

Клетки с МЯ, продолжающие продвижение по клеточному циклу, могут вносить вклад в усиление генетической нестабильности популяции. Во-первых, как показано нами, в этих клетках повышен уровень повреждения ДНК. Во-вторых, именно для таких клеток характерно явление хромотрипсиса. Хромотрипсис представляет собой процесс массовой одномоментной внутрихромосомной перегруппировки (Meyerson, Pellman, 2011). Ключевым моментом для возникновения хромосомных перестроек может служить вступление микроядерной клетки в S-фазу (Crasta et al., 2012; Hatch et al., 2013; Zhang et al., 2015). Хромотрипсис приводит к озлокачанию опухоли в связи с нарушением генов-супрессоров опухолей или амплификацией онкогенов (Meyerson, Pellman, 2011).

Таким образом, можно предположить, что обе группы клеток являются источником дальнейшей опухолевой трансформации, в основе которой лежат разные механизмы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-50-00029).

Список литературы

- Brito D. A., Rieder C. L. 2006.* Mitotic checkpoint slippage in humans occurs via cyclin B destruction in the presence of an active checkpoint. *Curr. Biol.* 16 : 1194—1200.
- Cheng B., Crasta K. 2017.* Consequences of mitotic slippage for antimicrotubule drug therapy. *Endocr. Relat. Cancer.* 24 : 97—106.
- Coppe J. P., Desprez P. Y., Krtoch A., Campisi J. 2010.* The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann. Rev. Pathol.* 5 : 99—118.
- Crasta K., Ganem N. J., Dagher R., Lantermann A. B., Ivanova E. V., Pan Y., Nezi L., Protopopov A., Chowdhury D., Pellman D. 2012.* DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature.* 482 : 53—58.
- Haschka M., Karbon G., Fava L. L., Villunger A. 2018.* Perturbing mitosis for anti-cancer therapy: is cell death the only answer? *EMBO Rep.* 19 : e45440.
- Hatch E. M., Fischer A. H., Deerinck T. J., Hetzer M. W. 2013.* Catastrophic nuclear envelope collapse in cancer cell micronuclei. *Cell.* 154 : 47—60.
- Hortobagyi G. N., Holmes F. A. 1996.* Single-agent paclitaxel for the treatment of breast cancer: an overview. *Semin. Oncol.* 23 : 4—9.
- Kopnin B. P. 2000.* Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biochemistry.* 5 : 2—27.
- Medvedeva N. G., Panyutin I. V., Panyutin I. G., Neumann R. D. 2007.* Phosphorylation of histone H2AX in radiation-induced micronuclei. *Radiat. Res.* 168 : 493—498.
- Meyerson M., Pellman D. 2011.* Cancer genomes evolve by pulverizing single chromosomes. *Cell.* 144 : 9—10.
- Ohashi A., Ohori M., Iwai K., Nakayama Y., Nambu T., Morishita D., Kawamoto T., Miyamoto M., Hirayama T., Okaniwa M., Banno H., Ishikawa T., Kandori H., Iwata K. 2015.* Aneuploidy generates proteotoxic stress and DNA damage concurrently with p53-mediated post-mitotic apoptosis in SAC-impaired cells. *Nat. Comm.* 6 : 7668.
- Sablina A. A., Ilyinskaya G. V., Rubtsova S. N., Agapova L. S., Chumakov P. M., Kopnin B. P. 1998.* Activation of p53-mediated cell cycle checkpoint in response to micronuclei formation. *Cell Sci.* 111 : 977—984.
- Thorpe P. H., Gonzalez-Barrera S., Rothstein R. 2007.* More is not always better: the genetic constraints of polyploidy. *Trends Gen.* 23 : 263—266.
- Weaver B. A. 2014.* How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol. Biol. Cell.* 25 : 2677—2681.
- Zhang C. Z., Spektor A., Cornils H., Francis J. M., Jackson E. K., Liu S., Meyerson M., Pellman D. 2015.* Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature.* 522 : 179—184.

Поступила 15 VI 2018

MICRONUCLEAR CELLS SURVIVAL IN MCF-7 CELL LINE AFTER PACLITAXEL TREATMENT

O. I. Sutyagina, O. P. Kisurina-Evgenieva, G. E. Onishchenko*

Department of Cell Biology and Histology, School of Biology,
M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234;
* e-mail: oksanasutyagina@yandex.ru

Paclitaxel is a microtubule-stabilizing drug, which has widely use in antitumor chemotherapy of p53-positive tumors. Clinical trial data show that effectiveness of paclitaxel therapy is limited. In the present study, we evaluate the condition of human breast adenocarcinoma cells (MCF-7 cell line, p53+) after paclitaxel treatment (125 nM, 48 h) and on the 1, 3, 5 and 7 day after removal of the agent. Using MTT method, we show that about 65 % of the cells avoid death and keep viability for 7 days. The main part of the cells are micronuclear, carry DNA breaks and demonstrate low level of p53 activation. At the same time nearly that 5 % of the cells keep proliferation activity. Received data allow to suggest that cell population after paclitaxel treatment could be a source of further tumor transformation and has a low susceptibility to following paclitaxel therapy.

Key words: paclitaxel, micronuclei, human breast adenocarcinoma