

ПРИЛОЖЕНИЯ

к статье И.А. Гончаровой, А.А. Зарубина, Н.П. Бабушкиной, Ю.А. Королевой, М.С. Назаренко
«Изменение профиля метилирования ДНК в ткани печени при прогрессировании
HCV-индуцированного фиброза до гепатоцеллюлярной карциномы»

Приложение 1

Топ 20 CpG-сайтов, дифференциально метилированных между опухолевыми и неопухолевыми тканями печени с различной степенью фибротического поражения у пациентов с ГЦК при ХВГС

ГЦК_нормальная ткань/Нормальная ткань без вирусов гепатита В и С (GSE73003)									
Ген	Белок	CpG-сайт	Расстояние до точки инициации транскрипции	Локализация CpG-островка	β ГЦК_нормальная ткань	β Нормальная ткань	$\Delta\beta$	FDR	Связь с заболеваниями печени (PMID)
<i>RBM4</i>	Белок 4 мотива связывания РНК	cg14916213	384	11:66162169–66163369	0.56	0.02	0.545	1.27×10^{-20}	ГЦК (28138257)
		cg03429582	110	11:66162169–66163369	0.44	0.02	0.421	1.26×10^{-17}	–
<i>TRIP12</i>	Рецептор гормона щитовидной железы 12	cg07864632	958	–	0.42	0.03	0.392	2.56×10^{-10}	ГЦК (25557975)
<i>MGST3</i>	Микросомальная глутатион-S-трансфераза 3	cg22165507	557	1:163867498–163867801	0.28	0.04	0.235	2.56×10^{-10}	–
<i>SLC43A2</i>	Переносчик растворенных веществ	cg00761755	551	17:1477730–1480095	0.48	0.08	0.408	2.70×10^{-10}	–
<i>BFSP1</i>	Структурный белок 1 гранулированного филамента	cg26371206	234	20:17459349–17460369	0.51	0.10	0.411	2.88×10^{-9}	ГЦК (33407546)
<i>SERGEF</i>	Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов	cg18568653	713	11:17990274–17991973	0.44	0.06	0.387	6.30×10^{-7}	–
<i>FBP1</i>	Фруктозо-бисфосфатаза 1	cg17814481	363	9:96441069–96442403	0.40	0.06	0.340	7.11×10^{-7}	ГЦК (34601133)
<i>MGC72075</i>	Семейство FAM221A	cg08707078	470	7:23685962–23687263	0.40	0.06	0.343	9.79×10^{-7}	–
<i>DUSP14</i>	Фосфатаза двойной специфичности	cg09234474	652	17:32922932–32924794	0.45	0.08	0.366	9.79×10^{-7}	НЖБП (29077210)
<i>SGCE</i>	Саркогликан эпсилон	cg18139769	1477	7:94124850–94125060	0.00	0.53	–0.533	1.08×10^{-6}	ГЦК (21767414)
<i>EML2</i>	Активатор связывания микротрубочек	cg20427879	115	19:50833972–50835017	0.30	0.10	0.201	1.32×10^{-6}	–
<i>SDFR1</i>	Нейропластин NPTN	cg23684521	364	15:71711951–71713117	0.40	0.11	0.288	1.32×10^{-6}	–
<i>CSRP2BP</i>	Шаперон цитохром-с-оксидазы PET117	cg22136753	461	20:18065695–18067130	0.38	0.06	0.325	1.69×10^{-6}	–
<i>RCP9</i>	Компонент рецептора CGRP	cg08472583	399	7:65216375–65217818	0.37	0.06	0.310	1.16×10^{-5}	–
<i>GLG1</i>	Гликопротеин Гольджи 1	cg09870606	402	–	0.29	0.05	0.240	2.28×10^{-5}	–
<i>ACTA2</i>	Альфа актин 2	cg07436807	256	–	0.51	0.84	–0.329	4.08×10^{-5}	–
<i>TSSK3</i>	Серинкиназа 3, специфичная для семенников	cg21172540	22	1:32599283–32600722	0.45	0.05	0.395	1.10×10^{-4}	–
<i>PTPN4</i>	Тирозин-протеин-фосфатазный рецептор типа 4	cg26333591	158	2:120233348–120234654	0.28	0.04	0.235	2.4×10^{-4}	ГЦК (32484301)
<i>C1QTNF3</i>	Белок, связанный с TNF 3	cg03934354	177	–	0.54	0.86	–0.325	8.41×10^{-4}	НЖБП (29305845)

Продолжение приложения 1

ГЦК_фиброз/Фиброз при ХВГС (GSE73003)									
Ген	Белок	СрG-сайт	Расстояние до точки инициации транскрипции	Локализация СрG-островка	β ГЦК_фиброз	β Фиброз	$\Delta\beta$	FDR	Связь с заболеваниями печени (PMID)
<i>FFAR2</i>	Рецептор свободных жирных кислот 2	cg15479752	245	19:40632541–40633082	0.62±0.08	0.93±0.01	-0.318	4.04×10 ⁻⁶	НЖБП (33897464)
<i>ZNF154</i>	Белок цинковых пальцев 154	cg21790626	68	19:62911404–62912681	0.69±0.07	0.09±0.01	0.596	0.0019	ГЦК, ПЖ (33420235)
		cg08668790	100	19:62911404–62912681	0.70±0.07	0.11±0.01	0.593	0.0151	
<i>DNM3</i>	Динамин 3	cg23391785	334	1:170076556–170078344	0.79±0.04	0.21±0.03	0.581	0.0019	ГЦК (28599479)
<i>FLJ21159 (MAP9)</i>	Белок 9, ассоциированный с микротрубочками MAP9	cg03616357	180	4:156516942–156517675	0.66±0.05	0.17±0.04	0.488	0.0019	–
<i>DLEC1</i>	Белок, связанный с ресничками и жгутиками	cg23881725	54	3:38055509–38056613	0.70±0.07	0.23±0.04	0.476	0.0025	ГЦК (18191269)
<i>QTRT1</i>	Каталитическая субъединица 1 тРНК-рибозилтрансферазы	cg23018448	276	19:10672852–10674051	0.18±0.01	0.42±0.02	-0.240	0.0073	–
<i>LYPD3</i>	Домен LY6/PLAUR	cg15014458	2	–	0.76±0.06	0.41±0.02	0.352	0.0084	ГЦК (29048672)
<i>SLC26A5</i>	Транспортер SLC26A/SulP	cg09492887	620	7:102872795–102874220	0.51±0.04	0.19±0.03	0.330	0.0093	–
<i>SLC10A4</i>	Транспортер желчных кислот	cg19283196	216	4:48179835–48181422	0.62±0.05	0.23±0.02	0.395	0.0102	–
<i>DDX49</i>	DEAD-box хеликаза 49	cg14757492	1300	19:18890160–18891963	0.41±0.08	0.76±0.01	-0.353	0.0155	ГЦК (33952717)
<i>CCDC37</i>	Белок, связанный с ресничками и жгутиками	cg00891278	2	3:127595793–127596808	0.68±0.06	0.34±0.06	0.337	0.0159	–
<i>NEFH</i>	Тяжелая цепь нейрофиламента	cg02994956	315	22:28205749–28207420	0.70±0.08	0.46±0.02	0.243	0.0235	ГЦК (24012984)
<i>C20orf165</i>	Белок, связанный со сперматогенезом	cg18422795	263	–	0.62±0.07	0.86±0.01	-0.241	0.0235	–
<i>F10</i>	Фактор свертывания крови X	cg21367957	893	–	0.54±0.08	0.87±0.02	-0.332	0.0235	–
<i>CCL20</i>	Хемокиновый лиганд	cg21643045	123	–	0.38±0.06	0.77±0.05	-0.382	0.0235	НЖБП (29690903); НСV-ГЦК (30287142)
<i>ACOT4</i>	Ацил-КоА-тиоэстераза 4	cg26780333	562	14:73126775–73129376	0.37±0.06	0.10±0.01	0.270	0.0235	НЖБП (34450119)
<i>DEFB118</i>	Дефензин бета 118	cg20312687	157	–	0.32±0.07	0.62±0.04	-0.301	0.0237	–
<i>NNMT</i>	Никотинамид-N-метилтрансфераза	cg09632136	874	–	0.59±0.04	0.27±0.01	0.321	0.0256	Стеатоз при АБП (33340581); НЖБП (33340570); ГЦК (19216803)
<i>KRTAP11-1</i>	Кератин-ассоциированный белок 11-1	cg22643217	90	–	0.30±0.04	0.54±0.02	-0.241	0.0256	–

Продолжение приложения 1

ГЦК_цирроз/Цирроз при ХВГС (GSE73003)									
Ген	Белок	СrG-сайт	Расстояние до точки инициации транскрипции	Локализация СrG-островка	β ГЦК_цирроз	β Цирроз	$\Delta\beta$	FDR	Связь с заболеваниями печени (PMID)
<i>GRM8</i>	Глутаматный метаботропный рецептор 8	cg02946850	368	7:126670007–126670217	0.32±0.08	0.75±0.03	-0.431	9.02×10 ⁻⁸	ГЦК (34178618)
<i>FLJ21159 (MAP9)</i>	Белок 9, ассоциированный с микротрубочками MAP9	cg03616357	180	4:156516942–156517675	0.68±0.11	0.08±0.04	0.599	9.02×10 ⁻⁸	-
<i>DNM3</i>	Динамин 3	cg23391785	334	1:170076556–170078344	0.77±0.13	0.12±0.05	0.654	9.55×10 ⁻⁸	ГЦК (28599479)
<i>CCDC37</i>	Белок, связанный с ресничками и жгутиками	cg00891278	2	3:127595793–127596808	0.70±0.09	0.23±0.04	0.475	1.08×10 ⁻⁷	-
		cg20312228	75	3:127595793–127596808	0.68±0.07	0.35±0.04	0.331	6.87×10 ⁻⁷	
<i>INA</i>	Альфа-интернексин белок промежуточного филамента нейронов	cg25764191	295	10:105026442–105028852	0.69±0.12	0.11±0.04	0.584	1.08×10 ⁻⁷	-
<i>DLEC1</i>	Белок, связанный с ресничками и жгутиками	cg23881725	54	3:38055509–38056613	0.69±0.11	0.15±0.03	0.536	1.29×10 ⁻⁷	ГЦК (18191269)
<i>ZNF154</i>	Белок цинковых пальцев 154	cg21790626	68	19:62911404–62912681	0.67±0.14	0.07±0.02	0.598	3.10×10 ⁻⁷	ГЦК, ПЖ (33420235)
<i>WNK2</i>	Протеинкиназа 2 с дефицитом лизина WNK	cg20616414	184	9:94985882–94988045	0.64±0.10	0.18±0.06	0.465	4.45×10 ⁻⁷	ГЦК (21625442; 31349001)
<i>SPRR2A</i>	Богатый пролином малый белок 2A	cg18766755	49	-	0.25±0.06	0.62±0.05	-0.369	4.51×10 ⁻⁷	Холангиокарцинома (23728799)
<i>MFAP5</i>	Белок микрофибрилл 5	cg06256735	461	-	0.16±0.05	0.48±0.05	-0.315	6.87×10 ⁻⁷	ГЦК (35433463)
<i>EDG4 (LPAR2)</i>	Рецептор лизофосфатидной кислоты 2	cg10521852	803	19:19599394–19601188	0.77±0.08	0.38±0.05	0.381	6.87×10 ⁻⁷	-
<i>FOXD3</i>	Транскрипционный фактор	cg22815110	203	1:63560296–63563122	0.67±0.11	0.22±0.05	0.445	6.87×10 ⁻⁷	ГЦК (35178865)
<i>TBC1D1</i>	Первый член семейства доменов TBC1	cg25608041	886	4:37567883–37569855	0.77±0.04	0.50±0.05	0.264	6.87×10 ⁻⁷	НЖБП (35061665)
<i>NEFH</i>	Тяжелая цепь нейрофиламента	cg02994956	315	22:28205749–28207420	0.73±0.06	0.42±0.04	0.304	7.81×10 ⁻⁷	ГЦК (24012984)
<i>MTNR1B</i>	Рецептор мелатонина 1B	cg15842276	141	11:92342113–92343227	0.76±0.06	0.47±0.04	0.287	7.81×10 ⁻⁷	ГЦК (29156748)
<i>PKDREJ</i>	Рецептор полицистинов	cg11377136	259	22:45036485–45038116	0.77±0.07	0.40±0.06	0.369	1.13×10 ⁻⁶	-
<i>CCL20</i>	Хемокиновый лиганд	cg21643045	123	-	0.32±0.11	0.78±0.05	-0.459	1.43×10 ⁻⁶	НЖБП (29690903); HCV-ГЦК (30287142)
<i>RAB31</i>	Член семейства онкогенов RAS	cg17982102	369	18:9697484–9699669	0.63±0.13	0.15±0.02	0.482	1.62×10 ⁻⁶	ГЦК (26044564)
<i>ABHD9 (EPHX3)</i>	Эпоксидгидролаза 3	cg05488632	57	19:15203545–15205922	0.67±0.14	0.17±0.04	0.501	1.70×10 ⁻⁶	-

Окончание приложения 1

ГЦК_цирроз/Цирроз при ХВГС (GSE37988)

Ген	Белок	СrG-сайт	Расстояние до точки инициации транскрипции	Локализация СrG-островка	β ГЦК	β Цирроз	$\Delta\beta$	FDR	Связь с заболеваниями печени (PMID)
<i>C1QR1</i> (<i>CD93</i>)	CD93 молекула	cg19138960	30	–	0.05 ± 0.04	0.44 ± 0.05	–0.384	1.0 × 10 ^{–4}	–
<i>FLJ46481</i> (<i>C4orf50</i>)	Открытая рамка считывания 50 на хромосоме 4	cg25093045	472	4:6041328–6041558	0.10 ± 0.04	0.40 ± 0.02	–0.305	1.0 × 10 ^{–4}	–
<i>MAGEA3</i>	Член семейства MAGE A3	cg07545232	2	X:151688663–151689075	0.39 ± 0.08	0.88 ± 0.04	–0.493	1.0 × 10 ^{–4}	ГЦК (34166362)
<i>UNQ1940</i> (<i>FAM180A</i>)	Член семейства FAM180A	cg10725344	192	7:135084133–135084344	0.20 ± 0.06	0.67 ± 0.05	–0.469	1.0 × 10 ^{–4}	–
<i>APC</i>	Регулятор APC сигнального пути WNT	cg16970232 cg24332422	– 102	5:112101069–112101604 5:112101069–112101604	0.84 ± 0.10 0.72 ± 0.10	0.11 ± 0.09 0.14 ± 0.05	0.730 0.581	1.0 × 10 ^{–4} 1.2 × 10 ^{–4}	ГЦК (33545120)
<i>GPR1</i>	Рецептор 1, связанный с G-белком Gpr1	cg19132372	1007	2:206786825–206787423	0.36 ± 0.07	0.80 ± 0.04	–0.447	1.0 × 10 ^{–4}	–
<i>KRT25A</i>	Кератин 25	cg22983092	27	–	0.16 ± 0.11	0.80 ± 0.04	–0.648	1.0 × 10 ^{–4}	–
<i>WFDC10B</i>	Четырехдисульфидный основной домен WAP 10B	cg00690280	925	–	0.13 ± 0.03	0.41 ± 0.05	–0.281	1.2 × 10 ^{–4}	–
<i>CDH18</i>	Кадгерин 18	cg03504701	432	–	0.32 ± 0.08	0.77 ± 0.03	–0.451	1.2 × 10 ^{–4}	–
<i>LOC400986</i>	Домен анкиринового повтора ANKRD36C	cg05399697	663	–	0.46 ± 0.02	0.71 ± 0.04	–0.256	1.2 × 10 ^{–4}	–
<i>KRTAP11-1</i>	Кератин-ассоциированный белок 11-1	cg07014174	114	–	0.12 ± 0.05	0.53 ± 0.06	–0.416	1.2 × 10 ^{–4}	–
<i>SIRPB2</i>	Сигнальный регуляторный белок бета 2	cg11061975	923	–	0.24 ± 0.09	0.74 ± 0.04	–0.503	1.2 × 10 ^{–4}	–
<i>AKT3</i>	АКТ серин/треонинкиназа 3	cg11314684	265	–	0.05 ± 0.02	0.27 ± 0.03	–0.223	1.2 × 10 ^{–4}	ГЦК (33499874); АБП (31671832)
<i>MMP26</i>	Матриксная металлопептидаза 26	cg12493906	113	–	0.17 ± 0.09	0.73 ± 0.06	–0.567	1.2 × 10 ^{–4}	ГЦК (31886121)
<i>TSGA13</i>	Белок 13, специфичный для семенников	cg02332073	1013	–	0.07 ± 0.04	0.34 ± 0.03	–0.270	1.2 × 10 ^{–4}	–
<i>PDHA2</i>	Субъединица альфа 2 пируватдегидрогеназы E1	cg17725968	217	–	0.14 ± 0.06	0.74 ± 0.10	–0.601	1.2 × 10 ^{–4}	–
<i>WFDC1</i>	Четырехдисульфидный основной домен WAP 1	cg23865698	593	–	0.14 ± 0.04	0.51 ± 0.06	–0.371	1.2 × 10 ^{–4}	ГЦК (12032731)
<i>GML</i>	Гликозилфосфатидилинозитолподобная молекула	cg00057593	742	8:143913707–143914018	0.13 ± 0.08	0.59 ± 0.05	–0.457	1.3 × 10 ^{–4}	–
<i>OR2C3</i>	Член семейства обонятельных рецепторов	cg13397379	513	–	0.15 ± 0.09	0.66 ± 0.04	–0.508	1.3 × 10 ^{–4}	–

Примечание. PMID – идентификационный номер публикации в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; HCV-ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, индуцированная вирусом гепатита С; НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; АБП – алкогольная болезнь печени; ПЖ – поджелудочная железа, ХВГС – хронический вирусный гепатит С. Локализация СrG-сайтов в генах дана согласно аннотации производителя метилочипа (https://support.illumina.com/downloads/humanmethylation27_product_support_files.html).

Приложение 2

Основные функциональные категории дифференциально метилированных генов между опухолевыми и неопухолевыми цирротическими тканями у пациентов с ГЦК при ХВГС по классификации Gene Ontology, KEGG, Reactome, DrugBank, Chromosomal Location онлайн-инструмента Web-based GENE SeT Analysis Toolkit

Статус метилирования в опухоли по сравнению с циррозом печени	Название категории, GO ID	Количество ДМГ/генов в категории	Коэффициент обогащения	FDR
ГЦК_цирроз/Цирроз при ХВГС (GSE73003)				
Гиперметилированные	Биологические процессы			
	GO:0007399 Развитие нервной системы / nervous system development	242/1947	2.06	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:0048468 Развитие клетки / cell development	211/1773	1.98	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:2000026 Регуляция развития многоклеточного организма / regulation of multicellular organismal development	186/1672	1.85	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:0007267 Передача межклеточных сигналов / cell-cell signaling	161/1395	1.92	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:0009790 Эмбриональное развитие / embryo development	116/848	2.27	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:0006928 Передвижение клеток или субклеточных компонентов / movement of cell or subcellular component	184/1720	1.78	2.3×10^{-13}
	GO:0120036 Формирование клеточных выростов, ограниченных плазматической мембраной / plasma membrane bounded cell projection organization	133/1219	1.81	6.9×10^{-10}
	GO:0008283 Пролиферация клеток / cell proliferation	172/1794	1.59	1.2×10^{-8}
	GO:0045944 Позитивная регуляция транскрипции РНК-полимеразой II / positive regulation of transcription by RNA polymerase II	109/1039	1.74	4.0×10^{-7}
	GO:0003008 Системные процессы / system process	144/1525	1.57	0.1×10^{-6}
	Молекулярные функции			
	GO:0140110 Активность регуляторов транскрипции / transcription regulator activity	169/1586	1.84	1.5×10^{-13}
	GO:0003677 Связывание с ДНК / DNA binding	174/1902	1.58	1.7×10^{-8}
	GO:0017147 Связывание белков Wnt-пути / Wnt-protein binding	11/33	5.75	1.3×10^{-4}
	GO:0005201 Структурные составляющие внеклеточного матрикса / extracellular matrix structural constituent	22/137	2.77	8.6×10^{-4}
	GO:0016782 Трансферазная активность для переноса серосодержащих групп / transferase activity, transferring sulfur-containing groups	12/53	3.91	2.4×10^{-3}
	GO:0046873 Активность трансмембранного переносчика ионов металлов / metal ion transmembrane transporter activity	41/378	1.87	4.0×10^{-3}
	GO:0004713 Протеинтирозинкиназная активность / protein tyrosine kinase activity	23/166	2.39	4.3×10^{-3}
	GO:0004888 Активность трансмембранного сигнального рецептора / transmembrane signaling receptor activity	70/778	1.55	6.5×10^{-3}
	GO:0019894 Связывание кинезина / kinesin binding	8/30	4.60	9.6×10^{-3}
	GO:0070700 Связывание BMP рецептора / BMP receptor binding	4/8	8.63	0.021
	KEGG			
	hsa05034 Алкоголизм / Alcoholism	22/155	2.38	3.64×10^{-2}

Продолжение приложения 2

Статус метилирования в опухоли по сравнению с циррозом печени	Название категории, GO ID	Количество ДМГ/генов в категории	Коэффициент обогащения	FDR	
Гиперметилированные	Reactome				
	R-HSA-112316 Система нейрональных связей / Neuronal System	44/339	2.30	2.65×10^{-4}	
	R-HSA-9018679 Биосинтез специализированных восстанавливающих медиаторов – производных эйкозапентаеновой кислоты / Biosynthesis of EPA-derived SPMs	4/6	11.79	3.91×10^{-2}	
	R-HSA-388396 Передача сигналов от рецепторов, связанных с G-белком / GPCR downstream signalling	62/693	1.58	0.039	
	Chromosomal Location				
	7p15.2 chr7p15.2 (EVX1, кластер HOXA)	10/19	8.793	2.3×10^{-5}	
Гипометилированные	Биологические процессы				
	GO:0006955 Иммунный ответ / immune response	206/1682	1.93	$<2.2 \times 10^{-16}$	
	GO:0006952 Защитный ответ / defense response	178/1313	2.14	$<2.2 \times 10^{-16}$	
	GO:0030855 Дифференцировка эпителиальных клеток / epithelial cell differentiation	99/615	2.54	$<2.2 \times 10^{-16}$	
	GO:0018149 Межбелковые сшивки / peptide cross-linking	28/53	8.34	$<2.2 \times 10^{-16}$	
	GO:0051707 Реакция на воздействие чужеродного организма / response to other organism	106/780	2.15	8.4×10^{-12}	
	GO:0007186 Сигнальный путь рецепторов, связанных с G-белком / G protein-coupled receptor signaling pathway	107/846	2.00	6.0×10^{-10}	
	GO:0003008 Системные процессы / system process	142/1525	1.47	1.6×10^{-4}	
	GO:0010469 Регуляция активности сигнальных рецепторов / regulation of signaling receptor activity	54/493	1.73	6.6×10^{-3}	
	GO:0030001 Транспорт ионов металлов / metal ion transport	73/739	1.56	9.6×10^{-3}	
	GO:0009888 Развитие тканей / tissue development	139/1634	1.34	0.012	
		Молекулярные функции			
	GO:0060089 Активность молекулярных переносчиков / molecular transducer activity	143/1027	2.38	$<2.2 \times 10^{-16}$	
	GO:0005198 Активность структурных молекул / structural molecule activity	86/679	2.16	1.6×10^{-9}	
	GO:0030246 Связывание углеводов / carbohydrate binding	37/219	2.89	8.9×10^{-7}	
	GO:0046873 Активность трансмембранного переносчика ионов металлов / metal ion transmembrane transporter activity	48/378	2.17	4.2×10^{-5}	
	GO:0030414 Активность ингибитора пептидазы / peptidase inhibitor activity	25/145	2.94	8.8×10^{-5}	
	GO:0008233 Пептидазная активность / peptidase activity	56/494	1.94	1.1×10^{-4}	
	GO:0046906 Связывание тетрапиррола / tetrapyrrole binding	18/122	2.52	0.008	
	GO:0005509 Связывание ионов кальция / calcium ion binding	52/549	1.62	0.012	
	GO:0005102 Связывание сигнального рецептора / signaling receptor binding	109/1365	1.36	0.012	
GO:0022857 Активность трансмембранных транспортеров / transmembrane transporter activity	74/884	1.43	0.023		

Продолжение приложения 2

Статус метилирования в опухоли по сравнению с циррозом печени	Название категории, GO ID	Количество ДМГ/генов в категории	Коэффициент обогащения	FDR
Гипометилированные	KEGG			
	hsa04740 Передача обонятельных сигналов / Olfactory transduction	31/79	6.14	$<2.2 \times 10^{-16}$
	hsa04060 Взаимодействие между цитокиновыми рецепторами / Cytokine-cytokine receptor interaction	44/271	2.54	7.8×10^{-7}
	hsa05320 Аутоиммунные заболевания щитовидной железы / Autoimmune thyroid disease	14/47	4.66	7.9×10^{-5}
	hsa04080 Нейроактивное взаимодействие лиганда с рецептором / Neuroactive ligand-receptor interaction	36/263	2.14	0.0007
	hsa04915 Сигнальный путь эстрогенов / Estrogen signaling pathway	21/129	2.55	3.5×10^{-3}
	hsa04650 Цитотоксичность, опосредованная NK-клетками (естественными киллерами) / Natural killer cell mediated cytotoxicity	19/111	2.68	3.5×10^{-3}
	hsa04623 Путь обнаружения цитозольной ДНК / Cytosolic DNA-sensing pathway	12/57	3.29	8.1×10^{-3}
	hsa04640 Линия гемопоэтических (кроветворных) клеток / Hematopoietic cell lineage	14/88	2.49	4.1×10^{-2}
	hsa04620 Сигнальный путь толл-подобных рецепторов / Toll-like receptor signaling pathway	15/99	2.37	4.1×10^{-2}
	Reactome			
	R-HSA-6805567 Кератинизация / Keratinization	81/139	8.55	$<2.2 \times 10^{-16}$
	R-HSA-168256 Иммунная система / Immune System	174/1749	1.46	3.4×10^{-6}
	R-HSA-372790 Передача сигналов рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) / Signaling by GPCR	91/750	1.78	3.5×10^{-6}
	R-HSA-1266738 Биология развития / Developmental Biology	103/909	1.66	1.0×10^{-5}
	DrugBank			
	DB01593 Цинк / Zinc	21/114	3.31	0.0006
	Chromosomal Location			
	21q22.11 chr21q22.11 (кластер <i>KRTAP</i> , <i>CLDN8</i>)	18/45	6.07	1.0×10^{-7}
	1q21.3 chr1q21.3 (кластеры <i>LCE</i> , <i>SPRR</i>)	29/117	3.76	1.2×10^{-7}
	17q21.2 chr17q21.2 (кластеры <i>KRT</i> , <i>KRTAP</i>)	21/77	4.14	3.3×10^{-6}
	9p21.3 chr9p21.3 (кластеры <i>IFNA</i> , <i>IFNB1</i> , <i>IFNW1</i>)	11/21	7.95	3.3×10^{-6}
	1q23.1 chr1q23.1 (кластеры <i>FCRL</i> , <i>CD1</i>)	13/31	6.37	3.9×10^{-6}
	12q13.13 chr12q13.13 (кластер <i>KRT</i>)	20/79	3.84	1.5×10^{-5}
	19q13.42 chr19q13.42 (кластеры <i>LILR</i> , <i>KIR</i>)	18/70	3.90	4.2×10^{-5}
	19q13.41 chr19q13.41 (кластеры <i>KLK</i> , <i>ZNF</i> , <i>SIGLEC</i>)	14/44	4.83	4.2×10^{-5}
	11p15.4 chr11p15.4 (кластеры <i>OR5</i> , <i>OR10</i> , <i>HB</i> , <i>NLRP</i>)	17/79	3.27	0.0007
	8p23.1 chr8p23.1 (кластеры <i>DEFA</i> , <i>DEFB</i>)	9/31	4.41	0.0051

Продолжение приложения 2

Статус метилирования в опухоли по сравнению с циррозом печени	Название категории, GO ID	Количество ДМГ/генов в категории	Коэффициент обогащения	FDR
ГЦК_цирроз / Цирроз при ХВГС (GSE37988)				
Гиперметилированные	Биологические процессы			
	–	–	–	–
	Молекулярные функции			
	GO:0003700 Активность ДНК-связывающих транскрипционных факторов/ DNA-binding transcription factor activity	56/1306	2.17	1.3×10^{-5}
	GO:0140110 Активность регуляторов транскрипции / transcription regulator activity	60/1586	1.92	0.0002
	GO:0003677 Связывание с ДНК / DNA binding	61/1902	1.63	0.0171
	KEGG			
	hsa05034 Алкоголизм / Alcoholism	15/155	4.5552	0.0002
	Reactome			
	R-HSA-1474165 Репродукция / Reproduction	11/115	4.96	0.0008
	R-HSA-195721 Передача сигналов с участием WNT / Signaling by WNT	16/298	2.79	0.0075
	R-HSA-211000 Сайленсинг генов с участием РНК / Gene Silencing by RNA	10/109	4.76	0.0023
	R-HSA-212436 Путь неспецифической транскрипции / Generic Transcription Pathway	34/962	1.83	0.0108
	R-HSA-2559583 Клеточное старение / Cellular Senescence	12/170	3.66	0.0045
	R-HSA-3214815 Деацетилирование гистонов деацетилазами HDAC / HDACs deacetylate histones	10/78	6.65	0.0003
	R-HSA-422356 Регуляция секреции инсулина / Regulation of insulin secretion	8/75	5.53	0.0041
	R-HSA-5617472 Активация «передних» генов HOX при развитии нижней части ствола мозга во время раннего эмбриогенеза / Activation of anterior HOX genes in hindbrain development during early embryogenesis	11/107	5.33	0.0006
	R-HSA-9006931 Передача сигналов ядерными рецепторами / Signaling by Nuclear Receptors	14/178	4.08	0.0007
	R-HSA-977225 Образование амилоидных волокон / Amyloid fiber formation	10/92	5.64	0.0007
Гипометилированные	Биологические процессы			
	GO:0006955 Иммунный ответ / immune response	305/1682	1.57	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:0006952 Защитный ответ / defense response	264/1313	1.74	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:0007186 Сигнальный путь рецепторов, связанных с G-белком / G protein-coupled receptor signaling pathway	194/846	1.98	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:0030855 Дифференцировка эпителиальных клеток / epithelial cell differentiation	142/615	1.99	6.4×10^{-14}
	GO:0010469 Регуляция активности сигнальных рецепторов / regulation of signaling receptor activity	111/493	1.94	6.7×10^{-10}
	GO:0003008 Системные процессы / system process	259/1525	1.47	5.2×10^{-9}
	GO:0010466 Негативная регуляция пептидазной активности / negative regulation of peptidase activity	54/207	2.25	1.2×10^{-6}

Продолжение приложения 2

Статус метилирования в опухоли по сравнению с циррозом печени	Название категории, GO ID	Количество ДМГ/генов в категории	Коэффициент обогащения	FDR
Гипометилированные	GO:0022610 Биологическая адгезия / biological adhesion	189/1199	1.36	0.0005
	GO:0009888 Развитие тканей / tissue development	246/1634	1.30	0.0005
	GO:0030001 Транспорт ионов металлов / metal ion transport	119/739	1.39	0.0086
Молекулярные функции				
	GO:0060089 Активность молекулярных переносчиков / molecular transducer activity	231/1027	2.09	$<2.2 \times 10^{-16}$
	GO:0005102 Связывание сигнального рецептора / signaling receptor binding	230/1365	1.56	7.1×10^{-11}
	GO:0098772 Регулятор молекулярных функций / molecular function regulator	243/1548	1.46	1.8×10^{-8}
	GO:0005198 Активность структурных молекул / structural molecule activity	123/679	1.68	2.7×10^{-7}
	GO:0030246 Связывание углеводов / carbohydrate binding	52/219	2.20	2.1×10^{-6}
	GO:0005509 Связывание ионов кальция / calcium ion binding	96/549	1.62	5.8×10^{-5}
	GO:0005539 Связывание гликозаминогликанов / glycosaminoglycan binding	42/202	1.93	0.0011
	GO:0070011 Пептидазная активность в отношении пептидов L-аминокислот / peptidase activity, acting on L-amino acid peptides	78/475	1.52	0.0036
	GO:0022857 Активность трансмембранных транспортеров / transmembrane transporter activity	125/884	1.31	0.0186
	GO:0046906 Связывание тетрапиррола / tetrapyrrole binding	25/122	1.90	0.0269
KEGG				
	hsa04740 Передача обонятельных сигналов / Olfactory transduction	39/79	4.10	7.2×10^{-14}
	hsa04060 Взаимодействие между цитокиновыми рецепторами / Cytokine-cytokine receptor interaction	73/271	2.24	9.4×10^{-10}
	hsa04080 Нейроактивное взаимодействие лиганда с рецептором / Neuroactive ligand-receptor interaction	66/263	2.09	1.9×10^{-7}
	hsa04610 Каскады комплемента и коагуляции / Complement and coagulation cascades	22/76	2.41	0.0044
	hsa04915 Сигнальный путь эстрогенов / Estrogen signaling pathway	30/129	1.93	0.01524
	hsa04970 Слюноотделение / Salivary secretion	21/81	2.15	0.02334
	hsa04650 Цитотоксичность, опосредованная NK-клетками (естественными киллерами) / Natural killer cell mediated cytotoxicity	26/111	1.95	0.02484
	hsa05320 Аутоиммунные заболевания щитовидной железы / Autoimmune thyroid disease	14/47	2.48	0.03605
Reactome				
	R-HSA-6805567 Кератинизация / Keratinization	92/139	5.55	$<2.2 \times 10^{-16}$
	R-HSA-372790 Передача сигналов рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) / Signaling by GPCR	179/750	2.00	$<2.2 \times 10^{-16}$
	R-HSA-1266738 Биология развития / Developmental Biology	163/909	1.50	1.6×10^{-6}

Окончание приложения 2

Статус метилирования в опухоли по сравнению с циррозом печени	Название категории, GO ID	Количество ДМГ/генов в категории	Коэффициент обогащения	FDR	
Гипометилированные	R-HSA-5083636	Повреждение GALNT12 вызывает колоректальный рак 1 (CRCS1) / Defective GALNT12 causes colorectal cancer 1 (CRCS1)	7/9	6.52	0.0009
	R-HSA-168256	Иммунная система / Immune System	262/1749	1.26	0.0009
	R-HSA-3295583	Каналы транзитного рецепторного потенциала (TRP) / TRP channels	10/22	3.81	0.0069
	R-HSA-109582	Гемостаз / Hemostasis	97/565	1.44	0.0069
	R-HSA-8935690	Пищеварение / Digestion	8/17	3.95	0.0212
	DrugBank				
DB01593	Цинк / Zinc	30/114	2.37	0.0031	
Chromosomal Location					
19q13.42	chr19q13.42 (кластеры <i>LILR</i> , <i>KIR</i>)	28/70	3.36	7.0×10^{-7}	
9p21.3	chr9p21.3 (<i>CDKN2A</i> , <i>CDKN2B</i> , кластеры <i>IFNA</i> , <i>IFNB1</i> , <i>IFNW1</i>)	14/21	5.60	1.3×10^{-6}	
19q13.41	chr19q13.41 (кластеры <i>KLK</i> , <i>ZNF</i> , <i>SIGLEC</i>)	20/44	3.82	4.3×10^{-6}	
21q22.11	chr21q22.11 (кластеры <i>KRTAP</i> , <i>CLDN8</i>)	19/45	3.55	3.4×10^{-5}	
1q21.3	chr1q21.3 (кластеры <i>LCE</i> , <i>SPRR</i>)	33/117	2.37	0.0001	
17q21.2	chr17q21.2 (кластеры <i>KRT</i> , <i>KRTAP</i>)	25/77	2.73	0.0001	
18q21.33	chr18q21.33 (кластер <i>SERPINB</i>)	9/15	5.04	0.0009	
12q13.13	chr12q13.13 (кластер <i>KRT</i>)	23/79	2.45	0.0017	
19p13.12	chr19p13.12 (кластеры <i>CASP14</i> , <i>OR7</i> , <i>OR10</i>)	13/42	2.60	0.0250	
11p15.4	chr11p15.4 (кластеры <i>OR5</i> , <i>OR10</i> , <i>HB</i> , <i>NLRP</i>)	19/79	2.02	0.0473	