

TCRscape – инструмент для мультимодального кластерирования единичных Т-клеток на основе последовательностей их Т-клеточных рецепторов и экспрессии ключевых генов

Перик-Заводский Р., Перик-Заводская О., Волынец М., Алрхмун С.,
Сенников С.*

*Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ)
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Новосибирск, Россия*

* sennikov@niikim.ru

Ключевые слова: Т-клетки; секвенирование Т-клеточного рецептора единичных клеток; секвенирование РНК единичных клеток; клонотипирование Т-клеток; транскриптомика; BD Rhapsody

Мотивация и цель: Целью работы является создание инструмента на основе метода кластерирования единичных клеток, способного одновременно определять доминантные клонотипы и оценивать транскриптом антиген-специфических TCR Т-клеток, полученных при помощи инструмента BD Rhapsody.

Методы и алгоритмы: TCRscape использует матрицы экспрессии генов единичных клеток и матрицу репертуара рецепторов адаптивного иммунитета (AIRR), сгенерированные инструментом для обработки сырых данных секвенирования РНК единичных клеток BD Rhapsody. Для исследуемой матрицы экспрессии генов выполняется $\log_2(\text{Counts Per Million})$ нормализация, а с использованием матрицы AIRR обнаруживаются и подсчитываются клонотипы Т-клеточных рецепторов (TCR). Избранные гены нормализованной матрицы экспрессии генов, связанные со специфичностью и аффинностью TCR, объединяются с матрицей клонотипов, далее для объединенной матрицы выполняется анализ главных компонент (PCA) с целью оценки размерности данных, выполняется уменьшение размерности Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) [1] с учетом размерности данных, а затем ищутся кластеры с использованием метода HDBSCAN [2] (рис. 1).

Результаты: Нами был создан инструмент, способный в течение нескольких минут обнаружить доминантные клонотипы и оценить фенотип антиген-специфических TCR Т-клеток, полученных при помощи инструмента BD Rhapsody.

Выводы: TCRscape является удобным и быстрым инструментом для поиска клонотипов Т-клеточных рецепторов для выполнения обширного списка последующих задач. Выбранные клонотипы Т-клеточных рецепторов будут являться кандидатами для создания терапевтических конструкций, которые могут быть использованы во многих областях, включая лечение неопластических заболеваний и модуляцию иммунных реакций с помощью Treg-клеток.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда № 21-65-00004 (<https://rscf.ru/project/21-65-00004>).

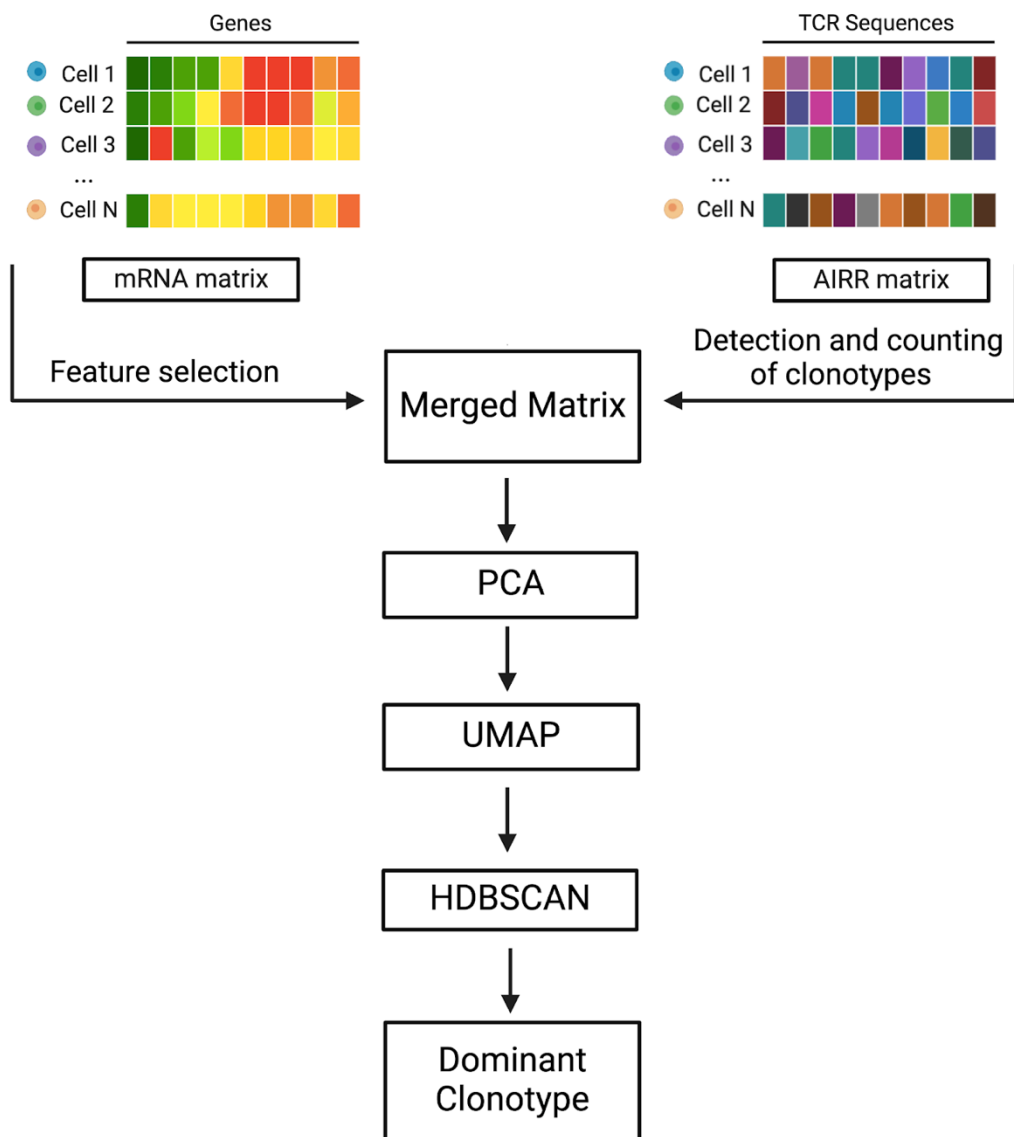


Рис. 1. Схема работы инструмента TCRscape

TCRscape – a tool for simultaneous multimodal gene expression analysis of single T-cells and their clonotypes

Perik-Zavodskii R., Perik-Zavodskaia O., Volynets M., Alrhoun S., Sennikov S.*

Laboratory of molecular immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

* sennikov@niikim.ru

Key words: T-cells; scTCR-seq; scRNA-seq; T-cell clonotyping; transcriptomics; BD Rhapsody

Motivation and Aim: The aim of this work is to create a tool capable with the help of single cell clustering methods to identify dominant clonotypes and evaluate the phenotype of antigen-specific TCR T cells obtained using the BD Rhapsody single-cell analysis system.

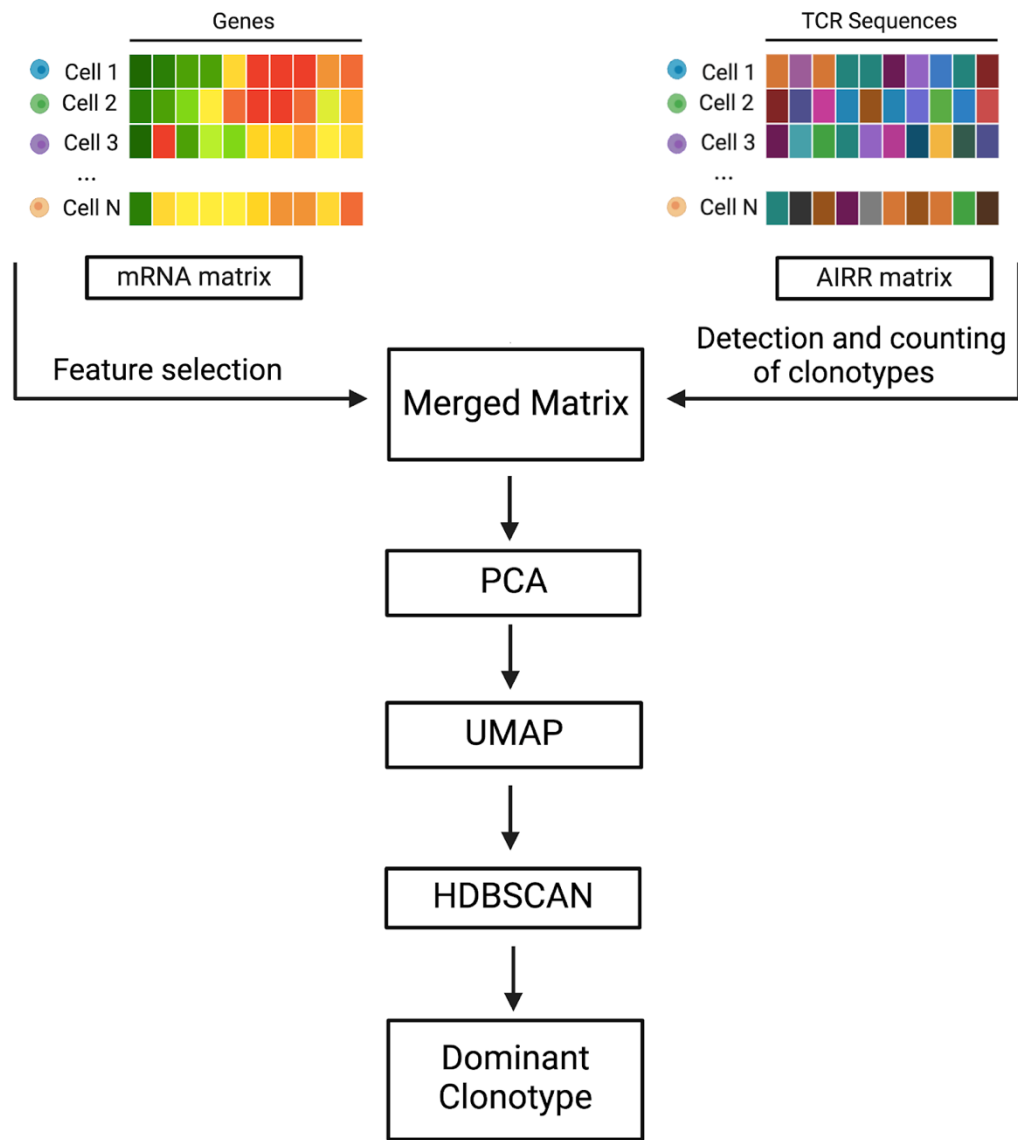


Fig. 1. TCRscape tool

Methods and Algorithms: TCRscape uses the single cell gene expression matrix and the Adaptive Immune Receptor Repertoire (AIRR) matrix generated by the BD Rhapsody pipeline for the processing of raw RNA sequencing data. Log2(Counts Per Million) normalization is then performed on the studied gene expression matrices, and using the AIRR matrix, clonotypes of T cell receptors (TCR) are detected and counted; after that, genes associated with TCR specificity and affinity are picked from the normalized gene expression matrix, which are then combined with the clonotypes matrix, subsequently, a principal component analysis (PCA) is performed on the combined matrix in order to

assess the dimensionality of the data, followed by performing Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) dimensionality reduction [1] taking into account the dimensionality of the data from the PCA analysis, finally, clusters are identified using the HDBSCAN method [2] (Fig. 1).

Results: We have created a tool that can simultaneously identify dominant clonotypes and assess the phenotype of antigen-specific TCR T-cells obtained using the BD Rhapsody instrument within minutes.

Conclusion: TCRscape is a convenient and fast tool for screening T-cell receptor clonotypes for a comprehensive list of downstream tasks. The selected T-cell receptor clonotypes can serve as candidates for the development of therapeutic constructs that have the potential to be used in many areas, including the treatment of neoplastic diseases and the modulation of immune responses by Treg cells.

Funding: This work was carried out with the support of the Russian Science Foundation, project No. 21-65-00004 (<https://rscf.ru/project/21-65-00004>).

Список литературы/References

1. McInnes L., Healy J., Melville J. Umap: Uniform manifold approximation and projection for dimension reduction. *arXiv*. 2018. doi 10.21105/joss.00861
2. McInnes L., Healy J., Astels S. hdbscan: Hierarchical density based clustering. *J Open Source Softw.* 2017;2(11):205. doi 10.21105/joss.00205