

## ИЗМЕНЕНИЯ КАРИОТИПА УСТОЙЧИВЫХ К АПОПТОЗУ КЛЕТОК КРЫСЫ ЛИНИИ HindIII<sup>G</sup> ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

© 2020 г. Н. М. Ярцева<sup>1, \*</sup>, Ж. В. Шитикова<sup>2</sup>, Т. В. Быкова<sup>1</sup>, С. Г. Зубова<sup>1</sup>, Е. Ю. Кочеткова<sup>1</sup>,  
В. А. Поспелов<sup>1</sup>, Т. В. Поспелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

<sup>2</sup>Женевский университет, Женева, 1205 Швейцария

\*E-mail: ya.ya-natm27951@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.08.2020 г.

После доработки 12.09.2020 г.

Принята к публикации 14.09.2020 г.

Нестабильность генома, выражающаяся во множественных перестройках, способствует приобретению опухолевыми клетками новых свойств, в том числе, устойчивости к терапии. Структурные перестройки хромосом могут происходить при повреждении ДНК, например, ионизирующим облучением. В работе исследованы изменения кариотипа псевдодиплоидной линии HindIII<sup>G</sup>-1, полученной в результате облучения устойчивых к апоптозу трансформированных клеток крысы HindIII<sup>G</sup>. Линия HindIII<sup>G</sup>-1 возникла в результате полиплоидизации, связанной с нарушением блока клеточного цикла на границе фаз G<sub>2</sub>/M, и последующей деплоидизации. Исходная линия HindIII<sup>G</sup> до облучения была представлена в основном псевдодиплоидной популяцией с нормальным числом хромосом 42 и тетраплоидной фракцией, составляющей 14%. Кариотип клеток включал две численные и одну специфическую структурную перестройку хромосомы (СПХ) – der(14). Облучение вызывает формирование полиплоидов и множественную фрагментацию хромосом. В процессе культивирования стала преобладать псевдодиплоидная популяция клеток с кариотипом, подобным кариотипу необлученных клеток, но с увеличенным числом клональных и неклональных СПХ. На поздних пассажах кариотип клеток HindIII<sup>G</sup>-1 вновь становится идентичным кариотипу клеток до облучения и не содержит новых клональных СПХ. Обсуждается роль неклональных и клональных СПХ в процессе выживания облученных клеток и образования новых клеточных популяций.

**Ключевые слова:** хромосомные перестройки, фрагментация хромосом, полиплоидизация, деплоидизация

DOI: 10.31857/S004137712012007X

Хромосомная нестабильность является одной из ключевых характеристик опухолевых клеточных линий. Популяция опухолевых клеток гетерогенна по клональными и неклональными численным и структурным перестройкам хромосом (СПХ). Неклональные СПХ способствуют адаптации клеток к изменяющейся окружающей среде, в то время как клональные СПХ приводят к измененной экспрессии множества генов, включая онкогены и опухолевые супрессоры (Mitelman et al, 2007; Ohgaki, Kleihues, 2009).

На хромосомную нестабильность влияют повреждающие ДНК агенты, в том числе ионизирующее излучение, вызывая одно- и двухцепочечные разрывы ДНК (ДР-ДНК). Нарушение репликации ДНК или прохождение через митоз после коллапса вилки

репликации также могут приводить к ДР-ДНК, которые способствуют появлению СПХ (Jeggo and Löbrich, 2006; Kakarougkas et al., 2014).

В полиплоидных опухолевых клетках после облучения или в результате противоопухолевой терапии часто наблюдается фрагментация хромосом, которая приводит к изменению профиля экспрессии многих генов (Crasta et al., 2012; Zhang et al., 2015; Ly, Cleveland, 2017; Pellestor, 2019; Ye et al., 2019). В частности, мутации опухолевого супрессора p53 (TP53) приводят к изменениям или потере его функций, связанных с изменением жизнеспособности клеток (Mardin et al., 2015; Zhang et al., 2015).

Ранее нами было показано, что устойчивые к апоптозу эмбриональные фибробласты крысы, трансформированные районом HindIII<sup>G</sup> аденовируса 5 типа человека, преодолевали процесс клеточной гибели за счет специфических механизмов (Chitikova et al., 2014). Облучение клеток HindIII<sup>G</sup> привело к

**Принятые сокращения:** АРГ – амплификация рибосомных генов; ДР-ДНК – двухцепочечные разрывы ДНК; СПХ – структурные перестройки хромосом; ЧХ – число хромосом.