

УДК 577.214.6

# Белки групп *Polycomb* и *Trithorax*: долгий путь от мутации у дрозофилы до применения в медицине

Д. А. Четверина\*, Д. В. Ломаев\*, М. М. Ерохин\*

Институт биологии гена РАН, Москва, 119334 Россия

\*E-mail: dchetverina@yandex.ru; lomaevdv@gmail.com; yermxbio@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.07.2020

Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11090

**РЕФЕРАТ** Эволюционно консервативные белки групп *Polycomb* (PcG) и *Trithorax* (TrxG) отвечают за репрессию и активацию транскрипции множества генов у дрозофилы и млекопитающих. Нарушения экспрессии PcG/TrxG-генов связаны со многими патологическими состояниями, в том числе с онкологическими заболеваниями, что делает их подходящими мишенями для диагностики и терапии различных заболеваний. В данном обзоре рассмотрены основные комплексы белков PcG и TrxG, механизмы их действия и привлечения на хроматин. Мы обсуждаем нарушения, ассоциированные с дисфункцией ряда факторов данных групп при онкопатологиях, и подходы, используемые для создания лекарственных препаратов на основе низкомолекулярных веществ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** *Polycomb*, *Trithorax*, PRE, *Drosophila*, рак, ингибиторы PRC2, ингибиторы EZH2, низкомолекулярные ингибиторы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** PcG – Polycomb group (группа Polycomb); TrxG – Trithorax group (группа Trithorax); PRE – Polycomb Response Element (элементы ответа Polycomb).

## ВВЕДЕНИЕ

Для функционирования многоклеточных организмов необходимо установление и поддержание паттернов экспрессии генов, уникальных для каждого типа клеток. Контроль экспрессии генов на уровне транскрипции – один из ключевых этапов данной регуляции. Белки групп *Polycomb* (PcG) и *Trithorax* (TrxG) являются репрессорами и активаторами транскрипции соответственно [1–8]. Эти белки были впервые охарактеризованы у дрозофилы как регуляторы экспрессии генов *Hox*-кластера. *Hox*-гены отвечают за правильную сегментацию организма, а исходный профиль их экспрессии задается на ранней эмбриональной стадии развития белковыми продуктами генов *maternal*, *gap*, *pair-rule* и *segment polarity*, которые каскадно активируют друг друга [9–11]. Показано, что белки PcG/TrxG необходимы для последующего поддержания заданного профиля экспрессии [12, 13].

В 1947 году у дрозофилы была описана мутация *Polycomb*, при которой анатомические структуры, называемые «половыми щетинками» (Sex combs), в норме образующиеся только на первой паре ног у самцов, появлялись также на второй и третьей парах конечностей [14]. Было показано, что нарушение функций гена *Polycomb* приводит к трансформации

ряда сегментов [15] в результате сверхэкспрессии *Hox*-генов [12, 16, 17]. В частности, половые щетинки появляются в результате частичной трансформации второй и третьей пар ног в первую за счет депрессии гена *Scr* из комплекса *Antennapedia* [7]. Несколько позже открыли мутацию гена *trithorax*, фенотипические проявления которой (уменьшение числа половых щетинок) были противоположными фенотипу *Polycomb*-мутаций, что свидетельствует об инактивации *Hox*-генов [18, 19]. Впоследствии все мутации других генов, проявляющие себя сходным с *Polycomb* или с *trithorax* образом, стали классифицировать на группы PcG и TrxG соответственно [4, 7]. К данным группам также относятся гены, усиливающие мутантные фенотипы других охарактеризованных представителей в генетических тестах при скрещивании мутантных мух или нарушения экспрессии *Hox*-генов, определенные прямым анализом.

Эволюционно консервативные белки PcG/TrxG обнаружены у всех многоклеточных организмов. При этом у млекопитающих мутации в генах, кодирующих PcG/TrxG, также оказывают глобальное влияние на развитие организма [20, 21]. Кроме того, установлено, что область ответственности белков PcG/TrxG значительно шире регуляции генов

*Нох*-кластера и распространяется на сотни других мишеней как у дрозофилы, так и у млекопитающих. В частности, PcG/TrxG-факторы вовлечены в такие значимые биологические процессы, как канцерогенез, инактивация X-хромосомы млекопитающих, поддержание плюрипотентного статуса стволовых клеток [22–24].

В настоящем обзоре обсуждаются структура и функции комплексов PcG/TrxG, механизмы их действия и роль отдельных факторов в возникновении, диагностике и терапии онкологических заболеваний.

## КОМПЛЕКСЫ PcG И TrxG

### Комплексы группы PcG

Большая часть белков группы PcG ассоциирована в мультисубъединичные комплексы нескольких типов, основные из которых у дрозофилы и млекопитающих – PRC1 (Polycomb repressive complex 1), PRC2 (Polycomb repressive complex 2) и PR-DUB (Polycomb repressive deubiquitinase), а также PhoRC у дрозофилы (рис. 1).

У дрозофилы комплексы PRC2 содержат коровые компоненты E(z), Esc, Su(z)12 и Caf1 [25, 26]. Субъединица Esc имеет гомолога – Esc1, который может замещать его в составе комплекса [27]. Все субъединицы PRC2 дрозофилы имеют прямых гомологов у млекопитающих, однако есть только одна копия Esc – белок EED, и по две копии факторов E(z) и Caf1 – EZH2/EZH1 и RBBP7/RBBP4 соответственно. Белок Su(z)12 представлен одной копией одноименного белка – SUZ12 [28, 29]. Все коровые субъединицы PRC2 подтверждены как белки PcG у дрозофилы в генетических тестах [3, 4].

PRC2 моно-, ди- и триметилирует 27 лизин гистона H3 (H3K27me1/2/3) за счет активности SET-домена белка E(z) (EZH2/EZH1) [25, 26, 28, 29]. Модификация H3K27me3 является маркером участков хроматина, репрессированного системой PcG [30, 31]. Отсутствие модификации H3K27me3 при точечной замене 27 лизина гистона H3 на аргинин приводит к дерепрессии *Нох*-генов у дрозофилы [32].

EZH2 млекопитающих в системе *in vitro* обладает более высокой метилтрансферазной активностью, чем гомолог EZH1 [33]. Кроме того, EZH1 играет меньшую роль в развитии – мутантные по *EZH2*, *EED*, *SUZ12* эмбрионы мышей нежизнеспособны и гибнут в течение постимплантационного периода [34–36], в то время как мутанты *EZH1* жизнеспособны и фертильны [37]. В соответствии с этим, EZH2 и EZH1 имеют разный профиль экспрессии – транскрипция *EZH2* характерна для пролиферирующих клеток, а *EZH1* экспрессируется на разных стадиях развития примерно одинаково. В то же время EZH1 может

замещать EZH2 на более поздних стадиях развития или при повреждении EZH2 [33, 38, 39].

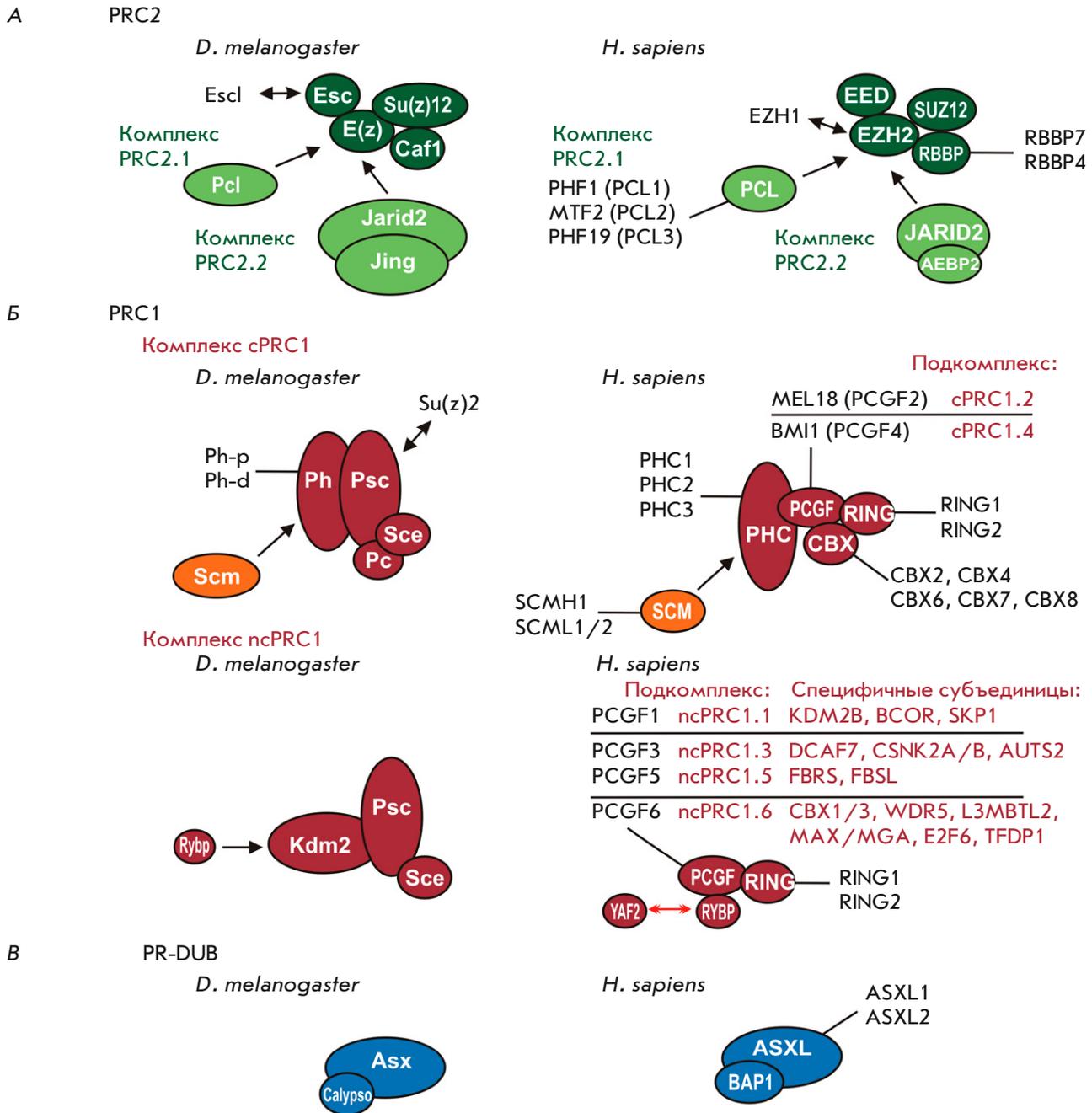
Для каталитической активности E(z)/EZH2 необходимы субъединицы Su(z)12/SUZ12 и Esc/EED [26, 36, 40–42]. При взаимодействии Esc/EED с H3K27me3 изменяется конформация всего комплекса PRC2 и стимулируется его метилтрансферазная активность [43]. В отличие от этого, субъединица Caf1 не нужна для метилтрансферазной активности E(z) [40–42].

У дрозофилы и млекопитающих коровый модуль PRC2 может взаимодействовать с дополнительными субъединицами. В настоящее время выделяют два комплекса: PRC2.1 и PRC2.2. Комплекс PRC2.1 включает белок Pcl (Polycomb-like) (у дрозофилы) и гомологичные белки – PHF1, PHF19 или MTF2 (у млекопитающих). Показано, что Pcl стимулирует метилтрансферазную активность E(z)/EZH2 [44, 45]. Комплекс PRC2.2 содержит субъединицы JARID2 и Jing/АЕВР2 [46]. JARID2 специфично связывается с нуклеосомами, моноубиквитинированными по позиции H2AK118ub (H2AK119ub у млекопитающих). Белки Pcl, Jing, но не JARID2, подтверждены в генетических тестах как факторы PcG у дрозофилы [3, 4].

Комплексы PRC1 подразделяют на два типа – сPRC1 (канонический) и ncPRC1 (неканонический).

сPRC1 дрозофилы содержит коровые субъединицы Pc (Polycomb), Ph, Sce (также известный как dRing) и Psc [47–49]. В нестехиометрических количествах с сPRC1 соочищается гомолог Psc – фактор Su(z)2 [50, 51], он может замещать Psc в составе комплекса [52]. В состав комплекса ncPRC1 дрозофилы – dRAF (dRing Associated Factors) – входят белки Sce/dRing, Psc и Kdm2 [53]. Все субъединицы сPRC1 и ncPRC1 являются белками PcG у дрозофилы [3, 4].

Сходные комплексы присутствуют у млекопитающих, но Polycomb-факторы представлены множественными паралогами [54, 55]. сPRC1 млекопитающих включает гомологов одноименного комплекса дрозофилы: Pc (CBX2, 4, 6, 7, 8), Ph (PHC1–3), Sce (RING1/2), Psc (представлены в сPRC1 паралогами PCGF2 и PCGF4). В ncPRC млекопитающих наряду с RING1/2 и гомологами Psc (паралоги PCGF1, 3, 5 и 6) входит белок RYBP, который может замещаться белком YAF2. сPRC1 и ncPRC1 млекопитающих в зависимости от наличия определенного паралога Psc дополнительно подразделяются на подкомплексы сPRC1.1, сPRC1.2 и ncPRC1.3, ncPRC1.4, ncPRC1.5, ncPRC1.6 (рис. 1). Подкомплекс ncPRC1.1, который содержит специфичную субъединицу KDM2B (гомолог белка Kdm2), наиболее близок к комплексу dRAF дрозофилы. Одноименный гомолог RYBP обнаружен у дрозофилы [56, 57]. В экспериментах по коиммунопреципитации показано, что RYBP дрозофилы может соочищаться вместе



**Рис. 1.** Основные комплексы группы Polycomb. А – комплексы PRC2. Субъединицы дрозофилы показаны слева, а их ортологи млекопитающих справа. У дрозофилы и млекопитающих коровыми субъединицами PRC2 являются E(z)-Su(z)12-Esc-Caf1 и EZH2-SUZ12-EED-RBBP7/4 соответственно. Esc у дрозофилы может быть замещен белком-гомологом Escl; EZH2 млекопитающих – гомологом EZH1. Комплекс PRC2.1 содержит Pcl или PCL1/2/3; комплекс PRC2.2 содержит Jarid2/Jing или JARID2/AEBP2 у дрозофилы и человека соответственно. Б – комплексы PRC1. У дрозофилы и млекопитающих коровыми субъединицами PRC1 являются Scce-Psc и RING-PCGF соответственно. В cPRC1 коровые субъединицы ассоциируются с Psc-Ph у *Drosophila* или с их ортологами CBX-PHC у человека. В ncPRC1 коровые субъединицы связываются с Kdm2 у *Drosophila* и с субъединицей RYBP (или YAF2) у человека. У человека cPRC1 или ncPRC1 дополнительно подразделяются на подкомплексы по наличию специфической субъединицы PCGF (cPRC1.2, cPRC1.4, ncPRC1.1, ncPRC1.3, ncPRC1.5, ncPRC1.6). Другие специфические субъединицы указаны рядом с названием подкомплекса. В – PR-DUB-комплекс у дрозофилы и человека состоит из Asx-Calypso или ASXL1/2-BAP1 соответственно. Размеры фигур соответствуют размерам белковых молекул

с Sce и Kdm2, однако в генетических тестах он является бифункциональным и проявляет себя и как фактор *Trithorax* [57].

Каталитической субъединицей сPRC1 и ncPRC2 дрозофилы и млекопитающих является белок Sce/RING, который обладает E3-убиквитин-лигазной активностью и ответствен за модификацию H2AK118ub (H2AK119ub у млекопитающих). Как уже сказано, с данной модификацией взаимодействует JARID2 комплекса PRC2.2. Ферментативная активность dRING дрозофилы в составе комплекса dRAF выше, чем в комплексе сPRC1 [53]. Комплекс сPRC1 способен компактизовать хроматин и репрессировать транскрипцию [47, 49, 58–60], а Kdm2 (KDM2B) представляет собой гистондеметилазу, которая удаляет модификацию H3K36me2, характерную для активных районов хроматина [53, 61]. Кроме того, белок Pc (CBX) связывает нуклеосомы с модификацией H3K27me3, которая катализируется PRC2 [62–64].

С сPRC1 дрозофилы и млекопитающих соочищается белок Scm/SCMH1 [48, 49, 65], подтвержденный в тестах как фактор PcG [3]. Кроме того, Scm взаимодействует непосредственно с белком Ph [66, 67], однако, по крайней мере у дрозофилы, Scm считается субъединицей, независимой от сPRC1, так как может независимо рекрутироваться на хроматин [50, 68].

Комплекс PR-DUB (Polycomb repressive deubiquitinase) состоит из белков Calypso и Asx [69]. Calypso – это деубиквитицилаза, которая удаляет модификацию H2AK118/9ub, тогда как Asx стимулирует ферментативную активность Calypso [69]. Несмотря на функцию, противоположную функции комплексов PRC1, Calypso и Asx дрозофилы проявляют себя как факторы PcG. У млекопитающих имеются комплексы со схожей активностью: основу их составляет BAP1 (гомолог Calypso) и белки-гомологи ASXL1 (образует с BAP1 комплекс PR-DUB1), и ASXL2 (образует с BAP1 комплекс PR-DUB2) [54]. Значение одновременного присутствия убиквитицилазы и деубиквитицилазы, специфичных к одной и той же аминокислоте в гистоне H2A, в настоящее время не известно.

Комплекс PhoRC – ДНК-связывающий комплекс группы PcG, в состав которого входят Sfmtb и Pho [70]. Оба фактора являются белками PcG, и их мутанты характеризуются дерепрессией *Hox*-генов [70, 71]. Pho содержит ДНК-связывающий домен, состоящий из мотивов «цинковые пальцы» типа C2H2. Гомолог Pho – белок Phol, имеет такой же сайт связывания ДНК, как и Pho [72], и может вместо Pho взаимодействовать с Sfmtb [70]. У мутантов Phol, в отличие от Pho, нет гомеозисного фенотипа. Полногеномное распределение Pho и Phol отличается, и, если главные пики Pho перекрываются с белками PRC1

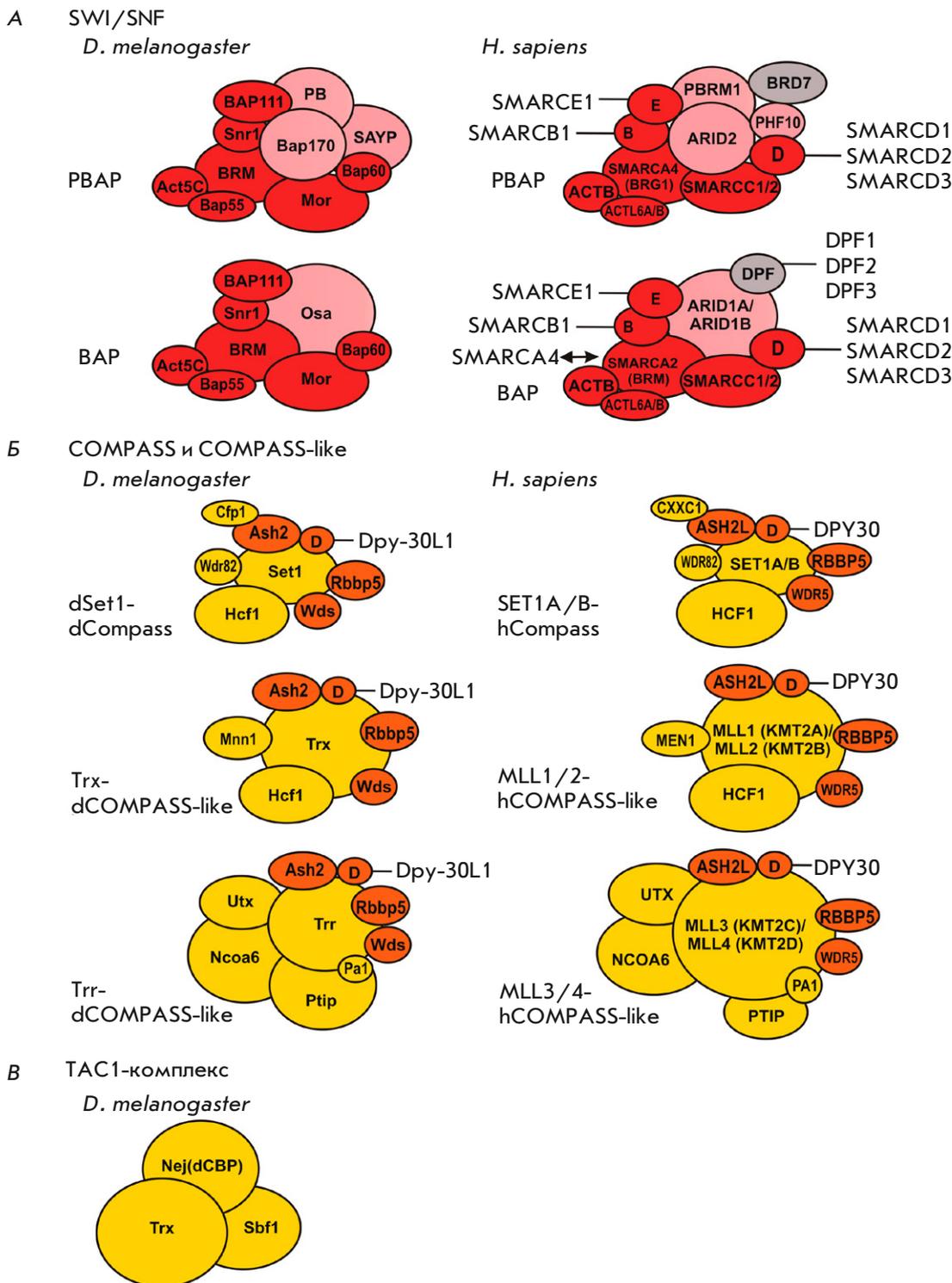
и PRC2, то Phol имеет тенденцию сильнее связываться с промоторами активных генов [73]. В то же время оба фактора принимают участие в рекрутировании белков PcG на хроматин (см. далее).

У млекопитающих есть прямые гомологи субъединиц комплекса PhoRC, однако попытки выделения этого комплекса на сегодняшний день не увенчались успехом. Гомологом Pho/Phol является белок YY1, гомологами Sfmtb – белки L3MBTL2, MBTD1, SFMBT1. При этом в белке YY1 сохраняется участок, необходимый для взаимодействия Pho с Sfmtb дрозофилы. В экспериментах *in vitro* показано, что эта область способна взаимодействовать с L3MBTL2, MBTD1 и SFMBT2, но сила такого взаимодействия в 50–100 раз ниже, чем при взаимодействии Pho-Sfmtb дрозофилы [74]. Это может объяснить тот факт, что при очистке комплекса L3MBTL2 методом коиммунопреципитации обогащение YY1 не выявлено [65, 75, 76]. Вместе с тем, YY1 у млекопитающих ассоциирован с RYBP (комплекс YY1-RYBP). Показано, что YY1-RYBP вовлечен как в репрессию, так и в активацию транскрипции большого числа генов [77, 78].

### Комплексы группы Trx

Группа факторов TrxG более гетерогенна, чем белки группы PcG, многие из которых вместе образуют многосубъединичные комплексы, участвующие в репрессии транскрипции. Генетически идентифицированные факторы TrxG входят в состав разных комплексов, участвующих в активации транскрипции [3, 4, 7, 8]. При описании комплексов мы указываем факторы TrxG, подтвержденные в генетических тестах у дрозофилы, т.е. мутации которых имеют фенотипические проявления, противоположные мутациям Polycomb.

Ряд факторов группы TrxG является субъединицами комплексов АТФ-зависимого ремоделирования хроматина (рис. 2). За счет энергии АТФ белки-ремоделеры изменяют структуру, сборку и расположение нуклеосом на ДНК, способствуя привлечению активаторных комплексов на хроматин [79]. Показано, что пять белков (Osa, Brm, Mor, Snr1, SAYP) дрозофилы, генетически проявляющие себя как *Trithorax*-факторы, входят в состав комплексов АТФ-зависимого ремоделирования хроматина семейства SWI/SNF – BAP (Brahma-associated proteins)/PBAP (Polybromo-associated BAP) [80–83]. АТФ-аза Brm и белки Mor и Snr1 являются общими субъединицами обоих комплексов, в то время как Osa специфична для BAP, а белок SAYP – для PBAP-комплексов. Все эти TrxG-факторы имеют гомологов у млекопитающих и образуют сходные комплексы [79]. Белок Brm имеет двух гомологов – SMARCA2 и SMARCA4. В состав PBAP входит только SMARCA4, в комплек-



**Рис. 2.** Основные комплексы группы Trithorax. А – комплексы BAP и PBAP семейства SWI/SNF. Субъединицы, общие для обоих комплексов, окрашены красным; специфичные субъединицы BAP или PBAP выделены розовым. Серым обозначены субъединицы человека, присутствие которых в составе комплексов BAP/PBAP дрозофилы в настоящее время не подтверждено. Б – комплексы COMPASS и COMPASS-like. Субъединицы, общие для трех комплексов, окрашены в оранжевый цвет; специфичные субъединицы – в желтый. В – комплекс TAC1 дрозофилы (не подтвержден у человека). Размеры фигур соответствуют размерам белковых молекул

се BAP встречаются оба гомолога. Mor гомологичен белкам SMARCC1 и SMARCC2; Snr1 – SMARCB1. Гомологи факторов SAYP – PHF10; OSA – ARID1A и ARID1B, как и у дрозофилы, специфичны для PBAP и BAP соответственно.

Белок Trithorax (Trx), давший название всей группе, является гистон-метилтрансферазой H3K4.

У дрозофилы известны два гомолога Trx – белки Trx (Trithorax-related) и Set1. Прямые гомологи этого белка у млекопитающих – Set1 (SET1A и SET1B), Trx (MLL1 и MLL2) и Trr (MLL3 и MLL4) [21, 84, 85]. Показано, что все три фактора и их гомологи образуют сходные комплексы COMPASS и COMPASS-like. Все комплексы содержат общие субъединицы:

Ash2 (ASH2L), Dpy-30L1 (DPY30), Rbbp5 (RBBP5) и Wds (WDR5). У дрозофилы подтвержденным в генетических тестах TrxG-фактором является белок Ash2. Эти комплексы обеспечивают H3K4me1/2/3-специфичное метилирование нуклеосом, характерное для активных районов хроматина [8, 21, 86]. Согласно ряду публикаций, модификация H3K4me2 ассоциирована как с энхансерами, так и с промоторами генов; H3K4me3 ассоциирована с промоторами активно транскрибируемых генов, а H3K4me1 имеет большую специфичность к энхансерам [87]. Кроме того, модификации H3K4me1 и H3K4me2 у дрозофилы перекрываются с известными местами рекрутирования комплексов PcG на хроматин (PRE, см. далее) [88, 89]. Согласно имеющимся в настоящее время данным, белок Set1 отвечает за основную часть ди- и триметилирования H3K4 в клетках дрозофилы [90, 91], а основная функция белков Trx/Trr состоит в монометилировании H3K4 [89, 92]. Аналогично, MLL1/MLL2/MLL3/MLL4 млекопитающих метилируют H3K4me1 [89, 93]. Примечательно, что UTX, входящий в Trr (MLL3/MLL4) Compass-like, является H3K27me2/3-деметиلاзой [94–99].

Комплекс TAC1 включает факторы Trx, ацетилазу dCBP (известную также как Nejire) и белок Sbf1 [100]. У млекопитающих есть два гомолога белка Nej – P300 (EP300) и CBP (CREBBP), однако TAC1-подобный комплекс пока не охарактеризован. dCBP/P300/CREBBP обеспечивают модификацию активного хроматина H3K27Ac [101, 102]. Ацетилирование гистонов снижает силу взаимодействия нуклеосом с ДНК и приводит к декомпактизации хроматина [103]. Показано, что dCBP, Trx и Trr дрозофилы, а также создаваемые ими модификации H3K4me1 и H3K27Ac соответственно колокализуются на активных энхансерах и в областях рекрутирования белков PcG. При этом ацетилирование по позиции H3K27 *in vitro* усиливается в присутствии H3K4me1, Trr, Trx [89, 92, 101].

В число TrxG-факторов входит и белок Ash1, который, как и ASH1L, его гомолог у млекопитающих, метилирует лизин 36 гистона H3 (H3K36me2) [104–106], обладая активностью, противоположной активности Kdm2 (KDM2B). Кроме того, для эффективного метилирования H3K36 необходим TrxG-белок Kis [107], гомолог АТР-зависимых ремоделирующих хроматин белков подсемейства CHD млекопитающих [108].

К белкам группы Trithorax, проявляющим себя в генетических тестах, относится также Rad21 (RAD21 у млекопитающих) [109] – субъединица когезинового комплекса. Когезиновый комплекс стабилизирует дальние взаимодействия в ядре, в том числе энхансер-промоторные контакты, что необходимо для активации транскрипции [110, 111].

## МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ СВЯЗЫВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ POLYCOMB И TRITHORAX С ХРОМАТИНОМ

### PRE-элементы в геноме дрозофилы

В геноме дрозофилы обнаружены специализированные ДНК-элементы, которые служат местами посадки белков PcG – PRE (Polycomb Response Elements) [3, 112–115]. PRE-элементы могут находиться как на удалении от гена-мишени (десятки и сотни тысяч пар нуклеотидов), так и в непосредственной близости от старта транскрипции (TSS).

Показано, что PRE – это элементы памяти репрессии, способные обеспечивать правильный профиль активности энхансера, заданный на ранних этапах эмбриогенеза. В составе трансгенных конструкций эмбриональные энхансеры, находящиеся вне геномного окружения (в отсутствие PRE-элементов), проявляют правильную сегмент-специфичную активность только на ранних этапах развития 0–6 ч, после чего происходит активация этих элементов и в других парасегментах, где они в норме не активны. Однако встроенный рядом PRE-элемент сохраняет правильный паттерн работы энхансера и на поздних этапах эмбриогенеза, ограничивая активацию генов в ненужных сегментах [116] (подробности в обзорах [3, 115]).

Показано, что PRE не обладает заданной специфичностью действия, и энхансер определяет область активности PRE. В ряде работ показано, что в присутствии активатора/энхансера активность PRE может быть либо переключена с репрессии на активацию, либо инактивирована. Двойственная природа PRE также хорошо прослеживается при создании серий трансгенных линий, несущих одну и ту же трансгенную конструкцию, встроенную в разные места генома. Оказалось, что активность PRE очень чувствительна к месту инсерции, и репрессия наблюдается только в половине получаемых линий. В остальных случаях PRE предположительно находится либо в нейтральном статусе, либо активирует транскрипцию. Кроме того, ряд эмбриональных энхансеров, контролирующих гены развития, обладает свойством PRE у взрослых особей [117], указывая на то, что, по крайней мере, ряд PRE в статусе активатора потенциально могут действовать как классические энхансеры. В соответствии с двойственной активностью PRE, данные элементы рекрутируют белки не только группы PcG, но и группы TrxG. При этом важно отметить, что белки PcG/TrxG могут рекрутироваться на ДНК PRE вне зависимости от статуса PRE [30, 118–120], что предполагает существование прямой конкуренции между системами PcG/TrxG в функционировании PRE. В соответствии с этим показано, что коровые субъединицы комплексов PcG могут быть ассоции-

рованы с районами активного хроматина и потенциальными энхансерами [121–125]. Предполагается, что белки PcG могут ограничивать излишнюю активность энхансеров и промоторов в данных областях.

### Рекрутирование белков PcG/TrxG на PRE-элементы

Установлено, что минимальным модулем PRE-элемента, необходимым для репрессии репортерных генов в составе трансгенов, является ДНК длиной несколько сотен пар нуклеотидов. К примеру, у Fab7PRE минимальный участок, достаточный для репрессии, равен 217 п.н., у enPRE – 181 п.н., у evePRE – 152 п.н. [126–128].

Коровые последовательности PRE-элементов содержат сайты связывания разных ДНК-связывающих факторов. Охарактеризованными ДНК-связывающими факторами PRE у дрозофилы являются белки Pho, Phol, GAF, Combgap, Spps, Zeste, Psq, Adf1, Grh, Dsp1 [112, 113]. Комбинация и взаимное расположение сайтов связывания этих белков различаются в разных PRE, что указывает на их неравнозначную роль в функционировании конкретного PRE. Показано, что 90% точек ассоциации PRC1/PRC2 в геноме связывают Pho и Combgap [129–132], половина (50%) пиков PRC1 взаимодействует с GAF и Dsp1 [132]. Аналогичное перекрывание с PRC1 белков Zeste и Phol составляет 25 и 21% соответственно [132].

Важно отметить, что большинство (если не все) ДНК-связывающие факторы, ассоциированные с PRE, участвуют как в репрессии, так и в активации транскрипции, и имеют в геноме и другие мишени, в том числе промоторы активных генов и потенциальные энхансеры [112, 113]. Кроме Pho, мутации генов, кодирующих белки этой группы, не обладают выраженным фенотипом PcG. Важно отметить, что сайты связывания одного ДНК-связывающего белка, в том числе и Pho, как и ряд комбинаций сайтов разных белков, не могут обеспечивать рекрутирование белков PcG. Это предполагает существование комбинаторной составляющей в функционировании PRE, при которой ДНК-связывающие белки образуют платформу для рекрутирования белков PcG [112].

Несмотря на то что протестированные комбинации сайтов ДНК-связывающих белков не рекрутируют факторы PcG, эти белки/или сайты их связывания проявляют себя как функционально значимые в различных трансгенных тест-системах [112]. Наиболее хорошо изучена роль Pho и его гомолога Phol в рекрутировании белков PcG. Показано, что ингибирование Pho с помощью РНК-интерференции (RNAi) в клеточной линии дрозофилы, которая не экспрессирует Phol, приводит к элиминации связывания Pc

(PRC1) и E(z), Su(z)12 (PRC2) с одним из хорошо охарактеризованных PRE (bxdbPRE) [68, 133]. На стадии личинки, на которой экспрессируются оба гомолога, для потери связывания белков PcG необходима инактивация обоих факторов [133]. Установлено, что факторы Pho/Phol имеют прямые контакты с PRC1, PRC2. Так, Pho прямо взаимодействует с белками PRC2 (E(z), Esc) [133], PRC1 (Ph, Pc) [134], а Phol – с Esc [133]. Роль Pho/Phol в рекрутировании отличается для разных PRE. Так, при полногеномном исследовании показано, что, кроме Pho, важную роль в рекрутировании PcG-белков играют ДНК-связывающие факторы, Spps и Combgap [125, 135].

Кроме того, в соответствии с комбинаторным принципом функционирования PRE белки Spps, Dsp1, GAF и Grh могут способствовать взаимодействию Pho с PRE [125, 135–138].

Показано, что Grh может взаимодействовать непосредственно с Sce (PRC1) [139] и Pho [136]. Согласно результатам дугибридного скрининга, белок Spps прямо взаимодействует с Scm [140], который, в свою очередь, может взаимодействовать с белками Ph [66, 67] и Sfbmt [141, 142]. Эти взаимодействия могут стабилизировать связывание белков PcG с хроматином.

Кроме рекрутирования белков PcG, ДНК-связывающие факторы могут участвовать в привлечении белков TrxG на PRE. Показано, что Pho напрямую взаимодействуют с АТФ-азой Brm [134], Zeste с MOR [143], а GAF необходим для рекрутирования Brm и Polybromo на bxdbPRE [144].

Таким образом, ДНК-связывающие белки дрозофилы могут рекрутировать белки как группы PcG, так и Trx. Вероятно, общность ДНК-связывающих факторов систем PcG/TrxG повышает пластичность процессов регуляции транскрипции, способствуя, в случае необходимости, быстрому переключению с репрессии на активацию и наоборот.

### PRE-элементы млекопитающих

В геноме человека также описан ряд PRE-подобных элементов [145–149], а также несколько ДНК-связывающих белков, ассоциированных с системой PcG/TrxG. Среди них можно выделить факторы AEBP2, REST, SNAIL, RUNX1, E2F6, MGA/MAX [1].

В то же время необходимо отметить, что у млекопитающих, кроме сайт-специфичных ДНК-связывающих белков, большая роль в рекрутировании PRC2 принадлежит CpG-островкам (CGI) [150–152].

Вероятно, как и в случае генома дрозофилы, не существует какого-то универсального ДНК-связывающего рекрутера, ответственного за привлечение на хроматин всех многочисленных компонентов комплексов Polycomb/Trithorax.

Существование множества паралогов белков PcG указывает на возможность большого разнообразия ДНК-связывающих факторов, что, учитывая их склонность к частичному взаимному замещению функций, создает проблемы для их идентификации. Мы предполагаем, что первостепенную роль в привлечении факторов PcG/TrxG на хроматин играют комбинации сайтов связывания отдельных ДНК-связывающих белков, которые формируют достаточно протяженные участки, необходимые для стабильного рекрутирования PcG/TrxG.

### Эпигенетические модификации

Ряд работ указывает на влияние модификаций нуклеосом на рекрутирование комплексов Polycomb/Trithorax. Метилтрансфераза E(z)/EZH2/EZH1 из комплекса PRC2 осуществляет модификацию H3K27me3, с которой взаимодействует белок Pc/CBX из комплекса PRC1. С другой стороны, компонент комплекса PRC1 – Sce/RING – осуществляет модификацию H2AK118/9ub, которую специфично узнает фактор JARID2, компонент комплекса PRC2. Найденные активности и взаимодействия предполагают существование положительных обратных связей, способствующих привлечению комплексов PRC1 и PRC2 на хроматин. Однако нарушение активности PRC2 не полностью элиминирует связывания компонентов PRC1 [153, 154], показывая, что модификации гистонов скорее усиливают сродство комплексов PcG с хроматином, нежели служат основным фактором привлечения. Также большой интерес вызывает роль модификации H2AK118/9ub. Показано, что нарушение убиквитиназной активности Sce/RING1 у дрозофилы и мышей не приводит к существенной потере Polycomb-зависимой репрессии [155, 156]. Однако необходимо отметить, что ситуация с взаимосвязанным рекрутированием PRC1 и PRC2 может зависеть от особенностей объекта исследований, так как недавно показано, что элиминация каталитической активности RING1 приводит к существенной потере связывания PRC2 в эмбриональных стволовых клетках мыши [157, 158]. При этом сильнее подавлялось связывание именно JARID2-содержащего комплекса PRC2.2, специфически связывающего модификацию H2AK199ub, в сравнении с вариантом PRC2.1, содержащим PCL.

### Некодирующие РНК

Длинные некодирующие РНК (днРНК) обнаружены во многих контролируемых репрессорами Polycomb локусах геномов млекопитающих. Кроме того, мутации генов системы Polycomb подавляли активности некоторых днРНК. Так, повреждение корового компонента комплекса PRC2 – белка EED – нарушало

активности днРНК Xist, вовлеченной в инактивацию одной из X-хромосом у млекопитающих [159], и днРНК, участвующих в геномном импринтинге [160]. Это привело к появлению гипотезы, согласно которой некодирующие РНК связывают PRC2 и рекрутируют данный комплекс на хроматин, являясь основополагающим этапом в привлечении Polycomb-репрессоров [161]. Однако впоследствии обнаружили, что PRC2 способен случайным образом связываться с различными РНК, включая короткие РНК, мРНК активно транскрибирующихся генов и даже бактериальные РНК [162–164].

Последние исследования показали, что с днРНК Xist может связываться неканонический комплекс PRC1, содержащий компоненты PCGF3/5 [165–167]. Такое взаимодействие опосредуется РНК-связывающим фактором hnRNPK, который эффективно узнает С-богатые мотивы в составе РНК [168]. Полученные данные предполагают более специфичное связывание PRC1-Xist в сравнении с PRC2-Xist (обсуждено в [169]). Однако не установлено, насколько такой механизм можно распространить на рекрутирование Polycomb-факторов в других участках генома млекопитающих.

Предпринимались также попытки выяснения потенциальной роли днРНК у дрозофилы, однако обнаружить стабильной ассоциации днРНК с PRC1 и PRC2 в настоящее время не удалось.

Подводя итоги, можно предположить, что большую роль в направленном рекрутировании Polycomb/Trithorax-факторов на хроматин у млекопитающих, как и у дрозофилы, играют ДНК-связывающие факторы, а именно специфичные комбинации их сайтов связывания. В настоящее время сведения о ДНК-связывающих факторах и их функциях, особенно в геноме млекопитающих, достаточно ограничены, и идентификация таких факторов является одной из важных задач ближайшего будущего [170]. Эпигенетические модификации гистонов (и ДНК у млекопитающих), так же как и РНК-белковые взаимодействия, могут играть большую роль в стабилизации взаимодействий между хроматином и факторами Polycomb/Trithorax. Однако специфический набор геномных мишеней определяется, по видимому, именно конкретными последовательностями ДНК и взаимодействующими с ними белками.

### МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ POLYCOMB/ TRITHORAX

#### Конкуренция белков групп PcG и TrxG

Многие охарактеризованные активности белков группы TrxG функционально противоположны активностям белков группы PcG (рис. 3). Конкуренция

между белками PcG/TrxG может осуществляться как на PRE, энхансерах, так и на промоторах генов.

TrxG-активаторы обеспечивают метилирование H3K36me2 [104–106], деметилирование H3K27me3 [94–99], ацетилирование H3K27Ac [89, 101, 102].

PcG-репрессоры обеспечивают метилирование H3K27me3 [25, 26, 28, 29], деметилирование H3K36me2 [53, 61]. Кроме того, ряд работ свидетельствует в пользу того, что белки PcG могут функционировать совместно с гистондеацетилазой Rpd3/HDAC1, отвечающей за деацетилирование H3K27Ac [171–173].

Показано, что модификации гистонов активно хроматина ингибируют модификации PcG. Так, к примеру, метилирование гистонов H3K4me3 [174], H3K36me2/3 [106, 174], ацетилирование H3K27 [101] ингибируют метилирование H3K27me3.

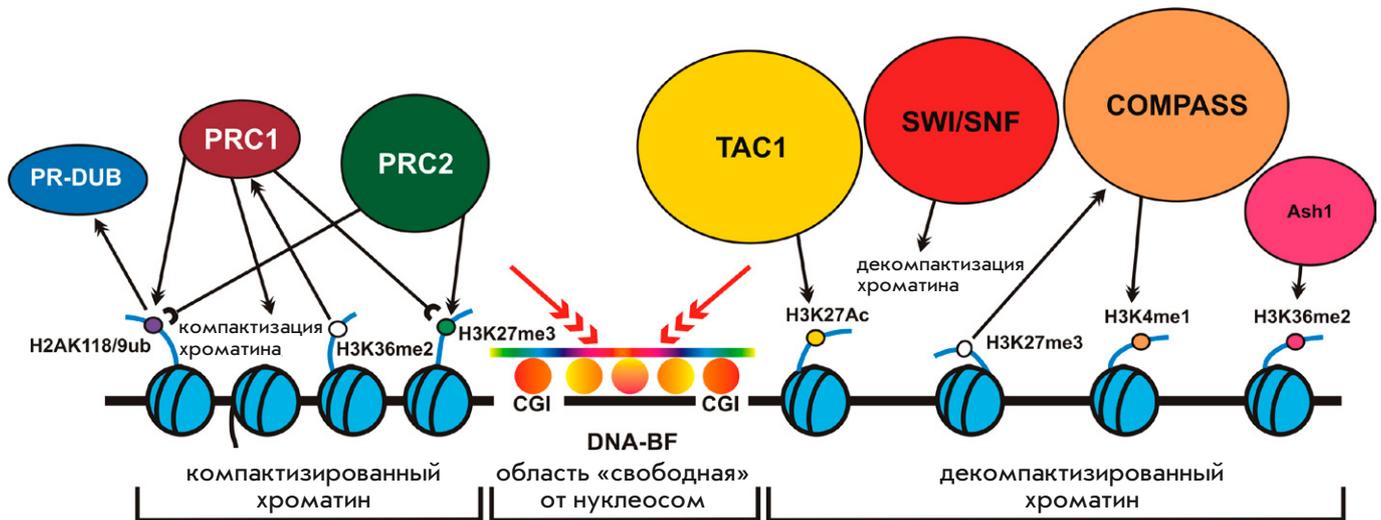
Конкуренция между белками PcG и TrxG также отражается и на уровне структуры хроматина. Если PRC1 способен компактизировать хроматин [58], то TrxG-комплексы VAP и PVAR, а также ацетилирование нуклеосом CBP способствуют декомпактизации хроматина [79, 103].

### Пространственные взаимодействия в активности системы PcG/TrxG

У многоклеточных организмов ядерная ДНК организована в высокоупорядоченные структуры нескольких уровней. На первом уровне ДНК упакована в нуклеосомы, которые, в свою очередь, собраны

в хроматиновые фибриллы. На более высоком уровне фибриллы образуют петлевые структуры, собранные в топологически ассоциированные домены (ТАД). Взаимодействия между ТАД приводят к образованию активных и неактивных хромосомных компартовментов, которые упорядочены в хромосомные территории [175–178]. При этом отдельные геномные локусы, расположенные на большом расстоянии друг от друга на одной хромосоме или даже находящиеся на разных хромосомах, могут физически взаимодействовать друг с другом.

Одни из первых свидетельств о значимости пространственных взаимодействий в активности PRE/TRE-элементов получены на трансгенных линиях дрозофилы, где наблюдался эффект усиления репрессии маркерного гена в случае особей, гомозиготных по трансгенной конструкции. В этом варианте трансгенные конструкции, расположенные в одних и тех же локусах на гомологичных хромосомах, взаимодействуют и усиливают активность друг друга (эффект получил название PSS (pairing sensitive silencing) [179, 180]). Кроме того, PRE-элементы способны репрессировать маркерные гены на больших дистанциях, и данная активность может быть заблокирована инсуляторами [181–183]. В этом аспекте поведение PRE/TRE напоминает активность энхансеров, также способных к дальним и сверхдальним взаимодействиям с промотором гена-мишени, что регулируется инсуляторными элементами [3, 184].



**Рис. 3.** Основные активности белков групп Polycomb/Trithorax. Комплекс PRC1 компактизирует хроматин, обуславливает модификацию H2AK118ub (у млекопитающих H2AK119ub), а также специфически связывается с нуклеосомами, метилированными по позиции H3K27. Комплекс PRC2 ответствен за модификацию гистонов H3K27me3 и взаимодействует с нуклеосомами H2AK118/9ub. Комплекс PR-DUB деубиквитинирует нуклеосомы по позиции H2AK118/9. Активаторные комплексы группы Trithorax декомпактизируют хроматин (SWI/SNF), ацетилируют гистоны (TAC1) и обеспечивают метилирование H3K4 (COMPASS). ДНК-связывающие факторы (DNA-BF) и гипометилированные CpG-островки (CGI) участвуют в рекрутировании комплексов PcG/TrxG на хроматин

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ БЕЛКОВ POLYCOMB/ TRITHORAX ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Нарушения активности факторов PcG/TrxG описаны при многих патологических состояниях, в том числе онкологических заболеваниях. Белки этих групп играют важную роль во многих клеточных процессах и могут выступать как онкосупрессоры либо как онкогены в зависимости от контекста опухоли и ткани. Показано, что нарушение хотя бы одной из субъединиц VAP/PVAP-комплексов встречается примерно в 25% случаев рака [185]. Обнаружена также существенная роль H3K4-специфичных метилтрансфераз из комплексов COMPASS и COMPASS-like в канцерогенезе [186, 187]. Активно изучается роль PcG-факторов из комплекса PRC1 в процессах канцерогенеза и возможность создания низкомолекулярных ингибиторов, блокирующих их активность [22, 188].

В данном обзоре мы сконцентрировались на описании нарушений функций комплекса PRC2 при онкологических заболеваниях. Проведенные в последнее десятилетие исследования показали большое распространение изменений активности EZH2 и его партнеров при онкологических заболеваниях, что привело к созданию ряда низкомолекулярных ингибиторов активности PRC2, первый из которых, таземетостат, одобрен к клиническому применению в медицинской практике в США в январе 2020 года [189–191].

### Нарушения активности комплекса PRC2 в канцерогенезе

На сегодняшний день известно, что к возникновению рака могут приводить как усиление, так и подавление активностей компонентов комплекса PRC2. В основном изменения детектируются в коровых компонентах PRC2 – белках EZH2, SUZ12 и EED [21, 23, 192–194]. Наибольшее количество полученных к настоящему времени данных относится к усилению функций PRC2, т.е. к ситуации, когда PRC2-кодирующие гены выступают в качестве онкогенов. Показано, что во многих видах злокачественных опухолей наблюдается сверхэкспрессия компонентов PRC2. Активация функции PRC2 может сопровождаться также мутациями приобретения функции (GOF, gain-of-function), которые приводят к усилению каталитической активности EZH2/EZH1. С другой стороны, описаны опухоли, в которых нарушения активности PRC2 связаны с повреждениями генов *EZH2*, *SUZ12* и *EED*, что предполагает онкосупрессорную роль PRC2 в данных случаях.

### Гиперфункции PRC2 при раке

**Повышенная экспрессия генов *EZH2*, *SUZ12* и *EED*.** Среди компонентов PRC2 наиболее существенно при канцерогенезе изменяется уровень транскрип-

ции гена *EZH2*. В нормальных клетках уровень транскрипции *EZH2* контролируется сигнальным путем RB-E2F, и высокий уровень экспрессии *EZH2*, характерный для активно делящихся клеток, существенно снижается при дифференцировке [33, 195, 196]. Однако во многих злокачественных новообразованиях наблюдается сверхэкспрессия *EZH2* [131, 195, 197–236] (рис. 4). Показано, что сверхэкспрессия *EZH2* сопряжена с повышенным уровнем H3K27me3, а также часто ассоциирована с амплификацией *EZH2*-кодирующего гена [195, 221, 226]. При этом в отдельных случаях установлена корреляция между высоким уровнем транскрипции *EZH2* и негативным прогнозом выживаемости пациентов [131, 197, 199, 202, 204, 206–209, 212–214, 218, 219, 222–225, 227–231, 236].

Сверхэкспрессия *SUZ12* и *EED* детектирована также при некоторых типах рака [202, 209, 211, 212, 214, 215, 217, 233, 237, 238], хотя клинических данных в настоящее время существенно меньше, чем в случае *EZH2*. В ряде исследований повышенный уровень транскрипции данных факторов связывают с негативным прогнозом выживаемости [202, 209, 212, 215, 233, 237].

**GOF-мутации *EZH2*.** Помимо повышенной экспрессии *EZH2*, *SUZ12* и *EED*, активность PRC2-комплекса может быть усилена GOF-мутациями в метилтрансферазном домене *EZH2*. Такие мутации описаны в определенном типе неходжкинских лимфом (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) и фолликулярные лимфомы) [129, 221, 239–245] (рис. 4). Наиболее часто встречаются точечные замены Y641→F,N,H,S относительно изоформы С (обозначается как Y646 относительно изоформы А) [129, 221, 239, 242–245]. Встречаются также функционально похожие мутации в позициях A677 и A687 [129, 221, 241, 243, 246, 247].

Показано, что мутантные формы *EZH2* более эффективно метилируют гистон H3 (H3K27me2), что приводит к повышенному уровню модификации H3K27me3. Таким образом, в лимфоидных опухолях с моноаллельными GOF-мутациями немутированный *EZH2* предпочтительно использует в качестве субстрата для метилирования H3K27me0/me1 нуклеосомы, тогда как мутантная форма обладает повышенной каталитической активностью в отношении H3K27me2 [248, 249]. Однако GOF-мутации *EZH2*, несмотря на их широкое распространение в лимфомах, не ассоциированы с негативными прогнозами выживаемости при фолликулярных лимфомах [239] и DLBCL [244].

GOF-мутации (Q571R) выявлены также в гомологе *EZH2* – факторе *EZH1*, в аденоме щитовидной железы [250]. Эта мутация приводит к увеличению количества H3K27me3.

| Тип рака   | EZH2                    |     | SUZ12 |   | EED                           |   | ССЫЛКИ |  |  |   |
|--|-------------------------|-----|-------|---|-------------------------------|---|--------|--|--|---|
|  | Онкогенная функция PRC2 |     |       |   | Онкосупрессорная функция PRC2 |   |        |  |  |   |
|  | Гиперэкспрессия         |     | GOF   |   | LOF                           |   |        |  |  |   |
| Рак мочевого пузыря                                    | +НП                     | +НП |       |   |                               |   |        |  |  | [195, 209, 228, 237]                          |
| Фолликулярная лимфома                                  | +                       |     |       | + |                               |   |        |  |  | [129, 221, 239, 242, 243, 245]                |
| Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)            |                         |     |       | + |                               |   |        |  |  | [242–245]                                     |
| Мантийноклеточная лимфома                              | +НП                     | +   |       |   |                               |   |        |  |  | [206, 213, 217]                               |
| Т/НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания        | +                       |     |       |   |                               |   |        |  |  | [234]   |
| Миелома  | +НП                     |     |       |   |                               |   |        |  |  | [223]   |
| Т-острый лимфобластный лейкоз                          |                         |     |       |   | +                             | + | +      |  |  | [262, 266]                                    |
| Острый миелоидный лейкоз                               |                         |     |       |   | +                             | + |        |  |  | [263]   |
| МДС/МПЗ  |                         |     |       |   | +НП                           | + | +НП    |  |  | [251, 253–255, 261, 264, 265, 268]            |
| Глиобластома   | +                       |     |       |   |                               | + | +      |  |  | [195, 232, 252]                               |
| Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов |                         |     |       |   |                               | + | +      |  |  | [252, 257, 267]                               |
| Рак молочной железы                                    | +НП                     | +   | +     |   |                               |   |        |  |  | [131, 195, 196, 201, 203, 208, 224, 225, 235] |
| Рак толстой и прямой кишки                             | +НП                     | +НП | +НП   |   |                               |   |        |  |  | [195, 215, 220, 228, 231]                     |
| Рак желудка  | +НП                     | +НП |       |   |                               |   |        |  |  | [195, 204, 222, 223]                          |
| Ретинобластома   | +                       |     |       |   |                               |   |        |  |  | [210]   |
| Рак почки  | +НП                     |     |       |   |                               |   |        |  |  | [195, 230]                                    |
| Рак гортани  | +НП                     |     |       |   |                               |   |        |  |  | [195, 236]                                    |
| Гепатоцеллюлярная карцинома                            | +                       |     |       |   |                               |   |        |  |  | [227]   |
| Холангиокарцинома                                      | +НП                     |     |       |   |                               |   |        |  |  | [219]   |
| Рак легких   | +НП                     | +   | +     |   |                               |   |        |  |  | [195, 199, 207, 214, 228, 238]                |
| Рабдомиосаркома  | +                       |     |       |   |                               |   |        |  |  | [200]   |
| Рак яичников   | +НП                     | +НП | +     |   |                               |   |        |  |  | [211, 212, 216]                               |
| Рак предстательной железы                              | +НП                     | +НП |       |   |                               |   |        |  |  | [131, 202, 226, 229, 232]                     |
| Меланома   | +НП                     |     |       |   |                               | + | +      |  |  | [131, 195, 252]                               |
| Рак яичка  | +                       |     |       |   |                               |   |        |  |  | [195]   |
| Рак щитовидной железы                                  | +НП                     |     |       |   |                               |   |        |  |  | [195, 198, 218]                               |
| Рак шейки матки, рак эндометрия                        | +НП                     |     |       |   |                               | + |        |  |  | [131, 195, 197, 205, 256, 258, 259, 260]      |

**Рис. 4.** Нарушение активности коровых компонентов комплекса PRC2 в канцерогенезе. Обозначения: «+» на розовом фоне – случаи гиперактивации PRC2-комплекса, «+» на синем фоне – онкозаболевания, ассоциированные с потерей функции PRC2. «НП» – показано, что нарушение функции субъединицы PRC2 ассоциировано с негативным прогнозом выживаемости пациентов. МДС/МПЗ – миелодиспластический синдром/миелолиферативные заболевания

### Подавление активности PRC2 при раке

**LOF-мутации компонентов комплекса PRC2.** LOF-мутации (loss-of-function), нарушающие активность PRC2, описаны во всех трех коровых компонентах: EZH2, SUZ12 и EED [251–268] (рис. 4). Показано, что LOF-мутации EZH2 и EED ассоциированы с негативным прогнозом при миелодиспластическом син-

дроме/миелолиферативных заболеваниях [251, 253–255, 261, 265, 268].

Таким образом, наблюдаемая в ряде опухолей инактивация функций комплекса PRC2 и ее последствия изучены недостаточно, тогда как данных о гиперфункции PRC2 значительно больше. Дальнейшие исследования помогут более детально разобраться в значимости и частоте встречаемости LOF-мутаций PRC2-комплекса в разных типах опухолей.

**Мутации гистонов H3K27M.** Еще один тип мутаций, которые ограничивают активность PRC2, – точечные замены в генах *H3F3A* и *HIST1H3B* (кодируют варианты гистонов H3.3 и H3.1 соответственно). Такие мутации приводят к замене лизина в позиции 27 H3 на метионин (H3K27) и обозначаются как H3K27M. Установлено, что такие мутантные варианты гистонов взаимодействуют с EZH2 и ингибируют метилтрансферазную активность PRC2-комплекса, что приводит к снижению уровня H3K27me3 *in vivo* и *in vitro* [269–272]. Мутации H3K27M обнаружены в 80% детских глиом [273–275] и в 6% вторичных острых миелоидных лейкозов [276]. Недавно было показано, что EZH2 способен к аутометилированию по позициям EZH2-K510 и EZH2-K514. Такое аутометилирование стимулирует активность EZH2 в отношении гистонов и нарушается в линиях с мутацией H3K27M [277].

Описано также подавление активности PRC2 фактором EZHIP (EZH2 Inhibitory Protein), недавно открытым в клетках эндодимомы (опухоль ЦНС) [278–281]. Предполагается, что участок EZHIP имитирует структуру H3K27M и сходным образом ингибирует активность PRC2.

### Механизмы онкогенного и онкосупрессорного влияния PRC2

Механизмы разнонаправленного действия PRC2 в разных видах опухолей в настоящее время активно изучают. В общем виде эти различия обусловлены тем, что в клетках одного типа PRC2 подавляет преимущественно экспрессию онкогенов, а в других – онкосупрессоров.

Показано, что сверхэкспрессия EZH2 усиливает клеточную пролиферацию как *in vitro* [195, 208], так и *in vivo* [282–284]. Повышенный уровень EZH2 стимулирует метастазирование [285], инвазию клеток [208] и влияет на репарацию ДНК [283]. GOF-мутации EZH2 усиливают MYC- и BCL-2-опосредованный лимфомогенез у мышей [282, 286]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что онкогенное действие PRC2 заключается в подавлении транскрипции ряда онкосупрессоров, при этом конкретный набор ингибируемых онкосупрессоров сильно зависит от типа опухоли. Так, PRC2 подавляет транскрипцию *CDKN2A* в клетках рака предстательной железы и эндометрия, в лимфоидных новообразованиях (подробности см. в [192]). Необходимо отметить, что ингибирование активности PRC2 подавляет рост клеток ряда опухолей *in vitro* и *in vivo*, что привело к созданию низкомолекулярных ингибиторов (подробнее см. ниже).

Механизмы онкосупрессорного действия PRC2 на сегодняшний день описаны менее подробно, однако известно, например, что такие мишени PRC2,

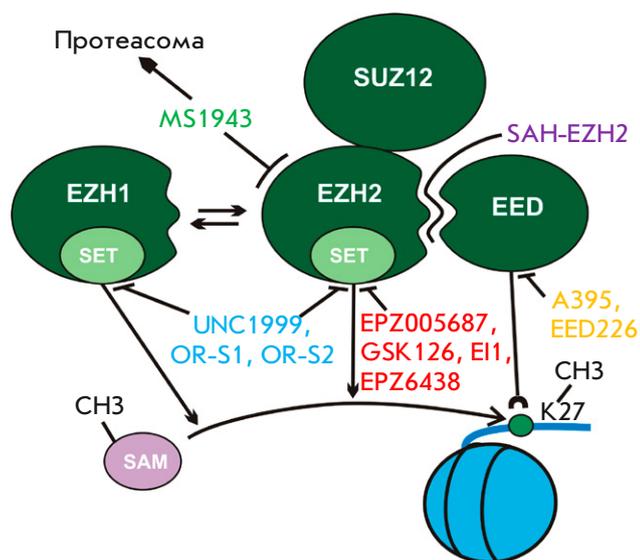
как онкогены *HOXA9* и *MYC*, сверхэкспрессируются во многих видах опухолей [252, 255, 262, 287]. У трансгенных мышей соматические делеции *EZH2* и *EED* взаимодействуют с мутацией онкогена *NRAS* (Q61K) и усиливают активацию сигнального пути STAT3, что приводит к формированию острых миелоидных лейкозов [288]. Комбинация мутаций генов *EZH2/RUNX1* и *EZH2/p53* приводит к образованию устойчивых к терапии миелоидных лимфолейкозов в мышиных моделях [289, 290]. Делеция *SUZ12* взаимодействует с мутацией фактора JAK3, что приводит к развитию острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза [291]. Инактивирующие мутации *EZH2* способствуют развитию миелодиспластического синдрома, индуцированного мутацией гена *RUNX1* [292]. Потеря активности *SUZ12* ассоциирована с мутацией гена *NF1* в опухолях периферической нервной системы, глиоме и меланоме [252]. *NF1* кодирует GTP-азу, активирующую ген *ras*, и мутации данного фактора приводят к Ras-зависимой активации канцерогенеза [293]. Потеря активности PRC2-комплекса наблюдается также при нарушениях в других генах, таких, как *ASXL1* [294], или при сверхэкспрессии фактора *HMGN1* [295] при лейкозах.

Таким образом, в зависимости от мутаций или изменения экспрессии других генов, подавление функции PRC2 может приводить к злокачественной трансформации клеток [296, 297]. При этом канцерогенез может быть сопряжен с потерей функции всех трех коровых компонентов PRC2 – EZH2, SUZ12 или EED.

### Низкомолекулярные ингибиторы активности PRC2

Обнаружение многочисленных отклонений, связанных с гиперфункцией PRC2, позволило разработать низкомолекулярные ингибиторы, подавляющие активность данного комплекса (рис. 5).

Первым таким веществом стал DZNep. Этот ингибитор снижал уровень модификации H3K27me3 в культурах опухолевых клеток [298]. Однако затем выяснилось, что обработка клеток DZNep приводит к уменьшению общего уровня метилирования нуклеосом по разным позициям [299]. На следующем этапе были разработаны три ингибитора – EPZ005687 [300], GSK126 [301] и EI1 [302], которые специфично блокировали метилтрансферазную активность EZH2 как нативного белка, так и GOF-мутантной формы по позиции Y641. Принцип действия этих веществ основан на конкуренции с кофактором S-аденозилметионином (SAM) за селективное связывание с SET-доменом EZH2. Показано, что обработка культуры клеток ингибитором EI1 сравнима по эффекту с полной делецией гена *EZH2* при оценке уровня обогащения H3K27me3 [302]. Показана способность вещества GSK126 подавлять рост *in vivo*



**Рис. 5.** Схематическое представление механизма действия низкомолекулярных ингибиторов, подавляющих гиперактивность PRC2. **EPZ005687, GSK126, E11 и EPZ6438 (тазаметостат)** направлены на SET-домен EZH2 и блокируют перенос метильной группы от S-аденозилметионина (SAM) к лизину в позиции H3K27. **UNC1999, OR-S1 и OR-S2** блокируют активность не только EZH2, но и его близкого гомолога EZH1. **SAH-EZH2** блокирует взаимодействие между EZH2 и EED, что приводит к дестабилизации PRC2-комплекса. **A395 и EED226** блокируют связывание белка EED с модификацией H3K27me3, которое стимулирует метилтрансферазную активность PRC2. **MS1943** узнает уникальную трехмерную структуру белка EZH2 и направляет его на путь протеасомной деградации

опухоли, полученной в результате ксенотрансплантации клеток линии KARPAS422 лимфомы человека мышам [301].

Ингибитор EZH2 – EPZ6438 (зарегистрированный позже под торговой маркой Тазаметостат) также направлен на блокирование метилтрансферазного домена EZH2. Активность EPZ6438 показана на примере рабдоидных опухолей (malignant rhabdoid tumors (MRTs)), в которых поврежден ген *SMARCB1*, кодирующий один из компонентов хроматинредеформирующего комплекса SWI/SNF из группы Trithorax [303]. Нарушения функций данного гена часто встречаются в рабдоидных новообразованиях [304] и обуславливают высокую чувствительность клеток опухоли к подавлению активности PRC2 [305]. На примере ксенотрансформированных мышей показано, что обработка EPZ6438 приводит к уменьшению общего количества H3K27me3 и реактивации ряда репрессированных генов. Дальнейшие эксперименты также подтвердили активность EPZ6438 в подавлении пролиферации

опухолевых клеток, происходящих из лимфоидных новообразований [306].

Все описанные ингибиторы обладали высокой специфичностью в отношении EZH2 и гораздо меньшей активностью в отношении EZH1. Однако ранее показали, что EZH1 может замещать EZH2 при повреждении последнего. Таким образом, в ряде случаев при использовании высокоспецифичных ингибиторов, блокирующих активность EZH2, PRC2-комплекс может оставаться частично активным за счет работы EZH1. Поэтому в дальнейшем был разработан ряд ингибиторов, позволяющих решить эту проблему.

Ингибиторы UNC1999 [307], OR-S1 и OR-S2 [308, 309] направлены на подавление метилтрансферазной активности как EZH2, так и EZH1. На большой выборке линий опухолевых клеток проведен анализ подавления пролиферации клеток ингибитором OR-S2 [309]. Показано, что OR-S2 подавляет рост 33 из 68 линий опухолевых клеток гемопоэтического происхождения (лимфома, миелома, лейкоз) и 26 из 124 линий клеток солидных опухолей. Цитотоксические эффекты OR-S1 и OR-S2 подтверждены также на моделях рака желудка, рабдоидных опухолей и острого миелоидного лейкоза [308, 309].

Для поиска новых низкомолекулярных веществ, подавляющих активность PRC2, применяется также метод высокопродуктивного скрининга. Так, например, тестирование примерно 250 000 веществ позволило выявить 162, способных ингибировать EZH2 [310].

Благодаря определению пространственной структуры PRC2-комплекса появился еще один подход к разработке низкомолекулярных ингибиторов [43, 311, 312].

Во-первых, был синтезирован пептид (SAH-EZH2), имитирующий участок EED, необходимый для взаимодействия с EZH2 [313]. Обработка клеток SAH-EZH2 приводит к нарушению формирования комплекса PRC2, уменьшению количества H3K27me3 и ингибированию пролиферации злокачественных клеток крови и ретинобластомы [313, 314].

Во-вторых, в качестве мишени использовали область белка EED, которая специфично взаимодействует с модификацией H3K27me3 и важна для связывания PRC2 с хроматином. Разработаны два таких низкомолекулярных вещества – A395 и EED226, активность которых сходна с активностью ингибиторов метилтрансферазного домена EZH2 в отношении клеток лимфоидных новообразований [315, 316]. Необходимо отметить, что ингибитор A395 обладает цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток, получивших устойчивость к ингибитору метилтрансферазного домена EZH2 – GSK126 [315]. Таким образом, комбинация ингибиторов, нацелен-

ных на разные области PRC2-комплекса, позволит избежать формирования устойчивости к химиотерапевтическим препаратам.

В-третьих, для подавления активности PRC2 используется метод «гидрофобного тагирования» (hydrophobic tagging, HyT). В этом случае создается химерная молекула, одна часть которой связывается с белком-мишенью, а вторая направляет связанный комплекс на путь протеасомной деградации [317]. С помощью этого метода разработан ингибитор MS1943, специфичный к EZH2 [318]. Показано, что MS1943 подавляет рост клеточной линии MDA-MB-468 тройного негативного рака молочной железы, устойчивой к ингибиторам метилтрансферазного домена EZH2. Так, ингибирование метилтрансферазной активности и деградация PRC2-комплекса могут вызывать разные терапевтические эффекты, что можно использовать в медицинской практике, применяя комбинации различных препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента обнаружения мутации *Polycomb* прошло уже более 70 лет, и за это время достигнут огромный прогресс в изучении функционирования систем PcG/TrxG. В настоящее время становится ясной глобальная роль этих факторов в регуляции транскрипции и поддержании клеточного гомеостаза. Также растет массив данных, затрагивающих нарушения функций PcG/TrxG, при различного рода патологиях. Однако ряд вопросов, которые необходимо исследовать для более полного понимания работы данной системы, остается открытым. Не ясны детали привлечения комплексов PcG/TrxG в строго определенные участки генома. Какой вклад вносят в данные процессы различные механизмы – активность специфичных ДНК-связывающих факторов, эпигенетические метки, некодирующие РНК и, воз-

можно, другие, еще не обнаруженные биологические процессы. Усложнение системы PcG/TrxG в процессе эволюции от беспозвоночных к млекопитающим и появление множества паралога данных белков представляет большую проблему для исследователей. Насколько известные в настоящий момент белковые комплексы характерны для всех типов клеток? Или же они уникальны только для ряда тканей и/или стадий развития и отличны в других? Многочисленные работы последних лет отводят большую роль пространственной организации генов в ядре и, как показано, эти процессы тесно связаны с функционированием PcG/TrxG-комплексов. Остается установить, насколько такая организация определяет функции ДНК-регуляторных элементов, либо же она является следствием связывания транскрипционных комплексов с хроматином. Большая работа предстоит также в дальнейшем определении значимости PcG/TrxG-факторов в медицине, создании улучшенных низкомолекулярных ингибиторов и выработке оптимальных терапевтических протоколов. В то же время, несмотря на колоссальный прогресс в изучении PcG/TrxG-белков у млекопитающих, дрозофила до сих пор остается незаменимым модельным организмом для детализации механизмов регуляции транскрипции белками PcG/TrxG.

Развитие биологических методов (редактирование генома, высокопроизводительное секвенирование, масс-спектрометрические подходы) позволяет надеяться на получение ответа на многие обсуждавшиеся вопросы. Однако совершенно ясно, что долгий путь исследования факторов PcG/TrxG еще далек от своего завершения. ●

*Работа выполнена при поддержке гранта  
РФФИ № 18-34-20046.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bauer M., Trupke J., Ringrose L. // *Chromosoma*. 2015. V. 125. P. 471–496.
- Brand M., Nakka K., Zhu J., Dilworth F.J. // *Cell Stem Cell*. 2019. V. 24. № 4. P. 518–533.
- Chetverina D.A., Elizar'ev P.V., Lomaev D.V., Georgiev P.G., Erokhin M.M. // *Genetika*. 2017. V. 53. № 2. P. 133–154.
- Kassis J.A., Kennison J.A., Tamkun J.W. // *Genetics*. 2017. V. 206. № 4. P. 1699–1725.
- Kuroda M.I., Kang H., De S., Kassis J.A. // *Annu. Rev. Biochem.* 2020. V. 89. P. 235–253.
- Schuettengruber B., Bourbon H.M., Di Croce L., Cavalli G. // *Cell*. 2017. V. 171. № 1. P. 34–57.
- Kingston R.E., Tamkun J.W. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 6. № 10. P. a019349.
- Schuettengruber B., Martinez A.M., Iovino N., Cavalli G. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2011. V. 12. № 12. P. 799–814.
- Pankratz M.J., Jackle H. // *Trends Genet.* 1990. V. 6. № 9. P. 287–292.
- Small S., Levine M. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1991. V. 1. № 2. P. 255–260.
- Akam M. // *Development*. 1987. V. 101. № 1. P. 1–22.
- McKeon J., Brock H.W. // *Roux Arch. Dev. Biol.* 1991. V. 199. № 7. P. 387–396.
- Struhl G., Akam M. // *EMBO J.* 1985. V. 4. № 12. P. 3259–3264.
- Lewis P.H. // *Dros. Inf. Serv.* 1947. V. 21. P. 69.
- Lewis E.B. // *Nature*. 1978. V. 276. № 5688. P. 565–570.
- Wedeen C., Harding K., Levine M. // *Cell*. 1986. V. 44. № 5. P. 739–748.
- Beuchle D., Struhl G., Muller J. // *Development*. 2001. V. 128. № 6. P. 993–1004.
- Ingham P.W. // *Wilehm. Roux. Arch. Dev. Biol.* 1981. V. 190. № 6. P. 365–369.
- Ingham P.W., Whittle J.R.S. // *Mol. Gen. Genet.* 1980. V. 179. P. 607–614.
- Laugesen A., Helin K. // *Cell Stem Cell*. 2014. V. 14. № 6. P. 735–751.

21. Piunti A., Shilatifard A. // *Science*. 2016. V. 352. № 6290. P. aad9780.
22. Chan H.L., Morey L. // *Trends Biochem. Sci.* 2019. V. 44. № 8. P. 688–700.
23. Comet I., Riising E.M., Leblanc B., Helin K. // *Nat. Rev. Cancer*. 2016. V. 16. № 12. P. 803–810.
24. Brockdorff N. // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017. V. 372. № 1733. P. 1–5.
25. Czermin B., Melfi R., McCabe D., Seitz V., Imhof A., Pirrotta V. // *Cell*. 2002. V. 111. № 2. P. 185–196.
26. Muller J., Hart C.M., Francis N.J., Vargas M.L., Sengupta A., Wild B., Miller E.L., O'Connor M.B., Kingston R.E., Simon J.A. // *Cell*. 2002. V. 111. № 2. P. 197–208.
27. Kurzhals R.L., Tie F., Stratton C.A., Harte P.J. // *Dev. Biol.* 2008. V. 313. № 1. P. 293–306.
28. Cao R., Wang L., Wang H., Xia L., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Jones R.S., Zhang Y. // *Science*. 2002. V. 298. № 5595. P. 1039–1043.
29. Kuzmichev A., Nishioka K., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Reinberg D. // *Genes Dev.* 2002. V. 16. № 22. P. 2893–2905.
30. Papp B., Muller J. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 15. P. 2041–2054.
31. Schwartz Y.B., Kahn T.G., Nix D.A., Li X.Y., Bourgon R., Biggin M., Pirrotta V. // *Nat. Genet.* 2006. V. 38. № 6. P. 700–705.
32. Pengelly A.R., Copur O., Jackle H., Herzig A., Muller J. // *Science*. 2013. V. 339. № 6120. P. 698–699.
33. Margueron R., Li G., Sarma K., Blais A., Zavadij J., Woodcock C.L., Dynlacht B.D., Reinberg D. // *Mol. Cell*. 2008. V. 32. № 4. P. 503–518.
34. Faust C., Schumacher A., Holdener B., Magnuson T. // *Development*. 1995. V. 121. № 2. P. 273–285.
35. O'Carroll D., Erhardt S., Pagani M., Barton S.C., Surani M.A., Jenuwein T. // *Mol. Cell. Biol.* 2001. V. 21. № 13. P. 4330–4336.
36. Pasini D., Bracken A.P., Jensen M.R., Lazzerini Denchi E., Helin K. // *EMBO J.* 2004. V. 23. № 20. P. 4061–4071.
37. Ezhkova E., Lien W.H., Stokes N., Pasolli H.A., Silva J.M., Fuchs E. // *Genes Dev.* 2011. V. 25. № 5. P. 485–498.
38. Shen X., Liu Y., Hsu Y.J., Fujiwara Y., Kim J., Mao X., Yuan G.C., Orkin S.H. // *Mol. Cell*. 2008. V. 32. № 4. P. 491–502.
39. Son J., Shen S.S., Margueron R., Reinberg D. // *Genes Dev.* 2013. V. 27. № 24. P. 2663–2677.
40. Ketel C.S., Andersen E.F., Vargas M.L., Suh J., Strome S., Simon J.A. // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. № 16. P. 6857–6868.
41. Nekrasov M., Wild B., Muller J. // *EMBO Rep.* 2005. V. 6. № 4. P. 348–353.
42. Cao R., Zhang Y. // *Mol. Cell*. 2004. V. 15. № 1. P. 57–67.
43. Jiao L., Liu X. // *Science*. 2015. V. 350. № 6258. P. aac4383.
44. Nekrasov M., Klymenko T., Fraterman S., Papp B., Oktaba K., Kocher T., Cohen A., Stunnenberg H.G., Wilm M., Muller J. // *EMBO J.* 2007. V. 26. № 18. P. 4078–4088.
45. Sarma K., Margueron R., Ivanov A., Pirrotta V., Reinberg D. // *Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 28. № 8. P. 2718–2731.
46. Herz H.M., Mohan M., Garrett A.S., Miller C., Casto D., Zhang Y., Seidel C., Haug J.S., Florens L., Washburn M.P., et al. // *Mol. Cell. Biol.* 2012. V. 32. № 9. P. 1683–1693.
47. Francis N.J., Saurin A.J., Shao Z., Kingston R.E. // *Mol. Cell*. 2001. V. 8. № 3. P. 545–556.
48. Saurin A.J., Shao Z., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Kingston R.E. // *Nature*. 2001. V. 412. № 6847. P. 655–660.
49. Shao Z., Raible F., Mollaaghababa R., Guyon J.R., Wu C.T., Bender W., Kingston R.E. // *Cell*. 1999. V. 98. № 1. P. 37–46.
50. Kang H., McElroy K.A., Jung Y.L., Alekseyenko A.A., Zee B.M., Park P.J., Kuroda M.I. // *Genes Dev.* 2015. V. 29. № 11. P. 1136–1150.
51. Strubbe G., Popp C., Schmidt A., Pauli A., Ringrose L., Beisel C., Paro R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 14. P. 5572–5577.
52. Lo S.M., Ahuja N.K., Francis N.J. // *Mol. Cell. Biol.* 2009. V. 29. № 2. P. 515–525.
53. Lagarou A., Mohd-Sarip A., Moshkin Y.M., Chalkley G.E., Bezstarosti K., Demmers J.A., Verrijzer C.P. // *Genes Dev.* 2008. V. 22. № 20. P. 2799–2810.
54. Hauri S., Comoglio F., Seimiya M., Gerstung M., Glatter T., Hansen K., Aebersold R., Paro R., Gstaiger M., Beisel C. // *Cell Rep.* 2016. V. 17. № 2. P. 583–595.
55. Levine S.S., Weiss A., Erdjument-Bromage H., Shao Z., Tempst P., Kingston R.E. // *Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 22. № 17. P. 6070–6078.
56. Bejarano F., Gonzalez I., Vidal M., Busturia A. // *Mech. Dev.* 2005. V. 122. № 10. P. 1118–1129.
57. Fereres S., Simon R., Mohd-Sarip A., Verrijzer C.P., Busturia A. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 11. P. e113255.
58. Francis N.J., Kingston R.E., Woodcock C.L. // *Science*. 2004. V. 306. № 5701. P. 1574–1577.
59. King I.F., Emmons R.B., Francis N.J., Wild B., Muller J., Kingston R.E., Wu C.T. // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. № 15. P. 6578–6591.
60. King I.F., Francis N.J., Kingston R.E. // *Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 22. № 22. P. 7919–7928.
61. Tsukada Y., Fang J., Erdjument-Bromage H., Warren M.E., Borchers C.H., Tempst P., Zhang Y. // *Nature*. 2006. V. 439. № 7078. P. 811–816.
62. Fischle W., Wang Y., Jacobs S.A., Kim Y., Allis C.D., Khorasanizadeh S. // *Genes Dev.* 2003. V. 17. № 15. P. 1870–1881.
63. Kaustov L., Ouyang H., Amaya M., Lemak A., Nady N., Duan S., Wasney G.A., Li Z., Vedadi M., Schapira M., et al. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 1. P. 521–529.
64. Min J., Zhang Y., Xu R.M. // *Genes Dev.* 2003. V. 17. № 15. P. 1823–1828.
65. Gao Z., Zhang J., Bonasio R., Strino F., Sawai A., Parisi F., Kluger Y., Reinberg D. // *Mol. Cell*. 2012. V. 45. № 3. P. 344–356.
66. Kim C.A., Sawaya M.R., Cascio D., Kim W., Bowie J.U. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 30. P. 27769–27775.
67. Peterson A.J., Kyba M., Bornemann D., Morgan K., Brock H.W., Simon J. // *Mol. Cell. Biol.* 1997. V. 17. № 11. P. 6683–6692.
68. Wang L., Jahren N., Miller E.L., Ketel C.S., Mallin D.R., Simon J.A. // *Mol. Cell. Biol.* 2010. V. 30. № 11. P. 2584–2593.
69. Scheuermann J.C., de Ayala Alonso A.G., Oktaba K., Ly-Hartig N., McGinty R.K., Fraterman S., Wilm M., Muir T.W., Muller J. // *Nature*. 2010. V. 465. № 7295. P. 243–247.
70. Klymenko T., Papp B., Fischle W., Kocher T., Schelder M., Fritsch C., Wild B., Wilm M., Muller J. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 9. P. 1110–1122.
71. Fritsch C., Brown J.L., Kassis J.A., Muller J. // *Development*. 1999. V. 126. № 17. P. 3905–3913.
72. Brown J.L., Fritsch C., Mueller J., Kassis J.A. // *Development*. 2003. V. 130. № 2. P. 285–294.
73. Kahn T.G., Stenberg P., Pirrotta V., Schwartz Y.B. // *PLoS Genet*. 2014. V. 10. № 7. P. e1004495.
74. Alfieri C., Gambetta M.C., Matos R., Glatt S., Sehr P., Fraterman S., Wilm M., Muller J., Muller C.W. // *Genes Dev.* 2013. V. 27. № 21. P. 2367–2379.
75. Trojer P., Cao A.R., Gao Z., Li Y., Zhang J., Xu X., Li G., Losson R., Erdjument-Bromage H., Tempst P., et al. // *Mol. Cell*. 2011. V. 42. № 4. P. 438–450.
76. Zhang J., Bonasio R., Strino F., Kluger Y., Holloway J.K., Modzelewski A.J., Cohen P.E., Reinberg D. // *Genes Dev.* 2013. V. 27. № 7. P. 749–766.

77. Bajusz I., Henry S., Sutus E., Kovacs G., Pirty M.K. // *Genes* (Basel). 2019. V. 10. № 11. P. 1–33.
78. Zhan S., Wang T., Ge W., Li J. // *J. Cell. Mol. Med.* 2018. V. 22. № 4. P. 2046–2054.
79. Bracken A.P., Brien G.L., Verrijzer C.P. // *Genes Dev.* 2019. V. 33. № 15–16. P. 936–959.
80. Chalkley G.E., Moshkin Y.M., Langenberg K., Bezstarosti K., Blastyak A., Gyurkovics H., Demmers J.A., Verrijzer C.P. // *Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 28. № 9. P. 2920–2929.
81. Mashtalir N., D'Avino A.R., Michel B.C., Luo J., Pan J., Otto J.E., Zullo H.J., McKenzie Z.M., Kubiak R.L., St Pierre R., et al. // *Cell.* 2018. V. 175. № 5. P. 1272–1288.
82. Mohrmann L., Langenberg K., Krijgsveld J., Kal A.J., Heck A.J., Verrijzer C.P. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. № 8. P. 3077–3088.
83. Vorobyeva N.E., Soshnikova N.V., Nikolenko J.V., Kuzmina J.L., Nabirochkina E.N., Georgieva S.G., Shidlovskii Y.V. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 27. P. 11049–11054.
84. Mohan M., Herz H.M., Smith E.R., Zhang Y., Jackson J., Washburn M.P., Florens L., Eissenberg J.C., Shilatifard A. // *Mol. Cell. Biol.* 2011. V. 31. № 21. P. 4310–4318.
85. van Nuland R., Smits A.H., Pallaki P., Jansen P.W., Vermeulen M., Timmers H.T. // *Mol. Cell. Biol.* 2013. V. 33. № 10. P. 2067–2077.
86. Shilatifard A. // *Annu. Rev. Biochem.* 2012. V. 81. P. 65–95.
87. Erokhin M., Vassetzky Y., Georgiev P., Chetverina D. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2015. V. 72. № 12. P. 2361–2375.
88. Rickels R., Hu D., Collings C.K., Woodfin A.R., Piunti A., Mohan M., Herz H.M., Kvon E., Shilatifard A. // *Mol. Cell.* 2016. V. 63. № 2. P. 318–328.
89. Tie F., Banerjee R., Saiakhova A.R., Howard B., Monteith K.E., Scacheri P.C., Cosgrove M.S., Harte P.J. // *Development.* 2014. V. 141. № 5. P. 1129–1139.
90. Ardehali M.B., Mei A., Zobeck K.L., Caron M., Lis J.T., Kusch T. // *EMBO J.* 2011. V. 30. № 14. P. 2817–2828.
91. Hallson G., Hollebakk R.E., Li T., Syrzycka M., Kim I., Cotsworth S., Fitzpatrick K.A., Sinclair D.A., Honda B.M. // *Genetics.* 2012. V. 190. № 1. P. 91–100.
92. Herz H.M., Mohan M., Garruss A.S., Liang K., Takahashi Y.H., Mickey K., Voets O., Verrijzer C.P., Shilatifard A. // *Genes Dev.* 2012. V. 26. № 23. P. 2604–2620.
93. Hu D., Gao X., Morgan M.A., Herz H.M., Smith E.R., Shilatifard A. // *Mol. Cell. Biol.* 2013. V. 33. № 23. P. 4745–4754.
94. Agger K., Cloos P.A., Christensen J., Pasini D., Rose S., Rappasilber J., Issaeva I., Canaani E., Salcini A.E., Helin K. // *Nature.* 2007. V. 449. № 7163. P. 731–734.
95. De Santa F., Totaro M.G., Prosperini E., Notarbartolo S., Testa G., Natoli G. // *Cell.* 2007. V. 130. № 6. P. 1083–1094.
96. Hong S., Cho Y.W., Yu L.R., Yu H., Veenstra T.D., Ge K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 47. P. 18439–18444.
97. Lan F., Bayliss P.E., Rinn J.L., Whetstone J.R., Wang J.K., Chen S., Iwase S., Alpatov R., Issaeva I., Canaani E., et al. // *Nature.* 2007. V. 449. № 7163. P. 689–694.
98. Lee M.G., Villa R., Trojer P., Norman J., Yan K.P., Reinberg D., Di Croce L., Shiekhattar R. // *Science.* 2007. V. 318. № 5849. P. 447–450.
99. Smith E.R., Lee M.G., Winter B., Droz N.M., Eissenberg J.C., Shiekhattar R., Shilatifard A. // *Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 28. № 3. P. 1041–1046.
100. Petruk S., Sedkov Y., Smith S., Tillib S., Kraevski V., Nakamura T., Canaani E., Croce C.M., Mazo A. // *Science.* 2001. V. 294. № 5545. P. 1331–1334.
101. Tie F., Banerjee R., Stratton C.A., Prasad-Sinha J., Stepanik V., Zlobin A., Diaz M.O., Scacheri P.C., Harte P.J. // *Development.* 2009. V. 136. № 18. P. 3131–3141.
102. Jin Q., Yu L.R., Wang L., Zhang Z., Kasper L.H., Lee J.E., Wang C., Brindle P.K., Dent S.Y., Ge K. // *EMBO J.* 2011. V. 30. № 2. P. 249–262.
103. Barnes C.E., English D.M., Cowley S.M. // *Essays Biochem.* 2019. V. 63. № 1. P. 97–107.
104. An S., Yeo K.J., Jeon Y.H., Song J.J. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 10. P. 8369–8374.
105. Tanaka Y., Katagiri Z., Kawahashi K., Kioussis D., Kitajima S. // *Gene.* 2007. V. 397. № 1–2. P. 161–168.
106. Yuan W., Xu M., Huang C., Liu N., Chen S., Zhu B. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 10. P. 7983–7989.
107. Dorighi K.M., Tamkun J.W. // *Development.* 2013. V. 140. № 20. P. 4182–4192.
108. Daubresse G., Deuring R., Moore L., Papoulas O., Zakrajsek I., Waldrip W.R., Scott M.P., Kennison J.A., Tamkun J.W. // *Development.* 1999. V. 126. № 6. P. 1175–1187.
109. Hallson G., Syrzycka M., Beck S.A., Kennison J.A., Dorsett D., Page S.L., Hunter S.M., Keall R., Warren W.D., Brock H.W., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 34. P. 12405–12410.
110. Dorsett D. // *Trends Genet.* 2019. V. 35. № 7. P. 542–551.
111. Putlyaev E.V., Ibragimov A.N., Lebedeva L.A., Georgiev P.G., Shidlovskii Y.V. // *Biochemistry (Moscow).* 2018. V. 83. № 4. P. 423–436.
112. Erokhin M., Georgiev P., Chetverina D. // *Epigenomes.* 2018. V. 2. № 1. P. 1–24.
113. Kassis J.A., Brown J.L. // *Adv. Genet.* 2013. V. 81. P. 83–118.
114. McElroy K.A., Kang H., Kuroda M.I. // *Open Biol.* 2014. V. 4. P. 140006.
115. Steffen P.A., Ringrose L. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014. V. 15. № 5. P. 340–356.
116. Muller J., Bienz M. // *EMBO J.* 1991. V. 10. № 11. P. 3147–3155.
117. Erceg J., Pakozdi T., Marco-Ferreres R., Ghavi-Helm Y., Girardot C., Bracken A.P., Furlong E.E. // *Genes Dev.* 2017. V. 31. № 6. P. 590–602.
118. Erokhin M., Elizar'ev P., Parshikov A., Schedl P., Georgiev P., Chetverina D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. № 48. P. 14930–14935.
119. Langlais K.K., Brown J.L., Kassis J.A. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 11. P. e48765.
120. Elizar'ev P.V., Lomaev D.V., Chetverina D.A., Georgiev P.G., Erokhin M.M. // *Acta Naturae.* 2016. V. 8. № 2. P. 79–86.
121. Arora M., Packard C.Z., Banerjee T., Parvin J.D. // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. № 5. P. 2136–2144.
122. Chan H.L., Beckedorff F., Zhang Y., Garcia-Huidobro J., Jiang H., Colaprico A., Bilbao D., Figueroa M.E., LaCava J., Shiekhattar R., et al. // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 3377.
123. Frangini A., Sjoberg M., Roman-Trufero M., Dharmalingam G., Haberle V., Bartke T., Lenhard B., Malumbres M., Vidal M., Dillon N. // *Mol. Cell.* 2013. V. 51. № 5. P. 647–661.
124. Schaaf C.A., Misulovin Z., Gause M., Koenig A., Gohara D.W., Watson A., Dorsett D. // *PLoS Genet.* 2013. V. 9. № 6. P. e1003560.
125. Brown J.L., Sun M.A., Kassis J.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. V. 115. № 8. P. E1839–E1848.
126. Dejardin J., Cavalli G. // *EMBO J.* 2004. V. 23. № 4. P. 857–868.
127. DeVido S.K., Kwon D., Brown J.L., Kassis J.A. // *Development.* 2008. V. 135. № 4. P. 669–676.
128. Fujioka M., Yusibova G.L., Zhou J., Jaynes J.B. // *Development.* 2008. V. 135. № 24. P. 4131–4139.
129. Bodor C., Grossmann V., Popov N., Okosun J., O'Riain C., Tan K., Marzec J., Araf S., Wang J., Lee A.M., et al. // *Blood.*

2013. V. 122. № 18. P. 3165–3168.
130. Kwong C., Adryan B., Bell I., Meadows L., Russell S., Manak J.R., White R. // *PLoS Genet.* 2008. V. 4. № 9. P. e1000178.
131. Bachmann I.M., Halvorsen O.J., Collett K., Stefansson I.M., Straume O., Haukaas S.A., Salvesen H.B., Otte A.P., Akslen L.A. // *J. Clin. Oncol.* 2006. V. 24. № 2. P. 268–273.
132. Schuettengruber B., Ganapathi M., Leblanc B., Portoso M., Jaschek R., Tolhuis B., van Lohuizen M., Tanay A., Cavalli G. // *PLoS Biol.* 2009. V. 7. № 1. P. e13.
133. Wang L., Brown J.L., Cao R., Zhang Y., Kassis J.A., Jones R.S. // *Mol. Cell.* 2004. V. 14. № 5. P. 637–646.
134. Mohd-Sarip A., Venturini F., Chalkley G.E., Verrijzer C.P. // *Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 22. № 21. P. 7473–7483.
135. Ray P., De S., Mitra A., Bezstarosti K., Demmers J.A., Pfeifer K., Kassis J.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. № 14. P. 3826–3831.
136. Blastyak A., Mishra R.K., Karch F., Gyurkovics H. // *Mol. Cell. Biol.* 2006. V. 26. № 4. P. 1434–1444.
137. Dejardin J., Rappailles A., Cuvier O., Grimaud C., Decoville M., Locker D., Cavalli G. // *Nature.* 2005. V. 434. № 7032. P. 533–538.
138. Mahmoudi T., Zuijderduijn L.M., Mohd-Sarip A., Verrijzer C.P. // *Nucleic Acids Res.* 2003. V. 31. № 14. P. 4147–4156.
139. Tuckfield A., Clouston D.R., Wilanowski T.M., Zhao L.L., Cunningham J.M., Jane S.M. // *Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 22. № 6. P. 1936–1946.
140. Shokri L., Inukai S., Hafner A., Weinand K., Hens K., Vedenko A., Gisselbrecht S.S., Dainese R., Bischof J., Furger E., et al. // *Cell Rep.* 2019. V. 27. № 3. P. 955–970.
141. Frey F., Sheahan T., Finkl K., Stoehr G., Mann M., Benda C., Muller J. // *Genes Dev.* 2016. V. 30. № 9. P. 1116–1127.
142. Grimm C., Matos R., Ly-Hartig N., Steuerwald U., Lindner D., Rybin V., Muller J., Muller C.W. // *EMBO J.* 2009. V. 28. № 13. P. 1965–1977.
143. Kal A.J., Mahmoudi T., Zak N.B., Verrijzer C.P. // *Genes Dev.* 2000. V. 14. № 9. P. 1058–1071.
144. Nakayama T., Shimojima T., Hirose S. // *Development.* 2012. V. 139. № 24. P. 4582–4590.
145. Arnold P., Scholer A., Pachkov M., Balwierz P.J., Jorgensen H., Stadler M.B., van Nimwegen E., Schubeler D. // *Genome Res.* 2013. V. 23. № 1. P. 60–73.
146. Cameron S.R., Nandi S., Kahn T.G., Barrasa J.I., Stenberg P., Schwartz Y.B. // *J. Biol. Chem.* 2018. V. 293. № 37. P. 14342–14358.
147. Corley M., Kroll K.L. // *Cell Tissue Res.* 2015. V. 359. № 1. P. 65–85.
148. Dietrich N., Lerdrup M., Landt E., Agrawal-Singh S., Bak M., Tommerup N., Rappsilber J., Sodersten E., Hansen K. // *PLoS Genet.* 2012. V. 8. № 3. P. e1002494.
149. Woo C.J., Kharchenko P.V., Daheron L., Park P.J., Kingston R.E. // *Cell.* 2010. V. 140. № 1. P. 99–110.
150. Jermann P., Hoerner L., Burger L., Schubeler D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 33. P. 3415–3421.
151. Lynch M.D., Smith A.J., De Gobbi M., Flenley M., Hughes J.R., Vernimmen D., Ayyub H., Sharpe J.A., Sloane-Stanley J.A., Sutherland L., et al. // *EMBO J.* 2012. V. 31. № 2. P. 317–329.
152. Mendenhall E.M., Koche R.P., Truong T., Zhou V.W., Issac B., Chi A.S., Ku M., Bernstein B.E. // *PLoS Genet.* 2010. V. 6. № 12. P. e1001244.
153. Kahn T.G., Dorafshan E., Schultheis D., Zare A., Stenberg P., Reim I., Pirrotta V., Schwartz Y.B. // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. № 21. P. 10132–10149.
154. Tavares L., Dimitrova E., Oxley D., Webster J., Poot R., Demmers J., Bezstarosti K., Taylor S., Ura H., Koide H., et al. // *Cell.* 2012. V. 148. № 4. P. 664–678.
155. Illingworth R.S., Moffat M., Mann A.R., Read D., Hunter C.J., Pradeepa M.M., Adams I.R., Bickmore W.A. // *Genes Dev.* 2015. V. 29. № 18. P. 1897–1902.
156. Pengelly A.R., Kalb R., Finkl K., Muller J. // *Genes Dev.* 2015. V. 29. № 14. P. 1487–1492.
157. Blackledge N.P., Fursova N.A., Kelley J.R., Huseyin M.K., Feldmann A., Klose R.J. // *Mol. Cell.* 2020. V. 77. № 4. P. 857–874 e859.
158. Tamburri S., Lavarone E., Fernandez-Perez D., Conway E., Zanolli M., Manganaro D., Pasini D. // *Mol. Cell.* 2020. V. 77. № 4. P. 840–856.
159. Silva J., Mak W., Zvetkova I., Appanah R., Nesterova T.B., Webster Z., Peters A.H., Jenuwein T., Otte A.P., Brockdorff N. // *Dev. Cell.* 2003. V. 4. № 4. P. 481–495.
160. Mager J., Montgomery N.D., de Villena F.P., Magnuson T. // *Nat. Genet.* 2003. V. 33. № 4. P. 502–507.
161. Rinn J.L., Chang H.Y. // *Annu. Rev. Biochem.* 2012. V. 81. P. 145–166.
162. Hendrickson D.G., Kelley D.R., Tenen D., Bernstein B., Rinn J.L. // *Genome Biol.* 2016. V. 17. P. 28.
163. Davidovich C., Zheng L., Goodrich K.J., Cech T.R. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2013. V. 20. № 11. P. 1250–1257.
164. Wang X., Goodrich K.J., Gooding A.R., Naeem H., Archer S., Paucek R.D., Youmans D.T., Cech T.R., Davidovich C. // *Mol. Cell.* 2017. V. 65. № 6. P. 1056–1067.
165. Almeida M., Pintacuda G., Masui O., Koseki Y., Gdula M., Cerase A., Brown D., Mould A., Innocent C., Nakayama M., et al. // *Science.* 2017. V. 356. № 6342. P. 1081–1084.
166. Cognigni D., Sunwoo H., Kriz A.J., Wang C.Y., Lee J.T. // *Mol. Cell.* 2019. V. 74. № 1. P. 101–117.
167. Pintacuda G., Wei G., Roustan C., Kirmizitas B.A., Solcan N., Cerase A., Castello A., Mohammed S., Moindrot B., Nesterova T.B., et al. // *Mol. Cell.* 2017. V. 68. № 5. P. 955–969.
168. Paziewska A., Wyrwicz L.S., Bujnicki J.M., Bomsztyk K., Ostrowski J. // *FEBS Lett.* 2004. V. 577. № 1–2. P. 134–140.
169. Almeida M., Bowness J.S., Brockdorff N. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2020. V. 61. P. 53–61.
170. Fedotova A.A., Bonchuk A.N., Mogila V.A., Georgiev P.G. // *Acta Naturae.* 2017. V. 9. № 2. P. 47–58.
171. Chang Y.L., Peng Y.H., Pan I.C., Sun D.S., King B., Huang D.H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 17. P. 9730–9735.
172. Tie F., Prasad-Sinha J., Birve A., Rasmuson-Lestander A., Harte P.J. // *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23. № 9. P. 3352–3362.
173. van der Vlag J., Otte A.P. // *Nat. Genet.* 1999. V. 23. № 4. P. 474–478.
174. Schmitges F.W., Prusty A.B., Faty M., Stutzer A., Lingaraju G.M., Aiwezian J., Sack R., Hess D., Li L., Zhou S., et al. // *Mol. Cell.* 2011. V. 42. № 3. P. 330–341.
175. Bonev B., Cavalli G. // *Nat. Rev. Genet.* 2016. V. 17. № 11. P. 661–678.
176. Cheutin T., Cavalli G. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2019. V. 54. № 5. P. 399–417.
177. Razin S.V., Ulianov S.V. // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2017. V. 22. P. 18.
178. Szabo Q., Bantignies F., Cavalli G. // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 4. P. eaaw1668.
179. Kassis J.A. // *Genetics.* 1994. V. 136. № 3. P. 1025–1038.
180. Kassis J.A. // *Adv. Genet.* 2002. V. 46. P. 421–438.
181. Mallin D.R., Myung J.S., Patton J.S., Geyer P.K. // *Genetics.* 1998. V. 148. № 1. P. 331–339.
182. Sigrist C.J., Pirrotta V. // *Genetics.* 1997. V. 147. № 1. P. 209–221.
183. Ogiyama Y., Schuettengruber B., Papadopoulos G.L., Chang

- J.M., Cavalli G. // *Mol. Cell.* 2018. V. 71. № 1. P. 73–88.
184. Chetverina D., Aoki T., Erokhin M., Georgiev P., Schedl P. // *Bioessays.* 2014. V. 36. № 2. P. 163–172.
185. Mittal P., Roberts C.W.M. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020. V. 17. № 4. P. 435–448.
186. Fagan R.J., Dingwall A.K. // *Cancer Lett.* 2019. V. 458. P. 56–65.
187. Zhao Z., Shilatifard A. // *Genome Biol.* 2019. V. 20. № 1. P. 245.
188. Jangal M., Lebeau B., Witcher M. // *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2019. V. 23. № 7. P. 565–578.
189. Hoy S.M. // *Drugs.* 2020. V. 80. № 5. P. 513–521.
190. Italiano A. // *J. Hematol. Oncol.* 2020. V. 13. № 1. P. 33.
191. Rothbart S.B., Baylin S.B. // *Cell.* 2020. V. 181. № 2. P. 211.
192. Kim K.H., Roberts C.W. // *Nat. Med.* 2016. V. 22. № 2. P. 128–134.
193. Lue J.K., Amengual J.E. // *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2018. V. 13. № 5. P. 369–382.
194. Yamagishi M., Uchimar K. // *Curr. Opin. Oncol.* 2017. V. 29. № 5. P. 375–381.
195. Bracken A.P., Pasini D., Capra M., Prosperini E., Colli E., Helin K. // *EMBO J.* 2003. V. 22. № 20. P. 5323–5335.
196. Iliopoulos D., Lindahl-Allen M., Polytarchou C., Hirsch H.A., Tschlis P.N., Struhl K. // *Mol. Cell.* 2010. V. 39. № 5. P. 761–772.
197. Azizmohammadi S., Azizmohammadi S., Safari A., Kaghazian M., Sadrkhanlo M., Behnod V., Seifoleslami M. // *Oncol. Res.* 2017. V. 25. № 4. P. 495–501.
198. Borbone E., Troncone G., Ferraro A., Jasencakova Z., Stojic L., Esposito F., Hornig N., Fusco A., Orlando V. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 96. № 4. P. 1029–1038.
199. Cao W., Ribeiro Rde O., Liu D., Saintigny P., Xia R., Xue Y., Lin R., Mao L., Ren H. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 12. P. e52984.
200. Ciarapica R., Russo G., Verginelli F., Raimondi L., Donfrancesco A., Rota R., Giordano A. // *Cell Cycle.* 2009. V. 8. № 1. P. 172–175.
201. Collett K., Eide G.E., Arnes J., Stefansson I.M., Eide J., Braaten A., Aas T., Otte A.P., Akslen L.A. // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. № 4. P. 1168–1174.
202. Crea F., Hurt E.M., Mathews L.A., Cabarcas S.M., Sun L., Marquez V.E., Danesi R., Farrar W.L. // *Mol. Cancer.* 2011. V. 10. P. 40.
203. Gonzalez M.E., Moore H.M., Li X., Toy K.A., Huang W., Sabel M.S., Kidwell K.M., Kleer C.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 8. P. 3098–3103.
204. He L.J., Cai M.Y., Xu G.L., Li J.J., Weng Z.J., Xu D.Z., Luo G.Y., Zhu S.L., Xie D. // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2012. V. 13. № 7. P. 3173–3178.
205. Jia N., Li Q., Tao X., Wang J., Hua K., Feng W. // *Oncol. Lett.* 2014. V. 8. № 5. P. 2049–2054.
206. Kienle D., Katzenberger T., Ott G., Saupe D., Benner A., Kohlhammer H., Barth T.F., Holler S., Kalla J., Rosenwald A., et al. // *J. Clin. Oncol.* 2007. V. 25. № 19. P. 2770–2777.
207. Kikuchi J., Kinoshita I., Shimizu Y., Kikuchi E., Konishi J., Oizumi S., Kaga K., Matsuno Y., Nishimura M., Dosaka-Akita H. // *Cancer.* 2010. V. 116. № 12. P. 3015–3024.
208. Kleer C.G., Cao Q., Varambally S., Shen R., Ota I., Tomlins S.A., Ghosh D., Sewalt R.G., Otte A.P., Hayes D.F., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 20. P. 11606–11611.
209. Lee S.R., Roh Y.G., Kim S.K., Lee J.S., Seol S.Y., Lee H.H., Kim W.T., Kim W.J., Heo J., Cha H.J., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2015. V. 21. № 23. P. 5391–5403.
210. Lei Q., Shen F., Wu J., Zhang W., Wang J., Zhang L. // *Oncol. Rep.* 2014. V. 32. № 1. P. 261–269.
211. Li H., Cai Q., Godwin A.K., Zhang R. // *Mol. Cancer Res.* 2010. V. 8. № 12. P. 1610–1618.
212. Li H., Cai Q., Wu H., Vathipadiakal V., Dobbin Z.C., Li T., Hua X., Landen C.N., Birrer M.J., Sanchez-Beato M., et al. // *Mol. Cancer Res.* 2012. V. 10. № 11. P. 1462–1472.
213. Lin Y.L., Zou Z.K., Su H.Y., Huang Y.Q. // *Zhongguo. Shi. Yan. Xue. Ye. Xue. Za. Zhi.* 2019. V. 27. № 3. P. 820–826.
214. Liu H., Li W., Yu X., Gao F., Duan Z., Ma X., Tan S., Yuan Y., Liu L., Wang J., et al. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 35. P. 56338–56354.
215. Liu Y.L., Gao X., Jiang Y., Zhang G., Sun Z.C., Cui B.B., Yang Y.M. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015. V. 141. № 4. P. 661–669.
216. Lu C., Han H.D., Mangala L.S., Ali-Fehmi R., Newton C.S., Ozbun L., Armaiz-Pena G.N., Hu W., Stone R.L., Munkarah A., et al. // *Cancer Cell.* 2010. V. 18. № 2. P. 185–197.
217. Martin-Perez D., Sanchez E., Maestre L., Suela J., Vargiu P., Di Lizio L., Martinez N., Alves J., Piris M.A., Sanchez-Beato M. // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 177. № 2. P. 930–942.
218. Masudo K., Suganuma N., Nakayama H., Oshima T., Rino Y., Iwasaki H., Matsuzo K., Sugino K., Ito K., Kondo T., et al. // *In Vivo.* 2018. V. 32. № 1. P. 25–31.
219. Nakagawa S., Okabe H., Sakamoto Y., Hayashi H., Hashimoto D., Yokoyama N., Sakamoto K., Kuroki H., Mima K., Nitta H., et al. // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. V. 20 Suppl 3. P. S667–675.
220. Ohuchi M., Sakamoto Y., Tokunaga R., Kiyozumi Y., Nakamura K., Izumi D., Kosumi K., Harada K., Kurashige J., Iwatsuki M., et al. // *Oncol. Lett.* 2018. V. 16. № 4. P. 5275–5281.
221. Okosun J., Bodor C., Wang J., Araf S., Yang C.Y., Pan C., Boller S., Cittaro D., Bozek M., Iqbal S., et al. // *Nat. Genet.* 2014. V. 46. № 2. P. 176–181.
222. Pan Y.M., Wang C.G., Zhu M., Xing R., Cui J.T., Li W.M., Yu D.D., Wang S.B., Zhu W., Ye Y.J., et al. // *Mol. Cancer.* 2016. V. 15. № 1. P. 79.
223. Pawlyn C., Bright M.D., Buros A.F., Stein C.K., Walters Z., Aronson L.I., Mirabella F., Jones J.R., Kaiser M.F., Walker B.A., et al. // *Blood Cancer J.* 2017. V. 7. № 3. P. e549.
224. Pietersen A.M., Horlings H.M., Hauptmann M., Langerod A., Ajouaou A., Cornelissen-Steijger P., Wessels L.F., Jonkers J., van de Vijver M.J., van Lohuizen M. // *Breast Cancer Res.* 2008. V. 10. № 6. P. R109.
225. Puppe J., Drost R., Liu X., Joosse S.A., Evers B., Cornelissen-Steijger P., Nederlof P., Yu Q., Jonkers J., van Lohuizen M., et al. // *Breast Cancer Res.* 2009. V. 11. № 4. P. R63.
226. Saramaki O.R., Tammela T.L., Martikainen P.M., Vessella R.L., Visakorpi T. // *Genes Chromosomes Cancer.* 2006. V. 45. № 7. P. 639–645.
227. Sudo T., Utsunomiya T., Mimori K., Nagahara H., Ogawa K., Inoue H., Wakiyama S., Fujita H., Shirouzu K., Mori M. // *Br. J. Cancer.* 2005. V. 92. № 9. P. 1754–1758.
228. Takawa M., Masuda K., Kunizaki M., Daigo Y., Takagi K., Iwai Y., Cho H.S., Toyokawa G., Yamane Y., Maejima K., et al. // *Cancer Sci.* 2011. V. 102. № 7. P. 1298–1305.
229. Varambally S., Dhanasekaran S.M., Zhou M., Barrette T.R., Kumar-Sinha C., Sanda M.G., Ghosh D., Pienta K.J., Sewalt R.G., Otte A.P., et al. // *Nature.* 2002. V. 419. № 6907. P. 624–629.
230. Wagener N., Macher-Goeppinger S., Pritsch M., Husing J., Hoppe-Seyler K., Schirmacher P., Pfitzenmaier J., Haferkamp A., Hoppe-Seyler F., Hohenfellner M. // *BMC Cancer.* 2010. V. 10. P. 524.
231. Wang C.G., Ye Y.J., Yuan J., Liu F.F., Zhang H., Wang S. // *World J. Gastroenterol.* 2010. V. 16. № 19. P. 2421–2427.
232. Wilson B.G., Wang X., Shen X., McKenna E.S., Lemieux M.E., Cho Y.J., Koellhoffer E.C., Pomeroy S.L., Orkin S.H.,

- Roberts C.W. // *Cancer Cell*. 2010. V. 18. № 4. P. 316–328.
233. Xia R., Jin F.Y., Lu K., Wan L., Xie M., Xu T.P., De W., Wang Z.X. // *Tumour Biol*. 2015. V. 36. № 7. P. 5341–5351.
234. Yan J., Ng S.B., Tay J.L., Lin B., Koh T.L., Tan J., Selvarajan V., Liu S.C., Bi C., Wang S., et al. // *Blood*. 2013. V. 121. № 22. P. 4512–4520.
235. Yu H., Simons D.L., Segall I., Carcamo-Cavazos V., Schwartz E.J., Yan N., Zuckerman N.S., Dirbas F.M., Johnson D.L., Holmes S.P., et al. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 12. P. e51239.
236. Zhang M.J., Chen D.S., Li H., Liu W.W., Han G.Y., Han Y.F. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2019. V. 12. № 6. P. 2184–2194.
237. Abudurexiti M., Xie H., Jia Z., Zhu Y., Shi G., Zhang H., Dai B., Wan F., Shen Y., et al. // *Front. Oncol*. 2019. V. 9. P. 856.
238. Liu C., Shi X., Wang L., Wu Y., Jin F., Bai C., Song Y. // *Tumour Biol*. 2014. V. 35. № 6. P. 6073–6082.
239. Bodor C., O'Riain C., Wrench D., Matthews J., Iyengar S., Tayyib H., Calaminici M., Clear A., Iqbal S., Quentmeier H., et al. // *Leukemia*. 2011. V. 25. № 4. P. 726–729.
240. Lohr J.G., Stojanov P., Lawrence M.S., Auclair D., Chapuy B., Sougnez C., Cruz-Gordillo P., Knoechel B., Asmann Y.W., Slager S.L., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109. № 10. P. 3879–3884.
241. Majer C.R., Jin L., Scott M.P., Knutson S.K., Kuntz K.W., Keilhack H., Smith J.J., Moyer M.P., Richon V.M., Copeland R.A., et al. // *FEBS Lett*. 2012. V. 586. № 19. P. 3448–3451.
242. Morin R.D., Johnson N.A., Severson T.M., Mungall A.J., An J., Goya R., Paul J.E., Boyle M., Woolcock B.W., Kuchenbauer F., et al. // *Nat. Genet*. 2010. V. 42. № 2. P. 181–185.
243. Morin R.D., Mendez-Lago M., Mungall A.J., Goya R., Mungall K.L., Corbett R.D., Johnson N.A., Severson T.M., Chiu R., Field M., et al. // *Nature*. 2011. V. 476. № 7360. P. 298–303.
244. Reddy A., Zhang J., Davis N.S., Moffitt A.B., Love C.L., Waldrop A., Leppa S., Pasanen A., Meriranta L., Karjalainen-Lindsberg M.L., et al. // *Cell*. 2017. V. 171. № 2. P. 481–494.
245. Ryan R.J., Nitta M., Borger D., Zukerberg L.R., Ferry J.A., Harris N.L., Iafrate A.J., Bernstein B.E., Sohani A.R., Le L.P. // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 12. P. e28585.
246. McCabe M.T., Graves A.P., Ganji G., Diaz E., Halsey W.S., Jiang Y., Smitheman K.N., Ott H.M., Pappalardi M.B., Allen K.E., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109. № 8. P. 2989–2994.
247. Ott H.M., Graves A.P., Pappalardi M.B., Huddleston M., Halsey W.S., Hughes A.M., Groy A., Dul E., Jiang Y., Bai Y., et al. // *Mol. Cancer Ther*. 2014. V. 13. № 12. P. 3062–3073.
248. Sneeringer C.J., Scott M.P., Kuntz K.W., Knutson S.K., Pollock R.M., Richon V.M., Copeland R.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. № 49. P. 20980–20985.
249. Yap D.B., Chu J., Berg T., Schapira M., Cheng S.W., Moradian A., Morin R.D., Mungall A.J., Meissner B., Boyle M., et al. // *Blood*. 2011. V. 117. № 8. P. 2451–2459.
250. Calebiro D., Grassi E.S., Eszlinger M., Ronchi C.L., Godbole A., Bathon K., Guizzardi F., de Filippis T., Krohn K., Jaeschke H., et al. // *J. Clin. Invest*. 2016. V. 126. № 9. P. 3383–3388.
251. Bejar R., Stevenson K., Abdel-Wahab O., Galili N., Nilsson B., Garcia-Manero G., Kantarjian H., Raza A., Levine R.L., Neuberg D., et al. // *N. Engl. J. Med*. 2011. V. 364. № 26. P. 2496–2506.
252. De Raedt T., Beert E., Pasmant E., Luscan A., Brems H., Ortonne N., Helin K., Hornick J.L., Mautner V., Kehrer-Sawatzki H., et al. // *Nature*. 2014. V. 514. № 7521. P. 247–251.
253. Ernst T., Chase A.J., Score J., Hidalgo-Curtis C.E., Bryant C., Jones A.V., Waghorn K., Zoi K., Ross F.M., Reiter A., et al. // *Nat. Genet*. 2010. V. 42. № 8. P. 722–726.
254. Guglielmelli P., Biamonte F., Score J., Hidalgo-Curtis C., Cervantes F., Maffioli M., Fanelli T., Ernst T., Winkelmann N., Jones A.V., et al. // *Blood*. 2011. V. 118. № 19. P. 5227–5234.
255. Khan S.N., Jankowska A.M., Mahfouz R., Dunbar A.J., Sugimoto Y., Hosono N., Hu Z., Cheriyath V., Vatolin S., Przychodzen B., et al. // *Leukemia*. 2013. V. 27. № 6. P. 1301–1309.
256. Koontz J.I., Soreng A.L., Nucci M., Kuo F.C., Pauwels P., van Den Berghe H., Dal Cin P., Fletcher J.A., Sklar J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. V. 98. № 11. P. 6348–6353.
257. Lee W., Teckie S., Wiesner T., Ran L., Prieto Granada C.N., Lin M., Zhu S., Cao Z., Liang Y., Sboner A., et al. // *Nat. Genet*. 2014. V. 46. № 11. P. 1227–1232.
258. Li H., Ma X., Wang J., Koontz J., Nucci M., Sklar J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. № 50. P. 20001–20006.
259. Ma X., Wang J., Wang J., Ma C.X., Gao X., Patriub V., Sklar J.L. // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 3. P. 4062–4078.
260. Makise N., Sekimizu M., Kobayashi E., Yoshida H., Fukayama M., Kato T., Kawai A., Ichikawa H., Yoshida A. // *Virchows Arch*. 2019. V. 475. № 4. P. 527–531.
261. Nikoloski G., Langemeijer S.M., Kuiper R.P., Knops R., Massouh M., Tonnissen E.R., van der Heijden A., Scheele T.N., Vandenberghe P., de Witte T., et al. // *Nat. Genet*. 2010. V. 42. № 8. P. 665–667.
262. Ntzachristos P., Tsirigos A., van Vlierberghe P., Nedjic J., Trimarchi T., Flaherty M.S., Ferres-Marco D., da Ros V., Tang Z., Siegle J., et al. // *Nat. Med*. 2012. V. 18. № 2. P. 298–301.
263. Puda A., Milosevic J.D., Berg T., Klampfl T., Harutyunyan A.S., Gisslinger B., Rumi E., Pietra D., Malcovati L., Elena C., et al. // *Am. J. Hematol*. 2012. V. 87. № 3. P. 245–250.
264. Score J., Hidalgo-Curtis C., Jones A.V., Winkelmann N., Skinner A., Ward D., Zoi K., Ernst T., Stegelmann F., Dohner K., et al. // *Blood*. 2012. V. 119. № 5. P. 1208–1213.
265. Ueda T., Sanada M., Matsui H., Yamasaki N., Honda Z.I., Shih L.Y., Mori H., Inaba T., Ogawa S., Honda H. // *Leukemia*. 2012. V. 26. № 12. P. 2557–2560.
266. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L., Wu G., Heatley S.L., Payne-Turner D., Easton J., Chen X., Wang J., Rusch M., et al. // *Nature*. 2012. V. 481. № 7380. P. 157–163.
267. Zhang M., Wang Y., Jones S., Sausen M., McMahon K., Sharma R., Wang Q., Belzberg A.J., Chaichana K., Gallia G.L., et al. // *Nat. Genet*. 2014. V. 46. № 11. P. 1170–1172.
268. Zhang Q., Han Q., Zi J., Ma J., Song H., Tian Y., McGrath M., Song C., Ge Z. // *Genes Dis*. 2019. V. 6. № 3. P. 276–281.
269. Bender S., Tang Y., Lindroth A.M., Hovestadt V., Jones D.T., Kool M., Zapotka M., Northcott P.A., Sturm D., Wang W., et al. // *Cancer Cell*. 2013. V. 24. № 5. P. 660–672.
270. Chan K.M., Fang D., Gan H., Hashizume R., Yu C., Schroeder M., Gupta N., Mueller S., James C.D., Jenkins R., et al. // *Genes Dev*. 2013. V. 27. № 9. P. 985–990.
271. Justin N., Zhang Y., Tarricone C., Martin S.R., Chen S., Underwood E., De Marco V., Haire L.F., Walker P.A., Reinberg D., et al. // *Nat. Commun*. 2016. V. 7. P. 11316.
272. Lewis P.W., Muller M.M., Koletsky M.S., Cordero F., Lin S., Banaszynski L.A., Garcia B.A., Muir T.W., Becher O.J., Allis C.D. // *Science*. 2013. V. 340. № 6134. P. 857–861.
273. Schwartzentruber J., Korshunov A., Liu X.Y., Jones D.T., Pfaff E., Jacob K., Sturm D., Fontebasso A.M., Quang D.A., Tonjes M., et al. // *Nature*. 2012. V. 482. № 7384. P. 226–231.
274. Sturm D., Witt H., Hovestadt V., Khuong-Quang D.A., Jones D.T., Konermann C., Pfaff E., Tonjes M., Sill M., Bender S., et al. // *Cancer Cell*. 2012. V. 22. № 4. P. 425–437.
275. Wu G., Broniscer A., McEachron T.A., Lu C., Paugh B.S., Beckwith J., Qu C., Ding L., Huether R., Parker M., et al. // *Nat. Genet*. 2012. V. 44. № 3. P. 251–253.
276. Boileau M., Shirinian M., Gayden T., Harutyunyan A.S.,

- Chen C.C.L., Mikael L.G., Duncan H.M., Neumann A.L., Arreba-Tutusaus P., De Jay N., et al. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 2891.
277. Lee C.H., Yu J.R., Granat J., Saldana-Meyer R., Andrade J., LeRoy G., Jin Y., Lund P., Stafford J.M., Garcia B.A., et al. // *Genes Dev.* 2019. V. 33. № 19–20. P. 1428–1440.
278. Hubner J.M., Muller T., Papageorgiou D.N., Mauermann M., Krijgsveld J., Russell R.B., Ellison D.W., Pfister S.M., Pajtler K.W., Kool M. // *Neuro Oncol.* 2019. V. 21. № 7. P. 878–889.
279. Jain S.U., Do T.J., Lund P.J., Rashoff A.Q., Diehl K.L., Cieslik M., Bajic A., Juretic N., Deshmukh S., Venneti S., et al. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 2146.
280. Piunti A., Smith E.R., Morgan M.A.J., Ugarenko M., Khaltyan N., Helmin K.A., Ryan C.A., Murray D.C., Rickels R.A., Yilmaz B.D., et al. // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 7. P. eaax2887.
281. Ragazzini R., Perez-Palacios R., Baymaz I.H., Diop S., Ancelin K., Zielinski D., Michaud A., Givélet M., Borsos M., Aflaki S., et al. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 3858.
282. Beguelin W., Popovic R., Teater M., Jiang Y., Bunting K.L., Rosen M., Shen H., Yang S.N., Wang L., Ezponda T., et al. // *Cancer Cell.* 2013. V. 23. № 5. P. 677–692.
283. Chang C.J., Yang J.Y., Xia W., Chen C.T., Xie X., Chao C.H., Woodward W.A., Hsu J.M., Hortobagyi G.N., Hung M.C. // *Cancer Cell.* 2011. V. 19. № 1. P. 86–100.
284. Herrera-Merchan A., Arranz L., Ligos J.M., de Molina A., Dominguez O., Gonzalez S. // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. 623.
285. Min J., Zaslavsky A., Fedele G., McLaughlin S.K., Reczek E.E., De Raedt T., Guney I., Strohlic D.E., Macconail L.E., Beroukhim R., et al. // *Nat. Med.* 2010. V. 16. № 3. P. 286–294.
286. Berg T., Thoene S., Yap D., Wee T., Schoeler N., Rosten P., Lim E., Bilenky M., Mungall A.J., Oellerich T., et al. // *Blood.* 2014. V. 123. № 25. P. 3914–3924.
287. Abdel-Wahab O., Dey A. // *Leukemia.* 2013. V. 27. № 1. P. 10–15.
288. Danis E., Yamauchi T., Echanique K., Zhang X., Haladyna J.N., Riedel S.S., Zhu N., Xie H., Orkin S.H., Armstrong S.A., et al. // *Cell Rep.* 2016. V. 14. № 8. P. 1953–1965.
289. Booth C.A.G., Barkas N., Neo W.H., Boukarabila H., Soilleux E.J., Giotopoulos G., Farnoud N., Giustacchini A., Ashley N., Carrelha J., et al. // *Cancer Cell.* 2018. V. 33. № 2. P. 274–291.
290. Wang C., Oshima M., Sato D., Matsui H., Kubota S., Aoyama K., Nakajima-Takagi Y., Koide S., Matsubayashi J., Mochizuki-Kashio M., et al. // *J. Clin. Invest.* 2018. V. 128. № 9. P. 3872–3886.
291. Broux M., Prieto C., Demeyer S., Vanden Bempt M., Alberti-Servera L., Lodewijckx I., Vandepoel R., Mentens N., Gielen O., Jacobs K., et al. // *Blood.* 2019. V. 134. № 16. P. 1323–1336.
292. Sashida G., Harada H., Matsui H., Oshima M., Yui M., Harada Y., Tanaka S., Mochizuki-Kashio M., Wang C., Saraya A., et al. // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 4177.
293. Maertens O., Cichowski K. // *Adv. Biol. Regul.* 2014. V. 55. P. 1–14.
294. Abdel-Wahab O., Adli M., LaFave L.M., Gao J., Hricik T., Shih A.H., Pandey S., Patel J.P., Chung Y.R., Koche R., et al. // *Cancer Cell.* 2012. V. 22. № 2. P. 180–193.
295. Lane A.A., Chapuy B., Lin C.Y., Tivey T., Li H., Townsend E.C., van Bodegom D., Day T.A., Wu S.C., Liu H., et al. // *Nat. Genet.* 2014. V. 46. № 6. P. 618–623.
296. Simon C., Chagraoui J., Kros J., Gendron P., Wilhelm B., Lemieux S., Boucher G., Chagnon P., Drouin S., Lambert R., et al. // *Genes Dev.* 2012. V. 26. № 7. P. 651–656.
297. Souroullas G.P., Jeck W.R., Parker J.S., Simon J.M., Liu J.Y., Paulk J., Xiong J., Clark K.S., Fedoriw Y., Qi J., et al. // *Nat. Med.* 2016. V. 22. № 6. P. 632–640.
298. Tan J., Yang X., Zhuang L., Jiang X., Chen W., Lee P.L., Karuturi R.K., Tan P.B., Liu E.T., Yu Q. // *Genes Dev.* 2007. V. 21. № 9. P. 1050–1063.
299. Miranda T.B., Cortez C.C., Yoo C.B., Liang G., Abe M., Kelly T.K., Marquez V.E., Jones P.A. // *Mol. Cancer Ther.* 2009. V. 8. № 6. P. 1579–1588.
300. Knutson S.K., Wigle T.J., Warholc N.M., Sneeringer C.J., Allain C.J., Klaus C.R., Sacks J.D., Raimondi A., Majer C.R., Song J., et al. // *Nat. Chem. Biol.* 2012. V. 8. № 11. P. 890–896.
301. McCabe M.T., Ott H.M., Ganji G., Korenchuk S., Thompson C., Van Aller G.S., Liu Y., Graves A.P., Della Pietra A., 3rd, Diaz E., et al. // *Nature.* 2012. V. 492. № 7427. P. 108–112.
302. Qi W., Chan H., Teng L., Li L., Chuai S., Zhang R., Zeng J., Li M., Fan H., Lin Y., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. № 52. P. 21360–21365.
303. Knutson S.K., Warholc N.M., Wigle T.J., Klaus C.R., Allain C.J., Raimondi A., Porter Scott M., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 19. P. 7922–7927.
304. Versteeg I., Sevenet N., Lange J., Rousseau-Merck M.F., Ambros P., Handgretinger R., Aurias A., Delattre O. // *Nature.* 1998. V. 394. № 6689. P. 203–206.
305. Kohashi K., Oda Y. // *Cancer Sci.* 2017. V. 108. № 4. P. 547–552.
306. Knutson S.K., Kawano S., Minoshima Y., Warholc N.M., Huang K.C., Xiao Y., Kadowaki T., Uesugi M., Kuznetsov G., Kumar N., et al. // *Mol. Cancer Ther.* 2014. V. 13. № 4. P. 842–854.
307. Konze K.D., Ma A., Li F., Barsyte-Lovejoy D., Parton T., Macnevin C.J., Liu F., Gao C., Huang X.P., Kuznetsova E., et al. // *ACS Chem. Biol.* 2013. V. 8. № 6. P. 1324–1334.
308. Fujita S., Honma D., Adachi N., Araki K., Takamatsu E., Katsumoto T., Yamagata K., Akashi K., Aoyama K., Iwama A., et al. // *Leukemia.* 2018. V. 32. № 4. P. 855–864.
309. Honma D., Kanno O., Watanabe J., Kinoshita J., Hirasawa M., Nosaka E., Shiroishi M., Takizawa T., Yasumatsu I., Horiuchi T., et al. // *Cancer Sci.* 2017. V. 108. № 10. P. 2069–2078.
310. Zhou Y., Du D.H., Wang J., Cai X.Q., Deng A.X., Nosjean O., Boutin J.A., Renard P., Yang D.H., Luo C., et al. // *Chem. Biol. Drug. Des.* 2020 May 11. doi: 10.1111/cbdd.13702. Online ahead of print.
311. Kasinath V., Faini M., Poepsel S., Reif D., Feng X.A., Stjepanovic G., Aebersold R., Nogales E. // *Science.* 2018. V. 359. № 6378. P. 940–944.
312. Margueron R., Justin N., Ohno K., Sharpe M.L., Son J., Drury W.J., 3rd, Voigt P., Martin S.R., Taylor W.R., De Marco V., et al. // *Nature.* 2009. V. 461. № 7265. P. 762–767.
313. Kim W., Bird G.H., Neff T., Guo G., Kerenyi M.A., Walensky L.D., Orkin S.H. // *Nat. Chem. Biol.* 2013. V. 9. № 10. P. 643–650.
314. Khan M., Walters L.L., Li Q., Thomas D.G., Miller J.M., Zhang Q., Sciallis A.P., Liu Y., Dlouhy B.J., Fort P.E., et al. // *Lab. Invest.* 2015. V. 95. № 11. P. 1278–1290.
315. He Y., Selvaraju S., Curtin M.L., Jakob C.G., Zhu H., Comess K.M., Shaw B., The J., Lima-Fernandes E., Szweczyk M.M., et al. // *Nat. Chem. Biol.* 2017. V. 13. № 4. P. 389–395.
316. Qi W., Zhao K., Gu J., Huang Y., Wang Y., Zhang H., Zhang M., Zhang J., Yu Z., Li L., et al. // *Nat. Chem. Biol.* 2017. V. 13. № 4. P. 381–388.
317. Lai A.C., Crews C.M. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017. V. 16. № 2. P. 101–114.
318. Ma A., Stratikopoulos E., Park K.S., Wei J., Martin T.C., Yang X., Schwarz M., Leshchenko V., Rialdi A., Dale B., et al. // *Nat. Chem. Biol.* 2020. V. 16. № 2. P. 214–222.