

**Ингибитор гистоновых деацетилаз бутират натрия подавляет репарацию ДНК по механизму негомологичного соединения концов в E1A-экспрессирующих иммортелизованных клетках.**

**Научный руководитель – Иготти Мария Вячеславовна**

*Гнедина Ольга Олеговна*

*Аспирант*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: olga.o.gnedina@gmail.com*

В настоящее время установлено, что ингибиторы гистоновых деацетилаз (ИГД), вызывая гиперацетилирование гистонов и реактивацию подавленной экспрессии генов, оказывают антипролиферативный эффект на онкоген-трансформированные клетки разных линий, вызывая остановку клеточного цикла или программированную клеточную гибель [1]. Показано, что ИГД бутират натрия в линии эмбриональных фибробластов мыши, трансформированной онкогенами E1A и cH-Ras, вызывает G1/S блок клеточного цикла [2], однако в ряде опухолевых линий человека, например, карциномы толстого кишечника HCT116, бутират натрия инициирует реализацию программы апоптоза [3]. Также показано накопление маркера разрыва ДНК, фосфорилированного гистона H2AX, при действии бутирата натрия на E1A+Ras-трансформированные фибробласты мыши [4]. Наличие нерепарируемых разрывов ведет к постоянной активации сигналинга ответа на повреждение ДНК, что может свидетельствовать о снижении эффективности системы репарации [5], что подтверждается литературными данными о способности ИГД репрессировать активность белков системы репарации, в частности, по механизму негомологичного соединения концов [6].

Методом реактивации транскрипции люциферазы мы показали, что ИГД бутират натрия подавляет способность E1A+Ras-трансформированных клеток к репарации двуниевых разрывов ДНК по механизму негомологичного соединения концов. Для моделирования данного механизма репарации ДНК в клетки временной трансфекцией вводился репортерный вектор с двуниевым разрывом, внесенным в промотор гена люциферазы, после чего клетки культивировались в присутствии или отсутствии бутирата натрия, затем измерялась относительная люциферазная активность. Было показано снижение эффективности репарации ДНК в присутствии бутирата натрия в линии E1A+Ras-трансформированных фибробластов, а также линии HEK293 - клеток эмбриональной почки человека, трансформированных аденовирусом 5 типа. Однако снижения эффективности репарации ДНК под действием бутирата натрия не происходило в E1A-не экспрессирующих линиях A549 - немелкоклеточный рак легкого человека, HCT116 - карцинома толстого кишечника человека, NIH3T3 - нормальные фибробласты мыши.

Ранний ген E1A аденовируса человека типа 5 обладает противоопухолевой активностью и является объектом клинических исследований, поскольку экспрессия белка E1A повышает чувствительность раковых клеток млекопитающих к действию ряда цитотоксических агентов, используемых в противоопухолевой терапии, таких, как этопозид, цисплатин, и др. [7]. Нами ранее было показано, что ингибитор гистоновых деацетилаз бутират натрия подавляет экспрессию аденовирусного E1A за счет модуляции стабильности белка, что позволяет клеткам, трансформированным E1A и cHa-ras, избежать гибели при воздействии ИГД [8]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что подавление бутиратом натрия репарации ДНК по механизму негомологичного соединения концов коррелирует со снижением экспрессии аденовирусного белка E1A в иммортелизованных клетках, экспрессирующих E1A.

**Источники и литература**

- 1) Wang Y. Et al., Cancer Letters 400 (2017) 47-60; Sun G. et al., Journal of cancer 2015; 6(10): 996-1004
- 2) Pospelova TV et al., Cell Cycle. 2009 Dec 15;8(24):4112-8
- 3) Meng J et al., Oncol Rep. 2012 Jul;28(1):384-8. doi: 10.3892/or.2012.1793
- 4) Abramova, M. V. et al. Cancer Biol. Ther. 12, 1069–1077 (2011)
- 5) Rossiello F. et al., Curr Opin Genet Dev. 2014 Jun;26:89-95. doi: 10.1016/j.gde.2014.06.009
- 6) Munshi, A. et al. Clin. Cancer Res. 11, 4912–22 (2005)
- 7) Yamaguchi H., Chen C.-T., Chou C.-K., Pal A., Bornmann W., Hortobagyi G.N., Hung M.-C. // Oncogene. 2010. V. 29. No 41. P. 5619–5629
- 8) Игotti М.В., Светликова С.Б., Поспелов В.А. , Acta Naturae 2018, Том 10 №4 (39), 70-78