

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0217U000857

Державний реєстраційний номер: 0113U000141

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-03-2017

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Вивчення впливу голодування за аргініном на білки та функції цитоскелету у клітинах пухлин

Початок етапу: 01.2015

Закінчення етапу: 12.2015

Вид звітнього документа: Проміжний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут біології клітини НАН України

Код за ЄДРПОУ: 25255758

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління: Президія національної академії наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 0322 61 21 63, 0322 61 21 08

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія наук

Код за ЄДРПОУ: 02033333

Місцезнаходження: вул. Володимирська, 54, м. Київ, Київ, 01601, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: (044) 234-32-43

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6541030

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 347.336
--

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Дослідження молекулярних механізмів відповіді злоякісних клітин на дію ензимотерапії на основі голодування за аргініном

Назва роботи англійською:

The study of molecular mechanisms in response of tumor cells to the action of enzymotherapy based on starvation for arginine

Реферат українською:

У відділі сигнальних механізмів клітини проведено вивчення впливу голодування за аргініном на білки та функції цитоскелету у клітинах пухлин. Дослідження організації цитоскелету та показників рухливості у клітинах людських меланом (SK-Mel 28 і WM793) та гліом (U251, U87) при голодуванні за аргініном виявили значні специфічні зміни морфології (зменшення розмірів клітин, зміна форми ламелоподій, відсутність довгих філоподій, втрата інтенсивного забарвлення актину на апікальних кінцях клітин) та реорганізацію актинових мікрофіламентів (відображається у зниженні інтенсивності флуоресценції F-актину, яка пов'язана зі зниженням рівня полімеризації актину), що викликають значне зниження міграції та інвазивності пухлинних клітин. Голодування пухлинних клітин за аргініном також приводить до деполімеризації тубуліну, основного компонента мікротрубочок - структурного елемента цитоскелету. Зміна досліджуваних показників рухливості та цитоскелетної організації пухлинних клітин є залежною саме від відсутності аргініну, оскільки за відсутності лізину таких змін не відзначено. Проаналізовано вплив дефіциту аргініну на активність окремих компонентів MAPK та PI3K/Akt/mTOR сигнальних шляхів. Показано, що динаміка фосфорилювання (активації) Akt1 та зміни фосфорилювання (активації) p38 MAPK у клітинах меланоми та гліоми за відсутності аргініну були схожими (кількість фосфорилюваної форми відповідних білків зростала максимально впродовж першої доби культивування в аргінін-дефіцитному середовищі). За цих же експериментальних умов виявлені зміни рівня фосфорилювання рибосомного білка S6, однак ці зміни мали специфічний характер, залежний від типу клітинної лінії. В обох клітинних культурах (гліомі U251 та меланомі WM793) рівень фосфорилювання S6 знижувався впродовж 12 год культивування у безаргініновому середовищі. Однак, якщо в лінії U251 кількість фосфорилюваної форми білка S6 залишалася на мінімальному рівні впродовж всього експерименту, то в клітинах меланоми WM793 виявили повторну активацію S6 на 24 год. Специфіка клітинної лінії проявлялась і на рівні фосфорилювання ERK1/2, який різко знижувався в клітинах гліоми, однак в клітинах меланоми він залишався незмінним. Показано, що за відсутності аргініну екзогенний донор оксиду азоту у низьких фізіологічних концентраціях (0,1 мМ) знижує здатність до відновлення клітинного росту, підсилює апоптоз, додатково знижує інвазивність та клоногенний потенціал але не рухливість клітин меланоми. Нами запропоновано, що відповідна комбінаційна терапія, яка включає аргінін-деградуючу ензимотерапію і екзогенний донор оксиду азоту, може бути використана в клініці для зменшення токсичних ефектів, пов'язаних з дефіцитом оксиду азоту в організмі.

Реферат англійською:

The study of the effect of arginine deprivation on proteins and cytoskeleton functions in tumor cells was carried out in the Department of Cell Signaling. It was revealed that cell lines of melanomas (SK-Mel 28 and WM793) and gliomas (U251, U87) in response on arginine deficiency acquire significant specific changes in morphology (reduction in cell sizes, altered form of lamellipodia, the lack of long filopodias, the loss of intensive coloring of actin in the apical ends of the cells) and the reorganization of actin microfilaments (shown by lowered fluorescence of the F-actin, which is associated with a reduction in actin polymerization), causing a significant drop in migration and invasiveness of tumor cells. Arginine deprivation also led to tubulin depolymerization, the main component of microtubules, in investigated tumor cells. The changes of the studied parameters of the

cytoskeleton and mobility of tumor cells depended only on the lack of arginine, since in the absence of lysine such changes were not observed. The effect of arginine deficiency on the activity of the individual components of the MAPK and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways was analyzed. It was shown that the dynamics of Akt1 phosphorylation (activation) and changes of phosphorylation (activation) of p38 MAPK in the cells of melanomas and gliomas under arginine absence were similar (amount of phosphorylated form of the corresponding proteins increased the most at the first day of incubation in arginine-free medium). Under the same experimental conditions we detected changes in phosphorylation of ribosomal protein S6, but these changes had a specific pattern, depending on the type of the cell line. In both cell lines (U251 glioma and melanoma WM793) S6 phosphorylation level decreased within 12 h of arginine-free incubation. However, although the amount of the phosphorylated protein S6 in U251 cells remained minimal for the experiment, the melanoma WM793 cells displayed the reactivation of S6 on 24 hour. The level of ERK1/2 phosphorylation depended on cell line^ sharply decreased in glioma cells but largely remained unchanged in melanoma cells. It was shown that under arginine withdrawal the exogenous donor of arginine nitric oxide in low physiological concentrations (0.1 mM) reduces the ability to restore cell growth, enhances apoptosis and reduces the invasiveness and clonogenic potential, of melanoma cells, but not their motility. We suggested that the appropriate combinational therapy comprising arginine-degrading enzyme and exogenous donor of nitric oxide may be used in the clinics to reduce the toxic effects associated with deficiency of nitric oxide in the body under arginine limitation.

Індекс УДК: 577.113;577.123;547.963.3, 577.214:582.282.23:576.311.34

Коди тематичних рубрик: 31.23.29

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Стасик Олег Володимирович

Науковий ступінь: к. б. н.

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Нові підходи до протипухлинної ензимотерапії на основі голодування за аргініном; протипухлинні препарати.

Назва НТП англійською: New approaches to antitumor enzymotherapy based on starvation by arginine; anticancer drugs.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати:

Галузь застосування: Дослідження та розробки в галузі природничих наук

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Голодування за аргініном провокує значні специфічні зміни морфології та реорганізацію актинових мікрофіламентів, що викликають значне зниження міграції та інвазивності пухлинних клітин меланом (SK-Mel 28 і WM793) та гліом (U251, U87). Проаналізовано вплив дефіциту аргініну на активність окремих компонентів MAPK та PI3K/Akt/mTOR сигнальних шляхів. Динаміка фосфорилування Akt1 та зміни фосфорилування p38 MAPK у клітинах меланоми та гліоми за відсутності аргініну були схожими. Показано, що за відсутності аргініну екзогенний донор оксиду азоту у низьких фізіологічних концентраціях (0,1 мМ) знижує здатність до відновлення клітинного росту, підсилює апоптоз, знижує інвазивність та клоногенний потенціал клітин меланоми. Нами запропоновано, що відповідна комбінаційна терапія, яка включає аргінін-деградуєчу ензимотерапію і екзогенний донор оксиду азоту, може бути використана в клініці для зменшення токсичних ефектів, пов'язаних з дефіцитом оксиду азоту в організмі.

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: не визначені

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: медичні заклади

Перспективні ринки: Україна та глобальний ринок

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

ІХ. Бібліографічний опис

1. Pavlyk Yu., Rzhpetsky Yu., Jagielski A., Drozak J., •Wasik A., •Pereverzieva G., Olchowik M., •Kunz?Schugart L., Stasyk O., •Redowicz MJ. Arginine deprivation affects glioblastoma cell adhesion, invasiveness and actin cytoskeleton organization by impairment of ??actin arginylation // Amino Acids. – 2015. – V.47. P. 199–212 (IF – 3.29) 2. Stasyk O., Boretsky Yu., Gonchar M., Sibirny A. Recombinant arginine-degrading enzymes in metabolic anticancer therapy and bioanalytics //Cell Biology International. – 2015. – V.39. – Is.3. – P. 246–252 (IF – 1.933) 3. Fedorovych D., Boretsky Y., Bobak Ya., Prokopiv T., Sibirny A. Putative ferroxidases in the flavinogenic yeast Pichia guilliermondii are regulated by iron acquisition // Tsitol Genet. – 2015. –V.49(5). – P.13-19 (IF – 0,282)

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Сибірний Андрій Андрійович

Перелік осіб-виконавців

Ігуменцева Н.І.

Барська М.Л.

Бобак Я.П.

Вовк О.І.

Воробець З.Д.

Данилейченко В.В.

Карацай О.В.

Курліщук Ю.В.

Маєвська О.М.

Переверзева Г.Г.

Сенчук О.Ю.

Сибірна Н.О.

Стасик О.Г.

Чернишук С.В.

Шуваєва Г.Ю.

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Телефон

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

