

# THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.218+616-006

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.117>

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ ЛАБОРАТОРІЇ СИГНАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ КЛІТИНИ ІНСТИТУТУ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ

Р. П. ВІНОГРАДОВА, І. Ю. ЧЕРНИШ, В. М. ДАНИЛОВА

*Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;  
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua*

*Статтю присвячено аналізу науково-практичної діяльності лабораторії сигнальних механізмів клітини Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України в контексті історії його розвитку. Наведено найважливіші результати досліджень механізмів контролю процесів проліферації, міграції й інвазії пухлинних клітин, які свідчать про важливу роль адаптерного протеїну Ruk/CIN85 у канцерогенезі. Ці дослідження є пріоритетними і можуть слугувати експериментальним базисом для розроблення фармакологічних препаратів нового покоління, мішенями для яких можуть бути ключові центри організації сигнальних мереж клітин – адаптерні й риштувальні протеїни.*

*Ключові слова: канцерогенез, адаптерні протеїни, Ruk/CIN85, сигнальні механізми клітин, процеси проліферації.*

Лабораторію як самостійну наукову структуру в межах інституту створено 2006 р. Очолює лабораторію від початку її створення і дотепер докт. біол. наук, проф. Людмила Борисівна Дробот.

Основним напрямом досліджень лабораторії є з'ясування сигнальних механізмів, залучених до узгодженого контролю процесів проліферації, диференціювання і апоптозу як нормальних, так і трансформованих клітин. Одним із основних компонентів сигнальних мереж клітин є адаптерні та риштувальні протеїни. Ці протеїни характеризуються наявністю численних протеїн-ліпідзв'язувальних доменів і мотивів, центрів для індукованої пост-трансляційної модифікації протеїнів, тоді як каталітичні домени в них зазвичай відсутні. У багатьох випадках адаптерні й риштувальні протеїни необхідні для повної активації сигнальних шляхів. Вони визначають утворення та локалізацію сигнальних комплексів і можуть сприяти проходженню або інгібуванню передачі

сигналу залежно від їх концентрації в певному компартменті, регулюючи специфічність, ефективність та амплітуду сигналювання. Таким чином, адаптерні та риштувальні протеїни полегшують збирання протеїново-протеїнових комплексів і забезпечують їх взаємодії з елементами клітинних структур, регулюючи одночасно передавання сигналу в мережі.

До таких адаптерних протеїнів належить Ruk/CIN85 (Regulator for ubiquitous kinase/CbI-interacting protein of 85 K). Завдяки своїй мультидоменній структурі Ruk/CIN85 зв'язується з низкою протеїнів-партнерів і формує мультимерні комплекси, залучені до контролю апоптозу, ендоцитозу рецепторних тирозинових кіназ, внутрішньоклітинного транспорту везикул, динамічних перебудов актинового цитоскелета, адгезивних властивостей та інвазії клітин, мітогенного сигналювання, інфікування клітин вірусом простого герпесу. Отже, наявні експериментальні дані свідчать про те, що зазначений адаптерний протеїн за-

лучений не тільки до регулювання нормального гомеостазу клітин, але й може брати участь у розвитку патологічних станів людини та тварин і, зокрема, злякисних новоутворень.

Аналіз експериментальних даних, одержаних співробітниками лабораторії за 2010–2015 рр. зроблено в статті Л. Б. Дробот, надрукованій в ювілейному виданні Інституту біохімії [1]. В цій статті ми зупинимось тільки на найвагоміших наукових досягненнях, важливих для медичної практики (діагностики).

У перший період роботи співробітниками лабораторії було продемонстровано значне підвищення експресії повнорозмірної форми адаптерного рибозомального протеїну Ruk/CIN85 із молекулярною масою 85 кДа у зразках меланом, гліобластом, аденокарцином молочної залози та матки людини. З'ясовано особливості профілю експресії множинних молекулярних форм цього протеїну в аденокарциномах грудної залози та матки людини порівняно з умовно нормальними прилеглими тканинами. Показано, що зразки нормальної тканини матки характеризуються підвищеним вмістом високомолекулярних форм цього протеїну (140 і 130 кДа), тоді як зразки пухлин матки – високим вмістом низькомолекулярних форм (40 і 30 кДа). Одержані дані щодо підвищення рівня експресії Ruk/CIN85 у пухлинах молочної залози та матки вказують на те, що ці адаптерні протеїни можуть слугувати тканинспецифічними маркерами пухлинного процесу і його прогресії, бути прогностичними факторами і потенційними мішенями для розробки фармакологічних препаратів скерованої дії [2–4].

Тому подальші дослідження співробітників лабораторії і було присвячено з'ясуванню біологічної ролі Ruk/CIN85 у канцерогенезі. З метою впливу надекспресії цих адаптерних протеїнів на біологічні властивості пухлинних клітин було одержано й охарактеризовано стабільні трансфектанти клітин аденокарциноми молочної залози людини лінії MCF-7 та молочної залози миші лінії 4T1, аденокарциноми легені людини лінії A549 і феохромоцитому щура лінії PC12 з різним рівнем експресії рекомбінантних форм досліджуваного адаптерного протеїну, субліній клітин PC12 із тетрацикліндукованою експресією повнорозмірної та середньої форм Ruk/CIN85.

Результати проведених досліджень показали, що клітини клонів аденокарциноми молочної залози лінії MCF-7 зі стабільною надекспресією Ruk/CIN85 набувають фібробластоподібної морфології, характеризуються зниженням інтенсивності росту і адгезивності, підвищеним виживанням, колонієутворювальною здатністю, рухливістю та інвазивністю, конститутивною активацією транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B, HIF-1 $\alpha$ , посиленням продукування пероксиду водню, зниженням чутливості до дії естрогенів і TNF $\alpha$ , зміною відповіді на EGF. Зроблено припущення про роль адаптерного протеїну Ruk/CIN85 в механізмах, які контролюють міграційний потенціал клітин аденокарциноми молочної залози [1].

На сьогодні переконливо показано, що канцерогенез є багатоетапним і багаторівневим процесом, в основі якого лежить системна взаємодія між численними генетичними подіями та епігенетичними порушеннями, які включають хромосомні аномалії, активацію протоонкогенів, інактивацію супресорних генів пухлин, абераційну експресію і зміну функціональної активності факторів росту, їх лігандів та низки внутрішньоклітинних ефекторних протеїнів. Накопичення незалежних мутацій та епігенетичних порушень, які ведуть до змін у регулюванні сигнальних шляхів, що контролюють проліферацію, ріст, диференціювання і запрограмовану смерть клітин, призводить до їх злякисної трансформації. Незважаючи на високий ступінь гетерогенності механізмів виникнення і прогресії злякисних новоутворень, дослідниками всього світу не припиняється пошук як нових пухлинспецифічних маркерів, так і внутрішньоклітинних мішеней для скерованого впливу на біологію пухлинних клітин.

Внаслідок великої швидкості проліферації пухлинних клітин існуюча судинна система неспроможна постачати ці клітини киснем і поживними речовинами, тому клітини в пухлинах вимушені існувати в умовах гіпоксії.

Вважається, що саме внутрішньопухлинна гіпоксія є рушійною силою в прогресуванні онкологічних захворювань, відіграючи ключову роль у процесах метастазування й ангиогенезу. На молекулярному рівні важливу роль у пристосуванні клітин до низького вмісту кисню відіграють транскрипційні фактори,

які стимулюються гіпоксією (HIF, hypoxia-inducible factors), але характер взаємодії HIF-1 із сигнальними молекулами за умов нормоксії та гіпоксії в деталях залишався невідомим. Внутрішньоклітинна гіпоксія є також одним із ключових факторів, який стимулює експресію інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1). PAI-1 є також компонентом системи активації плазміногену, що регулює біологічні властивості клітин як через механізм протеолізу, так і через непротеолітичні механізми, які запускають внутрішньоклітинне сигналювання за взаємодії з рецепторами плазматичної мембрани.

Тому подальші дослідження сигнальних мереж, залучених до регулювання експресії PAI-1 в умовах гіпоксії, гіперінсулінемії та оксидативного стресу виявили, що транскрипційний фактор HIF-1 $\alpha$  і елемент відповіді на гіпоксію (HRE) в промоторі PAI-1 опосередковують стимуляцію експресії цього гена за дії інсуліну. Крім того, було показано, що адаптерний протеїн Ruk/CIN85 посилює експресію PAI-1 завдяки модулюванню вмісту HIF-1 $\alpha$ , впливаючи на деградацію цього протеїну, пов'язану з гідроксилуванням специфічних залишків проліну в молекулі HIF-1 $\alpha$ .

Оскільки відомо, що PAI-1 і HIF-1 $\alpha$  є компонентами регуляторних мереж, залучених до розвитку онкологічних захворювань, було висловлено припущення, що посилення експресії Ruk/CIN85 сприяє злоякісному трансформуванню клітин.

На основі одержаних результатів було запропоновано модель регулювання експресії PAI-1 за дії гіпоксії, пероксиду водню та інсуліну. Встановлено, що дія всіх цих стимулів є опосередкованою сайтами відповіді на гіпоксію в промоторі PAI-1 і транскрипційним фактором HIF-1, який зв'язується з цими сайтами.

Також ідентифіковано нові сигнальні мережі, залучені до регулювання експресії антиоксидантного ензиму гемоксигенази-1 в умовах стресу. Крім того, запропоновано модель цитопротекторної та цитотоксичної дії гематопоеитичних факторів росту в нейрональних клітинах за гіпоксії та нормоксії.

В цілому, експериментальні дані, одержані співробітниками лабораторії – це вагомий внесок у розуміння взаємодії HIF-1 з іншими компонентами сигнальних мереж, а також

механізмів стабілізації HIF-1 в умовах нормоксії за дії інсуліну та активної форми кисню (АФК) на моделі інгібітора активатора плазміногену-1; механізмів посилення експресії ензиму гемоксигенази-1 в умовах клітинного стресу різного походження; функціонування сигнальних мереж, які активуються за дії гематопоеитичних факторів росту, в клітинах мозку в умовах гіпоксії та нормоксії; ролі компонентів сигнальних мереж, що беруть участь у регулюванні експресії генів, залежних від гіпоксії та в злоякісній трансформації клітин. Отже, експериментальні дані про здатність Ruk/CIN85 виявляти системні ефекти на транскрипційному рівні є повністю новими.

Таким чином, одержані дані відносно сигнальних шляхів факторів росту з нейрозахисними властивостями, які індукуються за умов гіпоксії, а також виявлення онкогенних властивостей адаптерного протеїну Ruk/CIN85 закладають теоретичний фундамент для створення фармакологічних препаратів нового покоління, спрямованих на конкретні сигнальні мішені. Експериментальні дані щодо підвищення рівня експресії Ruk/CIN85 в аденокарциномах молочної залози людей вказують на те, що зазначений адаптер може слугувати не тільки клітинспецифічним маркером пухлинного процесу і його прогресії, але й прогностичним фактором розвитку онкологічних захворювань. Численні дослідження свідчать про те, що високі рівні PAI-1 є показником несприятливого прогнозу при багатьох формах онкологічних захворювань, а також характерні для діабету другого типу і серцево-судинних захворювань. Дослідження механізмів регуляції експресії компонентів системи активації плазміногену може допомогти виявленню причин порушення їх експресії за патології [5–10].

До оригінальних і важливих результатів слід також віднести дані стосовно залучення Ruk/CIN85 у розвиток функціональних і молекулярних ознак, характерних для пухлинних стовбурових клітин.

Справа в тому, що дослідження останніх років показали наявність у злоякісних новоутвореннях різного тканинного походження популяції клітин, які виявляють властивості стовбурових клітин, про що свідчить їхня здатність до самовідтворення. Ці клітини називають пухлинними/раковими стовбурови-

ми клітинами (cancer stem cells, CSCs). Завдяки своїй відносній резистентності до опромінення і цитотоксичних препаратів вони сприяють розвитку терапевтичної резистентності та прояву рецидивів захворювання. Можна припустити, що найефективніша терапія онкологічних захворювань також має бути скерована на ланки сигнальних мереж, залучених до контролю виживання і самовідтворення пухлинних стовбурових клітин, на відміну від нормальних стовбурових клітин. У попередніх дослідженнях було встановлено, що стабільна надекспресія повнорозмірної форми Ruk/CIN85 у слабоінвазивних аденокарциномних клітинах молочної залози людини лінії MCF-7 призводить до їх малігнізації. Оскільки в літературі були повністю відсутні дані стосовно вкладу адаптерних протеїнів до контролю біологічних властивостей CSCs, в лабораторії сигнальних механізмів клітин зацікавилися питанням з'ясування ролі надекспресії цього адаптерного протеїну в розвитку функціональних і молекулярних ознак саме пухлинних стовбурових клітин.

Проведений на моделі аденокарциномних клітин молочної залози людини лінії MCF-7 зі стабільною надекспресією адаптерного протеїну Ruk/CIN85 комплекс експериментальних робіт засвідчив участь цього адаптера в розвитку таких функціональних і молекулярних ознак CSCs, як знижена проліферативна активність, формування мамосфер у детермінальному середовищі на низькоадгезивному пластику, збільшення популяції клітин CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>, резистентність до дії таких лікарських препаратів, як доксорубіцин, цисплатин, тамоксифен і етопозид; підвищення активності ензиму детоксикації ALDH та різних АТФ-касетних мембранних транспортерів.

У лабораторії створено клітинні технології, які здатні забезпечувати підтримання активності CSCs *in vitro* протягом тривалого часу. Ці технології можна рекомендувати для впровадження в практику біотехнологічних компаній з метою оцінювання ефективності новітніх протипухлинних препаратів і широкомасштабного скринингу малих молекул і бібліотек siRNA на предмет знищення пухлинних стовбурових клітин [10–12].

Встановлено також, що стабільні трансфектанти PC12/GFP-Ruk/CIN85 характеризу-

ються тенденцією до формування кластерів і клонального росту, підвищенням здатності формувати сфероїди, тобто набувають фенотипу, характерного для клітин, що ініціюють розвиток злоякісних пухлин. Оригінальними є дані стосовно того, що в клітинах PC12 з надекспресією GFP-Ruk/CIN85 повністю блокується здатність до диференціювання за нейрональним типом, тоді як клітини дикого типу в середовищі з низьким вмістом сироватки після додавання NGF формують відростки, подібні до відростків нейронів симпатичної нервової системи. Виявлені особливості поведінки клітин PC12/GFP-Ruk/CIN85 корелюють із високим вмістом транскрипційного фактора Id1 (інгібітора диференціювання) та з низьким – транскрипційного фактора MATH2/NEUROD6 порівняно з контрольними mock-трансфікованими клітинами. Крім того, надекспресія Ruk/CIN85 призводить до конструктивної активації протеїнкінази B (Akt) та до посилення активації ERK1/2 за дії NGF, посилення проліферативного потенціалу клітин PC12 в повному середовищі і зміни швидкості проліферування в присутності епідермального фактора росту в середовищі з низьким вмістом сироватки, підвищення резистентності до токсичності, зумовленої додаванням пероксиду водню.

Дослідження, проведені з метою вивчення особливостей посттрансляційної модифікації адаптерного протеїну Ruk/CIN85 шляхом його фосфорилування за дії на пухлинні клітини різноманітних регуляторних чинників та пошуку протеїнкіназ, здатних взаємодіяти з Ruk/CIN85 і модифікувати його, показали, що цей протеїн фосфорилується *in cellulo*, а рівні його фосфорилування змінюються в процесі реалізації біологічної відповіді клітин. Виявлено диференційні зміни у фосфорилуванні досліджуваного протеїну за залишками Thr, Ser, Thr в клітинах феохромоцитоми щурів лінії PC12 із тетрацикліндукованою експресією цього адаптера за індукції їх проліферації та диференціювання EGF і NGF відповідно. Встановлено, що Ser/Thr – специфічна протеїнкіназа D (PKD) зв'язується з Ruk/CIN85, також досліджено механізм їх міжмолекулярної взаємодії та виявлено центри фосфорилування. Одержані результати дозволили припустити функціональну роль комплексу Ruk/CIN85 – PKD у регулюванні міграції та інвазії клітин.

Під керівництвом Л. Б. Дробот співробітниками лабораторії було ідентифіковано нові зв'язувальні партнери Ruk/CIN85, залучені до канцерогенезу, такі як адаптерні протеїни інтерсектин, Tks4 (протеїн-організатор NADPH-оксидазного комплексу), пролілгідроксилаза 2 [1].

Як вже було відмічено раніше, проліферація, міграція й інвазія клітин знаходяться під контролем факторів росту, цитокінів та хемокінів через активацію рецепторзалежних внутрішньоклітинних сигнальних каскадів. Експериментальні дані останніх років свідчать про те, що рецепторзалежне зростання кількості внутрішньоклітинного пероксиду водню ( $H_2O_2$ ) – нового вторинного посередника – не тільки посилює і подовжує активність рецепторзалежних сигнальних каскадів, але й може регулювати біологічну відповідь клітин та розвиток низки системних патологічних станів. Ефекторними ензимами, залученими до продукування активних форм кисню (АФК) є мембранні NADPH-оксидази, або оксидази дихального вибуху, що локалізовані як на плазматичній мембрані, так і на внутрішньоклітинних мембранних структурах.

Із даних літератури відомо, що пероксидводню через окислювальну модифікацію тіолових груп у протеїнах регулює активність ключових компонентів сигнальних мереж клітин, таких як протеїнкіназа С (PKC), MAPK, PI3K, фосфотирозинові фосфатази, PTEN, рецепторні та цитоплазматичні тирозинові кінази тощо. Тобто наявні дані свідчать про те, що  $H_2O_2$ -сигналювання за своїми закономірностями і біологічною значимістю є співставним з основними парадигмами (постулатами), сформульованими для добре дослідженого механізму сигналювання – посттрансляційної модифікації клітинних протеїнів шляхом фосфорилування. Тому співробітники лабораторії під керівництвом Л.Б. Дробот поставили за мету з'ясувати роль адаптерного протеїну Ruk/CIN85 у регулюванні функціональної активності NADPH-оксидаз і внутрішньоклітинного сигналювання в пухлинних клітинах.

Внаслідок проведеної комплексної експериментальної роботи встановлено, що продукування АФК пухлинними клітинами, опосередковане функціонуванням мембранних NADPH-оксидазних комплексів, позитивно корелює з рівнем експресії адаптерного протеїну Ruk/CIN85. Із використанням прижиттєвої флуоресцентної мікроскопії продемонстровано, що вміст Ruk/CIN85 і генерування  $H_2O_2$  локалізовано у «dot»-подібних везикулярних структурах клітин аденокарциноми молочної залози людини лінії MCF-7.

Отже, результати роботи засвідчили існування регуляторного взаємозв'язку між експресією адаптерного протеїну Ruk/CIN85 у пухлинних клітинах, інтенсивністю продукування АФК і особливостями його компарменталізації, динамікою активації редоксзалежного сигналювання та біологічними відповідями пухлинних клітин. Крім того, показано, що підвищене продукування АФК в клітинах лінії MCF-7 із надекспресією цього адаптерного протеїну корелює з диференційними системними змінами експресії генів NOX. Також продемонстровано формування ендогенного комплексу Ruk/CIN85 із протеїном Tks4 та виявлено потенційне біологічне значення цієї взаємодії. Одержані дані є важливими для пошуку і ідентифікації нових редоксзалежних мішеней для розробки відповідних фармакологічних препаратів скерованої дії [9, 13–15].

Таким чином, широкомасштабні комплексні дослідження механізмів контролю процесів проліферації, міграції й інвазії пухлинних клітин, проведені в лабораторії сигнальних механізмів клітини Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, свідчать про важливу роль адаптерного протеїну Ruk/CIN85 у канцерогенезі. Вони є пріоритетними і можуть слугувати експериментальним базисом для розробки фармакологічних препаратів нового покоління, мішенями для яких можуть бути ключові центри організації сигнальних мереж клітин – адаптерні й риштувальні протеїни.

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЛАБОРАТОРИИ  
СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ  
КЛЕТКИ ИНСТИТУТА БИОХИМИИ  
ИМ. А.В. ПАЛЛАДИНА  
НАН УКРАИНЫ**

*Р. П. Виноградова, И. Ю. Черныш,  
В. М. Данилова*

Институт биохимии им. А. В. Палладина  
НАН Украины, Киев;  
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Статья посвящена анализу научно-практической деятельности лаборатории сигнальных механизмов клетки Института биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины в контексте истории его развития. Приведены наиболее важные результаты исследований механизмов контроля процессов пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток, которые свидетельствуют о важной роли адаптерного протеина Ruk/CIN85 в канцерогенезе. Эти исследования являются приоритетными и могут служить экспериментальной основой для разработки фармакологических препаратов нового поколения, мишенями для которых могут быть ключевые центры организации сигнальных систем клетки – адаптерные и скаффолдные протеины.

**Ключевые слова:** канцерогенез, адаптерные протеины, Ruk/CIN85, сигнальные механизмы клеток, процессы пролиферации.

**SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
ACTIVITY OF THE LABORATORY  
OF CELL SIGNALING MECHANISMS  
OF THE PALLADIN INSTITUTE  
OF BIOCHEMISTRY OF NAS  
OF UKRAINE**

*R. P. Vynogradova, I. Yu. Chernysh,  
V. M. Danilova*

Palladin Institute of Biochemistry, National  
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;  
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

The article is devoted to the analysis of the scientific and practical activity of the Laboratory of the signaling mechanisms of the cells of the Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, in

the context of the history of its development. The most important results of studies of the mechanisms controlling proliferation, migration and invasion of tumor cells, which testify to the important role of the Ruk/CIN85 adapter protein in carcinogenesis, are presented. These studies are a priority and can serve as an experimental basis for the development of new generation pharmacological agents, the targets for which can be key centers for the organization of signaling systems of the cell - adapter and scaffold proteins.

**Key words:** carcinogenesis, adaptive proteins, Ruk/CIN85, signaling mechanisms of cells, processes of proliferation.

**References**

1. Drobot LB. Laboratory of cell signaling. Palladin Institute of Biochemistry. National Academy of Sciences of Ukraine. Kyiv, 2015. P. 135-148.
2. Mayevska O, Shuvayeva H, Igmentseva N, Havrylov S, Basaraba O, Bobak Y, Barska M, Volod'ko N, Baranska J, Buchman V, Drobot L. Expression of adaptor protein Ruk/CIN85 isoforms in cell lines of various tissue origins and human melanoma. *Exp Oncol*. 2006; 28(4): 275-281.
3. Bobak Ya, Basaraba O, Shuvayeva G., Mayevska O, Ihumentseva N, Vynnytska B, Fedorko O, Drobot L. Study of CIN85/Ruk isoforms expression in human glioblastoma multiforme. *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska Lublin-Polonia*, 2006; LXIX(1), 38: 183-185.
4. Basaraba OI, Bobak YaP, Shuvayeva HYu, Marchenko SM, Mayevska OM, Ihumentseva N., Volodko NA, Bukhman VP, Drobot LB. Study of adapter proteins Ruk/CIN85 and CD2AP/CMS expression in human uterus tumors. *Med Chem*. 2009; 11(3): 9-12.
5. Samoylenko A, Dimova EY, Kozlova N, Drobot L, Kietzmann T. The adaptor protein Ruk/CIN85 activates plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression via hypoxia – inducible factor – 1alpha. *Thromb Hemost*. 2010; 103(5): 901-909.
6. Samoylenko AA. The role of hypoxia-inducible proteins family (HIF) in the regulation of cells physiologic responses to hypoxia. *Ukr Biokhim Zhurn*. 2010; 82(4): 5-17.

7. Samoylenko AA. Enhancement of the expression of adaptor protein Ruk/CIN85 in MCF-7 cells under the action of insulin and IGF-1. *Dopov Nac Acad Nauk Ukr.* 2011; (4): 158-162.
8. Samoylenko A, Vynnytska-Myronovska B, Byts N, Kozlova M, Basaraba O, Pasichnyk G, Palyvoda K, Bobak Y, Barska M, Mayevska O, Rzhpetsky Y, Shuvayeva H, Lyzogubov V, Usenko V, Savran V, Volodko N, Buchman V, Kietzmann T, Drobot L. Increased levels of the HER1 adaptor protein Ruk/CIN85 contribute to breast cancer malignancy. *Carcinogenesis.* 2012; 33(10): 1976-1984.
9. Drobot LB, Samoylenko AA, Vorotnikov AV, Tyurin-Kuzmin PA, Bazalii AV, Kietzmann T, Tkachuk VA, Komisarenko SV. Reactive oxygen species in signal transduction. *Ukr Biokhim Zhurn.* 2013; 85(6): 208-216.
10. Vynnytska-Myronovska B., Bobak Ya., Pasichnyk H., Igmentseva N., Samoylenko A., Drobot L. Multiple molecular forms of adaptor protein Ruk/SIN85 are specifically associated with different subcellular compartments in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells. *Ukr Biochem J.* 2014; 86(5): 103-111.
11. Samoylenko AA, Byts NV, GV Pasichnyk, Kozlova NV, Bazalii AV, Gerashchenko DS, Shandrenko SG, Vorotnikov AV, Kietzmann T, Komisarenko SV, Drobot LB. Recombinant lentivirus-mediated silencing of adaptor protein RuK/CIN85 expression influences biological responses of tumor cells. *Biotechnologia Acta.* 2013; 6(4): 182-189.
12. Pasichnyk GV, Povorozniuk OO, Gorak IR, Gerashchenko DS, Ponomarenko OV, Samoylenko AA, Byts NV, Drobot LB. Overexpression of adaptor protein Ruk1/CIN85 in human breast adenocarcinoma cell line MCF-7 is accompanied by increased chemoresistance. *Dopov Nac Acad Nauk Ukr.* 2013; (12): 149-156.
13. Bazalii AV, Samoylenko AA, Petukhov DM, Rynditch AV, Redowicz M-J, Drobot LB. Interaction between adaptor proteins Ruk/CIN85 and Tks 4 in normal and tumor cells. *Biopolym Cell.* 2014; 30(1): 33-37.
14. Bazalii AV, Pasichnyk GV, Horak IR, Komisarenko CV, Drobot LB. Transcriptional regulation of NOX genes expression in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells is modulated by adaptor protein Ruk/CIN85. *Ukr Biochem J.* 2016; 88(1): 119-125.
15. Bazalii AV, Drobot LB, Komisarenko SV. Apocynin attenuates motility and induces transition from sustained to transient EGE-dependent Akt activation in MCF-7 cells that overexpress adaptor protein Ruk/CIN85. *Biopolym Cell.* 2016; 32 (1): 21-25.

Отримано 12.07.2017