Результаты. Сдвиг уровня экспрессии ER и изменение статуса Ki67 при метастазировании были признаны незначимыми (p>0,05). Значимая связь с уровнем Ki67 в клетках первичной опухоли была обнаружена для ER-статуса первичной опухоли (регрессионный коэффициент — 24,8, p<0,001), изменения статуса ER при метастазировании (-13,2, p=0,02) и сдвигом уровня экспрессии Ki67 при метастазировании (12,7, p=0,002). Скорректированный R^2 для данной модели составил 0,42.

Заключение. Высокий уровень экспрессии маркера пролиферации Ki67 в клетках первичной опухоли коррелирует с отрицательным ER-статусом первичной опухоли, а также снижением вероятности изменения ER-статуса и повышением вероятности изменения уровня экспрессии Ki67 при регионарном метастазировании рака молочной железы.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И СУДЬБА МАСШТАБНЫХ ХРОМОСОМНЫХ ПЕРЕСТРОЕК, ИНДУЦИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЕЙ CRISPR/CAS9 У МЫШЕЙ: ОТ ЗИГОТ ДО СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Алексей Николаевич Кораблев[1], Инна Евгеньевна Пристяжнюк[1], Юлия Михайловна Минина[1], Ирина Александровна Серова[1], Вениамин Семенович Фишман[1, 2], Мария Михайловна Гридина[1], Timofey Rozhdestvensky[3], Leonid Gubar[3], Boris Skryabin[3], Олег Леонидович Серов[1, 2]

[1] *ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия;*

[2] *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;*

[3] *Medical Faculty, Core Facility of Transgenic Animal and Genetic Engineering Models (TRAM), University of Münster, Münster, Germany*

korablevalexeyn@gmail.com

В настоящее время, технология CRISPR/Cas9 широко применяется для адресного редактирования геномов животных как уровне единичных нуклеотидов, так и масштабных хромосомных перестроек. Недавно, с помощью микроинъекции компонентов системы CRISPR/Cas9 в зиготы мышей, нами были получены животные, несущие целевые хромосомные перестройки в хромосоме 6: делеции и инверсий (размером 1137 т.п.о.) и дупликации (размером 2374 т.п.о.), затрагивающие единственный ген *Cntn6* (кодирует контактин-6). Данное сообщение направлено на выяснение времени возникновения этих перестроек и их судьбы в ходе развития носителей. В нашем распоряжении было 2 фаундера (основателя), несущих одновременно дупликацию и делецию, и 5 основателей, несущих только делецию. Установлено, что наследование делеции у F1 от скрещивания пяти основателей с мышами C57BL/6 близко к ожидаемому соотношению 1:1, что указывает на отсутствие мозаицизма среди гамет. По данным FISH- и Саузерн-анализов, делетированный фрагмент ДНК не был выявлен на других хромосомах. Анализ последовательностей в местах, вновь образованных «стыков ДНК» у 7-ми носителей делеции, показал, что у 3-х основателей не выявлено каких-либо изменений, у 3-х других замены были в пределах от 1 до 10 нуклеотидов и одного 101 п.о. Важно, что один основатель имел «идеальную» делецию в обоих гомологах. Таким образом, эти данные позволяют сделать вывод, что целевые делеции происходили чаще в одном из пронуклеусов и с достаточно высокой точностью. Оба основателя-носители одновременно делеции и дупликации были мозаики: около четверти клеток были гетерозиготными по делеции, другая четверть гетерозиготными по дупликации и около 50% клеток с нормальным генотипом. Кроме того, и делеции и дупликации передавались потомкам F1 в соотношении близком к ожидаемому. По данным полногеномного секвенирования обе дуплицированные копии сохранили свою целостность и содержали минимальные изменения на границах «стыков». Анализируя полученные данные, мы предполагаем, что у этих основателей-носителей делеции и дупликации произошли путем межхроматидного обмена в одном из пронуклеусов на стадии зиготы и, как результат, хроматиды с делецией и дупликацией расходятся в разные бластомеры. В целом, применение технологии CRISPR/Cas9 позволяет получать масштабные направленные хромосомные перестройки с минимальными нецелевыми воздействиями в таргетном геноме.

Исследование выполнено при поддержке бюджетного проекта РАН № 0324-2019-0041.

ИЗУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОКСИАЛКИЛХИТОЗАНОВ ЛИБО ПОЛИАЛКИЛЕНКАРБОНАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VITRO

Анастасия Викторовна Корель[1], Александр Геннадьевич Самохин[1], Василий Алексеевич Кузнецов[2], Екатерина Олеговна Землякова[2], Вадим Олегович Ткаченко[3], Александр Викторович Пестов[2]

[1] *Лабораторно-экспериментальный отдел, ФГБУ «НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна», Новосибирск, Россия;*

[2] *Лаборатория органических материалов, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия;*

[3] *ФГБУН Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск, Россия*

niokr9@gmail.com

На современном этапе внедрение тканеинженерных разработок для нужд регенеративной медицины идет параллельно с разработкой различных носителей для доставки биологических агентов и клеток. Одними из вариантов таких носителей могут стать материалы на основе карбоксиалкилхитозанов либо полиалкиленкарбонатов, каждые из которых имеют свои преимущества для решения различных прикладных задач — первые имеют хорошую биосовместимость, а также определенный антибактериальный эффект, вторые способны к равномерной объемной деградации и при этом не закисляют pH среды.

В условиях in vitro нами была выполнена оценка биосовместимости гидрогелей на основе карбоксиалкилхитозанов и политриметиленкарбоната линейного строения (пТМК) по отношению к культуре клеток фибробластов человека (Phoenix-модифицированные HEK 293) со сроком наблюдения 12 суток. Методы исследования биосовместимости: светооптическая микроскопия для изучения морфологии клеточной культуры, а также выполнение оценки цитотоксического влияния испытываемых материалов при помощи МТТ-теста. Все образцы гелей были стерилизованы методом лучевой стерилизации.