

УПРАВЛЕНИЕ АКТИВНОСТЬЮ МОБИЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ КАК СТРАТЕГИЯ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

© 2024 г. С.Р. Павлов*, В.В. Гурский*, **, #, М.Г. Самсонова*, А.А. Канапин*, А.А. Самсонова*

*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Политехническая ул., 29, Санкт-Петербург, 195251, Россия

**Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе,
Политехническая ул., 26, Санкт-Петербург, 194021, Россия

#E-mail: gursky@math.ioffe.ru

Поступила в редакцию 25.11.2023 г.

После доработки 25.11.2023 г.

Принята к публикации 06.12.2023 г.

Актуальным направлением в борьбе с онкозаболеваниями является разработка новых стратегий лечения, связанных с воздействием на механизмы функционирования регуляторных путей и элементы генома, участвующие в злокачественной трансформации. Предлагается концепция такой стратегии, которая заключается в инициации механизмов клеточной смерти в ответ на истощение энергетических ресурсов раковой клетки из-за неконтролируемого распространения мобильных генетических элементов по ее геному. Результаты расчетов в рамках предварительной математической модели биоэнергетического баланса клетки, учитывающей энергозатраты на ретротранспозицию мобильных элементов LINE-1 и SINE, показывают принципиальную возможность такого сценария. Критическое перераспределение внутриклеточных ресурсов происходит при воздействии на механизмы геномной защиты и на скорость транскрипции LINE-1. Результатом воздействия является резкое увеличение энергетических затрат на транскрипцию ретротранспозонов, как следствие, происходит значительное уменьшение пула свободных АТФ в клетке.

Ключевые слова: мобильные генетические элементы, ретротранспозоны, биоэнергетика, математическое моделирование, системная биология, онкология, клеточная смерть.

DOI: 10.31857/S0006302924050102, EDN: NLAKHR

Мобильные элементы являются перспективным объектом исследований, направленных на разработку новых методов лечения и диагностики рака [1–6]. Развитие раковых заболеваний у человека может быть связано с нарушением механизмов регуляции транспозонов, что потенциально может привести к геномной нестабильности, поломке хромосом и активации онкогенов [7]. Известно, что LINE-1 (Long INterspersed Element-1) сильно экспрессируется при многих видах рака человека, выступая в роли эндогенного мутагена [6, 8]. Одна из стратегий иммунотерапии опухолей, воспалительных заболеваний и других патологий основана на запуске в клетках интерфероновый ответ на экспрессию мобильных элементов LINE-1 и SINE (Short INterspersed Element) [9–12]. Изучение механизмов регуляции транспозонов и их нарушений, лежащих в основе транспозон-опосредованного канцерогенеза, является одним из основных направлений исследований. В число механизмов регуляции входят альтернативный сплайсинг, делеции, вставки, ду-

пликация в генах и промоторах, приводящие к активизации, подавлению или инактивации генов [5, 6].

Другое направление исследований связано с изучением энергетического баланса и метаболизма опухолевых клеток. Существенная реорганизация биоэнергетики клетки и метаболическое перепрограммирование, происходящие в результате онкологической трансформации, приводят к нарушению энергетического гомеостаза [13, 14]. Такая трансформация определяется необходимостью распределения энергетических затрат на процессы роста, деления и выживания опухолевых клеток в рамках энергетических ограничений и возможностей метаболических путей. Высокий уровень экспрессии мобильных элементов в опухолевых клетках может приводить к нарушению энергетического баланса с последующей гибелью клеток [15, 16]. Перспективным направлением для разработки новых способов терапии представляется борьба с опухолевыми клетками путем

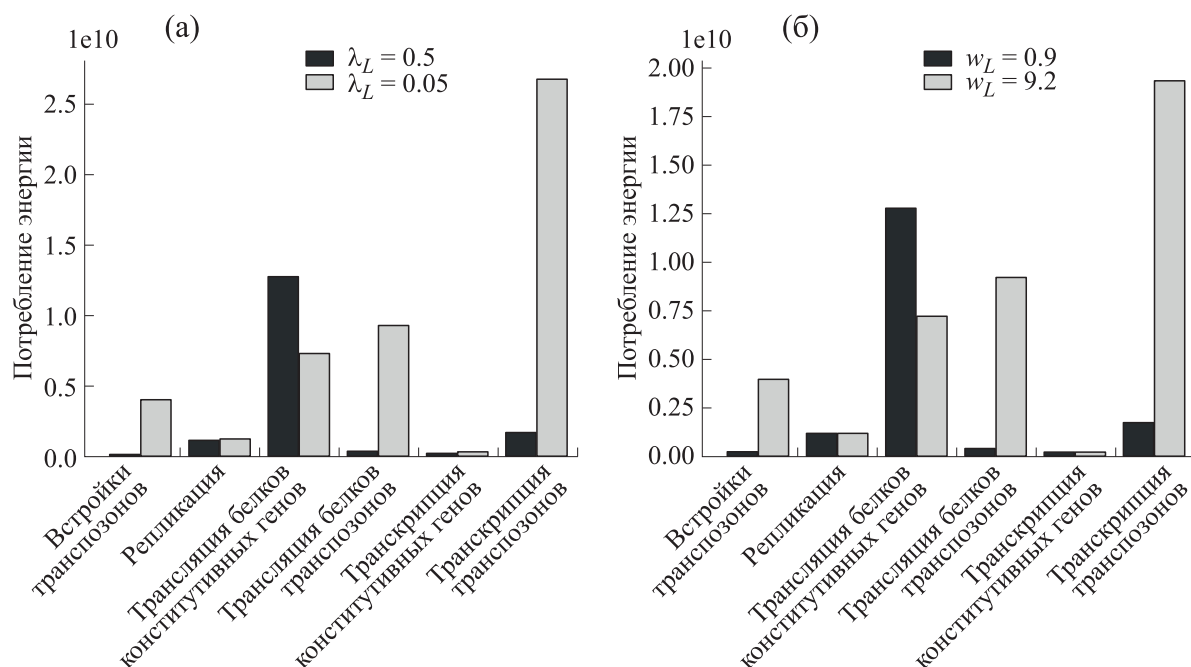


Рис. 1. Распределение энергозатрат (количество АТФ) по основным клеточным процессам в предварительной математической модели. Для каждого процесса показаны энергозатраты в нормальных условиях (черным цветом) и при возмущенном значении одного из двух параметров (серым цветом): (а) — константы скорости деградации LINE-1 λ_L (данный параметр можно связать с действием механизмов сайленсинга транспозонов), (б) — максимальной скорости транскрипции LINE-1 w_L .

нарушения энергетического обмена, вызванного повышением активности мобильных элементов.

Среди возможных методов исследования в этом направлении можно предложить методы математического моделирования динамики мобильных элементов в контексте меняющегося энергетического ресурса в раковых клетках, а также в условиях нарушения механизмов защиты генома. Поскольку растущее количество транспозонов в геноме опухолевой клетки накладывает дополнительную нагрузку на энергопотребление, искомая модель должна учитывать конкуренцию за ресурсы между различными клеточными процессами и включать результаты анализа биоэнергетических затрат на основные внутренние процессы в различных условиях [17–19]. Согласно оценкам, наиболее энергозатратной стадией клеточного цикла является трансляция [19], при этом конкуренция за рибосомы может проявляться, когда конечное количество доступных в клетке рибосом становится лимитирующим фактором [20, 21]. Энергетический метаболизм раковых клеток переключается в режим активного гликолиза (эффект Варбурга), вызывая трансформацию сигнальных каскадов в клетке и процессов транскрипции и трансляции в целом [22–24]. Показано, что клетки могут быть очень чувствительны к текущим уровням энергии и инициировать программы клеточной гибели даже при относительно умеренном падении концентрации

АТФ [25–27]. Учет в модели высокой скорости транспозиции мобильных элементов в опухолевых клетках может привести к нахождению сценариев, в которых транспозоны могут активно конкурировать с другими клеточными агентами за доступные объемы АТФ.

Существуют успешные примеры моделирования роста бактерий в контексте исследования распределения ресурсов по основным клеточным процессам, учитывающие эффекты конкуренции за ресурсы на уровне отдельных клеток и на уровне популяций [28, 29]. С помощью такого подхода, использующего формализм кинетических уравнений или стохастические методы, можно исследовать универсальные для всех живых клеток ограничения, а именно конечные уровни клеточной энергии, конечные уровни рибосом и конечное количество белков. Похожие модели могут быть применены к эукариотическим клеткам и апробированы на имеющихся данных. Мезоскопический характер моделей позволяет масштабировать их на клеточные популяции.

В ходе расчетов в рамках предварительной модели, реализующей описанный подход и учитывающей динамику транспозонов, были исследованы возможные сценарии перераспределения энергозатрат внутри клетки при нарушении механизмов регуляции транспозонов. Расчеты показывают возможность значительного влияния на

клеточные ресурсы со стороны транспозонов при модификации их скорости транскрипции и при дерегуляции механизмов сайленсинга (рис. 1). Степень уменьшения концентрации свободных АТФ в клетке при возмущении параметров в модели, связанных с активностью транспозонов, может быть достаточной для инициации программ клеточной гибели [25–27]. Полученные предварительные результаты моделирования свидетельствуют о принципиальной возможности реализации сценариев, связанных с уничтожением опухолевых клеток за счет увеличения нагрузки на энергетический баланс со стороны активизирующихся транспозонов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23-24-00153.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания собственных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moreira D. A., de Lanna C. A., da Cruz J. G. V., and Boroni M. To build or to break: the dual impact of interspersed transposable elements in cancer. In *Human Genome Structure, Function and Clinical Considerations*, Ed. by L. A. Haddad (N.-Y., Springer, Cham., 2021), pp. 245–273. DOI: 10.1007/978-3-030-73151-9_8
- Demidov G., Park J., Armeanu-Ebinger S., Roggia C., Faust U., Cordts I., Blandfort M., Haack T. B., Schroeder C., and Ossowski S. Detection of mobile elements insertions for routine clinical diagnostics in targeted sequencing data. *Mol. Genet. Genom. Med.*, **9** (12), e1807 (2021). DOI: 10.1002/mgg3.1807
- Steely C. J., Russell K. L., Feusier J. E., Qiao Y., Tavtighian S. V., Marth G., and Jorde L. B. Mobile element insertions and associated structural variants in longitudinal breast cancer samples. *Sci. Rep.*, **11** (1), 13020 (2021). DOI: 10.1038/s41598-021-92444-0
- Solovyov A., Behr J. M., Hoyos D., Banks E., Drong A. W., Zhong J. Z., Garcia-Rivera E., McKerrrow W., Chu C., Zaller D. M., Fromer M., and Greenbaum B. D. Mechanism-guided quantification of LINE-1 reveals p53 regulation of both retrotransposition and transcription. *BioRxiv*, 2023.05.11.539471 (2023). DOI: 10.1101/2023.05.11.539471
- Pradhan R. K. and Ramakrishna W. Transposons: unexpected players in cancer. *Gene*, **808**, 145975 (2022). DOI: 10.1016/j.gene.2021.145975
- Burns K. H. Transposable elements in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, **17** (7), 415–424 (2017). DOI: 10.1038/nrc.2017.35
- Kassiotis G. and Stoye J. P. Immune responses to endogenous retroelements: taking the bad with the good. *Nat. Rev. Immunol.*, **16** (4), 207–219 (2016). DOI: 10.1038/nri.2016.27
- Ishak C. A. and De Carvalho D. D. Reactivation of endogenous retroelements in cancer development and therapy. *Annu. Rev. Cancer Biol.*, **4** (1), 159–176 (2020). DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-030419-033525
- Leonova K. I., Brodsky L., Lipchick B., Pal M., Novototskaya L., Chenchik A. A., Sen G. C., Komarova E. A., and Gudkov A. V. p53 cooperates with DNA methylation and a suicidal interferon response to maintain epigenetic silencing of repeats and noncoding RNAs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110** (1), E89–98 (2013). DOI: 10.1073/pnas.1216922110
- Chiappinelli K. B., Strissel P. L., Desrichard A., Li H., Henke C., Akman B., Hein A., Rote N. S., Cope L. M., Snyder A., Makarov V., Budhu S., Slamon D. J., Wolchok J. D., Pardoll D. M., Beckmann M. W., Zahnow C. A., Merghoub T., Chan T. A., Baylin S. B., and Strick R. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell*, **162** (5), 974–986 (2015). DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.011
- Roulois D., Loo Yau H., Singhanian R., Wang Y., Danesh A., Shen S. Y., Han H., Liang G., Jones P. A., Pugh T. J., O'Brien C., and De Carvalho D. D. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell*, **162** (5), 961–973 (2015). DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.056
- Ishak C. A., Classon M., and De Carvalho D. D. De-regulation of retroelements as an emerging therapeutic opportunity in cancer. *Trends Cancer*, **4** (8), 583–597 (2018). DOI: 10.1016/j.trecan.2018.05.008
- DeBerardinis R. J. and Chandel N. S. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci. Adv.*, **2** (5), e1600200 (2016). DOI: 10.1126/sciadv.1600200
- Vander Heiden M. G. and DeBerardinis R. J. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell*, **168** (4), 657–669 (2017). DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.039
- Fresquet V., Garcia-Barchino M. J., Larrayoz M., Celay J., Vicente C., Fernandez-Galilea M., Larrayoz M. J., Calasanz M. J., Panizo C., Junza A., Han J., Prior C., Fortes P., Pio R., Oyarzabal J., Martinez-Baztan A., Pavia B., Moreno-Aliaga M. J., Otero M. D., Agirre X., Yanes O., Prosper F., and Martinez-Climent J. A. Endogenous retroelement activation by epigenetic therapy reverses the warburg effect and elicits mitochondrial-mediated cancer cell death. *Cancer Discov.*, **11** (5),

- 1268–1285 (2021). DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1065
16. Takeshima H., Yoda Y., Wakabayashi M., Hattori N., Yamashita S., and Ushijima T. Low-dose DNA demethylating therapy induces reprogramming of diverse cancer-related pathways at the single-cell level. *Clin. Epigenetics*, **12** (1), 142 (2020). DOI: 10.1186/s13148-020-00937-y
 17. Wagner A. Energy constraints on the evolution of gene expression. *Mol. Biol. Evol.*, **22** (6), 1365–1374 (2005). DOI: 10.1093/molbev/msi126
 18. Lane N. and Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature*, **467** (7318), 929–934 (2010). DOI: 10.1038/nature09486
 19. Lynch M. and Marinov G. K. The bioenergetic costs of a gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112** (51), 15690–15695 (2015). DOI: 10.1073/pnas.1514974112
 20. Raveh A., Margalit M., Sontag E. D., and Tuller T. A model for competition for ribosomes in the cell. *J. R. Soc. Interface*, **13** (116), 20151062 (2016). DOI: 10.1098/rsif.2015.1062
 21. Rogalla P. S., Rudge T. J., and Ciandrini L. An equilibrium model for ribosome competition. *Phys. Biol.*, **17** (1), 015002 (2019). DOI: 10.1088/1478-3975/ab4fbc
 22. Vander Heiden M. G., Cantley L. C., and Thompson C. B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, **324** (5930), 1029–1033 (2009). DOI: 10.1126/science.1160809
 23. Hanahan D. and Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, **144** (5), 646–674 (2011). DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
 24. Kasperski A. and Kasperska R. Bioenergetics of life, disease and death phenomena. *Theor. Biosci.*, **137** (2), 155–168 (2018). DOI: 10.1007/s12064-018-0266-5
 25. Eguchi Y., Shimizu S., and Tsujimoto Y. Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis. *Cancer Res.*, **57** (10), 1835–1840 (1997).
 26. Lieberthal W., Menza S. A., and Levine J. S. Graded ATP depletion can cause necrosis or apoptosis of cultured mouse proximal tubular cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **274** (2), F315–F327 (1998). DOI: 10.1152/ajprenal.1998.274.2.f315
 27. Skulachev V. P. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis*, **11** (4), 473–485 (2006). DOI: 10.1007/s10495-006-5881-9
 28. Weiße A. Y., Oyarzún D. A., Danos V., and Swain P. S. Mechanistic links between cellular trade-offs, gene expression, and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112** (9), E1038–E1047 (2015). DOI: 10.1073/pnas.1416533112
 29. Thomas P., Terradot G., Danos V., and Weiße A. Y. Sources, propagation and consequences of stochasticity in cellular growth. *Nat. Commun.*, **9** (1), 4528 (2018). DOI: 10.1038/s41467-018-06912-9

Control of the Activity of Mobile Elements in Cancer Cells as a Strategy for Anticancer Therapy

S.R. Pavlov*, V.V. Gursky*, **, M.G. Samsonova*, A.A. Kanapin*, and A.A. Samsonova*

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Polytechnicheskaya ul. 29, Saint Petersburg, 195251 Russia

**Ioffe Physical-Technical Institute, Polytekhnicheskaya ul. 26, Saint Petersburg, 194021 Russia

An important direction in cancer prevention is the development of novel strategies that can be used in the treatment by affecting the mechanisms of the regulatory pathways and genomic elements involved in malignant transformation. Strategy proposed in this study is to initiate cell death mechanisms in response to the depletion of the energy resources within a cancer cell due to the uncontrolled spread of mobile genetic elements throughout its genome. The calculation results obtained using a preliminary mathematical model that simulates cellular bioenergetic balance, taking into account the energy consumption for retrotransposition of the mobile elements such as LINE-1 and SINE, show that this scenario is plausible. Intracellular resources undergo a critical redistribution when affecting the genomic defense mechanisms and the LINE-1 transcription rate. This leads to a sharp increase in energy consumption for retrotransposon transcription that causes a significant decrease in the pool of free ATPs in the cell.

Keywords: mobile genetic elements, retrotransposons, bioenergetics, mathematical modeling, systems biology, oncology, cell death