

СТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HindIII^G-1, ПОЛУЧЕННОЙ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВЫХ К АПОПТОЗУ КЛЕТОК HindIII^G, ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ ГЕНОМА, НАРУШЕНИЕМ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК И АКТИВАЦИЕЙ АУТОФАГИИ

© 2021 г. Ж. В. Шитикова^{2, *}, Н. М. Ярцева¹, Т. В. Быкова¹, С. Г. Зубова¹, Е. Ю. Кочеткова¹, В. А. Поспелов¹, Т. В. Поспелова¹

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

²Женевский университет, Женева, 1205 Швейцария

*E-mail: zhanna.chitikova@gmail.com

Поступила в редакцию 23.10.2020 г.

После доработки 20.11.2020 г.

Принята к публикации 21.11.2020 г.

Генетическая нестабильность и гетерогенность популяции относятся к ключевым характеристикам опухолевых клеток, позволяющим им выживать в неблагоприятных условиях. Глобальная перестройка генома в результате явления, известного как хромотрипсис, приводит к возникновению множества мутаций за одно катастрофическое событие, что способствует прогрессии опухоли и приобретению устойчивости к терапии. Сложные хромосомные перестройки, возникающие при хромотрипсисе, обусловлены случайной сшивкой множества хромосомных фрагментов в результате ненадежной репарации путем негомологичного соединения концов. В настоящей работе изучена активация ответа на повреждение ДНК и репарации путем негомологичного соединения концов в качестве маркеров генетической нестабильности клеток HindIII^G-1, возникших после деплоидизации облученных клеток HindIII^G, устойчивых к апоптозу. Кроме того, исследовано возможное участие хромотрипсиса и аутофагии в формировании клеточной линии HindIII^G-1. Наши результаты показывают, что клетки HindIII^G-1 характеризуются высокой нестабильностью генома, активацией ответа на повреждение ДНК и репарации путем негомологичного соединения концов. Фрагментация хромосом в облученных клетках HindIII^G и необлученных клетках HindIII^G-1, а также активация репарации путем негомологичного соединения концов предполагают участие подобного хромотрипсису процесса в образовании линии HindIII^G-1. Показано, что в отличие от исходной линии HindIII^G, клетки HindIII^G-1 приобрели способность к инвазии и пролиферации независимо от прикрепления к субстрату, указывающую на возможность развития метастатического потенциала. Деградация поврежденной ДНК, ядер и микроядер в клетках HindIII^G-1 путем аутофагии говорит о ее вовлечении в процессы регуляции выживания и гибели, и, тем самым, об участии в становлении новой клеточной линии.

Ключевые слова: устойчивость к апоптозу, аутофагия, фрагментация хромосом, хромотрипсис, хромосомная нестабильность, повреждение ДНК, репарация

DOI: 10.31857/S0041377121020073

Нестабильность генома является одной из ключевых характеристик опухолевых клеток, которая позволяет им выживать и пролиферировать в неблагоприятных условиях. Хромосомная нестабильность является одним из видов генетической нестабильности. Она проявляется в численных и структурных перестройках хромосом, включая транслокации, делеции, вставки, инверсии участков хромосом и слияние теломер. Эти перестройки влекут за собой изменения экспрессии генов, в частности, онкогенов и опухолевых супрессоров (Negri et al., 2010).

На стабильность генома влияют как внешние факторы, так и внутриклеточные процессы. ДНК-

повреждающие агенты, окислительный стресс и ионизирующее излучение приводят к двуцепочечным разрывам ДНК, и тем самым вносят вклад в хромосомную нестабильность. Двуцепочечные разрывы являются наиболее опасными повреждениями ДНК. Нарушение их репарации лежит в основе генетической нестабильности. При обнаружении разрывов клетки активируют ответ на повреждение ДНК и репарацию. В местах разрывов ДНК происходит фосфорилирование гистона H2AX, активация белка 53BP1 и формирование фокусов, содержащих различные факторы ответа на повреждение ДНК и репарации (Rogakou et al., 1998; Rappold et al., 2001).