

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0217U000856

Державний реєстраційний номер: 0113U000141

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-03-2017

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 2

Назва етапу: З'ясування сигнальних механізмів регуляції клітинного циклу та синтезу білка у пухлинних клітин при голодуванні за аргініном

Початок етапу: 01.2014

Закінчення етапу: 12.2014

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.): 763.21

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 проводились дослідження з метою з'ясування впливу голодування за аргініном на регуляцію клітинного циклу в клітинах, що відрізняються за рівнем чутливості до дефіциту цієї амінокислоти *in vitro*. Виявлено, що при культивуванні клітин раку товстого кишечника людини НСТ-116 та НТ29 у безаргініновому середовищі відбувається дефосфорилювання білка Rb, що призводить до зупинки проходження клітин із G1 у S-фазу клітинного циклу. Методом проточної цитометрії встановлено, що втрата здатності пухлинних клітин зупинятися у фазі G1/G0 мітотичного циклу може бути однією з причин їх підвищеної чутливості до дефіциту аргініну в середовищі. Досліджено роль MAPK сигнального шляху у відповіді пухлинних клітин на голодування за аргініном. В клітинах гліобластоми людини лінії U251MG за умов голодування за аргініном, відбувається активація стрес-активованих протеїнкіназ (ASK1, SAPK/JNK, p38 MAPK) та деактивація пропроліферативної ERK 1/2 кінази. В клітинах НСТ-116 та НТ29, за умов дефіциту аргініну, виявили активацію двох MAPK - ERK1/2 та p38/MAPK. Не виявлено чіткої кореляції між чутливістю клітин до дефіциту аргініну та динамікою активації MAPK. Нами вперше встановлено що голодування епітеліальних пухлинних клітин за аргініном індукує експресію маркерів стресу ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) таких як GRP78, GRP94, CHOP та EDEM та активацію сигнальних шляхів IRE1?-XBP1s та ATF6. Дефіцит аргініну індукує експресію генів сигнального шляху GCN2/eIF2?/ATF4, що призводить до зупинки загальної трансляції. При цьому відбувається індукція експресії генів пов'язаних із синтезом та транспортом амінокислот в клітину - ASNS та CAT-1. Блокування трансляції також відбувається за рахунок інактивації mTORC1 сигнального шляху в клітинах НСТ-116 та U251 але не у чутливої до дефіциту аргініну лінії НТ29. Отже, дефіцит аргініну в середовищі індукує метаболічний стрес, що призводить до порушень регуляції клітинного циклу та синтезу білка у пухлинних клітин. Нездатність до активації пухлинними клітинами адаптивної відповіді може бути основним механізмом підвищеної чутливості ряду пухлинних клітин до дефіциту аргініну.

Реферат англійською:

The study of the impact of arginine starvation on cell cycle regulation in cells with different sensitivity to deficiency of this amino acid was conducted in our department. It was revealed that arginine lacking led to dephosphorylation of protein Rb in human colon cancer NBT-116 and HT29 cells with an arrest in G1-S transition of the cell cycle. The use of flow cytometry allowed showing the loss of ability to arrest of tumor cells in G0 / G1 phase of cell cycle may be one from the reason for their increased sensitivity to arginine deficiency in the medium. The role of MAPK signaling in tumor cell response on arginine deficiency was investigated. Human glioblastoma cell lines U251MG under arginine starvation displayed the activation of stress-activated protein kinase (ASK1, SAPK / JNK, p38 MAPK) and deactivation of pro-proliferative ERK 1/2 kinase. HCT-116 and HT29 cells under such conditions were characterized by the activation of two MAPK - ERK1 / 2 and p38 / MAPK. No distinct correlation was found between the sensitivity of cells to arginine deficiency and dynamics of MAPK activation. We have shown for the first time that as response on arginine starvation epithelial tumor cells induced the expression of markers of endoplasmic reticulum stress (ER) such as GRP78, GRP94, CHOP and EDEM and activated the signaling pathways IRE1?-XBP1s and ATF6. Arginine deficiency induces gene expression of the signaling pathway GCN2 /

eIF2 γ / ATF4, which leads to a total stop of translation. Blocking translation also occurs due to inactivation of mTORC1 signaling pathway in cells HCT-116 and U251 but not in HT29 cell line, which is sensitive to arginine deficiency. Consequently, arginine deprivation induces metabolic stress leading to abnormality of the cell cycle regulation and protein synthesis in tumor cells. Inability of tumor cells to activate the adaptive response can be a major mechanism of hypersensitivity of certain tumor cells to arginine deficiency.

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: Вперше показано, що дефіцит аргініну індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму у пухлинних клітинах людини солідного типу. Контроль динаміки та рівня трансляції в епітелійних пухлинних клітинах, які голодують за аргініном відбувається за участі mTORC1- та GCN2/eIF2?-залежних сигнальних шляхів. Встановлено, що втрата здатності пухлинних клітин зупинятися у фазі G1/G0 клітинного циклу за умов дефіциту аргініну може бути однією з причин їхньої підвищеної чутливості до дефіциту цієї амінокислоти у моношаровій культурі. У той же час чіткої кореляції між чутливістю епітелійних пухлинних клітин різного органного походження до дефіциту аргініну та динамікою активації MAPK не виявлено. Показано, що регуляція трансляції за участі mTORC1- та GCN2/eIF2?- залежних сигнальних шляхів при відсутності аргініну визначає відмінності у рівні чутливості до нестачі аргініну між досліджуваними лініями клітин раку товстого кишечника людини.

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:

IX. Бібліографічний опис

1. Shuvayeva G., Bobak Ya., Igumentseva N., Titone R., Morani F., Stasyk O., Isidoro C. Single amino acid arginine deprivation triggers prosurvival autophagic response in ovarian carcinoma SKOV3 // BioMed Research International. – 2014. – 2014:505041. 2. Petryk N., Zhou Y.F., Sybirna K., Mucchielli M.H., Guiard B., Bao W.G, Stasyk O.V., Stasyk O.G., Krasovska O.S., Budin K., Reymond N., Imbeaud S., Coudouel S., Delacroix H., Sibirny A., Bolotin-Fukuhara M. Study of the Hap4-Like Genes Suggests That the Key Regulators of Carbon Metabolism HAP4 and Oxidative Stress Response YAP1 in Yeast Diverged from a Common Ancestor // PLoS One. – 2014. – 9(12):e112263. 3. Stiller M., Molak M., Prost S., Rabeder G., Baryshnikov G., Rosendahl W., Munzel S., Bocherens H., Grandal-d'Anglade A., Hilpert B., Germonpre M., Stasyk O., Pinhasi R., Tintori A., Rohland N., Mohandesan E., Ho Simon Y.W., Hofreiter M., Knapp M. Mitochondrial DNA diversity and evolution of the Pleistocene cave bear complex // Quaternary International. – 2014. – V.339–340. – P.224–231. 4. Denega I. O., Klymyshyn N. I., Sybirna N. O., Stasyk O. V., Stasyk O. G.. Modeling of molecular processes underlying Parkinson's disease in cells of methylotrophic yeast *Hansenula polymorpha* // Біологічні студії/Studia Biologica. – 2014. – Т. 8, № 12. – С. 5–16.

X. 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.

Деніга І.О.

Карацай О.В.

Курліщук Ю.В.

Линів Л.С.

Маєвська О.М.

Переверзева Г.Г.

Ржепецький Ю.А.

Сенчук О.Ю.

Сибірна Н.О.

Стасик О.Г.

Чень О.І.

Чернишук С.В.

Відповідальний за підготовку

облікових документів

Телефон

Реєстратор

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

