

Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0225U000066

Державний реєстраційний номер: 0122U001612

Відкрита

Дата реєстрації: 04-01-2025



1. Етапи виконання

Номер етапу: 3

Назва етапу: Пристосування гена *rgiA* для вивчення інших видів стрептоміцетів та криптичних генних кластерів вторинного метаболізму

Початок етапу: 01-2024

Закінчення етапу: 12-2024

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код ЄДРПОУ/ІПН: 02070987

Підпорядкованість: Міністерство освіти і науки України

Адреса: вул. Університетська, буд. 1, м. Львів, Львівська обл., 79000, Україна

Телефон: 380322616048

E-mail: zag_kan@lnu.edu.ua

WWW: <http://www.lnu.edu.ua>

3. Власник результатів НДДКР (продукції)

Назва організації: Міністерство освіти і науки України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 38621185

Адреса: проспект Берестейський, буд. 10, м. Київ, 01135, Україна

Підпорядкованість: Кабінет Міністрів України

Телефон: 380444813221

E-mail: mon@mon.gov.ua

WWW: <https://mon.gov.ua/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: 2201040

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 – кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 1680.500 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Ген фосфорибозилізомерази, *priA*, як нове знаряддя метаболічної інженерії стрептоміцетів

Назва роботи (англ)

Phosphoribosyl isomerase gene *priA* as a novel tool for metabolic engineering of streptomycetes

Реферат (укр)

Стрептоміцети продукують безліч біоактивних сполук, що використовуються як медпрепарати, ветеринарні засоби тощо. Створення нових продуцентів часто вимагає їхньої генетичної інженерії цих бактерій, а ці методи ґрунтуються на використанні антибіотиків. Ідея цієї НДР – створити такий метод генетичної інженерії, що не потребує використання антибіотиків. Цей метод запропоновано заснувати на мутації в гені фосфорибозилізомерази *priA*, що веде до нездатності стрептоміцетів, зокрема *S. albus* J1074, рости за відсутності незамінних амінокислот гістидину та триптофану. Це дасть змогу спростити усі методи генетичних маніпуляцій J1074. Нами створена низка *priA*-мутантів J1074 і показані шляхи їхнього застосування – для перенесення плазмід, великих фрагментів хромосоми, як знаряддя селективного тиску на транскрипційно мовчазні гени. Мутанти J1074 використали як господарі для гетерологічної експресії генів біосинтезу полікетидних та інших антибіотиків, що привело до відкриття нових природних сполук. Методологія, в якій *priA* використовують як селективний маркер, може бути адаптована до різних видів стрептоміцетів.

Реферат (англ)

Streptomycetes produce a lot of bioactive compounds that have found their use as medical, veterinary drugs, as well as chemicals in the other realms. Development of novel producers often requires their genetic engineering, and these methods are based on the use of antibiotics (usually for selection purposes). An idea of this research project is to develop a new method of Streptomyces genetic engineering that bypasses the use of antibiotics. It is proposed to build this methods around mutation in gene *priA* for phosphoribosyl isomerase A, which leads to inability of streptomycetes, particularly *S. albus* J1074, to grow in the absence of essential amino acids histidine and tryptophan. This would help simplify all methods of genetic manipulations of J1074. We constructed a set of *priA* mutants of J1074 and showed the ways of their use for transfer of plasmids and large fragments of the chromosome; as a tool to apply selection pressure on transcriptionally silent genes. The J1074 mutants were used as heterologous hosts to express genes for production of polyketide and other antibiotics. This led to a discovery of novel natural products. The *priA*-based methodology can be extended to the other streptomycete species given the high level of similarity of *priA* orthologs across the genus.

Індекс УДК: 577.21, 579.25, 573.6.086.83:577.18; 579.66'18, 573.6.086.835:579.8, 577.21, 579.25, 573.6.086.83:577.18 579.66'18, 573.6.086.835:579.8

Коди тематичних рубрик НТІ: 34.15.23, 34.27.21, 62.13.35, 62.09.39

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): методи селекції актиноміцетів

Назва продукції (англ): new selection methods for actinomycetes

Очікувані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Біотехнологія

Опис продукції (укр): Опрацьовано новий метод селекції актиноміцетів, що не потребує використання антибіотиків.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: 06.2025-12.2028

Виробник продукції: ЛНУ ім. І. Франка

Споживачі продукції:

Перспективні ринки:

Права інтелектуальної власності: Отримано патент

Форми та умови передачі продукції: Продаж патента, Навчання персоналу, Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

1. Shemediuk A. Properties of spontaneous rpsL mutant of *Streptomyces albus* KO-1297 / A. Shemediuk, B. Dolia, K. Ochi, V. Fedorenko, B. Ostash // *Cytol. Genet.* – 2022. – Vol. 56. – P. 31–36. Q4. doi: 10.3103/S009545272201011X
2. Tsugita A. The carbohydrate tail of landomycin A is responsible for its interaction with the repressor protein LanK / A. Tsugita, S. Uehara, T. Matsui, T. Yokoyama, I. Ostash, M. Deneka, S. Yalamanchili, C. Bennett, Y. Tanaka, B. Ostash // *FEBS J.* – 2022. – Vol. 289, №19. – P. 6038–6057. doi: 10.1111/febs.16460. Q1. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.16460>
3. Yushchuk O. Heterologous expression reveals ancient properties of Tei3 – a VanS ortholog from the teicoplanin producer *Actinoplanes teichomyceticus* / O. Yushchuk, K. Zhukrovska, B. Ostash, V. Fedorenko, F. Marinelli // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 15713. doi: 10.3390/ijms232415713. Q1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555354/>
4. Melnyk S. Genetic approaches to improve clorobiocin production in *Streptomyces roseochromogenes* NRRL 3504 / S. Melnyk, A. Stepanyshyn, O. Yushchuk, M. Mandler, I. Ostash, O. Koshla, V. Fedorenko, D. Kahne, B. Ostash // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2022. – Vol. 106, №4. – P. 1543–1556. doi: 10.1007/s00253-022-11814-4. Q1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35147743/>
5. Dolia B. Properties of multidrug-resistant mutants derived from heterologous expression chassis strain *Streptomyces albidoflavus* J1074 / B. Dolia, O. Hryhorieva, K. Sorochnytska, M. Lopatniuk, I. Ostash, VM. Tseduliak, E. Sterndorff, T. Jørgensen, T. Gren, Y. Dacyuk, T. Weber, A. Luzhetskyy, V. Fedorenko, B. Ostash // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1176. doi: 10.3390/microorganisms11051176. Q2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37317150/>
6. Tseduliak V. Mutations within gene XNR_2147 for TetR-like protein enhance lincomycin resistance and endogenous specialized metabolism of *Streptomyces albus* J1074 / V Tseduliak, B. Dolia, I. Ostash, M. Lopatniuk, T. Busche, K. Ochi, J. Kalinowski, A. Luzhetskyy, V. Fedorenko, B. Ostash // *J. Appl. Genet.* – 2023. – Vol. 64. – P. 185–195. doi: 10.1007/s13353-022-00738-4. Q3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36417169/>
7. Koshla O. Landscape of post-transcriptional tRNA modifications in *Streptomyces albidoflavus* J1074 as portrayed by mass spectrometry and genomic data mining / O. Koshla, L. Vogt, O. Rydkin, Y. Sehin, I. Ostash, M. Helm, B. Ostash // *J. Bacteriol.* – 2023. – Vol. 205. – P. e0029422. doi: 10.1128/jb.00294-22. Q1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36468867/>
8. Andreo-Vidal A. Cross-talking of pathway-specific regulators in glycopeptide antibiotics (teicoplanin and A40926) production / A. Andreo-Vidal, O. Yushchuk, F. Marinelli, E. Binda // *Antibiotics.* – 2023. – Vol. 12. – P. 641. doi: 10.3390/antibiotics12040641. Q1 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37107003/>
9. Deneka M. Insights into the biological properties of ligands and identity of operator site for LanK protein involved in landomycin production / M. Deneka, I. Ostash, S. Yalamanchili, C. Bennett, B. Ostash // *Curr. Microbiol.* – 2023. – Vol. 81. – P. 5. doi: 10.1007/s00284-023-03528-1.
10. Yushchuk O. *Actinoplanes oblitus* sp. nov., producing the glycopeptide antibiotic A477 / O. Yushchuk, E. Binda, C. Rückert-Reed, F. Berini, V. Fedorenko, J. Kalinowski, F. Marinelli // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2024. – Vol. 74. – P. e271. doi: 10.1099/ijsem.0.006225. Q1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38190227/>
11. Zhukrovska K. The impact of heterologous regulatory genes from lipodepsipeptide biosynthetic gene clusters on the

production of teicoplanin and A40926 / K. Zhukrovskaya, E. Binda, V. Fedorenko, F. Marinelli, O. Yushchuk // Antibiotics. – 2024. – Vol. 13. – P. 115. doi: 10.3390/antibiotics13020115. Q2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38391501/>

1. Dolya B. A database of sequenced Streptomyces albus J1074 genomes and uses thereof / B. Dolya, T. Busche, T. Jorgensen, K. Ochi, T. Gren, T. Weber, J. Kalinowski, A. Luzhetskyy, B. Ostash // Visn. Lviv. Univ. Ser. Biol. – 2022. – Vol. 86. – P. 26–34. [HTTPS://DOI.ORG/10.30970/VLUBS.2021.85.03](https://doi.org/10.30970/VLUBS.2021.85.03)

10. Ostash B. Recent advances in functions and biotechnological potential of pleiotropic transcriptional factor AdpA / B. Ostash // Curr. Biotechnol. – 2024. – Vol. 13, Is. 3. P. 31–139. doi: 10.2174/0122115501322358240824115255 <https://www.eurekaselect.com/article/142968>

Yushchuk O., Ostash B. Glycopeptide antibiotics: genetics, chemistry, and new screening approaches // In: “Natural products from actinomycetes”; Eds.: R.V. Rai, J.A. Bai– Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2022. – P. 411–446. ISBN: 978-981-16-6132-7 (eBook); https://doi.org/10.1007/978-981-16-6132-7_16

1. Пат. на винахід №128884 Україна, МПК (2006.01) C07K14/36. Спосіб перенесення генетичної інформації між штамми Streptomyces albidoflavus G / Багрийчук К., Осташ Б.; заявл. і власн. ЛНУ ім. І. Франка. – № а202302533, заявл. 25.05.2023 р., опубл. 14.11.2024, Бюл. № 46/2024. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1826971/>

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 63

Мова звіту: Українська

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Громико Олександр Миколайович

Осташ Ірина Степанівна (к. б. н., доц.)

Ющук Олександр Сергійович (к. б. н.)

Керівник організації:

Мельник Володимир Петрович (д. філос. н., чл-кор. НАНУ, професор)

Керівники роботи:

Осташ Богдан Омелянович (д. б. н., доц.)

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ



Юрченко Т.А.