Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0821U102313

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 21-09-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лузіна Ольга Ярославівна

2. Luzina Olha Ya.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія. Біологія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 17-09-2021

Спеціальність за освітою: Біохімія

Місце роботи здобувача: Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, буд. 9, м. Київ, 01054, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 26.240.002

Повне найменування юридичної особи: Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, буд. 9, м. Київ, 01054, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, буд. 9, м. Київ, 01054, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.27.31

Тема дисертації:

1. Роль IRE1 в експресії NAMPT та залежних від нього протеїнів у клітинах гліоми

2. Role of IRE1 on the expression of NAMPT and related proteins in U87 glioma cells.

Реферат/анотація:

1. Дисертація присвячена вивченню експресії пухлинозалежних генів, дерегуляція яких спостерігається при злоякісній трансформації, а їх протеїни пов'язані з процесами проліферації, апоптозу, інвазії та метастазування. Рівень експресії цих генів, а також низки мікроРНК, здійснювали у клітинах гліоми лінії U87 за умов пригнічення функції сигнального протеїну IRE, основного сенсорно-сигнального ензиму стресу ендоплазматичного ретикулума, а також сайленсінгу мРНК NAMPT, в залежності від гіпоксії, дефіциту глюкози або глутаміну. Було показано, що у клітинах гліоми лінії U87 з пригніченою активністю протеїнкінази та ендорибонуклеази або лише ендорибонуклеази сенсорносигнального протеїну стресу ендоплазматичного ретикулума IRE1 спостерігається різке зниження рівня експресії мРНК про-проліферативного гена NAMPT у порівнянні з контрольними клітинами, що свідчить про опосередкованість цих змін саме ендорибонуклеазою IRE1. Виявлено, що пригнічення IRE1 підвищує експресію miR-182, сайти

зв'язування з якою були виявлені на 3'-кінцевій нетранслюючій послідовності мРНК NAMPT. Таким чином, було показано, що IRE1-залежна регуляція експресії мРНК NAMPT може відбуватись на пост-транскрипційному рівні за рахунок підвищення активності мікроРНК miR-182. Встановлено, що пригнічення функціональної активності сенсорносигнального протеїну IRE1 впливає на експресію більшості генів, пов'язаних з процесами проліферації, виживання та міграції у клітинах гліоми лінії U87, а за сайленсінгу мРНК NAMPT зафіксовані протилежно спрямовані зміни експресії генів. Показано, що пригнічення функціональної активності IRE1 по-різному модифікує чутливість експресії більшості досліджених генів до умов гіпоксії, а це є важливим фактором пухлинного росту. Виявлено, що блокада активності IRE1 модифікує вплив дефіциту глутаміну на рівень експресії більшості досліджених генів, що є одним з механізмів IRE-опосередкованого пригнічення проліферації клітин гліоми. Отримані дані демонструють дерегуляцію більшості онкогенів після сайленсінгу NAMPT та складність міжгенних взаємодій в умовах порушення функціональної цілісності в гліомах. Результати роботи мають практичне значення, оскільки є важливими для оцінки і прогнозування наслідків таргетної терапії з урахуванням побічних ефектів, а також ідентифікації потенційних мішеней для подальших досліджень та створення нових підходів боротьби з цим захворюванням. Ключові слова: гліома, експресія генів, пригнічення IRE1, сайленсінг NAMPT, стрес ендоплазматичного ретикулума, репрограмування геному, гіпоксія, дефіцит глутаміну.

2. The main research topic of the dissertation was to study molecular mechanisms of interactions at the level of gene expression in different types of tumors in order to improve and create new strategies to struggle against this disease. The current study aimed to investigate intergenic interactions in glioma cells by studying gene expression under conditions of silencing mRNA NAMPT and inhibition of the IRE1 signaling protein. For the first time it was shown that in U87 glioma cells with inhibited protein kinase and endoribonuclease activity or only endoribonuclease of IRE1, there is a decrease in the level of expression mRNA and protein of the pro-proliferative NAMPT in comparison with the control cells, indicating that these changes are mediated by endoribonuclease IRE1. Moreover, we found binding sites for miR-182 miRNAs on 3'-untranslated regions of NAMPT mRNA, and the level of this miR-182 increases under conditions 8 of IRE1 inhibition. Thus, IRE-dependent regulation expression of mRNA NAMPT can be performed at the post-transcriptional level by increasing miR-182 miRNA activity. It was shown that inhibition of the functional activity of IRE1 affects the expression of the most studied genes in U87 glioma cells, and silencing of NAMPT leads to opposite changes in mRNA expression. It has been shown that inhibition of IRE1 differentially modifies the effect of hypoxia, an important tumor growth factor, on the expression level of most studied genes. It was demonstrated that glutamine deprivation affected the expression of most studied genes in IRE1 dependent manner and that these changes possibly contributed to the suppression of glioma growth from cells without IRE1 signaling enzyme function. Dysregulation of most of the studied genes in glioma cells after silencing of NAMPT may be reflected by a complex of intergenic interactions in the conditions of metabolic changes in gliomas. This study provides unique insights into the molecular mechanisms of genome reprogramming in IRE1 and NAMPT knockdown glioma cells, are important for assessing and predicting the effects of targeted 9 therapy, and allow the identification of potential targets for further research and the creation of new approaches to combating the disease. Keywords: glioma, gene expression, IRE1 inhibition, silencing of NAMPT, endoplasmic reticulum stress, hypoxia, glutamine deprivation.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мінченко Олександр Григорович
2. Minchenko Oleksandr Hryhorovych

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гарманчук Людмила Василівна
2. Garmanhuk Ludmila V.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.11

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Геращенко Ганна Володимирівна

2. Gerashchenko Ganna V.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бабіч Лідія Григорівна

2. Babich Lidiia H.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Векліч Тетяна Олександрівна

2. Veklich Tetyana O.

Кваліфікація: к.б.н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Данилович Юрій Володимирович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Данилович Юрій Володимирович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.