

doi 10.18699/vjgb-26-02

Биоинформатический анализ механизмов жизнеспособности линий опухолевых клеток при делеции генов-супермишеней

Д.А. Четверина ¹, Н.Я. Козельчук ¹, Д.В. Ломаев ¹, А.А. Штиль ², М.М. Ерохин ¹ ¹ Институт биологии гена Российской академии наук, Москва, Россия² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия yermaxbio@yandex.ru

Аннотация. Мутации генов и изменения эпигенетической регуляции экспрессии генов являются характерными признаками злокачественных новообразований. Сочетания данных нарушений формируют биологические особенности индивидуальных опухолей на молекулярном уровне. Разработка стратегий персонализированного лечения требует глубокого понимания молекулярных «портретов» отдельных опухолей. В рамках крупномасштабного проекта Dependency Map (DepMap) обширные панели линий опухолевых клеток человека тестируются на чувствительность к инактивации отдельных генов. Ранее на основе данных DepMap нами охарактеризованы гены, получившие название «супермишени», при делеции которых существенно снижена жизнеспособность клеток конкретного тканевого происхождения при минимальном нарушении жизнеспособности других линий. В настоящем исследовании определены факторы низкой жизнеспособности (ингибирования пролиферации или гибели) клеточных линий при инактивации генов-супермишеней. В результате установлено, что в 79 % случаев низкая жизнеспособность может быть вызвана эпигенетическими изменениями в экспрессии генов. В остальных случаях (21 %) она вызвана нарушениями структуры генов. Исходя из полученных данных, можно выделить три группы, содержащие разного типа нарушения экспрессии генов. В первой группе низкая жизнеспособность клеток коррелирует с повышением экспрессии гена-супермишени (например, *SOX10* и *HNF1B*). Во второй группе детектируется гиперэкспрессия гена, отличного от делетируемой супермишени (пары генов *FOXA1* и *SPDEF*, *TP63* и *SERPINB13* и др.). Третья группа характеризуется корреляциями между пониженной экспрессией определенных генов и чувствительностью опухолевых клеток (пары генов *FAM126A* и *FAM126B*, *SMARCA2* и *SMARCA4* и др.). Наблюдаемые генетические изменения включали GOF-мутации (*KRAS*, *BRAF* и др.), LOF-мутации (*STAG1*, *SMARCA2* и др.), слияние генов (*BCR-ABL1*, *PAX3-FOXO1* и др.) и амплификации (*CPM*, *BEST3* и др.). Таким образом, разные молекулярные механизмы выступают предикторами ответа опухолевых клеток на ингибирование генов-супермишеней.

Ключевые слова: опухоли; рак; онкомаркеры; Dependency Map; DepMap; транскрипция; мутации; *SMARCA2*; *SMARCA4*; *APP*; *FOXA1*; *ATP6V0A2*; *ATP6V0A1*; биоинформатика; анализ баз данных; персонализированная медицина

Для цитирования: Четверина Д.А., Козельчук Н.Я., Ломаев Д.В., Штиль А.А., Ерохин М.М. Биоинформатический анализ механизмов жизнеспособности линий опухолевых клеток при делеции генов-супермишеней. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(1):85-93. doi 10.18699/vjgb-26-02

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 20-74-10099.

Благодарности. Работа проводилась с использованием приборной базы ИБГ РАН, поддержанной Министерством науки и высшего образования РФ.

The computational analysis of tumor cell sensitivity to supertarget deletion

D.A. Chetverina ¹, N.Y. Kozelchuk ¹, D.V. Lomaev ¹, A.A. Shtil ², M.M. Erokhin ¹ ¹ Institute of Gene Biology Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia yermaxbio@yandex.ru

Abstract. Gene mutations and altered epigenetic regulation of gene expression are characteristic features of malignant neoplasms. Combinations of these abnormalities form molecular features of individual tumors. In the large-scale Dependency Map (DepMap) project, the broad panels of human tumor cell lines are being tested for sensitivity to single gene inactivation. Using DepMap data, we have previously identified a set of genes termed supertargets, the deletion of which significantly reduced the survival of cells of a particular tissue origin while minimally impairing the unrelated cell lines. In the present study, we determined the factors of viability (inhibition of proliferation or death) of cell lines in which the supertarget genes have been deleted. We found that, in 79 % of cases, the reduced survival may be caused by epigenetic changes of gene expression. In the remaining 21 % of cases, it is associated with altered gene structure. Three groups containing different types of gene expression alterations can be distinguished. In the first

group, the reduced cell survival correlated with a higher expression of the supertarget gene (e.g., *SOX10* and *HNF1B*). In the second group, a gene different from the deleted supertarget was overexpressed (gene pairs: *FOXA1* and *SPDEF*, *TP63* and *SERPINB13*, etc.). The third group was characterized by correlations between low expression of a certain gene and tumor cell sensitivity (e.g., *FAM126A* and *FAM126B*, *SMARCA2* and *SMARCA4*). The genetic changes included GOF mutations (*KRAS*, *BRAF* genes, etc.), LOF mutations (*STAG1*, *SMARCA2* genes, etc.), gene fusions (*BCR-ABL1*, *PAX3-FOXO1*, etc.), and amplification (*CPM*, *BEST3*, etc.). Therefore, many different molecular mechanisms act as predictors of tumor cell response to inhibition of supertarget genes.

Key words: tumors; cancer; oncomarkers; Dependency Map; DepMap; transcription; mutations; *SMARCA2*; *SMARCA4*; *APP*; *FOXA1*; *ATP6V0A2*; *ATP6V0A1*; bioinformatics; database analysis; personalized medicine

For citation: Chetverina D.A., Kozelchuk N.Y., Lomaev D.V., Shtil A.A., Erokhin M.M. The computational analysis of tumor cell sensitivity to supertarget deletion. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(1):85-93. doi 10.18699/vjgb-26-02

Введение

Современный подход к терапии опухолей предусматривает выявление молекулярных механизмов, специфичных для конкретного типа опухоли. Принцип мишень-направленной терапии – инактивация таких факторов для достижения антипролиферативного эффекта и/или гибели клеток при наименьшем повреждении других клеток, в первую очередь неопухолевых (Verma, 2012; Pfohl et al., 2021). Поиск опухолеспецифичных мишеней включает скрининговые исследования на широких панелях линий клеток различного тканевого происхождения. Наиболее масштабным является проект Dependency Map (DepMap, <https://depmap.org/>), в котором использована инактивация обширного набора генов с помощью технологий RNAi и CRISPR/Cas9 (Tsherniak et al., 2017; Arafteh et al., 2025).

Ранее с помощью ресурса DepMap мы проанализировали 27 гистологических типов опухолей и для каждого типа определили пять генов, CRISPR/Cas9-опосредованный нокаут которых обуславливал сниженную жизнеспособность (ингибирование пролиферации или гибель) клеток именно данного типа (Chetverina et al., 2023). Такие гены, названные «супермишенями», могут рассматриваться как перспективные мишени для персонализированной терапии.

В настоящем исследовании мы с помощью ресурса DepMap изучили корреляции сниженной жизнеспособности клеток с генетическими и эпигенетическими изменениями при делеции супермишеней. Выявленные факторы могут быть задействованы для прогноза чувствительности клеток отдельных типов опухолей к инактивации тех или иных молекулярных механизмов.

Материалы и методы

Анализ жизнеспособности клеток опухолевых линий выполняли на основе базы DepMap (<https://depmap.org/portal/>, Tsherniak et al., 2017), версия Public 22Q4+Score, Chronos (<https://doi.org/10.25452/figshare.plus.27993248.v1>). Уровень жизнеспособности клеточных линий анализировали с помощью параметра “Gene effect”. Для отнесения признака к факторам низкой жизнеспособности применены два критерия: значение параметра значимости (Importance) $\geq 10\%$ и степень достоверности (критерий Стьюдента) < 0.01 . Уровни экспрессии генов проанализированы с использованием версии DepMap Expression Public 22Q4 (https://depmap.org/portal/data_

[page/?tab=allData&releasename=DepMap%20Public%2022Q4&filename=OmicsExpressionProteinCodingGenesTPMLogp1.csv](https://depmap.org/portal/data_page/?tab=allData&releasename=DepMap%20Public%2022Q4&filename=OmicsExpressionProteinCodingGenesTPMLogp1.csv)). Копийность генов определяли с помощью версии DepMap Copy Number Public 22Q4 (https://depmap.org/portal/data_page/?tab=allData&releasename=DepMap%20Public%2022Q4&filename=OmicsCNGene.csv).

Для анализа белок-белковых взаимодействий использовали базу данных STRING (<https://string-db.org/>, версия 12.0). Учитывали только взаимодействия, подтвержденные биохимическими методами.

Результаты и обсуждение

Низкая жизнеспособность линий опухолевых клеток при делеции генов, кодирующих супермишени

Ранее для 27 гистологических типов опухолей нами определено по пять генов (всего идентифицировано 124 уникальных гена-супермишени, 9 генов дважды повторялись в разных типах опухолей и один трижды), нокаут которых приводит к наибольшему ингибированию пролиферации или к гибели клеток (Chetverina et al., 2023). Для выявления генетических и/или эпигенетических изменений, коррелирующих с чувствительностью клеток к делеции супермишеней, мы использовали параметр значимости (Importance) проекта DepMap. При поиске корреляций исследован общий пул клеточных линий из базы DepMap без разделения на гистологические типы.

Всего обнаружено 167 корреляций, ассоциированных с низкой жизнеспособностью опухолевых клеток (т.е. ингибирование пролиферации/или гибелью) при делеции генов-супермишеней. Последние проанализированы индивидуально; для ряда генов выявлено не менее двух факторов низкой жизнеспособности; для 23 из 124 супермишеней достоверных корреляций не обнаружено. Среди факторов низкой жизнеспособности большинство (132 случая) связано с изменениями экспрессии генов, а 35 случаев – с изменениями структуры генов (мутациями).

Нарушения экспрессии генов, коррелирующие с низкой жизнеспособностью клеток при делеции генов-супермишеней

Повышение экспрессии супермишени. Детальный анализ выявил три группы, содержащие разного типа нарушения экспрессии генов при делеции супермишеней.

Таблица 1. Гены-супермишени, при делеции которых наблюдается корреляция между их гиперэкспрессией и низкой жизнеспособностью клеток

№ п/п	Супермишень	Importance, %	Pearson	p-value	№ п/п	Супермишень	Importance, %	Pearson	p-value
1	<i>SOX10</i>	81.8	-0.84	2.99E-268	26	<i>SOX17</i>	39.6	-0.446	2.90E-50
2	<i>IRF4</i>	78.9	-0.813	7.16E-238	27	<i>BATF3</i>	38.7	-0.347	9.19E-30
3	<i>POU2AF1</i>	73.3	-0.67	7.79E-132	28	<i>DUSP4</i>	38.3	-0.416	2.64E-43
4	<i>HNF1B</i>	72.7	-0.751	1.76E-182	29	<i>PHOX2A</i>	37.3	-0.455	2.36E-52
5	<i>PAX8</i>	71.9	-0.677	1.38E-135	30	<i>MYOG</i>	37.0	-0.554	1.03E-81
6	<i>MYB</i>	71.4	-0.671	5.92E-132	31	<i>TP63</i>	36.4	-0.702	1.19E-149
7	<i>PAX5</i>	67.6	-0.645	3.21E-119	32	<i>LEF1</i>	35.7	-0.278	3.05E-19
8	<i>SPDEF</i>	66.7	-0.446	4.28E-50	33	<i>MECOM</i>	34.5	-0.363	1.38E-32
9	<i>MYCN</i>	62.9	-0.647	5.57E-120	34	<i>FLI1</i>	33.9	-0.312	4.86E-24
10	<i>MEF2C</i>	62.1	-0.464	1.27E-54	35	<i>SPI1</i>	31.8	-0.523	2.14E-71
11	<i>FOXA1</i>	61.0	-0.433	3.48E-47	36	<i>CCNE1</i>	31.5	-0.451	2.29E-51
12	<i>ESR1</i>	59.0	-0.481	3.55E-59	37	<i>PPARG</i>	31.3	-0.385	1.05E-36
13	<i>SATB2</i>	58.5	-0.278	3.06E-19	38	<i>PRDM1</i>	29.4	-0.286	2.27E-20
14	<i>WT1</i>	52.4	-0.209	2.34E-11	39	<i>ISL1</i>	27.5	-0.456	1.42E-52
15	<i>GATA3</i>	52.1	-0.522	3.84E-71	40	<i>HAND2</i>	27.4	-0.469	6.63E-56
16	<i>KLF5</i>	51.8	-0.609	8.22E-103	41	<i>ZBTB18</i>	24.5	-0.247	2.16E-15
17	<i>MITF</i>	51.4	-0.472	9.45E-57	42	<i>KLB</i>	20.8	-0.383	1.80E-36
18	<i>MYOD1</i>	51.3	-0.711	3.27E-155	43	<i>TEAD3</i>	20.2	-0.355	3.67E-31
19	<i>GFI1</i>	49.2	-0.423	8.75E-45	44	<i>NFIA</i>	15.1	-0.155	8.37E-07
20	<i>TRPS1</i>	48.0	-0.458	4.83E-53	45	<i>DOCK5</i>	14.9	-0.312	4.96E-24
21	<i>BCL6</i>	44.7	-0.383	2.03E-36	46	<i>PAX3</i>	13.2	-0.367	2.26E-33
22	<i>NKX2-1</i>	41.9	-0.391	5.39E-38	47	<i>PARD3</i>	12.3	-0.243	6.06E-15
23	<i>PHOX2B</i>	41.4	-0.458	4.49E-53	48	<i>SOX4</i>	12.3	-0.163	2.09E-07
24	<i>IGF2BP1</i>	40.3	-0.348	5.62E-30	49	<i>CDX2</i>	11.8	-0.399	1.09E-39
25	<i>IKZF1</i>	40.2	-0.583	1.58E-92	50	<i>IRS1</i>	10.0	-0.292	3.81E-21

В первой группе (50 случаев) низкая жизнеспособность клеток коррелирует с повышенной экспрессией супермишени (табл. 1).

На рис. 1 представлено два характерных примера. Ген *SOX10* (SRY-box transcription factor 10, см. рис. 1, а) был идентифицирован нами ранее как супермишень для клеточных линий, происходящих из меланомы. Этот ген кодирует транскрипционный фактор, важный для дифференцировки клеток в различных тканях, включая центральную и периферическую нервную систему, меланоциты и хондроциты. Дерегуляция *SOX10* связана с канцерогенезом (Bahmad et al., 2023).

Ген *HNF1B* (HNF1 homeobox B, см. рис. 1, б) выявлен в качестве супермишени для линий рака почки. Этот ген кодирует гомеобокс-содержащий транскрипционный фактор, важный в эмбриональном развитии печени, почек и поджелудочной железы (Chandra et al., 2021). Нарушения функций *HNF1B*, включая герминальные и соматические мутации, обнаружены в солидных опухолях различного тканевого происхождения (Bártů et al., 2018).

Гиперэкспрессия гена, отличающегося от делетируемой супермишени. Вторая группа корреляций содержит 71 случай, когда низкая жизнеспособность клеток при делеции супермишени коррелирует с гиперэкспрессией гена, отличного от нокаутированной супермишени (табл. 2).

В 65 случаях выявлены корреляции между низкой жизнеспособностью клеток при нокауте гена-супермишени и повышенным уровнем экспрессии гена, не входящего в список супермишеней. Примером такой зависимости может служить пара генов *TP63* и *SERPINB13* (рис. 2, а). Ген *TP63*, описанный нами как супермишень для линий рака слизистой оболочки верхних дыхательных и пищеварительных путей (upper aerodigestive cancer), кодирует белок p63 – транскрипционный регулятор, важный, как и его гомологи p53 и p73, в биологии опухолей (Sadu Murari et al., 2025). Для *SERPINB13* данных меньше; известно, что этот ген кодирует ингибитор сериновых протеаз, подавляющий активность катепсинов K и L (Jayakumar et al., 2003; Welss et al., 2003). Недавние исследования показали, что SERPINB13 может выступать в роли потенциального

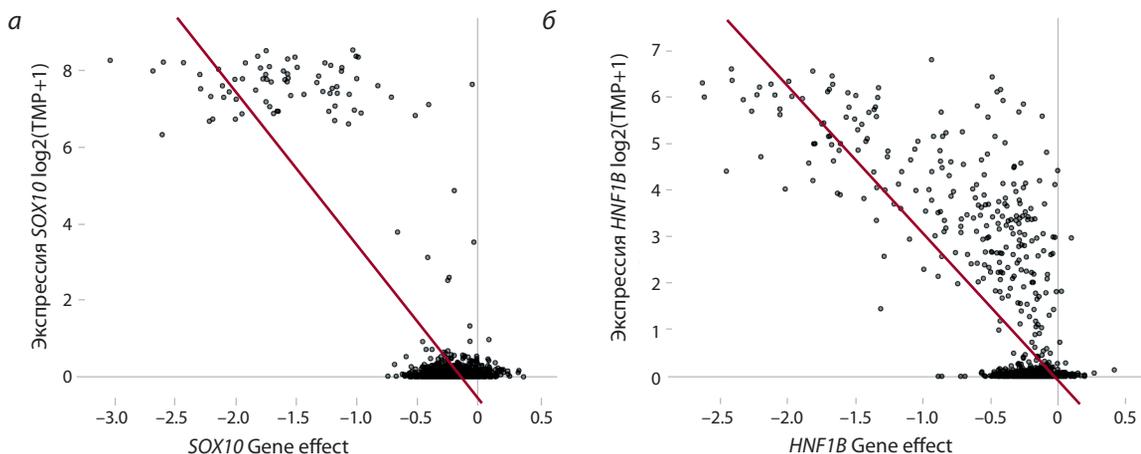


Рис. 1. Повышенная экспрессия гена-супермишени и низкая жизнеспособность опухолевых клеток.

Корреляции между экспрессией генов и низкой жизнеспособностью клеток при делеции генов *SOX10* (а) и *HNF1B* (б). По оси Y – уровень экспрессии соответствующих генов (значения представлены в виде параметра $\log_2(\text{TPM}+1)$), по оси X – оценочный параметр Gene effect, отражающий жизнеспособность клеток при делеции гена-супермишени. Чем ниже параметр Gene effect, тем ниже жизнеспособность и выше ингибирование пролиферации и/или гибель клеток данной клеточной линии при инактивации соответствующего гена. Здесь и на рис. 2–4: черные точки – значения для отдельных линий; диагональная прямая – линия регрессии.

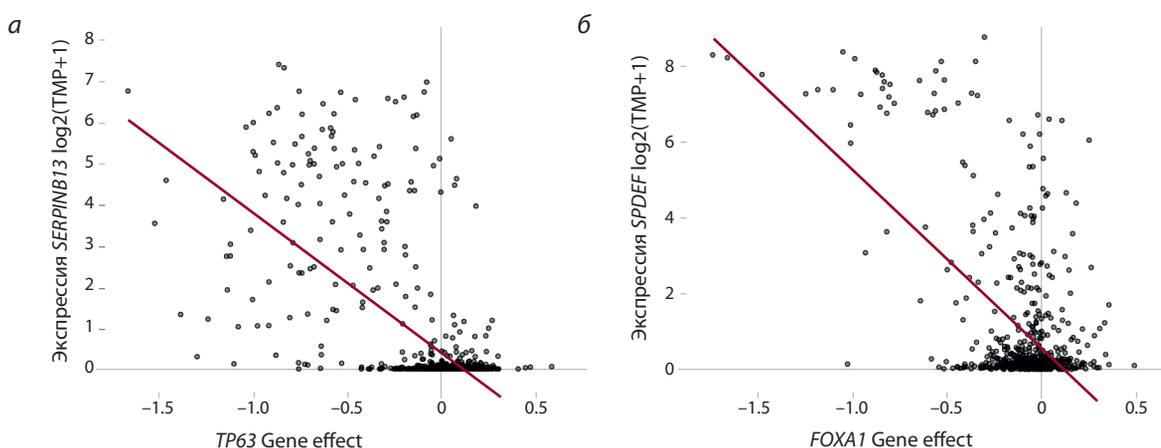


Рис. 2. Гиперэкспрессия гена, не относящегося к супермишеням, и низкая жизнеспособность клеток при делеции супермишени.

а – корреляция между экспрессией *SERPINB13* и жизнеспособностью клеток при делеции *TP63*; б – корреляция между экспрессией *SPDEF* и жизнеспособностью клеток при делеции *FOXA1*.

онкогена в клетках плоскоклеточного рака легкого (Zhang et al., 2025). Однако, насколько известно, данных о кооперативности p63 и SERPINB13 нет.

В шести случаях мы наблюдали корреляцию между низкой жизнеспособностью клеток при делеции гена-супермишени и уровнем экспрессии другого гена, но так же, как и делелируемый, классифицированного как супермишень в предыдущем скрининге: пары генов *FOXA1–SPDEF*, *MYOD1–MYOG*, *TCF7L2–HNF4A*, *RXRA–PPARG*, *HAND2–PHOX2A*, *SMARCA1–MYOD1*. Так, для пары *FOXA1* (forkhead box A1) и *SPDEF* (SAM pointed domain containing ETS transcription factor, см. рис. 2, б) оба гена ранее идентифицированы нами как супермишени в линиях рака молочной железы (Chetverina et al., 2023). Продукт гена *FOXA1* активирует ген *SPDEF*, а белок SPDEF – тран-

скрипцию *FOXA1* (Buchwalter et al., 2013; Paranjarye et al., 2020). Хотя данные о непосредственных взаимодействиях белков FOXA1 и SPDEF отсутствуют, их гены находятся в одном регуляторном кластере, включающем также *ER* и *GATA3*, важные в патогенезе рака молочной железы (Lemieux et al., 2017).

Обнаруженные зависимости могут быть обусловлены физическими взаимодействиями между белками, кодируемыми исследованными генами, и участием в одних и тех же регуляторных путях. Для проверки такой возможности мы протестировали наличие физических контактов между продуктами выявленных пар генов с использованием базы данных STRING. Выяснилось, что для 12 пар генов есть данные о прямых белок-белковых взаимодействиях (см. табл. 2). Можно предположить, что в остальных случаях

Таблица 2. Гены-супермишени, при делеции которых низкая жизнеспособность клеток коррелирует с повышенной экспрессией другого гена

№ п/п	Супер-мишень	Ген чувствительности	Importance, %	Pearson	p-value	№ п/п	Супер-мишень	Ген чувствительности	Importance, %	Pearson	p-value
1	<i>EBF1</i>	<i>CD79A</i>	83.5	-0.76	1.57E-189	37	<i>SOS1</i>	<i>ITGA2B</i>	20.6	-0.333	2.37E-27
2	<i>EBF1</i>	<i>VPREB3</i>	39.8	-0.758	4.90E-188	38	<i>TRIM8</i>	<i>TPTE2</i>	20.6	-0.536	8.63E-76
3	<i>MEF2B</i>	<i>BORCS8-MEF2B</i>	73.8	-0.575	2.46E-89	39	<i>TRIM8</i>	<i>CYP4F22</i>	15.3	-0.501	7.02E-65
4	<i>MEF2B</i>	<i>ELL3</i>	39.2	-0.375	7.15E-35	40	<i>MECOM</i>	<i>WNT7A</i>	18.6	-0.355	3.26E-31
5	<i>TP63</i>	<i>SERPINB13</i>	61.1	-0.659	8.31E-126	41	<i>CRTC2</i>	<i>AVPI1</i>	18.5	-0.284	4.89E-20
6	<i>FOXA1</i>	<i>SPDEF</i>	57.6	-0.596	1.86E-97	42	<i>CRTC2</i>	<i>SIK1</i>	16.3	-0.194	5.41E-10
7	<i>CTNNB1*</i>	<i>AXIN2*</i>	55.9	-0.619	2.43E-107	43	<i>BCL6</i>	<i>ELL3</i>	18.3	-0.221	1.31E-12
8	<i>PAX5</i>	<i>CD19</i>	45.4	-0.701	5.36E-149	44	<i>EPAS1</i>	<i>SEC14L6</i>	18.3	-0.27	3.30E-18
9	<i>PAX5</i>	<i>VPREB3</i>	14.9	-0.706	2.08E-152	45	<i>EPAS1*</i>	<i>EGLN3*</i>	11.8	-0.123	8.80E-05
10	<i>PAX5</i>	<i>CD79A</i>	11.8	-0.682	6.22E-138	46	<i>RUNX1*</i>	<i>TAL1*</i>	17.5	-0.435	1.87E-47
11	<i>TCF7L2*</i>	<i>RNF43*</i>	42.6	-0.5	1.40E-64	47	<i>RUNX1</i>	<i>GMFG</i>	10.9	-0.497	9.38E-64
12	<i>TCF7L2</i>	<i>HNF4A</i>	14.6	-0.604	8.80E-101	48	<i>HAND2</i>	<i>PHOX2A</i>	15.7	-0.509	3.09E-67
13	<i>PAX3</i>	<i>SOX8</i>	40.4	-0.382	3.72E-36	49	<i>POU2AF1</i>	<i>JCHAIN</i>	14.7	-0.676	9.14E-135
14	<i>NFE2L2</i>	<i>AKR1C1</i>	38.9	-0.545	1.27E-78	50	<i>ISL1</i>	<i>STMN2</i>	14.1	-0.539	8.01E-77
15	<i>NFE2L2*</i>	<i>MAFG*</i>	16.2	-0.267	7.06E-18	51	<i>EGFR</i>	<i>ITGB4</i>	13.9	-0.491	5.21E-62
16	<i>NFE2L2</i>	<i>NQO1</i>	16.1	-0.304	7.02E-23	52	<i>EGFR*</i>	<i>AREG*</i>	12.3	-0.504	1.01E-65
17	<i>LMO2</i>	<i>LYL1</i>	36.1	-0.496	2.06E-63	53	<i>EGFR</i>	<i>C1orf116</i>	10.5	-0.53	9.47E-74
18	<i>LMO2</i>	<i>NFE2</i>	30.0	-0.525	5.43E-72	54	<i>EGFR</i>	<i>GJB3</i>	10.5	-0.53	8.17E-74
19	<i>LMO2</i>	<i>SIGLEC8</i>	11.1	-0.599	1.14E-98	55	<i>HS2ST1*</i>	<i>CKAP4*</i>	13.7	-0.355	4.24E-31
20	<i>LMO2</i>	<i>GATA1</i>	10.7	-0.612	4.03E-104	56	<i>PARD3*</i>	<i>PARD6B*</i>	13.7	-0.347	9.26E-30
21	<i>PRDM1</i>	<i>TXNDC5</i>	35.2	-0.281	1.12E-19	57	<i>PARD3</i>	<i>KCNJ16</i>	13.0	-0.44	9.86E-49
22	<i>CDX2</i>	<i>CDX1</i>	34.3	-0.495	2.98E-63	58	<i>DUSP4</i>	<i>MIA</i>	13.0	-0.509	3.01E-67
23	<i>MAPK1</i>	<i>S100B</i>	31.5	-0.489	2.32E-61	59	<i>STAT5B</i>	<i>PRSS57</i>	12.9	-0.453	5.73E-52
24	<i>MAPK1</i>	<i>CPN1</i>	16.8	-0.548	1.52E-79	60	<i>HMGA2</i>	<i>OS9</i>	12.8	-0.282	9.55E-20
25	<i>IL13RA1</i>	<i>IL5RA</i>	28.0	-0.345	2.30E-29	61	<i>EDF1</i>	<i>HCAR2</i>	12.4	-0.347	8.23E-30
26	<i>JAK2*</i>	<i>CSF2RB*</i>	26.8	-0.434	2.75E-47	62	<i>FZD5</i>	<i>FER1L6</i>	12.2	-0.32	3.01E-25
27	<i>JAK2*</i>	<i>MPL*</i>	20.8	-0.404	1.42E-40	63	<i>PRKAR1A*</i>	<i>PRKACA*</i>	12.2	-0.333	1.95E-27
28	<i>JUN</i>	<i>SERPINE1</i>	24.8	-0.502	5.32E-65	64	<i>PRKAR1A</i>	<i>TICAM2</i>	11.5	-0.45	2.94E-51
29	<i>JUN</i>	<i>PDCD1LG2</i>	12.8	-0.544	2.63E-78	65	<i>PRKAR1A</i>	<i>RTL3</i>	10.4	-0.351	2.13E-30
30	<i>MYOD1</i>	<i>MYOG</i>	23.7	-0.724	1.95E-163	66	<i>PHOX2A</i>	<i>SLC6A2</i>	11.7	-0.412	2.60E-42
31	<i>SPI1</i>	<i>TYROBP</i>	22.9	-0.509	2.52E-67	67	<i>MITF</i>	<i>MLANA</i>	11.6	-0.579	8.32E-91
32	<i>FGFR1</i>	<i>FGF2</i>	22.3	-0.432	8.11E-47	68	<i>SMARCAL1</i>	<i>MYOD1</i>	11.1	-0.298	5.12E-22
33	<i>ITGB1</i>	<i>GJB5</i>	22.3	-0.488	2.82E-61	69	<i>BATF3</i>	<i>MYBPC2</i>	10.8	-0.439	1.37E-48
34	<i>ITGB1</i>	<i>LAMA3</i>	11.1	-0.39	6.99E-38	70	<i>TRPS1</i>	<i>CREB3L4</i>	10.2	-0.303	8.35E-23
35	<i>RXRA*</i>	<i>PPARG*</i>	20.8	-0.371	3.87E-34	71	<i>RAB10</i>	<i>BICDL2</i>	10.0	-0.387	2.86E-37
36	<i>ETV6</i>	<i>PTGER3</i>	20.7	-0.411	4.64E-42						

Примечание. Символом «*» отмечены пары белков, для которых биохимическими методами показаны прямые взаимодействия (база данных STRING). Оттенками серого цвета отмечены идущие подряд строки с одинаковыми генами.

имеет место опосредованное влияние, или данные о физических взаимодействиях между белками еще предстоит установить.

Пониженная экспрессия гена, не относящегося к супермишеням. В третьей группе корреляций представлено 11 случаев, когда низкая жизнеспособность клеток при

делеции супермишени коррелирует с низкой экспрессией определенного гена. Наиболее часто (9 случаев) такая ситуация наблюдается при наличии близкого гомолога гена-супермишени (табл. 3).

На рис. 3, а, б представлены характерные примеры. В первом случае низкая жизнеспособность клеток при де-

Таблица 3. Гены-супермишени, при делеции которых низкая жизнеспособность клеток коррелирует с пониженной экспрессией другого гена

№ п/п	Супермишень	Ген чувствительности	Importance, %	Pearson	p-value	Гены являются гомологами
1	<i>RPP25L</i>	<i>RPP25</i>	75.0	0.743	1.05E-176	Да
2	<i>FAM126B</i>	<i>FAM126A</i>	71.6	0.408	1.64E-41	Да
3	<i>ATP6V0E1</i>	<i>ATP6V0E2</i>	60.3	0.564	2.13E-85	Да
4	<i>SMARCA2</i>	<i>SMARCA4</i>	55.0	0.39	9.62E-38	Да
5	<i>ATP6V0A2</i>	<i>ATP6V0A1</i>	51.6	0.412	2.61E-42	Да
6	<i>STAG1</i>	<i>STAG2</i>	28.9	0.253	3.61E-16	Да
7	<i>SH3GL1</i>	<i>APP</i>	26.0	0.535	1.86E-75	Нет
8	<i>TIMM17A</i>	<i>TIMM17B</i>	24.7	0.399	1.04E-39	Да
9	<i>ARHGEF7</i>	<i>ARHGEF6</i>	23.0	0.457	6.96E-53	Да
10	<i>VRK1</i>	<i>VRK2</i>	12.2	0.357	1.66E-31	Да
11	<i>STAT5B</i>	<i>NPHP1</i>	10.8	0.198	2.33E-10	Нет

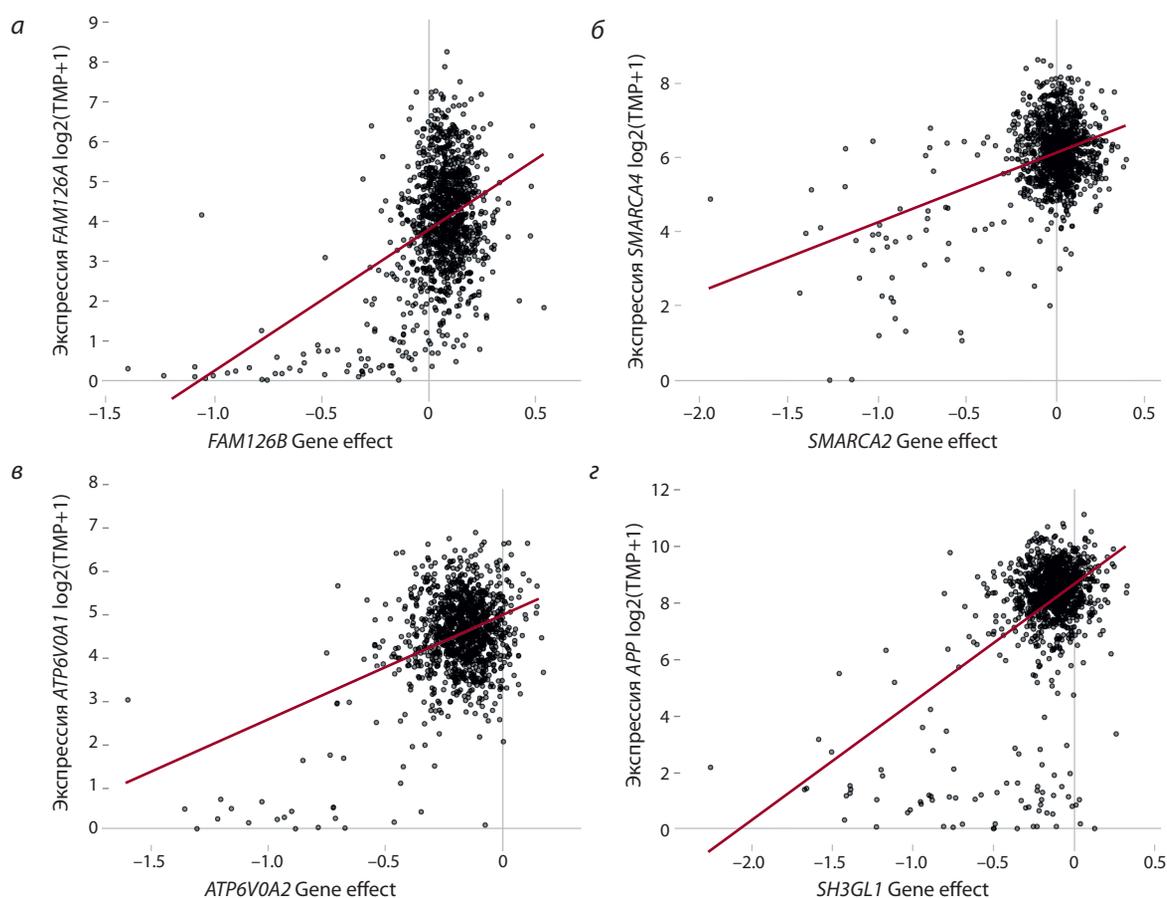


Рис. 3. Пониженная экспрессия гена, не относящегося к супермишеням, коррелирует с низкой жизнеспособностью клеток при делеции супермишени.

a – корреляция экспрессии *FAM126A* и чувствительности клеток к делеции *FAM126B*; *б* – корреляция экспрессии *SMARCA4* и жизнеспособности клеток при делеции *SMARCA2*; *в* – корреляция экспрессии *ATP6V0A1* и чувствительности клеток к делеции *ATP6V0A2*; *з* – корреляция экспрессии *APP* и чувствительности клеток к делеции *SH3GL1*.

лации гена *FAM126B* зависит от низкого уровня экспрессии его гомолога *FAM126A* (см. рис. 3, *a*). Гены *FAM126A* и *FAM126B* (известные также как *HYCC1* и *HYCC2*, гуссин PI4KA lipid kinase complex subunit) кодируют белки, являющиеся компонентами комплекса протеинкиназы PI4KIII α /

PI4KA, регулирующего липидный состав и асимметрию плазматической мембраны (Suresh et al., 2024). Пример, показанный на рис. 3, *б*, демонстрирует зависимость низкого показателя Gene effect при делеции *SMARCA2* от низкого уровня экспрессии его гомолога *SMARCA4*. *SMARCA2* и

SMARCA4 (SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2) являются компонентами комплекса SWI/SNF, ремоделирующего хроматин. Нарушения структуры и функций комплекса SWI/SNF обнаруживаются в опухолях (Nguyen et al., 2023; Reddy et al., 2023).

В случае нокаута гена *ATP6V0A2* (ATPase H⁺ transporting V0 subunit a2) наблюдается зависимость низкой жизнеспособности клеток от низкого уровня экспрессии его гомолога *ATP6V0A1* (см. рис. 3, в). Гены *ATP6V0A2* и *ATP6V0A1* кодируют компонент протонного канала V-АТФазы, поддерживающей электрохимический градиент протонов по обе стороны плазматической мембраны. Однако V-АТФаза, помимо основной функции, участвует в сигнальном пути Notch/Wnt (Eaton et al., 2021). Детали функционирования *ATP6V0A1/2* в опухолевых клетках еще предстоит установить.

При нокауте гена *SH3GL1* (SH3 domain containing GRB2 like 1) низкая жизнеспособность клеток ассоциирована с пониженной экспрессией гена *APP* (рис. 4, з). Ген *SH3GL1* кодирует эндофилин А2, важный для динамики внутриклеточных мембран, в частности для эндоцитоза (Yang et al., 2023). Роль *APP* (amyloid precursor protein) детально изучена при болезни Альцгеймера: фрагмент *APP* (бета-

амилоид) образует характерные бляшки в тканях мозга (Chen et al., 2024). Имеются указания на участие *APP* и в канцерогенезе, однако здесь данный фактор изучен недостаточно (Lee et al., 2021). О взаимодействии *SH3GL1* и *APP* в биологии опухолей не сообщалось. Таким образом, анализ корреляций жизнеспособности клеток позволяет не только прогнозировать ответ опухоли на делецию определенных генов, но и обнаруживать ранее неизвестные регуляторные взаимосвязи между генами и их продуктами.

Генетические мутации. В 35 случаях наблюдались корреляции между низкой жизнеспособностью опухолевых клеток и нарушениями структуры генов в анализируемых клеточных линиях. Выявленные типы нарушений включают точечные мутации (12 случаев), слияние генов (13) и амплификацию (10 случаев) (табл. 4).

На рис. 4, а показаны корреляции для гена *KRAS* (Kirsten rat sarcoma virus), кодирующего малую ГТФазу – ключевой компонент сигнального пути, активируемого при взаимодействии эпидермального фактора роста с соответствующим рецептором (Seres et al., 2025). В данном случае мутации, активирующие *KRAS* (gain-on-function, GOF), коррелируют с чувствительностью клеток к делеции этого гена.

Таблица 4. Изменения структуры генов-супермишеней и мутации других генов, ассоциированные с низкой жизнеспособностью клеток при делеции генов-супермишеней

№ п/п	Супер-мишень	Ген чувствительности	Importance, %	Pearson	p-value	№ п/п	Супер-мишень	Ген чувствительности	Importance, %	Pearson	p-value
GOF мутации						LOF мутации					
1	<i>KRAS</i>	<i>KRAS</i>	69.3	-0.680	3.91E-146	1	<i>STAG1</i>	<i>STAG2</i>	32.8	-0.425	2.65E-48
2	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>	68.2	-0.689	7.68E-152	2	<i>SMARCA2</i>	<i>SMARCA4</i>	31.9	-0.399	3.33E-42
3	<i>MAPK1</i>	<i>BRAF</i>	15.7	-0.438	2.06E-51	3	<i>CTNNB1</i>	<i>APC</i>	24.2	-0.528	6.34E-78
4	<i>CTNNB1</i>	<i>CTNNB1</i>	13.8	-0.288	6.57E-22	4	<i>WRN</i>	<i>KMT2B</i>	19.4	-0.517	2.50E-74
5	<i>DOCK5</i>	<i>KRAS</i>	13.1	-0.331	9.41E-29	5	<i>WRN</i>	<i>RPL22</i>	12.2	-0.479	2.02E-62
Слияние генов						6	<i>FAM126B</i>	<i>RNF43</i>	14.8	-0.231	1.78E-14
1	<i>BCR</i>	<i>BCR_ABL1</i>	44.8	-0.703	2.50E-150	7	<i>EPAS1</i>	<i>VHL</i>	10.5	-0.292	1.45E-22
2	<i>ABL1</i>	<i>BCR_ABL1</i>	42.6	-0.626	2.73E-110	Амплификации					
3	<i>TRIM8</i>	<i>EWSR1_FLI1</i>	23.4	-0.546	5.04E-79	Отрицательная корреляция					
4	<i>NFE2L2</i>	<i>AKR1C1_AKR1C6P</i>	18.7	-0.328	1.59E-26	1	<i>CPM</i>	<i>CPM</i>	32.0	-0.376	1.30E-37
5	<i>PAX3</i>	<i>PAX3_FOXO1</i>	18.6	-0.662	1.99E-127	2	<i>BEST3</i>	<i>BEST3</i>	20.8	-0.175	6.97E-09
6	<i>MYOG</i>	<i>PAX3_FOXO1</i>	16.5	-0.638	1.00E-115	3	<i>MYCN</i>	<i>NBAS</i>	16.2	-0.42	2.28E-47
7	<i>FLI1</i>	<i>EWSR1_FLI1</i>	13.5	-0.548	1.24E-79	4	<i>NFIA</i>	<i>NFIA</i>	11.9	-0.213	1.74E-12
8	<i>MECOM</i>	<i>AC093821.1_LINC01091</i>	13.3	-0.278	2.86E-19	5	<i>CCNE1</i>	<i>CCNE1</i>	11.0	-0.299	9.61E-24
9	<i>DLL1</i>	<i>PAX3_FOXO1</i>	12.8	-0.41	4.85E-42	6	<i>KLB</i>	<i>UPF1</i>	10.9	-0.093	2.26E-03
10	<i>ZBTB18</i>	<i>PAX3_FOXO1</i>	11.2	-0.482	1.60E-59	7	<i>MEF2B</i>	<i>KIR2DS4</i>	10.8	-0.089	3.60E-03
11	<i>CCNE1</i>	<i>AC093821.1_LINC01091</i>	10.8	-0.298	4.77E-22	8	<i>CAPS2</i>	<i>CAPS2</i>	10.7	-0.176	5.99E-09
12	<i>MYOD1</i>	<i>PAX3_FOXO1</i>	10.5	-0.659	8.23E-126	9	<i>HMGA2</i>	<i>HMGA2</i>	10.0	-0.229	3.01E-14
13	<i>JAK2</i>	<i>HBB_AC104389.5</i>	10.3	-0.365	6.35E-33	Положительная корреляция					
						1	<i>DDX5</i>	<i>DDX17</i>	13.3	0.338	3.28E-30

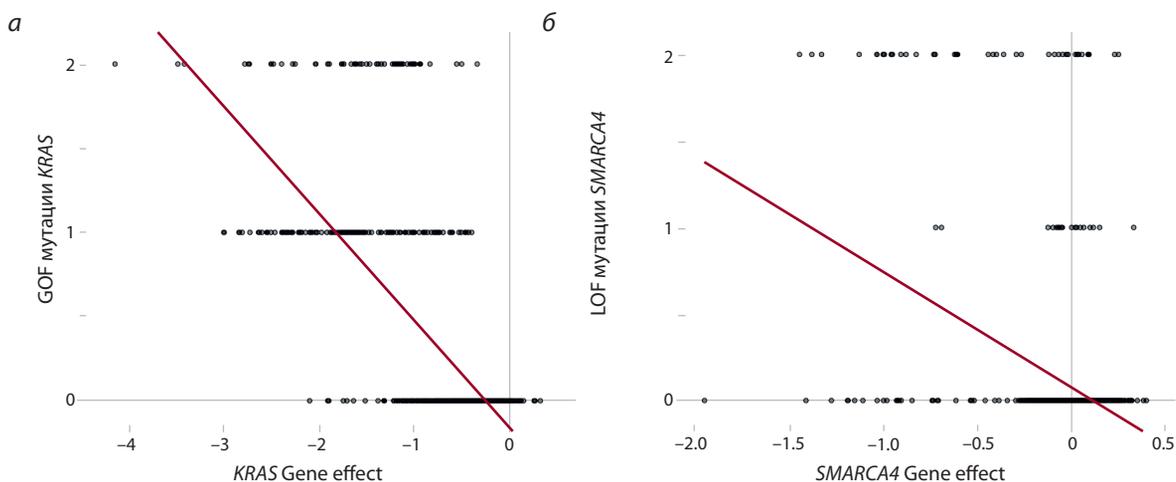


Рис. 4. Генетические мутации, ассоциированные с низкой жизнеспособностью опухолевых клеток при делеции генов-супермишеней.

a – корреляция между количеством мутаций гена *KRAS* и чувствительностью клеток к делеции *KRAS*; *б* – корреляция между количеством мутаций гена *SMARCA4* и чувствительностью клеток к делеции *SMARCA2*.

Пример, приведенный на рис. 4, *б*, демонстрирует зависимость показателя Gene effect при делеции *SMARCA2* от количества инактивирующих (loss-of-function, LOF) мутаций в близком гомологе – гене *SMARCA4*. Как указано выше, *SMARCA2* и *SMARCA4* – компоненты хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF. Повышенная чувствительность клеток к делеции *SMARCA2* коррелирует как с наличием повреждающих мутаций в гене *SMARCA4* (см. рис. 4, *б*), так и с пониженной экспрессией *SMARCA4* (см. рис. 3, *б*).

Заключение

Проведен биоинформатический анализ низкой жизнеспособности линий опухолевых клеток при делеции генов-супермишеней. Термин «супермишень» предложен нами для генов, инактивация которых существенно снижает жизнеспособность клеток определенного тканевого происхождения (по данным DepMap). В настоящей работе установлено, что в большинстве случаев низкая жизнеспособность клеток коррелирует с изменениями экспрессии определенных генов – как супермишеней, так и генов, не относящихся к таковым. На жизнеспособность клеток могут влиять и генетические мутации – активирующие, инактивирующие, а также слияние генов и амплификация. Полученные взаимоотношения могут быть использованы для тестирования чувствительности опухолевых клеток различного гистогенеза к инактивации генов-супермишеней с помощью низкомолекулярных соединений, применяемых в практике.

Установленные взаимосвязи имеют отношение к актуальным проблемам медицины, главным образом онкологии – разработке персонализированного лечения, основанного на биологических особенностях опухоли конкретного пациента – ее молекулярном «портрете». Развитие представлений о механизмах чувствительности опухоли к тому или иному лекарственному воздействию

углубляет понимание важной роли генетических и/или эпигенетических факторов.

Положительный результат терапии (т. е. гибель или ингибирование пролиферации опухолевых клеток) определяется не одним признаком, а их сочетаниями. Для эффективности конкретного препарата требуется наличие в опухоли двух (возможно, и более) событий одновременно: гибель клеток при действии препарата особенно выражена, если мутация одного гена сопровождается нарушением второго механизма («синтетическая летальность»). Увеличивается количество примеров персонализированной терапии опухолей с мутационной «нагрузкой» при выявлении пар генов синтетической летальности (Du et al., 2023; Previtali et al., 2024). Для опухолей с транскрипционной «нагрузкой» (в частности, новообразований детского возраста) генетические мутации менее важны, чем эпигенетические нарушения (Comitani et al., 2023). На модели дрозофилы показано, что даже временные транскрипционные нарушения могут приводить к развитию опухоли без генетических мутаций (Pargeno et al., 2024).

Установленные в настоящей работе молекулярные события, обуславливающие летальность клеток при инактивации транскрипционных механизмов, расширяют возможности комбинированных фармакологических воздействий в терапии «мутационных» и «транскрипционных» новообразований.

Список литературы / References

- Arafah R., Shibue T., Dempster J.M., Hahn W.C., Vazquez F. The present and future of the Cancer Dependency Map. *Nat Rev Cancer*. 2025;25(1):59-73. doi 10.1038/s41568-024-00763-x
- Bahmad H.F., Thiravialingam A., Sriganeshan K., Gonzalez J., Alvarez V., Ocejio S., Abreu A.R., Avellan R., Arzola A.H., Hachem S., Poppi R. Clinical significance of *SOX10* expression in human pathology. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(12):10131-10158. doi 10.3390/cimb45120633

- Bártů M., Dundr P., Němejcová K., Tichá I., Hojný H., Hájková N. The role of HNF1B in tumorigenesis of solid tumours: a review of current knowledge. *Folia Biol (Praha)*. 2018;64(3):71-83. doi 10.14712/fb2018064030071
- Buchwalter G., Hickey M.M., Cromer A., Selfors L.M., Gunawardane R.N., Frishman J., Jeselsohn R., Lim E., Chi D., Fu X., Schiff R., Brown M., Brugge J.S. PDEF promotes luminal differentiation and acts as a survival factor for ER-positive breast cancer cells. *Cancer Cell*. 2013;23(6):753-767. doi 10.1016/j.ccr.2013.04.026
- Chandra S., Srinivasan S., Batra J. Hepatocyte nuclear factor 1 beta: a perspective in cancer. *Cancer Med*. 2021;10(5):1791-1804. doi 10.1002/cam4.3676
- Chen J., Chen J.-S., Li S., Zhang F., Deng J., Zeng L.-H., Tan J. Amyloid precursor protein: a regulatory hub in Alzheimer's disease. *Aging Dis*. 2024;15(1):201-225. doi 10.14336/AD.2023.0308
- Chetverina D., Vorobyeva N.E., Györffy B., Shtil A.A., Erokhin M. Analyses of genes critical to tumor survival reveal potential 'super-targets': focus on transcription. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11):3042. doi 10.3390/cancers15113042
- Comitani F., Nash J.O., Cohen-Gogo S., Chang A.I., Wen T.T., Mareshwari A., Goyal B., ... Behjati S., Malkin D., Villani A., Irwin M.S., Shlien A. Diagnostic classification of childhood cancer using multi-scale transcriptomics. *Nat Med*. 2023;29(3):656-666. doi 10.1038/s41591-023-02221-x
- Du Y., Luo L., Xu X., Yang X., Yang X., Xiong S., Yu J., Liang T., Guo L. Unleashing the power of synthetic lethality: augmenting treatment efficacy through synergistic integration with chemotherapy drugs. *Pharmaceutics*. 2023;15(10):2433. doi 10.3390/pharmaceutics15102433
- Eaton A.F., Merkulova M., Brown D. The H⁺-ATPase (V-ATPase): from proton pump to signaling complex in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C392-C414. doi 10.1152/ajpcell.00442.2020
- Jayakumar A., Kang Y., Frederick M.J., Pak S.C., Henderson Y., Holton P.R., Mitsudo K., Silverman G.A., EL-Naggar A.K., Brömme D., Clayman G.L. Inhibition of the cysteine proteinases cathepsins K and L by the serpin headpin (SERPINB13): a kinetic analysis. *Arch Biochem Biophys*. 2003;409(2):367-374. doi 10.1016/s0003-9861(02)00635-5
- Lee H.N., Jeong M.S., Jang S.B. Molecular characteristics of amyloid precursor protein (APP) and its effects in cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4999. doi 10.3390/ijms22094999
- Lemieux S., Sargeant T., Laperrière D., Ismail H., Boucher G., Rozendaal M., Lavallée V.-P., Ashton-Beaucage D., Wilhelm B., Hébert J., Hilton D.J., Mader S., Sauvageau G. MiSTIC, an integrated platform for the analysis of heterogeneity in large tumour transcriptome datasets. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(13):e122. doi 10.1093/nar/gkx338
- Nguyen V.T., Tessema M., Weissman B.E. The SWI/SNF complex: a frequently mutated chromatin remodeling complex in cancer. In: Chen J., Wang G.G., Lu J. (Eds) *Epigenetics in Oncology*. *Cancer Treat Res*. Springer, Cham, 2023;190:211-244. doi 10.1007/978-3-031-45654-1_7
- Paranjapye A., Mutolo M.J., Ebron J.S., Leir S.-H., Harris A. The FOXA1 transcriptional network coordinates key functions of primary human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(1):L126-L136. doi 10.1152/ajplung.00023.2020
- Parreno V., Loubiere V., Schuettengruber B., Fritsch L., Rawal C.C., Erokhin M., Györffy B., ... Butova N.L., Chiolo I., Chetverina D., Martinez A.-M., Cavalli G. Transient loss of Polycomb components induces an epigenetic cancer fate. *Nature*. 2024;629(8012):688-696. doi 10.1038/s41586-024-07328-w
- Pfohl U., Pflaume A., Regenbrecht M., Finkler S., Graf Adelmann Q., Reinhard C., Regenbrecht C.R.A., Wedeken L. Precision oncology beyond genomics: the future is here – it is just not evenly distributed. *Cells*. 2021;10(4):928. doi 10.3390/cells10040928
- Previtali V., Bagnolini G., Ciamarone A., Ferrandi G., Rinaldi F., Myers S.H., Roberti M., Cavalli A. New horizons of synthetic lethality in cancer: current development and future perspectives. *J Med Chem*. 2024;67(14):11488-11521. doi 10.1021/acs.jmedchem.4c00113
- Reddy D., Bhattacharya S., Workman J.L. (mis)-Targeting of SWI/SNF complex(es) in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2023;42(2):455-470. doi 10.1007/s10555-023-10102-5
- Sadu Murari L.S., Kunkel S., Shetty A., Bents A., Bhandary A., Rive-ra-Mulia J.C. p63: a master regulator at the crossroads between development, senescence, aging, and cancer. *Cells*. 2025;14(1):43. doi 10.3390/cells14010043
- Seres M., Spacayova K., Sulova Z., Spaldova J., Breier A., Pavlikova L. Dynamic multilevel regulation of EGFR, KRAS, and MYC oncogenes: driving cancer cell proliferation through (epi)genetic and post-transcriptional/translational pathways. *Cancers (Basel)*. 2025;17(2):248. doi 10.3390/cancers17020248
- Suresh S., Shaw A.L., Pemberton J.G., Scott M.K., Harris N.J., Parson M.A.H., Jenkins M.L., Rohilla P., Alvarez-Prats A., Balla T., Yip C.K., Burke J.E. Molecular basis for plasma membrane recruitment of PI4KA by EFR3. *Sci Adv*. 2024;10(51):eadp6660. doi 10.1126/sciadv.adp6660
- Tsherniak A., Vazquez F., Montgomery P.G., Weir B.A., Kryukov G., Cowley G.S., Gill S., ... Garraway L.A., Root D.E., Golub T.R., Boehm J.S., Hahn W.C. Defining a cancer dependency map. *Cell*. 2017;170(3):564-576.e16. doi 10.1016/j.cell.2017.06.010
- Verma M. Personalized medicine and cancer. *J Pers Med*. 2012;2(1):1-14. doi 10.3390/jpm2010001
- Welsh T., Sun J., Irving J.A., Blum R., Smith A.I., Whisstock J.C., Pike R.N., von Mikecz A., Ruzicka T., Bird P.I., Abts H.F. Hurpin is a selective inhibitor of lysosomal cathepsin L and protects keratinocytes from ultraviolet-induced apoptosis. *Biochemistry*. 2003;42(24):7381-7389. doi 10.1021/bi027307q
- Yang L.-Q., Huang A.-F., Xu W.-D. Biology of endophilin and its role in disease. *Front Immunol*. 2023;14:1297506. doi 10.3389/fimmu.2023.1297506
- Zhang X., Zhang P., Ren Q., Li J., Lin H., Huang Y., Wang W. Integrative multi-omic and machine learning approach for prognostic stratification and therapeutic targeting in lung squamous cell carcinoma. *BioFactors*. 2025;51(1):e2128. doi 10.1002/biof.2128

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 27.02.2025. После доработки 08.06.2025. Принята к публикации 10.06.2025.