR-196-5p	4,279	-7,311	Понижена	0,004
5	hsa-miR-205-5p	8,687	-11,885	Понижена	0,003
6	hsa-miR-335-3p	6,218	-2,520	Понижена	0,005
7	hsa-miR-184-3p	5,130	-4,590	Понижена	0,009
8	hsa-miR-31-5p	9,433	-3,207	Понижена	0,014
9	hsa-miR-577-5p	5,827	-2,482	Понижена	0,013
10	hsa-miR-8a-5p	2,873	-5,555	Понижена	0,009
11	hsa-miR-8b-3p	6,873	-2,410	Понижена	0,012
12	hsa-miR-8a-3p	11,307	-2,672	Понижена	0,015
13	hsa-miR-10a-5p	15,296	-2,218	Понижена	0,021
14	hsa-miR-155-5p	6,560	1,491	Повышена	0,019
15	hsa-miR-203-3p	8,099	-2,577	Понижена	0,019
16	hsa-miR-22a-3p	7,592	1,160	Повышена	0,021
17	hsa-miR-28-3p	3,221	-3,546	Понижена	0,021

18	hsa-miR-378-3p	10,680	1,604	Повышена	0,021
19	hsa-miR-92c-3p	9,221	-1,422	Понижена	0,023
20	hsa-miR-342-3p	7,592	1,180	Повышена	0,031
21	hsa-miR-335-5p	6,735	-1,067	Понижена	0,035

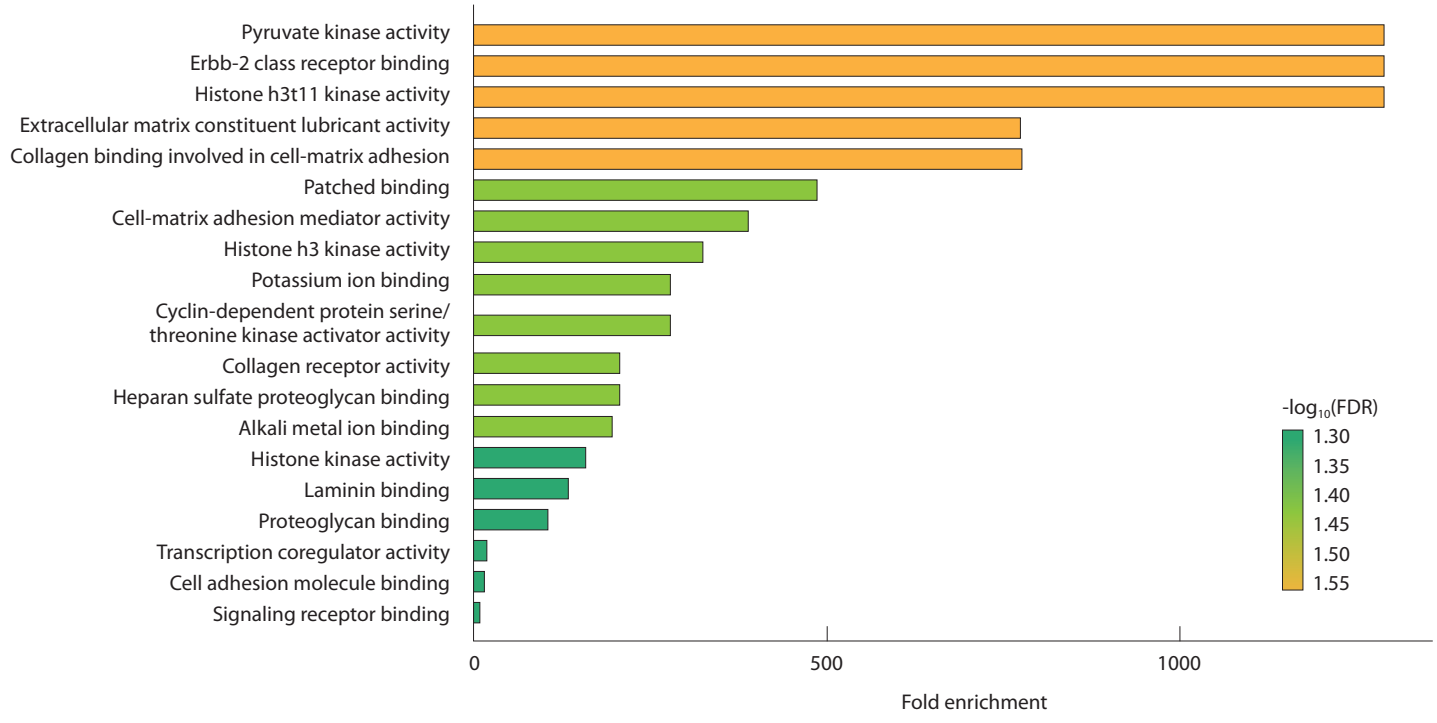
logCPM (log counts per million) – логарифм нормализованных значений экспрессии, log_2FC (log_2 fold change) – логарифм отношения экспрессии

* Направление экспрессии указано для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы относительно хронического панкреатита

Таблица 4. Характер функциональных связей между мРНК *PKM*, *MUC1* и *ITGA2* и восьмью дифференциально экспрессируемыми микроРНК

МикроРНК	Количество взаимодействий «микроРНК – мРНК»	Степень связанности в сети взаимодействия «микроРНК – мРНК»
hsa-miR-335-5p	2711	9809622
hsa-miR-155-5p	971	3887336
hsa-miR-335-3p	325	1423970
hsa-miR-342-3p	325	1386129
hsa-miR-31-5p	239	872162,3
hsa-miR-205-5p	197	768289,4
hsa-miR-22-3p	184	738096
hsa-miR-28-3p	60	230686

Оценка выполнена на основе данных о количестве взаимодействий «микроРНК – мРНК» в сети и степени их связанности, представляющего собой численный показатель количества связей, которые соединяют данный узел с другими узлами сети



Наиболее обогащенные молекулярные пути по данным функциональной аннотации *in silico* шести дифференциально экспрессированных генов с использованием базы данных Gene Ontology в онлайн-платформе ShinyGo 0.85. Fold enrichment – показатель, характеризующий превышение доли генов с определенной функцией в исследуемой выборке по сравнению с геномом в целом. Цветовая шкала полос соответствует степени статистической значимости: от зеленого (пороговое значение FDR = 0,05; $-log_{10}$ = 1,30) до оранжевого (максимальная статистическая значимость; $-log_{10}$ = 1,55). FDR (false discovery rate) – средняя доля ложноположительных результатов