

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-30

СЕТЕВОЙ АНАЛИЗ РЕГУЛЯЦИИ ФЕРРОПТОЗА И ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

NETWORK ANALYSIS OF FERROPTOSIS AND GLUTATHIONE SYSTEM REGULATION IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

А. Е. Чернышева¹, В. В. Мелехин^{1,2}¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург² Уральский государственный медицинский университет, ЕкатеринбургA. E. Chernysheva¹, V. V. Melekhin^{1,2}¹ Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg² Ural State Medical University, Yekaterinburg

✉ chernysheva_ae@niivirom.ru

Аннотация

Транскриптомный анализ TCGA-LIHC выявил 4 ключевых гена (GCLC, GCLM, GSS, GPX4), связывающих глутатионовый метаболизм и ферроптоз. Сетевой анализ выявил регуляторные узлы: аполипопротеины (APOF, CETP, LCAT, LPA), белки острой фазы (SAA1/2) и металлотионеины (MT1F/H/HL1). GO-анализ выявил три ключевых биологических процесса: регуляция уровня цинка, стресс-ответ на токсичные металлы и детоксикация.

Abstract

Transcriptomic analysis of TCGA-LIHC revealed 4 key genes (GCLC, GCLM, GSS, GPX4) linking glutathione metabolism and ferroptosis. Network analysis revealed regulatory nodes: apolipoproteins (APOF, CETP, LCAT, LPA), acute phase proteins (SAA1/2) and metallothioneins (MT1F/H/HL1). GO analysis revealed three key biological processes: zinc regulation, stress response to toxic metals, and detoxification.

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) остается одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей с ограниченными терапевтическими возможностями. В последние годы особое внимание уделяется изучению роли окислительно-восстановительного гомеостаза и ферроптоза в патогенезе ГЦК. Глутатионовая система и ферроптоз тесно взаимосвязаны через общие молекулярные механизмы, однако их интегративная регуляция при ГЦК остается недостаточно изученной. Использование современных биоинформационных подходов для анализа данных TCGA-LIHC позволяет выявить новые патогенетические мишени и биомаркеры заболевания.

Цель исследования — комплексный биоинформационный анализ данных RNA-seq проекта TCGA-LIHC для изучения молекулярных механизмов, связывающих систему глутатионового обмена и регуляцию ферроптоза при ГЦК, с последующей идентификацией потенциальных терапевтических мишений.

Материалы и методы

В работе использованы данные RNA-seq из проекта TCGA-LIHC. Проведена разделение образцов по медианному уровню экспрессии на группы: гиперэкспрессированные и гипоэкспрессированные. Дифференциальный анализ выполнен в DESeq2 с порогами значимости $FDR < 0,05$ и $|\log2FC| > 1$ с коррекцией Бенджамина — Хохберга. Сетевой анализ проведен с использованием базы STRING (v12.0) с последующей визуализацией и кластерным анализом в Cytoscape (v3.10.3). Функциональная аннотация выполнена пакетом clusterProfiler (v4.10.1), включая GO-анализ биологических процессов. Все расчеты проведены в R (v4.3.2) с использованием специализированных биоинформационных пакетов.

Результаты и обсуждение

Анализ выявил 4 ключевых гена (GCLC, GCLM, GSS, GPX4) на пересечении путей глутатионового метаболизма и ферроптоза. Сетевой анализ (Cytoscape) выделил три ключевых кластера:

- аполипопротеины: APOF, CETP, LCAT, LPA (связь с липидным метаболизмом);
- белки острой фазы: SAA1/SAA2 (воспаление и стресс-ответ);

– металлотионеины: MT1F/H/HL1 (гомеостаз металлов и антиоксидантная защита).

Проведенный GO-анализ выявил значимое обогащение биологических процессов, связанных с регуляцией баланса металлов и клеточного стресс-ответа при гепатоцеллюлярной карциноме. В частности, были обнаружены следующие ключевые изменения:

– значительная активация путей, регулирующих уровень цинка (GO:0006882, GO:0055069) и других металлов (GO:0046916, GO:0055076), в которых важную роль играют транспортные белки SLC30A2/3/8 и металлотионеины семейства MT1 (MT1F/H/G/HL1);

– усиление стресс-ответных механизмов на воздействие меди (GO:0046688, GO:1990169) и кадмия (GO:0046686, GO:0071276);

– активация систем детоксикации (GO:0010273, GO:0061687, GO:0098754).

Проведенное исследование позволило выявить ключевые молекулярные механизмы, связывающие систему глутатионового обмена, регуляцию ферроптоза и гомеостаз металлов при гепатоцеллюлярной карциноме. Особое значение имеет центральная роль металлотионеинов MT1, участвующих во всех выявленных процессах и выступающих ключевыми регуляторами как металлического гомеостаза, так и клеточного стресс-ответа. Полученные данные расширяют понимание молекулярных основ ГЦК и открывают новые направления для исследований.