

## НАРУШЕНИЕ СБЛИЖЕНИЯ ГОМОЛОГИЧНЫХ ХРОМОСОМ В ОТВЕТ НА РЕНТГЕНОВСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В МАЛЫХ ДОЗАХ

*А. Бернадотт,<sup>1,\*</sup> В. М. Михельсон,<sup>2</sup> И. М. Спивак<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Каролинский институт, Стокгольм, Швеция, и <sup>2</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;

\* электронный адрес: alexandra.bernadotte@ki.se

Нарушение гомологичной репарации хромосомной ДНК приводит к нестабильности генома, характерной для ряда наследственных синдромов, а также для трансформированных и стареющих клеток (Hong et al., 2013). Предполагается, что для репарации ДНК с использованием механизма гомологичной рекомбинации необходимо сближение аллельных локусов гомологичных хромосом. Затруднение такого сближения может быть как приобретенным, так и наследственно обусловленным и являться причиной нестабильности генома.

С использованием малых доз рентгеновского излучения (3—10 сГр) нами было выявлено перемещение гомологичных центромерных локусов первой хромосомы (1q12) в лимфоцитах здоровых доноров молодого возраста (18—28 лет) от периферии к центру ядра при одновременном сближении гомологичных хромосом. Подобный же эффект был показан при воздействии на клетки ингибитора РНК-полимеразы II альфа-аманитина (Спитковский и др., 2005; Ермаков и др., 2005).

Определение клеточного старения сводится к тому, что старой считается клетка, в которой нарушена способность к пролиферации, произошел арест клеточного цикла, и клетка резистентна к факторам роста и другим индукторам пролиферации. После ареста клеточного цикла старые клетки претерпевают и некоторые морфофункциональные изменения — признаки клеточного старения: увеличение размера клетки, уплощение, накопление мутаций, нестабильность генома, накопление галактозидазы, гетерохроматинизация, секреция факторов воспаления (Sikora et al., 2010). Старые клетки всех тканей похожи друг на друга, и универсальный набор их морфофункциональных свойств называется секреторным фенотипом (senescent-associated secretory phenotype-SASP) (Campisi, d'Adda di Fagagna, 2007; Davalos et al., 2010). Он характеризуется высоким уровнем секреции более чем 40 факторов, среди которых особое место занимают факторы воспаления: цитокины (IL-1, IL-6), хемокины (IL-8), факторы роста (Davalos et al., 2010), и таким образом индуцирует хроническое воспаление, характерное для старческих болезней. Так, все нейродегенеративные старческие заболевания связаны с хроническим воспалением (Gupta, Pansari, 2003; Vasto et al., 2007; Finch, Morgan, 2007). Ожирение, инсулинорезистентность, диабет второго типа и многие другие заболевания, характерные для старческого возраста, также ассоциированы с хроническим воспалением. Пластичность системы и способность ее к репарации при старении также снижена за счет снижения способности клеток к пролиферации, то есть к восполнению

погибших клеток или клеток, не справляющихся со своей функцией. Известно, что сигналами, которые сообщают клетке о повреждении ДНК и укорочении теломер и запускают арест клеточного цикла, являются факторы, характерные для старческого секреторного фенотипа (Rodier et al., 2009).

Для старой клетки также характерно снижение способности к репарации и изменение структуры хроматина, что тоже идет с образованием порочного круга. При старении наблюдали также изменение структуры хроматина (Спитковский и др., 2005), которое может приводить к затруднениям перемещения хромосом. Это было подтверждено в опытах на лимфоцитах старых доноров (70—80 лет), у которых наблюдалось нарушение сближения гомологичных локусов первых хромосом в ответ на облучение и действие альфа-аманитина.

По нашим представлениям интенсивность сближения гомологичных хромосомных локусов в ответ на облучение в малых дозах является характерным возрастным признаком и может служить одним из маркеров старения.

### Список литературы

- Спитковский Д. М., Вейко Н. Н., Моисеева О. С., Ермаков А. В., Терехов С. М. 2005. Структурные преобразования хроматина как процесс его самоорганизации в клетках эукариот и проблема репарации ДНК. Рад. биол. Радиоэкология. 45(5) : 517—534.
- Ермаков А. В., Вейко Н. Н., Моисеева О. С., Сутягин Д. А., Спитковский Д. М. 2005. Транспозиция локусов хромосом в клетках-свидетелях при воздействии адаптирующих доз ионизирующей радиации. Рад. биол. Радиоэкология. 45(5) : 535—540.
- Campisi J., d'Adda di Fagagna F. 2007. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8, 729—740.
- Davalos A. R., Coppe J. P., Campisi J., Desprez P. Y. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. Cancer Metastasis Rev. 29, 273—283.

Finch C. E., Morgan T. E. 2007. Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr. Alzheimer Res.* 4, 185—189.

Gupta A., Pansari K. 2003. Inflammation and Alzheimer's disease. *Int J. Clin Pract.* 57(1): 36—39.

Hong S., Sung Y., Yu M., Lee M., Kleckner N., Kim K. P. 2013. The logic and mechanism of homologous recombination partner choice. *Mol. Cell.* 51(4): 440—453.

Rodier F., Coppe J. P., Patil C. K., Hoeijmakers W. A., Munoz D. P., Raza S. R., Freund A., Campeau E., Davalos A. R., Campisi J. 2009. Persistent DNA damage signalling triggers senes-

cence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat. Cell Biol.* 11, 973—979.

Sikora E., Arendt T., Bennett M., Narita M. 2010. Impact of cellular senescence signature on ageing research. *Ageing Res. Rev.* 10(1): 146—52.

Vasto S., Candore G., Listì F., Balistreri C. R., Colonna-Romano G., Malavolta M., Lio D., Nuzzo D., Mocchegiani E., Di Bona D., Caruso C. 2008. Inflammation, genes and zinc in Alzheimer's disease. *Brain Res. Rev.* 58(1): 96—105.

Поступила 16 IX 2013

#### VIOLATION OF THE HOMOLOGOUS CHROMOSOMES APPROCHEMENT AS THE ANSWER TO THE SMALL DOSES OF ROENTGEN IRRADIATION

A. Bernadotte,<sup>1,\*</sup> V. M. Mikhelson,<sup>2</sup> I. M. Spivak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, and <sup>2</sup> Institute of Cytology RAS, St. Petersburg;

\* e-mail: alexandra.bernadotte@ki.se

Any violation of the homologous chromosome DNA repair leads to the genome instability, characteristic for hereditary syndromes and for aging cells. Using low doses of ionizing radiation (3—10 cGy) we have found any transference of the homologous centromere loci of the chromosome 1 (1q12) from the periphery to the centre of the nucleus in the lymphocytes of young healthy donors. The same effect was found after any influence of RNA-polymerase inhibitor  $\alpha$ -amanitine. Some changes in the chromatin structure during aging (70—80 years old patients) result in the difficulties in chromosome displacement, accompanied with any trouble in the approachement of the homologous chromosome loci as an answer to low doses of radiation.