

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА В ЯДРАХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО РАССЕЯНИЯ НЕЙТРОНОВ И РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Е. Г. Яшина^{1,2}, Е. Ю. Варфоломеева², Р. А. Пантина², Р. А. Ковалев², Н. Д. Федорова²,
Ю. Е. Горшкова³, С. В. Григорьев²*

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»,
Санкт-Петербург, Россия

³ Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

*E-mail: yashina_91@inbox.ru

Одним из наиболее информативных и востребованных методов определения структуры неупорядоченных биологических объектов является метод малоуглового рассеяния нейтронов (МУРН) и рентгеновского излучения (МУРР). Исследования крупномасштабной организации хроматина с помощью ультра малоугловых техник нейтронного рассеяния, таких как Спин-Эхо МУРН и Ультра МУРН, демонстрируют наличие структуры логарифмического фрактала в ядрах нормальных и опухолевых клеток [1–6]. В классическом малоугловом рассеянии структура логарифмического фрактала наблюдается как кубический закон рассеяния зависимости от модуля переданного импульса ($I \sim Q^{-3}$) [1–4], а в Спин-Эхо малоугловом рассеянии структура логарифмического фрактала наблюдается как экспоненциальная Спин-Эхо корреляционная функция ($G = \exp(-z/\xi)$) [4–6]. В ядрах нормальных клеток, таких как лимфоциты крысы структура логарифмического фрактала наблюдается в диапазоне масштабов от 3,7 μm до 60–30 nm [1,6], в то время, как в ядрах опухолевых клеток, таких как HeLa – от 5,1 μm до 200 nm [2,5].

Стоит отметить, что структура логарифмического фрактала является универсальной для большинства типов ядер и образуется из системы полостей, которые формируют систему транспортных каналов, необходимую для метаболизма и инфраструктуры внутри ядра, а также формирует собой пространство потенциально необходимое для осуществления биологических функций ДНК.

Эксперименты по МУРН и МУРР на ядрах опухолевых клеток HeLa демонстрируют наличие объемно-фрактальной структуры в диапазоне масштабов от 200 nm до 30 nm и фрактальной размерностью DF близкой к 2,5 [3]. В то время как эксперименты по МУРР на ядрах опухолевых клеток HeLa с подавленной транскрипционной активностью двумя разными способами (культивирование в условиях дефицита питательной среды и культивирование с добавлением ингибитора транскрипции актиномицина Д), демонстрируют отсутствие объемно-фрактальной структуры, при этом наблюдается наличие 20–30 нанометровых петель нуклеосомной фибриллы. Результаты этих экспериментов иллюстрируют связь наличия объемно-фрактальных структур в ядре с высокой транскрипционной активностью хроматина, характерной для опухолевых клеток. Также эта гипотеза подтверждается исследованиями структуры хроматина в ядрах нормальных клетках и их раковых аналогов с помощью метода МУРР. Эксперименты проводилось на установке малоуглового рассеяния рентгеновского излучения Xepox 3.0 (ОИЯИ, Дубна, Россия) на ядрах лимфоцитов крысы (низкая транскрипция) и ядрах раковых клеток лимфоцитов NC-37 (высокая транскрипционная активность), а также на ядрах нейтрофилов свиньи (низкая транскрипция) и ядрах раковых лейкоцитов клеточной линии

K562 (высокая транскрипционная активность) и в обоих случаях продемонстрировали наличие объемно-фрактальной структуры размером порядка 100 нм и с фрактальной размерностью D близкой к 2.6 в ядрах опухолевых клеток, и ее отсутствие в ядрах нормальных клеток.

Таким образом, высокая транскрипционная активность хроматина, характерная для опухолевых клеток связана с наличием объемно-фрактальной структуры в ядре, а метод малоуглового рассеяния нейтронов и рентгеновского излучения является хорошим инструментом для исследования структурных особенностей хроматина в опухолевых клетках, а также различных изменений в хроматине под воздействием веществ, влияющих на активность генов на эпигенетическом уровне.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 25-72-00128).

1. E. G. Iashina, E. Yu. Varfolomeeva, R. A. Pantina, et al., Physical Review E **104**(6), 064409 (2021).
2. S. V. Grigoriev, E. G. Iashina, B. Wu, et al., Physical Review E **104**(4), 044404 (2021).
3. Е. Г. Яшина, Е. Ю. Варфоломеева, Р. А. Пантина, и др., Письма в ЖЭТФ **118**(10), 776–781 (2023).
4. E. G. Iashina, E. V. Velichko, M. V. Filatov, et al., Physical Review E **96**(1), 012411 (2017).
5. E. G. Iashina, M. V. Filatov, R. A. Pantina, et al., Journal of Applied Crystallography **52**(4), 844–853 (2019).
6. E. G. Iashina, W. G. Bouwman, C. P. Duif, et al., Journal of Applied Crystallography **56**(5), 1512–1521 (2023).