# Облікова картка НДДКР

**Державний обліковий номер:** 0216U003072

**Державний реєстраційний номер:** 0110U000694

**Відкрита**

**Дата реєстрації:** 12-01-2016

## 1. Етапи виконання

**Номер етапу:** 5

**Назва етапу:** Вивчення можливої клітинної ко-локалізації шаперону Hsp60 та кіназ АКТ і p70S6K в динаміці розвитку стрес-індукованого ушкодження міокарду модельних тварин. Розробка робочої моделі участі молекулярного шаперону Hsp60 в регуляції апоптичних сигнальних шляхів кардіоміоцитів в PI3-кіназному шляху (через кінази АКТ і p70S6K)

**Початок етапу:** 01-2015

**Закінчення етапу:** 12-2015

**Вид звітного документа:** Остаточний звіт

## 2. Виконавець

**Назва організації:** Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

**Код ЄДРПОУ/ІПН:** 05417101

**Підпорядкованість:** Національна академія наук України

**Адреса:** 03680 Київ, вул. Заболотного, 150

**Телефон:** (044)526 11 69

**E-mail:** sidorik@imbg.org.ua

## 3. Власник результатів НДДКР (продукції)

**Назва організації:** Національна академія наук України

**Код ЄДРПОУ/ІПН:** 00019270

**Адреса:** вул. Володимирська, 54, м. Київ, Київська обл., 01030, Україна

**Підпорядкованість:** Кабінет Міністрів України

**Телефон:** 380442350981

**E-mail:** prez@nas.gov.ua

**WWW:** http://nas.gov.ua

## 4. Джерела та напрями фінансування

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

**КПКВК:** 6541030

**Напрям фінансування:** 2.1 - фундаментальні дослідження

### Джерела фінансування

**Джерело фінансування:** 7713 - кошти держбюджету

**Фактичний обсяг фінансування за звітний етап:** 939.2 тис. грн.

## 5. Науково-технічна робота

### Назва роботи (укр)

Молекулярні шаперони як універсальні регулятори стрес-індукованих сигнальних шлляхів кардіоміоцитів.

### Назва роботи (англ)

Molecular chaperon as a universal regulators of stress-indused signalling pathways cardiomyocytes

### Реферат (укр)

Великий масив даних, одержаних із досліджень in vitro та in vivo, свідчить про провідну роль апоптозу у морфогенезі розвитку серця і патофізіології серцево-судинних захворювань. Для серця характерним є нещодавно описаний унікальний тип запрограмованої загибелі клітин міокарда - так званий "перерваний або незавершений апоптоз", який характеризується активацією каспазного каскаду без видимих змін у ядрі. Серед ключових регуляторів апоптозу ідентифіковані інгібітори каспаз, фактори росту, кальцій та оксиданти, Bcl-2 сімейство білків і антистресові білки (білки теплового шоку, молекулярні шаперони). Встановлено, що коректний фолдинг білків залежить від функціонування спеціалізованого сімейства висококонсервативних антистресових білків - молекулярних шаперонів (HSPs). Гіперекспресія HSPs є потужним засобом цитопротекції, в тому числі і серцево-судинної системи. Ще одним важливим анти-апоптичним шляхом, який підтримує життєдіяльність кардіомиоцитів, є первинно асоційований з активацією інсулінових рецепторів, що запускає PI3K/PDK/AKT/mTOR/p70S6K протеїн-кіназний каскад. p70S6K кіназа є важливим регулятором швидкості та ефективності біосинтезу білків, критична при фізіологічній адаптації міокарду до стресу, при якому активується PI3K-шлях. Akt1 протеінкіназа при активації призводить до захисту міокарда від ішемії in vivo. Akt1 активується PI3K кіназой та відіграє важливу роль в забезпеченні життєдіяльності клітини - блокуючи каспази, функція яких - забезпечення програми апоптоза. Нами досліджено структурно-функціональні аспекти взаємодіїї молекулярних шаперонів Hsp60 і Hsp90 з кіназами p70S6K1 і Akt1 методами ко-імунопеципітації та пул-даун аналізу, а також зміни кількісного рівня і клітинної локалізації цих білків в серцях модельних мишей при прогресії експериментальної міокардито-подібної і ДКМ-подібної патології методами імуноблотингу та імуногістохімії. Не виявлено достовірних змін експресії Akt1 в обох випадках патології ні на рівні гену, ні на рівні білку. Однак, ми виявили суттєві і достовірні зміни в рівні фосфорилювання Akt1 в міокарді мишей на фінальній стадії прогресії індуцибельної СН (ДКМ-подібна хвороба). Вперше досліджено зміни експресії і клітинної локалізації шапероніну Hsp60 та кіназ p70S6K1, Akt1 в серцях модельних мишей при прогресії СН на індуцибельних моделях розвитку обох фаз експериментальної СН. Показано, що рівні Hsp60 були суттєво вищі на кінцевій стадії прогресії міокардиту, ніж ДКМ; для Hsp90 - навпаки, що може свідчити про відмінності участі цих шаперонів у регуляції сигналінгу кардіоміоцитів при прогресії двох фаз СН. На основі одержаних нами даних і даних літератури запропонована робоча модель залучення шапероніну Hsp60 і шаперону Hsp90 до регуляції стрес-індукованого сигналінгу кардіоміоцитів при прогресії СН шляхом формування динамічних функціональних комплексів з кіназою p70S6K1, з одного боку, і з Akt1 кіназою, з іншого, що, в свою чергу, може визначати, який тип запрограмованої клітинної загибелі буде індуковано в стресованому кардіоміоциті.

### Реферат (англ)

A large array of data obtained from studies in vitro and in vivo, indicating the leading role of apoptosis in morphogenesis of the heart and the pathophysiology of cardiovascular diseases. For the heart is typical recently described a unique type of programmed cell death infarction - the so-called "apoptosis interrupted or incomplete", characterized caspase cascade without visible changes in the kernel. Among the key regulators of apoptosis caspase inhibitors identified, growth factors, calcium and oxidants, Bcl-2 family of proteins and anti-stress proteins (heat shock proteins, molecular chaperones). Established that the correct protein folding depends on the functioning of specialized family vysokokonservatyvnyh anti-stress proteins - molecular chaperones (HSPs). HSPs overexpression is a powerful tool tsytoprotektsiyi, including the cardiovascular system. Another important anti-apoptosis pathway that supports the livelihoods kardiomyotsytiv is primarily associated with the activation of insulin receptor that triggers the PI3K / PDK / AKT / mTOR / p70S6K protein kinase cascade. p70S6K kinase is an important regulator of the speed and efficiency of biosynthesis of proteins critical in the physiological adaptation to stress infarction, in

which the activated PI3K-way. Akt1 proteinkinaza when activated causes myocardial protection from ischemia in vivo. Akt1 is activated PI3K kinazoy and plays an important role in the vital activity of cells - blocking caspase function which - providing apoptosis program. We investigated the structural and functional aspects of molecular chaperones Hsp60 vzayemodiyiyi and Hsp90 r70S6K1 of kinases Akt1 and methods of co-imunopetsypitatsiyi and pool-Down analysis and quantitative changes in the level and cellular localization of these proteins in the hearts of mice model of experimental myocarditis progression-shaped and DKM- such methods imunoblotynhu pathology and immunohistochemistry. There were no significant changes in the expression of Akt1 in both cases, no pathologies at the gene or protein level. However, we found significant and credible changes in the level of Akt1 phosphorylation in the myocardium of mice in the final stage of heart failure progression inducible (DCM-like disease). The first time the changes in expression and cellular localization of Hsp60 and shaperoninu r70S6K1 kinase, Akt1 in the heart of model mice with the progression of heart failure on inducible models of both phases of experimental heart failure. It is shown that Hsp60 levels were significantly higher in the final stage of myocarditis progression than DCM; for Hsp90 - on the contrary, which may indicate the involvement of chaperones differences in the regulation of cardiac myocytes in progression syhnalinhu two phases CH. Based on the obtained our data and literature data suggested working model to attract shaperoninu Hsp60 and chaperone Hsp90 in regulation of stress-induced syhnalinhu cardiomyocytes in progression CH by creating dynamic functional complexes of kinase p70S6K1, on the one hand, and of Akt1 kinase, on the other, that, in turn, can determine what type of programmed cell death is induced in cardiomyocytes.

**Індекс УДК:** 575.8:577.083.3;612.017.1:577.21, 577.152

**Коди тематичних рубрик НТІ:** 34.43.15

## 6. Науково-технічна продукція (НТП)

### НТП 1

**Назва продукції (укр):** Молекулярні шаперони як універсальні регулятори стрес-індукованих сигнальних шляхів кардіоміоцитів

**Назва продукції (англ):** Molecular chaperon as a universal regulators of stress-indused signalling pathways cardiomyocytes

**Очікувані результати:**

**Галузь застосування:** 73.10.1

**Опис продукції (укр):** Нами вперше досліджено зміни експресії і клітинної локалізації шапероніну Hsp60 та кіназ p70S6K1, Akt1 в серцях модельних мишей при прогресії СН на індуцибельних моделях розвитку обох фаз експериментальної СН. Показано, що рівні Hsp60 були суттєво вищі на кінцевій стадії прогресії міокардиту, ніж ДКМ; для Hsp90 - навпаки, що може свідчити про відмінності участі цих шаперонів у регуляції сигналінгу кардіоміоцитів при прогресії двох фаз СН. Вперше досліджено структурно-функціональні аспекти взаємодіїї молекулярних шаперонів Hsp60 і Hsp90 з кіназами p70S6K1 і Akt1 методами ко-імунопеципітації та пул-даун аналізу, а також зміни кількісного рівня і клітинної локалізації цих білків в серцях модельних мишей при прогресії експериментальної міокардито-подібної і ДКМ-подібної патології методами імуноблотингу та імуногістохімії. Не виявлено достовірних змін експресії Akt1 в обох випадках патології ні на рівні гену, ні на рівні білку. Однак, ми виявили суттєві і достовірні зміни в рівні фосфорилювання Akt1 в мі

**Соціально-економічна спрямованість НТП:**

**Стадія завершеності НТП:** Звіт по НДДКР

**Впровадження НТП:** Не впроваджено

**Строки впровадження:** -

**Виробник продукції:** ІМБГ НАНУ

**Споживачі продукції:** Медичні заклади, науковці

**Перспективні ринки:** Україна, світ

**Права інтелектуальної власності:** За договорами

**Форми та умови передачі продукції:** Спільні НДДКР

## 7. Бібліографічний опис

## 8. Звітна документація

**Кількість сторінок в звіті:** 62

**Мова звіту:** Українська

**Кількість файлів у звіті:** 1

## 9. Заключні відомості

### Перелік осіб-виконавців

І.В. Крупська

Бобик В.І.

Вігонтіна О.Г.

Заєць В.М.

Маркелова О.Ю.

Яковенко Л.Ф.

**Керівник організації:**

Єльська (д. б. н., акад.)

**Керівники роботи:**

Сидирик Л.Л.

**Керівник відділу реєстрації наукової діяльності УкрІНТЕІ**

Юрченко Т.А.