

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ АППРОКСИМАЦИИ КРИВЫХ ПЛАВЛЕНИЯ ДНК ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Ланин П.М.<sup>1</sup>, Лавров Г.С.<sup>2</sup>

Научный руководитель – канд. техн. наук., науч.сотр. Белов Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университет СПб ГУАП

<sup>2</sup>ИАП РАН

belov.da@list.ru

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках выполнения работ по Государственному заданию № 075-00440-26-00.

### Введение

Анализ кривых плавления ДНК с высоким разрешением (High-Resolution Melting, HRM) является важным инструментом молекулярной диагностики для генотипирования и выявления мутаций [1]. Метод характеризуется простотой, высокой эффективностью и экономичностью, позволяя быстро выполнять генотипирование известных мутаций, а также проводить сканирование на предмет неизвестных вариаций. Точность определения температуры плавления ДНК ( $T_m$ ) существенно зависит от алгоритма обработки сигнала [2].

Влияние шумов, дрейфа нулевой линии и дискретизации сигналов может быть существенно снижено путём аппроксимации кривых плавления непрерывными функциями. В настоящее время применяются различные методики обработки сигналов плавления ДНК на основе их аппроксимации [3]. Существующие методики применяются без обоснования их выбора, а критерии сравнения в литературе не систематизированы. Это затрудняет разработку унифицированного подхода к обработке данных и внедрение результатов в приборное программное обеспечение. Актуальным является выявление критериев сравнения этих методик и определения оптимальной методики на их основе.

### Основная часть

В программной среде MATLAB выполнено сравнительное исследование трех основных методик аппроксимации кривых плавления ДНК: модифицированной сигмоидальной функцией ( $SF$ ), модифицированной функцией Гаусса ( $GF$ ) и полиномиальной функцией оптимальной степени ( $PF$ ). Все методики позволяют одновременно учитывать как сам процесс плавления, так и нелинейный дрейф базовой линии без предварительной нормализации данных.

Для устойчивой сходимости нелинейной регрессии в методиках  $SF$  и  $GF$  предложен поэтапный подбор начальных значений параметров: сначала линейная аппроксимация начального участка, затем оценка размаха сигнала и приближённое значение  $T_m$  по максимуму первой производной экспериментальной кривой.

Методика  $PF$  выполняет аппроксимацию участка наибольшего изменения интенсивности флуоресценции (между максимумом и минимумом второй производной) полиномом четвёртой степени. Оптимальная степень полинома выбрана по модифицированному критерию Акаике ( $AICc$ ). Перед аппроксимацией выполняется сдвиг и нормализация температурной шкалы, что позволяет снизить требуемую степень полинома и повысить точность.

Сравнение методик проводилось по трем ключевым критериям: качество аппроксимации (коэффициент детерминации  $R^2$  и критерий  $AICc$ , робастность (стабильность при добавлении шумовой составляющей) и точность определения  $T_m$ . Оценка выполнялась как на экспериментальных кривых, полученных на приборе АНК-

48, так и на созданных имитационных кривых с четырьмя различными значениями отношения сигнал/шум (SNR).

### **Выводы**

Проведенный сравнительный анализ демонстрирует преимущества методики *SF* по совокупности критериев точности и робастности, также она показала высокую устойчивость к шумам и дрейфу базовой линии. Полученные результаты позволяют существенно повысить точность HRM-анализа и могут быть напрямую внедрены в специализированное программное обеспечение приборов для HRM.

### **Литература**

1. Taryma-Leśniak O., Sokolowska K.E., Liput M. et al. High-sensitivity Epimutations Testing with MS-HRM // *Curr. Protoc.* 2025. V. 5. № 2. Art. e70094.
2. Wittwer C.T., Hemmert A.C., Kent J.O., Rejali N.A. DNA melting analysis // *Mol. Aspects Med.* 2024. V. 97. P. 101268.
3. Kurochkin V.E., Belov D.A., Belov Y.V., Zubik A.N. A Method for Determining Characteristic Parameters of DNA Melting in Nucleic Acid Analyzers // *Biomed. Eng.* 2022. V. 55. № 5. P. 333–336.