

ПРИЛОЖЕНИЯ

к статье П.С. Деменкова, Е.А. Антроповой, А.В. Адамовской, Е.Л. Мищенко, Т.М. Хлебодаровой, Т.В. Иванисенко, Н.В. Иванисенко, А.С. Вензеля, И.Н. Лаврик, В.А. Иванисенко «Приоритизация потенциальных фармакологических мишеней для создания лекарств против гепатокарциномы, модулирующих внешний путь апоптоза, на основе реконструкции и анализа ассоциативных генных сетей»

Приложение 1. Шаблоны для поиска регуляторных путей, описывающих регуляцию генов *CFLAR*, *CASP8* и *FADD* генами из генной сети гепатокарциномы

Шаблон	Структура шаблона
P1	$Mp \xrightarrow{PPI} Tp$
P2	$Mp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$
P3	$Mp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Tg \xrightarrow{Exp} Tp$
P4	$Mp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$
P5	$Mp \xrightarrow{Exp\ reg} Hp \xrightarrow{Exp} Tp$
P6	$Mp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Tg \xrightarrow{Exp} Tp$
P7	$Mp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$
P8	$Mp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{PPI} Tp$

Mp – белки, кодируемые генами из генной сети гепатокарциномы; Hp – белки, участвующие во взаимодействиях; Hg – гены, участвующие во взаимодействиях; Tg – гены-мишени (*CFLAR*, *CASP8*, *FADD*); Tp – белки-мишени (*CFLAR*, *CASP8*, *FADD*); PPI – белок-белковые взаимодействия; Act reg – регуляция активности или стабильности, или протеолиз, или посттрансляционные модификации, или транспорт; Exp reg – регуляция экспрессии генов; Exp – экспрессия генов (наработка белков).

Приложение 2. Шаблоны для поиска регуляторных путей, описывающих регуляцию генов *CFLAR*, *CASP8* и *FADD* белками ВГС

Шаблон	Структура шаблона
P1	$Vp \xrightarrow{PPI} Tp$
P2	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{PPI} Tp$
P3	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$
P4	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Tg \xrightarrow{Exp} Tp$
P5	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Tg \xrightarrow{Exp} Tp$
P6	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$

Vp – белки ВГС; Hp – белки человека, участвующие во взаимодействиях; Hg – гены человека, участвующие во взаимодействиях; Tg – гены-мишени (*CFLAR*, *CASP8*, *FADD*); Tp – белки-мишени (*CFLAR*, *CASP8*, *FADD*); PPI – белок-белковые взаимодействия; Act reg – регуляция активности или стабильности, или протеолиз, или посттрансляционные модификации, или транспорт; Exp reg – регуляция экспрессии генов; Exp – экспрессия генов (наработка белков).

Приложение 3. Шаблоны для поиска регуляторных путей, описывающих регуляцию aberrantly methylated genes by proteins

Шаблон	Структура шаблона
P1	$Vp \xrightarrow{PPI} Tp$
P2	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{PPI} Tp$
P3	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$
P4	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Tg \xrightarrow{Exp} Tp$
P5	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Tg \xrightarrow{Exp} Tp$
P6	$Vp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$

Vp – белки ВГС; Hp – белки человека, участвующие во взаимодействиях; Hg – гены человека, участвующие во взаимодействиях; Tg – гены-мишени (aberrantly methylated genes); Tp – белки-мишени, кодируемые aberrantly methylated genes; PPI – белок-белковые взаимодействия; Act reg – регуляция активности или стабильности, или протеолиз, или посттрансляционные модификации, или транспорт; Exp reg – регуляция экспрессии генов; Exp – экспрессия генов (наработка белков).

Приложение 4. Шаблоны для поиска регуляторных путей, описывающих регуляцию генов CFLAR, CASP8 и FADD aberrantly methylated (hypo-/hypermethylated) genes, associated with hepatocarcinoma

Шаблон	Структура шаблона
P1	$Mp \xrightarrow{PPI} Tp$
P2	$Mp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$
P3	$Mp \xrightarrow{PPI} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Tg \xrightarrow{Exp} Tp$
P4	$Mp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$
P5	$Mp \xrightarrow{Exp\ reg} Hp \xrightarrow{Exp} Tp$
P6	$Mp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{Exp\ reg} Tg \xrightarrow{Exp} Tp$
P7	$Mp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{Act\ reg} Tp$
P8	$Mp \xrightarrow{Exp\ reg} Hg \xrightarrow{Exp} Hp \xrightarrow{PPI} Tp$

Mp – белки, кодируемые aberrantly methylated genes; Hp – белки, участвующие во взаимодействиях; Hg – гены, участвующие во взаимодействиях; Tg – гены-мишени (CFLAR, CASP8, FADD); Tp – белки-мишени (CFLAR, CASP8, FADD); PPI – белок-белковые взаимодействия; Act reg – регуляция активности или стабильности, или протеолиз, или посттрансляционные модификации, или транспорт; Exp reg – регуляция экспрессии генов; Exp – экспрессия генов (наработка белков).

Приложение 5. Гены, подверженные дифференциальному aberrантному метилированию

Имя гена	Литературный источник
<i>DSE</i>	Cheng et al., 2018; Cai et al., 2019
<i>NEFH</i>	Cai et al., 2019; Hernandez-Meza et al., 2021
<i>GSTP1</i>	Zhang C. et al., 2016; Cai et al., 2019
<i>CDH1</i>	Cai et al., 2019; El-Bendary et al., 2020
<i>ECM1</i>	Gao et al., 2014
<i>PROZ</i>	Neumann et al., 2012; Cao et al., 2022
<i>SMPD3</i>	Cai et al., 2019; Hernandez-Meza et al., 2021; Cao et al., 2022
<i>IGFALS</i>	Neumann et al., 2012; Cao et al., 2022
<i>SLC22A1</i>	Lautem et al., 2013; Cao et al., 2022
<i>SFRP1</i>	Zhang C. et al., 2016; Cao et al., 2022
<i>IGFBP3</i>	Law et al., 2019; Cao et al., 2022
<i>SLC10A1</i>	Lu et al., 2020; Cao et al., 2022
<i>ACADS</i>	Chen D. et al., 2019; Cao et al., 2022
<i>NEBL</i>	Cheng et al., 2018; Cai et al., 2019; Cao et al., 2022
<i>TSPYL5</i>	Hernandez-Meza et al., 2021; Cao et al., 2022
<i>FOS</i>	Mikula et al., 2003; Cao et al., 2022
<i>CTNNA1</i>	Hemmat et al., 2014; Cao et al., 2022
<i>LDHB</i>	Hernandez-Meza et al., 2021
<i>SPINT2</i>	Zhang C. et al., 2016; Hernandez-Meza et al., 2021
<i>APC</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>WIF1</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>LPL</i>	Mithani et al., 2011
<i>DAPK1</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>WFDC1</i>	Liu S. et al., 2009
<i>p53</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>PRDM2</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>FNIP1</i>	Hasumi et al., 2015
<i>WT1</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>CBFA2T3</i>	Salah et al., 2015
<i>OPCML</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>PER3</i>	Hong et al., 2014
<i>CDKN2A</i>	Zhao R. et al., 2016; Cai et al., 2019
<i>KCNA3</i>	Hernandez-Meza et al., 2021
<i>RAR</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>RUNX3</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>MGMT</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>SHBG</i>	Romas et al., 2008
<i>COL16A1</i>	Schulze et al., 2015
<i>FAM55C</i>	Cheng et al., 2018
<i>GALNT3</i>	Cheng et al., 2018
<i>SOCS1</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>APOF</i>	Wang Y.B. et al., 2019
<i>RASSF1A</i>	Zhang C. et al., 2016
<i>TTC36</i>	Jing et al., 2022
<i>ASS1</i>	Huang H.Y. et al., 2013
<i>AURKA</i>	Cai et al., 2019; Du et al., 2021; Cao et al., 2022
<i>FEN1</i>	Zhang Y. et al., 2020; Cao et al., 2022

Окончание таблицы

Имя гена	Литературный источник
FAT1	Valletta et al., 2014; Cai et al., 2019
RNASEH2A	Cai et al., 2019; Zhao F. et al., 2022
NDC80	Cao et al., 2022; Chen X. et al., 2022
CDKN3	Nalepa et al., 2013; Cai et al., 2019
ATAD2	Hussain et al., 2018; Cao et al., 2022
RFC4	Arai et al., 2009; Cai et al., 2019
IL10	Cao et al., 2022
TERT	Zhang C. et al., 2016
CEP55	Li M. et al., 2018
MCM6	Wang Y. et al., 2022
CANX	Liu J. et al., 2019
ID1	Yin et al., 2017
RRAGD	Wang G. et al., 2022
UBE2C	Pan et al., 2022
MCM4	Jia et al., 2022
SMAD5	Li S. et al., 2019
TXNRD1	Huang W.Y. et al., 2022
NUSAP1	Hu et al., 2022
LAMC1	Mou, Sun, 2022
KIF4A	Hou et al., 2017

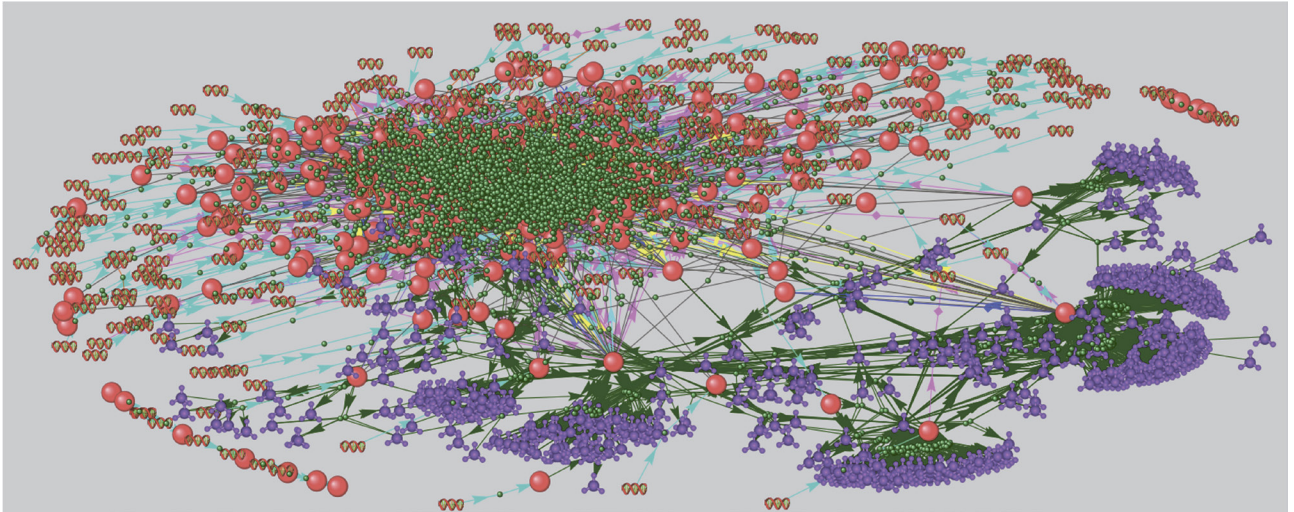
Список литературы

- Arai M., Kondoh N., Imazeki N., Hada A., Hatsuse K., Matsubara O., Yamamoto M. The knockdown of endogenous replication factor C4 decreases the growth and enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells. *Liver International*. 2009;29(1):55-62
- Cai C., Wang W., Tu Z. Aberrantly DNA methylated-differentially expressed genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *J. Cancer*. 2019;10(2):355-366
- Cao J., Zhang R., Zhang Y., Wang Y. Combined screening analysis of aberrantly methylated-differentially expressed genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *J. Gastrointestinal Oncology*. 2022;13(1):311
- Chen D., Feng X., Lv Z., Xu X., Lu Y., Wu W., Wu H., Liu H., Cao L., Ye S., Chen J. ACADS acts as a potential methylation biomarker associated with the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinomas. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(20):8825
- Chen X., He Q., Zeng S., Xu Z. Upregulation of nuclear division cycle 80 contributes to therapeutic resistance via the promotion of autophagy-related protein-7-dependent autophagy in lung cancer. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:985601
- Cheng J., Wei D., Ji Y., Chen L., Yang L., Li G., Wu L., Hou T., Xie L., Ding G., Li H., Li Y. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression reveals hepatocellular carcinoma-specific diagnostic biomarkers. *Genome Medicine*. 2018;10(1):1-11
- Du R., Huang C., Liu K., Li X., Dong Z. Targeting AURKA in cancer: molecular mechanisms and opportunities for cancer therapy. *Mol. Cancer*. 2021;20(1):15
- El-Bendary M., Nour D., Arafa M., Neamatallah M. Methylation of tumour suppressor genes RUNX3, RASSF1A and E-cadherin in HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br. J. Biomed. Sci.* 2020;77(1):35-40
- Gao F., Xia Y., Wang J., Lin Z., Ou Y., Liu X., Liu W., Zhou B., Luo H., Zhou B., Wen B., Zhang X., Huang J. Integrated analyses of DNA methylation and hydroxymethylation reveal tumor suppressive roles of ECM1, ATF5, and EOMES in human hepatocellular carcinoma. *Genome Biology*. 2014;15(12):533
- Hasumi H., Baba M., Hasumi Y., Lang M., Huang Y., Oh H.F., Matsuo M., Merino M.J., Yao M., Ito Y., Furuya M., Iribe Y., Kodama T., Southon E., Tessarollo L., Nagashima K., Haines D.C., Linehan W.M., Schmidt L.S. Folliculin-interacting proteins Fnip1 and Fnip2 play critical roles in kidney tumor suppression in cooperation with Flcn. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(13):1624-1631
- Hemmat M., Chen W., Anguiano A., Naggar M.E., Racke F.K., Jones D., Wang Y., Strom C.M., Chang K., Boyar F.Z. Submicroscopic deletion of 5q involving tumor suppressor genes (CTNNA1, HSPA9) and copy neutral loss of heterozygosity associated with TET2 and EZH2 mutations in a case of MDS with normal chromosome and FISH results. *Mol. Cytogenetics*. 2014;7:35
- Hernandez-Meza G., von Felden J., Gonzalez-Kozlova E.E., Garcia-Lezana T., Peix J., Portela A., Craig A.J., Sayols S., Schwartz M., Losic B., Mazzaferro V., Esteller M., Llovet J.M., Villanueva A. DNA Methylation Profiling of Human Hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2021;74:183-199

- Hong Z., Feng Z., Sai Z., Tao S. PER3, a novel target of miR-103, plays a suppressive role in colorectal cancer in vitro. *BMB Rep.* 2014;47(9):500-505
- Hou G., Dong C., Dong Z., Liu G., Xu H., Chen L., Liu L., Wang H., Zhou W. Upregulate KIF4A enhances proliferation, invasion of hepatocellular carcinoma and indicates poor prognosis across human cancer types. *Sci. Rep.* 2017;7(1):4148
- Hu Y., Xue Z., Qiu C., Feng Z., Qi Q., Wang J., Jin W., Zhong Z., Liu X., Li W., Zhang Q., Huang B., Chen A., Wang J., Yang N., Zhou W. Knockdown of NUSAP1 inhibits cell proliferation and invasion through downregulation of TOP2A in human glioblastoma. *Cell Cycle.* 2022;21(17):1842-1855
- Huang H.Y., Wu W.R., Wang Y.H., Wang J.W., Fang F.M., Tsai J.W., Li S.H., Hung H.C., Yu S.C., Lan J., Shiue Y.L. ASS1 as a novel tumor suppressor gene in myxofibrosarcomas: aberrant loss via epigenetic DNA methylation confers aggressive phenotypes, negative prognostic impact, and therapeutic relevance ASS1 deficiency in myxofibrosarcomas. *Clin. Cancer Res.* 2013;19(11):2861-2872
- Huang W.Y., Liao Z.B., Zhang J.C., Zhang X., Zhang H.W., Liang H.F., Zhang Z.Y., Yang T., Yu J., Dong K.S. USF2-mediated up-regulation of TXNRD1 contributes to hepatocellular carcinoma progression by activating Akt/mTOR signaling. *Cell Death Dis.* 2022;13(11):917
- Hussain M., Zhou Y., Song Y., Hameed H.M.A., Jiang H., Tu Y., Zhang J. ATAD2 in cancer: a pharmacologically challenging but tractable target. *Expert Opinion on Ther. Targets.* 2018;22(1):85-96
- Jia M., Feng S., Cao F., Deng J., Li W., Zhou W., Liu X., Bai W. Identification of EGFR-related LINC00460/mir-338-3p/MCM4 regulatory axis as diagnostic and prognostic biomarker of lung adenocarcinoma based on comprehensive bioinformatics analysis and experimental validation. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5073
- Jing W., Peng R., Li X., Lv S., Duan Y., Jiang S. Study on the prognostic values of TTC36 correlated with immune infiltrates and its methylation in hepatocellular carcinoma. *J. Immunology Res.* 2022;2022:1-15
- Lautem A., Heise M., Gräsel A., Hoppe-Lotichius M., Weiler N., Foltys D., Knapstein J., Schattenberg J.M., Schad A., Zimmermann A., Otto G., Lang H., Galle P.R., Schuchmann M., Zimmermann T. Downregulation of organic cation transporter 1 (SLC22A1) is associated with tumor progression and reduced patient survival in human cholangiocellular carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2013;42(4):1297-1304
- Law C.T., Wei L., Tsang F.H., Chan C.Y., Xu I.M., Lai R.K., Ho D.W., Lee J.M., Wong C.C., Ng I.O., Wong C.M. HELLS regulates chromatin remodeling and epigenetic silencing of multiple tumor suppressor genes in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2019;69(5):2013-2030
- Li M., Gao J., Li D., Yin Y. CEP55 promotes cell motility via JAK2-STAT3-MMPs cascade in hepatocellular carcinoma. *Cells.* 2018;7(8):99
- Li S., Zhao B., Zhao H., Shang C., Zhang M., Xiong X., Pu J., Kuang B., Deng G. Silencing of long non-coding RNA SMAD5-AS1 reverses epithelial mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma via microRNA-195-dependent inhibition of SMAD5. *Front. Oncol.* 2019;9:1246
- Liu J., Li D., Luo H., Zhu X. Circular RNAs: the star molecules in cancer. *Mol. Aspects of Medicine.* 2019;70:141-152
- Liu S., Howell P., Ren S., Fodstad O., Zhang G., Samant R., Shevde L., Xi Y., Pannell L.K., Riker A.I. Expression and functional analysis of the WAP four disulfide core domain 1 gene in human melanoma. *Clin. Exp. Metastasis.* 2009;26(7):739-749
- Lu C., Fang S., Weng Q., Lv X., Meng M., Zhu J., Zheng L., Hu Y., Gao Y., Wu X., Mao J. Integrated analysis reveals critical glycolytic regulators in hepatocellular carcinoma. *Cell Commun. Signaling.* 2020;18(1):1-14
- Mikula M., Gotzmann J., Fischer A.N., Wolschek M.F., Thallinger C., Schulte-Hermann R., Beug H., Mikulits W. The proto-oncogene c-Fos negatively regulates hepatocellular tumorigenesis. *Oncogene.* 2003;22(43):6725-6738
- Mithani S.K., Smith I.M., Califano J.A. Use of integrative epigenetic and cytogenetic analyses to identify novel tumor-suppressor genes in malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2011;21(4):298-307
- Mou Y., Sun Q. The long non-coding RNA ASMTL-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression by sponging miR-1343-3p that suppresses LAMC1 (laminin subunit gamma 1). *Bioengineered.* 2022;13(1):746-758
- Nalepa G., Barnholtz-Sloan J., Enzor R., Dey D., He Y., Gehlhausen J.R., Lehmann A.S., Park S.J., Yang Y., Yang X., Chen S., Guan X., Chen Y., Renbarger J., Yang F.C., Parada L.F., Clapp W. The tumor suppressor CDKN3 controls mitosis. *J. Cell Biol.* 2013;201(7):997-1012
- Neumann O., Kesselmeier M., Geffers R., Pellegrino R., Radlwimmer B., Hoffmann K., Ehemann V., Schemmer P., Schirmacher P., Lorenzo Bermejo J., Longerich T. Methylome analysis and integrative profiling of human HCCs identify novel protumorigenic factors. *Hepatology.* 2012;56(5):1817-1827
- Pan W., Chen K.J., Huang Y.C. Ceramide synthase 6 antisense RNA 1 contributes to the progression of breast cancer by sponging miR-16-5p to upregulate ubiquitin-conjugating enzyme E2C. *Anticancer Drugs.* 2022;33(9):913-922
- Romas N.A., Li Y.H., Nakhla A.M., Hryb D.J., Rosner W., Friedman R.A., Xiang J.Z., Wagar N., Klatt D., Kahn S.M. The role of sex hormone-binding globulin (SHBG) in the androgen response of human prostate cancer cells. *Eur. Urol. Suppl.* 2008;3(7):311
- Salah Z., Arafeh R., Maximov V., Galasso M., Khawaled S., Abou-Sharicha S., Volinia S., Jones K.B., Croce C.M., Aqeilan R.I. miR-27a and miR-27a* contribute to metastatic properties of osteosarcoma cells. *Oncotarget.* 2015;6(7):4920-4935

- Schultz L., Zurich M.G., Culot M., da Costa A., Landry C., Bellwon P., Kristl T., Hörmann K., Ruzek S., Aiche S. Reinert K. Evaluation of drug-induced neurotoxicity based on metabolomics, proteomics and electrical activity measurements in complementary CNS in vitro models. *Toxicology in Vitro*. 2015;30(1):138-165
- Valletta D., Czech B., Spruss T., Ikenberg K., Wild P., Hartmann A., Weiss T.S., Oefner P.J., Müller M., Bosserhoff A.K., Hellerbrand C. Regulation and function of the atypical cadherin FAT1 in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2014;35(6):1407-1415
- Wang G., Lu Y., Di S., Xie M., Jing F., Dai X. miR-99a-5p inhibits glycolysis and induces cell apoptosis in cervical cancer by targeting RRGD. *Oncol. Lett.* 2022;24(1):228
- Wang Y., Chen H., Liu W., Yan H., Zhang Y., Cheung A.H.K., Zhang J., Chen B., Liang L., Zhou Z., Wong C.C., Wu W.K.K., Chan M.W.Y., Cheng A.S.L., Ma B.B.Y., Yu J., Lo K.W., To K.F., Kang W. MCM6 is a critical transcriptional target of YAP to promote gastric tumorigenesis and serves as a therapeutic target. *Theranostics*. 2022;12(15):6509-6526
- Wang Y.B., Zhou B.X., Ling Y.B., Xiong Z.Y., Li R.X., Zhong Y.S., Xu M.X., Lu Y., Liang H., Chen G.H., Yao Z.C. Decreased expression of ApoF associates with poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol. Rep.* 2019;7(5):354-360
- Yin X., Tang B., Li J.H., Wang Y., Zhang L., Xie X.Y., Zhang B.H., Qiu S.J., Wu W.Z., Ren Z.G. ID1 promotes hepatocellular carcinoma proliferation and confers chemoresistance to oxaliplatin by activating pentose phosphate pathway. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017;36(1):166
- Zhang C., Li J., Huang T., Duan S., Dai D., Jiang D., Sui X., Li D., Chen Y., Ding F., Huang C., Chen G., Wang K. Meta-analysis of DNA methylation biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7:81255-81267
- Zhang Y., Liu X., Liu L., Chen J., Hu Q., Shen S., Zhou Y., Chen S., Xue C., Cui G., Yu Z. Upregulation of FEN1 is associated with the tumor progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Disease Markers*. 2020;2020:2514090
- Zhao F., Liu A., Gong X., Chen H., Wei J., Chen B., Chen S., Yang R., Fan Y., Mao R. Hypoxia-induced RNASEH2A limits activation of cGAS-STING signaling in HCC and predicts poor prognosis. *Tumori*. 2022;108(1):63-76
- Zhao R., Choi B.Y., Lee M.H., Bode A.M., Dong Z. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16(INK4a)) in cancer. *EBioMedicine*. 2016;8:30-39

Приложение 6. Генная сеть внешнего пути апоптоза, описывающая взаимодействия между генами, белками и метаболитами – участниками генной сети



Красными кружками обозначены белки, спиральными символами – гены, фиолетовыми молекулами – метаболиты. Стрелки обозначают связи различных типов: зеленые – каталитические реакции, черные – взаимодействия, розовые – регуляция транскрипции, голубые – экспрессия, синие – регуляция транспорта, желтые – регуляции активности. Связи, имеющие тип «ассоциация», не показаны для удобства представления.

Объекты связаны более 13 тысячами взаимодействий следующих типов: ассоциация (9081), отрицательная регуляция активности (118), регуляция активности (107), положительная регуляция активности (146), катализ (659), расщепление (31), коэкспрессия (36), преобразование (7), отрицательная регуляция деградации (39), регуляция деградации (10), положительная регуляция деградации (28), экспрессия (262), отрицательная регуляция экспрессии (171), регуляция экспрессии (586), положительная регуляция экспрессии (180), молекулярное взаимодействие (1423), регуляция транспорта (153), усиление регуляции (5).

Приложение 7. Топ-100 генов-кандидатов фармакологических мишеней

Имя гена	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10	K11	K12	K13	Одобрённые FDA мишени лекарств	Сум. вес
<i>JUN</i>	0	0	0	2.79	4.47	3.61	4.71	1.61	4.49	2.61	5.16	3.10	4.89	Cancer related genes	37.43
<i>IL10</i>	2	0	3	0.00	3.40	3.39	2.69	1.39	1.39	4.43	4.53	0.00	4.71	0	30.92
<i>STAT3</i>	0	0	0	2.95	4.64	0.00	4.89	0.00	4.78	0.00	5.65	2.69	4.48	0	30.09
<i>CASP8</i>	0	2	0	3.20	5.64	3.95	5.14	0.00	0.00	0.00	0.00	3.61	5.83	0	29.36
<i>TP53</i>	0	0	0	2.10	5.17	2.69	3.10	0.69	2.71	1.69	3.08	3.10	4.40	0	28.74
<i>CFLAR</i>	0	2	0	4.56	4.37	5.18	3.10	0.00	0.00	0.00	0.00	5.14	3.95	0	28.28
<i>MYC</i>	0	0	0	2.61	5.17	2.69	2.69	0.69	1.95	1.69	2.39	0.00	3.79	0	23.68
<i>NFKB1</i>	2	0	0	0.00	4.04	2.69	2.69	0.69	1.61	1.69	1.69	2.69	3.39	Cancer related genes	23.20
<i>FADD</i>	0	2	0	2.61	4.78	3.10	3.10	0.00	0.00	0.00	0.00	3.10	4.30	0	22.99
<i>IL33</i>	2	2	0	0.00	3.08	3.10	2.69	0.00	0.00	2.10	2.61	2.69	2.69	0	22.97
<i>ELAVL1</i>	0	0	0	2.10	4.85	2.69	2.69	0.69	0.69	1.69	2.10	2.69	2.69	0	22.90
<i>FASLG</i>	0	2	0	3.56	3.30	3.39	3.39	0.00	0.00	0.00	0.00	3.10	4.08	0	22.82
<i>TERT</i>	2	2	3	0.00	2.79	0.00	0.00	0.00	0.00	4.78	4.00	0.00	3.95	0	22.52
<i>TLR4</i>	2	0	0	0.00	3.77	2.69	2.69	0.69	1.10	1.69	2.39	2.69	2.69	Age-related macular degeneration	22.42
<i>BECN1</i>	0	2	0	4.09	3.56	4.20	2.69	0.00	0.00	0.00	0.00	2.69	3.10	0	22.34
<i>CLDN1</i>	0	0	0	2.95	2.61	3.10	2.69	1.10	0.69	2.10	1.69	2.69	2.69	0	22.32
<i>PARP1</i>	0	0	0	2.61	5.60	3.10	2.69	1.10	0.69	2.10	1.69	0.00	2.69	Cancer related genes	22.27
<i>TNFRSF1A</i>	0	2	0	2.10	4.14	3.10	2.69	0.00	0.00	2.10	1.69	0.00	3.95	Amyloidosis, Cancer related genes	21.76
<i>CDKN1A</i>	0	0	0	3.56	4.33	2.69	2.69	0.69	1.10	0.00	0.00	3.39	3.10	0	21.56
<i>SP1</i>	0	0	0	1.69	4.14	2.69	2.69	0.69	1.61	1.69	2.79	0.00	3.10	0	21.10
<i>KHDRBS1</i>	2	0	0	0.00	3.64	0.00	3.61	0.00	2.40	0.00	3.20	2.69	3.10	0	20.64
<i>MCL1</i>	0	2	0	3.56	2.79	4.08	2.69	2.08	0.69	0.00	0.00	0.00	2.69	0	20.60
<i>CLDN7</i>	0	0	0	3.08	1.69	3.39	2.69	0.00	0.00	2.39	1.69	2.69	2.69	0	20.32
<i>CTSD</i>	0	0	0	2.79	2.95	3.39	2.69	1.39	0.69	0.00	0.00	2.69	3.39	0	19.98
<i>FASN</i>	2	0	0	0.00	3.30	3.10	2.69	1.10	1.10	0.00	0.00	3.10	2.69	Cancer related genes	19.08
<i>MYCN</i>	2	0	0	0.00	3.48	3.10	2.69	0.00	0.00	2.10	2.61	0.00	2.69	0	18.68
<i>DDIT3</i>	0	0	0	3.30	2.61	3.61	2.69	0.00	0.00	0.00	0.00	3.10	3.10	0	18.41
<i>TNFAIP3</i>	0	2	0	3.20	2.79	3.39	2.69	0.00	0.00	2.39	1.69	0.00	0.00	0	18.15
<i>STAT1</i>	0	0	0	3.20	1.69	0.00	0.00	1.61	0.69	2.61	1.69	3.39	2.69	0	17.57
<i>NLRP3</i>	0	0	0	3.77	2.10	3.61	2.69	0.00	0.00	0.00	0.00	2.69	2.69	0	17.56
<i>BBC3</i>	0	0	0	3.48	1.69	3.61	2.69	0.00	0.00	0.00	0.00	3.39	2.69	0	17.56
<i>BRD4</i>	0	0	0	0.00	4.56	2.69	2.69	0.00	0.00	1.69	1.69	0.00	4.20	0	17.53
<i>ID1</i>	2	0	3	0.00	1.00	0.00	0.00	1.39	0.69	4.58	2.79	0.00	2.00	0	17.45
<i>IFNG</i>	0	2	0	2.10	2.10	2.69	2.69	0.69	1.10	1.69	2.10	0.00	0.00	Cancer related genes	17.17
<i>CCL2</i>	2	0	0	0.00	2.10	0.00	0.00	0.00	0.00	5.36	4.61	0.00	3.10	0	17.16
<i>ATM</i>	0	0	0	2.39	4.09	2.69	3.10	0.69	1.10	0.00	0.00	0.00	3.10	0	17.16
<i>GZMB</i>	0	0	0	3.20	2.10	3.10	2.69	0.00	0.00	0.00	0.00	3.10	2.69	0	16.88
<i>FINC</i>	0	0	0	0.00	3.48	0.00	3.10	1.10	2.94	2.10	3.94	0.00	0.00	Cancer related genes	16.67
<i>NR4A1</i>	2	0	0	0.00	2.61	0.00	4.08	1.39	2.64	0.00	3.71	0.00	0.00	0	16.42
<i>CASP3</i>	0	0	0	2.95	3.56	2.69	2.69	0.69	1.10	0.00	0.00	0.00	2.69	Cancer related genes	16.38
<i>CANX</i>	2	0	3	0.00	2.10	0.00	0.00	0.00	0.00	1.69	4.40	0.00	3.10	0	16.29

Продолжение Приложения 7

Имя гена	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10	K11	K12	K13	Одобренные FDA мишени лекарств	Сум. вес
<i>RNASEH2A</i>	2	0	3	0.00	1.69	0.00	0.00	0.69	0.69	3.71	1.69	0.00	2.69	0	16.17
<i>CDKN2A</i>	2	0	-5	0.00	2.95	0.00	0.00	3.95	3.37	2.95	1.69	0.00	4.20	0	16.10
<i>CDKN1B</i>	0	0	0	3.20	2.79	0.00	0.00	0.00	0.00	2.95	1.69	2.69	2.69	0	16.01
<i>BCL2</i>	0	2	0	3.71	2.39	0.00	0.00	1.39	0.69	0.00	0.00	3.10	2.69	Cancer related genes	15.97
<i>SREBF1</i>	0	0	0	2.61	2.39	2.69	2.69	0.00	0.00	0.00	0.00	2.69	2.69	0	15.77
<i>CDK11B</i>	0	0	0	3.64	1.69	0.00	0.00	0.00	0.00	2.39	1.69	3.61	2.69	0	15.71
<i>FOXO3</i>	0	0	0	2.61	2.79	2.69	2.69	0.00	0.00	1.69	3.20	0.00	0.00	0	15.68
<i>RFC4</i>	2	0	3	0.00	2.79	0.00	0.00	0.00	0.00	1.69	2.39	0.00	3.79	0	15.66
<i>AURKA</i>	2	0	3	0.00	1.69	0.00	0.00	0.00	0.00	3.30	2.79	0.00	2.69	0	15.48
<i>PYCARD</i>	0	2	0	3.08	2.10	0.00	0.00	1.39	1.10	0.00	0.00	2.69	3.10	0	15.45
<i>FEN1</i>	2	0	3	0.00	2.10	0.00	0.00	0.00	0.00	2.39	2.61	0.00	3.10	0	15.19
<i>IFNB1</i>	0	0	0	2.10	1.69	3.10	2.69	1.10	0.69	2.10	1.69	0.00	0.00	0	15.17
<i>AXL</i>	2	0	0	0.00	2.10	3.39	2.69	1.39	0.69	0.00	0.00	0.00	2.69	Oncogene, Proto oncogene	14.95
<i>SMAD5</i>	2	0	3	0.00	2.10	0.00	0.00	0.00	0.00	2.61	2.10	0.00	3.10	0	14.91
<i>IL1B</i>	2	2	0	0.00	3.40	0.00	0.00	1.39	1.10	2.39	2.61	0.00	0.00	Cancer related genes	14.88
<i>CTNNB1</i>	0	2	0	2.61	2.79	0.00	0.00	0.00	1.95	0.00	0.00	2.69	2.69	0	14.73
<i>SETD2</i>	0	0	0	0.00	0.00	0.00	4.08	0.00	3.56	2.39	4.33	0.00	0.00	0	14.35
<i>CCN2</i>	0	0	0	0.00	0.00	0.00	3.10	1.79	2.83	2.79	3.71	0.00	0.00	0	14.22
<i>HSP90AA1</i>	0	0	0	2.10	2.95	0.00	3.79	0.00	2.20	0.00	2.95	0.00	0.00	0	13.98
<i>IL24</i>	0	0	0	2.10	1.69	0.00	0.00	0.69	0.69	1.69	1.69	2.69	2.69	0	13.95
<i>HNRPK</i>	0	0	0	0.00	5.32	0.00	3.61	0.00	2.20	0.00	2.79	0.00	0.00	0	13.92
<i>JUNB</i>	0	0	0	0.00	2.79	0.00	0.00	0.69	2.30	1.69	2.39	0.00	3.79	0	13.66
<i>FOSB</i>	0	0	0	0.00	2.79	0.00	0.00	0.69	2.30	1.69	2.39	0.00	3.79	0	13.66
<i>RIPK1</i>	0	2	0	1.69	3.83	2.69	3.39	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0	13.61
<i>SMAD3</i>	0	2	0	0.00	2.10	0.00	0.00	0.69	1.61	1.69	2.39	0.00	3.10	0	13.58
<i>XIAP</i>	0	0	0	3.30	1.69	0.00	0.00	1.95	0.69	0.00	0.00	3.10	2.69	Cancer related genes	13.43
<i>FOXM1</i>	2	0	0	0.00	3.08	0.00	0.00	1.61	1.61	2.61	2.39	0.00	0.00	0	13.29
<i>RB1</i>	0	0	0	2.95	1.69	0.00	0.00	0.00	2.77	0.00	0.00	3.10	2.69	0	13.20
<i>FOS</i>	2	0	-5	0.00	4.18	0.00	0.00	1.10	3.91	0.00	1.69	0.00	5.22	0	13.10
<i>WNK1</i>	0	0	0	0.00	0.00	0.00	4.30	0.00	3.83	0.00	4.95	0.00	0.00	0	13.08
<i>PTPN1</i>	0	0	0	1.69	3.20	2.69	2.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.69	0	12.97
<i>E2F1</i>	2	0	0	0.00	4.00	0.00	0.00	1.10	1.10	2.10	2.61	0.00	0.00	0	12.90
<i>RELA</i>	0	2	0	0.00	1.69	0.00	0.00	0.69	1.61	1.69	2.39	0.00	2.69	0	12.77
<i>NUP62</i>	2	0	0	0.00	3.20	0.00	3.10	0.00	1.79	0.00	2.39	0.00	0.00	0	12.47
<i>PRMT5</i>	0	0	0	2.10	4.91	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.69	2.69	0	12.40
<i>DDX3X</i>	0	2	0	0.00	4.91	0.00	0.00	0.69	1.95	0.00	2.79	0.00	0.00	0	12.34
<i>TNF</i>	2	2	0	0.00	4.71	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.61	Cancer related genes	12.32
<i>PPARG</i>	2	0	0	0.00	2.61	0.00	0.00	1.95	0.69	2.95	2.10	0.00	0.00	Cancer related genes, Diabetes mellitus	12.29
<i>SRC</i>	0	2	0	1.69	1.69	0.00	0.00	1.10	1.10	2.10	2.61	0.00	0.00	Cancer related genes	12.29
<i>CCDC88A</i>	2	0	0	0.00	3.40	0.00	0.00	0.00	2.56	0.00	0.00	0.00	4.30	0	12.27
<i>CDKN3</i>	2	0	3	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.10	2.10	0.00	2.00	0	12.20
<i>HGF</i>	2	2	0	0.00	2.61	0.00	0.00	0.69	1.10	1.69	2.10	0.00	0.00	0	12.19

Окончание Приложения 7

Имя гена	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10	K11	K12	K13	Одобрённые FDA мишени лекарств	Сум. вес
<i>EGR1</i>	2	0	0	0.00	3.20	0.00	0.00	1.79	0.69	2.79	1.69	0.00	0.00	0	12.17
<i>UBE2C</i>	2	0	3	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.39	1.69	0.00	2.00	0	12.08
<i>MAPK1</i>	0	0	0	2.95	1.69	0.00	0.00	0.69	2.08	1.69	2.95	0.00	0.00	Cancer related genes	12.05
<i>ATG5</i>	0	0	0	2.61	2.61	2.69	2.69	0.69	0.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0	11.99
<i>MCM6</i>	2	0	3	0.00	1.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.39	0.00	2.69	0	11.77
<i>PRKDC</i>	0	0	0	0.00	5.16	0.00	0.00	0.00	2.30	0.00	0.00	0.00	4.30	0	11.76
<i>TYY1</i>	0	0	0	0.00	2.79	0.00	0.00	0.00	1.79	1.69	1.69	0.00	3.79	0	11.76
<i>HIF1A</i>	2	0	0	0.00	3.20	0.00	0.00	1.39	0.69	2.39	2.10	0.00	0.00	0	11.76
<i>CDH1</i>	2	0	-5	0.00	2.79	0.00	0.00	3.91	4.17	0.00	0.00	0.00	3.79	0	11.67
<i>MECOM</i>	2	0	0	0.00	3.08	0.00	0.00	0.69	2.08	0.00	0.00	0.00	3.79	0	11.64
<i>TP53BP2</i>	2	0	0	0.00	2.79	0.00	3.10	0.00	1.61	0.00	2.10	0.00	0.00	0	11.60
<i>RAF1</i>	0	2	0	2.10	1.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.10	2.69	Cancer related genes, Cardio-myopathy, Deafness	11.58
<i>NOTCH1</i>	0	0	0	0.00	0.00	0.00	0.00	1.39	3.71	2.39	4.09	0.00	0.00	0	11.58
<i>SOX2</i>	0	0	0	4.09	1.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.10	2.69	0	11.58
<i>SOCS1</i>	2	0	-5	0.00	2.10	0.00	0.00	3.43	1.79	2.10	1.69	0.00	3.39	0	11.50
<i>HDAC1</i>	0	0	0	0.00	4.26	0.00	0.00	0.69	3.00	1.69	1.69	0.00	0.00	FDA approved drug targets	11.33
<i>MEN1</i>	0	0	0	0.00	2.79	2.69	2.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.10	0	11.28