

Системы Agilent Seahorse XF в анализе метаболизма живой клетки для исследований в области раковых заболеваний



Перепрограммирование метаболизма является характерным признаком раковых заболеваний и важнейшей движущей силой всех остальных характерных признаков

Использование подверженности метаболизма для терапевтического таргетирования



Рак представляет собой многообразную совокупность заболеваний, связанных с генетическими изменениями, влияющими на нормальное функционирование клеток, и перепрограммирование метаболизма становится новой критически важной целью терапевтического воздействия. Раковые клетки в значительной степени зависят от метаболических путей в отношении образования необходимого количества энергии для многих онкогенных процессов — стремительного распространения, выживаемости, инвазии и метастаза — и перепрограммируют метаболизм для поддержания этих процессов.

В настоящее время исследователи используют множество клеточных анализов, например экспрессию генов и РНК, количественный анализ белков, проточную цитометрию и масс-спектрометрию, для лучшего понимания биологии рака. Исследование динамического характера клеточного метаболизма и того, как раковые клетки перепрограммируют свой метаболизм для адаптации и выживания с помощью *функциональных измерений в режиме реального времени*, может помочь в выявлении подверженностей метаболизма. Эти подверженности метаболизма в дальнейшем можно использовать для терапевтического таргетирования.

Системы Agilent Seahorse XF в клеточном анализе для исследований в области раковых заболеваний

Функциональные измерения в режиме реального времени

Платформа Agilent Seahorse XF осуществляет прямое *одновременное измерение окислительного фосфорилирования и гликолитической активности в живых клетках в режиме реального времени*. С помощью этой технологии можно выполнить фенотипическую оценку раковых клеток в ответ на различные субстраты и ингибиторы метаболизма.

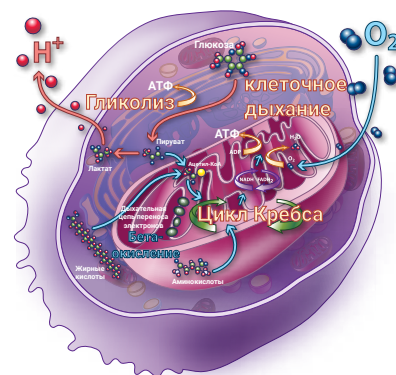


Характеристики клеточного анализа Agilent XF

- Живая клетка
- Режим реального времени
- Отсутствие меток
- Порты динамического ввода
- Одновременное измерение потребления кислорода и гликолитической активности
- Количественный анализ гликолитической активности
- Количественное измерение скорости образования АТФ

Узнайте, почему исследователи в области раковых заболеваний используют в своей работе технологию клеточного анализа Agilent XF:

- Движущие факторы метаболизма онкогенных фенотипов
- Злокачественность и пластичность раковых клеток
- Использование субстратов в микроокружении опухоли
- Восприимчивость метаболизма для идентификации лекарственно-ориентированных клеточных мишеней
- Выживаемость раковых клеток



Зависимости раковых клеток и стратегии адаптации за пределами гликолиза

Выявление изменчивостей в метаболических фенотипированиях, определяющих восприимчивость раковых клеток

Рак является метаболическим заболеванием, которое часто характеризуется эффектом Варбурга с активированием гликолиза. Однако метаболические фенотипы в значительной степени отличаются изменчивостью и могут служить критически важным прогностическим показателем распространения, восприимчивости и устойчивости к лечению рака. Клеточный анализ Agilent обеспечивает прямое измерение функционального метаболизма живой клетки, которое проливает свет на восприимчивость рака, отвечающую за прогрессирование и распространение раковых клеток.

Метаболический фенотип и восприимчивость рака в значительной степени изменчивы

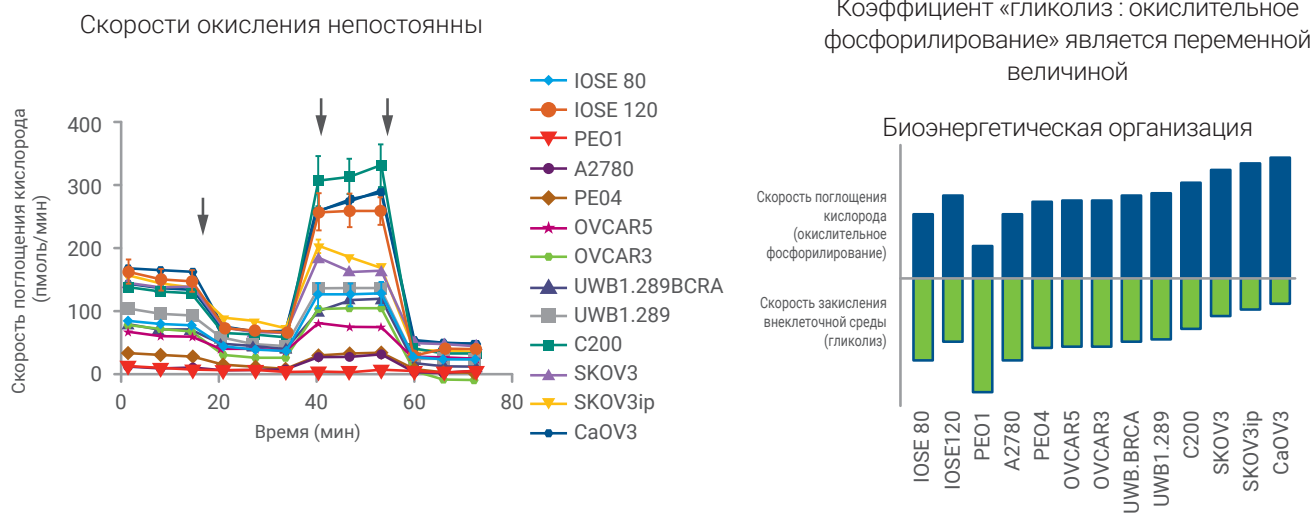


Рис. 1. Профилерование клеточной биоэнергетики 13 клеточных линий рака яичников выявило значительное биоэнергетическое многообразие. По материалам Dar, S. и др. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. Sci Rep. 2017. 7 (1): 8760.

Метаболический профиль раковых клеток отражает измененные биоэнергетические требования для поддержки распространения заболевания

Биоэнергетика связана с распространением и восприимчивостью рака

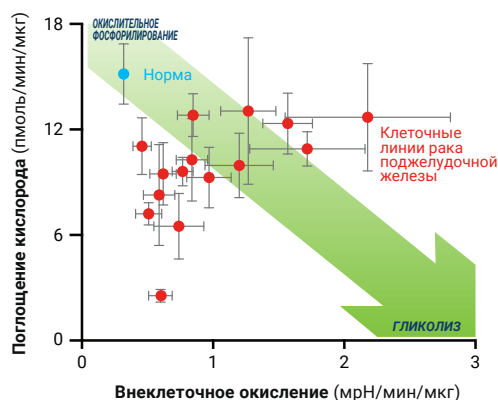


Рис. 2. Клетки рака поджелудочной железы переходят к гликолитическому фенотипу. По материалам Hardie, R. A. и др. Mitochondrial mutations and metabolic adaptation in pancreatic cancer. Cancer Metab. 2017. 5 2.

Раковые клетки отличаются динамичностью

Быстрые изменения в метаболизме являются критически важной стратегией в хеморезистентности

Распространение рака представляет собой быстрый и динамичный процесс, требующий значительного количества биохимической энергии. В результате раковые клетки отличаются измененным метаболизмом, который может опираться на оба основных метаболических пути: гликолиз или окислительное фосфорилирование — или один из них. Способность некоторых раковых клеток переключаться между путями является основной стратегией адаптации раковых клеток. Продукты для клеточного анализа Agilent обеспечивают одновременные изменения двух основных метаболических путей в живых клетках в режиме реального времени.

Раковые клетки быстро используют метаболизм для адаптации выживания в условиях пластичности метаболизма

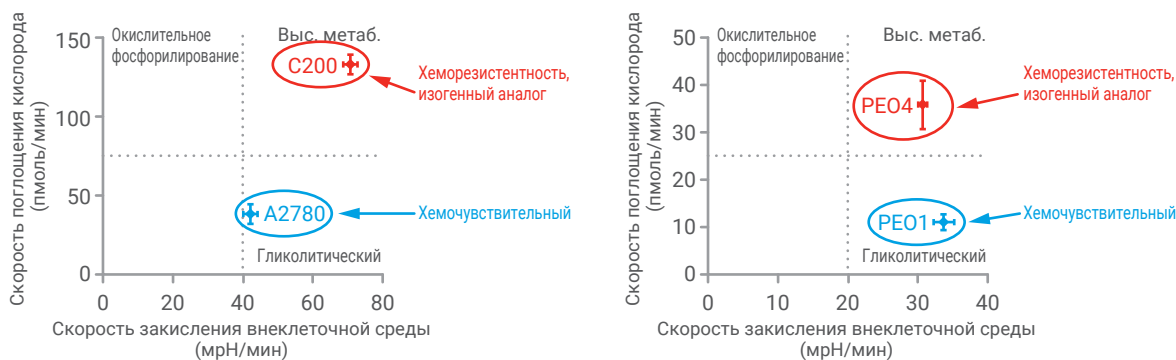


Рис. 3. Хемочувствительные клеточные линии рака яичников (A2780 и PE01) продемонстрировали гликолитический фенотип. И наоборот, их хеморезистентные изогенные аналоги (C200 и PE04) показали фенотип с высокой метаболической активностью, обладающей способностью к переключению между окислительным фосфорилированием и гликолизом (пластичностью). По материалам Dar, S. и др. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. Sci Rep. 2017. 7 (1): 8760.

Метаболическая восприимчивость может помочь выявить терапевтические мишени для хеморезистентности

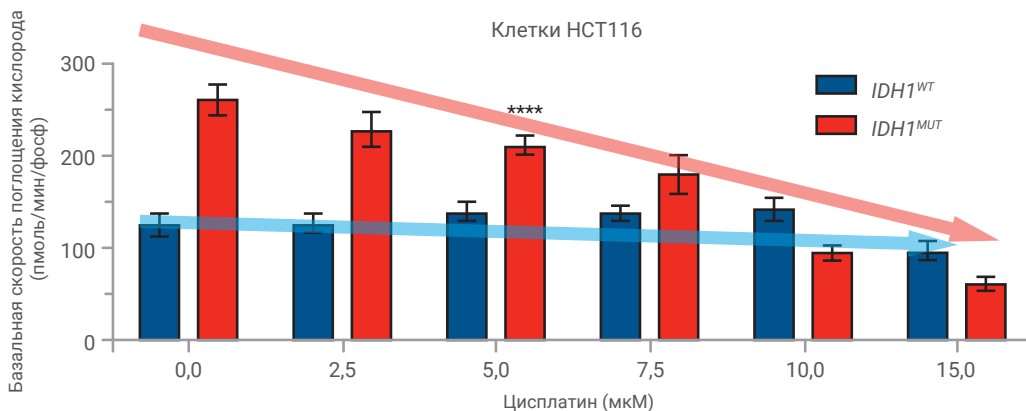


Рис. 4. Анализ с помощью Agilent Seahorse XF демонстрирует повышенную хемочувствительность цисплатина в клетках рака толстой кишки IDH1^{MUT} благодаря повышенной восприимчивости метаболизма окислительного фосфорилирования. Лечение цисплатином в клетках IDH1^{MUT} HCT116 дозозависимо снижало скорость поглощения кислорода. По материалам Khurshed, M. и др. IDH1-mutant cancer cells are sensitive to cisplatin and an IDH1-mutant inhibitor counteracts this sensitivity. FASEB J. 2018. fj201800547R.

Узнайте о зависимостях в субстратах раковых клеток

Раковые клетки могут изменять метаболизм жиров или аминокислот либо смещать баланс между анаболическими и катаболическими процессами для адаптации к условиям питания микроокружения опухоли. Эти процессы можно проанализировать непосредственно с помощью метаболических измерений.

Узнайте, каким образом технология клеточного анализа Agilent и метаболическое фенотипирование могут пролить свет на следующее:

- Клеточные зависимости, включая виды топлива и микроокружение
- Восприимчивость метаболизма для идентификации лекарственно-ориентированных клеточных мишеней
- Разработка и эффективность лекарств от рака

Технология Agilent Seahorse XF открывает потенциальные цели и механизмы действия противораковых и радиосенсибилизирующих препаратов

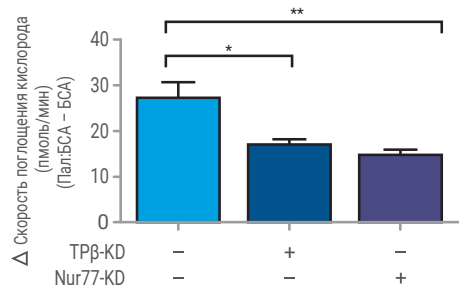


Рис. 5. Анализатор Agilent Seahorse XF выявляет критически важную роль Nur77 и TPB в адаптации клеток меланомы к окислению жирных кислот (ФАО) в условиях низкого уровня глюкозы. Адаптация ФАО способствует выживанию клеток меланомы, Nur77 рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень для меланомы. По материалам Li, X. X. и др. Nuclear Receptor Nur77 Facilitates Melanoma Cell Survival under Metabolic Stress by Protecting Fatty Acid Oxidation. Mol Cell. 2018. 69 (3): 480–492 e7.

Технология Agilent Seahorse XF дифференцирует механизмы действия двух ингибиторов приема лактата и противораковых препаратов в цельных клетках и изолированных митохондриях

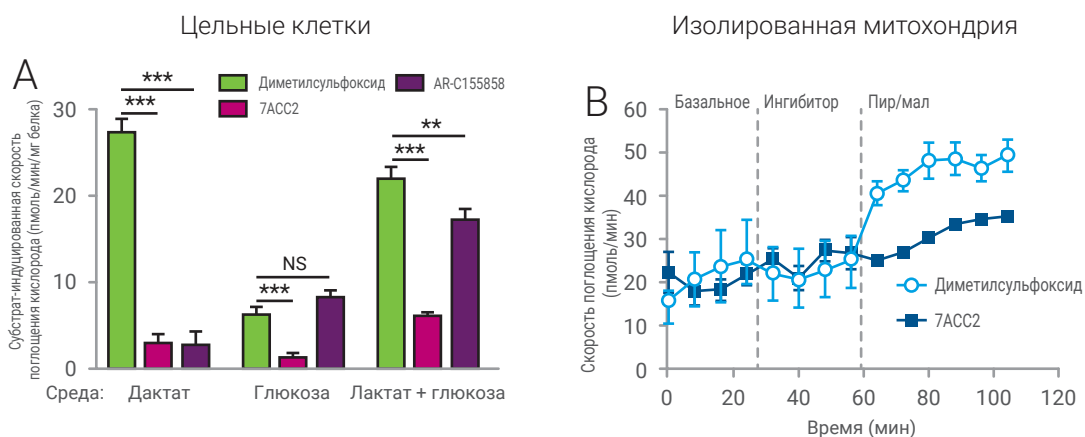
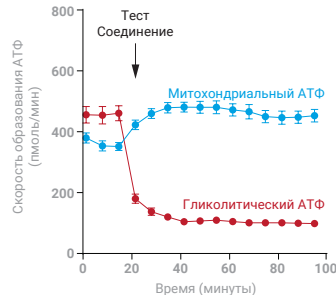
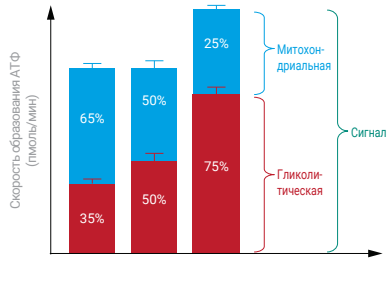


Рис. 6. Анализатор Seahorse XF впервые определил, что в отличие от ингибитора лактата AR-C155858 соединение 7ACC2 выполняет задачи блокирования использования лактата при предотвращении окислительного метаболизма глюкозы (6A, цельные клетки рака шейки матки). Используя изолированные митохондрии, анализатор Seahorse XF еще в большей степени демонстрирует, что 7ACC2 работает на ингибирование приема лактата посредством ингибирования носителя пирувата в митохондриях, что является инновационным механизмом (6B, изолированная митохондрия). По материалам Corbet, C. и др. Interruption of lactate uptake by inhibiting mitochondrial pyruvate transport unravels direct antitumor and radiosensitizing effects. Nat Commun. 2018. 9 (1): 1208.

Эталонные анализы для определения рака

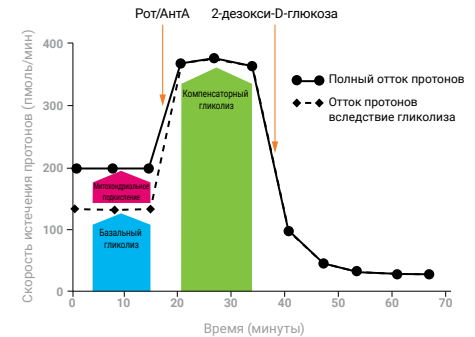
Набор для анализа скорости образования АТФ в режиме реального времени Agilent Seahorse XF

Кат. № [103592-100](#) (XF/XFe) и [103591-100](#) (XFp)



Набор для анализа гликолитической активности Agilent Seahorse XF

Кат. № [103344-100](#) (XF/XFe) и [103346-100](#) (XFp)



Откройте для себя восприимчивости, пластичность и метаболическое фенотипирование рака с одновременными измерениями окислительного фосфорилирования и гликолиза для получения развернутой картины механизмов функционирования клеток. *Теперь и количественное определение с помощью анализа гликолитической активности и анализа скорости образования АТФ в режиме реального времени Agilent Seahorse XF.*

Набор для теста на функцию митохондрий в стрессовых условиях Agilent Seahorse XF

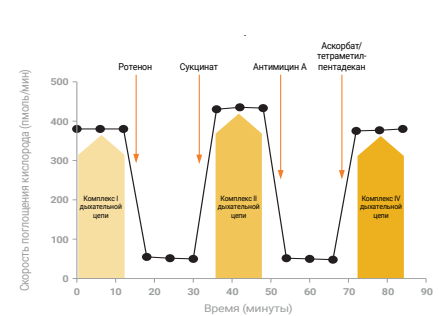
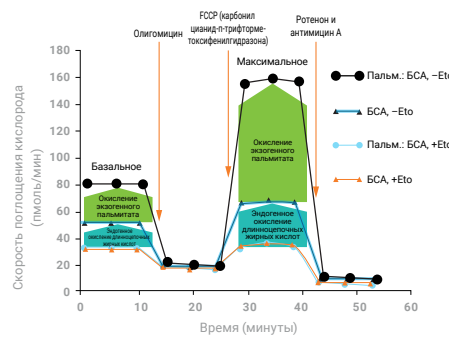
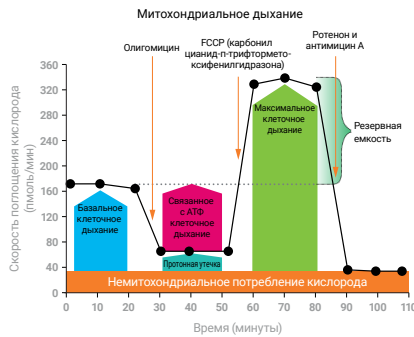
Кат. № [103015-100](#) (XF/XFe) и [103010-100](#) (XFp)

Субстрат пальмитата – БСА ФАО Agilent Seahorse XF

Кат. № [102720-100](#)

Пермеабиллизатор плазматической мембраны Agilent Seahorse XF

Кат. № [102504-100](#)



Эффективно используйте топливо и субстрат посредством набора для теста на функцию митохондрий в стрессовых условиях Agilent Seahorse XF и субстрата пальмитата – БСА ФАО.

Выполняйте такой же анализ, как в изолированной митохондрии, но без изоляции.



Анализатор Agilent Seahorse XF96

Анализ в режиме реального времени Seahorse XF дает инструменты для изучения зависимостей, онкогенов, терапевтического таргетирования и многого другого.

Моделирование микроокружения опухоли:

- Анализаторы Agilent Seahorse XFе24 и XFе96 совместимы с гипоксией камерой.
- Анализатор Seahorse XFе96 имеет функцию анализа трехмерного сфероида.

Линейка клеточного анализа Agilent

Наши лидирующие на рынке технологии клеточного анализа в режиме реального времени уже помогли исследователям расширить границы во многих областях исследований. Подробнее о нашем ассортименте решений на веб-сайте:

www.agilent.com/chem/discoverxf

База данных публикаций:

www.agilent.com/publications-database/

База данных справочных материалов по клеточному анализу:

www.agilent.com/cell-reference-database/

Вебинары:

www.agilent.com/en-us/training-events/eseminars/seahorse-xf-technology-webinars

Центры по работе с клиентами Agilent в вашей стране:

cellanalysis.support@agilent.com

Техническая поддержка по всему миру:

seahorse.support@agilent.com

Россия

+7 495 664 73 00

+7 800 500 92 27

customercare_russia@agilent.com

Европа:

Великобритания: 0500 096 7632

Германия: 0800 180 66 78

Другие страны Европы: +45 3236 9878

Только для исследовательских целей. Не для использования в диагностических процедурах.

Информация в этом документе может быть изменена без уведомления.

© Agilent Technologies, Inc., 2019
Напечатано в США 16 апреля 2019 г.
5994-0741RU