

Связь экспрессии гена *ADAMTS1* с частотой микроядер и изменениями в транскрипционном профиле

Научный руководитель – Васильев Станислав Анатольевич

*Мурашкина А.А.*¹, *Савченко Р.Р.*²

1 - Национальный исследовательский Томский государственный университет, Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства, Томск, Россия, *E-mail: ya.Nastya-0711@yandex.ru*; 2 - Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия, *E-mail: savchenko_renata@mail.ru*

Изучение генов, определяющих индивидуальную радиочувствительность, является важной задачей в современной лучевой терапии онкологических заболеваний. Один из потенциальных маркеров - ген *ADAMTS1*, выявленный в наших предварительных исследованиях. Целью настоящего исследования стал анализ связи экспрессии гена *ADAMTS1* с частотой микроядер в лимфоцитах периферической крови и с изменениями транскрипционного профиля в нокаутной модельной системе.

Частоту микроядер оценивали с помощью FISH с панцентромерными ДНК-зондами в лимфоцитах периферической крови здоровых индивидов (20 мужчин в возрасте $32,80 \pm 9,69$ лет и 38 женщин в возрасте $37,42 \pm 14,22$ лет) как до, так и после воздействия γ -излучения ^{60}Co в дозе 2 Гр; изменения транскрипционного профиля - проведением полнотранскриптомного анализа с помощью экспрессионных микрочипов в клеточной линии HeLa и полученной на её основе линии, нокаутной по исследуемому гену как до, так и после облучения в дозе 2 Гр. Оценка частоты микроядер была проведена в 1000 двухъядерных клеток для каждого индивида.

Уровень экспрессии гена *ADAMTS1* в лимфоцитах периферической крови значимо не отличался между мужчинами и женщинами. В необлученных клетках уровень экспрессии гена *ADAMTS1* значимо коррелировал с частотой центромеро-негативных микроядер только у мужчин ($R = -0,52$, $p = 0,033$), но не у женщин ($R = 0,32$, $p = 0,062$). После облучения не было установлено значимой корреляции с частотой центромеро-негативных, центромеро-позитивных или суммарной частотой микроядер.

Нокаут гена *ADAMTS1* в клеточной линии HeLa приводил к снижению его собственной экспрессии в 2,3 раза. Кроме того, в линии с нокаутом *ADAMTS1* экспрессия 57 генов изменялась более чем в 2 раза по сравнению с исходной линией HeLa (повышалась для 33 и снижалась для 24 генов). Условию $FDR < 0,05$ удовлетворяли 12 генов: 7 генов повышали экспрессию, а 5 — снижали. После облучения в нокаутной линии экспрессия 56 генов была выше (9 генов с $FDR < 0,05$) а 47 генов — ниже по сравнению с облученной исходной линией HeLa (6 генов с $FDR < 0,05$). Анализ изменений транскрипционного профиля нокаутной линии после облучения с помощью инструмента STRING позволил выявить дифференциально-экспрессирующиеся гены, функционально связанные с генами регуляции клеточного цикла, в частности - контроля апоптоза.

Таким образом, уровень экспрессии гена *ADAMTS1* связан с частотой радиационно-индуцированных центромеро-негативных микроядер в лимфоцитах периферической крови мужчин, а снижение экспрессии данного гена в опухолевых клетках после облучения активирует гены, контролирующие запуск апоптоза.

Исследование выполнено при поддержке Гранта Президента РФ № МК-5944.2018.4.