

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ ERN1 У РЕПРОГРАМУВАННІ ЕФЕКТІВ ГІПОКСІЇ

**Олександр Мінченко, Дарія Цимбал, Олена Хіта, Дмитро Мінченко,
Юлія Вілецька, Оксана Гнатюк, Сергій Даніловський, Оксана
Ратушна**

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ, Україна
ominchenko@yahoo.com

THE ROLE OF ERN1 SIGNALING PATHWAY IN REPROGRAMMING OF HYPOXIC EFFECTS

**Oleksandr Minchenko, Dariia Tsymbal, Olena Khita, Dmytro Minchenko,
Yulia Viletska, Oksana Hnatiuk, Serhiy Danilovskyi, Oksana Ratushna**
Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;
ominchenko@yahoo.com

Activation of endoplasmic reticulum stress as well as hypoxia is tightly connected to malignant tumor growth. It was shown that ERN1 inhibition leads to significant anti-proliferative effect in glioma tumors through total reprogramming of thousands of genes related to proliferation, angiogenesis and apoptosis as well as their hypoxic regulation. We have identified a molecular mechanism of this reprogramming through interaction different transcription factors on common binding sites in promoter region of key regulatory genes. A better understanding of the mechanisms underlying ERN1-dependent genome reprogramming is very important for tumor treatment.

Динамічна адаптація організмів до різноманітних впливів і підтримання гомеостазу є надзвичайно важливими для їх життєдіяльності, а тому пізнання інтегральних молекулярних механізмів регуляції метаболізму за цих станів необхідне для в'яснення шляхів розвитку патологічних станів та розшифровки молекулярних основ порушення регуляції життєвих процесів. Добре відомо, що ключовим інтегральним регулятором практично всіх процесів життєдіяльності організмів є біологічний годинник, який контролює добові ритми і представляє собою досить складну і високоточну систему контролю метаболічних та фізіологічних процесів у різних організмів шляхом функціонального репрограмування геному. Порушення функції біологічного годинника призводить до дерегуляції циклічного характеру протікання різних метаболічних процесів в організмі та розвитку патологічних станів, у тому числі й до виникнення злоякісних пухлин, а тому пізнання молекулярних основ цих порушень є надзвичайно важливим як для профілактики та терапії різноманітних захворювань, так і для розуміння інтегральних механізмів регуляції метаболізму в цілому. З іншого боку, розвиток стресових станів різної природи може порушувати функцію біологічного годинника, що було виявлено і для стресу ендоплазматичного ретикулула,

який є не менш важливим компонентом інтегральних механізмів регуляції практично всіх процесів життєдіяльності і підтримання гомеостазу, а тому і він відіграє ключову роль у розвитку не лише метаболічних, а й онкологічних захворювань, причому досить не простими шляхами, включаючи репрограмування геному на виживання або смерть клітин. І в цих процесах задіяні всі компоненти клітини від плазматичної мембрани і ендоплазматичного ретикулула до ядра, мітохондрій та інших субклітинних структур. Важливо відмітити, що саме стрес ендоплазматичного ретикулула значною мірою забезпечує виживання пухлинних клітин і їх резистентність до дії на них хімічних сполук, що використовуються як терапевтичні агенти, а також до гіпоксії.

У зв'язку з цим, дослідження молекулярно-генетичних основ злоякісної трансформації клітин мають ґрунтуватися на глибоких знаннях про функціональну роль окремих ключових генів в інтегральних механізмах регуляції процесів життєдіяльності і підтримання гомеостазу, причому не лише тих генів, що кодують структурні та регуляторні протеїни, а й транскриптів, що не кодують протеїни, і кількість яких як у нормальних, так і пухлинних клітинах в десятки разів більша за кількість мРНК, які кодують протеїни. Саме некодуєчі макроРНК і мікроРНК, а також циркулярні РНК є надзвичайно важливими регуляторами різноманітних процесів у клітинах, у тому числі й злоякісного росту. Нами отримані унікальні дані стосовно молекулярних основ взаємодії ключових у реалізації інтегральних механізмів регуляції метаболізму на рівні промоторів генів, які містять специфічні послідовності до різних факторів транскрипції. Інколи зустрічаються гени, промоторні ділянки яких мають по два і більше сайтів зв'язування одного і того ж транскрипційного фактора, причому деякі із них із-за наявності в них певних нуклеотидних змін можуть зв'язувати по 2 і навіть три фактори транскрипції. В промоторних ділянках деяких ключових регуляторних генів нами виявлені сайти, що потенційно можуть зв'язувати як транскрипційний фактор HIF, так і XBP1, а це і є молекулярний механізм залежності гіпоксичної регуляції від стресу ендоплазматичного ретикулула. Більше того, виявлені також унікальні гени, промоторні ділянки яких містили сайти, що здатні зв'язувати і три транскрипційні фактори, зокрема HIF, XBP1 та CLOCK-ARNTL, поєднуючи на молекулярному рівні три ключові інтегральні системи регуляції метаболізму і підтримання гомеостазу: біологічний годинник, стрес ендоплазматичного ретикулула і залежність від кисню.

Таким чином, детальне вивчення інтегральних механізмів регуляції метаболізму і підтримання гомеостазу на молекулярно-генетичному рівні в нормі та за патологічних станів є надзвичайно важливим як для розуміння патогенезу різноманітних захворювань, так і для їх профілактики та лікування.